

论 著

儿童急性淋巴性白血病化疗后脑氢质子磁共振波谱研究*

深圳市儿童医院放射科

(广东 深圳 518038)

曹卫国 干芸根 赵彩蕾
林飞飞 汪 苍

【摘要】目的 探讨氢质子磁共振波谱(¹H magnetic resonance spectroscopy ¹H MRS)研究儿童急性淋巴性白血病(pediatric acute lymphoblastic leukemia ALL)化疗前后大脑的临床价值。方法 对20例儿童(2-10岁)初发ALL患者和20例正常儿童(2-10岁)志愿者进行¹H MRS检查,观察患者治疗前、完全缓解后与正常对照组间N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、胆碱(Cho)肌酸(Cr)、乳酸(Lac)及NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr值的变化,按韦氏儿童智力量表第四版(WISC-IV)对正常儿童及治疗前后ALL患者分别行智力评分,分析这些指标与儿童智商的相关性;结果 完全缓解后儿童ALL患者较正常对照组NAA/Cho、NAA/Cr值下降,而Cho/Cr值上升;NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr值变化与完全缓解后ALL患者IQ存在相关性;结论 ¹H MRS对ALL患者完全缓解后智力评估有重要价值。

【关键词】急性淋巴性白血病; 质子磁共振波谱; 儿童; 智力

【中图分类号】R445.2; R725.5

【文献标识码】A

【基金项目】深科技创新(2014)109号,项目名称: 3.0T磁共振波谱成像和弥散张量成像对白血病儿童的脑功能研究,项目编号: JCYJ2014041614133 1510

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2016.01.008

通讯作者: 曹卫国

Analyses of Brain in Children after Chemotherapy with Acute Lymphoblastic Leukemia by using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy*

CAO Wei-guo, GAN Yun-gen, ZHAO Cai-lei et al. Department of Radiology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, Guangdong Province, China

[Abstract] **Objective** To investigate the value of proton magnetic resonance spectroscopy(¹H MRS) in the pediatric patients after chemotherapy with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** 20 pediatric patients(2-10 years) with ALL and 20 pediatric volunteers(2-10 years) were examined with ¹H MRS, the relationship between MRS values[N-acetylaspartate(NAA), Choline(Cho), Creatine(Cr), Lactate(Lac), NAA/Cr, NAA/Cho, Cho/Cr] and intelligence quotient (IQ) by WISC-IV were analyzed. **Results** NAA/Cho and NAA/Cr in complete remission(CR) ALL patients were diminished, as compared with normal volunteers, Meantime, MRS values were significantly correlated with IQ in CR patients with ALL. **Conclusion** MRS has an important value to assess the intelligence of CR patients with ALL.

[Key words] Acute Lymphoblastic Leukemia; Proton Magnetic Resonance Spectroscopy(¹H MRS); Children; Intelligence Quotient

白血病是一种造血细胞的恶性肿瘤^[1], 其是儿童和青少年最常见恶性肿瘤之一^[2], 并有逐年增多的趋势, 而急性淋巴细胞性白血病(Acute lymphoblastic leukemia ALL)是儿童白血病主要类型, 以甲氨蝶呤静脉注射(IV-MTX)为主的化疗疗法有效地提高了白血病患儿的生存率, 但是化疗药物所致的脑病(leukoencephalopathy, LE)^[3]严重影响白血病患儿的脑发育, 同时损害患儿智力^[4,5]。氢质子磁共振波谱(¹H magnetic resonance spectroscopy ¹H MRS)能无创地测定N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、胆碱(Cho)肌酸(Cr)、乳酸(Lac)及NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr等值。

能否通过氢质子磁共振波谱(¹H magnetic resonance spectroscopy ¹H MRS)对ALL患儿治疗前后的额叶脑组织的代谢变化结合按韦氏儿童智力量表第四版(WISC-IV)对完全缓解后ALL患儿的智力评分反映化疗后脑组织损伤情况, 目前尚无定论。针对这一情况, 我们自2014年9月到2015年8月20例儿童ALL患者治疗前后进行¹H MRS检查及智力的研究, 通过¹H MRS对化疗后脑组织代谢变化特点分析, 以探讨其对ALL患者完全缓解后智力评估的临床价值。

