

论 著

3.0T磁共振1H-MRS代谢产物在脑胶质瘤分级诊断中的价值及其与Ki-67蛋白的相关分析

赵树立 邓克学* 程传东

中国科学技术大学附属第一医院影像科
(安徽 合肥 230001)

【摘要】目的 探讨磁共振波谱分析(magnetic resonance spectroscopy, MRS)代谢产物在胶质瘤分级诊断中的价值及其与Ki-67蛋白的相关关系。**方法** 回顾性分析2018年1月至2020年1月在我院经手术及病理证实的脑神经胶质瘤患者50例,其中低级别(WHO I~II级)胶质瘤 25 例、高级别(WHO III~IV级)胶质瘤25例;低级别组男14例、女11例,平均年龄(48.64±11.76)岁;高级别组男19例、女6例,平均年龄(56.12±8.7)岁。所有患者术前均行3.0T磁共振1H-MRS检查,术后病理切片均行Ki-67蛋白染色观察。**结果** 高级别胶质瘤组肿瘤实质中心区Cho/NAA、Cr/NAA值均高于低级别胶质瘤组,差异均有统计学意义($P<0.05$),两组胶质瘤患者Ki-67蛋白染色均表达呈阳性,且Ki-67表达程度与Cho/NAA比值呈正相关。**结论** 1H-MRS成像及术后Ki-67蛋白染色观察在脑胶质瘤术前分级诊断和术后治疗方案制定中有重要临床参考价值。

【关键词】 1H-MRS; 胶质瘤; Ki-67**【中图分类号】** R445.2**【文献标识码】** A**DOI:**10.3969/j.issn.1672-5131.2022.08.002

The Value of Metabolites of 1H-MRS in 3.0T Magnetic Resonance Imaging in Grade Diagnosis of Brain Glioma and their Correlation with Ki-67

ZHAO Shu-li, DENG Ke-xue*, CHENG Chuan-dong.

Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, Anhui Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the value of MAGNETIC resonance spectroscopy (MRS) in the diagnosis of glioma and the correlation of Ki-67 protein. **Methods** 50 patients with cerebral glioma confirmed by surgery and pathology in our hospital from January 2018 to January 2020 were retrospectively analyzed, including 25 patients with glioma of low grade (WHO I - II) and 25 patients with glioma of high grade (WHO III-IV). There were 14 males and 11 females in the lower grade group, with an average age of 48.64±11.76 years. There were 19 males and 6 females in the high-level group, with an average age of 56.12±8.7 years. All patients were examined by 3.0T MAGNETIC resonance 1H-MRS before surgery, and the postoperative pathological sections were observed by Ki-67 protein staining. **Results** The values of Cho/NAA and Cr/NAA in the parenchymal center of the high-grade glioma group were higher than those of the low-grade glioma group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Ki-67 protein staining was positive in both groups of glioma patients, and the expression level of Ki-67 was positively correlated with Cho/NAA ratio. **Conclusion** 1H-MRS imaging and postoperative Ki-67 protein staining observation have important clinical reference value in preoperative grading diagnosis of glioma and the formulation of postoperative treatment plan.

Keywords: 1H-MRS; Glioma; Ki-67

脑神经胶质瘤是脑内常见原发性肿瘤,严重危害患者的健康和生命,神经胶质瘤的早期定性诊断和准确的分级诊断对术前临床制定手术方案和术后预后判断显得尤其重要。磁共振检查对脑胶质瘤定性诊断和外科治疗策略的制定有不可替代的价值^[1]。3.0T磁共振氢质子波谱成像(1H-MRS)是一种无创性的脑功能成像技术,可以准确测量脑神经代谢产物,并可以对脑神经代谢产物进行定量分析,对脑胶质瘤定性诊断和分级诊断具有很高的准确性和特异性,还可以对胶质瘤的病变范围进行判断。因此,MRS已经成为脑胶质瘤患者术前的常规检查。胶质瘤患者术前行MRS检查可以更准确的判断肿瘤的范围,增加肿瘤组织的切除率,从而减低肿瘤患者术后的复发率。Ki-67是与细胞DNA半保留复制相关的一种物质,其表达程度的高低可以反应肿瘤组织细胞的增殖情况和肿瘤细胞的生长活跃程度。因此其在胶质瘤分级诊断中具有很大价值,为临床术后制定进一步治疗方案和判断预后提供有意义的帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2018年1月至2020年1月在我院经手术及病理证实的脑神经胶质瘤患者50例,其中低级别(WHO I - II级)胶质瘤 25 例、高级别(WHO III-IV级)胶质瘤 25 例;低级别组男14例、女11例,平均年龄(48.64±11.76)岁;高级别组男19例、女6例,平均年龄(56.12±8.7)岁。所有患者术前均行3.0T磁共振1H-MRS检查,术后病理切片均行Ki-67蛋白染色观察。所有确诊病例均为首次就诊,无脑胶质瘤病史。

