

基于影像学的腹部病变细胞外容积的研究进展

崔凤娇, 罗娅红

【摘要】 疾病的发生及发展都伴随着细胞微环境的改变,细胞外间质是细胞微环境的重要组成部分。对病变细胞外间质的评估能够深入评价患者的疾病情况,对治疗方式选择及远期预后有重要意义。无创定量地评估细胞外间质是评估疾病的一种有效手段。本综述主要阐述了利用影像学检查定量计算细胞外容积的方法以及基于影像学计算的细胞外容积在腹部病变中的应用及研究进展。

【关键词】 细胞外容积;细胞外间质;磁共振成像;体层摄影术,X线计算机

【中图分类号】 R572;R445.2;R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2020)09-1196-03

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.09.024

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



细胞外基质是位于机体细胞外的非细胞性的不溶性结构成分,包括多种生物学活性的生命大分子,例如胶原、非胶原糖蛋白、蛋白多糖等,还有与基质代谢相关的酶及细胞因子^[1]。细胞外基质是组成细胞微环境的重要组成部分,其对生理或病理状态下细胞的分化、增殖、代谢等有着非常重要的作用^[2]。疾病的演化发展伴随着细胞外微环境的变化,细胞外基质在一定程度上能够反映疾病的发展情况。

细胞外基质的量化用细胞外体积分数表示,即细胞外容积(extracellular volume, ECV)。基于 CT 和 MRI 的细胞外容积的出现,为评估疾病提供了一种新的方法。相关研究证实,基于影像学检查得到的 ECV 值与组织活检测得的细胞外间质量具有一致性^[3,4],因此可以利用基于影像学检查得到的 ECV 值定量表示病变的细胞外间质。目前,在利用基于影像学检查的 ECV 评估病变的研究中涌现了很多成果,这项技术除了能够用于评估心肌病变外^[5,6],也在多种腹部病变中得到应用。本文主要介绍基于影像检查计算的 ECV 在腹部的应用及研究进展。

应用影像学检查计算 ECV 的方法及特点

应用影像学检查计算 ECV 是利用增强扫描平衡期时对比剂在组织内的分布来计算的,其方法是对研究部位进行增强扫描,当对比剂在血液和细胞外间质中达到平衡状态时,对目标区域及血池划取感兴趣区,并且收集受试者的血液标本并测量其血细胞比容值(hematocrit, Hct)。利用 CT 图像计算 ECV:在 CT

图像上测量注射对比剂前后感兴趣区及血池的 CT 值,采用公式 $ECV = (HU_2 - HU_1) / (HU_{2-blood} - HU_{1-blood}) \times (1 - Hct_{blood})$ 计算 ECV 值,其中 HU_1 、 HU_2 分别代表对比剂注射前、后目标区域的 CT 值, $HU_{1-blood}$ 、 $HU_{2-blood}$ 分别代表对比剂注射前、后血池的 CT 值。利用 MR 图像计算 ECV:在 T_1 图像上测量对比剂注射前、后感兴趣区及血池的 T_1 值,采用公式 $ECV = (1/T_{1_2} - 1/T_{1_1}) / (1/T_{1_2-blood} - 1/T_{1_1-blood}) \times (1 - Hct_{blood})$ 计算 ECV 值,其中 T_{1_1} 、 T_{1_2} 分别代表对比剂注射前、后感兴趣区的 T_1 值, $T_{1_1-blood}$ 、 $T_{1_2-blood}$ 分别代表对比剂注射前、后血池的 T_1 值。 $1 - Hct_{blood}$ 代表平衡状态下对比剂的量,感兴趣区增强量与动脉增强量的比值代表间质成分的占比。

应用 MRI 及 CT 评估 ECV 各有优缺点, MRI 具有较高的组织分辨力,病变细节显示优于 CT,但其价格昂贵,扫描时间长,不能评估体内有金属植入物、幽闭恐惧症或基础状态较差而不能耐受的患者;CT 扫描时间短,空间分辨力高,但其组织分辨力不及 MRI。

目前,组织活检是评估间质改变的“金标准”,该项技术直接可靠但有明显局限性:组织活检为有创性操作,可能伴发严重并发症;病变改变常不均一,活检局限而不能做到全面评价^[7]。基于影像学检查的 ECV 克服了活检的劣势,具有无创、定量、可重复评估细胞外间质的优点。但是,测量 ECV 的精确性亦受到诸多因素的影响,如设定的平衡期时间^[8]、血细胞比容值^[9]、层面校准^[10]等。目前,要获得真正意义上的充分平衡的图像,对于最佳平衡时间的设定尚无明确答案,尚需进一步验证^[11]。

