

小儿脑胶质瘤 CT 表现与 PCNA 表达相关性研究

诸静其, 常时新, 金惠明, 郝楠馨

【摘要】 目的:探讨小儿脑胶质瘤 CT 表现与增殖细胞核抗原(PCNA)表达的相关性。**方法:**搜集经术前 CT 诊断及手术后病理证实的脑胶质瘤 46 例, 分析 CT 表现, 并进行 PCNA 免疫组织化学染色, 测定 PCNA 标记指数。**结果:**低级别胶质瘤(I~II 级)的 PCNA LI 明显低于高级别胶质瘤(III~IV 级)($P<0.05$), 胶质瘤的密度均匀度、瘤周水肿程度及强化程度与 PCNA 表达水平差异有统计学意义, 胶质瘤的部位与 PCNA 表达水平差异无统计学意义。**结论:**小儿脑胶质瘤 CT 表现与 PCNA 的表达水平密切相关, CT 表现能够间接反映小儿脑胶质瘤的生物学行为。

【关键词】 胶质瘤; 儿童; 体层摄影术, X 线计算机; 增殖细胞核抗原

【中图分类号】 R814.42; R739.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2006)07-0735-04

Correlation Study of CT Features and Proliferating Cell Nuclear Antigen Expression of Brain Glioma in Children ZHU Jing-qi, CHANG Shi-xin, JIN Hui-ming, et al. Department of Radiology, East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, P. R. China

【Abstract】 Objective: To study the correlation of CT features and Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression of brain glioma in children. **Methods:** Forty-six brain gliomas of children proved by surgery and pathology were studied with CT before operation. The CT features were analyzed, PCNA was prepared by immuno-histochemical stain and PCNA labeling index (LI) was measured. **Results:** The PCNA LI of low grade glioma (grade I and II) were significantly lower than that of high grade glioma (grade III and IV) with statistical difference ($P<0.05$). The CT attenuation and homogeneity, extent of peri-tumoral edema and degree of contrast enhancement were correlated with PCNA expression, with statistic difference ($P<0.05$). There was no statistic difference between the location of glioma and PCNA expression. **Conclusion:** CT features of brain glioma in children were closely correlated with PCNA expression, the biological behavior of the tumor might be indirectly reflected by CT manifestations.

【Key words】 Glioma; Children; Tomography, X-ray computed; proliferating cell nuclear antigen(PCNA)

小儿脑胶质瘤占原发性脑肿瘤的 40%~65%, 其临床特点为预后差, 易复发, 死亡率高, 因此如何更加客观地评价其恶性程度已成为临床治疗和判断预后的关键。国内外文献报道增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)是反映胶质瘤细胞增殖活性较理想的标记物, 但研究对象普遍未将儿童与成人分开, 本文通过对小儿脑胶质瘤 CT 表现与 PCNA 表达的相关性研究, 探讨术前 CT 征象对判断小儿脑胶质瘤的生物学行为的价值。

材料与方法

1. 病例资料

搜集 1995 年 2 月~2004 年 3 月经术前 CT 诊断及手术病理证实的脑胶质瘤病例资料 46 例, 其中男 32 例, 女 14 例, 年龄 4 个月~13 岁, 平均 4.32 岁, 按

1993 年 WHO 胶质瘤分类分级标准: I 级 8 例, II 级 15 例, III 级 6 例, IV 级 17 例; 星形细胞瘤 15 例, 星形胶质瘤 4 例, 少突胶质细胞瘤 4 例, 室管膜瘤 7 例, 髓母细胞瘤 15 例, 脉络丛乳头状瘤 1 例。另在手术时取 6 例脑肿瘤患儿正常脑组织, 其中男 3 例, 女 3 例, 年龄 1 岁 6 个月~9 岁 4 个月, 平均 5.60 岁。所有胶质瘤患儿均为首次发病, 术前未经化疗、放疗或生物治疗。

