

• 骨肿瘤影像学专题 •

扩散峰度成像评估兔恶性骨肿瘤髓内浸润范围及与病理指标的相关性研究

房亚军, 周锐志, 陈海松, 徐文坚

【摘要】 目的:探讨 MR 扩散峰度成像(DKI)在判断兔恶性骨肿瘤髓内浸润范围及区分肿瘤移行区内单纯水肿区与微观浸润区中的价值。**方法:**在 30 只雄性新西兰大白兔右侧胫骨上端种植 VX2 恶性肿瘤组织,待其生长 14~21 天后行常规 MRI 及 DKI 检查。将肿瘤大体标本对应 MRI 最大矢状面切片,行 HE 染色及免疫组化检查(CD31、VEGF)。以病理为金标准并结合 MRI 图像行严格点对点对照,在肿瘤实性区、微观浸润区、单纯水肿区勾画感兴趣区,测量平均扩散系数(MD)值和平均峰度(MK)值。比较肿瘤各区域间 MD 和 MK 值的差异,绘制 ROC 曲线分析不同参数对区分肿瘤不同区域的准确度。采用独立样本 t 检验比较肿瘤实性区与微观浸润区肿瘤细胞密度(CD)、微血管密度(MVD)、血管内皮生长因子(VEGF)间的差异,分析 DKI 参数与病理指标间的相关性。**结果:**成功制备模型兔 25 只,其中存在微观浸润区者 21 只并将其纳入研究。MD 在肿瘤实性区、微观浸润区、单纯水肿区中差异有统计学意义($F=44.747, P=0.000$)。MD=1028.5 mm²/s 为鉴别微观浸润区与单纯水肿区的最佳阈值,诊断敏感度为 95.24%,特异度为 66.67%。CD、MVD、VEGF 在肿瘤实性区与微观浸润区中差异均有统计学意义($t=14.241, P=0.000; t=12.274, P=0.000; t=4.443, P=0.000$)。肿瘤实性区及微观浸润区的 MD 值与 CD 计数均呈显著负相关(r 值分别为 -0.745、-0.753, $P<0.05$),与 VEGF 计数亦均呈负相关(r 值分别为 -0.726、-0.697, $P<0.05$),与 MVD 之间无明显相关性(r 值分别为 -0.356、-0.186, $P>0.05$)。**结论:**DKI 参数 MD 对判断恶性骨肿瘤范围特别是鉴别微观浸润区与单纯水肿区具有一定价值,MD 值与肿瘤浸润区的 CD、VEGF 计数均呈负相关。

【关键词】 扩散峰度成像;磁共振成像;VX2 细胞株;微观浸润;单纯水肿;平均扩散系数;平均峰度

【中图分类号】 R738.1;R445.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)01-0020-07

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.01.005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The value of diffusion kurtosis imaging (DKI) in the study of intramedullary invasion of malignant bone tumors in rabbits and the its correlation with pathological parameters FANG Ya-jun, ZHOU Rui-zhi, CHEN Hai-song, et al. Department of Radiology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266005, China

【Abstract】 Objective: To investigate the value of diffusion kurtosis imaging (DKI) in evaluating the intramedullary invasion margin of malignant bone tumors in rabbit models and in distinguishing the simple edema from microscopic invasion area in the tumor transitional area. **Methods:** VX2 malignant tumor tissue was implanted in the right upper tibia of 30 male New Zealand white rabbits. After 14~21 days of growth, routine MRI and DKI scans were performed. HE staining and immunohistochemistry (CD31, VEGF) were performed on the largest sagittal section of the gross tumor specimens. Pathology was taken as the gold standard and combined with MR images, strict point-to-point control was further performed in tumor solid area, microscopic infiltration area and simple edema area. MD value (average diffusion coefficient) and MK value (average kurtosis) were measured. One way ANOVA was used to analyze the differences between MD and MK in different tumor regions, and ROC curve was used to determine the accuracy of different parameters in distinguishing different

作者单位:266003 山东, 青岛大学附属医院放射科

作者简介:房亚军(1994-),女,山东聊城人,硕士研究生,主要从事肌骨影像诊断工作。

通信作者:陈海松, E-mail:chs368@sina.com

基金项目:国家自然科学基金(81671658, 81571673)

tumor regions. Independent sample *t*-test was used to analyze the differences of tumor cell density (CD), micro-vessel density (MVD), vascular endothelial growth factor (VEGF) between solid and micro invasive areas, and to evaluate the correlation between DKI parameters and pathological indexes. **Results:** 25 model rabbits were successfully prepared, 21 of them were found with micro infiltration zone, which were included in the experimental study. The difference of MD in solid area, micro invasive area and edema area was statistically significant ($F=44.747, P=0.000$). MD=1028.5 mm²/s was the best threshold to distinguish the microscopic infiltration area from the simple edema area, the sensitivity was 95.24%, and the specificity was 66.67%. There were significant differences in CD, MVD and VEGF between solid and micro invasive areas ($t=14.241, P=0.000; t=12.274, P=0.000; t=4.443, P=0.000$). A significant negative correlation was found between MD and CD count ($r=-0.745, -0.753, P<0.05$) and VEGF count ($r=-0.726, -0.697, P<0.05$), respectively, but not with MVD ($r=-0.356, -0.186, P>0.05$) in solid and micro invasive areas. **Conclusion:** This study shows that MD has a high value in evaluating the intramedullary invasion range of malignant bone tumors, especially in the differential diagnosis of microscopic infiltration area and simple edema area. MD value is negatively correlated with CD and VEGF counts in the tumor infiltrating area.