ECV 在腹部的应用及研究进展

1. 应用 ECV 评估肝纤维化

肝纤维化是慢性肝病共有的基础病理改变,也是

作者单位:110042 辽宁,辽宁省肿瘤医院放射科
作者简介:崔凤娇(1993-),女,山东淄博人,硕士研究生,住院医师,主要从事肿瘤影像诊断工作。
通讯作者:罗娅红, E-mail: luoyahong8888@hotmail.com
基金项目:辽宁省恶性肿瘤临床医学研究中心(2018 年辽宁省中央引导地方科技发展专项第二批计划项目)(2018416029)

肝硬化的必经阶段。肝纤维化早期具有可逆性,早诊断、早治疗可有效抑制肝纤维化的发展。肝纤维化在微观上是胶原蛋白的过度沉积,细胞外间质合成与降解失衡的过程^[12]。为了验证肝纤维化与细胞外容积的关系,Luetkens 等^[13]通过人工诱导大鼠肝脏发生不同等级的纤维化改变并经组织学定量肝纤维化,与大鼠基于 MR 图像计算的 ECV 值相比,发现 ECV 值会随着肝纤维化严重程度的增加而增高。Yoon 等^[14]为了评估 ECV 与肝纤维化等级之间的相关性,对 141 例经组织活检确诊为肝纤维化的患者进行回顾性研究,发现基于 CT 图像得到的 ECV 值与纤维化等级相关($r=0.493, P<0.001$),F2—F4 级的 ECV 明显高于 F0—F1 级;Guo 等^[8]和苏李娜等^[11]得出了相似的结论。以上研究都证实基于影像学检查计算得到的 ECV 值可量化肝纤维化。

在此基础上,诸多学者进行了进一步的研究。Bandula 等^[15]前瞻性研究了 33 例慢性肝炎患者基于 CT 图像得到的 ECV 值与肝组织活检得到的胶原蛋白含量(collagen-proportionate area, CPA)、增强肝纤维化评分(enhanced liver fibrosis panel, ELF)之间的相关性,结果显示 ECV 值与 CPA($r=0.64, P<0.001$)、ELF 评分($r=0.38, P=0.027$)具有良好的相关性,结合 ELF 和 ECV 的回归模型实现了对 CPA 的良好预测($R^2=0.67, P=0.001$)。隋愿等^[16]回顾性分析了 150 例脏纤维化患者(观察组)及 160 例非肝纤维化患者(对照组)基于 CT 图像得到的 ECV 值与基于血清指标得到的 Forns 指数之间的相关性,结果显示观察组患者的 Forns 指数及 ECV 值均高于对照组,且 Forns 指数与 ECV 呈正相关($r=0.304, P<0.01$)。Yoon 等^[14]发现肝纤维化患者中肝储备功能 Child B 或 C 级的 ECV 值高于 Child A 级(分别为 35.2% 和 31.3%, $P<0.001$)。以上研究表明基于影像学检查测得的 ECV 值可量化慢性肝病中的纤维化,并且可作为无创性评估肝功能的指标。

2.应用 ECV 评估系统性轻链型淀粉样变性

淀粉样变性是由于淀粉样蛋白沉积在细胞外间质中,造成沉积部位组织和器官损伤的一组疾病,可累及多种器官及组织,其中系统性轻链(amyloid light-chain, AL)型淀粉样变性是临床最常见的一种系统性淀粉样变性^[17]。Campbell-Washburn 等^[18]研究发现人工诱导淀粉样变性的小鼠(实验组)与正常小鼠(对照组)相比,在肝和脾中基于 MR 得到的 ECV 值实验组高于对照组;实验组小鼠注射抗人血清淀粉样蛋白 P(serum amyloid P, SAP)抗体,即消除内脏淀粉样沉积物后,肝和脾中的 ECV 值又恢复到基线水平,表明基于影像检查得到的 ECV 值可量化淀粉样变性。

Bandula 等^[19]发现基于 MR 的 ECV 值在淀粉样变性的患者中显著高于健康成人,且在腹部中脾的 ECV 值最高,肝次之,肌肉最低。Yeung 等^[20]对 26 例患有系统性轻链型淀粉样变性的患者行 CT 检查并计算 ECV 值,以血清淀粉样蛋白 P 成分闪烁扫描结果为标准对肝脾受累情况进行分级,对两者的相关性进行了研究,发现与健康组(SAP=0)相比,在肝、脾淀粉样变性患者中,ECV 值显著升高,肝($r=0.758$)和脾($r=0.867$)的 SAP 等级与 ECV 值呈正相关;表明 ECV 值可量化肝脾中的淀粉样蛋白负荷,评估淀粉样变性的严重程度,并且有望用于评估治疗疗效。

