文章编号:1000-5404(2013)24-2603-07

专家述评

# 脑胶质母细胞瘤肿瘤血管及其MRI研究



张伟国 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所放射科)

[关键词] 脑肿瘤;胶质母细胞瘤;新生血管;贝伐单抗;血管正常化;磁共振成像;灌注成像
[中图法分类号] R445.2;R739.41 [文献标志码] A

# Glioblastoma neovascularization and MRI evaluation

Zhang Weiguo (Department of Radiology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] Glioblastoma multiforme (GMB) is among the neoplasma with highly abundant vascular structures. The formation of neovasculature is believed to be the major factor responsible for the growth and invasion of GBM in the brain. The neo-vascularization in GBMs includes vascular co-option, angiogenesis, vasculogenesis, vascular mimicry, and glioblastoma endothelial cell transdifferentiation, which are interlinked in the development of glioma. MR perfusion and their derived sequences have been used to estimate cerebral blood volume, cerebral blood flow and mean transient time, and indirectly measure the tumor vessel caliber and vascular permeability of tumor. Anti-angiogenic therapies can produce normalization of glioma vasculature, which can be also reflected by MR perfusion. So, perfusion weighted imaging (PWI) and other MR techniques can be used as predictive tools to evaluate the pathophysiology of GMB vascularization.

[**Key words**] brain tumor; glioblastoma multiforme; neovasculature; bevacizumab; vascular normalization; magnetic resonance imaging; perfusion weighted imaging

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81271626), the Scientists Fund of the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (81201139), the Key Program of Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2012jjB10028), the Foundation of Clinical Medical Research of Third Military Medical University(2009XLC29) and the Staring Fund for Personnel Returning From Overseas of Ministry of Education (2010-1561). Corresponding author: Zhang Weiguo, Tel:86-23-68757621, E-mail: wguo.zhang@gmail.com

胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme,GBM)是血管丰富、侵袭性极强、预后较差的实体肿瘤,其血管内皮、周细胞及基底膜均表现异常,与正常血管在形态结构和功能上存在着很大差别。新生血管是GBM在脑组织内生长并形成侵袭性子灶的重要病理学基础,能为胶质瘤的快速生长提供营养成分,也是肿瘤干细胞微环境的重要构成部分,维持和调节干细胞自我更新和发展的生物学特征而进一步促进肿瘤的生长[1]。阻止肿瘤血管形成的概念在1971年由Folkman[2]提出,针对胶质瘤肿瘤微血管的治疗也显示了一定程度的有效性,能够使GBM在一段时间内缩小,微血管密度减低,血流量和血容量降低,可使肿瘤"血管功能正常化"而对细胞毒性药物产生协同作用[3],同时可能切断GBM干细胞与血管内皮细胞的相互作用,干扰和影响胶质瘤干细胞微环境[4]。但是,针对肿瘤微血管的靶向治疗效果仍然是短暂的,部分患者甚至是无效的,这与肿瘤新生血管的形成、抗血管靶向治疗的作用机制并不十分清楚有关[5],同时用于评价新生血管和疗效的生物标记也需进行大量的研究。本研究分析近期文献,对胶质母细胞瘤血管形成和MRI评价的研究进展进行阐述。

[基金项目] 国家自然科学基金(81271626);国家自然科学基金青年基金(81201139);重庆市自然科学基金重点项目(CSTC2012jjB10028);第三军医大学临床科研基金(2009XLC29);教育部留学回国人员科研启动基金(教外司留:2010-1561)

[通信作者] 张伟国,男,博士,主任医师,教授,博士生导师。担任中华医学会放射学分会委员,中华医学会放射学分会神经头颈学组委员,重庆市医学会放射专委会副主任委员、神经学组组长;承担国家、省部级等课题5项;获军队医疗成果二等奖1项;SCI收录论文14篇;主要从事神经影像学和分子影像学方面的研究。电话:(023)68757621,E-mail: wguo.zhang@gmail.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131022.1408.002.html(2013-10-22)

## 1 脑胶质母细胞瘤肿瘤血管的形成

### 1.1 肿瘤血管的主要存在形式

胶质母细胞瘤新生血管形成有多种可能的机制[6],包括肿瘤细胞与原有血管共生、血管生成、血管发生、肿瘤细胞嵌入血管壁(即马赛克样新生血管形成)、血管生成拟态和GBM内皮转分化等方式。血管套叠(intussusceptive microvascular growth,IMG)是胶质瘤血管生成的另一种方式或补充形式,该生长方式可在抑制血管增生的治疗过程中出现,被认为是肿瘤自我保护的适应性反应[7]。

血管共生是Holash等[8]首先报道,认为是胶质瘤生长过程中获得血管的最早方式,主要表现为肿瘤细胞重新排列并在正常微血管周围形成袖套样包绕,是肿瘤侵入正常组织并获得血管的过程,而并非肿瘤血管的主动产生过程[9]。肿瘤细胞能够利用血管共生途径避开抗血管治疗产生的影响,使胶质瘤细胞更容易产生侵袭性。随着时间的推移、肿瘤的逐渐增大,血管内皮细胞开始凋亡,共生的血管即发生退化并出现缺血坏死,血管生成过程随之出现[10]。

