

• 实验研究 •

术后瘢痕组织病理模型的制备及 MRI 初步研究

张海栋, 王仁法, 祁良, 李峰, 宋少辉

【摘要】 目的:制备术后瘢痕组织病理模型,研究术后瘢痕组织病理模型的 MRI 表现。**方法:**20 只新西兰大白兔用于制备术后瘢痕组织,在无菌环境下,钝性分离其后大腿的肌梭,植入折叠后大小约 3 cm×3 cm 的无菌纱布。术后两周取出植入的纱布。观察 3 周后行 MRI 扫描,扫描序列为 SE 序列 T₁WI、FRFSE 序列 T₂WI、SE-EPI 序列 DWI 和 3D-FSPGR 序列 PWI。扫描结束后处死兔子,取瘢痕组织行常规病理学检查。**结果:**20 只兔子术后瘢痕组织模型的制备均成功,制备的瘢痕组织的病理表现与增生性瘢痕的表现相似。MRI 平扫 T₁WI 上呈中等及稍高信号,T₂WI 呈高信号;在 DWI 上呈混杂高信号,瘢痕组织的 ADC 值小于正常肌肉组织;灌注成像(PWI)上其时间-信号强度曲线 12 例呈缓慢上升型,8 例曲线升支较陡直、升至峰值后持续在较高水平。瘢痕组织和正常肌肉组织之间的 E_{max} 值和 E_s 值存在明显差异。**结论:**钝性分离肌肉组织植入纱布刺激瘢痕组织增生是一种制备术后瘢痕组织模型的有效造模方法,瘢痕组织的 MRI 表现在一定程度上可以反映其病理学特点。

【关键词】 瘢痕组织; 模型; 磁共振成像; 动物实验

【中图分类号】 R445.2; R615 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2010)11-1186-04

Preparation of the postoperative scar model and the preliminary MRI study ZHANG Hai-dong, WANG Ren-fa, QI Liang, et al. Department of Radiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, P. R. China

【Abstract】 Objective: To prepare the postoperative scar models and to study their MRI appearances. **Methods:** 20 New Zealand white rabbits were used to prepare post-operation scar models. Scar tissue was prepared by implanting folded gauze (3cm×3cm in size) between muscle bellies by blunt dissection under sterile environment. The gauze was surgically removed 2 weeks later. MRI scanning was performed after 3 weeks with the pulse sequences including T₁WI of SE series, T₂WI of FRFSE series; DWI and PWI of 3D-FSPGR series. The rabbits were sacrificed after MR scanning and the scar tissues were taken out for pathology examination. **Results:** All of the 20 rabbits had the postoperative scar models successfully prepared. The pathology appearances of the model were similar to that of hyperplastic scar showing moderate/hyper-intensity on T₁WI, hyper-intensity on T₂WI of plain MRI and heterogeneous hyper-intensity on DWI. The mean ADC value was less than that of normal muscular tissue. The time-signal intensity curves of 12 models ascended slowly on perfusion weighted imaging (PWI), and swiftly in the other 8 models, which kept high level after reaching the peak value. The E_{max} and E_s value of scar tissue and normal muscle showed obvious differences. **Conclusion:** Scar tissue prepared by packing folded gauze between the muscle bellies is an effective approach. The MRI appearances of postoperative scar tissue might reflect its pathology characteristics.

【Key words】 Scar tissue; Model; Magnetic resonance imaging; Animal experiment

术后瘢痕组织是手术后常见的一种修复性病理改变,有时很难与肿瘤等新生物相鉴别,尤其在肿瘤手术后或者放化疗后瘢痕组织增生很明显,与复发的肿瘤难以鉴别,而延误治疗或加重治疗负担。由于对术后瘢痕组织的 MRI 表现的研究很少,所以对瘢痕组织的 MRI 表现缺乏系统的认识。我们采用制备术后瘢痕组织模型的方法研究术后瘢痕组织的 MRI 表现,旨在提高对术后瘢痕组织 MRI 表现的认识。

