DOI:10.16016/j.1000-5404.201606132

氨基质子转移成像在鉴别脑内转移瘤和高级别胶质瘤中的应用价值

李 锐[1],吴 冰[2],王玉林[1],娄 昕[1],马 林[1] (100853 北京,解放军总医院放射科[1];100853 北京,通用电器中国医疗[2])

[摘要] **目的** 探讨基于化学交换饱和转移的氨基质子转移成像在鉴别脑内转移瘤和高级别胶质瘤应用价值。**方法** 收集2015年5月至2016年5月经病理证实的高级别胶质瘤15例,脑转移瘤10例(部分脑转移瘤病例经临床病史证实)。患者均行常规MRI平扫、增强扫描及氨基质子转移成像(amide proton transfer,APT)扫描。分别比较两组病变肿瘤实质区、瘤旁区(即水肿区,若无水肿,实质区周围0.5 cm以内为瘤周区)APT信号强度的差异。**结果** 高级别胶质瘤与转移瘤肿瘤实质区在APT图上均表现为高信号,高级别胶质瘤瘤周区APT图信号强度较转移瘤高;高级别胶质瘤与转移瘤肿瘤实质区APT信号强度分别为(2.89±0.76)%、(2.72±0.68)%,两者比较差异无统计学意义(P=0.177);高级别胶质瘤与转移瘤瘤周区APT信号强度分别为(1.46±0.52)%、(0.71±0.39)%,两者比较差异有统计学意义(P=0.001)。**结论** 氨基质子转移成像(APT)技术通过测量瘤周区APT信号强度对鉴别高级别胶质瘤和脑内转移瘤具有一定参考价值。

[关键词] 高级别胶质瘤;脑转移瘤;氨基质子转移成像;磁共振成像
[中图法分类号] R445.2;R730.264 [文献标志码] A

Application value of amide proton transfer imaging in differential diagnosis of brain metastasis and high grade glioma

Li Rui[1], Wu Bing[2], Wang Yuling[1], Lou Xin[1], Ma Lin[1] ([1]Department of Radiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853; [2]GE Healthcare MR Research China, Beijing, 100853, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the value of amide proton transfer (APT) imaging derived from chemical exchange saturation transfer (CEST) in the differential diagnosis between high grade glioma and brain metastasis. **Methods** A retrospective analysis of 25 patients with pathologically confirmed brain tumors in our hospital from May 2015 to May 2016 were carried out. Among the patients, 15 cases were high grade gliomas and 10 were brain metastasis, which part of the metastases were evidenced by clinical history. Conventional MRI and APT imaging were performed using a 3.0T MRI scanner. The APT signal intensity (SI) was measured in the tumor core regions and tumor surrounding tissues (edema region, or the area at 0.5 cm distanced from the tumor core if no obvious edema was found). The APT SI was compared between high grade glioma and brain metastasis. **Results** High SI was detected in the tumor core for both high grade glioma and brain metastasis on APT images with corresponding APT SI values of (2.89±0.76)% and (2.72±0.68)% vespectively. The minor difference was not statistically significant between the 2 groups (P=0.117). In contrast, the APT SI of tumor surrounding tissue was significantly higher in high grade gliomas than in brain metastasis, with significant difference [(1.46±0.52)% *vs* (0.71±0.39)%, P=0.001]. **Conclusion** APT imaging, a novel molecular and cellular MR technique, is useful in differentiating high grade glioma from brain metastasis by measuring the APT SI of tumor surrounding tissue.

[**Key words**] high grade glioma; brain metastasis; amide proton transfer; magnetic resonance imaging

Corresponding Author: Ma Lin, E-mail: cjr.malin@vip.163.com

[通信作者] 马 林,E-mail:cjr.malin@vip.163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20161021.1700.035.html

