

CT 灌注微血管通透性对脑肿瘤卒中的预测价值

崔世民 田超 靳松 闫世鑫 高满 杨天昊 戴伟英

【摘要】 目的 探讨应用 CT 灌注微血管通透性技术预测脑肿瘤卒中的可能性。**方法** 对经手术和病理证实的 24 例中枢神经系统肿瘤患者(瘤卒中 10 例,非瘤卒中 14 例)的 CT 灌注影像学资料进行回顾分析,分析肿瘤表面通透性与瘤卒中之间的关联性。**结果** 肿瘤直径为 3~8 cm,CT 扫描肿瘤呈等或低密度影,肿瘤内出血灶为高或略高密度影;增强扫描肿瘤呈不均匀强化,出血部位明显强化;CT 灌注成像肿瘤出血部位血运丰富,瘤卒中患者表面通透性测值为 (24.55 ± 4.74) ml/(100 g·min),明显高于非瘤卒中患者 (15.06 ± 5.48) ml/(100 g·min),二者差异具有统计学意义($t = 4.412, P = 0.001$)。**结论** 微血管通透性可以量化肿瘤血-脑屏障的损伤程度,肿瘤表面通透性测值明显增高的部位可能预示存在出血风险。

【关键词】 脑肿瘤; 卒中; 毛细血管通透性; 体层摄影术,螺旋计算机

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.05.010

Predictive value of hemorrhage in brain neoplasms assessed by microvascular permeability with perfusion CT CUI Shi-min, TIAN Chao, JIN Song, YAN Shi-xin, GAO Man, YANG Tian-hao, DAI Wei-ying. Department of Neuroradiology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China
Corresponding author: CUI Shi-min (Email: tjhcsml@163.com)

【Abstract】 Objective To explore the prediction of hemorrhage in brain neoplasms by microvascular permeability with perfusion CT imaging. **Methods** Retrospectively analysed the perfusion CT of 24 cases of tumors in central nervous system (CNS) confirmed by operation and pathological examination. There were 10 cases with hemorrhage and 14 cases without hemorrhage in brain neoplasms. The relationship between the permeability surface (PS) and hemorrhage in brain neoplasms was observed and analysed. **Results** The lesion size varied from 3 to 8 cm. The tumors showed iso- or hypo-density, and hemorrhage lesion presented hyper-density on CT plain scan. On enhanced scans, hemorrhage in tumor showed phanero-enhancement, while tumor presented heterogeneous enhancement. The hemorrhage lesion was rich in blood supply. PS value of hemorrhage in brain neoplasms [(24.55 ± 4.74) ml/(100 g·min)] were significantly higher than that without hemorrhage [(15.06 ± 5.48) ml/(100 g·min); $t = 4.412, P = 0.001$]. **Conclusion** Microvascular permeability can quantify the defect of blood-brain barrier (BBB) at tumor lesion. The position where PS value increases obviously may predict the risk for hemorrhage in brain neoplasms.

【Key words】 Brain neoplasms; Stroke; Capillary permeability; Tomography, spiral computed

脑肿瘤卒中可使患者病情突然加重,给手术治疗造成一定困难,因此,预测瘤卒中可能性对患者预后至关重要。肿瘤血管化和血-脑屏障(BBB)破坏是瘤卒中的重要原因,微血管通透性可以量化肿瘤血-脑屏障损伤的情况^[1],并能够提供相关治疗信息。本文旨在探讨应用脑肿瘤微血管通透性改变预测瘤卒中的可能性,以为临床提供一些可参考的信息。

资料与方法

一、一般资料

选择 2004 年 7 月-2008 年 6 月在天津市环湖医院住院治疗的中枢神经系统肿瘤患者 24 例,其中手术前经 CT 明确诊断且手术后经病理证实肿瘤出血(瘤卒中组)患者 10 例,男性 6 例,女性 4 例;发病年龄 34~68 岁,平均 (50.00 ± 8.50) 岁;临床主要表现为突发性头痛加剧,伴恶心、呕吐,意识障碍,癫痫发作和昏迷等;其中 1 例有轻度颅脑创伤史。无肿瘤出血(非瘤卒中组)患者 14 例,男 9 例,女 5 例;发

