

Progresses of PET and MRI in evaluating expression of tumor hypoxic and downstream molecules

ZHANG Liou, SUN Hongzan*

(Department of Radiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

[Abstract] The growth of solid tumors can lead to changes in the hypoxic microenvironment of local tissues, and the most important regulatory factor is the hypoxia-inducible factors (HIFs). In the case of hypoxia, the downstream target genes regulated by HIF-1 α regulation mainly are vascular endothelial growth factor (VEGF) and glucose transporter 1 (GLUT-1) genes, etc. In recent years, multimodality PET and MRI imaging technologies have been widely used in diagnosis of tumor diseases, and have confirmed that the parameters obtained by imaging are associated with the expression of tumor hypoxic related molecules. The molecular expression of HIF-1 α within the tumor and its downstream target genes VEGF and GLUT-1 detected by PET and multifunctional MRI sequential were reviewed in this article.

[Key words] Positron-emission computed tomography; Magnetic resonance imaging; Hypoxia

DOI: 10.13929/j.1672-8475.201801048

PET 及 MRI 评价肿瘤乏氧及下游分子表达的进展

张立欧,孙洪贊*

(中国医科大学附属盛京医院放射科,辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 实体肿瘤生长导致局部组织缺氧微环境改变,缺氧诱导因子(HIFs)为其中最重要的调节因子。在乏氧情况下,受HIF-1 α 调控的下游靶基因主要有血管内皮细胞生长因子(VEGF)及葡萄糖转运体1(GLUT-1)基因等。近年来,随着多模态PET及MR成像在肿瘤诊断中的广泛应用,多项研究证实成像所得参数与肿瘤乏氧相关分子的表达存在相关性。本文对PET及多种功能MRI序列检测肿瘤内HIF-1 α 及其下游的靶基因VEGF及GLUT-1分子表达情况进行综述。

[关键词] 正电子发射型体层摄影术;磁共振成像;缺氧

[中图分类号] R730.2; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2018)06-0378-05

微环境乏氧是由氧供及耗氧不均衡导致。研究表明,恶性肿瘤细胞生长时内部存在乏氧状态,而乏氧肿瘤细胞较富氧细胞恶性程度更高,表型更差,更易发生远处转移;且乏氧肿瘤对临床放化疗存在抵抗性,严重影响患者预后。调节乏氧最重要的因子是缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIFs)^[2],受其调控的下游靶基因有血管生长因子(vascular endothelial

growth factor, VEGF)及葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, Glut)基因等,前者可促进肿瘤内新生血管生长,后者可使肿瘤细胞糖代谢加快^[3-4]。近年来,随着多模态成像PET及MR的兴起,PET及MR多种功能新序列成像可定量判断肿瘤内微灌注、代谢情况,并可对肿瘤进行生物学成像,定量检测肿瘤内源性乏氧分子的表达情况。

1 肿瘤乏氧分子表达的分子基础

与正常细胞相比,实体肿瘤的生长具有不可控制、增殖迅速的特点。肿瘤细胞大量摄取葡萄糖并过度代谢、增加耗能等均造成局部微环境处于缺氧的状态,而肿瘤细胞可以迅速适应缺氧的不良环境,此过程中适应氧分压改变最重要的调节因子为HIFs。HIF家族

