

· 论著 ·

DCE-MRI和DWI检查在术前诊断脑胶质瘤病变恶性程度中的应用价值*

李晓敏^{1,2} 张清恒¹ 张海三^{1,*}

1.新乡医学院第二附属医院核磁共振科(河南 新乡 453002)

2.漯河市第一人民医院核磁共振科(河南 漯河 462000)

【摘要】目的 探究利用磁共振动态造影技术预测术前脑胶质瘤参数与微血管密度(MVD)之间的关联。方法 本次选取的研究对象为我院于2012年9月~2020年5月收治的76例脑胶质瘤患者。根据世界卫生组织(WHO)的分级和脑胶质瘤的恶性程度,将患者分为低级别胶质瘤(32例)和高级别胶质瘤(44例)。对不同分级患者的(Ktrans)容积转运参数、(Ve)血管外细胞外间隙容积比、(ADC)表观扩散系数以及MVD进行比较。经ROC分析,(Ktrans值、Ve、ADC、MVD)预测高级别脑胶质瘤的意义,整理(Ktrans值、Ve、ADC与MVD)的相关性。结果 低级别脑胶质瘤患者Ktrans值、Ve、MVD与高级别脑胶质瘤患者及ACD对比后,前两者对比后者属于较高的,后两者对比是后者较高的。对ROC分析中,Ktrans值、Ve、ADC、MVD对于高级别的曲线下面积是(0.746、0.812、0.682、0.668)。Ktrans值和Ve与MVD之间存在正相关关系,而ADC与MVD呈现负相关。结论 DCE-MRI术前可用于诊断脑胶质瘤相关参数,并显示其与患者的微血管密度(MVD)以及病变恶性程度之间的关联,为手术方案制定和预后评估提供了可靠的参考依据。

【关键词】磁共振动态造影技术;脑胶质瘤;容积转运速率;细胞外分数容积;弥散率;微血管密度

【中图分类号】R445.2;R739.41

【文献标识码】A

【基金项目】河南医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20200476)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.1.008

The Relationship between Related Parameters and Microvessel Density in Preoperative Diagnosis of Glioma by DCE-MRI*

LI Xiao-min^{1,2}, ZHANG Qing-heng¹, ZHANG Hai-san^{1,*}

1.Department of MRI, the Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453002, Henan Province, China

2.Department of NMR, The First People's Hospital of Luohe, Luohe 462000, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore the correlation between preoperative parameters of glioma using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) and microvessel density (MVD). **Methods** This study included 76 patients with gliomas admitted to our hospital from September 2012 to May 2020. Patients were divided into low-grade glioma (32 cases) and high-grade glioma (44 cases) according to the World Health Organization (WHO) grading and the malignancy of gliomas. The comparison was made among different grades of patients in terms of parameters including volume transfer coefficient (Ktrans), extravascular extracellular volume fraction (Ve), apparent diffusion coefficient (ADC), and MVD. The significance of predicting high-grade gliomas by (Ktrans, Ve, ADC, MVD) was assessed through ROC analysis, and the correlation between (Ktrans, Ve, ADC, MVD) was summarized. **Results** In comparison with high-grade glioma patients and ADC, Ktrans value, Ve, and MVD of low-grade glioma patients were relatively higher, while ADC and MVD of low-grade glioma patients were relatively lower. In ROC analysis, the areas under the curve for predicting high-grade gliomas were 0.746, 0.812, 0.682, and 0.668 for Ktrans value, Ve, ADC, and MVD, respectively. There was a positive correlation between Ktrans value and Ve with MVD, while ADC exhibited a negative correlation with MVD. **Conclusion** DCE-MRI can be employed for diagnosing glioma-related parameters preoperatively and demonstrates an association with microvessel density (MVD) and the malignancy level of the lesion, providing reliable references for surgical planning and prognosis assessment.

