

Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the independent influencing factors of recurrence. **Results** operating characteristic curve (ROC) was drawn to analyze the efficiency of the above statistically different indicators on diagnosing recurrence. Results The performance status score in the recurrence group was higher than that in the non-recurrence group ($P<0.05$). The RI value of CDUS in the recurrence group was significantly lower while the PSV value was significantly higher than that in the non-recurrence group. The AT and TTP of CEUS in the recurrence group were significantly shorter than those in the non-recurrence group, and the PI was significantly higher ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that RI and PSV of CDUS and AT, TTP and PI of CEUS were independent influencing factors of recurrence ($P<0.05$). The AUCs of RI and PSV of CDUS and AT, TTP and PI of CEUS in diagnosing recurrence were 0.862, 0.738, 0.765, 0.776 and 0.727, respectively. **Conclusions** Parameters of CDUS and CEUS have a certain reference value on evaluating the risk of re-recurrence in patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer after treatment with niraparib combined with anlotinib. These can be used as auxiliary indicators for clinical judgment of the possibility of re-recurrence.

【Key words】 Color Doppler ultrasound; Contrast-enhanced ultrasound; Platinum-resistant recurrent ovarian cancer; Niraparib; Anlotinib; Re-recurrence; Diagnostic value

卵巢癌为女性生殖系统里较为常见的恶性肿瘤,在妇科恶性肿瘤中,其发病率与死亡率都处于较高水平^[1]。铂耐药复发是卵巢癌治疗过程中的棘手问题,严重影响患者的预后和生存质量^[2]。近年来,尼拉帕利(PARP 抑制剂)联合安罗替尼(抗血管生成药物)在铂耐药复发卵巢癌的治疗中展现出一定的疗效,但治疗后仍存在较高的再复发风险^[3]。因此,探寻能够诊断患者再次复发的影像学指标,对及时优化治疗方案、改善患者预后而言意义重大。超声检查凭借无创、方便快捷以及可重复性良好等特性,在卵巢癌的诊断与监测领域得到了广泛运用^[4]。彩色多普勒超声(CDUS)能够通过检测肿瘤内部的血流动力学参数,反映肿瘤血管的生成情况;超声造影(CEUS)则可利用微泡造影剂增强组织的回声信号,更清晰显示肿瘤的微循环灌注特征^[5]。已有研究表明,CDUS 和 CEUS 参数在多种实体肿瘤的疗效评估和预后诊断中具有潜在价值^[6],但在铂耐药复发卵巢癌患者接受尼拉帕利联合安罗替尼治疗后再复发的诊断方面,相关研究仍较少。本研究旨在通过分析 CDUS 和 CEUS 参数与铂耐药复发卵巢癌患者尼拉帕利联合安罗替尼治疗后再复发的关系,筛选出具有诊断价值的影像学指标,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2021 年 8 月至 2024 年 8 月我院收治的 120 例铂耐药复发卵巢癌患者的临床资料。纳入标准:①经病理确诊为卵巢癌,且为铂耐药复发^[7](完成末次含铂方案后<6 个月出现进展/复发。从治疗后开始记录复发,并对患者进行 24 个月的随访);②接受尼拉帕利联合安罗替尼治疗;③治疗前及治疗后有完整的 CDUS 和 CEUS 检查资

料;④随访资料完整;⑤所有患者预计生存时间大于 6 个月;⑥患者均耐受治疗方案,未出现需要调整药物剂量的情况。排除标准:①同时患有其他类型的恶性肿瘤;②合并严重的心、肝、肾功能不全;③妊娠或哺乳期女性。根据治疗后随访 24 个月期间是否再复发分为复发组 69 例和非复发组 51 例。本研究患者均知情同意,且经我院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 所有患者均接受甲苯磺酸尼拉帕利胶囊(厂家:再鼎医药,国药准字 H20190035)口服治疗,起始剂量为 300 mg/d;盐酸安罗替尼胶囊(厂家:正大天晴药业,国药准字 H20180003)口服,剂量为每天 12 mg,21 天为 1 个治疗周期。

