文章编号:1000-5404(2010)12-1329-03

论著

CT 灌注成像在定量监测肿瘤微血管系对抗血管生成治疗反应中的应用

钱 鹰[1], 李婷婷[1], 王 健[2] (400065 重庆,重庆邮电大学医学图像与信息系统研究中心[1];400038 重庆,第三军医大学西南医院放射科[2])

[摘要] 目的 探讨 CT 灌注成像技术对定量评价肿瘤组织血流动力学改变,区分肿瘤组织和正常组织、肿瘤中心组织和肿瘤边缘组织的有效性,以及定量监测肿瘤微血管系对抗血管生成药物治疗反应的有效性。**方法** 15 只一侧大腿植入 VX_2 肿瘤的新西兰大白兔分为 2 组,1 组行抗血管治疗($n=11$),1 组为对照组($n=4$)。于肿瘤种植 1 周后、治疗 1 周后和治疗 2 周后进行 DEC-CT 扫描,分别计算肿瘤区、肿瘤边缘区、肿瘤中心区和正常组织区的灌注参数:血流量(blood flow,BF)、血容量(blood volume,BV)、平均通过时间(mean transit time,MTT)和表面通透性(permeability surface,PS),并对各灌注参数值进行统计分析。**结果** 肿瘤区和正常组织区的 BF、PS、MTT 值分别为(149.32 ± 30.99) ml/(100 g · min)、(28.24 ± 5.15) ml/(100 g · min)、(2.79 ± 0.66) s 和(32.18 ± 4.10) ml/(100 g · min)、(11.88 ± 0.71) ml/(100 g · min)、(6.57 ± 0.90) s,两者比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。肿瘤核心区和肿瘤边缘区的 BF、PS、MTT 值分别为(175.70 ± 34.43) ml/(100 g · min)、(32.43 ± 6.52) ml/(100 g · min)、(3.87 ± 0.84) s 和(19.07 ± 3.58) ml/(100 g · min)、(18.75 ± 2.10) ml/(100 g · min)、(8.11 ± 1.44) s,两者比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗组肿瘤区的 BF、BV、PS、MTT 值在治疗后第 2 周后从 187.57 ml/(100 g · min)、5.21 ml/100 g、30.74 ml/(100 g · min)、3.87 s 改变为 118.48 ml/(100 g · min)、4.21 ml/100 g、24.02 ml/(100 g · min)、4.27 s,对照组从 129.74 ml/(100 g · min)、3.22 ml/100 g、25.85 ml/(100 g · min)、3.68 s 改变为 362.33 ml/(100 g · min)、10.86 ml/100 g、39.31 ml/(100 g · min)、3.54 s,改善明显。**结论** CT 灌注成像技术能从血流动力学方面提供肿瘤定量信息,并能定量监测肿瘤微血管系对抗血管生成药物治疗的反应。

[关键词] X 线体层摄影术;肿瘤;血流动力学;毛细血管通透性;定量监测;兔
[中图法分类号] R730.23; R814.42; R814.43 **[文献标志码]** A

CT perfusion imaging in quantitative monitoring for tumour microvascular responses to anti-angiogenesis therapy in rabbits

Qian Ying[1], Li Tingting[1], Wang Jan[2] ([1]Center of Medical Images and Information System, Chongqing University of Posts and Telecommunications, Chongqing, 400065, [2] Department of Radiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[Abstract] Objective To investigate the value of CT perfusion imaging in quantitative monitoring on microcirculation hemodynamics, differences between tumor and normal tissues, differences between mass center and edge, and on tumour microvascular responses to anti-angiogenesis therapy. **Methods** Fifteen male New Zealand white rabbits were established to VX_2 tumor-bearing model. The animals were divided into 2 groups, anti-angiogenesis therapy ($n=11$, TNP-470, 20 to 30 mg/kg), and control ($n=4$). DEC-CT scanning (80 kV, 120 mA, 20 cm VOF) was performed at 1 week after tumor implantation, 1 week after anti-angiogenesis therapy, and 2 week after anti-angiogenesis therapy. Perfusion parameters, including blood flow (BF), blood volume (BV), mean transit time (MTT), and permeability surface (PS) were calculated for tumor mass, tumor edge, tumor center and normal tissue. **Results** Significant differences of the average values were observed in BF, PS and MTT between tumor and normal tissue [149.32 ± 30.99 *vs* 32.18 ± 4.10 ml/(100 g · min), 28.24 ± 5.15 *vs* 11.88 ± 0.71 ml/(100 g · min), 2.79 ± 0.66 *vs* 6.57 ± 0.90 s, $P<0.05$]. Difference was also seen between tumor edge [175.70 ± 34.43 ml/(100 g · min), 32.43 ± 6.52 ml/(100 g · min), 3.87 ± 0.84 s] and tumor center [19.07 ± 3.58 ml/(100 g · min), 18.75 ± 2.10 ml/(100 g · min), 8.11 ± 1.44 s]. The significant changes of BF, BV, PS, MTT were observed in the therapy group from 187.57 ml/(100 g · min), 5.21 ml/100 g, and 30.74 ml/(100 g · min), 3.87s respectively to 118.48 ml/(100 g · min), 4.21 ml/100 g, 24.02 ml/(100 g · min), and 4.27s in 2 weeks after anti-angiogenesis therapy, but not observed in control group [129.74 ml/(100 g · min), 3.22 ml/100 g, 25.85 ml/(100 g · min), and 3.68 s *vs* 362.33 ml/(100 g · min),

