

APT、ASL及DCE-MRI在胶质瘤分级诊断中的应用

程秀^{1,2}, 王俊^{1,2}, 王瑞¹, 刘光耀¹, 马来阳¹, 白玉萍¹, 李洁^{1,2}, 任新颖^{1,2}, 张静¹

1. 兰州大学第二医院核磁共振科, 甘肃 兰州 730030; 2. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030

【摘要】目的:探讨酰胺质子转移成像(APT)、动脉自旋标记技术(ASL)、动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)等多模态MRI技术对胶质瘤术前分级诊断的价值。**方法:**前瞻性收集41例经病理证实的胶质瘤患者,其中低级别胶质瘤(LGG)18例、高级别胶质瘤(HGG)23例。由2名医生独立测量获取肿瘤实质区的平均APT(mAPT)、平均脑血流量(mCBF)、平均容积转运常数(mK^{trans}),并计算测量者之间的一致性系数(ICC)。采用受试者工作特征曲线比较各参数区分LGG和HGG的诊断效能,并对不同成像技术的AUC进行比较,最后采用二元逻辑回归的方法进行多模态联合评估。**结果:**测量者之间一致性良好。HGG肿瘤实质区的mAPT、mCBF、mK^{trans}均大于LGG,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。当独立应用于分级诊断时,mAPT、mCBF、mK^{trans}的AUC分别为0.96、0.91、0.93;mAPT、mCBF、mK^{trans}敏感性分别为0.91、0.91、0.83;mK^{trans}、mAPT、mCBF特异性分别为1.00、0.94、0.83。当联合应用于分级诊断时,3种成像技术联合显示出最佳诊断效能。三者联合的AUC可达1.00,mAPT联合mCBF、mCBF联合mK^{trans}、mAPT联合mK^{trans}的AUC分别为0.99、0.99、0.97;三者联合的敏感性可达1.00,mAPT联合mCBF、mCBF联合mK^{trans}、mAPT联合mK^{trans}的敏感性分别为0.96、0.96、0.91;三者联合的特异性为0.94,其中任意两者联合的特异性均可达1.00。**结论:**APT、ASL、DCE-MRI这3种技术对胶质瘤术前分级均显示出良好的诊断价值,其中APT诊断效能最好,ASL最差,3种技术的AUC无统计学差异。当联合应用于分级诊断时,可提高鉴别诊断的能力,其中3种技术的联合是强大的胶质瘤分级技术。

【关键词】胶质瘤;酰胺质子转移成像;动脉自旋标记技术;动态对比增强磁共振成像;鉴别诊断

【中图分类号】R739.4

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2022)03-0321-07

Application of APT, ASL and DCE-MRI in glioma grading

CHENG Xiu^{1,2}, WANG Jun^{1,2}, WANG Rui¹, LIU Guangyao¹, MA Laiyang¹, BAI Yuping¹, LI Jie^{1,2}, REN Xinying^{1,2}, ZHANG Jing¹

1. Department of Nuclear Magnetic Resonance, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China; 2. The Second Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Abstract: Objective To explore the value of multimodal magnetic resonance imaging (MRI) techniques such as amide proton transfer imaging (APT), arterial spin labeling (ASL), dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) for the preoperative gliomas grading. **Methods** Forty-one cases of pathologically confirmed gliomas, including 18 cases of low-grade gliomas (LGG) and 23 cases of high-grade gliomas (HGG), were collected prospectively. Two doctors independently measured the mean APT (mAPT), mean cerebral blood flow (mCBF), mean volume transfer constant (mK^{trans}) of the tumor parenchymal area; and the intraclass correlation coefficient between the measurers was calculated. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to compare the diagnostic efficacy of each parameter to distinguish LGG and HGG, and the AUC was compared between different techniques. Finally, the binary logistic regression method was used for multimodal joint evaluation. **Results** The consistency between the measurers was good. The mAPT, mCBF, and mK^{trans} of the parenchymal area of HGG were all greater than those of LGG, with statistical differences ($P<0.05$). When the technique was applied independently in gliomas grading, the AUC of mAPT, mCBF and mK^{trans} were 0.96, 0.91 and 0.93, respectively; and the sensitivities of mAPT, mCBF and mK^{trans} were 0.91, 0.91 and 0.83, respectively; and the specificities of mK^{trans}, mAPT and mCBF were 1.00, 0.94 and 0.83, respectively. When combining techniques in gliomas grading, the combination of 3 kinds of techniques had the best diagnostic performance. The AUC of the combination of 3 kinds of techniques, mAPT combined with

【收稿日期】2021-10-10

【基金项目】国家自然科学基金(81960309);甘肃省自然科学基金(21JR1RA129);兰州大学第二医院“萃英科技”计划(CY2018-QN03);兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划(CY2018-MS02)