血管生成一般在胶质瘤以血管共生方式获得血管后出现,是指新生血管来源于原有的小的动脉血管、毛细血管和毛细血管后的静脉血管的出芽生长,被认为是脑发育和脑肿瘤血管形成的主要方式。首先,血管内皮细胞转化为具有丰富丝状伪足的根尖细胞,该细胞向血管生成刺激因子高表达区域迁移,紧随其后的细胞群称之为柄细胞,柄细胞不断分裂并促进新生血管芽的延长,血管芽相互融合产生较大的新生血管[11]。该过程伴随着原有血管内皮细胞、血管周围细胞连接的破坏以及血管基底膜和细胞基质的降解,并经随后的新生血管塑形,最终形成完整的具有血流输送功能的血管腔[12]。IMG也被称之为非出芽性或分裂性血管生成[7],是由于血管的内陷、管腔内柱以及管腔内内皮桥的形成导致肿瘤原有血管的分裂所致,具有血管形成快、代谢和能量利用率更高以及新生血管完整性可能更好和血管通透性更低的优势,人脑胶质瘤中均存在IMG,而且肿瘤恶性程度越高,IMG存在越多。

血管发生是指循环血液中骨髓起源细胞募集归巢至肿瘤区域,整合到血管壁并最终分化为血管内皮细胞。内皮祖细胞是研究得最多的前体细胞[13-14],其他如$CD45^+$单核细胞系,包括$CD11b^+$髓系细胞、$Tie2^+$的单核细胞、$VEGFR1^+$造血细胞、肿瘤相关的巨噬细胞都可整合到肿瘤组织内。血管发生在不同的胶质瘤中所占比例不同,在抗血管治疗和放疗后复发的胶质瘤中血管发生在新生血管的形成过程中起着重要的作用[13,15],可以说血管发生是血管生成的替代途径,是由于治疗导致SDF-1等因子高表达促使骨髓起源细胞动员和在肿瘤内募集增加所致。

血管生成拟态(vascular mimicry,VM)的基本结构为基底膜以及沿基底膜外表面排列的肿瘤细胞共同构成的管腔结构,内层无内皮细胞衬着,但管腔的功能是完善的。El-Hallani等[16]证实了人脑胶质母细胞瘤广泛存在血管生成拟态的微血管形式,45%的标本切片中有1个或2个VM管腔,12.5%可发现在切片的多个区域同时出现VM结构。近期的进一步研究结果表明[17],VM结构包括了血管外膜肿瘤样细胞,该细胞同时具有神经肿瘤细胞和血管壁细胞的特点,部分尚可表达平滑肌肌动蛋白,多由胶质瘤干细胞转化而来,有时还可看到肿瘤细胞与内皮细胞共同存在构成的"马赛克"样管壁表现。

2010年Wang[18]和Ricci-Vitiani[19]报道,胶质瘤细胞(干细胞)可整合到新生血管管壁并转分化成为血管内皮细胞,该内皮细胞也称为肿瘤起源的内皮细胞(tumor-derived endothelial cells,TDECs),具有肿瘤细胞和内皮细胞的特异性标志物,所形成的新生血管具有完善的功能,Soda等[20]也在动物模型中直接显示了血管内皮来源于有GFP荧光标记的TDECs的形态学依据。胶质瘤血管生成拟态或"马赛克"血管壁也为肿瘤细胞构成,但缺乏内皮细胞,"马赛克"新生血管壁的肿瘤细胞也不表达内皮细胞标志物,两者与肿瘤细胞转分化形成的新生血管在细胞标志物表达和基因变化上有显著区别。但同时也有研究显示,TDECs在肿瘤新生血管中很少存在,且常常位于血管周间隙内或血管外壁上,而不是衬着在血管内壁[21]。总之,关于TDECs形成胶质瘤新生血管的作用和存在形式还存在一定的争议。

### 1.2 肿瘤血管形成的主要分子机制

在胶质瘤新生血管形成过程中,有多种成血管因子及其介导的相关信号通路促进或参与胶质瘤不同阶段和类型的新生血管形成,与之有关的生长因子和细胞因子有25种之多[22]。胶质母细胞瘤的侵犯、复发、细胞凋亡、对放化疗和抗血管靶向治疗产生的耐受等都有缺氧机制直接参与[23],它主要是通过介导肿瘤细胞某些表型的改变,包括基因组稳定性降低、细胞凋亡途径的破坏、基因表达异常、癌基因活性增强以及诱导血管生成等作用而影响肿瘤的发生、发展过程。缺氧所导致的缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor,HIF)的上调与胶质瘤新生血管的形成有密切的关系,HIF的激活将导致血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factors,VEGF)及受体(vascular endotheli-

