

## Research progress of functional MRI in early brain injury after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma

LI Ruirui<sup>1,2</sup>, HUANG Weiyuan<sup>1</sup>, CHEN Feng<sup>1\*</sup>

(1. Department of Radiology, Hainan General Hospital, Haikou 570311, China;

2. Graduate School, University of South China, Hengyang 421000, China)

**[Abstract]** Radiation brain injury in the temporal lobe is the most common and severe neurological complication after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Early detection and treatment are the key to control the progress of radiation brain injury. However, when abnormal changes were found in conventional MRI, brain injury had developed to irreversible middle and late stage frequently. Functional MRI, including magnetic resonance spectroscopy imaging, perfusion-weighted imaging, diffusion-weighted imaging, diffusion-tensor imaging, and diffusion-kurtosis imaging, can quantitatively reflect the microstructure changes of tissues through many parameters. Some of the parameters could be considered as image markers for diagnosis of radiation brain injury in the early stage. Research advances of functional MRI in early brain injury after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma were reviewed in this article.

**[Keywords]** nasopharyngeal neoplasms; brain injuries; radiation injuries; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2020.01.015

## 功能 MRI 评价鼻咽癌放射治疗后 早期脑损伤研究进展

李蕊蕊<sup>1,2</sup>, 黄薇园<sup>1</sup>, 陈峰<sup>1\*</sup>

(1. 海南省人民医院放射科, 海南 海口 570311; 2. 南华大学研究生院, 湖南 衡阳 421000)

**[摘要]** 颞叶放射性脑损伤是放射治疗鼻咽癌后最易发生且影响预后的严重神经系统并发症。早发现、早治疗是控制放射性脑损伤病情进展的关键。但当常规影像学检查发现异常时, 脑损伤常已发展至不可逆转的中晚期阶段。功能 MRI 通过多个参数定量反映活体组织微观结构改变, 为临床早期诊断放射性脑损伤提供可靠的影像学依据。目前用于评估放射性脑损伤的功能 MRI 技术有磁共振波谱成像、灌注加权成像、弥散加权成像、扩散张量成像及扩散峰度成像等。本文对功能 MRI 评价放射治疗鼻咽癌后早期脑损伤研究进展进行综述。

**[关键词]** 鼻咽肿瘤; 脑损伤; 放射性损伤; 磁共振成像

**[中图分类号]** R739.6; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2020)01-0051-04

鼻咽癌是我国南方地区最常见的恶性肿瘤之一, 放射治疗是其最主要的治疗方法, 放射治疗后 5 年生存率约为 40%~70%<sup>[1]</sup>。放射线在杀灭肿瘤细胞的同时, 也会导致照射野内正常组织不同程度损伤, 其中颞叶放射性脑损伤是放射治疗后最严重的并发症之

一<sup>[2]</sup>, 发生率高达 5%~24%<sup>[3]</sup>。目前控制放射性脑损伤病情进展的关键是早发现、早治疗, 但常规影像学检查发现异常时, 脑损伤常已发展至不可逆转的中晚期阶段。MR 功能成像通过多个参数定量反映活体组织微观结构改变, 为临床早期诊断放射性脑损伤提供

**[基金项目]** 海南省重点研发计划(ZDYF2018141、ZDYF2019137)。

**[第一作者]** 李蕊蕊(1993—), 女, 海南澄迈人, 在读硕士。研究方向: 头颈部影像学。E-mail: 544972168@qq.com

**[通信作者]** 陈峰, 海南省人民医院放射科, 570311。E-mail: fenger0802@163.com

**[收稿日期]** 2019-07-23 **[修回日期]** 2019-10-30

可靠的影像学依据。目前用于评估放射性脑损伤的 MR 功能成像技术包括磁共振波谱成像 (MR spectroscopy, MRS)、灌注加权成像 (perfusion weighted imaging, PWI)、弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI)、扩散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 及扩散峰度成像 (diffusion kurtosis imaging, DKI) 等。本文对各种功能 MRI 评价早期放射性脑损伤进展进行综述。

