

肺部孤立性病变 CT 灌注参数与 MVD 相关性分析

王宗盛, 顾艳, 袁刚, 黄连庆, 周胜利

【摘要】 目的:探讨肺部孤立性病变多层螺旋 CT(MSCT)灌注成像参数与肿瘤微血管密度(MVD)间的关系,评价 MSCT 灌注成像对肺部孤立性病变的鉴别诊断价值。方法:80 例经病理证实的肺部孤立性病变患者行 MSCT 灌注成像检查,计算血流量(BF)、血容量(BV)、平均通过时间(MTT)、毛细血管通透性(PS);采用 CD34 单抗标记测定 MVD,分析良、恶性病变、炎性病变、不同分化程度肿瘤组织的 CT 灌注参数差异及各参数与 MVD 间的相关性。结果:良、恶性和炎性病变组的 BV 分别为(3.45±1.75)、(10.40±4.08)、(8.40±8.42) mL/100g;BF 分别为(24.48±18.74)、(77.75±43.03)、(84.54±107.13) mL/(100g·min);PS 分别为(4.33±2.90)、(21.70±10.86)、(14.67±10.29) mL/(100g·min);MTT 分别为(15.54±7.01)、(15.23±13.35)、(12.55±8.39) s。良性组与恶性组、良性组与炎性组 BF、BV、PS 值差异均具有统计学意义($P<0.05$);恶性组与炎性组间仅 PS 差异具有统计学意义($P<0.05$),MTT 均无相关性($P>0.05$)。MVD 在非小细胞肺癌不同分化程度鉴别方面具有统计学意义。BF、BV、PS 与 MVD 呈正相关($P<0.05$),MTT 与 MVD 无相关性($P>0.05$)。结论:MSCT 灌注成像可间接反映活体肺部孤立性病变血管生成情况,为鉴别肺部孤立性病变良恶性 and 治疗、预后评估提供依据。

【关键词】 孤立性肺结节; 体层摄影术, X 线计算机; 灌注成像; 微血管密度

【中图分类号】 R814.42; R816.41 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2014)07-0791-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2014.07.015

Correlation between MSCT perfusion parameters and microvessel density in solitary pulmonary lesions WANG Zong-sheng, YUAN Gang, GU Yan, et al. Department of Radiology, First People's Hospital of Lianyungang, Jiangsu 222002, P. R. China

【Abstract】 **Objective:** To observe the correlation between MSCT perfusion parameters and microvessel density (MVD), and to evaluate the diagnostic value of CT perfusion in differentiating the solitary pulmonary lesions. **Methods:** 80 cases of solitary pulmonary lesions proved by pathology underwent CT perfusion. Blood flow (BF), blood volume (BV), mean transit time (MTT) and permeability surface (PS) were calculated. To measure the MVD using CD34 labeled monoclonal antibody. To compare MSCT perfusion parameters between malignant tumors of different grades, benign, malignant and inflammatory lesions. To analyse the correlation between MSCT perfusion parameters and MVD. **Results:** The BF value of benign, malignant and inflammatory lesions was (3.45±1.75), (10.40±4.08), (8.40±8.42) mL/100g, respectively; the BV value was (24.48±18.74), (77.75±43.03), (84.54±107.13) mL/(100g·min), respectively; the PS value was (4.33±2.90), (21.70±10.86), (14.67±10.29) mL/(100g·min), respectively; the MTT value was (15.54±7.01), (15.23±13.35), (12.55±8.39) s, respectively; The differences of BF, BV, PS between benign and malignant lesions, benign and inflammatory lesions were statistically significant ($P<0.05$). Only the difference of PS between malignant and inflammatory lesions was statistically significant ($P<0.05$). There were no significant differences in MTT between the three groups ($P>0.05$). There was statistically difference in MVD between different grades of non-small cell lung cancer ($P<0.05$). BF, BV, PS were positive correlated with MVD ($r=0.316, 0.886, 0.617, P<0.05$). There was no correlation between MTT and MVD ($P>0.05$). **Conclusion:** MSCT perfusion can reflected the angiogenesis of solitary pulmonary lesions in vivo indirectly, and can provide evidences for the differential diagnosis, optimization of a reasonable treatment protocol, the evaluation of curative effect and the prognosis.

