

脑胶质瘤的 MR 血流灌注成像临床应用进展(综述)

丁 蓓 综述,凌华威,陈克敏 审校

(上海第二医科大学附属瑞金医院放射科,上海 200025)

[中图分类号] R730.264; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2003)11-1468-03

MR 血流灌注成像(perfusion-weighted MR, PWI)需要有高的时间分辨率和空间分辨率,可用来反映生理和病理情况下脑组织的血流动力学改变。随着 MR 影像设备的不断发展及快速成像序列的应用,利用 MR 血流灌注对神经系统病变进行辅助性诊断和研究已逐渐深入和普及。目前国内 MR 血流灌注应用得最多的还是在急性或超急性脑缺血的研究方面。事实上,颅内各种实性肿瘤及性质相同而恶性程度不同的肿瘤,其血流动力学改变也各相迥异。故对其进行血流灌注的研究在诊断、鉴别诊断及临床治疗方案的制定及预后评估方面都有重要的参考价值。以胶质瘤为例,它是颅内最常见的肿瘤,具有高度的侵袭性和富血管性,国外对其在血流灌注方面已作了许多深入的研究。本文着重对 MR 血流灌注在胶质瘤的影像诊断应用现状及前景进行扼要的介绍。

1 基本成像原理

通常通过对灌注成像的各参数的了解(分析)能够有效反映局部脑组织的血流灌注情况,但这是基于血脑屏障保持完整,即组织内微循环保持稳定的前提下^[1]。当上述条件成立时,将顺磁性对比剂经静脉团注后,对比剂在灌注成像时所引起的信号强度的下降主要是由于:①血管内对比剂不能通过完整的血脑屏障进入组织间隙,即符合单-隔室模型,因此,不能与组织间隙内的氢质子发生作用,不产生缩短 T₁ 的效应。②在采用团注对比剂时,对比剂首过时产生的磁场不均匀性变化,导致组织 T₂^{*} 迅速衰减,使成像组织信号下降。组织对比浓度(C_{tis})与 T₂ 变化率(DR^{*} dt)之间呈

而成像组织的信号强度可以通过 T₂ 变化率计算得到,由此可得出成像组织的浓度-时间曲线: C_{tis} = -ln[S_t/S₀]/(K · TE); K 为关于组织、场强和脉冲序列的特异性常数, S_t 为 t 时刻的信号强度, S₀ 为在对比剂灌注前的平均信号强度, TE 为回波时间。按照示踪剂稀释原理,组织的对比剂浓度实际上是动脉灌注函数与组织剩余函数卷积的结果。因此,局部脑血容量(rCBV)可用公式表示为: rCBV = k_H ∫ C_{tis}(t) dt / ∫ AIF(t) dt; k_H 代表校正大小血管内白细胞比容差异的参数, C_{tis} 指组织对比剂浓度, t 指时间, AIF 指动脉灌注函数。脑组织血流平均通过时间(MTT)的计算方法依从以下公式: MTT = ∫ t C(t) dt / ∫ C(t) dt。局部脑组织血流速度(rCBF)遵循中央容积定理: rCBF = rCBV / MTT。

许多研究灌注成像以显示肿瘤实性部分 DR^{*} dt 的变化,但此时的 DR^{*} dt 已不能用来简单地代表相对局部脑血容量。这是因为肿瘤本身新生血管或正常毛细血管床受累破坏,在对比剂通过微循环时,所通过的组织已不再是简单的单-隔室模型,对比剂以某一速率进入组织间隙,与组织间隙内的质子通过偶极-偶极作用产生弛豫效应^[2]。因此,此时测得的信号强度将是对比剂对组织 T₂^{*} 与 T₁ 缩短作用的综合结果,表现为信号强度-时间曲线中信号恢复缓慢。

