文章编号:1000-5404(2009)21-2057-04

论著

颅内肿瘤流动敏感交替反转恢复与动态磁敏感增强灌注成像的对照研究

吴雪斌,张伟国,陈金华,邹 博,马长锁 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所放射科,重庆 400042)

摘 要:目的 与磁共振动态磁敏感增强(dynamic susceptibility contrast,DSC)灌注比较,评价流动敏感交替反转恢复(flow-sensitive alternating inversion recovery,FAIR)序列在颅内肿瘤诊断中的应用价值。**方法** 收集35例首次发现的颅内肿瘤病例,常规扫描后依次行FAIR和DSC灌注成像,对肿瘤内同一兴趣区2种方法测算的相对肿瘤血流量值(rTBF)进行相关性分析,并对FAIR灌注的肿瘤最大相对血流值($rTBF_{max}$)和DSC灌注的肿瘤最大相对血容值($rTBV_{max}$)在轴外肿瘤和轴内良、恶性肿瘤间进行比较。**结果** 2种检查方法所示脑血流量(CBF)灌注图像基本一致,同一兴趣区的相对肿瘤血流量呈线性相关($r=0.667$,$P=0.000$),在轴外肿瘤和轴内良性肿瘤间,轴内良、恶性肿瘤间,FAIR灌注$rTBF_{max}$值均有统计学差异($P<0.05$),DSC灌注$rTBV_{max}$值也均有统计学差异($P<0.05$),而轴外肿瘤和轴内恶性肿瘤的2种灌注值差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** FAIR技术能提供与DSC灌注结果相一致的血流灌注信息。

关键词:磁共振成像;动脉自旋标记;脑肿瘤;灌注;血容量
中图法分类号:R739.41;R814.42;R814.43 **文献标识码**:A

Flow-sensitive alternating inversion recovery and dynamic susceptibility contrast MR perfusion imaging for brain tumors: a comparative study of 35 cases

WU Xue-bin, ZHANG Wei-guo, CHEN Jin-hua, ZOU Bo, MA Chang-suo (Department of Radiology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To evaluate the application of flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) of MR perfusion technique in the clinical diagnosis of intracranial tumors compared with the technique of dynamic susceptibility contrast (DSC) MR perfusion. **Methods** All patients (35 patients with intracranial tumors first discovered) underwent the FAIR and DSC-MR perfusion imaging subsequently after the conventional sequences. The ratios of relative tumor blood flow (rTBF) were computed for the same region of interest within tumor by the 2 techniques above and the results were analyzed by correlation analysis. Additionally, we have compared the results of the maximum relative tumor blood flow ($rTBF_{max}$) and maximum relative tumor blood volume ($rTBV_{max}$) between intra-axial benign and extra-axial groups, intra-axial malignant and extra-axial, benign and malignant of intra-axial tumors. **Results** It was coincidence for the regional cerebral blood flow maps by the 2 methods and linear correlation of the ratios of relative tumor blood flow in the same region of interest ($r=0.667$, $P=0.000$). There were statistical differences of the $rTBF_{max}$ of FAIR MR perfusion in between intra-axial benign and extra-axial benign group, between intra-axial benign and intra-axial malignant group. So was the $rTBV_{max}$ of DSC MR perfusion. There was no statistical difference of the 2 values between intra-malignant and extra-axial groups. **Conclusion** As an absolute noninvasive and repeatable technique and with no contrast agents needed, FAIR, has a widely potential in clinical application. Since offering the hemodynamic information as the DSC-MR perfusion imaging coincidently.

