

• 实验研究 •

MR DWI 监测兔肝 VX2 肿瘤的实验研究

吴冰, 张挽时, 王东, 孟利民, 宋云龙, 熊明辉, 时惠平

【摘要】 目的:探讨兔肝 VX2 肿瘤的 MR 扩散加权成像(DWI)的成像参数与成像特征。**方法:**10 只新西兰大白兔(雄性, 2.5 ± 0.3 kg), 9 只经手术制作肝 VX2 肿瘤模型, 分别于种植前、种植后第 7 天、第 14 天及第 21 天行 MR DWI 检查, b 值分别设为 100、200、300、400、500 和 600 s/mm², 使用 EPI-SE 序列, 扫描时间为 30 s。由扩散加权序列产生表观扩散系数图(ADC map)。兴趣区(ROI)以 DWI 为参考手工绘制, 计算平均 ADC 值。以 ADC 值作为统计指标, 使用随机区组的双因素方差分析及 SNK 法进行统计处理。**结果:**兔肝 VX2 瘤在 DWI 上呈明显高信号, 边缘清楚。不同 b 值时正常肝脏与 VX2 瘤组织的 ADC 值差异有显著性意义($P < 0.001$)。随着 b 值的增大, 病灶与周围肝组织对比度降低, 同时病灶内部的 ADC 变异度降低。b 值为 400 s/mm² 以上时, 同一 ROI 所得的 ADC 值之间差异无统计学意义, b 值 100、200 和 300 s/mm² 时, 同一 ROI 所得的 ADC 值差异有统计学意义。**结论:**DWI 在发现、追踪肝脏 VX2 瘤生长过程有重要价值, 在肝脏 DWI 成像参数中 b 值选择 400 s/mm² 以下比较合适。

【关键词】 磁共振成像; 扩散加权成像; 肝肿瘤, 实验性

【中图分类号】R445.2 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1000-0313(2006)03-0240-04

Experiment study: MRI DWI Monitor VX2 Tumor of Rabbit Liver WU Bing, ZHANG Wan-shi, WANG Dong, et al, Department of Radiology, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, P. R. China

【Abstract】 Objective: To evaluate the methods and characteristics of diffusion weighted imaging (DWI) of VX2 tumor in rabbit liver. **Methods:** 9 rabbits (all male, weight of 2.5 ± 0.3 kg) with VX2 tumor in liver with a diameter of 2~4 cm were studied. DWI was performed on a 1.5T whole body scanner with a diffusion weighted multislice echo planar sequence (EPI-SE) and three diffusion sensitizing gradient strengths ($b = 100, 200, 300, 400, 500, 600$ s/mm²) in 30 seconds total measurement time before and 7, 14, 21 days after VX2 tumor plantation. The ADC maps were generated and regions of interest (ROI) defined following manual segmentation on DWI images. Mean ADC value of the tumor was calculated, and statistic methods chose two-way ANOVA and SNK. **Results:** VX2 tumors have significant high signals and clear boundaries in DWI with various b-values. Mean ADC values of normal liver and VX2 tumors using various b-values sequences are different statistically ($P < 0.001$). The more the b-value used, the more poor the contrast between VX2 tumor and liver tissue around in DWI. ADC values using b-values above 400s/mm² are not different statistically, whereas those of 100, 200 and 300 s/mm² are different statistically. **Conclusion:** DWI is a valuable method to detect and follow up the development of VX2 tumor, and b-value under 400 s/mm² should be chosen in liver DWI.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Diffusion weighted imaging; Liver neoplasms, experimental

近年来, 肝癌与转移瘤治疗的不断进步对肝脏疾病的诊断及监视提出更高的要求。目前的影像诊断技术只能提供形态学和磁共振信号改变的信息, 磁共振扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)可能成为早期发现、监视病灶并提供更多组织信息的新技术^[1-4]。本研究旨在探讨兔肝 VX2 瘤的 MR DWI 的成像参数和成像特征。

材料与方法

1. 动物模型的建立

10 只正常肝功能的雄性新西兰大白兔, 由空军总医院动物实验中心提供, 体重(2.5 ± 0.3) kg, 9 只制作肝 VX2 肿瘤模型, 1 只作为正常对照。VX2 肿瘤瘤苗由北京大学临床肿瘤学院介入科赠送。

麻醉使用速眠新(0.1 ml/kg)与氯胺酮(50 mg)混合液肌注, 于剑突下正中中线切开皮肤, 分离肌肉, 最后切开腹膜进入腹腔。暴露兔肝脏, 选择肝叶中部, 将取自传种兔后大腿肌肉的 VX2 瘤细胞悬液注入肝实质内, 接种量约 0.1 ml, 细胞数约 $10^6 \sim 10^8$ 个, 之后使用

