

• 中枢神经影像学 •

3D-ASL 和 APT 成像鉴别高级别脑胶质瘤与脑转移瘤的临床应用

李双红, 陈玲, 张金环, 朱里, 铁超恩, 李涛

【摘要】 目的:分析动脉自旋标记(3D-ASL)和酰胺质子转移(APT)成像技术在鉴别高级别脑胶质瘤(HGG)与脑转移瘤(MT)中的临床应用价值。**方法:**对经手术病理证实或经临床病史诊断的 35 例患者(HGG 17 例, MT 18 例)行头颅常规序列及 3D-ASL 和 APT 序列 MRI 检查, 测量病灶内实质强化区和瘤旁区及其对侧镜像区的各项定量参数值(CBF、APT), 并计算 rCBF 和 rAPT。运用独立样本 t 检验或曼-惠特尼 U 检验对 2 组间各项定量参数值的差异进行比较, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 rCBF、rAPT 及两者联合的鉴别诊断效能。**结果:**在肿瘤实质强化区, 与 MT 组相比, HGG 组的 rCBF 值(2.07 vs. 1.56, $P>0.05$)和 rAPT 值(5.05 vs. 2.82, $P<0.05$)更高;在瘤旁区, HGG 组较 MT 组具有更高的 rCBF 值(1.14 vs. 0.67, $P<0.05$)和 rAPT 值(3.47 vs. 2.04, $P<0.05$)。联合肿瘤瘤旁区的 rCBF 和 rAPT 预测高级别胶质瘤时的 AUC 最大, 为 0.87, 相应的敏感度为 0.82、特异度为 0.83。**结论:**3D-ASL 和 APT 成像所获取的定量参数值有利于 HGG 与 MT 的鉴别诊断, 两者联合尤其是在瘤旁区能显著提高鉴别诊断效能。

【关键词】 脑肿瘤; 胶质瘤; 转移瘤; 酰胺质子转移成像; 动脉自旋标记成像

【中图分类号】 R445.2; R739.41 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2023)08-0959-05

DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.08.001

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Clinical application of 3D-ASL and APT imaging in differential diagnosis of high-grade gliomas and brain metastases LI Shuang-hong, CHEN Ling, ZHANG Jin-huan, et al. Department of Medical Imaging, Liuzhou Workers' Hospital, Guangxi 545007, China

【Abstract】 Objective: To investigate the value of quantitative parameters obtained from three dimensional arterial spin labeling (3D-ASL) and amide proton transfer (APT) techniques in the differential diagnosis of high-grade glioma (HGG) and brain metastases (MT). **Methods:** A total of 35 patients (17 with HGGs and 18 with MTs) were confirmed by surgical pathology or clinical history underwent MRI scan with conventional sequences, 3D-ASL and APT sequences, and the values of each quantitative parameter (CBF and APT) were measured in the parenchymal enhancement area, paraneoplastic area, and contralateral mirror area. The rCBF and rAPT were calculated. rCBF and rAPT were compared using independent samples t -test or Mann-Whitney U -test, and the diagnostic efficacy of rCBF, rAPT and their combination was analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** In the parenchyma enhancement area, compared with those of MT group, HGG group showed higher values of rCBF (2.07 vs. 1.56, $P>0.05$) and rAPT (5.05 vs. 2.82, $P<0.05$). At the paraneoplastic area, HGG group showed higher rCBF (1.14 vs. 0.67, $P<0.05$) and higher rAPT (3.47 vs. 2.04, $P<0.05$) than MT. For the combined application of rCBF and rAPT at the paraneoplastic area for HGG diagnosis, the AUC was the largest at 0.87, with sensitivity of 0.82 and specificity of 0.83. **Conclusion:** Quantitative parameter values obtained by 3D-ASL and APT imaging are favorable for discriminating HGG from MT, and the combination of both especially in paraneoplastic area can help to improve the accuracy of differential diagnosis.