【作者简介】程秀,硕士研究生,研究方向:神经影像、脑科学,E-mail: 2550851603@qq.com

【通信作者】张静,博士,主任医师,教授,研究方向:神经影像、脑科学、人工智能,E-mail: lztong@163.com

mCBF, mCBF combined with mK^{trans} , and mAPT combined with mK^{trans} were 1.00, 0.99, 0.99 and 0.97, respectively. The sensitivity of the combination of 3 kinds of technologies was up to 1, and that of mAPT combined with mCBF, mCBF combined with mK^{trans} , and mAPT combined with mK^{trans} was 0.96, 0.96 and 0.91, respectively. The specificity of the combination of 3 kinds of techniques was 0.94, and that of the combination of any two of them could reach 1.00. **Conclusion** APT, ASL, and DCE-MRI show good diagnostic value for the preoperative gliomas grading. Among them, APT has the optimal diagnostic efficiency, while the diagnostic efficiency of ASL is the worst. There is no statistical difference in the AUC among 3 kinds of techniques. The combination of different techniques for gliomas grading can improve the ability of differential diagnosis, and the combination of 3 kinds of techniques can become a powerful glioma grading technique.

Keywords: glioma; amide proton transfer imaging; arterial spin labeling technique; dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging; differential diagnosis

前言

准确的胶质瘤分级是确定治疗方案及患者预后的基础^[1-2]。活组织病理检查仍是胶质瘤分级的“金标准”,需同时联合分子和基因表型^[3],但为侵入性检查,不利于患者预后。随着分子影像学的飞速发展,非侵入性的影像诊断为术前胶质瘤分级提供更多选择,其中磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)扮演着非常重要的角色。传统MRI序列(T_1 WI、 T_2 WI、FLAIR、增强 T_1 WI)仅提供肿瘤的一般特征,如解剖信息、形态特征、强化方式等。先进的MRI技术从肿瘤的微观角度出发,提供分子级别的信息,有利于更精确的肿瘤分级。灌注加权成像以肿瘤的微循环为基础,反映其血管通透性及血流灌注等信息^[4];酰胺质子转移成像(Amide Proton Transfer Imaging, APT)反映肿瘤细胞内可移动蛋白质及多肽的浓度^[5]。从原理上来讲,动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)、动脉自旋标记技术(ASL)与APT本质上均属于磁共振灌注加权成像(MRI-PWI),前者需要引入外源性对比剂,而后两者均无需引入外源性对比剂。本研究采用先进的多模态MRI技术对胶质瘤进行术前分级,探讨其临床应用价值,为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性收集2020年3月至2021年8月兰州大学第二医院拟诊脑胶质瘤患者。患者术前均行常规MRI(T_1 WI、 T_2 WI、FLAIR)扫描,其中 T_2 WI及FLAIR用于疾病的诊断(定位、定性),帮助确定肿瘤实质区与瘤周水肿区,以及APT、ASL(3D伪连续脉冲序列,3D pCASL)、DCE-MRI扫描。

纳入标准:术前未进行任何治疗(如放疗、化疗等);术后病理证实为胶质瘤,依据2016年WHO中枢神经系统肿瘤分级,将其分为I~IV级^[6]。排除标准:图像质量差(金属伪影、头动等),影响各项指标的

测量。

本研究共完成66例患者的数据采集,排除11例未行手术(未行手术/未在兰州大学第二医院手术)、11例脑转移瘤、3例脑脓肿,最后共纳入41例,年龄24~79岁,平均年龄(48.1 ± 10.7)岁。低级别胶质瘤(Low-Grade Glioma, LGG)18例(WHO I级7例、II级11例)、高级别胶质瘤(High-Grade Glioma, HGG)23例(WHO III级12例、IV级11例);男性22例、女性19例。

本研究获兰州大学第二医院医学伦理委员会的批准(批准文号:2017A-005),所有患者均签署知情同意书。

1.2 MRI检查

采用Ingenia CX 3.0T超导MR扫描仪,扫描参数如下:(1)3D T_1 WI矢状位(FFE序列),重复时间(Time of Repetition, TR) 6.5 ms,回波时间(Time of Echo, TE) 2.9 ms,层厚1.0 mm,层间距0.0 mm,视野(Field of View, FOV)242 mm×242 mm,矩阵240×240。(2) T_2 WI(SE序列),TR 4 000 ms,TE 122 ms,层厚5.5 mm,层间距1.0 mm,FOV 230 mm×30 mm,矩阵384×384。(3)APT(3D TSE-DIXON序列),TR 6 491 ms,TE 8.3 ms,层厚6.0 mm,层间距0.0 mm,FOV 230 mm×180 mm,矩阵128×100。(4)ASL(3D伪连续脉冲序列,3D pCASL),TR 4 142 ms,TE 11 ms,层厚6 mm,层间距0.0 mm,FOV 240 mm×240 mm,矩阵64×60。(5)DCE(GRE序列),TR 3.5 ms,TE 1.63 ms,层厚3.0 mm,层间距0.0 mm,FOV 220 mm×183 mm,矩阵140×115。