1.2.2 CDUS 检测 运用 Philips EPIQ7C 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 3~5 MHz。患者仰卧,完全展露下腹部。先常规二维超声检查,查看卵巢肿瘤所处位置、大小尺寸、具体形态以及内部回声等特点。随后彩色多普勒模式观察肿瘤内部血流分布状态。选择血流信号相对丰富的区域,测量血管阻力指数(RI)与收缩期峰值流速(PSV),每个指标测量 3 次,取平均值。

1.2.3 CEUS 检查 采用 Siemens Acuson S2000 超声诊断仪,探头频率 2~5 MHz。造影剂为声诺维(SonoVue,Bracco 公司),配制成浓度为 5 mg/ml 的溶液。经肘静脉以团注方式注入 2.4 ml,之后迅速推注 5 ml 生理盐水冲管。在注射造影剂的同一时刻开启计时器,实时观测肿瘤内造影剂的灌注进程,采集动态影像,持续时长 3 分钟。利用仪器自身携带的定量分析软件,于肿瘤实质部位选定感兴趣区(ROI),绘制时间-强度曲线(TIC),从而获取造影剂抵达肿瘤的时间(AT)、达到峰值的时间(TTP)以及峰值强度(PI)。

1.2.4 体能状态评分 采用东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分进行评价^[8]:0 分:活动能力

【基金项目】黑龙江省卫生健康委科研项目(编号:20220505011150)

【通讯作者】陈熙欢

完全正常,与起病前活动能力无任何差异;1分:能自由走动及从事轻体力活动,包括一般家务或办公室工作,但不能从事较重的体力活动;2分:能自由走动及生活自理,但已丧失工作能力,日间不少于50%时间可以起床活动;3分:生活仅能部分自理,日间一半以上时间卧床或坐轮椅;4分:卧床不起,生活不能自理。5分:死亡。

1.3 统计学方法 采用 SPSS Statistics 26.0 分析数据。符合正态分布的变量以均数±标准差表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。分类资料采用例数(%)表示。根据数据特性,组间率的差异分析选用

卡方检验或 Fisher 精确概率法。为探索治疗后复发的独立影响因素,构建多因素 Logistic 回归模型,基于筛选出的具有统计学意义的指标,绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC),评估其对复发的诊断效能。所有统计检验均设定为双侧检验,显著性水准定义为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 复发组体能状态评分高于非复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。其余指标两组差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

| 指标 | 复发组(n=69) | 非复发组(n=51) | 统计量 | P |
|------------|---|-----------------------------------|-----------------|-------|
| 年龄(岁) | 56.32±6.54 | 55.89±7.01 | <i>t</i> =0.345 | 0.730 |
| 病理类型[n(%)] | 浆液性 52(75.36) 黏液性 10(14.49) 其他 7(10.14) | 38(74.51) 7(13.73) 6(11.76) | χ^2 =0.086 | 0.958 |
| 铂耐药间隔时间(月) | 3.21±0.89 | 3.35±0.92 | <i>t</i> =0.840 | 0.403 |
| 治疗周期数(个) | 4.56±1.23 | 4.89±1.02 | <i>t</i> =1.560 | 0.122 |
| 体能状态评分 | 2.24±0.48 | 1.99±0.37 | <i>t</i> =3.099 | 0.002 |
| 存在并发症 | 28(40.58) | 13(25.49) | χ^2 =2.969 | 0.085 |

2.2 CDUS 和 CEUS 参数比较 复发组 CDUS 的 RI 值显著低于非复发组,PSV 值显著高于非复发组;复发组 CEUS 的 AT、TTP 显著短于非复发组,PI

显著高于非复发组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2、图 1、图 2。

表 2 两组 CDUS 和 CEUS 参数比较

| 指标 | CDUS 参数 | | CEUS 参数 | | |
|------------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| | RI | PSV(cm/s) | AT(s) | TTP(s) | PI(dB) |
| 复发组(n=69) | 0.62±0.08 | 31.21±4.23 | 8.23±1.23 | 12.34±2.56 | 38.56±4.45 |
| 非复发组(n=51) | 0.75±0.10 | 28.12±3.56 | 10.45±2.89 | 14.78±2.12 | 34.11±4.01 |
| <i>t</i> | 6.083 | 4.226 | 5.724 | 5.544 | 5.645 |
| P | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

