

2013,28(3):494-497.

- [10] Papadopoulos G, Karanikolas M, Liarmakopoulou A, et al. Cerebral oximetry and cognitive dysfunction in elderly patients undergoing surgery for hip fractures: a prospective observational study[J]. *Open Orthop J*, 2012, 6: 400-405.
- [11] Wilson DA, Mocco J, D'Ambrosio AL, et al. Post-carotid endarterectomy neurocognitive decline is associated with cerebral blood flow asymmetry on post-operative magnetic resonance perfusion brain scans[J]. *Neurol Res*, 2008, 30(3): 302-306.
- [12] Floyd TF, McGarvey M, Ochroch EA, et al. Perioperative changes in cerebral blood flow after cardiac surgery: influence of anemia and aging[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(6): 2037-2042.
- [13] 邹艳, 康庄, 赖丽莎, 等. MR 扩散加权成像对脑胶质瘤病理分级的临床研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2008, 7(7): 705-707.
- [14] Maekawa K, Goto T, Baba T, et al. Impaired cognition preceding cardiac surgery is related to cerebral ischemic lesions[J]. *J Anesth*, 2011, 25(3): 330-336.

- [15] Knipp SC, Kahlert P, Jokisch D, et al. Cognitive function after transapical aortic valve implantation: a single-centre study with 3-month follow-up [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013, 16(2): 116-122.
- [16] Gerriets T, Schwarz N, Bachmann G, et al. Evaluation of methods to predict early long-term neurobehavioral outcome after coronary artery bypass grafting[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(8): 1095-1101.
- [17] Nanba T, Ogasawara K, Nishimoto H, et al. Postoperative cerebral white matter damage associated with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment after carotid endarterectomy: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 34(5/6): 358-367.
- [18] 容雄飞. 内侧颞叶氢质子磁共振波谱在老年患者 POCD 中的研究[D]. 长沙: 中南大学, 2010.
- [19] 李玉芳. 前额叶氢质子磁共振波谱与老年患者术后认知功能障碍的研究[D]. 长沙: 中南大学, 2010.

(收稿日期: 2013-09-20 修回日期: 2013-11-22)

## · 综 述 ·

# PTEN 与炎症关系的研究进展\*

苏 强 综述, 李 浪<sup>△</sup> 审校

(广西医科大学第一附属医院心血管内科, 南宁 530021)

**关键词:** 第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物基因; 炎症; 研究进展

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.04.046

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)04-0494-04

第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物基因 (phosphatase and tensin homologue deleted on ten, PTEN) 是人类发现的第一个具有磷酸化酶功能的抑癌基因, 在细胞的生长发育、凋亡、迁移、信号传递等方面都起着重要的调控作用。近年来, 国内外陆续展开了 PTEN 与炎症关系的研究报道, 本文就 PTEN 的发现、结构、功能及其与炎症的关系等作一综述。

## 1 PTEN 的发现及其结构

1997 年 Li 等<sup>[1]</sup> 在研究中发现, 多种肿瘤中出现了 10q23 染色体特定区域的杂合子丢失, 通过应用代表性差别分析法、外显子俘获分析法分离出一种新的基因, 对其开放性阅读框序列分析, 揭示了它可编码蛋白质酪氨酸磷酸酶 (protein tyrosine phosphatase, PTP), 且与张力蛋白、辅助蛋白同源, 因此将其命名为 PTEN。同年, 国外又有两个研究小组分别发现了 MMAC1 基因和 TEP1 基因, 在比较三者的 cDNA 及编码蛋白后将其归为同一基因<sup>[2-3]</sup>。

PTEN 基因是迄今发现的惟一具有蛋白脂酶和磷酸酶活性的抑癌基因, 位于染色体 10q2313 上, 含有 9 个外显子和 8 个内含子, 全长 200 kb, mRNA 长度为 5 500 bp。PTEN 编码的蛋白产物由 403 个氨基酸组成, 相对分子质量  $4.7 \times 10^4$ , 具有双特异性磷酸酶活性, 包括一个 N 端磷酸酶区域, 一个与脂质结合的 C2 区域和一个由 50 个氨基酸组成的 C 端区域。

