

• 头颈部影像学 •

鼻咽癌放射治疗后颞叶¹H-MRS 分析

熊炜烽, 徐向东, 江新青, 邱士军, 刘国顺, 杨蕊梦, 湛丹丹, 周勇

【摘要】 目的:探讨对鼻咽癌患者放疗后颞叶常规 MRI 上表现正常的脑白质采用¹H-MRS 进行监测的价值。**方法:**回顾性分析经活检病理证实的 75 例鼻咽癌患者的临床和影像资料,所有患者均行常规 MRI 和¹H-MRS 检查,且常规 MRI 上无明显异常。以放疗前的 18 例患者作为对照组,放疗后的 57 例患者为放疗。根据进行 MRS 检查时处于放疗后的不同时期而将放疗组患者分为 5 个组:1 组(放疗后≤3 个月,16 例)、2 组(放疗后 3~6 个月,12 例)、3 组(放疗后 6~9 个月,10 例)、4 组(放疗后 9~12 个月,8 例)、5 组(放疗后>12 个月,11 例)。测量每例患者颞叶白质的平均 NAA/Cho、NAA/Cr 和 Cho/Cr,采用单因素方差分析对放疗前及放疗后各组的数据进行分析。**结果:**各组间 NAA/Cho 和 NAA/Cr 的均值间的差异均有统计学意义(F 值分别为 8.394、4.855, P 值均 <0.05)。进一步两两比较,放疗后一年内(1~4 组)各组中 NAA/Cho 和 NAA/Cr 的均值均较放疗前明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$);而放疗一年以上组(5 组)的平均 NAA/Cho 和 NAA/Cr 基本恢复,与放疗前的差异无统计学意义($P>0.05$)。放疗后各组的平均 Cho/Cr 对比放疗前差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**对鼻咽癌放疗后患者,¹H-MRS 可以在常规 MRI 发现异常之前检测到脑白质代谢异常,为临床早期诊断提供更多影像学证据。

【关键词】 鼻咽部肿瘤; 脑疾病; 辐射损伤; 磁共振波谱学; 磁共振成像

【中图分类号】 R739.63; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2014)12-1396-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2014.12.012

Analysis of ¹H-MR spectroscopy of temporal lobe in patients with nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy XIONG Wei-feng, XU Xiang-dong, JIANG Xin-qing, et al. Department of Radiology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, P. R. China

【Abstract】 Objective: To explore the value of ¹H-MR spectroscopy in detecting radiation-induced changes of temporal lobe, which showed normal appearance in white matter (WM) on conventional MRI, in patients after radiation therapy (RT) for nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods:** The clinical and imaging data (with no positive findings in white matter of temporal lobe on conventional MRI) of 75 patients with nasopharyngeal carcinoma proved pathologically by biopsy were retrospectively analyzed. All patients underwent conventional MRI and ¹H-MR spectroscopy examinations, including 18 cases before radiotherapy as the control group (pre-RT) and fifty-seven patients after radiotherapy as the post-RT group. The patients in post-RT group were further divided into five groups based on the interval time between the MRS and completion of RT: group 1 (less than 3 months, 16 cases), group 2 (3 to 6 months, 12 cases), group 3 (6 to 9 months, 10 cases), group 4 (9 to 12 months, 8 cases), and group 5 (more than 12 months, 11 cases). The mean NAA/Cho, NAA/Cr and Cho/Cr in bilateral temporal lobe were measured and calculated. The three indexes in pre-RT and five post-RT groups were compared by one-way ANOVA test. **Results:** The NAA/Cho and NAA/Cr in six groups were statistically different ($F=8.394, 4.855$, respectively; $P<0.05$). By pairwise comparison, the mean NAA/Cho and NAA/Cr decreased significantly within 1 year after RT (group 1 to 4) when compared with pre-RT group, with statistic significance ($P<0.05$); however, there was no statistic difference between the group 5 and pre-RT group. The mean Cho/Cr in post-RT groups was not significantly different from that in the control group. **Conclusion:** ¹H-MR spectroscopy can provide non-invasive and quantitative methods to detect the metabolic changes in white matter after RT, and may be an useful method for the early diagnosis of brain injury after radiotherapy.