1 对象及方法

1.1 患儿组 收集20例经本院骨髓穿刺活检证实的初发ALL患儿, 经化疗后完全缓解且常规MRI检查未见明显异常, 男12例, 女8例, 2岁4月~10岁, 平均年龄6岁7月。主要临床表现: 不明原先淋巴结肿大, 进行性脸色苍白, 发热, 骨痛, 头痛, 视力下降, 皮下出血或口腔出血, 鼻出血, 咳嗽等。

1.2 对照组 选择20例与患儿组年龄/性别相匹配的健康儿童作为智力及MRS值定量研究的对照组, 其中男11例, 女9例, 年龄2~10岁, 平均6岁2月。

1.3 采用西门子Skyra3.0TMRI全身成像系统,常规MR序列包括T1加权(T1 Flair, T1WI)、T2加权(T2 weighted image, T2WI)和T2-FLAIR(fluid attenuated inversion recovery)成像扫描。磁共振波谱成像:采用脂肪抑制点分辨PRESS(point-resolved spectroscopy)技术,成像参数:TR/TE=1500ms/30ms, FOV=22cm, matrix=64×64, 扫描层面数4~10层, 层厚=5mm。采用独立西门子工作站,应用Magnetic resonance spectroscopy分析软件后处理

1.4 检测及分析步骤 (1)、ALL患儿治疗前、完全缓解后记正常儿童均行常规头颅MRI检查及MRS检查,(2)、选取额叶白质及胼胝体膝部区域行多体素¹H MRS检查,TE=30ms,定位容积3cm×2cm×2cm,每个体素信息区容积为1cm×1cm×1cm,用磁共振机预装的Magnetic resonance spectroscopy分析软件计算NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr等值。(3)、本院两位儿保科副主任医师双盲法按WISC-IV表行智力评分。

1.5 统计学方法 应用独立样本T检验,在SPSS20.0统计软件完成。统计学分析:ALL患者组与正常对照组组间比较用方差分析,两指标间的相关性采用直线回归相关分析。

2 结果

2.1 双侧额叶及胼胝体膝部区域波谱测定(图A、B、C):ALL患儿化疗完全缓解后双侧额叶及胼胝体膝部区域NAA/Cr、NAA/Cho测定值较ALL患儿化疗前及正常对照组下降,而Cho/Cr测定值均上升。见表1。

2.2 ALL患儿完全缓解后经WISC-IV表评测IQ值约为89±13.7,正常儿童IQ值约

表1 儿童急性淋巴细胞白血病治疗前、完全缓解后及正常儿童脑NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr值

	NAA/Cho	NAA/Cr	Cho/Cr
正常对照组	1.24 (0.18)	1.78 (0.05)	1.44 (0.17)
ALL患者组			
治疗前	1.23 (0.15)	1.67 (0.12)	1.50 (0.15)
治疗后	1.07 (0.30) *	1.39 (0.31) *	1.69 (0.18) *

*P<0.05

98±15.7,前者较后者下降,但两者间无统计学意义。

2.3 ALL患者完全缓解后MRS所测定值与IQ值间的相关分析:经直线回归分析,ALL患者组NAA/Cr、NAA/Cho及Cho/Cr值变化与IQ值无明显相关($r=0.57$, $P>0.05$)。

3 讨论

大脑的发育主要是在儿童时期,¹H MRS能无创反映儿童大脑随时间变化而产生的脑代谢变化,有研究发现^[6]儿童随年龄增长,NAA/Cr和NAA/Cho比值增加,而Cho/Cr比值下降。本研究发现完全缓解后ALL患儿脑代谢变化与正常儿童代谢变化相反,NAA/Cr和NAA/Cho比值下降,而Cho/Cr比值上升,ALL患儿完全缓解后¹H MRS检查时间距前次检查时间仅33-35天,故产生上述变化很可能是药物化疗所致。