1.2 方法 采用Philips achival 3.0T磁共振扫描仪,选用16通道头颈联合线圈,所有患者在行MRS序列扫描前均行常规头颅增强轴位、冠状位、矢状位扫描,MRS序列选择肿瘤实性部分强化最明显区域为感兴趣区。扫描参数:SE 增强序列T₁WI为TR/TE: 500/8.7ms,层厚5mm,间距1mm。扫描采用多体素MRS扫描序列,TR: 1500ms,TE: 35ms,层厚为10mm,扫描时间4分36秒。

【第一作者】赵树立,男,主治医师,主要研究方向:神经系统影像诊断。E-mail: 524460486@qq.com

【通讯作者】邓克学,男,主任医师,主要研究方向:儿科影像,胸腹部及神经影像学。E-mail: dengkxue-anhui@163.com

1.3 波普后处理 分别取肿瘤实性强化显著区域、坏死区、水肿区及对侧正常脑组织为感兴趣区,选择Cho、NAA、Lac、Lip、Cr峰分析,计算Cr/NAA和Cho/NAA比值。

1.4 Ki-67分析 (1)病理切片制作:选取患者手术切除的石蜡标本,连续层厚2μm切片3张,行Ki-67免疫组织化学染色,Ki-67表达阳性为棕黄色。(2)Ki-67蛋白表达测定方法:任意确定3个高倍可视范围($\times 400$),在每个可视范围内统计阳性细胞数目。计算阳性细胞数目百分率并取平均值,阳性表达的百分率=阳性表达细胞数/视野区总细胞数。将Ki-67蛋白表达程度分为4组:阴性及低、中、高组百分率分别为0、<25%、25%~50%、>50%。

1.5 统计统计学分析 采用SPSS 25.0软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验,不符合正态分布的计量资料用M(P25~P75)表示,组间比较采用Wilcoxon秩和检验;两样本间不符合正常分布的样本间的相关关系采用Spearman分析; $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

两组间各指标比较独立样本t检验或Wilcoxon(Z)秩和检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),即可以认为高级别组Cho/Cr、Cho/NAA、Ki-67均高于低级别组,见表1。

Cho/NAA与Ki-67的Spearman相关性分析,相关性有统计学意义($r = 0.338$, $P < 0.05$),即可以认为Ki-67与Cho/NAA为正相关关系。

表1 两组间各指标比较结果[M(P25-P75)]

	Cho/Cr	Cho/NAA	Ki-67
低级别组	2.11 $\pm$ 0.89	4.15(2.06,6.44)	5(4,8)
高级别组	5.12 $\pm$ 2.95	8.88(5.98,14.86)	30(20,40)
t	-4.894 ^a	-3.551 ^b	-5.675 ^b
P	<0.001	<0.001	<0.001

注:^a表示独立样本t检验,^b表示Wilcoxon(Z)秩和检验。

表2 Cho/NAA与Ki-67的Spearman相关性分析

	Cho/NAA	
	r	P
Ki-67	0.338	0.016

3 讨论

脑神经胶质瘤是起源于神经上皮细胞的中枢神经系统最常见的原发性肿瘤,世界卫生组织(WHO)根据肿瘤细胞的分化程度将神经胶质瘤分为4级,I~II级为低级别胶质瘤,III~IV级为高级别胶质瘤。神经胶质瘤的早期定性诊断和准确分级对患者术前指导和预后判断显得尤其重要。常规磁共振平扫及增强扫描虽然对胶质瘤的诊断有很高的诊断价值,但是仅限于肿瘤形态学和解剖定位的诊断。3.0T磁共振氢质子波普成像(1H-MRS)是一种无创性的脑功能成像技术,可以准确测量脑神经细胞代谢产物,并可以对脑神经细胞代谢产物进行定量分析,对脑胶质瘤定性诊断和分级诊断具有很高的准确性,还可以对胶质瘤的病变范围和水肿范围进行判断^[2],从而为临床