为了解决血脑屏障破坏所致的对比剂漏出的缩短 T₁ 的效应,许多研究者试图通过改进 MR 扫描序列予以弥补,而另一办法是建立双向双间隔模型, Roberts^[3] 等在此方面有过成功的报道。他将单-隔室模型中的推动剩余函数 R(t) 进一步分为血管内 R_i(t) 和血管外 R_e(t) 两部分,消除了血脑屏障(blood brain barrier, BBB)受损的影响,并可得出毛细血管通透性表面(permeability surface,

PS)。也有研究报道将对比剂分为血管内及间质内两种去向后得出的首过信号强度-时间曲线显示为二次幂指数方程,提示在间质内存在两个不同时相的对比剂渗出^[4]。一是快速相:此期为毛细血管通透及组织间直接弥散的作用;二是慢速相:为其他能够引起对比剂进入间质的原因,如组织坏死。根据此推论转换成药代动力学模型并应用于 MRI,其方程如下: dC_{if}/dt = 2P_fV_b/φV_{if} × (C_p - C_{if}) 和 dC_{is}/dt = 2P_sV_b/φV_{is} × (C_p - C_{is})。以 V_{if} 代表快速相, V_{is} 代表慢速相, V_b 为血容量, φ 为平均血管半径, P 为扩散通透性(cm/s)。这样在一次增强扫描后可同时获取血管内血容量,间质容量及细胞内容量的灌注图像。

2 序列的选择设计及成像方法

对比剂造成的磁化作用很大程度上取决于所选用的序列技术。快速的 GE-EPI 序列能够在一秒内获取十层以上的断层图像,是理想的快速动态增强的序列。同时,GE 较 SE 序列更为敏感。GE 在常规剂量(0.1 mmol/kg)时,当对比剂通过局部脑血管系统在血管内外瞬时所产生的 T₂^{*} 的衰减近乎 25%,这样完全可以得到有效地增强后图像。而在 SE 序列中则需加倍甚至于 4 倍于常规剂量方可。Sugahara^[5] 比较了 GE-EPI 与 SE-EPI 对于高级别的胶质瘤最大 rCBV 的测量数据,前者较后者的 rCBV 值明显增高,有统计学意义。而在低级别的胶质瘤方面两者的数据差异无意义。此研究表明,SE 上 T₂ 的横向弛豫率 ΔR₂ 及 GE 序列上的 ΔR₂^{*} 有所不同。随着血管管径的增加 ΔR₂ 增加,当血管管径达 1~2 mm 时,ΔR₂ 达峰值。而即使血管管径大于 3~4 mm ΔR₂^{*} 仍可维持较高值。故 SE-T₂ 对微血管的敏感性较高,常用于毛细血管水平的血管评估。而 GE-T₂ 加权则对毛细血管和大血管均敏

[作者简介] 丁蓓(1975-),女,浙江嘉兴人,在读研究生,医师。研究方向:神经放射。

[收稿日期] 2003-05-16

感,故有利于提高存在较粗血管的恶性胶质瘤诊断率。但另一方面,GE 较易产生磁化伪影,尤其是在脑骨交界处的病灶,如颞叶或前额叶的病灶,同时 GE 可能由于静脉的混淆而过高估计局部脑血流量,此时 SE 序列显得更可取。但也有人认为 GE 的缺陷在很大程度上可以通过一些方法来弥补,如加用脂肪抑制序列较少皮下脂肪所造成的化学移动伪影,通过仔细辨认选择感兴趣区(ROI)而避免静脉的干扰等。Bruening^[6]等通过盲法对三种不同剂量所得到的灌注图像的信噪比进行比较,推荐采用 0.2 mmol/kg 的剂量为宜。