### 1 放射性脑损伤概述

放射线照射脑组织后导致的中枢神经系统损伤性疾病被称为放射性脑损伤。鼻咽癌放射性脑损伤以颞叶损伤最为常见。根据放射治疗后出现症状的时间,将放射性脑损伤分为 3 期:①急性放射性脑损伤期(放射治疗后数天~3 个月),患者可无任何症状或仅出现头痛等,主要病理改变为血管内皮细胞肿胀、血管通透性增加等;②早期迟发性反应期(放射治疗后 3~6 个月),主要临床症状为嗜睡综合征,主要病理表现是脑白质脱髓鞘及轴索水肿等;③晚期迟发性反应期(放射治疗后 6 个月~数年),病理特征是脑灰质萎缩及胶质细胞增生等。前两期损伤可逆转,经过积极治疗可显著改善预后;第 3 期已发展为不可逆的放射性脑病,主要表现为神经功能障碍,严重时危及患者生命。动物实验<sup>[4-5]</sup>发现,放射线照射后,常规 MRI 可显示脑组织发生的微观病理损伤,如在潜伏期内检测出放射性脑损伤,对预防其渐进性发展具有重要意义。

### 2 MRS

MRS 是无创研究活体组织生物化学代谢的 MRI 技术。医学领域<sup>1</sup>H-MRS 能检测到反映脑组织代谢情况的常见化合物包括:评估神经元受损程度的 N-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartic acid, NAA),反映脑组织内胆碱(choline, Cho)总含量及细胞膜构成的 Cho 和脑组织能量代谢的重要化合物肌酸(creatine, Cr)。Cr 波峰相对稳定,常作为比较 NAA、Cho 的参考标准<sup>[6]</sup>。XIONG 等<sup>[7]</sup>用 MRS 预测放射治疗后常规 MRI 无法显示的早期放射性脑损伤,发现与治疗前相比,放射治疗后 1 年,颞叶 NAA/Cho 和 NAA/Cr 显著下降,放射治疗后 3 个月内降幅最大,3~12 个月内略有上升,神经元无再生能力导致 NAA 不能恢复到正常水平,放射治疗后 Cho/Cr 无明显变化。CHEN 等<sup>[8]</sup>发现放射治疗后 NAA/Cr 和 NAA/Cho 变化与 XIONG 等<sup>[7]</sup>的结果相似,而 Cho/Cr 降低。一项关于 MRS 诊断鼻咽癌放射治疗后脑损伤的 Meta 分析<sup>[9]</sup>表明,与健康对照者相比,鼻咽癌患者放射治疗

后 NAA/Cho 及 NAA/Cr 显著降低,而 Cho/Cr 明显升高。梁杰等<sup>[10]</sup>也发现放射治疗后 Cho/Cr 上升。李国华等<sup>[11]</sup>分析鼻咽癌放射治疗后<sup>1</sup>H-MRS 早期变化及其与认知功能改变的相关性,发现放射治疗后 3 个月内双侧颞叶海马区 NAA/Cho、NAA/Cr 较治疗前大幅下降,之后 3~9 个月内缓慢回升,但仍低于正常水平;随着放射治疗后时间延长,蒙特利尔认知评分从正常水平到缓慢降低,表明放射治疗后 NAA/Cho 等早期改变预示认知能力逐渐下降。以上研究表明,早期放射性脑损伤 NAA/Cr、NAA/Cho 下降,并与认知功能改变相关;而 Cho/Cr 改变复杂,目前尚无定论,仍需进一步研究。

### 3 PWI

PWI 是反映活体组织血流灌注和微血管分布的 MRI 技术。目前用于临床的 PWI 包括动态对比增强(dynamic contrast-enhanced, DCE)、动态磁敏感对比增强(dynamic susceptibility contrast, DSC)及动态自旋标记(arterial spin labeling, ASL)。通过注射对比剂,DCE 获得容积转运参数(Ktrans)等参数,DSC 获得脑血容量(cerebral blood volume, CBV)、脑血流量(cerebral blood flow, CBF)等参数。ASL 以水质子作为内源性对比剂,获得肿瘤血流量(tumor blood flow, TBF)等参数。放射治疗照射野内白质区出现不同程度微血管扩张、血管内皮细胞缺失及炎性细胞浸润,导致血脑屏障破坏及血管通透性增高,继而影响血流动力学。鼻咽癌放射治疗后颞叶放射性脑损伤急性期 CBV 和 CBF 无明显变化,放射治疗后第 3 个月 CBV 和 CBF 下降,放射治疗后 4~12 个月 CBV 和 CBF 缓慢回升,但低于放射治疗前水平<sup>[12]</sup>,说明该区域微血管结构和功能发生变化<sup>[13]</sup>。李俊晨<sup>[14]</sup>发现放射治疗后 0~3 个月颞叶海马区脑白质相对脑血流量(relative CBF, rCBF)和相对脑血容量(relative CBV, rCBV)下降最显著,rCBF 比 rCBV 下降幅度更大,放射治疗后 3~9 个月 rCBF 和 rCBV 逐渐升高,但仍低于放射治疗前水平。研究<sup>[15]</sup>发现鼻咽癌放射治疗结束时颞叶白质 ASL-CBF 明显下降,放射治疗后 3~6 个月 ASL-CBF 逐渐回升,但仍略低于正常颞叶白质。DSC 与 ASL 在急性期脑损伤中的水平变化不一致,需进一步研究。

