

兔 VX₂ 软组织肿瘤模型的建立及扩散张量成像研究初探

李勇刚, 王仁法, 高小玲, 程娟娟, 杨海涛, 冯定义, 胡军武, 夏黎明, 王承缘

【摘要】 目的:建立恶性软组织肿瘤动物模型并初步探讨扩散张量成像(DTI)诊断软组织肿瘤的可行性及价值。**方法:**20 只新西兰大白兔,右侧大腿近段注射 VX₂ 肿瘤组织悬液 0.2 ml,于肿瘤组织接种后第 40 天行 MRI 常规扫描和 DTI 成像,扫描图像经 AW 4.0 工作站处理,计算并分析肿瘤实质区、坏死区、肿瘤周边区、肿瘤邻近正常肌肉及对侧正常肌肉的平均 ADC 值、部分各向异性值(FA)、各向同性值(Iso)和体积与各向异性比值(VrA)。**结果:**所有兔大腿肌肉 VX₂ 肿瘤模型均成功建立。肿瘤实质区与肿瘤坏死区、肿瘤周边区、邻近及对侧正常肌肉的 FA 值相比,差异均有极显著性意义($P<0.01$)。肿瘤实质区与肿瘤坏死区、邻近及对侧正常肌肉的平均 ADC 值和 VrA 值差异有极显著性意义($P<0.01$),与瘤周区差异无显著性意义($P>0.05$)。肿瘤邻近正常肌肉与对侧正常肌肉各参数值差异无显著性意义($P>0.05$)。Iso 值在正常肌肉与不同区域肿瘤组织间差异有显著性意义($P<0.05$)。**结论:**兔 VX₂ 软组织肿瘤模型可作为软组织肿瘤 MRI 研究的动物模型,扩散张量成像能用于评价软组织肿瘤的内部结构特征及与周围组织的关系,其对良、恶性软组织肿瘤鉴别诊断的价值有待进一步研究。

【关键词】 软组织肿瘤;模型;动物;磁共振成像;扩散

【中图分类号】 R445.2; R739.96 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2006)01-0013-04

Establishment of VX₂ Soft Tissue Tumor Model and Diffusion Tensor Imaging Study in Rabbits—a Preliminary Report LI Yong-gang, WANG Ren-fa, GAO Xiao-ling, et al. Department of Radiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, P. R. China

【Abstract】 Objective: To establish an experimental animal model of malignant soft tissue tumor and evaluate the feasibility of diffusion tensor imaging(DWI)for the diagnosis of soft tissue tumor. **Methods:** 20 New Zealand white rabbits were implanted with 0.2ml VX₂ tumor tissue suspension in the right proximal thighs. MRI were performed after 40 d, the images were transmitted to AW 4.0 workstation. The average diffusion coefficient (ADC), fractional anisotropy (FA), isotropic (Iso), volume ratio anisotropy (VrA) of the solid area, the necrosis area, the peripheral area of the tumor, the normal muscle adjacent to the tumor and the normal muscle of the contralateral thigh were calculated and analyzed. **Results:** In all experimental animal models of rabbit, VX₂ soft tissue tumors were successfully established. The difference of FA between the solid area and the necrosis area, the peripheral area of the tumor, the normal muscle of adjacent and contralateral thigh was statistically significant ($P<0.01$). The ADC and VrA of the solid area of tumors had statistical difference between the necrosis area of tumor, the adjacent and contralateral normal muscle ($P<0.01$), but had no statistic difference between the peripheral area of tumors. The difference of ADC, FA, VrA and Iso between the adjacent and contralateral normal muscle was not statistically significant. The Iso of the normal muscle had statistic difference with the tumor. **Conclusion:** The animal model of rabbit VX₂ soft tissue tumor can be used as an experimental animal model to study the MRI of soft tissue tumors. DTI is beneficial to demonstrate the structure of soft tissue tumor and its relationship with adjacent tissues. Further study is needed to evaluate the value of DTI in the differentiation of benign and malignant soft tissue tumor.