手术治疗和放射治疗策略的制定提供帮助^[3]。胆碱(Cho)是组织细胞代谢的中间产物,它同时也参与细胞膜的构成。脑内肿瘤细胞生长、增殖旺盛,神经元代谢产物增多,因此脑胶质瘤MRS图像上会出现Cho峰明显增高;同样脑胶质瘤也会破坏正常的神经元细胞,神经元细胞膜被破坏也会释放大量的Cho,因此会进一步增加胆碱峰值。本实验所有级别胶质瘤Cho峰值均不同程度增高,并且增高程度与肿瘤级别一致,表明肿瘤级别越高其肿瘤细胞增殖越活跃,同时对神经元的破坏程度也越高。N-乙酰门冬氨酸(NAA)通常只存在于神经元中,正常脑组织MRS图像中NAA峰值通常相对较高,其定量值的高低可以反映正常神经元的数目多少,但是当胶质瘤破坏神经细胞使病灶局部神经元数量减少,从而导致NAA峰减低,本实验50例胶质瘤患者MRS结果显示所有患者NAA峰值均不同程度下降,下降程度与肿瘤级别及恶性程度相一致。肌酐(Cr)包括肌酸和磷酸肌酸,反应脑组织能量代谢水平,其在脑组织中的水平相对比较稳定,因此,Cr经常作为其他代谢产物的对照值。Lac是细胞无氧代谢和糖酵解的产物,Lac常呈双峰出现,神经胶质瘤细胞生长活跃常出现乳酸峰。脂质(Lip)峰的出现常提示肿瘤坏死成分比较多,也预示肿瘤恶性程度比较高。本实验组50例患者MRS结果显示有15例出现双乳酸峰,10例出现倒置Lip峰。谭卫锋等^[4]研究发现高级别胶质瘤相对于低级别胶质瘤MRS更易出现Lac峰和Lip峰。

Ki-67是反应肿瘤细胞增殖程度的核蛋白,其表达程度的高低与肿瘤细胞的分化程度和增殖程度关系密切,其定量测量可以准确反映肿瘤细胞的增殖程度,对胶质瘤的分级诊断和良恶性判断具有重要价值,从而为临床判断预后和术后治疗策略的制定提供重要的理论依据。张千慧等^[5]研究结果表明Ki-67阳性表达率的高提示肿瘤组织生长活跃,肿瘤恶性程度高侵袭性强,术后易复发,预后较差。张连雪、胡丽娟等^[6-7]通过胶质瘤患者研究均发现胶质瘤MRS代谢产物与病理Ki-67的表达相关,二者结合对胶质瘤分级诊断和预后判断具有很大的临床价值。

胶质瘤患者胆碱水平增加,Cr水平相对稳定,NAA值减低,因此Cho/NAA和Cr/NAA比值通常升高,其升高水平在一定程度上与肿瘤级别(良恶性程度)呈正相关。刘娜^[8]等也发现Cho/NAA和Cr/NAA比值与肿瘤的分化程度及肿瘤组织的侵袭程度密切相关。本实验结果显示脑胶质瘤Cho/NAA、Cr/NAA比值均较正常脑组织升高,并且高级别组明显高于低级别组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。王新伟等^[9]证实胶质瘤MRS检查可以明确肿瘤范围,判断肿瘤组织对正常脑组织的侵袭程度。许来艳等^[10]研究发现胶质瘤患者水肿区Cho/NAA、Cr/NAA比值明显高于正常脑组织,表明胶质瘤对周围正常脑组织的侵袭特征,可以帮助临床评估手术扩大切除范围,从而降低术后复发率。同时水肿区MRS还可以用来鉴别胶质瘤和脑单发转移瘤、脑淋巴瘤^[11-12]。但也有部分高级别胶质瘤患者Cho峰值升高不明显,可能与部分高级别胶质瘤坏死、囊变成分较高从而导致感兴趣区的选取困难有关;也有部分低级别胶质瘤Cho值升高明显或NAA峰减低明显,这可能与部分低级别胶质瘤近生长活跃有恶变倾向有关。