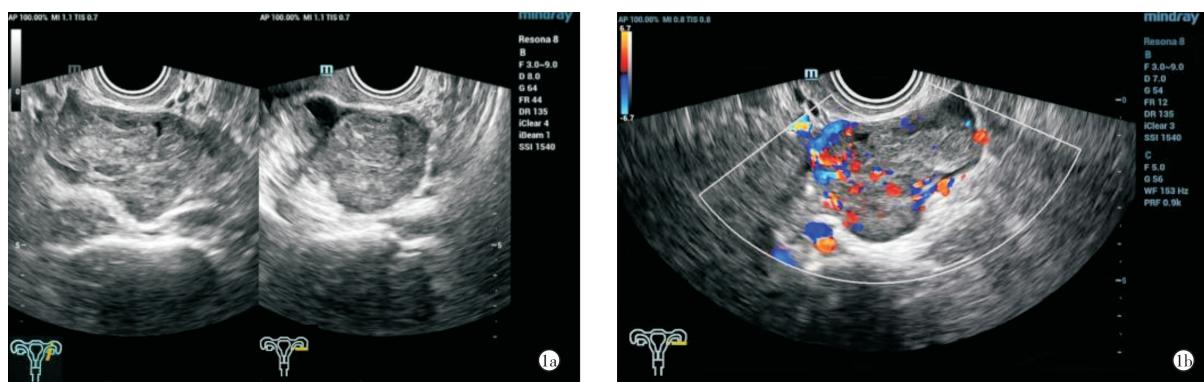


图 1 CDUS 示造影剂灌注后的组织增强情况 a:CDUS 示左侧附件区实质性团块及盆腔积液; b:左侧附件区实质性团块血流(左侧附件区见大小约 6.0×4.0×4.2cm 实性低回声团,边界较清楚,形态不规则。实质性团块内可见条状血流,测得动脉血流频谱。盆腔可见深约 2.7cm 液性暗区。提示左侧附件区实质性低回声团,考虑卵巢肿瘤。)