2. CT 征象分析

全部患者均接受头颅 CT 平扫, 以 OM 线为基线行横断面扫描, 层厚为 5~10 mm, 平扫后按 1.5~2.0 ml/kg 静脉团注对比剂增强扫描。如患儿不配合, 检查前半小时口服或直肠灌注 10% 水合氯醛(剂量为 0.5 ml/kg)。CT 征象分析包括: ①肿瘤部位; ②肿瘤密度均匀度; ③瘤周水肿程度; ④肿瘤强化程度。

3. 免疫组织化学染色

①染色方法: 每块石蜡块切 2 张切片, 1 张做 HE 染色(组织学分类分级), 另 1 张做免疫组织化学染色,

作者单位: 200120 上海, 同济大学附属东方医院放射科(诸静其、常时新、郝楠馨); 200092 上海, 上海第二医科大学附属新华医院儿外科(金惠明)

作者简介: 诸静其(1978-), 男, 上海人, 硕士, 住院医师, 主要从事影像诊断工作。

后者置 45℃ 水温漂片,用硅烷玻片捞片,置烘箱 60℃、4 h 烤干,常规脱蜡至水,置 10 mM pH 6.0 的枸橼酸钠缓冲液中微波煮沸 10~20 min 进行抗原修复(WP 750 型微波抗原修复仪,上海中达医学应用研究所),室温下冷却 20 min,3% H_2O_2 溶液处理 10 min 阻断内源性过氧化物酶,10 mM PBS 冲洗 2 min×3 次后加 5%~10% 正常小牛血清室温下处理 20 min,滴加 PCNA 单抗(小鼠抗人 PCNA 单克隆抗体,Antibody Diagnostics Inc, USA, PC 10, M-0437, 上海长岛抗体诊断试剂有限公司),室温下孵育过夜,10 mM PBS 冲洗 2 min×3 次。滴加“二步法”二抗结合试剂(羊抗小鼠二抗, DAKO EnVision +™, Peroxidase, Mouse, USA, K4001, 上海长岛抗体诊断试剂有限公司),孵育 30 min 后 10 mM PBS 冲洗 2 min×3 次。按 DAB 显色试剂盒要求滴加 A、B 试剂。苏木素轻度复染,脱水、透明、封片。

②结果判断与分析:PCNA 阳性产物位于细胞核内,呈棕黄色。高倍镜下(×200)随机选取 2~6 个视野,经数码摄像后保存在与显微镜(Olympus 倒置显微镜)连接的计算机中,计数约 1000 个肿瘤细胞,计算阳性肿瘤细胞的百分比,得出 PCNA 标记指数(PCNA labeling index, PCNA LI)^[1]。

4. 统计学分析

全部数据采用 SPSS 11.5 进行统计学处理(Mann-Whitney U 检验),统计显著性水平为 $P < 0.05$ 。

结 果

1. 不同病理级别胶质瘤的部位及类型

I 级:共 8 例。幕上 3 例(37.5%),包括鞍区 2 例(少突胶质细胞瘤 1 例,星形细胞瘤 1 例),侧脑室 1 例(脉络丛乳头状瘤);幕下 5 例(62.5%),包括小脑半球 2 例(均为星形细胞瘤),小脑蚓部 3 例(星形细胞瘤 2

例,星形胶质瘤 1 例)。

II 级:共 15 例。幕上 8 例(53.3%),包括侧脑室 1 例(室管膜瘤),侵犯侧脑室及三脑室 1 例(室管膜瘤),额底 1 例(星形细胞瘤),颞底 1 例(星形细胞瘤),基底节区 1 例(少突胶质细胞瘤),额顶叶 1 例(星形细胞瘤),额颞叶 1 例(少突胶质细胞瘤),枕顶叶 1 例(星形细胞瘤);幕下 7 例(46.7%),包括小脑半球 1 例(星形细胞瘤),小脑蚓部 4 例(星形细胞瘤 2 例,室管膜瘤 1 例,星形胶质瘤 1 例),侵犯小脑蚓部及四脑室 1 例(室管膜瘤),脑干 1 例(少突胶质细胞瘤)。