al growth factor receptors, VEGF-R)等多种与血管形成有关的因子激活。HIF是肿瘤微环境的重要调节因子,激活后将对血管生成起到强烈的促进作用,形成的新生血管结构和功能上的异常进一步加剧低氧状态,HIF则因缺氧而表达上调,从而导致恶性循环。血管生成素主要由内皮细胞表达,有4种亚型,Ang-1主要作用为募集血管周细胞,维持血管的完整性,使胶质瘤得到较好的血流灌注而促进肿瘤生长。而Ang-2表达上调将导致血管的稳定性下降,VEGF的出现将会导致血管出芽生长,缺乏VEGF的情况下,则会促使内皮细胞凋亡和血管退化[24]。Ang-4在人脑胶质瘤组织和细胞内是上调的,多聚体Ang-4可以促进胶质瘤的血管生成并直接激活细胞外调节蛋白激酶而促进GBM的生长[25]。在胶质母细胞瘤中VEGF表达明显上调,特别是在肿瘤坏死区周围的"伪栅栏"状排列的肿瘤细胞内更为明显[9]。VEGF家族由7种因子组成[26],VEGF-A是主要形式,其受体VEGFR-1和VEGFR-2主要在内皮细胞中表达,具有促进内皮细胞的有丝分裂、延长细胞存活时间以及抗细胞凋亡的作用,与内皮细胞的受体结合,起到信号传递的作用,促进产生多种溶解酶使细胞外基质降解而增大血管通透性。

## 2 肿瘤血管MRI评价

当脑肿瘤生长超过1~2 mm时,血脑屏障的结构和功能受损,而随着肿瘤的进一步生长,肿瘤血管开始逐渐增多,形成迂曲、结构紊乱、血管通透性增加、血管直径增大、基底膜增厚的异常血管。微血管密度是评价新生血管的主要指标,但它并不能反映肿瘤的血管管径、长度及灌注状态和血管通透性等与肿瘤侵袭性和恶性程度有关的形态特征和功能状况。脑肿瘤血管功能上的异常主要表现为具有选择性的血管通透性丧失,不仅具有时间和空间上的不均一性,在不同的脑肿瘤之间也有差异。肿瘤血管结构和不均一的通透性导致了异常血流的产生,MRI在一定程度上能够反映肿瘤新生血管的形态和功能的异常,对胶质瘤的诊断、恶性程度的判定以及抗血管治疗效果等方面的评价有较大的帮助,同时也是对胶质瘤组织学评价的有效补充。

### 2.1 MR灌注成像

MR灌注成像(perfusion weighted imaging, PWI)已在脑胶质瘤诊断中广泛应用[27-29],其主要技术和参数包括脑血容量(cerebral blood volume, CBV)、脑血流量(cerebral blood flow, CBF)、平均通过时间(mean transit time, MTT)和肿瘤血管的通透性。PWI反映的是脑肿瘤的血流动力学变化和肿瘤新生血管的多少而不是血脑屏障的破坏程度。PWI常用的成像序列包括动态磁敏感加权序列和动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)序列,前者需要使用外源性MR对比剂,而后者是利用特殊的脉冲序列对流入的血流进行磁化标记,其大小反映脑或肿瘤血流量的变化,依据标记方式不同可分为持续和脉冲ASL两种方式。另一种采用内源性磁标记测定血流量的方法是流动增强信号强度技术(flow enhanced signal intensity, FENSI),不同于ASL测定的CBF[mL/(100 g · min)],它以脑血流通量[cerebral blood flux, CBFlux, mL/($cm^2$ · min)]表示。

体积传递常数(volume transfer constant, Ktrans)依赖于肿瘤毛细血管的表面积和血管的通透性,代表的是对比剂从血浆向血管外细胞外间隙(extravascular extracellular space, EES)的流率,是一个定量指标,正常脑组织具有完整血脑屏障,Ktrans接近于零。Ktrans的变化与未成熟的新生血管和早期的血管形成有密切的关系,与CBV成正相关,但是关联不强,如果肿瘤血管的增多不伴有血管通透性增大,CBV的增加也不会伴有Ktrans增大。1991年Tofts和Kermode在MRI动态$T_1$ WI增强成像($T_1$-weighted dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)时获得Ktrans,随后得到广泛使用并用于胶质瘤肿瘤血管通透性的定量评估[30]。在此基础上,通过采用多种改良的药代动力学模型,提高了以Ktrans评估血管通透性的准确性,以DSC-MRI技术也能够获得胶质瘤血管的Ktrans,rCBV与Ktrans技术对胶质瘤的分级评价均为独立的预测因素,两者联合使用对胶质瘤的分级则有明显的优势。Ve是指血管外细胞外间隙体积分数(volume fraction of extravascular extracellular space, Ve),也是与通透性有关的灌注参数,是反映肿瘤坏死的指标,与肿瘤细胞密度呈负相关,与Ktrans呈正相关,对胶质瘤的分级评价结果两者类似[31-32]。

### 2.2 肿瘤血管管径MRI评价

血管管径指数(vessel caliber index, VCI)是反映肿瘤血管平均直径的MRI检查方法,是基于磁敏感对比剂引起的横向弛豫率(R2和$R2^*$)的变化程度,该变化($\triangle R2^*$、$\triangle R2$)对血管半径差异敏感,$\triangle R2$随着血管半径减小而降低,$\triangle R2^*$则基本保持稳定,两者的比值($\triangle R2^*/\triangle R2$)用于反映血管的平均半径。研究[33]显示,VCI与胶质瘤血管的组织学测量结果有良好的一致性,是活体反映肿瘤血管特征的有效方法,但也存在一定程度的过度评价的问题(血管管径高估达26%)[34],这可能与下列因素有关:组织学方法可以对标本中的目标区域的所有血管进行显示和分析,而MRI则依赖于有血流灌注功能的肿瘤血管的显示;冰冻过程导致的组织膨胀、切片导致的组织压缩以及组织学测量方法上的差异(测量的是血管外径);组织学

