

DCE-MRI联合DWI评价肿瘤血管 生成的实验研究

丁爽¹ 贾文霄² 许永华³ 杨利霞³ 黄自丽³ 潘晓东³

【摘要】目的: 在结肠癌裸鼠皮下移植瘤模型中探讨磁共振动态增强扫描 (DCE-MRI) 联合扩散加权成像 (DWI) 技术无创性评价肿瘤血管生成的应用价值。方法: 20只结肠癌裸鼠皮下移植瘤模型连续4d行DCE-MRI、DWI及常规MRI扫描, 动态观察信号最大上升斜率 (MSI)、微血管转运常数 (K^{trans})、反流速率常数 (K_{ep}) 及各类表现扩散系数值等参数的变化, 分别于第3、4天MRI扫描结束后各处死10只行病理免疫组化染色, 并与MRI各参数行相关性分析。结果: 随着观察时间的延长, K^{trans} 及 K_{ep} 值逐渐增加, ADC_{3b} 及 ADC_{10b} 值逐渐减低 ($P<0.05$)。 K^{trans} 、 K_{ep} 、MSI及 ADC_{perf} 4个参数间相互存在正相关性; 而 K^{trans} 分别与 ADC_{3b} 及 ADC_{10b} 之间存在负相关性。 K^{trans} 、 K_{ep} 、MSI及 ADC_{perf} 值分别与MVD计数及VEGF强度表达间具有很好的正相关性, 其中以 K^{trans} 与MVD计数相关性最强 ($r=0.715$, $P=0.000$)。结论: DCE-MRI及DWI技术获得的定量及半定量参数可以作为影像生物标记物无创性的评价肿瘤血管的生长, 其中DCE-MRI中定量参数 K^{trans} 、 K_{ep} 更具有应用价值。

【关键词】磁共振成像; 影像生物标记物; 移植瘤; 肿瘤血管生成

中图分类号: R445.2 文献标志码: A 文章编号: 1006 - 5741 (2012) 06 - 0542 - 06

Experimental Study of Tumor Angiogenesis by Dynamic Contrast-enhanced and Diffusion-weighted MR Imaging

DING Shuang¹, JIA Wen-xiao², XU Yong-hua³, YANG Li-xia³,
HUANG Zi-li³, PAN Xiao-dong³

【Abstract】 Purpose: To discuss dynamic contrast-enhanced (DCE-MRI) combined with diffusion-weighted MR imaging (DWI) for noninvasive evaluation of tumor angiogenesis in subcutaneous colon cancer xenograft model in nude mice. **Methods:** DCE-MRI, DWI and conventional MRI were performed for four consecutive days in 20 nude mice with subcutaneous colon cancer xenograft model. The following parameters were observed, including maximum slope of increase (MSI), microvascular permeability transfer constant (K^{trans}), microvascular permeability reflux constant (K_{ep}), and various types of apparent diffusion coefficient (ADC). The correlation between above parameters and pathological immunohistochemical results was analyzed. **Results:** With the extension of the observation time, tumor K^{trans} and K_{ep} were gradually increased, ADC_{3b} and ADC_{10b} were gradually reduced ($P<0.05$). There was positive correlation between K^{trans} and K_{ep} , MSI, ADC_{perf} . However, K^{trans} was negatively correlated with ADC_{3b} and ADC_{10b} . Some MRI parameters (K^{trans} , K_{ep} , MSI and ADC_{perf}) were significantly correlated with microvessel density (MVD) and

中国医学计算机成像杂志, 2012, 18: 542-547

作者单位: 1 新疆医科大学第一附属医院影像中心

2 新疆医科大学第二附属医院

3 中国科学院上海临床中心/上海市徐汇中心医院

通信地址: 新疆乌鲁木齐市鲤鱼山南路137号, 乌鲁木齐 830054

通信作者: 贾文霄 (电子邮箱: jwxxj@sina.com)

许永华 (电子邮箱: howardiyonghua@gmail.com)

基金项目: 中国科学院上海营养科学研究所临床研究中心基金资助 (CRC2010003)

Chin Comput Med Imag, 2012, 18: 542-547

1 Department of Radiology, The First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University

2 Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University

3 Department of Radiology, Shanghai Xuhui Central Hospital, Shanghai Clinical Center, China Academy of Sciences

Address: 137 Liyushan South Rd., Wulumuqi 830054, P. R. C.

