

❖ 综述

Research progress of dynamic contrast-enhanced MRI in diagnosis of glioma

LIU Zhenqing, LIU Hongsheng*

(MR Division, Department of Radiology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China)

[Abstract] Dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) is a new method of perfusion weighted imaging. By measuring some hemodynamic parameters, such as the K_{trans} , K_{ep} , V_e , V_p and $iAUC$ values, it can evaluate the tissue's perfusion, blood vessels distribution and microvascular permeability quantitatively. The biological foundation of glioma and the application of DCE-MRI in glioma were reviewed in this paper.

[Key words] Glioma; Magnetic resonance imaging; Perfusion imaging

DOI: 10.13929/j.1003-3289.2016.10.036

动态对比增强 MRI 诊断脑胶质瘤的研究进展

刘振清, 刘鸿圣*

(广州医科大学附属广州市妇女儿童医疗中心放射科 MR 室, 广东 广州 510120)

[摘要] 动态对比增强 MRI (DCE-MRI) 是一种新兴的 MR 灌注加权成像方法, 可通过测量 K_{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 、 V_p 及 $iAUC$ 值等血流动力学参数定量评价组织的血流灌注、血管分布及微血管的通透性。本文旨在对 DCE-MRI 的基本原理、脑胶质瘤 DCE-MRI 的生物学基础及 DCE-MRI 诊断脑胶质瘤的价值做一综述。

[关键词] 神经胶质瘤; 磁共振成像; 灌注成像

[中图分类号] R739.41; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2016)10-1617-04

胶质瘤的血管生成是其生长、浸润及转移的重要前提, 与肿瘤的恶性程度及病理分级密切相关。肿瘤强化与否是鉴别肿瘤良恶性的重要指标之一, 但强化本身反映的是血脑屏障破坏而不是肿瘤血管生成情况, 这也给脑胶质瘤的鉴别诊断、病理分级及预后评估带来一定困难。MR 灌注加权成像(perfusion weighted imaging, PWI)是一种能反映肿瘤血管生成的影像学检查手段, 根据其成像原理不同分为动脉自旋标记技术(arterial spin labeling, ASL)、磁敏感动态增强 MRI (dynamic susceptibility contrast MRI, DSC-

MRI) 和动态对比增强 MRI (dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)^[1]。ASL 技术无需外源性药物, 且不受血脑屏障破坏的影响, 但因其信噪比低、空间分辨率差, 在临床应用受到一定限制。DSC-MRI 是基于血脑屏障完整的理想状态下提出的可半定量评价组织的血流灌注及微血管密度, 但其灌注结果存在一定误差^[2]。DCE-MRI 引入 Tofts 两室分析模型, 通过测定 K_{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 值等可定量评价组织微血管通透性, 在脑胶质瘤的临床应用中具有明显的优势。本文对 DCE-MRI 的基本原理、脑胶质瘤 DCE-MRI 的生物学基础以及 DCE-MRI 在脑胶质瘤中的临床应用作一综述。

