

MRI 评价肿瘤血管生成的研究进展

欧阳林 刘仕远 综述 肖湘生 审核

【中图分类号】R445.2, R730.231 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2002)05-0440-03

肿瘤的发生、发展及转移明显依赖于肿瘤血管生成,对肿瘤新生血管定位越来越重要,以便将新生血管同正常存在的血管区别开,指导临床对肿瘤的治疗和监测。MRI、CT、US(ultrasound)都是可用于监测肿瘤血管生成的影像方法,但 MRI 成像方式多,更重要的是 MRI 对血管床(水和红细胞)和对比剂敏感^[1,2],更能反映血管的结构、生理及功能的改变,因而实验研究及临床主张应用 MRI 对肿瘤血管生成状况进行定性。本文就 MRI 评价肿瘤血管生成的原理、方法及临床应用作一综述。

MRI 评价肿瘤血管生成的原理

肿瘤血管是肿瘤生物学行为的重要指标,在病变早期根据病变的血供或肿瘤血管的发展过程可以鉴别良恶性组织^[3]。微血管密度(microvessel density, MVD)是评价肿瘤血管生成的最重要的病理指标^[4]。使用对比剂, MRI 可以定量分析毛细血管密度(MVD),主要包括以下几点:组织的血浆/血液容量,血管内皮对水和溶液的通透性,灌注/血流和血管生成因子的浓度。绝大多数肿瘤新生血管的渗透压高而淋巴管通常不足^[5],导致从肿瘤血管漏出的液体必须透到肿瘤表面被淋巴管吸收,使对比剂在病变中滞留时间延长。所以, MRI 技术可以敏感地检测肿瘤血供及血管生成的变化,从而提高对肿瘤生成、发展及治疗反应的监测。

MRI 评价肿瘤血管生成的方法

MRI 评价肿瘤血管生成的方法多而复杂,按有无使用对比剂可分两种:一种是没有对比剂增强;另一种是使用对比剂增强。后一种方法根据使用的对比剂不同进一步分为以下几类:小分子对比剂(small molecular contrast media, SMCM),它能迅速弥散到细胞外间隙[非特异性或细胞外液对比剂(extracellular fluids space, ECF)];大分子对比剂(macromolecular contrast media, MMCM),它能延长对比剂在血管内滞留时间(大分子对比剂或血池对比剂);以及靶对比剂,只浓聚在有肿瘤血管生成的位置。现在, SMCM 对比剂广泛用于对血管生成及药效的临床评价; MMCM 对比剂尚处于临床试验中;分子靶对比剂正在临床前期研发阶段。增强 MRI(CE MRI)按扫描方式分为静态增强(static contrast enhanced, SCE)扫描和动态增强(dynamic contrast enhanced, DCE)扫描。

1. 非增强 MRI

血管床可通过脉冲序列在 MRI 上显示,这种脉冲序列既对血管床内的小分子敏感,同时又对去氧血红蛋白引起的磁场均匀性的改变敏感。分子运动可以通过脉冲梯度场中相位标记

法检测出,或通过脉冲磁自旋标记法检测出。该方法已用于肝脏肿瘤的临床应用^[1]。

研究磁化转移的目的是显示组织灌注的情况。 T_1 弛豫的明显变化反应了水在血管和组织间的交换。磁化既可在供给动脉,也可在靶组织。前者信号强度的变化反映了被标记自旋的流入,后者反映了未被标记自旋的流入。这种方法已在小鼠的卵巢滤泡血管生成的研究中应用过^[1]。

血氧水平依赖性(blood oxygen level dependant, BOLD)的对比是由去氧血红蛋白的顺磁性特性提供的。 T_2 WI 脉冲序列对去氧血红蛋白的含量敏感,因而也对血容量及血氧含量的变化敏感。目前 BOLD 对比用于显示与血管生成有关的血容量积分及血管功能的变化。血管功能可通过分析对高血氧含量有反应的 BOLD 的变化来评估,表现为肿瘤内信号增强,这在分析肿瘤血管生成中也已应用^[1]。

高血氧含量及高血碳酸含量可引起肿瘤信号改变,表明 CO_2 导致血管扩张在信号增强中起突出的作用。估计对高血氧含量敏感的信号改变存在于所有的功能性血管里,而对高碳酸含量敏感的信号改变仅存在于衬有外膜细胞及平滑肌细胞的成熟血管中。因此对高血氧及高血碳酸含量的不同反应可用来显示血管的成熟程度^[1]。

这种方法的优点是对比增强纯粹来源于血管内红细胞,另外对照的变化不依赖于渗透性。这样,该方法就可应用于血管渗透性与血管生成相分离的病例。另外,不必给予对比剂,可根据需要反复测量。最主要的不足是对比噪声比降低。

