DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.03.045
第24卷第3期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 3
336 2002年3月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Mar. 2002

论著

文章编号:1000-5404(2002)03-0336-03

脑星形细胞瘤动态CT指标与微血管密度的关系

张 冬[1],徐维邦[1],邹利光[1],王文献[1],张哉根[2],戴书华[1],孙清荣[1],程相晨[1] (第三军医大学:[1]附属新桥医院放射科;[2]病理科,重庆 400037)

提 要:目的 探讨脑星形细胞瘤动态CT扫描与微血管密度(MVD)的关系。方法 收集动态CT扫描资料完整、手术病理证实的脑星形细胞瘤38例,并根据动态CT扫描产生的时间-密度曲线分析瘤组织的TBRp、TBRL、Sa(曲线升段斜率)、AR(动态曲线下面积)。同时对切除的瘤组织标本采用免疫组织化学技术标记微血管,测定微血管密度,并将其与时间-密度曲线分析结果相对照。结果 星形细胞瘤的MVD与其病理级别、患者复发密切相关。TBRp、TBRL、Sa、AR在Ⅲ~Ⅳ级星形细胞瘤与Ⅰ、Ⅱ级之间相差显著($P<0.05$, $P<0.01$),而且均与MVD呈正相关($P<0.05$)。结论 活体动态CT反映星形细胞瘤的血管生成活性是可行的。认真分析星形细胞瘤的时间-密度曲线可以更好的指导治疗方案的选择和对患者预后的评估。

关键词:星形细胞瘤;断层摄影术;X-线计算机;血管生成
中图法分类号:R730.2;R730.26;R814.42 文献标识码:A

Correlation of dynamic CT indices with microvessel density in brain astrocytoma

ZHANG Dong, XU Wei-bang, ZOU Li-guang, WANG Wen-xian, ZHANG Zai-gen, DAI Su-hua, SHEN Qing-rong, CHENG Xiang-cen (Department of Radiolog, Xin Qiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

Abstract: Objectire To study the correlation of dynamic CT indices with microvessel density in brain astrocytoma. Methods Thirty-eight cases of surgially and pathologically proved astrocytoma undergoing dynamic CT scanning were studied. Indices of dynamic CT such as TBRp, TBRL, ascending slope of time-density curve(Sa), area under time-density curve (AR) were calculated based on time-density curve. Factor Ⅷ on the specimens of the resected tumors was stained with immunohistochemical method and microvessel density (MVD) was measured. The results were compared with indices of dynamic CT. Results MVD in astrocytoma was closely correlated with its pathological stage and relapse in patients. TBRp、TBRL、Sa、AR of stage Ⅲ~Ⅳ astrocytoma were statistically higher than those of stage Ⅰ~Ⅱ($P<0.05$). The indices of dynamic CT mentioned aboved showed positive correlation with MVD($P<0.05$, 0.01). Conclusion It is feasible to evaluate angiogenesis activity of astrocytoma with dynamic CT scanning. Preoperative analysis on time-density curve of dynamic CT is helpful in the treatment and prognosis patients with astrocytoma.

Key words: Astrocytoma; tomography, X-ray computed; angiogenesis

血管生成与星形细胞瘤的生长、演进及患者预后密切相关[1],目前常用微血管密度来反映肿瘤的血管生成活性[2]。术前正确评价星形细胞瘤的血管生成对肿瘤病理分级、治疗方案选择、预后评估都有很重要的价值。本研究探讨了星形细胞瘤动态CT扫描与微血管密度(Microvessel density, MVD)的关系,以期为活体评价星形细胞瘤的血管生成活性提供依据,更好地指导治疗方案的制定和评估患者预后。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选择1992—1999年间接受动态CT检查并行手术切除、病理证实的脑星形细胞瘤38例,男25例,女13例。年龄5.0~66.0岁,平均35.0岁。所有病理切片均经两位有经验的病理医生阅读,肿瘤分级按Kernohan氏四级分类法:Ⅰ级11例、Ⅱ级13例、Ⅲ~Ⅳ级14例。38例术后有11例复发。