[基金项目] 国家自然科学基金(81401438)。

[第一作者] 张立欧(1992—),男,辽宁瓦房店人,在读硕士。研究方向:妇科肿瘤的诊断及介入治疗。E-mail: 535020124@qq.com

[通信作者] 孙洪贊,中国医科大学附属盛京医院放射科,110004。
E-mail: sunhongzan@126.com

[收稿日期] 2018-01-30 **[修回日期]** 2018-03-24

包括 HIF-1、HIF-2 和 HIF-3。HIF-1 普遍表达于哺乳细胞中, 是调节细胞氧代谢最重要的因子。HIF 是一种异二聚体, 由起低氧调节作用的 α 单位及组成性 β 单位构成。周围环境氧分压处于正常范围时, HIF-1 α 与肿瘤抑制因子 VHL 结合, 通过泛素化而被广泛降解^[5-6]; 周围氧分压降低时, 此降解过程被阻断, HIF-1 α 与组成型 HIF-1 β 组成异二聚体从核外移入细胞核内, 与下游靶基因启动子序列中的缺氧反应原件 (hypoxia response element, HRE) 特异性结合, 从而调控下游百余种靶基因, 增加肿瘤对缺氧的适应性, 特别是促进血管生长及增加糖代谢。

血管生长是肿瘤生长过程中重要的促成因素, 主要由数种不同的生长因子以及相关受体酪氨酸激酶调节, 其中 VEGF 是刺激血管内皮增生最强的生成因子, 有促进血管内皮细胞增殖、增加血管通透性等作用, 在肿瘤生长、侵袭、远处转移中均起重要作用^[7]。

葡萄糖通过载体扩散方式由细胞膜进入细胞内时, 需依靠转运蛋白, 即易化葡萄糖转运蛋白 (Gluts)。Glut 家族中, Glut-1 是目前分布最为广泛的转运体, 与其他转运体共同为增殖细胞提供大量生长所需的葡萄糖。肿瘤细胞受 ras、grc 等多种癌基因及转录因子作用, 大量摄取葡萄糖, 天然葡萄糖通过转运蛋白转运至胞浆后, 在己糖激酶的作用下磷酸化成为 6-磷酸葡萄糖, 参与后续的糖代谢反应, 为肿瘤细胞提供能量支持^[8]。

2 PET 及 MRI 在评价肿瘤乏氧分子表达中的应用

2.1 PET

2.1.1 ^{18}F -FDG PET 临床最常用的 PET 显像剂是 ^{18}F -FDG, 其与天然葡萄糖相似, 通过与细胞膜表面的转运蛋白结合被转运至细胞内, 磷酸化生成 6-磷酸 ^{18}F -FDG, 但由于其与普通 6-磷酸葡萄糖不同, 不能够进一步发生后续反应, 从而成为 PET 显像的基础。肿瘤细胞摄取葡萄糖类似物 ^{18}F -FDG 同样需要葡萄糖转运蛋白的作用。近年来关于 ^{18}F -FDG 摄取与 Glut-1 表达相关性的研究^[9-14] 较多。Kobayashi 等^[9] 分析 57 例食管鳞癌患者, 发现 ^{18}F -FDG 高摄取与 Glut-1 和 VEGF 高表达相关, 且其最大标准摄取值 (maximum standardized uptake value, SUV_{max}) 较高, Glut-1 高表达与肿瘤的恶性程度密切相关; 同时, VEGF 与 Glut-1 高表达均会导致肿瘤组织 ^{18}F -FDG 摄取增加。但 Taylor 等^[10-11] 研究发现, 食管腺癌患者 VEGF 高表达不会增加肿瘤组织对 ^{18}F -FDG 的摄取。导致以上结论不同的原因可能在于食管癌不同病理组织类型的

VEGF 阳性表达率不同。Yen 等^[12] 发现 Glut-1 约在 94.1% 的宫颈鳞癌患者中呈高表达, 而在正常宫颈组织或宫颈上皮内瘤变 (carcinoma in situ, CIN) 细胞中却较少表达; 且 Glut-1 表达与 SUV 值有显著相关性, 并进一步认为 Glut-1 生物学行为在肿瘤细胞摄取 FDG 中起重要作用。Jeong 等^[13] 观察 207 例乳腺浸润性导管癌, 发现原发肿瘤 SUV_{max} 可反映 HIF-1 α 表达水平, 并且推测其原因在于 Glut-1 受 HIF-1 α 调控, 故介导了 Glut-1 的表达与 FDG 摄取。但 Higashi 等^[14] 研究发现, 在肺腺癌患者中, ^{18}F -FDG 高摄取与 HIF-2 α 相关, 而与 HIF-1 α 无关, 且 ^{18}F -FDG 的高摄取与 HIF-2 α 高表达会影响术后肿瘤复发。

