

多模态 MRI 在脑胶质瘤边界区分中的研究进展^①

陈亚哈,李娜,柴梦琪,聂东雷,陆玉敏^②

(右江民族医学院附属医院,广西 百色 533000 E-mail:1085480770@qq.com)

摘要: 脑胶质瘤是最常见的原发性颅脑肿瘤,起因于大脑和脊髓胶质细胞的癌变,目前仍难以治疗,部分原因是由于我们无法准确描绘肿瘤的边界,难以为诊断和治疗提供精确参考信息。随着磁共振多模态先进技术的发展,如何有效利用多模态 MRI 成像技术以区分胶质瘤正常组织与瘤体边界成为近几年的研究热点,本文就多模态磁共振影像区分脑胶质瘤边界的研究进展进行综述。

关键词: 脑胶质瘤;边界区分;多模态 MRI

中图分类号: R730.264 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2018)01-0072-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.01.020

Research of multimodality MRI for identifying tumor margin in patients with brain glioma

Chen Yahan, Li Na, Chai Mengqi, Nie Donglei, Lu Yumin

(Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi China
E-mail:1085480770@qq.com)

Abstract: Brain glioma is the most common primary brain tumor caused by carcinogenesis of the brain and spinal glial cells. It is still difficult to treat, partly because we cannot accurately describe the margin of the tumor, so that it is difficult for us to provide accurate reference data for the diagnosis and treatment of tumor. With the development of advanced multimodal magnetic resonance technology, how to effectively use multimodal MRI imaging for distinguishing glial tumor from normal tissue and tumor margin has become a hot topic in recent years. In this paper, the research evolving of multimodality MRI in identifying tumor margin for brain gliomas is reviewed.

Key words: brain gliomas; identifying of margin; multimodality MRI

脑胶质瘤(brain glioma, BG)是发生于神经外胚层的肿瘤,发病率位居脑瘤首位,临床治疗方法首选手术治疗,原则是在尽可能保留神经功能的前提下尽量多地切除肿瘤。许多研究表明^[1],切除多于脑胶质瘤98%的体积范围与最长生存寿命密切相关,因而评估手术切除范围至关重要。常规术前磁共振增强扫描强化病灶的范围,即为宏观切除术范围,此评估切除或残留肿瘤组织的客观指标是非标准化、不精确的。病理诊断既为有创检查又不能忽略肿瘤自身异质性^[2],因此,也不能客观评价肿瘤边界、提供术前参考范围。

多模态即多种模式,多模态 MRI 成像即多种功能磁共振成像模式相互融合而为患者进行诊断和检查的

研究方法,是颅脑成像中一项发展迅速的技术,主要包括灌注功能磁共振成像(perfusion weighted imaging, PWI)、弥散加权磁共振成像(diffusion weighted imaging, DWI)、弥散张量磁共振成像(diffusion tensor imaging, DTI)和磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)等,它能提供组织解剖、功能代谢等多方面信息,具有高分辨率、高精度、非侵袭性的特点^[3],有利于术前更准确地描绘病灶的边缘。本综述旨在阐述多模态 MRI 影像在脑胶质瘤边界区分中的应用及存在的局限性。

1 PWI

PWI 主要包括应用外源性示踪剂的动态磁敏感

① 基金项目:广西卫生计生委课题(Z2016425)