【Key words】 Nasopharyngeal neoplasm; Cerebral diseases; Radiation injury; Magnetic resonance spectroscopy; Magnetic resonance imaging

鼻咽癌患者接受放射治疗后,其双侧颞叶包括在

放射治疗野内,脑组织受到辐射影响,其生化环境和细胞代谢会发生变化,而¹H-MRS 可以敏感地探测到脑组织各种常见代谢物的浓度改变^[1],间接表现放射性脑损伤的程度以及范围^[2-4]。本本对鼻咽癌放疗后患者的双侧颞叶常规 MRI 表现正常脑白质代谢变化进行 MRS 检测,观察放疗后双侧颞叶脑组织损伤的改

作者单位: 510180 广州,广州市第一人民医院(熊炜烽、徐向东、江新青、刘国顺、杨蕊梦、湛丹丹、周勇); 510405 广州,广州中医药大学第一附属医院(邱士军)

作者简介: 熊炜烽(1983-),男,江西宜丰人,硕士,住院医师,主要从事中枢神经系统及脑功能的诊断和研究工作。

通讯作者: 江新青, E-mail: jxqv@qq.com

基金项目: 国家自然科学基金(30770613、81271389、81471251); 广东省科技计划项目(2011B060200002)

变,为临床早期干预治疗提供更多影像学证据,延缓和阻止放射性脑坏死的发生。

材料与方法

1. 研究对象

75 例患者,女 23 例,男 52 例,19~71 岁,平均 45.6 岁。其中放疗前患者 18 例,作为对照组;放疗后患者 57 例为实验组。进行 MRS 检查的时间为放疗完成后 1 个月~6 年。所有患者均经活检病理证实,肿瘤分期为 T₁N₀M₀—T₄N₂M₀,确诊后均在本院放疗中心行三维适形或调强放疗(总剂量 66~74 GY,分割剂量 1.8~2.0 GY,分割次数 30~35 次)。研究对象的纳入标准:①无鼻咽癌颅内侵犯;②颅内无肿瘤性病变;③颅内无血管性病变;④无心脏病和糖尿病病史;⑤常规 MRI 平扫和增强扫描显示颅内无明显异常信号。75 例患者均行¹H-MRS 检查,共获得 75 份完整数据。根据放疗完成距离 MRS 检查的时间并参考国内外文献^[2,3],本研究中进一步将实验组患者分为 5 个组,各组的主要临床资料见表 1,对照组和实验组中患者的年龄和性别的差异均无统计学意义($\chi^2=3.778$, $P=0.582$; $F=1.888$, $P=0.108$)。

表 1 对照组和放疗后各组患者的主要临床资料

组别	例数	性别(例)*		年龄 (岁)	放疗后时间 (个月)
		男	女		
对照组	18	10	8	43.7±9.8	未放疗
放疗组					
组 1	16	13	3	48.6±8.1	≤3
组 2	12	8	4	45.8±9.4	>3 且 ≤6
组 3	10	7	3	38.8±11.4	>6 且 ≤9
组 4	8	5	3	48.0±8.5	>9 且 ≤12
组 5	11	9	2	48.6±8.2	>12

注:* 各组间性别构成的比较采用似然比卡方检验。

2. 扫描设备和成像序列

使用 GE Signa 3.0T 磁共振扫描仪和标准八通道头颅线圈。常规 MRI 序列及参数:轴面 T₁WI(TR 600 ms,TE 15 ms)、T₂WI(TR 5200 ms,TE 140 ms)

和 T₂ FLAIR(TR 9000 ms,TE 120 ms,IR 2100 ms),以及横轴面及冠状面 T₁WI 增强扫描(Gd-DTPA, 0.2 mmol/kg),层厚 5 mm,间距 1 mm,视野 24 cm×24 cm,矩阵 512×512。MRS 扫描均在注射对比剂 30 min 之后进行,扫描参数:采用 2D 多体素点解析波谱序列,TR 1200 ms,TE 144 ms,视野 24 cm×24 cm,层厚 10 mm,回波链长度 1。先采集横轴面 T₂WI 作为定位图,双侧颞叶分开扫描。ROI 定位于双侧颞叶白质层面(图 1),面积约 2 cm×2 cm~2 cm×4 cm,包括颞叶前部白质和部分海马前中部,注意避开颅骨和脑脊液,在 ROI 周围 6 个方向施加饱和带(very selective suppression,VSS)以减小部分容积效应。采用自动预扫描,使水半高带宽(full width at half-maximum,FWHM)达(12±3) Hz,水抑制率≥98%时开始采集,否则再次匀场直达到达到上述标准为止。单侧颞叶 MRS 扫描时间为 6 min 15 s。

