

# 氢质子磁共振波谱在胶质瘤术前分级中的应用价值

刘娜 隋庆兰 赵继平 王家臣 段崇锋 牛蕾 刘学军 任延德

(青岛大学附属医院放射科, 山东 青岛 266003)

**[摘要]** **目的** 探讨氢质子磁共振波谱( $^1\text{H-MRS}$ )在胶质瘤术前分级中的应用价值。**方法** 回顾性分析术前行 $^1\text{H-MRS}$ 检查、术后经病理组织学检查证实为胶质瘤的病人 52 例,其中高级别胶质瘤 24 例,低级别胶质瘤 28 例。采用 GE 3.0T 超导磁共振对肿瘤感兴趣区行多体素扫描计算代谢物比值变化,并通过受试者工作特征曲线(ROC 曲线)确定高低级别胶质瘤各代谢物比值的阈值。**结果** 高级别胶质瘤较低级别胶质瘤 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)/肌酸(Cr)比值明显下降( $t = -2.814, P < 0.01$ ),胆碱(Cho)/Cr、Cho/NAA 比值明显升高( $t = 2.454, 2.671, P < 0.05$ )。Cho/Cr、Cho/NAA、NAA/Cr 各 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.696、0.729 和 0.708,分别计算出鉴别高低级别胶质瘤 Cho/Cr 比值的最佳诊断阈值为 2.51,诊断灵敏度为 57.1%,诊断特异度为 83.3%;Cho/NAA 比值的最佳诊断阈值为 3.68,诊断灵敏度为 71.4%,诊断特异度为 75.0%;NAA/Cr 比值的最佳诊断阈值为 0.60,诊断灵敏度及特异度均为 75.0%。**结论**  $^1\text{H-MRS}$ 在胶质瘤的术前分级中有一定价值。

**[关键词]** 神经胶质瘤;质子磁共振光谱法;肿瘤分级

**[中图分类号]** R730.264;R445.2

**[文献标志码]** A

**PRACTICAL VALUE OF HYDROGEN PROTON MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY IN PREOPERATIVE GRADING OF GLIOMAS** LIU Na, SUI Qinglan, ZHAO Jiping, WANG Jiachen, DUAN Chongfeng, NIU Lei, LIU Xuejun, REN Yande (Department of Radiology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the practical value of hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy ( $^1\text{H-MRS}$ ) in the preoperative grading of gliomas. **Methods** A retrospective analysis was conducted for 52 patients with gliomas (28 low-grade gliomas and 24 high-grade gliomas) who had undergone a preoperative  $^1\text{H-MRS}$  examination and had been confirmed as gliomas by a postoperative histopathological examination. Multi-voxel magnetic resonance spectroscopy with a GE 3.0 T superconductive magnet was performed to calculate the changes in metabolite ratios in the region of interest of tumor, and the thresholds of metabolite ratios between high-grade gliomas and low-grade gliomas were determined by a receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Compared with low-grade gliomas, high-grade gliomas showed a significantly reduced ratio of N-acetylaspartate (NAA)/creatinine (Cr) ( $t = -2.814, P < 0.01$ ) and significantly increased ratios of choline (Cho)/Cr and Cho/NAA ( $t = 2.454, 2.671, P < 0.05$ ). The areas under the ROC curves of Cho/Cr, Cho/NAA, and NAA/Cr were 0.696, 0.729, and 0.708, respectively. The optimal diagnostic threshold, diagnostic sensitivity, and diagnostic specificity for differentiating high-grade gliomas from low-grade gliomas were 2.51, 57.1%, and 83.3%, respectively, when taking Cho/Cr as the standard, were 3.68, 71.4%, and 75.0%, respectively, when taking Cho/NAA as the standard, and were 0.60, 75.0%, and 75.0%, respectively, when taking NAA/Cr as the standard. **Conclusion**  $^1\text{H-MRS}$  shows some value in the preoperative grading of gliomas.