[基金项目] 重庆市自然科学基金(CSTC2008BB2086)
[通信作者] 钱 鹰,E-mail: ying05cq@gmail.com

10.86 ml/100 g, 39.31 ml/(100 g · min), and 3.54 s]. **Conclusion** CT perfusion imaging can provide quantitative information on the changes in microcirculation hemodynamics for tumor, and it is a valuable tool for quantitative monitoring on tumour microvascular responses to anti-angiogenesis therapy.

[Key words] x-ray computed tomography; neoplasms; hemodynamics; capillary permeability; quantitative monitoring; rabbits

Supported by the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2008BB2086). Corresponding author: Qian Ying, E-mail: ying05cq@gmail.com

肿瘤产生、生长、变异和转移机制的研究需要定量监测肿瘤微血管的生长、发展及肿瘤微环境的变化,对于肿瘤治疗的临床反应、预后等也需要对治疗过程有定量的监测。CT灌注成像具有成像快,有较高的时间和空间分辨率、容易定量研究、影响因素相对少以及微创性(辐射和注射损伤)等优点[1,2],可以定量化表征肿瘤微环境[3]。因此,本研究使用CT灌注成像技术,对兔VX_2肿瘤模型进行定量测量肿瘤微血管系和定量监测抗血管治疗对肿瘤微血管系的影响的研究,以期进一步证实CT灌注成像是能提供定量监测肿瘤微血管变化和抗血管药物治疗过程的有效手段。

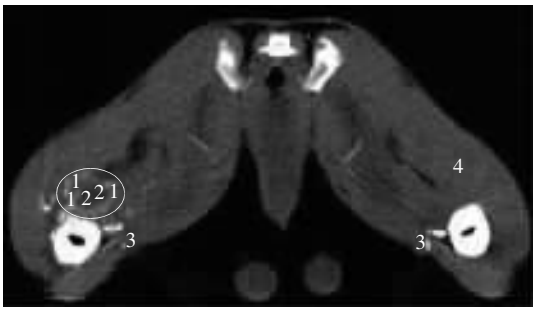
1 材料与方法

1.1 实验材料

15只雄性新西兰大白兔(体质量2.5~3 kg),由多伦多玛格丽特公主医院提供。将15只大白兔分为2组(11只做抗血管药物治疗,4只作为对照),在一侧大腿种植VX_2肿瘤。分别于肿瘤种植1周后、施行药物治疗(TNP-470,注射20~30 mg/kg)1周后和治疗2周后,2组动物分别在GE Lightspeed Plus CT机上施行DEC-CT扫描。扫描参数为:80 kV, 120 mA, 20 cm VOF, 分辨率为0.39 mm, 层厚、层间距均为5 mm, 4层扫描,经兔耳缘静脉注入对比剂(Isovue 300, 按1.5 ml/kg,最多不超过4.5 ml,以超过10 s的速度注入),间隔1 s连续扫描120 s后间隔15 s再扫描150 s。

1.2 CT灌注成像方法

在植入肿瘤后1周(肿瘤直径达2.5 cm左右)、抗血管药物治疗后1周、抗血管药物治疗后2周3个时间点采集的DEC-CT时序列图像中,分别选取如图1所示的整个肿瘤区、肿瘤中心区、肿瘤边缘区和其他正常组织区中的10~20个感兴趣区域(region of interest, ROI),并采集时间-密度曲线(time-density curve, TDC)。