低级别的胶质瘤对血脑屏障的影响较小,而高级别的胶质瘤往往存有血脑屏障的破坏,血管内对比剂对肿瘤 T2* 率的改变多受到对比剂漏出进入组织间隙而造成的 T1 缩短效应的影响,而令最终对肿瘤血管的评估结果与实际不符。有报道^[7],利用双回波动态灌注成像序列(double-echo dynamic perfusion-weighted, DE-SPGR)可通过方程进行校正从而获取实际意义上肿瘤的血流量。其方程式表示为:

$$V_{TIC} = \int_0^{\infty} [\ln(1/S1)/(TE2 - TE1)] - R2^* \text{ pre}(t) dt$$

S1, S2 分别代表第一回波时间 TE1 和第二回波时间 TE2 的信号强度, R2* pre 代表对比剂增强前的 T2* 值。

3 MR 灌注成像在颅内胶质瘤的临床应用

3.1 术前诊断及分级的研究 实性肿瘤血管生成对对比剂运输起主导作用。早期快速增强主要是由血管生成引起,这是最基本的定性诊断。但仅靠增强方式对良恶性胶质瘤鉴别有时很困难,有些恶性胶质瘤可缺乏强化,而良性者也可表现为较为明显的强化。静态的 T1 加权图像对肿瘤血管的信息很少,目前研究的一个重要领域就是用影像技术来准确检出和量化肿瘤血管生成。可由灌注 MR 成像测量组织的弥散、血管容积和血管通透性。

肿瘤的血管较正常组织来源的血管为复杂,在恶性胶质瘤中一般可由两种类型的血管组成:①起源于已存在的血管,被肿瘤借用为供血动脉及引流静脉。由于血流速度较快或邻近肿瘤生长、坏

死、水肿对血管的压迫,肿瘤血管往往迂曲。②在肿瘤生长活跃部分肿瘤本身新生的血管,主要为不规则的网织状血管。另外,还存在动静脉吻合,血管的动脉瘤样扩张等。血管内皮生长因子(VEGF)在肿瘤血管生成过程中被认为是起主导作用的因素之一。它能使原有正常的血管扩张,通透性增大,刺激内皮增殖迁移排列,故又称之为血管通透因子^[9]。肿瘤血管在病理形态学上表现为较大的血管内皮间隙、基底膜不完整及内皮细胞周围相对缺乏平滑肌,故对大分子物质多有较高的通透性。

由于肿瘤内血管的上述特性,故可通过肿瘤局部血流量和通透性参数来评估胶质瘤的恶性程度并进行术前分级。研究表明^[10] rCBV 与胶质瘤的分级具有明显的相关性,且与传统的血管造影所显示的血管分布相一致。多数作者^[11-15]认为各级别的胶质瘤间的 rCBV 存在显著差异,胶母细胞瘤和间变性胶质瘤实质部分的 rCBV 明显高于一、二级星形细胞瘤。Soonmee^[16]等利用梯度回波的 EPI 技术进行胶质瘤的灌注 MRI 研究显示胶母细胞瘤的最大 rCBV 平均值为 5.5 ± 4.5 , 而间变性星形细胞瘤平均为 4.03 ± 2.43 , 低级别胶质瘤为 1.86 ± 0.77 。由于胶母细胞瘤的富血供与多坏死灶的特性,故可以解释高级别胶质瘤具有较大的 rCBV 均值但同时变异范围也较广,即标准差较大。可见最大 rCBV 值与胶质瘤的组织学分级明显相关,其判定的可靠性较强,与病理对比的敏感性和特异性高。同时,有关报道表明对肿瘤及瘤周组织的通透性进行研究^[17-19], 能够将通透性增高引起的渗出与血管密度的增强相区别,并发现病变区的血管通透性明显高于对侧的正常脑组织且所测得的平均及最大通透性值对鉴别低级别与高级别胶质瘤有帮助,符合肿瘤组织血脑屏障破坏的病理改变。另外,由于肿瘤组织血管化水平最高,可以通过对局部血容量百分比 Vb% (fractional blood volume) 界定一个阈值来达到对胶质瘤分级的目的。有文献^[2]将其做如下分界:根据 WHO 的肿瘤分级, II 级为低血管化的肿瘤,其 $Vb < 5\%$, III 级 $Vb > 5\%$, IV 级 $> 8\%$ 。

