

鼻咽癌放疗后靶区 MRI 表现正常的脑组织¹H-MRS 表现

赵继泉, 梁碧玲, 沈君, 朱新进

【摘要】 目的:采用二维相位编码磁共振波谱(2D¹H-MRS)成像分析鼻咽癌放疗后常规 MRI 表现正常者双侧颞叶放疗靶区脑组织代谢改变,探讨 2D¹H-MRS 在早期放射性脑损伤中的应用价值。**方法:**对 31 例(病例组)鼻咽癌放疗后常规 MRI 表现正常者共 40 个颞叶和 23 例(33 个颞叶)健康成年人(对照组)均行 2D¹H-MRS 检查,在双侧颞叶脑白质区域测量 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、肌酸(PCr)和胆碱(Cho)值及相互间比值。**结果:**病例组颞叶区 NAA、PCr 降低,Cho 升高,与对照组间差异无显著性意义($P>0.05$);病例组 Cho/PCr 升高、NAA/Cho 降低,与对照组间差异有显著性意义($P<0.05$)。**结论:**2D¹H-MRS 能发现鼻咽癌放疗后常规 MRI 所不能显示的脑组织改变,为放射性脑损伤的早期诊断提供了一种新的影像学诊断手段。

【关键词】 磁共振成像; 磁共振波谱学; 鼻咽肿瘤; 辐射损伤

【中图分类号】 R445.2; R818 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2007)11-1176-03

Radiation Induced Pristine Temporal Lobe Injury: Study with 2D¹H-MRS ZHAO Ji-quan, LIANG Bi-ling, SHEN Jun, et al. Radiology of Department, the Foshan Second People's Hospital of Foshan, Guangdong 528000, P. R. China

【Abstract】 Objective: To study the possibility and practical value of two dimensional phase encoding proton magnetic resonance spectroscopy(2D¹H-MRS) in the diagnosis of early radiation encephalopathy in post-radiation therapeutic nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients with normal appearing white matter (NAWM) in both temporal lobes through the changes of target zone metabolites. **Methods:** Conventional MR imaging and 2D¹H-MRS examinations were performed in 40 temporal lobes of 31 post-radiation therapeutic NPC patients. The same examinations of 33 temporal lobes of 23 age-matched healthy volunteers were collected as controls. Corresponding metabolites of the brain, namely, N-acetyl aspartate (NAA), creatine (Cr), choline (Cho) and the ratios among them were measured in the white matter on both temporal lobes. **Results:** The values of NAA and PCr in temporal lobes of NPC patients were decreased, while that of Cho was increased. However, no remarkable significance ($P>0.05$) in the differences between these values of NPC patients and those of the controls was found. The ratio of Cho/PCr was increased and that of NAA/Cho was decreased in NPC patient group. Significant difference ($P<0.05$) in Cho/PCr and NAA/Cho ratios between NPC patients and controls were observed. **Conclusion:** 2D¹H-MRS was capable of detecting the early histological changes of the brain in post-radiation therapeutic patients which were not shown with regular MRI, therefore, it provided a new imaging modality for the early diagnosis of radiation injury of the brain.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Magnetic resonance spectroscopy; Nasopharyngeal neoplasms; Radiation injuries

鼻咽癌是中国南方地区的高发恶性肿瘤之一,放射治疗是主要的治疗手段,疗效主要受照射剂量的影响,两者呈显著正相关,但增加放疗剂量则放射性损伤的发生率和发生程度也显著增加,而放疗后放射性脑损伤是鼻咽癌放疗的严重并发症之一,是放疗剂量的主要限制因素^[1,2]。MRI 对迟发性放射性脑损伤的诊断价值已得到充分肯定,由于迟发性放射性脑损伤时病变多已发展至较严重的程度,临床上缺乏有效的治疗手段,因此发现早期放射性脑损伤成为临床研究热点之一。磁共振波谱(magnetic resonance spectro-

py, MRS)成像是目前唯一能无创性地在体研究人体代谢改变的方法,已逐渐应用于放射性脑损伤的诊断^[3,4]。笔者通过分析鼻咽癌放疗后常规 MRI 表现正常的脑组织¹H-MRS 表现,旨在探讨¹H-MRS 在鼻咽癌放疗后脑组织损伤的临床应用价值。