作者单位:300060 天津市环湖医院神经影像科

通信作者:崔世民(Email:tjhcsml@163.com)

病年龄 19 ~ 71 岁,平均(48.86 ± 12.50)岁。两组患者均于手术前接受 CT 平扫、增强和灌注检查。

二、CT 灌注检查

1. 检查方法 采用德国 Siemens 公司 Somatom Sensation 16 排螺旋 CT 扫描仪行常规 CT 平扫、增强和灌注检查。CT 灌注成像(CTPI)以平扫肿瘤最大层面为中心,电影采集;扫描参数:管电压 80 kV,管电流 200 mA,矩阵为 512 × 512,视野为 180 mm × 180 mm,采集层厚 12 mm,扫描速度 1 s/周,扫描时间 40 s,共获得 80 帧图像。由高压注射器以 5 ml/s 速度经 20 G 套管针于肘静脉注射 300 mg/ml 非离子型含碘对比剂(欧乃派克)50 ml,扫描图像传入 Siemens Wizard 计算机工作站,经灌注软件处理获得灌注图像,包括脑血容量(CBV)、脑血流量(CBF)和表面通透性(PS)。

2. 图像分析 观察肿瘤出血区域 CT 平扫和增强扫描的影像学表现,分别测量瘤卒中组和非瘤卒中组患者的脑血容量、脑血流量和表面通透性测值。瘤卒中组感兴趣区(ROI)选择与 CT 平扫肿瘤出血相一致的区域,非瘤卒中组选择增强扫描肿瘤强化最明显的区域,并同时避开血管,以及坏死、钙化区域。

三、统计分析方法

采用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行计算和分析。测量结果均以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以两独立样本资料的 *t* 检验比较瘤卒中组与非瘤卒中组 CT 灌注成像参数测值之间的差异,并绘制相应的受试者工作特征曲线(ROC)。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。通过所得统计结果,分析瘤卒中与表面通透性测值间的关系,探讨中枢神经系统肿瘤微血管通透性改变与瘤卒中之间的相关性。

结 果

一、手术及病理观察

瘤卒中组患者大体肿瘤标本观察均可见肿瘤剖面有陈旧性出血,包括间变性星形细胞瘤(WHO III 级)2 例、胶质母细胞瘤(WHO IV 级)3 例、胶质肉瘤(WHO IV 级)1 例和少突-星形细胞瘤(WHO II 级)1 例,肿瘤界限清楚但边缘不规整,瘤体质地软硬不均,呈肉红色或灰红色,血运丰富;余 3 例为颅内转移瘤(WHO I 级)。非瘤卒中组患者肿瘤剖面均无陈旧性出血,其中神经上皮组织来源肿瘤 9 例,颅内

转移瘤 5 例。

二、影像学观察

1. CT 平扫 肿瘤呈等或低密度影,瘤卒中组有 4 例患者手术前 CT 平扫未发现出血,其余 6 例肿瘤出血区域 CT 平扫呈高或略高密度影;10 例瘤卒中患者增强扫描肿瘤均呈不均匀强化,出血部位明显强化,瘤内出血者尚可见高密度血液液平面。两组患者肿瘤直径均为 3 ~ 8 cm。

2. CT 灌注成像 瘤卒中组患者表面通透性、脑血流量和脑血容量平均测值均高于非瘤卒中组,其中表面通透性测值组间差异有统计学意义($P < 0.01$),而脑血流量和脑血容量测值则差异无统计学意义(均 $P > 0.05$,表 1)。表面通透性测值的 95% 可信区间(95% CI)分别为,瘤卒中组 95% CI: 21.610 ~ 27.490;非瘤卒中组 95% CI: 12.190 ~ 17.940。ROC 曲线分析显示,曲线下面积 A_z 值为 0.929(图 1),当表面通透性测值为 21.35 ml/(100 g · min)时,诊断敏感度为 90.00%,特异度为 92.90%。由表面通透性伪彩图可见,瘤卒中组有 1 例脑室内间变性星形细胞瘤患者呈紫色,其他均为不均匀红色或橘黄色(图