② 通信作者, E-mail: luym2008@sina.com

对比增强(DSC)及应用内源性示踪剂的动脉自旋标记(ASL)技术。恶性肿瘤有形成新生血管网用于增殖和代谢的能力,但由于肿瘤细胞的迅速生长,形成周围高密度的不成熟血管和中心低密度的退化血管,故其微血管通透性高,而良性肿瘤增生血管为本身存在毛细血管而并无新生血管^[4],因此,评估血管分布对分清肿瘤边界至关重要。DSC-PWI原理是静脉注射顺磁性对比剂,评估其首次通过组织微循环的过程中,周围组织局部磁场的短暂变化引起质子自旋失相位,导致 T_1 WI像信号增高和 T_2 WI像信号强度减低,采用快速扫描序列成像从而获得一序列动态图像^[5]。常用的灌注参数为脑血容量(cerebral blood volume, CBV)、脑血流量(cerebral blood flow, CBF)、平均通过时间(mean transit time, MTT)、达峰时间(time to peak, TTP)和血管管径指数(vessel size index, VSI)等。Durst等^[6]联合应用rCBV, rCBF, rMTT和Krans等多模式成像参数进行预测胶质瘤侵袭程度,发现其相关性有统计学意义。其中rCBF最为常用,其值对于区分不同肿瘤组分及确定肿瘤周围水肿带与肿瘤细胞浸润区的边界有重要价值^[7],有利于术前评估。但该方法存在缺陷,对于血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)不完整者,实际应用过程中可能会产生误差^[8]。

ASL分为三类:连续动脉自旋标记(continuous arterial spin labeling, CASL)、脉冲动脉自旋标记(pulsed arterial spin labeling, PASL)和伪连续动脉自旋标记(pseudo continuous arterial spin labeling, pCASL)^[9]。Ningning D等^[10]在MRI引导下穿刺活检发现,ASL与脑胶质瘤的微血管密度呈明显的正相关,表明ASL可有效反映肿瘤灌注情况,即一定程度上反映瘤体、瘤周新生血管与BBB的破坏程度,常用参数为CBV、CBF。廖海波等^[11]对高级别胶质瘤的肿瘤实质、瘤周1 cm水肿区及瘤周1~2 cm水肿区的CBF值进行研究、比较,证实有统计学差异,提示高级别胶质瘤边缘1~2 cm内水肿区还应考虑肿瘤细胞浸润和新生微血管增生的影响因素,而ASL对评估新生血管有重要意义^[12]。相对于DSC,ASL信噪比和空间分辨率低,灌注参数相对较少,但因无创、且不受BBB影响,虽研究深度相对较浅,仍具有广阔应用前景。

2 DWI

DWI成像是使MRI图像中的像素信号除反映质子密度、 T_1 和 T_2 外,还能敏感地反映出弥散的影响,即检测体内自由水分子的运动,其原理是应用一个时间很短但强度很大的梯度磁场插入在标准的图像采集梯度之间。一些脑胶质瘤的研究表明表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)与肿瘤细胞有明

显相关性,同时与胶质瘤分级及肿瘤治疗效果、预后也有显著相关性^[13-15]。王俊丽等^[16]对14例儿童脑胶质瘤研究发现:高、低级别胶质瘤水肿区的ADC值(mean)差异具有统计学意义($P < 0.001$)。说明了瘤周水肿区的ADC值在辨别高、低级别胶质瘤中具有重要意义,也能够用来辨别肿瘤成分及确定肿瘤边界,弥补了常规MRI无法评价肿瘤边界的缺陷。Stecco A等^[17]对17例术后证实为IV级脑胶质瘤患者的研究中得出,ADC值可用于识别肿瘤周边超微结构的高信号改变,并帮助确定肿瘤细胞浸润边缘。然而,ADC值并不能准确反映脑胶质瘤自身异质性,基于此,新研究发现,肿瘤的实际轮廓可借助表观扩散系数直方图获得^[18-19]。