【Key words】 Solitary pulmonary nodules; Tomography, X-ray computed; Perfusion imaging; Microvessel density

肺部孤立性病变包括肺癌、炎性结节、错构瘤、结核球等多种病理类型,临床上极为常见,而影像学鉴别诊断较为困难;如何早期明确肺部孤立性病变的良恶性,避免不必要的手术或延误治疗已成为亟待解决的

问题。本研究通过分析肺部孤立性病变患者 MSCT 灌注参数与术后病理测量肿瘤内微血管密度(microvessel density, MVD)数值之间相关性,探讨 MSCT 灌注检查对其定性诊断的价值及可行性。

材料与方法

1. 病例资料

作者单位:222002 江苏,连云港市第一人民医院影像科

作者简介:王宗盛(1975-),男,江苏连云港人,副主任医师,主要从事医学影像诊断工作。

通讯作者:周胜利, E-mail: zsl2413@sina.com

基金项目:江苏省自然科学基金(SBK201122841)

搜集本院 2010 年 12 月—2012 年 12 月期间经手术及病理证实的 80 例肺部孤立性病变的病例资料。其中恶性病变 48 例(恶性组),男 29 例,女 19 例,年龄 35~77 岁,平均 60.2 岁,含腺癌 29 例,鳞癌 17 例,小细胞癌 2 例,其他类型 2 例;良性病变 32 例(良性组),男 18 例,女 14 例,年龄 24~72 岁,平均 51.3 岁,含炎性 18 例(炎性组,包括慢性炎症 10 例,炎性肉芽肿 5 例,活动性炎症 3 例),硬化性血管瘤 5 例,结核球 9 例。选择标准为肺孤立性病变,直径 ≤ 4.5 cm,不伴有肺部淋巴结肿大,病灶周围肺野内无明显炎症或肺不张,无卫星灶。所有病例术前先行 CT 灌注扫描,均经手术病理证实。

2. 检查方法

采用 GE LightSpeed 64 排 128 层螺旋 CT,患者平静状态,仰卧,扫描前训练患者呼吸,并禁做吞咽动作。以 5 mm 层厚和间隔行常规 CT 扫描;选取病变中心最大直径相邻 4 层作为靶层面,“Toggling-Table”技术进行 CT 灌注扫描。扫描参数:120 kV,60~80 mA,患者辐射剂量 DLP 为(247.97 \pm 49.35) mGy,有效剂量 ED 为(3.47 \pm 0.69) mSv,选用非离子型对比剂碘佛醇(300 mg I/mL),总剂量 50 mL,经静脉注入,注射流率 4 mL/s,扫描延迟 5 s,数据采集时间 60 s。扫描结束后灌注共获得 240 幅照片。

扫描结束后将数据传送至 ADW 4.5 工作站,使用 GE 公司的 perfusion 4 灌注软件体部肿瘤软件包进行制图和分析并进行计算,流入动脉选在同层面的降主动脉,若病变位于主动脉弓上层,则选择头臂干或左侧颈总动脉作为流入动脉,分别测定病变相应的血流量(blood flow, BF)、血容量(blood volume, BV)、平均通过时间(mean transit time, MTT)和表面通透性(permeability surface, PS)。每个病灶选取 3~5 个兴趣区(region of interest, ROI),得到灌注相关参数并取其平均值,避开坏死、伪影区域、病灶边缘等。

所有患者均进行了手术切除,尽量保持其病理取材部位与 CT 图像后处理所测 ROI 一致,以血管内皮细胞表面抗原 CD34 单抗标记测定组织 MVD,采用 MaxVisionTM 快捷免疫组化法,以 PBS 替代第一抗体作为空白对照,确定其特异性。MVD 计数采用 Weidner 方法,结果判定在盲法下进行。