表 1 瘤卒中组和非瘤卒中组患者 CT 灌注成像参数的比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	样本例数	PS [ml/(100 g · min)]	CBF [ml/(100 g · min)]	CBV (ml/100 g)
瘤卒中组	10	24.55 ± 4.74	46.95 ± 19.03	9.79 ± 3.47
非瘤卒中组	14	15.06 ± 5.48	35.74 ± 21.60	7.53 ± 4.19
<i>t</i> 值		4.412	1.316	1.392
<i>P</i> 值		0.001	0.202	0.178

注:PS,表面通透性;CBF,脑血流量;CBV,脑血容量

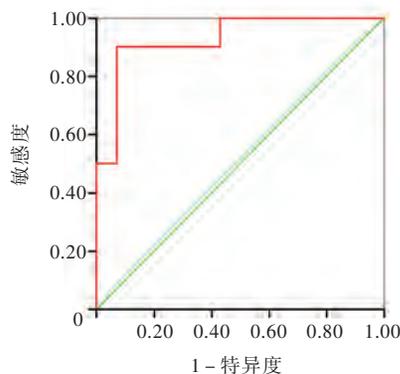


图 1 瘤卒中和非瘤卒中患者表面通透性测值 ROC 曲线图,所示红线为 ROC 曲线,其曲线下面积 A_z 值为 0.929,表明肿瘤表面通透性测值对判断瘤卒中具有较高的特异性和敏感性