**[KEY WORDS]** Glioma; Proton magnetic resonance spectroscopy; Neoplasm grading

胶质瘤起源于神经上皮细胞<sup>[1]</sup>,是脑内最常见的原发性肿瘤<sup>[2]</sup>,约占脑肿瘤的 46%<sup>[3]</sup>,根据 2007 年世界卫生组织(WHO)的分类标准将胶质瘤分为低级别胶质瘤(I~II 级)和高级别胶质瘤(III~IV 级)<sup>[4]</sup>。胶质瘤病人生存率低,准确的术前分级对临床治疗方案的制定和预后评估至关重要<sup>[5]</sup>。氢质子磁共振波谱( $^1\text{H-MRS}$ )是基于分子水平的无创性分析人体组织代谢的影像学方法<sup>[6-7]</sup>,能从微观分子水平提供细胞代谢数据<sup>[8-10]</sup>,可用于多种肿瘤的诊断及术前分级<sup>[11-14]</sup>。本研究旨在通过 $^1\text{H-MRS}$ 定量测量

病理组织学检查确诊的不同级别胶质瘤代谢物的水平,探讨 $^1\text{H-MRS}$ 在胶质瘤术前分级中的应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集我院 2013—2018 年行 $^1\text{H-MRS}$ 检查并经病理组织学证实为胶质瘤的病人 52 例,其中男 28 例,女 24 例,年龄 12~67 岁。根据 WHO 分级标准将胶质瘤分为高级别胶质瘤组和低级别胶质瘤组,低级别胶质瘤组 24 例,其中节细胞胶质瘤 1 例,I 级;少突胶质细胞瘤 6 例,II 级;II 级星形细胞瘤 9 例,I 级星形细胞瘤 8 例;高级别胶质瘤组 28 例,其中间变性少突细胞瘤 3 例,III 级;间变性星形细胞瘤 3 例,III 级;胶质母细胞瘤 22 例,IV 级。在进行 $^1\text{H-MRS}$

**[收稿日期]** 2019-01-17; **[修订日期]** 2019-02-15

**[基金项目]** 山东省医药卫生科技发展计划项目(2016WS02-85);青岛市民生科技计划项目(14-2-3-7-nsh)

**[通讯作者]** 隋庆兰, Email: suiql@163.com

MRS 前所有病人均未行放化疗。

1.2 检查方法

应用 GE 3.0T 超导磁共振扫描仪、头部正交线圈,仰卧位固定病人头部,先行颅脑横轴位、矢状位 T<sub>2</sub>WI 扫描定位,扫描层厚均为 5 mm,无间隔,随后行多体素<sup>1</sup>H-MRS 扫描,扫描参数:TR/TE=1 500/144,FOV 24,扫描时间约 5 min。在常规 MR 平扫以后采用二维多体素点分辨波谱成像序列在所感兴趣区分析出各代谢产物的定量值,计算 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)/肌酸(Cr)、胆碱(Cho)/Cr、Cho/NAA 的比值(图 1)。

1.3 统计学分析方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。采用 ROC 曲线计算各指标鉴别高低级别胶质瘤的阈值。

2 结 果

高级别胶质瘤 NAA/Cr 比值与低级别胶质瘤

比较明显下降,差异具有统计学意义(*t* = -2.814, *P*<0.01);Cho/Cr、Cho/NAA 比值明显升高,差异有统计学意义(*t* = 2.454、2.671, *P*<0.05)。见表 1。