3. 图像后处理

首先在常规 MRI(T₁WI、T₂WI 及 FLAIR 序列)图像上确定双侧颞叶白质无异常信号后,利用自带工作站对 MRS 原始数据进行分析。在双侧颞叶前下部的白质区各取 3 个小体素(图 1),得到每个小体素的谱线图以及 NAA/Cho、NAA/Cr 和 Cho/Cr 值,各参数值均取 3 个小体素的平均值,再计算双侧颞叶的平均值,最终获得的数据作为双侧颞叶的 NAA/Cho、NAA/Cr 和 Cho/Cr 均值,用于统计学分析和计算。

4. 数据分析

所有数据均以均数±标准差(M±SD)的形式来表示。使用 SPSS 13.0 统计分析软件。对¹H-MRS 数据先进行方差齐性检验,放疗前、后各组的 NAA/Cho、NAA/Cr 和 Cho/Cr 的比较采用单因素方差分析,方差不齐者采用 Brown-Forsythe 或 Welch 检验。多重比较采用 LSD 法或 Dunnett's T3 法(方差不齐时)。检验水准 α 取 0.05。

结 果

对照组及放疗后组常规 MRI 平扫序列(T₁WI、T₂WI、T₂ FLAIR)上均未见异常信号,增强扫描未见明显异常强化影。各代谢参数比较结果见表 2,图 2~7。

1. NAA/Cho 均值的比较

Levene 检验提示各组的 NAA/Cho 均值方差不齐($F=2.470$, $P=0.041$)。因此采用近似方差分析的 Brown-Forsythe 法,结果显示各组间 NAA/Cho 均

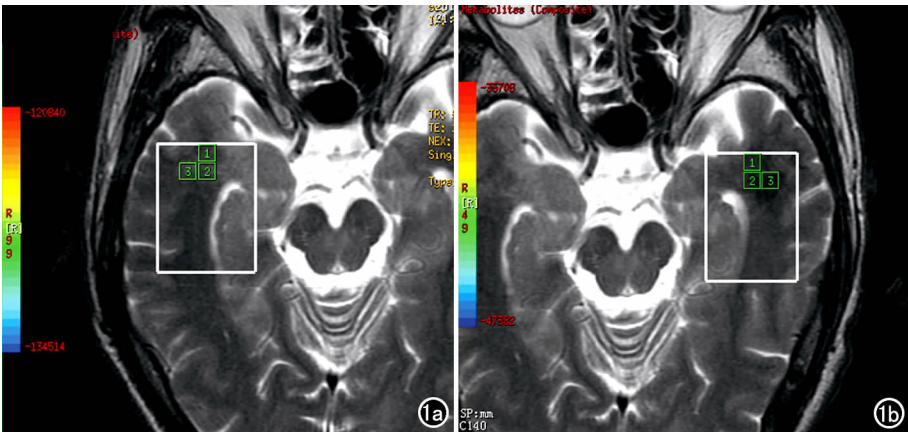


图 1 在双侧颞叶 T₂WI 定位像上分别勾画波谱分析的 ROI。a) 右侧; b) 左侧。

表2 放疗前及放疗后各组中代谢参数值的测量结果

组别	例数	NAA/Cho	NAA/Cr	Cho/Cr
未放疗	18	1.271±0.234	1.696±0.338	1.390±0.451
放疗后				
1组	16	0.952±0.158* [#]	1.328±0.283* [#]	1.447±0.334
2组	12	1.005±0.182*	1.371±0.213* [#]	1.377±0.319
3组	10	1.032±0.101*	1.375±0.285*	1.366±0.268
4组	8	0.999±0.160*	1.346±0.172* [#]	1.373±0.159
5组	11	1.148±0.119	1.609±0.221	1.436±0.189