对比剂采用钆双铵(Gadodiamide, 0.5 mmol/L),利用高压注射器团注,剂量0.2 mL/kg,速率3 mL/s。

1.3 病理分析

所有患者均行手术切除治疗,标本经甲醛固定液固定后再行苏木素-伊红染色和免疫组化染色,依据2016年WHO中枢神经系统肿瘤分类,将其分为I~IV级,其中I、II级属于LGG,III、IV级属于HGG。

1.4 定量参数的测量

1.4.1 感兴趣区(ROI)的选择 在肿瘤实性区域选取病变最大异常区。在T₁WI增强图像上确定病变范围,选取肿瘤实性成分(强化区域,图1方框)作为ROI,此ROI可以自动配准到脑血流量(Cerebral Blood Flow, CBF)、APT、容积转运常数(K^{trans})对应的伪彩图(图1)。CBF、APT、K^{trans}伪彩图所示的最大异常区域为对应伪彩图上病变最亮的区域(热区/暖色

区,伪彩图自带colorbar,与colorbar最大值相近的颜色即为最大异常区)。随着ROI的移动,所测数值不同,可根据所测数值大小微调方框(即所选ROI)。避开肿瘤内血管、出血、囊变坏死,由2名资深影像科医生独立在Ingenia CX后处理工作站(Intellispace Portal 9.0)测量3次,并取其平均值。选取不同层面的3个ROI,面积均约为25~30 mm²。

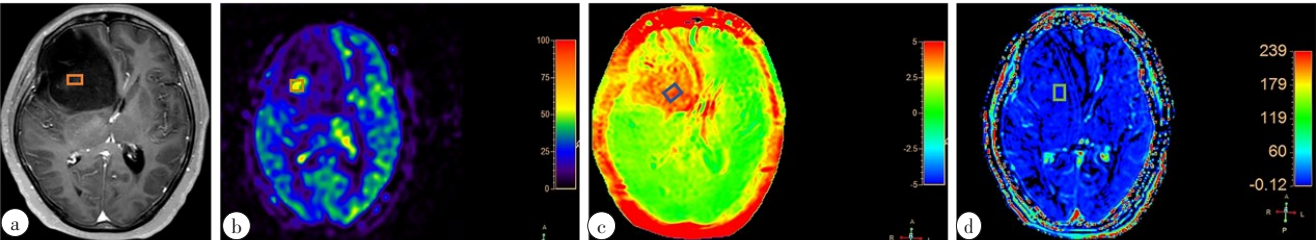


图1 患者,女,58岁,弥漫性星型细胞瘤(WHO III级,右侧额叶)

Figure 1 A 58-year-old female patient with diffuse astrocytoma (WHO grade III, right frontal lobe)

a:病变位于右侧额叶,内可见片絮状强化,强化区即为肿瘤实性区域,方框为所选的ROI;b:ASL的CBF伪彩图显示额叶病灶主体呈低灌注,可见小类圆形高灌注区,选取高灌注区作为ROI;c:APT伪彩图显示额叶病灶APT明显增高,选取伪彩图最大热区为ROI(与colorbar最大值相近的颜色);d:DCE的K^{trans}伪彩图,同样选取伪彩图最大热区为ROI(与colorbar最大值相近的颜色)

1.4.2 mAPT的测量 通过TSE-DIXON扫描获得APT频率系列(±3.5、±3.42、±3.58、-1 540 ppm)。在+3.5 ppm和不同回波位移(ΔTE=0.4 ms)下进行3次采集,获得校正B0图;B0校正后的APT图由主机自动计算。

在后处理工作站给APT图添加伪彩;伪彩图可通过对数据集进行刚性变换自动配准到FLAIR和增强后的3D-T₁WI图像,准确定义肿瘤边界。在伪彩图上确定病变的最大异常区域,选取ROI,计算mAPT。

1.4.3 平均脑血流量(mCBF)的测量 CBF图由主机自动计算,然后在后处理工作站给CBF图添加伪彩,并在伪彩图上确定病变的最大异常区域,选取ROI,计算mCBF。

1.4.4 平均容积转运常数(mK^{trans})的测量 利用后处理工作站通透性分析软件,药代动力学模型选用扩展的Tofts model,血管输入函数选取侧脑室水平的上矢状窦,避免由于动脉搏动引起的部分容积效应,同样在伪彩图上确定病变最大异常区域,选取ROI,计算mK^{trans}。DCE-MRI图像也可以通过对数据集进行刚性变换自动配准到FLAIR和对比后3D-T₁WI图像,准确定义肿瘤边界。

1.5 统计学分析

使用IBM SPSS 26、MedCalc软件对数据进行统计学分析,计算一致性系数(Intraclass Correlation Coefficient, ICC)以评价测量者之间的一致性;ICC>0.75认为具有高度一致性,ICC<0.40则认为一

致性差,需要重新测量。经正态分布、方差齐性检验后,计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用独立样本t检验。计数资料以百分比表示,组间比较采用卡方检验,P<0.05为差异有统计学意义。

