

肺肿瘤血管三维重组与 CD34 标记微血管密度测定相关性研究

岳文军

【摘要】 目的:研究肺肿瘤血供富乏的多层螺旋 CT (MSCT) 血管三维重组表现和 CD34 标记肿瘤微血管密度 (MVD), 探索方便准确评价肺肿瘤血管供应富乏的新方法, 为临床介入治疗提供帮助。**方法:**采用 MSCT 血管三维重组计数和瘤体外科手术标本 MVD 计数两种方法进行血管计数结果对比, 分析两者相关性。分析比较肺肿瘤外科手术瘤体标本 CD34 标记微血管密度值差异。**结果:**肺恶性肿瘤组织平均 MVD 值 (27.74 ± 3.94) 条/高倍目镜 (high power lens, HP), 明显大于正常组织的 MVD 值 (17.23 ± 6.52) 条/HP ($P < 0.01$)。肺肿瘤血供的 MSCT 三维重组平均 (24.72 ± 2.91) 条/ cm^2 大于正常肺组织血管 MSCT 三维重组平均为 (13.37 ± 3.21) 条/ cm^2 , 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。**结论:**MSCT 三维重组血管计数与手术瘤体标本 CD34 微血管密度计数比较, 二者有较好的正相关关系, 能正确反映瘤体组织供血特点, 为临床介入治疗手术选择, 准确判定瘤体灌注区域提供新方法。

【关键词】 肺肿瘤; 图像增强; 微血管密度

【中图分类号】 R814.42; R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2009)02-0158-04

Correlative Study of 3D Reconstruction of Lung Tumor Vasculature and CD34 Marked Microvessel Density YUE Wei-jun.
The Radiology Department Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Sichuan 637007, P. R. China

【Abstract】 Objective: The research aims to analyze the three dimensional reconstruction performances of the lung tumor vessel's multislice spiral CT (MSCT) and the characteristics of the CD34 marked tumor micro-vessel density (MVD) and to explore new ways of evaluating the vascularity of lung tumor in order to help clinical interventional treatment. **Methods:** 3D reconstruction performances of lung tumor vasculature using MSCT and the characteristics of CD34 marked microvessel density (MVD) were analyzed. Their correlation was studied and the difference was compared. **Results:** The average micro-vessel density of the lung malignant tumor was (27.74 ± 3.94) strips/HP, obviously higher than the normal tissue MVD (17.23 ± 6.52) strips/HP ($P < 0.01$). The three dimensional reconstruction of lung tumor vessel (24.72 ± 2.91) strips/ cm^2 exceeded that of normal lung vessel (13.37 ± 3.21) strips/ cm^2 , being of statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion:** There is a positive correlation between the three dimensional reconstruction of the lung tumor vessel's MSCT and the characteristics of the CD34 marked tumor micro-vessel density (MVD). This correctly reflects the features of blood-supply of tumor, providing new methods for assessing tumor perfusion area and helping clinical interventional treatment.

【Key words】 Lung neoplasms; Image enhancement; Micro-vessel density

肺肿瘤是威胁人类生命健康最主要的疾病之一, 肿瘤的生长依赖新生血管的形成^[1], 肺肿瘤的血液循环体系研究在临床检查、诊断、治疗过程中特别是对介入途径的选择占据着不可替代的地位^[2]。肺肿瘤瘤体血供在影像学方面的成像方式及成像特点是目前国内学者研究的热点。肺肿瘤组织的供血血管大小不等、走行迂曲、结构各异, 肺肿瘤的研究中主要针对肺肿瘤的血流动力学研究较多, 对形态学研究相对较少。

本研究采用 64 层 CT 对选定的肺肿瘤病例进行三维重组、肿瘤瘤体血管计数与肿瘤瘤体标本鼠抗人单克隆 CD34 抗体 (cluster differentiant 34, CD34) 标记微血管密度测定相比较, 拟揭示目前成像质量较好

