文章编号:1000-5404(2006)01-0015-03

论著

星形细胞瘤CT动态扫描指标与PCNA表达的关系

张 冬,文 利,邹利光,王文献,戴书华,孙清荣 (第三军医大学新桥医院放射科,重庆 400037)

提 要:目的 探讨脑星形细胞瘤动态CT指标与增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的关系。**方法** 搜集动态CT扫描资料完整、手术病理证实的脑星形细胞瘤38例,并根据动态CT扫描的时间-密度曲线分析瘤组织的TBR_p、TBR_L、S(曲线升段斜率)、AR(动态曲线下面积)。同时采用免疫组化技术对瘤细胞的PCNA进行染色,分析PCNA的表达程度,并将其与时间-密度曲线分析结果相对照。**结果** 星形细胞瘤的PCNA表达与其病理级别、临床预后密切相关。Ⅲ~Ⅳ级星形细胞瘤与Ⅰ、Ⅱ级之间,TBR_p、TBR_L、S、AR相差显著($P<0.05$)。TBR_p、TBR_L、S、AR均与PCNA表达呈正相关($P<0.05$)。**结论** 星形细胞瘤动态CT扫描强化的幅度及模式与PCNA表达密切相关。

关键词: 星形细胞瘤;增殖细胞核抗原;断层摄影术,X线计算机
中图法分类号: R392.11; R730.264; R814.42 **文献标识码:** A

Correlation of dynamic CT indices with proliferating cell nuclear antigen expression in brain astrocytoma

ZHANG Dong, WEN Li, ZOU Li-guang, WANG Wen-xian, DAI Shu-hua, SUN Qing-rong (Department of Radiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To explore the correlation of dynamic CT indices with proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression. **Methods** Thirty-eight cases of astrocytoma proven by operation and pathology were reviewed. Based on time-density curve, the dynamic CT indices, such as TBR_p, TBR_L, S (ascending slope of time-density curve), AR (area under the time-density curve) were calculated. PCNA on the tumor specimens was stained with immunohistochemical method. PCNA index was measured and compared with dynamic CT indices. **Results** PCNA expression in astrocytoma was well correlated with the pathological grade and clinical prognosis. There was significant statistical difference in TBR_p, TBR_L, S, AR between grade Ⅲ-Ⅳ and grade Ⅰ-Ⅱ ($P<0.05$). Besides, TBR_p, TBR_L, S, AR had positive correlation with PCNA index. **Conclusion** The extent and pattern of enhancement in astrocytoma on dynamic CT scan have a close relation with PCNA expression.

Key words: astrocytoma; proliferating cell nuclear antigen; tomography; X-ray computer

星形细胞瘤是中枢神经系统最常见的肿瘤,增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)能较客观的反映星形细胞瘤的增殖活性。CT是诊断星形细胞瘤较好的影像学检查方法,CT动态定量参数分析为其诊断提供了量化依据[1]。本研究分析了CT定量参数和PCNA表达的关系,以期能提高术前扫描CT对星形细胞瘤病理级别诊断的正确性,进一步指导治疗计划的指定和患者预后的评估。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择我院2000-2004年接受动态CT扫描并行手术切除、病理证实的脑星形细胞瘤38例,男性25例,女性13例,年龄5~66岁,平均35.5岁。所有病理切片均经2位有经验的病理科医生阅读,按Kernohan 4级分类法分级,其中Ⅰ级11例,Ⅱ级13例,Ⅲ~Ⅳ级14例。38例中有15例术后2年内复发。

1.2 动态CT扫描

采用岛津公司SCT-7000TS CT扫描机,于常规CT平扫后,对病灶实体的中心层面行同层动态CT扫描。方法:经高压注射器注射非离子型对比剂(1 ml/kg,流率2.5~3 ml/s)后5 s

作者简介:张 冬(1973-),男,重庆南川市人,博士,主治医师,讲师,主要从事分子影像学及中枢神经系统影像诊断方面的研究,发表论文10余篇。电话:(023)68774676
通讯作者:邹利光,电话:(023)68774676
收稿日期:2005-09-15;修回日期:2005-11-10