Address Correspondence to JIA Wen-xiao (E-mail: jwxxj@sina.com), XU Yong-hua (Email: howardiyonghua@gmail.com)

Foundation item: This project was funded by the Grant of Clinical Research Center, Institute for Nutritional Sciences, Chinese Academy of Sciences (CRC2010003)

VEGF intensity of expression. Especially, K^{trans} and MVD were with the strongest correlation ($r = 0.715$, $P = 0.000$). **Conclusion:** Quantitative and semi-quantitative parameters from DCE-MRI and DWI can be used as imaging biomarkers for noninvasive evaluation of tumor angiogenesis. In particular, the K^{trans} and K_{ep} have more practical value.

【 Key words 】 Magnetic resonance imaging; Imaging biomarker; Xenograft; Tumor angiogenesis

自Folkman提出肿瘤依赖血管生成理论以生成治疗成为肿瘤治疗的一种新兴、有效的手段^[1]。而抗肿瘤血管药物的研发迫切需要建立有效、便捷的生物标志物早期监测肿瘤的血流动力学变化、细胞代谢等情况,以评价药物疗效。目前作为定量分析肿瘤血管生成金标准的微血管密度计数(MVD)无法进行动态、重复的观察,使其在抗肿瘤血管药物临床疗效评估的应用受到限制^[2]。鉴于此,对于新生血管生成过程进行影像学评价便具有非常重要的临床意义和应用价值。随着MR功能成像技术的迅速发展,MR功能成像可以从细胞分子水平获取多个反映肿瘤血流动力学、细胞代谢障碍等的影像生物标记物^[3]。因此,无论是动物实验还是临床研究,MRI技术在评价肿瘤血管生成具有极大的优势,本研究主要分析动态增强扫描(DCE-MRI)结合药代动力学模型获得的定量指标及多梯度敏感因子b值的扩散加权成像(DWI)在评价肿瘤血管生成中的应用价值。

方 法

1. 实验对象及实验设计

36只BALB/c-nu裸鼠(中科院上海生命科学研究院动物实验中心提供),雌性,鼠龄4~6周,体重14~18g。将人型结肠癌HT-29细胞株(中科院上海生命科学研究院细胞库提供),配制成瘤细胞浓度为 1×10^6 个/ml的悬液0.1~0.2 ml,接种于裸鼠右后肢皮下,建立结肠癌裸鼠皮下移植瘤模型。成瘤后由同一测量者用游标卡尺测量肿瘤的最大直径(a)和最小直径(b),按公式 $V = ab^2 \pi / 6$ 计算肿瘤体积,建模成功标准为皮下移植瘤体积测量达 200 mm^3 。

建模成功的结肠癌裸鼠皮下移植瘤模型连续四天进行MRI检查,分别于第3天、第4天MRI检查结束后各随机处死一半进行病理免疫组化检查。

2. MRI检查方法

2.1 载瘤裸鼠常规MRI扫描:采用西门子1.5T Tim Avanto磁共振扫描仪及新研发的25mm实验

动物专用4通道显微线圈。轴位扫描,TSE- T_1 WI序列:TR/TE=280/18ms;TSE- T_2 WI序列:TR/TE=3000/82ms;层厚2mm,层间距0mm,层数10层,FOV=60~70mm。

2.2 DCE-MRI扫描:采用3D- T_1 WI-GRE序列。扫描参数:TR/TE=9.0/1.28ms,层厚2mm,层间距0.4mm,层数16层,FOV=62mm,采集次数1次,矩阵 128×94 ,连续无中断扫描100个动态图像,扫描范围包括双侧后肢皮下移植瘤至双肾水平,扫描时间446 s。对比剂为钆喷酸葡胺注射液(Gd-DTPA),根据文献报道^[4]将Gd-DTPA稀释在0.9%的生理盐水配制成0.06M浓度后按照 0.30 mmol/kg 注射,由同一个人匀速推注,注射对比剂之前行15个动态时相作为基础扫描,注射部位为裸鼠尾静脉。

利用Biomap软件对DCE-MRI图像进行分析,在肿瘤组织划取感兴趣区R1,绘制信号强度-时间曲线(STC)观察并记录半定量参数-信号最大上升斜率(MSI):

$$MSI(\%/s) = [(SI_{post} - SI_{pre}) \times 100\%] / [SI_{pre} \times (T_{post} - T_{pre})]$$