切片与MRI层厚的不一致性。活体光学显微镜是通过多光子激光扫描的方式直接显示活体组织和肿瘤血管,可以避免由于组织切片过程中影响血管形态的物理学因素。Farrar等[35]对U87胶质瘤模型的对照研究结果显示,VCI无论是在肿瘤中心或是肿瘤边缘与MRI所得的结果有良好的一致性,具体数据非常接近,证实了MRI显示胶质瘤肿瘤血管管腔径线的可行性和准确性。

## 3 抗血管靶向治疗血流参数变化MRI评价

贝伐单抗(bevacizumab,BEV)是VEGFR的抗体,是最常用的抗血管生成的靶向药物,2009年获得FDA通过,用于治疗复发性GBM,其他血管靶向药物尚处于研究阶段,未获准在临床应用[36]。个别国家已批准BEV作为GBM治疗的一线药物,用于包括结合放疗和替莫唑胺治疗新诊断的GBM,同时也可单独用于复发性GBM和其他某些类型既往治疗后的恶性胶质瘤。

### 3.1 抗血管靶向药物对肿瘤血管的作用

BEV和其他的酪氨酸激酶受体抑制剂主要作用原理是与VEGF不同或所有亚型结合,阻止其与位于内皮细胞表面VEGF受体(VEGFR-1、VEGFR-2)的相互作用。治疗GBM后的主要组织学变化包括血管内皮增生消失、血管结构更接近于正常化且出芽减少、肿瘤细胞内线粒体减少,但同时肿瘤的低氧状态加剧,PI3K和Wnt信号通路活性明显升高。因此,在改善肿瘤引起的周围组织水肿并降低对比剂的渗出和血管通透性的同时[37],也有增大肿瘤细胞侵袭入正常脑组织能力的可能性[38-39]。临床Ⅱ期试验研究结果也显示43%的复发GBM对治疗无反应,即使在初期有效的患者,在持续的治疗过程中肿瘤仍会进一步生长[40-41]。

### 3.2 抗血管靶向治疗后胶质瘤血流变化MRI表现

**3.2.1 胶质瘤模型血流变化MRI** BEV等抗血管生成的药物对胶质瘤生长、复发以及肿瘤血管病理生理过程的影响和作用并不十分清楚[42]。Keunen等[39]采用患者直接来源的GBM“细胞球”建立原位移植瘤模型,在一定程度上保留了人脑GBM细胞和遗传异质性特征,抗VEGF治疗的研究可能更接近于临床的实际效果。BEV的应用可使移植瘤生长减慢,肿瘤的倍增时间延长,Ki-67表达减少,对比剂从血管内的漏出减少,肿瘤的增强程度减弱明显。肿瘤的血流量、血容量明显降低,反映肿瘤血管的通透性指标,如Ktrans、肿瘤表面通透性(PS)、组织血液回流常数(Kep)均表现明显降低。

但Corroyer-Dulmont等[43]的研究结果则显示,BEV对U251和U87胶质瘤模型的生长早期和晚期均无明显影响,不能有效阻止肿瘤增长和降低肿瘤细胞密度,但可延长U87大鼠的生存时间。治疗对U87、U251模型肿瘤的血容量均无明显影响,但U251模型的血管密度有所降低,其血容量仅略为降低。同样的动物实验模型的病理组织学研究结果则显示,BEV能够抑制U87胶质瘤血管的形成,肿瘤血管的层次也变得较为清晰,紊乱程度和过度增生也得到明显改善,定量分析则显示肿瘤血管总量、血管的通透性、血管的管腔径线也明显降低或减小,而血流速率则明显增大,且肿瘤血流速率的变化与BEV的使用剂量有明显相关性[42]。

其他酪氨酸激酶抑制剂对胶质瘤血管的影响也存在较大差异,如Vetanalib(PTK787)可导致VEGF、SDF-1、HIF-1以及VEGFR2/3和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在肿瘤边缘的表达均增加,肿瘤的体积以及肿瘤边缘的Ktrans明显增大,同时强化程度也有所增大[44]。舒尼替尼(sunitinib)则主要作用于VEGFR-1/2、PDGFR、干细胞因子受体(c-KIT)、FLT3和RET激酶,其单独使用可使U87小鼠模型生存时间明显延长,肿瘤细胞密度降低,Ktrans和Kep均明显降低[45],索拉菲尼单独使用也可使肿瘤的血流分数(blood volume fraction, BVF)明显降低,同时还发现肿瘤的微血管密度降低,而血管管径则明显增大[46]。VEGF-Trap是一种圈套受体蛋白,能够有效抑制VEGF信号通路,降低原位9L大鼠胶质肉瘤模型的血流动力学参数值(Ktrans、Kep、Vp)[47],对肿瘤的大小变化无明显影响,但可导致肿瘤的倍增时间明显延长。总之,有关血管靶向治疗导致肿瘤MRI血流参数的变化尚有较多的不确定性,目前的研究并未形成较好的一致性结论。

