文章编号:1000-5404(2008)19-1845-04

论著

肺部孤立性结节或肿块MSCT灌注成像与微血管密度的相关性研究

刘卫金,张 冬,杨春艳,邹利光,廖翠薇,王文献,戴书华 (第三军医大学新桥医院放射科,重庆 400037)

摘 要:目的 探讨肺部孤立性结节或肿块MSCT灌注成像与微血管密度(microvessel density,MVD)的相关性。**方法** 对33例肺部孤立性结节或肿块患者于经皮肺穿刺活检或手术前行16层螺旋CT灌注扫描,病理标本常规HE染色及单克隆抗CD34抗体标记血管,将灌注参数值和微血管密度进行对照分析。**结果** 周围型肺癌(恶性组)20例,活动性炎性结节或肿块(炎性组)5例,其他良性结节或肿块(良性组)8例。恶性和炎性组的MVD明显大于良性组($P<0.01$),而恶性与炎性两组间MVD没有统计学差异($P>0.05$)。除MTT外,BF、BV和PS与MVD之间均呈线性正相关($P<0.01$),其中以BV值相关系数最高。**结论** 肺结节或肿块的BF、BV和PS值与MVD之间呈正相关,MSCT灌注成像为在活体无创性评价肺肿瘤的MVD情况提供了一条新的途径。

关键词: 孤立性结节;肿块;肺;微血管密度;灌注成像;体层摄影术,X线计算机
中图法分类号: R730.44; R734.2; R813 **文献标识码:** A

Correlation between perfusion image of multi-slice CT and microvessel density of lung solitary nodule or mass

LIU Wei-jin, ZHANG Dong, YANG Chun-yan, ZOU Li-guang, LIAO Cui-wei, WANG Wen-xian, DAI Shu-hua (Department of Radiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To evaluate the relationship between perfusion image of multi-slice spiral CT (MSCT) and microvessel density (MVD) of lung solitary nodule or mass. **Methods** A total of 33 patients with lung solitary nodule or mass underwent MSCT perfusion scanning by GE Light-Speed ultra 16 CT scanner before CT-guided percutaneous pulmonary biopsy or operation, and HE staining and immunohistochemical examination of the specimen were performed. CT perfusion parameters and MVD of the 33 cases were compared. **Results** Among all 33 cases, there were 20 cases of peripheral lung cancer, 5 cases of acute inflammation and 8 cases of benign solitary nodule or mass. MVD of malignant and inflammatory cases was significantly higher than that of the benign ones ($P<0.01$), while no statistically significant difference was found between malignant and inflammatory cases ($P>0.05$). BF, BV and PS except MTT were correlated with MVD, respectively ($P<0.01$). **Conclusion** BF, BV and PS were positively correlated with MVD in lung solitary nodule or mass. MSCT perfusion imaging provides an effective method to assess MVD of lung cancer *in vivo*.

Key words: solitary nodule; mass; lung; microvessel density; perfusion imaging; tomography, X-ray computed

肿瘤是血管生成依赖性疾病,肿瘤新生血管是肿瘤生长、转移的形态学基础,其中微血管密度(microvessel density, MVD)是评价良恶性肿瘤、监测肿瘤疗效以及评估预后的重要指标。由于多层螺旋CT(multi-slice spiral CT, MSCT)成像的时间分辨率和空间分辨率不断提高,使得通过MSCT灌注成像定量地反映肺部结节或肿块的微循环血流灌注状态成为可能[1,2]。本研究对33例肺部孤立性结节或肿块标本进行病理学检查,将其16层螺旋CT灌注参数值和MVD进行对照分析,旨在探讨MSCT灌注成像在活体无创性评价肺肿瘤血管生成状况的可行性。

1 资料与方法

1.1 病例资料

对我院2004年11月至2006年1月CT平扫发现的33例肺部孤立性结节或肿块分别行MSCT灌注成像、病理学检查及免疫组化微血管计数,其中男性25例,女性8例,平均年龄

作者简介:刘卫金,男,重庆市人,硕士,主治医师,主要从事介入放射学及MSCT灌注成像方面的研究。电话:(023)68774676,E-mail:wj-liu3721@163.com
通信作者:邹利光,电话:(023)68774676
收稿日期:2008-01-09;修回日期:2008-03-10

