

# 放射性脑损伤的磁共振氢质子波谱研究

罗柏宁, 孟俊非, 张 波, 梁康福, 孙庚喜  
(中山大学附属第一医院放射科, 广东 广州 510080)

**摘 要:**【目的】对 76 例放射性脑病患者的病灶中央区、边缘区及对侧或正常区进行磁共振波谱(MRS)检测, 试图找出放射性脑损伤的一些早期征象。【方法】①选择因鼻咽癌行颈部鼻咽部放疗后出现神经系统症状患者 76 例作为病变组, 同期选择无鼻咽癌及放疗史的健康志愿者 25 例为对照组作 MRI 和 MRS 检测。② MRS 按 NAA、Cr、Cho 波峰的高低的波形组合分三型及行波峰积分值和积分比值分析。【结果】①健康对照组 MRS 波峰形态主要呈 I 型 86.67%; ②病变组: 病灶中央区以 II 型为主 68.42%, 边缘区波形组合以 I 型 44.74% 和 III 型 39.47% 为多, 正常区以 I 型为主 84.21%。病变组各区间的 NAA、Cr、Cho、NAA/Cr、NAA/(Cr + Cho) 和 Cho/Cr 的积分峰值及比值有统计学差异,  $P < 0.001$ 。【结论】MRS 的波形及脑化合物的积分峰值变化能提示放射性脑损伤的程度。II 型提示已有放射性脑损伤的存在, III 型加 NAA/Cr、NAA/(Cr + Cho) 的比值  $< 1$ , 则要考虑有放射性脑损伤可能。

关键词: 放射性损伤; 脑; 放疗; 磁共振; 波谱

中图分类号: R445.2; R818.74

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2003)05-0504-05

## Study of $^1\text{H}$ -Magnetic Resonance Spectroscopy on the Diagnosis of Radiation Injury of the Brain

LUO Bo-ning, MENG Quan-fei, ZHANG Bo, LIANG Kang-fu, SUN Geng-xi

(Department of Radiology, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou, 510080, China)

**Abstract:** 【Objective】To explore the early signs of radiation-induced brain injury, MR spectra were obtained from 76 patients in the area of the brain abnormalities following radiation therapy. 【Methods】① MR images and MR spectra were acquired from 76 patients, who complained of the symptoms of central nervous system following radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma, and from 25 healthy volunteers. ② MR spectra were divided into 3 types according to the patterns of perks of NAA, Cr, Cho, and were analyzed by integral perks values and their ratios. 【Results】① Type I pattern of MR spectra was predominantly demonstrated in healthy control groups (86.67%). ② Patient groups: Type II patterns of MR spectra was mainly found in the centers of abnormalities Loci (68.42%), and type I and type III were seen in the margins of abnormal Loci (44.74% and 39.47%, respectively). Type I pattern was mainly found in the normal area of the brain (84.21%). Perks values and ratios of NAA, Cr, Cho, NAA/Cr, NAA/Cr + Cho and Cho/Cr were significant different among different area of the brain ( $P < 0.001$ ). 【Conclusion】The patterns of MR spectra and the changes of integral perks values of metabolism may indicate the degree of radiation-induced injury of brain. Type II spectra demonstrates radiation injury of brain. Radiation-induced injury of brain should be considered if type III spectra is found and the ratios of NAA/Cr, NAA/Cr + Cho are less than 1.

**Key words:** radiation injury; brain; radiation therapy; magnetic resonance imaging; spec-

收稿日期: 2003-05-28

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目(980071)

作者简介: 罗柏宁(1956-), 男, 广西梧州人, 硕士, 副教授.

troscopy

[J SUN Yat - sen Univ (Med Sci), 2003, 24(5): 504 ~ 508]