立体定向穿刺活检仍然是对胶质瘤

最为权威可靠的定性分级方法。但由于取样部位的不当往往会造成分级的偏差。能够取到最恶性部分的肿瘤组织是最为理想的,不过如何做到准确定位仍是个难题。多数的穿刺是在增强的 T1 加权 MR 的引导下进行的,而由此获得的肿瘤区域通常是血脑屏障受损部分,并非组织恶性程度最高、血管生成最旺盛的部分。而通过局部脑血流功能图像上的高血流灌注区的提示对肿瘤组织进行穿刺可以减少取样的误差^[8], 特别是对有些肿瘤在增强的 T1 图像上不表现为强化,此时如仅凭常规 MR 定位就显得十分困难。

3.2 对治疗效果的评估 监测胶质瘤术后或放化疗后肿瘤的局部活性对指导治疗方案的制定有相当大的帮助,但常规的增强 MR 不能有效地鉴别肿瘤的进展情况及血管的改变。MR 灌注成像在这方面显示出其较高的价值。

多项研究提示 MR 灌注成像能准确反映放疗后肿瘤及瘤周组织的 CBV、CBF 变化,并发现 CBV 的下降程度与放疗剂量相关,因而可以有效地评价放疗疗效。放疗后坏死与肿瘤复发两者在传统的 MR 图像上都可有明显的强化而难以鉴别,由于残存的肿瘤或肿瘤复发常伴随着血流灌注的增加,故可利用 MR 灌注图像和 CBV 值可进行鉴别,坏死组织的血流量明显低于复发^[20,23]。

近年来,抗肿瘤血管生成治疗取得了多方面的进展,不仅对多数血供丰富的实体肿瘤有抑制作用,对生长缓慢、血管稀疏的肿瘤也有肯定的疗效。通过抗血管生成的药物可破坏为肿瘤细胞提供营养和氧份的肿瘤血管而同时又不损及周围正常的脑血管。目前,应用最广的是通过普通途径给予外源性血管生成抑制剂,如抗 VEGF 抗体、反应停、白细胞介素-12 等。文献报道^[16,17], MR 灌注对抗血管生成药物治疗的随访评估, CBV 值明显下降,提示血流的下降与抗肿瘤的疗效密切相关。临床有应用激素地塞米松稳定血脑屏障治疗胶质瘤的报道,同时借助 MR 灌注对肿瘤的血管通透性进行评价发现 PS 值与血脑屏障的改变成正相关^[17]。

多方的研究显示 MR 灌注成像能够在胶质瘤的临床诊断及随访中提供更多

常规 MR 所没有的组织学和血流动力学方面的信息,因而有广阔的应用前景。但同时由于硬、软件的不同及数据处理方式的差异,许多研究结论和具体数据存在偏倚,尚有待在技术和评判标准上统一认识。当然在实际应用中也不宜过于依赖灌注的测量结果,仍应结合常规影像学检查的形态学特征进行综合分析,从而得到更为全面客观的结果。