材料与方法

病例组 31 例患者均有明确的鼻咽癌放射治疗史并除外脑部肿瘤和脑血管性疾病,其中男 23 例,女 8 例。年龄 16~75 岁,平均 49 岁。常规 MRI 示所有患者双侧颞叶未见异常,31 例中共 40 个颞叶作了 2D¹H-MRS 检查,其中左侧颞叶 11 个,右侧颞叶 29 个。所有患者均为一程放射治疗,放射野包括双侧颞叶下

作者单位: 528000 广东,佛山市第二人民医院影像中心

作者简介: 赵继泉(1964-),男,重庆人,博士,副主任医师,主要从事神经骨骼系统诊断工作。

部, 颅底剂量为 59~82 Gy, 平均 64.3 Gy。MRI 检查时间为放疗后 2 个月~4 年, 平均 15 个月。同时选取 24 例健康成年人共 33 个颞叶行 2D ¹H-MRS 检查作为对照组, 年龄 22~70 岁, 平均 48 岁。

采用 Philips Intera Master 1.5T 磁共振扫描仪, 梯度场切换率 150 mT/(m·s), 梯度场强度 30 mT/m。所有受检者均行常规头颅 MR 检查, 包括 T₂WI、T₁WI 和液体衰减翻转恢复序列。2D ¹H-MRS 检查: 采用头颅正交线圈, 扫描参考线与颞叶走行平行, 采用激励(excited, EXC)水抑制法采集信号。成像参数: TR 1500 ms, TE 136 ms, 成像时间 7.15 min, 于双侧颞叶白质区二维多体素取样, 取样范围 4 cm×2 cm×1.5 cm, 共 16 个体素。

扫描数据经 Philip 图像工作站进行后处理, 得到各兴趣区 MRS 曲线, 以水为参照物(其化学位移位于 4.6 ppm), 氮乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)峰位于 2.0 ppm 处, 肌酸(phosphocreatine/creatinine, PCr)峰位于 2.9 ppm 处, 胆碱(Choline, Cho)峰位于 3.2 ppm 处, 以各代谢物峰值下面积的积分代表该代谢产物在脑组织内的相对含量。扫描后采用相应的 MRI 图像与 MRS 代谢图融合, 以得到 NAA、Cho、PCr 分布图。分析指标包括 NAA、Cho、PCr 以及 Cho/Cr、NAA/Cho 和 NAA/Cr。

测量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料采用 SPSS 11.0 软件包行两独立样本 *t* 检验。

结 果

所有鼻咽癌患者(病例组)常规 MRI 显示脑内未见明显异常。检查中病例组共选取 40 个颞叶、87 个兴趣区进行测量, 并与对照组 33 个颞叶共 108 个兴趣区的测量结果相比较, 结果见表 1。

表 1 病例组和对照组各代谢物测量结果

指标	对照组	病例组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
NAA	1680.01±889.25	1495.07±793.79	1.514	0.132
PCr	652.49±412.65	550.23±314.02	1.908	0.058
Cho	783.94±446.04	906.29±1417.9	-0.847	0.398
NAA/PCr	2.75±0.81	2.94±0.87	-1.615	0.108
Cho/PCr	1.27±0.40	1.64±1.23	-2.875	0.010
NAA/Cho	2.28±0.72	2.04±0.64	2.372	0.019

与对照组(图 1)比较, 病例组颞叶区 NAA、PCr 降低、Cho 升高(图 2), 但经统计学分析, 两组间差异

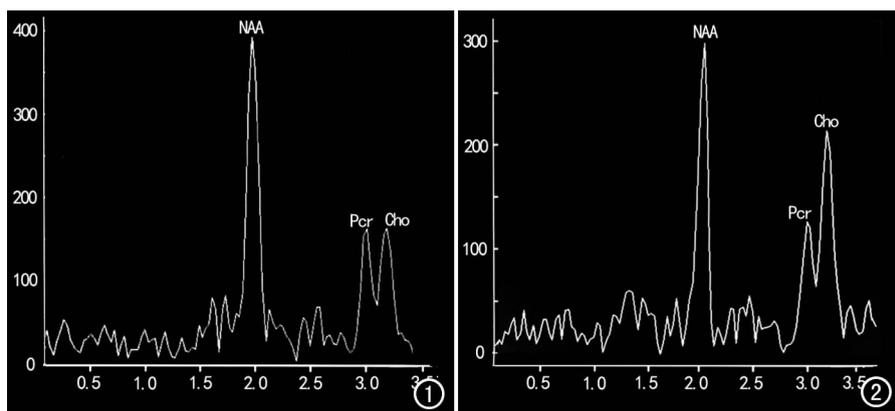


图 1 正常颞叶¹H-MRS 显示 NAA 峰最高, PCr 峰略高于 Cho。图 2 NPC 放疗后 2 年, MRS 显示 NAA 峰降低, Cho 峰升高。

