

# IVIM-MRI 对人脑胶质瘤的病理分级及 IDH1 基因突变的评估价值

邢士军 王 莉 张丽君

**【摘要】目的** 探讨体素不相干运动扩散加权(IVIM)-MRI 对人脑胶质瘤的病理分级及异柠檬酸盐脱氢酶 1(IDH1)突变的评估价值。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2019 年 12 月术后病理确诊的 100 例脑胶质瘤的临床资料。术前应用 3.0 T MRI 扫描仪检查,获取 IVIM-MRI 参数,包括灌注比例系数(F)、真实扩散系数(D)、伪扩散系数(D\*)与表观扩散系数(ADC)。**结果** 与高级别胶质瘤相比,低级别胶质瘤 ADC 值与 D 值明显增高( $P<0.05$ ),而 F 值与 D\*值均显著降低( $P<0.05$ )。无论是低级别胶质瘤,还是高级别胶质瘤,IDH1 基因突变型病人 ADC 值显著高于 IDH1 基因突野生型( $P<0.05$ )。高级别胶质瘤病人中,IDH1 基因突变型病人 F 值、D\*值均显著低于 IDH1 基因野生型( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析显示,对于鉴别胶质瘤级别,ADC 值的最佳临界值为 1.091,灵敏度为 86.92%,特异度为 89.45%;D 值的最佳临界值为 0.934,灵敏度为 78.26%,特异度为 94.71%;D\*值的最佳临界值为 6.161,灵敏度为 73.95%,特异度为 73.66%;F 值的最佳临界值为 0.190,灵敏度为 56.55%,特异度为 100.00%。对于区分 IDH1 基因型,低级别胶质瘤病人中,ADC 值区分 IDH1 基因突变的最佳临界值为 1.181,灵敏度为 92.87%,特异度为 80.01%;高级别胶质瘤病人中,F 值的效能最高,灵敏度为 100.00%,特异度为 92.87%。**结论** IVIM-MRI 定量分析可用于胶质瘤术前诊断与分级,并对预测胶质瘤 IDH1 基因状态具有潜在意义。

**【关键词】** 胶质瘤;体素不相干运动扩散加权磁共振成像;术前评估;异柠檬酸盐脱氢酶 1

**【文章编号】** 1009-153X(2020)12-0821-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; R 445.2

**Value of IVIM-MRI in evaluation of pathological grade and IDH1 gene mutation of human glioma**

XING Shi-jun, WANG Li, ZHANG Li-jun. Department of Neurosurgery, The Third Affiliated Hospital of Soochow University (Changzhou First People's Hospital), Changzhou 213003, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the predictive value of intravoxel incoherent motion (IVIM)-MRI in the evaluation of pathological grade and IDH1 gene mutation of human glioma. **Methods** A retrospective analysis on the clinical data of 100 patients with glioma diagnosed by postoperative pathological examination from January 2016 to December 2019 was performed. All the patients received IVIM-MRI examination preoperatively using 3.0 T MRI scanner to obtain IVIM-MRI parameters, including perfusion scale coefficient (F), true diffusion coefficient (D), pseudo diffusion coefficient (D\*) and apparent diffusion coefficient (ADC). **Results** The ADC and D values of the low-grade glioma tissues were significantly higher than those of the high-grade glioma tissues ( $P<0.05$ ), while the F and D\* values were significantly lower than those of the high-grade glioma tissues ( $P<0.05$ ). The ADC values of the low-grade glioma and high-grade glioma tissues with IDH1 gene mutation were significantly higher than those without IDH1 gene mutation ( $P<0.05$ ). Of high-grade glioma tissues, the F value and D\* values of IDH1 gene mutant glioma tissues were significantly lower than those without IDH1 gene mutation ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that, for distinguishing high-grade and low-grade gliomas, the best cut-off value of ADC value was 1.091, with a sensitivity of 86.92% and a specificity of 89.45%; the best cut-off value of the D value was 0.934, with a sensitivity of 78.26% and a specificity of 94.71%; the best cut-off value of the D\* value was 6.161, with a sensitivity of 73.95% and a specificity of 73.66%; the best cut-off value of the F value was 0.190, with a sensitivity of 56.55% and a specificity of 100.00%; for distinguishing IDH1 gene mutation in low-grade gliomas, the best cut-off value of the ADC value was 1.181, with a sensitivity of 92.87% and a specificity of 80.01%; for distinguishing IDH1 gene mutation in high-grade gliomas, the F value had the highest efficiency, with a sensitivity of 100.00% and a specificity of 92.87%. **Conclusion** IVIM-MRI can be used for preoperative diagnosis and grading of gliomas and has potential significance in predicting the IDH1 gene mutation status of gliomas.

