

• 实验研究 •

基于 DCE-MRI K^{trans} 纹理分析评价四氧嘧啶诱导兔糖尿病早期骨骼肌变化

柳柏玉, 查云飞, 胡磊, 陈翩翩, 彭林, 曾菲菲, 杨柳, 杨琪

【摘要】 目的:采用基于动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)容量转移常数(K^{trans})纹理分析评价四氧嘧啶诱导兔糖尿病早期骨骼肌变化。**方法:**18 只雄性日本大耳白兔随机分为糖尿病组($n=10$)和对照组($n=8$)。四氧嘧啶造模成功后各时间点(0、4、8、12、16 周)对所有兔腰部多裂肌行轴位 FSE- T_1 WI、FSE- T_2 WI 及 DCE-MRI 检查。通过拟合药代动力学模型获得多裂肌 DCE-MRI 定量参数 K^{trans} , 并于 K^{trans} 图提取灰度共生矩阵(GLCM)参数能量、熵、自相关、逆差矩及对比度。16 周处死所有兔, 取腰部多裂肌行 HE 染色计算肌纤维横截面积(CSA), 行 CD31 免疫组化染色计算微血管密度(MVD)及毛细血管数/肌纤维数(C/F)。采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验比较同一时间点糖尿病组、对照组多裂肌 K^{trans} 值及 GLCM 参数的差异。对不同时间点 K^{trans} 值及 GLCM 参数差异比较采用重复测量的方差分析或 Friedman 检验。两组间多裂肌 CSA、MVD 及 C/F 值差异比较采用独立样本 t 检验。将 K^{trans} 与 MVD 及 C/F 值行 Pearson 相关分析。**结果:**不同时间点 K^{trans} 、熵、逆差矩、对比度在糖尿病组差异具有统计学意义(F 值分别为 33.563、16.790、19.128、3.577, P 均 <0.05)。不同时间点糖尿病组自相关差异无统计学意义($F=3.024$, $P=0.068$)。糖尿病组 K^{trans} 及熵第 8、12、16 周较第 0、4 周升高, 逆差矩第 8、12、16 周较第 0、4 周减低(P 均 <0.05), K^{trans} 在第 8 周以后出现降低趋势。糖尿病组对比度第 8 周较第 0 周升高($P<0.001$), 能量第 8 周较第 4 周减低($P=0.047$)。 K^{trans} 、熵、自相关、逆差矩、对比度及能量在对照组差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。与对照组相比, 糖尿病组第 8、12 及 16 周 GLCM 参数熵升高, 逆差矩减低(P 均 <0.05); 糖尿病组第 8 周能量减低($Z=-2.310$, $P<0.05$), 对比度增高($t=2.374$, $P<0.05$)。自相关在两组间差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。第 16 周糖尿病组多裂肌 CSA、C/F 值低于对照组(t 值分别为 -11.081、-12.812, P 均 <0.001), MVD 值高于对照组($t=7.672$, $P<0.001$)。Pearson 相关分析结果显示 K^{trans} 与 C/F 呈负相关($r=-0.809$, $P<0.05$), 而与 MVD 呈正相关($r=0.681$, $P<0.05$)。**结论:**DCE-MRI 定量参数 K^{trans} 可用于评估糖尿病骨骼肌微血管渗透性改变, 基于 K^{trans} 图的 GLCM 参数可识别糖尿病早期骨骼肌微结构变化。

【关键词】 糖尿病; 骨骼肌; 磁共振成像; 灰度共生矩阵**【中图分类号】** R445.2; R587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)07-0729-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.07.003

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Texture analysis based on K^{trans} of DCE-MRI to identify changes of skeletal muscle in alloxan-induced diabetic rabbits in early stage LIU Bai-yu, ZHA Yun-fei, HU Lei, et al. Department of Radiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

【Abstract】 Objective: To evaluate the changes of skeletal muscle in alloxan-induced diabetic rabbits in early stage using texture analysis based on volume transfer constant (K^{trans}) of dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI). **Methods:** Eighteen young male Japanese big ear rabbits were randomly assigned to diabetic ($n=10$) and control ($n=8$) groups. All rabbits underwent axial MR imaging (FSE- T_1 WI, FSE- T_2 WI, DCE-MRI) of the multifidus muscle in lumbar region at fixed time points (0, 4, 8, 12 and 16 weeks after alloxan injection). The pharmacokinetic model was used to ac-

作者单位: 430060 武汉, 武汉大学人民医院放射科(柳柏玉、查云飞、胡磊、陈翩翩、彭林、曾菲菲、杨柳、杨琪); 430074 武汉, 医学信息分析及肿瘤诊疗湖北省重点实验室(查云飞)

