

磁共振灌注成像在女性盆腔中的应用

李娜 综述 李红 审核

【中图分类号】R814.46 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2011)12-1332-03

磁共振灌注成像(MR perfusion weighted imaging, MR-PWI)是通过水分子微量运动特殊敏感的成像序列或对比剂在组织中的早期分布特点来了解组织血管化程度、局部正常或异常组织的血流灌注情况、毛细血管通透性等生理信息,从而评价局部组织的活力与功能。MR-PWI 依原理不同主要分为两种:一是通过注射对比剂来研究器官、组织和病灶的微血管灌注情况;另一种是使用一些对水分子微量运动特殊敏感的成像序列来观察微循环的灌注情况^[1]。目前,MR-PWI 已应用于脑、肺、心脏、肝脏、肾及肾上腺等脏器,因其具有无放射线、分辨率高等优点使其展示出广阔的应用前景。本文结合相关文献,重点介绍 MR-PWI 在女性盆腔中的应用现状及研究前景。

MR 灌注成像的生物学基础

血管的生长在恶性肿瘤的生长代谢中是一个关键性的复杂过程,1~2 mm 以上的肿瘤必须有血管支持^[2]。微血管密度(microvessel density, MVD)一直被认为是衡量肿瘤血管生成的金标准,它不仅可作为肿瘤预后的独立评判因素,而且是评价肿瘤恶性程度和转移能力的相关指标^[3]。恶性肿瘤的生长、浸润和转移均依赖于血管生成,新生成的肿瘤微血管无论从形态上还是功能上都不成熟。在形态上主要表现为血管内径粗细不均,血管的延伸及弯曲混乱、广泛吻合的血管网、血管池及血管湖,血管壁缺乏肌层和基底膜,内皮细胞间间隙较大。这些形态学特点导致其在功能上表现为血管通透性增加,前毛细血管不能正常调节毛细血管直径及血流量。因此,肿瘤新生血管可引起血管容积、血流灌注及毛细血管通透性的变化,而 MR 灌注成像作为一种非侵入式间接评价血管生成及活性的方法,可在活体组织中进行,其反映人体组织的生物学状态更接近于人体组织真实的生物学状态。

MR 灌注成像原理

MR-PWI 是用来反映组织的微血管分布及血流灌注情况的一类磁共振检查技术,是一种无创性评价病变部位血流灌注情况的新技术,可以提供血液动力学方面的信息,近年来受到了广泛的重视。根据成像原理可将其分为三种类型,即对比剂首过灌注成像、动脉血质子自旋标记及血氧水平依赖对比增强技术。目前最常用的是对比剂首过(first-pass)灌注成像。

1. 对比剂首过灌注成像

对比剂首过灌注成像又称磁敏感性对比剂动态首过团注示踪磁共振成像(dynamic first-pass bolus tracking of susceptibility contrast agent magnetic resonance imaging)^[4],是经静脉团注对比剂后,当对比剂首次通过受检组织时,采用快速扫描序列

成像,获得一系列动态图像的检查方法,是目前最常用的灌注成像方法。其基本原理是,当顺磁性对比剂进入毛细血管床时,组织血管腔内的磁敏感性增加,引起局部磁场的变化,进而引起邻近氢质子共振频率的改变,后者引起质子自旋失相,导致 T₁ 或 T₂ 或 T₂* 的值缩短,反映在磁共振影像上则是在 T₁ WI 上信号强度增加,而在 T₂ 或 T₂* WI 上信号强度降低。对比剂首过期间,主要存在于血管内,血管外极少,血管内外浓度梯度最大,信号的变化受弥散因素的影响很小,故能反映组织血液灌注的情况,间接反映组织的微血管分布情况。

本法涉及两个关键性的技术问题,一个是扫描序列,由于要求高时间分辨率,所以必须采用快速扫描序列。常用的扫描序列有:T₁ 加权脉冲序列,T₂ 加权脉冲序列以及 T₂* 加权脉冲序列等。另一个问题是对比剂团注,只有保证对比剂团注,才能确保其在最短的时间内首次通过受检组织,此时对比剂在血管内、外的浓度梯度最大,由含对比剂的血液逐渐替代无对比剂的血液而引起的局部信号强度的变化与组织灌注的相关性才能更好。一般要求注射速度为 3~5 ml/s,4~5 s 内注射完毕,所以选择好的静脉入路,使用自动高压注射器,以保证相同的注射速度。通常在静脉团注对比剂的同时对选定层面连续多次扫描,测量示踪剂经过血管时的信号变化从而得到强度-时间曲线(signal intensity-time curve, SI-T 曲线),获得不同的血液动力学指标(即灌注参数,如血流量(blood flow, BF)、血容量(blood volume, BV)以及微血管的表面通透性(permeability surface, PS)等)。通过分析灌注参数^[5]可以较为特异地评价组织器官的灌注状态,从而得知组织的微循环血流信息,即病变部位的血管化情况。