**【Key words】** Human glioma; Intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging; IVIM-MRI; Preoperative evaluation

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.12.002

基金项目:国家自然科学基金(81302197)

作者单位:213003 江苏常州,苏州大学附属第三医院神经外科(邢士军、王 莉、王丽君)

胶质瘤是颅内最为常见的原发性恶性肿瘤,术后易复发,难以根治,预后差<sup>[1-4]</sup>。异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)是三羧酸循环的关键限速酶,其突变状态对胶质瘤病人的治疗和预后评

估具有重要的指导意义<sup>[5,6]</sup>。体素内不相干运动 (intravoxel incoherent motion, IVIM) 技术可采用多个高 b 值和低 b 值获取系列磁共振弥散加权成像影像, 利用双指数模型拟合获得组织内灌注比例系数(F)、真实扩散系数(D)、伪扩散系数(D\*)、表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)等参数, 对于肿瘤的的诊断与分级具有一定的价值<sup>[7]</sup>。本文探讨 IVIM-MRI 对胶质瘤的分级及 IDH1 突变的预测价值, 为临床诊治提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2016 年 1 月至 2019 年 12 月术后病理确诊的 100 例脑胶质瘤的临床资料, 其中男 64 例, 女 36 例; 年龄 25~71 岁, 平均(48.1±15.2) 岁。低级别胶质瘤 46 例, 高级别胶质瘤 54 例; IDH1 基因野生型 58 例(低级别 28 例, 高级别 30 例), IDH1 基因突变型 42 例(低级别 18 例, 高级别 24 例)。纳入标准: ①年龄≥18 岁; ②术后病理诊断为脑胶质瘤; ③无 MRI 检查禁忌症。排除标准: ①合并全身性疾病及其它恶性肿瘤; ②入院前接受放、化疗。

1.2 MRI 检查及 IVIM 处理 术前应用 3.0 T MRI (Philips Achieva 3.0 T 系统) 扫描仪, 选择 32 通道头颅相控阵线圈。进行常规序列平扫及 IVIM 序列扫描, 常规序列包括轴向 T<sub>1</sub> 像、轴向 T<sub>2</sub> 像、轴向 T<sub>2</sub> 液体衰减反转恢复序列等。IVIM-MRI 参数: 10 个 b 值 (0、20、50、100、150、200、500、800、1 000、1 200 s/mm<sup>2</sup>); 随 b 值增加, 激发次数从 1 到 3 递增。TR/TE 为 1 777/19.6 ms, FOV 240 mm×240 mm; 矩阵 128×128, 层厚 5.0 mm, 层间距 1.5 mm, 扫描时间 310 s。

IVIM 原始图像导入 3.0 T MRI 自带工作站, 首先进行头动校正, 然后调整阈值去除背景噪声, 计算得出 ADC、D、D\*、F 参数伪彩图。根据 IVIM, 采用手绘法在肿瘤实质区域及对侧正常白质区域区内分别勾画出至少 3 个不同的感兴趣区(避开囊变、出血性、坏死性、钙化性、水肿性或存在明显挤压的区域), 面积大小在 30~40 mm<sup>2</sup>, 取平均值。

1.3 IDH1 基因序列测定 应用 QIAamp DNA Mini Kit 试剂盒分离冷冻的肿瘤组织, 根据说明书进行基因组 DNA 提取。使用琼脂糖凝胶电泳检测 PCR 产物, 并对 IDH1 基因进行测序, 根据碱基信号峰图判断是否存在基因突变。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 20.0 软件分析; 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 t 检验; 计数资料采用  $\chi^2$  检验; 绘制受试者工作特征 (receiver operator characteristic,

ROC) 曲线判断各参数鉴别效能;  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同级别胶质瘤 IVIM-MRI 参数比较 与高级别胶质瘤相比, 低级别胶质瘤 ADC 值与 D 值明显增高 ( $P < 0.05$ ), 而 F 值与 D\* 值均显著降低 ( $P < 0.05$ )。低级别和高级别胶质瘤病灶对侧正常白质 IVIM-MRI 参数均无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

