

# $^1\text{H}$ -MRS 分析对侵袭性垂体腺瘤的诊断价值

杨柳, 彭燕, 刘云, 陈佳, 龚明福

**【摘要】** 目的:探讨 $^1\text{H}$ -磁共振波谱成像( $^1\text{H}$ -MRS)对侵袭性垂体腺瘤的诊断价值。方法:对 56 例经病理证实的垂体腺瘤患者的 $^1\text{H}$ -MRS 数据进行回顾性分析,其中侵袭性 36 例、非侵袭性 20 例。测量和计算两组患者病变区的胆碱(Cho)/肌酸(Cr)、N-乙酰天门冬氨酸(NAA)/Cr、肌醇(MI)/Cr、乳酸脂质(LL)/Cr 及 Cho/NAA 的值,并进行统计学分析。结果:Cho/Cr、LL/Cr、MI/Cr、NAA/Cr 及 Cho/NAA 的值在侵袭性组中分别为  $3.913 \pm 2.091$ 、 $2.435 \pm 1.645$ 、 $1.466 \pm 1.319$ 、 $1.169 \pm 0.781$  及  $3.865 \pm 1.890$ ,在非侵袭性组中分别为  $1.796 \pm 0.612$ 、 $3.552 \pm 2.716$ 、 $1.340 \pm 1.010$ 、 $1.069 \pm 0.774$  和  $1.799 \pm 0.581$ ,两组间仅 Cho/NAA 和 Cho/Cr 的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,当 Cho/NAA 值大于 2.045 时,诊断侵袭性垂体腺瘤的敏感度为 89.9%,特异度为 80.0%,符合率为 88.5%;当 Cho/Cr 值大于 1.900 时,诊断侵袭性垂体腺瘤的敏感度为 86.1%,特异度为 65.0%,符合率为 83.6%。结论: $^1\text{H}$ -MRS 对侵袭性垂体腺瘤的诊断具有一定参考价值。

**【关键词】** 垂体腺瘤; 磁共振波谱成像; 胆碱; 肌酸; N-乙酰天门冬氨酸

**【中图分类号】** R739.41; R445.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)04-0369-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.04.016

**Value of  $^1\text{H}$ -magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis of invasive pituitary adenoma** YANG Liu, PENG Yan, LIU Yun, et al. Department of Radiology, Xinqiao Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400037, China

**【Abstract】** **Objective:** To study the value of  $^1\text{H}$ -magnetic resonance spectroscopy ( $^1\text{H}$ -MRS) in the diagnosis of invasive pituitary adenoma. **Methods:**  $^1\text{H}$ -MRS data of 56 patients with pathology proven pituitary adenoma were retrospectively analyzed, which were divided into invasive group (36 cases) and non-invasive group (20 cases). Cho/Cr, NAA/Cr, MI/Cr, LL/Cr and Cho/NAA of the lesions were measured and calculated, statistical analyses were performed. **Results:** The ratio of Cho/Cr, LL/Cr, MI/Cr, NAA/Cr and Cho/NAA in invasive group was  $3.913 \pm 2.091$ ,  $2.435 \pm 1.645$ ,  $1.466 \pm 1.319$ ,  $1.169 \pm 0.781$  and  $3.865 \pm 1.890$ , respectively, in non-invasive group was  $1.796 \pm 0.612$ ,  $3.552 \pm 2.716$ ,  $1.340 \pm 1.010$ ,  $1.069 \pm 0.774$  and  $1.799 \pm 0.581$ , respectively. Only the values of Cho/NAA and Cho/Cr of invasive pituitary adenoma were significantly higher than that of non-invasive pituitary adenoma, with statistical differences ( $P < 0.05$ ). Receiver operating characteristic (ROC) curve showed that when Cho/NAA ratio was greater than 2.045, the diagnosis sensitivity, specificity and accuracy for invasive pituitary adenoma was 89.9%, 80.0% and 88.5%, respectively. When Cho/Cr ratio was greater than 1.900, the diagnosis sensitivity, specificity and accuracy for invasive pituitary adenoma was 86.1%, 65.0% and 83.6% respectively. **Conclusion:**  $^1\text{H}$ -MRS has certain reference value for the diagnosis of invasive pituitary adenoma.