1 DCE-MRI 的基本原理

DCE-MRI 是通过静脉注射对比剂后, 采用 MR T1WI 梯度回波序列进行快速动态扫描, 追踪对比剂通过血管的情况, 利用 Tofts 两腔室分析模型输出

[第一作者] 刘振清(1990—), 女, 湖南衡阳人, 在读硕士。研究方向: 小儿神经影像学。E-mail: liuzq0230@163.com

[通信作者] 刘鸿圣, 广州医科大学附属广州市妇女儿童医疗中心放射科 MR 室, 510120。E-mail: liuhs72@163.com

[收稿日期] 2016-03-01 [修回日期] 2016-07-29

Ktrans、Kep、Ve、Vp 及 iAUC 值等相关血流动力学参数,可定量评价肿瘤组织血流灌注、肿瘤血管生成及微血管的通透性。Tofts 模型假设血管外细胞外间隙和血管腔内的对比剂是双向流通的,充分考虑到了对比剂的渗漏与回流,是一种广泛应用的灌注分析模型^[3]。Ktrans 值为对比剂从血管进入组织间隙的转运常数,反映组织血管的通透性。血管的解剖结构、血流、血管内外的渗透梯度、流体静压及对比剂的物理性质均可影响 Ktrans 值的大小,后处理分析模型也是 Ktrans 值测量的一个重要影响因素^[3-5]。Ve 值为血管外细胞外空间容积分数,代表对比剂从血管内渗漏到血管外间隙的容积与整个血管外细胞外间隙容积(extravascular extracellular space, EES)比值,可从另一角度反映血管壁的通透性,故 Ktrans 值的影响因素均影响 Ve 值的大小^[5];此外, Ve 值的测量也受血管外细胞外容积大小的影响。肿瘤组织的细胞密度、囊变、坏死及周围水肿等均会影响 EES 的大小,故在勾画 ROI 时应尽量避开囊变、坏死及水肿等区域以确保测量的准确性^[5-6]。Kep 值为对比剂从血管外细胞外间隙转运到血管的速率常数,因此 Ktrans、Ve 值的影响因素均可能影响 Kep 的大小。正常脑组织由于存在血脑屏障,对比剂不能从血管内渗漏到血管外, Ktrans、Ve、kep 值均为 0。Vp 为血浆容积分数,反映每单位组织内血浆容积。iAUC 值代表增强曲线下的初始面积,该值与肿瘤组织的血流量和肿瘤组织的间隙有关,综合反映了 Ktrans、Kep、Ve、Vp 值的变化。郭岳霖等^[7]研究显示,对比剂的剂量及注射速率对灌注结果影响较大,儿童脑胶质瘤患者接受 DCE-MRI 时,需超高速注入双倍剂量的对比剂,才能得到较好的灌注图像。因此,一般认为在 MR 机型相同的前提下,必须使用相同注射剂量与速度的对比剂,其灌注结果才有可比性。

2 脑胶质瘤 DCE-MRI 的生物学基础

恶性程度高的肿瘤须具备丰富的血管为肿瘤的生长提供氧和营养。肿瘤组织的血管来源包括整合进肿瘤的宿主固有血管及血管生成因子诱导形成的新生血管。脑胶质瘤的发生、发展、浸润及转移的各个阶段均依赖于肿瘤血管的形成,包括新生血管数量的增多及血管通透性的改变,在组织病理上表现为微血管密度(microvascular density, MVD)增高和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的高表达^[8]。一般认为, VEGF 是影响血管生成最有力的因素,直接作用于血管内皮细胞促进其增殖形成新

生血管;纤维蛋白溶酶原调节失常使 VEGF 表达增加,并与血管内皮细胞膜上的相应受体结合,使现存的血管基底膜分解,微血管的通透性增加^[9-10]。正常脑细胞内 VEGF 仅少量表达,其阳性率为 9.62%;而胶质瘤细胞在损伤和缺氧的双重刺激下可诱导产生大量 VEGF,在细胞膜或细胞质内广泛表达,其阳性率为 60%^[9-10]。肿瘤新生血管缺乏周围平滑肌层及外皮层,内皮细胞间隙增宽,基底膜不完整,肿瘤微血管的通透性明显增高。DCE-MRI 通过跟踪对比剂从血管转运至周围组织中的情况,间接真实反映了肿瘤血管的生成程度^[11]。研究^[12-14]证实, Ktrans 及 Kep 分别与 MVD 计数、VEGF 表达强度呈正相关,即肿瘤组织细胞内的 VEGF 表达越强,血管通透性越高。由此可见, Ktrans 值可定量反映 VEGF 的表达程度并间接反映肿瘤血管的生成情况。

