

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.19.022

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210526.1746.059.html>(2021-05-27)

磁共振 IVIM 与宫颈鳞癌微血管密度相关性分析^{*}

黄文亮¹,吴淑芬^{2△},周山¹,赵路³,金少举^{4,5}

(1. 漯河医学高等专科学校第二附属医院 MRI 室,河南漯河 462300;2. 漯河医学高等专科学校第二附属医院妇产科,河南漯河 462300;3. 漯河医学高等专科学校第二附属医院病理科,河南漯河 462000;4. 漯河医学高等专科学校药理学系,河南漯河 462002;5. 河南省肿瘤发生与防治研究创新型科技团队,河南漯河 462002)

[摘要] **目的** 探讨对比体素内不相干运动(IVIM)定量参数与宫颈鳞癌患者免疫组织化学方法 CD31 染色标记的宫颈鳞癌微血管密度(MVD)的相关性。**方法** 30 例病理证实的宫颈鳞癌患者术前均行盆腔磁共振成像(MRI)常规序列及 IVIM 序列扫描,经图像后处理软件得到纯水分子扩散系数 D 值、与灌注相关的扩散系数 D* 值、灌注指数 f 值;术后行宫颈鳞癌肿瘤免疫组织化学及 MVD 计算,分析 D、D*、f 值与 CD31 标记的宫颈鳞癌中 MVD 的相关性。**结果** 宫颈鳞癌 D 值为 $(0.78 \pm 0.06) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,D* 值为 $(12.57 \pm 1.22) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,f 值为 $(23.34 \pm 1.64)\%$,CD31 标记的 MVD 为 16.50 ± 5.24 ,D 值与 CD31 标记 MVD 呈负相关($r = -0.830, P < 0.001$),D*、f 值 CD31 标记 MVD 呈正相关($r = 0.889, 0.897, P < 0.001$)。**结论** D 值与 MVD 呈负相关,D*、f 值与 MVD 呈正相关,D、D*、f 值可成为反映宫颈鳞癌 MVD 的无创影像学检查指标。

[关键词] 宫颈癌;体素内不相干运动;微血管密度;免疫组织化学

[中图法分类号] R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)19-3342-04

Correlation analysis of MRI IVIM and microvessel density of cervical squamous cell carcinoma^{*}

HUANG Wenliang¹,WU Shufen^{2△},ZHOU Shan¹,ZHAO Lu³,JIN Shaoju^{4,5}

(1. MRI Room, the Second Affiliated Hospital of Luohe Medical College, Luohe, Henan 462300, China; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, the Second Affiliated Hospital of Luohe Medical College, Luohe, Henan 462300, China; 3. Department of Pathology, the Second Affiliated Hospital of Luohe Medical College, Luohe, Henan 462300, China; 4. Department of Pharmacology, Luohe Medical College, Luohe, Henan 462002, China; 5. Innovative Science and Technology Team of Tumor Occurrence and Prevention Research in Henan, Luohe, Henan 462002, China)

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between the quantitative parameters of intravoxel incoherent movement (IVIM) and micro-vessel density (MVD) in cervical squamous cell carcinoma labeled by the immunohistochemical method with the CD31 staining. **Methods** Thirty patients with the cervical squamous cell carcinoma underwent the pelvic MRI routine sequence and IVIM sequence scanning before operation, and the values of D, D* and f were obtained after the image post-processing. Immunohistochemistry was conducted and MVD of cervical squamous cell carcinoma were calculated after operation to analyze the correlation between D, D*, f values and CD31-labeled MVD of cervical squamous cell carcinoma. **Results** The values of the D, D*, f, CD31-labeled MVD of cervical squamous cell carcinoma were $(0.78 \pm 0.06) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $(12.57 \pm 1.22) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $(23.34 \pm 1.64)\%$ and 16.50 ± 5.24 , respectively. The D value was negatively correlated with the CD31-labeled MVD ($r = -0.830, P < 0.001$). The D* value and f value were positively correlated with the CD31-labeled MVD ($r = 0.889, 0.897, P < 0.001$). **Conclusion** The D value is negatively correlated with MVD. D* value and f value are positively correlated with the MVD. The values of D, D*, f can be used as the non-invasive imaging indicators to reflect the MVD of cervical squamous cell carcinoma.