3 DTI

DTI是在DWI基础上发展而来的MR技术,它具有非方向依赖性的特点,能够有效测量各项异性组织水分子在不同方向上的扩散水平,借此显示白质纤维束的走形和排列的紧密程度,故能够显示脑白质纤维束的特点是其主要优势,常用参数为部分各项异性(fractional anisotropy, FA)和ADC。一方面,脑胶质瘤呈浸润性生长,局部正常白质细胞被破坏、联系不紧密,理论上FA值会降低,即水分子弥散的各向异性值降低;另一方面,脑胶质瘤细胞较正常组织细胞过多且具多形性,其内不管是血管内皮细胞增殖、有丝分裂活动还是坏死都十分活跃,故理论上ADC值增大,即水分子的弥散程度加剧^[17]。Price SJ等^[20]对50例脑胶质瘤边缘浸润的扩散参数进行研究发现,结合DTI技术,我们可以识别侵袭性区域,即肿瘤的浸润程度,有利于肿瘤边界区分。Hoefnagels等^[21]认为DTI参数之间有互补作用,多参数组合适用于空间分布不对称的胶质瘤,鉴别水肿与瘤周侵犯。虽然DTI对脑胶质瘤的边界区分有很大研究价值,仍不能够认为其是度量胶质瘤浸润程度的特异性标记物,有观点^[22]认为,血管源性水肿会对FA值、ADC值产生影响而表现为异常变化。

4 MRS

MRS是直接测定人体内化学物质的非创伤性技术,需要在均匀的磁场条件下采集数据,主要提供化学组成成分的数据信息。大脑中最丰富的化合物是胆碱(Cho),肌酸(Cr),N-乙酰天门冬氨酸(NAA)和氨基酸,Cho水平升高,提示肿瘤性病变;Cr是能量代谢的提示物,常作为参照物,例如Cho/Cr值高于2.0,考虑为高度恶性肿瘤;NAA是正常神经元细胞功能的标志物,它的消耗表示神经元数量的减少。脑胶质瘤起源于脑组织,只是神经元细胞含量不同,代谢峰常表现为Cho增高、NAA下降及脂质(Lip)峰异常^[23]。有研

究^[24]发现脂质 13(1.3ppm 的脂质峰)/肌酐为胶质瘤特征性的指标。郭俊等^[25]的研究认为 MRS 可以更好地反映神经胶质瘤代谢并描绘胶质瘤边界,其中 Cho/NAA 与肿瘤浸润密切相关,最能反映肿瘤细胞的代谢变化及向外周浸润的程度。也有研究^[26]发现 Cr、NAA 值对于区分良、恶性脑胶质瘤有统计学意义,Ⅱ级胶质瘤较Ⅲ级胶质瘤内的 Cr、NAA 值高。MRS 可提供多种参数信息帮助确定肿瘤边界,但存在成像技术干扰较多、空间分辨率低等缺点,另外,当细胞膜更新或降解时,Cho 增高,MRS 所测值无意义^[27]。

5 总结与展望

综上所述,多模态 MRI 较传统的磁共振影像在脑胶质瘤的诊断上有明显优势,其各自特有的影像学参数不仅有利于胶质瘤分类,将诊断结果由笼统到具体、由泛化到细化,对于肿瘤临床分级也具有重要意义,可进一步实现诊断结果的完整性。而更为重要的作用在于对脑胶质瘤真实边界的确定,这对于诊后确定治疗方式、评估疗效及肿瘤是否复发起关键性作用,但多模态 MRI 各自存在一定缺陷,其相互之间也可能存在一定差异,不利于客观的术前诊断。

展望未来,多模态 MRI 虽自身存在不足,仍应将多种功能成像技术联合应用,并研究探讨出针对脑胶质瘤的最佳组合方式,甚至细化到具体分类脑肿瘤,以便降至最小误差。进一步探讨分析相关数据,寻找规律性影像参数,便于脑胶质瘤的影像诊断及鉴别诊断,有效提高对脑胶质瘤真实边界判断的准确性,帮助患者制定最佳检查方案,实现精准医疗,为临床提供客观依据,便于实施手术治疗方案,这也将会继续成为研究热点。

参考文献:

[1] Eyupoglu IY, Buchfelder M, Savaskan NE. Surgical resection of malignant gliomas-role in optimizing patient outcome[J]. *Nature Reviews Neurology*,2013,9(3):141-151.

[2] Jain KK, Sahoo P, Tyagi R, et al. Prospective glioma grading using single-dose dynamic contrast-enhanced perfusion MRI[J]. *Clinical Radiology*,2015,70(10):1128-1135.