作者单位: 710032 西安, 第四军医大学西京医院放射科(吴冰); 100036 北京, 空军总医院磁共振科(张挽时、王东、孟利民、宋云龙、熊明辉、时惠平)

作者简介: 吴冰(1977—), 男, 新疆乌市人, 硕士研究生, 主要从事腹部影像诊断工作。

明胶海绵堵塞针孔,以防止出血及瘤细胞悬液进入腹腔。最后逐层缝合切口。

2. 扫描方法

使用 1.5T 磁共振仪(Siemens, Avanto),DWI 序列选择 EPI-SE 序列,并使用部分傅立叶成像技术。使用小号柔软线圈接收信号,扫描参数:层厚 4 mm, TR 1500 ms, TE 75 ms, 4 次信号采集,视野 13 cm, 矩阵 192×128 , 共 12 层, b 值分别设为 100、200、300、400、500 和 600 s/mm^2 , 每次扫描时间 30 s, 共 6 次扫描。

3. 活体动物实验

于肿瘤前、肿瘤后第 7 天、第 14 天及第 21 天进行扫描。麻醉后固定,仰卧位,自主呼吸,腹部加压包扎。首先进行横轴面 T_1 (TR 407 ms, TE 7.8 ms)、 T_2 (TR 3544 ms, TE 81 ms) 加权像全肝扫描,矩阵 384×256 , 视野 13 cm, 使用 Ture-FISP 序列进行冠状面与横轴面的精细定位,之后使用不同 b 值的 DWI 序列进行全肝扫描,观察 b 值变化对 DWI 的影响。

4. 评价方法

以表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值为指标评价兔正常肝脏与 VX2 瘤及不同 b 值 DWI 序列间的组间差异。测量方法:①正常肝脏,选择三个不同位置的感兴趣区(region of interest, ROI),面积约 $40 \text{ mm}^2 \sim 50 \text{ mm}^2$, 约 100~125 个像素,测量其平均 ADC,取 3 次的平均值;② VX2 瘤,最大病灶层面内选择肿瘤的 ROI,大小约 $30 \sim 40 \text{ mm}^2$, 约 80~100 个像素,测量平均 ADC 值。观察指标:①不同 b 值对于 ADC 值的影响;②正常肝组织与 VX2 肿瘤的 ADC 值的差别;③正常肝脏与 VX2 瘤组织在不同 b 值时的 ADC 值。

5. 统计分析

数据变量使用(平均值 $\pm$ 标准差)进行表述。采用 SPSS 10.0 统计软件分析数据,使用随机区组的双因素方差分析方法,不同 b 值时 ADC 值的两两比较使用 SNK 法比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况

9 只兔肝 VX2 肿瘤模型均种植成功,肝脏上共 9 个病灶,其中有 1 例出现早期的腹腔种植,考虑为肿瘤过程中瘤苗渗漏至腹腔所致。9 只种植成功的兔肝中 MR 发现病灶 9 个,种植后第 7 天时扫描 9 只兔均未见肿瘤,第 14 天时 9 只兔肝 VX2 肿瘤直径为 $(1.5 \pm 0.3) \text{ cm}$, 第 21 天时肿瘤直径 $(2.7 \pm 0.6) \text{ cm}$ 。肿瘤呈较低 T_1 信号,较高 T_2 信号(图 1)。

2. VX2 瘤的 DWI 表现

(1)不同 b 值对于 ADC 值的影响(表 1)。所有 b 值的 DWI 图像均可见肿瘤呈明显高信号,边缘显示清晰,与周围肝脏组织对比鲜明(图 1c、1d)。随着 b 值的增加,肿瘤与周围肝脏的对比度降低,所测的 ADC 值也逐渐降低(图 2)。不同 b 值时测得的 ADC 值之间差异具有统计学意义($P < 0.001$)。使用 SNK 法进行两两比较可见, b 值为 400 以上时得到的 ADC 值之间差异无统计学意义, b 值 100, 200, 300 时测得的 ADC 值差异有统计学意义(表 2)。