Keywords: Dynamic Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging; Glioblastoma; Volume Transfer Coefficient; Extravascular Extracellular Volume Fraction; Apparent Diffusion Coefficient; Microvessel Density

因脑胶质瘤恶性程度在无幅度升高,影响着治疗手段,让其变为复杂,进而影响着病情的预后效果,效果为不好。目前来看,脑组织是对诊断脑肿瘤的准确判定的方式,其存在性低且有局限性,它的应用范围总的来说比较小,因此,大多数的肿瘤诊断过程中都需要影像科的辅助,主要辅助的检查仪器有MRI、DCE-MRI等。动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)在诊断中具有重要的价值,因为它能有效地展示肿瘤病变的血流动态和微血管分布情况^[1]。尽管动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)在脑胶质瘤诊断中被广泛采用,但对于相关参数与微血管密度(MVD)之间的研究仍有待深入。因此,我们着眼于观察容积转运参数(Ktrans)、血管外细胞外间隙容积比(Ve)、表观扩散系数(ADC)以及MVD之间的联系,以更全面地探究它们在术前诊断脑胶质瘤和MVD关系中的作用^[2]。

1 资料与方法

纳入标准:脑胶质瘤标准:参与本次实验的个体经各项检查

确诊为脑部胶质瘤。脑胶质瘤是指发生在脑组织胶质细胞中的肿瘤。年龄要求:纳入研究的患者一般需要年满18岁或以上。这可能是因为研究关注的是成年人的脑胶质瘤。首次诊疗:研究可能限定只有首次被诊断为脑胶质瘤的患者,排除已经接受过治疗或复发的患者。这样可以确保研究结果更加准确地反映首次诊断患者的特点。手术知情同意书:患者在参与本次实验之前患者及其家属清楚的了解本次实验的目的、方法、可能的风险和利益,充分了解后签署有关法律文件。表示同意参与研究。这些纳入标准的设定是为了确保研究对象的一致性和研究结果的可靠性。只有符合这些标准的患者才能被纳入研究样本,并进行后续的诊治和数据收集。排除标准:严重心肺肝肾功能障碍:研究可能排除患有严重心脏疾病、肺疾病、肝脏疾病或肾脏疾病的患者。这些疾病可能影响患者的整体健康状况和耐受性,可能会对研究结果产生干扰或增加患者的风险。凝血障碍:研究可能排除患有凝血功能异常的患者。因为有凝血功能障碍的患者在检查和手术过程中风险增大。所以需要排除这些患者,以确保安全性和可行性。

【第一作者】李晓敏,女,住院医师,主要研究方向:DCE-MRI和DWI检查术前诊断脑胶质瘤。E-mail: p8805n@163.com

【通讯作者】张海三,男,主任医师,主要研究方向:脑胶质瘤。E-mail: p8805n@163.com

严重感染：研究可能排除存在严重感染的患者，因为感染可能导致身体的炎症反应和全身病理变化，可能影响检查的可行性和结果的准确性。这些排除标准的设定是为了确保研究对象的安全性和可行性。存在严重心肺肝肾功能障碍、凝血障碍或严重感染的患者可能无法承受DCE-MRI检查或可能会增加并发症的风险。通过排除这些患者，可以保证研究的可靠性和结果的准确性。

1.1 一般资料 对于该院2012年9月至2020年5月，研究对象为74例脑胶质瘤患者，性别分为40例的男士，34例的女性；年龄范围24至71岁，所有参与研究的对象经专业统计学软件计算他们的平均年龄在(48.68±20.13)岁；在这些所有符合条件的研究对象中，患有星型细胞瘤的有45例，在所有研究对象中有8名患者患上了室管膜瘤，经影像学辅助检查最终11例患者确诊少枝(突)细胞瘤，7名来我院住院检查的患者诊断结果为混合胶质瘤。参照国际统一标准。按照收治入院病人病情的恶化程度划分为1~2级和3~5级。其中1~2级的胶质瘤患者有32例。1~2级的患者经治疗后预后效果良好。3~5级的胶质瘤患者有44例。：指病情程度为III至IV级的肿瘤。该肿瘤结果分化较差且预后较差。