胶质瘤和转移瘤是成年人脑内最常见的两种肿瘤,胶质瘤约占颅内肿瘤的70%[1],脑转移瘤占颅内肿瘤的10%~15%[2]。以往常依据患者肿瘤原发病史及脑内多发病灶,病灶多位于灰白质交界处,肿瘤非浸润生长等生物学特点及MRI表现进行诊断。高级别胶质瘤常见不均匀环形强化、出血及坏死,转移瘤为边界相对清楚的结节样或环形强化等影像学特点可作为高级别胶质瘤与转移瘤的重要鉴别要点[3]。然而,有研究报道,约50%转移瘤为单发病灶[4],1/3的转移瘤找不到原发病灶[5]。加之脑内原发恶性肿瘤可以合并其他部位恶性肿瘤,脑内单发转移瘤也可能是脑外恶性肿瘤的首发表现。鉴别高级别胶质瘤与有明确肿瘤病史的脑内多发转移瘤并不十分困难,而鉴别脑内单发病或胶质瘤多发的病例仍较困难。两种病变的生物学行为、治疗方案及预后截然不同,如怀疑转移瘤则应该检查其他部位有无转移病灶,如果发现转移病灶,则应该避免手术或活检而采取积极的保守治疗为主;相反,绝大多数的高级别胶质瘤需要手术治疗后辅助放化疗。因此,术前正确诊断显得尤为重要。

氨基质子转移(amide proton transfer,APT)成像是一种基于化学交换饱和转移(chemical exchange saturation transfer,CEST)成像的新的磁共振分子和细胞成像技术,可以间接的检测活体内内源性可移动的蛋白质和多肽[6-7],APT的信号强度主要取决于活体内氨基质子的浓度(取决于可移动蛋白质和多肽的含量)和氨基质子的交换速率(取决于组织的pH值)。本研究通过APT成像技术分析高级别胶质瘤肿瘤实质强化区及瘤周区代谢的变化,初步探讨APT成像在鉴别脑内转移瘤和高级别胶质瘤中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2015年5月至2016年5月解放军总医院诊断脑内高级别胶质瘤15例(其中间变性少突胶质瘤1例,间变性星形细胞瘤2例,胶质母细胞瘤12例),脑内转移瘤10例(肺癌转移7例,乳腺癌1例,胃肠道来源1例,不明原发灶1例),患者均经手术、病理活检或随访证实,MRI检查前未接受放疗、化疗及颅脑手术史。高级别胶质瘤男性10例,女性5例,年龄26~81(52.0±17.9)岁;脑内转移瘤男性8例,女性2例,年龄22~66(52.1±13.5)岁。

1.2 MRI检查及扫描参数

1.2.1 实验设备 所有数据采集使用GE 3.0T MR成像系统(Discovery 750,GE Healthcare,Milwaukee,WI,USA)及32通道头部线圈。所有患者均行常规MRI及增强扫描、DWI和APT扫描。患者检查前头部两侧用海绵垫填充,嘱咐患者尽可能地减少头部运动带来的伪影。

1.2.2 常规MRI扫描序列及参数 具体参数:轴位FSE T_2WI(TR/TE=4 526 ms/111 ms,层厚5.0 mm,层间距1.5 mm);轴位T_1WI(TR/TE/TI=1 750 ms/24 ms/780 ms,层厚5.0 mm,层间距1.5 mm),冠状位T2 FLAIR(TR/TE/TI=8 500 ms/163 ms/2 100 ms,层厚5.0 mm,层间距1.5 mm);DWI采用单次激发EPI序列(TR/TE=6 000 ms/65.7 ms,b值为1 000 s/mm^2,层厚5.0 mm,层间距1.5 mm);增强扫描(轴位、冠状位、矢状位),按照0.2 mmol/kg经肘静脉注射Gd-DTPA(德国拜耳先灵医药公司,商品名:马根维显)。3D FSPGR-delay在注射造影剂后进行数据采集(TR/TE=4 653 ms/10.5 ms,层厚4 mm,层间距0 mm)。

1.2.3 APT扫描及参数 为避免造影剂对APT成像产生影响,APT扫描均在增强扫描前进行,扫描层面参照轴位T_2WI及液体反转恢复序列(FLAIR),选择显示肿瘤最大层面进行定位扫描。具体扫描参数:采集方式为2D单次激发快速平面回波序列(single-shot fast spin echo planner imaging,EPI),重复时间(TR=2 500 ms),回波时间(TE=22.5 mms),翻转角20°,饱和时间4 s,化学位移±3.5 ppm,FOV=22×22 cm,矩阵128×128,层厚6 mm,扫描时间为2 min 36 s。