【Key words】 Soft-tissue neoplasms; Model, animal; Diffusion magnetic resonance imaging

扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是近几年开始应用于临床的一种新的 MR 功能成像方法,与传统扩散加权成像相比,能够更加准确地反映分子扩散的方向性,因而在显示纤维走行及相关疾病方面具有更大的优越性和潜力。目前,DTI 在脑肿瘤、脑梗死、多发性硬化等累及白质纤维的病变方面显示出

较高价值和良好的应用前景,而在人体其它部位组织器官中的应用研究报道极少^[1-5]。本研究通过建立兔 VX₂ 肌肉软组织肿瘤模型,初步探讨 DTI 在肌肉软组织肿瘤诊断中的可行性及应用价值。

材料与方法

1. 动物麻醉与模型制作方法

纯种新西兰大白兔 20 只,由华中科技大学同济医学院实验动物中心提供,月龄 2~3 个月,雌雄不限,体重 1.5~2.0 kg。采用盐酸异丙嗪注射液(5 mg/kg)

作者单位: 430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科

作者简介: 李勇刚(1974—),男,湖北武汉人,博士研究生,主要从事肌骨系统疾病影像诊断工作。

与盐酸氯胺酮注射液(25 mg/kg)的混合溶液肌肉注射进行麻醉。将带有 VX₂ 肿瘤的荷瘤兔肌注麻醉后,仰卧位固定,对肿瘤部位皮肤进行剃毛、消毒,放置无菌洞巾,手术切开皮肤,剥离肿瘤,用双面刀片切取肿瘤边缘生长旺盛的淡红色鱼肉样组织,将其切成小于 1 mm 的组织碎片后加入适量生理盐水制成肿瘤组织悬液备用。将 20 只健康的新西兰大白兔肌注麻醉后,对其右侧大腿近段外侧皮肤常规脱毛、消毒,用带有 18 号注射针头的 1 ml 注射器抽吸配置好的 VX₂ 肿瘤组织悬液,然后刺入兔右侧大腿股外侧肌内,多点注入肿瘤组织悬液各 0.2 ml,模型兔即制作完毕。40 d 后行 MRI 扫描及组织病理学检查。

2. 磁共振成像

采用 GE Signa 1.5T CV/i 或 NV/i 磁共振扫描仪,使用头线圈或可屈曲表面线圈。常规 MRI 序列包括冠状面短时翻转恢复(short time inversion recovery, STIR)序列(TR 3000 ms, TE 8.4 ms, TI 150 ms)、横断面 SE T₁WI (TR 460 ms, TE 12 ms)、FSE T₂WI (TR 3000 ms, TE 102 ms);DTI 扫描采用 SE 序列单次激发平面回波成像(echo planar imaging, EPI),扫描参数:TR 8000 ms, TE 79.2 ms, 视野 24cm×24 cm, 矩阵 128×128, 层厚 5 mm, 间隔 0 mm, 在 25 个方向上施加扩散敏感梯度, b 值为 1000 s/mm²;增强扫描采用 Gd-DTPA(0.1 mmol/kg)静脉注射后行 SE T₁WI (TR 500 ms, TE 15 ms)扫描。

3. 图像处理和数据统计学分析

采用 AW 4.0 工作站,应用 Functool 软件进行 DTI 各参数图重组及数据测量。采用 SPSS 11.0 统计软件包,对 20 只兔 VX₂ 肿瘤中心实质区和坏死区、肿瘤周边区、肿瘤邻近及对侧正常肌肉组织的平均表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值、部分各向异性(fractional anisotropy, FA)值、各向同性(isotropic, Iso)值及体积与异向性比值(volume ratio anisotropy, VrA)分别进行单因素方差分析,显著性水平取 $\alpha=0.05$ 。不同测量兴趣区的选定依据常规 MRI 平扫及增强扫描图像并与组织病理学对照来确定。肿瘤中心实质区为肿瘤中心强化区域;坏死区为肿瘤内呈明显长 T₁、长 T₂ 信号且增强后不强化区域;肿瘤邻近正常肌肉区为 MRI 平扫及增强扫描均未见异常信号改变的肌肉组织;肿瘤周边区域的确定方法:以肿瘤最大半径划圆,再以最大半径的 4/5 划同心圆,两圆之间即肿瘤的外周 1/5 区域为肿瘤周边区。