材料与方法

20 只新西兰大白兔,雌雄不限,月龄 4~5 个月,体重 2~4 kg,由华中科技大学同济医学院实验动物中心提供,动物检验合格。麻醉剂采用速眠新 II,0.2 ml/kg 肌肉注射麻醉,麻醉满意后,左右随机抽取兔子的后大腿,按照无菌手术的要求,在无菌环境下备皮后,依次切开皮肤和肌筋膜,钝性分离并局部离断其后大腿的肌梭,植入折叠后面积大小约 3 cm×3 cm 的生理盐水浸泡过的无菌纱布,逐层缝合肌肉、肌筋膜和皮肤,常规消毒后包扎。术后肌肉注射硫酸庆大霉素,剂量 2 mg/kg,连续使用 5 天,预防术后感染。两周后,在无菌条件下取出植入的纱布,缝合伤口,常规消

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:张海栋(1976—),男,山西人,博士,主要从事骨关节影像诊断工作。

毒后包扎。术后肌肉注射硫酸庆大霉素, 剂量 2 mg/kg, 连续使用 3 天。观察 3 周, 待伤口愈合良好、炎症完全消退后行 MRI 扫描。

MRI 扫描: 采用 GE Excite 1.5T 超导磁共振仪, 20 例兔子均常规行横轴面和冠状面平扫, 同时行横轴面 DWI 和动态对比增强扫描。SE 序列 T_1 WI: TR 400 ms, TE 12 ms; 快速反转 FSE 序列 T_2 WI: TR 3300 ms, TE 80 ms, 视野 24 cm $\times$ 24 cm, 矩阵 256 $\times$ 192, 层厚 4 mm, 间距 3 mm。扩散加权成像采用 SE-EPI 序列, b 值取 400 和 600 s/mm²; 动态增强扫描采用 3D 快速扰相梯度回波序列进行快速容积扫描 TR 15.7 ms, TE 1.3 ms, 翻转角 15°, 扫描 20 个时相。对比剂采用 Gd-DTPA, 剂量 0.15 mmol/kg, 于 3 s 内注射完毕。扫描结束后, 经兔子左耳缘静脉注射 30 ml 空气处死兔子, 取瘢痕组织标本, 用 4% 的多聚甲醛固定, 行常规病理切片检查。

采集的数据传输到 AW 4.2 工作站, 应用 Func-tool 软件测量瘢痕组织和正常肌肉组织的 ADC 值。软件自动生成感兴趣区的时间-信号强度曲线, 并计算瘢痕组织和正常肌肉组织的最大强化百分比($E_{\max}$)和最大强化斜率(E_s)值。

结 果

20 只兔子瘢痕组织的制备均成功, 可触及局部有较硬的结节, 大小 1.2~2.7 cm。显微镜下观察, 瘢痕组织内成纤维细胞增生, 呈梭形, 弥漫分布, 大量胶原纤维沉积, 还有一定数量的小血管残存。

磁共振平扫示制备的瘢痕组织均表现为以中等信

号为主的稍短 T_1 、长 T_2 信号, 内部信号欠均匀, 与皮下切口处形成的瘢痕组织信号相同, 其中 6 例边界较清晰(图 1a、b), 14 例边界欠清(图 2)。DWI 图上瘢痕组织呈混杂高信号(图 1c), ADC 图上表现为相对稍低信号(图 1d), $b=400$ s/mm² 时瘢痕组织的 ADC 值为 $(1.71 \pm 0.202) \times 10^{-3}$ mm²/s, $b=600$ s/mm² 时 ADC 值为 $(1.39 \pm 0.219) \times 10^{-3}$ mm²/s, 均低于正常肌肉组织。动态增强扫描, 瘢痕组织比正常的肌肉组织强化明显, 但强化欠均匀, 强化相对均匀区域的时间-强度曲线有两种类型: 12 例呈缓慢上升型(图 3), 但早期上升较快; 8 例曲线上升较快, 升至峰值后持续在较高水平, 形成曲线平台(图 4)。瘢痕组织的 $E_{\max}$ 值为 $(56.43 \pm 14.41)\%$, E_s 值为 $(0.64 \pm 0.31)\%$, 正常肌肉组织的 $E_{\max}$ 值为 $(32.15 \pm 12.03)\%$, E_s 值为 $(0.40 \pm 0.21)\%$, 瘢痕组织的 $E_{\max}$ 值和 E_s 值均比正常肌肉组织大。