绘制受试者工作特征(Receiver Operating Characteristics, ROC)曲线,并采用DeLong检验对不同技术的曲线下面积(Area under Curve, AUC)进行统计学比较,分析曲线特性,获取约登指数、敏感性和特异性,比较APT、ASL、DCE-MRI对应参数的诊断效能;采用二元逻辑回归方法进行多模态联合评估,通过绘制ROC曲线来比较多模态联合评估的价值。

2 结果

2.1 一般临床资料

LGG、HGG两组患者性别差异无统计学意义(P>0.05),年龄差异有统计学意义(P<0.05),HGG患者平均年龄较LGG患者平均年龄大(表1)。

表1 一般临床资料
Table 1 General clinical data

变量	LGG	HGG	P值
年龄/岁	43.72±10.71	51.57±9.69	0.022
性别			0.531
男性	11(61.11%)	11(47.83%)	
女性	7(38.89%)	12(52.17%)	

2.2 测量者之间的一致性检验

采用 ICC 进行测量者之间的一致性检验。2 名医生所测数据的一致性良好, $ICC_{mAPT}=0.963$ (95% 置信区间: 0.932~0.980)、 $ICC_{mCBF}=0.980$ (95% 置信区间: 0.963~0.989)、 $ICC_{mK^{trans}}=0.889$ (95% 置信区间: 0.801~0.939)。

2.3 单独应用 APT、ASL、DCE-MRI 进行分级诊断

APT、ASL、DCE-MRI 各参数在 LGG 和 HGG 组间比较见表 2, 对应的 ROC 曲线见图 2。

表 2 组间各参数值比较

Table 2 Comparison of various parameters between two groups

指标	LGG	HGG	t 值	P 值
mAPT/%	2.049±0.464	3.638±0.590	9.148	<0.000 1
mK ^{trans} /min ⁻¹	0.010±0.006	0.102±0.073	5.210	<0.000 1
mCBF (mL/min/g)	28.110±19.641	75.870±33.510	5.235	<0.000 1

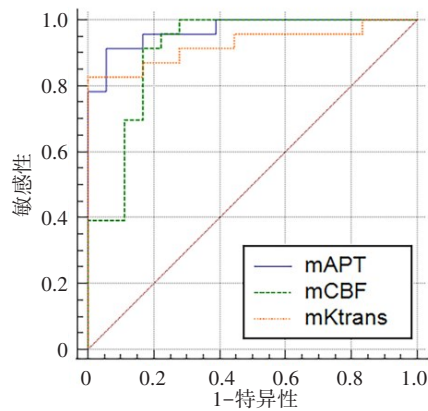


图 2 APT、ASL、DCE-MRI 对应参数的 ROC 曲线
Figure 2 ROC curves of the corresponding parameters of APT, ASL and DCE-MRI

与 LGG 相比, HGG 实质区 mAPT 更高, 差异有统计学意义 ($P<0.000\ 1$); mAPT 的 AUC 为 0.96, 约登指数为 0.86, 敏感性为 0.91, 特异性为 0.94。与 LGG 相比, HGG 实质区 mCBF 更高, 差异有统计学意义 ($P<0.000\ 1$); mCBF 的 AUC 为 0.91, 约登指数为 0.75, 敏感性为 0.91, 特异性为 0.83。与 LGG 相比, HGG 实质区 mK^{trans} 更高, 差异有统计学意义 ($P<0.000\ 1$); mK^{trans} 的 AUC 为 0.93, 约登指数为 0.83, 敏感性为 0.83, 特异性为 1.00。当 APT、ASL、DCE-MRI 这 3 种成像技术独立应用于分级诊断时, APT 诊断效能最高, DCE-MRI 特异性最高, APT、ASL 敏感性相同。

APT、ASL、DCE-MRI 的 AUC 经统计学分析 (DeLong 检验) 发现任意两者之间均无统计学差异 (APT vs ASL: $P=0.28$; APT vs DCE-MRI: $P=0.26$; ASL vs DCE-MRI, $P=0.80$)。

2.4 联合 APT、ASL、DCE-MRI 进行诊断

APT、ASL、DCE-MRI 联合应用诊断时, 显示出更高的诊断效能 (表 3、图 3)。3 种成像技术联合时, 诊断效能最佳、敏感性最高, 其中任意两者联合特异性均可达 1; APT 联合 ASL 以及 ASL 联合 DCE-MRI 两种扫描方案的 AUC、敏感性、特异性均相同。

表 3 多模态联合诊断的的诊断效能

Table 3 Efficiency of multimodal joint diagnosis

联合诊断	AUC	约登指数	敏感性	特异性
APT 联合 ASL	0.99	0.96	0.96	1.00
APT 联合 DCE-MRI	0.97	0.91	0.91	1.00
ASL 联合 DCE-MRI	0.99	0.96	0.96	1.00
APT、ASL、DCE-MRI 三者联合	1.00	0.94	1.00	0.94