鼻咽癌的放射性治疗是目前较有效的治疗方法,但近年来,随之而来的严重并发症——放射性脑病的发病率却有上升趋势。早期诊断早期治疗是减轻这种并发症的有效办法,但目前放射性脑病的诊断主要依靠常规CT和MRI检查,大都是在已出现脑组织坏死或脑软化等形态学改变后才能做出诊断,这时治疗效果较差。本文目的是利用磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)对脑组织细胞代谢较敏感的特性,对放射性脑病MRI显示的病灶中央区、边缘区及对侧或正常区进行检测,试图找出能显示放射性脑损伤的一些早期征象,为临床提供早期诊断的依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 病例选择

1.1.1 病变组 从1998年10月至2002年12月4年间临床证实因鼻咽癌行颈部鼻咽部放疗后,一直在我院追踪治疗并做头颅MRI检查者共76例行MRI和MRS检测。男性47例,女性29例,76例中21例行两次以上的MRI复查。年龄从34~69岁,平均49岁。鼻咽癌病灶照射部位包括颈部和鼻咽部,用耳前野或面颈联合野,放疗疗程7~8周,放射剂量60~80 Gy。放疗后有症状而行MRI检查时间约9个月至13年,平均2年8个月。

1.1.2 健康对照组 同期选择无鼻咽癌及放疗史的健康对照组25例(其中10例为健康志愿者,15例为头痛要求MR检查而MRI无阳性征者),年龄在39~61岁,平均45岁,随机作左或右侧颞叶MRS检测,有5例为双侧颞叶检测,共30处波谱。

### 1.2 磁共振扫描仪和氢质子波谱检测及波谱后处理

1.2.1 磁共振仪及波谱采集参数 用西门子公司Magnetom vision plus 1.5T MR成像系统和氢波谱采集分析软件。检测前先行局部匀场及水抑制匀场校正。波谱检测序列:单容积波谱(single volume spectroscopy, SVS)定位序列,激励回波探测法(stimulated-echo acquisition method, STEAM),扫描参数TR 2000 ms, TE 135 ms, FOV 180 mm × 180 mm, 感兴趣区(volume of interest, VOI)取20 mm × 20 mm × 20 mm(8 cm<sup>3</sup>),激励次数256,采集

时间6 min 30 s。

1.2.2 病灶采集及波谱后处理 先常规MRI的T1WI、T2WI和水抑制序列横断面平扫,再用三维定位扫描或用快速TSE的T2WI序列作无角度冠状和矢状面扫描,作三维空间定位。以MRI扫描所见,选取VOI容积为8 cm<sup>3</sup>,作病灶中央区、边沿区、相应正常侧或正常区用上述的波谱检测序列作MRS采集。病变组76例有49例加增强扫描,观察病灶的强化形态。健康对照组以同样大小的VOI及同样序列作一侧或双侧颞叶MRS检测。波谱后处理:把所得数据作零填充(zero filling)、波谱基线校正(baseline correction)、相位校正(phase correction)、频率漂移校正(frequency shift correction)等。观察N-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)、肌酸复合物(creatine, Cr)、胆碱复合物(choline, Cho)波峰值,部分病例加乳酸(lactate, Lac)波峰作参考。

1.2.3 分析指标及统计学处理 ① MRS波峰形态分析,按NAA、Cr、Cho波峰的高低不同组合分3型, I型:3者的高低排列呈正常顺序,即NAA波峰最高、Cr波峰其次、Cho波峰最低; II型:Cho波峰最高、Cr波峰其次、NAA波峰最低的倒置型; III型:波峰不属上述排列。②波峰积分值分析,取病变中央区、边沿区和正常区质子波谱的3个主要波峰:NAA峰, Cr峰, Cho峰,用随机的软件包测各自的积分峰值(integral peak)并分别计算NAA/Cr、NAA/(Cr + Cho)和Cho/Cr的积分峰值比。③统计学处理:76例结果以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,波形分析用 $\chi^2$ 检验。健康对照组与病变组间的波峰积分值及积分比值用方差分析和LSD-t检验。

## 2 结果

### 2.1 MRS波峰形态

2.1.1 健康对照组 颞叶30处波谱其波形组合,呈I型有26处,主要为正常顺序的分布(图1), III型有4处。

2.1.2 病变组 MRI所显示异常信号的脑叶分别有单侧颞叶受累34例,双侧颞叶受累33例,颞叶和脑干同时累及的9例。49例加作增强扫描,有41例表现为不同程度强化。波形组合, I型者:病