3. 统计学方法

为提高实验结果准确性,本研究将炎性与其它良性病变单独分类。所有数据均以平均值 \pm 标准差表示,采用 SPSS 16.0 进行统计分析。参考值采用 95% 可信区间,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Pearson 法分析 CT 灌注参数与 MVD 的相关性。肿瘤组织病理特征(不同分化程度)分析;良性、恶性、炎

性病变 CT 灌注参数与 MVD 测量方面采用 one-way ANOVA 方法,两两比较用 LSD 法。

结果

1. CT 灌注结果

良性与恶性肺部孤立性病变 CT 灌注参数比较:良性、炎性及恶性肺部孤立性病变的 CT 灌注参数值见表 1,组间差异比较见表 2。良性组与恶性组的 BV、BF 和 PS 差异有统计学意义($P = 0.000$ 、 0.005 、 0.000),MTT 差异无统计学意义($P = 0.930$);良性组与炎性组 BV、BF、PS 差异有统计学意义($P = 0.008$ 、 0.007 、 0.004),MTT 差异无统计学意义($P = 0.469$);恶性组与炎性组的 PS 差异有统计学意义($P = 0.012$),BV、BF 和 MTT 差异均无统计学意义($P = 0.162$ 、 0.689 、 0.403)。

按照设定 $BV \geq 6$ mL/(100g \cdot min)为恶性孤立性占位的诊断阈值,48 例恶性结节中 45 例诊断正确,3 例误诊;32 例良性孤立性占位中,21 例诊断正确,11 例诊断错误,诊断敏感度为 93.8%,特异度为 65.6%,符合率为 82.5%。以 $PS \geq 11$ mL/(100g \cdot min)作为恶性孤立性占位的诊断阈值,48 例恶性占位中 46 例诊断正确,2 例误诊;32 例良性占位中,25 例诊断正确,7 例误诊,诊断敏感度为 95.8%,特异度为 78.1%,符合率为 88.8%。以 $BV \geq 6$ mL/(100g \cdot min)同时 $PS \geq 11$ mL/(100g \cdot min)作为恶性诊断指标进行系列诊断试验时,恶性组中,44 例诊断正确,4 例误诊;良性组中 28 例诊断正确,4 例误诊,诊断敏感度为 91.7%,特异度为 87.5%,符合率为 93.8%,较 BV、PS 单项诊断符合率明显提高(图 1)。

表 1 不同良恶性分类的肺部孤立性病变 CT 灌注参数值

灌注参数	良性	炎性	恶性
BV(mL/100g)	3.45 \pm 1.75	8.40 \pm 8.42	10.40 \pm 4.08
BF[mL/(100g \cdot min)]	24.48 \pm 18.74	84.54 \pm 107.13	77.75 \pm 43.03
MTT(s)	15.54 \pm 7.01	12.55 \pm 8.39	15.23 \pm 13.35
PS[mL/(100g \cdot min)]	4.33 \pm 2.90	14.67 \pm 10.29	21.70 \pm 10.86

表 2 不同良恶性分类的肺部孤立性病变 CT 灌注参数 P 值比较

比较对象	P 值			
	BV	BF	MTT	PS
良性与恶性	0.000*	0.005*	0.930	0.000*
良性与炎性	0.008*	0.007*	0.469	0.004*
恶性与炎性	0.162	0.689	0.403	0.012*

注:* $P < 0.05$ 。

不同分化程度的非小细胞肺癌 CT 灌注参数见表 3,组间差异比较见表 4。低分化、中分化、高分化非小细胞肺癌各组间 BV 差异均有统计学意义($P = 0.004$ 、 0.000 、 0.012),低分化与高分化非小细胞肺癌间 PS 差异有统计学意义($P = 0.007$)。低分化、中分化、高分化非小细胞肺癌各组间 BF、MTT 值差异均

无统计学意义,低分化与中分化、中分化与高分化非小细胞肺癌间 PS 差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表3 不同分化程度的非小细胞肺癌的CT灌注参数