2. 增强 MRI

动态增强(DCE)MRI 可显示微循环的生理特征。DCE MRI 的表现与肿瘤血管生成、组织病理、生存期有着密切的相关性,可以监测肿瘤对治疗的反应。但没有一种简单的、固定的模式适合于分析所有的肿瘤;其次还存在多种差异性。

①小分子对比剂(SMCM) DCE MRI: 静脉应用 SMCM, 取得 DCE MRI。分析肿瘤的强化程度可以评价肿瘤微血管的生理特性包括 SMCM 的灌注、血液/血浆容量及内皮通透性。用对比剂首次通过的快速成像序列来评价灌注和血液容量,用 T_1 WI 成像来评价血液-血管通透性。SMCM DCE MRI 可以鉴别良、恶性肿瘤,但不是对所有肿瘤而言。一般来说,恶性肿瘤比良性肿瘤或周围的正常组织增强更快更明显。这类研究已用于乳腺、肺、膀胱、骨及前列腺等部位肿瘤的评价^[1]。

②DCE MRI 定量分析: T_1 WI 信号增强程度取决于几个因素:组织的灌注、毛细血管对对比剂的通透性、细胞外液的容积、组织的 T_1 弛豫时间、对比剂剂量、成像序列和参数、及机器档次等。 T_1 W 增强图像客观分析包括:组织对比剂浓度-时间曲线所反映的药代动力学模式(即定量分析),或测量信号强度变化(即半定量分析)。半定量分析比定量分析单纯。半定量

作者单位: 363000 福建,漳州 175 医院放射科(200003 上海,第二军医大学附属长征医院影像科硕士研究生)
作者简介: 欧阳林(1972~),男,江西人,硕士研究生,主要从事影像诊断与介入治疗工作。

描述造影增强包括: 增强开始时间、增强曲线起始斜率、最大信号强度及增强曲线下降斜率。半定量参数相对利于计算, 但不能精确反映对比剂浓度, 受成像序列及采集参数限制, 不是建立在生理的基础上。而对药代动力学模型的 DCE MRI 的定量分析可提供生理参数的信息, 如对比剂传送的连续性, 单位容积组织的细胞外间隙容积 (V_e) 及速率的稳定性 (K_{ep} , 也称 K_{21})。

DCE MRI 量化分析技术尚有一定局限性, 一般来说要求足够的肿瘤样本, 高空间分辨力及高时间分辨力; 有些药代动力学模型要求快速瞬间注射, 这在生物系统中无法得到; 再加上不能测得典型的动脉输入功能, 这就造成定量分析的困难; 如果考虑到再循环效应, 从 T_2^* WI 数据中得出流出信息还有数学上的困难。

3. 大分子对比剂(MMCM)DCE MRI

临床前期的研究结果表明 MMCM 有相当优势。MMCM DCE MRI 已成功测量出肿瘤微血管的特性, 包括跨内皮通透性、部分血浆容量 (fractional plasma volume, FFPV) 等。通透性通过内皮透过系数表达 (K_{ps}), FFPV 与血管生成过程密切相关。MMCM DCE MRI 可以在瘤血管生成过程的早些时候就能监测血管生成, 因为肿瘤的微血管对大分子物质有高通透性, 但对 $< 1\text{kDa}$ 的小分子物质则不然^[1]。虽然 MMCM 比 SMCM 优越, 但对 MMCM 的最佳特点还不清楚, 如最合适分子大小。

4. 靶向对比剂 DCE MRI

靶向对比剂对肿瘤血管受体有高度的亲和力和特异性, 其最大优点是能从现存的血管中区分出新生血管; 另外对比剂能相对较长时间地在靶组织内分布, 对比剂还能制成治疗药物, 从而允许在靶组织中沉积。但目前这种技术很不成熟。

MRI 对肿瘤血管生成的临床评价

MRI 已初步应用于临床部分肿瘤的血管生成的评价, 总体来说, 尚属于小例数的研究, 结论尚无完全一致性。

1. 乳腺肿瘤

MRI 能识别恶性肿瘤是因为肿瘤血管生成的特征不同。癌肿比良性病变摄入的血流量明显高, 恶性肿瘤对比剂交换率明显比良性肿瘤高, 呈“快进快出”型, 并且不同组织类型肿瘤的强化特征明显不同^[6, 7]。一些研究^[8, 9]认为乳腺肿瘤动态强化决定于 MVD, 动态曲线斜率和 MVD 与组织分级存在明显相关性; 但同时有研究^[6, 7]认为, 肿瘤强化特征不能单从它们的 MVD 得到解释, 他们认为血管渗透性比 MVD 引起更多的特征性的不同, 血流摄入量及“快进快出”与 MVD 之间尚无统计学意义的关系。公认的是 MVD 在恶性病变中更高。Furuta A^[9]和 Yasumura K^[10]等发现肿瘤边缘 MVD 明显高于中央 MVD, 边缘明显强化(MSE)模式取决于丰富的动脉供血, 缺乏边缘明显强化的其它各种强化模式(non-MSE)反映了肿瘤细胞包括各种 VEGF 表达在内的血管生成活性。因此, 乳腺癌早期强化机制是肿瘤血管生成和微循环环境复杂作用结果。