脉A1段的变异有关。

以往研究发现^[12], 右侧大脑前动脉A1段变异的发生率约为左侧的4倍, 变异具有一定的倾向性。本文50例前交通动脉瘤患者中, 左侧大脑前动脉A1段变异者8例, 右侧大脑前动脉A1段变异者27例, 右侧变异者约为左侧的3.4倍, 与以往的研究得出相似的结论, 但左右两侧变异的比率具有一定的差距, 可能是实验样本量较小的缘故。右侧变异者较左侧多的原因还有待进一步研究。亦有研究发现^[13], 前交通动脉瘤的发生与大脑前动脉A1、A2段之间的夹角及动脉瘤的形态有关, 本研究目前仅局限于前交通动脉瘤的发生与大脑前动脉A1段变异之间的关系, 后续研究可从多因素对前交通动脉瘤的形成的影响等方面进行分析。

本研究显示, 一侧大脑前动脉A1段变异与前交通动脉瘤形成之间具有密切的相关性, 头颈部CTA检查可准确的提供动脉瘤的形态学特征, 为前交通动脉瘤的临床治疗提供依据。

参考文献

- [1] 邓志国, 范红星, 刘军, 等. 数字减影血管造影对颅内动脉瘤和Willis环变异的诊断价值[J]. 实用医学影像杂志, 2018, 19(1): 14.
- [2] 王洪生, 陈晓峰, 赵佩林, 等. 大脑前动脉A1段优势征与前交通动脉瘤关系的CTA研究[J]. 临床神经外科杂志, 2015, 12(5): 333.

- [3] 陶静雄, 杨威威, 钱曾, 等. 脑前动脉A1段变异与前交通动脉瘤相关性的CTA研究[J]. 医学影像学杂志, 2019, 29(6): 906.
- [4] 柳臻, 李志勇. 前动脉变异对脑动脉瘤发生与破裂影响的生物力学研究[D]. 南京: 东南大学, 2016: 29.
- [5] 杨建龙, 胡焱, 徐东为, 等. 前交通动脉瘤发生的相关危险因素分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2017, 22(9): 636.
- [6] 胡小辉, 张世明. 颅内动脉瘤形成机制的研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2016, 24(4): 453.
- [7] Hademenos G J, Massoud T F. Biophysical mechanisms of stroke[J]. stroke, 2006, 28(10): 2067.
- [8] 邓青山, 李定君. 颅内动脉瘤主要发病机制研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16: 3078.
- [9] Tarulli E, Sneade M, Clarke A, et al. Effects of circle of willis anatomic variations on angiographic and clinical outcomes of coiled anterior communicating artery aneurysms[J]. MNR Am J Neuroradiol, 2014, 35(8): 1551.
- [10] 谢元亮, 金朝林, 张树桐, 等. 64排CTA对前交通动脉复合体变异类型与前交通动脉瘤相关性研究[J]. 临床放射学杂志, 2011, 30(8): 1108.
- [11] 张芳, 王海宝, 余永强, 等. 三维数值模拟前交通动脉复合体的血流动力学[J]. 中国医学影像技术, 2010, 26(7): 1346.
- [12] 胡巍, 袁希, 胡晶. 64排血管成像评价前交通动脉复合体变异类型及与前交通动脉瘤相关性[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(2): 112.
- [13] 时代, 蔡武, 范国华, 等. 前交通动脉瘤CT血管成像形态学参数和临床特征与破裂风险相关性研究[J]. 实用放射学杂志, 2019, 35(1): 27.