PTEN 的 N 端有一段与细胞张力蛋白、辅助蛋白同源的序列, 含 177 个氨基酸, 为主要结构功能区; C 端由 50 个氨基酸组成, 缺失会降低 PTEN 的稳定性; C2 结构域与细胞膜相互作用, PTEN 借此连接到磷酸质膜上, 从而介导许多重要的细胞内过程, 包括膜运输、产生脂质第 2 信使、活化 GTPase、调控蛋白质磷酸化等。

## 2 PTEN 的功能

PTEN 编码双重底物特异性磷酸酶, 具有脂质磷酸酶活性和蛋白磷酸酶活性; 并可通过其脂质磷酸酶活性催化 PIP<sub>2</sub> 与 PIP<sub>3</sub> 脱磷酸化, 从而拮抗磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 活性, 降低细胞内 PIP<sub>3</sub> 浓度, 进一步抑制 AKT 激活<sup>[4]</sup>; 同时 PTEN 也可通过蛋白磷酸酶活性调节细胞的转移与粘连<sup>[5]</sup>。此外, PTEN 尚可通过抑制 FAK、MAPK 信号通路<sup>[6]</sup>, 影响 p53/MDM2、NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[7]</sup>; 拮抗 PRAP/mTOR 信号通路<sup>[8]</sup> 等调控细胞增殖、分化、生存、迁移并抑制凋亡。当然, PTEN 亦受到多种其他因子的调控, 包括 NEDD4-1 通过泛素化蛋白体降解途径调节 PTEN<sup>[9]</sup>, BMP 通过 RAS/ERK 信号通路抑制 PTEN 表达<sup>[10]</sup>, IGF-1 可以通过抑制 PTEN 磷酸化, 激活 PI3K/AKT, 在肿瘤发生中发挥着重要作用<sup>[11]</sup>。

## 3 PTEN 在炎症中的作用

PTEN 首先在肿瘤中被广泛研究, 发现其可通过诱导细胞

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81260042)。 作者简介: 苏强 (1983-), 博士, 主要从事冠心病介入治疗及其防治工作。 <sup>△</sup>

凋亡、抑制细胞周期、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、抑制肿瘤血管形成、维持免疫系统的稳定性等发挥其抑癌作用。近些年来,国内外陆续开展了有关 PTEN 与炎症关系的研究,主要有如下几点。

**3.1 PTEN 与嗜酸性粒细胞** 研究表明,炎症介质能通过 PI3K 等信号转导通路活化和趋化嗜酸性粒细胞<sup>[12]</sup>。PTEN 可通过使脂质信号分子 PIP3 (phosphatidylinositol 3, 4, 5-triphosphate) 去磷酸化以抑制 PI3K 活性<sup>[4]</sup>。因此作为 PI3K 主要的负调控因子,PTEN 具有一定的抗炎作用并有望成为治疗哮喘的有效靶分子。Kitaura 等<sup>[13]</sup>发现,在哮喘大鼠模型中 PI3K 得以活化,活化的 PI3K 能级联激活下游一系列信号分子,如活化 T 细胞核因子、转录激活蛋白 1 调节细胞因子的转录。Kwak 等<sup>[14]</sup>以哮喘小鼠为模型观察了 PI3K 抑制剂和 PTEN 对过敏原诱导的气道炎症和气道高反应性的影响;发现以过敏原诱导后,PI3K 活性明显增强,PTEN 蛋白表达量及其活性明显下降;支气管肺泡灌洗液中 IL-4、IL-5 及嗜酸细胞阳离子蛋白的量升高;在给予 PI3K 抑制剂和含 PTEN 的腺病毒(AdPTEN)后,上述灌洗液中炎症因子的量较前减少;徐慧等<sup>[15]</sup>发现,哮喘大鼠模型组支气管 PTEN 蛋白表达显著低于对照组,伴支气管及血管周围炎性细胞浸润明显,以嗜酸性粒细胞和淋巴细胞为主;哮喘组肺泡灌洗液中 IL-4 浓度明显高于对照组,IL-12 浓度明显低于对照组。

