宫颈癌 DCE-MRI 半定量参数与 BOLD-MRI 基线 R2* 的相关性研究

任王静[1],赵 骏[2],王延洲[1],杜明珊[2],陈 伟[2],徐惠成[1] (1. 第三军医大学西南医院妇产科,重庆 400038;2. 第三军医大学西南医院放射科,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 探讨宫颈癌动态增强磁共振成像(DCE-MRI)半定量参数与血氧水平依赖磁共振成像(BOLD-MRI)基线 R2* 的相关性,为肿瘤乏氧检测技术的进一步发展奠定基础。**方法** 24 例宫颈癌患者在治疗前行 DCE-MRI 及 BOLD-MRI 检查,应用专用后处理软件获得 DCE-MRI 半定量参数(SI-I、MER、Tmax、IAUC)及 BOLD-MRI 参数(基线 R2*),分析 DCE-MRI 半定量参数与 BOLD-MRI 基线 R2* 的相关性。**结果** 基线 R2* 与 Tmax 呈正相关($r=0.423$,$P=0.014$),基线 R2* 与 SI-I、MER 及 IAUC 无显著相关性($P>0.05$)。**结论** DCE-MRI 半定量参数与 BOLD-MRI 基线 R2* 以不同原理反映肿瘤的氧合程度,联合应用上述参数有望提高肿瘤乏氧检测的性能。

[关键词] 宫颈癌;磁共振成像;乏氧;参数
[中图分类号] R445.2;R737.33 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)02-0154-04

Relationships between baseline R2* of BOLD-MRI and Semi-quantitative parameters of DCE-MRI in cervical cancer

REN Wang-jing[1], ZHAO Jun[2], WANG Yan-zhou[1], DU Ming-shan[2], CHEN Wei[2], XU Hui-cheng[1] (1. Department of Obstetrics and Gynecology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038; 2. Department of Radiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the relationships between baseline R2* of blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging (BOLD-MRI) and Semi-quantitative parameters of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) in cervical cancer, to lay a foundation for the further development of assessing tumor hypoxia techniques. **Methods** Twenty-four patients with cervical cancer were subjected to DCE-MRI and BOLD-MRI before treatment, Semi-quantitative parameters (SI-I、MER、Tmax、IAUC) of DCE-MRI and the baseline R2* of BOLD-MRI produced by special post-processing softwares, the relationships between baseline R2* of BOLD-MRI and Semi-quantitative parameters of DCE-MRI were analyzed. **Results** Significant positive correlations were observed between baseline R2* and Tmax ($r=0.423$, $P=0.014$), there were no correlation between baseline R2* and SI-I、MER or IAUC ($P>0.05$). **Conclusion** Semi-quantitative parameters of DCE-MRI and baseline R2* of BOLD-MRI respectively reflected the oxygenation of tumor in different principle. The combined use of the above parameters is expected to improve the performance for defining tumor hypoxia.

Keywords: uterine cervical neoplasms; magnetic resonance imaging; hypoxia; parameter

宫颈癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤[1],肿瘤乏氧是其不良预后因素之一[2],评估肿瘤的氧合程度有助于预测预后及优化治疗方案,目前临床上缺乏一种无创、优良的肿瘤乏氧检测技术[3]。采用动态增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)及血氧水平依赖磁共振成像(blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging, BOLD-MRI)评估肿瘤的氧合程度是研究热点,但两者的检测性能均有待提高,各自参数之间的相关性尚不完全明确,故本文拟探讨 DCE-MRI 半定量参数与 BOLD-MRI 基线 R2* 之间的相关性,为磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)在评估宫颈癌氧合程度中的应用进一步奠定基础。

doi:10.11659/jjssx.10E015059
[基金项目] 国家自然科学基金重大项目(61190122)
[通讯作者] 徐惠成,电话:(023)68765403,E-mail:ahuieheng@yahoo.com.cn;陈 伟,电话:(023)68754721,E-mail:landew@htmail.com
[收稿日期] 2015-01-12 [修回日期] 2015-01-29

