

· 综 述 ·

氢质子磁共振波谱成像在脑胶质瘤诊断中的研究进展

胡旭磊 何 涛 孙胜玉 邹有瑞 马 辉

【关键词】脑胶质瘤;氢质子磁共振波谱成像;诊断;预后
【文章编号】1009-153X(2020)07-0485-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41; R 445.2

脑胶质瘤是最常见的原发性脑肿瘤^[1],常弥漫性侵犯及周围正常的脑组织,对放、化疗不敏感^[2]。氢质子磁共振波谱成像(proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)是目前能无创性地检测人体组织代谢、生化改变及化合物定量分析的医学影像技术,可检测多种微量代谢物。¹H-MRS应用探测到的化学位移现象分析组织分子结构,直观显示正常脑组织和颅内肿瘤组织生化及代谢变化。研究表明,¹H-MRS在脑胶质瘤的鉴别诊断、分级诊断、肿瘤浸润范围评估等方面均具有重要意义。本文就¹H-MRS各代谢物的意义及其在脑胶质瘤诊断中的应用进行综述。

1 ¹H-MRS 各代谢物的生物学意义

1.1 胆碱(choline, Cho) Cho峰位于3.20 ppm处,包含磷酸胆碱、磷脂酰胆碱和磷酸甘油胆碱等。Cho是合成细胞膜磷脂的重要原料,同时也是体内甲基的主要供体,参与细胞膜的合成和分解代谢。Cho的大小反映细胞膜的转换速率。

1.2 N-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA) NAA峰位于2.02 ppm处。NAA的作用包括神经元渗透调节和轴突-神经胶质信号传递,同时可能参与脑氮平衡^[3]。NAA含量减少提示神经元和轴突的丧失或活性的降低。在正常脑组织的¹H-MRS中,NAA峰通常是最高波峰。

1.3 肌酸(creatine, Cr) Cr共振峰可见于3.0 ppm和3.194 ppm处,在脑内含量比较稳定,通常被用作其

他代谢物的基础参照值^[4]。但在肿瘤、感染、坏死、缺氧等多种环境下,仍会不同程度地下降,以Cr为参照物对¹H-MRS反映的代谢物的比值进行分析时,常常需要综合分析多个因素的影响。

1.4 乳酸(lactate, Lac) Lac有两个峰,分别位于1.33 ppm和4.1 ppm处。正常脑组织¹H-MRS中,几乎没有Lac峰。Lac是在无氧糖酵解条件下产生的,通常与缺氧和高血糖等病理条件相关。脑肿瘤组织Lac积累是由糖酵解增加引起的,与肿瘤实质灌注不足时出现的缺血性改变及坏死发生率相关。

1.5 脂质(lipids, Lip) Lip峰由位于0.8~1.3 ppm,是细胞膜中大分子,在正常脑组织髓鞘中也存在。当脑组织在脑肿瘤生长期间发生损伤或髓鞘破坏时,Lip大分子便转化为可移动的Lip。Lip峰的出现,与IV级胶质瘤具有相关性。

1.6 肌醇(myo-inositol, mI) mI峰位于3.56 ppm和4.06 ppm处。mI存在于星形胶质细胞中,维持细胞容积和渗透压。同时,当髓鞘发生退变时,也可以产生mI。

1.7 谷氨酰胺和谷氨酸(glutamine and glutamate, Glx) Glx峰位于2.1至2.55 ppm。Glx是脑内氨的主要摄取途径。

2 ¹H-MRS 在脑胶质瘤诊断中的应用

2.1 ¹H-MRS可用于胶质瘤同其他颅内病变的鉴别 Wang等^[5]进行meta分析,纳入7个研究,261例病人,结果显示¹H-MRS鉴别高级别胶质瘤与转移瘤的灵敏度、特异度分别为85%(95% CI:0.79~0.90)和84%(95% CI:0.75~0.90);此外,Cho/NAA比值曲线下面积明显高于Cho/Cr比值,提示Cho/NAA比值可提高诊断的准确性。