SI_{post} 与 SI_{pre} 分别代表曲线快速上升段最高点及起始点的信号强度值, T_{post} 与 T_{pre} 分别表示 SI_{post} 、 SI_{pre} 相对应的时间点。在腹主动脉划取感兴趣区R2,通过Biomap软件可以将腹主动脉的STC转化为对比剂浓度-时间曲线(CTC),从而获得裸鼠的动脉输入功能函数(AIF)。随后,在AIF基础上软件后处理得到反映肿瘤组织微血管通透性的各项定量参数,即血浆容积分数(V_p)、血管外细胞外容积分数(V_e)、造对比剂从血浆空间渗漏到血管外细胞外间隙(EES)的体积转运常数(K^{trans}),并根据公式计算出对比剂从EES返回到血浆空间的速率常数(K_{ep}),公式为: $K_{ep} = K^{trans} / V_e$ 。

2.3 DWI扫描:采用多b值的扩散加权成像法。横断位扫描,层厚2mm,层间距0mm,层数10层,FOV=62mm。采用10个扩散敏感梯度因子b值,分别为 0 s/mm^2 、 50 s/mm^2 、 100 s/mm^2 、 150 s/mm^2 、 200 s/mm^2 。

mm^2 、 $250\text{s}/\text{mm}^2$ 、 $300\text{s}/\text{mm}^2$ 、 $500\text{s}/\text{mm}^2$ 、 $750\text{s}/\text{mm}^2$ 、 $1000\text{s}/\text{mm}^2$ ，扫描时间 300s 。

将10个b值的DWI图像输入biomap软件内，计算获得不同b值的表观扩散系数值 (apparent diffusion coefficient, ADC) 及拟合出ADC图。先根据10个b值拟合出 ADC_{10b} 图，再分别提取3个低b值 ($0\text{s}/\text{mm}^2$ 、 $50\text{s}/\text{mm}^2$ 、 $100\text{s}/\text{mm}^2$) 拟合出 ADC_{low} 图，提取3个高b值 ($500\text{s}/\text{mm}^2$ 、 $750\text{s}/\text{mm}^2$ 、 $1000\text{s}/\text{mm}^2$) 拟合出 ADC_{high} 图，根据 $0\text{s}/\text{mm}^2$ 、 $500\text{s}/\text{mm}^2$ 、 $1000\text{s}/\text{mm}^2$ 拟合出 ADC_{3b} 图。在不同b值的ADC图上划取肿瘤组织的感兴趣区，得到不同b值的ADC值，并将 ADC_{low} 与 ADC_{high} 值之间的差异定义为 ADC_{perf} 值。

3. 组织病理学检查

3.1 微血管密度测定 (MVD)：使用CD34抗体染色，判定标准采用Weidner改进式方法：即先在低倍镜 ($\times 100$) 下找出微血管密度最大的“热点”后，变换高倍镜 ($\times 200$) 观察并计数。以染成棕色的血管内皮或内皮细胞束作为1条血管数。以此标准记录5个视野内的微血管数，取其平均数。

3.2 血管内皮生长因子的测定：使用VEGF单克隆抗体染色，采用兼顾VEGF阳性染色的强度和阳性细胞所占的百分比的判断标准。首先将染色强度打分：0分为无色，1分为淡黄色，2分为棕黄色，3分为棕褐色；再将阳性细胞所占的百分比打分：0分为阴性，1分为阳性细胞 $< 10\%$ ，2分为 $11\% \sim 50\%$ ，3分为 $51\% \sim 75\%$ ，4分为 $> 75\%$ 。染色强度与阳性百分比的乘积 > 3 分为免疫反应阳性。并按乘积分数分为4个等级：-(0~2分)、+(3~5分)、++(6~8分)、+++ (9~12分)。

4. 统计学分析

采用SPSS 11.0统计软件进行统计分析，不同时间段的MRI各参数进行方差分析或秩和检验；MRI检查获得的各项观察指标与免疫组化结果及进行各MRI指标之间进行相关性分析。检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