2.2 不同 IDH1 基因型胶质瘤 IVIM-MRI 参数比较 无论是低级别胶质瘤, 还是高级别胶质瘤, IDH1 基因突变型病人 ADC 值显著高于 IDH1 基因野生型 ( $P < 0.05$ )。高级别胶质瘤病人中, IDH1 基因突变型病人 F 值、D\* 值均显著低于 IDH1 基因野生型 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

2.3 IVIM-MRI 参数鉴别诊断效能 F 值、D 值、D\* 值与 ADC 值区分低级别和高级别胶质瘤的 ROC 曲线见图 1, 其中 ADC 值的最佳临界值为 1.091, 灵敏度为 86.92%, 特异度为 89.45%; D 值的最佳临界值为 0.934, 灵敏度为 78.26%, 特异度为 94.71%; D\* 值的最佳临界值为 6.161, 灵敏度为 73.95%, 特异度为 73.66%; F 值的最佳临界值为 0.190, 灵敏度为 56.55%, 特异度为 100.00%。

IVIM-MRI 参数区分 IDH1 基因突变型与 IDH1 基因野生型 ROC 曲线分析结果见图 2、3。低级别胶质瘤病人中, ADC 值区分 IDH1 基因突变型与 IDH1 基因野生型的最佳临界值为 1.181, 灵敏度为 92.87%, 特异度为 80.01%; 高级别胶质瘤病人中, F

表 1 不同级别胶质瘤病人 IVIM-MRI 参数比较

参数	低级别胶质瘤	高级别胶质瘤
肿瘤组织		
ADC( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	1.246±0.111	0.985±0.122 <sup>#</sup>
D( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	1.061±0.242	0.846±0.128 <sup>#</sup>
D*( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	5.443±2.114	9.735±6.141 <sup>#</sup>
F	0.131±0.033	0.206±0.076 <sup>#</sup>
病灶对侧正常白质		
ADC( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	0.768±0.055	0.758±0.033
D( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	0.668±0.056	0.652±0.043
D*( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	5.215±1.661	4.926±1.375
F	0.126±0.019	0.118±0.011

注: 与低级别胶质瘤组相应值比, <sup>#</sup>  $P < 0.05$ ; IVIM-MRI. 体素不相干运动扩散加权磁共振成像; ADC. 表观扩散系数; D. 真实扩散系数; D\*. 伪扩散系数; F. 灌注比例系数

表 2 IDH1 基因突变型与 IDH1 基因野生型胶质瘤病人 IVIM-MRI 参数比较

组织		参数	IDH1 基因突变型	IDH1 基因野生型
肿瘤组织	低级别胶质瘤	ADC( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	1.287±0.094	1.123±0.074 <sup>#</sup>
		D( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	1.085±0.280	1.003±0.052
		D*( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	4.853±1.785	5.096±2.258
		F	0.129±0.033	0.135±0.046
	高级别胶质瘤	ADC( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	1.058±0.105	0.948±0.116 <sup>#</sup>
		D( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	0.893±0.132	0.824±0.118
		D*( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	6.203±2.121	11.985±6.850 <sup>#</sup>
		F	0.145±0.028	0.245±0.065 <sup>#</sup>
	病灶对侧正常白质	ADC( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	0.765±0.059	0.776±0.062
		D( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	0.665±0.052	0.684±0.072
		D*( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	5.159±1.603	5.358±2.026
		F	0.123±0.016	0.132±0.026
	低级别胶质瘤	ADC( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	0.753±0.033	0.765±0.029
		D( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	0.653±0.026	0.654±0.051
		D*( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	5.325±2.124	4.673±0.496
	高级别胶质瘤	F	0.122±0.014	0.116±0.011

注：与 IDH1 基因突变型组相应值比，<sup>#</sup> *P*<0.05；IVIM-MRI. 体素不相干运动扩散加权磁共振成像；IDH1. 异柠檬酸脱氢酶 1；ADC. 表观扩散系数；D. 真实扩散系数；D\*. 伪扩散系数；F. 灌注比例系数

