

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.18.006

超声成像用于早期评估大鼠上皮性卵巢癌对多西他赛反应的动物实验 *

王 宁¹ 郭春霞^{2Δ} 高新茹¹ 陈晓媛¹ 彭艳侠¹ 姚 彦³

(1 西北妇女儿童医院医学超声中心 陕西 西安 710000; 2 空军第九八六医院第九门诊部 陕西 西安 710000;

3 空军第九八六医院检验病理科 陕西 西安 710054)

摘要 目的: 探究超声成像用于早期评估大鼠上皮性卵巢癌对多西他赛反应的可行性。**方法:** 采用 7,12- 二甲基苯并 [a] 蒽, 在 Sprague Dawley 大鼠中诱导原位上皮性卵巢癌(EOC)。筛选患有 EOC 的大鼠, 在第 0 天使用多西他赛(DXT)治疗。在第 0 天, 第 3 天, 第 7 天, 第 14 天和第 21 天应用 CEUS 评估治疗的早期反应。在第 21 天, 治疗的肿瘤类型根据其大小的变化分为敏感和不敏感组, 并进行组织病理学分析。**结果:** 第 3 天以来上升时间(RT)、峰值强度(PI)、曲线下面积(AUC)的百分比变化与第 14 天肿瘤大小均存在显著差异($P<0.05$)。在治疗的早期阶段(第 3 天), RT 与 PI 组合的百分比变化的灵敏度和特异性分别为 100 % 和 100 %, 使用 RT 与 PI 减少 17.59 % 的临界值。从第 7 天开始, 敏感组与不敏感组相比, 血管生成的定量指数百分比变化有显著差异($P<0.05$)。RT、PI 和 AUC 的百分比变化与肿瘤大小和血管生成的变化百分比呈正相关, 与坏死变化的百分比呈负相关($P<0.05$)。**结论:** CEUS 参数在检测肿瘤组织病理学反应方面优于成像肿瘤大小, 其在早期评估 EOC 中对 DXT 的反应具有显著优势, 而在临床中, CEUS 参数检测可能有助于在 EOC 进展或治疗过程中, 更快地评估并调整无反应者的治疗方案, 并改善其预后, 因此在具有重要应用价值。

关键词: 超声成像; 上皮性卵巢癌; 多西他赛; 早期评估

中图分类号: R-33; R737.31; R445.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2022)18-3434-06

Ultrasound Imaging is Used in Animal Experiments to Assess the Response of Rat Epithelial Ovarian Cancer to Docetaxel at an Early Stage*

WANG Ning¹, GUO Chun-xia^{2Δ}, GAO Xin-ru¹, CHEN Xiao-yuan¹, PENG Yan-xia¹, YAO Yan³

(1 Medical Ultrasound Center, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710000, China;

2 The Ninth Outpatient Department of the 986th Hospital of the Air Force, Xi'an, Shaanxi, 710000, China;

3 Department of Laboratory Pathology, No. 986 Hospital of the Air Force, Xi'an, Shaanxi, 710054, China)

ABSTRACT Objective: To explore the feasibility of ultrasound imaging for early assessment of rat epithelial ovarian cancer response to docetaxel. **Methods:** Epithelial ovarian carcinoma (EOC) in situ was induced in Sprague Dawley rats using 7,12-dimethylbenzo [a]anthracene. Rats with EOC were screened and treated with docetaxel (DXT) on day 0. CEUS is applied on days 0, 3, 7, 14 and 21 to assess early response to treatment. On day 21, the tumor type treated is divided into sensitive and insensitive groups according to changes in their size, and histopathological analysis is performed. **Results:** The percentage change in rise time (RT), peak intensity (PI), and area under the curve (AUC) since day 3 was significantly different from the tumor size on day 14 ($P<0.05$). In the early stages of treatment (day 3), the sensitivity and specificity of the percentage change in the combination of RT and PI were 100 % and 100%, respectively, with a cut-off value of 17.59 % reduced with RT versus PI. From day 7 onwards, there was a significant difference in the percentage change in the quantitative index of angiogenesis in the sensitive group compared to the insensitive group($P<0.05$). Percentage changes in RT, PI, and AUC were positively correlated with the percentage change in tumor size and angiogenesis, and negatively associated with the percentage change in necrosis ($P<0.05$). **Conclusion:** CEUS parameters are superior to imaging tumor size in detecting tumor histopathological response, which has a significant advantage in early assessment of response to DXT in EOC. In the clinic, CEUS parameter detection may help to evaluate and adjust the treatment plan of non-responders more quickly and improve their prognosis in the process of EOC progression or treatment, so it has important application value in the process of EOC.

