

• 中枢神经影像学 •

DTI 相关参数对脑胶质瘤的诊断价值及与 VEGF、MMP-9、uPA 表达的相关性

王佳, 封华, 梁奕, 李贞, 范文辉, 杜柏林, 徐海波

【摘要】 目的:探讨 DTI 相关参数对脑胶质瘤的诊断价值及与血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、尿激酶型纤溶酶原激活剂(uPA)表达的相关性。**方法:**将 55 例术后病理证实为脑胶质瘤的患者分为高、低级别两组,并对 DTI 各参数值进行组间和组内比较。检测脑胶质瘤的 MMP-9、VEGF 及 uPA 表达情况,将三者与 DTI 各参数值进行相关性分析。**结果:**不同级别脑胶质瘤实质区与对侧正常脑实质区的 ADC 值、FA 值差异均有统计学意义(P 值均 <0.01)。高、低级别脑胶质瘤实质区的 FA 及相对 FA(rFA)值差异均有统计学意义(P 值均 <0.01),ADC 值、相对 ADC(rADC)值差异均无统计学意义(P 值均 >0.05);高、低级别脑胶质瘤实质区的 VEGF、MMP-9 表达差异均有统计学意义(P 值均 <0.01),而 uPA 表达差异无统计学意义($P>0.05$)。高、低级别脑胶质瘤的 FA、rFA 值与 VEGF、MMP-9 表达存在相关性(P 值均 <0.01),而 ADC、rADC 值与 VEGF、MMP-9、uPA 的表达均不存在相关性(P 值均 >0.05)。**结论:**VEGF、MMP-9 在脑胶质瘤的发生发展中具有重要促进作用,FA 及 rFA 值可为术前脑胶质瘤的分级诊断提供重要参考,间接反映 VEGF、MMP-9 的表达,可为临床术前方案的制定、预后评估提供影像学依据。

【关键词】 胶质瘤; 扩散张量成像; 磁共振成像; 病理学

【中图分类号】 R739.41; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)09-0932-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.09.008

Correlation of DTI parameters in the value of diagnosis and the expression of MMP-9, VEGF & uPA in brain glioma WANG Jia, FENG Hua, LIANG Yi, et al. Department of Radiology, General hospital of the Yangtze River Shipping, Wuhan 430010, China

【Abstract】 Objective: To study the relationship of DTI parameters in the value of diagnosis in brain glioma as well as the VEGF, MMP-9 and uPA expression. **Methods:** Fifty-five patients with surgery and pathology confirmed brain glioma were divided into high grade and low grade groups. The DTI parameter values in the tumor parenchyma between the two groups and within the same group were compared. The expression of MMP-9, VEGF and uPA of glioma were studied, their correlation with DTI parameters were analyzed. **Results:** The FA and ADC values in tumor parenchyma of different grade gliomas and the contra-lateral normal cerebral parenchyma showed significant difference ($P<0.01$). The FA and rFA values between high grade and low grade glioma also showed significant statistical difference ($P<0.01$), yet no statistical difference was showed in ADC and rADC values ($P>0.05$). Significant statistic difference was shown in VEGF, MMP-9 expression of tumor parenchyma in high and low grade glioma ($P<0.01$), no statistic difference could be assessed in uPA expression ($P>0.05$). Correlation can be assessed in the FA, rFA values and VEGF, MMP-9 expression ($P<0.01$), yet the ADC, rADC values showed no correlation with VEGF, MMP-9, uPA expression ($P>0.05$). **Conclusion:** The VEGF and MMP-9 expression played an important role in studying the development of brain glioma. FA and rFA values provided an important reference for the grading of brain glioma before surgery, which could indirectly reflect the expression of VEGF and MMP-9. This study provided an imaging guidance and evidence for formulating preoperative clinical planning, post-operative treatment and prognosis evaluation.

