

离体眼眶肿瘤及正常组织超高场磁共振波谱特点的比较

陶晓峰^{1*}, 杨根金², 王晓钧³, 魏锐利⁴, 肖湘生¹, 施增儒¹

(1. 第二军医大学长征医院影像科, 上海 200003; 2. 第二军医大学药学院分析测试中心, 上海 200433; 3. 南京工业大学材料科学与工程学院, 南京 210009; 4. 第二军医大学长征医院眼科, 上海 200003)

[摘要] **目的:**运用超高场 MR 系统对离体眼眶肿瘤及正常组织进行体外 MRS 检测, 观察眼眶不同病变类型在超高场磁共振条件下的波谱特点, 为 MRS 波谱分析的临床应用提供理论依据。**方法:**临床肿瘤标本 10 例, 良性肿瘤 7 例, 恶性肿瘤 3 例, 正常组织标本 2 例, 采用 BRUKER AVANCE 400(SB)超高场核磁共振谱仪进行检测, 比较各自不同的波谱特点。**结果:**¹H-MRS 波谱分析结果表明:从波峰测量和形态上看, 眼眶恶性肿瘤 Cho 和 Cr 峰值要高于良性肿瘤;良、恶性眼眶肿瘤组织波谱分析在 2.0×10^{-6} 附近可见到 3 个连续的单峰, 而正常组织均无此波谱现象。**结论:**¹H-MRS 波谱分析能够区分离体眼眶良、恶性肿瘤及正常组织, 值得进一步探讨以应用于临床。

[关键词] 眼肿瘤;眼眶;超高场磁共振波谱

[中图分类号] R 739.72 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)08-0882-03

Comparison of MR spectroscopic characteristics between orbital tumor and normal tissues *in vitro* by super high field MR

TAO Xiao-feng^{1*}, YANG Gen-jin², WANG Xiao-jun³, WEI Rui-li⁴, XIAO Xiang-sheng¹, SHI Zeng-ru¹ (1. Department of Radiology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China; 2. Drug Analysis and Testing Center, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433; 3. Material Science and Industry Academy, Nanjing Industry University, Nanjing 210009; 4. Department of Ophthalmology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003)

[ABSTRACT] **Objective:** To study the MR spectroscopic characteristics of orbital tumors and normal tissues *in vitro* by the super high field MR, so as to provide theoretical basis for clinical application of MR spectroscopy (MRS). **Methods:** Ten tumor specimens (including 7 benign ones and 3 malignant ones) and 2 normal tissue samples received MR spectroscopic examination by BRUKER AVANCE 400(SB)super high field MR, and their MR spectroscopic characteristics were compared. **Results:** ¹H-MRS with super high field MR showed that the Cho and Cr peaks of malignant orbital tumors were higher than those of benign tumors. Three consecutive single peaks were noticed around 2×10^{-6} in the MRS of benign and malignant tumors, but not in that of normal tissues. **Conclusion:** ¹H-MRS can differentiate benign, malignant orbital tumors and normal tissues, making it worth of further study for clinical application.

[KEY WORDS] eye neoplasms; orbit; MR spectroscopy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(8):882-884]

氢磁共振波谱(¹H-MRS)目前已用于人体肿瘤和病变的分析, 尤其是颅脑、前列腺和乳腺疾病的研究, 为临床提供了一种无创性研究肿瘤生化及代谢特性的新方法^[1~3]。但在眼眶病变的诊断中未见应用, 尤其是未见离体组织在超高场 MRS 中分析研究。本研究收集了部分眼眶肿瘤标本和正常组织, 对它们进行离体超高场 MRS 波谱分析, 期望能为临床 MRS 波谱应用提供理论依据, 提高对肿瘤¹H-MRS 波谱的认识。

1 材料和方法

1.1 材料来源 全部材料选自术后病理证实的标本。共积累临床肿瘤标本 10 例, 正常组织标本 2 例。10 例肿瘤标本中, 良性肿瘤 7 例, 包括海绵状

血管瘤 5 例, 脑膜瘤 1 例, 神经鞘瘤 1 例; 恶性肿瘤 3 例, 包括淋巴瘤 2 例, 血管肉瘤 1 例。此外, 正常眼肌组织和视神经各 1 块。取材后, 速放于 -170℃ 液氮罐内储存。