**【Key words】** Pituitary adenoma; Magnetic resonance spectroscopy; Choline; Creatine; N-acetylaspartic acid

垂体腺瘤(pituitary adenoma, PA)约占颅内肿瘤的 10%~15%,占鞍区肿瘤的 33%~35%,在中枢神经系统中的发病率仅次于胶质瘤和脑膜瘤<sup>[1-4]</sup>。侵袭性 PA 由 Jefferson 于 1940 年首先提出<sup>[5]</sup>,是指肿瘤侵犯邻近正常组织结构(硬膜、骨质、脑、窦腔等)并引起相应组织结构的破坏,组织学上虽属于良性,但生物学上具有恶性特点,常需采用开颅切除术,甚至辅助性治疗(放疗、药物等)<sup>[6-8]</sup>。因此,术前对 PA 的性质进行准确评估,对患者手术方式的选择和预后非常重要。然而,在常规 MR 图像上侵袭性 PA 与非侵袭性 PA 的鉴别较困难。 $^1\text{H}$ -MRS 可以无创性定量研究人体内

部器官及组织代谢和病理生理改变,已广泛应用于中枢神经系统疾病的诊断,包括脑肿瘤、癫痫和多发性硬化等<sup>[9-10]</sup>,而其应用于 PA 的相关报道很少。 $^1\text{H}$ -MRS 能定量区分侵袭性和非侵袭性 PA 在代谢产物方面的差异,能为侵袭性和非侵袭性 PA 的鉴别诊断提供很好的参考,进而为 PA 治疗方案的制订提供依据<sup>[11]</sup>。基于以上理论,本研究回顾性分析 56 例 PA 患者的临床资料和 $^1\text{H}$ -MRS 数据,探讨 $^1\text{H}$ -MRS 对侵袭性 PA 的诊断价值。

## 材料与方法

### 1. 一般资料

2014—2016 年在我院行鞍区 $^1\text{H}$ -MRS 检查并经手术病理证实的侵袭性 PA 患者共 36 例,男 19 例,女

作者单位:400037 重庆,第三军医大学新桥医院放射科

作者简介:杨柳(1981—),女,重庆人,主治医师,主要从事 MRI 诊断工作。

通讯作者:龚明福, E-mail: hummer198625@163.com

基金项目:国家自然科学基金(81501521)

17例,年龄22~65岁,平均(45.1±11.3)岁。主要临床表现为头痛、视力下降、性欲下降和肢端肥大,9例女性患者出现停经、泌乳等症状;病程3个月~2年。另选择同期行<sup>1</sup>H-MRS检查并经手术病理证实的20例非侵袭性PA患者作为对照组,其中男10例,女10例,年龄22~69岁,平均(45.2±12.0)岁。

## 2. 检查方法

采用GE Signa HDx 3.0T MR成像仪。以T<sub>2</sub>WI作为波谱定位像,采用2D多体素点解析成像序列,扫描参数:TR 1000 ms,TE 144 ms,激励次数1,视野24 cm×24 cm,矩阵18×18,层厚10 mm,成像时间328 s。感兴趣区(region of interest, ROI)尽可能覆盖肿瘤实质、坏死区以及周围正常脑组织,避开骨骼、脂肪以及含气结构等。扫描野周边加用饱和带以避免其它组织的干扰,扫描前均进行匀场、抑水、保证基线平稳,匀场要求水共振峰的半高线宽<10 Hz,自动匀场水抑制效果>98%。

## 3. 图像处理及分析

采用GE ADW4.6工作站进行后处理,利用Functool软件进行磁共振波谱数据的分析,测量侵袭组和非侵袭组病变区的胆碱(Cho)、肌酸(Cr)、N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、肌醇(MI)、乳酸(lactate, Lac)和

脂质(liquid, Lip)的峰值(图1、2),计算Cho/Cr、NAA/Cr、MI/Cr、Lac-L/Cr及Cho/NAA的比值。

## 4. 统计学方法

使用SPSS 13.0软件进行统计学分析。对侵袭性PA组和非侵袭性PA组的Cho/Cr、NAA/Cr、MI/Cr、LL/Cr、Cho/NAA及Cho/Cr值的比较采用两样本t检验。绘制受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线,分析Cho/Cr和Cho/NAA诊断侵袭性PA的敏感度和特异度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结果