1. 常规MRI扫描结果

结肠癌裸鼠皮下移植瘤在 $T_1\text{WI}$ 上呈稍低信号，在 $T_2\text{WI}$ 上呈稍高信号，肿瘤边界清楚，信号较均匀(图1)。根据 $T_2\text{WI}$ 计算得到四个时间段的肿瘤体积依次为 $304.6 \pm 40.8\text{mm}^3$ 、 $367.9 \pm 48.4\text{mm}^3$ 、 $450.7 \pm 50.2\text{mm}^3$

和 $538.6 \pm 63.3\text{mm}^3$ ，各时间段的肿瘤体积比较均存在统计学差异 ($F=30.785$, $P=0.000$)。

2. DCE-MRI及DWI各参数的测定结果

36只裸鼠均造模成功，其中连续四天MRI扫描成功获得较满意的DCE-MRI原始图像及CTC曲线的裸鼠20只(图2)。在各类ADC图上肿瘤呈稍低信号，边界清楚，信号较均匀，其中 ADC_{high} 图的图像信噪比较差，而 ADC_{10b} 图显示肿瘤较清楚(图3)。不同时间段的DCE-MRI及DWI各参数的测量结果具体见表1。随着观察时间的延长， K^{trans} 及 K_{ep} 值逐渐增加，存在统计学差异 ($F=16.141$, $P=0.000$; $H=20.208$, $P=0.000$)。 K_{ep} 值在第四天时增加幅度较高，与前几个时间段相比均存在统计学差异 ($P < 0.05$)。 V_e 、 V_p 、MSI各时间段比较均不存在统计学意义。随着观察时间的延长 ADC_{3b} 及 ADC_{10b} 值逐渐减低，观察第1天的 ADC_{3b} 值分别与第3、4天存在统计学意义 ($P=0.022$, $P=0.013$)，观察第4天的 ADC_{10b} 值分别与第1、2天存在统计学差异 ($P=0.012$, $P=0.012$)。而 ADC_{low} 、 ADC_{high} 及 ADC_{perf} 值在四个观察时间段的比较均不具有统计学意义。

3. DCE-MRI与DWI各参数间相关性分析结果

DCE-MRI的定量参数 K^{trans} 值与半定量参数MSI之间存在正相关性 ($r=0.630$, $P=0.000$)； K^{trans} 值分别与 ADC_{3b} 及 ADC_{10b} 值之间具有负相关性 ($r=-0.496$, $P=0.002$; $r=-0.436$, $P=0.009$)，而与 ADC_{perf} 值之间存在正相关性 ($r=0.462$, $P=0.003$)；MSI分别与 K_{ep} 及 ADC_{perf} 值之间存在正相关性 ($r=0.478$, $P=0.004$; $r=0.534$, $P=0.001$)。 ADC_{perf} 分别与 K_{ep} 及 ADC_{low} 值之间具有正相关性 ($r=0.404$, $P=0.016$; $r=0.715$, $P=0.000$)。 V_p 与 ADC_{3b} 之间存在负相关性 ($r=-0.534$, $P=0.001$)。

4. 病理免疫组化结果及与MRI各参数间的相关性分析

CD34抗体染色低倍镜下显示大量病理性核分裂的肿瘤细胞，肿瘤边缘可见管状棕色的新生血管分布；高倍镜下显示了染成棕色的血管内皮或内皮细胞束(图4)。

K^{trans} 、 K_{ep} 、MSI及 ADC_{perf} 值与MVD计数具有很好的相关性 ($r=0.715$, $P=0.000$; $r=0.554$, $P=0.011$; $r=0.486$, $P=0.030$; $r=0.563$, $P=0.010$) (图5)。 K^{trans} 、 K_{ep} 、MSI及 ADC_{perf} 值仍然与VEGF强度表达呈线性相关 ($r=0.587$, $P=0.007$; $r=0.504$, $P=0.023$; $r=0.453$, $P=0.045$; $r=0.542$, $P=0.014$)。