1.2 仪器 采用南京工业大学现代分析中心最新引进的 BRUKER AVANCE 400(SB)高分辨率魔角旋转核磁共振谱仪。超高场磁共振波谱 (HR/MAS) 实验中采用 BRUKER 标准腔 4 mm/15

[基金项目] 上海市科委重大项目(034119836), 上海市卫生局科委基金(024003)。Supported by Key Program of Shanghai Science and Technology Committee(034119836) and Fund of Science Committee of Health Department of Shanghai Municipal Government(024003)。

[作者简介] 陶晓峰, 博士, 副教授、副主任医师, 硕士生导师。

* Corresponding author. E-mail: cjr.taoxiaofeng@vip.163.com

kHz, 固态分析, HR/MAS 探头, 数字化全自动转速控制, 转速误差为 ± 2 Hz。

1.3 HR/MAS 样品制备 将肿瘤标本切成小颗粒放入 $50 \mu\text{l}$ 转子, 用针管吸取少许重水, 注入转子, 作为锁场溶剂。使用 BrukerAM-400 超导型 MR 仪 (磁场强度 9.395 特斯拉) 进行测试, 采用 SPSS 软件分析, 计算不同信号的波峰峰值, 主要包括肌酸 (Cr; 化学位移 3.02×10^{-6})、胆碱类化合物 (Cho; 化学位移 3.20×10^{-6}), 脂肪和水等。

1.4 统计学处理 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 结果进行 t

检验和方差分析。

2 结果

2.1 良恶性肿瘤的波峰差异 从波峰测量和形态上, 恶性肿瘤 Cho 和 Cr 峰值高于良性肿瘤 (图 1)。

2.2 良、恶性肿瘤和正常组织的比较 良性肿瘤和正常组织 Cho 峰值均不明显, 良、恶性肿瘤病变在 2.0×10^{-6} 附近, 可见到 3 个连续的单峰 (图 2A, 2B); 而正常组织无此现象 (图 2C)。

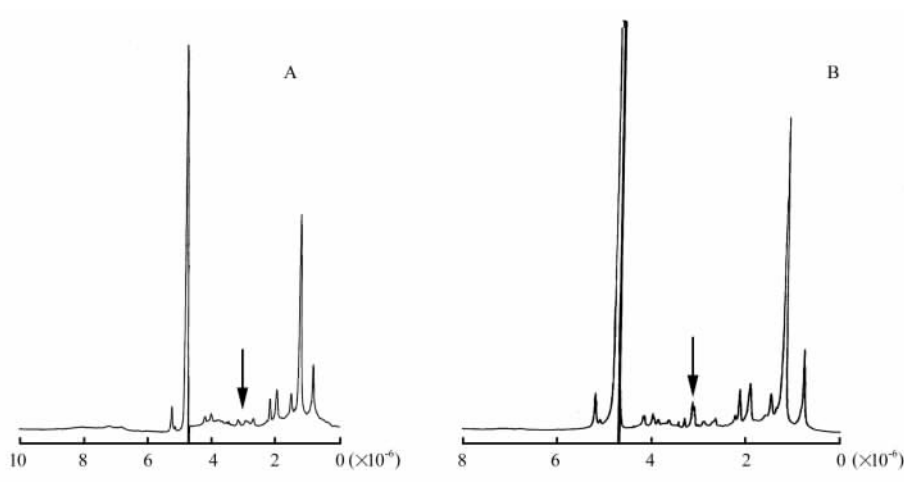


图 1 左眼海绵状血管瘤(A)和右眼眶内恶性淋巴瘤(B)HR/MAS NMR 波谱图

Fig 1 HR/MAS NMR ^1H of left orbital cavernous hemangioma(A) and right orbital lymphoma(B)

Cr and Choline peaks were almost zero(indicated by arrow in A); Choline peak increased obviously(indicated by arrow in B)