Key words: magnetic resonance imaging; arterial spin labeling; brain tumors; perfusion; blood volume

动脉自旋标记(arterial spin labeling,ASL)技术是一种不需要外源性对比剂的磁共振灌注技术,依靠射频脉冲标记动脉血液中的水分子作为内源性示踪剂对人体进行血流灌注成像,具有无创性和可重复性,在常规成像的基础上能进一步提供病变区域的血流情况,为临床诊断和鉴别诊断提供更多信息,临床上用于脑

基金项目:重庆市科技攻关项目(CSTC2007AC5014)
Supported by the Tackling Program of Sci & Tech Research of Chongqing (CSTC2007AC5014)
作者简介:吴雪斌,男,贵州省安顺市人,硕士研究生,主要从事神经影像学方面的研究。E-mail: wuxb07yx@qq.com
通信作者:张伟国,E-mail: wguo.zhang@gmail.com
收稿日期:2009-03-30;修回日期:2009-04-20

血管性病变、神经变性疾病、脑肿瘤及癫痫等疾病的诊断[1]。流动敏感交替反转恢复(flow-sensitive alternating inversion recovery, FAIR)是ASL的主要序列之一[2,3],本研究通过与动态磁敏感增强(dynamic susceptibility contrast,DSC)磁共振灌注检查对照研究,评价FAIR技术在颅内肿瘤诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

搜集2008年9月至2009年2月本院首次发现颅内占位性病变的35例患者为研究对象,年龄13~74(45.8±14.6)岁。其中脑膜瘤7例,神经鞘瘤2例,胶质瘤15例,转移瘤9例,血管母细胞瘤1例,原始神经外胚叶肿瘤1例。除5例转移瘤为结合临床病史诊断外,余均为手术病理证实。

1.2 方法

所有患者采用GE公司SIGNA HDx 1.5T超导磁共振仪检查,8通道(8NV)头线圈,先行横断面常规T_1WI、T_2WI、FLAIR及弥散成像,根据常规T_2上病变范围选择适当的灌注层数(6~11层),行FAIR序列扫描,扫描参数:TR 800.0 ms,TE minimum,T_1 1 200 ms,翻转角90°,NEX 1.0,视野240 mm,矩阵128×128,层厚5 mm,间距1 mm,扫描共6层,每层采集32帧图。此后行采用梯度回波平面回波成像同层DSC灌注扫描,向上或下增加层面,至少有1个层面包括大脑中动脉,扫描参数:TR 1 500.0 ms,TE 40.0 ms,视野240 mm,翻转角90°,NEX 1.0,矩阵128×128,每层面采集50帧图。在采集第2帧图像时用高压注射器(德国Ulrich REFXD)经肘前静脉团注对比剂GD-DTPA(莫迪司,上海博莱科信谊药业生产),剂量为0.2 mmol/kg,注射流速3 ml/s,再注射等量生理盐水冲洗导管,最后行常规增强T_1WI扫描。

1.3 图像后处理

原始图像导入到GE Advantage Workstation 4.3 P工作站,采用Functool 4.5.5软件处理产生动脉自旋标记灌注的脑血流(cerebral blood flow, CBF)图,用GE公司灌注软件处理DSC灌注数据,选取大脑中动脉确定动脉输入函数,通过计算产生DSC灌注的CBF图和脑血容(cerebral blood volume,CBV)图。目测同一病例各层面图像,在DSC灌注图上选取肿瘤实质内脑血容量最大的层面,并于肿瘤最高灌注区放置10~20 mm^2大小的兴趣区,平均测量3次,取单次最大值(尽量避开血管)为兴趣区最大血容量,在对侧正常白质(white matter,WM)区内手动画取兴趣区,测定相应血容值。将两值进行比较得出肿瘤最大相对血容值(maximum relative tumor blood volume,$rTBV_{max}$)和肿瘤相对血流值(relative tumor blood flow, rTBF)。$rTBV_{max}=TBV_{max}/CBVWM$,rTBF=TBF/CBFWM

利用同样方法测量FAIR血流量伪彩图上DSC灌注最大rTBV相应层面相同位置兴趣区的rTBF,同时在FAIR灌注伪彩图中选取测定肿瘤最大血流灌注区,计算肿瘤最大相对血流值($rTBF_{max}$),此外对转移瘤及胶质瘤瘤周水肿区内的相对脑血容量进行测量,测量3个兴趣区取平均值,水肿带小于1 cm或无水肿带的肿瘤未纳入统计。

1.4 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件对2种方法测定同一位置rTBF结果作相关性分析。分别对脑内良恶性肿瘤FAIR灌注$rTBF_{max}$值和DSC灌注$rTBV_{max}$值及转移瘤和胶质瘤瘤周水肿区rCBV进行Wilcoxon秩和检验。