Key words: Ultrasound imaging; Epithelial ovarian cancer; Docetaxel; Early evaluation

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R737.31; R445.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)18-3434-06

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2021SF-312)

作者简介:王宁(1986-),女,本科,住院医师,研究方向:超声科,电话:17719688263, E-mail: wn17719688263@163.com

Δ 通讯作者:郭春霞(1974-),女,本科,主治医师,研究方向:妇科肿瘤方向,电话:15309237696, E-mail: wn17719688263@163.com

(收稿日期:2022-03-27 接受日期:2022-04-23)

前言

卵巢癌是全球妇科癌症死亡的主要原因^[1]。紫杉醇类联合铂类药物已成为治疗晚期上皮性卵巢癌(Epithelial tumor of the ovary, EOC)的一线化疗方案, 占所有卵巢恶性肿瘤的 85-90%^[2,3]。紫杉醇, 包括多西紫他赛(DXT), 被广泛认为是一种可行的治疗方法, 并已被证明可抑制肿瘤血管生成和细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡和抑制肿瘤生长^[4,5]。尽管可一定程度延长患者生存期, 但由于耐药或不敏感, 并非所有 EOC 患者都能以令人满意的方式对治疗作出反应^[6,7]。及早发现治疗反应将使这些无反应者受益。目前, 癌症抗原-125 检测和实体瘤反应评估标准广泛用于临床评估治疗反应^[8,9]。然而, 与潜在肿瘤功能(包括血管化和血管通透性)的变化相比, 由于治疗引起的大小变化往往出现较晚^[10]。这强调需要开发可靠的方法来预测对治疗的早期反应, 以使用可能更有效的治疗方法代替不成功的药物。

作为一种非侵入性成像方法, 超声成像(US)有助于评估肿瘤血管功能, 并越来越多地应用于动物实验和临床试验, 以预测早期肿瘤对治疗的反应^[11,12]。然而, 尚未确定定量 US 是否能够预测 EOC 中对 DXT 的早期反应, 或者 US 参数与肿瘤大

小或组织病理学变化之间是否存在关联。因此, 本研究旨在通过评估这些参数与肿瘤大小、血管内皮生长因子(VEGF)水平、肿瘤密度(MVD)和微血管的关系, 研究定量 US 参数是否可用于确定诱导大鼠 EOC 对 DXT 的早期治疗反应。

1 材料与方法

1.1 肿瘤模型和分组

共 160 只雌性 Sprague-Dawley 大鼠(8 周龄, 150-200 g; 上海实验动物研究中心)接受手术建立原位大鼠 EOC, 喂食无菌水和食物, 并在受控温度($25 \pm 1^\circ\text{C}$)和相对湿度(40-60%)条件下饲养, 光照周期为 12/12 h。诱导 EOC 的手术程序和方案参考 Yuan 等人相关研究进行^[13]。

其中 24 只大鼠随机分配到治疗组 and 对照组。参考 Ghassemi^[14]等研究, 治疗组中的大鼠在第 0 天接受 12 mg/kg DXT, 所有大鼠在治疗后第 0、3、7、14 和 21 天接受 CEUS 扫描。

在 DXT 治疗后第 21 天, 将患有 EOCs 的大鼠分为敏感组(肿瘤大小减小或不变)和不敏感组(肿瘤大小增加)^[15]。比较三组间不同时间点(第 3、7、14 和 21 天)的 CEUS 参数和肿瘤大小。不同组和不同时间点用 EOC 处死的大鼠数量见表 1。

表 1 治疗后不同组和不同时间点上的上皮性卵巢癌大鼠数量[N 存活数(NEOC 处死数)]

Table 1 Number of epithelial ovarian cancer rats in different groups and at different time points after treatment[Nsurvivors (Ndeaths by EOC)]