1.2 动态CT扫描

CT机型为GE Sytec 3000型体部扫描机,先行常规CT平扫,然后对病灶实体的中心层面行单层动态CT扫描。扫描方法:采用非离子型对比剂,1 ml/kg体重,高压注射器注射。注药后5 s开始第一次扫描,每次扫描时间2 s,延迟13 s,扫描8次,共2 min,然后在3、4、5 min时再各扫描1次。层厚10 mm,矩阵256×256。扫描结束后,绘出肿瘤实质区和大血管的时间-密度曲线。

1.3 免疫组织化学染色

选取病变实质区所对应的石蜡切块,常规脱蜡至水。采用兔抗人抗FⅧRAg多克隆抗体,按常规S-P法行免疫组化染色(所有试剂均购自福建迈新公司)。步骤按S-P试剂盒说明书进行。每次免疫组化染色均设立阴性和阳性对照

1.4 动态CT扫描资料分析

根据时间-密度曲线,计算出瘤组织的下列指标。

1.4.1 TBRp值和TBRL值 TBRp值为时间-密度曲线峰值时的瘤组织血管增强比值,TBRL值为动态末次扫描时的瘤组织血管增强比值。参照吴恩惠[3]的方法进行计算。

$$TBRp=\frac{\text{组织增强后最大CT值(峰值)}-\text{增强前CT值}}{\text{血管增强后最大CT值}-\text{增强前CT值}}$$

$$TBRL=\frac{\text{组织末次扫描CT值}-\text{增强前CT值}}{\text{血管末次扫描CT值}-\text{增强前CT值}}$$

1.4.2 计算时间-密度曲线升段斜率(Ascending Slope, Sa)

作者简介:张 冬(1973—),男,重庆南川市人,硕士,主治医师,讲师,主要从事中枢神经系统疾病的影像诊断和介入放射学方面的研究。电话:(023)68755315

收稿日期:2001-07-06;修回日期:2001-09-04

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

根据时间-密度曲线, 分别计算出组织增强后的△Hup 值、组织动态增强后 CT 值达峰值与动态增强首次扫描之间的时间段△T, 然后计算二者的比值即为升段斜率, 单位 Hu/s。

1.4.3　计算动态曲线下面积(Area, AR)　用平面求积仪(无锡测绘仪器厂生产)沿着动态曲线的轨迹与时间值轴、CT 值轴所围成的封闭环滚动一周, 根据说明书进行计算, 计算出的数值, 即为相应动态曲线下的面积, 单位 cm^2。

1.5　瘤组织 MVD 测定

参照目前常用的方法[4], 先在低倍镜下(100×)全面观察切片以确定肿瘤内血管密度最高处, 找出血管密度最高处后, 在高倍镜下(200×, 0.74 mm^2/视野)下计数。记录 5 个视野内的微血管数, 取其平均数作为该病例的 MVD。单位: 个/视野

1.6　统计学处理

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间采用 t 检验; 3 组间采用单因素方差分析及 q 检验; 两变量间相关分析采用 Pearson 法, 由医用统计软件 SPSS 8.0 处理。

2　结果

2.1　MVD 与临床病理之间的关系, 见表 1

血管壁经内皮细胞特异性标记物 FⅧRAg 免疫组化染色后呈棕色或棕黄色, 见图 1。星形细胞瘤病理级别越高, MVD 越大。Ⅰ级、Ⅱ级、Ⅲ~Ⅳ级之间差异均有显著性意义($P<0.05$, $P<0.01$)。

2.2　动态 CT 扫描时间-密度曲线分析结果, 见表 2

TBRp、TBRL、Sa、AR 与星形细胞瘤各级之间的关系均表明Ⅰ级与Ⅱ级间差异无显著性, Ⅰ、Ⅱ级与Ⅲ~Ⅳ级组比较相差显著($P<0.05$), 见图 2~5。