[Key words] cervical cancer; IVIM; microvessel density; immunohistochemistry

^{*} **基金项目:**漯河医学高等专科学校创新创业发展能力提升工程科研类项目(2019-LYZKYD012);河南省漯河市科技创新项目(20181000009)。 **作者简介:**黄文亮(1980—),副主任医师,硕士,主要从事肿瘤影像学研究。 [△] **通信作者,** E-mail: hwlMRI@163.com。

宫颈癌作为女性最常见恶性肿瘤,肿瘤内血管生成多少直接影响其生长速度^[1],微血管密度(microvessel density, MVD)可以作为一个定量指标反映肿瘤内血管多少,因此, MVD 成为影响患者预后的一个重要因素^[1]。CD31 对宫颈鳞癌组织染色可以反映出 MVD^[2],但如何术前通过影像学定量方式反映宫颈鳞癌 MVD,从而评估患者预后成为临床术前迫切需要解决的问题。体素内不相干运动(IVIM)技术不需要造影剂可以计算出真、假性扩散系数及灌注分数,能无创地反映宫颈癌肿瘤中水分子自由扩散及肿瘤微血管循环信息^[3]。本研究目的是通过分析 IVIM 后处理得到的纯水分子扩散系数 D 值、与灌注相关的扩散系数 D* 值、灌注指数 f 值与宫颈鳞癌中 MVD 相关性,从而术前间接反映宫颈鳞癌 MVD,为预测宫颈鳞癌患者预后和诊疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集漯河医学高等专科学校第二附属医院妇科 2017 年 6 月至 2020 年 6 月住院并经病理证实的 30 例宫颈鳞癌患者,患者术前均未进行放化疗,且均进行手术治疗,年龄 22~68 岁,平均 49.3 岁。

1.2 方法

1.2.1 MRI 检查方法

所有患者采用 GEMR7503.0 T 超导型 MR 磁共振成像(MRI)仪,32 通道相控阵体部表面线圈,30 例宫颈鳞癌患者治疗前均经 MRI 常规序列及 IVIM 序列扫描,横断面 TSET₁WI:TR 582 ms,TE 8.0 ms,层厚 4 mm,层间距 1 mm,视野 220 mm×220 mm,激励次数 1,矩阵 244×244;横断面脂肪抑制 TSET₂WI:TR 4 000 ms,TE 93 ms,层厚 4 mm,层间距 1 mm,视野 220 mm×220 mm,激励次数 1,矩阵 244×244;矢状位脂肪抑制 TSET₂WI:TR 2 600 ms,TE 100 ms,层厚 5 mm,层间距 0.5 mm,视野 240 mm×240 mm,激励次数 2,矩阵 284×238;IVIM 序列:选择单次激发自旋回波平面成像(SS-EPI)序列横断位成像:TR 4 555 ms,TE 83 ms,FOV 200 mm×129 mm,矩阵 160×88,层厚 4.0 mm,层数 25,激励次数为 1,扩散敏感梯度 b 值为 0、50、100、150、200、300、500、700、1 000、1 500、2 000 mm²/s 检查。

1.2.2 图像后处理及数据测量

利用 GEADW4.7 工作站的 Functool 软件对 IVIM 原始数据通过 MITK 后处理得到 D 图、D* 图、f 图,感兴趣区(ROI)选择避开肿瘤囊变、坏死及出血区域,尽量选择肿瘤实质部分,可参考常规扫描序列,尤其是 T₂WI 序列,选择 ROI 的范围为 80~150 mm²,测量感兴趣区,得到表观扩散系数(ADC)、

D、D*、f,多次测量最终取均值为确定值,对 IVIM 后处理参数测量由漯河医学高等专科学校第二附属医院 2 位经验丰富磁共振诊断医生在不同时间段独立进行,数值取两人测量平均值。

1.2.3 标本取材

收集患者术后切除并送病理的标本,标本选择宫颈鳞癌病灶,避免选择病灶外组织,阳性对照选原发性肝癌。所取标本大小约 0.2 cm×0.3 cm×0.2 cm,选取的标本用中性甲醛液固定。

1.2.4 苏木素-伊红(HE)染色

组织经石蜡包埋切片、脱蜡水化、漂洗后,HE 染色,脱水、透明,中性树胶封片。宫颈癌 HE 染色切片均请漯河医学高等专科学校第二附属医院中级以上病理医师阅读,病理必须确诊为宫颈鳞癌,若不能确诊或存在争议则放弃该样本。