的 64 层 MSCT 的 3D 透视容积成像 (volume rendering, VR) 血管重组图像效果所作出的结论与临床手术结论及微血管密度 (micro-vessel density, MVD) 值、病理结论的一致性, 论证其相关性。

材料与方法

选择 40 例影像科诊断为肺部肿瘤行外科手术切除治疗的住院患者瘤体标本做 CD34 标记微血管密度计数。纳入病例皆未行化疗或放疗, 以最大程度保证微小血管大小、形态不受药物等因素干扰。所有病例均有胸部 X 线片及多层螺旋 CT (multi-slice spiral CT, MSCT) 资料。

采用 GE Light Speed 64 层螺旋 CT 机, 扫描延迟时间 25~35 s, 实时显示的轴面图像重组层厚和层间距均为 5 mm。通过高压注射器经右肘前静脉注入非

作者单位: 637007 四川, 川北医学院附属医院放射科

作者简介: 岳文军 (1968-), 男, 四川蓬溪人, 硕士, 主管技师, 主要从事肺肿瘤血管成像及影像技术研究工作。

离子对比剂欧乃派克 80~90 ml, 注射流率为 3.0~4.0 ml/s。将扫描获得的图像资料以 0.625 mm 层厚, 0.5 mm 间距进行薄层重组后于 GE ADW 4.2 工作站行后处理, 用血管密度 CT 值为 70~301 HU 阈值区进行血管 3D-VR 重组, 立体显示肿瘤血管在肿块内的分布情况, 随机选取 1 cm² 的肿瘤血管显像区域定量血管计数, 血管长度 1.0 mm 纳入计数范围。

采用 Weidner 方法^[3] 测量单位面积上的血管数目, 先于低倍镜下寻找肿瘤血管的热点区(明显染色), 后于高倍镜下计数染色血管数量, 采取 3 个视野内的微血管数目, 视野面积为 0.443 mm², 计算其平均 MVD 值。

结 果

40 例正常肺组织平均微血管密度值(17.23 ± 6.52)条/HP, 肺恶性肿瘤组织平均微血管密度计数为(27.74 ± 3.94)条/HP, 肺恶性肿瘤组的 MVD 值明显大于正常组织的 MVD 值($P < 0.01$)。低分化组(28.14 ± 3.21 条/HP)略高于中分化组(27.06 ± 3.73 条/HP) ($P > 0.05$) 和高分化组(23.55 ± 2.76)条/HP ($P > 0.05$), 中央型肺癌组(25.54 ± 4.34)条/HP 略高于周围型肺癌组(23.24 ± 4.03)条/HP ($P > 0.05$)。正常肺组织血管 MSCT 三维重组平均为(13.37 ± 3.21)条/cm², 肺肿瘤血供的 MSCT 三维重组平均(24.72 ± 2.91)条/cm², 肺肿瘤组织与正常组织的 MSCT 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。中央型肺癌(25.42 ± 3.22)条/cm² 大于周围型肺癌(21.64 ± 3.78)条/cm², 差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。低分化癌大于中分化癌和高分化癌差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。

对 40 例肺肿瘤手术患者 MSCT 血管三维重组血管计数与相应手术标本 CD34 标记 MVD 值测定结果进行直线相关分析, 两者呈正相关 ($r = 0.754, P = 0.000$, 图 1、2)。

40 例手术标本中鳞癌 28 例, 腺癌 9 例, 肺良性肿瘤 3 例为支气管动脉供血为主, 其中 12 例肺肿瘤患者的增强 CT 重组图像显示肿瘤体旁有迂曲肺动脉穿越、包绕或消失于肿块附近,