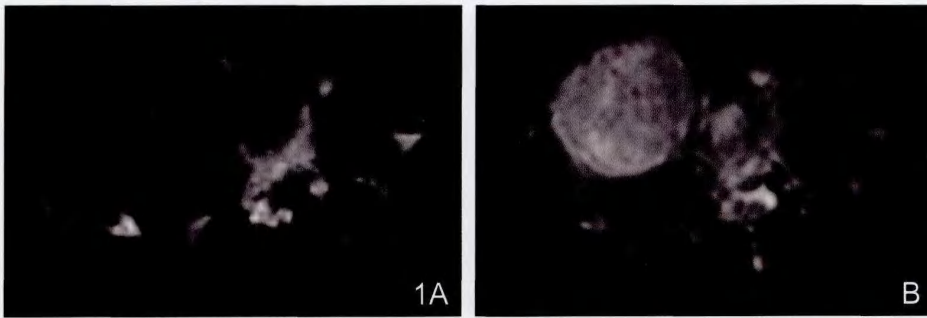


图1 结肠癌裸鼠皮下移植瘤T₁WI图像(A)、T₂WI图像(B)。

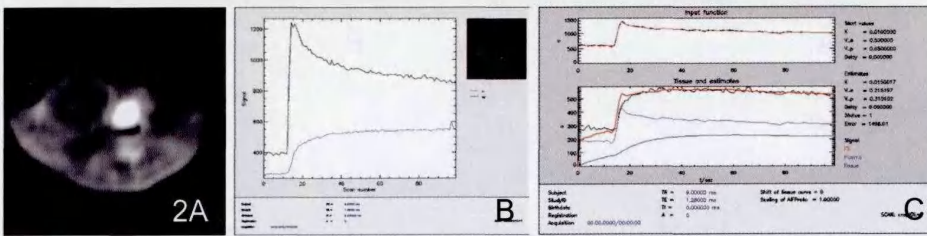


图2 结肠癌裸鼠皮下移植瘤DCE-MRI原始图像及CTC曲线(R₁为肿瘤组织, R₂为腹主动脉)。A. DCE-MRI原始图像; B. 肿瘤组织及腹主动脉的CTC曲线; C. biomap软件计算获得肿瘤组织的K^{trans}等值。

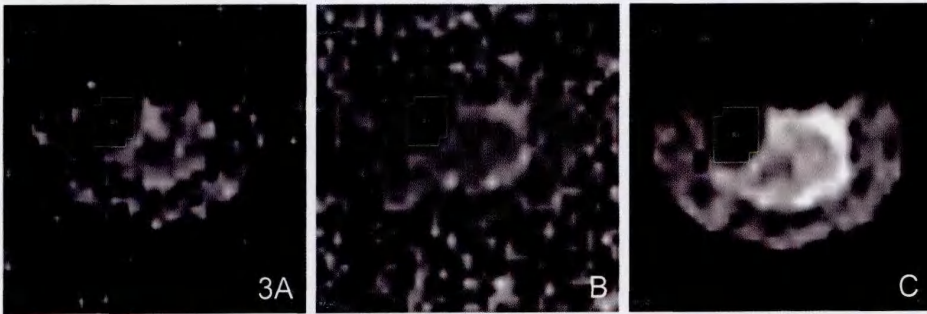


图3 结肠癌裸鼠皮下移植瘤ADC图(R₁为肿瘤组织)。A. ADC_{low}图; B. ADC_{high}图; C. ADC₁₀₀图。

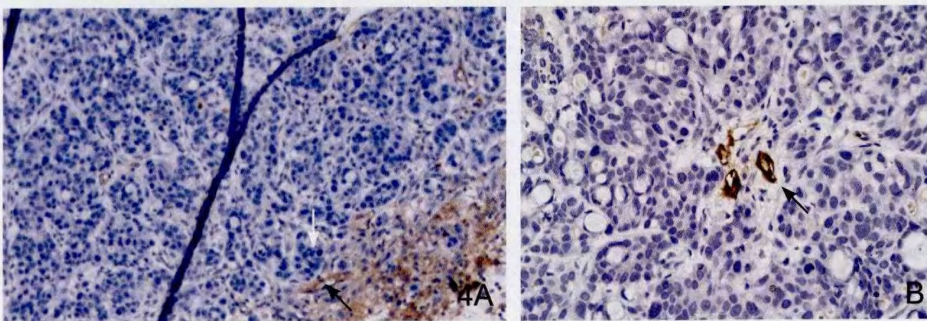


图4 CD34抗体染色。A. 低倍镜下显示肿瘤周围新生血管分布(黑箭头所指)及病理性核分裂的肿瘤细胞(白箭头所指); B. 高倍镜下显示肿瘤内部染成棕色的血管内皮或内皮细胞束(黑箭头所指)。