讨 论

瘢痕组织的形成是机体对损伤的修复性病理表现, 在手术或外伤过程中, 组织损伤较重, 刺激结缔组织增生而形成, 其病理学基础是以成纤维细胞为主的细胞增生和以胶原为主的细胞外基质的沉积。瘢痕组织的形成机制还不完全明确, 许多文献提示其形成机制复杂, 炎症反应、细胞因子、自由基、细胞外基质的代谢、细胞免疫和激素等多种因素均与瘢痕组织的形成有关^[1]。手术切除肿瘤后, 往往会形成一定数量的瘢痕组织, 由于其影像表现与肿瘤相似, 所以和肿瘤复发常常难以鉴别。同时对术后瘢痕组织的 MRI 表现的研究

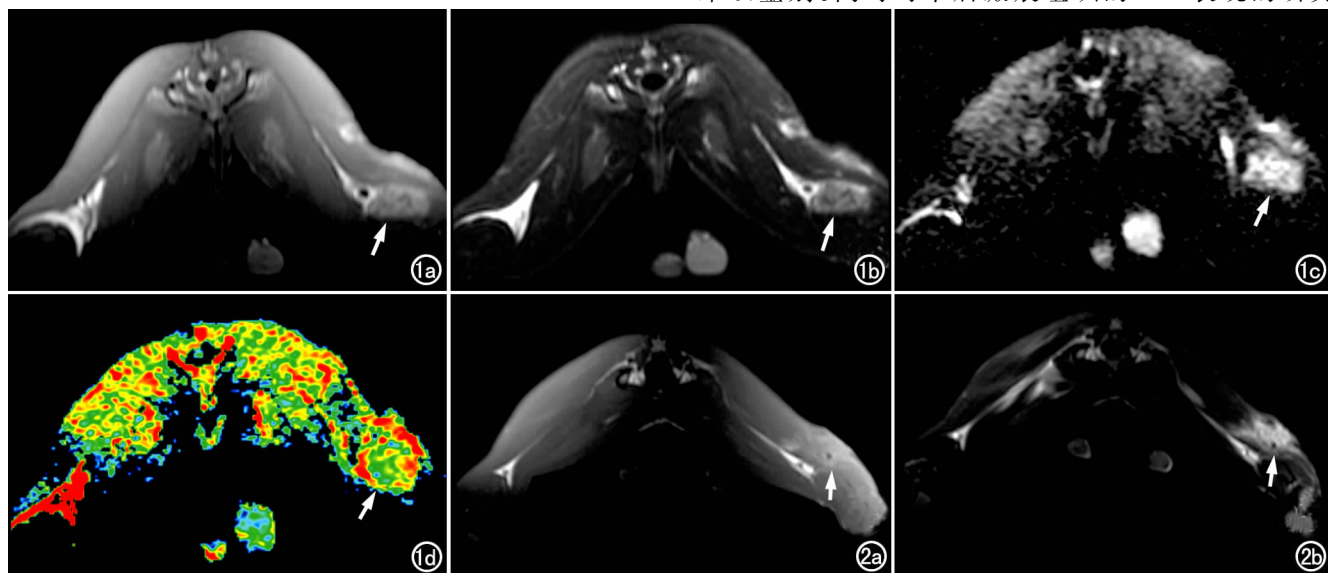


图 1 瘢痕组织病理模型。a) 横轴面 T_1 WI, 示瘢痕组织边界较清晰, 呈中等略高信号(箭); b) 横轴面 T_2 WI, 示瘢痕组织呈中等略高信号(箭); c) DWI 图, 示瘢痕组织呈混杂高信号(箭); d) ADC 图, 示瘢痕组织呈稍低信号(箭)。图 2 瘢痕组织病理模型。a) 横轴面 T_1 WI, 示瘢痕组织边界欠清晰, 呈中等略低信号(箭); b) 横轴面 T_2 WI, 示瘢痕组织呈高信号, 边界欠清晰, 形态不规则(箭)。