**3.2.2 相关血流参数变化的临床MRI评价** BEV结合放化疗药物对恶性胶质瘤的治疗基础一般认为是使肿瘤血管形态结构正常化、降低肿瘤间质的压力,从而改善和提高氧和治疗性药物的输送效率,对化疗药物的使用起到协同作用[48]。与动物实验的研究结果类似,抗胶质瘤新生血管治疗的临床效果并不十分理想,对治疗的反应也具有多种表现。抗肿瘤血管治疗有3种可能的组织病理结果[49]:药物对肿瘤血管不产生作用;过度破坏肿瘤血管,肿瘤的灌注明显降低,导致肿瘤组织缺氧、坏死,进而增大肿瘤侵犯的可能性;对异常增生的肿瘤血管产生一定程度的影响,血管结构在药物的作用下变得接近于正常血管,从而引起肿瘤血流灌注的增大,这可能是抗肿瘤血管治疗与化疗药物协同作用的病理基础。MRI成像可在一定程度上反映肿瘤血管的病理生理变化,对治疗效果和预后的评价有较大的价值。

最近研究[50]发现,以 cediranib(一种泛 VEGF 酪氨酸激酶受体抑制剂)对复发 GBM 在常规化疗的基础上行血管靶向治疗,在治疗的早期肿瘤的强化程度、占位效应以及瘤周血管源性水肿即明显减轻,随着时间的延长强化程度减弱则更为明显,而血流灌注则出现3种不同的表现形式,即灌注降低、稳定无变化和升高。灌注升高表现为 CBF(ASL)持续升高超过1个月,升高的程度随着抗血管治疗时间的延续逐渐增强。该部分患者约占1/4,治疗后第1~112天,CBF 平均增大5%~15%,反映血管通透性的 Ktrans 则明显降低,同时发现患者的总体生存时间较血流灌注降低和稳定的患者明显延长[50-51],这从一个侧面证实了抗血管治疗导致胶质瘤"血管正常化"的假说。立体定向放射治疗结合 BEV 治疗复发胶质瘤也可表现为血管功能的正常化,在治疗后1周 Ktrans 即开始下降并低于基线水平,且随着时间的延长逐渐下降,于第2个月时接近于正常脑组织的血管通透性[52-53]。在 DSC 灌注成像的基础上,LaViolette 等[54]采用独立成分分析技术将肿瘤的血管划分为名义上的动脉和静脉成分(称之为动静脉重叠技术,arterio-venous overlap,AVOL)对胶质瘤血流灌注特征进行分析,结果显示肿瘤 AVOL 较正常脑组织显著升高,复发胶质瘤治疗后 AVOL 变化与患者生存时间有明显的相关性,AVOL 降低的患者总体生存时间明显延长。总之,PWI 及相关技术可以反映肿瘤的血容量、血流量以及血流在肿瘤组织内的平均通过时间,还可间接测量肿瘤血管管腔径线变化以及肿瘤血管的通透性,对血管靶向治疗后的血管正常化过程也能从不同侧面显示。

## 4 目前存在的主要问题

GBM 血管形成包括血管共生、血管生成、血管发生、"马赛克样"新生血管、血管生成拟态和肿瘤细胞内皮转分化等方式[55],这几种形成方式并不是孤立存在,它们之间相互关联、相互影响,前3种已被广泛认可,而"马赛克样"新生血管形成、血管生成拟态和肿瘤细胞转分化等形式和肿瘤细胞/干细胞在血管形成中的作用还需要进一步研究和确认。其中争议的焦点是肿瘤细胞是否参与了 GBM 新生血管的形成及其参与程度[21],由于肿瘤细胞/干细胞转化而来的血管内皮细胞缺乏 VEGF-A 和纤维母细胞生长因子受体[20],这有可能是导致针对 VEGF 受体的抗肿瘤血管靶向治疗效果不佳的原因之一,有研究者据此提出了新的潜在的抗血管靶向治疗方式[56]。因此,GBM 的新生血管的内皮细胞来源以及信号通路和肿瘤血管的异质性等特征尚需进行大量的研究工作,在此基础上有可能得到更为有效的抗血管靶向药物。尽管 MRI 对胶质瘤的恶性程度和预后的评价具有一定的价值,血流灌注成像能够较为直接的反映新生血管的生理状态,在临床应用过程中应用不同的技术能够从多方面反映肿瘤血流量、血容量、血管通透性和预测血管管径等,但目前为止尚缺乏大样本量的有关 MRI 评价肿瘤血管的多中心研究结果,在灌注参数的一致性、可重复性,甚至测量的准确性方面均无较为公认的判断标准,也很难对 GBM 血管存在方式和病理状态进行准确显示,而 GBM 血管形成的分子机制、信号通路和基因特征的 MRI 相关性研究也多处于尝试阶段。但随着对肿瘤血管发生、发展、病理变化的深入研究以及 MRI 技术的不断进步和反映肿瘤血管特征性灌注参数的广泛应用,相信在活体条件下对胶质瘤肿瘤血管的类型、病理生理状态、血管功能变化等方面的研究将会取得较大进展和突破,并最终为临床提供更为准确的反映肿瘤血管生理状态的影像学标记。

