

• 中枢神经影像学 •

脑胶质瘤表面通透性在术前分级中的价值及其与血管内皮生长因子表达的关系

史军丽, 张体江, 先正元, 范奇文, 彭岚, 刘华庆, 石荣书, 关晶, 骆科进

【摘要】 目的:利用多 MSCT 灌注成像探讨脑胶质瘤表面通透性(PS)值在其术前分级中的价值及与血管内皮生长因子(VEGF)表达程度的相关性。**方法:**对 37 例 CT 平扫疑为脑胶质瘤患者行 MSCT 灌注成像扫描,观察肿瘤灌注 PS 图的特点,分析不同病理分级脑胶质瘤实质区的 PS 值的差异,术后对肿瘤组织行免疫组化检查,观察 VEGF 表达程度,并与肿瘤的分级及 PS 值进行对照分析。**结果:**37 例中胶质瘤 I ~ II 级 11 例,III 级 19 例,IV 级 7 例。不同级别组胶质瘤实质的 PS 均值分别为 (3.38 ± 1.62) 、 (14.83 ± 3.10) 及 (38.03 ± 9.02) ml/(min · 100mg),相应 VEGF 表达的平均光密度(ALD)值分别为 0.108 ± 0.038 、 0.197 ± 0.042 及 0.256 ± 0.050 。胶质瘤的 PS 值及 VEGF 表达的 ALD 值均随脑胶质瘤病理级别的升高而升高,组间差异有极显著性意义($F=28.44, P<0.01$)。胶质瘤实质区最大 PS 值与 VEGF 的 ALD 值呈正相关($r=0.79, P<0.05$)。**结论:**CT 灌注成像 PS 值可间接反映胶质瘤的血管生成情况,为脑胶质瘤术前分级提供重要的功能信息。

【关键词】 脑肿瘤;胶质瘤;灌注成像;表面通透性;血管内皮生长因子

【中图分类号】 R814.42; R739.41 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2010)11-1208-04

Surface Permeability of brain glioma using multi-slice CT perfusion imaging in preoperative grading and its relationship with the vascular endothelial growth factor expression of tumor SHI Jun-li, ZHANG Ti-jiang, XIAN Zheng-yuan, et al. Department of Radiology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Guizhou 563000, P. R. China

【Abstract】 Objective: To study the value of surface permeability (PS) of brain tumor using multi-slice CT (MSCT) perfusion imaging in the preoperative histological grading of brain glioma and correlated with vascular endothelial growth factor (VEGF) expression of the tumor. **Methods:** MSCT perfusion imaging was performed in 37 patients with suspected brain glioma on plain CT, the PS images were studied and PS value of different pathology grading of glioma were analyzed before surgery. The VEGF expression were measured using immuno-histochemical technique after surgery and the tumor grading was correlated with PS value and VEGF expression. **Results:** Of the 37 patients, there were Grade I ~ II glioma (11 cases), grade III (19 cases) and grade IV (7 cases). The mean PS value and average luminance density (ALD) of VEGF expression were (3.38 ± 1.62) ml/(min · 100mg), (14.83 ± 3.10) ml/(min · 100mg), (38.03 ± 9.02) ml/(min · 100mg) and (0.108 ± 0.038) , (0.197 ± 0.042) , (0.256 ± 0.050) respectively, which increased in accordance with the grading of glioma with significant statistical difference ($F=28.44, P<0.01$). The highest PS value of solid part of glioma was positively correlated with the ALD value of VEGF expression ($r=0.79$). **Conclusion:** The PS value of cerebral glioma on CT perfusion imaging could indirectly reflect the angiogenesis of cerebral glioma and provided valuable functional information in the pre-operative grading of brain glioma.