Groups	Day 0	Day 3	Day 7	Day 14	Day 21
Treatment group	56	-	-	-	-
Sensitive group	35(0)	35(8)	27(8)	19(10)	9(9)
Insensitive group	21(0)	21(4)	17(6)	11(5)	6(6)
Control group	45(10)	35(8)	27(9)	18(10)	8(8)

1.2 超声影像定量评价

大鼠麻醉方式采用小动物麻醉机, 并以 2.5% 异氟烷气体(2 L/min)进行麻醉。大鼠平卧位固定于 37°C 恒温板上, 裸露卵巢部位皮肤, 表面涂以适量耦合剂, 支架固定探头于其上方, 探头位置和超声参数在整个实验过程中保持恒定。超声参数为: 探头中心频率 14 MHz, 功率 30%, 增益 30 dB, 机械指数 0.08, 深度 1 cm, 显示动态范围 65 dB。首先在二维模式下观察卵巢形态并测量卵巢大小, 调整探头位置将卵巢图像置于图像中央, 随后进入造影模式, 推注造影剂并记录动态图像。探头位置和超声参数在整个实验过程中保持恒定。

1.3 超声成像处理和分析

将采集的图像导入 EchoPAC 工作站(GE 超声), 感兴趣区域(ROI)定义为整个卵巢, 采用内置软件(Q-analys)自动获取各个时间点的时间-强度曲线(time intensity curve, TIC), 离线分析每组超声图像, 利用 QLAB 图像处理软件进行 CEUS 定量分析, 分别手动勾选择 LDRWWIWO 曲线拟合公式, 得到以下参数: 上升时间(RT): 自造影剂开始出现到灌注峰值的时间; 峰值强度(PI): 造影到达灌注峰值时的信号强度(Signal Intensity, 以 dB 值表示)。

1.4 组织病理学和免疫组织化学(IHC)分析

在每个时间点完成 MRI 扫描后进行验证, 取出一只大鼠卵巢并固定进行苏木精和伊红染色, 以评估组织病理学和肿瘤

坏死, 进行 VEGF 和 CD31 的 IHC 染色以研究 VEGF 和 MVD 的表达。随机选择总共三个高倍视野(放大倍数, $\times 200$), 并使用 Image-Pro Plus 6.0 成像软件对肿瘤坏死率进行半定量分析。肿瘤坏死率 = 坏死面积 / 野区 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

本研究中数据全部采用使用 SPASS 22.0 版(IBM)进行处理; 计量资料采用 "均数 $\pm$ 标准差" ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间数据分析采用单因素方差分析, 每两组间比较采用 t 检验。Spearman 相关分析用于分析相关性。 $P < 0.05$ 为表明有统计学意义的差异。

2 结果

2.1 DXT 治疗后大鼠 EOC 的肿瘤大小变化

如表 2 所示, 在第 0、3 和 7 天, 三组 EOC 的平均肿瘤大小差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。DXT 给药后第 14 天起, 与不敏感组和对照组相比, 敏感组的肿瘤大小显著减小($P < 0.05$)。

如表 3 所示, 第 3 天三组肿瘤大小的百分比变化差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。第 7 天, 敏感组与不敏感组相比差异不具有统计学意义($P > 0.05$), 但敏感组与对照组相比有显著性下降($P < 0.05$)。在第 14 天和第 21 天, 敏感组和不敏感组或对照组之间存在显著差异($P < 0.05$)。然而, 不敏感组和对照组之间差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 DXT 对大鼠 EOC 肿瘤大小的影响肿瘤大小(MRI 法)

Table 2 Effect of DXT on tumor size of EOC in rats tumor size (MRI method)

Groups	Day 0	Day 3	Day 7	Day 14	Day 21
Sensitive group	24.17± 5.36	24.11± 5.40	23.66± 4.72	19.83± 3.94*	17.10± 3.73*#
Insensitive group	25.01± 5.52	24.87± 4.08	24.96± 3.59	25.13± 4.14	25.20± 4.01
Control group	26.08± 5.14	25.73± 5.06	26.94± 4.51	29.12± 3.18	30.07± 3.06

Note: compared with the control group, * $P<0.05$; compared with the insensitive group, # $P<0.05$.