**3.2 PTEN 与中性粒细胞** 许多白细胞包括中性粒细胞、嗜酸性粒细胞等的趋化过程是 PI3K 依赖性的<sup>[16-17]</sup>。研究表明,PI3K 抑制剂能抑制微生物产物、炎性产物和多种趋化剂诱导的白细胞趋化<sup>[18]</sup>。因此,PTEN 有望通过负调控 PI3K 抑制中性粒细胞趋化而起到抗炎作用。Kulandayan 等<sup>[19]</sup>发现,敲除 PTEN 基因的中性粒细胞,在趋化剂的作用下,其磷酸化 AKT 水平增高并出现肌动蛋白的聚合,且大多数中性粒细胞出现细胞膜皱褶,跨膜迁移增强,超氧化物产物增多。有研究表明<sup>[20]</sup>,在中性粒细胞发生死亡过程中,其内的 AKT 活性有所下降;给予 PIP3 和 AKT 抑制剂可加速中性粒细胞的凋亡;而敲除 PTEN 后,中性粒细胞内的 AKT 活性有所增强并可改善中性粒细胞寿命,因此 AKT 失活在中性粒细胞自发性死亡中起到了重要的作用,PTEN 可能通过负调控 AKT 在中性粒细胞自稳和维持适当炎症反应中起重要作用。Li 等<sup>[21]</sup>研究显示,特异性敲除小鼠髓系来源细胞的 PTEN 基因后,当发生肺炎时,中性粒细胞趋化作用明显增强、凋亡效应有所延迟、细菌杀伤能力增强,进一步证实了 PTEN 可通过使 PIP3 去磷酸化调控中性粒细胞功能。

**3.3 PTEN 与巨噬细胞** PTEN 在巨噬细胞中的作用较为复杂,且具有两面性。Kuroda 等<sup>[22]</sup>以特异性敲除巨噬细胞 PTEN 基因小鼠为模型,研究 PTEN 对巨噬细胞吞噬功能的影响;巨噬细胞 PTEN 基因敲除小鼠较之正常野生型小鼠对利什曼原虫更具易感性,且敲除 PTEN 基因的巨噬细胞杀伤病原体的能力亦有所下降,因此 PTEN 对于巨噬细胞有效清除胞内寄生虫是必要的。Luyendyk 等<sup>[23]</sup>研究了 PI3K/AKT 通路对脂多糖(LPS)诱导下巨噬细胞功能的影响;研究表明,PTEN 基因敲除小鼠的腹膜巨噬细胞,在 LPS 诱导下分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-6 有所下降;PI3K 活性缺陷小鼠的腹腔积液细胞分泌上述炎症因子量有所升高,因此 PI3K/AKT 通路在 LPS 引起单核巨噬细胞的活化中起到了抑制作用,而作为 PI3K/AKT 通路负调控因子的 PTEN 似乎起到了活化作用。Cao 等<sup>[24]</sup>研究了 PTEN 在 Fc $\gamma$ R 介导下巨噬细胞功能中的作用;敲除 PTEN 的巨噬细胞,其胞内磷酸化 AKT 水平升高,巨噬

细胞的吞噬功能增强,且由 Fc $\gamma$ R 介导产生的 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10 水平升高;但在 LPS 介导下,敲除 PTEN 基因的巨噬细胞产生 TNF- $\alpha$  的水平却有所下降;因此,PTEN 在 LPS/TLR4 介导的巨噬细胞炎症反应中起到了促进作用,而在 Fc $\gamma$ R 介导巨噬细胞反应中起到了负性作用。因此 PTEN 在巨噬细胞中所起到的不同作用与巨噬细胞的刺激因子密切相关,其机制有待进一步阐明。