3 DCE-MRI 在脑胶质瘤中的应用

3.1 脑胶质瘤治疗前的病理分级 根据肿瘤细胞的数量、微血管增殖、坏死程度和细胞核的异型性,胶质瘤可分为不同病理级别。2007 年 WHO 脑肿瘤分类标准将胶质瘤分为低级别胶质瘤(I 级、II 级)和高级别胶质瘤(III 级、IV 级)。治疗前准确判断胶质瘤的病理级别对临床正确选择治疗方案及预后评估至关重要。常规影像常根据肿瘤的强化程度初步判断其恶性程度,但常规增强仅单一反映血脑屏障的破坏程度,不能真实反映肿瘤的血管生成情况。目前肿瘤的准确病理分级仍然依赖于病理组化,因此寻求一种无创、能准确判断肿瘤病理级别的方法迫在眉睫。Law 等^[15-16]研究表明, DSC-MRI 可半定量评价肿瘤组织的微血管密度进而判断脑胶质瘤的病理级别,其中相对脑血容量(relative cerebral brain volume, rCBV)是判断胶质瘤病理级别准确率及敏感度最高的参数。但 rCBV 值是指病变区与对侧正常脑白质区脑血容量的比值,当脑胶质瘤占位效应显著中线结构明显移位时, rCBV 值的可信度降低。DCE-MRI 获得的 Ktrans、Ve 值等定量灌注参数可准确评价肿瘤血管生成情况,进而判断胶质瘤的病理级别。低级别脑胶质瘤的平均 Ktrans 值和 Ve 值均低于高级别脑胶质瘤,平均 Ktrans 值和 Ve 值与胶质瘤的病理级别呈正相关^[5]。研究^[17]显示, II 级胶质瘤的 Ktrans 及 Ve 值显著低于 III 级和 IV 级,但 III 级与 IV 级无显著差异; ROC 分析示 Ktrans 值为 0.054 min^{-1} 时鉴别 II 级与 III 级胶质瘤的诊断准确率为 87.5%,敏感度及特异度分别为 87.5% 和 91.7%。总之, DCE-MRI 通过 Ktrans、Ve 值可准

确判断脑胶质瘤的病理级别,有助于临床合理选择治疗方案、准确评估脑胶质瘤的预后。

3.2 抗血管生成药物的疗效评估 1971 年, Folkman^[18] 研究发现,血管生成在肿瘤生长、转移过程中起重要作用,并首先提出了抗血管生成治疗肿瘤的方法。与传统抗肿瘤药物相比,抗血管生成药物直接作用于血管内皮细胞,抑制 VEGF 的表达及蛋白水解酶的活性,通过阻断肿瘤血管生成从而遏制肿瘤的生长和转移。既往研究^[19]证实,脑胶质瘤经抗血管生成药物治疗后,肿瘤血管生成明显减少, MVD 值下降,但 MVD 计数无法动态、重复地评估抗肿瘤血管生成药物的早期疗效。DCE-MRI 能在活体状态下无创获得 Ktrans、Ve 等值并准确评价肿瘤血管生成情况,进而动态评估抗肿瘤药物的早期疗效。Harry 等^[20]研究表明,抗肿瘤药物治疗前基础 Kep 值较高的肿瘤对抗血管生成药物的反应较好。Jalali 等^[21]通过动物实验证实 Ktrans 及 Kep 可较好地反映抗肿瘤血管生成药物治疗后肿瘤血管的减少情况。因此, DCE-MRI 可在一定程度上反映抗血管生成治疗后肿瘤血管功能的变化,是评价抗血管生成药物早期疗效的一种理想的无创性方法,有助于实现个体化治疗。

3.3 放化疗的敏感性与疗效评估 手术切除和放射治疗是脑胶质瘤的主要治疗方式,肿瘤对放化疗的敏感性是决定其疗效及预后的重要因素。肿瘤细胞对放化疗的敏感性与肿瘤内血供及氧含量密切相关。乏血供的肿瘤组织易缺血坏死、组织内氧含量低,对放疗的敏感性差;而富氧状态下,放射线照射可加速肿瘤组织氢氧自由基生成,增强射线对肿瘤细胞 DNA 的损伤,肿瘤组织对放疗的敏感性增加^[22]。有学者^[23]研究表明, DCE-MRI 的最大相对信号强度与平均氧分压呈正相关,故 DCE-MRI 能准确反映肿瘤组织血流灌注及氧合情况,评估肿瘤组织对放化疗的敏感性。此外,放射治疗可使肿瘤组织毛细血管壁肿胀、变性、坏死,管腔变窄,血栓形成甚至局部纤维化,导致血流灌注减少和血管通透性降低。但放疗早期常伴随肿瘤的恶化,肿瘤新生血管增多显著导致 Ktrans 值降低不明显或反有升高,随着新生血管的增加,氧含量丰富,肿瘤组织对放疗的敏感性增加, Ktrans 值逐渐呈下降趋势^[24]。由此可见, DCE-MRI 能评估肿瘤组织对放疗的敏感性及其早期疗效,有助于实施肿瘤个体化治疗。