1.3 APT原理及数据处理

1.3.1 基本原理 将原始数据导入GE AWD4.6工作站,使用GE公司自主开发软件,自动生成APT伪彩图。APT信号强度用非对称氨基质子磁化转移率MTRasym(3.5 ppm)表示。以氨基质子和水中的氢质子为例:由于氨基质子与水质子的共振频率相差3.5 ppm,根据Z谱的对称性,假设在-3.5 ppm处没有化学交换饱和转移现象,从而可通过非对称分析获得交换信息[8]。

非对称MTR公式变为[9]:

MTRasym(3.5 ppm)=MTR(+3.5 ppm)-MTR(-3.5 ppm)

=(S[-3.5 ppm]-S[+3.5 ppm])/S0

MTRasym(3.5 ppm)为3.5 ppm处非对称磁化传递率,S[-3.5 ppm]与S[+3.5 ppm]分别为+3.5 ppm、-3.5 ppm处信号强度,S0为未施加射频脉冲(RF)时信号强度。

1.3.2 感兴趣区(ROI)勾画 由两名经验丰富放射医师在APT图上勾画感兴趣区(ROI),ROI分别置于肿瘤实质强化区域(参照轴位T_2WI、FLAIR及3D FSPGR增强扫描)、瘤周区(若瘤周无水肿,选取肿瘤实质外缘1 cm以内,约0.5 cm处)的APT值。每个

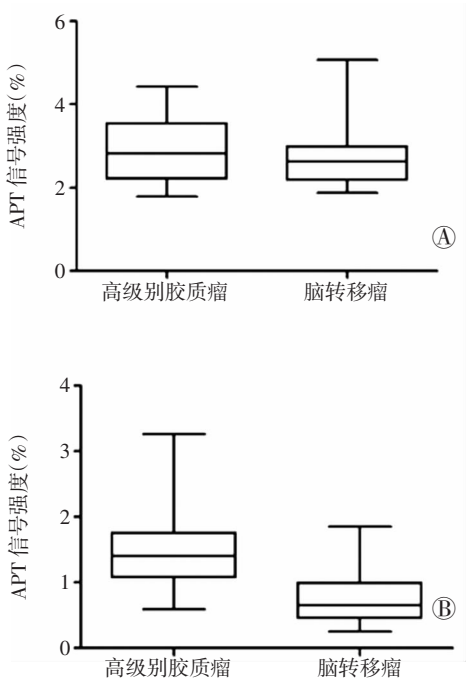
病例平均测量 5～8 次,取其平均值。每个 ROI 的大小为 10～20 mm^2,测量过程中尽量避开出血,坏死,囊变及钙化区域。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件。将测得的 APT 信号强度以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用独立样本的 t 检验分别比较脑内转移瘤与高级别胶质瘤肿瘤实质强化区域、瘤周区 APT 值的差异。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