【Key words】 Brain neoplasms; Glioma; Metastases; Amide proton transfer imaging; Arterial spin labeling imaging

作者单位: 545007 广西柳州, 柳州市工人医院医学影像科

作者简介: 李双红(1995—), 女, 广西柳州人, 硕士研究生, 主要从事影像医学与核医学。

通讯作者: 李涛, E-mail: li966511@163.com

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20210919); 柳州市科技计划项目(2021CBC0128)

脑高级别胶质瘤(high-grade gliomas, HGG)的发病率为 5.8/10 万,其 5 年病死率在全身肿瘤中仅次于胰腺癌和肺癌^[1]。而恶性肿瘤患者中脑转移瘤(metastatic tumors, MT)的发生率为 9%~40%^[2],多继发于肺癌、乳腺癌和直肠癌等,其中单发者约占所有转移瘤的 50%^[3]。这两种类型的脑肿瘤在常规 MRI 序列上通常具有相似的影像学表现(均表现为肿块样病变呈不均匀强化,周围常伴广泛水肿),导致临床上约 40%以上的病例术前定性诊断错误^[4]。因此,目前临床上采用常规影像学方法来区分这两类肿瘤仍具有挑战性。随着功能和分子影像学的发展,已有不少研究者对 MR 波谱成像、DWI、灌注加权成像和酰胺质子转移成像等 MRI 新技术在区分这两类肿瘤中的应用价值进行了探讨^[3-7]。其中,三维动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)成像是一种利用水分子作为内在示踪剂的灌注成像技术,可用于评价肿瘤的脑血流量和微血管增殖情况;酰胺质子转移(amide proton transfer, APT)成像是一种基于化学交换饱和转移的新型分子 MRI 技术,能反映脑肿瘤细胞增殖过程中蛋白质合成和过表达的情况。近年来,已有国内外学者采用 3D-ASL 或 APT 技术鉴别高级别胶质瘤、淋巴瘤和转移瘤等^[4-7],但是目前联合两种技术进行诊断的文献报道很少。本研究通过比较 3D-ASL 与 APT 技术在鉴别 HGG 及 MT 中的诊断价值,旨在进一步提高对脑肿瘤的影像诊断水平。

材料与方法

1. 一般资料

回顾性将 2021 年 6 月—2022 年 10 月在柳州市工人医院经手术病理证实或经临床确诊为脑高级别胶质瘤或脑转移瘤的 35 例患者纳入本研究,其中, HGG 17 例(胶质母细胞瘤 13 例、间变性星形细胞瘤 4 例), MT 18 例(原发肿瘤分别为肺癌 14 例、乳腺癌 2 例、肝癌和肾癌各 1 例)。患者年龄 7~76 岁,中位年龄 57 岁。

纳入标准:①术前诊断为颅脑肿瘤,且经术后病理或临床病史证实;②术前能配合完成常规序列、APT 和 3D-ASL MRI 检查,且扫描图像清晰;③行 MRI 检查前无颅脑活检或手术史。

排除标准:①存在 MRI 扫描禁忌证,不能配合完成各序列 MRI 检查;②图像有严重运动伪影,质量不合格;③MRI 显示有脑梗死、脑损伤或 MRA 显示有血管闭塞或狭窄者。

2. MRI 检查方法

使用 Philips Ingenia 3.0T 磁共振扫描仪和 32 通道头颅线圈。各序列扫描参数如下。常规 T₁WI:TR 2000 ms, TE 20 ms,层厚 5 mm,视野 230 mm ×

187 mm,矩阵 356×195;常规 T₂WI:TR 4000 ms, TE 122 ms,层厚 5 mm,视野 230 mm × 187 mm,矩阵 356×195;FLAIR 序列:TR 10000 ms, TE 125 ms,层厚 5 mm,视野 230 mm × 182 mm,矩阵 308×168;APT 序列:TR 5964 ms, TE 8.3 ms,视野 230 mm × 180 mm,矩阵 128×100;3D-ASL 成像:TR 4173 ms, TE 10 ms,视野 240 mm × 240 mm;对比增强 T₁WI:TR 266 ms, TE 4.6 ms,层厚 5 mm,视野 230 mm × 181 mm,矩阵 328×227。