1.2.5 免疫组织化学(IHC)染色

组织经石蜡包埋切片、脱蜡水化、漂洗后,放入乙二胺四乙酸(EDTA)液(福州迈新生物技术有限公司)中,然后放入微波炉中行抗原修复 11 min,加入一抗(CD31 小鼠抗人内皮细胞单克隆抗体,福州迈新生物技术有限公司),PBS 清洗,加入二抗(福州迈新生物技术有限公司),PBS 清洗,DAB 显色(福州迈新生物技术有限公司),苏木素复染。IHC 染色血管内皮细胞呈浅棕至深棕色。微血管计数方法:根据 Weidner 校正方法,血管寻找及区域确定在低倍镜下(×40)进行,具体毛细血管计数和小静脉计数在高倍(×200)物镜下进行,排除肿瘤边缘非肿瘤组织内微血管。肿瘤内(排除邻近正常组织)染色棕黄色即计数为 1 个微血管,所有血管计数均有 2 名病理科医师在不同的时段计数 2 次,并取平均数。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析,采用 Pearson 相关分析方法分析 D、D*、f 值与宫颈鳞癌 MVD 之间的相关性,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈鳞癌 IVIM 各参数及 IHC 染色 MVD

D 值(0.64~0.86)×10⁻³ mm²/s,平均(0.78±0.06)×10⁻³ mm²/s;D* 值(10.27~14.31)×10⁻³ mm²/s,平均(12.57±1.22)×10⁻³ mm²/s;f 值(20.12%~25.92%),平均(23.34±1.64)%;MVD(CD31⁺,5~27 个),平均(16.50±5.24)个。

2.2 宫颈鳞癌 IVIM 各参数与 MVD 相关性分析

通过计算 Spearman 等级相关系数,D 值与 CD31 标记的 MVD 呈负相关(r=-0.830,P<0.001),见图 1;D* 值、f 值与 CD31 标记的 MVD 呈正相关(r=0.889、0.897,P<0.001),见图 2、3。