2. 动脉血质子自旋标记

动脉自旋标记法(arterial spin labeling, ASL)是指利用选择性的反转脉冲标记供血动脉中的水质子,当标记的水质子流到毛细血管床和细小静脉水平与组织中的水质子进行交换,引起组织 T₁ 值或磁化率的变化,这种变化反映了组织局部的血流量(即灌注情况)。ASL 将血液中的水分子作为一种内在的弥散标记物,是一种完全无创的、不需注射对比剂的新的灌注成像方法,具有无创性、可重复性高及组织对比度较好的优点。ASL 技术根据标记方式不同分为连续式(continuous arterial spin labeling, CASL)和脉冲式(pulsed arterial spin labeling, PASL)两大类^[6]。目前 ASL 已初步应用于脑、肾、肺及心脏等组织器官的灌注成像研究,乳房、子宫以及卵巢的应用也有报道^[6];而且其在药理学研究中的应用也已开展起来。

3. 血氧水平依赖对比增强技术

血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)对比增强技术是以脱氧血红蛋白的磁敏感性为基础的磁共振成像技术。其基本原理是:脱氧血红蛋白含顺磁性铁,氧合血红蛋白含反磁性铁,当血液中氧合血红蛋白减少脱氧血红蛋白增加

作者单位:443001 湖北,三峡大学仁和医院放射科
作者简介:李娜(1985-),女,山东枣庄人,硕士,主要从事 MR 影像诊断工作。
通讯作者:李红, E-mail: lihong0717623@sina.com

时,会导致血液中质子自旋失相,进而引起 T_1 或 T_2^* 时间缩短,在 T_1 WI 或 T_2^* WI 表现为信号下降,反之则增多。特别是对大脑皮质某区域进行刺激,分别得到刺激前后信号,通过减影方法得到信号强度变化的灌注图象。这种 MR 灌注成像方法主要用于大脑的功能区定位。

MR 灌注技术在盆腔肿瘤的临床应用

1. 反映肿瘤血管生成情况

目前定量分析肿瘤血管生成的金标准是测定肿瘤微血管密度(microvessel density, MVD)。由于 MVD 测定技术是一项有创性的检查,检查的正确性依赖于组织取材部位的准确,且无法对肿瘤血管生成活性进行功能评价,缺乏术前治疗的指导意义,就临床应用而言不是理想的检验手段。MR-PWI 由于可以通过测定各种灌注参数反映组织血流灌注情况,对活体内肿瘤组织的微血管生成情况进行判断,所以在检测肿瘤血管生成方面具有很大潜力,临床上最初多用于判断肿瘤的良恶性。大量的临床研究表明,恶性肿瘤较良性肿瘤具有更高层次的强化,与 MVD 具有相关性。肿瘤的生长、转移与血管生成密不可分。Obermair^[7]认为当实体肿瘤生长超过 $1\sim 2\text{ mm}^3$ 时,即需要新生血管来维持生长。BF、BV 以及 PS 等灌注参数可反映组织血管特征,BF 和 BV 反映肿瘤组织新生血管的数量,PS 值可评价微血管表面通透性的高低。一般认为肿瘤组织的血供明显高于正常组织,且新生肿瘤血管大多不成熟,基底膜多不完整。

2. 观察肿瘤对治疗的反应

要想实现对肿瘤进行准确疗效评价,不仅要求对肿瘤可视的表观特征进行监测,而且更需要深入到肿瘤的微循环及代谢情况进行探究。MRI 灌注技术可用来评价肿瘤对治疗的反应,特别是可以显示组织治疗前后血流动力学的改变。目前,以肿瘤血管为治疗靶点的新的抗癌疗法在药物疗效及剂量耐受性方面正进行相关研究。Padhani^[8]对抗癌药一期临床试验研究显示,为达到最大治疗效能而采用最大耐受剂量是不合理的。MR-PWI 可以作为监测抗癌药物生物活性的指示剂,来确定治疗的有效剂量;同时可以通过观察肿瘤微循环灌注的变化来预测治疗效能。Morgan^[9]和 Galbraith 等^[10]研究表明抗肿瘤药物治疗只针对处于增殖期含有大量未成熟血管的肿瘤,因此,MR-PWI 还可以用来决定最佳给药时期。现在正处于临床前期研发阶段的靶对比剂,可以发现更微小的肿瘤病灶,能更为直观、精确地反映肿瘤微血管状况及评价抗血管生成治疗效果,实现肿瘤成像与抗血管生成治疗相结合^[11]。