3. 图像分析和测量

将所有扫描序列获得的图像导入专用后处理软件 IntelliSpacePortal10.1,由 2 位具有丰富诊断经验的影像科医师独立进行图像分析和数据测量。选取肿瘤所在的 3 个层面手动勾画 ROI,面积约为 50 mm²,取 3 个层面测量值的平均值作为最终测量结果。将 ROI 分别放置于肿瘤实质强化区(tumor parenchymal enhancement area, TPEA)及其对侧镜像正常脑白质区(contralateral mirror area of TPEA, CMA_{TPEA})、瘤旁区(peritumoral region, PTR;定义为水肿区,若无水肿则为实质区外周<1 cm 的区域为瘤旁区)及其对侧镜像正常脑白质区,测量各 ROI 的脑血流量(CBF),并计算肿瘤强化区和瘤旁区的相对血流量(rCBF)^[5]:

$$rCBF_{\text{肿瘤}} = TPEA-CBF / CMA_{TPEA} - CBF \quad (1)$$

$$rCBF_{\text{PTR}} = PTR-CBF / CMA_{PTR} - CBF \quad (2)$$

以同样的方法获得肿瘤强化区及瘤旁区的相对 APT 值(rAPT)。ROI 放置原则:参考 T₂WI 和对比增强 T₁WI 图像,避开脑室、脑沟、以及肿瘤内囊变和液化坏死区域。

4. 统计学方法

使用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计学分析。对于符合正态分布的计量资料采用均数±标准差表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;对于不符合正态分布的计量资料采用用中位数(P25, P75)表示,组间比较采用曼-惠特尼 *U* 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线对各项参数及联合模型的诊断效能进行分析,获得鉴别两种肿瘤的最佳阈值,并计算相应的敏感度和特异度。以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 主要影像特征

HGG 和 MT 的瘤内实性部分在 ASL 灌注成像上均表现为以高灌注为主,囊变、坏死区则表现为低灌注;HGG 和 MT 的瘤内实性部分在 APT 图像上以高信号或稍高信号(红色或黄色)为主,囊变、坏死区则表现为红色高信号(图 1~2)。