3.应用 ECV 评估肿瘤

肿瘤的发生发展是一个肿瘤细胞与其微环境相互促进、共同演化的动态过程。实体肿瘤的发生发展过程伴随细胞外微环境的改变,表现为细胞外基质的过量沉积、成纤维细胞的活化和富集以及炎症细胞的浸润等^[21-23],肿瘤的新生血管网由于基底膜不完整且存在渗漏现象^[24],也会使 ECV 发生变化。

胰腺癌是一种恶性程度很高的消化道恶性肿瘤。胰腺癌的诊治现状不容乐观,根治性切除仍是目前治疗胰腺癌最有效的方法,不可切除的局部进展期或合并远处转移的胰腺癌总体化疗效果不佳^[25]。Yoshihiko 等^[26]探究基于 ECV 是否能够预测胰腺癌患者接受化疗的效果,对 67 例经病理证实为胰腺癌但无法行手术切除而接受化疗的患者进行研究,结果显示肿瘤 ECV 值高的患者总体存活时间更长,ECV 是总生存率的独立预测因子(HR 0.97, $P=0.012$);表明 ECV 可作为预测不可切除胰腺癌患者化疗后存活率的生物标志物。

肾细胞癌是泌尿系统恶性肿瘤,其病理学分级与癌症的恶性程度及预后密切相关^[27]。Adams 等^[28]为了验证基于 MRI 的 ECV 值与国际泌尿病理协会(nucleolar International Society of Urological Pathology, ISUP)分级的相关性,前瞻性地对 27 例肾细胞癌患者行 MRI 检查,经病理确定 ISUP 分级并在组织切片上进行 ECV 的定量测量,结果显示基于 MRI 得到的 ECV 值与组织学测得的 ECV 值之间存在明显相关性($r=0.88, P<0.01$);低级别(ISUP 1, 2)与高级别(ISUP 3, 4)之间存在统计学差异($P<0.001$);表明 ECV 值可作为肾细胞癌分级的预测因子,能够用于无创性区分较高等级与较低等级肾细胞癌。

目前,有关 ECV 作为肿瘤患者生物标志物的临床相关性报道较少,尚需进一步验证其可靠性。但应用 ECV 对肿瘤进行评估的研究超出其用于纤维化和淀粉样变性评估的传统用途,为我们提供了新的研究思路。

基于影像学检查的 ECV 具有便捷、无创、定量、可重复等优点,可作为一种新型生物标志物应用于临床,能够深化对于疾病的了解,对患者的治疗及预后评价具有重要意义,但其应用于临床尚需更大的样本进行验证。相信随着研究的深入,ECV 在相关疾病诊断、评估中将会发挥更大的价值。

参考文献:

- [1] 白厚喜,林森.细胞外基质与肝纤维化[J].山东医药,2002,42(22):62-63.
- [2] 崔立红,叶剑雄.细胞外基质在肝脏纤维化诊断中的应用[J].世界华人消化杂志,2002,10(1):60-61.
- [3] Altabella L, Borrazzo C, Marco C, et al. A feasible and automatic free tool for T₁ and ECV mapping[J]. Phys Med, 2017, 33(6): 47-55.
- [4] Bluemke DA, Kawel-Boehm N. Can a MR imaging scanner accurately measure hematocrit to determine ECV fraction? [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2016, 9(1): 64-66.
- [5] 周振,徐磊,范占明.基于心脏 CT 的细胞外容积量化在弥漫性心肌纤维化中的研究进展[J].心肺血管病杂志,2018,37(7):707-710.
- [6] 陈钢钢,曾蒙苏.心肌纵向弛豫时间和细胞外容积定量 MR 成像[J].放射学实践,2016,31(8):794-798.
- [7] 赵川,陈虹.肝脏活检标本纤维化评估方法的研究进展[J].肝脏,2015,20(4):331-333.
- [8] Guo SL, Su LN, Zhai YN, et al. The clinical value of hepatic extracellular volume fraction using routine multiphasic contrast-enhanced liver CT for staging liver fibrosis[J]. Clin Radiol, 2017, 72(3): 242-246.
- [9] Henrik E, Mikael K, Sascha K, et al. Importance of standardizing timing of hematocrit measurement when using cardiovascular magnetic resonance to calculate myocardial extracellular volume (ECV) based on pre- and post-contrast T₁-mapping[J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2018, 20(1): 46.
- [10] Shinagawa Y, Sakamoto K, Sato K, et al. Usefulness of new subtraction algorithm in estimating degree of liver fibrosis by calculating extracellular volume fraction obtained from routine liver CT protocol equilibrium phase data: preliminary experience[J]. Eur J Radiol, 2018, 103(6): 99-104.
- [11] 苏李娜,郭顺林,王莉莉,等.肝细胞外基质体积分数定量评价肝纤维化的诊断价值[J].临床放射学杂志,2016,35(8):1195-1198.
- [12] 谢渭芬,林勇.细胞外基质降解与肝脏纤维化治疗[J].世界华人消化杂志,2002,10(1):61-62.
- [13] Luetkens JA, Sabine K, Frank T, et al. Quantification of liver fibrosis at T₁ and T₂-mapping with extracellular volume fraction MRI: preclinical results[J]. Radiology, 2018, 288(3): 748-754.
- [14] Yoon JH, Lee JM, Klotz E, et al. Estimation of hepatic extracellular volume fraction using multiphasic liver computed tomography for hepatic fibrosis grading[J]. Invest Radiol, 2015, 50(4): 290-296.
- [15] Bandula S, Punwani S, Rosenberg WM, et al. Equilibrium contrast-enhanced CT imaging to evaluate hepatic fibrosis: initial validation by comparison with histopathologic sampling[J]. Radiology, 2015, 275(1): 136-143.
- [16] 隋愿,李玉舟,李依明.CT 影像下肝细胞外基质体积分数对患者肝脏纤维化的评估效果[J].肝脏,2019,24(3):288-291.
- [17] 中国系统性淀粉样变性协作组,国家肾脏疾病临床医学研究中心.系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南[J].中华医学杂志,2016,96(44):3540-3548.
- [18] Campbell-Washburn AE, Price AN, Ellmerich S, et al. Monitoring systemic amyloidosis using MRI measurements of the extracellular volume fraction[J]. Amyloid, 2013, 20(2): 93-98.
- [19] Bandula S, Banypersad SM, Sado D, et al. Measurement of tissue interstitial volume in healthy patients and those with amyloidosis with equilibrium contrast-enhanced MR imaging[J]. Radiology, 2013, 268(3): 858-864.
- [20] Yeung J, Sivarajan S, Treibel TA, et al. Measurement of liver and spleen interstitial volume in patients with systemic amyloid light-chain amyloidosis using equilibrium contrast CT[J]. Abdom Radiol, 2017, 42(11): 2646-2651.
- [21] Pickup MW, Mouw JK, Weaver VM. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer[J]. Embo Rep, 2015, 15(12): 1243-1253.
- [22] Erdogan B, Webb DJ. Cancer-associated fibroblasts modulate growth factor signaling and extracellular matrix remodeling to regulate tumor metastasis[J]. Biochem Soc Trans, 2017, 45(1): 229-236.
- [23] Lee SW, Kwak HS, Kang MH, et al. Fibroblast-associated tumour microenvironment induces vascular structure-networked tumouroid[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2365.
- [24] Mathivet T, Boulet C, Woensel MV, et al. Dynamic stroma reorganization drives blood vessel dysmorphia during glioma growth[J]. EMBO Mol Med, 2017, 9(12): 1629-1645.
- [25] 虞先潜,刘亮,徐华祥,等.胰腺癌综合诊治指南(2018 版)[J].临床肝胆病杂志,2018,34(10):77-88.
- [26] Yoshihiko F, Yuichi K, Ryutaro H, et al. Extracellular volume fraction determined by equilibrium contrast-enhanced multidetector computed tomography as a prognostic factor in unresectable pancreatic adenocarcinoma treated with chemotherapy[J]. Eur radiol, 2019, 29(1): 353-361.
- [27] Dagher J, Delahunt B, Rioux-Leclercq N, et al. Percentage grade 4 tumour predicts outcome for clear cell renal cell carcinoma[J]. Pathology, 2019, 51(4): 349-352.
- [28] Adams LC, Jurmeister P, Ralla B, et al. Assessment of the extracellular volume fraction for the grading of clear cell renal cell carcinoma: first results and histopathological findings[J]. Eur Radiol, 2019, 29(11): 5832-5843.

(收稿日期:2019-08-01 修回日期:2019-10-17)