但未见肺动脉明显增粗及分支进入。观察病例中有 7 例肋间动脉、胸廓内动脉共同参与肿瘤综合供血。

表 1 MVD 与 MSCT 对肺肿瘤不同分组方法血管计数统计

组别	例数	MVD 值	MSCT 血管计数
性别			
男	22	27.02 ± 3.08	25.12 ± 2.96
女	18	26.94 ± 2.52	23.38 ± 3.12
病理类型			
鳞癌	28	28.60 ± 3.24	25.38 ± 3.28
腺癌	9	25.42 ± 3.66	24.76 ± 2.68
肺良性肿瘤	3	15.78 ± 3.21	14.21 ± 3.17
临床分型			
中央型	23	27.88 ± 2.06	25.42 ± 3.22
周围型	14	24.54 ± 2.77	21.64 ± 3.78
临床分期			
II a	11	26.06 ± 2.96	24.24 ± 3.76
II b	19	27.82 ± 3.49	23.66 ± 2.55
III a	7	27.96 ± 3.01	25.13 ± 4.06
分化程度			
低分化癌	16	28.14 ± 3.21	26.33 ± 2.65
中分化癌	14	27.06 ± 3.73	26.01 ± 3.17
高分化癌	7	23.55 ± 2.76	23.39 ± 3.19

注: MSCT 微小血管数(条/cm²), MVD 值(条/HP)

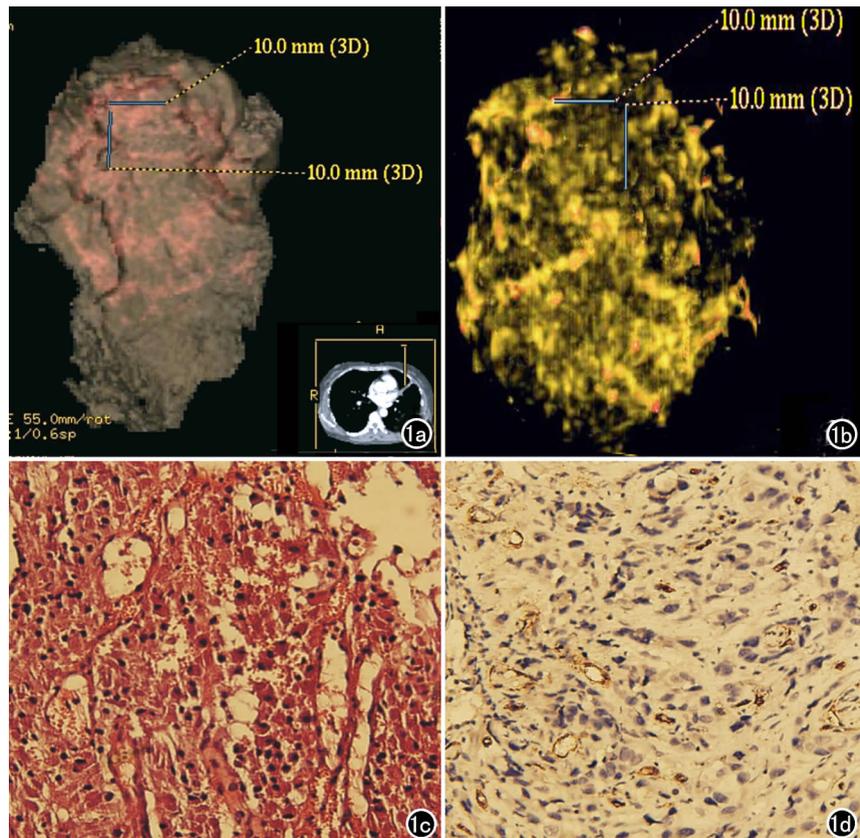


图 1 a) 不同伪彩显示并加以叠加的 3D 图像, 图中标记区为本试验组 MSCT 重组组小血管计数区域(1.00cm × 1.00cm); b) 三维重组计数所得癌块血管生长 3D-VR 图例。选用血管密度 CT 值 70~301HU 阈值区进行血管重组; c) 中央型肺癌病例 CD34 标记微血管计数镜下图, 以鳞癌为例 CD34 标记染色成黄棕色或棕褐色的单个细胞或细胞团, 与周围组织分界清楚(×200, HE); d) 正常组织图示为数不多的黄褐色组织血管(×200, HE)。