表1 结肠癌裸鼠皮下移植瘤不同时间段的DCE-MRI及DWI各参数的测量结果

参数	第1天 (20只裸鼠)	第2天 (20只裸鼠)	第3天 (20只裸鼠)	第4天 (10只裸鼠)
K ^{trans}	0.016 ± 0.005	0.021 ± 0.006	0.031 ± 0.008	0.035 ± 0.005
K _{ep}	0.054 ± 0.008	0.077 ± 0.025	0.086 ± 0.024	0.179 ± 0.058
V _c	0.291 ± 0.026	0.295 ± 0.065	0.373 ± 0.106	0.217 ± 0.081
V _p	0.305 ± 0.047	0.354 ± 0.053	0.396 ± 0.176	0.442 ± 0.245
MSI	0.084 ± 0.016	0.093 ± 0.022	0.115 ± 0.037	0.131 ± 0.039
ADC _{perf}	0.093 ± 0.006	0.095 ± 0.006	0.099 ± 0.007	0.101 ± 0.009
ADC _{low}	0.130 ± 0.008	0.129 ± 0.009	0.131 ± 0.008	0.132 ± 0.013
ADC _{high}	0.037 ± 0.007	0.034 ± 0.005	0.032 ± 0.006	0.032 ± 0.004
ADC _{3b}	0.295 ± 0.020	0.277 ± 0.019	0.271 ± 0.026	0.262 ± 0.029
ADC _{10b}	0.051 ± 0.004	0.051 ± 0.004	0.048 ± 0.004	0.046 ± 0.004

注: 数据为均数 ± 标准差

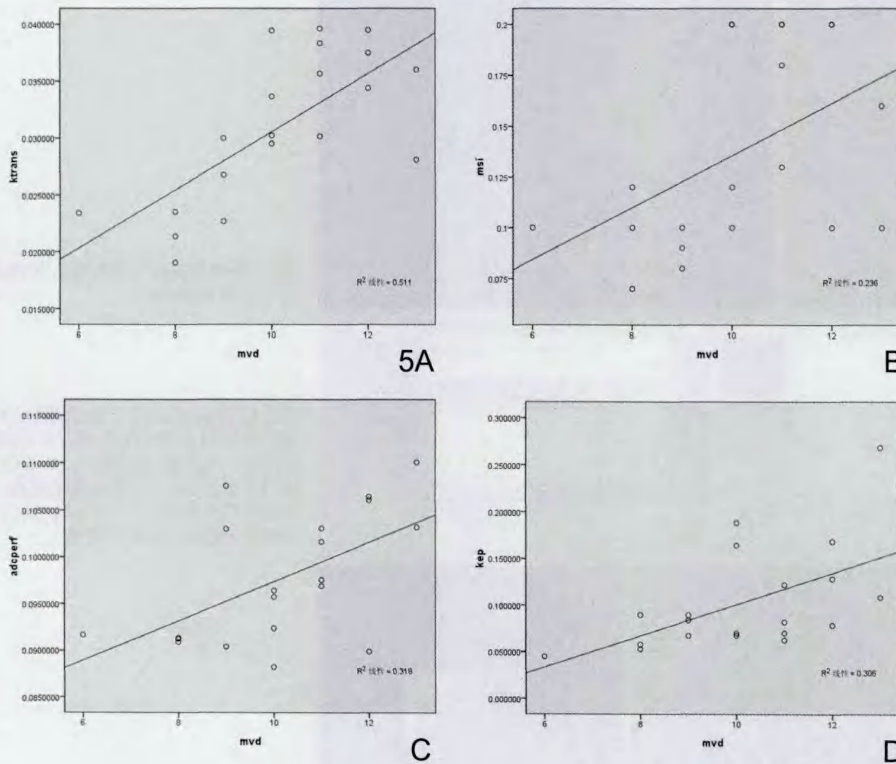


图5 K^{trans} 、 K_{ep} 、MSI及 ADC_{perf} 值分别与MVD计数相关性分析的散点图。
A. K^{trans} 与MVD的相关性为0.715；
B. MSI与MVD的相关性为0.486；
C. ADC_{perf} 与MVD的相关性为0.563；
D. K_{ep} 与MVD的相关性为0.554。