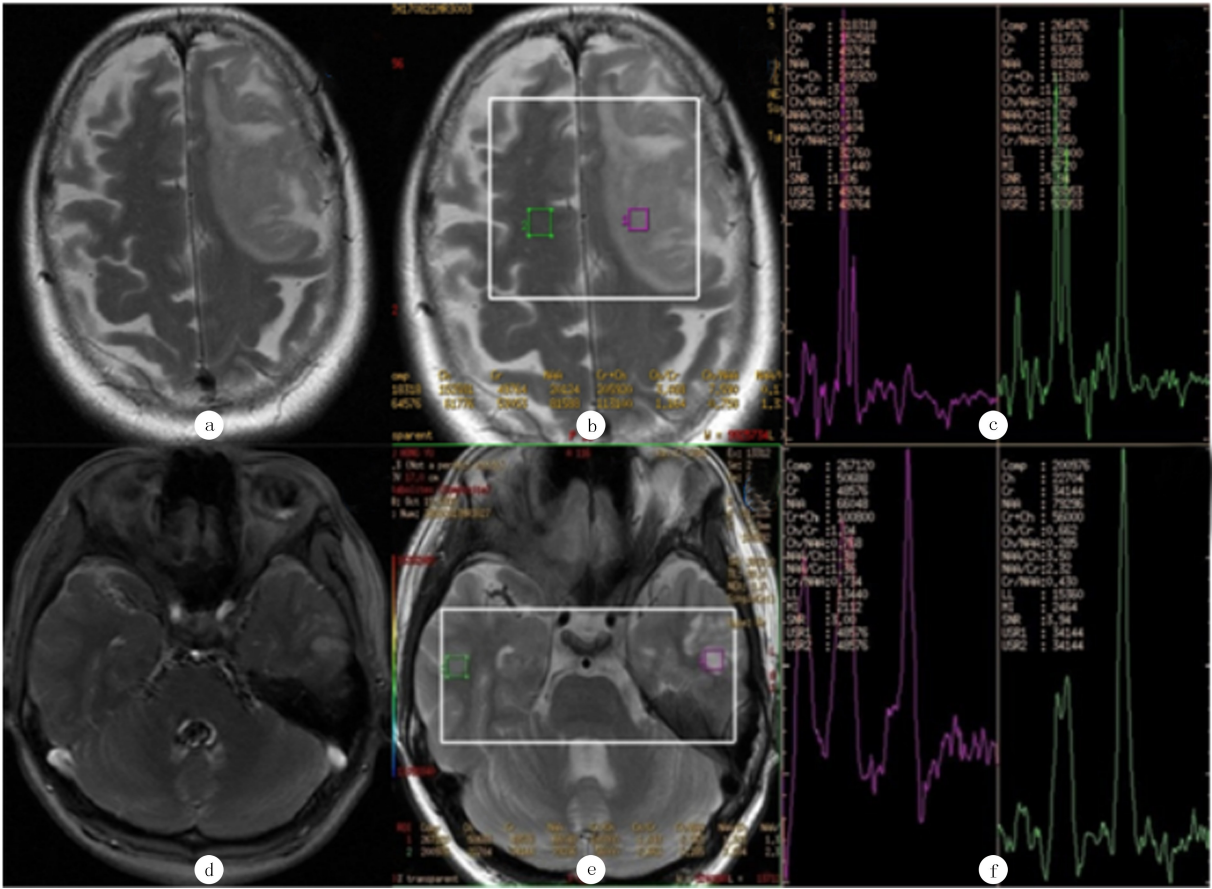
ROC 曲线分析结果示,鉴别高低级别胶质瘤 Cho/Cr 比值的最佳诊断阈值为 2.51,诊断灵敏度为 57.1%,特异度为 83.3%,AUC 为 0.696;Cho/NAA 比值的最佳诊断阈值为 3.68,诊断灵敏度为 71.4%,特异度为 75.0%,AUC 为 0.729;NAA/Cr 比值的最佳诊断阈值为 0.60,诊断特异度以及灵敏度均为 75.0%,AUC 为 0.708。见图 2。

表 1 高低级别胶质瘤<sup>1</sup>H-MRS 代谢物比值比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	<i>n</i>	Cho/Cr 比值	NAA/Cr 比值	Cho/NAA 比值
高级别胶质瘤组	28	2.97±1.78	0.58±0.46	6.20±4.67
低级别胶质瘤组	24	2.01±0.75	1.01±0.64	3.19±3.15