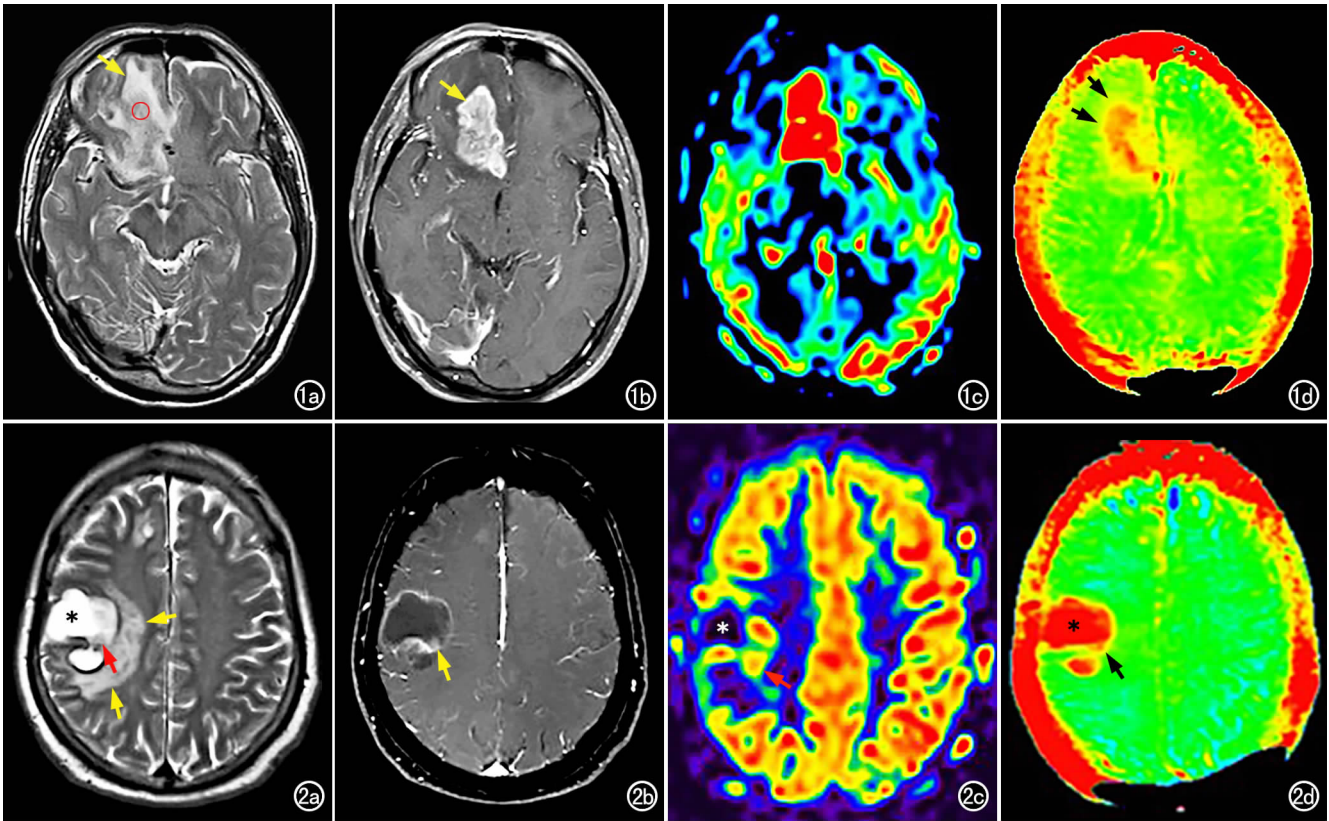


图 1 男,68 岁,右侧额叶胶质母细胞瘤(WHO IV 级)。a)T₂WI 示病灶呈稍高信号(红圈),周围水肿呈高信号(黄箭);b)增强扫描示病灶呈明显不均匀强化(黄箭);c)ASL 伪彩图像,显示病灶呈高灌注(红色),周围水肿无明显灌注增高;d)APT 伪彩图像,显示病灶呈高信号(红色),周围水肿呈稍高信号(黄色)、边界不清(黑箭)。

图 2 女,60 岁,乳腺癌右侧额叶脑转移瘤。A)T₂WI 示病灶囊性成分呈显著高信号(星号),实性成分呈稍高信号(红箭),周围水肿呈高信号(黄箭);b)增强扫描示肿瘤内囊性成分无强化,实性成分有明显强化(黄箭);c)ASL 伪彩图示囊性成分呈低灌注(星号),实性成分呈高灌注(红箭),周围水肿无明显灌注升高;d)APT 伪彩图示囊性成分呈红色高信号(星号),实性成分呈黄色稍高信号(黑箭),周围水肿无明显信号增高、边界清晰。

2. 定量参数值的比较

HGG 组和 MT 组各项定量参数值及组间比较结果见表 1~2。HGG 组肿瘤实质强化区的 rCBF 值和 rAPT 值的中位数均较 MT 组高,rCBF 值在 2 组间的差异无统计学意义($Z=-1.27,P>0.05$),rAPT 值的组间差异具有统计学意义($P<0.05$);HGG 组瘤旁区的 rCBF 和 rAPT 的均值均较 MT 组高,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组中肿瘤实质强化区的 3D-ASL 和 APT 参数值的比较

参数	HGG 组(n=17)	MT 组(n=18)	Z 值	P 值
rCBF	2.07(1.37,3.45)	1.56(1.23,2.14)	-1.27	0.204
rAPT	5.05(4.06,8.21)	2.82(1.76,4.01)	-3.47	0.001