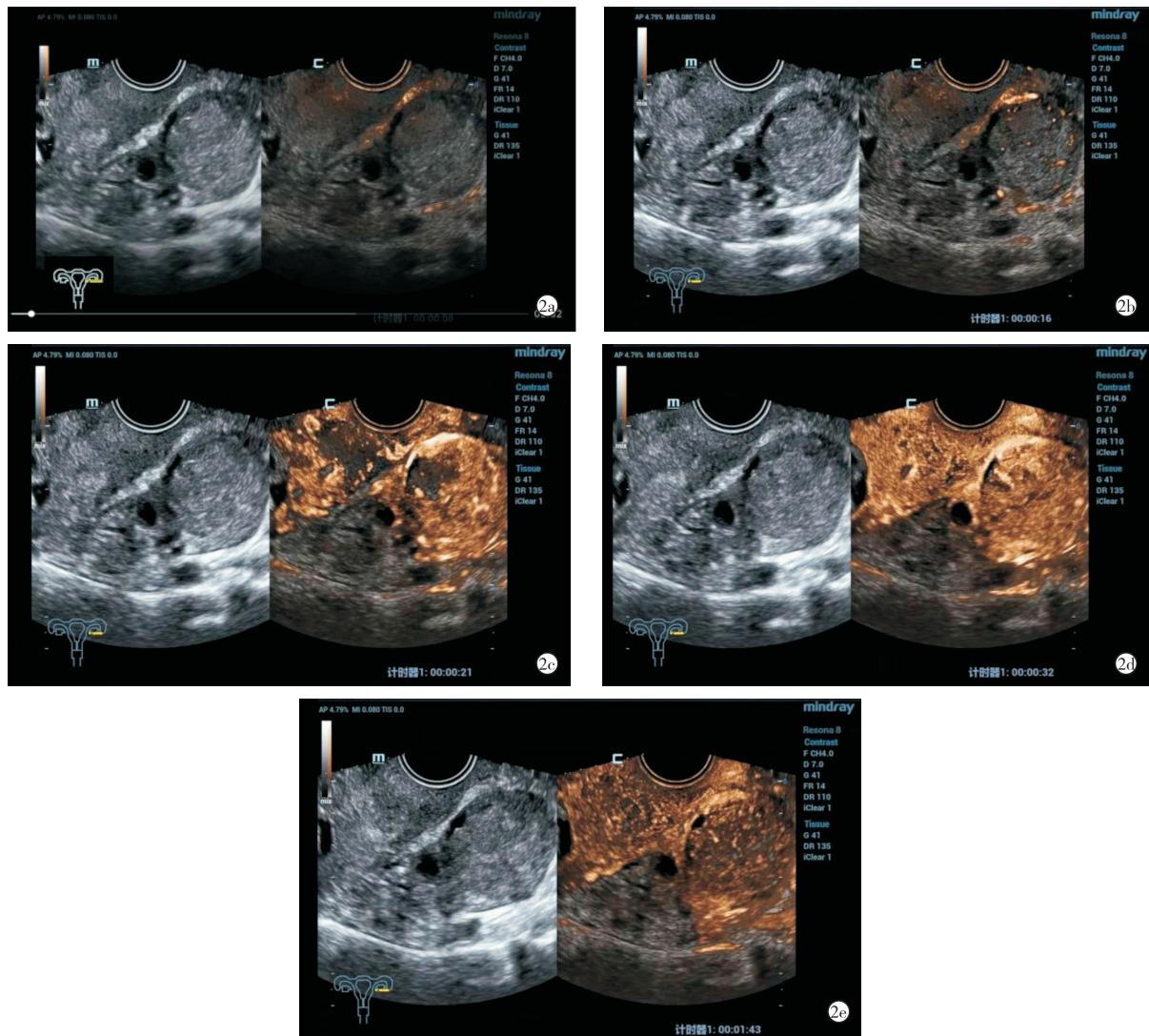


图 2 CEUS 示造影剂灌注后组织情况 a: 常规灰阶及造影后 2 分 02 秒对比; b: 常规灰阶及造影后 15s 对比; c: 常规灰阶及造影后 21 秒对比; d: 常规灰阶及造影后 32 秒对比; e: 常规灰阶及造影后 1 分 43 秒对比

2.3 卵巢癌复发的多因素 Logistic 回归分析 以治疗后是否再复发为因变量, 将单因素分析中具有统计学意义的体能状态评分、CDUS 参数(RI、PSV)和 CEUS 参数(AT、TTP、PI)作为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, CDUS 的 RI、PSV, CEUS 的 AT、TTP、PI 均为复发的独立影响因素($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 ROC 曲线分析 CDUS 的 RI、PSV, CEUS 的 AT、TTP、PI 诊断复发的 AUC 分别为 0.862、0.738、0.765、0.776、0.727, 均具有一定的诊断价值。见图 3 和表 4。

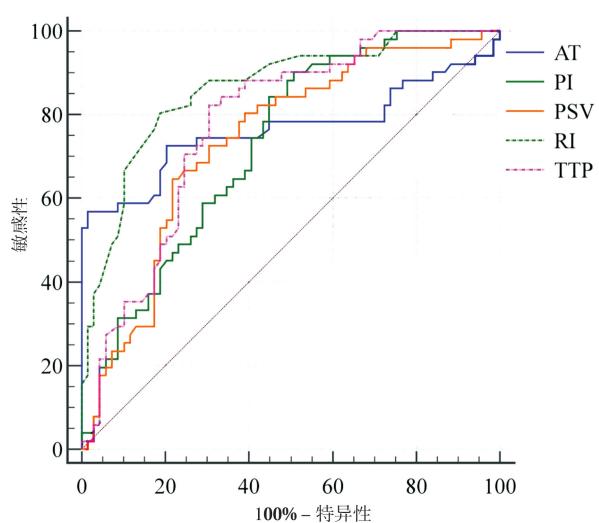


图 3 CDUS 和 CEUS 参数诊断复发的 ROC 曲线图

表 3 卵巢癌复发的多因素 Logistic 回归分析

| 变量 | β | SE | Wald χ^2 | OR | P | 95% CI |
|--------|---------|-------|---------------|-------|-------|---------------|
| 体能状态评分 | 0.156 | 0.765 | 0.042 | 1.169 | 0.839 | 0.261 ~ 5.235 |
| RI | 0.625 | 0.243 | 6.615 | 1.868 | 0.011 | 1.160 ~ 3.008 |
| PSV | -0.894 | 0.352 | 6.450 | 0.409 | 0.012 | 0.205 ~ 0.815 |
| AT | 0.542 | 0.233 | 5.411 | 1.719 | 0.022 | 1.089 ~ 2.715 |
| TTP | 0.658 | 0.239 | 7.580 | 1.931 | 0.007 | 1.209 ~ 3.085 |
| PI | 0.877 | 0.319 | 7.558 | 2.404 | 0.007 | 1.286 ~ 4.492 |

