

磁共振波谱分析在神经肿瘤诊断 治疗中的临床应用

朱 迪,雷 鹏,王 钰,刘 奇,梁惠文(兰州军区总医院神经外科 730050)

【摘要】 磁共振波谱(MRS)是一种利用磁共振现象和化学位移作用,进行特定原子核及化合物分析的方法。作为目前唯一无创性活体研究机体生理代谢变化的方法,神经科医师愈来愈倚重 MRS 在诊断中的作用与价值。MRS 可以先于影像学变化发现代谢变化,从而对病变的性质、范围、程度作出有效的评估以及预测。本文对 MRS 在神经肿瘤检查、诊断、治疗及预后评估进行详细介绍。

【关键词】 磁共振波谱; 神经肿瘤; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.08.063 文献标志码:C 文章编号:1672-9455(2014)08-1135-02

磁共振波谱(MRS)是一种利用磁共振现象和化学位移作用,进行特定原子核及化合物分析的方法。近年来,MRS 在临床上对神经系统肿瘤诊断、预后评估方面开辟了崭新的领域^[1-3]。作为目前唯一无创性活体研究机体生理代谢变化的方法,MRS 可以先于影像学变化发现代谢异常,从而对病变的性质、范围、程度作出有效地评估以及预测。尽管在精确诊断颅内病变的路上 MRS 仍有很长的路要走,但已成为神经肿瘤、颅内非特异性感染、颅脑损伤等领域不可或缺的重要方法。传统的 MR 图像难以精确分辨颅脑损伤的程度以及肿瘤进展中的细微变化。大多数患者所罹患病变在影像学上极其相似,但其预后千差万别^[4]。基于此,临床上需要新型的病变标记物用于指导特异性的治疗方法。本文将对目前 MRS 在临床上的应用以及进展进行阐述。

1 主要肿瘤代谢检验标志物及应用

核磁共振成像(MRI)分析使得以非侵入方法检测颅内病变的分子组成成为可能,基于目前的主流 MRI 及 MRS 技术,主要检测化合物有乙酰天门冬氨酸、胆碱(CHO)、肌酸、谷氨酸/磷酸肌酸、肌醇(MI)、乳酸(LAC)以及脂类^[5]。其代表意义如下:(1)N-乙酰天门冬氨酸(NAA)是 N-乙酰基天门冬氨酸一种氨基酸,基本上仅存在于神经元内,NAA 减少意味着神经元的损害、坏死/凋亡,或被肿瘤组织替代,换言之即神经元数量发生减少。(2)CHO 存在于绝大多数细胞膜中并参与其代谢,CHO 在几乎所有的颅内肿瘤上表达为增高(颅咽管瘤例外)。因 CHO 是细胞膜磷脂代谢主要成分,因此在细胞的增殖、炎症或发生脱髓鞘病变的情况下都可检出 CHO 的增高。有研究认为,CHO 的高低可作为肿瘤细胞增殖的指标,肿瘤增殖的 CHO/CR 和 CHO/NAA 比值与肿瘤的恶性程度呈正相关^[6]。同时因为 CHO 在肿瘤发展过程中峰值的变化先于其体积变化发生,因此 CHO 也被作为肿瘤进展的重要标记物。(3)肌酸/磷酸肌酸(CR)广泛存在于细胞的能量代谢过程中,被用于标定细胞密度,而且经常被以半定量的方式用于测量大脑其他代谢物的变化。(4)谷氨酸/谷氨酰胺(GLX)是最重要的神经系统兴奋性和抑制性神经递质。(5)MI 是胶质细胞内特有的糖结构,胶质细胞的损害可导致 MI 含量降低;同样,胶质细胞的活化及增殖可导致 MI 的升高。(6)乳酸(LAC)是无氧糖酵解的产物,而脑组织的正常代谢系有氧代谢为主,因此 LAC 在正常脑组织内很难检测得到。在多数恶性肿瘤 MRI 可测得 LAC 增高,表示肿瘤代谢旺盛,有氧代谢已不能满足其能量需要,它的出现意味着脑组织呈缺氧状态。(7)脂类通常出现在组织坏死后之后,与细胞膜破坏有关。

在中枢神经系统病变的诊断方面,常用的指标是 CHO/CR、CHO/NAA、LAC/CR,尤其是当标本 CHO/NAA 比值大于 1 时,通常考虑是肿瘤生长并依据其他数据进行相应的判

断。有学者基于 MRS 数据对胶质瘤进行了分类,但是目前的 MRS 技术并不能区分所有的肿瘤类型或者分级。然而,在 MRI 的基础上,通过 MRS 数据将提高病变的正确诊断率^[7]。