2 结果

2.1 一般征象

轴外肿瘤中除2例神经鞘瘤及1例脑膜瘤实质出现部分坏死囊变增强呈不均匀强化外,其余脑膜瘤明显均匀强化。轴内良性肿瘤中2例低级别胶质瘤(WHO/Ⅰ、Ⅱ级)及血管母细胞瘤有囊变,3例低级别胶质瘤无明显强化且瘤周无明显水肿。高级别胶质瘤(WHO/Ⅲ、Ⅳ)及转移瘤瘤内实质部分多呈片状或环状强化明显强化,高级别胶质瘤及转移瘤中各有2例瘤周水肿带小于1 cm。

2.2 FAIR灌注与DSC灌注的相关性分析

2种灌注方法所得脑血流图像相似,同一兴趣区rTBF值呈线性相关($r=0.667$,$P=0.000$),但FAIR灌注图像较DSC灌注图像信噪比和对比度较低,低灌注肿瘤边界模糊需与同层常规图像对照确定,相对正常脑白质在脑血流图上变化不明显,而DSC灌注相对最大血容量、血流量变化范围较宽,成像层次丰富,与正常组织灌注区对比度优于FAIR灌注。FAIR血流量图与DSC血容量图分布并不完全一致,存在$rTBF_{max}$值和最大$rTBV_{max}$值所在兴趣区明显不同的情况(图1),2种方法所得灌注结果见表1。

2.3 轴内良、恶性肿瘤的灌注比较

良性轴内肿瘤中,低级别胶质瘤2例与对侧白质等或低灌注,其余为稍高灌注,瘤周水肿区呈低灌注,血管母细胞瘤(Ⅰ级)呈明显高灌注。轴内恶性肿瘤多呈高灌注,其中胶质瘤较转移瘤瘤体灌注不均质,高级别胶质瘤瘤周水肿区呈等或低灌注,而转移瘤呈低灌注。统计学分析,DSC灌注$rTBV_{max}$值及FAIR灌注$rTBF_{max}$值在轴内良、恶性肿瘤间差异均有统计学意义($P<0.05$,表1)。同时,胶质瘤与转移瘤的瘤周水肿区相对脑血容量值分别为(1.48±0.42)、(0.73±0.34),两者间有统计学差异($P=0.007$),而低级别胶质瘤瘤周水肿的病例过少未进行比较。

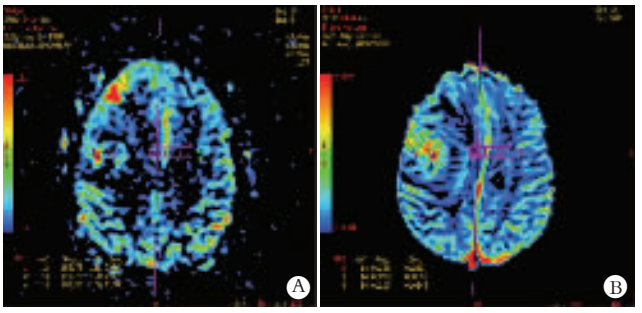
2.4 轴内、外肿瘤灌注比较

轴外肿瘤在FAIR脑血流量图及DSC灌注脑血容量图上均呈高灌注伪彩影(图2),与轴内高级别胶质瘤和血管母细胞瘤灌注相似,FAIR及DSC灌注值在轴内外肿瘤间存在交叉现象,统计学分析$rTBV_{max}$及$rTBF_{max}$值在轴内恶性肿瘤和轴外肿瘤之间差异均无统计学意义($P>0.05$),而在轴内良性肿瘤和轴外肿瘤间差异均有统计学意义($P<0.05$,表1)。