【Key word】 Glioma; Diffusion tensor imaging; Magnetic resonance imaging; Pathology

神经胶质瘤是最常见的中枢神经系统肿瘤,约占颅内肿瘤的一半。扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)可通过测定脑组织水分子的扩散情况来评估神经纤维束的完整性,也可评估胶质瘤分级和瘤

周水肿浸润情况,补充了常规 MRI 的不足。相关研究表明血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein, MMP-9)和尿激酶型纤溶酶原激活剂(urokinase plasminogen activator, uPA)与肿瘤的局部浸润有关^[1-2]。本研究通过比较不同级别胶质瘤的 DTI 相关参数值及 VEGF、MMP-9 及 uPA 的表达情况,探讨它们之间的相关性,旨在为鉴别胶质瘤的良恶性及其临床治疗提供影像学依据。

作者单位: 430010 武汉,长江航运总医院·武汉脑科医院影像科(王佳、封华、梁奕、李贞、范文辉、杜柏林); 430071 武汉,武汉大学中南医院放射科(徐海波)

作者简介: 王佳(1981—),男,武汉人,硕士,主治医师,主要从事中枢神经系统影像诊断工作。

基金项目: 武汉市卫生计生委科研项目(WX14C24);长江航运管理局科技项目(201410010)

材料与方法

1. 病例资料

搜集本院 2013—2016 年的脑胶质瘤患者 55 例, 55 例术前未进行过放化疗, 两周内均经手术病理证实。55 例患者的主要临床症状包括头晕、头痛、呕吐、癫痫发作及偏身感觉障碍等。本研究获得医院伦理委员会批准, 检查前所有患者均告知检查详情并签署知情同意书。

2. 检查方法

MRI 检查采用 GE Signa HDxt 1.5T MR 及配套专用的 8 通道相控阵联合头颈线圈。常规 MR 平扫序列包括轴面 SE-T₁WI (TR 1400 ms, TE 14 ms)、FSE-T₂WI (TR 3600 ms, TE 102 ms) 及 T₂ FLAIR (TR 8500 ms, TE 145 ms, TI 2100 ms)。DTI 采用自旋平面回波脉冲序列(SE-EPI), 扫描参数: TR 8000 ms, TE 98.3 ms, 激励次数 1, b 值取 0 和 1000 s/mm², 扩散敏感梯度场施加在 25 个方向上。

3. VEGF、MMP-9 及 uPA 表达判定

按照 Tanaka 定量记分法^[3], 随机选择 5 个高倍镜视野(×400)在每张切片阳性细胞表达较高的区域, 并且连续计数多于 1000 个染色细胞。依据评定的显色强度与阳性细胞百分率的乘积分为 4 个等级, 即 0~1 分为阴性(—), 2~4 分为低度表达(+), 5~8 分为中度表达(++), 9 分以上为高度表达(++)。由 2 位资历较高的病理医师评定最终结果。

4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 *t* 检验进行两组间的比较, 多个样本的比较采用秩和检验, 采用 Spearman 法进行 DTI 各参数值与免疫指标的相关性分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

脑胶质瘤的分级按照 WHO CNS 2016 病理分级标准^[4], 55 例患者中低级别胶质瘤 26 例(I~II 级), 高级别胶质瘤 29 例(III~IV 级), 其中 I 级 6 例(毛细细胞星形细胞瘤 3 例, 节细胞胶质瘤 2 例, 室管膜下巨细胞星形细胞瘤 1 例), II 级 20 例(弥漫性星形细胞瘤 12 例, 少突胶质细胞瘤 3 例, 少突星形细胞瘤 3 例, 多

形性黄色星形细胞瘤 2 例), III 级 18 例(间变性星形细胞瘤 13 例, 间变性少突胶质细胞瘤 3 例, 间变性少突星形细胞瘤 1 例, 间变性多形性黄色星形细胞瘤 1 例), IV 级 11 例(均为胶质母细胞瘤)。脑胶质瘤实质区与对侧正常脑实质区的表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值、各向异性分数(fractional anisotropy, FA)值差异均有统计学意义(*P* < 0.01, 表 1, 图 1, 2); 高、低级别脑胶质瘤实质区的 ADC 值、相对 ADC(rADC)值差异均无统计学意义(*P* 值均 > 0.05), 而 FA 值、相对 FA(rFA)值差异均有统计学意义(*P* 值均 < 0.01, 表 2)。

表 1 胶质瘤实质区与对侧正常脑组织的 ADC、FA 值比较

参数	胶质瘤实质区	对侧正常脑实质区	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
ADC(×10 ⁻⁹ mm ² /s)	1.465±0.327	0.776±0.075	15.690	0.000
FA	0.114±0.706	0.459±0.110	-17.786	0.000

