DOI:10.16016/j.1000-5404.201507146

论著

动态对比增强磁共振成像对脑胶质瘤微血管通透性评价

刘 颖[1],赖 利[2],王 新[2],陆 明[2] (401320 重庆,重庆市巴南区人民医院放射科[1];400038 重庆,第三军医大学西南医院放射科[2])

[摘要] **目的** 探讨动态对比增强磁共振成像对脑胶质瘤微血管通透性的定量评价价值。**方法** 总共38例病理证实胶质瘤患者使用3.0T磁共振仪器进行包括动态对比增强的磁共振检查,获得胶质瘤容积转运常数(K^{trans})和血管外细胞外间隙容积比(Ve)的最大值。不同级别胶质瘤的K^{trans}值和Ve值的差异;K^{trans}值、Ve值和胶质瘤分级之间的相关性进行统计学分析。**结果** Ⅱ级胶质瘤K^{trans}值(0.028 ± 0.011 min^{-1})与Ve值(0.081 ± 0.044)均低于Ⅲ级(0.105 ± 0.025 min^{-1},0.456 ± 0.079)和Ⅳ级(0.138 ± 0.053 min^{-1},0.512 ± 0.112),差异具有统计学意义($P<0.01$),而Ⅲ级和Ⅳ级之间差异无统计学意义($P>0.05$)。K^{trans}值、Ve值和胶质瘤分级,K^{trans}值和Ve值均呈显著正相关($P<0.001$)。**结论** 动态对比增强磁共振成像可以定量评价脑胶质瘤微血管通透性并可用于胶质瘤术前分级。

[关键词] 动态对比增强磁共振成像;胶质瘤;容积转运常数;血管外细胞外间隙
[中图法分类号] R322.13; R445.2; R739.41 [文献标志码] A

Dynamic contrast-enhanced MRI in assessment of microvascular permeability of brain glioma: report of 38 cases

Liu Ying[1], Lai Li[2], Wang Xin[2], Lu Ming[2] ([1]Department of Radiology, Banan People's Hospital, Chongqing, 401320; [2]Departmetn of Radiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the value of dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) in the quantitative assessment of microvascular permeability of brain glioma. **Methods** Clinical data of 38 patients with pathologically confirmed brain gliomas admitted in Southwest Hospital in the year of 2014 were collected in this study. They all received 3.0 T MRI scanning including DCE-MRI to obtain the highest value of volume transfer constant (K^{trans}) and volume of extravascular extracellular space per unit volume of tissue (Ve). The differences in Ktrans and Ve between the different grades and the correlations between K^{trans}, Ve and glioma grade were statistically analyzed. **Results** The values of K^{trans} and Ve were significant lower in grade Ⅱ glioma (0.028 ± 0.011 min^{-1}, 0.081 ± 0.044) than grade Ⅲ (0.105 ± 0.025 min^{-1},0.456 ± 0.079) and grade Ⅳ (0.138 ± 0.053 min^{-1},0.512 ± 0.112) ($P<0.01$), but there were no differences between grade Ⅲ and grade Ⅳ glioma ($P>0.05$). Positive correlation was found in Ktrans and Ve with glioma grade, and between K^{trans} and Ve. **Conclusion** DCE-MRI can be used to quantitatively assess microvascular permeability and to determine pre-operative grading of glioma.

[**Key words**] dynamic contrast-enhanced MRI; glioma; volume transfer constant; extravascular extracellular space

Corresponding author: Lu Ming, Tel: 86-23-68765425, E-mail: swfsk@163.com

治疗前准确的病理分级对胶质瘤治疗方案的制定和预后的评估至关重要。目前,通过定量MRI技术可以评价胶质瘤的微血管通透性,这些技术包括T2或T2*加权动态磁敏感对比(dynamic susceptibility contrast,DSC)MRI技术、动脉自旋标记(arterial spin labeling,ASL)MRI技术和动态对比增强(dynamic contrast-enhanced,DCE)MRI技术。其中DCE-MRI可以定量

[通信作者] 陆 明,电话:(023)68765425,E-mail:swfsk@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151118.1450.001.html(2015-11-18)

反应脑肿瘤组织的灌注、毛细血管表面积、毛细血管通透性和血管外-细胞外间隙等特性，可用于脑肿瘤良恶性的鉴别、肿瘤分级、疗效评估和预后判断等[1]。本研究探讨DCE-MRI对脑胶质瘤微血管通透性的定量评价价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集第三军医大学西南医院2014年间经手术病理证实的脑胶质瘤患者38例，其中男性20例，女性18例，年龄8～76(43.58±18.36)岁。病理诊断符合2007版WHO胶质瘤诊断分级标准，其中Ⅱ级10例(少突胶质细胞瘤6例，星形细胞瘤4例)，Ⅲ级12例(间变性星形细胞瘤8例，间变性少突胶质细胞瘤4例)，Ⅳ级16例(均为胶质母细胞瘤)。本研究经西南医院伦理委员会批准，且所有患者均签署知情同意书。

