

CT 肺灌注成像的研究进展

金志发 综述 罗良平 审核

【中图分类号】R814.42; R816.4 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2006)02-0191-03

CT 灌注成像(CT perfusion imaging)是指在静脉注射对比剂后对选定的层面进行连续多次扫描,以获得该层面内每一象素的时间-密度曲线(time-density curve, TDC),根据该曲线利用不同的数学模型计算出血流量(blood flow, BF)、血容量(blood volume, BV)、对比剂的平均通过时间(mean transit time, MTT)、对比剂峰值时间(time to peak, TTP)、表面通透性(permeability surface, PS)等参数,以此来评价组织器官的灌注状态。

Miles 等^[1]最早于 1991 年提出 CT 灌注成像方法,并先后对脑部、肝脏、肾脏、胰腺等实质性脏器进行了 CT 灌注成像的动物实验和临床应用的研究,取得良好效果,充分证明 CT 灌注成像方法的可行性和临床价值。由于 CT 肺灌注成像受呼吸运动影响,较难在长时间保持扫描层面的同一性,其应用研究受到一定限制。随着多排螺旋 CT 的出现,扫描技术和相关计算软件的发展,CT 肺灌注成像有了较大发展。

CT 肺灌注成像的原理

CT 灌注成像的理论基础为核医学的放射性示踪剂稀释原理和中心容积定律^[2]:

$$BF = BV / MTT$$

Miles 等^[1]认为 CT 增强所用的碘对比剂基本符合非扩散型示踪剂的要求,所以可借用核医学灌注成像的原理,Hamberg 等^[3]使用等渗性对比剂的动态 CT 扫描基本能满足示踪剂观察组织灌注的条件,注入对比剂后动脉及组织的 TDC 的横坐标为时间,纵坐标为注药后增加的 CT 值,其变化反应的是对比剂在该器官中浓度的变化,从而间接反应组织灌注量的变化,即碘聚集量的变化。通过测定局部组织的碘聚集量,可获得局部组织的血流灌注量。在 CT 中,由于 1 mg/ml 的碘浓度相当于 25 HU,即 1 mg 碘可使 1 ml 组织的 CT 值增加 25 HU^[3]。因此,注入对比剂的量可用 HU×ml 来表示。通过测定局部组织的碘聚集量,可获得局部组织的血流灌注量。高压恒速团注对比剂剂量与 CT 密度增加的线性关系、螺旋 CT 的高时间分辨率和高空间分辨率是构筑组织血流灌注的要素。

CT 灌注成像使用的数学方法主要有 2 种:非去卷积和去卷积法。非去卷积数学方法相对简单,便于理解,但易低估 BF^[4],要求注射对比剂时注射量大、流率快,应达 10~20 ml/s,增加了操作难度和危险性。去卷积数学模型相对复杂,其主要反映的是注射对比剂后组织器官中存留的对比剂随时间的变化量,其并不需要对组织器官的血流动力学状况预先做一些人为

的假设,而是根据实际情况综合考虑了流入动脉和流出静脉进行数学计算处理,因此更真实反映组织器官的血流灌注状况。去卷积数学方法计算偏差小,注射流率要求相对不高(一般 4~5 ml/s)^[5],目前已被广泛应用。

CT 肺灌注成像技术

CT 肺灌注成像的技术方法为先行胸部 CT 平扫,确定灌注扫描的靶层面,然后经肘前静脉注射对比剂 40~50 ml,流率为 4~5 ml/s,扫描延迟时间为 5~15 s,对病灶最大层面行同层连续动态增强扫描(cine 模式),多层螺旋 CT 为固定多层(一般 4 层,4i 模式)的连续动态扫描,层厚 5~10 mm,同一层面连续扫描 35~40 次,要求患者屏气,以保证图像质量和计算的准确性。所得扫描图像由随机灌注软件进行后处理,不同的 CT 机型附带的软件各不相同,主要有 Perfusion CT 或 Functional CT 专用软件。后处理过程中,首先要进行阈值定义去除周围骨、脂肪、空气等组织的影像并注意选择好输入动脉和输出静脉,其次兴趣区(region of interest, ROI)的选择很重要,应避免病灶内肉眼可见的血管、钙化、坏死及病灶边缘,尽量选择大的 ROI 以减少光子噪声。最后经软件计算得到病变 ROI 的时间-密度曲线和一系列 CT 灌注参考图,图像均可以彩色显示,突出病变区域的对比,在灌注参考图上可得到兴趣区各项灌注参数,以便进行定量、半定量分析和数据统计分析。