灶中央区 6 例,边缘区 34 例(图 2),正常区 64 例; II 型者:病灶中央区 52 例(图 3),边缘区 13 例,正常区 3 例; III 型者:病灶中央区 18 例,边缘区 30 例(图 4),正常区 9 例。经统计学检验,健康对照组与病变组的正常区的波形无统计学差异;而正常区与病灶中央区和边缘区均有统计学差异。健康对照组和病变组的波形比较见表 1。

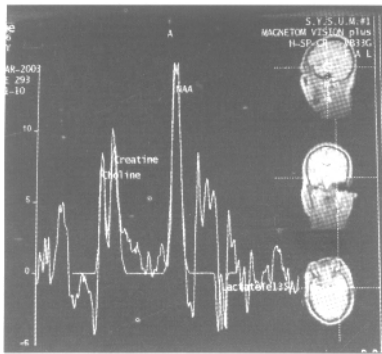


图 1 健康对照组,左侧颞叶 I 型波谱

Fig. 1 Healthy control groups, type I in the left temporal lobe

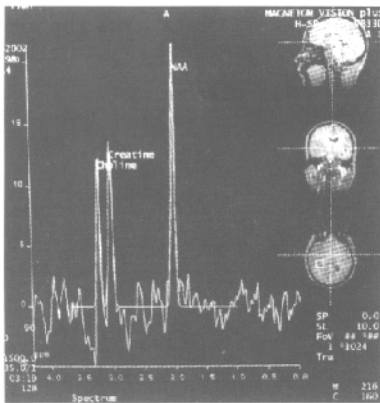


图 2 病灶边缘区 I 型波谱

Fig. 2 Type I in the margins of abnormalities

Integral perks values were different from the control groups

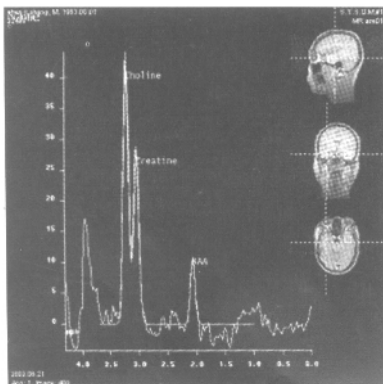


图 3 病灶中央区,波峰组合呈倒置排列的 II 型波谱

Fig. 3 The type II patterns of the centers of abnormalities were upside down in order

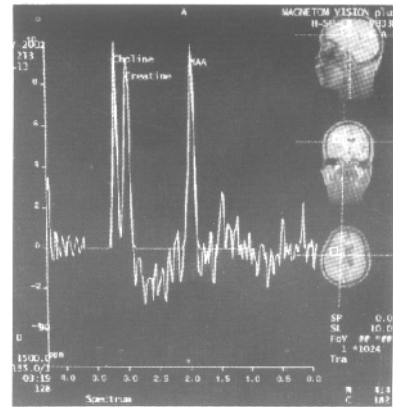


图 4 病灶边缘区出现 III 型波谱

Fig. 4 Type III in the margins of abnormalities

表 1 健康对照组和病变组不同部位的波形比较

Table 1 Comparison the patterns of MR spectra between the healthy control and the patients' groups n (%)

Region	Type I (%)	Type II	Type III	Total
Centers	6(7.89)	52(68.42)	18(23.68)	76(100.0)
Margins	34(44.74)	12(15.80)	30(39.47)	76(100.0)
Normal	64(84.21)	3(3.95)	9(11.84)	76(100.0)
Control	26(86.67)	0(0.00)	4(13.33)	30(100.0)

1) Compared with the region of normal and control,  $\chi^2 = 0.035$   $P > 0.05$ ; 2) Compared with the region of normal and centers,  $\chi^2 = 94.7264$ ,  $P < 0.001$ ; 3) Compared with the region of normal and margins,  $\chi^2 = 26.4632$ ,  $P < 0.001$