表 2 两组中瘤旁区的 3D-ASL 和 APT 参数值的比较

参数	HGG 组(n=17)	MT 组(n=18)	t 值	P 值
rCBF	1.14±0.54	0.67±0.36	3.02	0.005
rAPT	3.47±1.29	2.04±0.76	4.01	0.000

3. 定量参数的诊断效能

rCBF、rAPT 及两者联合诊断模型对两种肿瘤的鉴别诊断效能进行 ROC 曲线分析,结果见图 3。瘤旁区 rCBF 诊断 HGG 的最佳阈值为 0.94,所对应的 AUC 为 0.75、敏感度为 0.65、特异度为 0.78。肿瘤强化区及瘤旁区的 rAPT 诊断 HGG 的最佳阈值分别为 4.32 和 2.98,所对应的 AUC 分别为 0.84 和 0.83,敏感度分别为 0.76 和 0.71,特异度分别为 0.83 和 0.89。两种检查方式的定量参数联合诊断时,AUC 最大,为 0.87,敏感度为 0.82,特异度为 0.83。

讨 论

目前,常规 MRI 检查序列对脑高级别胶质瘤与脑转移瘤的鉴别仍是一个亟待解决的临床问题,而且,两种肿瘤的治疗方案完全不同,因此在未对肿瘤进行活检的前提下,术前无创性鉴别两者是非常重要的。在本研究中,HGG 组与 MT 组之间瘤内实质强化区的 rCBF 值的差异无统计学意义($P>0.05$),这与以往的

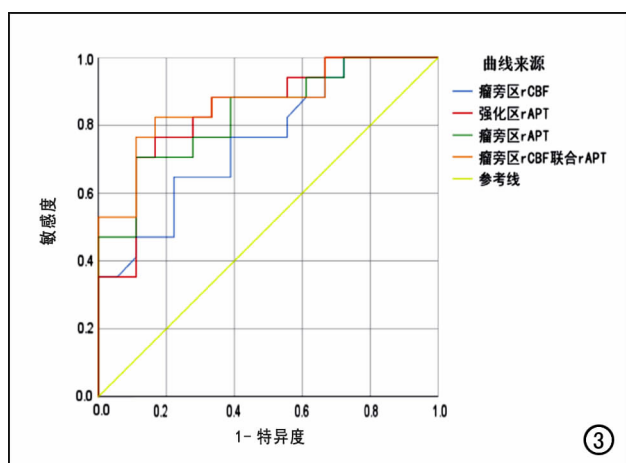


图3 肿瘤强化区和瘤旁区各项及联合定量参数的 ROC 曲线,显示瘤旁区 rCBF 联合 rAPT 诊断 HGG 的 AUC 较各单项参数大。

研究结果基本一致^[5]。HGG 的肿瘤细胞具有快速增殖的特点,使肿瘤组织内含有大量的新生血管及内皮细胞;而 MT 则是由原发恶性肿瘤通过血行转移进入脑组织,如肺癌、乳腺癌多是富血供肿瘤,转移灶常表现为与原发灶相似的灌注特点,即脑转移瘤内亦有大量新生毛细血管,故两种肿瘤的瘤体实质部分均表现为高灌注。此外,有文献报道,两种肿瘤周围水肿区的 rCBF 值有显著差异^[5],与本研究结果一致。Su 等^[8]认为高级别胶质瘤的瘤周区域可有血管源性水肿和肿瘤浸润等病理表现,而脑转移瘤的瘤周区域通常仅存在血管源性水肿而无肿瘤浸润。故我们认为两种肿瘤瘤周水肿区域形成机制的不同导致了其瘤旁区灌注具有一定的差异,因此 3D-ASL 成像所获得的瘤旁水肿区的灌注参数有助于鉴别 HGG 和 MT。