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2013 年 6 月至 2014 年 7 月在我院妇产科住院治疗的宫颈癌患者 24 例。其中鳞癌 20 例,腺癌 3 例,腺鳞癌 1 例;年龄 34 ~ 63 岁,平均(47.96 ± 8.06)岁,绝经患者 9 例;按宫颈癌临床分期(FIGO 2009)标准,IB1 期 12 例,IB2 期 4 例,IIA1 期 5 例,IIA2 期 1 例,IIB 期 2 例;20 例行根治性手术,3 例行外科分期,1 例因肺功能差而放弃手术治疗。入选标准:①所有患者经病理学证实均为原发性宫颈癌;②MRI 检查前未接受手术和(或)放化疗等任何抗肿瘤治疗;③患者无体内金属植入、哮喘、钆类造影剂过敏及幽闭恐惧症等磁共振检查禁忌证;④患者知情同意接受 MRI 术前检查。该研究经我院伦理委员会批准。

1.2 MRI 检查

采用 3.0T 磁共振成像系统(Siemens, Trio, Erlangen, Germa-

ny)和 8 通道体部相控阵线圈对患者行盆腔 MRI 扫描,扫描序列及参数如下:①快速自旋回波 TSE-T1WI。行宫颈轴位扫描,TR = 680 ms,TE = 11 ms,SL = 3.5 mm,FOV = 251 mm × 379 mm,matrix = 191 × 320,翻转角 150°,扫描时间 90 s;②T2-haste 序列,行矢状位和轴位扫描,TR = 1 000 ms,TE = 88 ms,SL = 4 mm,FOV = 340 mm × 340 mm,matrix = 256 × 320,翻转角 128°,扫描时间 27 s;③BOLD-MRI。应用 10 回波 T2-star 序列,行宫颈轴位扫描,TR = 181 ms,TE = 1.84,3.82,5.8,7.78,9.76,11.74,13.72,15.7,17.68,19.66 ms,SL = 3 mm,FOV = 315 mm × 420 mm,matrix = 384 × 250,翻转角 20°,扫描时间 70 s;④DCE-MRI。DCE-MRI 采用 T1 加权三维 VIBE 序列行宫颈轴位连续扫描,TR = 4.67 ms,TE = 1.75 ms,SL = 1 mm,FOV = 340 mm × 340 mm,matrix = 448 × 300,翻转角 10°,共 8 期,第 1 期为平扫期,第 2 期到第 8 期为动态增强期,第 1 期扫描后与第 2 期之间有 25 s 时间间隔,经肘静脉由高压注射器注入钆喷酸葡胺(Gd-DTPA),剂量为 0.1 mL/kg,注射速度 2.5 mL/s,随后注入生理盐水20 mL。

1.3 图像分析与处理

DCE-MR,将 DCE-MRI 原始图像输入工作站,应用 Mean Curve 软件,选取肿瘤最大截面,手动描绘肿瘤感兴趣区(region of interest,ROI),由自带后处理软件得出 ROI 各时间点的信号强度,生成时间 - 信号强度曲线,计算如下参数:①信号强度最大增加值(maximal signal intensity increase over baseline,SI-I):SI-I = SImax-SIpre,其中 SImax 为注药后 ROI 的曲线峰值信号强度,SIpre 为注药前 ROI 的信号强度;②最大增强率(maximal enhancement ratio,MER)MER = [(Simax - SIpre)/SIpre] × 100%;③最大强化时间(Tmax)为开始注药至曲线到达波峰的时间;④最初曲线下面积(initial area under the curve,IAUC)指注药后首次采集信号强度时间点的曲线下面积,由于受软件限制,IAUC 据此公式推算,IAUC = (SI80 - SIpre) × 80 ÷ 2,SI80 为开始注药后 80 s 时所得的 ROI 信号强度。