侵袭性PA组(图1)与非侵袭性PA组各代谢物间比值及统计分析结果见表1。侵袭性PA组的Cho/Cr和Cho/NAA值显著高于非侵袭性PA组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而两组间NAA/Cr、MI/Cr及LL/Cr值的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表1 两组中各代谢物比值及统计分析结果

组别	侵袭组	非侵袭组	t/t'值	P值
Cho/NAA	3.865±1.895	1.799±0.581	4.763/6.049	0.000
Cho/Cr	3.913±2.091	1.796±0.612	4.409/5.655	0.000
NAA/Cr	1.169±0.781	1.069±0.774	0.460/0.461	0.648
MI/Cr	1.466±1.319	1.340±1.010	0.369/0.398	0.713
LL/Cr	2.435±1.645	3.552±2.716	-1.922/-1.678	0.105

基于2组患者Cho/Cr和Cho/NAA值的差异有统计学意义,对2个比值进行ROC曲线分析(图3)。当Cho/NAA值大于2.045,诊断侵袭性PA的敏感度为89.9%,特异度为80.0%,符合率为88.5%。当Cho/Cr值大于1.9时,诊断侵袭性PA的敏感度为86.1%,特异度为65.0%,符合率为83.6%。

## 讨论

侵袭性PA是一种生物学行为介于良性和恶性肿瘤之间的垂体瘤。Jefferson于1940年首先提出侵袭性PA的概念,病理上在垂体周围组织(硬膜、颅底骨)内可见肿瘤细胞浸润。目前,对于侵袭性PA的发生、发展机制仍不清楚,它可能是一个多基因共同参与、多因素相互作用的极其复杂的生物学过程<sup>[12-14]</sup>。

尽管MRI术前诊断对侵袭性PA患者手术方式的选择和预后非常重要,然而,借助常规MRI研究PA特征、诊断侵袭性PA仍有一定难度<sup>[11]</sup>。<sup>1</sup>H-MRS是利用磁共振化学位移现象来测定组成物质分子成份的

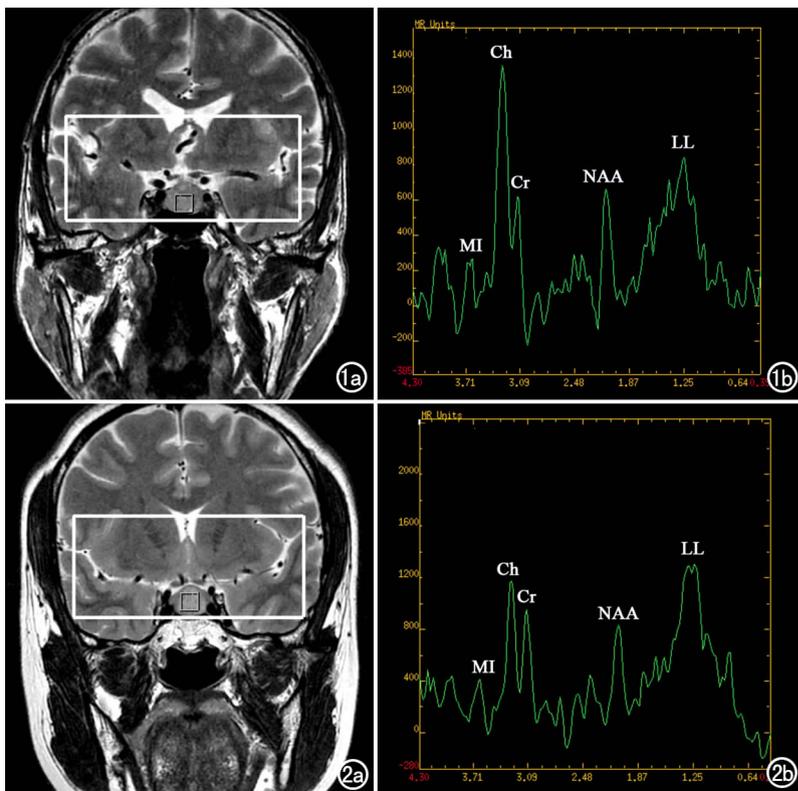


图1 侵袭性PA的<sup>1</sup>H-MRS图。a) 在T<sub>2</sub>WI上确定MRS的扫描范围; b) <sup>1</sup>H-MRS图像,清晰地显示MI、Cho、Cr、NAA和L-L的峰值。图2 非侵袭性PA的<sup>1</sup>H-MRS图。a) <sup>1</sup>H-MRS定位图,在T<sub>2</sub>WI上确定MRS的扫描范围; b) <sup>1</sup>H-MRS图像,清晰地显示MI、Cho、Cr、NAA和L-L的峰值。