4. 组织学处理

MR 扫描后将模型兔处死取出肿瘤组织,用 10%

福尔马林液固定,于光学显微镜下观察肿瘤组织的结构特点,并与 MRI 检查结果进行对照分析。

结 果

1. 种植成瘤率及组织病理学观察

20 只实验兔的种植成瘤率为 100%,无自发消退现象。瘤株种植 40 天后肿瘤最大径为 5~6 cm。大体标本切面见肿瘤组织呈灰白色鱼肉状,与周围正常肌肉组织分界欠清,周边似可见假包膜形成,瘤体中央可见黄白色凝固性坏死区及液化坏死区。HE 染色光镜下显示肿瘤细胞呈巢状或弥漫性分布,胞核大而浓染,胞质量少,瘤巢间含有大量不成熟的毛细血管和丰富的纤维组织,凝固性坏死区肿瘤细胞皱缩、细胞核消失。

2. MRI 及 DTI 扫描表现

平扫 T₁WI 肿瘤呈较均匀的稍低信号或周边呈等信号、中央呈低信号;T₂WI 呈均匀的较高信号(图 1)或周边较高信号、中央高信号,瘤周可见少量水肿。静脉注入 Gd-DTPA 后肿瘤实体部分显著强化,坏死、囊变区则无强化(图 2)。

DTI 扫描平均 ADC 图像上肿瘤实质呈稍低信号,坏死区呈高信号,邻近及对侧正常肌肉呈等或稍高信号(图 3)。FA 图上肿瘤中心实质呈等信号,肿瘤周边区呈稍高信号,坏死区呈低信号,邻近及对侧正常肌肉呈高信号(图 4)。VrA 图显示肿瘤实质及坏死区均呈低信号,邻近及对侧正常肌肉呈等或稍高信号(图 5)。Iso 图上肿瘤实质呈高信号,坏死区呈稍高信号,邻近及对侧正常肌肉呈等信号(图 6)。

DTI 扫描肿瘤实质区、坏死区、肿瘤周边区、肿瘤邻近及对侧正常肌肉的平均 ADC、FA、Iso 及 VrA 值测量结果及单因素方差分析结果见表 1。肿瘤实质区与肿瘤坏死区、肿瘤周边区、肿瘤邻近及对侧正常肌肉的 FA 相比差异均有极显著性意义($P<0.01$)。肿瘤实质区与肿瘤坏死区、肿瘤邻近及对侧正常肌肉的平均 ADC 和 VrA 值差异有极显著性意义($P<0.01$),与瘤周区差异无显著性意义($P>0.05$)。肿瘤邻近正常肌肉与对侧正常肌肉各参数值差异无显著性意义($P>0.05$),Iso 值在正常肌肉与不同区域肿瘤组织间差异有显著性意义($P<0.05$)。