BOLD-MRI:应用 Spin(The Wayne State University,USA)软件,在宫颈轴位上选取肿瘤最大截面,手动描绘 ROI(尽可能与 DCE-MRI 图像描绘的 ROI 一致),肿瘤所在部位的判定由 T2-haste图像或 DCE-MRI 图像决定,ROI 的描绘应尽量包括整个肿瘤组织,宫颈前后唇均可见病灶者,分别描绘前后唇 ROI 并计算出各自 $R2^*$ 值。

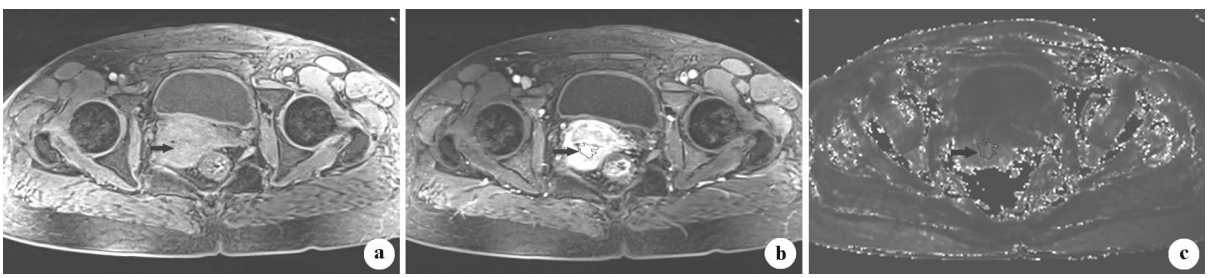
1.4 统计方法

应用 SPSS 18.0 软件,采用 Lilliefors(1967)修正检验法对所有参数行正态性检验。呈正态分布参数的结果用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;偏态分布参数的结果用中位数(四分位数间距)表示,即 M(Q)表示。分析基线 $R2^*$ 与 DCE-MRI 各参数之间的相关性,若两参数均呈正态分布则应用 Pearson 相关进行分析,偏正态分布则应用 Spearman 秩相关进行分析,以双侧检验,$P < 0.05$ 作为具有显著性差异的标准。

2 结果

2.1 病例特征

共 24 例患者参与本研究,所有患者均顺利完成检查,检查期间及检查后无明显不适,无造影剂过敏发生,11 例患者宫颈前后唇均可见明显病灶,共 35 组检测结果资料参与本研究。1 例43 岁宫颈鳞癌 Ib1 期患者的检查结果见图 1。



a:宫颈轴位 DCE-MRI 平扫期,宫颈后唇可见一不规则占位,部分凸向宫颈管;b:宫颈轴位 DCE-MRI 第 2 期,宫颈后唇病灶呈不均匀强化,ROI 描绘见箭头所示区域;c:宫颈轴位 BOLD-MRI,ROI 描绘见箭头所示区域

图 1 1 例患者(43 岁,宫颈鳞癌 Ib1 期)检查结果

2.2 基线 $R2^*$ 与各参数的相关性检验

基线 $R2^*$ 及 Tmax 不服从正态分布;参数 SI-I、MER 及 IAUC 服从正态分布。基线 $R2^*$ 及 Tmax 用 M(Q)表示,参数 SI-I、MER 及 IAUC 用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示(表 1)。基线 $R2^*$ 与 Tmax 呈正相关($r = 0.423$,$P = 0.014$),基线 $R2^*$ 与 SI-I、MER 及 IAUC 无显著相关性(表 2)。

表 1 各参数的统计结果

参数	$R2^*$ [Hz,M(Q)]	Tmax [s,M(Q)]	SI-I ($\bar{x} \pm s$)	MER (%,$\bar{x} \pm s$)	IAUC ($\bar{x} \pm s$)
数值	17.90(5.35)	135(110.00)	477.83 ± 168.45	1.70 ± 0.60	17 602.97 ± 7 648.64