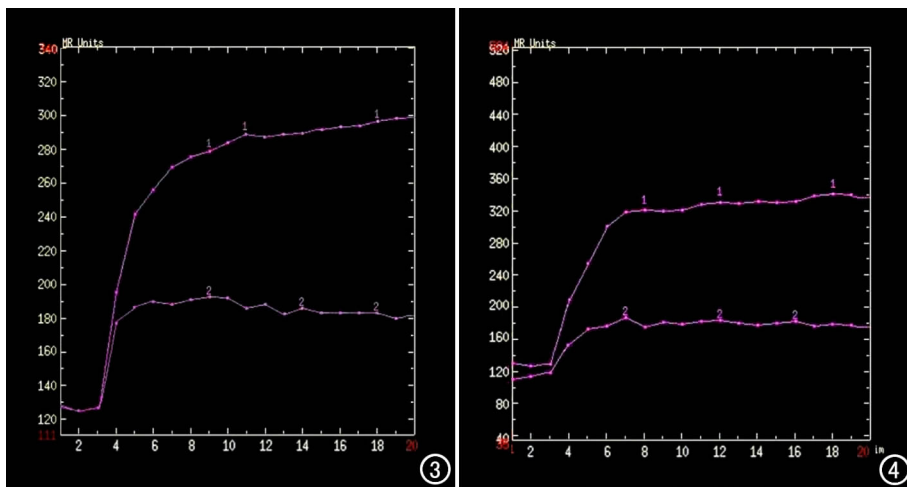


图 3 时间-信号强度曲线。曲线 1 为瘢痕组织的强化曲线,曲线早期上升较快,随后呈缓慢上升;曲线 2 为正常肌肉组织的强化曲线,有轻度强化然后稳定在相对较低水平,瘢痕组织的强化值较正常肌肉组织高。图 4 时间-信号强度曲线。曲线 1 为瘢痕组织的强化曲线,表现为上升至最大强度后,随时间变化而稳定在相对较高水平,曲线 2 为正常肌肉组织的强化曲线,轻度强化后随时间变化而保持在相对较低水平。

很少,所以对瘢痕组织的 MRI 表现缺乏系统的认识。

本文主要参照文献中报道的方法来制备术后瘢痕组织模型^[2],并作了一定的改进。在制备模型时对肌梭进行钝性分离并局部离断肌肉组织,因为与锐性分离相比较,钝性分离造成的组织损伤比较重,利于瘢痕组织的形成。骨骼肌细胞属永久性细胞,肌肉组织离断后的组织修复主要靠纤维瘢痕性修复^[3],所以局部离断肌肉组织利于瘢痕组织的形成。在本组实验模型的制备中为了使瘢痕组织的形成能够满足实验需要,植入的无菌纱布较大,同时无菌纱布用生理盐水浸泡,以使组织钝性破坏后渗出物较多而且不易被干纱布吸收,利于瘢痕组织的形成。20 只兔子瘢痕组织的制备均获成功,提示钝性分离并局部离断肌肉组织同时加入无菌纱布刺激瘢痕组织形成的方法制备术后瘢痕组织模型是有效的方法。本组制备的瘢痕组织在病理学检查中的表现与手术刺激形成的瘢痕组织类似,主要由数量较多的梭形的成纤维细胞和大量红染的胶原构成,还有一定数量的小血管,这种病理表现与人体的增生性瘢痕的表现类似。