参数	分化程度		
	低	中	高
BV	14.33±4.66	10.66±2.39	7.69±1.87
BF	93.64±51.11	82.23±49.20	64.47±31.51
MTT	15.67±9.62	19.73±23.21	12.77±6.48
PS	27.60±10.98	7.21±2.08	17.54±11.17

表4 不同分化程度的非小细胞肺癌间CT灌注参数比较

比较对象	P 值			
	BV	BF	MTT	PS
低分化与中分化	0.004*	0.504	0.451	0.074
低分化与高分化	0.000*	0.058	0.544	0.007*
中分化与高分化	0.012*	0.264	0.168	0.477

注: * $P<0.05$ 。

2 MVD计数结果

肺部孤立性病变患者中良性病灶的MVD计数为 10.0 ± 3.65 ;炎性病灶的MVD计数为 23.90 ± 6.02 ;恶性病灶的MVD计数平均值为 35.60 ± 12.26 (图1f~g),各组间差异具有统计学意义($P=0.000$)。高分化、中分化、低分化非小细胞肺癌的MVD分别为 9.89 ± 2.21 、 7.09 ± 2.05 、 45.52 ± 12.75 。低分化与中分化、低分化与高分化、高分化与中分化非小细胞肺癌的MVD差异均有统计学意义($P=0.042$ 、 0.000 、 0.031)。

3. CT灌注参数与MVD相关性分析

BF、BV、PS与MVD呈正相关(P 值均 <0.05)，MTT与MVD无相关性($P>0.05$,表5)。

表5 CT灌注参数与MVD相关性分析

灌注参数	MVD	
	P 值	r 值
BF	0.004*	0.316
BV	0.000*	0.886
MTT	0.118	0.176
PS	0.000*	0.607

注: * $P<0.05$ 。

讨论

1. 肺部孤立性病变CT灌注成像检查及MVD研究进展

肺孤立性病变影像学鉴别诊断较为困难,早期明确肺部孤立性病变的良恶性,对降低肺癌患者的死亡率,改善患者的生存质量及减少患者的痛苦具有重要意义。随着Fofkman^[1]提出肿瘤血管生成的概念,认为实体瘤的生长和转移依赖于肿瘤内新生血管的形成;研究证实肿瘤内微血管密度(microvessel density, MVD)可定量反应肿瘤血管生成状态,而癌细胞的侵袭、转移能力与肿瘤的促血管形成能力密切相关,是目前评价肿瘤血管生成的“金标准”^[2]。近年来认为CT灌注成像可以定量反映出病变或肿瘤微循环方面的特征改变^[3],采用去卷积法^[4]计算出的灌注参数和函数图更能反映病变内部的真实情况;同时采用“Toggling-Table”技术,能有效提高CT灌注参数测定的准确性,可以定量反映出病变微循环方面的特征改变;Swensen等研究证实CT灌注能够用于孤立性肺结节的良恶性诊断^[5]。邢宁等对44例周围型肺癌CT灌注参数与MVD相关性分析显示,CT灌注参数与MVD有较好的相关性^[6],但该研究仅局限于恶性结