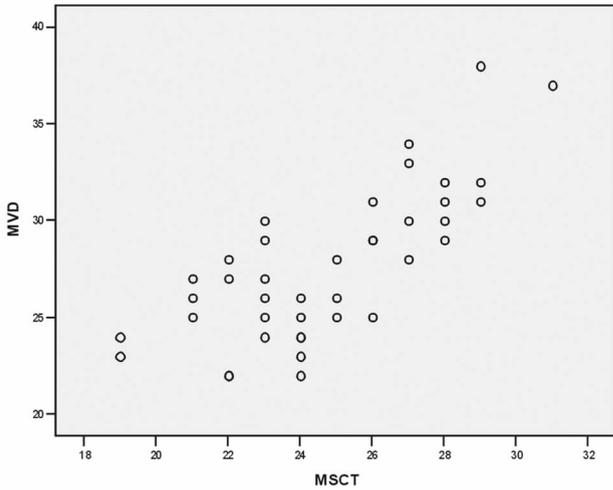


图2 MVD与MSCT血管计数相关分析散点图。横坐标示MSCT微小血管数,纵坐标示MVD值。

讨论

相对于正常组织的MVD值(17.23 ± 6.52)条/HP,富血供的肿瘤组织MVD值(27.74 ± 3.94)条/HP,明显大于正常值($P < 0.05$),差异有显著性意义。在本实验组中,40例正常肺组织间质的微血管条数分布范围15~26条/HP,平均微血管密度(17.23 ± 6.52)条/HP,肺肿瘤微血管条数分布范围21~35条/HP,平均微血管密度计数为(27.74 ± 3.94)条/HP,与邹志强等^[4]报道相似。肺肿瘤组织与正常组织的MVD值差异有显著性意义($P < 0.01$)。MSCT重组组其正常值(13.37 ± 3.21)条/ cm^2 也明显低于肿瘤活检组(24.72 ± 2.91)条/ cm^2 ($P < 0.05$),说明在评价肿瘤供血特异性上手术标本的MVD值与CT微血管计数作用意义相同。尽管两组数据测定标准不一,但统计显示二者相关性较高(图2a)。MSCT组血管计数与活检组织MVD值随肿瘤分化程度越低即恶性程度越高,其血管统计数值也越大,低分化组MVD值也高于中分化组和高分化组、中央型也都高于周围型,二者测定值吻合程度很好;血供丰富的,无论是CT血管计数还是手术瘤体标本MVD值都高。只有肿瘤临床分期Ⅲa的实验统计组略低于活检MVD值计数,估计为计数样本量较少的缘故所致。

螺旋CT增强扫描检查中,由于16层以下CT扫描数据量不够充分,时间分辨力差,重组的3D-VR图像不具有优势,故目前主张选用MSCT,但不是灌注扫描成像,尽量选用薄层如0.625 mm或1.25 mm。在扫描显示供应肿瘤的血管中,选择支气管动脉期常

规增强扫描及灌注扫描可获得支气管动脉的最佳显示时相。压力越大显示效果越佳,根据支气管动脉强化CT值的特点,我们选取70~130 μ 进行三维重组,以确立不同期间区段的染色特点与肺肿块供血之间的关系及相关程度并行图像分析。灌注参数和强化的拟合时间-密度曲线等数据对于肿瘤内血流状态定性、定量有意义,对血管计数测量却无用。所以最佳选择是先用灌注扫描成像,再用增强扫描,但由于患者需接受照射剂量太大,所以慎用此法研究。