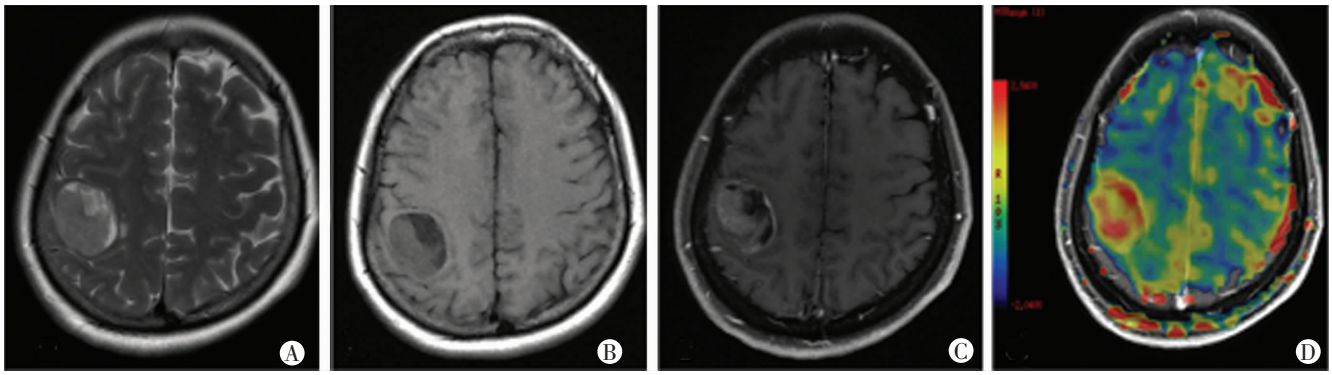
2 结果

在 APT 图上,高级别胶质瘤与转移瘤肿瘤实质区在均表现为高信号,高级别胶质瘤瘤周区 APT 图信号强度较转移瘤高(图 1、图 2)。高级别胶质瘤与转移瘤肿瘤实质区 APT 信号强度分别为(2.89±0.76)%、(2.72±0.68)%,两者比较差异无统计学意义(P=0.177);高级别胶质瘤与转移瘤瘤周区 APT 信号强度分别为(1.46±0.52)%、(0.71±0.39)%,两者比较差异有统计学意义(P=0.001,图 3)。



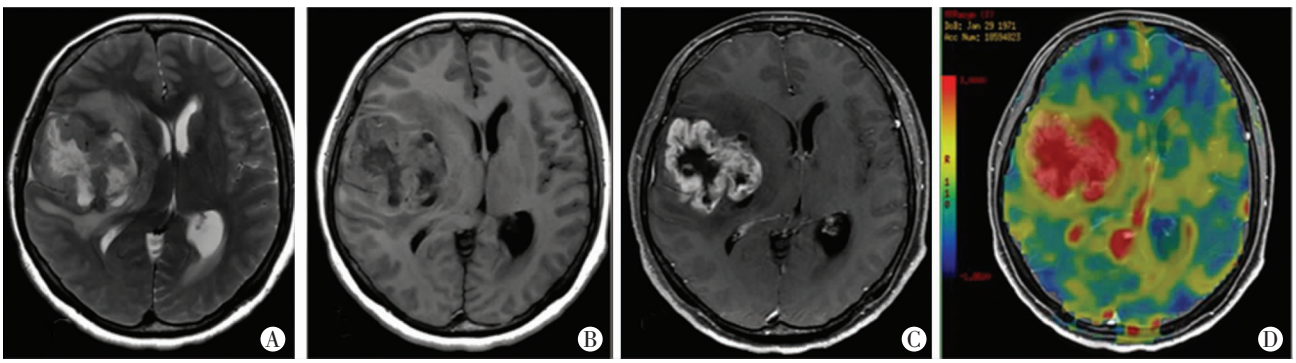
A:肿瘤实质区;B:肿瘤瘤周区

图 3 高级别胶质瘤与脑转移瘤肿瘤 APT 信号强度箱式图



A:轴位 T_2WI 表现为等及高信号;B:轴位 T_1WI 病变呈等信号及低信号;C:增强扫描实性部分不均强化,边缘可见环形强化;D:APT 图 肿瘤实质区为高信号,瘤周区域为等信号

图 1 52 岁女性转移性神经内分泌癌患者右侧顶叶病变影像学表现



A:轴位 T_2WI 等或稍高混杂信号,周围见大片状水肿信号;B:轴位 T_1WI 病变成等或低信号,水肿呈稍低信号;C:增强扫描环形明显强化,内部可见无强化区域;D:APT 图 肿瘤实质区为高信号,瘤周区表现为高信号

图 2 44 岁女性胶质母细胞瘤患者右侧额叶、颞叶、岛叶及基底节区病变影像学表现

3 讨论

化学交换饱和转移成像(chemical exchange saturation transfer, CEST)技术是磁化传递成像(magnetization transfer,MT)技术的一种,Ward 等[10]首先在研究小分子溶液磁化传递现象时观察到水共振频率 Z 谱或 CEST 谱存在着不对称性,组织中 MT 效应总是伴随 CEST 效应,为了与 MT 效应加以区别,将其命名为 CEST 效应。而氨基质子转移(APT)成像是基于化学交换饱和转移成像的一种新的磁共振成像分子成像技术,可用于检测内源性可移动蛋白质分子和多肽。相比传统的磁共振波谱(MRS)分子成像技术,APT 成像具有较高的空间分辨率、更短的扫描时间及更大的扫描范围[9]。