讨 论

研究肿瘤血管生成的过程和机制,对肿瘤的防治具有重要意义。通过检测肿瘤血管生成,有助于良恶性肿瘤的鉴别诊断及判断抗肿瘤药物疗效,因此如何更有效地评价肿瘤微血管的生成情况便成为国内外学者们的研究热点。目前评价肿瘤血管生成的金标准是MVD计数。但MVD计数受诸多因素的影响,在肿瘤方面的研究尚存在许多不明之处,如微血管在肿瘤内的分布形式、肿瘤血管与正常血管生成的差异等问题尚待进一步研究^[2]。鉴于此,肿瘤血管生成的影像学评价便具有非常重要的临床意义和实用价值^[1]。其中MR诸多功能成像技术,在评价肿瘤血管生成状态及抗肿瘤疗效方面具有极大的应用前景^[5]。

DCE-MRI是最常见的无创评价组织血流灌注的MR技术。以往国内外学者根据动态增强时间-信号强度曲线获得肿瘤组织的曲线斜率、达峰时间、洗脱率等参数,用于了解肿瘤的血供特征,并研究证实这些参数与MVD及VEGF强度表达之间存在良好的正相关性^[6]。其中MSI受心搏量、对比剂注射速率等个体因素影响较少,能比较真实地反映平衡前期病灶内对比剂浓度的变化,间接反映血管通透性及组织的血流灌注,因此本研究对于半定量参数的研究只选择了MSI。本文结

肠癌裸鼠皮下移植瘤的MSI分别与MVD计数及VEGF强度表达间存在正相关性,但与以往相关文献报道相比相关系数较低^[6],这可能与本次研究样本量较少有关。然而,MSI只提供关于肿瘤生理学的综合信息,阻碍了不同患者间及不同扫描参数间的比较。

目前,国内外学者认为DCE-MRI技术通过跟踪对比剂钆的药代动力学,可非侵袭性的定量分析微血管结构和功能。对比剂进入肿瘤动脉并通过毛细血管网的过程涉及血液灌注、毛细血管表面积和毛细血管的通透性,而 T_1 加权信号强度的变化可以反映对比剂浓度的变化,并可通过药代动力学模型量化^[7-8]。现阶段最常用Tofts两室腔药代动力学模型描述这一动力学过程。

这些定量参数中,文献报道较多的是 K^{trans} ,其代表了单位容积内的毛细血管通透性-表面积乘积。 K^{trans} 的解释取决于血流量、血管内皮细胞通透性及内皮细胞表面积。对于未经治疗的肿瘤,对比剂转运到细胞外间隙时血流灌注占主导地位, K^{trans} 值主要代表着组织血流量^[9]。本研究结果表明 K^{trans} 的增加代表着肿瘤新生血管的增多,肿瘤血流灌注的增加。MSI与 K^{trans} 反映肿瘤血流灌注的总体趋势是一致的,但是MSI受诸多因素的影响,不能真实地反映肿瘤组织的血流灌注和血管通透性。本研究获得的 K_{ep} 与MVD

计数及VEGF强度表达间存在线性相关,可见较好的 K_{ep} 同样具有重要的研究价值和临床意义。现阶段国外学者对 K_{ep} 的研究越来越重视,部分学者研究得到治疗前基础 K_{ep} 较高的肿瘤对药物的反应较好,认为基础 K_{ep} 越高,对比剂或药物在血浆与EES之间的交换率越高,越利于药物的输送^[10]。本研究将对 K_{ep} 早期评价药物疗效的临床价值进行后续研究。

扩散加权成像(DWI)能够先于形态学改变检测出与组织水分子运动变化有关的病变。以往研究发现,高b值DWI通过反映组织水分子的扩散运动而间接反映组织的微观结构;低b值DWI可以反映组织或病变的血流灌注状态。其派生出的ADC值可以量化分子运动的程度^[11]。现在国内外学者提出高、低b值间的差异近似于肿瘤血流灌注,被定义为ADC灌注值(ADC_{perf}),可以大致评估肿瘤的灌注分数^[12-13]。本研究中采用5种ADC值,每一个都有其不同的侧重点: ADC_{10b} 可以减少噪声影响,增加计算的准确性; ADC_{3b} 是为了在较短的时间内获得较准确的量化值; ADC_{high} 可以较真实反映水分子的扩散程度,而 ADC_{low} 则受分子扩散、血流灌注和结构性障碍的影响; ADC_{perf} 用于评估肿瘤的灌注分数。