血管计数病变强化程度依赖于病变区血管多少和进入病变区血管外间隙的对比剂量^[5]。支气管动脉期肿块内强化血管影是肺肿瘤较特征性表现,可能为供血的支气管动脉及肿块血管。小血管数与肿瘤的强化程度正相关^[6],肺肿瘤的动态CT强化值与微血管密度(MVD)正相关^[7],其诊断肺肿瘤的灵敏度可达92%,但假阳性率可达30%~40%。我们认为对瘤体组织而言,同一单位面积或体积上微血管数量是一定的,即微血管密度测定值与CT增强显示的血管数据应该也是成比例的,对同一标本在选取标本为1 cm^3 厚的组织区域选取1 cm^2 作CT血管图像重组计数并测量血管密度值应该具有一致性。在手术瘤体标本中微血管只供应肿瘤表面而中心由于血供不足而坏死,故造影血管多不显,在计数血管时也多不考虑中心血管对计数的干扰。调整透明度,统计计数可简单的处理为可测量血管计数区域的总数的实际统计数量。对每一病例选用3次不同区域1 cm^2 范围大小血管成像计数,取其平均值,计算均数及标准差^[8]。

重组图像显示支气管动脉明显增粗,供应肿瘤的支气管动脉比解剖学测定的正常支气管动脉内径增粗约1~2 mm。40例重组中未发现肺动脉对肿瘤供血。部分存在干扰血管,但重组显示并未供应肺肿瘤,与国内滕皋军等^[9]报道相似。但是本实验表明在所选病例中肺肿瘤主要以支气管供血为主,在进行肿瘤治疗中,特别是介入治疗中可只选择支气管动脉做药物灌注对象,由于一侧支气管动脉常常有两三支以上,故在做造影检查时应多观察清楚到底有几支供应肿瘤动脉,造影显示肿瘤染色状态、开口方位及选择适当的导管、用药量才能满足栓塞要求,观察肿瘤血管的改变可以给下一个重复治疗提供依据。所谓重复治疗不应当是第一次治疗的简单重复,而是根据肿瘤血管和大小改变相应调整是继续介入治疗还是二次手术。所以及时了解肿瘤血供方面的动态变化及新病灶的出现,为下一步治疗提供依据。由于肺肿瘤的血供来源主要由支气管动脉提供,特别是一些广泛转移不能手术、体弱患

者、多次手术、多次介入治疗需要明确血管部位的病例,临床介入治疗时,可在术前常规 MSCT 三维重组后选择需要手术处理的支气管动脉于术中实施栓塞以减少工作流程、提高效率。

经过对肿瘤周围的供应血管重组的数量与肿瘤手术标本 CD34 标记微血管密度测定比较呈正相关($r=0.754, P=0.000$)。由 3D-VR 重组所得出的信息显示所获得血管数量与相应的 CD34 标记微血管密度值呈正相关,肿瘤分化程度与 MVD 值呈正相关,其血管大小粗细与肿瘤瘤体大小无明显相关,说明肿瘤的生长是依赖血管生长的疾病,瘤体大小与血供有关但并不呈正相关,微血管增多仅表示其供应肿瘤在生长但并不提示和评价预后(肿块大小变化、术后生存期)。Cox 等^[10]研究的 I~III a 期的非小细胞肺癌(nonsmall-cell lung cancer, NSCLC)高 MVD 值患者术后生存期及预后较低 MVD 患者差的学说还有待进一步论证。

肺肿瘤血供血管的研究主要依靠影像学提供,CT 三维重组相关研究已趋于成熟,特别是强大的后处理功能如多平面重建(multiplanar reconstruction, MPR)、最大强度投影(maximum intensity projection, MIP)、表面遮盖显示(surface shaded display, SSD)、容积重建(volume rendering, VR)等,在对评价肺肿瘤微小血管显示方面都具有不同的优势特点:MPR 对评估血管壁的异常、肿瘤的血管包埋及与邻近结构关系较好;SSD 则对显示血管表面的微小细节和血管重叠区解剖结构的三维空间关系较好,还可在轴位图像上逐层切取肿瘤,加上伪彩色后叠加于肺血管的 SSD 图像上,以更直观的形式显示肿瘤与血管的关系,但由于 SSD 图像受阈值和手工编码的影响,对血管狭窄长度与程度可能出现过低或过高的估计,SSD 像仅利用 10%数据所产生的表面图像,信息少,空间层次一般,解剖细节不易辨认;MIP 对血管及分支显示最好,对血管病变的显示最准确,有资料显示 SSD 只能显示到 4~5 级血管分支,而 MIP 法通过调节窗宽窗位可显示到 6~8 级分支以下,且可区分血管壁上的钙化与血管内对比剂。与二维 MPR、MIP 法相比,3D-VR 像是利用全部容积数据、任意平滑度调节产生实体图像,信息多,空间层次好,解剖细节明确。3D-VR 成像可以立体直观、多角度旋转显示血管,应用也最广泛。与有创检查相比而言,影像学检查能无创地反映肺血管生成的状况,对临床判断预后、筛选高危病例、指导临床用药、评估疗效有重大意义。对肺肿瘤良恶性的鉴别