(2)正常肝组织与 VX2 肿瘤的 ADC 值之间的差异的 P 值小于 0.001(表 1)。

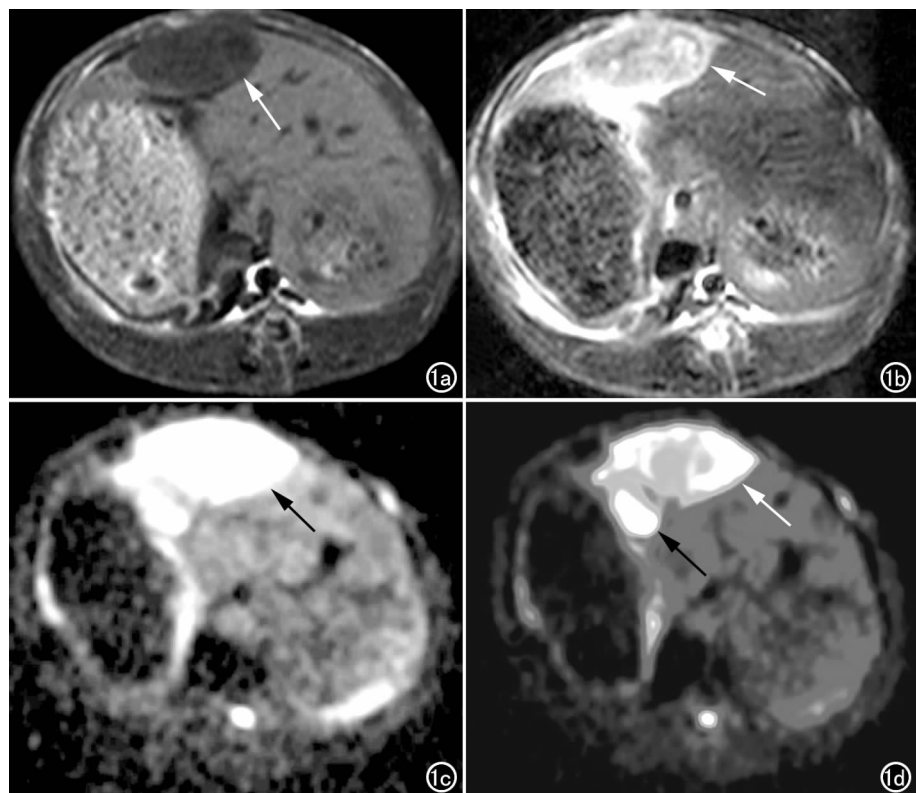


图 1 a) T_1 WI 示肿瘤呈低信号(箭); b) T_2 WI 示肿瘤呈较高信号(箭); c) DWI 示肿瘤呈明显高信号(箭); d) DWI 伪彩图显示肿瘤(白箭),靠右后方为胆囊(黑箭)。

(3)正常肝脏与 VX2 瘤组织在 b 值 100、200、300、400、500 和 600 s/mm² 时分别为(2.63±0.06)×10⁻³ mm²/s、(2.16±0.06)×10⁻³ mm²/s、(1.95±0.06)×10⁻³ mm²/s、(1.71±0.05)×10⁻³ mm²/s、(1.58±0.04)×10⁻³ mm²/s、(1.51±0.04)×10⁻³ mm²/s,与(1.56±0.13)×10⁻³ mm²/s、(1.38±0.09)×10⁻³ mm²/s、(1.42±0.10)×10⁻³ mm²/s、(1.21±0.09)×10⁻³ mm²/s、(1.26±0.07)×10⁻³ mm²/s、(1.23±0.08)×10⁻³ mm²/s。随着 b 值的增大,病灶与周围肝组织对比度降低,同时病灶内部的 ADC 变异度降低。

表 1 两因素方差分析表

变异来源	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	P 值
b 值	24.543	5	4.909	53.225	0.000
肿瘤-肝脏	13.890	1	13.890	150.617	0.000
误差	20.934	227	9.222E-02	—	—
总变异	810.173	234	—	—	—

注:比较不同 b 值(单位 s/mm²)之间以及肿瘤与正常肝脏的 ADC 值之间的组间差异,P 值均小于 0.001

表 2 不同 b 值 DWI 测得的 ADC 值的两两比较表(SNK 法)

B 值	N	Subset			
		1	2	3	4
600	39	1.44482	—	—	—
500	39	1.51246	—	—	—
400	39	1.59074	—	—	—
300	39	—	1.83003	—	—
200	39	—	—	1.98444	—
100	39	—	—	—	2.38500
P 值	—	0.085	1.000	1.000	1.000

注:对不同 b 值(单位 s/mm²)组的 ADC 值进行两两比较,b 值在 400、500、600 s/mm² 时差异无显著性意义(处于同一子集内),b 值 100、200、300 s/mm² 时差异有显著性意义(处于不同子集内)。