## 参考文献:

[1] Gilbertson R J, Rich J N. Making a tumour's bed: glioblastoma stem cells and the vascular niche [J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(10): 733-736.
[2] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. N Engl J Med, 1971, 285(21): 1182-1186.
[3] Jain R K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy [J]. Science, 2005, 307(5706): 58-62.
[4] Bao S, Wu Q, Sathornsumetee S, *et al*. Stem cell-like glioma cells promote tumor angiogenesis through vascular endothelial growth factor [J]. Cancer Res, 2006, 66(16): 7843-7848.
[5] Gerstner E R, Batchelor T T. Antiangiogenic therapy for glioblastoma [J]. Cancer J, 2012, 18(1): 45-50.
[6] Hardee M E, Zagzag D. Mechanisms of glioma-associated neovascularization [J]. Am J Pathol, 2012, 181(4): 1126-1141.
[7] Ribatti D, Djonov V. Intussusceptive microvascular growth in tumors [J]. Cancer Lett, 2012, 316(2): 126-131.
[8] Holash J, Maisonpierre P C, Compton D, *et al*. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF [J]. Science, 1999, 284(5422): 1994-1998.
[9] Plate K H, Scholz A, Dumont D J. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy in malignant gliomas revisited [J]. Acta Neuropathol, 2012, 124(6): 763-775.
[10] Zagzag D, Amirnovin R, Greco M A, *et al*. Vascular apoptosis and involution in gliomas precede neovascularization: a novel concept for glioma growth and angiogenesis [J]. Lab Invest, 2000, 80(6): 837-849.
[11] Tung J J, Tattersall I W, Kitajewski J. Tips, stalks, tubes: notch-mediated cell fate determination and mechanisms of tubulogenesis during angiogenesis [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2(2): a006601.
[12] Carmeliet P, De-Smet F, Loges S, *et al*. Branching morphogenesis and antiangiogenesis candidates: tip cells lead the way [J]. Nat Rev

Clin Oncol, 2009, 6(6): 315 – 326.

[13] Arbab A S. Activation of alternative pathways of angiogenesis and involvement of stem cells following anti-angiogenesis treatment in glioma [J]. Histol Histopathol, 2012, 27(5): 549 – 557.

[14] Kioi M, Vogel H, Schultz G, *et al*. Inhibition of vasculogenesis, but not angiogenesis, prevents the recurrence of glioblastoma after irradiation in mice [J]. J Clin Invest, 2010, 120(3): 694 – 705.

[15] Greenfield J P, Cobb W S, Lyden D. Resisting arrest: a switch from angiogenesis to vasculogenesis in recurrent malignant gliomas [J]. J Clin Invest, 2010, 120(3): 663 – 667.

[16] El-Hallani S, Boisselier B, Peglion F, *et al*. A new alternative mechanism in glioblastoma vascularization: tubular vasculogenic mimicry [J]. Brain, 2010, 133(Pt 4): 973 – 982.

[17] Scully S, Francescone R, Faibish M, *et al*. Transdifferentiation of glioblastoma stem-like cells into mural cells drives vasculogenic mimicry in glioblastomas [J]. J Neurosci, 2012, 32(37): 12950 – 12960.

[18] Wang R, Chadalavada K, Wilshire J, *et al*. Glioblastoma stem-like cells give rise to tumour endothelium [J]. Nature, 2010, 468(7325): 829 – 833.

[19] Ricci-Vitiani L, Pallini R, Biffoni M, *et al*. Tumour vascularization *via* endothelial differentiation of glioblastoma stem-like cells [J]. Nature, 2010, 468(7325): 824 – 828.

[20] Soda Y, Marumoto T, Friedmann-Morvinski D, *et al*. Transdifferentiation of glioblastoma cells into vascular endothelial cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(11): 4274 – 4280.

[21] Rodriguez F J, Orr B A, Ligon K L, *et al*. Neoplastic cells are a rare component in human glioblastoma microvasculature [J]. Oncotarget, 2012, 3(1): 98 – 106.

[22] Wong M L, Prawira A, Kaye A H, *et al*. Tumour angiogenesis: its mechanism and therapeutic implications in malignant gliomas [J]. J Clin Neurosci, 2009, 16(9): 1119 – 1130.

[23] Jensen R L. Brain tumor hypoxia: tumorigenesis, angiogenesis, imaging, pseudoprogression, and as a therapeutic target [J]. J Neurooncol, 2009, 92(3): 317 – 335.

[24] Machein M R, Knedla A, Knoth R, *et al*. Angiopoietin-1 promotes tumor angiogenesis in a rat glioma model[J]. Am J Pathol, 2004, 165(5): 1557 – 1570.