讨 论

兔 VX₂ 肿瘤是由 Shope 病毒在兔皮肤上诱发而产生的恶性乳头状瘤,经 72 次传代培养后建立起来的仍可在兔体内种植的肿瘤细胞株,它具有易于移植、生

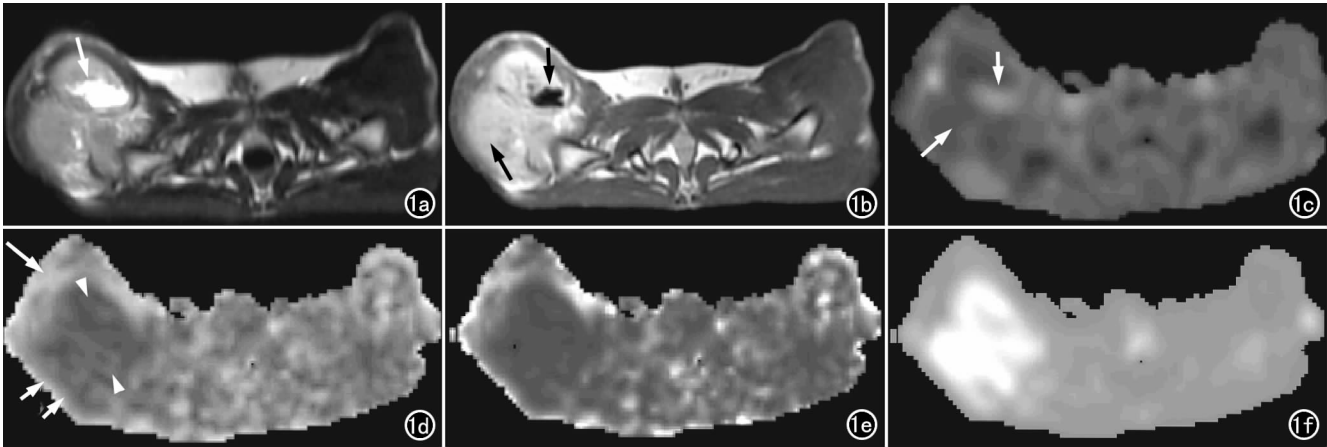


图 1 兔右侧大腿 VX₂ 软组织肿瘤。a) FSE T₂ WI 示肿瘤呈稍长 T₂ 信号, 其内见更长 T₂ 信号坏死区(箭); b) SE T₁ WI 增强扫描示肿瘤实体部分明显强化(长箭), 坏死区不强化(短箭); c) ADC 图示肿瘤实体部分呈稍低信号(长箭), 中央坏死区呈高信号(短箭); d) FA 图示肿瘤邻近(长箭)及对侧正常肌肉信号较高, 肿瘤周边区(短箭)信号强度稍高于中央实质及坏死区(箭头); e) Vra 图亦显示肿瘤邻近及对侧正常肌肉呈稍高信号, 肿瘤周边区信号强度稍高于中央实质及坏死区; f) Iso 图示肿瘤中央区域信号强度高于肿瘤周边区。

表 1 肿瘤不同区域及正常肌肉各参数值测量结果及统计分析结果

组织成分	ADC(10 ⁻³ mm ² /s)	FA	Iso	Vra
肿瘤实质区	1.1436±0.1105	0.0998±0.0336	97.8309±38.9168	0.0131±0.0034
肿瘤坏死区	1.8725±0.5300*	0.0550±0.0179*	91.6200±50.5264	0.0037±0.0021*
肿瘤周边区	1.2280±0.1414	0.1509±0.0518*	88.2648±43.5626	0.0143±0.0026
邻近正常肌肉	1.4285±0.2017*	0.2332±0.0853*	21.1007±10.0309*	0.0785±0.0091*
对侧正常肌肉	1.4711±0.7684*	0.2214±0.0674*	21.3911±8.7368*	0.0757±0.0034*

注: * 与肿瘤实质区比较, 差异有显著性意义(P<0.05)

长迅速、侵袭性强、成功率高和富血供的特点, 其形态学和生物学特性与人类恶性肿瘤相似, 可接种在兔的肝脏、肾脏、肌肉、骨骼和颅脑等处。因此, 兔是目前具有自身瘤株的最大动物品系, 其影像质量是以往各类动物肿瘤模型所不能比拟的。本研究显示 20 只兔均接种成功, 种植成瘤率为 100%, 且肿瘤细胞生长迅速, 接种 40 天后肿瘤直径已达 5~6 cm, MRI 常规扫描及 DTI 均能良好显示肿瘤大小、位置、形态及信号特征。兔 VX₂ 软组织肿瘤模型可作为肌肉软组织肿瘤 MRI 及 DTI 研究的一种良好的动物模型。