2.2 ¹H-MRS能够帮助判断胶质瘤细胞的浸润范围 胶质瘤常呈弥漫性侵袭,没有十分明确的边界。胶质瘤迅速生长时,肿瘤细胞有丝分裂异常活跃,细胞

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.07.025
基金项目:国家自然科学基金(81760449);宁夏回族自治区自然科学基金(NZ16127)
作者单位:750001 银川,宁夏医科大学总医院神经外科(胡旭磊、孙胜玉、邹有瑞、马 辉),临床医学院(胡旭磊);442000 湖北十堰,湖北医药学院附属国药东风总医院骨科(何 涛)
通讯作者:马 辉,E-mail:mahui0528@aliyun.com

总数及细胞膜转化增多,Cho 含量增多,会出现增高的 Cho 峰。同时,受损神经元功能失常,可见降低的 NAA 峰。由于肿瘤组织 Cho 升高,NAA 下降,而 Cr 基本不变,因此 Cho/NAA、Cho/Cr、NAA/Cr 等比值可反映瘤体及其周围水肿组织中化合物含量的变化^[6]。Cho-NAA 指数(Cho-NAA index, CNI)用于评估体素内 Cho/NAA 比值偏离正常脑平均值的程度。Zhang 等^[7]将 CNI 与导航系统融合,沿 CNI 提示的代谢边界切除肿瘤,术后随访 1 年,8 例低级别胶质瘤及 7 例高级别胶质瘤均未发现肿瘤复发。

2.3 ¹H-MRS 用于区分胶质瘤的级别 不同级别胶质瘤的治疗理念不同,准确判断胶质瘤的级别及恶性程度,对制定治疗方案和评估预后都非常重要。Zeng 等^[8]发现,当 Cho/Cr 比值为 2.04 时,鉴别低、高级别胶质瘤的敏感度和特异度分别为 84%、83%;为 2.20 时,敏感度和特异度分别为 88%、66.67%。Nakamura 等^[9]发现 Lac 峰有助于排除 II 级肿瘤,Lac/Lip 组合峰或清晰的 Lip 峰可能极大地提示 IV 级肿瘤。

2.4 ¹H-MRS 能够鉴别肿瘤复发与假性进展 胶质瘤弥漫性生长的特点,决定了手术很难完全切除病灶,术后复发率高,尤其是高级别胶质瘤。假性进展被认为是正常脑组织对术后放疗的反应,也有人称之为放射性坏死。临床上,放射性坏死区与胶质瘤复发的鉴别仍然是一个巨大的挑战。¹H-MRS 被认为是最适合的检查手段,现被广泛用于评估肿瘤复发和假性进展。Ando 等^[10]发现 Cho/Cr 比值为 1.5 时,诊断胶质瘤复发的敏感度和特异度分别为 64%(95% CI: 35%~87%),特异度为 83%(95% CI: 36%~100%)。Traber 等^[11]研究表明 Cho 峰值较健侧组织增加 50% 以上,区分复发和假性进展的敏感度和特异度分别为 72%(95% CI: 53%~86%),特异度为 82%(95% CI: 48%~98%)。Rock 等^[12]发现 Cho/NAA、NAA/Cr 和 NAA/Cho 比值有助于鉴别放射性坏死和肿瘤复发,而 DWI 并不能提供有价值的信息。然而,Zhang 等^[13]研究表明 ¹H-MRS 并不能很好地发现肿瘤复发。Anselmi 等^[14]发现功能参数的组合诊断肿瘤进展的效果更好,而对于高级别胶质瘤,磁共振灌注成像可能优于 ¹H-MRS。

2.5 ¹H-MRS 能够识别胶质瘤干细胞富集区域 研究发现胶质瘤预后不良还可能与胶质瘤干细胞的存在密切相关^[15]。临床上,常见肿瘤切除程度与病人预后并不完全相关,很可能是胶质瘤干细胞的存在导致肿瘤的复发和对治疗不敏感肿瘤株的出现^[16]。