【Key words】 Cerebral neoplasms; Glioma; Perfusion imaging; Permeability surface; Vascular endothelial growth factor

胶质瘤是脑内发病率最高的原发性肿瘤,其中高级别胶质瘤最常见,约占 75%,由于其分化差且伴有大量新生血管形成,新生肿瘤血管进一步加快肿瘤的生长、进展及转移,使肿瘤具有侵袭性与预后密切相关;其中,VEGF 因子是调节血管生成的重要因子,其表达程度与胶质瘤的恶性程度密切相关。脑表面通透

性(permeability surface, PS)是指对比剂经毛细血管内皮进入血管外细胞间隙的单向传输速率,新生肿瘤血管多不成熟,血管通透性增高,多层螺旋 CT 灌注成像能在术前活体反映脑胶质瘤的表面通透性,客观反映肿瘤新生毛细血管内皮间隙的通透性,为脑胶质瘤术前分级及指导临床治疗提供有价值的信息。本研究包括 37 例经手术证实并行 CT 灌注成像的脑胶质瘤患者,按病理分级划分为 3 组,分析不同级别胶质瘤的 PS 图特点,对比分析 PS 值及肿瘤 VEGF 表达程度,评价其在脑胶质瘤术前分级中的价值。

作者单位:563000 贵州,遵义医学院附属医院放射科(史军丽、张体江、先正元、范奇文、彭岚、石荣书、关晶、骆科进),病理科(刘华庆)

作者简介:史军丽(1982-),女,河南人,硕士,住院医师,主要从事神经系统影像诊断工作。

通讯作者:张体江, E-mail: tijzhang@163.com

基金项目:贵州省科学技术基金资助项目(黔科合 J2007-2130)

材料与方法

搜集我院 2007 年 7 月~2009 年 6 月经手术病理证实 37 例胶质瘤患者病例资料,其中男 24 例,女 13 例,平均年龄 37 岁。患者术前均行颅脑常规 CT 检查及 CT 灌注成像,术后病理证实(按 2007 年 WHO 脑肿瘤分级标准)脑胶质瘤 I~II 级 11 例,III 级 19 例,IV 级 7 例。

使用 Siemens 16 层螺旋 CT 机,常规以听毗线为基线行横轴面平扫确定肿瘤中心部位,经右肘前静脉以 3.5 ml/s 流率快速团注碘海醇,延迟 4 s 对选定层面进行同层连续动态扫描,以电影方式采集,1 r/s,此后每隔 10 s 扫描 1 次至肿瘤内对比剂开始排出,确保时间-密度曲线的完整性,总扫描时间 40 s。CT 灌注扫描参数:10 mm×2 i,80 kV,240 mA,准直 5.0 mm,重算卷积核 H30S。

将 CT 灌注扫描的同层连续横轴面图像传入 Siemens syngo 工作站,设定适当的阈值把 CT 值<20 HU或>300 HU 的组织排除在计算之外,消除颅骨、脑脊液的影响。经 Perfusion 灌注软件处理,彩色显示层面中每个像素的灌注状态,再人工勾画兴趣区(大小 30~50 mm²),得到肿瘤实质区及对侧正常脑组织的 PS 值。

术后肿瘤组织石蜡包埋后切片,采用链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶联结法(streptavidin-peroxidase,SP)行 VEGF 免疫组化染色,SP 试剂盒及鼠抗人 VEGF 单克隆抗体均购自福州迈新生物技术公司。镜下示细胞呈棕黄色或黄褐色为阳性着色,偶见血管壁及血细胞染色。每张切片在 400 倍光镜下观察,经德国 Leica DMLB2 型图像分析仪处理,分别选择阳性染色较均匀分布的 5 个视野测量平均光密度值(average luminance density, ALD),ALD 值越大 VEGF 表达水平越高。

采用 SPSS 11.5 统计软件,三组比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 *q* 检验,对 3 组脑胶质瘤的 PS 值与 VEGF 表达水平进行 Spearman 相关分析,*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 各组胶质瘤 PS 灌注特点