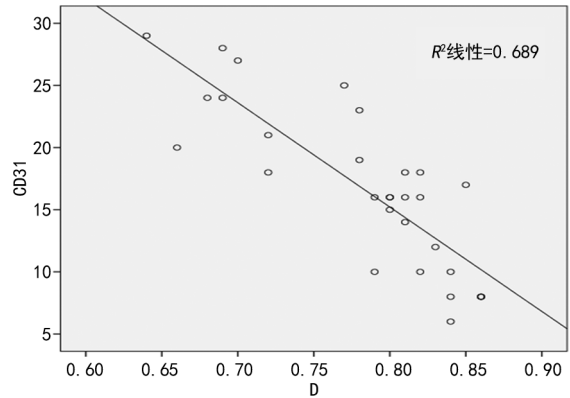


图 1 宫颈癌 D 值与 CD31 标记 MVD 的散点图

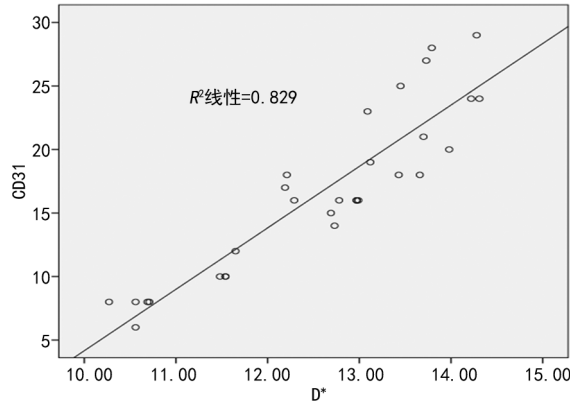


图 2 宫颈癌 D* 值与 CD31 标记 MVD 的散点图

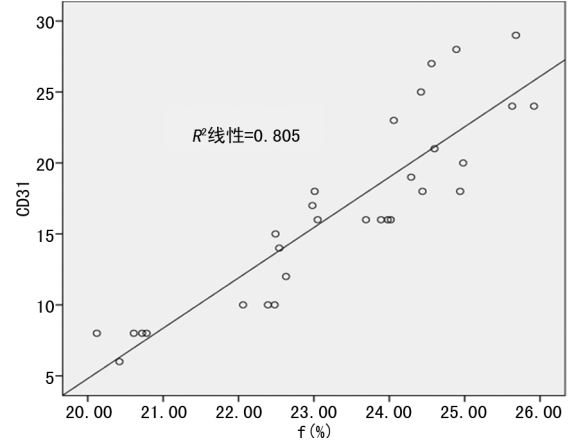


图 3 宫颈癌 f 值与 CD31 标记 MVD 的散点图

3 讨 论

3.1 IVIM 的原理

IVIM 是以弥散加权成像(DWI)为基础,DWI 及 ADC 值与组织分子的自由扩散和微血管灌注有关,恶性肿瘤之所以存在扩散障碍,在于恶性肿瘤与正常组织的细胞在体积、密度间存在差异,导致水分子不能自由在恶性肿瘤细胞内、外弥散^[4-5]。肿瘤组织 ADC 值低于正常组织,特别是受血流灌注因素影响,使得测量的 ADC 值不能真实反映病变扩散信息。需要一种检查方式把病变扩散信息与血流灌注区分开,而 IVIM 可以无创地通过双指数模型把两者区分开。IVIM 扫描时采用不同 b 值进行,不同 b 值扫描得到

的参数反映组织病变信息也不同,b 值的变化会改变参数灵敏度,血流灌注对较低的 b 值最终信号的影响较大,故低 b 值主要反映血管灌注信息,相反,血流灌注对较高的 b 值最终信号的影响较小,通过不同的 b 值很好把宫颈鳞癌内水分子的自由扩散信息和血流灌注信息区分开,IVIM 通过后处理获得 D 值、D* 值、f 值,反映病变水分子扩散信息和血流灌注信息,使得 IVIM 成为可以检测宫颈鳞癌早期分子水平改变的成像技术^[6-13]。

3.2 宫颈鳞癌 MVD 及与 IVIM 各参数相关性

肿瘤病变内究竟有多少血管可以用多种方式表示,而最常用并且可以量化的指标为 MVD。宫颈癌生长速度较正常组织快,癌组织生长需要的营养成分及氧气依靠肿瘤内血管提供,如果肿瘤内血管少,不能提供肿瘤生长需要的氧气,肿瘤不可能生长,这也是肿瘤较大时出现坏死的原因。肿瘤内微血管依据分化程度,可分为未分化微血管及分化微血管,通常所描述的 MVD 包括这两种血管,因此肿瘤内血管多少可以用 MVD 来量化,MVD 的高低与肿瘤治疗方式选择及预后有关。IHC 染色 CD31 可以在分化与未分化血管内皮细胞上呈阳性表达,因此可以通过 CD31 标记的微血管计数来表示肿瘤内总的 MVD^[14-15]。

IVIM 不同于以往单指数模型,通过双指数模型把病变组织自由扩散和微血管灌注有效区分开,通过工作站后处理可以得到量化指标 D、D*、f 值,不同参数代表肿瘤内部不同微观改变。D 值真正反映肿瘤内分子向各个方向自由弥散程度,D* 值及 f 值反映肿瘤组织微血管血流信息及灌注信息。肿瘤生长必须由肿瘤内血管提供氧气,肿瘤内 MVD 决定了肿瘤生长快慢,但 D、D* 值及 f 值是否与肿瘤内 MVD 相关尚不确定,而本研究发现,D 值与 CD31 标记肿瘤内总的 MVD 呈负相关;D*、f 值与 CD31 标记肿瘤内总的 MVD 呈正相关。肿瘤内 MVD 密度越高,提供氧气越多,肿瘤生长增殖越快,肿瘤细胞体积大,细胞之间间隙变小,扩散障碍越严重,D 值减低,两者呈负相关。因此,作者认为,通过 IVIM 后处理得到的 D、D*、f 值可以成为术前无创评价宫颈鳞癌 MVD 的影像学指标之一。

参考文献

[1] 程艳芬,曹宏伟,崔志新,等. 微血管密度、VEGF 及受体 FLK-1 在宫颈癌中的作用及意义[J]. 标记免疫分析与临床,2019,26(7):1145-1149.
[2] 黎志强. 宫颈鳞癌分化和未分化微血管与临床病