无显著性意义($P > 0.05$); 病例组 Cho/PCr 升高、NAA/Cho 降低, 两组间差异有显著性意义($P < 0.05$)。

讨 论

鼻咽癌放疗后放射性脑损伤的发生率为 5%~24%, 70% 病例症状出现于放疗后 2 年内^[2], 而此时放射性脑损伤多已发展至较严重的程度, 临床上缺乏有效的治疗手段, 治疗效果较差。因此对早期放射性脑损伤的研究成为临床关注的热点问题之一。

MRS 是一种无创性研究活体器官组织代谢、生化变化及化合物定量分析的方法, 可对多种脑疾患时脑内化合物和代谢变化进行检查。研究^[5,6]发现放射性脑损伤急性期及迟发性早期, MRS 发现 Cho 和肌醇(myo-inositol, MI)与 Cr 的比值升高, NAA 浓度和峰值降低, NAA/Cr 和 NAA/Cho 下降, 认为 Cho 和 MI/Cr 升高是早期放射性脑损伤的特征性表现, 此 MRS 表现早于其 MRI 形态学变化。研究^[7]发现放疗后早期即可出现 Cho 及 Cho/Cr 增高, 而这一过程是可逆的。Chong 等^[8]报道 18 例鼻咽癌患者放疗后颞叶 MRS 表现, 发现 96% 病例其 NAA 减少, 胆碱类在 11% 病例中增加、75% 病例中减少, 肌酸在 75% 病例中减少、而在 29% 的病例中保持不变。本研究发现与对照组比较, 鼻咽癌放疗后颞叶 NAA、PCr 值略有降低, Cho 升高, 这与文献^[7,8]报道基本一致, 但经统计学处理, 两组间 NAA、PCr、Cho 差异无显著性意义。而病例组 Cho/PCr 升高, NAA/Cho 降低, 且两组间差异有显著性意义, 提示在放疗后确实存在 Cho 的增高。增高的确切机制并不十分清楚, 考虑与细胞生物膜活性增加和胶质细胞增生有关。放疗后 PCr 降低, 两组间比较其 *P* 值接近 0.05, 提示病理状态下细胞内

肌酸可能并不稳定,但这尚有待于进一步研究。

正常表现脑白质的微观病变(microscopic disease in normal appearing white matter)是近年文献中经常提及的概念^[9]。在多发性硬化的研究中已经病理证实,患者常规影像学表现正常的脑白质中有轻微病变存在,主要包括胶质细胞增生、片状水肿、血管周围渗出、髓鞘变薄和轴索丢失等^[10]。动物实验^[11]也发现,100Gy 受照组大鼠在照射后 9 个月时照射野内呈现明显的局灶性脑坏死,而 50Gy 受照组仅显示内皮细胞增大、血管扩张、血管壁增厚和相邻的胶质细胞肥大等微观改变,发生以上改变的区域在照射后 11 个月出现放射性坏死。表明在出现迟发性放射性脑损伤之前照射野内已存在微观的病理改变。

放射性脑损伤发病机制主要包括^[2]:①放射线对脑组织的直接损伤,即胶质细胞损伤引起白质脱髓鞘和白质软化;②放射线损伤血管,致脑组织的慢性缺血性坏死,从而发生放射性脑损伤;③免疫性损伤,即放射线首先导致神经组织的损伤,组织变性形成抗原进而产生变态反应损伤;④自由基损伤。病理上血管性损伤和脱髓鞘改变是放射性脑损伤主要的病理表现,多数学者^[2]认为发病机制主要是放射线对脑组织的直接损伤及对血管的损伤。