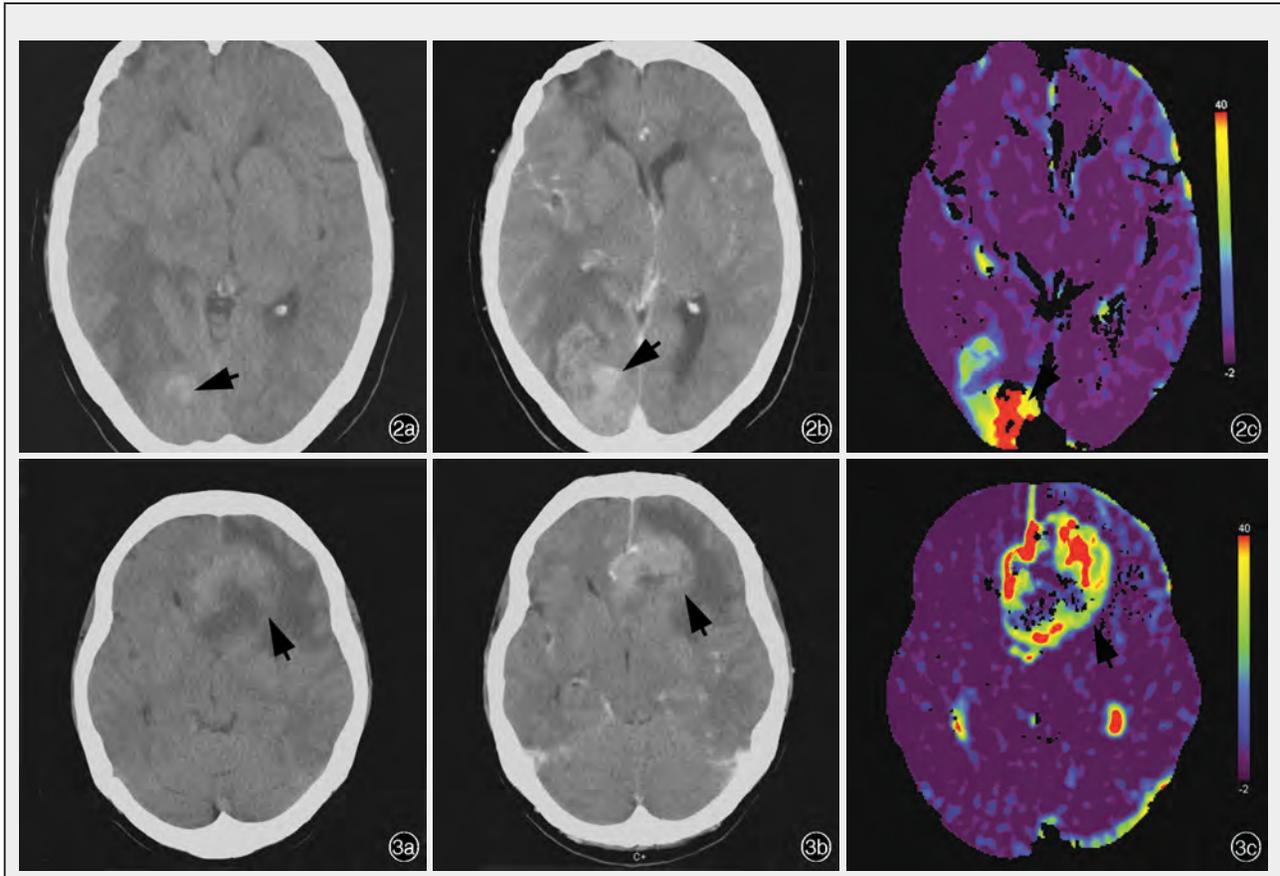


图2 女性患者,68岁。临床诊断:颅内转移瘤 2a CT平扫显示右侧枕叶高密度出血灶(箭头所示) 2b CT增强扫描肿瘤呈不均匀强化,出血灶明显强化(箭头所示) 2c 表面通透性伪彩图可见肿瘤通透性增高,呈红色[表面通透性平均测值22.75 ml/(100 g·min)]和橘黄色(箭头所示) 图3 女性患者,53岁。临床诊断:胶质母细胞瘤 3a CT平扫显示前额叶占位性病变(箭头所示),肿瘤内未见高密度出血灶 3b CT增强扫描肿瘤呈不均匀强化(箭头所示) 3c 表面通透性伪彩图可见肿瘤边缘通透性增高,呈红色[表面通透性平均测值21.20 ml/(100 g·min),箭头所示],手术中见陈旧性出血

2,3);非瘤卒中组患者表面通透性测值均不同程度的高于正常脑组织,呈现出橘黄色或红色与橘黄色相间。

讨 论

一、血-脑屏障基本结构和研究微血管通透性的临床意义

血-脑屏障是脑的重要组织结构,其主要物质基础是毛细血管。由于毛细血管内皮细胞排列十分紧密,加之细胞外连续的基底膜和胶质膜,脑毛细血管的多层膜性结构构成了可控制血浆各种溶质选择性通透的屏障,从而阻止有害物质进入脑组织,维持神经细胞内环境的相对稳定和正常生理功能。有许多因素可以导致毛细血管内皮细胞不完整或破坏,使血-脑屏障通透性增加,例如:血-脑屏障发育缺陷、脑组织缺血缺氧、颅内肿瘤、血管源性脑水肿和颅脑创伤等。目前,可以利用磁共振灌注

成像(PWI)对急性脑卒中患者微血管通透性与出血转化的相关性进行研究,通过微血管通透性来量化血-脑屏障损伤程度,以预测瘤卒中的可能性,对指导临床治疗具有重要价值^[2-4]。与PWI相比,CT灌注成像的优点是可以直接观察增强后肿瘤组织对比剂渗漏的密度变化,目前已广泛用于评价脑肿瘤微血管通透性的变化^[5,6],但国内尚未见微血管通透性与瘤卒中相关性的研究报道。常被忽略的肿瘤出血临床并不少见,据文献报道,在所有脑出血病变中肿瘤出血占1%~11%,源于肿瘤的出血至少占10%^[7]。出血形式表现为瘤内血肿、蛛网膜下隙出血或邻近脑实质血肿,以前者多见,出血量较小的患者可无临床症状与体征,对明确诊断可造成一定的困难,出血量较大者多表现为症状突然加重,甚至发生意识障碍或昏迷,酷似脑卒中发作,故亦称之为“瘤卒中”。因此,预测瘤卒中危险因素对判断患者预后至关重要。