[25] Brunckhorst M K, Wang H, Lu R, *et al*. Angiopoietin-4 promotes glioblastoma progression by enhancing tumor cell viability and angiogenesis [J]. Cancer Res, 2010, 70(18): 7283 – 7293.

[26] Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress [J]. Endocr Rev, 2004, 25(4): 581 – 611.

[27] 张伟国. 脑胶质瘤MRI诊断进展——基于脑胶质瘤生理代谢特征的MRI成像[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(20): 2153 – 2157.

[28] 方维东, 罗天友, 吕发金, 等. 动态磁敏感增强MR灌注成像在脑脓肿与坏死或囊变性脑转移瘤和高级胶质瘤鉴别诊断中的价值[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(11): 1073 – 1076.

[29] 方靖琴, 康厚艺, 张伟国. 脑少枝胶质肿瘤磁共振成像诊断研究进展[J]. 磁共振成像, 2011, 2(2): 147 – 151.

[30] Tofts P S, Kermode A G. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts [J]. Magn Reson Med, 1991, 17(2): 357 – 367.

[31] Choi H S, Kim A H, Ahn S S, *et al*. Glioma grading capability: comparisons among parameters from dynamic contrast-enhanced MRI and ADC value on DWI [J]. Korean J Radiol, 2013, 14(3): 487 – 492.

[32] Jia Z, Geng D, Xie T, *et al*. Quantitative analysis of neovascular permeability in glioma by dynamic contrast-enhanced MR imaging [J]. J Clin Neurosci, 2012, 19(6): 820 – 823.

[33] Tropres I, Lamalle L, Peoc'h M, *et al*. *In vivo* assessment of tumoral angiogenesis [J]. Magn Reson Med, 2004, 51(3): 533 – 541.

[34] Lemasson B, Valable S, Farion R, *et al*. *In vivo* imaging of vessel diameter, size, and density: a comparative study between MRI and histology [J]. Magn Reson Med, 2012, 69(1): 18 – 26.

[35] Farrar C T, Kamoun W S, Ley C D, *et al*. *In vivo* validation of MRI vessel caliber index measurement methods with intravital optical microscopy in a U87 mouse brain tumor model [J]. Neuro Oncol, 2010, 12(4): 341 – 350.

[36] Gerstner E R, Batchelor T T. Antiangiogenic therapy for glioblastoma [J]. Cancer J, 2012, 18(1): 45 – 50.

[37] Piccioni D, Lai A, Nghiemphu P, *et al*. Bevacizumab as first-line therapy for glioblastoma [J]. Future Oncol, 2012, 8(8): 929 – 938.

[38] Paez-Ribes M, Allen E, Hudock J, *et al*. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis [J]. Cancer Cell, 2009, 15(3): 220 – 231.

[39] Keunen O, Johansson M, Oudin A, *et al*. Anti-VEGF treatment reduces blood supply and increases tumor cell invasion in glioblastoma [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(9): 3749 – 3754.

[40] Vredenburgh J J, Desjardins A, Herndon J E 2nd, *et al*. Phase Ⅱ trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(4): 1253 – 1259.

[41] Vredenburgh J J, Desjardins A, Herndon J E 2nd, *et al*. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(30): 4722 – 4729.

[42] von-Baumgarten L, Brucker D, Tirniceru A, *et al*. Bevacizumab has differential and dose-dependent effects on glioma blood vessels and tumor cells [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(19): 6192 – 6205.

[43] Corroyer-Dulmont A, Peres E A, Petit E, *et al*. Detection of glioblastoma response to temozolomide combined with bevacizumab based on muMRI and muPET imaging reveals [18F]-fluoro-L-thymidine as an early and robust predictive marker for treatment efficacy [J]. Neuro Oncol, 2013, 15(1): 41 – 56.

[44] Ali M M, Janic B, Babajani-Feremi A, *et al*. Changes in vascular permeability and expression of different angiogenic factors following anti-angiogenic treatment in rat glioma [J]. PLoS One, 2010, 5(1): e8727.

[45] Chung C, Jalali S, Foltz W, *et al*. Imaging biomarker dynamics in an intracranial murine glioma study of radiation and antiangiogenic therapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85(3): 805 – 812.

[46] Lemasson B, Christen T, Tizon X, *et al*. Assessment of multiparametric MRI in a human glioma model to monitor cytotoxic and anti-angiogenic drug effects [J]. NMR Biomed, 2011, 24(5): 473 – 482.

[47] Hoff B A, Bhojani M S, Rudge J, *et al*. DCE and DW-MRI monitoring of vascular disruption following VEGF-Trap treatment of a rat glioma model [J]. NMR Biomed, 2012, 25(7): 935 – 942.

