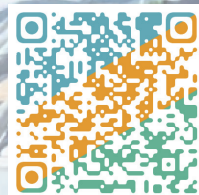


无创精准 脑胶质瘤疗效预测技术问世 脑胶质瘤疗效预测“水之道”



刘英超教授

【医师报讯（通讯员 魏萱）】春节前，卡梅隆执导的《阿凡达》系列制作迎来第二部——《水之道》全球热映。该片融合了卡梅隆毕生两大挚爱：电影和海洋，传递出保护海洋的强烈信号。海洋之于人类就像水之于人体，其重要性无以言表。如何让人体的水做出更多的贡献？山东第一医科大学附属省立医院（山东省立医院）刘英超团队和浙江大学医学院白瑞良团队的最新研究，通过巧妙的设计，首次使用核磁共振“监控”通过脑胶质瘤中水通道蛋白-4（AQP4）进出的水分子，将AQP4表达的高、低“可视化”，进而预测脑胶质瘤对放疗治疗的敏感性。（Nat Biomed Eng. 2022,11月14日在线版）



扫一扫
关联阅读全文

构思巧妙 通过水溢出速度 让水通道蛋白表达“可视化”

AQP4 是中枢神经系统的主要水通道蛋白之一，在胶质瘤组织中存在异常高表达和特殊的空间分布，在胶质瘤细胞的增殖、侵袭和迁移、瘤周水肿形成、治疗抵抗等方面发挥重要作用，是指导胶质瘤精准诊疗的理想生物标记物。

脑胶质瘤是中枢神经系统最为常见的原发肿瘤，具有高度异质性，诊疗手段有限且预后差，其精准诊治成为神经外科最棘手的难题之一。合作团队在前期临床研究发现，复发的胶质瘤患者，肿瘤内AQP4 表达水平存在明显的空间异质性，胶质瘤瘤内组织可以分为AQP4 低表达和高表达区域；AQP4 低表达区域对放疗展现出抵抗性，而高表达区域对放疗较为敏感。

可以设想，如能将AQP4 在胶质瘤细胞的表达可视化，并将不同恶性表型的胶质瘤细胞甄别出来，也就是能看到胶质

瘤细胞的空间位置、增殖状态，精准定量活体“病理”信息，辅助神经外科医生对胶质瘤患者管理做出最优诊疗方案，从而提升胶质瘤患者的生存期。

鉴于AQP4 在胶质瘤诊疗中的重要价值，临床上迫切需要开发无创AQP4 检测的分子成像技术，实现胶质瘤中关键跨膜蛋白AQP4 的可视化。（图1）合作团队充分利用AQP4 能够介导水分子跨膜运输的特性，且单个AQP4 分子能够每秒介导大量（~2.4pL）水分子通过细胞膜（胶质瘤细胞体积约为10pL），巧妙地提出了AQP4 MRI 成像的新原理，即通过测量AQP4 介导的跨膜水分子交换速率，从而实现对人体内AQP4 分子的特异性标记和信号放大。同时，团队关键成员白瑞良教授利用临

如何判断一种抗肿瘤治疗方案的效果？是等着肿瘤进展才知道治疗失败，还是看以往研究数据，为近在眼前的这个患者估算一下治疗结局？这些方法对于神经外科最棘手的胶质瘤来讲恐怕都“Out”了。刘英超团队和白瑞良团队这项研究首次应用胶质瘤在体无创AQP4 分子磁共振成像技术，成功揭示了胶质瘤内AQP4 表达的空间异质性，并初步发现新技术能够提示胶质瘤对放疗治疗的敏感性。

研究者说

刘英超教授表示，该技术在常规3T 及多种场强下均可实现，且可以在临床常规造影剂的配合下、无需额外增加扫描时间及成本的条件下完成，具有很强的普适性，研究团队预计AQP4 分子成像技术将快速在临床普及，将为胶质瘤的个体化精准诊疗提供更有效的影像学评估工具。