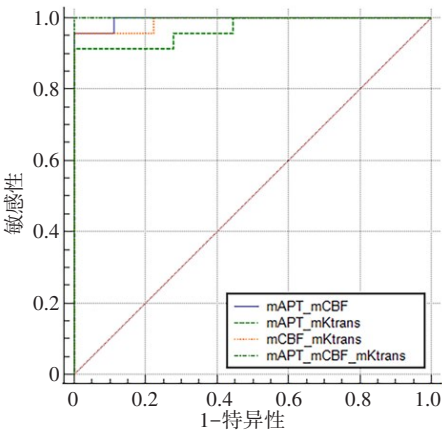


图 3 多模态联合诊断的 ROC 曲线
Figure 3 ROC curves of multimodal joint diagnosis

2.5 WHO II、IV 级胶质瘤影像资料

图 4、图 5 分别是 WHO II、IV 级胶质瘤患者的影像资料。从 APT 伪彩图测量的肿瘤实质区 mAPT 显示 WHO II 级胶质瘤的 mAPT 值 (2.70) 较 WHO IV 级的 mAPT 值 (3.77) 低; 从 CBF 伪彩图测量的肿瘤实质区 mCBF 显示 WHO II 级胶质瘤的 mCBF 值 (32.89) 较 WHO IV 级的 mCBF 值 (61.27) 低; 从 K^{trans} 伪彩图测量的肿瘤实质区 mK^{trans} 显示 WHO II 级胶质瘤的 mK^{trans} 值 (0.006) 较 WHO IV 级的 mK^{trans} 值 (0.123) 低。综上结果间接反映随着胶质瘤级别的升高, 肿瘤实质区 mAPT 值、mCBF 值、mK^{trans} 值均有不同程度的增高, 对应的伪彩图越亮。

3 讨论

本研究结果表明 APT、ASL、DCE-MRI 对胶质瘤术前分级均显示出良好的诊断价值。单独应用时, APT 诊断效能最高, ASL 最差, 3 种成像技术的 AUC

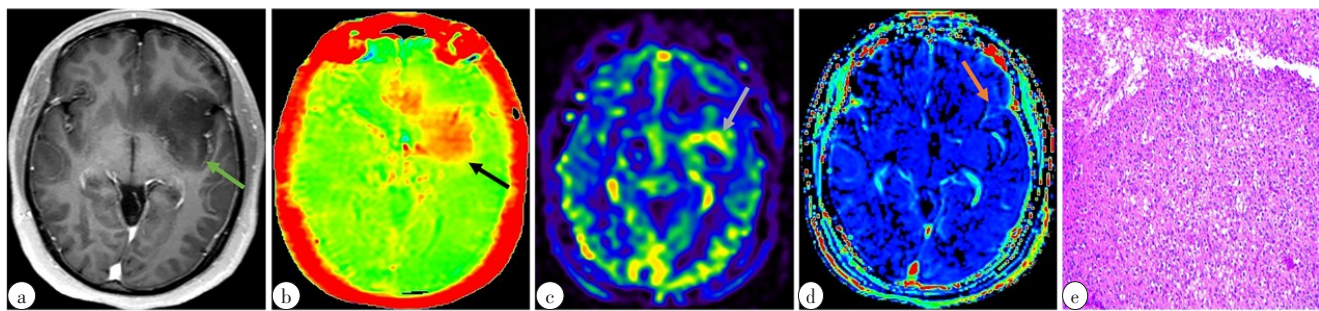


图4 患者,男,46岁,少突胶质细胞瘤(WHO II级,左侧岛叶)

Figure 4 A 46-year-old male patient with oligodendroglioma (WHO grade II, left insular lobe)

a:轴位T₁WI增强示左侧岛叶病灶未见明显强化(箭头所示);b:APT伪彩图示岛叶病灶APT值增高,测量其mAPT值约为2.7(箭头所示);c:ASL的CBF伪彩图示左侧岛叶可见环状高灌注区(箭头所示);d:DCE的K^{trans}伪彩图,测量mK^{trans}值约为0.006(箭头所示);e:病理图(HE,×100)

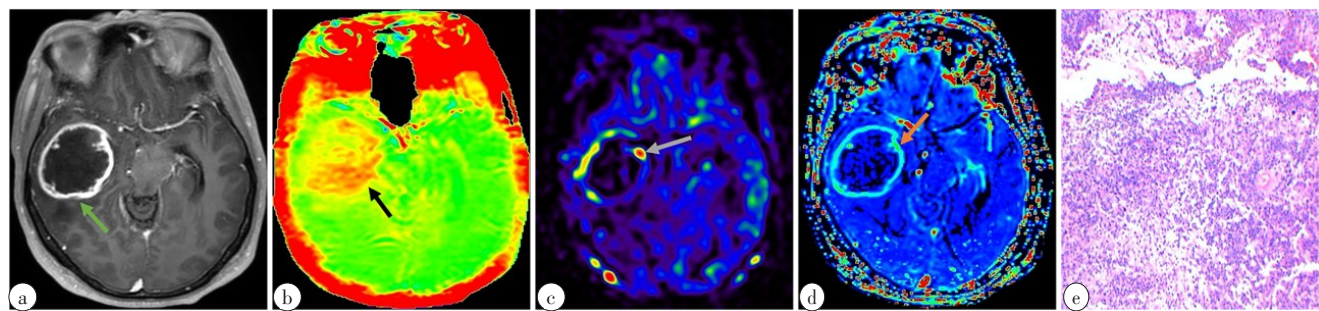


图5 患者,男,46岁,胶质母细胞瘤(WHO IV级,右侧颞叶)