表 4 CDUS 和 CEUS 参数诊断复发的效能

| 指标 | AUC | 95% CI | 敏感度(%) | 特异度(%) | 截断值 |
|-----|-------|---------------|--------|--------|------------|
| RI | 0.862 | 0.787 ~ 0.918 | 80.39 | 81.16 | 0.67 |
| PSV | 0.738 | 0.650 ~ 0.814 | 64.71 | 78.26 | 28.82 cm/s |
| AT | 0.765 | 0.680 ~ 0.838 | 56.86 | 98.55 | 9.79 s |
| TTP | 0.776 | 0.691 ~ 0.847 | 82.35 | 69.57 | 13.64 s |
| PI | 0.727 | 0.638 ~ 0.804 | 90.20 | 49.28 | 38.94 dB |

3 讨论

卵巢癌铂耐药涉及 DNA 修复机制增强、药物外排增加、细胞凋亡抵抗、肿瘤微环境重塑及表观遗传调控等多重机制的协同作用^[9]。卵巢癌铂耐药复发后的治疗选择有限,尽管尼拉帕利联合安罗替尼为此类患者带来新的希望,但治疗后再复发的问题仍亟待解决。

CDUS 结合多普勒效应显示血流方向与速度,评估血管阻力与血供强度,其机制基于肿瘤新生血管结构异常导致的血流动力学改变^[10]。CEUS 则依赖静脉注射的微泡造影剂增强血流回波信号,恶性肿瘤血管通透性高、造影剂廓清异常^[11]。CDUS/CEUS 参数可实时、无创反映血管功能状态,与肿瘤活性直接相关,可早期识别治疗无应答或复发风险。本研究结果显示,复发组体能状态评分高于非复发组,复发组 CDUS 的 RI 值显著低于非复发组,PSV 值显著高于非复发组;复发组 CEUS 的 AT、TTP 显著短于非复发组,PI 显著高于非复发组,多因素 Logistic 回归分析显示,CDUS 的 RI、PSV,CEUS 的 AT、TTP、PI 均为复发的独立影响因素。分析原因,复发组体能状态评分更高,提示更活跃的肿瘤代谢,本质是因恶性肿瘤细胞通过糖酵解等代谢重编程获取能量,导致局部酸中毒、炎症因子释放,诱发全身乏力、消瘦,而肿瘤负荷越大,对机体消耗越显著,体能评分下降越明显,但并未发现其是复发的独立影响因素^[12]。肿瘤血管因缺乏平滑肌和神经支配,导致血流阻力天然低于正常组织,且为满足高代谢需求而维持高血流速度,上述参数由血管壁结构和功能决定,即使小体积复发灶(直径<1 cm),只要存在新生血管,RI 和 PSV 即可异常。复发组 RI 降低,表明肿瘤血管阻力减小,这与新生血管结构异常、缺乏正常血管调节机制有关。而 PSV 升

高,则是因为肿瘤复发时代谢需求急剧增加,促使大量新生血管生成,血管床面积显著增大。尽管单个血管阻力降低,但整体血管网络容纳的血流量大幅增加,为满足肿瘤高代谢对营养物质和氧气的需求,心脏泵血需要提供更大的动力,使得进入肿瘤区域的血流速度加快,从而导致 PSV 升高。且新生血管的异常结构和功能,如血管迂曲、动静脉瘘形成等,改变局部血流动力学,动静脉瘘可使动脉血直接分流至静脉,减少血流在血管内的阻力,但同时也加快血流速度,表现为 PSV 升高^[13]。肿瘤血管的“异常通路”使造影剂微泡快速到达靶区,而血管通透性增高导致微泡滞留增多,这些参数依赖于血管网络的微观结构(如血管密度、吻合支数量),而非全身循环状态,如心功能正常的患者,复发灶的 AT/TTP 仍可因局部血管异常而缩短,与全身血流动力学无关^[14]。