注：*与组1比较， $P<0.05$ ；[#]与组5比较， $P<0.05$ 。

值的差异有统计学意义($F=8.394, P<0.001$)。多重比较采用 Dunnett's T3 法,结果显示放疗后一年内(组1~组4)NAA/Cho 的均值较对照组明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$);放疗后一年以上(组5)NAA/Cho 的均值接近放疗前水平,与对照组间的差异无统计学意义($P>0.05$),但尚未完全恢复至放疗前水平。放疗后1~4组中,各组间两两比较差异无统计学意义($P>0.05$);第1组的 NAA/Cho 均值明显低于第5组,差异有统计学意义($P<0.05$)。NAA/Cho 的变化曲线:在放疗后3个月内下降至最低点,之后有所恢复,在放疗后9~12个月内再次下降;在组1

(放疗后平均2.2个月)和组4(放疗后平均11.6个月)两个时间段出现两个最低峰。

2. NAA/Cr 均值的比较

Levene 检验提示各组中 NAA/Cr 的均值方差齐($F=0.923, P=0.471$)。进一步行方差分析结果显示,各组间 NAA/Cr 均值的差异有统计学意义($F=4.855, P=0.001$)。放疗前组中患者的 NAA/Cr 均值为 1.696 ± 0.338 ,放疗后一年内各组(组1~组4)的 NAA/Cr 均值均较放疗前(对照组)明显下降,差异有统计学意义($P<0.01$);放疗一年以后(组5)的 NAA/Cr 均值接近放疗前水平且差异无统计学意义($P>0.05$),但尚未完全恢复。组1~组4中,各组间两两比较差异无统计学意义($P>0.05$);第1、2、4组的 NAA/Cr 均值均明显低于第5组,差异有统计学意义($P<0.05$)。NAA/Cr 均值的变化曲线与 NAA/Cho 非常相似,在第1组和第4组所对应的两个时间段出现最低峰。