表 2 基线 $R2^*$ 与 SI-I、MER、Tmax、IAUC 之间的相关性

参数	SI-I	MER	Tmax	IAUC
r	-0.012	-0.070	0.423	-0.192
P	0.947	0.698	0.014	0.285

3 讨论

肿瘤乏氧将促进宫颈癌的进展,降低宫颈癌对放化疗的敏感性[2-3]。引起肿瘤乏氧的机制复杂,常由肿瘤组织的血管结构与功能异常、细胞代谢活跃及密度

增加等因素综合导致[4]。DCE-MRI 能够反映肿瘤血流灌注、血管密度和血管通透性,其特定参数与肿瘤组织的乏氧相关[5-7]。而 BOLD-MRI 借助内源性对比剂——脱氧血红蛋白,其 R2* 值(基线 R2* 值)也可反应肿瘤组织的乏氧程度[8]。由于组织脱氧血红蛋白含量受多种因素影响,如血液的流入效应、局部血容量、血细胞比容、引流小静脉等[9],故我们推测 DCE-MRI 特定参数与 BOLD-MRI 基线 R2* 值之间存在一定联系与区别,研究各自参数的相关性有助于更好地理解各参数在评估肿瘤乏氧中的意义。

我们研究发现 Tmax 与基线 R2* 呈正相关($r = 0.423$, $P = 0.014$),分析其原因可能是 Tmax 反映了对比剂到达肿瘤组织的速度,它与肿瘤组织微血管密度(microvessel density, MVD)呈负相关[10],而后者又反映了肿瘤组织的血供及氧合程度。因此,Tmax 越大,肿瘤组织氧合程度越差,脱氧血红蛋白含量越多,基线 R2* 越大。除了脱氧血红蛋白含量,组织钙化、出血及铁的沉积等因素亦可影响基线 R2* 值[11],从而限制了 Tmax 与基线 R2* 的相关性。本研究 SI-I、MER 及 IAUC 与基线 R2* 无显著相关性,分析其原因可能为 SI-I 反映了血管外细胞外间隙容积比的大小[5],即肿瘤细胞密度的大小,而细胞密度大小可能只是导致肿瘤乏氧的一个次要因素[7],肿瘤组织的血容量及血流大小亦可影响脱氧血红蛋白含量[12],故肿瘤细胞密度的大小对脱氧血红蛋白含量的影响较小,参数 SS-I 与基线 R2* 无显著相关性。Lyng 等[6]研究显示,宫颈癌 DCE-MRI 参数 MER 与极谱法微电极技术所测的肿瘤氧分压密切相关,肿瘤的灌注程度及细胞密度大小是影响 MER 的主要因素,微血管密度为次要影响因素,而肿瘤的微血管密度又与其血容量密切相关[13]。因此,Lyng 等[6]所用方法得出的肿瘤灌注程度与血容量及基线 R2* 之间的关系尚需进一步研究。已有较多的研究探讨了参数 IAUC 的临床意义,然而结论却相互矛盾,有学者研究得出 IAUC 与肿瘤血管外细胞外间隙容积比相关性较弱[12,14],亦有学者研究得出二者具有较强的相关性[15],这可能与各研究的病理类型、计算方法等存在一定差异有关,然而其具体机理尚需进一步探讨。本研究认为宫颈癌患者 IAUC 可能与血管外细胞外间隙容积比的相关性较强,这有助于解释宫颈癌 IAUC 与基线 R2* 无显著相关性。同时,Alonzi 等[14]与本研究结果相似,此研究中关于前列腺癌的 IAUC 与基线 R2* 无显著相关性。

本研究尚存在一定不足,首先,DCE-MRI 的 ROI 与 BOLD-MRI 的 ROI 不完全一致可能,这是此类研究中普遍存在的问题,它包括不同序列扫描时扫描层面不一致以及阅片者 ROI 描绘偏差两方面因素,我们的研究在描绘两者 ROI 时,由同一阅片者尽可能选取同一层面及同一部位来减少潜在的误差,使结果较可靠;其次,研究的病例数相对少,需更大样本的研究来验证。

综上所述,本研究探讨了宫颈癌 DCE-MRI 特定参数与 BOLD-MRI 基线 R2* 之间的相关性,为无创、定量评价宫颈癌的氧合程度奠定基础。联合应用 DEC-MRI 与 BOLD-MRI 技术并构建数学模型将有望成为极富潜力的肿瘤乏氧检测方法。

[参考文献]

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69 - 90.