开始第1次扫描，每次扫描时间2 s，间隔13 s，扫描8次，共2 min，然后在3、4、5 min时再各扫描1次，层厚10 mm，矩阵256×256。

1.3 动态CT扫描资料分析

根据同层动态CT图像绘出肿瘤实质区和大血管的时间-密度曲线，由此计算出肿瘤组织的下列指标。

1.3.1 TBR值(tissue blood ratio) 包括TBR_p和TBR_L。TBR_p值为瘤组织与血管的时间-密度曲线的强化峰值之比值，TBR_L值为动态末次扫描时的瘤组织与血管增强比值。参照王文献[1]的方法进行计算。

$$TBR_p = \frac{\text{组织增强后最大CT值(曲线峰值)} - \text{增强前CT值}}{\text{血管增强后最大CT值} - \text{增强前CT值}}$$

$$TBR_L = \frac{\text{末次扫描组织CT值} - \text{增强前CT值}}{\text{末次扫描血管CT值} - \text{增强前CT值}}$$

1.3.2 密度曲线升段斜率(ascending slope，Sa) 根据时间-密度曲线，分别计算出组织的强化峰值$\triangle Hu_p$值、自动态增强首次扫描到组织时间-密度曲线达峰值时的时间段(峰值时间)$\triangle T$，二者的比值即为升段斜率，单位Hu/s。

1.3.3 时间-密度曲线下面积(area，AR) 用平面求积仪(无锡测绘仪器厂生产)沿着动态曲线的轨迹与X、Y轴所围成的封闭环滚动1周，根据说明书计算出时间-密度曲线下的面积，单位cm^2。

1.4 PCNA免疫组化染色及结果分析染色方法

选取病变实质区所对应的石蜡切块或新鲜标本，常规脱蜡至水，切片厚5 μm，进行PCNA(PC-10，单克隆抗体，DAKD公司产品，稀释度为1∶100)免疫组化染色，采用LSAB法(药盒由DAKD公司生产)，4 ℃过夜，DAB显色，显微镜下观察显色情况，PBS终止。蒸馏水充分冲洗，苏木精复染，树胶封固。设立阴阳性对照。采用CMIAS真彩色图像分析系统测定PCNA标记指数(labeling index，LI)。

1.5 统计学处理

计量资料用$\bar{x} \pm s$，用统计软件SPSS 10.0处理，两组间采用t检验、多组间采用单因素方差分析和q检验，两变量间相关分析采用Pearson法。

2 结果

2.1 星形细胞瘤PCNA表达与病理级别的关系

PCNA阳性反应呈棕色，位于细胞核内，细胞浆和突起不显色(图1)。少数病例中一些血管内皮细胞的细胞核也显色，但显色较浅。Ⅲ～Ⅳ级星形细胞瘤PCNA LI明显高于Ⅰ、Ⅱ级星形细胞瘤的PCNA LI，差异显著($P<0.05$)。复发组与未复发组之间PCNA LI也有明显差异($P<0.01$)(表1)。

2.2 星形细胞瘤CT定量指标与病理分级的关系

Ⅰ级与Ⅱ级星形细胞瘤之间TBR_p值、TBR_L值、S值、AR值无显著差异，Ⅰ、Ⅱ级与Ⅲ～Ⅳ级均差异显著($P<0.05$)(表2)。

2.3 星形细胞瘤CT定量指标与PCNA表达的关系

Pearson法相关分析表明TBR_p、TBR_L、S、AR与PCNA呈正相关，相关系数分别为0.75、0.63、0.54、0.48($P<0.05$)(图1－4)。