表1 35例颅内肿瘤的DSC灌注及FAIR灌注结果

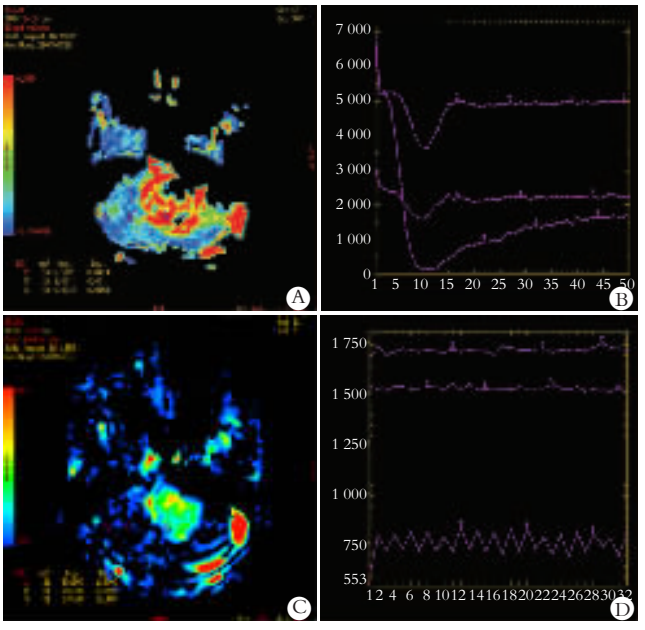
肿瘤类型	例数	DSC-$rTBV_{max}$		FAIR-$rTBF_{max}$	
		范围	$\bar{x}\pm s$	范围	$\bar{x}\pm s$
轴外肿瘤	9	3.09~16.29	7.99±3.71[a]	1.25~2.76	1.67±0.54[a]
轴内良性肿瘤	7	0.91~3.74	2.24±1.08	0.99~1.21	1.09±0.09
轴内恶性肿瘤	19	2.14~19.57	7.18±3.93[a]	1.05~2.66	1.36±0.35[a]

a:$P<0.05$,与轴内良性肿瘤比较



A:FAIR 灌注血流量图;B:DSC 灌注血容量图

图 1　右额顶叶胶质母细胞瘤灌注血容量图



A:DSC-MR 灌注血容量图　肿瘤区血容量明显增高;B:DSC 血容量灌注曲线　曲线呈急剧下降随后平缓上升,对比剂首次通过期内未能回复到灌注前基线水平;C:FAIR 图像　示肿瘤内血流量增高;D:FAIR 灌注曲线　信号在标记与非标记采样点间的波动幅度较正常白质区明显增大

图 2　枕骨大孔合体细胞型脑膜瘤灌注图及灌注曲线

3　讨论

肿瘤血管生成在肿瘤的生长及恶变过程中起着重要作用,因此肿瘤血管的增生程度可用来对肿瘤进行分级、定位活检及预后的评估。以往磁共振成像主要靠 T_1WI 增强来对肿瘤的良恶程度进行判断,但肿瘤的强化程度仅能反映血脑屏障的破坏,而不能准确反映肿瘤的血管增生程度,不能准确对肿瘤进行分级评价。磁共振灌注成像能很好的提供肿瘤血管信息,有助于肿瘤的良恶性分级[4,5]。目前磁共振灌注主要有磁敏感动态增强(DSC)灌注成像和动脉自旋标记(ASL)灌注成像 2 类。

DSC 灌注技术是一种需要外源性示踪剂的磁共振成像方法,基本原理是利用团注对比剂在首次通过脑组织时引起局部组织磁场信号改变来计算相应的血流动力学参数[6],大量研究证实 DSC 灌注有很好的信噪比,同时能准确地对肿瘤分级进行评价,因此 DSC 灌注的血流动力学参数逐渐被作为肿瘤分级的重要依据[7,8]。与 DSC 灌注相比较,ASL 是通过磁化标记动脉血液中的水分子作为内源性示踪剂来测定脑血流量。根据标记方法的不同,ASL 分为连续式动脉自旋标记(continuous arterial spin labeling, CASL)及脉冲式动脉自旋标记(pulsed arterial spin labeling, PASL)两类[1]。本研究中的 FAIR 属于后者,其基本原理是在成像层面近端施加非选择性的反转脉冲使血液中的质子磁化矢量反转,经过一定的反转恢复时间(inversion time,TI)延迟,当标记的血液流入成像层面时成像,得到标记图像,然后在其他参数都相同的条件下施加选择性的反转脉冲对相同层面成像,得到对照图像,对比两种状态下成像层面流入质子信号的改变,计算成像层面脑血流量[2,3,6]。