表 3 不同时间点肿瘤大小的变化率(%)

Table 3 Change rate of tumor size at different time points (%)

Groups	Day 3	Day 7	Day 14	Day 21
Sensitive group	-2.17± 5.35	-4.82± 5.14*	-10.90± 3.05*#	-30.46± 3.05*#
Insensitive group	4.09± 6.69	5.53± 4.77	5.44± 2.95	20.58± 4.24
Control group	8.53± 4.33	14.77± 5.63	22.41± 8.26	37.49± 9.64

Note: compared with the control group, * $P<0.05$; compared with the insensitive group, # $P<0.05$.

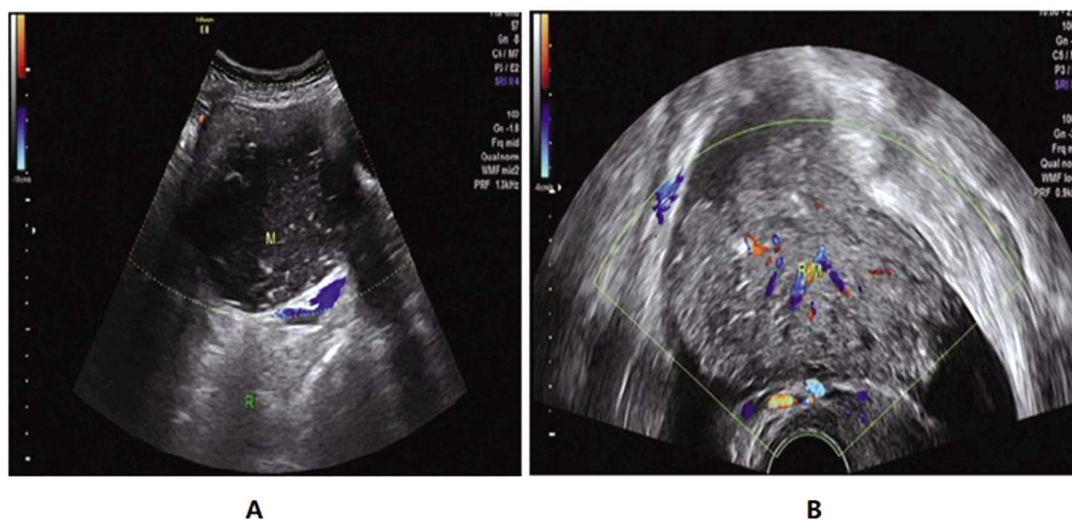


图 1 敏感组(B)和不敏感组(A)的代表性 CEUS 图像

Fig.1 Representative CEUS images of the sensitive group (B) and the insensitive group (A)

2.2 DXT 治疗后大鼠 EOC 的 CEUS 参数变化

第 0、3、7 天,三组 EOC 的 CEUS 参数(RT、PI 和 AUC)比较差异不具有统计学意义($P>0.05$)。在第 14 天和第 21 天,与对照组相比,除不敏感组的 RT、PI 和 AUC 外,所有配对比较均存在显著差异($P<0.05$)。

在第 3、7、14 和 21 天,除了不敏感组与对照组的比较外,CEUS 参数(RT、PI 和 AUC)的百分比变化之间的成对比较存在显著差异($P<0.05$)。

2.3 有效的 DXT 治疗可降低大鼠 EOC 中的 MVD 和 VEGF 表达

第 7、14、21 天,三组间 MVD 和 VEGF 表达水平或 MVD 和 VEGF 表达水平变化百分比有显著性差异($P<0.05$),不敏感组与对照组比较差异不具有统计学意义($P>0.05$)。

2.4 DXT 治疗后大鼠 EOC 中的肿瘤坏死

如表 6 所示,在第 3 天和第 7 天,三组之间的肿瘤坏死或坏死率变化百分比差异不具有统计学意义($P>0.05$)。在第 14 天和第 21 天,敏感组和不敏感组或对照组之间观察到显著差异($P<0.05$),但不敏感组和对照组之间没有显著差异($P>0.05$)。