高、低级别脑胶质瘤实质区的 VEGF、MMP-9 表达差异均有统计学意义(*P* 值均 < 0.01), 而 uPA 表达差异无统计学意义(*P* > 0.05, 表 3)。高、低级别脑胶质瘤中 FA、rFA 值与 VEGF、MMP-9 表达存在相关性(*P* 值均 < 0.01), 而 ADC、rADC 值与 VEGF、MMP-9、uPA 表达均不存在相关性(*P* 值均 > 0.05) (表 4)。

表 3 病理分级与 VEGF、MMP-9、uPA 表达的相关性分析 (例)

指标	低级别组	高级别组	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
VEGF 表达程度			5.786	0.000
—/+	17	0		
++	9	12		
+++	0	17		
MMP-9 表达程度			5.301	0.000
—/+	21	4		
++	5	9		
+++	0	16		
uPA 表达程度			0.364	0.716
—/+	20	22		
++	6	3		
+++	0	4		

表 4 DTI 相关参数与 VEGF、MMP-9、uPA 表达的相关性分析结果

参数	VEGF		MMP-9		uPA	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ADC	0.117	0.397	0.106	0.442	-0.036	0.793
rADC	0.153	0.265	0.161	0.242	-0.045	0.743
FA	-0.558	0.000	-0.484	0.000	0.089	0.518
rFA	-0.602	0.000	-0.531	0.000	0.127	0.355

讨 论

1. MMP-9、VEGF、uPA 表达与不同级别脑胶质

表 2 高、低级别胶质瘤的参数值比较及相关性分析

参数	高级别组	低级别组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i>	<i>P</i> 值
ADC(×10 ⁻⁹ mm ² /s)	1.495±0.300	1.431±0.358	-0.728	0.470	0.120	0.381
rADC	1.998±0.434	1.773±0.456	-1.869	0.067	0.241	0.076
FA	0.077±0.016	0.156±0.084	4.718	0.000	-0.734	0.000
rFA	0.151±0.059	0.349±0.149	6.343	0.000	-0.771	0.000