CT 肺灌注成像的临床应用

CT 肺灌注成像主要应用于肺部肿瘤及肺栓塞的诊断,其中肺部肿瘤灌注研究目前已成为 CT 灌注研究的热点之一。

1. 在肺栓塞诊断中的应用

肺栓塞(pulmonary embolism, PE)不仅在西方国家,在我国也是较常见的临床疾病,其病死率和误诊率均较高,许多患者没有得到及时正确诊断,影响了治疗和预后。肺栓塞的影像检查方法包括核医学的通气/灌注显像、MR 血管造影术、肺动脉造影术、电子束 CT 及螺旋 CT 等。螺旋 CT 由于其简单、快速,相对无创、高时间和空间分辨率等优点已成为评估肺栓塞的重要检查方法。其中 CT 肺灌注成像是一种有益的尝试手段。

CT 肺灌注成像不仅可以显示肺栓塞所引起的形态学变化,而且能够提供栓塞后肺组织微循环改变,并以灌注伪彩图的形式直观地显示栓塞引起的灌注缺损区^[6]。Wildberger 等^[7]用 4 排螺旋 CT 对肺栓塞患者行灌注扫描,用相应灌注软件处理得到彩色编码的伪彩图,伪彩图颜色的变化代表肺实质 CT 值的变化,进而反映其血流灌注的变化,灌注缺损区颜色明

作者单位:510632 广东,暨南大学附属第一医院医学影像中心

作者简介:金志发(1972-),男,湖北武汉人,硕士研究生,主要从事胸部影像学诊断工作。

显变淡。Yoshito等^[8]用单排螺旋CT对肺栓塞患者行灌注成像,显示在没有肺栓塞的肺实质内肺动脉灌注值为1.24 ml/(min·ml),而有肺栓塞的一侧对应肺实质区灌注值明显降至0.10 ml/(min·ml)。

在肺栓塞的其它检查方法中,肺通气/灌注显像的空间分辨力较低,且敏感度和特异度均不如螺旋CT;MR血管造影术虽然敏感度和特异度均较高,但其对肺动脉分支栓塞显示较差,一般不适合对急性肺栓塞患者;肺动脉造影术曾被认为是肺动脉栓塞诊断的金标准,但是此种方法为有创性检查,并发症高,急重病人不宜进行;螺旋CT血管造影相对无创,时间和空间分辨力高,能够直接显示栓塞的部位和栓子的大小,对肺动脉栓塞诊断的敏感度和特异度高,已成为一种最有前途的检查方法。但CT肺灌注成像不能直接显示栓子的部位和大小,而且急性肺栓塞患者无法做到长时间屏气,因而其应用仍在探索中。

2. 在肺部肿瘤病变中的应用

CT灌注成像技术已经可用于全身各个部位肿瘤性病变的诊断与评价,它通过显示肿瘤病变血流灌注的病理、生理改变,不但有助于肿瘤的定性诊断,而且能够用于肿瘤的分级,判断预后,同时,还可以评价肿瘤对放疗的敏感性及疗效判断^[10-13]。

