

is dependent on Syk kinase[J]. J Immunol, 2000, 165(3): 1300-1306.

[29] Heindl M, Handel N, Ngeow J, et al. Autoimmunity, in-testinal lymphoid hyperplasia, and defects in mucosal B-cell homeostasis in patients with PTEN hamartoma

• 综 述 •

tumor syndrome [J]. Gastroenterology, 2012, 142 (5): 1093-1096.

(收稿日期:2013-09-15 修回日期:2013-10-27)

DCE-MRI 评价鼻咽癌微血管生成与临床应用的研究进展

陈 明 综述,韩福刚[△]审校
(泸州医学院附属医院放射科,四川泸州 646000)

关键词:动态增强磁共振成像;鼻咽肿瘤;微血管密度

doi:10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2014. 04. 047

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)04-0497-03

动态增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)是近年来随着磁共振技术不断发展而产生的一种无创性评价肿瘤血管特性的功能成像方法,已成为肿瘤学及放射学等领域的研究热点,包括肿瘤的良恶性鉴别、血管生成、治疗疗效评价及预后诸方面^[1-3]。鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是来源于鼻咽黏膜被覆上皮和黏膜腺体的恶性肿瘤,具有血管依赖性,常用血管内皮标记物[包括第 8 因子相关抗原(F-Ⅷ)、内皮细胞黏附分子-1(CD31)、白细胞分化抗原 34(CD34)等]计数单位面积中肿瘤微血管数目,即微血管密度(microvascular density, MVD)作为判断肿瘤组织血管生成及活跃程度的重要指标。但是,由于 NPC MVD 测定存在取材困难、可重复性差、有创性等缺点,而 DCE-MRI 以其非侵袭性、可重复性、无电离辐射等优点成为间接反映 NPC 微血管情况的可行性方法^[4]。

1 DCE-MRI 与 MVD 的关系

1.1 DCE-MRI 的基本原理 人体大多数组织在小分子针剂经静脉团注后可通过毛细血管内皮细胞间隙迅速被动扩散到血管外细胞外间隙(extravascular extracellular space, EES)。而在肿瘤组织对比剂增强时,有 12%~45%的对比剂在首过时漏入 EES,随着对比剂的全身分布和肾脏的清除,血浆中的对比剂浓度下降, EES 中的对比剂可重新回流到血管内,直至对比剂被完全清除。动态增强扫描数据的采集主要包括两种方法^[5]:(1) T1 或基于弛豫率方法,它对 EES 内的对比剂敏感,反映微血管灌注、渗透性及 EES 的大小;(2) T2* 或动态磁敏感对比,反映组织的灌注和血容量。目前主要以 T1W DCE-MRI 应用较为广泛,它反映动态数据采集期间对比剂所致的 T1 弛豫时间缩短效应。由于 T1 弛豫率的增加与对比剂的浓度呈正相关,因此可以通过 T1WI 的信号变化评估对比剂浓度。通常为了对 DCE-MRI 数据分析,扫描视野内包含 1 条大动脉是必要的,因为该条动脉可以提供动脉输入函数(arterial input function, AIF)。AIF 可用于评估肿瘤血管内对比剂浓度的变化,实现对血管内和肿瘤 EES 对比剂浓度梯度的评估^[6]。

1.2 肿瘤微血管生成特性与 DCE-MRI 的关系 Folkman^[7]于 1971 年首次提出肿瘤生长依赖于血管生成学说,其研究表明:当肿瘤的大小超过 2 mm³ 时,肿瘤生长(即进入快速增殖阶段)就完全依靠新生血管的生成。肿瘤新生微血管的形态和功能都与正常组织血管有着明显的异质性,在形态上主要表现