HGG 与 MT 的 rAPT 值在瘤内实质强化区是否有意义仍存在争议。既往有学者采用 APT 技术鉴别 HGG 与 MT,结果显示 HGG 的瘤体强化区的 rAPT 值高于 MT,组间差异有统计学意义^[6],与本研究结果相符;但也有研究结果显示 HGG 与 MT 之间肿瘤实质的 rAPT 值的差异无统计学意义^[7,9]。在本研究中, HGG 的在瘤内实质强化区的 rAPT 值高于 MT,但目前对其发生机制尚不清楚。两种肿瘤内都具有很高的细胞密度,故细胞数量的差异不是原因。Yalcin 等^[10]研究认为神经胶质瘤中的肿瘤细胞和基质细胞均可表达髓糖蛋白 C,该蛋白的高表达与肿瘤进展有关,可促进肿瘤向周围组织浸润,而 APT 值增高与肿瘤合成代谢活跃、内源性蛋白质及多肽含量增多有关, HGG 的肿瘤细胞和基质细胞内都有蛋白质的高表达,使其 rAPT 值较 MT 高,未来可能需要在影像学和组织病理学结果之间进行对照研究来进一步明确其发生机

制。另外测量方式不同也可能造成数据分析结果的差异,文献报道多选取肿瘤 APT 值最大层面的测量值来计算病灶的 rAPT 值,此法常用于脑胶质瘤的病理分级研究^[11-13];而本研究选取的是瘤体强化区来测量和计算肿瘤的 rAPT 值。在临床实践中,我们常可以见到恶性脑肿瘤不同层面的图像上肿瘤的 APT 信号高低不等,故笔者认为,在瘤体内选取多个强化区来测量 APT 值,取其平均值后再计算 rAPT 值,这样应该能更准确地反映整个肿瘤的酰胺质子转移情况。

HGG 瘤旁区的 rAPT 值在较 MT 高,这一结果与两者的瘤周水肿发生机制存在差异有关。有文献报道,这两种肿瘤的瘤周水肿区的 rAPT 值有显著差异^[7,9],与本研究结果基本一致。APT 效应是指组织内可移动蛋白质中的酰胺质子与水质子进行交换^[14]。在 HGG 中,肿瘤组织破坏血脑屏障,大量蛋白质从血管内渗透到细胞外,导致水肿区的蛋白含量增高;此外,王阳等^[15]研究发现胶质瘤周围水肿区内基质金属蛋白酶和水通道蛋白较正常脑组织的表达水平升高。而 MT 瘤旁水肿系单纯血管源性水肿,所以我们认为 MT 周围水肿区的蛋白含量较 HGG 低,最终导致两种肿瘤的瘤旁区的 APT 参数值的差异。

单一成像技术(3D-ASL 或 APT)获得的定量指标单一,无法全面反映 HGG 和 MT 的病理生理学特性,故其鉴别诊断的效能可能不够高,而两种检查方法联合时,可同时反映脑肿瘤的血管密度和通透性以及酰胺质子的变化等生理学信息,并进一步评价肿瘤血管的新生和浸润程度,故理论上而言,联合模型的诊断效能应该优于单个参数,本研究结果亦证实了这一点:3D-ASL 和与 APT 定量参数联合诊断时的 AUC 为 0.87,高于单一参数的 AUC,且相应的敏感度(0.82)和特异度(0.83)均较高。

本研究存在一定的局限性:首先,样本量较小,而且转移瘤中原发病灶主要为肺癌,可能存在一定的样本偏倚,更可靠的结果尚需要更大的样本量并包括更多类型的原发肿瘤。其次,本研究中未评估 HGG 中 O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶的甲基化状态,有待在今后的研究中进一步探讨。因 Su 等^[16]认为 APT 参数可作为影像学标记物用于预测该酶在低、高级别胶质瘤中的表达情况;Jiang 等^[17]报道该酶未甲基化的胶质瘤具有更高、更异质性的 APT 加权值。

总之,3D-ASL 与 APT 成像所获得的定量参数(rCBF、rAPT)均有助于鉴别 HGG 与 MT,两者联合应用可提高鉴别诊断的准确性。

参考文献:

- [1] 中国医师协会神经外科医师分会脑胶质瘤专业委员会. 胶质瘤多学科诊治(MDT)中国专家共识[J]. 中华神经外科杂志, 2018, 34

- (2);113-118.
- [2] 李瑞,葛亚琼,张明珠,等.基于全肿瘤区域 MRI 纹理分析鉴别肺癌脑转移瘤病理类型的研究[J].放射学实践,2021,36(2):176-180.
- [3] 罗旭琳,彭俊红,李雷,等.MRS 联合多 b 值 DWI 对高级别胶质瘤与单发脑转移瘤的鉴别诊断价值[J].放射学实践,2020,35(11):1396-1402.
- [4] Lin L,Xue Y,Duan Q,et al. The role of cerebral blood flow gradient in peritumoral edema for differentiation of glioblastomas from solitary metastatic lesions[J]. Oncotarget, 2016, 7 (42): 69051-69059.
- [5] 冯梦薇,方明,王国华.3D-ASL 与 DCE-MRI 在鉴别诊断脑高级别胶质瘤与脑转移瘤中的应用价值[J].中国临床医学影像杂志,2021,32(8):574-578.
- [6] Kamimura K,Nakajo M,Yoneyama T,et al. Histogram analysis of amide proton transfer-weighted imaging:comparison of glioblastoma and solitary brain metastasis in enhancing tumors and peritumoral regions[J]. Eur Radiol,2019,29(8):4133-4140.
- [7] Yu H,Lou H,Zou T,et al. Applying protein-based amide proton transfer MR imaging to distinguish solitary brain metastases from glioblastoma[J]. Eur Radiol,2017,27(11):4516-4524.
- [8] Su C,Chen X,Duan S,et al. A radiomics-based model to differentiate glioblastoma from solitary brain metastases[J]. Clin Radiol, 2021,76(8):611-629.
- [9] 李锐,吴冰,王玉林,等.氨基质子转移成像在鉴别脑内转移瘤和高级别胶质瘤中的应用价值[J].第三军医大学学报,2016,38(22):2388-2392.
- [10] Yalcin F,Dzaye O,Xia S. Tenascin-C function in glioma:immunomodulation and beyond[J/OL]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1272:e149-e172. DOI:10.1007/978-3-030-48457-6_9.
- [11] 康晓伟,朱元强,王宁,等.酰胺质子转移成像联合三维动脉自旋标记成像直方图分析法在脑胶质瘤分级中的应用价值[J].实用放射学杂志,2019,35(9):1384-1388.
- [12] Togao O,Hiwatashi A,Yamashita K,et al. Grading diffuse gliomas without intense contrast enhancement by amide proton transfer MR imaging: comparisons with diffusion-and perfusion-weighted imaging[J]. Eur Radiol,2017,27(2):578-588.
- [13] Heo H,Jones C,Hua J,et al. Whole-brain amide proton transfer (APT) and nuclear overhauser enhancement (NOE) imaging in glioma patients using low-power steady-state pulsed chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging at 7T[J]. JMRI, 2016,44(1):41-50.
- [14] 丘清.酰胺质子转移成像在体部的研究进展[J].实用放射学杂志,2021,37(11):1907-1910.
- [15] 王阳,关树森,赵岗,等.水通道蛋白-4、基质金属蛋白酶-2,-14 在胶质瘤周水肿组织中的表达及其临床意义[J].中华医学杂志,2014,94(29):2290-2292.
- [16] Su L,Gao P,Lin S,et al. Predicting O6-methylguanine-DNA methyltransferase protein expression in primary low- and high-grade gliomas using certain qualitative characteristics of amide proton transfer-weighted magnetic resonance imaging[J/OL]. World Neurosurg,2018,116:e814-e823. DOI:10.1016/j.wneu.2018.05.100.
- [17] Jiang S,Rui Q,Wang Y,et al. Discriminating MGMT promoter methylation status in patients with glioblastoma employing amide proton transfer-weighted MRI metrics[J]. Eur Radiol, 2018,28(5):2115-2123.

(收稿日期:2022-10-24 修回日期:2023-03-06)