2.3　动态 CT 指标与 MVD 的相关性, 见表 3

TBRp、TBRL、Sa、AR 均与星形细胞瘤 MVD 呈正相关($P<0.05$, $P<0.01$)。



图 1　FⅧRAg 染色血管内皮细胞呈棕色或棕黄色　(S-P×200)

Fig 1　Brownish yellow staining of FⅧRAg in vascular endothelial cells　(S-P× 200)

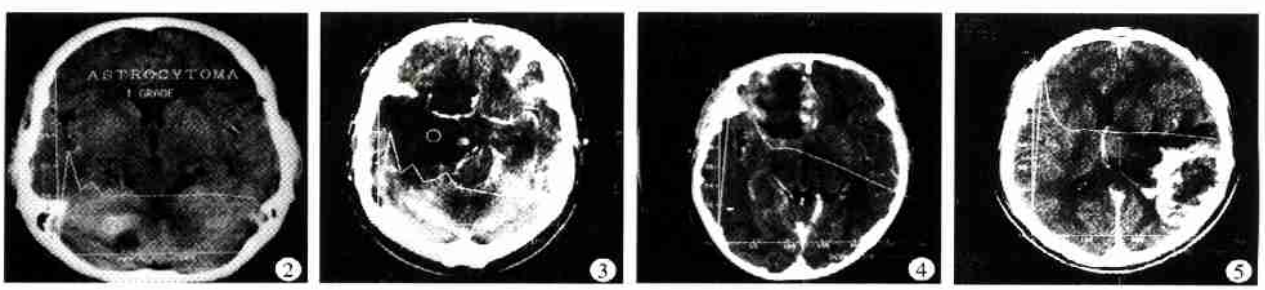


图 2　右小脑半球Ⅰ级星形细胞瘤时间密度曲线, MVD 为 45 个/视野

Fig 2　Time-density curve of gradeⅠ astrocytoma in the right cerebellar hemisphere (MVD= 45)

图 3　右颞叶Ⅱ级星形细胞瘤时间-密度曲线, MVD 为 60 个/视野

Fig 3　Time-density curve of gradeⅡ astrocytoma in the right temporal lobe(MVD=60)

图 4　右额叶Ⅱ级星形细胞瘤时间-密度曲线, MVD 为 76 个/视野

Fig 4　Time-density curve of grade Ⅲ astrocytoma in the right frontal lobe (MVD= 76)

图 5　右颞叶Ⅳ级星形细胞瘤时间-密度曲线, MVD 为 82 个/视野

Fig 5　Time-density curve of grade Ⅲ astrocytoma in the right temporal lobe(MVD= 82)

表 1　星形细胞瘤 MVD 与临床病理之间的关系

Tab 1　Correlation of MVD with clinical pathological behaviour of astrocytoma

Clinical pathological behaviour	Cases	MVD
Pathological grade		
Grade Ⅰ	11	54.3±19.9
Grade Ⅱ	13	67.4±12.88 *
Grade Ⅲ~Ⅳ	14	83.7±13.9 *#
Prognosis		
Relapse group	15	78.2±15.6
Nonrelapse group	23	64.0±16.3@

*: $P<0.05$ grade Ⅰ vs grade Ⅱ, Ⅲ~Ⅳ; #: $P<0.05$ grade Ⅱ vs grade Ⅲ~Ⅳ; @: $P<0.01$ relapse vs nonrelapse group

表 2　星形细胞瘤时间-密度曲线分析结果

Tab 2　Results of time-density curves analysis

Group	Cases	TBRp	TBRL	Sa	AR
Grade Ⅰ	11	0.234±0.083	0.177±0.099	0.624±0.444	8.69±2.16
Grade Ⅱ	13	0.382±0.296	0.312±0.235	0.775±0.450	12.28±4.68
Grade Ⅲ~Ⅳ	14	0.525±0.127 *#	0.575±0.276 *#	1.069±0.244 *#	18.04±6.23 *#

