

## 论 著

# 乳腺动态增强MRI定量参数 $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 、 $V_e$ 与免疫组化指标MVD、VEGF的相关性

1. 郑州大学附属郑州中心医院放射科 (河南 郑州 450000)

2. 郑州大学附属郑州中心医院介入科 (河南 郑州 450000)

杜丽娟<sup>1</sup> 刘一强<sup>2</sup> 张新明<sup>1</sup>  
陈亚龙<sup>1</sup> 刘亚飞<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 探究乳腺动态增强MRI定量参数容量转移常数 (volumetransfer constant,  $K^{trans}$ )、血管外细胞外间隙容积比 (extravascular extracellular volume fraction,  $V_e$ )、速率常数 (rate constant,  $K_{ep}$ ) 与免疫组化指标血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factors, VEGF)、微血管密度 (microvesseldensity, MVD) 的相关性。**方法** 该探究对象为2015年11月-2017年11月于我院诊断的40例恶性乳腺疾病患者、30例良性乳腺疾病患者以及30例非脂肪型乳腺健康门诊者, 设为恶性组、良性组与对照组; 均采用乳腺动态增强MRI扫描双侧腋窝及乳房, 记录三组 $K^{trans}$ 、 $k_{ep}$ 、 $V_e$ 等MRI定量参数, 免疫组化检测恶性组、良性组乳腺病灶VEGF、MVD, 并进行与MRI定量参数的相关性分析。**结果** 恶性组 $K^{trans}$ 、 $k_{ep}$ 、 $V_e$ 均显著高于良性组与对照组, 且良性组显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 良性组VEGF、MVD均显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ );  $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 、 $V_e$ 与VEGF、MVD均呈正相关 ( $P < 0.05$ )。**结论**  $K^{trans}$ 、 $k_{ep}$ 、 $V_e$ 与VEGF、MVD均呈正相关, 在乳腺疾病的良恶性鉴别诊断中具有重要价值。

**【关键词】** 乳腺动态增强MRI;  $K^{trans}$ ;  
 $K_{ep}$ ;  $V_e$ ; MVD; VEGF

**【中图分类号】** R737.9; R445.2; R446.62

**【文献标识码】** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1672-5131.2018.04.026

通讯作者: 刘一强

## Correlation of Quantitative Parameters $K^{trans}$ , $K_{ep}$ and $V_e$ with Immunohistochemical Markers MVD and VEGF in Dynamic Contrast-Enhanced MRI of Breast

DU Li-juan, LIU Yi-qiang, ZHANG Xin-ming, et al., Department of Radiology, Zhengzhou University Affiliated Zhengzhou Central Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

**[Abstract] Objective** To investigate correlation of quantitative parameters of dynamic contrast-enhanced MRI of the breast volume transfer constant ( $K^{trans}$ ), extravascular extracellular volume fraction ( $V_e$ ), the rate constants ( $K_{ep}$ ) with immunohistochemical markers of vascular endothelial growth factor (VEGF), microvessel density (MVD). **Methods** 40 patients with malignant breast disease, 30 patients with benign breast disease and 30 patients with non-fat breast health clinic diagnosed in our hospital from November 2015 to November 2017 were classified as malignant group, benign group and control group. Patients were screened by dynamic mammary gland MRI for bilateral armpits and breasts. MRI quantitative parameters such as  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$  and  $V_e$  were recorded. Immunohistochemistry was used to detect VEGF and MVD of breast lesions in the malignant group and benign group, and the correlation between MRI and quantitative parameters was analyzed. **Results**  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$  and  $V_e$  in malignant group were significantly higher than those in benign group and control group, and were significantly higher in benign group than in control group ( $P < 0.05$ ). The VEGF and MVD in the benign group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ).  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$  and  $V_e$  were positively correlated with VEGF and MVD ( $P < 0.05$ ). **Conclusion**  $K^{trans}$ ,  $K_{ep}$  and  $V_e$  are positively correlated with VEGF and MVD, and have important value in differential diagnosis of benign and malignant breast diseases.