2.2 各波峰积分值及它们的比值

76 例结果均以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,病变组病灶中央区 NAA 积分峰值为  $22.64 \pm 5.47$  低于边缘区和正常区,而 Cr、Cho 峰值则高于边缘区和正常区,尤其是 Cho 峰更明显,NAA/Cr、NAA/Cr + Cho、比值小于 1,Cr 和 Cho 则变化较大。利用方差分析和 LSD - t 检验进行均数间的两两比较显示,他们整体间统计学上有差异,两两对比,NAA:中央区低于正常区 ( $P < 0.001$ ),边缘区低于正常区 ( $P < 0.001$ ),正常区与健康对照组无差异 ( $P > 0.05$ );Cr:中央区高于正常区 ( $P < 0.001$ ),中央区高于边缘区 ( $P < 0.001$ ),边缘区低于正常区 ( $P < 0.001$ );Cho:中央区高于边缘区 ( $P < 0.001$ ),中央区高于正常区 ( $P < 0.001$ ),边缘区高于正常区 ( $P < 0.001$ ); NAA/Cr: 中央区低于边缘区 ( $P < 0.001$ ),中央区低于正常区 ( $P < 0.001$ ),边缘区低于正常区 ( $P < 0.001$ ); NAA/Cr + Cho: 中央区低于边缘区 ( $P < 0.001$ ),中央区低于正常区 ( $P < 0.001$ ),

0.001),边缘区低于正常区( $P < 0.001$ );Cho/Cr:中央区与边缘区无差异( $P > 0.05$ ),中央区高于正常区( $P < 0.001$ ),边缘区高于正常区( $P <$

0.001),健康对照组与正常区无差异( $P > 0.05$ )。病变组和健康对照组的各波峰积分值及它们的比值见表2。

表2 病变组和健康对照组的各波峰积分值及它们的比值

Table 2 The integral perks values and the ratios of their perk values in the patients' groups and control groups

	NAA	Cr	Cho	NAA/Cr	NAA/Cr + Cho	Cho/Cr
Centers	22.64 ± 5.47	29.14 ± 3.68	56.40 ± 6.29	0.63 ± 0.32	0.27 ± 0.13	1.93 ± 0.18
Margins	27.27 ± 4.61	21.69 ± 3.53	37.11 ± 2.19	1.27 ± 0.27	0.46 ± 0.14	1.71 ± 0.23
Normal	40.01 ± 2.89	25.12 ± 2.31	12.86 ± 3.04	1.59 ± 0.37	1.05 ± 0.19	0.51 ± 0.17
Control	44.04 ± 3.26	24.21 ± 2.57	16.77 ± 1.78	1.83 ± 0.31	1.07 ± 0.27	0.69 ± 0.15
P	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

Cho: choline; Cr: creatine; NAA: N-acetylaspartate

### 3 讨论

#### 3.1 放射性脑损伤的生物学基础及磁共振波谱早期诊断的可能性

目前对鼻咽癌和头颈部肿瘤行放射性治疗,仍是一种较有效的治疗方法。但随之而来却产生放射性脑病并发症。1930年 Fisher 等首先报道此病,但其发病机制至今尚未明了,目前认为主要有3种机制:①放射线直接损伤脑的神经组织;②放射线引起血管内皮细胞损伤而产生血管内膜炎,血管阻塞纤维化,神经细胞缺血性坏死;③自身免疫损伤<sup>[1]</sup>。按细胞的损伤程度又可分为3种情况:致死性损伤,指细胞遭到不可恢复的损伤;亚致死损伤,指细胞受照射后在一定时间内其损伤可完全恢复;潜在致死性损伤,细胞受照射后如有适宜的环境和条件,损伤可以恢复,否则可转入不可逆转损伤。由于正常脑组织主要有神经细胞、神经胶质细胞和血管系统构成,后两者对放射性较敏感,但损伤后可修复,而神经细胞敏感性较低,一旦为致死性损伤则无法修复<sup>[2]</sup>。所以对放射性脑病的早期诊断尤其是能在脑损伤尚可逆转的亚致死损伤和潜在致死性损伤阶段做出诊断则有着重要的临床意义。目前对放射性脑损伤的早期诊断尚无一确切的诊断标准,临床上常以头痛、记忆减退等临床症状作为放射性脑病的先兆,这些症状缺乏客观的评判。常规的CT、MRI能显示的是已无法逆转的放射性脑病。磁共振波谱的原理已有较多的文献提及,这里不再叙述,其功能主要是能检测脑细胞代谢有关的化合物,这些脑内化合物代表了细胞活性和细胞代谢的过程,如:N-乙酰天门冬氨酸(NAA)主要在神经元内,它的浓度含量代表神经元的数量和活