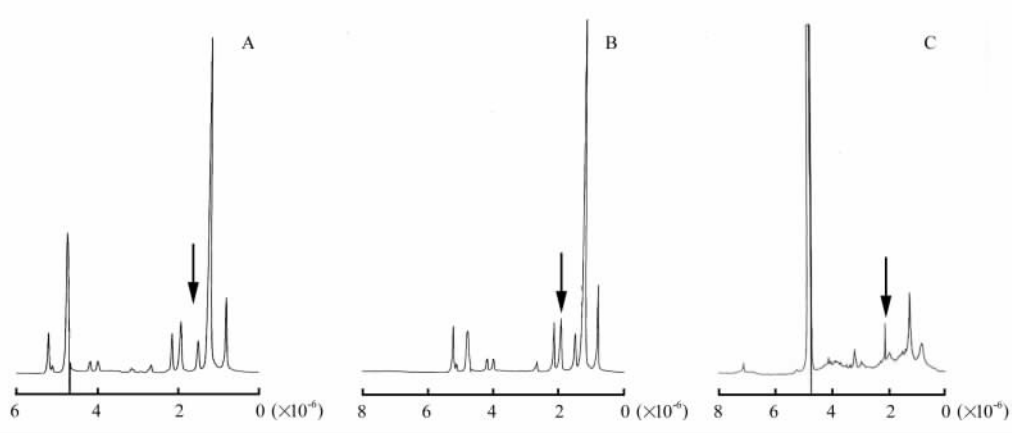


图 2 泪腺多形性腺瘤(A)、海绵状血管瘤(B)和眼眶肌组织(C)的 HR/MAS NMR 波谱图

Fig 2 HR/MAS NMR of lacrimal gland pleomorphic adenoma(A), cavernous hemangioma (B) and muscle tissue(C)

Arrows indicating 3 consecutive peaks at about 2.0×10^{-6} in A and B, but not in C

3 讨论

^1H -MRS 是一种无创性检测体内生化代谢改变的新方法, 目前已用于多种肿瘤的分析, 以便更好地研究肿瘤生化特性及提高肿瘤定性诊断的准确

性^[6~9], 但在眼眶肿瘤方面未见相关的报道。本研究所用磁共振仪场强为 9.395 T, 可检测在体不易检出的化合物, 且可以排除由于肿瘤组织的不均匀性而引起的部分容积效应, 对离体肿瘤标本进行分析则可增加对在体肿瘤波谱改变的理解。

3.1 高分辨率魔角旋转核磁共振系统的优点 有学者为了能够更多地了解肿瘤,尝试将肿瘤进行先期处理,采用离心机分离清液,然后进行细胞的 ^{31}P 研究^[10],经过这样的处理之后仍然是细胞的悬浮液,并非均相溶液。因此,仍然可导致核磁谱峰的宽化、S/N值的降低和偶合作用分裂的不明显。肿瘤是半固态样品,要从其结构解析肿瘤的变化,依靠低场的MRI不能达到高分辨率结果,并且谱峰出现宽化,偶合作用难于辨别。

以往研究^[11]指出:除纯固体和纯液体以外,大量的材料存在活动性不如液体,各向异性不如固体的特点(例如凝胶、脂类、溶胀的树脂、植物和食物)。在静态条件下它们的谱线加宽是由于剩余的偶极相互作用和体磁化率变化这两种因素造成的。最新的布鲁克高分辨率魔角旋转核磁共振(HR/MAS NMR)或者是瓦里安纳诺核磁共振(NANO NMR)采用魔角旋转去除剩下的固体线宽,可以使样品的核磁谱接近于液体样品的分辨率。这两种技术出现后,为半固体/液体样品的研究提供了有效的方法。本研究采用布鲁克公司的HR/MAS NMR技术,在不改变固体内在结构的前提下,得到的半固体谱图与液体高分辨谱图具有同样的高分辨率。

3.2 波谱分析 分析计算离体眼眶肿瘤各种化合物的峰值,离体研究发现其N-乙酰天冬氨酸(NAA)峰值经常为零,但在体研究多显示NAA有一定的信号强度,这可能是由于在体检测时,由于眼眶容积相对较小,内含较大的眼球和较长的视神经,且眶周又分布有大小及数量不同的其他神经,因眼球和神经纤维内均含有大量神经元或神经纤维成分,而神经元或神经轴突内一般都含有较多NAA成分,所以由于部分容积效应, ^1H -MRS所测 ^1H 波谱含有较多NAA信号。对于离体标本来说,因排除了容积效应的影响,故未能测到NAA信号。