作者简介: 柳柏玉(1989-), 女, 湖北宜昌人, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事血管及肌骨病变影像学研究。

通讯作者: 查云飞, E-mail: zhayunfei999@126.com

基金项目: 国家自然科学基金(81871332); 医学信息分析及肿瘤诊疗湖北省重点实验室开放课题基金(PJS140011708)

quire the quantitative parameter K^{trans} of DCE-MRI and gray level co-occurrence matrix (GLCM) texture parameters (energy, entropy, correlation, inverse difference moment and contrast) were extracted from the K^{trans} map. Histopathologic examination of multifidus muscle included H&E staining for muscle fiber cross-sectional area (CSA) measurement and CD31 immunohistochemistry for microvessel density (MVD) and capillary-to-fiber ratio (C/F) measurement at week 16. Independent sample t test or Mann-Whitney U test was used to compare the difference of K^{trans} and GLCM texture parameters between diabetic and control groups at the same time point, while repeated variance analysis of repeated measurement (ANOVA) or Friedman test was used to test for the difference of K^{trans} and GLCM texture parameters at different time points. Difference of CSA, MVD and C/F of the two groups were analyzed by independent sample t test. Pearson correlations of K^{trans} with MVD and C/F were analyzed.

Results: K^{trans} , entropy, inverse difference moment and contrast showed significant difference in diabetic group at different time point ($F=33.563, 16.790, 19.128, 3.577$, respectively, $P<0.05$), while correlation showed no significant difference ($F=3.024, P=0.068$). In diabetic group, K^{trans} and entropy increased while inverse difference moment decreased significantly at 8, 12 and 16 weeks than those at 0 and 4 weeks ($P<0.05$), and K^{trans} showed a decreasing trend after 8 weeks. Contrast increased at 8 weeks than that at 0 week ($P<0.001$), while energy decreased at 8 weeks than that at 4 weeks ($P=0.047$). There were no significant differences for K^{trans} , entropy, correlation, inverse difference moment, contrast and energy in the control group ($P>0.05$). GLCM parameters entropy increased while inverse difference moment decreased significantly in diabetic group at 8, 12 and 16 weeks ($P<0.05$), and energy decreased while contrast increased significantly in diabetic group at 8 weeks ($Z_{\text{energy}}=-2.310, t_{\text{contrast}}=2.374; P<0.05$) when compared with the control group. Correlation showed no significant difference between the two groups ($P>0.05$). Histopathological results showed that CSA and C/F decreased significantly in diabetic group ($t=-11.081, -12.812$, respectively; $P<0.001$), while MVD increased significantly ($t=7.672, P<0.001$). K^{trans} was negatively correlated with C/F ($r=-0.809, P<0.05$), while positively correlated with MVD ($r=0.681, P<0.05$).

Conclusion: The quantitative parameter K^{trans} of DCE-MRI can be used to evaluate changes in microvascular permeability of the diabetic skeletal muscle, and GLCM texture parameters based on K^{trans} map can identify the micro-architectural changes of diabetic skeletal muscle in early stage.

【Key words】 Diabetes; Skeletal muscle; Magnetic resonance imaging; Gray level co-occurrence matrix

糖尿病骨骼肌存在毛细血管网及内皮细胞功能紊乱、微血管屏障损伤、数目异常^[1]及毛细血管白蛋白通透性增高^[2]等改变,可引起一系列骨骼肌微结构损伤。以微循环为治疗靶点改善内皮功能、促进血管新生^[3]等已成为糖尿病肌病防治的潜在策略。无创性定量评价微血管通透性及微结构变化对于揭示糖尿病骨骼肌病变病理生理机制和疗效评估都有着重要意义。

动态对比增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)无创监测终末器官血流灌注变化,其常用参数容量转移常数(volume transfer constant, K^{trans})可从定量角度反映包括骨骼肌在内的组织微血管渗透性^[4]。纹理分析是一种包含数种技术来量化图像灰度或模式变化的新兴方法,研究表明其在预测下肢肌肉缺血中可起到一定作用^[5],基于 MRI 的纹理分析则可准确识别肌肉病变分布模式的细微差

别^[6-8],以往研究对于图像纹理的提取多见于 MRI 常规序列如 T_1 WI 及 T_2 WI,尚未见基于 K^{trans} 图纹理分析评估糖尿病骨骼肌微结构变化的相关报道。本研究旨在采用基于 DCE-MRI K^{trans} 纹理分析评价四氧嘧啶诱导兔糖尿病早期骨骼肌变化。