2.1.2 ^{18}F -FMISO PET ^{18}F -FMISO 是一种 F 标记的硝基咪唑类化合物, 在氧水平正常的细胞中, 其-NO₂ 可发生还原反应, 但在乏氧细胞中却不能发生上述反应, 故通过 PET 可检测大量集聚于肿瘤乏氧细胞中的 ^{18}F -FMISO 化合物, 从而定量判断肿瘤的乏氧程度。研究^[15] 表明, 乏氧条件下细胞与 ^{18}F -FMISO 结合的速度是常氧条件下的 28 倍。

目前关于肿瘤组织对 ^{18}F -FMISO 乏氧显像剂的摄取与表达乏氧相关分子的相关性研究^[16-18] 较多。Sato 等^[16] 对 32 例口腔鳞癌患者行 ^{18}F -FDG PET 及 ^{18}F -FMISO PET 检查, 发现 HIF-1 α 表达与 ^{18}F -FMISO 摄取相关, 但并未发现与 FDG 摄取有相关性, 推测原因可能是肿瘤组织对 FMISO 摄取以及对 HIF-1 α 的表达不仅与肿瘤细胞代谢有关, 还受细胞缺氧调控。Bekaert 等^[17] 发现 PET 摄取 ^{18}F -FMISO 与脑胶质瘤分级相关, 高摄取组 HIF-1 α 及 VEGF 表达明显多于低摄取组。而 Kawai 等^[18] 认为 ^{18}F -FMISO 摄取与 VEGF 相关, 与 HIF-1 α 表达无关, 原因可能是除缺氧因素外, 其他因素如生长因子、细胞因子等均可启动 HIF-1 α 转录通路^[19], 并且肿瘤细胞短时氧浓度变化可能也说明 ^{18}F -FMISO 摄取与 HIF-1 α 表达缺乏相关性。

2.1.3 ^{18}F -FAZA PET ^{18}F -FAZA 是一种新型的硝基咪唑类乏氧显像剂。Sorger 等^[20] 研究发现, 对小鼠细胞分别注射 ^{18}F -FAZA 以及 ^{18}F -FMISO 后, 短时间 (1 h) 内两者摄取非常相近, 而 ^{18}F -FAZA 可通过肾脏排泄, 因此对于腹部肿瘤的诊断更具有优势。Piert 等^[21] 还发现, ^{18}F -FAZA 的非靶组织清除率较 ^{18}F -FMISO 更快, 因此 ^{18}F -FAZA 有望成为更好的乏氧显像剂。因此, 肿瘤组织对乏氧显像剂的摄取与其自身组织表达 HIF-1 α 以及下游的分子 VEGF 及 Glut-1 有密切关系。目前 ^{18}F -FAZA PET 被逐步应用于骨髓