1.2 MRI检查

使用3.0T磁共振成像系统(Spectra，Siemens，China)和16通道头颅线圈。常规MRI检查包括横轴位快速小角度激发梯度回波(FLASH)-T1WI、Turbo SE-T2WI、液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery，FLAIR)-T2WI、弥散加权成像(diffusion-weighted imaging，DWI)，矢状位FLASH-T1WI和DCE后横轴位、冠状位、矢状位增强FLASH-T1WI。DCE-MRI检查：在注入对比剂前先扫描4组T1-vibe序列，反转角度分别为5°、10°、15°和20°，TR/TE为5/2 ms，层厚4 mm，FOV 270×270 mm，矩阵192×133。DCE-MRI检查采用T1-twist序列，TR/TE为5/2 ms，层厚4 mm，FOV 270×270 mm，矩阵192×133，反转角度为12°，共采集75次。在第5次采集结束后经肘静脉注入对比剂(Magnevist，Schering Pharmaceutical Ltd，Germany)，速率3 mL/s，注射量0.3 mL/kg，对比剂注射完成后即刻以相同速度再注入同等量的生理盐水冲洗导管。

1.3 图像分析

采用西门子磁共振Syngo工作站的Tissue-4D(Siemens)软件对图像进行分析。该软件设计的血流动力学模型是改良的Tofts-Kermode两室模型[2]。通过分析得到容积转运常数(volume transfer constant，K^{trans})图和血管外细胞外间隙容积比(volume fraction of extravascular extracellular space，Ve)图，这些图与增强后T1WI图自动匹配，设置的感兴趣区(ROI)也自动匹配到相应的K^{trans}图和Ve图上，可以测出ROI的K^{trans}值和Ve值。ROI由两名经验丰富的放射科医师在增强T1WI上设置，面积为20～40 mm^2，ROI尽量选择肿瘤实质部分强化最显著区域，如果肿瘤强化不明显则选择肿瘤实质中心部分，而尽量避开囊变、坏死、出血和含有正常血管区域(图1)。

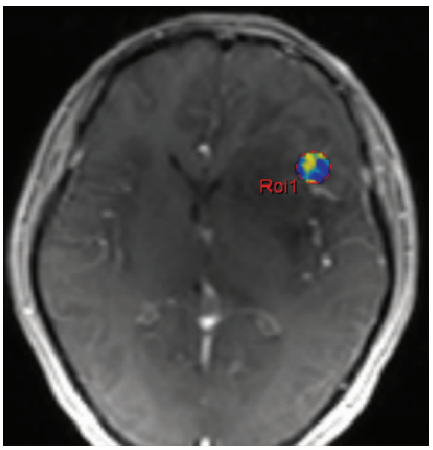


图1 肿瘤强化不明显则选择肿瘤实质中心部分

1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件进行分析。对不同级别胶质瘤的K^{trans}值、Ve值的差异应用Mann-Whitney U检验。K^{trans}值、Ve值和胶质瘤分级之间的相关性应用Spearman相关分析。

2 结果

不同级别胶质瘤K^{trans}值和Ve值，Ⅱ级均显著低于Ⅲ级和Ⅳ级($P<0.001$)；Ⅲ级均低于Ⅳ级，但差异无统计学意义($P>0.05$，表1)。K^{trans}值与胶质瘤分级呈正相关($r=0.728$)；Ve值与胶质瘤分级呈正相关($r=0.714$)；K^{trans}值与Ve值也呈正相关($r=0.746$)(P均小于0.001)。

表1 不同级别胶质瘤的Ktrans和Ve值($\bar{x}\pm s$)

参数	Ⅱ级($n=10$)	Ⅲ级($n=12$)	Ⅳ级($n=16$)
K^{trans}(min^{-1})	0.028±0.011[a]	0.105±0.025	0.138±0.053
Ve(无单位)	0.081±0.044[a]	0.456±0.079	0.512±0.112

a：$P<0.01$，与Ⅲ级和Ⅳ级比较

3 讨论

DSC-MRI是一种半定量化研究，半定量参数脑血容量(cerebral blood volume，CBV)和脑血流量(cerebral blood flow，CBF)等与胶质瘤病理分级之间有显著相关[3-4]。但DSC-MRI以对比剂首过技术为基础，以血脑屏障未被破坏为假设，忽略了血管内渗漏到血管外间隙的对比剂。而胶质瘤尤其是恶性胶质瘤几乎总伴随血脑屏障的破坏，因此在胶质瘤中应用DSC-MRI测量的CBV等值有可能被低估[5-6]。ASL-MRI虽然不需要注射对比剂，但它仅能测量胶质瘤的血流量，且MRI图像质量不高。