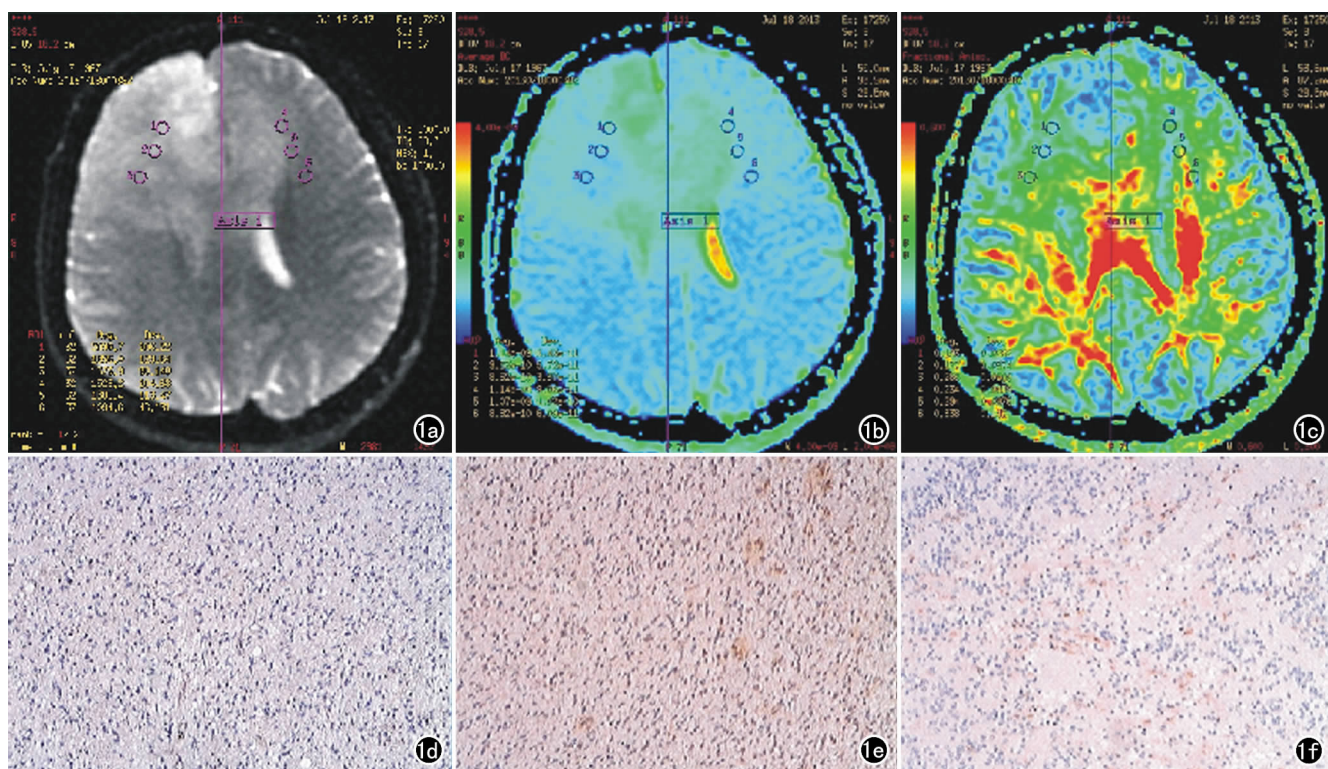


图1 右额叶少突-星形细胞瘤 WHO II 级患者,女,46 岁。a) 右额叶病变区与对侧 ROI 定位图; b) ADC 图示肿瘤实质区 ADC 值较对侧正常脑组织升高不明显; c) FA 图示肿瘤实质区 FA 值较对侧减低; d) 肿瘤细胞散在呈棕黄染色,VEGF 阳性表达率(+); e) 肿瘤细胞散在呈棕黄染色,MMP-9 阳性表达率(+); f) 肿瘤细胞呈棕黄染色,uPA 阳性表达率(++)。

瘤的相关性分析

脑胶质瘤是最常见的颅内原发性肿瘤,约占颅内肿瘤的 40%,且呈逐年上升的趋势。胶质瘤的典型生长特征是具有侵袭性,其生长依赖肿瘤新生血管的形成,VEGF 是一类能促进血管生成的细胞因子,直接参与诱导肿瘤的血管生成。MMP-9 可由一些肿瘤细胞合成分泌,在胶质瘤浸润边缘的肿瘤细胞、血管内皮细胞及血管基底膜中均有表达^[5]。本研究结果显示在脑胶质瘤组织中 VEGF、MMP-9 蛋白高表达,表达水平与胶质瘤级别具有显著相关性,此结论与相关文献报道一致^[6-7]。相关研究发现 MMP 降解血管基底膜和血管内皮细胞增殖是胶质瘤浸润发生的必要条件^[8],肿瘤组织中 MMP-9 和 VEGF 高表达与其恶性进展有关,它们可能在胶质瘤发生、发展中起协同作用。本研究显示 uPA 的表达在高、低级别胶质瘤中差异无统计学意义($P>0.05$),但周长胜等^[9]的研究显示 uPA 表达与胶质瘤级别呈正相关,与本研究结果不符。

2. DTI 在鉴别不同级别脑胶质瘤中的价值

DTI 从量和方向上反映脑组织水分子的扩散特征,利用多种参数和数据处理、评价脑白质的各向异性^[10]。ADC 值主要反映细胞外间隙的大小,而 FA 值主要反映白质纤维束的完整性。本研究结果显示脑胶质瘤实质区的 ADC 值、FA 值与对侧正常区差异均有统计学意义($P<0.01$);高、低级别胶质瘤之间的 FA

值、rFA 值差异均有统计学意义($P<0.01$),与相关文献报道基本一致^[11]。胶质瘤实质在 FA 图上主要表现为低信号,目前肿瘤 FA 值下降的机制尚未完全明确,但有研究认为与肿瘤细胞微结构破坏、神经纤维髓鞘结构丢失、组织内神经轴突丧失了排列顺序和方向性有关^[12];因在某一特定的方向限制水分子运动的细胞膜和髓磷脂鞘减少,从而导致病变组织水分子扩散的各向异性能力降低。