2. 宫颈癌

MRI 微循环评价既能反映解剖也可反映功能信息, 可以反映血管生成的动态信息及肿瘤代谢状况, 对治疗有重要的指导作用, 优于组织形态学的评价^[11]。Hawighorst H^[12-14]等认为宫颈癌不同强化的病理基础是 MVD, 而不是 VEGF 的表达; 功能 DCE MRI 方法(时间-强度曲线和药代动力学分析)可能比目前的以肿瘤新生血管组织形态学为基础的标计法更适于评价血管生成的活性及患者生存期。DCE MRI 动力学参数(amplitude, A 及 exchange rate constant, K_{21})随组织 MVD 提高而提高, 比组织 MVD 更能综合地评价肿瘤的浸润性、淋巴管扩散。

3. 颅内肿瘤

DCE MRI 可提供颅内相对的血容积 (relative cerebral blood volume, rCBV), 是一评价活体肿瘤血管的可靠方法, 比常规 MRI 对胶质瘤分期更有价值, 还能为鉴别恶性淋巴瘤和胶质瘤提供一定的信息^[15]。肿瘤 CE MRI 表现与 MVD、细胞增殖活动有关, 证明可用 MVD 评价肿瘤增殖情况^[16]。

4. 骨与肌肉病变

MRI 可以作为 CT、X 线及骨穿刺的补充诊断工具。 T_1 W、 T_2 W 成像仍是目前最常用的检查骨骼与肌肉病变的方法。使用 DCE MRI 有助于显示不同病变的特征。

小 结

肿瘤血管生成是肿瘤重要的生物学特征, 肿瘤血管是影响 DCE MRI 特征的因素之一, 因此 DCE MRI 能有效评价肿瘤血管。

影像学评价血管生成有向评价血管的分子特征发展的趋势。当前, 极需要证实和标准化血管生成的检测指标及监测技术, 包括: ①进一步开展 MRI 对各种部位肿瘤血管生成的评价, 为目前业已开展的研究积累原始数据; ②探索并优化 MRI 评价肿瘤血管生成的方法和标准; ③研发符合 MRI 评价肿瘤血管生成的对比剂。

参考文献

1. Brasch RC, Li KC, Husband JE, et al. In vivo monitoring of tumor angiogenesis with MR imaging [J]. Academic Radiology, 2000, 7(10): 812-821.
2. Ferrara KW, Merritt CR, Burns PN, et al. Evaluation of tumor angiogenesis with US: imaging, doppler, and contrast agents [J]. Academic Radiology, 2000, 7(10): 824-837.
3. Folkman J. What is the evidence that tumor are angiogenesis dependent [J]. J Natl Cancer Inst, 1990, 82(1): 4-6.
4. Bigler SA, Brawer M K, Deering RE. Neovascularization in carcinoma of the prostate: a quantitative morphometric study [J]. Mod Pathol, 1992, 5(1): 50.
5. Leu AJ, Berk DA, Lymboussaki A, et al. Absence of functional lymphatics within a murine sarcoma: a molecular and functional evaluation [J]. Cancer Res, 2000, 60(16): 4324-4327.
6. Knopp NW, Weiss E, Sinn HP, et al. Pathophysiologic basis of contrast enhancement in breast tumor [J]. Magn Reson Imaging, 1999, 10(7): 260-266.

肝脏特异性对比剂超顺磁性氧化铁的研究背景、现状及展望

王莉 综述 陆建平 审核

【中图分类号】R445.2, R735.7 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2002)05-0442-04

绝大多数肝脏的影像都致力于分析肝脏占位性病变, 肝脏磁共振对比剂也同样将重心放在分析肝脏占位性病变上, 对占位性病变的检出和定性诊断是肝脏影像的两个截然不同又互相补充的重要组成部分, 因此, 评价肝脏对比剂的效果要从检出率和定性诊断率两个方面进行。