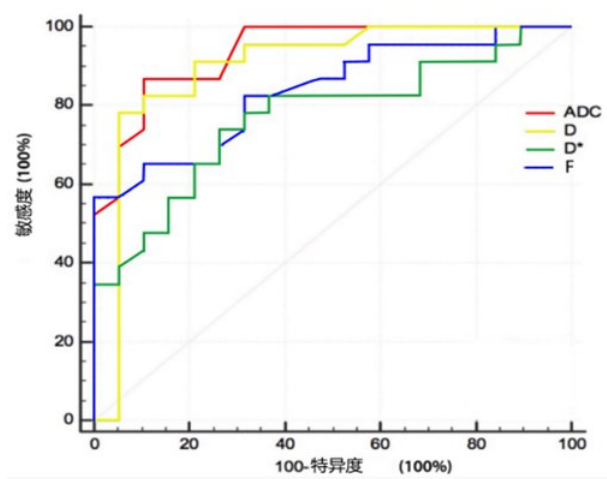


图 1 IVIM-MRI 参数区分低级别和高级别胶质瘤的受试工作特征曲线  
IVIM-MRI. 体素不相干运动扩散加权磁共振成像；ADC. 表观扩散系数；D. 真实扩散系数；D\*. 伪扩散系数；F. 灌注比例系数

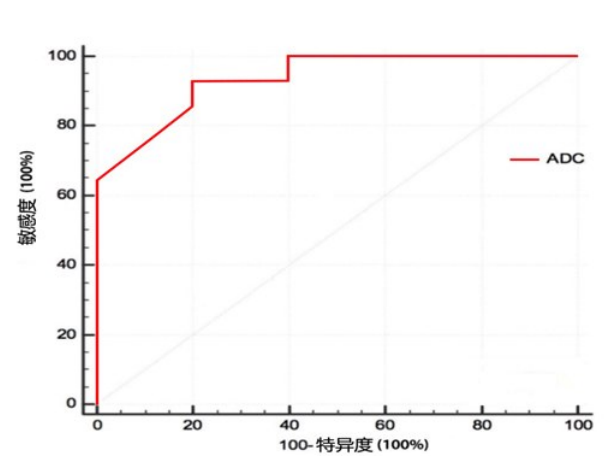


图 2 IVIM-MRI 参数 ADC 区分 IDH1 基因突变型与野生型低级别胶质瘤的受试工作特征曲线  
IVIM-MRI. 体素不相干运动扩散加权磁共振成像；ADC. 表观扩散系数；IDH1. 异柠檬酸脱氢酶 1

值区分 IDH1 基因突变型与 IDH1 基因野生型效能最高,灵敏度为 100.00%,特异度为 92.87%。

3 讨论

本文低级别胶质瘤 ADC 值与 D 值均明显高于高级别胶质瘤,而 F 值与 D\* 值均显著低于高级别胶质瘤。这可能是因为高级别胶质瘤组织内较高的细胞

密度,限制了细胞间的空间,从而阻碍了水的流动性,因此其灌注参数值更高<sup>[8]</sup>。本文 ROC 曲线分析显示 ADC 值曲线下面积最大,最佳临界值为 1.091,灵敏度为 86.92%,特异度为 89.45%,因此对于高、低级别胶质瘤的诊断以 ADC 值为最佳参数。有研究指出 F 值可作为鉴别高、低级别胶质瘤的最佳参数,因为 F 值更加均匀且噪声较小,可更好地反映肿瘤