本研究另一结果显示,CDUS 的 RI、PSV,CEUS 的 AT、TTP、PI 诊断复发的 AUC 分别为 0.862、0.738、0.765、0.776、0.727 均具有一定的诊断价值,但 RI 的诊断价值更高。研究中检查时间为治疗周期结束后进行,此时化疗/靶向治疗虽可能抑制 VEGF 信号通路,尼拉帕利作为 PARPi,作用于 DNA 损伤修复通路,间接影响肿瘤血管成熟度。肿瘤细胞 DNA 损伤修复受阻,干扰肿瘤微环境,影响 VEGF 等因子分泌,阻碍血管正常成熟,致 CDUS/CEUS 参数改变,如 PSV、RI 变化^[15]。安罗替尼为抗血管生成药,直接抑制 VEGF 受体等靶点,减少新生血管,降低血管密度,改变肿瘤内血流阻力,使 CDUS 的 PI 值降低,CEUS 上表现为造影剂进入量和速度减少,增强强度减弱、时间延迟^[16]。但短期内无法逆转已形成的异常血管结构,因此,RI、PSV 等参数更多反映残留病灶的固有血管特征,而非治

疗的即时效应,手术/放疗治疗后局部炎症可能轻微影响血流,但肿瘤残留灶的异常血管网络在炎症背景中仍占主导地位。RI 反映血管阻力的本质差异,肿瘤血管因缺乏平滑肌和正常神经支配,导致阻力指数天然低于正常组织,且该结构特征在复发灶中持续存在,不受短期血流波动影响^[17]。其他参数 PSV 受肿瘤代谢需求(如增殖活跃期升高、休眠期降低)和局部血流动力学干扰;AT/TTP/PI 依赖造影剂微泡的瞬时分布,可能受治疗后炎症充血或血管通透性波动影响(如短期使用抗血管药物后 PI 可短暂下降)^[18]。本研究结果与既往在其他实体瘤中的研究具有一致性,在肝细胞癌的研究中,CEUS 显示的快速增强和高灌注模式同样与肿瘤的复发转移密切相关^[19]。还有研究表明,CEUS 参数在评估乳腺癌化疗疗效方面具有重要价值^[20]。本研究进一步拓展了 CEUS 在卵巢癌治疗监测中的应用,证实其在诊断联合治疗后复发方面的有效性。但本研究发现 AT 的敏感度较低,假阴性率较高,从患者角度看,不同年龄段患者身体机能有别,老年患者器官功能衰退,心脏泵血及肝肾代谢能力下降,影响造影剂循环与代谢,使肿瘤增强不明显;营养不良者肿瘤细胞代谢及血管生成改变,造影剂分布异常。若患者肿瘤负荷大且分布广泛,可能导致造影剂灌注不均;肿瘤负荷小且位置隐蔽,不易检测。肿瘤生物学行为不同,生长缓慢、血管生成不活跃的肿瘤,造影剂摄取与正常组织相似,易造成假阴性。

综上所述,CDUS 和 CEUS 参数与铂耐药复发卵巢癌患者尼拉帕利联合安罗替尼治疗后再复发密切相关,且具有一定的诊断价值。但本研究未进行组织学亚型的亚组分析。尽管复发组与非复发组的病理类型分布无显著差异,但卵巢癌本身具有高度异质性,不同亚型的血管生成特征存在显著差异,高级别浆液性癌占比超过 75%,其血管生成活跃程度可能与其他亚型(如黏液性癌、透明细胞癌)存在本质区别,且不同病理类型的复发模式存在差异,如黏液性癌可能具有更长的无复发生存期,而透明细胞癌可能对靶向治疗反应不同,未针对亚型进行分层随访分析,可能影响超声参数的解读。未来研究可通过扩大样本量、开展多中心协作、细化病理亚型分析及标准化超声操作流程,进一步验证超声参数的预测价值。

【参考文献】

- [1] 张攀扬,何明敏,曾园媛,等. 高级别浆液性卵巢癌复发相关的潜在功能性关键 miRNA-mRNA: 基于生物信息学方法[J]. 南方医科大学学报,2023,43(1):8-16.
- [2] 蒋亚萍,汪昊涵,宁显灵,等. 晚期上皮性卵巢癌铂耐药复发预测