全定量化T1WI动态对比增强(DCE-MRI)是基于流动效应基础上的MR功能成像技术,能有效评估活体组织的血流灌注情况,敏感地反映组织总的灌注情况,可反映不同性质、不同组织类型病灶的血流动力学特征。评价胶质瘤良恶性的重要指标是新生血管的增殖程度以及血脑屏障的破坏程度,在这方面DCE-MRI具有其他检查无法比拟的优势。DCE-MRI成像的方法有很多种,其数据分析模型也有多种。组织类型、病理改变等临床特征对模型选择尤为重要,在脑肿瘤中,K^{trans}值相对较小而血流及血容量较大,推荐使用双室交换模型。目前广泛应用的是Tofts等[2]提出的双室动力学模型,双室代表微血管和血管外组织间隙。本研究使用的Tissue 4D软件设计的血流动力学模型是改良的Tofts-Kermode双室分析模型。通过动态增强时采用的药物动力学模型对浓度-时间曲线进行数学处理,得出定量模型参数(K^{trans}、Ve、Kep、iAUC等)。

K^{trans}是指对比剂从血管内渗漏到血管外细胞外空间的转运系数,反映胶质瘤新生血管的通透性。正常脑组织K^{trans}值趋向于0。血管壁的通透性与血管本身的解剖结构密切相关,也受血流、内皮细胞通透性、内皮细胞表面积等的影响[7]。研究表明,低级别胶质瘤(Ⅰ和Ⅱ级)的K^{trans}值明显低于高级别胶质瘤(Ⅲ和Ⅳ级)[8]。Ⅱ级和Ⅲ级胶质瘤由于病理结构的相似重叠,鉴别有些困难。有研究表明Ⅱ级和Ⅲ级胶质瘤的K^{trans}值差异无统计学意义[9]。也有研究结论相反[18,10]。本研究结果与后者相符。在Ⅲ级和Ⅳ级胶质瘤的鉴别诊断中,以往普遍认为K^{trans}的价值不大[8]。这主要是因为Ⅲ级和Ⅳ级胶质瘤的病理结构相似,两者的血管增殖都很明显,不同之处主要在于是否有坏死及程度,而K^{trans}值主要反映的是胶质瘤新生血管的通透性。本研究结果也与之相符。

Ve是血管外细胞外间隙容积比,与胶质瘤新生血管通透性密切相关,与K^{trans}类似,在正常脑组织中,Ve值也趋向于0。另外,血管外细胞外间隙的容积直接影响Ve值的大小。肿瘤的囊变、坏死和水肿区,细胞间隙大,细胞排列疏松,血管外细胞外间隙容积较大;而在肿瘤细胞密集区,细胞间隙小,血管外细胞外见习容积则较小[11]。在胶质瘤的分级诊断中,Ve值与K^{trans}值的意义类似,低级别胶质瘤(Ⅰ和Ⅱ级)的Ve值明显低于高级别胶质瘤(Ⅲ和Ⅳ级);而在Ⅲ级和Ⅳ级胶质瘤的鉴别诊断中,Ve值的价值不大[8]。本研究结果与之相符。本研究还显示Ve值与Ktrans值呈正相关,这与Choi等[12]的报道结果一致。

参考文献:

[1] 卢光明. 动态对比增强MRI的应用与进展[J]. 中华放射学杂志, 2015, 49(6): 406-409.

[2] Tofts P S, Brix G, Buckley D L, *et al*. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols [J]. J Magn Reson Imaging, 1999, 10(3):223-232.

[3] 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.

[4] Hakyemez B, Erdogan C, Ercan I, *et al*. High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging[J]. Clin Radiol, 2005, 60(4): 493-502.

[5] Provenzale J M, Mukundan S, Dewhirst M. The role of blood-brain barrier permeability in brain tumor imaging and therapeutics[J]. AJR Am J Roentgenol, 2005, 185(3): 763-767.

[6] Provenzale J M, Mukundan S, Barboriak D P. Diffusion-weighted and perfusion MR imaging for brain tumor characterization and assessment of treatment response[J]. Radiology, 2006, 239(3): 632-649.

[7] Veeravagu A, Hou L C, Hsu A R, *et al*. The temporal correlation of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with tumor angiogenesis in a murine glioblastoma model [J]. Neurol Res, 2008, 30(9): 952-959.

[8] 贾中正, 张军, 汤伟军, 等. DCE-MRI评估脑胶质瘤微血管通透性[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2013, 19(4): 293-297.

[9] Cha S, Yang L, Johnson G, *et al*. Comparison of microvascular permeability measurements, K(trans), determined with conventional steady-state T1-weighted and first-pass T2 *-weighted MR imaging methods in gliomas and meningiomas [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, 27(2): 409-417.

[10] Falk A, Fahlstrom M, Rostrup E, *et al*. Discrimination between glioma grades Ⅱ and Ⅲ in suspected low-grade gliomas using dynamic contrast-enhanced and dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging: a histogram analysis approach[J]. Neuroradiology, 2014, 56(12): 1031-1038.

[11] Ludemann L, Grieger W, Wurm R, *et al*. Quantitative measurement of leakage volume and permeability in gliomas, meningiomas and brain metastases with dynamic contrast-enhanced MRI[J]. Magn Reson Imaging, 2005, 23(8): 833-841.

[12] 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.

(**收稿**:2015-07-24;**修回**:2015-09-09)

(编辑 汪勤俭)