为:(1)不具备正常的动脉、毛细血管和静脉结构,血管内径粗细不均,血管扭曲、紊乱、不规则分支,广泛吻合的血管网、血管池及血管湖;(2)血管壁缺乏完整的肌层和基底膜,内皮细胞之间不连续,细胞周围间隙松散^[8]。在功能上主要表现为:(1)肿瘤血管的渗透性增加,肿瘤组织间液压增高,因此扩散成了肿瘤细胞的主要转移机制;(2)肿瘤血管异相性的空间分布,使肿瘤血管的分形维数高于正常血管^[9]。通常由于肿瘤微血管密度计数所选用的血管标记物不同、计数工具的差异及计数方法的不统一造成缺乏评价 MVD 标准,而动态增强成像中活体组织的强化情况主要取决于肿瘤组织的微血管密度、对比剂进入细胞外间隙的多少及血管外细胞外间隙的相对容积,因此 DCE-MRI 根据其药物代谢动力学特征较客观的反映对比剂集中通过时间、肿瘤微血管密度及微血管通透性,而广泛应用于肿瘤治疗方案的制定、肿瘤血管生成的监测,甚至肿瘤靶向生物学治疗的评估。

1.3 肿瘤 T1W DCE-MRI 数据分析 通常选取肿瘤“热点”(实质病灶强化最明显的区域)作为感兴趣区(region Of interests, ROI)研究 T1W DCE-MRI 的信号变化,可通过多种方法进行定性、半定量和定量分析。(1)定性分析主要是对扫描图像进行直接评估,直观、简便,但有较大的主观性,适于鼻咽癌的筛查。(2)半定量分析基于时间-信号强度曲线(time-signal intensity curve, T-SI),通过多种指标对组织强化进行分析,如起始强化时间、强化曲线的平均和初始上升梯度、峰值时间、最大信号强度、对比剂浓度下积分面积、固定时期的信号增强曲线等。半定量分析仅需简单计算,具有量化值,因此是目前应用最为广泛的分析方法。(3)定量分析利用拟合多种已知的药代动力学模型(如 Tofts 模型等^[10])为基础,源于时间-浓度曲线进行数学分析计算,得出一系列参数:对比剂容积转运常数(Ktrans)、EES 体积百分数(Ve)和速率常数(Kep),三者之间的关系为 Kep=Ktrans/Ve。定量的血流动力学参数直接反应组织生理学信息,使不同研究中心的 NPC 患者参数对比成为可能,由此可知定量分析在肿瘤代谢评估方面将受到越来越多研究者青睐^[11]。

NPC 的病理分型以中低分化鳞癌及未分化鳞癌较多见,具有恶性肿瘤的血管生成特点。根据 NPC 动态强化特征的相关研究^[12-13]分为 3 型:I 型,曲线快速上升至峰值后呈平稳趋势,即速升-平台型(峰值时间小于或等于 60 s,廓清率小于或

等于 20%)；Ⅱ型，曲线快速上升至峰值后呈下降趋势，即速升-缓降型(峰值时间小于或等于 60 s，廓清率大于 20%)；Ⅲ型，曲线缓慢上升至峰值后呈平稳趋势，即缓升-平台型(峰值时间大于 60 s，廓清率小于或等于 20%)。因此普遍认为血管化程度高、血流灌注丰富的肿瘤组织，T-SI 曲线表现为峰值出现早，斜率陡峭；反之，血管化程度低、血流灌注少的肿瘤组织，T-SI 曲线表现为峰值出现晚，斜率小。延迟期曲线走势变化则主要与对比剂在血管内、外间隙的分布有关，受对比剂进入细胞外间隙的速度和细胞外间隙的大小等综合因素影响^[9]。

国外 Foote 等^[14]在 NPC 微血管的研究中发现，MVD 较高的区域肿瘤血管数目多，管腔增大，因而血流灌注多，血管体积百分数更高。另外由于肿瘤血管形态和功能上的变化，使得对比剂通过血管壁漏出的速度加快，T-SI 曲线上表现为强化上升梯度加快，所以最大上升斜率和最大线性斜率反映血流灌注和对比剂渗漏这两方面的信息。国内田丽等^[15]研究证实，NPC MVD 与反应肿瘤强化快慢的最大上升斜率和最大线性斜率两项指标具有相关性。近年来，随着利用 DCE-MRI 探测肿瘤组织内微血管情况研究的展开，分别围绕着上述半定量和定量参数的分析也不断深入，但目前尚无公认的药物动力学模型标准^[16]，且均存在一定的假设条件，得出的血流动力学参数存在误差，这些问题亟待统一和解决。