瘤^[22]、喉癌^[23]、肺癌^[24]等乏氧分子表达检测中。

2.2 MRI

2.2.1 BOLD-fMRI 近年来,随着多种MR功能成像序列的发展,对于肿瘤乏氧的检测也有了更多选择,其中BOLD-fMRI是较成熟的方法之一,其原理是通过检测肿瘤内脱氧血红蛋白浓度来测量肿瘤内乏氧情况。脱氧血红蛋白等物质可缩短横向T2*值,通过测量横向弛豫率R2*(R2*=1/T2*),可反映组织的氧变化^[25],其检测组织急性缺氧程度的敏感度高^[26]。McPhail等^[27]对化学诱导的大鼠乳腺肿瘤模型进行BOLD-fMRI,发现BOLD-fMRI所得的R2*值可用于检测肿瘤乏氧标志物。Li等^[28]观察肾透明细胞癌患者,发现自旋去相位速率差值($\Delta R2^*$)与HIF-2 α 表达相关,但与HIF-1 α 表达无关,原因可能是肾透明细胞癌中HIF-2 α 阳性表达率更大。蔡利忠等^[29]对肾透明细胞癌患者行BOLD-MRI,发现R2*值与肿瘤组织内HIF-2 α 存在相关性。Liu等^[30]观察103例乳腺癌患者,发现乳腺癌HIF-1 α 表达与基线R2*值显著相关,阴性表达组R2*值为30.35 Hz,弱阳性表达组R2*值为41.70 Hz,中阳性表达组R2*值为57.55 Hz,强阳性表达组R2*值为68.6 Hz,故认为HIF-1 α 表达增加,R2*值也随之增加。另外,Wang等^[31]发现随着碳酸酐酶IX的表达增加,R2*值增加,但R2*值与VEGF无相关,推测可能是由于多回波GRE序列减弱了脱氧血红蛋白的影响,并且认为BOLD-fMRI对于慢性缺氧的检测更加敏感。

2.2.2 动态增强MRI(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI) 作为一种新兴影像学成像方法,DCE-fMRI可通过动态、连续、快速成像实时检测组织内对比剂含量变化所导致的信号强度改变,并通过药代动力学模型对实时信号强度进行处理,从而获得代表组织内微循环灌注、血管通透性、渗透面积等生理信息的定量或半定量参数^[32-33]。通常用于评估肿瘤乏氧的定量参数有正向转运常数(K^{trans} ,代表单位时间从血管至血管外间隙组织对对比剂的摄取)、反向转运常数(K_{ep} ,代表对比剂从血管外间隙返回至血管的廓清量)及 V_e (K^{trans}/K_{ep} ,代表血管外-细胞外间隙体积分数)。由于DEC-MRI可定量判断组织内血流情况,且与VEGF的表达密切相关,近年来被广泛用来检测分子表达。Ma等^[34]对32例胃癌患者行DEC-MRI,发现 K^{trans} 值与肿瘤细胞表达的VEGF相关,认为DEC-MRI可评估肿瘤血管生成。Li等^[35]将VX2肿瘤细胞移植入24只实验兔的小脑延髓池,发现不同

VEGF表达组的 K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 均存在差异,且在肿瘤生长过程中,血浆及脑脊液VEGF的表达会发生变化,植入VX2肿瘤细胞的第15天,肿瘤细胞表达的VEGF最高,可能是由于血管内皮细胞表达增多导致肿瘤血管灌注增加,从而增加了血管内外的渗透率;同时,作者也提出了DEC-MRI的局限性,如转移的肿瘤细胞未成聚集性生长,则DEC-MRI检测结果不够准确;尽管三维DEC-MRI提高了图像的空间分辨率,但时间分辨率相应减小。

2.2.3 其他 体素内不相干运动DWI(intravoxel incoherent motion DWI, IVIM-DWI)可在无需对比剂的情况下定量判断组织内血管灌注及扩散信息。钟志伟等^[36]对66例肺癌患者行IVIM-DWI,发现测量病灶图像中的灌注分数(f值)与肿瘤表达的VEGF具有相关性($r=0.273$, $P=0.035$),提示f值可提供周围型肺癌肿瘤血管生成的客观信息。此外,MRS也可定量检测组织内代谢产物的生化改变等。

3 小结与展望

不同显像剂可介导肿瘤内乏氧分子不同的生物学行为,且通过PET检测核素可定量判断肿瘤乏氧分子表达情况。近年来,PET及MRI的融合使得同时进行多种功能MR序列扫描成为可能,在获得高软组织分辨力的同时也可一定程度判断肿瘤内乏氧分子的表达情况。但肿瘤乏氧是1个复杂过程,多种因素的共同作用促进了肿瘤的恶性增殖。随着PET显像剂以及功能MR序列的不断优化,未来尚需大样本研究证实PET及MRI在评价肿瘤乏氧及其下游主要调控分子表达中的潜在价值。