**3.4 PTEN 与免疫细胞** PI3K 通路在调节 T、B 淋巴细胞的发育、激活和功能发挥方面起着重要作用<sup>[25]</sup>。PTEN 作为 PI3K 的负性调控因子,在免疫中的作用也逐渐引起重视。PTEN 缺陷杂合子小鼠易发生各种肿瘤和自身免疫性疾病均证实 PTEN 与机体维持正常免疫功能有密切关系。

**3.4.1 PTEN 对 T 细胞发育和功能的影响** 近些年来,越来越多的研究表明 PTEN 通过调控 PI3K 信号通路在 T 细胞发育中起到了关键的作用。Suzuki 等<sup>[26]</sup>采用 Cre-loxP 系统特异敲出小鼠 T 细胞 PTEN 基因后,胸腺细胞中双阳性 T 淋巴细胞绝对数和相对数均增多,CD8<sup>+</sup> 细胞成熟受限,CD4<sup>+</sup> T 细胞过度增殖,从而引起外周淋巴瘤和自身免疫性疾病的发生,并认为出现此种情况可能是由于胸腺阴性选择的缺陷所致。细胞内 PI3K 及 PTEN 作用的相对平衡不仅对促进正常 T 细胞发育,对维持成熟淋巴细胞正常功能也有重要作用。细胞因子、趋化因子和共刺激信号等均可激活 PI3K,从而诱发包括细胞存活、增殖、趋化作用等一系列细胞反应,而 PTEN 可通过拮抗 PI3K 而发挥调控作用。Soond 等<sup>[27]</sup>采用 Cre 系统特异敲除小鼠 CDTh 细胞的 PTEN 基因后,Th 细胞表现出更强的增生能力并可分泌更多的细胞因子,而 PTEN 基因敲除小鼠亦出现淋巴结中淋巴细胞的增多;将敲除 PTEN 的 Th 细胞转入正常野生型小鼠中,其抗李斯特菌能力和清除肿瘤细胞的能力有所增强;PTEN 基因敲出小鼠的炎症反应强度要大于正常野生型小鼠;因此,PTEN 缺失可加强 Th 细胞辅助功能。

**3.4.2 PTEN 对 B 细胞发育和功能的影响** PTEN 对 B 细胞发育也起着重要作用。PTEN 缺失易发生自身反应性 B 细胞增多,过度表达自身抗体而引起高丙种球蛋白血症和自身免疫性损伤;Pogue 等<sup>[28]</sup>研究显示,抑制 PI3K 可促进 B 淋巴细胞凋亡,此凋亡效应在过表达 AKT 时大大减弱。PI3K 及 PLC $\gamma$  信号通路在 BCR 诱导的 B 细胞活化和分化过程中有重要作用,活化的 PI3K 和 PLC $\gamma$  可产生 PIP3 及激活 PKC 激酶等以诱导 B 细胞增殖和活化,而 PTEN 通过对上述通路的负调控作用在 B 细胞活化过程中起着重要的负调节作用。研究表明,B 细胞表达的 Fc $\gamma$ R II b 受体的活化信号,可通过诱导激活 PTEN,抑制 PI3K 活化和抗凋亡激酶 AKT 激活而下调 BCR 活化诱导的增殖反应。Heindl 等<sup>[29]</sup>对 34 例发生 PTEN 基因突变的患者,观察了胃肠道淋巴样增生、扁桃体大量增生反应、胸腺增生反应、淋巴细胞性甲状腺炎、自身免疫性溶血性贫血及结肠炎的发生,通过对胃肠道黏膜相关淋巴组织进行函数分析发现,PI3K/AKT 信号通路增强,可引起磷酸化 S6 增多和细胞增生反应增强,伴 CD20(+)CD10(+)B 细胞凋亡减少。因此,PTEN 失活可通过增强 PI3K/AKT 信号通路影响人生发中心中 B 细胞的稳态。