材料与方法

1. 兔糖尿病模型的建立

本实验经武汉大学人民医院伦理委员会审查通过。由武汉大学动物实验中心提供健康成年雄性日本大耳白兔 18 只,空腹体重 $2.8\sim 3.1$ kg,平均 (3.0 ± 0.1) kg。所有兔适应性饲养 1 周后进行造模,造模前均禁食不禁水 12 h,测量空腹血糖,血糖值均 < 6.0 mmol/L,平均 (5.5 ± 0.3) mmol/L。随机将兔分为实验组 10 只、对照组 8 只。将四氧嘧啶(Sigma 公

司)用 0.9% 的生理盐水配制成 5% 的溶液,按照 100 mg/kg 的剂量快速由耳缘静脉注入实验组兔体内,对照组则注入同等剂量的生理盐水,之后自由进食、进水。48 h 后,用血糖仪(三诺安信血糖仪)测量外周血糖浓度。单次外周血糖测量值 ≥ 14 mmol/L 或者两次测量值 ≥ 11 mmol/L 被认定为造模成功^[9]。随后 4 周内每周进行血糖水平监测。4 周以后两组兔血糖水平趋于稳定。此后每隔 4 周行 MRI 检查前测量其血糖值。

2. MRI 设备及成像方法

在造模成功后 0、4、8、12、16 周,对实验兔经耳缘静脉注射 3% 戊巴比妥钠溶液(1.3 mL/kg)进行麻醉。麻醉后将兔仰卧位足先进固定于 8 通道膝关节专用相控阵线圈,采用 3.0 T 超导 MR 机(Discovery MR750 Plus, GE Healthcare)以免腰 6/7 椎间盘中线水平为中心行多裂肌常规横轴面 FSE-T₁WI、FSE-T₂WI 及 DCE-MRI 检查。横轴面 T₁WI 扫描参数:TR 400 ms, TE 9.6 ms,扫描层厚 3.0 mm,视野 12 cm $\times$ 12 cm,矩阵 256 $\times$ 256,激励次数为 2.00,扫描时间 1 min 11 s。横轴面 T₂WI 扫描参数:TR 2500 ms, TE 121.7 ms,扫描层厚 3 mm,视野 12 cm $\times$ 12 cm,矩阵 256 $\times$ 256,激励次数为 4.00,扫描时间 2 min 25 s。DCE-MRI 扫描参数:采用肝脏快速容积采集(liver acquisition volume acceleration, LAVA)序列及阵列空间敏感编码技术(array spatial sensitivity encoding technique, ASSET)。首先进多翻转角 LAVA 序列扫描(TR 3.5 ms, TE 1.6 ms,层厚 3.0 mm,视野 20 cm $\times$ 16 cm,矩阵 192 $\times$ 192,翻转角为 9° 及 12°),每个多翻转角序列扫描一个时相(8 s)。随后行动态增强 LAVA 序列扫描(TR 3.5 ms, TE 1.6 ms,层厚 3.0 mm,视野 20 cm $\times$ 16 cm,矩阵 192 $\times$ 192,翻转角 10°),连续无间隔同层扫描 420 帧动态图像,总计扫描 35 个时相,扫描持续时间为 4 min 31 s。在基线扫描 2 个动态时相之后通过双筒高压注射器(Medrad Spectris Solaris EP Mobile Mount MR Injection System)经兔耳缘静脉团注欧乃影(钆双胺, GE Healthcare),注射剂量为 0.2 mmol/kg,注射流率 1.0 mL/s,随后以同样流率注射 0.9% 生理盐水 5 mL 冲管。

3. DCE-MRI 定量参数 K^{trans} 及纹理分析

将 DCE-MRI 原始数据导入 Omni-Kinetics (GE Healthcare)软件进行分析。首先对 35 期动态增强图像进行 3D 非刚性运动校正,以降低呼吸运动伪影,然后导入两个翻转角(9° 和 12°)LAVA 序列图像,用于 T1 mapping 的计算,再将校正后的 35 期增强图像导入,拟合腹主动脉内的对比剂时间-浓度曲线作为多裂肌的动脉输入函数(arterial input function, AIF),药代动力学模型选择双室模型(Extended Tofts Line-

ar)。在图像每一层面同侧多裂肌区手动勾画兴趣区(ROI),避开皮下脂肪层、筋膜、椎体骨,采用 merge 功能将每个层面 ROI 图像融合为三维兴趣区(VOI),软件自动计算出 K^{trans}(取平均值),同时于 K^{trans} 图提取灰度共生矩阵(GLCM)的 5 个常用参数能量、熵、自相关、逆差矩及对比度。相同方法测出对侧多裂肌 K^{trans} 值及相应纹理参数,重复测量三次取各参数平均值为最终结果。