〔参考文献〕

- [1] Greco O, Marples B, Joiner MC, et al. How to overcome (and exploit) tumor hypoxia for targeted gene therapy. *J Cell Physiol*, 2003, 197(3):312-325.
- [2] Melillo G. Inhibiting hypoxia-inducible factor 1 for cancer therapy. *Mol Cancer Res*, 2006, 4(9):601-605.
- [3] Liao D, Johnson RS. Hypoxia: A key regulator of angiogenesis in cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 2007, 26(2):281-290.
- [4] Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol Cell*, 2010, 40(2):294-309.
- [5] Maxwell PH. The tumour suppressor protein VHL, targets hypoxia-inducible factors for oxygen dependent proteolysis. *Nature*, 1999, 399(6733):271-275.
- [6] Meijer TW, Kaanders JH, Span PN, et al. Targeting hypoxia,

- HIF-1, and tumor glucose metabolism to improve radiotherapy efficacy. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(20):5585-5594.
- [7] Goel HL, Mercurio AM. VEGF targets the tumour cell. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(12):871-882.
- [8] Joost HG, Thorens B. The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators: Nomenclature, sequence characterist, and potential function of its novel members (review). *Mol Member Biol*, 2001, 18(4):247-256.
- [9] Kobayashi M, Kaida H, Kawahara A, et al. The relationship between GLUT-1 and vascular endothelial growth factor expression and ¹⁸F-FDG uptake in esophageal squamous cell cancer patients. *Clin Nucl Med*, 2012, 37(5):447-452.
- [10] Taylor MD, Smith PW, Brix WK, et al. Correlations between selected tumor markers and fluorodeoxyglucose maximal standardized uptake values in esophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 35(4):699-705.
- [11] Westerterp M, Sloof GW, Hoekstra OS, et al. ¹⁸FDG uptake in oesophageal adenocarcinoma: Linking biology and outcome. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 134(2):227-236.
- [12] Yen TC, See LC, Lai CH, et al. ¹⁸F-FDG uptake in squamous cell carcinoma of the cervix is correlated with glucose transporter 1 expression. *J Nucl Med*, 2004, 45(1):22-29.
- [13] Jeong YJ, Jung JW, Cho YY, et al. Correlation of hypoxia inducible transcription factor in breast cancer and SUVmax of F-¹⁸ FDG PET/CT. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 2017, 20(1):32-38.
- [14] Higashi K, Yamagishi T, Ueda Y, et al. Correlation of HIF-1α/HIF-2α expression with FDG uptake in lung adenocarcinoma. *Ann Nucl Med*, 2016, 30(10):708-715.
- [15] Rasey JS, Nelson NJ, Chin L, et al. Characteristics of the binding of labeled fluoromisonidazole in cells in vitro. *Radiat Res*, 1990, 122(3):301-308.
- [16] Sato J, Kitagawa Y, Yamazaki Y, et al. ¹⁸F-fluoromisonidazole PET uptake is correlated with hypoxia-inducible factor-1α expression in oral squamous cell carcinoma. *J Nucl Med*, 2013, 54(7):1060-1065.
- [17] Bekaert L, Valable S, Lechapt-Zalcman E, et al. ¹⁸F-FMISO PET study of hypoxia in gliomas before surgery: Correlation with molecular markers of hypoxia and angiogenesis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(8):1383-1392.
- [18] Kawai N, Lin W, Cao WD, et al. Correlation between ¹⁸F-fluoromisonidazole PET and expression of HIF-1α and VEGF in newly diagnosed and recurrent malignant gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(10):1870-1878.
- [19] Déry MA, Michaud MD, Richard DE. Hypoxia-inducible factor 1: Regulation by hypoxic and non-hypoxic activators. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37(3):535-540.