**[Key words]** Dynamic Contrast-enhanced MRI of Breast;  $K^{trans}$ ;  $K_{ep}$ ;  $V_e$ ; MVD; VEGF; Correlation

乳腺疾病是女性疾病中最常见的类型之一, 在世界范围近年来其发病率均表现出上升趋势。尤其是随着经济的发展, 逐渐加快生活节奏以及环境等因素的影响, 乳腺癌的检出率也逐年上升<sup>[1]</sup>。乳腺癌是最常见的女性恶性肿瘤疾病, 大多数国家和地区其均居女性恶性肿瘤第一位。目前乳腺疾病的良恶性常借助乳腺动态增强MRI定量进行诊断, 其以肿瘤新生血管的产生为基础, 通过判断其血流动力学变化进行病变性质的辨别<sup>[2]</sup>。恶性肿瘤具有丰富的新生血管, 微血管密度较正常乳腺增大, 增加了对大分子对比剂的通透性, 可造成异于乳腺良性病变时间及信号强度变化, 对鉴别诊断乳腺病变方面具有重要意义。生物学研究表明乳腺癌的发生、发展以及转归过程均与肿瘤的血管生成具有紧密的联系, 其中MVD主要反映肿瘤的血管化程度, VEGF水平是新生血管的功能状态重要指标, 两者均为阴性肿瘤血管生成的重要因素<sup>[3]</sup>。对于乳腺癌, 早期诊断并采取积极治疗对癌细胞的控制具有重要意义。在影像学上, 现阶段已证实乳腺动态增强MRI定量分析可用于评价肿瘤的血管生成情况, 但将相关参数与MVD、VEGF进行联合研究的报道尚不多见<sup>[4]</sup>。因此该研究探究乳腺动态增强MRI定量参数 $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 、 $V_e$ 与免疫组化指标MVD、VEGF的相关性, 为乳腺癌的早期良恶性判断提供生物学依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 该探究对象为2015年11月~2017年11月于我院诊断的40例恶性乳腺疾病患者、30例良性乳腺疾病患者以及30例非脂肪型乳腺健康门诊者,设为恶性组、良性组与对照组。恶性组年龄最低27岁,最高55岁,平均(45.04±4.34)岁;疾病类型:25例浸润性导管癌;5例粘液腺癌;5例浸润性小叶癌;3例髓样癌;2例导管内癌伴间质浸润;良性组年龄最低24岁,最高54岁,平均(44.56±4.56)岁;疾病类型:14例乳腺纤维腺瘤;7例纤维腺病;5例小叶增生伴导管囊状扩张;3例乳腺炎性肿块;1例导管内乳头状瘤;对照组最低25岁,最高53岁,平均(44.87±4.48)岁;纳入标准:均于影像诊断后7d内手术病理确诊;无手术、化学治疗、放射治疗、激素治疗及靶向治疗史;图像清晰,无明显运动及呼吸伪影;对照组为年龄配对的非脂肪型乳腺健康门诊者;排除标准:合并严重心肺等内科疾病;哺乳期或怀孕期妇女;比较三组年龄资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有比较意义。

**1.2 方法** 采用3.0 T磁共振扫描仪(西门子3.0skyra)以及专用八通道双侧乳房相控线圈。嘱咐患者取俯卧位,自然悬垂双侧乳房使之垂于线圈内,先进头部,扫描范围包含双侧腋窝、双侧乳腺组织。横轴位T2WI:TR、TE、TI分别为4060ms、70ms、230ms,层厚、层间距分别为3.0mm、1.5mm,矩阵:358×448,FOV:340mm×340mm;横轴位DWI:TR、TE分别为5700ms、66ms,b值取0s/mm<sup>2</sup>与800s/mm<sup>2</sup>。T1多翻转角:

参数:TR、TE分别为5.64ms、2.46ms,矩阵:196×320,FOV:333mm×380mm,层厚2.5mm,层间距0.5mm,翻转角度5、10、12、15°。T1动态增强序列:翻转角12°,其余参照T1的翻转角。扫描采用时间分辨随机轨道成像(TWIST)技术,注射磁共振钆双胺对比剂(GE,美国),注射剂量为0.1mmol/kg,速率2.5ml/s,完成后按相同速率注射15ml生理盐水。均进行无间歇扫描,每位待检者扫描时相共70次,除第1时相17.3s,其余单时相扫描时间均为4.58s,总时间5min 33s。所有图像录入Omni-Kinetics软件(GE,美国),由我科室两名资深影像医师阅片,记录三组K<sup>trans</sup>、K<sub>ep</sub>、V<sub>e</sub>等MRI定量参数,K<sup>trans</sup>:血管内对比剂扩散到血管外的速率,单位为min;K<sub>ep</sub>:对比剂在组织间重新回到血管内的速率,单位为min;V<sub>e</sub>:血管外细胞外间隙除以整个体素的容积;三者关系为K<sup>trans</sup>=V<sub>e</sub>·K<sub>ep</sub>。