圆圈内为整个肿瘤区;1:肿瘤边缘区;2:肿瘤中心区;3:动脉血管;4:正常组织区

图1 感兴趣区域选取示意图

CT灌注成像原理可用公式1所示的卷积函数来描述[4],示踪剂动力学模型选用ATH模型[5],基于DEC-CT实测得到的组织TDC和动脉TDC,使用MATLAB7.1进行去卷积编程,计算获得血流(blood flow, BF)、血容(blood volume, BV)、表面通透性(permeability surface, PS)、平均通过时间(Mean transit time, MTT)等4个灌注功能参数。公式1:

$$Q(t) = F \cdot Ca(t) * H(F, V_b, V_e, E, MTT; t)$$

$Q(t)$表示组织中示踪剂浓度,$Ca(t)$表示动脉中示踪剂浓度,H表示冲击响应函数,F是血流,V_b是血管内空间血容,V_e是血管外血容,E是渗透因子,MTT是平均通过时间,$*$是卷积符号。

1.3 统计学分析

采用MS-Excel 2007的TTEST函数执行单尾、异方差双样本检验。

2 结果

2.1 肿瘤种植1周后不同组织间灌注参数的比较

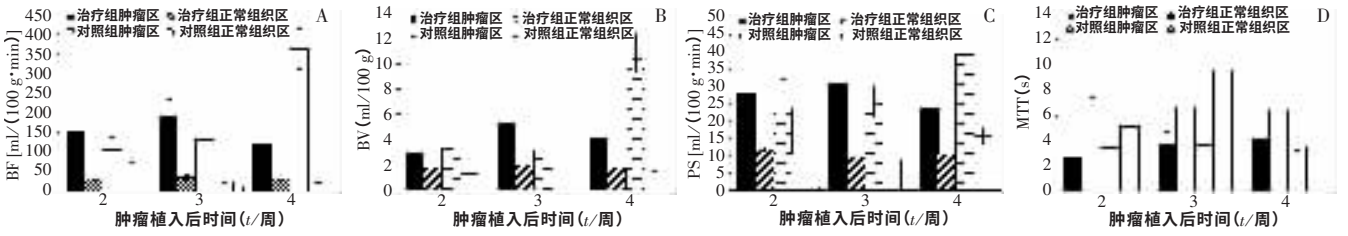
表1为4号兔植入肿瘤1周后使用CT灌注成像技术获得的肿瘤区、正常组织区、肿瘤边缘区和肿瘤核心区4个区域中所选定ROI的BF、BV、PS和MTT的平均值。BF、PS和MTT值中,肿瘤区和正常组织区之间有明显的区别,P值分别为0.000 5、0.007 2、0.006 8差异有显著性;肿瘤边缘区和肿瘤中心区也有明显的区别,P值分别为0.000 3、0.015 0、0.011 2,差异有显著性。计算所得BV值,肿瘤区和正常组织区差异不明显($P=0.387\ 0$);肿瘤中心区和肿瘤边缘区比较差异有显著性($P=0.016\ 2$)。

表1 4号兔肿瘤植入1周后各区域的灌注功能参数($\bar{x} \pm s$)

扫描区域	BF [ml/(100 g · min)]	BV (ml/100 g)	PS [ml/(100 g · min)]	MTT (s)
肿瘤区	149.32±30.99	24.58±2.26	28.24±5.15	2.79±0.66
正常组织区	32.18±4.10	24.52±2.03	11.88±0.71	6.57±0.90
肿瘤边缘区	175.70±34.43	32.98±4.63	32.43±6.52	3.87±0.84
肿瘤核心区	19.07±3.58	19.81±2.33	18.75±2.10	8.11±1.44

2.2 治疗组与对照组在治疗过程中灌注参数的比较

从图2A中可以看到,对肿瘤区,治疗组在第3周(治疗后1周)BF有轻微增长,在第4周(治疗后2周)则明显降低,而未进行抗血管药物治疗的对照组在第3周(治疗后1周)BF有轻微增长,在第4周(治疗后2周)则有明显增长,而对于正常组织区域,治疗组和对照组的BF在整个期间都无明显变化。在图2B中可以看到,对肿瘤区,治疗组在第3周(治疗后1周)BV有增长,在第4周(治疗后2周)则有所降低,而未进行抗血管药物治疗的对照组在第3周(治疗后1周)BV还略有降低,



A:血流值(BF);B:血容值(BV);C:表面通透性(PS);D:平均通过时间(MTT)

图 2　治疗组与对照组在治疗过程各阶段的各功能参数对比分析

在第 4 周(治疗后 2 周)则有明显增长,而对于正常组织区域,治疗组和对照组的 BV 在整个期间都无明显变化。同样的趋势在图 2C(PS)中也可以看到,但是在图 2D 中,MTT 的变化趋势不明显。