III 级:共 6 例。幕上 5 例(83.3%),包括侧脑室 1 例(星形胶质瘤),额叶 1 例(星形胶质瘤),额顶叶 1 例(星形细胞瘤),枕顶叶 1 例(室管膜瘤),胼胝体 1 例(室管膜瘤);幕下 1 例(16.7%),位于小脑蚓部(星形细胞瘤)。

IV 级:共 17 例。幕上 1 例(5.9%),位于额叶(星形细胞瘤);幕下 16 例(94.1%),包括小脑蚓部 12 例(均为髓母细胞瘤),四脑室 3 例(髓母细胞瘤 2 例,室管膜母细胞瘤 1 例),侵犯小脑蚓部及二侧小脑半球 1 例(髓母细胞瘤)。

2. PCNA LI 与胶质瘤部位、病理级别的关系

幕上组与幕下组之间 PCNA 表达差异无统计学意义($P > 0.05$),低级别胶质瘤组(I~II 级)的 PCNA LI 显著地低于高级别胶质瘤组(III~IV 级)($P < 0.05$,表 1)。

表 1 不同部位、高低级别胶质瘤的 PCNA LI 的比较

部位	例数	PCNA LI($\bar{x} \pm s$)	P 值
部位			
幕上	17	0.299±0.176	>0.05
幕下	29	0.255±0.162	
级别			
低级别	23	0.187±0.157	<0.05
高级别	23	0.355±0.132	

正常脑组织无 PCNA 阳性表达(图 1),胶质瘤组

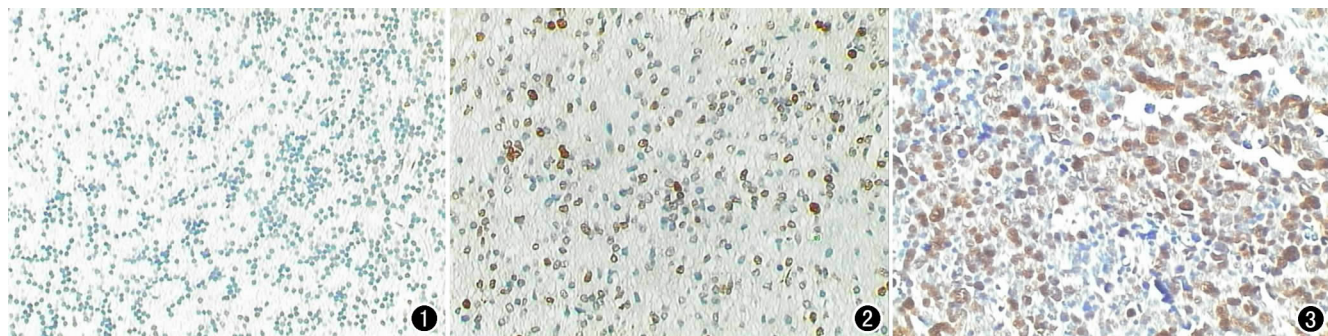


图 1 正常脑组织。PCNA 染色显示无阳性细胞核表达(×200)。图 2 小脑星形细胞瘤(I 级)。PCNA 染色显示阳性细胞核散在分布,染色淡(×200)。图 3 小脑蚓部髓母细胞瘤(IV 级)。PCNA 染色显示阳性细胞核多,分布集中,染色深(×200)。

PCNA 阳性表达率为 100%(图 2、3)。

3. PCNA LI 与 CT 征象的关系

本组资料中,密度均匀组的 PCNA LI 显著低于密度不均匀组($P<0.05$),无或有轻度瘤周水肿组的 PCNA LI 显著低于有明显瘤周水肿组($P<0.05$),无或有轻度强化组的 PCNA LI 显著低于明显强化组($P<0.05$);低级别胶质瘤组中,无或有轻度瘤周水肿组的 PCNA LI 显著地低于明显瘤周水肿组($P<0.05$),密度均匀度、强化程度与 PCNA 表达差异无统计学意义;高级别胶质瘤组中,密度均匀组的 PCNA LI 显著地低于密度不均匀组($P<0.05$),无或轻度强化组的 PCNA LI 显著地低于明显强化组($P<0.05$),瘤周水肿程度与 PCNA 表达差异无统计学意义(表 2~4,图 4、5)。