在上述参数中, ADC_{3b} 及 ADC_{10b} 值具有相同的变化趋势,具有相同的临床意义,因此可以用扫描时间较短的 ADC_{3b} 值取代 ADC_{10b} 值。未经干预的结肠癌裸鼠皮下移植瘤, ADC_{high} 值随着肿瘤细胞的增殖,细胞间隙的减少,其呈现逐渐减小的趋势,而 ADC_{low} 及 ADC_{perf} 值之间存在正相关性,均主要受血流灌注的影响,随着新生血管的逐渐增加而呈现逐渐增大的趋势。但是各类ADC值与病理免疫组化检查结果进行相关性分析时,只有 ADC_{perf} 值分别与MVD计数、VEGF强度表达具有相关性,可见 ADC_{perf} 值可以大致评估肿瘤血管生成状态。但是上述研究结果仍需在肿瘤药物干预后进一步研究及验证。

总而言之,DCE-MRI及DWI各参数均能很好地评估肿瘤血管生成情况,可以作为影像生物标记物评价肿瘤血管的生长,有望为早期检测肿瘤疗效及评估预后提供更多的信息。DCE-MRI因具有较高的空间分辨率,且能定量分析血流灌注及血管通透性,因此首选用于评价肿瘤血管生成情况,其中 K^{trans} 、 K_{ep} 最具有应用价值,其次是MSI。而DWI同时提供肿瘤细胞的活力信息和组织灌注的变化,且无需建立静脉

通道,加之扫描时间短,因此DWI迅速发展成为无创性评价肿瘤血管生成状态及早期评估抗肿瘤治疗效果的新型影像学手段,可以在一定程度上替代DCE-MRI^[13]。其缺点是空间分辨率低,易产生磁敏感伪影导致图像失真,难于精确定位。

参 考 文 献

1. 邱龙华, 冯晓源. 肿瘤血管生成中VEGF/VEGFRs的分子影像进展. 中国医学计算机成像杂志, 2010, 16: 61-65
2. 丁洪基. 肿瘤微血管密度检测及其临床病理意义. 诊断病理学杂志, 2008, 3: 241-243
3. Perini R, Choe R, Yodh AG, et al. Non-invasive assessment of tumor neovasculation: techniques and clinical applications. *Cancer Metastasis Rev*, 2008, 27: 615-630
4. Benjaminsen IC, Brurberg KG, Ruud EB, et al. Assessment of extravascular extracellular space fraction in human melanoma xenografts by DCE-MRI and kinetic modeling. *Magn Reson Imaging*, 2008, 26: 160-170
5. 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. *AJR*, 2011, 197: 1382-1390
6. Yankeelov TE, Gore JC. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in oncology: theory, data acquisition, analysis, and examples. *Curr Med Imaging Rev*, 2009, 3: 91-107
7. Padhani AR, Miles KA. Multiparametric imaging of tumor response to therapy. *Radiology*, 2010, 256: 348-364
8. Wang H, Li J, Chen F, et al. Morphological, functional and metabolic imaging biomarkers: assessment of vascular-disrupting effect on rodent liver tumours. *Eur Radiol*, 2010, 20: 2013-2026
9. Benjaminsen IC, Brurberg KG, Ruud EB, et al. Assessment of extravascular extracellular space fraction in human melanoma xenografts by DCE-MRI and kinetic modeling. *Magn Reson Imaging*, 2008, 26: 160-170
10. Harry VN, Semple SI, Parkin DE, et al. Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 92-102
11. Padhani AR, Liu G, Koh DM, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*, 2009, 11: 102-125
12. Nowosielski M, Recheis W, Goebel G, et al. ADC histograms predict response to anti-angiogenic therapy in patients with recurrent high-grade glioma. *Neuroradiology*, 2011, 53: 291-302
13. Wybranski C, Zeile M, Lowenthal D, et al. Value of diffusion weighted MR imaging as an early surrogate parameter for evaluation of tumor response to high-dose-rate brachytherapy of colorectal liver metastases. *Radiat Oncol*, 2011, 6: 43

(收稿时间: 2012.07.03; 修回时间: 2012.07.15)