1.2 方法 使用了3.0T超导磁共振(Discovery750W)结合16通道头颈线圈进行MRI检查。MRI检查包括动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)和扩散加权成像(DWI)。DCE-MRI采用了Turbo FLASH序列进行扫描，并进行了钆喷酸葡胺增强。同时，利用SE-EPI和DWI技术测量了ADC值。随后，使用专用Syngo后处理工作站对图像数据进行分析，包括感兴趣区域的设定、时间信号强度变化曲线的提取以及Ktrans和Ve参数的计算。记录20个图像单位的转运常数测定和体积转移率数据的平均值。(3)组织病理学分析：术后，从患者头部切除的脑胶质瘤组织使用专业的工具进行处理，制备成组织切片。为了进一步研究组织中的微血管情况，采用了ABC法，并进行了CD43染色。这些染色方法可以帮助标记和可视化微血管。在低倍镜下观察组织切片中的微血管密集区域，并使

用高倍镜(×200)进行观察和记录。通过计数阳性染色血管的数量，然后取5个视野的平均值，以得出微血管密度(MVD)的结果。

1.3 数据处理 采用专业工具，用百分比(%)是计数资料的一种表示，它表示某种事物在总的比例中的占比；采用 χ^2 检验是一种对多个分类的差别的统计。计量结果一般情况下以平均值(Mean)加减标准差(SD)的形式进行展示。两组之间采用t检验比较，t检验是两组数据的对比进行有意义的统计。ROC能加强判定的准确性，由ROC分析(Ktrans值、细胞外间隙体积分数、平均弥散系数、微血管密度)对高级神经胶质瘤进行检测，($P<0.05$)我们在研究过程中将其视为两组数据之间具有统计学意义。

2 结果

2.1 1~2级和3~5级的患者(转移速率、细胞外间隙体积分数、平均弥散系数、MVD)进行相比 低级别脑胶质瘤患者、高级别脑胶质瘤患者及ACD三者相比，前两者的相比后，表明前者的Ktrans值、Ve、ADC、MVD明显是低的，后两者相比，是后者效果显著升高，三者相比对比明显，具有意义($P<0.05$)

2.2 ROC分析显示 Ktrans值、Ve、ADC和MVD分别用于预测高级别脑胶质瘤的曲线下面积分别为0.746、0.812、0.684和0.668($P<0.05$)，在统计学上存在显著差异(详见表2)。

2.3 Ktrans 值、Ve、平均弥散系数和微血管密度关联分析 两者之间可能存在一定程度的正向关系，($r=0.583$ 、 0.521 ， $P<0.001$)这些数据是由(Ktrans值、Ve、ADC、MVD)分析而得出。

表1 两组患者脑胶质瘤患者转移速率、Ve、ADC、MVD比较

分级	Ktrans值(/min)	Ve	ADC(10-3mm ² /s)	MVD
低级别(n=32)	0.06±0.03*	0.11±0.02*	1.82±0.77*	42.52±14.10*
高级别(n=44)	0.15±0.03	0.35±0.04	1.14±0.54	68.75±24.63

注：与高级别比较，* $P<0.05$ 。

表2 转移速率、细胞外间隙体积分数、平均弥散系数、微血管密度预测高级别脑胶质瘤的ROC分析

指标	曲线下面积	标准误	P	95%CI	最佳1111.211截断值	敏感度	特异性
Ktrans值	0.746	0.057	0.000	0.630~0.863	0.093	0.784	0.665
Ve	0.812	0.054	0.000	0.710~0.913	0.307	0.645	0.969
ADC	0.682	0.061	0.004	0.560~0.811	1.687	0.521	0.830
MVD	0.668	0.068	0.020	0.542~0.795	59.288	0.598	0.775