手术病理检查留取恶性组与良性组乳腺病灶标本,标本常规脱蜡水化,进行两次5minPBS液浸泡,随后进行柠檬酸抗原修复、滴加3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、BS液再浸泡等常规免疫组化染色步骤,参照Zhao L Y等<sup>[5]</sup>操作方法。MVD计数:光镜(100倍)下选择3个微血管密度热区,随后400倍光镜进行热区抗CD105染成棕黄色的血管计数,计算3个视野的平均值即为MVD;VEGF计数:光镜(100倍)下选择3个微血管密度热区,随后400倍光镜记录阳性、阴性数目,<5%为“-”性,记0;6%~25%为“+”,记1;26%~50%为“2+”,记2;≥51%为“3+”,记3。

**1.3 统计学分析** 采用SPSS20.00统计软件,计数资料采

用百分率(%)的形式表示,行 $\chi^2$ 检验,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用t检验,三组比较采用F检验,相关性分析采用Pearson相关分析法,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三组乳腺动态增强MRI定量参数比较** 恶性组K<sup>trans</sup>、K<sub>ep</sub>、V<sub>e</sub>均显著高于良性组与对照组,且良性组显著高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1,图1-6,图7-11。

**2.2 良性组与恶性组VEGF、MVD比较** 良性组VEGF、MVD均显著高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2,图1-6,图7-11。

**2.3 乳腺动态增强MRI定量参数与MVD、VEGF的相关性** K<sup>trans</sup>、K<sub>ep</sub>、V<sub>e</sub>与VEGF、MVD均呈正相关( $P < 0.05$ ),见表3。

## 3 讨论

乳腺癌属于血管依赖性肿瘤,其肿瘤的生长、转移以及预后均与肿瘤血管生长程度联系紧密,因此腺癌微血管可作为肿瘤的生物学特性监测评估以及癌细胞转移及肿瘤预后的重要指标。最初发生肿瘤时无血管生成,肿瘤细胞营养来源于扩散的组织间隙营养物质,随着肿瘤的生长才有肿瘤血管生成<sup>[6]</sup>。肿瘤微血管可通过瘤细胞分泌的VEGF诱导肿瘤生成微血管;也可通过宿主血管的肿瘤化。在恶性肿瘤血管的生成及发展过程中受到多种细胞因子的调节与调控。肿瘤血管数目多,微循环血流速增加、容量增大<sup>[7]</sup>;新生血管具有杂乱结构、分布不均匀,多为单层内皮

表1 三组乳腺动态增强MRI定量参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	$K^{trans}$ (min)	$K_{ep}$ (min)	$V_e$
恶性组	40	0.17 ± 0.04	1.21 ± 0.12	0.14 ± 0.05
良性组	30	0.05 ± 0.01*	0.61 ± 0.09*	0.08 ± 0.02*
对照组	30	0.02 ± 0.01*#	0.45 ± 0.05*#	0.04 ± 0.01*#
F	/	320.65	640.57	76.91
P	/	0.000	0.000	0.000

注: 与恶性组比较\* $P < 0.05$ , 与良性组比较# $P < 0.05$

表2 良性组与恶性组VEGF、MVD比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	VEGF	MVD (n/400HP)
恶性组	40	1.56 ± 0.23	68.23 ± 12.12
良性组	30	0.86 ± 0.12	37.23 ± 7.23
t	/	15.174	12.363
P	/	0.000	0.000

表3 乳腺动态增强MRI定量参数与MVD、VEGF的相关性

项目	相关性	MVD	VEGF
$K^{trans}$	r	0.609	0.654
	P	0.011	0.007
$K_{ep}$	r	0.732	0.756
	P	0.000	0.000
$V_e$	r	0.703	0.665
	P	0.000	0.005

且不完整, 裂隙性血管网因缺乏舒缩功能导致渗透性增高<sup>[8]</sup>。以上因素导致的肿瘤微循环在时间、空间的不均衡性成为乳腺动态增强MRI能够量化分析的生物学基础。

该探究结果显示恶性组 $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 、 $V_e$ 均显著高于良性组与对照组, 且良性组显著高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 与国外Ryu J K等<sup>[9]</sup>研究结果一致。而这与乳腺疾病的病理生理基础联系密切。乳腺癌患者其肿瘤细胞生长较为旺盛, 产生大量的新生血管, 动静脉瘘、血管结构紊乱等引起血管管径变粗, 表现为不完整内皮, 血管壁变薄且较脆, 基底膜减少等造成血管壁通透性逐渐升高<sup>[10]</sup>, 对比剂交换速度变快, 剂量增多因此出现计量血管内对比剂扩散到血管外的速率的 $K^{trans}$ 明显高于其他人群, 由于 $K^{trans} = V_e \cdot K_{ep}$ 的关系表