PS 图上正常脑组织多呈现为较为均一的紫蓝色,肿瘤区表现为形态不一由蓝到绿至红色的异常高灌注,瘤内小片不规则低灌注提示坏死区;恶性程度越高,肿瘤实质区越呈混杂高灌注(图 1、2)。大部分病例 PS 图上肿瘤实质范围较平扫或增强稍增大。

37 例胶质瘤实质区与对侧正常脑实质的 PS 均值

分别为(12.95±9.95)和(0.68±0.36) ml/(min·100mg),差异有显著性意义(*P*<0.05)。不同级别组胶质瘤实质区的 PS 值随病理级别的升高而升高(表 1),差异有统计学意义(*F*=127.91,*P*<0.05),低级别胶质瘤(I~II 级)PS 值<5 ml/(100ml·min)。

表 1 不同级别胶质瘤及对侧正常区域 PS 值及 ALD 值

组别	PS 均值*		ALD 值
	肿瘤实质区	对侧正常脑实质	
I~II 级组	3.38±1.62	0.76±0.44	0.108±0.038
III 级组	14.83±3.10	0.61±0.39	0.197±0.042
IV 级组	38.03±9.02	0.57±0.53	0.256±0.050

注:* PS 值单位为 ml/(min·100mg)。

2. 胶质瘤的 VEGF 表达程度

VEGF 表达阳性细胞呈明显棕黄色或黄褐色,多局限于瘤细胞胞浆(图 2c)。VEGF 在不同病理级别中表达的 ALD 值有显著性差异(*F*=28.44,*P*<0.01),且随胶质瘤级别增加,VEGF 表达升高(表 1)。

3. PS 值与 VEGF 的 ALD 值相关性分析

脑胶质瘤 PS 值与 VEGF 的 ALD 值呈显著正相关(图 3),相关系数为 0.79(*P*<0.01)。

讨 论

胶质瘤生长与其它实体瘤一样是血管依赖性的,与正常组织血管相比,肿瘤新生血管不仅密度高,而且血管内皮细胞存在较大间隙且基底膜不完整,对大分子有较高的通透性^[1]。肿瘤新生血管的形成程度是胶质瘤组织学分级的重要评价指标之一。VEGF 是一种内皮细胞有丝分裂原和血管源性因子,既能特异性作用于血管内皮细胞,强烈促进其增殖,诱发血管生成,又具有增加血管通透性作用,在脑肿瘤的发生、发展、转移及瘤周脑水肿形成方面起着重要作用。VEGF 的表达水平能较好地反映肿瘤微血管生长的活跃程度。多项研究结果表明 VEGF 在人脑胶质瘤中异常表达,且与胶质瘤的微血管密度和病理级别密切相关^[2,3]。

本研究结果证实 VEGF 在人脑胶质瘤中明显阳性表达,VEGF 在低级别胶质瘤组、间变性胶质瘤组及胶质母细胞瘤组中表达的 ALD 值随着胶质瘤病理级别的增高而升高,提示 VEGF 可以作为评估胶质瘤新血管生成、病理分级和预后的重要指标。然而,VEGF 的表达多在术后对病理标本进行检测,即使立体定位对脑肿瘤局部活检也属有创性检查,不能在术前给予有效地指导,多层螺旋 CT 灌注成像因其无创、成像快速且能提供病变组织的功能信息,已逐渐为临床所认可。其中,CT 灌注成像的 PS 图可以在活体内评价肿瘤局部血脑屏障破坏程度,预测肿瘤恶性程度,全面观察并精确显示肿瘤的真实轮廓,成为研究的热点^[4,6]。本