表 2 CT 征象的 PCNA LI 的比较

CT 征象	例数	PCNA LI ($\bar{x}\pm s$)	P 值
密度均匀度			
均匀	24	0.206 $\pm$ 0.154	<0.05
不均匀	22	0.342 $\pm$ 0.153	
瘤周水肿程度			
无或轻度	25	0.189 $\pm$ 0.131	<0.05
明显	21	0.369 $\pm$ 0.153	
强化程度			
无或轻度强化	14	0.205 $\pm$ 0.129	<0.05
明显强化	32	0.300 $\pm$ 0.175	

表 3 低级别胶质瘤 CT 征象的 PCNA LI 的比较

CT 征象	例数	PCNA LI ($\bar{x}\pm s$)	P 值
密度均匀度			
均匀	16	0.161 $\pm$ 0.154	>0.05
不均匀	7	0.246 $\pm$ 0.160	
瘤周水肿程度			
无或轻度	19	0.157 $\pm$ 0.129	<0.05
明显	4	0.329 $\pm$ 0.221	
强化程度			
无或轻度强化	10	0.161 $\pm$ 0.127	>0.05
明显强化	13	0.207 $\pm$ 0.180	

表 4 高级别胶质瘤 CT 征象的 PCNA LI 的比较

CT 征象	例数	PCNA LI ($\bar{x}\pm s$)	P 值
密度均匀度			
均匀	8	0.295 $\pm$ 0.115	<0.05
不均匀	15	0.387 $\pm$ 0.132	
瘤周水肿程度			
无或轻度	6	0.290 $\pm$ 0.080	>0.05
明显	17	0.378 $\pm$ 0.140	
强化程度			
无或轻度强化	4	0.163 $\pm$ 0.049	<0.05
明显强化	19	0.395 $\pm$ 0.104	

讨 论

1. PCNA 在小儿脑胶质瘤中的表达

PCNA 是一种仅在增殖细胞核中表达分子量为 36kD 的酸性非组胺核蛋白。近年来研究发现 PCNA 是 DNA 多聚酶 δ 的辅助蛋白,在 DNA 复制合成过程中是一种必需的物质,并且在 DNA 修复过程中发挥重要作用。本实验发现 PCNA LI 随小儿脑胶质瘤病理级别增高呈现显著性差异。国内外文献亦有类似报道,步星耀等^[2]对 33 例儿童恶性脑胶质瘤 PCNA 表达进行回顾性研究,发现 PCNA 标记指数与肿瘤的恶性程度呈正相关。Cunningham 等^[3]通过对 105 例星形细胞瘤及 15 例少突胶质细胞瘤研究,发现 PCNA LI 随肿瘤分级的增高而显著增加。

2. 小儿脑胶质瘤 CT 表现的分子生物学基础

本研究显示,随着小儿脑胶质瘤病理级别增高,PCNA 的标记指数越高,表明肿瘤细胞增殖速度快,引起肿瘤内部生长迅速,但肿瘤血供相对不足引起坏死,同时 PCNA 高表达的肿瘤对周围正常脑组织和血管侵袭性强,容易引起血管基底膜破坏,使其通透性增