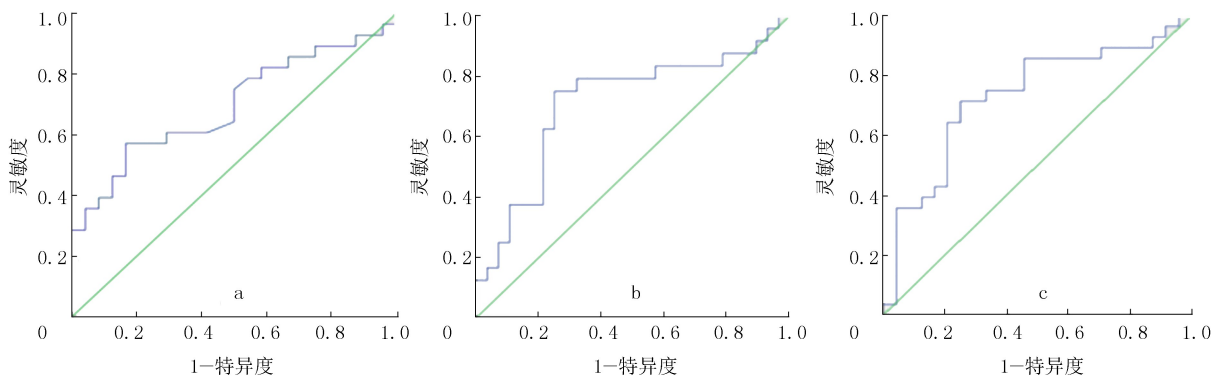
3 讨 论

胶质瘤呈浸润性生长<sup>[15]</sup>,病人生存率低且复发率高。胶质瘤的等级及恶性程度是决定预后及治疗



a~c:间变性星形细胞瘤Ⅲ级;a:T<sub>2</sub>WI 示左侧额叶弥漫性团块样高信号;b:多体素成像定位图;c:波谱示病变组织 NAA 峰明显降低,Cho 峰明显增高,Cho/NAA=7.59,Cho/Cr=3.07,NAA/Cr=0.40。图 d~f 节细胞胶质瘤Ⅰ级;d:T<sub>2</sub>WI 示左侧额叶斑片状高信号;e:多体素成像定位图;f:波谱示病变组织 NAA 峰降低,Cho 峰增高,Cho/NAA=0.77,Cho/Cr=1.04,NAA/Cr=1.36。

图 1 胶质瘤波谱变化



a:Cho/Cr 的 ROC 曲线下面积;b:NAA/Cr 的 ROC 曲线下面积;c:Cho/NAA 的 ROC 曲线下面积。

图 2 各代谢物比值的 ROC 曲线

的重要因素<sup>[16]</sup>,因此,胶质瘤的术前分级有重要的临床价值。胶质瘤由胶质细胞异常增生形成,肿瘤生长过程中,胶质细胞会浸润正常神经元<sup>[17]</sup>。Cho 参与生物膜的构成及细胞生物膜的转运,其水平反映肿瘤的增殖情况及细胞膜的转换情况<sup>[18-19]</sup>,胶质瘤细胞快速分裂增殖,因此 Cho 较正常组织含量明显升高<sup>[20-21]</sup>。NAA 是正常神经元标志物<sup>[22]</sup>,神经元破坏会引起 NAA 浓度降低<sup>[23]</sup>。Cr 相对稳定,一般是作为量化代谢物变化的基准。磁共振波谱主要是通过肿瘤代谢物的变化用来诊断胶质瘤,其中,<sup>1</sup>H 诊断灵敏度最高。通过<sup>1</sup>H-MRS 可无创性检测胶质瘤中 NAA/Cr、Cho/Cr、Cho/NAA 比值的变化情况,为胶质瘤术前分级提供定量指标,以更好地判断预后及制定相应治疗方案。

本研究结果显示,高级别胶质瘤较低级别胶质瘤 NAA/Cr 比值明显降低,Cho/NAA、Cho/Cr 比值明显升高,差异有统计学意义,与项威等<sup>[24]</sup>研究结果相符,提示随着肿瘤恶性程度增高,神经元破坏程度加重,肿瘤细胞增殖能力增强。

本研究利用 ROC 曲线分析了<sup>1</sup>H-MRS 在胶质瘤术前分级中的诊断价值,结果显示 Cho/Cr、Cho/NAA、NAA/Cr 的 AUC 值分别为 0.696、0.729 以及 0.708,AUC 值均大于 0.5,具有统计学意义,目前认为  $0.5 < AUC \leq 0.7$  时有较低准确性, $0.7 < AUC \leq 0.9$  时准确度则较高,本研究结果显示 Cho/NAA、NAA/Cr 比值对胶质瘤术前分级诊断的准确度较好,Cho/Cr 比值的诊断准确度略低,这与姜亮等<sup>[25]</sup>研究结果相符。因为胶质瘤具有浸润性,且高级别胶质瘤常发生囊变和坏死,在选择感兴趣区时肿瘤的坏死组织及周围的正常组织难以完全排除在外,这也许是本研究中 Cho/Cr 诊断准确度略低的原因。LIU 等<sup>[26]</sup>研究结果显示,Cho/Cr、Cho/NAA、