DTI 的基本原理是采集水分子在空间各个方向上的扩散运动所致的信号衰减强度, 并定量描绘出其空间扩散的三维轨迹。与常规 MRI 不同的是, DTI 主要是以多种参数、而不是以灰阶来反映组织的特征, 通过多种参数从不同的侧面反映体系内分子的平均位移、分子位移的差异及其主要方向, 这些参数包括 ADC、FA、Vra 和 Iso 等。平均 ADC 值即表现扩散系数的平均值, 它反映了组织在 3 个轴向上的平均扩散率, 单位是 mm²/s。FA 值是扩散张量的各向异性成分与整个扩散张量的比值, 也就是归一后的扩散张量, 反映了扩散椭球的形状。Vra 是体积比(volume ratio, VR)

的变化量, VR 等于椭球的体积与半径比值即平均扩散率的球体积之比, VR 随着各向异性的增加而降低, 而 Vra=(1-VR), 即 Vra 随着各向异性的增加而增加。FA 和 Vra 都是无量纲的量, 取值范围为 0~1; 对于完全各向同性的组织, 其数值都等于 0; 对于完全各向异性的组织, 其数值都等于 1。Iso 值反映的是组织的各向同性特点, 它随着组织各向异性的增加而降低^[6]。

DTI 在中枢神经系统肿瘤中的应用较多, 文献^[7]报道脑肿瘤的 DTI 中, 良性脑肿瘤对邻近白质纤维产生推移作用, 恶性肿瘤破坏邻近白质纤维, 故良性肿瘤邻近白质纤维的 FA 值大于恶性肿瘤周围白质, 但与对侧正常脑白质之间差异无统计学意义。不同脑肿瘤的实性部分的扩散各向异性(FA)值也有差异, 脑膜瘤的实质部分 FA 值明显大于转移瘤^[8]。肌肉组织与脑白质纤维一样, 其排列具有一定方向性, 是具有各向异性的组织, Schmid 等^[5]报道, 通过对象素的特征向量测量, 对最大特征向量方向的象素加以连接并染色, 可重建出肌纤维走向。本研究发现肿瘤中心实质区与坏死区、瘤周区、肿瘤邻近及对侧正常肌肉 FA 值的差异均有显著性意义, 其诊断价值最大。VX₂ 肿瘤中心坏

死区的 FA 值最低,肿瘤实质的 FA 值与瘤周区、邻近及对侧正常肌肉相比明显降低。肿瘤周边区 FA 值大于肿瘤中心实质区和坏死区而小于邻近及对侧正常肌肉区。光镜下肿瘤周边区为肿瘤组织与正常肌肉交界处,两者分界欠清,肿瘤对肌肉是浸润破坏而非推移,肿瘤破坏了肌纤维有序的排列,导致其各向异性扩散降低,这与脑内恶性肿瘤 DTI 表现相似。VrA 和 ADC 值对诊断亦有一定帮助价值。肿瘤实质区与坏死区及正常肌肉 VrA 值差异有显著性意义,与肿瘤周边区 VrA 值差异无显著性意义。肿瘤实质区平均 ADC 值与正常肌肉及肿瘤坏死区相比轻度降低,这是由于肿瘤实质细胞排列紧密、密度高而导致扩散降低所致。Iso 值仅在正常肌肉与不同肿瘤组织间差异有显著性意义,提示 Iso 对肿瘤不同成分及瘤周组织改变的诊断价值有限。坏死区 Iso 值数据变化范围较大,可能与肿瘤坏死区残存间隔成分及凝固性坏死与液化性坏死的差异所致。

总之,兔 VX₂ 软组织肿瘤动物模型是一个制作简单,成功率高的模型,可作为研究软组织肿瘤 MRI 和 DTI 的动物模型。兔 VX₂ 软组织肿瘤 DTI 对肿瘤组织结构分析及肿瘤与周围组织关系的判断具有一定价值;DTI 各参数值中,FA 值对诊断帮助最大,ADC 及