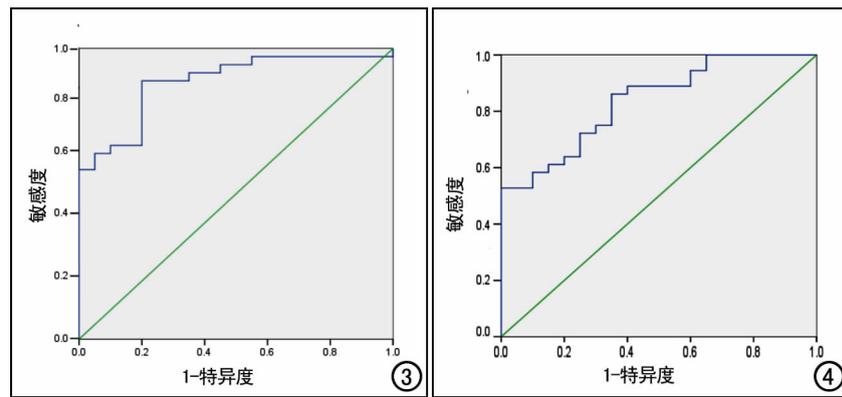


图3 Cho/NAA值诊断侵袭性PA的ROC曲线,曲线下面积为0.885。

图4 Cho/Cr值诊断侵袭性PA的ROC曲线,曲线下面积为0.836。

一种检测技术,可以无创性定量研究人体内部器官及组织代谢和病理生理改变,观察肿瘤的生化 and 代谢物的变化。与常规MRI检查不同,<sup>1</sup>H-MRS能定量检测侵袭性和非侵袭性PA中代谢物的具体含量,通过分析两者代谢物含量的差异来鉴别这2种病变,具有较高的临床应用价值<sup>[10,15]</sup>。在众多中枢神经系统代谢物中,正常情况下在<sup>1</sup>H-MRS中NAA的峰值最高,它是公认的神经元标志物,仅存在于神经元内,而不会出现于胶质细胞,是神经元密度和生存的标志。Cr是脑细胞能量依赖系统的标志,能量代谢的提示物,在低代谢状态下增加,在高代谢状态下减低,峰值一般较稳定,常作为内标准来比较其它代谢物。Cho是细胞膜合成的标志,用来度量细胞密度、细胞增生和细胞膜通量,是评价脑肿瘤的重要共振峰之一,快速的细胞分裂导致细胞膜转换和细胞增殖加快可使Cho峰升高;Cho在几乎所有的原发和继发性脑肿瘤中都升高,恶性程度高的肿瘤中,Cho/Cr比值显著增高;此外,Cho升高还是髓鞘磷脂崩溃的标志。MI代表细胞膜稳定性,是激素敏感性神经受体的代谢物,主要作用为调节渗透压、营养细胞、抗氧化作用及生成表面活性物质,且研究表明MI的含量水平和肿瘤的级别呈正相关。Lac是无氧代谢的标志物,正常情况下细胞代谢以有氧代谢为主,检测不到Lac峰或只检测到微量。当MRS图谱中出现明显的Lac峰时,说明细胞内有氧呼吸被抑制,糖酵解过程加强。Lac也可以积聚于无代谢的囊肿和坏死区内,因此脑肿瘤、脓肿及梗塞时会出现Lac峰。Lip在MRS图谱上的位置和Lac非常接近,是细胞坏死与髓鞘缺失的标志<sup>[9,16-17]</sup>。

<sup>1</sup>H-MRS在诊断肿瘤组织类型和病理分级等方面具有很高的价值<sup>[10,18]</sup>。研究表明,<sup>1</sup>H-MRS对黑色素瘤、胶质瘤和多形细胞瘤的诊断符合率均接近90%,对胶质瘤和转移瘤的诊断符合率也能达到78%<sup>[19]</sup>。<sup>1</sup>H-MRS对垂体腺瘤的诊断和分级也能提供