现出 $K_{ep}$ 、 $V_e$ 相应的变化<sup>[11]</sup>。正常乳腺与良性病变缺少通透性较高的血管, 血流速度相对平稳, 对比剂填充缓慢且均匀, 各MRI定量参数差异具有统计学意义<sup>[12]</sup>。

生成肿瘤新生血管依赖于血管活性物质的高表达, 通过对血管内皮细胞的刺激达到诱导生成新生血管的目的, 其中VEGF具有最高的特异性, 是调控因子最高效的一种<sup>[13]</sup>。因此, 生成新生血管病理水平不仅表现为VEGF蛋白的高表达也表现了微血管密度的上升, MVD、VEGF是反映肿瘤血管生成以及通透性的最重指标<sup>[14]</sup>。而在肿瘤学研究中, 多种恶性肿瘤均表现为VEGF的高表达, 钱建华等<sup>[15]</sup>发现胃癌患者病灶VEGF含量显著高于其他胃器质性病变病灶以及正常胃组织。本探究良性组VEGF、MVD均显著高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 与等研究结果一

致。相关性分析结果显示 $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 、 $V_e$ 与VEGF、MVD均呈正相关( $P < 0.05$ ), 也与等研究结果一致。

综上所述,  $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 、 $V_e$ 与VEGF、MVD均呈正相关, 在乳腺疾病的良恶性鉴别诊断中具有重要价值。

## 参考文献

- [1] 陈万青, 郑荣寿. 中国女性乳腺癌发病死亡和生存状况[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(13): 668-674.
- [2] 张亚平, 董光, 聂家秋, 等. MRI对动态增强时间-信号曲线呈平台型乳腺纤维腺瘤及乳腺癌的鉴别诊断[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(2): 177-180.
- [3] 李晓琴, 贾琳, 王红, 等. 磁共振动态增强技术对化疗治疗肿瘤疗效评价的研究[J]. 实用放射学杂志, 2016, 32(7): 1119-1122.
- [4] Oto A, Yang C, Kayhan A, et al. Diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer: correlation of quantitative MR parameters with Gleason score and tumor angiogenesis[J]. American Journal of Roentgenology, 2011, 197(6): 1382-1390.
- [5] Zhao L Y, Zhou C W, Zhang R Z, et al. Correlation of quantitative parameters of dynamic contrast-enhanced MRI with subtypes of breast carcinoma[J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2013, 29(7): 1126-1130.
- [6] 胡海峰, 王影, 刘莹, 等. 动态磁共振成像定量参数同病理结果在诊断良性乳腺病变中的对比分析[J]. 中国医疗设备, 2017, 32(7): 64-67.
- [7] 史红媛, 田迎, 罗松, 等. 动态增强MRI、扩散加权成像及光学成像联合监测抗血管生成治疗后肿瘤反应的动物实验研究[J]. 中华放射学杂志, 2012, 46(3): 269-274.
- [8] Koo H R, Cho N, Song I C, et al. Correlation of perfusion parameters on dynamic contrast-enhanced MRI with prognostic factors and subtypes of breast cancers[J]. Journal of Magnetic Resonance Imaging Jmri, 2012,

36 (1): 145.

[9] Ryu J K, Rhee S J, Song J Y, et al. Characteristics of quantitative perfusion parameters on dynamic contrast-enhanced MRI in mammographically occult breast cancer[J]. Journal of Applied Clinical Medical Physics, 2016, 17 (5): 377.

[10] 李琳, 王凯, 孙夕林, 等. DCE-MRI参数与肿瘤新生血管的相关性的研究[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16 (14): 2687-2691.

[11] 孟欣, 任瑞美. 动态增强磁共振与乳腺癌分子亚型血管生成的相关性

研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23 (12): 806-811.

[12] Li L, Wang K, Sun X, et al. Parameters of Dynamic Contrast-Enhanced MRI as Imaging Markers for Angiogenesis and Proliferation in Human Breast Cancer[J]. Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental & Clinical Research, 2015, 21 (2): 376-382.

[13] 陈星, 赵丽萍, 王红, 等. DCE-MRI评价中药康莱特抑制人结肠癌裸鼠皮下移植瘤血管生成的研究[J]. 中国

CT和MRI杂志, 2016, 14 (9): 1-4.

[14] 史学莲, 时高峰, 王小玲, 等. DCE-MRI定量参数Ktrans值评估抗血管生成药物治疗裸鼠胃癌原位移植瘤的疗效[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33 (6): 843-847.