3. VX2 肿瘤的解剖与病理表现

大体病理:肿块苍白色,无包膜形成,呈浸润性生长,与周围组织分界模糊;肿瘤内部为鱼肉样肿瘤组织,较大的肿瘤中心可见少量渣样坏死组织(图 3a)。HE 染色后镜检:①低倍镜(×100)下见瘤巢与肿瘤组织分界不清,肿瘤边缘可见受压变形的肝细胞,瘤内实质成分较多而结缔组织较少(图 3b);②高倍镜(×400)见瘤细胞体积大,形态不规则,排列紊乱,胞核大而浓染。

讨 论

VX2 肿瘤细胞是一种可接种到兔的肝脏、肌肉等组织器官内的中分化鳞癌瘤株。其细胞株是由 Slop 病毒在兔皮

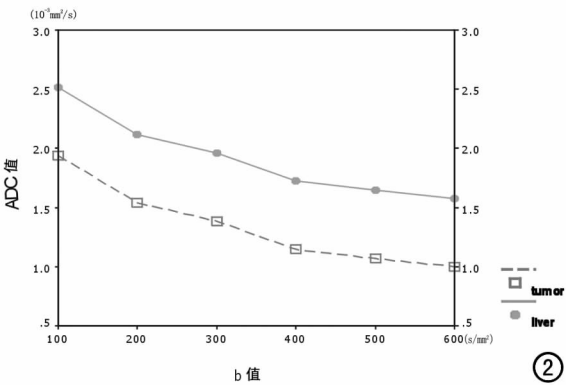


图 2 b 值-ADC 值曲线图。随着 b 值的增加 ADC 值逐渐降低。

肤诱发的鳞状细胞癌经 72 次传代而建立起来的肿瘤细胞株,具有很强的侵袭转移能力,可在新西兰大白兔的任何内脏、骨骼及软组织生长。采用 VX2 肿瘤细胞悬液直接种植成功率几乎为 100%。但应当注意在注射瘤细胞后使用明胶海绵止血,防止瘤细胞种植于腹腔。

DWI 是目前唯一能检测体内水分子扩散的方法。扩散成像主要反映组织内水分子活动的自由度,从而反映组织的结构特点。DWI 时,由于施加了运动敏感梯度,组织中水分子活动越自由,分子间相位就越离散,所采集到的 MR 信号就越弱。扩散图像实际上包含了复杂的影响因素,很难获取真正的扩散系数,因而常用 ADC 来代替扩散系数^[5]。DWI 的扩散敏感度用 b 值来表示,它代表扩散强度,b 值越大越敏感。

以往文献^[1,6,7]在不同 b 值对肝脏 ADC 值影响的问题上均有涉及,但未见系统性研究。从理论上说,在测量病灶及正常脏器 ADC 值时应选用较大 b 值图像,然而高 b 值意味着需用较长的 TE 成像,对于肝脏

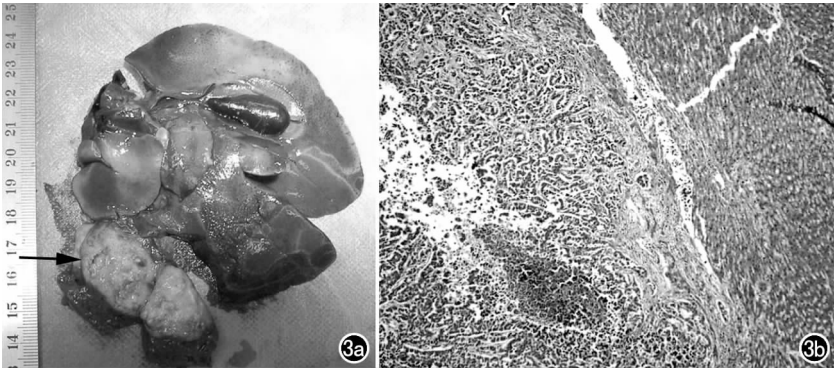


图 3 a) 肿瘤的大体标本,肿瘤(箭)已从中间剖开;b) 镜检(×100,HE)示左侧为肿瘤组织,以实质为主,其内可见小片无结构的坏死区;右侧为正常肝脏,交界处可见受压变形的肝细胞。