4. 组织病理学检查

在第 16 周完成 MRI 检查后,采用空气栓塞法处死所有兔,取腰 6/7 椎间盘中心层面水平多裂肌,采用环保型 GD 固定液(肌肉专用)固定,石蜡包埋,垂直肌纤维走行作 4 μ m 厚薄切片,行 HE 染色及 CD31 免疫组化染色。在光学显微镜(OLYMPUS BX51)下观察切片并拍片,采用 Image Pro-plus 6.0 软件对图像进行分析。每个肌肉标本 HE 染色切片在高倍镜下($\times 200$)选择 4 个视野拍照,每幅图像随机选取约 50 根肌纤维,总共选取约 200 根肌纤维数^[10],计算单根肌纤维平均横截面积(cross sectional area, CSA)。CD31 免疫组化染色切片在镜下选取 4 个独立的相同面积区域拍照,根据这些区域的微血管数目计算微血管密度(microvessel density, MVD)(微血管数目/mm²)和毛细血管数/肌纤维数(capillary-to-fiber ratio, C/F)^[11]。任何与邻近微血管及其它结缔组织分离的棕黄色内皮细胞或细胞团可作为单根微血管。

5. 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,先对各参数行正态性检验及方差齐性分析,符合正态分布参数以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的用中位数(上、下四分位数)表示。采用独立样本 *t* 检验(数据满足正态分布和方差齐性检验)或 Mann-Whitney U 检验(不符合正态分布或方差齐性)比较同一时间点糖尿病组、对照组多裂肌 K^{trans} 值及纹理特征参数的差异。对不同时间点 K^{trans} 值及纹理参数差异比较采用重复测量的方差分析(数据满足正态分布和球形检验,不满足球形假设时需要自由度进行校正)或 Friedman 检验(不满足正态性)。糖尿病组、对照组多裂肌 CSA、MVD 及 C/F 值差异比较采用独立样本 *t* 检验。将渗透参数 K^{trans} 与 MVD 及 C/F 值行 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

糖尿病组、对照组不同时间点 K^{trans}、熵、自相关、逆差矩、对比度差异比较采用重复测量的方差分析,其中糖尿病组 K^{trans}、熵、逆差矩、对比度差异具有统计学意义(*F* 值分别为 33.563、16.790、19.128、3.577, *P*

均 <0.05),两两比较采用 Bonferroni 法。糖尿病组自相关差异无统计学意义($F=3.024, P=0.068$)。能量差异比较采用 Friedman 检验,在糖尿病组差异具有统计学意义($P=0.022$)。糖尿病组 K^{trans} 及熵第 8、12、16 周较第 0、4 周升高,逆差矩第 8、12、16 周较第 0、4 周减低(P 均 <0.05), K^{trans} 在第 8 周以后出现降低趋势,第 16 周与第 8 周比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。糖尿病组对比度第 8 周较第 0 周升高($P<0.001$),能量第 8 周较第 4 周减低($P=0.047$)。对照组 K^{trans} 、熵、自相关、逆差矩、对比度及能量差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。同一时间点与对照组相比,糖尿病组第 8、12 及 16 周 GLCM 参数熵升高,逆差矩降低(P 均 <0.05);糖尿病组第 8 周能量降低($Z=-2.310, P<0.05$),对比度增高($t=2.374, P<0.05$)。自相关在两组间差异均无统计学意义(P 均 >0.05)(表 1、图 1 及图 2)。