和正常脑组织相比较,脑内肿瘤组织通常表现为低 NAA 及高 CHO。作为神经细胞特有的指标,NAA 的降低意味着神经元密度的降低,其原因有二:一是神经细胞因坏死、凋亡等自身数量的减少,二是肿瘤细胞浸润导致神经元数量的减少^[8]。肿瘤组织发生、发展过程中势必伴随有细胞增殖,后者表达的细胞膜成分增加可导致 CHO 增高。这些细胞代谢类型的差异与肿瘤组织的分级密切相关。例如坏死组织可表达高水平的游离脂质及高水平的 CHO 表达,一般多见于重度损伤以及转移瘤;MI 在 WHO II~III 级胶质瘤中通常可见到,随着肿瘤级别的增高,ROI 区域亦可检出 LAC,表示局部存在无氧代谢。但是上述规则并非一成不变,处于发展期的肿瘤可同时含有不同代谢类型的组织,因此在 MRS 的表达上可出现跨波谱的情况。

颅内脑膜瘤通常可在 MRI 上较容易诊断,在代谢上又有其独特的表现。作为脑外肿瘤,通常 NAA 是不表达的,有时采样区域体素可受到临近脑组织干扰出现 NAA 波峰。脑膜瘤的 MRS 有时可检出丙氨酸,后者意味着脑膜瘤生长的能量代谢部分来源于谷氨酸氧化。

髓母细胞瘤和其他原始神经外胚层细胞瘤多见于儿童,在 MRS 上可检出氨基乙磺酸,可作为与星形细胞瘤的鉴别点。

2 相关的临床应用

MRS 在区分脑脓肿与脑胶质瘤方面非常有效。在传统的 MRI 影像上鉴别瘤周水肿、肿瘤复发及放射性坏死很困难,通过 MRI 分析通过对上述不同组织的代谢水平评估,可有效地予以鉴别。同时 MRS 对肿瘤治疗的效果、转归都能进行量化的观察和评估。

2.1 囊性肿瘤与脑脓肿 在临床上对脑脓肿和囊性肿瘤的鉴别通常决定了不同的治疗方案,因为脓肿通常可以通过敏感抗菌药物予以治疗,在 MRS 明确诊断的情况下,对其诊断甚至不需要进行穿刺活检。大多数脓肿局部常规代谢无法检出(局部坏死的缘故),而且其局部采样可检出琥珀酸盐、乙酸盐和氨基酸。脓肿囊性部分在 MRI 的 DWI 序列上表现为低信号,通过 MRS 的检查结果可进行有效地诊断。

2.2 对肿瘤的评价(水肿与浸润) 在 MRI 上(主要是 T2 序列和 Flair 序列)通常很难区分瘤周水肿和肿瘤浸润。增强 MRI 所显示的肿瘤边界多系血脑屏障破坏以及造影剂自血管渗出所致的影像。因此肿瘤强化区域并不代表肿瘤恶性程度最高的部分,亦不代表肿瘤边界所在,故而单纯自影像上确定肿瘤边存在相当局限性^[9]。肿瘤边界区域瘤细胞分化早期对血脑屏障的损害并不严重,局部诱导血管生长亦有限,故在增

强 MRI 上并不反映出明确的强化效应,因此基于 MRI 影像对肿瘤的体积、边界的评估可导致手术切除范围过于保守。Galanaud 等^[10]研究发现基于影像学切除肿瘤边界意外的“正常”脑组织内均浸润有肿瘤细胞生长。Croteau 等^[11]通过对 MRI 影像与代谢相结合,为脑胶质瘤边界的确定提供了更敏感、有效的依据。综合上述分析,胶质瘤的边界既非 MRI 上的 T1 序列上显示的强化部分边界,亦非 T2 序列上表现的瘤周水肿区域,肿瘤浸润可达到影像学上“正常”的脑组织范围。

MRS 确定肿瘤边界的依据在于瘤周水肿区域通常不发生代谢性变化,而肿瘤浸润生长区域会因瘤细胞的增殖导致 CHO 水平增加;正常神经元的破坏以及被瘤细胞取代后,局部 NAA 则有所下降。因此浸润区域脑组织在 MRI 上即便于 T2 序列上信号正常或增高而无强化时,CHO 峰也应当升高^[12]。由于在星形胶质瘤细胞中检测不到 NAA,故在肿瘤波谱中如测到 NAA 则代表了肿瘤内有正常神经组织或正常脑组织有肿瘤浸润,因此可用来对肿瘤边界进行界定。

MRS 能够帮助确定肿瘤边界,对外科医师而言至关重要,正确的边界勾画可对制订手术、放疗计划具有重要意义,前者可以有效切除足够多的肿瘤组织,而在放疗治疗中,则可避免正常脑组织被过度照射或者肿瘤区域照射剂量不足,从而改善患者预后。

2.3 复发/残留的肿瘤与治疗相关的变化(放射性坏死) 在增强 MRI 上,肿瘤复发和放射性坏死的影响特征大多类似。同前述分析,在 MRS 上此二者的代谢特征迥异,复发肿瘤通常表现有恒定的 CHO 峰,而且 CHO/CR 比值大于 2;放射性坏死区域除了游离脂质外就检不出什么其他代谢活动。