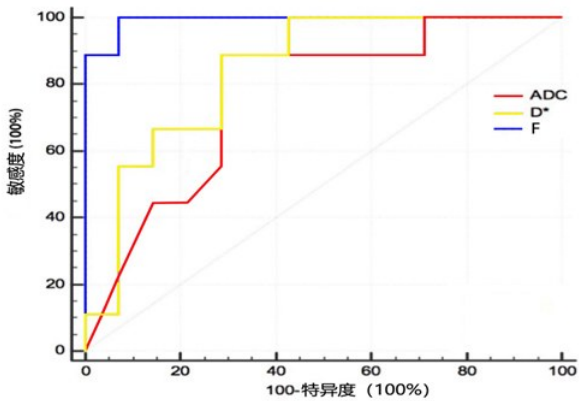


图3 IVIM-MRI 参数区分 IDH1 基因突变型与野生型高级别胶质瘤的受试工作特征曲线

IVIM-MRI. 体素不相干运动扩散加权磁共振成像;ADC. 表观扩散系数;D\*, 伪扩散系数;F. 灌注比例系数;IDH1. 异柠檬酸脱氢酶 1

组织的灌注状态<sup>[9]</sup>。实际上 F 值与脑血容量呈正相关<sup>[10]</sup>,且高级别胶质瘤 F 值明显更高,而本文鉴别高、低级别胶质瘤的 ROC 曲线分析结果显示其灵敏度虽然不高,但特异度高达 100%,这表明 F 值是评估胶质瘤分级的可靠定量参数之一。本文结果显示,区别低级别 IDH1 基因突变型与野生型 ROC 曲线分析 ADC 值曲线下面积最大,因此对于低级别胶质瘤 IDH1 基因型的鉴别诊断以 ADC 值为最佳参数,而高级别胶质瘤 IDH1 基因突变型与野生型 ROC 曲线分析 F 值曲线下面积最大,鉴别诊断效能最高。不同级别胶质瘤,区别 IDH1 基因状态突变最佳效能的 IVIM 参数不同,可能是由于低级别胶质瘤微血管增殖水平相对较低<sup>[11]</sup>。有研究指出 IVIM 成像受到成像参数的影响,尤其是 b 值的选择<sup>[12]</sup>。虽然本文 IVIM-MRI 参数选择了 10 个 b 值,其中 6 个 b 值范围在 0~200 s/mm<sup>2</sup>,4 个 b 值范围在 500~1 200 s/mm<sup>2</sup>,采用多个高 b 值和低 b 值获取影像,利用双指数模型拟合获得组织的扩散和灌注参数,但最佳 b 值尚未确定。

综上所述,IVIM-MRI 可用于区分低级别和高级别胶质瘤,通过测量扩散和灌注参数对 IDH1 基因突变状态有一定的预测价值。

【参考文献】

[1] 周建华,胡 涛,陈 宇,等. lncRNA NEAT1 在人脑胶质

瘤的表达变化及其与病人预后的关系[J]. 中国临床神经外科杂志,2019,24(3):148-150,161.

[2] 邓小芹,胡心英,邓世强. 术前预康复在脑胶质瘤手术病人中的应用[J]. 中国临床神经外科杂志,2020,25(3):152-154.

[3] 陈云照,张瑞剑,张义松,等. RSF-1 在胶质瘤组织中的表达及其与病人预后的关系[J]. 中国临床神经外科杂志,2020,25(9):603-606.

[4] 崔 敬,佟建洲. HOXC10 在人脑胶质瘤中的表达及其与病人预后的关系[J]. 中国临床神经外科杂志,2020,25(8):513-516.

[5] Waitkus MS, Diplas BH, Yan H. Isocitrate dehydrogenase mutations in gliomas [J]? Neuro Oncol, 2016, 18(1): 16-26.

[6] 赵宇航,王泽芬,徐成仕,等. 人脑胶质瘤 IDH1 突变状态与 MGMT 启动子甲基化、P53 和 TERT 突变相关性[J]. 中国临床神经外科杂志,2018,23(5):339-342.

[7] Zhang J, Xue W, Xu K, et al. Dual inhibition of PFKFB3 and VEGF normalizes tumor vasculature, reduces lactate production, and improves chemotherapy in glioblastoma: insights from protein expression profiling and MRI [J]? Theranostics, 2020, 10(16): 7245-7259.

[8] Yang J, Liao C, Liu Y, et al. MR imaging biomarkers evaluating vascular normalization window after anti-vessel treatment [J]. Oncotarget, 2017, 9(15): 11964-11976.

[9] Zou T, Yu H, Jiang C, et al. Differentiating the histologic grades of gliomas preoperatively using amide proton transfer-weighted (APTW) and intravoxel incoherent motion MRI [J]? NMR Biomed, 2018, 31(1): 10.

[10] Conklin J, Heyn C, Roux M, et al. A Simplified model for intravoxel incoherent motion perfusion imaging of the brain [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2016, 37(12): 2251-2257.

[11] Shen N, Zhao L, Jiang J, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging analysis of diffusion and micro-perfusion in grading gliomas and comparison with arterial spin labeling for evaluation of tumour perfusion [J]. J Magn Reson Imaging, 2016, 44(3): 620-632.

[12] Patella F, Sansone M, Franceschelli G, et al. Quantification of heterogeneity to classify benign parotid tumors: a feasibility study on most frequent histotypes [J]. Future Oncol, 2020, 16(12): 763-778.

(2020-08-01 收稿,2020-10-14 修回)