表 1 糖尿病组、对照组各时间点 K^{trans} 值及灰度共生矩阵参数比较结果

时间点	糖尿病组	对照组	t/Z 值	P 值
K^{trans}				
0 周	1.400±0.266	1.342±0.240	0.478	0.639
4 周	1.523±0.221	1.444±0.260	0.694	0.498
8 周	2.785±0.564 [*]	1.508±0.310	8.521	<0.001 [#]
12 周	2.488±0.469 [*]	1.436±0.323	5.384	<0.001 [#]
16 周	2.385±0.317 ^{*b}	1.393±0.322	6.547	<0.001 [#]
能量($\times 10^{-3}$)				
0 周	4.940(4.200,22.830)	7.510(4.260,37.000)	-0.444 ^a	0.657
4 周	8.500(5.920,24.140)	10.020(5.890,32.460)	-0.267 ^a	0.790
8 周	3.470(2.700,8.430)	9.310(5.080,28.480)	-2.310 ^a	0.021 [#]
12 周	5.510(3.870,15.530)	14.090(4.250,29.260)	-1.066 ^a	0.286
16 周	3.840(2.810,8.78)	6.950(4.000,29.190)	-1.688 ^a	0.091
熵				
0 周	7.846±0.780	7.757±0.642	0.258	0.800
4 周	7.888±0.564	7.588±0.707	1.003	0.331
8 周	8.935±0.169 [*]	7.707±0.984	-2.843 ^a	0.004 [#]
12 周	8.550±0.502 [*]	7.377±1.195	-2.399 ^a	0.016 [#]
16 周	8.707±0.475 [*]	7.512±1.060	3.204	0.006 [#]
自相关($\times 10^{-3}$)				
0 周	13.440±5.835	12.630±7.276	0.262	0.797
4 周	13.750±7.181	12.060±5.972	0.534	0.601
8 周	7.670±2.141	11.120±6.232	-0.977 ^a	0.328
12 周	9.200±4.090	12.930±7.230	-1.383	0.186
16 周	8.650±4.800	12.350±7.264	-1.300	0.212
逆差矩				
0 周	0.352±0.076	0.348±0.089	0.111	0.913
4 周	0.330±0.048	0.370±0.073	-1.403	0.180
8 周	0.232±0.030 [*]	0.358±0.094	-2.754 ^a	0.006 [#]
12 周	0.276±0.029 [*]	0.392±0.118	-2.310 ^a	0.021 [#]
16 周	0.245±0.043 [*]	0.371±0.110	-2.488 ^a	0.013 [#]
对比度($\times 10^{-3}$)				
0 周	10.000±3.297	10.420±3.321	-0.266	0.794
4 周	11.560±6.767	13.030±6.610	-0.465	0.648
8 周	17.930±3.504 [*]	12.820±5.597	2.374	0.030 [#]
12 周	16.870±6.235	12.290±6.647	1.505	0.152
16 周	16.390±6.840	13.020±6.188	1.084	0.294

注:^a 为 Z 值;^{*} 及^b 分别代表组内 K^{trans} 、灰度共生矩阵参数与第 0 周、第 8 周比较差异具有统计学意义;[#] 代表同一时间点糖尿病组与对照组间 K^{trans} 、灰度共生矩阵参数差异具有统计学意义。

与对照组相比,第 16 周糖尿病组多裂肌 HE 染色显示肌纤维明显萎缩,CD31 免疫组化染色显示肌纤维间微血管稀疏(图 3)。糖尿病组、对照组 CSA 平均值分别为 $(3330.523 \pm 563.328) \mu\text{m}^2$ 、 $(5818.343 \pm$

$322.531) \mu\text{m}^2$;MVD 平均值分别为 $(253.854 \pm 19.093)/\text{mm}^2$ 、 $(187.576 \pm 17.013)/\text{mm}^2$;C/F 平均值分别为 0.580 ± 0.064 、 1.079 ± 0.101 。糖尿病组多裂肌 CSA、C/F 值低于对照组(t 值分别为 -11.081 、 $-12.812, P$ 均 <0.001),MVD 值高于对照组($t=7.672, P<0.001$)。Pearson 相关分析结果显示 K^{trans} 与 C/F 呈负相关($r=-0.809, P<0.05$),而与 MVD 呈正相关($r=0.681, P<0.05$)。

讨论

本研究首次采用基于 DCE-MRI K^{trans} 纹理分析评价四氧嘧啶诱导兔糖尿病早期骨骼肌变化,研究结果显示糖尿病兔多裂肌存在微血管渗透性改变,并与骨骼肌微血管密度及毛细血管数/肌纤维数存在一定相关性,且基于 K^{trans} 图的 GLCM 参数可识别糖尿病早期细微结构的变化。

本实验选取兔腰部多裂肌作为研究对象,主要由于多裂肌位于脊柱背侧最内侧,是维持腰骶区域稳定性最重要的肌肉,其水肿、萎缩及脂肪浸润则与下腰痛、脊柱畸形等有关^[12]。微血管屏障损伤与糖尿病终末器官并发症的发生和进展有关,糖尿病早期阶段包括骨骼肌在内的多种组织存在血浆渗漏。本研究发现糖尿病组多裂肌早期 K^{trans} 较对照组升高,表明了糖尿病骨骼肌微血管渗透性增加,与以往研究结果一致,其可能机制为持续高血糖状态下,多元醇通路及蛋白激酶 C(PKC)信号通路的激活、晚期糖基化终末产物形成、氧化应激反应及炎症反应等因素可影响物质通过内皮屏障时的跨细胞途径和细胞旁途径,导致微血管屏障受损,从而引起微血管通透性增高。 K^{trans} 还反映了微循环血流量及血管表面积相关信息,本研究发现第 8 周以后糖尿病组 K^{trans} 虽仍高于对照组,但组内出现了降低趋势,其原因则可能与微血管血流灌注发生改变有关。本研究发现第 16 周糖尿病组 MVD 较对照组增高,CSA 及描述肌纤维毛细血管供应的 C/F 值较对照组均降低,表明糖尿病组 MVD 升高可能因肌纤维萎缩所致,C/F 值的降低则反映了骨骼肌纤维血供减少,微血管稀疏,与以往研究结果一致^[13-14]。本研究显示 C/F 值与 K^{trans} 呈高度负相关,提示肌纤维血供可能对 K^{trans} 的变化产生一定影响。此外,糖尿病骨骼肌还存在毛细血管网血流量及微血管长度密度减低^[15]、管腔狭窄等改变,造成骨骼肌微血管灌注减低^[16],从而可能导致了本研究中糖尿病组第 8 周以后 K^{trans} 的减低。