二、瘤卒中的相关病理学基础

造成瘤卒中的病理学基础主要是肿瘤血管化、血-脑屏障通透性增加,以及不成熟的新生毛细血管生成和发生坏死的毛细血管在高压血流的冲击下渗血或破裂。研究表明,与对侧相应位置正常脑组织相比,在肿瘤早期、中期和晚期患侧血-脑屏障损伤程度呈现持续升高趋势^[8],这是因为生长较快的肿瘤组织由于缺氧而过表达血管内皮生长因子(VEGF),生成大量功能缺陷的新生血管,CT增强扫描可见对比剂渗漏明显^[9]。肿瘤体积的增大与肿瘤类型、生长速度和生长期龄有关,本组资料显示,出血和未出血肿瘤的直径均为3~8 cm,瘤卒中患者除颅内转移瘤外,其他肿瘤最大直径均超过5 cm,提示瘤卒中概率可能随肿瘤生长不断增加。瘤卒中可发生在不同组织学类型或相同组织学类型而级别不同的脑肿瘤患者,本组主要见于间变性星形细胞瘤、胶质母细胞瘤、少突-星形细胞瘤和颅内转移瘤。神经上皮组织来源肿瘤的出血与其生长迅速、恶性程度密切相关^[10]。颅内转移瘤虽然不具备形成血-脑屏障的条件,但其毛细血管的基本结构和通透性与原发性脑肿瘤相同,肿瘤细胞浸润性和血管结构异常在瘤卒中中占主导地位,其中网状毛细血管与瘤卒中中具有更显著的关联性^[11]。另外,肿瘤的细胞毒性水肿和肿瘤周围组织的血管源性水肿可能进一步加重血-脑屏障的破坏^[12],外伤对肿瘤血管的牵拉也是造成血管破裂的诱发因素。

三、瘤卒中的CT特征性表现

CT平扫对于瘤卒中的诊断十分敏感,而且快捷、方便,但当出血量较少或随着时间的推移出血基本吸收时,CT平扫诊断瘤卒中的敏感性即显著下降。本研究瘤卒中组有4例患者手术前CT平扫未发现出血灶,其余6例均显示不同程度的高密度影,出血多位于肿瘤边缘,周围伴水肿,增强后出血部位明显强化,出血区域与强化部位相一致。提示:血-脑屏障破坏严重,毛细血管内皮细胞间隙增宽,加之肿瘤内毛细血管血流缓慢而导致对比剂再循环和外渗。因此认为,肿瘤出血灶明显强化是瘤卒中的特征性CT表现,肿瘤边缘是瘤卒中的好发部位。本研究中另有1例为瘤内出血,表现为瘤内高密度血液液平面,上部呈低密度囊液,此为颅内肿瘤发生瘤卒中的特殊类型。采用CT诊断瘤卒中时需注意与其他病因引起的脑叶出血相鉴别,例如高血压、淀粉样变性、烟雾病和动-静脉畸形等;瘤卒中