3. 脑胶质瘤 MMP-9、VEGF 表达与 DTI 各参数的相关性分析

本研究结果显示 VEGF、MMP-9 的表达水平与不同级别胶质瘤的 FA、rFA 值之间呈显著负相关($P<0.05$),随着 VEGF、MMP-9 表达水平的增高,肿瘤实质 FA、rFA 值减小。脑肿瘤侵犯周围脑组织及发生水肿时可使局部脑组织及神经纤维束的水分子扩散能力及各向异性发生变化,因此用 FA 值来评估胶质瘤及周围脑组织具有一定的理论依据^[13]。VEGF、MMP-9 通过调控肿瘤血管的生成来影响其分化、发展、侵袭及复发等生物学行为,与胶质瘤的恶性程度、肿瘤血管生成及周围水肿带密切相关^[14]。脑胶质瘤 VEGF、MMP-9 的表达与 FA、rFA 值相关的病理生理学基础是其能促进肿瘤血管的生成。肿瘤实质 FA、rFA 值能在一定程度上反映 VEGF、MMP-9 的表达,也证明 FA、rFA 值可用于术前判断脑胶质瘤的侵袭

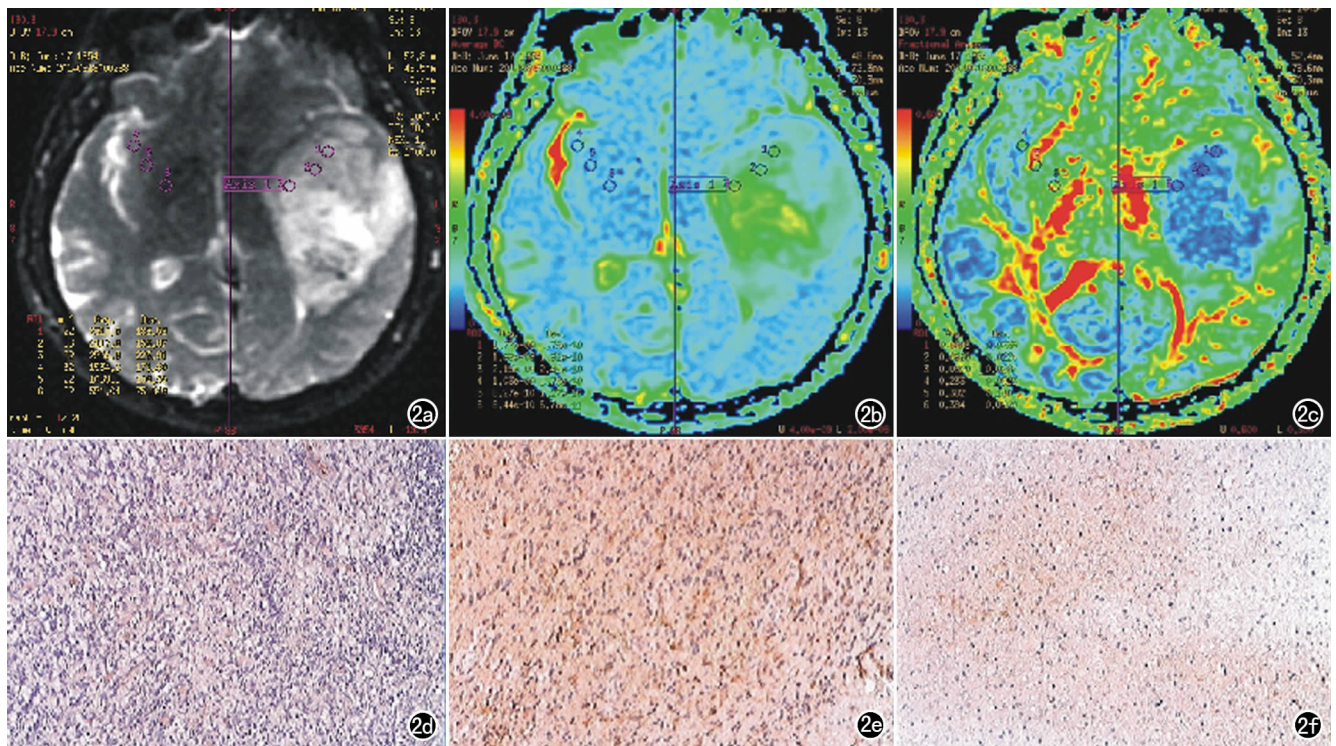


图2 左颞叶胶质母细胞瘤 WHO IV级患者,男,60岁。a) 左颞叶病变区与对侧 ROI 定位图; b) ADC 图示肿瘤实质区 ADC 值较对侧正常脑组织升高; c) FA 图示肿瘤实质区 FA 值较对侧显著减低; d) 肿瘤细胞密集,呈棕褐染色,VEGF 阳性表达率(++); e) 肿瘤细胞密集,呈棕黄褐染色,MMP-9 阳性表达率(++); f) 肿瘤细胞散在呈棕黄染色,uPA 阳性表达率(+).