[15] 赵建春, 雷忠东, 张慎忠, 等. DWI结合动态增强MRI对乳腺肿瘤的诊断价值[J]. 海南医学, 2017, 28 (5): 780-783.

(本文图片见封二)

(本文编辑: 刘龙平)

【收稿日期】2017-11-10

(上接第 59 页)

胸部CT平扫能够更为清晰地显示病灶部位、范围及内部结构。

动态X线显示, 重症HFMD患儿的胸部X表现与其病情严重程度密切相关。肺部病变较早出现, 病变进展期常在发病1~2周, 重型病例可伴随肺水肿, 肺部病变常变化迅速, 可出现反复, 提示预后较差。病变吸收快慢与病变性质、分布范围及病情严重程度有紧密联系。局部病变常可快速吸收, 病变分布广泛者则吸收缓慢, 其胸部X线变化可提示病情变化及治疗转归。由此可见, 在症状彻底消失前, 行胸片或CT复查以获取动态影像学信息是很有必要的。

HFMD患儿出现片状阴影时, 需注意与如下病变相区别: (1) 急性呼吸窘迫综合征(ARDS), 是由感染、创伤等引起的肺泡毛细血管损伤, 为严重急性肺水肿, 主要表现为呼吸急促及窘迫, 特征为进行性低氧血症, 胸部X线以弥漫性肺泡浸润为基本表现, 即X线表现与症状表现不一致, 即轻度症状时, 肺泡便已出现阴影, X线表现恢复较症状缓解要慢。(2) 肺间质性病变, 病变多见于肺外

部、中下, 短期内无显著改变。(3) 心源性肺水肿, 既往存在心脏疾病史, 胸部X线示心影改变。(4) 细菌性肺炎, 胸部X线显示肺叶、段实变影, 为局限病灶, 通常不进展为肺弥漫性阴影, 给予有效抗炎, 病灶在2周内可完全吸收。(5) 过敏性肺炎, 其片状阴影沿着支气管分布, 呈低密度, 采用激素治疗, 经X线观察, 病灶可迅速吸收。(6) 人禽流感肺炎: 早期肺实质内显示些许片状高密度阴影, 短期内快速扩散形成弥漫性阴影, 并可进展至肺体积减小与肺纤维化<sup>[11]</sup>。

综上所述, 儿童HFMD胸部X线及CT表现有一定特征, 短期内通过胸部影像学复查以获取动态影像学信息是评估患儿病情的重要手段, 可为临床制定并调整治疗方案提供依据, 对改善患儿预后具有重要意义。

### 参考文献

[1] 卢秀兰, 吴琼, 肖政辉, 等. 连续性血液滤过治疗重症手足口病心肺衰竭患儿的临床研究[J]. 中国小儿急救医学, 2015, 22 (3): 145-149.

[2] 罗垲炜, 高立冬, 胡世雄, 等. 湖南省2008-2013年手足口病流行特征的聚类分析[J]. 公共卫生与预防医

学, 2015, 26 (1): 16-19.

[3] 李丽娜, 李启明, 邱燕芳, 等. 婴幼儿重症手足口病影像学临床进展与转归研究[J]. 黑龙江医学, 2016, 40 (4): 355-357.

[4] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010版)[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2012, 19 (19): 9-11.

[5] 李华河, 魏玉. 脑苷肌肽辅助治疗重症手足口病的临床疗效观察[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14 (9): 604-607.

[6] 顾亮, 陈慧超. 喜炎平联合常规治疗小儿手足口病疗效观察[J]. 中国药师, 2014, 17 (6): 1010-1012.

[7] 李伶芝. 重症手足口病并发神经源性肺水肿的机制[J]. 国际儿科学杂志, 2015, 42 (1): 55-58.

[8] 冯慧芬, 段广才, 朱光. 重症手足口病患者血清炎性细胞因子动态变化与神经源性肺水肿的关系[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30 (6): 453-455.

[9] Fan J H, Zhi-Yue X U, Long C X, et al. Risk Factors Associated with Death of Childhood Severe Hand-Foot-and-Mouth Disease with Neurogenic Pulmonary Edema[J]. Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2011, 26 (18): 1407-1409.

[10] 王立侠. 小儿重症手足口胸部X线表现特征分析[J]. 影像技术, 2015, 27 (1): 45-47.

[11] 宋留存, 李富建, 秦雪青. CT诊断胸部弥漫性疾病的临床应用意义评析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2017, 15 (6): 63-65.

(本文编辑: 刘龙平)

【收稿日期】2017-10-12