- 模型的建立和验证[J]. 实用妇产科杂志,2024,40(5):374-380.
- [3] 杨萌,王晶晶,邓少琼,等. 安罗替尼联合尼拉帕利治疗铂耐复发性卵巢癌的疗效及安全性分析[J]. 中华肿瘤杂志,2024,46(7):696-702.
- [4] 李晴,侯阳,王鑫璐,等. 影像学在卵巢癌诊疗中的应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2024,40(11):1086-1091.
- [5] 计宏媛,石挥扬,陈婉明. 彩色多普勒超声联合血清 CA125 水平检测对卵巢癌患者的诊断效能[J]. 中国医师杂志,2019,21(12):1841-1844.
- [6] 李倩,贾红娥,常贝,等. 3D-CEUS 联合 CT 在卵巢肿块定性诊断及治疗方案指导中的应用[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2022,20(1):154-157.
- [7] 田东立,李芳梅,芦恩婷,等. 铂耐药复发性卵巢癌诊治中国专家共识(2025 年版)[J]. 肿瘤学杂志,2025,31(2):83-93.
- [8] 田媛,高庆蕾. 老年妇科恶性肿瘤患者全身系统治疗的选择及相关不良反应的评估和管理[J]. 实用妇产科杂志,2024,40(5):338-341.
- [9] Havasi A, Cainap SS, Havasi AT, et al. Ovarian cancer-insights into platinum resistance and overcoming it[J]. Medicina (Kaunas), 2023,59(3):544-545.
- [10] 张纪妍,高芳圆,颜瑞雪,等. 彩色多普勒超声检查联合血清 miR-122-5p、miR-106b 水平对卵巢癌的诊断价值[J]. 临床和实验医学杂志,2024,23(4):429-433.
- [11] 喻三梅,汤波,张志峰,等. 3D-CEUS DCE-MRI 联合 MSCT 增强多平面重组在卵巢癌中的诊断价值[J]. 中国妇幼保健,2023,38(7):1340-1343.
- [12] 沈冰燕,沈谦,徐玲玲. 上皮性卵巢癌患者肿瘤细胞减灭术后复发的影响因素[J]. 实用临床医药杂志,2024,28(4):14-18.
- [13] Ma Y, Song Z, Wang Y, et al. Clinical features, treatment strategies and outcomes of craniocervical junction arteriovenous fistulas: a cohort study of 193 patients[J]. Stroke Vasc Neurol, 2024,9(1):18-29.
- [14] 严攀,范文涛,宋晓艳,等. 超声血流参数变化与卵巢癌患者临床分期及血清 B7H4、TK-1 的关系[J]. 中国性科学,2023,32(9):103-107.
- [15] Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/EN-GOT-OV26/GOG-3012 trial[J]. Ann Oncol, 2024, 35 (11): 981-992.
- [16] Su Y, Luo B, Lu Y, et al. Anlotinib induces a T cell-inflamed tumor microenvironment by facilitating vessel normalization and enhances the efficacy of PD-1 checkpoint blockade in neuroblastoma[J]. Clin Cancer Res, 2022,28(4):793-809.
- [17] 韩建梅,葛玲,任冰,等. 卵巢癌患者经阴道彩色多普勒超声血流参数与血管新生及肿瘤恶性程度的关系[J]. 临床超声医学杂志,2018,20(5):314-317.
- [18] 郭艳菊,江国露,周锋,等. 超声造影定量参数结合血清 VEGF-C、CA125 预测卵巢癌患者发生淋巴结转移的价值[J]. 临床和实验医学杂志,2025,24(4):435-438.
- [19] 宋亿娣. 肝脏超声造影评估早期肝细胞癌病灶位置及术后转移价值研究[J]. 实用医学影像杂志,2024,25(4):253-256.
- [20] 王丽萍,李想,陈正雷. 彩色多普勒超声、超声弹性成像及超声造影在乳腺癌诊断及新辅助化疗疗效评估中的价值[J]. 湖北民族大学学报(医学版),2024,41(1):49-54.

(收稿日期:2025-03-19;修回日期:2025-06-10)

(本文编辑:侯晓林)