### 4 DWI

DWI 无创性反映水分子扩散运动,其参数 ADC 可用于定量水分子扩散程度。ADC 值越小,水分子扩散受限越明显。血管损伤是放射性脑损伤的主要表

现,继而引起血管源性水肿及细胞毒性水肿等,导致水分子扩散方向及范围发生变化<sup>[16]</sup>。梁杰等<sup>[17-18]</sup>发现,放射治疗后血管内皮细胞损伤降低了水分子扩散能力,导致首次放射治疗后 3 天、放射治疗结束时及放射治疗后第 3 个月颞叶白质 ADC 值均低于放射治疗前,放射治疗后 3 个月 ADC 值呈现缓慢升高趋势,可能原因为血管内皮损伤等在放射治疗结束后逐渐修复。以上研究表明 ADC 值可反映早期放射性脑损伤,但样本量均较小,需进一步证实。

与普通 DWI 相比,高分辨率 DWI 具有更高的图像质量及分辨率,同时扫描速度更快<sup>[19]</sup>,有望为早期诊断放射性脑损伤提供帮助<sup>[20-21]</sup>。体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)是 DWI 的延伸,通过多个 b 值拟合获得灌注分数(f)和反映微循环灌注的假扩散系数(D\*)等参数。动物研究<sup>[22]</sup>发现,早期急性放射性脑损伤大鼠放射治疗后 5 天时,f、D\*及 Ktrans 与辐射剂量均呈正相关,但该研究中高剂量定为 30 Gy,仍需建立更接近临床辐射剂量的动物模型加以证实。

## 5 DTI

DTI 是目前唯一可无创观察活体脑白质纤维束宏观及微观解剖结构的 MRI 技术,通常以各向异性(fractional anisotropy, FA)及平均扩散率等指标来量化水分子各个方向扩散的差异性。脑白质髓鞘化是水分子扩散 FA 的生理基础。放射线引起脑组织血管内皮细胞水肿以及脱髓鞘等,进而改变脑白质纤维束中水分子扩散的 FA 程度,使其扩散能力下降。WANG 等<sup>[23]</sup>发现,鼻咽癌患者放射治疗后 6 个月内颞叶白质 FA 值明显降低,在长期随访中发现 FA 值有回升趋势但仍略低于正常对照者,提示放射治疗后早期颞叶白质纤维束损伤在较长时间内未能完全恢复。CHEN 等<sup>[24]</sup>发现,与放射治疗前相比,放射治疗后 3 个月内颞叶白质 FA 值呈逐渐下降趋势,FA 值下降较大者有间歇性头痛、头晕等症状。放射治疗鼻咽癌后,除颞叶外,小脑及顶叶 FA 值也会下降<sup>[25]</sup>。LENG 等<sup>[26]</sup>发现放射治疗后双侧颞叶及小脑损伤为著且 FA 值下降,随着放射治疗时间延长,损伤逐渐加重而非逐渐恢复;基于 FA 值的支持向量机对诊断放射治疗后 0~6、6~12、>12 个月脑损伤的准确率分别为 84.5%、83.9%和 74.5%。既往研究<sup>[23-24]</sup>大部分是组间对比,而机械学习可从影像图像中提取更多的信息和建立稳定的模式,并能在个体水平区分鼻咽癌患者与正常人以及放射治疗后不同月份患者,但 LENG 等<sup>[26]</sup>所