[3] 熊赤,牛朝诗.多模态磁共振成像在脑胶质瘤鉴别诊断的应用[J].*立体定向和功能性神经外科杂志*,2013,26(1):49-54.

[4] Price SJ, Gillard JH. Imaging biomarkers of brain tumour margin and tumour invasion[J]. *The British Journal of Radiology*,2011,84(Spec No 2):S159-S167.

[5] Nagaraja TN, Knight RA, Ewing JR, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and repeated meas-

urements of blood-brain barrier permeability to contrast agents[J]. *Methods in Molecular Biology*,2011,686:193-212.

- [6] Durst CR, Raghavan P, Shaffrey ME, et al. Multimodal MR imaging model to predict tumor infiltration in patients with gliomas[J]. *Neuroradiology*,2014,56(2):107-115.
- [7] Grams AE, Gempt J, Ringel F, et al. Multimodal Imaging to Delineate Tumor Heterogeneity in Cerebral Gliomas[J]. *Open Journal of Radiology*,2014,4(2):182-189.
- [8] 赵灿灿,翟建. MR 灌注成像在脑胶质瘤中的研究进展[J]. *国际医学放射学杂志*,2015,38(6):523-526.
- [9] Fernández-seara MA, Mengual E, Vidorreta M, et al. Cortical hypoperfusion in Parkinson's disease assessed using arterial spin labeled perfusion MRI[J]. *Neuroimage*,2012,59(3):2743-2750.
- [10] Ningning D, Haopeng P, Xuefei D, et al. Perfusion imaging of brain gliomas using arterial spin labeling: correlation with histopathological vascular density in MRI-guided biopsies[J]. *Neuroradiology*,2017,59(1):51-59.
- [11] 廖海波,肖新兰,戴中强,等. 3.0T MR 3D-PCASL 技术在脑胶质瘤微灌注研究[J]. *实用放射学杂志*,2016,32(3):441-444,451.
- [12] 王雅琴,王倩倩,董鹏. 动脉自旋标记灌注成像及动态对比增强 MRI 评估脑胶质瘤周浸润的研究现状[J]. *磁共振成像*,2017,8(5):384-388.
- [13] Guo AC, Cummings TJ, Dash RC, et al. Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics [J]. *Radiology*,2002,224(1):177-183.
- [14] Castillo M, Smith JK, Kwok L, et al. Apparent diffusion coefficients in the evaluation of high-grade cerebral gliomas[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*,2001,22(1):60-64.
- [15] Kono K, Inoue Y, Nakayama K, et al. The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*,2001,22(6):1081-1088.
- [16] 王俊丽,范森,初建平,等. DCE-MRI 和 DWI 在界定儿童脑胶质瘤边界中的诊断价值[J]. *中山大学学报(医学科学版)*,2016,37(1):155-160.
- [17] Stecco A, Pisani C, Quarta R, et al. DTI and PWI analysis of peri-enhancing tumoral brain tissue in patients treated for glioblastoma[J]. *Journal of Neuro-Oncology*,2011,102(2):261-271.
- [18] Ryu YJ, Choi SH, Park SJ, et al. Glioma: application of whole-tumor texture analysis of diffusion-weighted imaging for the evaluation of tumor heterogeneity [J]. *PLoS One*,2014,9(9):e108335.