Figure 5 A 46-year-old male patient with glioblastoma (WHO grade IV, right temporal lobe)

a:轴位T₁WI增强示右侧颞叶病灶呈花环状强化(箭头所示);b:APT伪彩图示颞叶病灶APT值明显增高(箭头所示),测量其mAPT值约为3.77;c:ASL的CBF伪彩图示颞叶病灶呈环状高灌注(箭头所示);d:DCE的K^{trans}伪彩图,测量实质区mK^{trans}约为0.123(箭头所示);e:病理图(HE,×100)

无统计学差异。3种成像技术显示出不同的诊断效能,其根本原因在于成像方式及成像原理不同,所反映的肿瘤微观特性不同。APT反映的是肿瘤细胞内可移动蛋白质及多肽的浓度,与细胞密度及代谢活性相关^[7];DCE-MRI主要反映血管通透性,与血脑屏障(Blood-Brain Barrier, BBB)和血管内皮细胞(Endothelial Cells, ECs)成熟度相关;ASL反映CBF,与局部血流灌注相关。当单独应用时,APT显示出最佳的诊断效能,笔者认为可能是细胞密度及代谢活性较血管通透性更能反映或代表胶质瘤的恶性程度,即随着胶质瘤级别的升高,其细胞密度及代谢活性增加较血管通透性改变更为显著。3种成像技术单独应用时AUC均高达0.9以上,但任意两者之间均无统计学差异,故当条件受限时,选其中任意一个即可,为胶质瘤分级提供了较传统MRI之外的更多选择。

目前胶质瘤的诊断和治疗仍然依赖于组织病理学、分子和遗传信息作为金标准,但是由于肿瘤的异质性,活检中的抽样误差可能低估肿瘤的真实级别^[8]。而传统的MRI有时不足以准确分级^[9]。先进的MRI技术(如APT、ASL、DCE-MRI等)可以提供肿

瘤分子级别的信息,然而,由于不同的方法和不同的研究常常导致测量值的不一致或重叠,因此新技术的相互补充、相互联合,仍然是迫切需要的。本研究采用联合评估的方法,对LGG与HGG进行分级,结果表明3种成像技术联合显示出最佳的诊断效能及敏感性,能从不同的角度反映肿瘤的微观特性,可以成为强大的胶质瘤分级技术。当传统的MRI或单一技术诊断困难时,联合应用评估让精确的胶质瘤分级成为可能,从而促进对胶质瘤患者有效的诊断和治疗。

APT是一种特殊类型的内源性化学交换饱和转移(CEST)显像技术,可以无创地反映组织内可移动蛋白质及多肽的浓度,提供组织的代谢情况^[10-11]。APT利用生理条件下酰胺基(-NH)可以和水中的质子(羟基-OH)交换,半定量测量可移动蛋白质和多肽中的酰胺质子,从而间接反映组织内可移动蛋白质及多肽的浓度。这些蛋白质和多肽的特定共振频率比水低3.5 ppm,与水的共振频率足够远,且组织中酰胺质子相对丰富,故APT被认为是最具临床意义的CEST成像类型。以往研究表明,APT效应与组织中酰胺质子浓度及PH值呈正相关,肿瘤细胞代谢活

跃,细胞内蛋白质含量增加,APT信号增高(忽略细胞内外PH值变化)。多项研究表明,HGG细胞内具有更高浓度的可移动蛋白质和多肽,故HGG的APT信号高于LGG^[12-13],本研究与以往研究结果一致,且显示出较ASL、DCE-MRI更高的诊断效能。当联合应用其他两种技术进行评估时,其诊断效能均得到改善,且联合ASL的诊断效能大于联合DCE-MRI(APT联合ASL时,AUC为0.99;APT联合DCE-MRI时,AUC为0.97)。故当条件受限、或患者不能长久耐受、或患者存在药物过敏史及肝肾功能欠佳时,可以首选APT联合ASL扫描方案。