3. 预测肿瘤对放疗的敏感性

放疗在肿瘤治疗中扮演着重要的角色,其中肿瘤细胞的含氧程度在很大程度上影响着肿瘤对放疗的敏感程度^[12];但其决定因素是肿瘤组织对辐射的敏感性。肿瘤组织内微血管密度也被认为是起重要作用的因素之一。杀死乏氧细胞所需的放射量是富氧细胞的 $2\sim 3$ 倍。如果能够早期、及时预测肿瘤的含氧程度,对于指导治疗有很大意义。MR-PWI 可以通过检测组织血流灌注情况,间接反应组织的含氧量,从而预测肿瘤对放疗的敏感性。

4. 估计肿瘤的预后

MR-PWI 不仅在肿瘤的定性诊断中起着重要作用,还可以间接预测肿瘤的预后,有潜在指导临床治疗的价值。最近研究表明 MR-PWI 对鉴别肿瘤复发灶与放疗后纤维化有帮助,准确率为 $82\%\sim 83\%$ ^[13]。此外,MRI 随访观察对两者的鉴别也有帮助,后者在很长时间内保持不变或缩小。

MR 灌注技术在子宫肌层及内膜疾病的研究现状及前景

1. 正常月经周期子宫肌层的 MR-PWI 表现

现研究表明 MR-PWI 能够评估月经周期中子宫肌层血管生成的生理变化^[7]。以往应用侵入性方法对妇科疾病患者进行单次测量,近年来有些学者采用彩色多普勒超声提供内膜及交界区的血流信息,但这些技术都缺乏敏感性。Thomassin Naggara 等^[14]研究表明在育龄期妇女,子宫肌内层的 BF、PS 值较子宫肌外层高,血液容积分数(blood volume fraction, Vb)和容积分数(interstitial volume fraction)则下降,延迟时间(lag time)呈现延长;子宫肌内层在月经周期中的微循环变化为排卵前达到顶峰,排卵后 4d BF 和 Vb 降到最低点。Hoad 等^[15]对正常月经周期子宫及肌层的 MR 研究表明,在滤泡期和排卵前期, T_2 加权子宫内层信号、子宫肌层灌注及二者的 T_2/T_1 的比值显著升高,而排卵前期和滤泡期,内膜 T_2 信号明显降低。可见,MR-PWI 是一种能够测量子宫肌层微循环变化的无创性影像学技术,有助于识别子宫肌层的生理功能和生理周期,并在辅助生殖治疗方面有一定的应用潜能。

2. PWI 在子宫内膜癌术前分期的研究现状

由于子宫内膜存在螺旋动脉这一特征性血供结构,血管通透性改变可对其增强效果产生明显影响。内膜恶性肿瘤时丰富的血供是灌注研究的良好物质基础;尤其在绝经后的妇女,结合带常显示不清,且子宫萎缩导致肌层变薄,增加了 T_2 WI 评估肌层受侵的难度,MR-PWI 可作为子宫内膜癌术前判断肌层浸润程度的有效途径^[16]。Nasi^[17]和 Sala 等^[18]的研究表明 PWI 在对内膜癌肌层侵犯程度的准确定位上敏感性和特异性明显高于 T_2 WI,尤其是结合带的侵犯。由于对有深肌层或宫颈浸润的患者,需要进行更彻底的子宫切除术和淋巴结清扫术,而对于无危险因素 I 期,目前越来越多的研究主张不必进行淋巴结清扫术^[19,20]。因此,内膜癌术前诊断及临床分期直接关系到治疗方案的制定、手术实施的范围及预后。

3. PWI 在子宫内膜的研究现状及发展前景

Goswamy 等首次提出子宫血流灌注降低在不孕症中的意义。子宫内膜血流供应主要来自于子宫基底膜动脉和螺旋动脉,Ernest 等^[21]通过比较自然周期与刺激周期中子宫动脉和内膜各种血流参数发现,子宫动脉血流参数并不能很好地评价内膜血供。有研究提出内膜和内膜下血流能真正反映内膜血流灌注,可作为评估子宫内膜容受性的指标。螺旋动脉细小、迂曲,血流速度低,彩色多普勒检测受到限制,且不能定量反应内膜的微血管密度,研究受到一定的局限。而 MR-PWI 能够评估子宫肌层及内膜血管生成的生理变化,可以作为测量子宫肌层及内膜下微循环变化的无创性影像学技术,因此,在辅助生殖治疗方面 MR-PWI 有很大的应用潜能。

综上所述,MR-PWI 作为反应活体组织微循环血流灌注的无创影像学技术,在脑、肺、心脏、肝脏、肾及肾上腺等脏器中的应用价值已被公认,在女性盆腔肿瘤中也得到主泛应用,但要