仍系横向研究,需更大样本量纵向研究进一步完善。

## 6 DKI

DKI 是描述生物组织内非高斯分布水分子扩散的新兴 MRI 技术,是 DTI 和 DWI 的扩展,可敏感地反映组织超微观结构的复杂程度。DKI 可获得本身参数,如平均扩散峰度(mean kurtosis, MK)及径向峰度(radial kurtosis, RK)等,同时可获得 DTI 参数,如平均扩散率(mean diffusion, MD)和径向扩散率(radial diffusion, RD)等。MK 是 DKI 最具代表性的参数,其大小与组织微观结构的复杂程度呈正比。近年来 DKI 用于中枢神经系统的研究<sup>[27-28]</sup>越来越多,如预测高级别胶质瘤预后,鉴别阿尔兹海默病与遗忘性轻度认知障碍等;DKI 也初步用于探索鼻咽癌放射治疗后颞叶微观结构变化。文献<sup>[29-30]</sup>报道鼻咽癌放射治疗后 1 周颞叶灰白质 MK 值升高,MD 值降低,可能是放射治疗后早期细胞器肿胀,导致细胞内不同扩散方向上的水分子运动增加,MK 值升高,电离辐射后早期脑组织轻度水肿,水分子扩散受限,MD 值降低;与放射治疗后 1 周相比,放射治疗后 6 个月 MK 值降低,可能是此时损伤的脑组织神经元减少,胶质细胞增生,而神经元结构较胶质细胞复杂。LIYAN 等<sup>[31]</sup>发现在放射治疗第 4 周颞叶白质 MK 值显著降低。以上研究表明,鼻咽癌放射治疗后 6 个月内颞叶 MK 值的下降趋势便会呈现出来。

## 7 小结与展望

放射性脑损伤是渐进性发展的过程,防治的关键是早期发现、及时治疗。虽然上述功能 MRI 能较早检测出常规 MRI 及 CT 检查未能发现的早期放射性脑损伤,但也存在检查费用高、耗时长、结果不一致等问题,难于实现个体化诊断。影像组学通过深度学习可建立预测鼻咽癌早期放射性脑损伤的模型,未来有望通过深度学习等人工智能方法早期识别放射性脑损伤。

## [参考文献]

- [1] 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等.肿瘤放射治疗学[M].4版.北京:中国协和医科大学出版社,2008:480.
- [2] KING A D, AHUJA A T, YEUNG D K, et al. Delayed complications of radiotherapy treatment for nasopharyngeal carcinoma: Imaging findings [J]. Clin Radiol, 2007, 62 (3): 195-203.
- [3] KAMINAGA T. Radiation-induced brain metabolic changes in the acute and early delayed phase detected with quantitative