胶质瘤血管的形成、重建、结构和功能异常与其多种生物学行为相关,如肿瘤进展、侵袭性、耐药性等^[14-15],故胶质瘤血管系统的可视化对改善其管理非常重要。DCE-MRI可通过多个定量参数反映肿瘤血管的形成、灌注及渗透情况,从而反映其血流动力学特征^[16]。由于胶质瘤患者BBB的破坏和血管通透性增高,对比剂易从血管内渗漏到血管外细胞间隙(Extravascular Extracellular Space, EES),导致组织 T_1 弛豫时间缩短,利用快速成像的方法可以连续获取一系列对比剂通过组织之前、之中和之后的图像,动态监测组织 T_1 信号的变化,使用定量参数分析对比剂在血管内和EES分布情况,从而反映组织的灌注情况、血管通透性、微血管形成等^[17-18]。而定量参数的获取需要引入复杂的药代动力学模型,脑肿瘤常用Tofts及扩展的Tofts模型,主要的定量参数包括容积转运常数(K^{trans})(代表对比剂从血浆向EES的转移常数)、速率常数(K_{ep})(由方程式 $K_{ep}=K^{trans}/V_e$ 确定,代表对比剂从EES返回到血浆的速率常数)、EES容积分数(V_e)及血浆容积分数(V_p)。多项研究表明,这些定量参数可对胶质瘤进行术前分级^[19-21],其中 K^{trans} 敏感性及特异性最高,故本研究选取 K^{trans} 。在HGG中,肿瘤的新生血管丰富、杂乱扭曲、不规则,存在动静脉分流,且ECs不成熟,基底膜不完整,细胞间隙大,BBB不完整,对比剂易渗漏到EES;而对于LGG,肿瘤血管主要由正常的ECs组成,细胞连接紧密,具有相对完整的BBB^[22-24],对比剂不易渗漏,故HGG的 K^{trans} 高于LGG^[19]。本研究与既往研究结果一致,当单独应用DCE-MRI时,AUC为0.93,特异性可达1.00。当联合其他两种技术进行评估时,诊断效能得到明显改善,联合ASL时,AUC可达0.99,联合APT时,AUC为0.97。DCE-MRI、ASL均属于MRI-PWI,两者联合显示出最佳的诊断效能。另外,已有研究表明瘤周水肿区 K^{trans} 也可用于术前胶质瘤分级,表明瘤周水肿区也存在肿瘤细胞浸润及对比剂渗漏^[17,19]。

ASL与DCE-MRI不同,后者需要引入外源性对比剂,而ASL的示踪剂由动脉血中的水分子组成,通过射频脉冲对其进行标记,当标记的血液流入组织中时,降低了组织的磁化强度,可将标记像与未标记像进行减影,计算出自标记周期以来进入组织的血流量^[25-27]。标记方式通常分为3种,脉冲式(pulsed ASL, PASL)、连续式(continuous ASL, CASL)和伪连续式(pseudo-continuous ASL, pCASL),因pCASL的信噪比和可重复性最好,所以应用最为广泛。ASL只有一个参数,即CBF,代表单位时间内通过单位脑组织的血容量^[18]。HGG肿瘤新生血管丰富,ECs不完整,局部CBF高于LGG^[28-30]。本研究与既往研究结果一致,当单独应用ASL时,AUC为0.91,当联合其他两种技术时,诊断效能明显改善,联合APT或DCE-MRI后,AUC均可达0.99,且敏感性及特异性均相同,故当患者存在过敏史或肝肾功能不好时,可以选择ASL联合APT扫描方案而非ASL联合DCE-MRI。通常ASL信噪比较低,但无需引入外源性对比剂,随着标记技术的不断改进及信噪比的提高,未来ASL或者ASL联合其他新技术有望代替DCE-MRI。

本研究的局限性:(1)样本量小,仅纳入41例胶质瘤患者;(2)2021年WHO中枢神经系统肿瘤分类建立了最新的肿瘤分级的方法,而本研究仍采用2016年WHO中枢神经系统肿瘤的分类;(3)LGG与HGG患者组间年龄存在差异,可能会对结果有一定影响。最后,本研究的结果还需要进一步收集患者进行验证测试。

本研究采用先进的多模态MRI成像方法,对LGG、HGG患者进行术前分级,结果显示APT、ASL、DCE-MRI这3种成像技术均具有良好的诊断效能。其中APT诊断效能最好,笔者推测,相较于其血管通透性,胶质瘤细胞密度及其代谢活性更能反映其恶性程度,即随着胶质瘤级别的升高,其细胞密度及代谢活性增加较血管通透性改变更为显著。当联合应用评估时,3种技术联合显示出最佳的诊断效能,可以成为强大的胶质瘤分级技术,从而促进对胶质瘤患者有效的诊断和治疗。

【参考文献】

- [1] BROWN T J, BOTA D A, VAN DEN BENT M J, et al. Management of low-grade glioma: a systematic review and meta-analysis [J]. Neurooncol Pract, 2019, 6(4): 249-258.
- [2] SIM H W, MORGAN E R, MASON W P. Contemporary management of high-grade gliomas [J]. CNS Oncol, 2018, 7(1): 51-65.
- [3] WESSELING P, CAPPER D. WHO 2016 classification of gliomas [J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2018, 44(2): 139-150.
- [4] FAYED-MIGUEL N, MORALES-RAMOS H, MODREGO-PARDO P J. Magnetic resonance imaging with spectroscopy, perfusion and