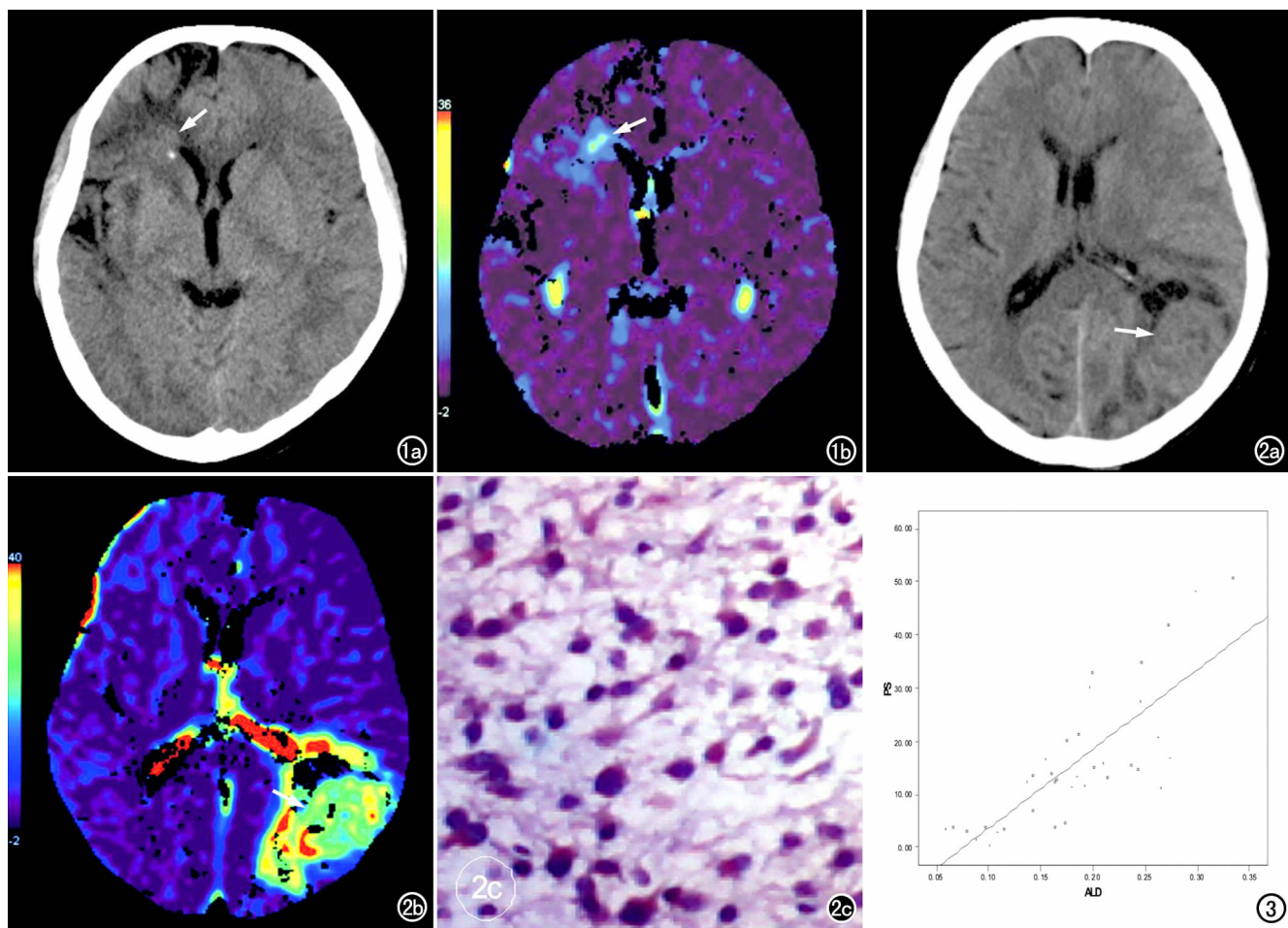


图 1 右额叶星形细胞瘤(I级)。a) CT 平扫示右额叶占位性病变伴点状钙化(箭); b) PS 图示瘤区呈淡蓝色(箭), PS 值稍高于周围正常脑组织。图 2 胶质瘤(III级)。a) CT 平扫示左枕叶等密度为主占位性病变(箭); b) PS 图示瘤区呈深浅不一的伪彩灌注, 较平扫范围大, 实质区呈高灌注(箭), PS 值显著高于周围正常脑组织; c) 免疫组化染色示肿瘤细胞 VEGF 明显阳性表达呈棕黄色($\times 400$)。图 3 PS 值与 VEGF 表达 ALD 值的相关性分析散点图, 示两者显著正相关, 相关系数为 0.79。