性,当神经元损伤时脑内的NAA浓度降低;当细胞缺血缺氧时细胞能量代谢以及糖酵解增强,肌酸(Cr)、乳酸盐(Lac)等浓度增加;而细胞膜通透性增高时,胆碱(Cho)升高。这些化合物在磁共振波谱上都有其正常的位置和峰值,当放射线对脑组织细胞损伤时,脑内出现局部的生化环境改变,化合物浓度也发生一定的变化,其细胞代谢物的变化必然早于形态学的变化,<sup>1</sup>H-MRS则根据这种脑组织代谢变化,用波谱的形式来显示脑损伤的程度,确定损伤的病理改变的程度、损伤的面积和范围<sup>[3]</sup>。这种早期诊断对放射性脑病的预防及早期治疗都有重要的意义。另外,通过连续的MRS分析、追踪观察,对放疗后的脑组织代谢改变和治疗后进行比较,可作为疗效的评价。

#### 3.2 放射性脑损伤的<sup>1</sup>H-MRS表现及其意义

本研究重点观察了波谱的形态和波谱的积分峰值比的变化,本组结果显示健康对照组与病变组的正常区波峰形态和积分峰值比均无统计学差异,所以病变组的正常区波谱可以作为同一病例的参照点。我们根据波谱的形态变化将其分为3型,Ⅰ型为正常顺序波谱形态,Ⅱ型为倒置波谱形态,Ⅲ型为波峰不属上述两型者。这种分法主要基于磁共振的影像学诊断,它可以根据波形直观地判断正常与异常。本组76例其中病灶中央区表现为Ⅱ型的有52例(68.42%),而正常区主要表现为Ⅰ型64例(84.21%),统计学有明显差异。文献中大多用NAA、Cho、Cr的积分值下降和它们的比值来判断放射性脑病<sup>[4-6]</sup>,我们也作了与此相关的研究,我们的结果与其他作者基本一致,所检测到的这3种代谢物均表现为积分下降,NAA下降与放射线损伤神经元有关,病灶出现坏死,其NAA下降明显。病灶仅以水肿形式出现时,其NAA下降较少,这与

病理改变是一致的, 尽管它们下降的程度不一, 但与正常组织比较有统计学的显著差异。本组 76 例中 20 例复查后病变在 MRI 上均有不同程度的加重, 其中 8 例在第一次常规 MRI 只有一侧颞叶 T2WI 异常高信号, 对侧 MRI 无异常信号, 后来的 MRI 复查时则双侧颞叶均有 T2WI 异常高信号, 回顾第一次 MRS, 当时 MRS 已有提示早期病变的 III 形波谱。正常情况下 NAA 波峰一般高于 Cho 和 Cr 波峰, 一旦 NAA 低于两者的任一波峰应考虑早期损伤可能。后期我们以此为依据提醒临床注意早期脑损伤的可能。从临床反馈的信息看这种可能性有一定的作用, 但下降多少才提示这早期病变有逆转的可能? 这还有待于进一步的研究和治疗后的 MRS 追踪复查。本组健康对照组中有 4 例出现 III 型波形, 考虑与局部磁场均匀度有关, 由于例数少, 没做相关性比较。本组资料病灶中央区的 NAA/Cr 和 NAA/Cr + Cho 比值均小于 1, 与正常区比较, 统计学上也有显著性差异。而 Cho/Cr 比值, 病灶区与正常区统计学上无显著性差异, 与 Chong 等<sup>[4]</sup>基本一致。综合上述我们认为 MRS 的波形和化合物的积分峰值能提示放射性脑损伤的程度, 当检测区为 I 型波形, 比值在正常范围时脑组织代谢正常; 若形态为 I 型而比值低于正常范围, 则可能为早期损伤, 整体代谢下降; 出现 II 型波形提示放射性脑损伤存在; 出现 III 型波形, 可能提示早期放射损伤, 要结合积分值和比值是否低于正常范围而定 (如 NAA/Cr 和 NAA/Cr + Cho 比值小于 1)。文献上所