3　讨论

研究[6-12]表明,固体肿瘤的生长、发展、转移及预后与肿瘤内部微血管的异常增生、变异及其功能状态密切相关。临床上大量的实验证明,CT 灌注成像与组织的微血管密度具有相关性,能反映肿瘤的生长和发展状况。但是用 CT 灌注成像参数值区分肿瘤组织和正常组织,区分肿瘤中心区坏死组织和肿瘤边缘区新生组织的有效性尚缺乏定量数据支持。表 1 中的数据显示,在肿瘤生长过程中,新生血管明显增多、密集,反映为肿瘤区的 BF 值比正常组织区高 3 ~5 倍,差异有显著性($P=0.000\ 5$);同时由于肿瘤新生血管壁的筛状漏洞、通透性增加,反映为肿瘤区的 PS 值比正常组织高 1 倍左右,差异有显著性($P=0.007\ 2$),同时 MTT 明显缩短 1 倍多,差异有显著性($P=0.006\ 8$)。在肿瘤中心区和边缘区,由于组织的坏死和丰富的新生血管的原因,也在 CT 灌注成像的功能参数上显示了差异的显著性。因此,使用 CT 灌注成像技术可以用于区分肿瘤区和正常组织区,监测这些组织的血流动力学方面的改变。

研究[12]针对介入治疗,使用 CT 灌注成像定量监测肿瘤血管生成,证明了 CT 灌注成像参数的有效性。抗血管生成药物的治疗通过阻止肿瘤新生血管的形成达到治疗肿瘤的目的,在药物的临床试验和开发过程中,目前还缺乏定量监测药物治疗的临床反应的手段和实验数据。本研究使用 CT 灌注成像技术定量监测抗血管生成药物 TNP-470 对大白兔 VX2 肿瘤模型的影响,探讨使用 CT 灌注成像技术定量监测抗血管治疗对肿瘤微血管系改变的作用。

从图 2 的实验结果中可以看出,在药物治疗前后各个时期,施行了抗血管生成治疗的动物组和未施行治疗的动物组,使用 CT 灌注成像技术得到的肿瘤区的 BF 值、BV 值、PS 值的变化趋势有明显区别。在施行治疗 1 周后,治疗组和对照组的 BF 值、BV 值、PS 值均略有增长,但在治疗 2 周后治疗组的 BF 值、BV 值、PS 值均有较明显的降低,但对照组则有较大的增长,说明了经 2 周抗血管生成治疗后,肿瘤新生血管的形成受到了明显的抑制。也证明了 CT 灌注成像技术可以有效地定量监测抗血管生成药物的治疗。

参考文献:

[1] 杨刚, 李林, 良泉. 不同功能成像技术的特性与临床应用[J]. 医疗设备信息, 2007, 22(12): 38 -40.
[2] 赵光明, 韩丹, 宋光义. CT 灌注成像原理与技术[J]. 中国医学影像技术, 2003, 19(5): 636 -638.
[3] 于金明. 影像技术在放射肿瘤学中的应用[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(10): 721 -723.
[4] Lee T Y. Functional CT: physiological models[J]. Trends Biotechnol, 2002, 20(8): s3 -s10.
[5] St-Lawrence K S, Lee T Y. An adiabatic approximation to the tissue homogeneity model for water exchange in the brain: I. Theoretical derivation[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1998, 18(12): 1365 -1377.
[6] Miles K A. Tumour angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review[J]. Eur J Radiol, 1999, 30(3): 198 - 205.
[7] Lee T Y, Purdie T G, Stewart E. CT imaging of angiogenesis[J]. Q J Nucl Med, 2003, 47(3): 171 -187.
[8] 文利, 丁仕义, 牟伟, 等. 肝细胞癌 CT 灌注参数与微血管密度的相关性研究[J]. 中华放射学杂志, 2005, 39(3): 280 -284.
[9] 乔远罡, 邓静宜. 肾细胞癌 CT 灌注成像与微血管密度相关研究[J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(23): 2174 -2176.
[10] 刘卫金, 张冬, 杨春艳, 等. 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[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(19): 1845 -1848.
[11] 黄飚, 梁长虹, 张云亭, 等. 兔 VX2 肿瘤 CT 灌注与肿瘤微血管密度相关性研究[J]. 临床放射学杂志, 2005, 24(8): 734 -737.
[12] 张景峰, 王仁发, 楼海燕, 等. 兔 VX2 肿瘤介入治疗前后肿瘤血管生成的多层螺旋 CT 灌注成像研究[J]. 中华放射学杂志. 2007, 41(4): 417 -422.

(**收稿**:2010-02-26;**修回**:2010-04-13)
(编辑　王　红)