53.5（34～59）岁；病变大小2.0～6.0（3.3±1.5）cm。

1.2 CT灌注扫描及图像后处理

运用GE lightspeed ultra 16层螺旋CT机，先常规以2.5 mm或5 mm层厚对病变区进行CT平扫，选择病变中心最大直径的相邻4层作为靶层面，按“Toggling-Table”技术进行CT灌注扫描。扫描参数：120 kV，180～220 mA，cine full，1 s/圈，5 mm/4i或2.5 mm/4i，造影剂选用欧乃派克45 ml，团注速率5 ml/s，扫描延迟时间4.0 s，数据采集时间40 s。

CT灌注扫描数据均在AW 4.2图像后处理工作站上采用CT Perfusion 3体部肿瘤软件包进行分析。流入动脉选取降主动脉，后处理序列图像时间取样限定在降主动脉的第1时相，计算机自动生成血流量（blood flow，BF）图、血容量（blood volume，BV）图、平均通过时间（mean transit time，MTT）图和表面渗透性（permeability surface，PS）图。在病变最大且BV图灌注最丰富的位置层面设定3～5个病变感兴趣区（region of interest，ROI），记录相关灌注参数并取平均值。ROI的设置应尽量大，但应避开坏死、钙化、明显的血管或血窦、病灶边缘等，必要时可用曲线圈定，其面积不应小于20 mm^2或50个像素。

1.3 病理学检查

组织标本常规HE染色行病理学检查，并采用免疫组织化学链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法（streptavidin peroxidase，S-P）检测CD34的表达情况，鼠抗人CD34单克隆抗体购自福州迈新生物技术开发公司。MVD计数参照Maeda等[3]的方法，即低倍镜下（×100）全面观察CD34染色阳性的血管，选取肿瘤MVD最高区域，然后在高倍镜下（×200，0.74 mm^2/视野）选取5个不重复视野进行计数，求其平均数即作为该病例的MVD值。统计微血管的标准：无论有无管腔，被染成棕黄色的单个内皮细胞或内皮细胞团均计数为1个血管；即使怀疑是同一血管或血管分支，但只要彼此不相连，即应分开计数。肌层较厚及管腔红细胞数>8个的血管不被计数。微血管计数在不知临床病理资料的情况下进行。

按Zhang等[4]的分类方法，将肺内孤立性结节或肿块分为恶性、良性和活动性炎性3组（分别简称为恶性组、良性组和炎性组）。

1.4 统计学处理

数据以$\bar{x}\pm s$表示，采用SPSS 11.0统计软件，灌注参数与对应的MVD的相关性应用线性相关分析。

2 结果

2.1 病理结果

恶性组20例（鳞癌7例，腺癌11例，小细胞肺癌1例，腺鳞癌1例）；炎性组5例（节段性炎性实变或不张1例，细菌性球形肺炎2例，肺脓肿2例），病理上均表现为急性炎症；良性组8例（包括炎性假瘤4例、结核瘤3例、错构瘤1例）。

2.2 CT灌注参数测量结果

恶性和炎性组的BF、BV值明显高于良性组（$P<0.01$），恶性与炎性组间BF、BV值没有统计学差异（$P>0.05$）。PS值：恶性组>炎性组>良性组，均存在显著的统计学差异（$P<0.01$）。恶性组的MTT明显大于良性组（$P<0.01$），而MTT在恶性与炎性组之间和炎性与良性组之间无统计学差异（$P>0.05$）。见表1、图1。

表1 33例肺部孤立性结节或肿块CT灌注参数表

组别	n	BF（ml·min^{-1}·100 g^{-1}）	BV（ml·100 g^{-1}）	MTT（s）	PS（ml·min^{-1}·100 g^{-1}）
恶性	20	57.60±13.95	6.61±1.17	9.38±2.57	15.10±3.30
炎性	5	69.92±13.18	6.16±1.39	7.07±1.52	8.89±3.04[a]
良性	8	30.99±11.22[ab]	3.23±1.00[ab]	7.33±1.74[a]	4.80±2.29[ab]

a：$P<0.01$，与恶性组比较；b：$P<0.01$，与炎性组比较

2.3 恶性、良性、炎性3组病变MVD计数结果

恶性和炎性组的MVD均明显大于良性组的MVD（$P<0.01$），而恶性与炎性组间MVD没有统计学意义（$P>0.05$）。恶性病变新生微血管形态多不规则，部分见不到血管腔，活动性炎性病变血管增多、扩张（表2、图2）。