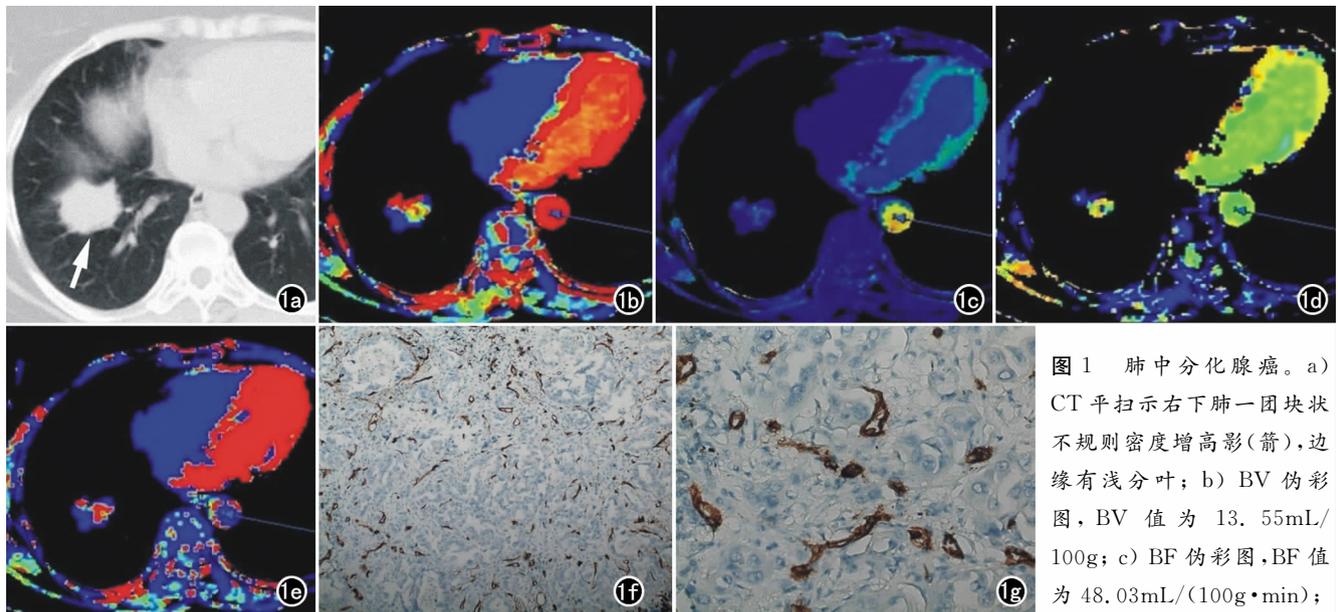


图1 肺中分化腺癌。a) CT平扫示右下肺一肿块状不规则密度增高影(箭),边缘有浅分叶;b) BV伪彩图,BV值为13.55mL/100g;c) BF伪彩图,BF值为48.03mL/(100g·min);

d) MTT伪彩图,MTT值为18.24s;e) PS伪彩图,PS值为11.45mL/(100g·min);f) 采用CD34单抗标记的MVD病理图($\times 100$);g) 采用CD34单抗标记的MVD病理图($\times 400$)。

节。本研究中,由于相当数量肺部孤立性良性病变最终病理为炎症,而很多炎性病变的 CT 灌注、MVD 参数与其它良性病变差异明显,而与恶性病变较为接近,为提高实验结果准确性,我们将炎性与其它良性病变单独分类。

2. 肺部孤立性病变 CT 灌注参数与 MVD 相关性分析

按照灌注参数定义,BF 由肿瘤的血流特点与内部微血管密度决定,反映局部区域血流量;BV 的变化不仅取决于血管直径和毛细血管开放数量,还主要受微血管数量的影响,代表有功能毛细血管的多少;此外,肿瘤血管通透性高,对比剂在灌注期间发生外渗,肿瘤血管越多,滞留在间质中的血液越多,BV 也就越大。PS 反映毛细血管内皮细胞的通透性,恶性肿瘤有大量不成熟新生肿瘤血管生成,血管壁结构不完整,并且恶性肿瘤细胞产生的多种血管生长因子又促进了微血管通透性增加,这样对比剂就更易经不完整的毛细血管基底膜进入组织间隙^[7];虽然肿瘤晚期血管生成数量与其通透性往往不一致,随着时间的延长,肿瘤血管生成并不是一直进行性增殖,会出现高峰限制,达到一定的水平后可能出现下降趋势,但本研究选择的是直径小于等于 4.5 cm 肺部孤立性病灶,即使为恶性病变,也多处于早中期进行性增殖阶段,病灶相对较小,本研究发现,BV、BF 在肺部孤立性病变的良恶性、良性和炎性鉴别中,PS 在良恶性、炎性鉴别中具有显著统计学意义,与国内大多数学者^[8-10]的研究结果相仿;BV、PS 在非小细胞肺癌的分化程度鉴别中也具有统计学意义。但对 BV 和 PS 在肺部良恶性病变的诊断阈值和良恶性、炎性病灶分组方面存在很大差异,结合本课题组顾艳研究成果^[11],设定以 $BV \geq 6 \text{ mL}/(100\text{g} \cdot \text{min})$ 且 $PS \geq 11 \text{ mL}/(100\text{g} \cdot \text{min})$ 作为恶性诊断指标并将炎性病灶单独分组,取得了较为满意的诊断效果;MTT 平均通过时间,指血流流经血管系统(动脉、毛细血管、静脉窦、静脉)的平均时间,肿瘤内存在大量大小不等、不同途径的动静脉直接通路,并且对比剂注射速率及个人血管情况也会影响到 MTT,虽然随着肿瘤血管增多,血容量应该增大,但随着肿瘤血管增多,间质压力也会增高,会引起肿瘤内部血容量减少,多种