*: $P<0.05$ vs gradeⅠ; #: $P<0.05$ vs gradeⅡ

表 3　动态 CT 指标与 WVD 的相关系数(r)

Tab 3　Corrlelation coefficient between dynamic CT indices and MVD

TBRp	TBRL	Sa	AR	
MVD	0.472	0.368	0.561	0.441
P value	P<0.01	P<0.05	P<0.01	P<0.05

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

3 讨论

3.1 星形细胞瘤微血管密度检测在临床病理中的意义

肿瘤的血管生成与肿瘤的生长、发展、转移及预后密切相关，目前临床病理通常通过测定肿瘤 MVD 来反映肿瘤的血管生成活性。研究表明肿瘤 MVD 是许多肿瘤的一个独立预后因素，在许多肿瘤中它已成为判断其预后的一个普遍采用的可靠方法。我们分析了 38 例星形细胞瘤的 MVD 与临床病理的关系，Ⅲ~Ⅳ级 MVD 明显高于Ⅰ、Ⅱ级（$P<0.01$）；复发组与未复发组间差异也非常显著（$P<0.01$）。与 Leon[5] 的结果相一致。另外文献[6] 报道肿瘤的血管生成在低度恶性星形细胞瘤向高度恶性转化过程中也起着主导作用。

3.2 星形细胞瘤血管生成的动态 CT 评价

从以上可以看出，术前分析星形细胞瘤的微血管密度，对其病理分级，治疗方案的制定及预后评估均有重要意义。病理学评价方法需要取得癌组织标本进行，且结果仅能反映肿瘤极小区域血管生成情况，难以反映整个肿瘤情况，不便于动态观察。同时对于失去手术治疗机会的中晚期病例、发病部位特殊无法手术切除的病例，不能取得组织标本，亦不能检测血管生成情况。为此我们探讨了星形细胞瘤动态 CT 和微血管密度的相关性，以便为术前活体评价星形细胞瘤血管生成提供客观依据，更好的指导治疗方案的制定。

肿瘤血管生成的影像学评价已有报道，但大多局限于实验研究，临床研究对象多为乳腺癌、宫颈癌，手段也主要以 MRI 为主[7,8]。研究结果表明 MRI 增强对 MVD 的判断与标本免疫组化方法所得的 MVD 相仿，提示活体评价肿瘤的血管生成从而指导治疗及预后判断成为可能。

本研究显示Ⅲ~Ⅳ级与Ⅰ、Ⅱ级星形细胞瘤之间 Sa、TBRp 值相差显著，且均与 MVD 呈正相关（$P<0.05$、$P<0.01$）。Sa、TBRp 值越大的肿瘤，其 MVD 越大，恶性可能性越大，可能越适宜于抗血管生成治疗。肿瘤 MVD 越大，单位时间内通过新生血管带到瘤组织的造影剂量越多；同时 MVD 越大的星形细胞瘤，其微血管发育不完善而且恶性程度越高，血脑屏障破坏越严重，致使造影剂向肿瘤实质弥漫的量和速度得以增加。因此肿瘤 MVD 越大，其 Sa 和 TBRp 值越大，时间-密度曲线表现为曲线上升快而且峰值高。但本组有 2 例 MVD 虽高达 78，其斜率值较小，分别为 0.524 Hu/s、0.315 Hu/s；另有 3 例星形细胞瘤其 MVD 低于 60，但其斜率值却在 0.75 Hu/s 以上。这说明斜率虽然与肿瘤微血管增生相关，但可能还受肿瘤灌注率、细胞外间隙大小等其他因素的影响[9,10]。