3.4 胶质瘤的复发与放射性脑损伤的鉴别诊断 脑胶质瘤患者在接受脑部放射性治疗后可出现不同程度的放射性脑损伤,最终表现为放射性脑坏死。脑胶质

瘤复发与放射性脑坏死均表现为异常强化病灶,二者鉴别困难。研究^[25-27]认为,脑胶质瘤复发病灶与放射性脑坏死在微血管形成的数量及程度方面存在本质区别, DSC-MRI 可用于鉴别胶质瘤复发和放射性脑损伤。但 DSC-MRI 的半定量参数是基于血脑屏障完整的前提下得出的,其在实际应用中存在一定误差^[2]。DCE-MRI 充分考虑了对比剂的渗漏与回流,并可定量分析组织微血管通透性,弥补了 DSC-MRI 的不足。研究^[28]指出 Ktrans 值、Ve 值在脑胶质瘤复发组明显高于放射性脑损伤组。分析认为,放射性脑损伤与脑胶质瘤复发均有血脑屏障的破坏,但前者主要表现为放射性脑坏死,血管呈反应性增生;而后者肿瘤细胞大量表达 VEGF,肿瘤不成熟血管生成增多,肿瘤组织微血管通透性显著增高^[29]。Ve 值代表血管外细胞外空间容积分数,反映了血管外细胞外容量。理论上肿瘤复发时肿瘤细胞密度增加,血管外细胞外容量减小, Ve 值减小,但实际研究显示 Ve 值在肿瘤复发组明显高于放射性脑损伤组。分析认为,肿瘤复发组 Ve 值的升高可能与肿瘤新生血管的高通透性、对比剂的渗漏有关^[28-29]。由此可见, DCE-MRI 可为鉴别胶质瘤复发及放射性脑损伤提供一种可行的方法。

综上所述, DCE-MRI 通过测量相关血流动力学参数综合反映肿瘤组织的血流灌注、新生血管分布及微血管通透性,其在胶质瘤治疗前分级、抗血管生成药物的早期疗效评估及在鉴别胶质瘤复发和放射性脑损伤等方面具有不可替代的优势。近年来,越来越多的学者开始热衷于采用 DCE-MRI 与其他功能 MRI 相结合对脑胶质瘤的临床应用进行研究,相信 DCE-MRI 在此方面将发挥更大的作用。

[参考文献]

- [1] Griffith B, Jain R. Perfusion imaging in neuro-oncology: Basic techniques and clinical applications. Radiol Clin North Am, 2015, 53(3):497-511.
- [2] Shin KE, Ahn KJ, Choi HS, et al. DCE and DSC MR perfusion imaging in the differentiation of recurrent tumour from treatment-related changes in patients with glioma. Clin Radiol, 2014, 69(6):264-272.
- [3] Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusible tracer: Standardized quantities and symbols. J Magn Reson Imaging, 1999, 10(3):223-232.
- [4] Veeravagu A, Hou LC, Hsu AR, et al. The temporal correlation of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with