- proton magnetic resonance spectroscopy [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2005, 29(3):293-297.
- [4] WU K L, TU B, LI Y Q. Role of intercellular adhesion molecule-1 in radiation-induced brain injury [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(1):220-228.
- [5] 李卉, 耿志君, 刘学文, 等. 兔早期放射性脑损伤:  $^1\text{H}$ -MRS 与病理对照研究 [J]. *中国医学影像技术*, 2012, 28(12):2117-2121.
- [6] KAMINAGA T, SHIRAI K. Radiation-induced brain metabolic changes in the acute and early delayed phase detected with quantitative proton magnetic resonance spectroscopy [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2005, 29(3):293-297.
- [7] XIONG W F, QIU S J, WANG H Z, et al.  $^1\text{H}$ -MR spectroscopy and diffusion tensor imaging of normal appearing temporal white matter in patients with nasopharyngeal carcinoma after irradiation: Initial experience [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2013, 37(1):101-108.
- [8] CHEN W S, LI J J, ZHANG J H, et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging of brain injury after nasopharyngeal cancer radiation in early delayed reaction [J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(3):6848-6854.
- [9] CHEN W S, LI J J, HONG L, et al. Diagnostic value of magnetic resonance spectroscopy in radiation encephalopathy induced by radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016:5126074.
- [10] 梁杰, 覃飞, 陈伟华, 等. MRS 定量分析在早期放射性脑损伤中的应用价值 [J]. *医疗卫生装备*, 2016, 37(5):81-83.
- [11] 李国华, 李俊晨, 胡春洪. 鼻咽癌放疗后  $^1\text{H}$ -MRS 早期变化及其与神经认知功能改变的相关性分析 [J]. *临床放射学杂志*, 2018, 37(11):1804-1808.
- [12] 李洲, 马林, 陈旺生, 等. 鼻咽癌放射性脑损伤的 MR 动态磁敏感对比灌注成像 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2016, 24(8):561-564.
- [13] 陈旺生. 鼻咽癌放射性脑损伤的多模态磁共振成像研究 [M]. 广州: 南方医科大学, 2016:1-109.
- [14] 李俊晨. 鼻咽癌放疗后早期放射性脑损伤的功能磁共振研究 [M]. 苏州: 苏州大学, 2017:1-121.
- [15] 王继民, 叶向阳, 赵伟, 等. 磁共振动脉自旋标记成像对鼻咽癌放疗后颞叶早期放射性脑损伤的诊断价值 [J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(15):196-197, 201.
- [16] ARMSTRONG C L, GYATO K, AWADALLA A W, et al. A critical review of the clinical effects of therapeutic irradiation damage to the brain: The roots of controversy [J]. *Neuropsychol Rev*, 2004, 14(1):65-86.
- [17] 梁杰, 覃飞, 陈伟华, 等. DWI 技术在鼻咽癌早期放射性脑损伤中的应用价值 [J]. *中国医疗设备*, 2016(1):59-61.
- [18] 罗考业, 黄筠洋, 姚秀华, 等. 磁共振质子振荡谱及扩散加权成像早期诊断放射性脑损伤的价值 [J]. *广西医学*, 2016, 38(3):421-423.
- [19] ZHAO M, LIU Z, SHA Y, et al. Readout-segmented echo-planar imaging in the evaluation of sinonasal lesions: A comprehensive comparison of image quality in single-shot echo-planar imaging [J]. *Magn Reson Imaging*, 2016, 34(2):166-172.
- [20] WANG G J, WANG Y, YE Y, et al. Characteristics of high resolution diffusion weighted imaging apparent diffusion coefficient histogram and its correlations with cancer stages in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2017, 97(41):3244-3249.
- [21] HUANG W Y, LI M M, LIN S M, et al. In vivo imaging markers for prediction of radiotherapy response in patients with nasopharyngeal carcinoma: Resolve DWI versus DKI [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):15861.
- [22] YANG J, Xu Z, Gao J, et al. Evaluation of early acute radiation-induced brain injury: Hybrid multifunctional MRI-based study [J]. *Magn Reson Imaging*, 2018(54):101-108.
- [23] WANG H Z, QIU S J, LV X F, et al. Diffusion tensor imaging and  $^1\text{H}$ -MRS study on radiation-induced brain injury after nasopharyngeal carcinoma radiotherapy [J]. *Clin Radiol*, 2012, 67(4):340-345.
- [24] CHEN W, QIU S, LI J, et al. Diffusion tensor imaging study on radiation-induced brain injury in nasopharyngeal carcinoma during and after radiotherapy [J]. *Tumori*, 2015, 101(5):487-490.
- [25] LENG X, FANG P, LIN H, et al. Structural MRI research in patients with nasopharyngeal carcinoma following radiotherapy: A DTI and VBM study [J]. *Oncol Lett*, 2017(14):6091-6096.
- [26] LENG X, FANG P, LIN H, et al. Application of a machine learning method to whole brain white matter injury after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Imaging*, 2019, 19(1):19.
- [27] WANG X, Gao W, LI F, et al. Diffusion kurtosis imaging as an imaging biomarker for predicting prognosis of the patients with high-grade gliomas [J]. *Magn Reson Imaging*, 2019(63):131-136.
- [28] SONG G P, YAO T T, WANG D. Differentiating between Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and normal aging diffusion kurtosis imaging [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(12):2141-2146.
- [29] 潘海滨, 李跃华, 杨亚旭, 等. 弥散峰度成像评估鼻咽癌放疗后颞叶灰白质微观结构变化的研究 [J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2017(2):124-130.
- [30] WANG D, LI Y H, FU J. Diffusion kurtosis imaging study on temporal lobe after nasopharyngeal carcinoma radiotherapy [J]. *Brain Res*, 2016, 1648(Pt A):387-393.
- [31] LIYAN L, SI W, QIAN W, et al. Diffusion kurtosis as an in vivo imaging marker of early radiation-induced changes in radiation-induced temporal lobe necrosis in nasopharyngeal carcinoma patients [J]. *Clin Neuroradiol*, 2018, 28(3):413-420.