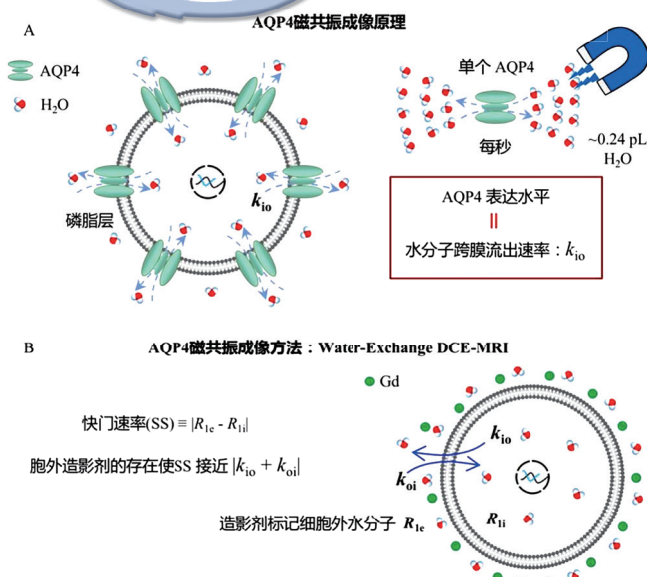


图1 新型AQP4 磁共振成像原理和方法图解

床常规使用磁共振造影剂（例如Gd-DTPA）的细胞外分布特性，通过进一步改造动态增强对比磁共振成像技术（DCE-MRI），增强了DCE-MRI 对水分子跨膜运输测量的敏感度。通过定量测量AQP4 介导的细胞内水分子跨膜溢出速率（ K_{10} ），作为AQP4 线性表达的替代参数，实现胶质瘤AQP4 的表达和分布可视化。

通过测量AQP4 介导的 K_{10} ，特异性标记和放大AQP4 在体磁共振信号，进而通过提升动态对比增强磁共振成像技术在 K_{10} 测量维度的敏感度和特异性，实现在体AQP4 高分辨成像。

医工交叉 突破技术障碍 无创检测关键蛋白表达

通过医工交叉、协同攻关，山东省立医院和浙江大学合作在神经功能影像领域取得重大技术突破。研究主要创新有三个方面：

发展了一种快速、无创的肿瘤AQP4 高分辨磁共振成像技术，极大的弥补了该领域的技术空白，推动了胶质瘤的个体化精准诊疗。

验证了AQP4 表征人脑胶质瘤细胞增殖特性的灵敏性和特异性。山东省立医院许尚臣、刘英超教授专业组利用长期开展功能神经外科的技术优势和脑胶质瘤诊疗的丰富经验，通过AQP4 分子影像图谱引导有框架立体定位脑活检，在胶质瘤患者中实现了AQP4 水交换

成像与胶质瘤检测金标准—活检组织病理的空间“点对点”影像—病理学分析，并且新MRI 技术检测的AQP4 表达与活检组织免疫组化定量结果存在高度线性相关性（图2）。团队后续研究表明：新技术不仅成功检测到肿瘤间（不同病人）AQP4 表达差异，也准确检测出胶质瘤内（同一病人）AQP4 分布的异质性以及替莫唑胺（TMZ）治疗下AQP4 的动态变化。

通过AQP4 水交换成像反映出AQP4 表达的高、低，可提示胶质瘤放疗治疗敏感性。复发胶质瘤瘤间及瘤内均存在较强AQP4 表达异质性，导致临床治疗效果迥异。研究利用

AQP4 成像引导立体定向活检术，我们发现AQP4 表达低的胶质瘤组织（像素），以具有胶质瘤干细胞特性的慢增殖细胞为主，对替莫唑胺等放疗治疗不敏感，耐药生物标志物（ZEB1）高表达；而高AQP4 的胶质瘤组织（像素），以快增殖细胞为主，对替莫唑胺治疗敏感，ZEB1 低表达。

本研究在人脑胶质瘤临床验证的顺利进行，得益于山东省立医院神经外科在立体定向穿刺活检和胶质瘤诊疗的丰富临床经验，本研究通讯作者刘英超教授主刀胶质瘤手术约120 台/年，立体定向活检术100 台/年，为项目的开展和进一步推进提供了有力的保证。

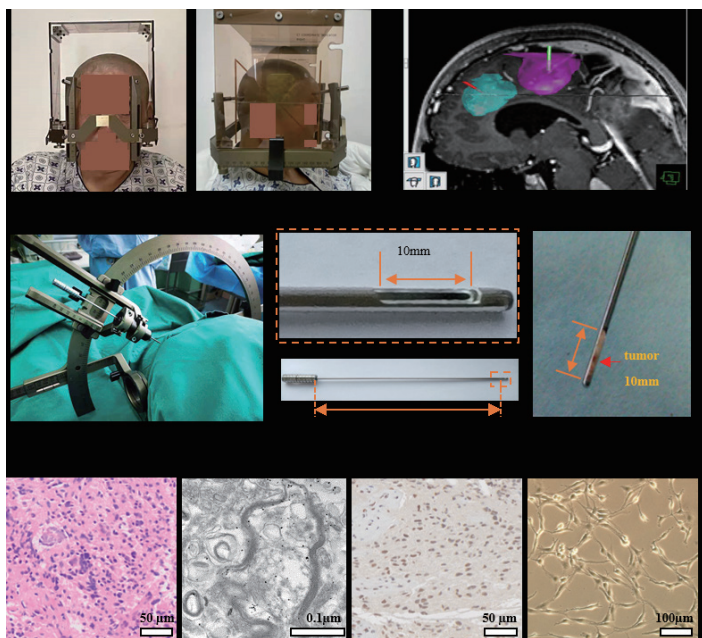


图2 立体定向脑活检术流程和应用