依据。闫进等<sup>[20]</sup>使用<sup>1</sup>H-MRS对一组卵泡刺激素阳性的垂体腺瘤患者进行诊断和预后评估,发现垂体腺瘤组织Cho/NAA值较丘脑外侧皮质明显增高,Cho/NAA值 $\geq 1.2595$ 可作为诊断卵泡刺激素阳性PA的参考指标,而Cho/NAA值 $\geq 2.235$ 可作为判断卵泡刺激素阳性腺瘤Knosp分级的参考指标,而Cho/Cr值 $\geq 2.2685$ 可作为判断卵泡刺激素免疫阳性腺瘤复发的参考指标。本研究中对56例PA的<sup>1</sup>H-MRS数据进行了回顾性分析,发现36例侵袭性PA及20例非侵袭性PA患者的Cho/NAA、Cho/Cr值均增高,且两个比值在侵袭组和非侵袭组之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。对两组PA的Cho/NAA、Cho/Cr值进行ROC曲线分析,结果显示Cho/NAA值的阈值为2.045,诊断敏感度为89.9%,特异度为80.0%,符合率为88.5%;Cho/Cr值的阈值为1.9,诊断敏感度为86.1%,特异度为65.0%,符合率为83.6%。本组研究结果提示,Cho/NAA值 $\geq 2.045$ 或Cho/Cr值 $\geq 1.9$ 均可作为诊断侵袭性PA的参考指标。这与胡佳等<sup>[21]</sup>的研究结果较为一致。他们对PA固定标本行Ki-67单克隆抗体染色,应用流式细胞仪对新鲜垂体瘤标本进行DNA倍体和细胞凋亡分析,结果显示侵袭性PA的增殖细胞和凋亡细胞的比值明显高于非侵袭性PA,故侵袭性PA的Cho峰显著高于非侵袭性PA。

综上所述,本研究采用<sup>1</sup>H-MRS对垂体腺瘤患者进行分析,能定量显示PA内部代谢产物的相关信息,有效鉴别侵袭性和非侵袭性垂体腺瘤,为侵袭性垂体腺瘤的诊断提供了一种有效的无创性检查手段,并可为患者治疗方案的制订提供参考。

#### 参考文献:

- [1] Aflorei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas[J]. J Neuro Oncol, 2014, 117(3): 379-394.
- [2] Gruppeta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta[J]. Pituitary, 2013, 16(4): 545-553.
- [3] 罗文军,郭伟,罗甜,等. 侵袭性垂体瘤的MRI诊断与影像学特征[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(11): 2724-2726.
- [4] 苏昌亮,李丽,陈小伟,等. 2016年WHO中枢神经系统肿瘤分类总结[J]. 放射学实践, 2016, 31(7): 570-579.
- [5] Jefferson G. Extrasellar extensions of pituitary adenomas: (section of neurology)[J]. Proc Royal Soc Med, 1940, 33(7): 433-458.
- [6] 蓝焱锋,卢烈静,梁碧玲,等. 侵袭性垂体腺瘤的MRI表现分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2015, 13(3): 19-23.
- [7] Li Z, Quan Z, Tian H, et al. Preoperative lanreotide treatment improves outcome in patients with acromegaly resulting from inva-