NAA/Cr 的 AUC 值分别为 0.873、0.834、0.720,说明 Cho/Cr、Cho/NAA 以及 NAA/Cr 在鉴别高级别胶质瘤中有较高的诊断价值。胡丽娟等<sup>[27]</sup>研究认为 NAA/Cr 在胶质瘤术前分级中无统计学意义,Cho/Cr 的诊断效能最好,与本研究部分不符,这可能是由于选择样本时样本含量及各级别胶质瘤所占比例不同所致,另外扫描设备不同也会对检测结果产生一定的影响。

综上所述,通过<sup>1</sup>H-MRS 中 Cho/Cr、NAA/Cr、Cho/NAA 比值的定量分析对胶质瘤进行术前分级是完全可行的,对胶质瘤临床治疗方案的选择及预后的判断有重要的指导意义。

## [参考文献]

- [1] SCHEPKIN V D, BEJARANO F C, MORGAN T, et al. In vivo magnetic resonance imaging of sodium and diffusion in rat glioma at 21.1 T[J]. Magnet Reson Med, 2012,67(4):1159-1166.
- [2] SUN J, SHI R, ZHAO S, et al. E2F8, a direct target of miR-144, promotes papillary thyroid cancer progression via regulating cell cycle[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017,36(1):40.
- [3] 周瑞芳,金建明,叶军,等. 神经胶质瘤患者血浆中 TF、TFPI-1 及 TFPI-2 的表达及意义[J]. 肿瘤学杂志, 2018,24(2):168-170.
- [4] XIAO Y, EIKENES L, REINERTSEN I, et al. Nonlinear deformation of tractography in ultrasound-guided low-grade gliomas resection[J]. Int J Comput Assist Radiol Surg, 2018,13(3):457-467.
- [5] TOGAO O, HIWATASHI A, YAMASHITA K, et al. Grading diffuse gliomas without intense contrast enhancement by amide proton transfer MR imaging: Comparisons with diffusion- and perfusion-weighted imaging[J]. Eur Radiol, 2017,27(2):578-588.
- [6] PYKA T, GEMPT J, BETTE S, et al. Positron emission tomography and magnetic resonance spectroscopy in cerebral gliomas[J]. Clin Transl Imaging, 2017,5(2):151-158.