- cerebral diffusion in the diagnosis of brain tumours[J]. *Rev Neurol*, 2006, 42(12): 735-742.
- [5] JIA X, LAI C, MA X. Progress in clinical research of amide proton transfer imaging[J]. *Chinese Journal of Medical Instrumentation*, 2020, 44(2): 185-188.
- [6] KOBAYAKOV G L, ABSALYAMOVA O V, PODDUBSKIY A A, et al. The 2016 WHO classification of primary central nervous system tumors: a clinician's view[J]. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko*, 2018, 82(3): 88-96.
- [7] SCHÖN S, CABELLO J, LIESCHE-STARNECKER F, et al. Imaging glioma biology: spatial comparison of amino acid PET, amide proton transfer, and perfusion-weighted MRI in newly diagnosed gliomas[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(6): 1468-1475.
- [8] CHOI Y S, AHN S S, LEE S K, et al. Amide proton transfer imaging to discriminate between low-and high-grade gliomas: added value to apparent diffusion coefficient and relative cerebral blood volume[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(8): 3181-3189.
- [9] TOGAO O, YOSHIURA T, KEUPP J, et al. Amide proton transfer imaging of adult diffuse gliomas: correlation with histopathological grades[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(3): 441-448.
- [10] ZHOU J, PAYEN J F, WILSON D A, et al. Using the amide proton signals of intracellular proteins and peptides to detect pH effects in MRI[J]. *Nat Med*, 2003, 9(8): 1085-1090.
- [11] WARD K M, ALETRAS A H, BALABAN R S. A new class of contrast agents for MRI based on proton chemical exchange dependent saturation transfer (CEST)[J]. *J Magn Reson*, 2000, 143(1): 79-87.
- [12] PARK J E, KIM H S, PARK K J, et al. Histogram analysis of amide proton transfer imaging to identify contrast-enhancing low-grade brain tumor that mimics high-grade tumor: increased accuracy of MR perfusion[J]. *Radiology*, 2015, 277(1): 151-161.
- [13] PARK J E, KIM H S, PARK K J, et al. Pre- and posttreatment glioma: comparison of amide proton transfer imaging with MR spectroscopy for biomarkers of tumor proliferation[J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 514-523.
- [14] HARDEE M E, ZAGZAG D. Mechanisms of glioma-associated neovascularization[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(4): 1126-1141.
- [15] HORMUTH D A, JARRETT A M, FENG X, et al. Calibrating a predictive model of tumor growth and angiogenesis with quantitative MRI[J]. *Ann Biomed Eng*, 2019, 47(7): 1539-1551.
- [16] CHUNG C, METSER U, MÉNARD C. Advances in magnetic resonance imaging and positron emission tomography imaging for grading and molecular characterization of glioma[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2015, 25(3): 164-171.
- [17] ZHANG J, LIU H, TONG H, et al. Clinical applications of contrast-enhanced perfusion MRI techniques in gliomas: recent advances and current challenges[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2017, 2017: 7064120.
- [18] CALLEWAERT B, JONES E A, HIMMELREICH U, et al. Non-invasive evaluation of cerebral microvasculature using pre-clinical MRI: principles, advantages and limitations[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(6): 926.
- [19] ZHAO M, GUO L L, HUANG N, et al. Quantitative analysis of permeability for glioma grading using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(5): 5418-5426.
- [20] OKUCHI S, ROJAS-GARCIA A, ULYTE A, et al. Diagnostic accuracy of dynamic contrast-enhanced perfusion MRI in stratifying gliomas: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(12): 5564-5573.
- [21] YAN L F, SUN Y Z, ZHAO S S, et al. Perfusion, diffusion, or brain tumor barrier integrity: which represents the glioma features best?[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 9989-10000.
- [22] JAIN R K, DI TOMASO E, DUDA D G, et al. Angiogenesis in brain tumours[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(8): 610-622.
- [23] SODA Y, MYSKIW C, ROMMEL A, et al. Mechanisms of neovascularization and resistance to anti-angiogenic therapies in glioblastoma multiforme[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(4): 439-448.
- [24] WOLBURG H, NOELL S, FALLIER-BECKER P, et al. The disturbed blood-brain barrier in human glioblastoma[J]. *Mol Aspects Med*, 2012, 33(5-6): 579-589.
- [25] HERNANDEZ-GARCIA L, LAHIRI A, SCHOLLENBERGER J. Recent progress in ASL[J]. *Neuroimage*, 2019, 187: 3-16.
- [26] JEZZARD P, CHAPPELL M A, OKELL T W. Arterial spin labeling for the measurement of cerebral perfusion and angiography[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(4): 603-626.
- [27] 林天烨, 有慧, 冯逢, 等. 动脉自旋标记MR技术进展及应用[J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(5): 431-434.
- [28] ZENG Q, JIANG B, SHI F, et al. 3D pseudocontinuous arterial spin-labeling MR imaging in the preoperative evaluation of gliomas[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38(10): 1876-1883.
- [29] FALK DELGADO A, DE LUCA F, VAN WESTEN D, et al. Arterial spin labeling MR imaging for differentiation between high- and low-grade glioma-a meta-analysis[J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(11): 1450-1461.
- [30] FU J, LI L, WANG X, et al. Clinical utility of arterial spin labeling for preoperative grading of glioma[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(4). DOI: 10.1093/nop/npy034.

(编辑:谭斯允)