NPC 放疗后放射性脑损伤可累及颞叶、脑干、基底神经节、额叶和颈髓,以颞叶的放射性改变最常见而且最重要,占照射诱发死亡率的 65%^[12]。按照放疗后症状出现的时间将放射性中枢神经损伤分为 3 期^[13]:①急性期,又称急性放射性脑损伤,发生于照射后数天~1 个月内;②早期迟发性反应期,又称亚急性期,典型者出现于照射后 1~6 个月;③晚期迟发性反应期,出现于照射后 6 个月,多为不可逆性,对晚期迟发性反应期的放射性脑损伤常规 MRI 能作出诊断、分型和分期。

本研究表明,放射性脑损伤在患者临床症状出现之前,颞叶白质就出现了微观病变而影响了脑细胞代谢功能,NAA、PCr 值略有降低,Cho 升高,Cho/PCr 升高,NAA/Cho 降低。而以 Cho/PCr 升高、NAA/Cho 降低是反映早期放射性脑损伤的敏感性指标。提示 2D ¹H-MRS 可用于检测 NPC 放疗后脑损伤的潜伏期改变。但放射性脑损伤本身可能存在自愈效应^[14],放射性损伤是涉及多基因的动态过程,与脑的其他损伤类似,也有激发损伤和修复机制的作用。到目前为止,鼻咽癌放疗后放射性脑损伤的确切发病机

制尚未明了,临床也表明并非每个鼻咽癌放疗后患者都会出现明确的放射性脑损伤表现。同时加之病理取材困难,因此 2D ¹H-MRS 指标的异常变化对于急性或早期放射性脑损伤的准确诊断价值还需要进一步研究探索。但这些异常变化的指标为在临床工作中更早、更及时地诊断放射性脑损伤提供了可能。

参考文献:

- [1] 田野,郭志荣,祝梅芳. 中国大陆地区鼻咽癌放疗后放射性脑病的系统评价[J]. 中华肿瘤杂志,2002,24(5):471-473.
- [2] New P. Radiation Injury to the Nervous System[J]. Curr Opin Neurol,2001,14(6):725-734.
- [3] 刘雅洁,蔡伟明. 鼻咽癌放疗的后放射性脑损伤的研究进展[J]. 中华放射医学与防护杂志,2001,21(1):67-68.
- [4] Rutkowski T, Tarnawski R, Sokol M, et al. ¹H-MR Spectroscopy of Normal Brain Tissue before and after Postoperative Radiotherapy because of Primary Brain Tumors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2003,56(5):1381-1389.
- [5] Esteve F, Rubin C, Grand S, et al. Transient Metabolic Changes Observed with Proton MR Spectroscopy in Normal Human Brain after Radiation Therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,1998,40(2):279-286.
- [6] Waleck J, Sokol M, Pieniazek P, et al. Role of Short TE ¹H-MR Spectroscopy in Monitoring of Post-operation Irradiated Patients [J]. Eur J Radiol,1999,30(2):154-161.
- [7] Di Costanzo A, Trojsi F, Tosetti M, et al. High-field Proton MRS of Human Brain[J]. Eur J Radiol,2003,48(2):146-153.
- [8] Chong VF, Rumpel H, Fan YF, et al. Temporal Lobe Changes Following Radiation Therapy: Imaging and Proton MR Spectroscopic Findings[J]. Eur Radiol,2001,11(2):317-324.
- [9] 梁辉,罗本燕. 多发性硬化 NAWM 微观病变的研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2005,32(4):315-318.
- [10] Van Walderveen MA, Barkhof F, Pouwels PJ, et al. Neuronal Damage in T₁-hypointense Multiple Sclerosis Lesions Demonstrated in Vivo Using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy [J]. Ann Neurol,1999,46(1):79-87.
- [11] Munter MW, Karger CP, Reith W, et al. Delayed Vascular Injury after Single High-dose Irradiation in the Rat Brain: Histologic, Immunohistochemical, and Angiographic Studies[J]. Radiology, 1999,21(2):475-482.
- [12] 王容光,郭宝煌主译. 鼻咽癌[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2002.111-130.
- [13] 耿道颖,陈增爱,沈天真. 放射性脑损伤的临床病理与影像学 [J]. 国外医学:临床放射学分册,2001,24(3):161-165.
- [14] Becker M, Schroth G, Zbaren P, et al. Long-term Changes Induced by High-dose Irradiation of the Head and Neck Region: Imaging Findings[J]. RadioGraphics,1997,17(1):5-26.

(收稿日期:2007-01-06 修回日期:2007-04-16)