研究背景

肝脏特异性磁共振对比剂的研究开始于 80 年代中期。当时快速序列(如梯度回波等)在商业 MR 扫描机上还不具备, 腹部的扫描序列均需耗时数分钟以上。钆的螯合物(如 Gd-DTPA)作为磁共振对比剂最初应用于神经系统, 但很快也推及腹部。同 CT 的碘对比剂一样, 这些钆的螯合物很快离开血管, 大约 3min 后在细胞外间隙达到平衡期。CT 的扫描经验使我们明白, 与平扫相比, 耗时数分钟后获得的肝脏平衡期的图像价值有限。因此, 开始寻找能在肝组织内滞留更长时间、以肝脏组织细胞为特殊靶器官、同时又不被肝脏新生物摄取的肝脏特异性对比剂。

两个原因使得肝脏特异性磁共振对比剂的研究备受关注:

①内脏恶性肿瘤的高发生率和渴望治疗处于进展期的肝转移癌患者, 使肝脏磁共振成像及对比剂研究具有了经济和社会学

意义; ②肝脏的诸多功能和特殊组成成份使开发肝脏特异性对比剂成为可能。

在各类肝脏特异性磁共振对比剂中, 氧化铁类对比剂最引人瞩目。

随着氧化铁类对比剂的研制、动物实验及临床实验的逐步进行, 磁共振扫描的软硬件也在突飞猛进地发展, 越来越快的扫描序列以及高压注射器的应用使 Gd-DTPA 快速动态增强扫描广泛地用于肝占位的检出和定性诊断, 其敏感性和特异性较高, 已被放射科医师普遍接受, 但临床研究也证明, 在直径小于 3cm 肿瘤的检出中仍有一定的漏检率^[1]; 同时对于肝内 T₁W 相对低信号、T₂W 相对高信号的小结节, Gd-DTPA 动态增强多种多样的强化曲线, 在给定性诊断提供极大帮助的同时, 也常因一定比例的占位强化不典型、相互交叉, 给定性诊断带来困扰^[2]。

而大量动物实验和临床研究证明: 氧化铁类对比剂实验成功地检出了以往未能检出的微小病灶, 进一步提高了恶性病灶的检出率^[3,4], 同时对定性诊断具有帮助^[5], 其临床应用价值获得肯定, 在世界范围内逐渐推广开来。

研究现状

1. 一般理化性质

氧化铁对比剂由氧化铁晶体微粒包被而成, 通常用多聚糖

作者单位: 200433 上海, 第二军医大学附属长海医院放射科
作者简介: 王莉(1965~), 女, 安徽人, 主治医师, 博士, 主要从事腹部 MRI 工作。

7 Hulka CA, Edmister WB, Smith BL, et al. Dynamic echo-planar imaging of the breast: experience in diagnosing breast carcinoma and correlation with tumor angiogenesis[J]. Radiology, 1997, 205(3): 837-842.

8 Frouge C, Gruinebreiere JM, Contesso G, et al. Correlation between contrast enhancement in dynamic magnetic resonance imaging of the breast and tumor angiogenesis[J]. Invest Radiology, 1994, 29(5): 1043-1049.

9 Furuta A, Ishibashi T, Takahashi S, et al. Magnetic resonance imaging of breast cancer: correlation between contrast enhancement and tumor angiogenesis[J]. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 1991, 59(10): 682-688.

10 Yasumura K, Ogawa K, Yuasa Y, et al. Dynamic MRI and tumor angiogenesis of breast cancer[J]. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 2000, 60(7): 379-388.

11 Mayr NA, Hawighorst H, Yuh WT, et al. MR micro-circulation assessment in cervical cancer: correlations with histomorphological tumor markers and clinical outcome[J]. Magn Reson Imaging, 1999, 10(3): 267-276.

12 Hawighorst H, Knapstein PG, Knopp MV, et al. Cervical carcinoma: standard and pharmacokinetic analysis of time-intensity curves for as-

essment of tumor angiogenesis and patient survival[J]. MAGMA, 1999, 8(1): 55-62.

13 Hawighorst H, Knapstein PG, Knopp MV, et al. Angiogenesis of cervix carcinoma: contrast enhanced dynamic MRI, histologic quantification of capillary density and lymphatic system infiltration[J]. Radiology, 1998, 38(1): 50-57.

14 Hawighorst H, Knapstein PG, Weikel 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 Res, 1997, 57(21): 4777-4786.

15 Sugahara T, Korogi Y, Shigematsu Y, et al. Value of dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging in the evaluation of intracranial tumors[J]. Top Magn Reson Imaging, 1999, 10(2): 114-124.

16 Tynninen O, Aronen HJ, Ruhala M, et al. MRI enhancement and microvascular density in gliomas: Correlation with tumor cell proliferation[J]. Invest Radiol, 1999, 34(6): 427-434.

(2001-09-11 收稿 2001-11-07 修回)