患者一般无高血压病史,出血形态不规则,由于血肿和肿瘤并存,所以周围水肿、占位效应明显,非肿瘤性出血灶则增强扫描不显示强化。

四、微血管通透性与瘤卒中的关系

与CT增强扫描相比,CT灌注成像更具有识别肿瘤强化和动态变化的能力,且能够反映血-脑屏障破坏的位置及量化血-脑屏障损伤程度。表面通透性测值与肿瘤恶性程度具有相关性^[10],可评价肿瘤细胞的生物学特性,本组资料显示,表面通透性测值与瘤卒中亦有一定相关性。发生瘤卒中的患者与未发生瘤卒中者相比,表面通透性测值增加,二者之间的差异达到统计学意义,表面通透性测值的95%可信区间瘤卒中组亦显著高于非瘤卒中组;但部分非瘤卒中患者的表面通透性测值与瘤卒中者重叠,说明二者血-脑屏障损伤程度相同,但发生瘤卒中的可能性还与其他因素如血流动力学的改变有关。总而言之,随着表面通透性测值的增加,发生瘤卒中的风险亦逐渐加大。在本研究中,当表面通透性测值明显增加且超过21.35 ml/(100 g·min)时,特别是肿瘤边缘表面通透性测值升高的部位,发生瘤卒中的风险显著增大。另外,本组瘤卒中和非瘤卒中患者脑血流量和脑血容量均无明显改变,这是由于随着肿瘤生长,特别是进展至晚期可生成大量功能有缺陷的新生血管,使有效灌注减少,同时伴有毛细血管壁的明显破坏,内皮细胞间隙增宽,对比剂渗漏明显,血-脑屏障通透性持续增加,而脑血流量和脑血容量并无显著增加。Roberts等^[13]曾报告2例颅内转移瘤出血病例的影像学诊断过程,CT灌注成像和PWI均显示出血部位表面通透性测值较周围组织明显增高,而脑血容量无明显升高。说明瘤卒中与新生血管的成熟度有关,而与血管数量和密集程度无关。表面通透性伪彩图所显示的不同颜色在一定程度上可直观反映肿瘤微血管通透性的变化,但有时出血和未出血肿瘤伪彩图的颜色可能相近,而表面通透性测值不同。因此,伪彩图尚不能准确地预测是否发生瘤卒中,仍需在血-脑屏障破坏最严重的部位测量表面通透性测值,通过具体的表面通透性测值变化来判断发生瘤卒中的可能性。

总之,尽管造成瘤卒中的原因是多方面的,但微血管通透性是目前唯一可动态观察血-脑屏障是否完整的影像学检查方法,可反映血-脑屏障结构破坏的程度,具有一定的特异性。因此,通过微血管

通透性来预测瘤卒中具有一定的临床参考价值。

参 考 文 献

[1] Roberts HC, Roberts TP, Bollen AW, et al. Correlation of microvascular permeability derived from dynamic contrast-enhanced MR imaging with histologic grade and tumor labeling index: a study in human brain tumors. Acad Radiol, 2001, 8:384-391.

[2] Boulanger JM, Coutts SB, Eliasziw M, et al. Cerebral microhemorrhages predict new disabling or fatal strokes in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack. Stroke, 2006, 4:911-914.

[3] Imaizumi T, Horita Y, Chiba M, et al. Dotlike hemosiderin spots on T₂*-weighted magnetic resonance imaging as a predictor of stroke recurrence: a prospective study. J Neurosurg, 2004, 101:915-920.

[4] Kassner A, Roberts T, Taylor K, et al. Prediction of hemorrhage in acute ischemic stroke using permeability MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol, 2005, 26:2213-2217.

[5] Jain R, Scarpance L, Ellika S, et al. First-pass perfusion computed tomography: initial experience in differentiating recurrent brain tumors from radiation effects and radiation necrosis. Neurosurgery, 2007, 61:778-786.

[6] Ellika SK, Jain R, Patel SC, et al. Role of perfusion CT in

glioma grading and comparison with conventional MR imaging features. AJNR Am J Neuroradiol, 2007, 28:1981-1987.

[7] 卢晓航. 脑肿瘤卒中的研究进展. 现代预防医学, 2006, 33:730-731.

[8] 夏爽, 王志业, 温连庆, 等. CT灌注成像中表面通透性及血容量和血流量在评价C6胶质瘤血管生成中的作用. 中华放射学杂志, 2007, 41:541-544.