VrA 值也有一定价值,Iso 值对诊断帮助有限。

参考文献:

- [1] Lu S, Ahn D, Johnson G, et al. Peritumoral Diffusion Tensor Imaging of High-grade Gliomas and Metastatic Brain Tumors[J]. AJNR, 2003, 24(5): 937-941.
- [2] Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, et al. Combination of Single Voxel Proton MR Spectroscopy and Apparent Diffusion Coefficient Calculation in the Evaluation of Common Brain Tumors[J]. AJNR, 2003, 24(2): 225-233.
- [3] Witwer BP, Mofakhar R, Hasan KM, et al. Diffusion Tensor Imaging of White Matter Tracts in Patients with Cerebral Neoplasm[J]. J Neurosurg, 2002, 97(3): 568-575.
- [4] 胡军武,肖旭轩,李勇刚,等. 扩散张量成像技术及各指标的初步应用与评价[J]. 中华放射学杂志, 2004, 38(12): 1256-1259.
- [5] Schmid P, Jaermann T, Boesiger P, et al. Ventricular Myocardial Architecture as Visualized in Postmortem Swine Hearts Using Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2005, 27(3): 468-472.
- [6] 李德军,包尚联,马林. 不同 b 值和扩散张量成像导出量的定量关系研究[J]. 中华放射学杂志, 2004, 38(12): 1238-1242.
- [7] 史瑞华,漆剑频,王承缘. MR 扩散张量成像对脑肿瘤的初步应用研究[J]. 放射学实践, 2004, 19(8): 567-569.
- [8] 张敬,郭慧,张云亭. 颅内肿瘤 DTI 及 DTT 应用价值初探[J]. 临床放射学杂志, 2005, 24(3): 197-201.

(收稿日期:2005-06-16 修回日期:2005-08-03)

《放射学实践》创刊 20 周年纪念大会 暨第六届全国放射学术会议通知(首轮)

《放射学实践》杂志与昆明医学会放射学分会共同举办的创刊 20 周年纪念大会暨第六届全国放射学术会议拟定于 2006 年 8 月在昆明召开。届时将邀请国内知名医学影像学专家进行专题讲座。具体时间、地点见第二轮通知。

特将有关具体事项通知如下:

1. 征文内容

各系统医学影像学新进展;医学影像学新技术及临床应用;影像科室的现代化管理、质量控制与数字化建设;国内外影像学术和科研动态;创刊 20 周年《放射学实践》杂志今后的发展方向。

2. 征文要求:①论文须附 500 字左右的中文摘要,其它文章以 3000 字为宜;②所有文章均应未在公开刊物上发表过,作者姓名、单位、通讯地址、邮政编码、联系电话及电子邮件信箱应标注清楚,征文须附单位证明加盖公章;③来稿应采用打印稿并附软盘(文件格式为 Word 文档)或发送 E-mail;④请在信封上注明“会议征文”字样。文稿请寄:430030 湖北省武汉市解放大道 1095 号 同济医院《放射学实践》编辑部;⑤征文截稿日期:2006 年 6 月 30 日。

3. 会议形式:专家讲座、论文交流、学术讨论等。

4. 会务费:800 元(含资料),食宿费用自理。

征文经专家评审后将编入《论文汇编》,优秀论文全文发表于《放射学实践》正刊或增刊,论文发表另行收取版面费。征文作者将被邀请作为正式代表参加学术会议。出席会议者可获得国家级继续教育 I 类学分 8 分。

凡参加研讨班的同志,请认真填写报名回执(详告工作单位、地址、电话/传真、电子邮箱等),务必于 2006 年 7 月 20 日前将回执寄至本刊编辑部。

收到回执后编辑部发正式会议通知,详告具体事宜。

电话:027-83662875 传真:027-83662887 E-mail: radio@tjh. tjmu. edu. cn

《放射学实践》编辑部 昆明医学会放射学分会