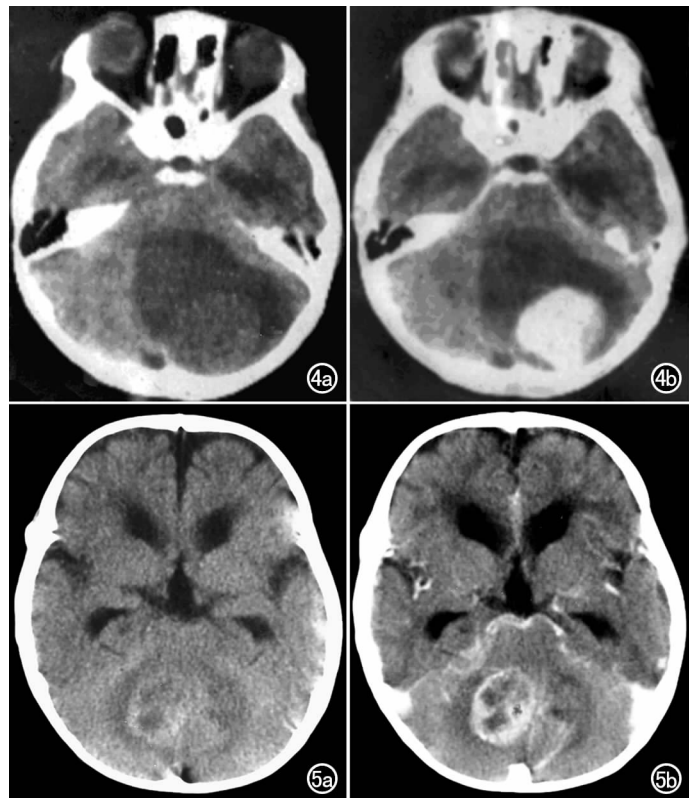


图 4 星形细胞瘤(I 级)。a) CT 平扫示左侧小脑半球囊性占位,囊后壁见密度均匀的结节影,瘤周无明显水肿;b) 肿瘤的囊性部分及囊壁无强化,壁结节均匀强化。图 5 髓母细胞瘤(IV 级)。a) CT 平扫示小脑蚓部混杂密度肿瘤,内见多个斑片状低密度灶,瘤周见低密度水肿带;b) 肿瘤呈不均匀强化。

加,进而引起周围脑组织水肿,肿瘤增殖活性越强,其血管生成活性越强,血管越丰富,而且血管通透性增加,对比剂容易从血管内溢出进入间质,使肿瘤组织明显强化,这些病理变化在 CT 图像上表现为密度不均匀、瘤周水肿及强化明显等特征。国内张冬等^[4]研究发现星形细胞瘤的密度均匀性、瘤周水肿及强化程度与 PCNA 表达之间差异有统计学意义,但肿瘤部位与 PCNA 表达没有相关性,与本研究结果相似,但有待更大样本的进一步证实。

髓母细胞瘤是由原始的未分化的小圆细胞组成的高度恶性的肿瘤,一般认为,髓母细胞瘤的发生是由于原始髓样上皮未继续分化的结果,绝大多数发生在第四脑室顶之上的小脑蚓部,它是儿童最常见的后颅凹肿瘤,约占后颅窝肿瘤的 30%~40%,它可向前突入、压迫或阻塞第四脑室引起梗阻性脑积水。本组资料髓母细胞瘤 15 例,位于小脑蚓部 12 例,四脑室 2 例,侵犯小脑蚓部及两侧小脑半球 1 例,占幕下胶质瘤的 51.7%,Ⅳ级胶质瘤的 88.2%,所有患儿均发生梗阻性脑积水,髓母细胞瘤组 PCNA LI 均值为 30.8%,这是导致本组高级别胶质瘤的 PCNA LI 显著地高于低

级别胶质瘤的主要原因。髓母细胞瘤的密度不均匀率、明显的瘤周水肿率及明显的强化率分别为 53.3%、73.3%、66.7%,这与其高度恶性的生物学行为相符。

总之,小儿脑胶质瘤的 PCNA 表达水平与肿瘤的密度均匀度、瘤周水肿程度及强化程度密切相关。因此,CT 表现能够间接反映小儿脑胶质瘤的生物学行为,可作为临床上选择治疗方案、判断预后的一个重要指标。