程度。

综上所述,本研究结果提示 FA、rFA 值在鉴别胶质瘤的良恶性、评价肿瘤侵袭性方面具有重要价值,可作为胶质瘤病理分级的指标之一。高、低级别脑胶质瘤中 FA、rFA 值与 VEGF、MMP-9 表达呈明显负相关,可提示前者间接反映了后者的表达,可为肿瘤治疗和预后评估提供更为客观、准确的影像学依据和方法。本研究样本量较少,未将脑胶质瘤按 I ~ IV 级细分为四组,在 ROI 选择上也存在一定的误差,需增加样本量进一步研究论证,对各指标临界值及肿瘤水肿区的分析还需进一步探讨。

参考文献:

- [1] Rabi ZA, Todorovic-Rakovic N, Vujasinovic T, et al. Markers of progression and invasion in short term follow up of untreated breast cancer patients[J]. Cancer Biomark, 2015, 15(6): 745-754.
- [2] Ma YS, Hsiao YP, Lin JH, et al. Crude extract of Rheum palmatum L inhibits migration and invasion of LS1034 human colon cancer cells acts through the inhibition of matrix metalloproteinase-2/-9 by MAPK signaling[J]. Environ Toxicol, 2015, 30(7): 852-863.
- [3] Tanaka K, Lwamoto S, Gon G, et al. Expression of survivin and its relationship to loss of apoptosis in breast carcinomas[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(1): 127-134.
- [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] Chakravarti A, Delaney MA, Noll E, et al. Prognostic and pathologic significance of quantitative protein expression profiling in

human gliomas[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(8): 2387-2395.

- [6] 韩彤, 张云亭, 刘力, 等. 星形细胞肿瘤磁敏感加权成像和灌注成像测量指标与肿瘤内微血管密度和血管内皮细胞生长因子的相关性研究[J]. 中华放射学杂志, 2013, 47(12): 1086-1091.
- [7] Ma CY, Li Y, Zhang XF, et al. Levels of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 proteins in patients with glioma[J]. J Int Med Res, 2014, 42(1): 198-204.
- [8] 李永明, 李海洋, 李玉. 基质金属蛋白酶-9 和血管内皮生长因子在人脑胶质瘤中的表达及意义[J]. 中华实验外科杂志, 2013, 30(11): 2420-2421.
- [9] 周长胜, 丁鹏, 王崇谦, 等. TGF- β 1、Ki67、uPA 在胶质瘤中的表达及意义[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2013, 42(4): 432-437.
- [10] Alexiou GA, Zikou A, Tsiouris S, et al. Correlation of diffusion tensor, dynamic susceptibility contrast MRI and ^{99m}Tc -Tetrofosmin brain SPECT with tumour grade and Ki-67 immunohistochemistry in glioma[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2014, 11(6): 41-45.
- [11] 江晶晶, 谈晓飞, 张顺, 等. 磁共振灌注加权成像与扩散张量成像在脑胶质瘤分级诊断中的应用[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(7): 1585-1587.
- [12] Inano R, Oishi N, Kunieda T, et al. Voxel-based clustered imaging by multiparameter diffusion tensor images for glioma grading[J]. Neuroimage Clin, 2014, 7(5): 396-407.
- [13] Server A, Graff BA, Josefsen R, et al. Analysis of diffusion tensor imaging metrics for gliomas grading at 3T[J]. Eur J Radiol, 2014, 83(3): 156-165.
- [14] 胡慧敏, 刘彦伟, 江涛. 恶性增殖和浸润性生长相关分子变化在胶质瘤不同病理学分型中的差异[J]. 中华神经外科杂志, 2016, 32(6): 619-624.

(收稿日期: 2016-12-10 修回日期: 2017-06-01)