表2 恶性、良性、炎性3组间MVD计数分析

组别	n	MVD计数	MVD范围
恶性	20	42.65±8.47[a]	23～58
炎性	5	38.00±8.15[a]	28～50
良性	8	17.13±9.28	7～35

a：$P<0.01$，与良性组比较

2.4 灌注指标与MVD的相关性

除MTT外，灌注参数BF、BV和PS与MVD之间均呈非常显著的正相关（$P<0.01$），其中以BV值相关系数最高（$r=0.84$）。见表3。

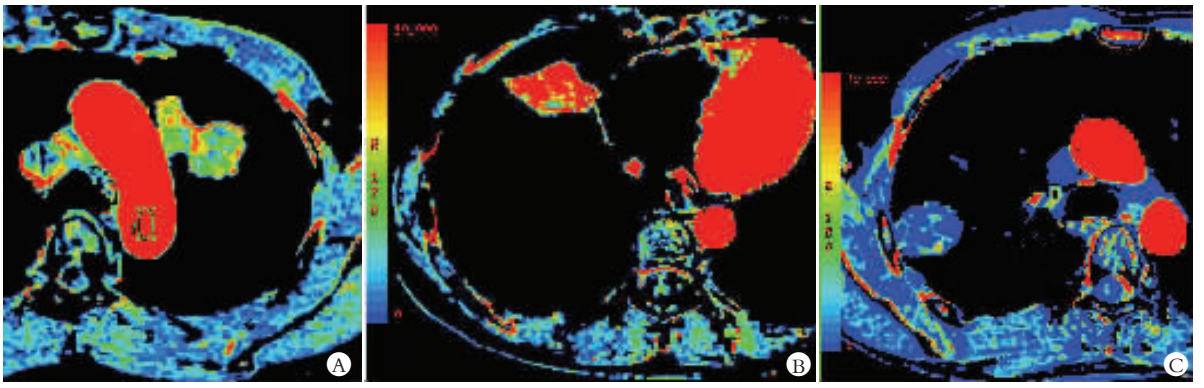
表3 灌注参数与MVD的相关性分析

指标	相关系数（r）	P值
BF	0.73	<0.01
BV	0.84	<0.01
MTT	0.31	>0.05
PS	0.79	<0.01

3 讨论

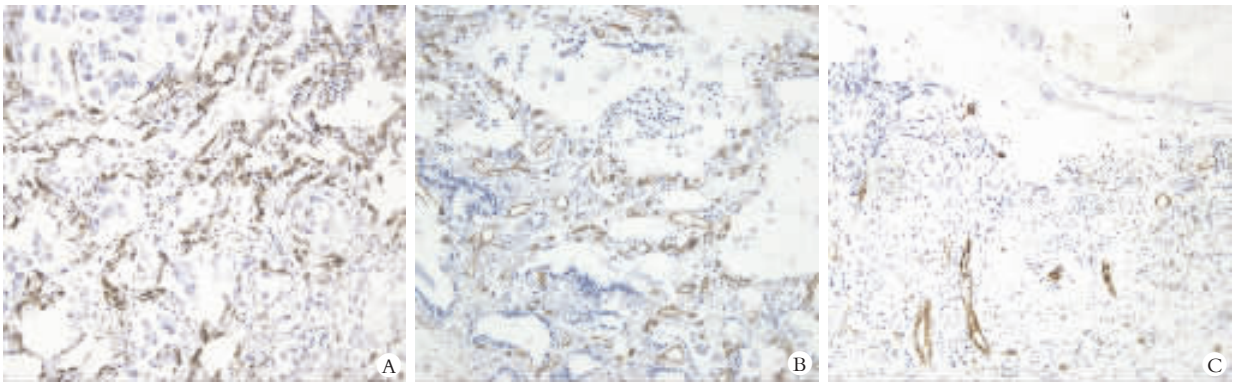
3.1 肿瘤的MVD测定及意义

肿瘤是血管生成依赖性疾病，其血供的产生和保持主要靠肿瘤血管内皮细胞生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）产生的新生肿瘤血管作用，这些新生血管不仅能促进肿瘤的生长和转移，还会引起血管容积、组织灌注量及毛细血管通透性的变化。研究表明肿瘤的MVD与VEGF的表达呈正相关，MVD计数成为目前公认的量化评价肿瘤血管生成活跃状况的指标，它可以反映肿瘤血管生成情况，并与肿瘤的恶性特点密切相关，评价MVD对区分肿瘤的良恶性、分级及预后有重要的参考价值[5]。新生肿瘤血管产生高MVD，虽然在影像上不能直接看到微血管，但可以从组织灌注方面发现相关信息。有动物实验表明抗血管生成治疗能抑制鼠肺癌的血管生成及肺癌的生长，并延长了鼠的存活期。因此，临床工作中迫切需要一种无创性、能在活体多次重复地反映肿瘤血管生成的检查方法。