(下转第 86 页)

- search Notices,2013,2013:1-8.
- [36] Yan WJ, Mu Y, Yu N, et al. Protective effects of metformin on reproductive function in obese male rats induced by high-fat diet[J]. J Assist Reprod Genet, 2015, 32(7):1097-1104.
- [37] Morgante G, Tosti C, Orvieto R, et al. Metformin improves semen characteristics of oligo-terato-asthenozoospermic men with metabolic syndrome[J]. Fertil Steril, 2011, 95(6):2150-2152.
- [38] Zanatta AP, Zanatta L, Goncalves R, et al. Rapid responses to reverse T₃ hormone in immature rat Sertoli cells: calcium uptake and exocytosis mediated by integrin[J]. PLoS One, 2013, 8(10):e77176.
- [39] Sun Y, Yang W, Luo H, et al. Thyroid hormone inhibits the proliferation of piglet Sertoli cell via PI3K signaling pathway[J]. Theriogenology, 2015, 83(1):86-94.
- [40] Rocha CS, Martins AD, Rato L, et al. Melatonin alters the glycolytic profile of Sertoli cells: implications for male fertility[J]. Mol Hum Reprod, 2014, 20(11):1067-1076.
- [41] Frungieri MB, Calandra RS, Rossi SP. Local Actions of Melatonin in Somatic Cells of the Testis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18(6):1170-1210.
- [42] Rehman ZU, Worku T, Davis JS, et al. Role and mechanism of AMH in the regulation of Sertoli cells in mice [J]. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2017, 174:133-140.
- [43] 印德娇, 朱彦锋, 刘林夕, 等. 大豆异黄酮对大鼠睾丸支持细胞的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2014, 39(6):598-604.
- [44] Zhu Y, Xu H, Li M, et al. Daidzein impairs Leydig cell testosterone production and Sertoli cell function in neonatal mouse testes: An in vitro study [J]. Mol Med Rep, 2016, 14(6):5325-5333.
- [45] Guo Ying, Hai Yanan, Yao Chencheng, et al. Long-term culture and significant expansion of human Sertoli cells whilst maintaining stable global phenotype and AKT and SMAD1/5 activation[J]. Cell Communication and Signaling, 2015, 13:20.

收稿日期:2018-01-12

(上接第 74 页)

- [19] Xiao HF, Chen ZY, Lou X, et al. Astrocytic tumour grading: a comparative study of three-dimensional pseudocontinuous arterial spin labelling, dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion-weighted imaging, and diffusion-weighted imaging[J]. European Radiology, 2015, 25(12):3423-3430.
- [20] Price SJ, Young AM, Scotton WJ, et al. Multimodal MRI can identify perfusion and metabolic changes in the invasive margin of glioblastomas[J]. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2016, 43(2):487-494.
- [21] Hoefnagels FW, De witt Hamer P, Sanz-Arigita E, et al. Differentiation of edema and glioma infiltration: proposal of a DTI-based probability map [J]. Journal of Neuro-Oncology, 2014, 120 (1):187-198.
- [22] 周旭嘉. DTI 定量参数在评价胶质瘤分级及浸润程度中的应用探索[D]. 大连:大连医科大学, 2015.
- [23] Sauwen N, Acou M, Van CS, et al. Comparison of unsupervised classification methods for brain tumor segmentation using multi-parametric MRI[J]. NeuroImage: Clinical, 2016, 12:753-764.
- [24] Hu J, Wu W, Zhu B, et al. Cerebral Glioma Grading Using Bayesian Network with Features Extracted from Multiple Modalities of Magnetic Resonance Imaging[J]. PLoS One, 2016, 11(4):e0153369.
- [25] Guo J, Yao C, Chen H, et al. The relationship between Cho/NAA and glioma metabolism: implementation for margin delineation of cerebral gliomas[J]. Acta Neurochir(Wien), 2012, 154(8):1361-1370.
- [26] Guisado DI, Singh R, Minkowitz S, et al. A Novel Methodology for Applying Multivoxel MR Spectroscopy to Evaluate Convection-Enhanced Drug Delivery in Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas[J]. AJNR American Journal of Neuroradiology, 2016, 37(7):1367-1373.
- [27] Schuknecht B, Baráth K, Hofer S. Advanced neuroimaging techniques for diagnosis and treatment evaluation in neuro-oncology[J]. memo - Magazine of European Medical Oncology, 2012, 5(3):210-217.

收稿日期:2017-08-07;修回日期:2017-12-16