研究发现 Cho/Cr 与胶质瘤细胞密度和增殖水平相关^[17,18]。He 等^[19]在高 Cho/Cr 值富集区域,观察到

更多数量的 CD133⁺、nestin⁺和 CD15⁺细胞,CD133 和 nestin 的表达水平一致,与高 Cho/Cr 值区域密切相关。提示 Cho/Cr 值较高的区域,细胞数量和形成神经球的能力更为突出,与胶质瘤干细胞局部富集密切相关。

综上所述,¹H-MRS 能够克服传统 MRI 的局限性,提供有关增殖速率、细胞代谢、肿瘤浸润范围及干细胞富集等病理生物学信息。

【参考文献】

- [1] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(7): 485-509.
- [2] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma [J]. N Engl J Med, 2005, 352(10): 987-996.
- [3] Moffett J R, Ross B, Arun P, *et al.* N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology[J]. Prog Neurobiol, 2007, 81(2): 89-131.
- [4] 李 华, 田 刚. 多体素磁共振质子波谱在脑胶质瘤诊断中的应用[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(7): 1223-1225.
- [5] Wang Q, Zhang J, Xu W, *et al.* Role of magnetic resonance spectroscopy to differentiate high-grade gliomas from metastases [J]. Tumour Biol, 2017, 39(6): 1010428317710030.
- [6] 黄 莉, 黄穗乔, 袁小平, 等. 胶质瘤瘤体及瘤周 ¹H MRS、ADC 值与 Ki67 的相关性研究 [J]. 实用放射学杂志, 2013, 29(6): 875-879.
- [7] Zhang J, Zhuang D X, Yao C J, *et al.* Metabolic approach for tumor delineation in glioma surgery: 3D MR spectroscopy image-guided resection [J]. J Neurosurg, 2016, 124(6): 1585-1593.
- [8] Zeng Q, Liu H, Zhang K, *et al.* Noninvasive evaluation of cerebral glioma grade by using multivoxel 3D proton MR spectroscopy [J]. Magn Reson Imaging, 2011, 29(1): 25-31.
- [9] Nakamura H, Doi M, Suzuki T, *et al.* The significance of lactate and lipid peaks for predicting primary neuroepithelial tumor grade with proton MR spectroscopy [J]. Magn Reson Med Sci, 2018, 17(3): 238-243.
- [10] Ando K, Ishikura R, Nagami Y, *et al.* Usefulness of Cho/Cr ratio in proton MR spectroscopy for differentiating residual/recurrent glioma from non-neoplastic lesions [J]. Nippon IgakuHoshasen Gakkai Zasshi, 2004, 64: 121-126.
- [11] Traber F, Block W, Flacke S, *et al.* ¹H-MR Spectroscopy of

brain tumors in the course of radiation therapy: use of fast spectroscopic imaging and singlevoxel spectroscopy for diagnosing recurrence [J]. *Rofo*, 2002, 174: 33–42.

[12] Rock JP, Scarpace L, Hearshen D, *et al.* Associations among magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficients, and image-guided histopathology with special attention to radiation necrosis [J]. *Neurosurgery*, 2004, 54: 1111–1117.

[13] Zhang H, Ma L, Wang Q, *et al.* Role of magnetic resonance spectroscopy for the differentiation of recurrent glioma from radiation necrosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(12): 2181–2189.

[14] Anselmi M, Catalucci A, Felli V, *et al.* Diagnostic accuracy of proton magnetic resonance spectroscopy and perfusion-weighted imaging in brain gliomas follow-up: a single institutional experience [J]. *Neuroradiol J*, 2017, 30(3): 240–252.

[15] Tabatabai G, Weller M. Glioblastoma stem cells [J]. *Cell Tissue Res*, 2011, 343(3): 459–465.

[16] Kreso A, Dick JE. Evolution of the cancer stem cell model [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(3): 275–291.