- sive pituitary macroadenoma[J]. J Intern Med Res, 2012, 40(2): 517-524.
- [8] Minniti G, Scaringi C, Poggi M, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for large and invasive non-functioning pituitary adenomas: long-term clinical outcomes and volumetric MRI assessment of tumor response[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 172(4): 433-441.
- [9] Oz G, Alger JR, Barker PB, et al. Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders[J]. Radiology, 2014, 270(3): 658-679.
- [10] Bulik M, Jancalek R, Vanicek J, et al. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2013, 115(2): 146-153.
- [11] Isobe T, Yamamoto T, Akutsu H, et al. Preliminary study for differential diagnosis of intracranial tumors using in vivo quantitative proton MR spectroscopy with correction for T<sub>2</sub> relaxation time[J]. Radiography, 2015, 21(1): 42-46.
- [12] Hinojosa AQ. Video atlas of neurosurgery: contemporary tumor and skull base surgery invasive pituitary adenomas[M]. Baltimore, Elsevier, 2016: 29-35.
- [13] Bing X, Kong YG, Yong Y, et al. Study on the expression levels of CXCR4, CXCL12, CD44, and CD147 and their potential correlation with invasive behaviors of pituitary adenomas[J]. Biomed Environ Sci, 2013, 26(7): 592-598.
- [14] Xie W, Liu C, Wu D, et al. Phosphorylation of kinase insert domain receptor by cyclin-dependent kinase 5 at serine 229 is associated with invasive behavior and poor prognosis in prolactin pituitary adenomas[J]. Oncotarget, 2016, 7(32): 50883-80894.
- [15] Kaminogo M, Ishimaru H, Morikawa M, et al. Proton MR spectroscopy and diffusion-weighted MR imaging for the diagnosis of intracranial tuberculomas: report of two cases[J]. Neurol Res, 2002, 24(6): 537-543.
- [16] Gupta RK, Jobanputra KJ, Yadav A. MR spectroscopy in brain infections[J]. Neuro Imaging Clin North Am, 2013, 23(3): 475-498.
- [17] Davitz MS, Wu WE, Soher BJ, et al. Quantifying global-brain metabolite level changes with whole-head proton MR spectroscopy at 3T[J]. Magn Reson Imaging, 2017, 35(1): 15-19.
- [18] Narayana A, Chang J, Thakur S, et al. Use of MR spectroscopy and functional imaging in the treatment planning of gliomas[J]. Brit J Radiol, 2007, 80(953): 347-354.
- [19] Vieira JO, Cukiert A, Liberman B. Evaluation of magnetic resonance imaging criteria for cavernous sinus invasion in patients with pituitary adenomas: logistic regression analysis and correlation with surgical findings[J]. Surg Neurol, 2006, 65(2): 130-135.
- [20] 闫进, 李松, 杨辉. <sup>1</sup>H-MRS 对卵泡刺激素免疫阳性垂体腺瘤的诊断和预后评估的价值[J]. 中国临床神经外科杂志, 2015, 20(10): 588-590.
- [21] 胡佳, 潘继明, 刘建辉, 等. 垂体腺瘤增殖和凋亡指标与肿瘤侵袭性相关[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(4): 291-294.

(收稿日期: 2016-10-25 修回日期: 2017-01-15)

## 本刊网站及远程稿件处理系统投入使用

本刊网站与远程稿件处理系统已开发测试完毕,已于2008年3月1号正式开通投入使用。

作者进行网上投稿及查稿具体步骤如下:请登录同济医院医学期刊网站(<http://www.fsxsj.net>)点击“放射学实践”进入本刊网站首页→点击“作者投稿”→按提示注册(请务必按系统提示正确填写个人信息,同时记住用户名和密码,以便查询稿件处理进度)→用新注册的用户名和密码登录→点击“作者投稿”进入稿件管理页面→点击“我要投稿”→浏览文件→上传文件(浏览文件后请点击后面的“上传”按钮,只有系统提示“稿件上传成功”方可进行下一步录入操作,文章须以WORD格式上传,图表粘贴在文章中)→录入稿件标题、关键词等→最后点击“确定”即可完成投稿。投稿后请速寄审稿费(100元/篇)以使稿件迅速进入审稿处理。

作者自投稿之日起可不定期登录本刊网站查看稿件处理进度,不必打电话或发邮件查询,具体步骤如下:用注册过的用户名和密码登录→点击“作者查稿”进入稿件管理页面→点击左侧导航栏“我的稿件库”→“稿件状态”显示稿件处理进度→点击“查看”→选择“当前信息”或“全部信息”查看稿件处理过程中的具体信息。稿件退修和催审稿费(版面费)的信息作者亦可在注册时填写的邮箱中看到,作者在邮箱看到相关信息后须进入本系统进行相应处理。

作者如从邮箱和邮局投稿(或网上投稿成功后又从邮箱或邮局再次投稿),本刊须花费大量精力将稿件录入系统中,部分稿件重复多次处理,这给我们的稿件统计及处理工作带来巨大困难。本刊作者需登录本刊网站投稿,如果通过邮箱或邮局投稿,本刊会通知您通过网上投稿。

由于准备时间仓促及经验不足,网站及远程稿件处理系统必然会有一些缺点和不足之处,希望各位影像同仁不吝赐教,多提宝贵意见,予以指正。

如果您在投稿中遇到什么问题,或者对本系统及网站有好的意见和建议,请及时联系我们。

联系人:石鹤 明桥 联系电话:027-83662875