[9] Jain R, Ellika SK, Scarpance L, et al. Quantitative estimation of permeability surface-area product in astroglial brain tumors using perfusion CT and correlation with histopathologic grade. AJNR Am J Neuroradiol, 2008, 29:694-700.

[10] Cenic A, Nabavi DG, Craen RA, et al. A CT method to measure hemodynamics in brain tumors: validation and application of cerebral blood flow maps. AJNR Am J Neuroradiol, 2000, 21:462-470.

[11] Liwnicz BH, Wu SZ, Tew JM Jr. The relationship between the capillary structure and hemorrhage in glioma. J Neurosurg, 1987, 66:536-541.

[12] 朱丽丽, 徐凯. 磁共振新技术在预测急性缺血性脑卒中出血性转化的应用. 国际医学放射学杂志, 2008, 31:441-443.

[13] Roberts HC, Roberts TP, Lee TY, et al. Dynamic, contrast-enhanced CT of human brain tumors: quantitative assessment of blood volume, blood flow, and microvascular permeability. Report of two cases. AJNR Am J Neuroradiol, 2002, 5:828-832.

(收稿日期:2009-11-21)

· 小 词 典 ·

中英文对照名词词汇(三)

高碘酸-雪夫 periodic acid-Schiff(PAS)

根部出脑干区 root exit zone(REXZ)

根部入脑干区 root enter zone(REnZ)

骨桥蛋白 osteopontin(OPN)

寡克隆区带 oligoclonal bands(OCB)

灌注成像 perfusion weighted imaging(PWI)

CT灌注成像 CT perfusion imaging(CTPI)

核内包涵体 intranuclear inclusions(INIs)

核纤层蛋白A/C lamin A/C(LMNA)

呼气末二氧化碳分压 end-tidal pressure of carbon dioxide(PetCO₂)

环磷酰胺 cyclophosphamide(CTX)

磺酰罗丹明B sulforhodamine B(SRB)

回归分割分析 recursive partitioning analysis(RPA)

Karnofsky 活动状况 Karnofsky Performance Status(KPS)

活化蛋白 activating protein(AP)

活化T细胞核因子 nuclear factor of activated T-cell(NFAT)

获得性免疫缺陷综合征 acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)

肌肌联蛋白 myotilin(MYOT)

肌球蛋白重链2 myosin heavy chain 2(MYH2)

肌球蛋白重链7 myosin heavy chain 7(MYH7)

肌营养不良 muscular dystrophy(MD)

基质金属蛋白酶 matrix metalloproteinases(MMPs)

基质细胞衍生因子-1 stromal cell-derived factor-1(SDF-1)

几丁质酶3样1 chitinase-3-like 1(CHI3L1)

甲氨蝶呤 methotrexate(MTX)

甲胎蛋白 alpha-fetoprotein(AFP)

甲状腺转录因子-1 thyroid transcription factor-1(TTF-1)

碱性纤维母细胞生长因子 basic fibroblast growth factor(bFGF)

胶质瘤干细胞 glioma stem cells(GSCs)

胶质母细胞瘤 glioblastoma(GBM)

胶质细胞源性神经营养因子 glial cell line-derived neurotrophic factor(GDNF)

胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)

结蛋白相关肌病 desmin-related myopathies(DRM)

金属蛋白酶组织抑制因子 tissue inhibitor of metalloproteinase(TIMP)

近端肌强直性肌病 proximal myotonic myopathy(PROMM)

经皮经腔血管成形术 percutaneous transluminal angioplasty(PTA)

经皮经腔球囊血管成形术 transluminal balloon angioplasty(TBA)

经皮血管内成形术和支架植入术 percutaneous transluminal angioplasty and stenting(PTAS)

αB-晶体蛋白 αB-crystallin(CRYAB)

局部脑血流量 regional cerebral blood flow(rCBF)

局部脑血容量 regional cerebral blood volume(rCBV)