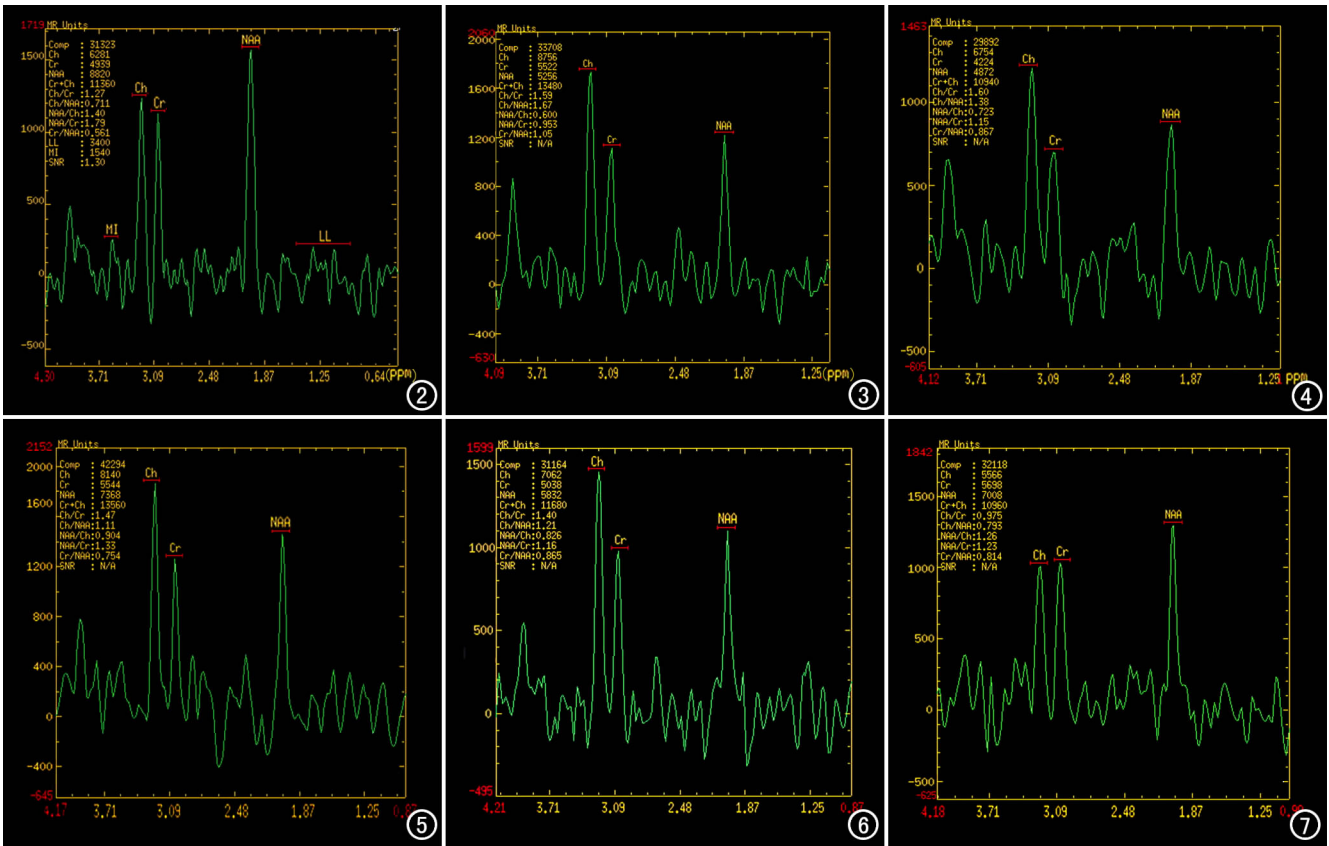


图2 放疗前的波谱曲线,NAA/Cho和NAA/Cr分别为1.400和1.790。图3 放疗后2个月患者的波谱曲线,显示NAA峰较放疗前明显下降,NAA/Cho和NAA/Cr分别为0.600和0.953。图4 放疗后5个月患者的波谱曲线,显示NAA/Cho和NAA/Cr有所回升,分别为0.723和1.150。图5 放疗后6.5个月患者的波谱曲线,显示NAA峰进一步回升,NAA/Cho为0.904。图6 放疗后10.5个月患者的波谱曲线,显示NAA峰略稍回落,NAA/Cho和NAA/Cr分别为0.826和1.160。图7 放疗后5年患者的波谱曲线,显示NAA峰明显回升,各代谢物比值接近于放疗前水平,NAA/Cho和NAA/Cr为1.260和1.230。

3. Cho/Cr 均值的比较

放疗前、后各组的 Cho/Cr 均值差异无统计学意义($F=0.169, P=0.973$)。各组间进一步两两比较, 组间差异均无统计学意义。

讨 论

本组研究结果显示, 放疗后颞叶 NAWM 的各代谢物比值是动态变化的, 与之前一些学者的研究结果相一致^[3,5-7]。NAA/Cho 和 NAA/Cr 均值在放疗后一年内都明显低于放疗前水平, 在放疗后 0~3 个月时下降最明显, 一年以后逐渐接近放疗前水平, 但尚未完全恢复。NAA/Cho 和 NAA/Cr 的下降, 有可能是 NAA 的下降或 Cho 的升高, 或者两者同时发生所造成的。Cr 在各种环境下均比较稳定, 常常在代谢物分析时用做分母^[8]。同时本研究结果显示, Cho/Cr 在放疗后 0~3 个月时上升至最高水平, 可进一步造成 NAA/Cho 值的降低。Sundgren 等^[9]研究发现, 脑肿瘤放疗后正常脑组织"的 NAA/Cr 在放疗开始后的第 3 和第 6 周及放疗后的第 1 个月和第 6 个月均比放疗前明显下降, 他们认为 NAA 的下降主要是神经元的破坏、神经元细胞的凋亡和功能障碍所致。

NAA 可反映神经元的密度及功能, 导致其下降的主要原因可能有以下几点: ①神经元细胞的凋亡、坏死; 电离辐射直接破坏神经元细胞膜和 DNA, 引起神经元数目下降; ②神经元功能障碍, 如电离辐射能直接破坏线粒体的包膜或使线粒体产生更多的自由基, 后者可破坏线粒体内的 DNA 及细胞膜, 使线粒体损伤或死亡; ③血脑屏障的破坏; ④血管源性水肿或细胞毒性水肿导致单位体积内神经元的密度下降; ⑤少突胶质细胞的破坏及脱髓鞘, 引起神经元、轴索等营养缺乏^[10-12]。