GLCM 的能量(又称为角二阶矩)、熵、自相关、逆差矩及对比度纹理特征参数不仅在分析肿瘤异质性方面应用较多^[17],在识别骨骼肌微结构变化方面也展现

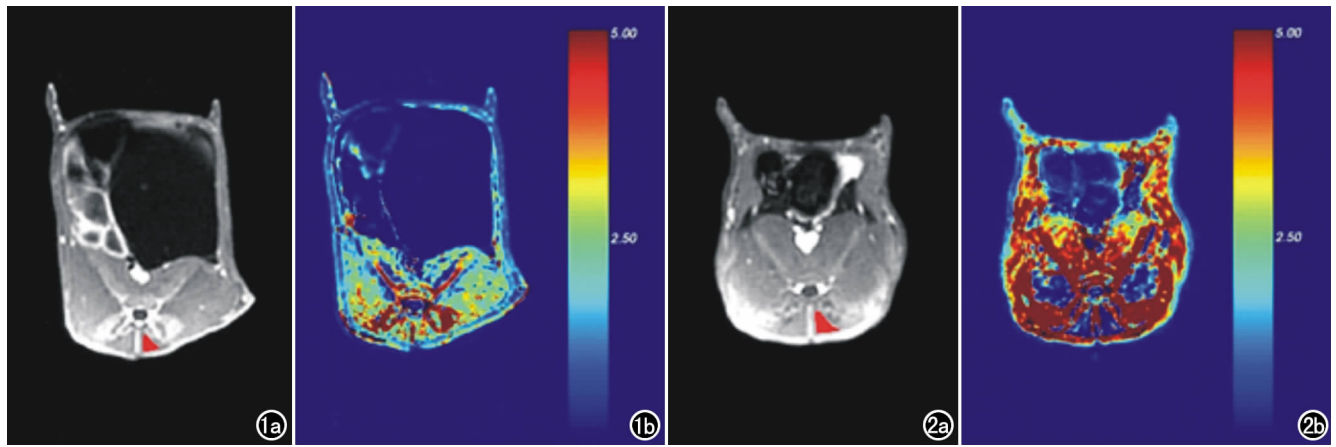


图 1 第 16 周糖尿病组。a) 增强 T_1 WI 图, 红色区域为某一层面左侧多裂肌 ROI; b) 对应区域的 K^{trans} 伪彩图, 左侧多裂肌 K^{trans} 值为 2.397/min。图 2 第 16 周对照组。a) 增强 T_1 WI 图, 红色区域为某一层面左侧多裂肌 ROI; b) 对应区域的 K^{trans} 伪彩图, 左侧多裂肌 K^{trans} 值为 1.125/min。

了较高的价值。纵向研究显示腰椎管狭窄症患者步行距离能力(临床症状指标)的降低与 $L_{3/4}$ 层面椎旁肌横轴面 T_2 WI 图像的 GLCM 参数熵存在一定相关性, 而传统的定性 Goutallier 分级系统无相关性, 提示熵在反映肌肉微结构变化方面可能存在一定优势^[6]。Watanabe 等^[18] 研究显示老龄化的下肢骨骼肌超声图逆差矩及角二阶矩均减低。本研究发现第 8、12 及 16 周糖尿病组熵值均较第 0、4 周增高, 且高于对照组, 而逆差矩均减低, 表明造模成功一定时间后糖尿病组 K^{trans} 图纹理的复杂程度及不规则性增加, 同时也提示了基于 K^{trans} 图的 GLCM 参数熵和逆差矩是识别糖尿病早期骨骼肌微结构变化的重要参数, 与以往研究结果具有相似性。