A：左上肺肺泡细胞癌伴纵隔淋巴结转移，肿瘤呈现高灌注（以棕黄色和红色为主）；B：右肺中叶炎症，病变呈现高灌注（红色，暖色调）；C：右上肺结核瘤，病变呈低灌注表现（以冷色调的蓝色为主）

图 1　3 组不同性质病变 CT 灌注参数图（BV 图）



A：左上肺肺泡细胞癌伴纵隔淋巴结转移，微血管分布密集，形态不规则；B：右肺中叶炎症，肺泡腔内较多中性粒细胞、吞噬细胞，微血管密度高，形态规则，多有扩张；C：右上肺结核瘤，微血管稀少，右上角显示干酪样坏死区无血管结构

图 2　3 组不同性质病变 CD34 免疫组化观察　（S-P×200）

3.2　CT 灌注参数与微血管密度的关系

灌注在本质上是反映组织的微循环情况。外周静脉团注造影后，对于正常肺组织，主要经肺动脉（97%）、极少部分经支气管动脉（3%）进入组织毛细血管腔，部分渗透至间质腔隙。由于恶性肿瘤诱导的新生血管往往发育不成熟，血管基底膜不完整、血管壁薄并缺乏外皮细胞和平滑肌，并且恶性肿瘤细胞产生的多种血管生成因子可引起微血管通透性显著增加，最高可达正常血管的 8 倍[5]。这些新生血管的结构和功能状况与组织血容积、血流量及毛细血管通透性密切相关，CT 灌注参数中 BF、BV 与肿瘤的高 MVD 有关，PS 与肿瘤血管高通透性有关，这就是 CTPI 检测肿瘤血管生成活性的基础[6]。本研究结果表明，除 MTT 外，恶性和炎性组的 BF、BV、PS 值均明显高于良性组（$P < 0.01$），恶性组 PS 值明显高于炎性组（$P < 0.01$），BF、BV 值在恶性与炎性组间没有统计学差异（$P > 0.05$），这种 CT 灌注参数值的差异是由于肿瘤自身新生血管和宿主的正常血管在结构和功能上不同所致。活动性炎性病变因受炎症刺激，致使血管增多、扩张，微血管通透性有所升高，但血管内皮细胞基底膜完整且走行较直，所以能够解释炎性组血流较快（BF 增大）、血容量（BV）亦较大，但 PS 不如恶性肿瘤的高。急性炎症在向慢性炎症转化的过程中，其纤维化成分越来越多，而血管成分越来越少，血管内皮细胞基底膜仍完整，另外，良性肿瘤（或肿瘤样变）通常也为乏血管病变，生长缓慢，因此，慢性炎症和良性肿瘤的 BF、BV、PS 值往往显著低于恶性肿瘤和活动性炎症。本研究 3 组肺部结节或肿块间 PS 值表现为恶性组 > 炎性组 > 良性组有统计学意义，与杨岷等[7]研究结果相似，但是本组资料 BF 表现为恶性组 > 良性组（$P < 0.01$），与赵振军等[8]研究结果不同（BF 在良恶性组间没有统计学差异），这可能与病例的选择或所用 CT 灌注软件不同有关。

Yamashita 等[9]将肿瘤内部的血管按管径分成大血管（>0.1 mm）和小血管（0.02～0.10 mm）2 组，认为肿瘤的强化程度与小血管的相关性（$r = 0.77$）大

于大血管($r=0.59$),这种小血管相当于本研究中CD34免疫组化染色计数的微血管,提示病灶的灌注情况和强化程度主要由微血管的数量和结构、对比剂浓度、血流速度和血管外间隙容积等因素决定。本研究结果表明,CT灌注参数BF、BV、PS与MVD之间均呈明显的线性正相关,其中以BV与MVD的相关系数最高,BV主要反映病变有功能(已开放的)微血管的灌注情况。恶性组和炎性组的BF、BV、PS和MVD均大于良性组,但在恶性和炎性组之间BF、BV和MVD却没有统计学差异($P>0.05$),与Schaefer等[10,11]的研究结果大致相似。