2 MVD 与 NPC 临床特征及治疗预后的相关关系

近年来国内外学者对膀胱癌、前列腺癌、宫颈癌等恶性肿瘤的研究表明，肿瘤诱导的血管生成反应与恶性肿瘤生长、浸润、转移等生物学行为密切相关^[2,17,18]。NPC 作为我国发生率较高的一种恶性肿瘤，它和其他头颈部肿瘤有着不同的生物学行为特点：(1)局部的生长方式为广泛浸润生长，侵及颅内和颅外；(2)早期发生颈部淋巴结转移，大部分鼻咽癌患者以颈部肿块为首发症状。因此，探究 NPC MVD 与肿瘤分期、转移、治疗预后的关系具有重要的临床意义。

国内姚利等^[19]研究显示，NPC 组织 MVD 平均值较炎性鼻咽黏膜组织 MVD 高；MVD 计数值越高，T、N、TNM 分期越晚，而与患者的性别、年龄、肿瘤组织形态无关；颈部淋巴结转移组 MVD 也明显高于无颈部淋巴结转移组，其结果与国外 Wakisaka 等^[20]研究结果具有一致性。在 NPC DCE-MRI 获得的 T-SI 曲线特征上表现为Ⅰ型较Ⅲ型更容易发生颈部淋巴结转移，提示 NPC 血管化程度高，淋巴液回流丰富，肿瘤细胞更容易增殖和发生淋巴结转移。同时，李骥等^[21]研究表明肿瘤实质内 MVD 是影响 NPC 复发转移的独立风险因素，而与瘤周 MVD 不相关，肿瘤实质内 MVD 高表达与低表达患者间的累积生存率有显著差异。

调强适形放射治疗(intensity modulated radiotherapy, IM-RT)作为 NPC 的首选治疗方式，其放射敏感性由多种因素决定，如病理分型、DNA 损伤的修复功能及细胞乏氧有关^[22]。高力英等^[3]用 NPC 病灶最大截面积的消退率作为临床放射敏感性指标，研究结果提示肿瘤的消退率与 MVD 的高低密切相关，MVD 值越高，肿瘤消退率越低。因此有望将 MVD 作为预测 NPC 放射敏感性及早放疗疗效的评估指标，为 NPC 个体化放疗方案提供重要参数，提高 NPC 的治愈率。吕建勋等^[23]研究显示，NPC 放疗后纤维化组的 T-SI 曲线的最大斜率值明显小于未经治疗组和复发组，表明放疗后瘤体组织变性坏死、逐渐由结缔组织代替，微血管数量和血供减少，因此最大斜率值可用作 NPC 放疗后纤维化和肿瘤复发或残留的鉴别诊断^[24]。

3 结语与展望

综上所述，DCE-MRI 在评价 NPC 血管生成反应与肿瘤生长、转移及治疗预后等方面显示出巨大价值，同时为 NPC 个体化治疗方案选择提供了重要参数。但是，NPC DCE-MRI 定量分析还面临诸多挑战，仅有实验动物模型研究的相关报道^[25]，相信随着研究的深入和数据分析软件的完善，DCE-MRI 在肿瘤血管研究方面将会有更加广阔的应用前景。