2.5 相关性分析

如表 7 所示,RT 的百分比变化与肿瘤大小、MVD 和 VEGF 表达水平的百分比变化呈中度正相关,与肿瘤坏死率的百分比变化呈中度负相关($P<0.01$)。PI 的百分比变化与肿瘤大小和 MVD 的百分比变化呈中度正相关,与 VEGF 表达水平变化百分比呈弱正相关,与肿瘤坏死率变化百分比呈中度负相关($P<0.01$)。AUC 与肿瘤大小变化百分比呈弱正相关,与 MVD 和 VEGF 表达水平变化百分比呈中度正相关,与肿瘤坏死率变化百分比呈弱负相关($P<0.01$)。

3 讨论

DXT 是一种常用于治疗 EOC 的化疗药物,其显著的抗肿瘤机制之一与其对血管生成的抑制作用有关^[6,17]。先前对乳腺癌、宫颈癌、脊柱癌和其他癌症类型的研究表明,CEUS 参数可能能够在肿瘤大小发生变化之前检测到治疗反应^[18,19]。Brloznic 等人^[20]证明 CEUS 可以检测卵巢癌异种移植瘤中对磷酸肌醇 3-激酶/哺乳动物雷帕霉素靶点抑制的细胞和血管反应。在本研究中,CEUS 用于分析诱导大鼠 EOC 对 DXT 的早期治疗反应。

表 4 超声造影参数在不同时间点的变化(%)
Table 4 Changes of CEcontrast parameters at different time points (%)

Time	Groups	Δ %RT	Δ %PI	Δ %AUC
Day 3	Sensitive group	-20.55± 2.40 ^{**}	-22.44± 5.65 ^{**}	-17.83± 4.28 ^{**}
	Insensitive group	-3.28± 4.28	-0.51± 5.50	-1.56± 2.55
	Control group	6.75± 1.70	9.06± 7.42	5.08± 3.61
Day 7	Sensitive group	-29.19± 1.92 ^{**}	-23.39± 4.04 ^{**}	-29.11± 1.93 ^{**}
	Insensitive group	-1.56± 4.53	-5.57± 3.57	-2.93± 5.64
	Control group	9.87± 1.55	9.51± 17.05	7.40± 3.31
Day 14	Sensitive group	-34.04± 3.05 ^{**}	-32.88± 5.36 ^{**}	-33.32± 5.71 ^{**}
	Insensitive group	1.80± 5.46	-2.73± 5.81	-1.65± 4.35
	Control group	13.05± 1.19	15.89± 7.15	12.47± 4.68
Day 21	Sensitive group	-33.80± 4.44 ^{**}	-32.85± 7.27 ^{**}	-33.17± 6.47 ^{**}
	Insensitive group	3.48± 6.44	4.48± 9.93	0.34± 8.70
	Control group	15.14± 1.26	18.92± 8.36	11.32± 4.62

Note: compared with the control group, * $P<0.05$; compared with the insensitive group, [#] $P<0.05$.表 5 不同时间点的 MVD 和 VEGF 表达水平的变化(%)
Table 5 Changes in MVD and VEGF expression levels at different time points (%)

Time	Groups	Δ %MVD	Δ %VEGF
Day 3	Sensitive group	-7.70± 6.73	-16.62± 15.82
	Insensitive group	-0.32± 2.54	-2.03± 9.97
	Control group	4.09± 9.21	5.99± 30.07
Day 7	Sensitive group	-25.82± 4.03 ^{**}	-36.59± 11.00 ^{**}
	Insensitive group	-1.03± 7.66	-3.08± 2.42
	Control group	9.27± 9.89	13.76± 13.79
Day 14	Sensitive group	-26.34± 4.10 ^{**}	-39.84± 7.50 ^{**}
	Insensitive group	-4.64± 2.66	-1.76± 8.33
	Control group	12.87± 9.41	17.71± 17.87
Day 21	Sensitive group	-30.84± 5.05 ^{**}	-40.20± 9.88 ^{**}
	Insensitive group	-1.27± 3.35	-3.13± 5.18
	Control group	17.02± 8.64	17.93± 15.32

Note: compared with the control group, * $P<0.05$; compared with the insensitive group, [#] $P<0.05$.表 6 不同时间点肿瘤坏死的变化(%)
Table 6 Changes in tumor necrosis at different time points (%)

Groups	Day 3	Day 7	Day 14	Day 21
Sensitive group	75.98± 36.30	90.21± 24.05	177.58± 45.00 ^{**}	274.26± 20.62 ^{**}
Insensitive group	12.95± 21.83	27.81± 15.42	43.67± 10.47	48.78± 20.09
Control group	16.46± 24.71	22.60± 16.04	29.81± 16.18	40.80± 19.99

Note: compared with the control group, * $P<0.05$; compared with the insensitive group, [#] $P<0.05$.