- [7] TONG T, ZHONG Y, CHEN J W, et al. Dynamic  $^1\text{H}$ -MRS assessment of brain tumors: A novel approach for differential diagnosis of glioma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(31): 32257-32265.
- [8] CRAIN I D, ELIAS P S, CHAPPLE K, et al. Improving the utility of  $^1\text{H}$ -MRS for the differentiation of glioma recurrence from radiation necrosis[J]. *J Neuro Oncol*, 2017, 133(1): 97-105.
- [9] 尚文文, 殷信道, 周俊山, 等. 多体素氢质子磁共振波谱成像( $^1\text{H}$ -MRS)在急性脑梗死中的应用研究[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2017, 15(5): 5-7.
- [10] 李洪强.  $^1\text{H}$ -MRS 在脑胶质瘤中的诊断价值[J]. *医学影像学杂志*, 2017, 27(5): 932-934.
- [11] 胡鸿博, 刘鹏飞.  $3.0\text{T}\sim^1\text{H}$ -MRS 及 DTI 诊断脑胶质瘤: NAA 值与 FA 值的相关性[J]. *中国医学影像技术*, 2010, 26(12): 2251-2254.
- [12] RASCHKE F, FELLOWS G A, WRIGHT A J, et al.  $^1\text{H}$  2D MRSI tissue type analysis of gliomas[J]. *Magn Reson Med*, 2015, 73(4): 1381-1389.
- [13] FUDABA H, SHIMOMURA T, ABE T, et al. Comparison of multiple parameters obtained on 3T pulsed arterial spin-labeling, diffusion tensor imaging, and MRS and the Ki-67 labeling index in evaluating glioma grading[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35(11): 2091-2098.
- [14] NAGASHIMA H, TANAKA K, SASAYAMA T, et al. Diagnostic value of glutamate with 2-hydroxyglutarate in magnetic resonance spectroscopy for IDH1 mutant glioma[J]. *Neuro Oncology*, 2016, 18(11): 1559-1568.
- [15] 王佳, 梁奕, 范文辉, 等. 联合  $^1\text{H}$ -MRS 及 DTI 在脑胶质瘤级别的应用[J]. *医学影像学杂志*, 2018, 28(3): 362-365.
- [16] CAI K, TAIN R W, ZHOU X J, et al. Creatine CEST MRI for differentiating gliomas with different degrees of aggressiveness[J]. *Mol Imaging Biol*, 2017, 19(2): 225-232.
- [17] CHEN J, HUANG S L, LI T, et al. In vivo research in astrocytoma cell proliferation with  $^1\text{H}$ -magnetic resonance spectroscopy: Correlation with histopathology and immunohistochemistry[J]. *Neuroradiology*, 2006, 48(5): 312-318.
- [18] LAW M, CHA S, KNOPP E A, et al. High-grade gliomas and solitary metastases: Differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging[J]. *Radiology*, 2002, 222(3): 715-721.
- [19] WAGNER M, NAFE R, JURCOANE A, et al. Heterogeneity in malignant gliomas: A magnetic resonance analysis of spatial distribution of metabolite changes and regional blood volume[J]. *J Neuro Oncol*, 2011, 103(3): 663-672.
- [20] WEN M, LIAN Z, HUANG L, et al. Magnetic resonance spectroscopy for assessment of brain injury in the rat model of sepsis[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(5): 4118-4124.
- [21] 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.
- [22] HULSEY K M, MASHIMO T, BANERJEE A, et al.  $^1\text{H}$  MRS characterization of neurochemical profiles in orthotopic mouse models of human brain tumors[J]. *NMR Biomed*, 2015, 28(1): 108-115.
- [23] BULIK M, JANCALÉK R, VANICEK J, et al. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115(2): 146-153.
- [24] 项威, 陈东, 胡继良, 等. 联合应用 MRS 和 DWI 对胶质瘤级别及侵袭性进行临床评估[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2014, 19(6): 241-244.
- [25] 姜亮, 刘文, 肖朝勇, 等. 探讨联合应用 MRS 和 DWI 在脑胶质瘤分级中的诊断价值[J]. *临床放射学杂志*, 2015, 34(4): 514-519.
- [26] LIU Z L, ZHOU Q, ZENG Q S, et al. Noninvasive evaluation of cerebral glioma grade by using diffusion-weighted imaging-guided single-voxel proton magnetic resonance spectroscopy[J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(1): 76-84.
- [27] 胡丽娟, 廖凯兵. 应用 ROC 曲线评价  $3.0\text{T}\sim^1\text{H}$ -MRS 对脑胶质瘤分级的诊断效能[J]. *肿瘤学杂志*, 2017, 23(3): 194-198.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 47 页)

- MEN type 1 and type 2[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(12): 5658-5671.
- [12] 黄培颖, 陈宁, 宋海曲, 等. RET 原癌基因突变致多发性内分泌腺瘤病 2b 型临床诊治[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(2): 229-232.
- [13] HIBI Y, OHYE T, OGAWA K, et al. A MEN2A family with two asymptomatic carriers affected by unilateral renal agenesis[J]. *Endocr J*, 2014, 61(1): 19-23.
- [14] 吴恺, 张杨, 张红, 等. 嗜铬细胞瘤/副神经节瘤患者 RET、VHL、SDHD、SDHB 遗传基因变异的检测[J]. *北京大学学报*, 2018, 50(4): 634-639.
- [15] RUTHERFORD M A, RANKIN A J, YATES T M, et al. Management of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: Use of  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy in a tertiary referral centre[J]. *QJM*, 2015, 108(5): 361-368.
- [16] BRANDI M L, GAGEL R F, ANGELI A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(12): 5658-5671.
- [17] 庞雁, 刘江, 常克力, 等. 恶性嗜铬细胞瘤转移灶的放射性核素  $^{131}\text{I}$ -MIBG 治疗效果观察[J]. *放射免疫学杂志*, 2011, 24(1): 19-20.
- [18] BOMANJI J, BRITTON K E, UR E, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma, paraganglioma, and carcinoid tumors with  $^{131}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine[J]. *Nucl Med Commun*, 1993, 14(10): 856-861.
- [19] 张斌, 王养民, 周大海, 等. 散发性与家族性嗜铬细胞瘤临床特征及诊疗分析[J]. *实用医学杂志*, 2008, 24(6): 1016-1018.
- [20] 彭杰, 张辉, 李黎明, 等. 2A 型多发性内分泌腺瘤病 10 例临床分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2009, 35(10): 551-553.

(本文编辑 耿波 厉建强)