表1 星形细胞瘤PCNA表达与临床病理之间的关系

临床病理	病例数	PCNA LI
病理级别		
Ⅰ级	11	11.42±0.18 [a]
Ⅱ级	13	23.51±1.21 [a]
Ⅲ～Ⅳ级	14	42.16±3.84
预后		
复发	15	47.52±4.75
未复发	23	15.36±0.52 [b]

a：$P<0.05$，与Ⅲ～Ⅳ级比较；b：$P<0.01$，与复发组比较

表2 TBR_p、TBR_L、S、AR分析结果

分组	病例数	TBR_p	TBR_L	S	AR
Ⅰ级	11	0.214±0.073[a]	0.167±0.099[a]	0.524±0.344[a]	8.79±2.26[a]
Ⅱ级	13	0.372±0.286[a]	0.322±0.215[a]	0.675±0.350[a]	11.28±4.38[a]
Ⅲ～Ⅳ级	14	0.515±0.227	0.585±0.366	1.169±0.264	19.04±6.43

a：$P<0.05$，与Ⅲ～Ⅳ级比较

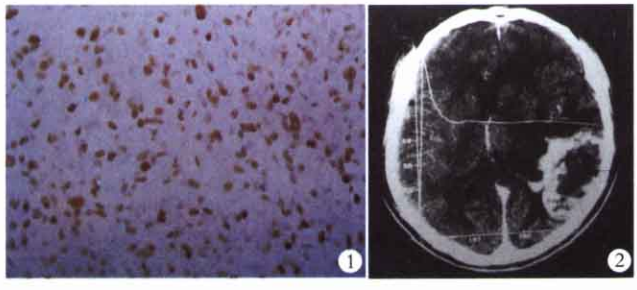


图1 左颞部星形细胞瘤Ⅲ级，PCNA免疫组化染色，呈强阳性表达 (LSAB×20)

图2 左颞部星形细胞瘤Ⅲ级，动态CT扫描时间密度曲线

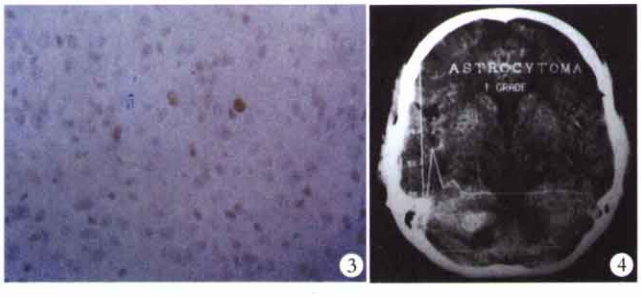


图3 右小脑半球Ⅰ级星形细胞瘤，PCNA免疫组化染色，呈弱阳性表达 (LSAB×20)

图4 右小脑半球Ⅰ级星形细胞瘤，动态CT扫描时间密度曲线

3 讨论

增殖细胞核抗原(PCNA)是个相对分子质量为

3.6万的无组蛋白的细胞核多肽，是DNA聚合酶的辅因子，直接参与DNA合成，因而能有效地反映细胞的增殖能力[2]。国内不少学者将PCNA表达情况用于脑星形细胞瘤增殖活性的研究，均发现随病理分级的增加，PCNA阳性表达率也增高，表明PCNA表达的研究是评估星形细胞瘤增殖活性的良好指标[3,4]。本组也显示恶性组PCNA表达明显强于偏良性组，说明PCNA的表达能够较好的反映星形细胞瘤的增殖活性和病理级别，从而对该肿瘤的预后判断有重要意义。但是，通过病理学手段检测PCNA表达，需要取得手术标本，而且整个操作过程较为费时、复杂。同时对于难以取得手术标本的病例，评价其增殖活性受到限制。如何更简便、较好的活体反映其增殖活性，影像学检查在这方面可能有一定的价值。CT是诊断星形细胞瘤较好的影像学检查方法，CT动态扫描定量参数又为星形细胞瘤的诊断提供了科学化，规范化的依据。本研究探讨CT动态扫描定量参数与PCNA表达的关系，以期找出能比较客观反映PCNA表达强弱的定量参数，提高CT术前星形细胞瘤病理级别诊断的水平，更好的指导临床治疗计划的制定和评估患者预后。