[48] Thompson E M, Frenkel E P, Neuwelt E A. The paradoxical effect of bevacizumab in the therapy of malignant gliomas [J]. Neurology,

2011, 76(1): 87-93.
[49] Jain R K. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy [J]. Nat Med, 2001, 7(9): 987-989.
[50] Sorensen A G, Emblem K E, Polaskova P, *et al*. Increased survival of glioblastoma patients who respond to antiangiogenic therapy with elevated blood perfusion [J]. Cancer Res, 2012, 72(2): 402-407.
[51] Sorensen A G, Batchelor T T, Zhang W T, *et al*. A "vascular normalization index" as potential mechanistic biomarker to predict survival after a single dose of cediranib in recurrent glioblastoma patients [J]. Cancer Res, 2009, 69(13): 5296-5300.
[52] Cabrera A R, Cuneo K C, Vredenburgh J J, *et al*. Stereotactic radiosurgery and bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2012, 10(6): 695-699.
[53] Cabrera A R, Cuneo K C, Desjardins A, *et al*. Concurrent stereotactic radiosurgery and bevacizumab in recurrent malignant gliomas: a prospective trial [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 86(5): 873-879.
[54] LaViolette P S, Cohen A D, Prah M A, *et al*. Vascular change measured with independent component analysis of dynamic susceptibility contrast MRI predicts bevacizumab response in high-grade glioma [J]. Neuro Oncol, 2013, 15(4): 442-450.
[55] Hardee M E, Zagzag D. Mechanisms of glioma-associated neovascularization [J]. Am J Pathol, 2012, 181(4): 1126-1141.
[56] Hormigo A, Ding B S, Rafii S. A target for antiangiogenic therapy: vascular endothelium derived from glioblastoma [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(11): 4271-4272.

(**收稿**:2013-09-24;**修回**:2013-10-07)
(编辑 汪勤俭)

**文章编号**:1000-5404(2013)24-2609-01

# 个案与短篇

# 体外受精-胚胎移植术后重度卵巢过度刺激综合征、双胎、胎儿畸形引产1例

李 敏,俞炽阳,李玉艳,刘永刚,李明舵,何 畏 (400038 重庆,第三军医大学西南医院妇产科,生殖医学中心)

[**关键词**] 辅助生殖技术;肺结核;卵巢过度刺激综合征;多胎妊娠;胎儿畸形
[**中图法分类号**] R713.7 [**文献标志码**] B

辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)临床应用至今30余年,其安全性近年来越来越受到生殖医学界关注,卵巢过度刺激综合征、多胎妊娠都是常见并发症。本研究报告1例体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilisation and embryo transplantation, IVF-ET)患者,术后并发重度卵巢过度刺激综合征(ovarian hyper-stimulation syndrome, OHSS)、肺结核、双胎、胎儿无羊水引产,并分析辅助生殖技术的安全性。

## 1 临床资料

患者,女性,28岁,BMI 19.15,因"原发不孕4年,双侧输卵管梗阻2年"于2010年8月来我院妇产科生殖医学中心行助孕治疗,既往有胸膜炎病史,常规辅助检查未发现明显禁忌证。给予GnRHa长方案,控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH) 11 d,获卵9个,行常规IVF-ET,移植2个胚胎,胚胎移植术后11 d因"腹胀"住院治疗,诊断重度OHSS,予以补液、白蛋白、胶体液维持血浆胶渗压,维持电解质体液平衡,好转出院;移植术后14 d血HCG 590.48 mU/mL,继续黄体支持,胚胎移植术后33 d超声提示宫内双活胎,以后常规黄体支持至孕11周。孕20周左右无明显诱因出现发热、咳嗽、盗汗住院治疗,经院内会诊,考虑肺结核,予以异烟肼、利福霉素、乙胺丁醇抗结核治疗1个月余自行停药,孕22$^{+3}$周彩超提示宫内双活胎,无羊水,F2双肾实质回声增强,F1双肾未显示,行引产术,患者夫妇拒绝行胎儿脐血染色体核型检查及胎儿尸体解剖。

## 2 讨论

随着人类辅助生殖技术的不断发展,IVF目前的安全性受到广泛的关注,如何对IVF患者进行充分术前评估,尽量减少其并发症已成为生殖界高度重视的问题。结核是导致女性盆腔输卵管性因素不孕的重要原因,国内外已有学者报道IVF术后诱发结核病灶再活动[1],本研究报告此例IVF-ET助孕患者,术前检查胸片、血沉提示正常,其他孕前常规检查项目均未发现明显异常,临床超促排卵用药方案合理,获卵数适中,HCG用药后13 d发生重度OHSS,为晚发型,分析原因主要与妊娠后血清中高水平HCG持续刺激卵巢有关;另患者体型瘦小,也是OHSS高危因素。本例患者后继发结核活动,与妊娠时期免疫抑制,机体抵抗力降低,使机体内原有的陈旧病灶再活动有关,也可能与OHSS后大量血清白蛋白丢失,机体抵抗力降低有一定关系。

IVF是辅助生殖中最常用的技术,其子代较自然受孕出生子代暴露于更多的危险因素中,如大剂量促排卵药物的应用,体外对精子和卵子的人为操作,各种培养液对配子的影响。目前有研究认为ART出生儿不良妊娠结局增高,子代先天畸形的发生率高于自然受孕子代[2],2013年,Hansen等[3]Meta分析也认为ART子代出生缺陷率高于自然受孕子代,但也有研究认为,ART子代出生缺陷率的增高主要与亲代不孕病因本身有

(下转2613页)

[**通信作者**] 何 畏,E-mail:anyhewei@163.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131127.1109.008.html(2013-11-27)