组实验结果示胶质瘤实质区的 PS 均值较对侧正常脑实质明显增高, 不同级别组胶质瘤实质区的 PS 值有显著性差异, 即随着脑胶质瘤病理级别的升高而升高。PS 图的产生机制是肿瘤新生血管内皮不完整、血脑屏障破坏, 对比剂经毛细血管内皮进入血管外细胞间隙增多, 从而导致 PS 值升高, 不同级别的脑胶质瘤因肿瘤血管通透性存在差异, 且随着胶质瘤恶性程度的增高, 肿瘤血管常越丰富越幼稚, 通透性也就越高。本研究结果与病理生理学机制相吻合, 低级别星形胶质瘤组的 PS 值明显低于高级别星形胶质瘤组, PS 图能可靠反映肿瘤血脑屏障破坏的程度并与胶质瘤的病理级别相关。本组中以 PS 值 $< 5 \text{ ml}/(100 \text{ ml} \cdot \text{min})$ 可以作为区分高、低级别脑胶质瘤的阈值。值得一提的是, 本研究发现 PS 值仅仅在肿瘤部位增高明显, 而在瘤周水肿区不明显, 有时反而下降, 这与 Roberts 等^[7]对胶质瘤进行 MRI 灌注的研究结果相一致, 考虑引起肿瘤周围 PS 值变化机制不单是肿瘤浸润及组织渗透压增高引起的血管源性水肿, 部分也是局部占位效应引起

的压迫性水肿所致的叠加效应; 另外, 胶质瘤组织学类型不同, 对周围组织的影响也不尽相同。

胶质瘤恶性程度与肿瘤血管的增殖程度及血脑屏障破坏程度密切相关, CT 灌注技术是基于局部血管微循环改变来检测异常, PS 参数变化的生理学基础即为 VEGF 引起的新生血管形成, 观测瘤区的血管化程度及血脑屏障改变, 可间接反映脑胶质瘤的生物学行为。在本研究中, ALD 与 PS 之间存在显著正相关, 相关系数为 0.79, 也表明多层螺旋 CT 灌注成像能准确反映肿瘤新生血管化程度。脑胶质瘤 PS 值较其它灌注参数(CBF 或 CBV)与 ALD 值的相关性高, 考虑 PS 值反映的主要是不成熟的肿瘤新生血管通透性变化情况, 而非有正常功能的血管微循环改变。Bondestam 和 Debnam 等^[8,9]研究表明 CT 灌注成像 PS 图不仅可以在术前提示肿瘤的分级, 而且在肿瘤后续放疗评价及鉴别肿瘤复发中均具有较大的临床意义。因此, 笔者认为多层螺旋 CT 灌注成像的 PS 值作为一种反映脑胶质瘤表面通透性的无创性功能影像学指标, 可用

于间接评价胶质瘤的血管生成,为脑胶质瘤术前分级、指导临床活检、手术治疗及预后判断提供了依据。

参考文献:

- [1] Lopes MBS. Angiogenesis in brain tumors[J]. Micro Res Tech, 2003, 60(2): 225-230.
- [2] Bulnes S, Lafuente JV. VEGF Immunopositivity related to malignancy degree, proliferative activity and angiogenesis in ENU-induced gliomas[J]. J Mol Neurosci, 2007, 33(2): 163-172.
- [3] Wang CW, Pang Q, Zhang L, et al. Expression of microvascular density and vascular endothelial growth factor in human gliomas[J]. Chin J Cancer, 2001, 20(3): 326-327.
- [4] Jain R, Ellika SK, Scarpace L, et al. Quantitative estimation of permeability surface-area product in astroglial brain tumors using perfusion CT and correlation with histopathologic grade [J]. AJNR, 2008, 29(4): 694-700.
- [5] Pollard RE, Garcia TC, Stieger SM, et al. Quantitative evaluation of perfusion and permeability of peripheral tumors using contrast-enhanced computed tomography[J]. Invest Radiol, 2004, 39(6): 340-349.
- [6] Ding B, Ling HW, Chen KM, et al. Comparison of cerebral blood volume and permeability in preoperative grading of intracranial glioma using CT perfusion imaging[J]. Neuroradiol, 2006, 48(6): 773-781.
- [7] Roberts HC, Roberts TP, Brasch RC, et al. Quantitative estimation of microvascular permeability in human brain tumors using dynamic contrast-enhanced MR imaging: correlation with histological grade[J]. AJNR, 2000, 21(5): 891-899.
- [8] Bondestam S, Halavaara JT, Jaaskelainen JE, et al. Perfusion CT of the brain in the assessment of flow alterations during brachytherapy of meningioma[J]. Acta Radiol, 1999, 40(5): 469-473.
- [9] Debnam JM, Ketonen L, Hamberg LM, et al. Current techniques used for the radiologic assessment of intracranial neoplasms[J]. Arch Pathol Lab Med, 2007, 131(2): 252-260.

(收稿日期: 2010-02-11 修回日期: 2010-07-21)

本刊网站及远程稿件处理系统投入使用

本刊网站与远程稿件处理系统已开发测试完毕,已于 2008 年 3 月 1 号正式开通投入使用。

作者进行网上投稿及查稿具体步骤如下:请登录同济大学医学期刊网站(<http://www.fsxsj.net>)点击“放射学实践”进入本刊网站首页→点击“作者投稿”→按提示注册(请务必按系统提示正确填写个人信息,同时记住用户名和密码,以便查询稿件处理进度)→用新注册的用户名和密码登录→点击“作者投稿”进入稿件管理页面→点击“我要投稿”→浏览文件→上传文件(浏览文件后请点击后面的“上传”按钮,只有系统提示“稿件上传成功”方可进行下一步录入操作,文章须以 WORD 格式上传,图表粘贴在文章中)→录入稿件标题、关键词等→最后点击“确定”即可完成投稿。投稿后请速寄审稿费(40 元/篇)以使稿件迅速进入审稿处理。

作者自投稿之日起可不定期登录本刊网站查看稿件处理进度,不必打电话或发邮件查询,具体步骤如下:用注册过的用户名和密码登录→点击“作者查稿”进入稿件管理页面→点击左侧导航栏“我的稿件库”→“稿件状态”显示稿件处理进度→点击“查看”→选择“当前信息”或“全部信息”查看稿件处理过程中的具体信息。稿件退修和催审稿费(版面费)的信息作者亦可在注册时填写的邮箱中看到,作者在邮箱看到相关信息后须进入本系统进行相应处理。

作者如从邮箱和邮局投稿(或网上投稿成功后又从邮箱或邮局再次投稿),本刊须花费大量精力将稿件录入系统中,部分稿件重复多次处理,这给我们的稿件统计及处理工作带来巨大困难。本刊作者需登录本刊网站投稿,如果通过邮箱或邮局投稿,本刊会通知您通过网上投稿。

由于准备时间仓促及经验不足,网站及远程稿件处理系统必然会存在一些缺点和不足之处,希望各位影像同仁不吝赐教,多提宝贵意见,予以指正。

如果您在投稿中遇到什么问题,或者对本系统及网站有好的意见和建议,请及时联系我们。

联系人:石鹤 明桥 联系电话:027-83662887 027-83662875