诊断上 CT、MRI 的灌注成像有独特的优势,可正确引导选择可靠阳性病理区,显示血管与肿块关系,提高研究数据的正确性、准确性、精确性、直观性。实验证明 3D-VR 重组的三维血管像与临床病理所反映的特征具有一致性,并更具直观的特点,故更为临床所接受。

MVD 值高是预后不佳的表现,血管增生总是与肿瘤的生长相伴随的,且血管生成又为肺肿瘤的浸润、转移提供了理想通道。微血管密度计数是血管生成活性或密度的定量指标。抗新生血管治疗是治疗肿瘤的有效方法,肿瘤的新生血管密度可以估计患者预后,采取 MSCT 三维重组与病理检测相结合,特别是高速 MSCT 的 3D-VR,实验数据显示 MSCT 三维重组血管计数与手术瘤体标本 CD34 微血管密度计数比较,二者有较好的正相关关系,在临床可以对肺肿瘤的诊断、治疗预后、评价肿瘤治疗的药物灌注最佳时间和范围的确定有极大的帮助。所以应更广泛的应用重组图像来判定肿瘤的特征,即肿瘤患者行 CTA 及 3D-VR 重组及其他重组手段,在此基础上决定手术的可能性给出预后处理手段。

参考文献:

- [1] Folkman J, Beckner K. Angiogenesis Imaging[J]. Acad Radiol, 2000, 7(11):783-785.
- [2] Cox G, Jones JL, Walker RA, et al. Angiogenesis and Non-small Cell Lung Cancer[J]. Lung Cancer, 2000, 27(2):81-100.
- [3] Weidner N. Intratumor Microvessel Density as a Prognostic Factor in Cancer[J]. Am J Pathol, 1995, 147(1):9-19.
- [4] 邹志强,王善政,曹永成,等.非小细胞肺肿瘤微血管密度测定及临床意义[J].中国肿瘤临床与康复,2001,8(4):35-38.
- [5] Miles KA, Charnsangavej C, Lee FT, et al. Application of CT in the Investigation of Angiogenesis in Oncology[J]. Acad Radiol, 2000, 7(2):840-850.
- [6] Yamashita K, Matsunobe S, Takal R, et al. Small Peripheral Lung Carcinoma Evaluated with Incremental Dynamic CT: Radiologic-pathologic Correlation[J]. Radiology, 1995, 19(6):401-408.
- [7] Cox G, Walker RA, Andi A, et al. Prognostic Significance of Platelet and Microvessel Counts in Operable Nonsmall Cell Lung Cancer[J]. Lung Cancer, 2000, 29(3):169-177.
- [8] 周华,张敏鸣,肖圣祥,等.动态增强 CT 功能成像评价肺肿瘤血管生成的研究[J].中华放射学杂志,2006,40(3):171-175.
- [9] 滕泉军,黎锡类,高广如,等.支气管肺肿瘤的双重供血(肺肿瘤标本的微血管造影及临床 X 线研究)[J].中华放射学杂志,1991,25(2):80-83.
- [10] 于红,李惠民,肖湘生,等.支气管动脉 CT 血管成像三维解剖学研究[J].中华放射学杂志,2006,40(4):369-372.

(收稿日期:2008-06-17 修回日期:2008-08-14)