[17] Caivano R, Lotumolo A, Rabasco P, *et al.* 3 Tesla magnetic resonance spectroscopy: cerebral gliomas vs. metastatic brain tumors. Our experience and review of the literature [J]. *Int J Neurosci*, 2013, 123(8): 537–543.

[18] Shimizu H, Kumabe T, Shirane R, *et al.* Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labeling index in gliomas [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000, 21(4): 659–665.

[19] He T, Qiu TM, Wang XD, *et al.* Multivoxel magnetic resonance spectroscopy identifies enriched foci of cancer stem-like cells in high-grade gliomas [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 195–203.

(2019-01-22 收稿, 2019-02-21 修回)

(上接第 440 页)

牵正穴是针刺的关键穴位,有活血通络的功效。牵正穴下有较丰富的面神经丛分布,针刺此部位能够利于血液循环。下关穴是足阳明胃经和足少阳胆经的交会处,可疏通局部气血^[7]。太阳穴可祛风通络,颊车穴与地仓穴属于足阳明胃经,能够恢复面部血运,润养面部肌肉。阳白穴使肌肉驱邪外出,又能溢蓄气血。合谷穴为手阳明大肠经原穴,经络走行于面部,针刺可起到行气活血、祛邪通络的作用。风池穴同样是祛风邪的常用穴位,与风府穴配合,有祛风散寒之功。本文使用针刺联合艾灸法,通过对穴位使用艾柱熏治,一方面艾柱燃烧时产生热量,促进面部微血管扩张,改善微循环;另一方面艾叶的有效成分被微血管吸收,作用于面神经,促进面神经功能的恢复^[8]。本文结果显示,经过针灸治疗,观察组 H-B 评分与社会功能评分明显低于对照组 ($P<0.05$), Sunnybrook 评分和躯体功能评分明显高于对照组 ($P<0.05$),提示针灸治疗的优势,相比于常规治疗,更能够显著改善病人面瘫程度。本文观察组面神经波幅明显大于对照组 ($P<0.05$),面神经潜伏期明显短于对照组 ($P<0.05$),提示针灸能更有效促进面神经损伤的修复。本文结果对因外伤颅底骨折导致的面神经损伤、外伤迟发性面神经损伤以及桥小脑脚肿瘤压迫、手术牵拉导致未完全断裂的面神经损伤,术后可以用针灸治疗促进面神经功能恢复,有借鉴参考价值。

综上所述,针灸联合康复训练治疗老年周围性面瘫病人,疗效显著,能够明显促进病人面神经功能恢复,改善临床症状。

【参考文献】

[1] 王海风,王新宇,刘荣凤. 周围性面瘫急性期针灸治疗的即时效应和预后分析[J]. *中医临床研究*, 2018, 10(34): 44–45.

[2] 宋国君,顾春杰,律 师,等. 高位硬膜外神经阻滞联合星状神经节激光照射治疗面神经麻痹临床探讨[J]. *河北医学*, 2015, 21(7): 1170–1172.

[3] 侯云霞,王静华,崔耀辉,等. 量表在周围性面瘫针灸临床试验中的应用现状与分析[J]. *河南中医*, 2018, 38(12): 1906–1910.

[4] 贾建平,陈生弟,崔丽英,等. *神经病学*[M]. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社,2013. 340.

[5] 孙传兴. *临床疾病诊断依据治愈好转标准*[M]. 第 2 版. 北京:人民军医出版社,2002. 198.

[6] 金 鑫,张仲景. 针灸疗法对面瘫康复治疗的临床观察[J]. *湖北中医药大学学报*, 2018, 20(6): 90–92.

[7] 张 婷. 针刺疗法联合拔罐治疗对急性期周围性面瘫患者的疗效评价[J]. *实用临床医药杂志*, 2018, 22: 63–66.

[8] 张 聪. 温针灸治疗急性期周围性面瘫疗效观察[J]. *实用中医药杂志*, 2019, 35(1): 117–118.

(2019-10-11 收稿, 2019-10-15 修回)