本研究表明,在第 3 天和第 21 天之间,与不敏感组和对照组相比,DXT 敏感组的 RT、PI 和 AUC 变化百分比显著增加。然而,直到第 14 天或 21 天才观察到这些参数本身的差异。在治疗过程的早期(第 3 天),RT 与 PI 组合的百分比变化的敏感

性和特异性均为 100 %(可用于检测对 DXT 的反应),使用 RT 和 PI 减少 17.59 %的截止值,说明:与单独的 CEUS 参数相比,CEUS 参数的百分比变化在检测个体动物对化疗药物的肿瘤反应方面更有效,因此可作为监测肿瘤对化疗反应和确定个体

化治疗方法的可靠生物标志物。

表 7 相关性分析
Table 7 Correlation analysis

Tumor characteristics	Δ %RT		Δ %PI		Δ %AUC	
	r	P	r	P	r	P
Δ %diameter	0.735	<0.001	0.589	<0.001	0.410	<0.001
Δ %MVD	0.748	<0.001	0.450	0.001	0.638	<0.001
Δ %VEGF	0.728	<0.001	0.386	0.005	0.639	<0.001
Δ %percentage of necrosis	-0.554	<0.001	-0.524	<0.001	-0.411	0.001

根据 RECIST 等指南改变肿瘤大小是评估肿瘤对化疗反应的最常用方法^[21,22]。在本研究中,使用 MRI 观察到的肿瘤大小变化百分比在 DXT 敏感组中显著高于从第 7 天开始的不敏感组和从第 14 天开始的对照组。然而,肿瘤大小及其百分比变化都没有达到完美的结果,即在第 21 天监测 EOC 对 DXT 的反应的灵敏度和特异性均为 100%。说明:与肿瘤大小的百分比变化相比,RT、PI 和 AUC 的百分比变化更有效和更快地反映了 DXT 治疗的功效,此外,CEUS 参数(RT、PI 和 AUC)在早期检测 EOC 对 DXT 化疗的反应方面优于成像肿瘤大小。

研究显示:血管生成对于实体瘤类型的生存和持续生长至关重要,MVD 已被接受为血管生成的标准指标,它受到促血管生成和抗内皮生长因子的严格调节^[23,24]。VEGF 是最必要的促血管生成生长因子之一,血管生成过程中是必不可少的^[25-27]。在本研究中:治疗第 3 天,治疗组分为敏感组和不敏感组,RT 和 PI 降低约 17.59%,说明:DXT 化疗通过降低 MVD 计数和 VEGF 表达水平对血管生成具有抑制作用,并且治疗引起的血流动力学变化发生在肿瘤形态变化之前。Meng 等人^[28]证明,在兔 VX2 肝肿瘤中经皮乙醇注射后,RT 和 AUC 与 MVD 呈中度正相关,而 PI 值与 MVD 无关。根据 Yuan 等人^[13]的一项研究,反映肿瘤微血管灌注和通透性的 RT 值在 VEGF189 过表达的肿瘤类型中最高,与本研究结果一致。

本研究中,组织病理学分析显示:从第 14 天起,与不敏感组和对照组相比,敏感组的坏死更为明显,这与 CEUS 参数的分析结果同时发生,但发生得较晚。本研究的结果还表明,RT、PI 和 AUC 值的变化与 MVD 和 VEGF 的变化呈正相关,说明:这些参数的动态变化可以无创地反映体内肿瘤生物标志物的表达。此外,RT、PI 和 AUC 值的百分比变化与坏死率呈正相关,说明:CEUS 参数的变化可能有助于预测肿瘤组织病理学反应并监测 DXT 治疗的有效性。然而,本研究也有局限性。例如,CEUS 和血管生成均未进行区域分析,肿瘤与正常组织交界处的血管变异最大,此外,血管变异可能影响了肿瘤血管生成的整体稳定性^[29,30]。