#### 4 结语与展望

PTEN 作为一个重要的抑癌基因,可通过 PI3K 途径、PAK 途径、MAPK 途径等发挥其脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶活性,诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期,抑制肿瘤细胞侵袭、转移及肿瘤血管生成。近些年来,随着分子生物学及其他相关学科的不断深入,PTEN 在炎症及免疫系统方面的研究越来越深入,

PTEN 不仅可通过抑制嗜酸性粒细胞趋化和炎症介质释放在支气管哮喘中发挥着重要作用,亦可抑制中性粒细胞活性在其他炎症性疾病中起到抗炎作用,并可维持免疫系统稳定。然而 PTEN 在巨噬细胞中的效应及其具体抗炎机制尚需进一步阐明。总之,PTEN 作为一个可能的靶点,将为学者们治疗感染性疾病、炎症性疾病及自身免疫性疾病提供一个新思路。

#### 参考文献:

- [1] Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer[J]. *Science*, 1997, 275(5308): 1943-1947.
- [2] Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, et al. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers[J]. *Nat Genet*, 1997, 15(4): 356-362.
- [3] Li DM, Sun H. TEP1, encoded by a candidate tumor suppressor locus, is a novel protein tyrosine phosphatase regulated by transforming growth factor beta[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(11): 2124-2129.
- [4] Cantley LC, Neel BG. New insights into tumor suppression: PTEN suppresses tumor formation by restraining the phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(8): 4240-4245.
- [5] Tamura M, Gu J, Matsumoto K, et al. Inhibition of cell migration, spreading, and focal adhesions by tumor suppressor PTEN[J]. *Science*, 1998, 280(5369): 1614-1617.
- [6] Tamura M, Gu J, Danen EHJ, et al. PTEN interactions with focal adhesion kinase and suppression of the extracellular matrix dependent phosphatidylinositol 3-kinase/AKT cell survival pathway[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(29): 20693-20703.
- [7] Freeman DJ, Li AG, Wei G, et al. PTEN tumor suppressor regulates p53 protein levels and activity through phosphatase-dependent and-independent mechanisms[J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(2): 117-130.
- [8] Han X, Ji Y, Zhao J, et al. Expression of PTEN and mTOR in pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Tumor Biology*, 2013, 34(5): 2871-2879.
- [9] Wang X, Trotman LC, Koppie T, et al. NEDD4-1 is a proto-oncogenic ubiquitin ligase for PTEN[J]. *Cell*, 2007, 128(1): 129-139.
- [10] Beck SE, Carethers JM. BMP suppresses PTEN expression via RAS/ERK signaling[J]. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6(8): 1319-1323.
- [11] Ma J, Sawai H, Matsuo Y, et al. IGF-1 mediates PTEN suppression and enhances cell invasion and proliferation via activation of the IGF-1/PI3K/Akt signaling pathway in pancreatic cancer cells[J]. *J Surg Res*, 2010, 160(1): 90-101.
- [12] Tigani B, Hannon JP, Mazzoni L, et al. Effects of wortmannin on airways inflammation induced by allergen in actively sensitised Brown Norway rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 433(2/3): 217-223.
- [13] Kitaura J, Asai K, Maeda-Yamamoto M, et al. Akt-dependent cytokine production in mast cells[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(5): 729-740.
- [14] Kwak YG, Song CH, Yi HK, et al. Involvement of PTEN in airway hyperresponsiveness and inflammation in bronchial asthma[J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(7): 1083-1092.
- [15] 徐慧,戴元荣,曾淮贤. PTEN 在支气管哮喘大鼠气道炎症中的作用[J]. *国际呼吸杂志*, 2010, 33(3): 137-140.
- [16] Wang F, Herzmark P, Weiner OD, et al. Lipid products of PI(3)Ks maintain persistent cell polarity and directed motility in neutrophils[J]. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(7): 513-518.
- [17] Stephens L, Ellson C, Hawkins P. Roles of PI3Ks in leukocyte chemotaxis and phagocytosis[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2002, 14(2): 203-213.