因素导致 MTT 与 MVD 无明显相关性。在 MVD 测量方面,良恶性病灶及不同分化程度肿瘤的 MVD 数值差异具有显著统计学意义,本研究结果表明 BF、BV、PS 与 MVD 呈正相关($P < 0.05$),其中 BV、PS 相关系数高,与部分文献报道一致^[12];进一步证实了其用于评价肿瘤血管生成的准确性和可靠性。

综上所述,MSCT 灌注成像可间接反映处肺部孤立性病血管生成情况,有助于良恶性病变的鉴别,为临床选择治疗方案、肿瘤疗效判定及预后评估提供充分帮助。

参考文献:

- [1] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications[J]. N Engl J Med, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [2] Weidner N. Tumour vascularity and proliferation: clear evident of a close relationship[J]. J Pathol, 1999, 189: 297-299.
- [3] Jackson A, Kassner A, Annesley-Williams D, et al. Abnormalities in the recirculation phase of contrast agent bolus passage in cerebral gliomas; comparison with relative blood volume and tumor-grade[J]. Am J Neuroradiol, 2002, 23(1): 7-14.
- [4] 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.
- [5] Swensen SJ, Brown LR, Colby TV, et al. Lung nodules enhancement at CT: prospective findings[J]. Radiology, 1996, 201(2): 447.
- [6] 邢宁, 赵绍宏, 聂永康, 等. 周围型小肺癌形态学表现与 CT 灌注成像参数及微血管密度的相关性研究[J]. 医学影像学杂志, 2010, 20(11): 1630-1633.
- [7] 白荣杰, 程晓光, 申宝忠, 等. 64 层 CT 灌注成像对孤立性肺结节微血管结构的评价[J]. 临床放射学杂志, 2008, 27(8): 1032-103.
- [8] 张金娥, 梁长虹, 赵振军, 等. CT 肺灌注在肺结节诊断中的应用研究[J]. 中华放射学杂志, 2005, 39(10): 1041-1045.
- [9] 夏春华, 季亚莉, 高斌, 等. CT 灌注成像对孤立性肺结节的定性诊断价值[J]. 放射学实践, 2011, 26(3): 290-294.
- [10] 朱才松, 杨军, 吕奇, 等. 多层螺旋 CT 灌注成像在孤立性肺结节鉴别诊断中的应用[J]. 上海医学影像, 2009, 18(3): 204-208.
- [11] 顾艳, 周胜利, 袁刚, 等. 肺部孤立性占位性 CT 灌注和计算机辅助诊断的对比研究[J]. 临床放射学杂志, 2013, 32(7): 963-967.
- [12] Li Y, Yang ZG, Chen TW, et al. Peripheral lung carcinoma: correlation of angiogenesis and first-pass perfusion parameters of 64-detector row CT[J]. Lung Cancer, 2008, 61(1): 44-53.

(收稿日期: 2014-04-11 修回日期: 2014-06-04)