¹H MRS检测到NAA、Cho、Cr等化合物是中枢神经系统基本代谢物。Cho峰值由游离胆碱、乙酰胆碱和磷脂酰胆碱等组成,它的上升反映脑内脱髓鞘改变;NAA是神经元细胞存在的标志,它的下降可能是IV-MTX化疗干扰脑内神经元代谢。NAA峰的下降和Cho峰的升高分别是神经元的丢失和胶质细胞的增生的特征^[7]。

尽管本研究中ALL患儿化疗完全缓解后脑常规MRI检查正常,但¹H MRS发现Cho/Cr比值上升,这表明完全缓解后患儿脑出现了常规

MRI检查难以发现细微的脑白质损伤^[8,9],这可能是甲氨喋呤引起的患儿脑细胞脱髓鞘所致,也可能是大剂量化疗药物引起胶质细胞增生所致^[10]。

研究表明^[11]ALL患儿完全缓解6个月后较正常对照组儿童下降更为显著且有统计学意义,但本研究中ALL患儿较正常对照组经WISC-IV表评测IQ值无统计学意义,但前者IQ值下降,这可能是因为我们的研究的ALL患儿完全缓解后时间较短,化疗药物对神经元细胞的重构和毒性相对较小^[11]。

我们的研究存在几个限制,首先我们研究的人数较少,需要进一步增加研究的人数;第二,儿童WISC-IV智力评分检测因患儿的不合作、环境等因素影响其准确性,我们采取双盲法两次测定尽量避免这些因素对准确性的影响。

总之,¹H MRS能较早观察到ALL患儿化疗后脑代谢的变化,并通过WISC-IV表评测患儿完全缓解后智力水平的改变,表明¹H MRS能可靠而且客观监测化疗药物对脑代谢及功能的影响,为临床早期对完全缓解后ALL患儿进行智力评估提供重要帮助。

参考文献

- [1] 李云,刘胜全,闫呈新.白血病肺浸润的CT表现[J].中国CT和MRI杂志.2009,7(4):12-14.
- [2] Smith MA, Gloeckler Ries LA, Gurney JG, et al. Leukemia SEER Pediatric Monograph[J]. Vol