① CT灌注成像对肺部肿瘤血管生成的评价

已证明肿瘤是血管生成依赖性疾病^[9]。肿瘤血管生成就是新生血管在肿瘤现有血管上形成的过程。血管生成促进肺癌的生长、进展,在吸烟的肺癌高危人群中支气管活检可见化生的支气管上皮之间有增生的毛细血管,这说明血管生成在支气管上皮癌的早期就已发生了^[14]。肺部肿瘤的某些生物学特性依赖于肿瘤内的血管生成,它是肿瘤生长和转移的基础,并导致肺灌注值、血容量和毛细血管表面通透性等生理指标的改变,这构成了CT强化的基础^[15]。免疫组化测定已经证实肿瘤内微血管密度(microvascular density, MVD)计数可以反映肿瘤新生血管生成的情况,并与肿瘤的恶性特点密切相关,评价MVD对区分肿瘤的良好性、分级及预后具有重要参考价值^[11,12,15,16]。

肿瘤血流供应的产生和保持主要是靠肿瘤细胞生长因子产生的新生肿瘤血管作用。这些血管因子的释放是肿瘤内突变基因作用的结果。例如,肿瘤抑制基因P53的突变会导致血管内皮生长因子的高表达。在某些肿瘤中,P53突变蛋白的过度表达和高MVD明显关联。CT灌注的强化峰值与MVD及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达明显呈正相关,恶性肿瘤VEGF的表达明显高于良性肿瘤^[14]等。

肿瘤外周部分的血管生成带MVD最高,随着肿瘤的生长,中央部分变得相对乏血管并最终坏死。病理研究也显示MVD高的原发肿瘤,其预后更差,此与高的MVD和CT灌注中高灌注值、高血容量以及高毛细血管通透性直接相关^[15]。

② CT灌注成像在肺部肿块及结节病变中的临床应用

Zhang等^[10]对65例肺孤立性结节(solitary pulmonary nodule, SPN)患者进行了CT灌注研究,将患者分为恶性肿瘤

组(原发和转移性肺癌)、良性肿瘤组(肉芽肿、结核瘤、错构瘤、支气管囊肿)、活动性炎症组(肺炎、结核),分别测定了SPN增强的峰值、SPN增强峰值与主动脉增强峰值比、SPN的灌注量。结果表明恶性和活动性炎症SPN增强峰值、增强峰值与主动脉增强峰值比、灌注量均高于良性SPN,但恶性和活动性炎症SPN之间并无显著性差异。恶性和活动性炎症SPN虽然都表现出灌注量增加,但两者TDC形态并不相同。恶性SPN由于对比剂外渗明显,加之淋巴回流受阻,因此对比剂流出较缓慢,其TDC达到峰值后并不立刻下降,而是持续一段时间后才缓慢下降。活动性炎症SPN的TDC则呈速升速降表现。白荣杰和王秋实等^[17,18]分别对34例SPN及34例肺部肿块行多层螺旋CT灌注成像,通过灌注软件计算相关病灶的TDC及灌注参考值,得到与Zhang等^[10]相似的结果。

赵振军等^[19]对46例肺部病变行多层螺旋CT灌注成像,分别测定病灶的BF、BV、MTT和PS。结果显示良恶性病变比较以BV和PS值差异有显著性意义。若以BV值 ≥ 6 作为恶性病变的阈值,则敏感度为100%,特异度64.7%,阳性预测值82.9%,阴性预测值为100%。以PS值 ≥ 30 作为恶性病变阈值,敏感度为86.2%,特异度88.2%,阳性预测值92.6%,阴性预测值79%。伍建林等^[20]对34例肺部肿块行16排CT灌注研究,显示肺癌的各种灌注参数值均高于肺良性肿物,其中BV、MTT、PS值均有统计学差异($P < 0.05$),BV有显著性统计学差异($P < 0.01$)。若以BV ≥ 5 ml/100 mg为恶性肿瘤诊断域值,敏感度96%,特异度78%,阳性预测值92%,阴性预测值87.5%;若以PS ≥ 25 ml/(100 mg·min)为恶性肿瘤诊断域值,敏感度68%,特异度67%,阳性预测值85%,阴性预测值42%。他们的研究结果表明,BV和PS的增高对肺癌诊断有明显意义,两者相结合有利于提高肺癌诊断的正确率。杨岷等^[21]将53例肺部肿块或结节病变分成恶性、炎性和良性结节三组行多层螺旋CT灌注扫描,并对其中27例测MVD和VEGF,结果表明,3组结节间BF、BV、PS值均表现为恶性 $>$ 炎性 $>$ 良性,恶性病变的BF、BV、PS值均显著高于良性病变,恶性与炎性结节、炎性与良性结节间PS值差异有显著性意义,MVD及VEGF与BF、BV及PS值之间均具呈正相关。