参考文献：

- [1] Zhang XM, Yu D, Zhang HL, et al. 3D dynamic contrast-enhanced MRI of rectal carcinoma at 3T correlation with microvascular density and vascular endothelial growth factor markers of tumor angiogenesis[J]. Magn Reson Imaging, 2008, 27(6): 1309-1316.
- [2] Nermin T, Mustafa K, Altaner S, et al. Value of dynamic contrast-enhanced MRI and correlation with tumor angiogenesis in bladder cancer[J]. AJR, 2009, 192(4): 949-955.
- [3] 高力英, 王小虎, 杨生兰, 等. 微血管密度和细胞周期调控蛋白 B1 表达与鼻咽癌放射敏感性的关系[J]. 现代肿瘤学, 2010, 18(4): 679-682.
- [4] Ewing JR, Brown SL, Lu M, et al. Model selection in magnetic resonance imaging measurements of vascular permeability: gadomer in a 9L model of rat cerebral tumor[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2006, 26(3): 310-320.
- [5] Paldino MJ, Barboriak DP. Fundamentals of quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging[J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2009, 17(2): 277-289.
- [6] Fan X, Haney CR, Mustafi D, et al. Use of a reference tissue and blood vessel to measure the arterial input function in DCE-MRI[J]. Magn Reson Med, 2010, 64(6): 1821-1826.
- [7] Folkman J. Tumor angiogenesis; therapeutic implications[J]. N Engl J Med, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [8] Less JR, Skalak TC, Sevic EM, et al. Microvascular architecture in a mammary carcinoma: branching patterns and vessel dimensions[J]. Cancer Res, 1991, 51(1): 265-273.
- [9] Mancardi D, Varetto G, Bucci E, et al. Fractal parameters and vascular networks: facts and artifacts[J]. Theor Biol Med Mod, 2008, 5(1): 12.
- [10] Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols[J]. Magn Reson Imaging, 1999, 10(3): 223-232.
- [11] Yang X, Liang J, Heverhagen JT, et al. Improving the pharmacokinetic parameter measurement in dynamic contrast-enhanced MRI by use of the arterial input function: theory and clinical application[J]. Magn Reson Med, 2008, 59(6): 1448-1456.
- [12] 吕建勋, 徐坚民, 沈新平, 等. 鼻咽癌动态增强曲线及其时间窗[J]. 放射学实践, 2011, 26(7): 712-715.
- [13] Chong VF, Fan YF. Skull base erosion in nasopharyngeal carcinoma: detection by CT and MRI[J]. Clin Radiol, 1996, 51(9): 625-631.

[14] Foote RL, Weidner N, Harris J, et al. Evaluation of tumor angiogenesis measured with microvessel density (MVD) as a prognostic indicator in nasopharyngeal carcinoma; results of RTOG 9505[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 61(3): 745-753.

[15] 田丽, 刘立志, 范卫君. 鼻咽癌 MRI 动态增强参数与微血管密度和血管内皮生长因子表达的相关性研究[J]. 中山大学学报, 2009, 30(3): 336-340.

[16] Yang X, Knopp MV. Quantifying tumor vascular heterogeneity with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: A review[J]. J Biomed Biotechnol, 2011, 2011: 1-12.

[17] McMahon CJ, Bloch BN, Lenkinski RE. Dynamic contrast-enhanced MR imaging in the evaluation of patients with prostate cancer[J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2009, 17(2): 363-383.

[18] Biedka M, Makarewicz R, Marszalek A, et al. Labeling of microvessel density, lymphatic vessel density and potential role of proangiogenic and lymphangiogenic factors as a predictive/prognostic factors after radiotherapy in patients with cervical cancer[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2012, 33(4): 399-405.

[19] 姚利, 陆兴, 刘平平, 等. 鼻咽癌间质微血管密度与 MMP-2 表达和肿瘤转移的关系[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2007, 14(10): 571-573.

[20] Wakisaka N, Wen QH, Yoshizaki T, et al. Association of vascular endothelial growth factor expression with angiogenesis and lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma[J]. Laryngoscope, 1999, 109(5): 810-814.

[21] 李骥, 王胜资, 王纾宜, 等. 鼻咽癌淋巴管和微血管同期检测与预后[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 24(6): 253-256.

[22] Rottey S, Madani I, Deron P, et al. Modern treatment for nasopharyngeal carcinoma; current status and prospects[J]. Curr Opin Oncol, 2011, 23(3): 254-258.