3.2.1 Cho和Cr峰在良性肿瘤和恶性肿瘤有明显差异 Cho波峰位于 $(3.22 \pm 0.06) \times 10^{-6}$ 处,包括磷酸胆碱、磷酸甘油胆碱、磷脂酰胆碱,Cho代表肿瘤内总胆碱量,它们都是细胞膜的组成成分,因离体标本都是超低温下保存的,其能量代谢几乎处于停止状态,更不用说细胞的分裂和增生了,所以Cho比较稳定。Cr波峰位于 $(3.02 \pm 0.09) \times 10^{-6}$ 处,Cr波峰是总肌酸中的甲基组,由肌酸(Cr)和磷酸肌酸(PCr)组成,是能量储存、利用的重要化合物。一般情况下,Cr和PCr的总量较恒定,可将Cr波峰作为参照,得到其他波峰或曲线下面积与Cr相对比值,从而进行比较的。由于Cr值相对稳定,Cho又是一

个细胞代谢的指标,因此Cho/Cr值的增高,提示肿瘤代谢旺盛,与良恶性肿瘤的生长方式是一致的。本研究中未对Cr和Cho峰值进行直接的测量,通过良恶性肿瘤的Cho峰值可以直接提示肿瘤的性质。

3.2.2 肿瘤组织和正常组织的比较 本研究中发现,无论是恶性肿瘤还是良性肿瘤在 2.0×10^{-6} 附近均可见稳定的连续3个单峰,尤其是良性肿瘤表现尤为典型和清晰。但正常组织未见有此现象。 $(1.3 \sim 2.35) \times 10^{-6}$ 区间被认为是脂肪组织的显示区,提示本组良性肿瘤和恶性肿瘤的脂肪破坏不明显,今后,有待增加病例进一步的研究和认识。

^1H -MRS用于临床眼眶肿瘤的分析,提供了一种无创性研究肿瘤生化特性及提高肿瘤诊断准确性的方法。通过对离体肿瘤标本进行高分辨率波谱分析,增加了对临床肿瘤波谱改变的理解,并进一步验证了 ^1H -MRS对在体肿瘤应用的可靠性,有助于临床更进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] Wang ZY, Zimmerman RA, Sauter R. Proton MR spectroscopy of the brain: clinically useful information obtained in assessing CNS diseases in children[J]. AJR,1996,167: 191-199.
- [2] Kugel H, Heindel W, Ernestus RI, et al. Human brain tumours: spectral patterns detected with localized ^1H MR spectroscopy[J]. Radiology,1992,183: 701-709.
- [3] Roebuck JR, Cecil KM, Schnall MD, et al. Human breast lesions: characterization with proton MR spectroscopy[J]. Radiology,1998,209: 269-275.
- [4] Bruhn H, Frahm J, Gyngell ML, et al. Noninvasive differentiation of tumors with use of localized ^1H MR spectroscopy *in vivo*: Initial experience in patients with cerebral tumors[J]. Radiology,1989,172:541-548.
- [5] Castillo M, Kwock L, Mukherji SK. Clinical applications of proton MR spectroscopy[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1996, 17:1-15.
- [6] Ott D, Henning J, Ernst T. Human brain tumors: assessment with *in vivo* proton MR spectroscopy[J]. Radiology, 1993, 186:745-752.
- [7] Meyerand ME, Pipas JM, Mamourian A, et al. Classification of biopsy-confirmed brain tumors using single-voxel MR spectroscopy[J]. AJNR Am J Neuroradiol,1999,20: 117-123.
- [8] Norfray JF, Tomita T, Byrd SE, et al. Clinical impact of MR spectroscopy when MR imaging is indeterminate for pediatric brain tumors[J]. AJR,1999,173:119-125.
- [9] 李 谊,魏锐利,陶晓峰. 眼眶及脑部肿瘤 MRS 应用进展[J]. 中国临床医药研究杂志,2003,104: 10870-10872.
- [10] 黄荣清,骆传环,杜泽涵. 肿瘤坏死因子 α 和 γ -干扰素对白血病细胞作用的 ^{31}P NMR 分析[J]. 分析测试学报,2003,22:38-41.
- [11] 王晓钧,袁 智,朱承飞. HR/MAS 高分辨魔角微量探头用于天然橡胶固体 ^1H 、 ^{13}C NMR 测试及其与液体 BBO 探头、固体 CP/MAS 探头测试的比较[J]. 波谱学杂志,2003,20:63-69.

[收稿日期] 2005-12-30

[修回日期] 2006-06-05

[本文编辑] 贾泽军