肿瘤细胞的增殖需要蛋白质的表达参与,研究表明人类胶质瘤和其他肿瘤内蛋白质的含量不同于正常脑组织[11]。Hobbs 等[12]运用蛋白组学研究发现,人类胶质母细胞瘤生长过程中蛋白质增殖表达含量与肿瘤钆类对比剂强化成明显相关性,肿瘤实质强化部分蛋白质种类和蛋白质含量高于非强化区域。Howe 等[13]运用 MRS 检测活体肿瘤内部可移动大分子含量发现高于正常脑白质区,随着胶质瘤级别的增加,蛋白质的表达及含量增加。这些为 APT 成像提供了可靠的理论依据。

本研究结果表明,高级别胶质瘤肿瘤实质区在 APT 图上表现为高信号,即使是一些高级别胶质瘤在增强扫描未见强化的区域,在 APT 图上仍表现为高信号。肿瘤实质区域 APT 信号强度明显高于瘤周区域,这与 Wen 等[14]研究结果一致。高级别胶质瘤肿瘤实质区 APT 上表现为高信号机制不完全清楚,我们认为可能与细胞增殖活跃、蛋白质和多肽含量增加有关,并且随着胶质瘤级别的增加,肿瘤细胞内可移动蛋白质的含量也增加。张格等[15]运用氨基质子转移成像研究不同级别胶质瘤与病理学特性之间的关系,发现胶质瘤肿瘤实质区的 APT 与肿瘤细胞的密度、肿瘤微血管密度(MVD)及增殖指数(Ki-67)呈明显正相关,肿瘤实质区的 APT 越大,肿瘤的级别越高。

肿瘤瘤周区域通常在 T_2WI 或 FLAIR 表现为高信号。我们发现高级别胶质瘤与脑内转移瘤相比较,瘤体区 APT 信号强度无明显差异,而在瘤周区高级别胶质瘤 APT 信号强度高于转移瘤。我们认为可能原因为:高级别胶质瘤常呈浸润型生长,没有明确的边界,即使常规 MRI 表现相对正常的区域,可能也有肿瘤细胞的浸润[1,4,16]。而脑内的转移瘤多为血行转移,多呈膨胀性生长,有相对较清楚的边界,瘤周的区域多为血管源性水肿[17]。研究表明,高级别胶质瘤瘤周区的 rCBV 高于正常脑白质区,间接表明胶质瘤周围有肿瘤细胞的浸润[4]。APT 成像可以间接地检测活体内内源性可移动的蛋白质和多肽,高级别胶质瘤瘤周有肿瘤细胞浸润,肿瘤细胞增殖活跃,导致出现 APT 上呈现高信号,而脑转移瘤主要是血管源性水肿导致 APT 呈等或低信号。

本研究转移瘤来自不同的原发病灶,自身肿瘤特性存在差异,肿瘤实质区的 APT 信号强度与高级别胶质瘤未见统计学意义,而瘤周区高级别胶质瘤 APT 信号强度大于转移瘤,且差异有统计学意义。因此,测量 APT 信号强度在鉴别高级别胶质瘤和转移瘤中具有重要价值。

目前 APT 成像的局限性及挑战:受主磁场 B0 不均匀性的影响较大,为了消除主磁场不均匀性的影响,需要对其进行匀场校正。目前 APT 成像序列一次只能采集一层图像,不能很好地从整体观察病变信息,最近有研究报道可以采用 3D 采集的技术[18-19],有望解决这一问题。

总之,氨基质子转移成像(APT)作为一种新的活体分子成像技术,利用内源性物质作为对比剂用于临床分子成像,通过测量高级别胶质瘤与转移瘤瘤周区 APT 信号强度对鉴别高级别胶质瘤和脑内转移瘤具有一定参考价值。

参考文献:

[1] 于昊, 王显龙, 冯吕金, 等. 应用 MRI 鉴别诊断高级别胶质瘤与单发脑转移瘤的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(19): 3192-3194. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.19.057

[2] Ranjan T, Abrey L E. Current management of metastatic brain disease [J]. Neurotherapeutics, 2009, 6(3): 598-603. DOI: 10.1016/j.nurt.2009.04.012

[3] Tang Y M, Ngai S, Stuckey S. The solitary enhancing cerebral lesion: can FLAIR aid the differentiation between glioma and metastasis? [J]. AJNR, 2006, 27(3): 609-611.