在 MRI 上,与正常肌肉组织相比,瘢痕组织表现为中等稍短 T_1 、长 T_2 信号,内部信号欠均匀。在瘢痕组织模型制备过程中,渗出成分复杂,同时正常组织有不同程度的破坏,包裹在瘢痕组织中的成分可有血液成分、纤维成分、细胞成分等多种结构,与此同时肉芽组织在形成瘢痕组织过程中机化的程度也可能影像磁共振信号,所以瘢痕组织的信号不均匀;构成瘢痕组织的纤维主要为 I 型胶原纤维^[4],I 型胶原纤维粗大、结

构较松散,内可含有较多的渗出物,所以在 MRI 上主要表现为以中等稍短 T_1 和长 T_2 信号。本组模型中,6 例瘢痕组织的边界较清晰,其原因可能是在模型制备过程中取出植入的纱布时残留的空腔内渗出物聚集机化形成瘢痕组织,空腔周围增生的纤维组织形成较清晰的边界;14 例瘢痕组织的边界欠清晰,其原因可能是模型制备过程中,植入的纱布周围未形成完整的纤维包膜,取出纱布后局部组织塌陷,周围渗出物及增生的肉芽组织机化形成瘢痕组织。

DWI 是能够反映组织中水分子自由扩散快慢信息的成像方法,ADC 图能够反映组织中水分子扩散能力的强弱,ADC 值越大,水分子扩散能力越强,组织信号衰减越

明显。与正常肌肉组织相比,本组制备的瘢痕组织在 DWI 图上呈混杂高信号,ADC 图呈相对低信号,瘢痕组织的 ADC 值小于正常肌肉组织,提示瘢痕组织中水分子的扩散较弱,其形成机制可以用增生性瘢痕组织的结构特点解释。在扩散加权成像中影响 ADC 值的主要因素是组织间隙内水分子的随机运动,增生性瘢痕组织表现为存在成纤维细胞、小血管和细微的随机组装的胶原纤维为特征的结节状结构^[5],随机组装的胶原纤维较松散,可与渗出物相结合,限制了水分子的扩散。

磁共振灌注成像(perfusion weighted imaging, PWD)是在静脉内团注对比剂后利用快速成像序列对兴趣区进行连续快速扫描的成像方法,对比剂使目标组织的局部磁场强度和均匀性发生改变而导致信号强度的变化,如果用时间作为横坐标,信号强度作为纵坐标,这种信号强度随时间的变化就表现为时间-信号强度曲线,能够反映局部组织的血流动力学改变^[6]。时间-信号强度曲线的不同主要与单位组织的血流状态不同有关,时间-信号强度曲线的不同代表了细胞外液体积的不同和对比剂扩散速度以及在廓清阶段对比剂的滞留不同^[7]。本组制备的瘢痕组织动态增强扫描,瘢痕组织强化明显,但强化不均匀,时间-信号强度曲线 12 例呈缓慢上升型,8 例曲线上升较快,升至峰值后持续在较高水平,符合良性病变的强化曲线的特点,这种强化曲线可能与瘢痕组织内含有较多的小血管有关,同时对比剂在纤维组织间隙内的流入和流出速度较慢有关。反映组织灌注特点的最大强化百分比

($E_{\max}$) 和最大强化斜率(E_s) 在瘢痕组织和正常肌肉组织之间有明显差异, 瘢痕组织的 $E_{\max}$ 值和 E_s 值均大于正常肌肉组织, 这种表现可能和瘢痕组织内有一定量的微血管残存有关, 因为在瘢痕组织形成早期, 大量的微血管增生, 尚未完全闭塞。

术后瘢痕组织和复发肿瘤的鉴别是临床影像诊断中的难点, Takeda 等^[8] 研究发现磁共振灌注成像能够在活检还不能发现肿瘤复发时发现复发的肿瘤组织, 可见灌注成像发现病变的敏感性很高, 能够早期发现肿瘤复发。Dao 等^[9] 在乳腺癌治疗后的研究中发现复发的肿瘤组织在动态增强的早期就可明显强化, 而纤维化的组织强化很弱或延迟强化。提示灌注成像对鉴别治疗后的纤维化和肿瘤复发有一定的价值。本组研究中, 在病理模型的基础上研究瘢痕组织的 MRI 灌注表现, 发现瘢痕组织的强化曲线具有良性病变的强化特点, 为瘢痕与复发肿瘤鉴别提供了一定的实验病理学依据。