本研究病例中颅内肿瘤的类型不同,包括脑膜瘤、神经鞘瘤、胶质瘤、转移瘤、原始神经外胚瘤及血管母细胞瘤。两种灌注方法所得的脑血流(CBF)灌注图像相似,轴外肿瘤及轴内恶性肿瘤均为高灌注,而低级别胶质瘤为等或低灌注,不同程度的肿瘤灌注表明新生血管的程度有所不同,Noguchi 等[4]的研究表明低级别的胶质瘤血管密度明显低于恶性胶质瘤和脑外肿瘤,且灌注血流量与血管密度密切相关。本研究对相同位置的 rCBF 值分析显示 DSC 灌注和 FAIR 灌注有很好的相关性,相关系数 $r = 0.667$,与文献[9,10]报道相符。所有肿瘤除囊变或坏死液化区表现为片状灌注缺失外,肿瘤实质部分灌注均质程度不一,其中脑膜瘤和低级别的胶质瘤灌注最均质,高级别的胶质瘤和转移瘤肿瘤实质区灌注较不均匀且前者表现更明显,胶质瘤实质区这种明显的不均质灌注与其瘤体内部异质性有关,最大灌注区体现肿瘤恶性度最高的部分有助于肿瘤级别的鉴别,有重要的临床和诊断意义[11]。本研究中 DSC 灌注 $rTBV_{max}$ 值在轴内低级别胶质瘤和恶性肿瘤间有显著差异,同时与轴外肿瘤的灌注之间也存在显著差异,说明轴内恶性肿瘤和轴外肿瘤较低级别的胶质瘤血供更丰富。同样 FAIR 灌注 $rTBF_{max}$ 值在上述肿瘤间也存在相同差异,提示在不同肿瘤间 2 种方法灌注值的差异性相同,在评价肿瘤血管生成方面具有一致性。但是在研究中我们也不难看出,高灌注并不完全代表肿瘤的恶性程度,例如血管母细胞瘤在所有病例中灌注量最大,组织病理上肿瘤内为丰富的薄壁毛细血管和血窦及血管网间大量间质细胞构成,肿瘤的生物学行为表现为良性。因此,在使用磁共

振灌注时尚需结合其他扫描序列对病变性质进行综合判断。此外,瘤周水肿带的灌注量在不同级别的胶质瘤和转移瘤间是不同的,恶性程度高的肿瘤向周围浸润时常伴有成血管作用,引起瘤周灌注增高,而转移瘤不伴有瘤周浸润并因瘤体占位效应及周围血管源性水肿使得灌注往往减少。有学者分别用 DSC 灌注和 ASL 灌注方法对瘤周水肿进行研究,结果显示恶性胶质瘤及转移瘤瘤周水肿区灌注均存在明显差异[12,13],本研究中 DSC 灌注也显示高级别胶质瘤瘤周灌注明显高于转移瘤,而 FAIR 灌注信噪比过低,对灌注明显低于正常白质的组织无法正确测出灌注值,检查技术有待改进。

本研究还发现肿瘤 FAIR 灌注的 CBF 图与 DSC-MR 灌注所得的 CBV 图在肿瘤实质内分布范围并不完全一致,$rTBV_{max}$值与 $rTBF_{max}$值的兴趣区不对应[14]。这种 rTBF 和 rTBV 表现不一致的原因可能与肿瘤局部血管成熟程度及形态结构的异形程度有密切关系,因高级别胶质瘤存在明显异质性,病理诊断时能否取到恶性度最高的部分是胶质瘤正确分级的关键,尽管文献中存在以 $rTBV_{max}$值或 $rTBF_{max}$值进行肿瘤分级评价的报道[4,8],但是肿瘤取材差异使病理样本并不能完全与最大灌注点相一致。因此,$rTBV_{max}$或 $rTBF_{max}$区选择何者用于术前分级更准确有待进一步研究。