【参考文献】

- [1] Jeffrey R, Petrella. Cerebral MR perfusion imaging: Principles and current applications[J]. AJR, 2001, 177(1): 64.
- [2] Vonken EPA, van Osch MJP, Willems PWA, et al. Repeated quantitative perfusion and contrast permeability measurement in the MRI examination of a CNS tumor[J]. Eur Radiol, 2000, 10(9): 1447-1451.
- [3] Roberts HC, Roberts TPL, Brasch RC, et al. Quantitative measurement of microvascular permeability in human brain tumors achieved using dynamic contrast-enhanced MR imaging: correlation with histologic grade[J]. AJNR, 2000, 21(5): 891-899.
- [4] Lüdemann L, Grieger W, Wurm R, et al. Comparison of dynamic contrast-enhanced MRI with WHO tumor grading for gliomas[J]. Eur Radiol, 2001, 11(7): 1231-1241.
- [5] Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al. Perfusion-sensitive MR imaging of gliomas: comparison between gradient-echo and spin-echo echo-planar imaging techniques[J]. AJNR, 2001, 22(7): 1306-1315.
- [6] Bruening R, Berchtenbreiter C, Holzknecht C, et al. Effects of three different doses of a bolus injection of gadodiamide: Assessment of regional cerebral blood volume maps in a blinded reader study[J]. AJNR, 2000, 21(9): 1603-1610.
- [7] Uematsu H, Maeda M, Sadato N, et al. Blood volume of gliomas determined by double-echo dynamic perfusion-weighted MR imaging: A preliminary study[J]. AJNR, 2001, 22(10): 1915-1919.
- [8] Meng Law, Soonmee Cha, Edmond A Knopp, et al. High-grade gliomas and solitary metastases: Differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging[J]. Radiology, 2002, 222(3): 715-721.
- [9] Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis[J]. Nat Med, 2000, 6(4): 389-395.
- [10] Stephan G Wetzel, Soonmee Chaa, Meng Law, et al. Preoperative assessment of intracranial tumors with perfusion MR and a volumetric interpolated examination: A comparative study with DSA[J]. AJNR, 2002, 23(10): 1767-1774.
- [11] Lee SJ, Kim J, Kim Y, et al. Perfusion MR imaging in gliomas: Comparison with histologic tumor grade[J]. Korean J Radiol, 2000, 2(1): 1-7.
- [12] Ricci PE, Dungan DH. Imaging of low- and intermediate-grade gliomas[J]. Semin Radiat Oncol, 2001, 11(2): 103-112.
- [13] Stanley Yang, Stephan Wetzel, Soonmee Cha. Dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging of gliomatosis cerebri[J]. AJNR, 2002, 23(3): 350-355.
- [14] Lam WW, Chan KW, Wong WL, et al. Pre-operative grading of intracranial glioma[J]. Acta Radiol, 2001, 42(6): 548-554.
- [15] Teodora Ivanuša, Katarina Beravs, Maja Ėemažar, et al. MRI macromolecular contrast agents as indicators of changed tumor blood flow[J]. Radiol Oncol, 2001, 35(2): 139-147.
- [16] Soonmee Cha, Edmond A, Knopp, et al. Intracranial mass lesions: Dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR Imaging[J]. Radiology, 2002, 223(1): 11-29.
- [17] Jame M Provenzale, Gin R Wang, Thomas Brenner, et al. Comparison of permeability in high-grade and low-grade brain tumors using dynamic susceptibility contrast MR imaging[J]. AJR, 2002, 178(3): 711-716.
- [18] Yang D, Korogi Y, Sugahara T, et al. Cerebral gliomas: Prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI[J]. Neuroradiology, 2002, 44(8): 656-666.
- [19] Ostergaard L, Hochberg FH, Rabinov JD, et al. Early changes measured by magnetic resonance imaging in cerebral blood flow, blood volume and blood-brain barrier permeability following dexamethasone treatment in patients with brain tumors[J]. J Neurosurg, 1999, 20(2): 300-305.
- [20] Kuszyk BS, Corl FM, Franano FN, et al. Tumor transport physiology: Implications for imaging and imaging-guided therapy[J]. AJR, 2001, 177(4): 747-753.
- [21] Ji Hoon Shin, Ho Kyu Lee, Byung Kuk Kwun, et al. Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: Preliminary results[J]. AJR, 2002, 179(3): 783-789.
- [22] 19. T Sugahara, Y Korogi, M Kochi, et al. Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas[J]. AJR, 1998, 171(6): 1479-1486.
- [23] Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S, et al. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: The value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue[J]. AJNR, 2000, 21(5): 901-909.
- [24] Knopp EA, Cha S, Johnson G, et al. Glial neoplasms: Dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging[J]. Radiology, 1999, 211(4): 791-798.