- tumor angiogenesis in a murine glioblastoma model. *Neurol Res*, 2008, 30(9):952-959.
- [5] Jia Z, Geng D, Xie T, et al. Quantitative analysis of neovascular permeability in glioma by dynamic contrast-enhanced MR imaging. *J Clin Neurosci*, 2012, 19(6):820-823.
 - [6] Cha S. Perfusion MR imaging: Basic principles and clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2003, 11(3):403-413.
 - [7] 郭岳霖, 张远芳, 饶雪冰, 等. 儿童脑部磁共振灌注成像技术的初步研究. *中国临床医学影像杂志*, 2011, 22(7):457-460.
 - [8] 耿承军, 陈君坤, 卢光明, 等. 脑肿瘤动态增强 MRI 与血管生成的对照研究. *中国医学影像技术*, 2004, 20(9):1350-1354.
 - [9] 韩影, 刁文卓, 陈萍, 等. 脑胶质瘤中 VEGF、EGFR 表达意义研究. *中国实验诊断学*, 2012, 16(2):320-321.
 - [10] 向本旭, 刘婷婷, 孙芳玲, 等. VEGF 相关信号通路在血管新生中的研究进展. *中国比较医学杂志*, 2015, 25(12):81-86.
 - [11] Jain R. Measurements of tumor vascular leakiness using DCE in brain tumors: Clinical applications. *NMR Biomed*, 2013, 26(8):1042-1049.
 - [12] 丁爽, 许永华, 贾文霄, 等. DCE-MRI 各定量参数评价抗肿瘤血管药物早期疗效的应用价值. *临床放射学杂志*, 2014, 33(5):779-783.
 - [13] Jia ZZ, Gu HM, Zhou XJ, et al. The assessment of immature microvascular density in brain gliomas with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol*, 2015, 84(9):1805-1809.
 - [14] 孟莉. 脑胶质瘤 T1WI DCE-PWI 与病理分级及 VEGF 表达的相关性研究. 长沙: 中南大学, 2009:17-18.
 - [15] Law M, Young R, Babb J, et al. Comparing perfusion metrics obtained from a single compartment versus pharmacokinetic modeling methods using dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27(9):1975-1982.
 - [16] 黄杰, 李晓光, 康厚艺, 等. DSC-MRI 和 DCE-MRI 定量分析在脑胶质瘤分级诊断中的应用. *第三军医大学学报*, 2015, 37(7):672-677.
 - [17] 李晓光, 康厚艺, 程海云, 等. T1 加权像动态对比增强 MRI 在评价脑胶质瘤微血管通透性及病理分级中的应用价值. *蚌埠医学院学报*, 2015, 40(2):230-233.
 - [18] Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med*, 1971, 285(21):1182-1186.
 - [19] Yuan B, Xian R, Ma J, et al. Isthmin inhibits glioma growth through antiangiogenesis in vivo. *J Neurooncol*, 2012, 109(2):245-252.
 - [20] Harry VN, Semple SI, Parkin DE, et al. Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy. *Lancet Oncol*, 2010, 11(1):92-102.
 - [21] Jalali S, Chung C, Foltz W, et al. MRI biomarkers identify the differential response of glioblastoma multiforme to anti-angiogenic therapy. *Neuro Oncol*, 2014, 16(6):868-879.
 - [22] 余小多, 林蒙, 安菊生, 等. DCE-MRI 对宫颈鳞癌同步放化疗疗效的预测研究. *放射学实践*, 2014, 29(2):131-135.
 - [23] Juan CJ, Chen CY, Jen YM, et al. Perfusion characteristics of late radiation injury of parotid glands: Quantitative evaluation with dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol*, 2009, 19(1):94-102.
 - [24] Möller S, Lundemann M, Law I, et al. Early changes in perfusion of glioblastoma during radio-and chemotherapy evaluated by T1-dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging. *Acta Oncol*, 2015, 54(9):1521-1528.
 - [25] 王玉林, 刘梦雨, 王岩, 等. 磁共振对比剂灌注成像在鉴别胶质瘤复发与放射性脑损伤中的应用. *中国医学科学院学报*, 2013, 35(4):416-421.
 - [26] Barajas RF Jr, Chang JS, Segal MR, et al. Differentiation of recurrent glioblastoma multiforme from radiation necrosis after external beam radiation therapy with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology*, 2009, 253(2):486-496.
 - [27] Bobek-Billewicz B, Stasik-Pres G, Majchrzak H, et al. Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using perfusion, diffusion-weighted imaging and MR spectroscopy. *Folia Neuropathol*, 2010, 48(2):81-92.
 - [28] Bisdas S, Naegele T, Ritz R, et al. Distinguishing recurrent high-grade gliomas from radiation injury: A pilot study using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Acad Radiol*, 2011, 18(5):575-583.
 - [29] 白雪冬, 孙夕林, 王丹, 等. 动态对比增强 MRI 在鉴别胶质瘤复发及放射性脑损伤中的应用. *磁共振成像*, 2014, 5(1):1-6.