3 讨论

颅内肿瘤以胶质瘤为最常见类型。在治疗选择上，需根据患者的病理检查结果和病情严重程度制定适宜方案。低级别脑胶质瘤包含增殖性细胞，即指肿瘤细胞的繁殖能力，亦可理解为肿瘤细胞的分裂活跃程度^[3]。在低级别脑胶质瘤中，增殖性相对较低，这意味着肿瘤细胞的增殖速率较慢^[4]。即使是低级别的脑胶质瘤，其体积的增长也可能对周围组织产生影响^[5]。而体积增长会导致其他组织的淹没，脑胶质瘤是可以通过手术切除的^[6]。高级别脑胶质瘤通常具有低分化程度，呈现出强烈的浸润性生长，扩散范围广泛且速度较快。这些瘤体难以完全切除，因此治疗方案需要根据患者的具体情况做出最佳选择。因此，治疗高级别脑胶质瘤通常需要辅助放疗、化疗等治疗手段，用来控制病情，而且高级别脑胶质瘤的发病率很高。DCE-MRI是一种新型的方法，是由注射对比剂来探讨组织用血运的这种方式来对细胞外组织液的组织，能够去改变质子共振与弛豫，可以很好的反映肿瘤的一些情况，是目前为止临床中常见的诊断方法^[7]。

根据研究得出，在不包括ADC值的情况下，每项指标高于(高级别患者)的低级别脑胶质瘤，由患者病情的恶化(脑胶质瘤的恶性程度增加)会在患者体内不断增加血管细胞，血管密度的也会变大，随着血管的变化反而降低了病变的扩散速度^[8]。患者在下降了新陈代谢肿瘤细胞的能力，原有的位置只能让未成熟的微血管去代替，因为能力改变之后会大量生成微血管，由于是新生成的

还未成长，在缺乏营养的情况下形成畸形的可能性较大，渗透性差，水分子扩散容易受阻，受肿瘤细胞的影响较大，Ktrans值、Ve有较大变化，有了明显升高。高水平的微血管密度(MVD)为肿瘤的生长、营养和转移创造了有利条件。因此，随着肿瘤血管生成变得更加明显，病理状况的严重程度显著增加^[9]。对于低级别脑胶质瘤，可以通过窦状扩张得到血液的大量供应；而对于高级别脑胶质瘤，可以由芽状物或细索状物来对MVD代偿的增加^[10]。经其他人的研究成果指出，脑胶质瘤导致了血脑屏障的破坏。需要注意的是，在高级别脑胶质瘤中，血脑屏障的破坏不容易被观察到，可能会导致DCE-MRI出现假阴性结果。为了解决这一问题，需运用DWI等其他序列进行额外检查，以获取更准确的结果^[11]。在这次研究后将DWI技术与ADC技术相结合，进一步阐述DWI技术与脑胶质瘤形成恶性程度以及MVD的关系密切。病人病情的变化会显著改变细胞的内外布局 and 膜结构，进而影响细胞的含水量和水分子的分布。这些变化通常由细胞膜两侧渗透压不同所引起。肿瘤的急性发作可能导致大量微血管的异常生长^[12]。同时，新生血管细胞的异常程度随着肿瘤细胞和免疫细胞的变化而呈现显著差异。这种差异主要体现在细胞的形态特征和细胞含水量上^[13]。低级别脑胶质瘤患者通常表现出更为显著的细胞损伤迹象，而高级别脑胶质瘤患者的病情更多地受个体情况的影响。患者一旦病情恶化，细胞间隙与细胞密度呈反向关系，细胞的间隙逐渐变小则细胞密度逐渐变大，这种情况会导致水分子的扩散

速度变慢,从而引起ADC(表观扩散系数)的变化,ADC值呈下降趋势^[12]。

此次研究表明,Ktrans值、Ve、ADC和MVD这些指标在高级别脑胶质瘤的诊断中具有较高的敏感度和特异性。这些指标密切相关于对高级别脑胶质瘤进行评估所需的判断^[14]。根据以往的研究表明,发现微血管成熟程度大小与trans值、Ve有关系,经再次分析Ktrans值、Ve能够发现出患者病变恶性程度与MVD之间有相似性,成正相关。并且有不少人用研究来证实了这一观点,MVD与Ktrans值、Ve与患者病变恶性程度的关系密切相联的,对于ADC关系对比MVD则是相反的联系,上述观点与本次研究结果相同。