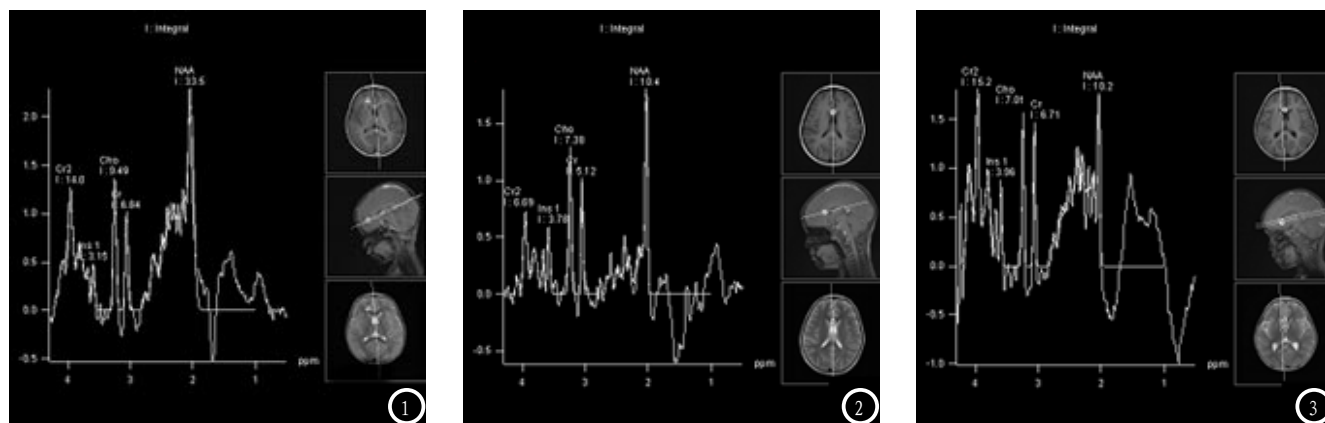


图1 3岁2月正常男童波谱图; 图2 3岁5月急性淋巴性白血病男童化疗前波谱图; 图3 与图2同一患儿完全缓解后波谱图。

- 1999; 17-34.
- [3] Shuper A, Stark B, Kornreich L, et al. Methotrexate-related neurotoxicity in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Isr Med Assoc J.* 2002; 4: 1050-1053.
- [4] Buizer AI, de Sonnevile LM, Veerman AJ. Effects of chemotherapy on neurocognitive function in children with acute lymphoblastic leukemia: a critical review of literature[J]. *Pediatric Blood and Cancer* 2009; 52(4): 447-454.
- [5] Kesler SR, Tanaka H, Koovakkattu D. Cognitive reserve and brain volumes in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Brain Imaging & Behavior*, 2010, 4(3-4): 256-269.
- [6] Van der Knaap MS, van der Grond J, van Rijen PC, et al. Age-dependent changes in localized proton and phosphorus MR spectroscopy of the brain[J]. *Radiology* 1990; 176: 509-515.
- [7] Childhood leukemia[J]. *Eur Radiol.* 2008; 18(11): 2691-2700.
- [8] Porto L, Preibisch C, Hattingen E, et al. Voxel-based morphometry and diffusion-tensor MR imaging of the brain in long-term survivors of childhood leukemia[J]. *Eur Radiol.* 2008, 18: 2691-2700.
- [9] 林飞飞, 干芸根, 张堯巍等. 儿童急性淋巴细胞性白血病化疗相关颅脑并发症的MRI表现[J]. *中国CT和MRI杂志*. 2014, 12(5): 24-27.
- [10] Chu W CW, Chik KW, Chan YL, et al. White Matter and Cerebral Metabolite Changes in Children Undergoing Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia: Longitudinal Study with MR Imaging and ^1H MR Spectroscopy[J]. *Radiology*, 2003, 229(3): 659-669.
- [11] Kesler S R, Tanaka H, Koovakkattu D. COGNITIVE reserve and brain volumes in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Brain Imaging & Behavior*, 2010, 4(3-4): 256-269.

(本文编辑: 张嘉瑜)

【收稿日期】2015-12-05

(上接第9页)

- [6] Suchomel P, Hradil J. Minimally invasive cervical elastic laminoplasty-principles and surgical technique[J]. *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Cechoslovaca*, 2011. 437-441.
- [7] Xie T, Qian J, Wu X. Unilateral, multilevel, interlaminar fenestration in the removal of a multisegment cervical intramedullary ependymoma[J]. *SPINE JOURNAL*, 2013. 747-753.
- [8] Yokota H, Yokoyama K, Noguchi H. Two-stage operation for high cervical intramedullary ependymoma in young adult[J]. *British Journal of Neurosurgery*, 2012. 540-541.
- [9] Takami T, Yamagata T, Naito K. Intraoperative assessment of spinal vascular flow in the surgery of spinal intramedullary tumors using indocyanine green videoangiography[J]. *Surg Neurol Int*, 2013. 122-124.
- [10] 陈宇, 徐坚民, 孙国平, 等. 腰骶段椎管内病变的MRI征象: 附82例分析[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2014, 2(3): 44-47.
- [11] Kucia EJ, Bambakidis NC, Chang SW. Surgical technique and outcomes in the treatment of spinal cord ependymomas, part 1: intramedullary ependymomas[J]. *Neurosurgery*, 2011, (1Suppl Operative): 57-63.
- [12] Wahab SH, Simpson JR, Michalski JM. Long term outcome with post-operative radiation therapy for spinal canal ependymoma[J]. *Journal of Neuro-Oncology*, 2007. 85-89.
- [13] 彭双初, 袁友红. 椎管内占位病变的高场强MRI诊断与鉴别诊断[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2005, 3(1): 24-27.

(本文编辑: 张嘉瑜)

【收稿日期】2015-12-04