(收稿日期: 2021-04-04)

(上接第5页)

研究发现肿瘤实性成分Cho值较囊变部分高, 肿瘤生长增殖活跃的周边部位Cho值较肿瘤中心部位高。胶质瘤术前MRS分析在胶质瘤立体定向活检术中也有很高的应用价值^[13-14], 通过波普分析可以判断肿瘤实性区和坏死囊变区, 根据肿瘤细胞代谢产物水平的差别进一步分析肿瘤生长活跃区, 从而帮助立体定向活检术选择合适的靶点, 进一步提高定向活检的成功率。Ki-67是反应肿瘤细胞的增殖程度的核蛋白, 可以反应肿瘤的生长增殖活跃程度, 其表达程度的高低与胶质瘤级别的高低相一致。本组实验结果表明高级别胶质瘤Ki-67表达程度明显高于低级别胶质瘤, 其差异具有统计学意义($P<0.05$)。本实验通过相关分析还表明胶质瘤Cho/NAA、Cr/NAA比值与Ki-67表达程度的高低呈正相关关系, 即二者在胶质瘤分级诊断中具有高度的一致性。

综上所述, 1H-MRS成像及术后Ki-67蛋白染色观察在脑胶质瘤术前定性诊断、分级诊断和术后治疗方案的制定中有重要的临床价值和现实意义。本实验的不足之处是样本量较少, MRS检查时感兴趣的选取位置受肿瘤坏死囊变影响, 病理送检取材时送检的病变部位的差异。

参考文献

- [1] Kamran Urgun, Benjamin Zachary Ball, Frank P. K. Hsu. Advances in noninvasive neurodiagnostics[J]. World Neurosurgery, 2020.
- [2] 孟凡荣, 王汉卿, 孟祥飞, 等. 脑胶质瘤周围水肿区域磁共振波谱NAA及CHO波峰的相关研究[J]. 黑龙江医药科学, 2020, 43(2): 19-20.

- [3] 朱震方, 李健, 邵勇, 等. 磁共振DWI联合MRS对胶质瘤分级及鉴别高级别胶质瘤与单发脑转移瘤的诊断价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2019, 17(7): 1-4.
- [4] 张格, 陈旺生, 陈峰, 等. 磁共振多模态影像在脑胶质瘤诊断及分级中的应用效果分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18(2): 44-47.
- [5] 张千慧, 张洋, 宿伟鹏, 等. LSD1、MGMT和Ki-67在高级别胶质瘤中的表达及对预后的影响[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019(9): 519-525.
- [6] 张连雪, 徐猛, 杨本强, 等. 高低级别脑胶质瘤的MRS代谢产物与Ki-67表达相关性研究[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(7): 281-284.
- [7] 胡丽娟, 廖凯兵. 脑胶质瘤-1H-MRS胆碱相对值与肿瘤增殖抗原Ki-67表达的关系[J]. 中国临床医学影像杂志, 2017, 28(3): 153-156.
- [8] 刘娜, 隋庆兰, 赵继平, 等. 氢质子磁共振波谱在胶质瘤术前分级中的应用价值[J]. 精准医学杂志, 2019, 34(1): 48-51.
- [9] 王新伟, 赵智伟. MRS在界定脑胶质瘤病理级别和病变范围中的诊断价值[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(4): 83-85.
- [10] 许来艳. 1H-MRS在预测胶质瘤浸润范围及判断肿瘤级别中的临床应用价值[J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23(10): 854-857.
- [11] Shigeo Ohba, Kazuhiro Murayama, Masato Abe, et al. Magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy for differentiating between enhanced gliomas and malignant lymphomas[J]. World Neurosurgery, 2019, 127: e779-e787.
- [12] 熊赤, 牛朝诗, 丁宛海, 等. DWI联合MRS在脑胶质瘤鉴别诊断的临床研究[J]. 立体定向和功能神经外科杂志, 2013, 26(3): 129-132.
- [13] 张建中, 李成宇, 何锦华, 等. 基于Cho/NAA比值在指导脑肿瘤立体定向穿刺活检中的意义[J]. 立体定向和功能神经外科杂志, 2020, 33(1): 52-54.
- [14] Teng Jin, Yan Ren, Hua Zhang, et al. Acta Radiologica[J]. Application of MRS- and ASL-guided navigation for biopsy of intracranial tumors, 2019, 60(3): 374-381.

(收稿日期: 2020-09-25)