- [20] Sorger D, Patt M, Kumar P, et al. [¹⁸F] Fluoroazomycinarabinofuranoside (¹⁸FAZA) and [¹⁸F] Fluoromisonidazole (¹⁸FMISO): A comparative study of their selective uptake in hypoxic cells and PET imaging in experimental rat tumors. *Nucl Med Biol*, 2003, 30(3):317-326.
- [21] Pierte M, Machulla HJ, Kumar P, et al. ¹⁸F Labeled Fluoroazomycinarabinoside(FAZA): A novel marker of tumor tissue hypoxia. *J Nucl Med*, 2001, 42:1091-1100.
- [22] De Waal EG, Slart RH, Leene MJ, et al. ¹⁸ F-FDG PET increases visibility of bone lesions in relapsed multiple myeloma: Is this hypoxia-driven? *Clin Nucl Med*, 2015, 40(4):291-296.
- [23] Bruine De Bruin L, Bollineni VR, Wachters JE, et al. Assessment of hypoxic subvolumes in laryngeal cancer with ¹⁸F-fluoroazomycinarabinoside (¹⁸F-FAZA)-PET/CT scanning and immunohistochemistry. *Radiother Oncol*, 2015, 117 (1):106-112.
- [24] Mapelli P, Bettinardi V, Fallanca F, et al. ¹⁸F-FAZA PET/CT in the preoperative evaluation of NSCLC: Comparison with ¹⁸F-FDG and immunohistochemistry. *Curr Radiopharm*, 2018, 11(1):50-57.
- [25] McPhail LD, Robinson SP. Intrinsic susceptibility MR imaging of chemically induced rat mammary tumors: Relationship to histologic assessment of hypoxia and fibrosis. *Radiology*, 2010, 254(1):110-118.
- [26] Tatum JL, Kelloff GJ, Gillies RJ, et al. Hypoxia: Importance in tumor biology, noninvasive measurement by imaging, and value of its measurement in the management of cancer therapy. *Int J Radiat Biol*, 2006, 82(10):699-757.
- [27] McPhail LD, Robinson SE. Intrinsic susceptibility MR imaging of chemically induced rat mammary tumors: Relationship to histologic assessment of hypoxia and fibrosis. *Radiology*, 2010, 254(1):110-118.
- [28] Li D, Wang X, Wang S, et al. Correlation between BOLD-MRI and HIF expression level in renal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(10):13759-13763.
- [29] 蔡利忠, 邢伟, 陈杰, 等. BOLD-MRI 评价肾透明细胞癌 HIF-α 表达的可行性研究. *临床放射学杂志*, 2016, 35(4):585-588.
- [30] Liu M, Guo X, Wang S, et al. BOLD-MRI of breast invasive ductal carcinoma: Correlation of R2* value and the expression of HIF-1α. *Eur Radiol*, 2013, 23(12):3221-3227.
- [31] Wang Y, Liu M, Jin ML. Blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging of breast cancer: Correlation with carbonic anhydrase IX and vascular endothelial growth factor. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(1):71-76.
- [32] Ellingsen C, Hompland T, Galappathi K, et al. DCE-MRI of the hypoxic fraction, radioresponsiveness, and metastatic propensity of cervical carcinoma xenografts. *Radiother Oncol*, 2014, 110(2):335-341.
- [33] Chikui T, Obara M, Simonetti AW, et al. The principal of dynamic contrast enhanced MRI, the method of pharmacokinetic analysis, and its application in the head and neck region. *Int J Dent*, 2012, 2012:480659.
- [34] Ma L, Xu X, Zhang M, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of gastric cancer: Correlations of the pharmacokinetic parameters with histological type, Lauren classification, and angiogenesis.

- Magn Reson Imaging, 2017, 37:27-32.
- [35] Li KA, Zhang RM, Zhang F, et al. Studies of pathology and VEGF expression in rabbit cerebrospinal fluid metastasis: Application of dynamic contrast-enhanced MRI. Magn Reson Imaging, 2011, 29(8):1101-1109.
- [36] 钟志伟,包盈莹,余煜栋,等.周围型肺癌的体素内不相干运动弥散加权成像与血管内皮生长因子相关性研究.实用医学影像杂志,2017,18(1):1-3.