结束放疗一年后, NAA/Cho 和 NAA/Cr 的均值都接近放疗前水平, 但不能完全恢复, 可能是辐射导致神经元线粒体发生了不可逆性的损伤, 使部分神经元发生凋亡, 神经元是不可再生的组织, 因此 NAA 很难恢复至正常水平^[12]。近年来多数研究认为在损伤早期, 星形胶质细胞与小胶质细胞、巨噬细胞一起清除出血和变性坏死组织, 促进损伤修复。星形细胞在电离辐射损伤中对神经元同时起毒性和保护作用, 发挥双刃效应。星形细胞受到电离辐射后, 发生多种损伤, 产生毒性作用, 例如产生多种细胞因子, 损害血脑屏障, 引起细胞肿胀, 进一步释放各种神经毒性因子、造成内皮细胞的损害及促进炎症发生等等; 但同时它又对损伤起着修复和保护作用, 可能的作用有: 第一, 参与和调节血脑屏障的形成, 诱导并维持其特性^[3]; 第二, 合成和分泌多种神经活性物质, 调节神经元的代谢活动,

参与和促进轴突的生长和存活, 如胶质原纤维酸性蛋白对损伤后神经元的存活、血管再生等自身修复起着重要作用; IL-6, 调节免疫反应及炎症过程等等^[8]; 第三, 维持内环境的稳定; 第四, 参与神经递质的代谢, 把谷氨酸和 GABA 转变为无毒的谷氨酰胺, 从而减轻或解除兴奋性递质引起的继发性神经毒性作用, 改善脑损伤后神经元的存活程度。星形胶质细胞还能灭活单胺类递质, 如去甲肾上腺素等^[9]。因此随着放疗后时间逐渐延长, NAA 的含量以及 NAA/Cho、NAA/Cr 逐渐回升, 至放疗一年后大部分恢复; 但在放疗后一年内呈不规则波动, 因各个机体的身体状况、自身免疫系统的反应等不一致, 因此个体恢复和损伤的时间窗差异较大, 在具体某一时间段, 可能是损伤或者修复作用占据主导作用; 其中损伤和修复的时效机制尚不清楚, 有待进一步研究。

本组研究结果显示, 放疗后各组的 Cho/Cr 均值与放疗前比较均无明显差异。在放疗后 3 个月内和放疗 1 年以后 Cho/Cr 有轻度上升, 其主要原因可能是胶质细胞的反应性增生和髓鞘的降解超过了辐射及其导致的免疫、炎症反应引起的细胞破坏, 且胶质细胞的增生修复显然比神经元结构的修复容易, 故大于 12 个月组的 Cho/Cr 值比较接近正常对照组的水平。Cho 水平的降低, 原因可能是大剂量放射线引起神经细胞密度降低, 血管源性水肿或细胞毒性水肿等使细胞密度降低, 从而使 Cho 的相对浓度下降^[7]。而且, 由于细胞活性的降低, 细胞膜磷脂的合成和髓鞘的形成减缓, 也可导致 Cho 表达减少^[9]。随着时间的推移, 崩解的髓鞘逐渐被吸收, 胶质细胞的肿胀程度逐渐减轻, 均可导致 Cho 浓度的降低。因此, 可能由于上述各种作用的相互影响, 导致 Cho/Cr 值的改变不明显。目前国内外文文献报道的 Cho/Cr 值的测量结果也不一致^[10,13], 具体原因还不清楚。因此笔者认为 Cho/Cr 的诊断敏感性和准确性不及 NAA/Cho 和 NAA/Cr。

综上所述, MRS 可以在常规 MRI 序列发现异常之前检测到脑组织特别是白质微观结构的改变, 鼻咽癌放疗后颞叶脑白质的各项参数发生了明显的变化。本研究结果显示各代谢参数呈动态变化。NAA/Cr 和 NAA/Cho 有着相似的变化曲线, 先下降后回升, 其变化的机制可能是少部分神经元的不可逆损伤、血脑屏障的破坏和修复、髓鞘的丢失和再生、轴索的损伤和修复等机制共同作用的结果。MRS 能够很好地探测到放疗后 NAWM 的隐匿性损伤改变, 可为放射性损伤的早期诊断和早期干预提供更多证据。

参考文献:

- [1] Cox JI. Nuclear magnetic resonance spectroscopy[J]. Br J Hosp Med, 1988, 40(3): 165-168.