总之,本研究的结果表明,CEUS 参数在检测肿瘤组织病理学反应方面优于成像肿瘤大小,其在早期评估 EOC 中对 DXT 的反应具有显著优势,而在临床中,CEUS 参数检测可能有助于在 EOC 进展或治疗过程中,更快地评估并调整无反应者的治疗方案,并改善其预后,因此在具有重要应用价值。

参考文献(References)

- [1] Pan Z, Xie X. BRCA mutations in the manifestation and treatment of ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(57): 97657-97670
- [2] Parisi A, Palluzzi E, Cortellini A, et al. First-line carboplatin/nab-paclitaxel in advanced ovarian cancer patients, after hypersensitivity reaction to solvent-based taxanes: a single-institution experience [J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(1): 158-162
- [3] 郑霞,魏莉,朱烨,等. 紫杉醇联合奈达铂新辅助治疗局部晚期宫颈癌的临床效果研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(22): 4317-4320
- [4] Liu P, Ying Q, Liu H, et al. Curcumin enhances anti-cancer efficacy of either gemcitabine or docetaxel on pancreatic cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(4): 1393-1402
- [5] 徐磊,白云丹,罗婷,等. 低剂量紫杉醇联合沙利度胺抑制小鼠 S-180 肉瘤血管生成的研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(1): 7-11
- [6] 刘雅坤,马静,王影,等. 洛铂腹腔化疗联合紫杉醇对老年中晚期卵巢癌患者免疫功能及生存的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(18): 3852-3855
- [7] Wahner Hendrickson AE, Visscher DW, Hou X, et al. CHFR and Paclitaxel Sensitivity of Ovarian Cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(23): 6043
- [8] Iannesi A, Beaumont H, Liu Y, et al. RECIST 1.1 and lesion selection: How to deal with ambiguity at baseline? [J]. *Insights Imaging*, 2021, 12(1): 36
- [9] Yang WL, Lu Z, Guo J, et al. Human epididymis protein 4 antigen-autoantibody complexes complement cancer antigen 125 for detecting early-stage ovarian cancer[J]. *Cancer*, 2020, 126(4): 725-736
- [10] Senders ML, Hernot S, Carlucci G, et al. Nanobody-Facilitated Multiparametric PET/MRI Phenotyping of Atherosclerosis [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(10): 2015-2026
- [11] Winter N, Dohrn MF, Wittlinger J, et al. Role of high-resolution ultrasound in detection and monitoring of peripheral nerve tumor burden in neurofibromatosis in children [J]. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36(10): 2427-2432
- [12] Baumler M, Gallant D, Druckmann R, et al. Ultrasound screening of ovarian cancer[J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2019, 41(3): 1
- [13] Yuan SJ, Qiao TK, Qiang JW, et al. The value of DCE-MRI in assessing histopathological and molecular biological features in induced rat epithelial ovarian carcinomas[J]. *J Ovarian Res*, 2017, 10(1): 65
- [14] Ghassami E, Varshosaz J, Jahanian-Najafabadi A, et al. Pharmacoki-