妇科其它疾病诊断中的应用尚处于探讨研究阶段。灌注成像技术受多种因素的影响,未来PWI的研究将集中于在妇科盆腔肿瘤的早期诊断及对治疗反应的评价、子宫内膜及内膜下微循环状态与胚胎着床内膜微环境的相关性、规范的灌注参数的测量。随着技术的进一步改善,MR-PWI将在女性盆腔中有更广泛的临床应用前景。

参考文献:

- [1] Muller TB, Haraldse O, Jones TB, et al. Combined perfusion and diffusion-weighted MRI in a rat model of reversible middle cerebral artery occlusion[J]. *Stroke*, 1998, 29(3): 451-458.
- [2] Folkman J. New Perspectives in clinical oncology from angiogenesis research[J]. *Eur J Cancer*, 1996, 32A(14): 2534-2539.
- [3] Knopp NW, Weiss E, Sinn HP, et al. Pathophysiologic basis of contrast enhancement in breast tumor[J]. *J Magn Reson Imaging*, 1999, 10(3): 260-266.
- [4] Muller TB, Haraldseth O, Sebastiani G, et al. Perfusion and diffusion-weighted MR imaging for in vivo evaluation of treatment with U74389G in a rat stroke model[J]. *Stroke*, 1995, 26(3): 451-458.
- [5] Rempp KA, Brix G, Wenz F, et al. Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging[J]. *Radiology*, 1994, 193(3): 637-641.
- [6] Golay X, Hendrikse J, Lim T, et al. Perfusion imaging using arterial spin labeling[J]. *Top Magn Reson Imaging*, 2004, 15(1): 10-27.
- [7] Obermair A, Kucera E, Mayerhofer K, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in human breast cancer: correlation with disease-free survival[J]. *Int J Cancer*, 1997, 74(4): 455-458.
- [8] Padhani AR, Leach MO. Antivascular cancer treatments: functional assessments by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. *Abdom Imaging*, 2005, 30(3): 324-341.
- [9] Morgan B, Thomas AL, Dreves J, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a biomarker for the pharmacological response of PTK787/ZK 222584, an inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, in patients with advanced colorectal cancer and liver metastases: results from two phase I studies[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(21): 3955-3964.
- [10] Galbraith SM, Maxwell RJ, Lodge MA, et al. Combretastatin A4 phosphate has tumor antivascular activity in rat and man as demonstrated by dynamic magnetic resonance imaging[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(15): 2831-2842.
- [11] 赵登玲, 邓钢. CT及MR评价肿瘤血管生成的研究进展[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2007, 26(5): 393-396.
- [12] Lyng H, Sundfør K, Tropé C, et al. Disease control of uterine cervical cancer: relationship to tumor oxygen tension, vascular density, cell density, and frequency of mitosis and apoptosis measured before treatment and during radiotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(3): 1104-1112.
- [13] Egeland TA, Simonsen TG, Gaustad GV, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of tumors: preclinical validation of parametric images[J]. *Radiat Res*, 2009, 172(3): 339-347.
- [14] Thomassin-Naggara I, Balvay D, Cuenod CA, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging to assess physiologic variations of myometrial perfusion[J]. *Eur Radiol*, 2010, 20(4): 984-994.
- [15] Hoad CL, Fulford J, Raine-fenning NJ, et al. In vivo perfusion, T₁ and T₂ measurements in the female pelvis during the normal menstrual cycle: a feasibility study[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2006, 24(6): 1350-1356.
- [16] Mayr NA, Hawighorst H, Yuh WT, et al. MR microcirculation assessment in cervical cancer: correlations with histomorphological tumor markers and clinical outcome[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 10(3): 267-276.
- [17] Nasi F, Focchi F, Pecchi A, et al. MRI evaluation of myometrial invasion by endometrial carcinoma. Comparison between fast-spin-echo T₂W and coronal-FMPSGGR gadolinium-dota-enhanced sequences[J]. *Radiol Med*, 2005, 110(3): 199-210.
- [18] Sala E, Crawford R, Senior E, et al. Added value of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting advanced stage disease in patients with endometrial carcinoma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(1): 141-146.
- [19] Zuurendonk LD, Smit RA, Mol BW, et al. Routine pelvic lymphadenectomy in apparently early stage endometrial cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32(4): 450-454.
- [20] 纪瑞云, 高楠, 李扬, 等. 116例早期子宫内膜癌临床分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2009, 36(16): 917-919.
- [21] Ernest HY, Ng MD, Carina CW, et al. Relationship between uterine blood flow and endometrial and subendometrial blood flows during stimulated and natural cycles[J]. *Fertil Steril*, 2006, 85(3): 721-727.

(收稿日期: 2011-05-03)