综上所述,(Ktrans值、Ve、ADC)与脑胶质瘤患者的病变恶性程度和微血管密度(MVD)密切相关。预测性地,在术前采用动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)诊断有助于更精准地评估患者的疾病情况。DCE-MRI诊断可以提供更全面的信息,有助于医生更准确地评估脑胶质瘤的病情,并为术前决策和预后评估提供参考依据。

参考文献

- [1] Tee LM, Kan EY, Cheung JC, et al. Magnetic resonance imaging of the fetal brain[J]. Hong Kong Med J, 2016, 22 (3): 270-278.
- [2] Baba F, Yajid AI, Mohd Nafi SN, et al. Endocan-microvascular Density in Primary Ovarian Carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2022, 23 (3): 929-935.
- [3] de Blank P, Bandopadhyay P, Haas-Kogan D, et al. Management of pediatric low-grade glioma[J]. Curr Opin Pediatr, 2019, 31 (1): 21-27.

- [4] Muller P, Lemcke H, David R. Stem Cell Therapy in Heart Diseases - Cell Types, Mechanisms and Improvement Strategies[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 48 (6): 2607-2655.
- [5] Nicholson JG, Fine HA. Diffuse Glioma Heterogeneity and Its Therapeutic Implications[J]. Cancer Discov, 2021; 11 (3): 575-590.
- [6] 康兆庭, 杨田, 柴军, 等. 基于临床和放射特征的列线图非侵入性预测低级别胶质瘤患者的1p/19q染色体共缺失突变[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21 (01): 18-21.
- [7] Caro-Dominguez P, Yoo SJ, Seed M, et al. Magnetic resonance imaging of cardiovascular thrombi in children[J]. Pediatr Radiol, 2018, 48 (5): 722-731.
- [8] Dekoninck S, Blanpain C. Stem cell dynamics, migration and plasticity during wound healing[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21 (1): 18-24.
- [9] 何业银, 杨维, 何春风, 等. 不典型胶质母细胞瘤1例MRI征象分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21 (2): 186-187.
- [10] Gussyatiner O, Hegi ME. Glioma epigenetics: From subclassification to novel treatment options[J]. Semin Cancer Biol, 2018, 51: 50-58.
- [11] Greenwood HI, Freimanis RI, Carpentier BM, et al. Clinical Breast Magnetic Resonance Imaging: Technique, Indications, and Future Applications[J]. Semin Ultrasound CT MR, 2018, 39 (1): 45-59.
- [12] 刘晓艳. 扩散加权成像和MRS对病毒性脑炎和脑低级别胶质瘤的鉴别诊断分析[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30 (01): 17-18.
- [13] Nair GG, Liu JS, Russ HA, et al. Recapitulating endocrine cell clustering in culture promotes maturation of human stem-cell-derived beta cells[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21 (2): 263-274.
- [14] Wang G, Wang J, Niu C, et al. Neutrophils: New Critical Regulators of Glioma[J]. Front Immunol, 2022, 13: 927233.

(收稿日期: 2023-08-25)

(校对编辑: 孙晓晴)

(上接第14页)

塞,周围高信号的胰液为酒瓶壁。T₂WI和MRCP对这两个征象比较敏感。而分支胰管型更为罕见,且双色征等特征性影像学表现不足,诊断起源于分支胰管的ITPN有相当的难度,需结合病理学及免疫组化确诊。病理大体上,为充填于胰管内的实性、结节状或息肉肉状肿块,几乎无细胞内粘蛋白;微观下肿瘤由不同大小的背靠背管状腺体组成,形成大的筛状结构,周围被纤维化间质包围,部分局部可见乳头形成,部分病例显示了肿瘤结节内的坏死,常表现为粉刺样的模式。免疫组化上,MUC1和MUC6多为阳性表达^[8]。ITPN可伴有浸润性癌,但其预后是相对较好的。手术完整切除和术后定期随访仍然是临床可靠的管理措施。