- netics and in vitro/in vivo antitumor efficacy of aptamer-targeted Ecoflex® nanoparticles for docetaxel delivery in ovarian cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 493-504
- [15] Zhou LN, Wu N, Liang Y, et al. Monitoring response to gefitinib in nude mouse tumor xenografts by (18)F-FDG microPET-CT: correlation between (18)F-FDG uptake and pathological response[J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 111
- [16] Kovač JD, Terzić M, Mirković M, et al. Endometrioid adenocarcinoma of the ovary: MRI findings with emphasis on diffusion-weighted imaging for the differentiation of ovarian tumors [J]. *Acta Radiol*, 2016, 57(6): 758-766
- [17] Nakamura KD, Tilli TM, Wanderley JL, et al. Osteopontin splice variants expression is involved on docetaxel resistance in PC3 prostate cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2): 2655-2663
- [18] Eisenbrey JR, Gabriel H, Savsani E, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in HCC diagnosis and assessment of tumor response to locoregional therapies. *Abdom Radiol (NY)* [J]. 2021, 46 (8): 3579-3595
- [19] Leng X, Huang G, Li S, et al. Correlation of breast cancer microcirculation construction with tumor stem cells (CSCs) and epithelial-mesenchymal transition (EMT) based on contrast-enhanced ultrasound (CEUS)[J]. *PLoS One*, 2021, 16(12): e0261138
- [20] Brložnik M, Boc N, Cemazar M, et al. Contrast-enhanced ultrasound for evaluation of tumor perfusion and outcome following treatment in a murine melanoma model [J]. *Bioelectrochemistry*, 2021, 142: 107932
- [21] Taniyama Y, Murakami K, Yoshida N, et al. Evaluating the effect of Neoadjuvant chemotherapy for esophageal Cancer using the RECIST system with shorter-axis measurements: a retrospective multicenter study[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1008
- [22] 范凤梅. 循环肿瘤细胞检测与 RECIST 1.1 标准在非小细胞肺癌化疗疗效的评价中相关性研究[D]. 青岛大学, 2020
- [23] Bakke KM, Grøvik E, Meltzer S, et al. Comparison of Intravoxel incoherent motion imaging and multiecho dynamic contrast-based MRI in rectal cancer[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 50(4): 1114-1124
- [24] 师志磊, 王苗, 张舒. 磁共振成像 CT 动态增强技术查看肺肿瘤血管生成的研究[J]. *实用医学影像杂志*, 2021, 22(02): 182-184
- [25] Zhang M, Liu J, Liu G, et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapy in breast cancer: Molecular pathway, potential targets, and current treatment strategies[J]. *Cancer Lett*, 2021, 520: 422-433
- [26] Leone JP, Emblem KE, Weitz M, et al. Phase II trial of carboplatin and bevacizumab in patients with breast cancer brain metastases[J]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1): 131
- [27] Liu Y, Ji X, Kang N, et al. Tumor necrosis factor α inhibition overcomes immunosuppressive M2b macrophage-induced bevacizumab resistance in triple-negative breast cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11): 993
- [28] Meng F, Zou B, Yang R, et al. The diagnostic efficiency of the perfusion-related parameters in assessing the vascular disrupting agent (CA4P) response in a rabbit VX2 liver tumor model [J]. *Acta Radiol*, 2021, 19: 2841851211032450
- [29] 李松, 王大巍, 罗宏, 等. 前交通动脉动脉瘤与大脑前动脉血管变异相关性的颅脑 CT 血管成像研究 [J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(12): 3159-3164
- [30] Sun KK, Zhao H. Vascular anatomical variation in laparoscopic right hemicolectomy[J]. *Asian J Surg*, 2020, 43(1): 9-12
- (上接第 3412 页)
- [13] Ma W, Han W, Greer PA, et al. Calpain mediates pulmonary vascular remodeling in rodent models of pulmonary hypertension, and its inhibition attenuates pathologic features of disease [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(11): 4548-4566
- [14] Rao SS, Mu Q, Zeng Y, et al. Calpain-activated mTORC2/Akt pathway mediates airway smooth muscle remodelling in asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47(2): 176-189
- [15] Hur GY, Broide DH. Genes and Pathways Regulating Decline in Lung Function and Airway Remodeling in Asthma [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2019, 11(5): 604-621
- [16] Ridolo E, Martignago I, Masieri S. Mechanisms of allergic diseases in Otorhinolaryngology[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2018, 32(1 Suppl. 1): 9-12
- [17] Ebihara T, Taniuchi I. Transcription Factors in the Development and Function of Group 2 Innate Lymphoid Cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1377
- [18] Kang JW, Lee YH, Kang MJ, et al. Synergistic mucus secretion by histamine and IL-4 through TMEM16A in airway epithelium[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 313(3): L466-L476
- [19] Robinson MJ, Prout M, Mearns H, et al. IL-4 Haploinsufficiency Specifically Impairs IgE Responses against Allergens in Mice [J]. *J Immunol*, 2017, 198(5): 1815-1822
- [20] Walford HH, Doherty TA. STAT6 and lung inflammation [J]. *JAK-STAT*, 2013, 2(4): e25301
- [21] 许江涛, 张丽娟, 谢淑莹, 等. 黄芪多糖对变应性鼻炎大鼠 Th1/Th2 免疫平衡的影响[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(11): 4
- [22] Kim HY, Jeong HJ, Kim HM. Anti-allergic and anti-inflammatory effects of the Bcl-2 inhibitor ABT-737 on experimental allergic rhinitis models[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 34-43