Kiessling等^[22]对24例进展期支气管肺癌患者进行CT灌注研究,通过测灌注值和强化峰值,并比较肿瘤大小、部位(中央型、周围型)和组织学类型(小细胞肺癌和非小细胞肺癌),结果显示:①体积大于50 cm³的大肿瘤平均灌注值和最高强化峰值都明显低于小肿瘤;②如不考虑肿瘤大小,中央型肺癌平均灌注值 $[27.9$ ml/(min·100 g)]明显低于周围型肺癌 $[66.5$ ml/(min·100 g)],但是,中央型和周围型肺癌的强化峰值差别无显著意义;③非小细胞肺癌与小细胞肺癌所有观察参数差别无统计学意义。该研究显示,肺部肿瘤灌注成像与肿瘤大小部位有关,与组织学类型无关,此有待今后更大样本研究进一步证实。

总之,CT肺灌注成像技术不仅能够提供肿瘤形态学方面的特征,而且可以提供诸多功能方面的信息,如TDC、BF、BV、MTT、PS及肿瘤强化值等参数,可用于肺部良恶性病变的鉴别和预后判断。肺部恶性病变的TDC有明显上升支,达到峰值

后并不立刻下降,而是持续一段时间后才缓慢下降。恶性肿瘤的BF、BV、MTT、PS均高于良性病变。恶性肿瘤的强化值大于20 HU^[23],这些有助于与良性病变相鉴别。

不足和展望

目前CT肺灌注成像应用才刚刚起步,还有些问题有待解决,有些认识和标准有待统一。①要求患者屏气约35~40 s以保持病灶同一层面,部分年老或慢性阻塞性肺病患者难以合作,造成检查失败;②不同CT机型附带的灌注软件不同,所提供的灌注参考值不尽相同;另外不同研究者之间CT肺灌注扫描的技术条件存在差别,如对比剂的用量、对比剂注射速率、扫描延迟时间等有所不同,影响了不同研究结果之间的分析比较。有些灌注软件要求必须选择流入动脉和流出静脉,部分病例因病灶所在层面没有恰当血管可选而无法计算;③尚需积累更多的病例资料来正确认识各灌注参考值和图像,为肺部肿瘤的诊断、鉴别及预后分析提供更有价值的信息。

随着多层螺旋CT的应用和数据采集、图象重建技术的完善,以及对CT肺灌注技术的认识不断加深,新的CT灌注软件的开发利用,CT肺灌注成像必将克服上述不足,为临床提供更多、更准确的血流动力学信息,在肺部病变的诊断与鉴别诊断、生物学行为评估以及疗效评价等方面发挥重要作用。

参考文献:

[1] Miles KA, Hayball M, Dixon AK. Colour Perfusion Imaging: a New Application of Computed Tomography [J]. *Lancet*, 1991, 337 (8742): 643-645.

[2] Axel L. Cerebral Blood Flow Determination by Rapid Sequence Computed Tomography: Theoretical Analysis [J]. *Radiology*, 1980, 137(3): 679-686.

[3] Hamberg LM, Hunter GJ, Halpem EF, et al. Quantitative High Resolution Measurement of Cerebrovascular Physiology with Slip-Ring CT [J]. *AJNR*, 1996, 17(4): 639-650.

[4] Tsushima Y, Aoki J, Endo K. Underestimation of Renal Cortical Perfusion Calculated From Dynamic CT Data [J]. *Radiology*, 2002, 224 (2): 613-614.