- [18] Deane JA, Fruman DA. Phosphoinositide 3-kinase: diverse roles in immune cell activation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22: 563-598.
- [19] Subramanian KK, Jia Y, Zhu D, et al. Tumor suppressor PTEN is a physiologic suppressor of chemoattractant-mediated neutrophil functions[J]. *Blood*, 2007, 109(9): 4028-4037.
- [20] Zhu D, Hattori H, Jo H, et al. Deactivation of phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate/Akt signaling mediates neutrophil spontaneous death[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(40): 14836-14841.
- [21] Li Y, Jia Y, Pichavant M, et al. Targeted deletion of tumor suppressor PTEN augments neutrophil function and enhances host defense in neutropenia-associated pneumonia[J]. *Blood*, 2009, 113(20): 4930-4941.
- [22] Kuroda S, Nishio M, Sasaki T, et al. Effective clearance of intracellular *Leishmania major* in vivo requires Pten in macrophages[J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38(5): 1331-1340.
- [23] Luyendyk JP, Schabbauer GA, Tencati M, et al. Genetic analysis of the role of the PI3K-Akt pathway in lipopolysaccharide-induced cytokine and tissue factor gene expression in monocytes/macrophages[J]. *J Immunol*, 2008, 180(6): 4218-4226.
- [24] Cao X, Wei G, Fang H, et al. The inositol 3-phosphatase PTEN negatively regulates Fc gamma receptor signaling, but supports Toll-like receptor 4 signaling in murine peritoneal macrophages[J]. *J Immunol*, 2004, 172(8): 4851-4857.
- [25] Seminario MC, Wange RL. Lipid phosphatases in the regulation of T cell activation: living up to their PTEN-tial[J]. *Immunol Rev*, 2003, 192: 80-97.
- [26] Suzuki A, Yamaguchi MT, Ohteki T, et al. T cell-specific loss of Pten leads to defects in central and peripheral tolerance[J]. *Immunity*, 2001, 14(5): 523-534.
- [27] Soond DR, Garcon F, Patton DT, et al. Pten loss in CD4 T cells enhances their helper function but does not lead to autoimmunity or lymphoma[J]. *J Immunol*, 2012, 188(12): 5935-5943.
- [28] Pogue SL, Kurosaki T, Bolen J, et al. B cell antigen receptor-induced activation of Akt promotes B cell survival and

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

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

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

(收稿日期:2013-09-15 修回日期:2013-10-27)

· 综 述 ·

## 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<sup>△</sup> 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,包括肿瘤的良性鉴别、血管生成、治疗疗效评价及预后诸方面<sup>[1-3]</sup>。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<sup>[4]</sup>。

### 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造影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%的对比剂在首过时间时漏入 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<sup>[5]</sup>: (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<sup>[6]</sup>。

**1.2 肿瘤微血管生成特性与 DCE-MRI 的关系** Folkman<sup>[7]</sup>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 mm<sup>3</sup> 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<sup>[8]</sup>。在功能上主要表现为: (1) 肿瘤血管的渗透性增加,肿瘤组织间液压力增高,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<sup>[9]</sup>。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<sup>[10]</sup>)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(K<sub>trans</sub>)、EES 体积百分数(V<sub>e</sub>)和速率常数(K<sub>ep</sub>),三者之间的关系为 K<sub>ep</sub>=K<sub>trans</sub>/V<sub>e</sub>。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<sup>[11]</sup>。

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<sup>[12-13]</sup>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