- 理及预后研究[D]. 广州:南方医科大学,2018.
- [3] 何志兵,陈首名,罗鹰,等. DCE-MRI 和 IVIM-DWI 诊断宫颈癌病理分级和临床分期的价值分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2019,17(8):110-113.
- [4] 武小鹏,吴慧,高阳,等. IVIM 双指数及拉伸指数模型评估宫颈癌放化疗疗效的价值放射学实践[J]. 放射学实践,2019,34(7):792-796.
- [5] 靳宏辉,聂国军,张臣海,等. 3.0T 磁共振成像体素内不相干运动相关参数对宫颈癌的诊断价值研究[J]. 癌症进展,2019,17(13):1526-1530.
- [6] 乔志伟,王安娜,王纯雁,等. 磁共振成像检查对早期宫颈癌分期价值研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2015,31(3):247-250.
- [7] WANG D. Comparative study of magnetic resonance imaging staging with gynecological examination staging of cervical carcinoma [J]. Contemp Med,2016,22(17):73-74.
- [8] SHI H L,MAO M W,LANG C Y. Clinical value of MRI in cervical cancer diagnosis and staging[J]. Lab Med,2016,13(20):2919-2921.
- [9] 赵博,曹崑. MR DWI 评价宫颈癌放化疗效果[J]. 中国介入影像与治疗学,2018,15(12):757-760.
- [10] 白杨. 磁共振扩散加权成像在宫颈癌诊断及新辅助化疗中的动态监测价值[J]. 当代医学,2018,24(15):125-126.
- [11] 苏文静,朱春枝. 多模态 MRI 检查对宫颈癌诊断与放疗疗效探究中[J]. 外女性健康研究,2018,12(14):174-175.
- [12] 张洁,王艳萍,林瑞贞,等. 多 b 值磁共振扩散加权成像及动态增强扫描在宫颈癌临床分期及疗效评价中的初步研究[J]. 临床放射学杂志,2017,36(8):1150-1155.
- [13] 刘振国,许琰,李建宜,等. 磁共振多 b 值弥散加权成像在宫颈癌放疗随访疗效观察[J]. 临床医学研究与实践,2016,1(20):147-148.
- [14] HOMPLAND T,ELLINGSEN C,GALAPPA THI K,et al. Connective tissue of cervical carcinoma xenografts:associations with tumor hypoxia and interstitial fluid pressure and its assessment by DCE-MRI and DW-MRI[J]. Acta Oncol,2014,53(1):6-15.
- [15] 耿彤瑶,贾世峰,李秀福. 宫颈癌中 CD31⁺ 细胞源 VDR 的表达与血管生成的关系[J]. 中国妇幼保健,2019,34(5):1154-1157.
- (收稿日期:2021-01-30 修回日期:2021-05-17)

(上接第 3341 页)

- 动态增强扫描对颅内胶质瘤的术后随访价值[J]. 中国中西医结合影像学杂志,2018,16(4):416-418.
- [6] 刘超,胡效坤,郑兰兰. 磁共振功能成像在脑胶质瘤术后复发与放射性损伤中的应用分析[J]. 影像研究与医学应用,2019,3(3):159-160.
- [7] DEUSCHL C,KIRCHNER J,POEPPEL T D,et al. ¹¹C-MET PET/MRI for detection of recurrent glioma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging,2018,45(4):593-601.
- [8] 徐大伟,马鹏举,高国军,等. MRI 结合 PET-CT 在脑胶质瘤术前诊治中的应用[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2019,17(1):41-43,83,封 4.
- [9] 王凯,赵晓斌,李德岭,等. PET 与 MRI 容积分析对脑干胶质瘤患者的预后评估[J]. 磁共振成像,2020,11(1):11-15.
- [10] 孔艳艳,管一晖. 胶质瘤 PET 分子影像的应用进展[J]. 肿瘤影像学,2016,25(3):196-208.
- [11] YANO H,SHINODA J,IWAMA T. Clinical utility of positron emission tomography in patients with malignant glioma[J]. Neurol Med Chir (Tokyo),2017,57(7):312-320.
- [12] 乔真,赵晓斌,陈谦,等. ¹¹C-蛋氨酸 PET/CT 显像对幕上胶质瘤术后患者复发的诊断价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2019,39(11):647-652.
- [13] MINAMIMOTO R,SAGINOYA T,KONDO C,et al. Differentiation of brain tumor recurrence from post-radiotherapy necrosis with ¹¹C-methionine PET:visual assessment versus quantitative assessment[J]. PLoS One,2015,10(7):e0132515.
- [14] YANG Y,HE M Z,LI T,et al. MRI combined with PET-CT of different tracers to improve the accuracy of glioma diagnosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurosurg Rev,2019,42(2):185-195.
- [15] 龙亚丽,何巧,张冰,等. ¹³N-NH₃、¹¹C-MET 及 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像在脑胶质瘤诊断与评估中的对比研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2020,40(3):159-165.
- (收稿日期:2021-02-18 修回日期:2021-05-23)