ITPN的鉴别诊断包括:①胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤(IPMN):多为分泌大量粘液伴有胰管扩张的囊性或囊实性占位^[9],而ITPN无明显粘液分泌、多为实性病灶;免疫组化方面,ITPN多表达MUC1、MUC6,而IPMN多为MUC2、MUC5AC表达阳性^[10]。②胰腺导管内嗜酸细胞乳头状肿瘤(IOPN):同样分泌粘液少,影像难以鉴别,需病理确诊。③腺泡细胞癌:部分可起源于胰管,发病时病灶较大,而且免疫组化也存在差异,腺泡细胞癌持续表达胰酶,如胰蛋白酶、糜蛋白酶和脂肪酶,通常缺乏CK19的表达^[11],而ITPN始终不能表达胰酶。④神经内分泌肿瘤:两者均可表现为实性肿块,但ITPN缺乏神经内分泌分化。⑤胰腺实性假乳头状瘤:胰腺实性假乳头状瘤:年轻女性好发,易出血、坏死囊变,故以囊实性多见,增强扫描呈渐进性向心性强化,表现为囊性部分范围变小而实性部分范围增大的特点,称为“填湖效应”^[12],而ITPN多为密度、信号均匀的实性肿块,少见出血、坏死囊变。

综上所述,分支胰管型ITPN罕见,容易误诊为其它胰腺实性肿瘤,影像学联合病理学及免疫组化有助于诊断及鉴别诊断,即使发病率极低,当病变位于胰管内时,要考虑到ITPN的可能性。

参考文献

- [1] Adsay NV, Kloppel G, Fukushima N, et al. Intraductal neoplasms of the pancreas. In: Bosman, FT, Carneiro, F, Hruban, RH, et al, editors. WHO classification of tumors. Lyon: WHO Press, 2010: 304-313.
- [2] Guan H, Gurda G, Lennon AM, et al. Intraductal tubulopapillary neoplasm of the pancreas on fine needle aspiration: case report with differential diagnosis[J]. Diagn Cytopathol, 2014, 42: 156-160.
- [3] van Huijgevoort N, Del Chiaro M, Wolfgang CL, et al. Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16 (11): 676-689.
- [4] Yoshida Y, Matsubayashi H, Sasaki K, et al. Intraductal tubulopapillary neoplasm of the pancreatic branch duct showing atypical images[J]. J Dig Dis, 2015, 16 (6): 357-361.
- [5] Yamaguchi H, Shimizu M, Ban S, et al. Intraductal tubulopapillary neoplasms of the pancreas distinct from pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms[J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33: 1164-1172.
- [6] Kolby D, Thilen J, Andersson R, et al. Multifocal intraductal tubulopapillary neoplasm of the pancreas with total pancreatectomy: report of a case and review of literature[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8: 9672-9680.
- [7] Motosugi U, Yamaguchi H, Furukawa T, et al. Imaging studies of intraductal tubulopapillary neoplasms of the pancreas: 2-tone duct sign and corkofwinebottle sign as indicators of intraductal tumor growth[J]. J Comput Assist Tomogr, 2012, 36 (6): 710-717.
- [8] 常晓燕, 卢朝辉, 李星奇, 等. 胰腺导管内管状乳头状肿瘤的临床病理学分析[J]. 中华病理学杂志, 2013, 42 (4): 248-251.
- [9] 李超, 曹丽萍. 胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤CT、MRI影像学特征及临床诊治价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20 (11): 115-117.
- [10] Wood LD, Klimstra DS. Pathology and genetics of pancreatic neoplasms with acinar differentiation[J]. Semin Diagn Pathol, 2014, 31: 491-497.
- [11] Basturk O, Adsay V, Askan G, et al. Intraductal tubulopapillary neoplasm of the pancreas: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 33 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2017, 41: 313-325.
- [12] 张广彬, 徐志锋, 张永辉, 等. 胰腺实性假乳头状瘤的MSCT表现[J]. 罕少疾病杂志, 2015, 22 (6): 35-38.

(收稿日期: 2022-12-25)

(校对编辑: 孙晓晴)