本研究显示Ⅲ～Ⅳ级星形细胞瘤的TBR_p、S均明显高于Ⅰ、Ⅱ级（$P<0.05$），表明增强程度是鉴别星形细胞瘤良恶性的重要依据。星形细胞瘤强化速率越快，强化程度越明显，恶性程度越高，反之亦然。我们研究也发现TBR_p、S不仅可以反映星形细胞瘤的恶性程度，而且还与PCNA表达密切相关。PCNA表达高的星形细胞瘤增殖活性强，病理级别高，这类肿瘤微血管丰富，而且发育不良，血管通透性大，造影剂易从血管内进入到组织间隙内，从而PCNA表达高的肿瘤CT强化明显，TBR_p、S高。相反，PCNA表达弱的肿瘤其TBR_p、S低。提示TBR_p、S可以间接的评价PCNA的表达强弱和反映星形细胞瘤病理级别的高低。是指导治疗计划的制定和患者预后评估的较好指标。

TBR_L值代表动态扫描结束时细胞外间隙所含的对比剂量，表示肿瘤组织5 min内对碘廓清后的剩余量，是对比剂在肿瘤中潴留的结果。从本组研究结果可知星形细胞瘤PCNA表达越强，恶性度越大。王连祯等[5]研究了胶质瘤PCNA表达与VEGF表达的关系，发现二者呈明显正相关。这说明星形细胞瘤增殖活性越强，其血管生成活性越强，血管越丰富，而且血管通透性增加，造影剂容易从血管内溢出，进入间质，使得恶性程度高的星形细胞瘤末次扫描后有更多的造影剂潴留于瘤组织。因此动态曲线表现为增强达峰值后Ⅲ～Ⅳ级较Ⅰ、Ⅱ级下降缓慢，从而Ⅲ～Ⅳ级星形细胞瘤TBR_L值明显高于Ⅰ、Ⅱ级。提示TBR_L可以一定程度地客观反映星形细胞瘤的PCNA表达程度。

笔者利用平面求积仪分析了各级星形细胞瘤动态曲线下面积，发现星形细胞瘤病理级别越高，AR越大（$P<0.05$），而且AR与PCNA表达有较好的相关关系（$P<0.05$），表明AR可以反映星形细胞瘤的PCNA的表达程度。作者认为动态曲线下面积可能是瘤组织内碘含量排泄快慢、碘在组织内滞留时间的长短及血脑屏障破坏程度的综合反映。但其代表的更具体、更详细的生物学意义，还有待于今后进一步探讨和研究。

分子影像学是目前影像学研究的一个热点，国外发展很快，并已取得了很大的进展。如应用MRI、PET、SPECT研究基因表达、基因治疗、肿瘤早期的淋巴结转移、糖尿病的早期诊断等[6]。国内尚局限于影像学表现或指标与肿瘤的分子生物学指标相对照。在国内软硬件的都不具备的情况下，积极研究影像学表现与分子生物学指标的关系，无疑为今后积极开展分子影像学研究打下了良好的理论基础。

参考文献：

[1] 王文献，易习之，初铭忠，等. 星形细胞瘤动态CT表现与DNA含量的相关性研究[J]. 中国医学计算机成像杂志，1995，1(4)：217－220

[2] KURKI P，VANDERLAAN M，DOLBEARE F，*et al*. Expression of proliferating cell nuclear antigen(PCNA) cyclin during the cell cycle[J]. Exp Cell Res，1986，166(1)：209－213

[3] 李光宇，刘　薇，林国宏. 增殖细胞核抗原在星形细胞瘤中的表达及其预后意义[J]. 中国医科大学学报，1998，27(2)：181－182

[4] TOVI M，LILIJA M，BERGSTROM A，*et al*. Delineation of gliomas with magnetic resonance imaging using Gd-DTPA comparision with computed tomography and position emission tomography[J]. Acta Radiologyica，1990，31(4)：417－428

[5] 王连祯，蒲佩玉，黄　强，等. 人脑胶质瘤中血管内皮生长因子表达与胶质瘤微血管数及肿瘤增殖活性关系的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志，2000，26(2)：93－95

[6] WEISSLEDER R，UMAR MAHMOOD. Molecular imaging[J]. Radiology，2001，219(2)：316－333

（编辑　栾　嘉）