由于不同性质病变的MVD存在差异,所以增强程度亦不相同[9]。周围型肺癌有大量的新生血管形成,血供丰富,MVD较高,因而增强显著。活动性炎性结节或肿块以血管增生和扩张为主,血管床面积大,因而强化也非常明显,单从强化幅度上难以和肺癌鉴别,部分病灶强化程度甚至高于肺癌。活动性炎性病变转为慢性后,病变内新生血管逐渐闭塞、浆细胞及组织细胞浸润、纤维组织增生,所以强化度减低。结核球为一种干酪性病变被纤维组织所包裹而成的球形病灶,通常强化亦不明显,多表现为轻度的环形强化。错构瘤主要由软骨组织、纤维结缔组织、平滑肌及脂肪组织组成。这些肺部良性结节或肿块均属于乏血管性病变。CD34免疫组织化学染色显示微血管稀少,导致其灌注参数(BF、BV、PS)显著低于肺恶性和活动性炎性结节或肿块。

综上所述,MSCT灌注成像通过测定肺部肿瘤微循环的定量灌注信息进而可以反映其微血管密度情况,为在活体无创性评价肺肿瘤的血管生成状况提供了一条新的途径。

参考文献:

[1] Ovali G Y, Sakar A, Goktan C, *et al*. Thorax perfusion CT in non-small cell lung cancer[J]. Comput Med Imaging Graph, 2007, 31(8): 686-691.

[2] 刘卫金, 邹利光, 王文献, 等. 肺部孤立性结节或肿块的MSCT灌注参数与病理对照分析[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(19): 1906-1909.

[3] Maeda K, Chung Y S, Ogawa Y, *et al*. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma [J]. Cancer, 1996, 77(5): 858-863.

[4] Zhang M, Kono M. Solitary pulmonary nodules: evaluation of blood flow patterns with dynamic CT [J]. Radiology, 1997, 205(2): 471-478.

[5] Yi C A, Lee K S, Kim E A, *et al*. Solitary pulmonary nodules: dynamic enhanced multi-detector row CT study and comparison with vascular endothelial growth factor and microvessel density [J]. Radiology, 2004, 233(1): 191-199.

[6] Lee T Y, Purdie T G, Stewart E. CT imaging of angiogenesis[J]. Q J Nucl Med, 2003, 47(3): 171-187.

[7] 杨 岷, 夏黎明, 肖 明, 等. MSCT灌注成像对肺内肿块的定性及定量研究[J]. 放射学实践, 2005, 20(6): 493-496.

[8] 赵振军, 梁长虹, 谢淑飞, 等. 多层螺旋CT肺灌注对肺肿瘤的诊断价值[J]. 中国医学影像技术, 2004, 20(2): 232-235.

[9] Yamashita K, Matsunobe S, Takahashi R, *et al*. Small peripheral lung carcinoma evaluated with incremental dynamic CT: radiologic-pathologic correlation [J]. Radiology, 1995, 196(2): 401-408.

[10] Schaefer J F, Schneider V, Vollmar J, *et al*. Solitary pulmonary nodules: association between signal characteristics in dynamic contrast enhanced MRI and tumor angiogenesis[J]. Lung Cancer, 2006, 53(1): 39-49.

[11] 白荣杰, 刘福全, 申宝忠, 等. 孤立性肺结节多层螺旋CT灌注成像与血管生成的相关性研究[J]. 中华放射学杂志, 2006, 40(4): 383-388.

(编辑 龙 亮)

《中国现代医生》杂志征订启事

《中国现代医生》杂志是卫生部主管、中国医学科学院主办的国家级医疗卫生期刊,中国核心期刊(遴选)数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库全文收录期刊,解放军医学图书馆CMCC/CMCI,国内统一刊号:CN11-5603/R,国际刊号:ISSN1673-9701,邮发代号:80-611,全国各地邮局均可订阅,脱订者可直接到编辑部订阅。每月出版3期,每期定价10元,全年360元。国内外公开发行,主要登载国内外医疗、教学、科研和管理工作者在医药科研领域中所取得的新理论、新成果、新经验、新技术、新方法。主要栏目设有:专家述评、论著、综述、基础医学、药物研究、临床研究、药物与临床、中医中药、临床护理、医院管理、误诊误治、个案报道、预防医学、健康研究、医学教育、检验与临床、临床麻醉、病理研究等。凭订阅单复印件投稿,同等条件优先录用。欢迎各医药单位、院校、厂家刊登产品和广告。

地 址:北京市朝阳区甘露园南里一区33号A座165室《中国现代医生》杂志社发行部

联系人:郭 盼 **邮 编**:100123 **电话**:(010)51398202 **传真**:(010)51398202

E-mail:zgxdys100@163.com **网址**:http://www.zgxdys.com