参考文献:

- [1] 邱吉庆,闫世军,赵刚,等. Ki-67 表达强度对人脑胶质瘤恶性程度的评价[J]. 中风与神经疾病杂志,2001,18(2):81-83.
- [2] 步星耀,章翔,陈义军,等. 儿童恶性脑胶质瘤 P53 与细胞增殖核抗原表达的预后价值[J]. 中国神经精神疾病杂志,1998,24(4):218-220.
- [3] Cunningham JM, Kimmel DW, Scheithauer BW, et al. Analysis of Proliferation Markers and p53 Expression in Gliomas of Astrocytic Origin: Relationships and Prognostic Value[J]. J Neurosurg, 1997,86(1):121-130.
- [4] 张冬,邹利光,张哉根,等. 脑星形细胞瘤的 CT 表现与 PCNA 表达的相关性研究[J]. 临床放射学杂志,2003,22(10):819-821.

(收稿日期:2005-09-29 修回日期:2006-01-10)

· 外刊摘要 ·

DWI 在颅脑肿瘤鉴别诊断中的应用

Rüdiger Meyer, Hannover

DWI 不仅对脑卒中的诊断有帮助,而且在颅脑肿瘤的鉴别诊断中也有一定的应用价值。在 Eur J Radiol(2005;55:393-400)的论文中讨论了最小弥散系数的数值,这个值对于颅脑肿瘤的鉴别诊断有重要意义。

水分子在人体内不停的进行着布朗运动。DWI 能显示水分子的扩散情况,从而评价水分子随机运动的分布状况,重要的参数为表观扩散系数(ADC)。在某些细胞丰富的肿瘤中,由于生物膜结构和细胞间质的阻挡作用,在一定程度上限制了水分子的扩散,导致 ADC 值很小,在 ADC 图上显示为低信号;很多肿瘤伴有出血和囊变,这些结构可使水分子扩散畅通无阻,因而有很高的 ADC 值,在 ADC 图上显示为高信号。

1. 迄今为止 DWI 在脑卒中诊断中的经验

近年来,DWI 被认为是诊断早期缺血性脑卒中的有效工具,而这种方法同样可以用于肿瘤诊断。在临床工作中,肿瘤定性诊断对临床医生的工作有很大的帮助,然而现在我们对于颅脑肿瘤的定性诊断只能通过活检。在土耳其曾有人对 65 例颅脑肿瘤患者进行了研究,探讨 DWI 对颅脑肿瘤的诊断价值。

2. 肿瘤的异质性使诊断产生困难

许多肿瘤都具有异质性,构成同一肿瘤的不同细胞亚型具有不同的 ADC 值。Omer Kitis 等的研究确定了一些肿瘤的最小 ADC 值,他们认为低级别胶质瘤的最小 ADC 值在研究的各种颅内肿瘤中是最大的(12 例病人),这个值与恶性胶质瘤(14 例病人)和高级别的胶质瘤(17 例病人)的最小 ADC 值有明显的区别。虽然有个别的最小 ADC 值有重叠,但 DWI 同常规的 MR 图像相结合可以对肿瘤的鉴别诊断起到一定的帮助。然而也存在一些问题,例如确定高分化的淋巴瘤和一些起源不明的转移瘤(14 例病人)的种类,是否对临床的诊断与治疗有很大的意义,而且现在对于这类肿瘤的最小 ADC 值的研究也不是很明确。

由于近年来 HIV 和免疫抑制剂的影响,淋巴瘤的发病率持续上升,淋巴瘤具有丰富的细胞含量和十分低的最小 ADC 值。作者猜测,肿瘤的最小 ADC 值越小在 T₁WI 上的信号强度越大,这是诊断的一个重要标准。由于在研究中仅有 8 例患者患有淋巴瘤,因而难以得出明确的研究结果。

华中科技大学同济医学院附属同济医院 曹毅媛 译 漆剑频 校
摘自 Fortschr Röntgenstr,2006,178(5):468