[2] Liu LB, Xie F, Chang KK, et al. Hypoxia promotes the proliferation of cervical carcinoma cells through stimulating the secretion of IL-8[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(2): 575 - 583.

[3] Walsh JC, Lebedev A, Aten E, et al. The clinical importance of assessing tumor hypoxia relationship of tumor hypoxia to prognosis and therapeutic opportunities[J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 21(10): 1516 - 1554.

[4] Horsman MR, Mortensen LS, Petersen JB, et al. Imaging hypoxia to improve radiotherapy outcome[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2012, 9(12): 674 - 687.

[5] Loncaster JA, Carrington BM, Sykes JR, et al. Prediction of radiotherapy outcome using dynamic contrast enhanced MRI of carcinoma of the cervix[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54(3): 759 - 767.

[6] Lyng H, Vorren AO, Sundfor K, et al. Assessment of tumor oxygenation in human cervical carcinoma by use of dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging[J]. J Magn Reson Imaging, 2001, 14(6): 750 - 756.

[7] Ellingsen C, Hompland T, Galappathi K, et al. DCE-MRI of the hypoxic fraction, radioresponsiveness, and metastatic propensity of cervical carcinoma xenografts[J]. Radiother Oncol, 2014, 110(2): 335 - 341.

[8] McPhail LD, Robinson SP. Intrinsic susceptibility MR imaging of chemically induced rat mammary tumors: relationship to histologic assessment of hypoxia and fibrosis[J]. Radiology, 2010, 254(1): 110 - 118.

[9] Duyn JH, Moonen CT, van Yperen GH, et al. Inflow versus deoxyhemoglobin effects in BOLD functional MRI using gradient echoes at 1.5 T[J]. NMR Biomed, 1994, 7(1-2): 83 - 88.

[10] Tuncbilek N, Karakas HM, Altaner S. Dynamic MRI in indirect estimation of microvessel density, histologic grade, and prognosis in colorectal adenocarcinomas[J]. Abdom Imaging, 2004, 29(2): 166 - 172.

[11] Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, et al. Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications[J]. Radiographics, 2009, 29(5): 1433 - 1449.

[12] Li S P, Taylor NJ, Makris A, et al. Primary human breast adenocarcinoma: imaging and histologic correlates of intrinsic susceptibility-weighted MR imaging before and during chemotherapy[J]. Radiology, 2010, 257(3): 643 - 652.

丹红对脑卒中后运动功能改善的实验研究

王 伟[1],崔广冉[1],马天怡[1],辛娟娟[1],刘 波[1],蔡志平[2] (1. 包头医学院第一附属医院神经内一科,内蒙古 包头 014010;2. 包头医学院人体解剖学教研室, 内蒙古 包头 014060)

[摘 要] **目的** 观察丹红对脑梗塞再灌注大鼠运动功能改善的治疗作用。**方法** SD 大鼠制备大脑中动脉阻塞模型,再灌注 24 h 后随机分为对照组、丹红高剂量、丹红低剂量组及维脑路通组。对照组生理盐水腹腔注射,丹红高、低剂量组据大鼠体质量给予丹红注射液 14.4 mg/kg 和 3.6 mg/kg 腹腔注射,维脑路通组以 0.04 g/kg 腹腔注射给药。计算脑梗死灶面积,行横木行走实验,双前肢抓握力量检测。**结果** 各组大鼠在 24 h 和 3 d 可见对照组梗塞面积最大,与其他各组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。大鼠 3 d 时横木行走实验,对照组、维脑路通组、丹红高、低剂量组得分分别为:(1.30 ± 0.91)分、(3.78 ± 1.72)分、(4.18 ± 2.05)分、(4.63 ± 2.45)分,用药各组与对照组相比,有统计学差异($P<0.05$)。药物组与对照组大鼠双前肢肌力有统计学差异($P<0.05$)。**结论** 丹红可明显提高大鼠运动功能恢复,且与维脑路通作用相当。