得的 NAA、Cr、Cho 波峰值数据各家报道不一, 但各峰值的比值基本相似, 可能与所用的仪器机型、磁场强度、扫描参数等不同有关<sup>[4-6]</sup>。所以我们认为, 以 NAA/Cr、NAA/Cr + Cho、Cho/Cr 的比值来判断较合理。

参考文献:

- [1] Nieder C, Andratschke N, Price R E, *et al.* Innovative prevention strategies for radiation necrosis of the central nervous system[J]. *Anticancer Res*, 2002, 22(2A): 1017.
- [2] 郝希山. 简明肿瘤学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 144 ~ 156.
- [3] 曾广绥, 罗柏宁. 放射性脑病的发病机理和 MR 表现 [J]. *影像诊断与介入放射学*, 2002, 11(1): 57.
- [4] Chong V F H, Rumpel H, Aw Y S, *et al.* Temporal lobe necrosis following radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: <sup>1</sup>H MR spectroscopic findings [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 45 (3): 699.
- [5] Yeung D K, Chan Y, Leung S, *et al.* Detection of an intense resonance at 2.4 ppm in <sup>1</sup>H MR spectra of patients with severe late-delayed radiation-induced brain injury[J]. *Magn Reson Med*, 2001, 45(6): 994.
- [6] Rock J P, Hearshen D, Scarpace L, *et al.* Correlations between magnetic resonance spectroscopy and imaging-guided histopathology, with special attention to radiation necrosis [J]. *Neurosurgery*, 2002, 51(4): 912.

(编辑 张恩健)

· 简 讯 ·

## 《生物节律与时间医学》书讯

由中山大学肿瘤防治中心博士生导师冼励坚教授主编, 我国一批多年从事时间生物学与时间医学研究的专家和国外专家共同合作编著的《生物节律与时间医学》一书, 近期由郑州大学出版社出版。该书为河南省新闻出版局 2002 年重点图书, 分 12 章 50 万字, 16 开, 精装。书中系统回顾了“生物钟”理论的建立和发展, 详细分述人体各系统生物节律特征及其在心血管疾病、神经精神疾病、肿瘤等诊断、治疗方面的应用, 并简要介绍相关学科诸如老年医学、护理学、生物数理统计、医疗器械等方面的发展。重点介绍了国内外生物节律研究的最新成果, 如生物钟基因的定位与调控, 松果体与褪黑素对生物节律的影响, 时间药理学及在肿瘤化疗中的应用等。论述了祖国医学对生物节律的认识和临床实践(如针灸与子午流注)。读者可从中获得有关的理论知识和有用的实践经验。本书可供医学院校师生、生命科学领域的科研工作者、临床医务人员和制药、医疗器械的生产管理等部门人员参考。该书定价 60 元, 欲购者请与郑州大学出版社科技策划部主任杨秦予联系, 地址: 郑州市大学路 40 号; 邮编: 450052; 电话: 0371-6953377 13598800686; E-mail: yqy@zsu.edu.cn, 或与中山大学肿瘤防治中心史泓洲博士联系, 地址: 广州市东风东路 651 号; 邮编: 510060; 电话: 020-87343174; E-mail: shihl1108@163.net。