TBRL 值代表动态扫描结束时细胞外间隙所含的造影剂量，表示肿瘤组织 5 min 内对碘廓清后的剩余量，是造影剂在肿瘤中储留的结果。不同病理级别星形细胞瘤其新生血管数差异显著，Ⅲ~Ⅳ级明显高于Ⅰ、Ⅱ级，不仅如此，电镜显示新生血管的内皮细胞结合常为开放的，而且开放的程度与肿瘤的恶性度密切相关，这样Ⅲ~Ⅳ级瘤体中被送到靶区的碘剂较多，同时也有较多的碘经毛细血管壁漏于肿瘤的细胞外间隙，这就造成了Ⅲ~Ⅳ级星形细胞瘤 TBRL 值明显高于Ⅰ、Ⅱ级，使得Ⅲ~Ⅳ级星形细胞瘤动态曲线峰后段下降缓慢。可见 TBRL 与新生血管多少、血管通透性和血脑屏障缺失或破坏相关。

测量曲线下面积对星形细胞瘤诊断有何价值，国内外尚未见报道。我们利用平面求积仪分析了各级星形细胞瘤动态曲线下面积，发现Ⅲ~Ⅳ级动态曲线下面积明显大于Ⅰ、Ⅱ级（$P<0.05$、$P<0.01$），同时 AR 与 MVD 亦有较好的相关关系（$P<0.05$）。不难理解，Ⅲ~Ⅳ级肿瘤恶性度高，MVD 大，使得瘤组织增强快而明显，造影剂清除慢，曲线始终较Ⅰ、Ⅱ级维持于一个较高的水平，使其曲线下面积明显大于Ⅰ、Ⅱ级。我们认为 AR 可以较好的反应其病理分级和血管生成活性，它可能是瘤组织微血管数目的多少、碘在组织内滞留时间的长短、碘排泄快慢及血脑屏障破坏严重程度的综合反映。但其代表的更具体、更详细的生物学意义，还有待于今后进一步探讨和研究。

综上所述，TBRp、TBRL、Sa、AR 在Ⅲ~Ⅳ级与Ⅰ、Ⅱ级之间差异显著，而且与星形细胞瘤的微血管密度呈正相关。动态 CT 可以反映星形细胞瘤的血管生成。认真分析星形细胞瘤动态 CT 扫描的时间-密度曲线有助于病理级别的判断、治疗方案的选择和患者预后的评估。

参考文献：

[1] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implication[J]. N Engl J Med, 1971, 258(): 1 182—1 186.

[2] 卞修武，史景泉. 血管内皮生长因子及其受体在肿瘤血管生成中的作用及与抗血管生成研究进展[J]. 中华病理学杂志，1997, 26(4): 248—250.

[3] 吴恩惠，郭得安，刘 凡. 颅内肿瘤动态 CT 检查初探[J]. 中华放射学杂志，1989, 23(2): 72—74.

[4] Weinder N, Semple J P, Welch W R, *et al*. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma[J]. N Engl J Med, 1991, 324(5): 1.

[5] Leon S P, Folkerth R D, Blank P M. Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors[J]. Cancer, 1996, 77(2): 362—372.

[6] Plate K H, Breier G, Weich H A, *et al*. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo[J]. Nature, 1992, 359(6 398): 845—848.

[7] Passe T J, Bluemke D A, Siegelnan S S, *et al*. Tumor angiogenesis: Tutorial on implications for imagong[J]. Radiology, 1997, 203(6): 593—600.

[8] Hawighost H, Knapstein P G, Michael W W, *et al*. Angiogenesis of uterine cervical carcinoma: characterization by pharmacokinetic magnetic resonance parameters and histological microvessel density with correlation to lymphatic involvement[J]. Cancer Research, 1997, 57(21): 4 777—4 786.

[9] Hawighost H, Knapstein P G, Michael W W, *et al*. Uterine cervical carcinoma: comparison of standard and pharmacokinetic analysis of time-intensity curves for assessment of tumor angiogenesis and patient survival[J]. Cancer Research, 1998, 58(16): 3 598—3 602.

[10] 靳激扬，杨世境，许建孝，等. 动态增强磁共振成像对肌肉骨骼系统肿瘤性质鉴别的定量研究[J]. 中华放射学杂志，1999, 33(9): 588—591.

（编辑 王 红）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net