综合上述讨论, 钝性分离肌肉组织植入纱布刺激瘢痕组织增生是一种制备术后瘢痕组织的有效造模方法, 制备的瘢痕组织的病理表现和增生性瘢痕组织的病理表现相似, MRI 平扫表现为中等稍短 T_1 、长 T_2 信号; 扩散加权成像上瘢痕组织呈混杂高信号, 其 MRI 灌注曲线具有良性病变的表现特点。

参考文献:

- [1] 李广帅, 陈言汤, 牛扶幼, 等. 病理性瘢痕的发病机制[J]. 郑州大学学报, 2006, 41(6): 1025-1027.
- [2] Joon Woo Lee, Woo Kyung Moon, Hanns-Joachim Weinmann, et al. Contrast-enhanced MR imaging of postoperative scars and VX2 carcinoma in rabbits; comparison of macromolecular contrast agent and gadopentetate dimeglumine[J]. Radiology, 2003, 229(1): 132-139.
- [3] 李玉林. 病理学(第 7 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008. 22-23.
- [4] Maureen Hardy. The biology of scar formation[J]. Physical Therapy, 1989, 69(12): 1014-1024.
- [5] 潘华, 郭树忠. 增生性瘢痕与瘢痕疙瘩的鉴别诊断研究进展[J]. 中国美容医学, 2008, 17(2): 298-302.
- [6] Kudo M. Imaging blood flow characteristics of hepatocellular carcinoma[J]. Oncology, 2002, 62(Suppl 1): S48-S56.
- [7] 邢宁, 蔡祖龙, 赵绍宏, 等. 孤立性肺结节的灌注曲线分析[J]. 中国医学影像杂志, 2009, 17(2): 89-92.
- [8] Takeda M, Akiba H, Yama N, et al. Value of multi-sectional fast contrast-enhanced MR imaging in patients with elevated PSA levels after radical prostatectomy[J]. Am J Roentgenol, 2002, 178(suppl): S97.
- [9] Dao TH, Rahmouni A, Campana F, et al. Tumor recurrence versus fibrosis in the irradiated breast; differentiation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging[J]. Radiology, 1993, 187(3): 751-755.

(收稿日期: 2010-03-06 修回日期: 2010-09-21)

欢迎订阅 2011 年《放射学实践》

2009 年《放射学实践》再次入选北京大学图书馆和北京高校图书馆期刊工作研究会共同主持的国家社会科学基金项目“学术期刊评价及文献计量学研究”成果——《中国核心期刊要目总览》特种医学类核心期刊。

《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, 由国内著名影像专家郭俊洲教授担任主编, 创刊至今已 26 周年。本刊坚持服务广大医学影像医务人员的办刊方向, 关注国内外影像医学的新进展、新动态, 全面介绍 X 线、CT、磁共振、介入放射及放射治疗、超声诊断、核医学、影像技术学等医学影像方面的新知识、新成果, 受到广大影像医师的普遍喜爱。

本刊为国家科技部中国科技论文统计源期刊、中国科学引文数据库统计源期刊, 在首届《中国学术期刊(光盘版)检索与评价数据规范》执行评优活动中, 被评为《CAJ—CD 规范》执行优秀期刊。

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。

本刊为月刊, 120 页, 每册 12 元, 全年定价 144 元。

国内统一刊号: ISSN 1000-0313/CN 42-1208/R 邮政代号: 38-122

电话: (027)83662875 传真: (027)83662887

E-mail: fsxsj@yahoo.cn radio@tjh.tjmu.edu.cn 网址: <http://www.chmed.net>

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