ASL 能在不影响血液的理化性质及个体机能状态的情况下得到血流动力学参数,有利于在机体原始生理或病理状态下进行研究,其对血流的评价与 DSC 灌注具有相一致性。但其主要缺点是低信噪比,本组 FAIR 灌注 $rTBF_{max}$值在脑内肿瘤的灌注信号变化范围较小,可作为常规磁共振诊断的一个补充,适合用于对病变性质的病变性质初步判断。Jahng 等[15]用多种动脉自旋标记方法对健康自愿者大脑灌注的可重复性和可靠性研究说明:限制灌注可靠性和重复性的原因是自旋标记利用成像层面标记与未标记信号相减的成像方法导致的低信噪比,而不是个体局部组织灌注的生物学波动。因此,改善硬件设施和成像方法、提高信噪比是增加自旋动脉标记可靠性和可重复性的主要办法,有利于 ASL 在临床上的推广和应用。

动脉自旋标记作为一种新的磁共振检查方法逐步在临床中应用,是一种完全无创的检查方法,可多次重复检查,且不受血脑屏障破坏的影响,适合于小儿及对造影剂过敏患者,同时,能进行绝对定量也是动脉自旋标记的优势之一。虽然与 DSC 相比其有图像信噪比及空间分辨率均较低,灌注参数单一等缺点,但是随着磁共振灌注技术的发展和硬件设施的改进,动脉自旋标记技术在基础实验和临床诊断中将有广阔的应用前景。

参考文献:

[1] Wolf R L, Detre J A. Clinical neuroimaging using arterial spin-labeled perfusion magnetic resonance imaging[J]. Neurotherapeutics, 2007, 4(3): 346-359.

[2] Kim S G. Quantification of relative cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional mapping[J]. Magn Reson Med, 1995, 34(3): 293-301.

[3] Andersen I K, Sidaros K, Gesmara H, *et al*. A model system for perfusion quantification using FAIR[J]. Magn Reson Imaging, 2000, 18(5): 565-574.

[4] Noguchi T, Yoshiura T, Hiwatashi A, *et al*. Perfusion imaging of brain tumors using arterial spin-labeling: correlation with histopathologic vascular density[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2008, 29(4): 688-693.

[5] 郑斐群, 余永强, 柏 亚, 等. 脑胶质瘤血流容积与肿瘤微血管密度的相关性研究[J]. 临床放射学杂志, 2003, 22(11): 905-908.

[6] Zaharchuk G. Theoretical basis of hemodynamic MR imaging techniques to measure cerebral blood volume, cerebral blood flow, and permeability[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2007, 28(10): 1850-1858.

[7] Shin J H, Lee H K, Kwun B D, *et al*. Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results[J]. AJR Am J Roentgenol, 2002, 179(3): 783-789.

[8] Law M, Yang, S, Babb J S, *et al*. Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2004, 25(5): 746-755.

[9] Warmuth C, Gunther M, Zimmer C. Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging[J]. Radiology, 2003, 228(2): 523-532.

[10] Kimura H, Takeuchi H, Koshimoto Y, *et al*. Perfusion imaging of meningioma by using continuous arterial spin-labeling: comparison with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR images and histopathologic features[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, 27(1): 85-93.

[11] Lupo J M, Cha S, Chang S M, *et al*. Dynamic susceptibility-weighted perfusion imaging of high-grade gliomas: characterization of spatial heterogeneity[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2005, 26(6): 1446-1454.

[12] Bulakbasi N, Kocaoglu M, Farzaliyev A, *et al*. Assessment of diagnostic accuracy of perfusion MR imaging in primary and metastatic solitary malignant brain tumors[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2005, 26(9): 2187-2199.

[13] Weber M A, Zoubaa S, Schlieter M, *et al*. Diagnostic performance of spectroscopic and perfusion MRI for distinction of brain tumors[J]. Neurology, 2006, 66(12): 1899-1906.

[14] 张同华,胡春洪,吴庆德,等. 星形细胞瘤 rCBF 图与 rCBV 图的表现差异及其意义[J]. 临床放射学杂志, 2007, 26(6): 535-538.

[15] Jahng G H, Song E, Zhu X P, *et al*. Human brain: reliability and reproducibility of pulsed arterial spin-labeling perfusion MR imaging[J]. Radiology, 2005, 234(3): 909-916.

(编辑 张 维)