尽管纹理分析和组织病理学所反映的微观尺度不同, 但二者在很大程度上存在一定联系。Mahmoud-Ghoneim 等^[19] 研究显示基于 T_1 WI 图像的纹理分析可鉴别大鼠腓肠肌三种不同状态: 正常、固定后肌萎缩和恢复状态, 其中角二阶矩和熵最具判别性, 这与肌萎

缩时 II 型纤维(快缩纤维)的平均横截面积减小有关。Martins-Bach 等^[20] 研究发现基于 T_2 WI 图像的对比度和熵可识别不同肌肉营养不良症模型小鼠腿部肌肉纹理的细微差异, 与肌纤维退化、再生、炎性细胞浸润、纤维化程度及分布模式的不同密切相关。本研究显示糖尿病组肌纤维横截面积减小、微血管稀疏。Amin 等^[21] 研究显示糖尿病动物模型骨骼肌存在结构变形、肌纤维普遍萎缩、间隙增宽、肌纤维间及血管周围间质结缔组织增多, 与本研究结果部分一致。此外, 微血管内皮形态异常、管腔狭窄也是糖尿病骨骼肌特点之一。这些因素可能导致了本研究中对对比剂在糖尿病肌组织内渗出的不均性增加, 从而造成图像纹理局部变化加大、复杂程度增高, 因而熵值增高、逆差矩减小。

此外, 本研究显示自相关在不同时间点两组组内及同一时间点组间均无显著差异, 而仅第 8 周可见糖尿病组能量较第 4 周减低, 且低于对照组, 对比度较第 0 周增高, 且高于对照组, 表明第 8 周糖尿病组 K^{trans} 图邻近像素灰度差别较明显, 图像纹理不均匀性增加, 可

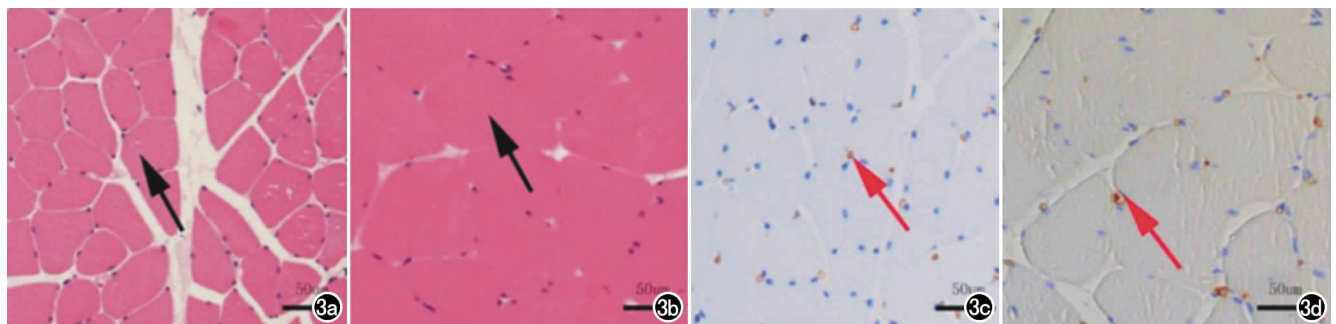


图 3 第 16 周糖尿病组、对照组 HE 染色及 CD31 免疫组化染色结果。a) 糖尿病组多裂肌横截面肌纤维(箭), 肌纤维萎缩染色($\times 200$, HE); b) 对照组多裂肌截面肌纤维($\times 200$, HE); c) 镜下见糖尿病组肌纤维周围微血管(箭)稀疏($\times 200$, CD31 免疫组化染色); d) 镜下见对照组肌纤维周围微血管(箭)分布正常($\times 200$, CD31 免疫组化染色)。

能与第 8 周糖尿病组 K^{trans} 值最大,微血管通透性较高有关。

本研究的局限性:①糖尿病为慢性代谢性疾病,本研究时长仅为 16 周,骨骼肌微结构及微血管渗透性随时间变化趋势有待进一步研究。②病理方面并未对微血管管腔直径等影响血流灌注的因素及肌纤维分型作进一步研究。③实验样本量较小,糖尿病骨骼肌微结构及微血管通透性变化机制仍需大样本研究予以证实。

综上所述,DCE-MRI 定量参数 K^{trans} 可用于评估糖尿病骨骼肌微血管渗透性改变,基于 K^{trans} 图的 GL-CM 参数可识别糖尿病早期骨骼肌微结构变化。

参考文献:

- [1] Groen BB, Hamer HM, Snijders T, et al. Skeletal muscle capillary density and microvascular function are compromised with aging and type 2 diabetes[J]. J Appl Physiol, 1985, 2014, 116(8): 998-1005.
- [2] Cohen-Boulakia F, Valensi PE, Boulahdour H, et al. In vivo sequential study of skeletal muscle capillary permeability in diabetic rats: effect of anthocyanosides[J]. Metabolism, 2000, 49(7): 880-885.
- [3] You J, Sun J, Ma T, et al. Curcumin induces therapeutic angiogenesis in a diabetic mouse hindlimb ischemia model via modulating the function of endothelial progenitor cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 182.
- [4] Wang J, Li YH, Li MH, et al. Use of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging to evaluate the microcirculation of lower extremity muscles in patients with Type 2 diabetes[J]. Diabet Med, 2011, 28(5): 618-621.
- [5] 张大明, 孙昊, 薛华丹, 等. CT 纹理分析预测下肢肌肉缺血的可性研究[J]. 放射学实践, 2017, 32(12): 1234-1238.
- [6] Mannil M, Burgstaller JM, Thanabalasingam A, et al. Texture analysis of paraspinal musculature in MRI of the lumbar spine: analysis of the lumbar stenosis outcome study (LSOS) data[J]. Skeletal Radiol, 2018, 47(7): 947-954.
- [7] Nketiah G, Savio S, Dastidar P, et al. Detection of exercise load-associated differences in hip muscles by texture analysis[J]. Scand J Med Sci Sports, 2015, 25(3): 428-434.
- [8] Wang J, Fan Z, Vandenborne K, et al. A computerized MRI biomarker quantification scheme for a canine model of Duchenne muscular dystrophy[J]. Int J Comput Assist Radiol Surg, 2013, 8(5): 763-774.
- [9] Liu T, Zhao H, Li J, et al. Rosiglitazone attenuates atrial structural remodeling and atrial fibrillation promotion in alloxan-induced diabetic rabbits[J]. Cardiovasc Ther, 2014, 32(4): 178-183.
- [10] Battistuzzo CR, Rank MM, Flynn JR, et al. Effects of treadmill training on hindlimb muscles of spinal cord-injured mice[J]. Muscle Nerve, 2017, 55(2): 232-242.
- [11] Trappe TA, Ratchford SM, Brower BE, et al. COX inhibitor influence on skeletal muscle fiber size and metabolic adaptations to resistance exercise in older adults[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2016, 71(10): 1289-1294.
- [12] Zhi-Jun H, Wen-Bin X, Shuai C, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging signal intensity ratio measurements in the evaluation of multifidus muscle injury and atrophy relative to that of histological examinations[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2014, 39(10): E623-E629.
- [13] Dunford EC, Leclair E, Aiken J, et al. The effects of voluntary exercise and prazosin on capillary rarefaction and metabolism in streptozotocin-induced diabetic male rats [J]. J Appl Physiol (1985), 2017, 122(3): 492-502.
- [14] Machado MV, Martins RL, Borges J, et al. Exercise training reverses structural microvascular rarefaction and improves endothelium-dependent microvascular reactivity in rats with diabetes [J]. Metab Syndr Relat Disord, 2016, 14(6): 298-304.
- [15] Benedict KF, Coffin GS, Barrett EJ, et al. Hemodynamic systems analysis of capillary network remodeling during the progression of type 2 diabetes[J]. Microcirculation, 2011, 18(1): 63-73.
- [16] Irace C, Messiniti V, Tassone B, et al. Evidence for congruent impairment in micro and macrovascular function in type 1 diabetes [J]. PLoS One, 2017, 12(11): e187525.
- [17] 邱钱赛, 冯峰. 孤立性肺结节影像学异质性的研究进展[J]. 放射学实践, 2019, 34(2): 212-215.
- [18] Watanabe T, Murakami H, Fukuoka D, et al. Quantitative sonographic assessment of the quadriceps femoris muscle in healthy Japanese adults[J]. J Ultrasound Med, 2017, 36(7): 1383-1395.
- [19] Mahmoud-Ghoneim D, Cherel Y, Lemaire L, et al. Texture analysis of magnetic resonance images of rat muscles during atrophy and regeneration[J]. Magn Reson Imaging, 2006, 24(2): 167-171.
- [20] Martins-Bach AB, Malheiros J, Matot B, et al. Quantitative T_2 combined with texture analysis of nuclear magnetic resonance images identify different degrees of muscle involvement in three mouse models of muscle dystrophy: mdx, Largemyd and mdx/Largemyd[J]. PLoS One, 2015, 10(2): e117835.
- [21] Amin SN, Hussein UK, Yassa HD, et al. Synergistic actions of vitamin D and metformin on skeletal muscles and insulin resistance of type 2 diabetic rats[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(8): 5768-5779.

(收稿日期: 2019-01-04 修回日期: 2019-04-25)