[23] 吕建勋, 徐坚民, 沈新平, 等. MRI 动态增强对鼻咽癌及其放疗后改变的诊断价值[J]. 影像诊断与介入放射学, 2011, 20(3): 167-170.

[24] Semiz OA, Ayanoglu E, Kodalli N, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in the differentiation of posttreatment fibrosis from recurrent carcinoma of the head and neck[J]. Clin Imaging, 2005, 29(5): 307-312.

[25] Santhy BN, Chou YH, Li HJ, et al. Dynamic contrast-enhanced and T2-weighted magnetic resonance imaging study of the correlation between tumour angiogenesis and growth kinetics[J]. Lab Anim, 2009, 43(1): 53-59.

(收稿日期: 2013-09-10 修回日期: 2013-10-30)

• 综 述 •

慢性阻塞性肺疾病与免疫异常的研究进展

但小萍 综述, 熊 玮[△] 审校

(第三军医大学附属西南医院呼吸内科, 重庆 400038)

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 免疫异常; 自身免疫性疾病; 免疫防御
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.04.048 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-8348(2014)04-0499-03

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一组气流受限为特征的肺部疾病, 气流受限持续存在并且呈进行性发展, 伴有气道和肺对有害颗粒或气体所致慢性炎症反应的增加, 急性加重和并发症影响患者整体疾病的严重程度^[1]。COPD 主要累及肺部, 但也可以引起肺外各器官的损害。预计到 2020 年 COPD 将成为全球第 5 位影响生存时间、生活质量和经济负担的疾病。COPD 的每一次急性加重均会造成患者肺功能的显著恶化, 并且严重影响患者的治疗效果和预后^[2]。

目前, 关于 COPD 的病因、发病机制尚不明确, 但认为与肺部对香烟烟雾等有害气体或有害颗粒的异常炎症反应有关, 气道、肺实质及肺血管的慢性炎症是 COPD 的特征性改变^[3]。按照疾病分期, 目前的治疗措施主要包括劝导患者戒烟、远离污染环境、舒张支气管、使用糖皮质激素, 如合并病原菌感染联合使用抗菌药物等, 以达到减缓症状、增强运动耐力、提高生存质量和生存率的目的。但效果欠佳。因此, 越来越多的研究者开始关注 COPD 与免疫异常的关系, 以期寻求治疗 COPD 的新方法。本文就 COPD 与免疫异常的关系作一综述如下。

1 COPD 与自身免疫的关系

吸烟是 COPD 重要的发病因素, 并且有研究表明戒烟 1 年后, 无论患者有无症状, 肺部炎症都将持续存在, 甚至仍在进展^[4]。因此, 有研究者认为 COPD 可能是一种自身免疫性疾病, 并且可由吸烟触发^[5]。烟雾中一些物质可通过化学作用改变体内相关蛋白和其他分子, 可能产生新的抗原或半抗原, 启动自身免疫应答^[6]。

COPD 多发于有肺部基础疾患、抵抗力低下的中老年人。已有研究证实, 在 COPD 急性加重期, 外周血中 CD4⁺T 淋巴细胞数目及 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞、B 淋巴细胞数目与缓解期相比是降低的, CD8⁺T 淋巴细胞数目降低不明显。而 COPD 缓解期较健康对照组外周血中 CD4⁺T 淋巴细胞数目及 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞、B 淋巴细胞数目也是降低的^[7-8]。B 淋巴细胞是人体内产生抗体的细胞, B 淋巴细胞数目的减少说明体液免疫功能降低。COPD 状态下, 人体免疫力是下降的。随着年龄增长, 人体的免疫力降低, 老年人更容易因为反复的呼吸道感染而诱发 COPD, 一旦 COPD 发生, 机体的免疫力可能下降更快。如此形成恶性循环。这也许是 COPD 患者反复发病并且容易出现急性加重的原因之一。

作者简介:但小萍(1984—), 医师, 硕士, 主要从事慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究。 [△] **通讯作者,** Tel: 13512345225; E-mail: xiongwei64@126.com。