[5] Cenic A, Nabavi DG, Craen RA, et al. Dynamic CT Measurement of Cerebral Blood Flow: a Validation Study [J]. *AJNR*, 1999, 20 (1): 63-73.

[6] Peter HZ, Joachim EW, Matthias NM. CT Perfusion Imaging of the Lung in Pulmonary Embolism [J]. *Acad Radiol*, 2003, 10(3): 1132-1146.

[7] Wildberger JE, Niethammer MU, Klotz E, et al. Multi-Slice CT for Visualization of Pulmonary embolism Using Perfusion Weighted Color Maps [J]. *Fortschr Röntgenstr*, 2001, 173(9): 289-294.

[8] Yoshito T, Shintaro F, Shigeru S. Perfusion CT Image of Pulmonary Thromboembolism: Data Acquisition Using Single-Detector Helical CT Scanner [J]. *CMIG Extra*, 2004, 28(3): 27-29.

[9] Folkman J, Beckner K. Angiogenesis Imaging [J]. *Acad Radiol*, 2000, 7(10): 783-785.

[10] Zhang M, Kono M. Solitary Pulmonary Nodules: Evaluation of Blood Flow Patterns with Dynamic CT [J]. *Radiology*, 1997, 205 (2): 471-478.

[11] Miles KA, Griffiths MR, Fuentes MA. Standardized Perfusion Value: Universal CT Contrast enhancement Scale that Correlates with FDG PET in Lung Nodules [J]. *Radiology*, 2001, 220 (2): 548-553.

[12] Delorme S, Knopp MV. Noninvasive Vascular Imaging: Assessing Tumor Vascularity [J]. *Eur J Radiol*, 1998, 8(4): 517-527.

[13] K A Miles. Functional Computed Tomography in Oncology [J]. *Euro J Cancer*, 2002, 38(11): 2079-2084.

[14] Keith RL, Miller YE, Gemmill RM, et al. Angiogenic Squamous Dysplasia in Bronchi of Individuals at High Risk for Lung Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(5): 1616-1625.

[15] Miles KA. Tumour Angiogenesis and its Relation to Contrast Enhancement on Computed Tomography: a Review [J]. *Eur J Radiol*, 1999, 30(3): 198-205.

[16] Chin A Yi, Kyung Soo Lee, Eun A Kim, et al. Solitary Pulmonary Nodules: Dynamic Enhanced Multi-detector Row CT Study and Comparison with Vascular Endothelial Growth Factor and Microvessel Density [J]. *Radiology*, 2004, 233(1): 191-199.

[17] 白荣杰, 韩铭钧, 王立平, 等. CT灌注成像在孤立性肺结节中的应用 [J]. *中国医学影像技术*, 2004, 20(2): 866-869.

[18] 王秋实, 郭启勇, 苏惠群, 等. 多层CT灌注成像在肺内肿块诊断及鉴别诊断中的应用 [J]. *中国医学影像技术*, 2004, 20(6): 876-879.

[19] 赵振军, 梁长虹, 谢淑飞, 等. 多层螺旋CT肺灌注对肺肿瘤的诊断价值 [J]. *中国医学影像技术*, 2004, 20(2): 232-235.

[20] 伍建林, 李光军, 王克礼, 等. 多层螺旋CT灌注成像鉴别诊断肺癌与肺良性肿物 [J]. *中国医学影像技术*, 2005, 21(4): 551-555.

[21] 杨岷, 夏黎明, 肖明, 等. MSCT灌注成像对肺内肿块的定性及定量研究 [J]. *放射学实践*, 2005, 20(6): 493-496.

[22] Kiessling F, Boese J, Corvinus C, et al. Perfusion CT in Patients with Advanced Bronchial Carcinomas: a Novel Chance for Characterization and Treatment Monitoring [J]. *Eur J Radiol*, 2004, 14 (3): 1226-1233.

[23] Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al. Lung Nodule Enhancement at CT: Multicenter study [J]. *Radiology*, 2000, 214 (1): 73-80.

(收稿日期: 2005-06-27 修回日期: 2005-07-25)