Prenatal ultrasonic diagnosis of pulmonary atresia with ventricular septal defect: Case report

产前超声诊断肺动脉瓣闭锁伴室间隔缺损1例

刘素霞,贾培万,战冰

(青岛市胶州中心医院特检科,山东青岛 266300)

[Key words] Fetus; Pulmonary atresia; Heart septal defects, ventricular; Ultrasonography, prenatal

[关键词] 胎儿;肺动脉瓣闭锁;室间隔缺损;超声检查,产前

DOI:10.13929/j.1672-8475.201801018

[中图分类号] R714.53; R445.1 [文献标识码] B [文章编号] 1672-8475(2018)06-0382-01



图1 胎儿肺动脉瓣闭锁伴室间隔缺损超声心动图表现 A. 室间隔膜周部缺损、主动脉骑跨室间隔、右位主动脉弓; B. 降主动脉周围显示左、右体肺动脉侧支 (LV: 左心室; RV: 右心室; LA: 左心房; VSD: 室间隔缺损; AAO: 升主动脉; DAO: 降主动脉; L-MAPCAs: 左侧体肺动脉侧支; R-MAPCAs: 右侧体肺动脉侧支) **图2** 引产后大体解剖图 A. 降主动脉右侧发出2支体肺动脉侧支入右肺; B. 降主动脉左侧发出1支体肺动脉侧支入左肺 (MAPCAs: 体肺动脉侧支; L-LUNG: 左肺; DAO: 降主动脉; R-LUNG: 右肺)

孕妇29岁,孕2产1,体健,平素月经规律。孕24周⁺²超声检查示胎儿心脏位于左侧胸腔内,心轴左移,四腔心对称,十字交叉结构存在,心房正位,心室右襻,房室连接一致;室间隔膜周部中断约3.5 mm,主动脉内径明显增宽约7.7 mm,前移骑跨于室间隔之上(图1A);降主动脉短轴切面示降主动脉两侧探及体肺动脉侧支(图1B)。超声诊断:胎儿肺动脉瓣闭锁伴室间隔缺损(pulmonary atresia with ventricular septal defect, PA-VSD),体肺动脉侧支形成,动脉导管缺如,镜像右位主动脉弓。遂行胎儿引产术。引产后胎儿尸体解剖:心底部仅显示主动脉起源于左、右心室,周围未见肺动脉,主动脉弓下未见动脉

导管;胸部降主动脉右侧发出2支体肺动脉侧支入右肺(图2A);胸部降主动脉左侧发出1支体肺动脉侧支经食管后方入左肺(图2B);室间隔膜周部缺损。

讨论 PA-VSD是少见的复杂性先天性心脏病,约占先天性心脏病的2%,其发病率约占出生婴儿的4/100 000。根据有无原位肺动脉、有无肺动脉融合以及是否出现大的体-肺侧支动脉形成,可将PA-VSD分为3型:A型,原位肺动脉存在,无体肺侧支血管,肺血流由动脉导管供应;B型,原位肺动脉发育不良及体肺侧支存在,肺血流由肺动脉、体肺侧支血管供应;C型,肺动脉缺失,动脉导管缺如,肺血流完全由大的体肺侧支血管供应。A型和B型均为导管依赖型心脏病,出生后患儿需前列腺素E1维持动脉导管开放;C型少见,须与永存动脉干第IV型相鉴别。PA-VSD产前诊断主要依靠超声心动图。手术矫治PA-VSD,尤其C型PA-VSD难度非常大,远期效果差。本例属C型PA-VSD。

[第一作者] 刘素霞(1989—),女,山东青岛人,本科,医师。

E-mail: 893535239@qq.com

[收稿日期] 2018-01-12 [修回日期] 2018-03-20