这一 T_2 较短的器官来说,图像的信噪比就会明显下降^[6]。本实验也观察到在 DWI 上,随着 b 值的增大,病灶与周围肝组织对比度降低,ADC 图中所选 ROI 内部的 ADC 值的变异度降低。如本实验所见,随着 b 值的增加,ADC 值是降低的(图 2),但当 b 值在 400 s/mm^2 以上时,所测的 ADC 值差异已无统计学意义(表 2),所以肝脏的 DWI 的参数应该选择小于 400 s/mm^2 的 b 值更有意义,能同时获得较准确的 ADC 值及较高的肝脏与肿瘤的对比度。在 b 值设为 $100 \sim 200$ 时,所测的 ADC 值所受影响因素较多,从本实验的结果看,b 值较小时 VOI 内的 ADC 变异较大,以往文献^[6]认为小 b 值可反映血流情况,但仍需进一步做影像与病理的对照研究。

VX2 为实性肿瘤,瘤体主要为实质成分,血供丰富,水分子扩散受到限制,因而 DWI 呈高信号^[7]。在 ADC 图像上则相反,呈暗色,表示 ADC 值小。这可能是 VX2 瘤内血液粘滞度较高以及其内间隔、出血、坏死等因素限制了分子扩散运动所致。

DWI 序列对于呼吸运动伪影较为敏感,可通过深度麻醉并使用腹带加压包扎获得较好图像。

总之,全肝 DWI 成像可用于分析肝实质与肝内病灶不同水分子运动差异。在本研究中,笔者比较了不同 b 值对于肝脏及 VX2 肿瘤 ADC 的影响,并比较了

正常肝脏与 VX2 肿瘤的 ADC 值差别,为下一步观察 DWI 在肝脏肿瘤的发现、监视、疗效监测中的作用奠定了实验基础。

参考文献:

- [1] 杨正汉,谢敬霞. 肝脏水分子扩散加权成像的初步临床应用[J]. 中华放射学杂志,1998,22(10):364-371.
- [2] Bachir T, Valerie V, Erik D, et al. Evaluation of Liver Diffusion Isotropy and Characterization of Focal Hepatic Lesions with Tow Single-shot Echo-plan MR Imaging Sequences; Prospective Study in 66 Patients[J]. Radiology, 2003, 226(1):71-78.
- [3] Okada Y, Ohtomo K, Kiryu S, et al. Breath2hold T_2 -weighted MRI of Hepatic Tumors: Value of Echo Planar Imaging with Diffusion-sensitizing Gradient[J]. J Comput Assist Tomogr, 1998, 22(2):364-371.
- [4] Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, et al. Diffusion-weighted MR Imaging with a Single-shot Echoplanar Sequences; Detection and Characterization of Focal Hepatic Lesions[J]. AJR, 1998, 170(2):397-402.
- [5] Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG. Anisotropic Diffusion in Human White Matter; Demonstration with MR Techniques in Vivo[J]. Radiology, 1990, 177(2):401-405.
- [6] 陈再智,杨正汉,吴玉林,等. 肝脏局灶病变血供对表观扩散系数的影响[J]. 中华放射学杂志, 2002, 36(10):892-895.
- [7] 袁友红,肖恩华,向军,等. 肝 VX-2 瘤模型 MR 扩散成像的实验研究[J]. 中华放射学杂志 2005, 39(4):352-356.

(收稿日期:2005-08-03 修回日期:2005-10-13)

《放射学实践》增刊征文启事

《放射学实践》是由国家教育部主管,华中科技大学同济医学院主办,与德国合办的全国性影像学学术期刊。主要栏目:论著、继续教育园地、研究生展版、图文讲座、本刊特稿、实验研究、影像技术学、外刊摘要、学术动态、读片追踪、病例报道、知名产品介绍、信息窗等。本刊拟于 2006 年出版增刊 1 期,现向全国征文。

征文内容:有关传统放射学、MR、CT、介入、DSA、腔镜、内镜、远程医疗的诊断、技术、护理、管理及质量控制等方面的专业学术论文以及误诊病例分析、特殊或罕见病例报道等。

征文要求:1. 征文稿均应书写工整或用打印稿,图片清晰,所有图片大小一致,病变处在纸样图上用箭头标注;2. 应附有单位介绍信;3. 投稿前未在公开出版的杂志上发表过;4. 文章字数一般不超过 4000 字,超过 2000 字以上的征文稿请附上 300 字以内的结构式中文摘要;5. 征文稿录用与否均不退稿;6. 信封上务请注明“增刊征文”字样;7. 截稿日期分别为 2006 年 4 月 20 日。欢迎使用 E-mail 及软盘投稿。

编辑部地址:430030 武汉市解放大道 1095 号 同济医院《放射学实践》编辑部

E-mail: radio@tjh. tjmu. edu. cn