[4] Bauer A H, Erly W, Moser F G, *et al*. Differentiation of solitary brain metastasis from glioblastoma multiforme: a predictive multiparametric approach using combined MR diffusion and perfusion[J]. Neuroradiology, 2015, 57(7): 697-703. DOI: 10.1007/s00234-015-1524-6

[5] Soffietti R, Cornu P, Delattre J Y, *et al*. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force [J]. Eur J Neurol, 2006, 13(7): 674 - 681. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01506.x

[6] Zhou J. Amide proton transfer imaging of the human brain [J]. Methods Mol Biol, 2011, 711: 227 - 237. DOI: 10.1007/978-1-61737-992-5_10

[7] Kogan F, Hariharan H, Reddy R. Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) Imaging: Description of Technique and Potential Clinical Applications [J]. Curr Radiol Rep, 2013, 1(2): 102 - 114. DOI: 10.1007/s40134-013-0010-3

[8] Zhou J, Payen J F, Wilson D A, *et al*. Using the amide proton signals of intracellular proteins and peptides to detect pH effects in MRI [J]. Nat Med, 2003, 9(8): 1085 - 1090. DOI: 10.1038/nm907

[9] 周进元, 洪晓华. 内源性蛋白质分子成像的研究进展[J]. 波谱学杂志, 2013, 30(3): 307 - 321. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4556.2013.03.001

[10] Ward K M, Aletras A H, Balaban R S. A new class of contrast agents for MRI based on proton chemical exchange dependent saturation transfer (CEST) [J]. J Magn Reson, 2000, 143(1): 79 - 87. DOI: 10.1006/jmre.1999.1956

[11] Li J, Zhuang Z, Okamoto H, *et al*. Proteomic profiling distinguishes astrocytomas and identifies differential tumor markers [J]. Neurology, 2006, 66(5): 733 - 736.

[12] Hobbs S K, Shi G, Homer R, *et al*. Magnetic resonance image-guided proteomics of human glioblastoma multiforme [J]. J Magn Reson Imaging, 2003, 18(5): 530 - 536. DOI: 10.1002/jmri.10395

[13] Howe F A, Barton S J, Cudlip S A, *et al*. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative *in vivo* 1H magnetic resonance spectroscopy [J]. Magn Reson Med, 2003, 49(2): 223 - 232. DOI: 10.1002/mrm.10367

[14] Wen Z, Hu S, Huang F, *et al*. MR imaging of high-grade brain tumors using endogenous protein and peptide-based contrast [J]. Neuro Image, 2010, 51(2): 616 - 622. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.02.050

[15] 张格, 周进元, 温志波, 等. 脑胶质瘤 MR 氨基质子转移成像与病理学特性相关性研究[J]. 中华放射学杂志, 2014, 48(9): 736 - 740. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2014.09.009

[16] Urbanska K, Sokolowska J, Szmidt M, *et al*. Glioblastoma multiforme—an overview [J]. Contemp oncol (Pozn), 2014, 18(5): 307 - 312. DOI: 10.5114/wo.2014.40559

[17] 于柯, 刘强, 郝利纬, 等. ^{1}H-MRS 和 DWI 在胶质母细胞瘤与单发转移瘤中的鉴别诊断价值[J]. 医学影像学杂志, 2014(7): 1085 - 1088.

[18] Zhu H, Jones C K, van Zijl PC, *et al*. Fast 3D chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging of the human brain [J]. Magn Reson Med, 2010, 64(3): 638 - 644. DOI: 10.1002/mrm.22546

[19] Zhao X, Wen Z, Zhang G, *et al*. Three-dimensional turbo-spin-echo amide proton transfer MR imaging at 3-Tesla and its application to high-grade human brain tumors [J]. Mol Imaging Biol, 2013, 15(1): 114 - 122. DOI: 10.1007/s11307-012-0563-1

(**收稿**:2016-06-22;**修回**:2016-08-04)

(编辑 汪勤俭)