[关键词] 脑卒中;丹红注射液;运动功能;大鼠
[中图分类号] R743.33 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)02-0157-03

Laborotary study of DanHong in improving the movement function after stroke

WANG Wei[1], CUI Guang-ran[1], MA Tian-yi[1], XIN Juan-juan[1], LIU Bo[1], CAI Zhi-ping[2] (1. Neurology 1' st Department, 1' st Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou Inner Mongolia 014010; 2. Human Anatomy Department, Baotou Medical College, Baotou Inner Mongolia 014060, China)

Abstract: Objective To investigate Danhong in improving the movement function of reperfused rat after stroke. **Methods** Rats to make middle cerebral artery occlusion model, after 24 hours of reperfusion were divided into control group, high dose and low dose of Danhong groups and Venorruton group randomly. Rats in Control group were injected saline. High and low dose group were injected DanHong according to their weight, high dose as 14.4 mg/kg, low dose as 3.6 mg/kg. Venorruton group were injected Venorruton as 0.04 g/kg. The infarcted square of rat brain was measured, the rats were tested with walking wood bar and two fore limb grasp strength. **Results** Rat infarcted squre in 24 hours and 3 days, control groups is the biggest, compared with others, there are statistically difference ($P<0.05$). Score in each group of walking wood bar in 3rd days are (1.30 ± 0.91), (3.78 ± 1.72), (4.18 ± 2.05), (4.63 ± 2.45). Compared between control and other druge groups, there are statistically differnec ($P<0.05$). There are statistically differences between control and other groups in two fore limb grasp testing ($P<0.05$). **Conclusion** Danhong has the same effect which can improve the movement function to stroke rat as Venorruton.

Keywords: stroke; Danhong injection; move function; rat

脑卒中是当今世界范围内导致患者死亡或致残的第 3 大原因,仅次于心脏病和癌症。全球有 5 000 多万的缺血性脑卒中和短暂性脑缺血(transient ischemic attack, TIA)生存者。随着我国进入老龄化社会,近几年脑卒中发病率有上升趋势,并趋向年轻化[1]。我国脑卒中发生率以每年 8.7% 的速率上升[2],在所有的卒中患者中,缺血性卒中大约占 85%。因此对缺血性卒中的发病原因及卒中后神经功能缺损症状恢复的研究,一直是国内外研究热点,同时也是一个重大的社会问题。本研究利用大鼠大脑中动脉栓塞(middle cerebral artery occulsion, MCAO)的方法制备脑缺血再灌注

doi:10.11659/jjssx.10E014021
[基金项目] 内蒙古自治区自然科学基金面上项目(2012MS1103)
[收稿日期] 2014-10-09 [修回日期] 2014-11-17

[13] Haris M, Husain N, Singh A, et al. Dynamic contrast-enhanced (DCE) derived transfer coefficient (ktrans) is a surrogate marker of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) expression in brain tuberculomas[J]. J Magn Reson Imaging, 2008, 28(3): 588 – 597.
[14] Alonzi R, Taylor NJ, Stirling JJ, et al. Reproducibility and correlation between quantitative and semiquantitative dynamic and intrinsic susceptibility- weighted MRI parameters in the benign and malignant human prostate[J]. J Magn Reson Imaging, 2010, 32(1): 155 – 164.
[15] Bergamino M, Barletta L, Castellan L, et al. Evaluation of IAUGC indices and two DCE-MRI pharmacokinetic parameters assessed by two different theoretical algorithms in patients with brain tumors[J]. Clin Imaging, 2014, 38(6): 808 – 814.

(编辑:周小林)