传统意义上对肿瘤治疗的评价主要在于肿瘤体积的观察。最近的治疗表明,对肿瘤放疗、化疗治疗效果与 CHO 成负相关,此类研究的结果尚需进一步证实,但从另一个角度上说,MRS 对肿瘤的治疗效果进行量化评估提供了新的手段^[13]。黄仁华等^[14]对脑胶质瘤患者进化疗前后的 MRS 比较发现,MRI 分析可显示脑胶质瘤的肿瘤强化区及瘤周水肿区放疗后的早期代谢变化,能较早反映肿瘤放疗的效果。

3 MRI 和 MRS 联合应用与神经肿瘤的诊断

如前所述,单一的代谢形式对肿瘤类型诊断仍然有限。然而在常规 MRI 影像的基础上,凭借 MRS 信息提供了正确诊断的病例与日俱增。Galanaud 等^[10]的研究创造性的联合应用 MRI 及 MRS 进行病变的诊断分析。对于颅内肿瘤的患者依据 MRI,其中增强对比、水肿,异质性和囊肿或坏死均成为评估要素并形成 MRS 的分组标准,然后依据 MRS 数据计算每个代谢物在病变和侧体素(C)之间的比值,相对 MRS 定量线性判别分析,这种方法将以往的诊断正确率由 87% 提升至 91%。但仍有一些方面需要改进,例如Ⅱ~Ⅲ级胶质瘤的鉴别诊断。同时结合灌注成像数据,可以有效鉴别恶性质瘤、胶质母细胞瘤、转移瘤及淋巴瘤等^[15]。

综上所述,MRS 通过检测特定的代谢变化可以帮助传统 MRI 影像进一步精确诊断颅内病变的性质,合理的应用 MRS 能在临床实践中提高诊疗效率,同时可避免不必要的手术,减少手术并发症的发生。然而目前的技术水平及数据积累上仅限于有限的病变及代谢产物,特异性、敏感性均有待于进一步提高,亦是将来神经外科医师于神经影像医师进一步探索的方向。

参考文献

- [1] Darpolor MM, Kennealey PT, Le HC, et al. Preclinical study of treatment response in HCT-116 cells and xenografts with (1) H-decoupled (31) P MRS[J]. NMR Biomed, 2011, 24(9): 1159-1168.
- [2] Chernov MF, Nakaya K, Kasuya H, et al. Metabolic alterations in the peritumoral brain in cases of meningiomas: 1H-MRS study[J]. J Neurol Sci, 2009, 284(1/2): 168-174.
- [3] 罗文军, 郭伟, 殷富春. 磁共振快速成像技术在肺癌检查中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2013, 11(16): 2168-2170.
- [4] Callot V, Galanaud D, Figarella-Branger D, et al. Correlations between Mr and endothelial hyperplasia in low-grade gliomas[J]. J Magn Reson Imaging, 2007, 26(1): 52-60.
- [5] Opstad KS, Ladrone C, Bell BA, et al. Linear discriminant analysis of brain tumour (1)H Mr spectra: a comparison of classification using whole spectra versus metabolite quantification[J]. NMR Biomed, 2007, 20(8): 763-770.
- [6] 李荣刚, 姚慧斌, 李新. 多体素磁共振波谱诊断 DAI 的价值[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2012, 18(6): 484-486.
- [7] 周和平, 牟朝晖, 吴剑. 质子磁共振波谱分析在原发性脑干损伤中的应用[J]. 复旦学报: 医学版, 2011, 38(5): 413-417.
- [8] 邵志红. 磁共振在体研究成体神经发生的进展[J]. 中国医学影像技术, 2012, 28(7): 1420-1423.
- [9] 吴剑, 沈国良, 牟朝晖, 等. 氢质子磁共振波谱在弥漫性轴索损伤评估中的临床应用[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2013, 33(5): 697-700.
- [10] Galanaud D, Nicoli F, Chinot O, et al. Noninvasive diagnostic assessment of brain tumors using combined in vivo Mr imaging and spectroscopy[J]. Magn Reson Med, 2006, 55(6): 1236-1245.
- [11] Croteau K, Searpace L, Hearshen D, et al. Correlation between magnetic resonance spectroscopy imaging and image-guided biopsies: semiquantitative and qualitative histopathological analyses of patients with untreated glioma[J]. Neurosurgery, 2011, 49(4): 823-829.
- [12] 张喆. 磁共振成像在高强度聚焦超声治疗乳腺癌术后随访中的作用[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(16): 1988-1989.
- [13] 崔立谦, 邓伟, 蒋莉君, 等. 首发精神分裂症额叶白质和海马氢质子波谱的非对称性异常及其治疗 1 年后的变化[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 38(5): 257-261.
- [14] 黄仁华, 白永瑞, 廖志军, 等. 磁共振波谱在脑胶质瘤放疗中的应用价值[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(9): 836-839.
- [15] 沈晓, 路俊峰, 朱凤平, 等. MRS 与脑胶质瘤代谢边界的相关性研究[J]. 中国神经肿瘤杂志, 2010, 8(2): 124-128.