- [2] Kitahara S, Nakasu S, Murata K, et al. Evaluation of treatment-induced cerebral white matter injury by using diffusion-tensor MR imaging: initial experience[J]. AJNR, 2005, 26(9): 2200-2206.
- [3] Matulewicz L, Sokol M, Michnik A, et al. Long-term normal-appearing brain tissue monitoring after irradiation using proton magnetic resonance spectroscopy in vivo: statistical analysis of a large group of patients[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(3): 825-832.
- [4] 宋琼, 夏黎明, 王承缘, 等. 超急性期放射性脑损伤的 MRS 和 DTI 研究[J]. 放射学实践, 2007, 22(7): 687-690.
- [5] 陈旺生, 李建军, 洪澜, 等. 鼻咽癌放射性脑损伤迟发反应期的磁共振波谱研究[J]. 临床放射学杂志, 2011, 30(4): 481-484.
- [6] 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.
- [7] 王宏琢, 邱士军, 王燕钰, 等. 鼻咽癌放射治疗后放射性脑损伤的扩散张量成像与 ¹H-MR 波谱研究[J]. 中华放射学杂志, 2010, 44(7): 677-681.
- [8] Kaminaga T, Shirai K. Radiation-induced brain metabolic changes in the acute and early delayed phase detected with quantitative proton magnetic resonance spectroscopy[J]. J Comput Assist Tomogr, 2005, 29(3): 293-297.
- [9] Sundgren PC, Nagesh V, Elias A, et al. Metabolic alterations: a biomarker for radiation-induced normal brain injury-an MR spectroscopy study[J]. J Magn Reson Imaging, 2009, 29(2): 291-297.
- [10] Bhakoo KK, Craig T, Pearce D. N-acetylaspartate metabolism in neural cells. N-acetylaspartate[J/OL]. Adv Exp Med Biol, 2006; 27-47, 361-363. DOI: 10. 1007/0-387-30172-0_3
- [11] Herynek V, Burian M, Jirak D, et al. Metabolite and diffusion changes in the rat brain after Leksell Gamma Knife irradiation[J]. Magn Reson Med, 2004, 52(2): 397-402.
- [12] Wilding CS, Cadwell K, Tawn EJ, et al. Mitochondrial DNA mutations in individuals occupationally exposed to ionizing radiation[J]. Radiat Res, 2006, 165(2): 202-207.
- [13] Gupta M, Rana P, Trivedi R, et al. Comparative evaluation of brain neurometabolites and DTI indices following whole body and cranial irradiation: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study[J]. NMR Biomed, 2013, 26(12): 1733-1741.

(收稿日期: 2014-03-24 修回日期: 2014-07-11)

《放射学实践》英文编委和审稿专家招聘启事

《放射学实践》是由国家教育部主管, 华中科技大学同济医学院主办, 与德国合办的全国性影像学学术期刊, 由国内著名影像专家郭俊渊教授担任主编, 创刊至今已 29 周年。本刊坚持服务广大医学影像医务人员的办刊方向, 关注国内外影像医学的新进展、新动态, 全面介绍 X 线、CT、磁共振、介入放射及放射治疗、超声诊断、核医学、影像技术学等医学影像方面的新知识、新成果, 受到广大影像医师的普遍喜爱。

本刊为国家科技部中国科技论文核心期刊、中国科学引文数据库统计源期刊, 在首届《中国学术期刊(光盘版)检索与评价数据规范》执行评优活动中, 被评为《CAJ—CD 规范》执行优秀期刊。

为了促进期刊质量的提高, 加强国际国内专业交流, 本刊拟充实对英文文章及摘要的审稿力量, 培养一批愿意为期刊发展贡献力量的优秀中青年医师, 特向全国大中型医院招聘英文编委及英文审稿专家, 报名条件如下: ①热爱期刊审稿工作, 具有较强的英文写作水平; ②具有影像专业硕士及以上学历; ③具有主治或以上职称; ④有出国经历(时间在 1 年及以上); ⑤发表过 SCI 文章。符合上述条件的医师请踊跃报名。请将个人简历(包括符合上述报名条件的相关证明、工作经历、主要研究成果及研究方向等)及联系方式(包括手机号、邮箱、单位电话等)发送至编辑部。

邮箱: fsxsjzz@163.com 或 fsxsjzz@vip.126.com 电话: 027-83662875