【Key words】 Diffusion kurtosis imaging; Magnetic resonance imaging; VX2 cell line; Microscopic infiltration; Simple edema; Average diffusion coefficient; Average kurtosis

原发性恶性骨肿瘤的发病率虽然不高,但其进展迅速,侵袭性强,复发率高,给患者生命健康及生活质量带来极大危害^[1-2]。多数原发恶性骨肿瘤好发于儿童和青少年,约 2/3 为骨肉瘤,其余大部分属于尤因肉瘤家族^[3-4]。过去单纯截肢术是肢体恶性骨肿瘤的唯一治疗手段,随着医学检查技术特别是 MR 新技术的发展,恶性骨肿瘤浸润范围判断的准确性得以提高。近年来骨骼和关节置换等保技术辅以放、化疗逐渐代替了单纯截肢术,越来越多地被应用于临床。

恶性骨肿瘤在其生长过程中,肿瘤细胞蔓延、浸润生长,肿瘤远端边界不清。在肿瘤与正常组织之间存在着过渡的移行区,移行区为含有少量肿瘤细胞的微观浸润区及无肿瘤细胞的单纯水肿区。正确区分肿瘤边界的微观浸润区与单纯水肿区可避免截骨过度或截骨不足,最大程度保留正常骨组织,对外科保肢手术方案的制定及患者预后起着至关重要的作用。

目前,国内外关于 MRI 扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)对骨肿瘤髓内浸润范围的报道相对少见,与组织病理学相对照的研究更少。本文采用兔 VX2 恶性骨肿瘤模型行 MR 扩散加权 DKI 序列成像,分析骨肿瘤不同区域 DKI 各参数间的差异,以及各参数与组织病理学指标之间的相关性,旨在探讨其对显示骨肿瘤髓内浸润范围的价值。

材料与方法

1. VX2 模型兔的制备

选择从青岛食品和药物管理局购买的纯种雄性新西兰大白兔 30 只,月龄 2 个月左右,体重 2~3 kg。于

已麻醉的兔右侧胫骨近端较平坦处依次纵行切开皮肤、皮下筋膜、肌肉组织,注意避开血管,切口 10~15 mm,最后剥离骨膜,暴露胫骨近端骨皮质。于胫骨平台下约 20 mm 钻孔,直径 1~2 mm。采用 24G 医用头皮留置针将 3~4 块 1 mm×1 mm 肿瘤组织块送入髓腔,深度约 1 cm。骨蜡封口、分层缝合,碘伏消毒,无菌纱布覆盖,包扎。术后 3 天连用青霉素 40 万 IU/KG 肌注,预防感染^[5-8]。该实验经青岛大学附属医院伦理委员会批准。

2. MRI 检查方法

模型兔肿瘤生长 14~21 d 后行常规 MRI 及 DKI 扫描,扫描前麻醉模型兔以防产生运动伪影。MRI 检查采用 3.0T 磁共振成像系统(Siemens MAGNETOM Prisma 3.0 T, Erlangen, Germany), 8 通道兔线圈(上海辰光医疗科技股份有限公司)。模型兔取仰卧位,足先进,对兔右侧股骨下段至踝关节水平分别行冠状面、横轴面快速自旋回波(TSE) T₁ WI,选取胫骨最大切面行矢状面 TSE-T₁ WI、TSE-T₂ WI、短时反转恢复抑脂序列(short tau inversion recovery, STIR),然后采集 MR 扩散加权 DKI 序列图像,采用自由呼吸单次激发平面回波序列,在三个正交方向上施加扩散梯度, b 值分别为 0、1000、1500、2000 s/mm²。各序列的扫描参数见表 1。

3. MRI 图像后处理

VX2 骨肿瘤 DKI 原始 DICOM 图像经 syngo.via 传输至工作站,于西门子后处理软件 MR Body Diffusion Toolbox v1 3.0 测量 DKI 各定量指标。选取包含肿瘤的最大矢状层面,以病理为金标准行严格点对

表 1 MRI 常规序列及 DKI 序列的扫描参数

参数	T ₁ WI	T ₂ WI	STIR	DKI
方位	冠、矢、横轴面	矢状面	矢状面	矢状面
种类	TSE	TSE	TSE	EPI
TR(ms)	737	3000	3200	3000
TE(ms)	22	96	44	55
NEX	4	4	4	4
FOV(mm)	160×160	160×160	160×160	170×170
矩阵	320×320	320×320	320×320	256×256
层厚(mm)	3	3	3	3
层间距(mm)	1	1	1	1

注: NEX 为激励次数, FOV 为扫描视野

点对照,并结合 MRI STIR 序列在肿瘤实性区、微观浸润区、单纯水肿区勾画大小约 1 mm 的感兴趣区(ROD),注意避开肿瘤中央出血、坏死区。每个感兴趣区均放置 3 次,取其平均值获得各区域的平均扩散系数(average diffusion coefficient, MD)及平均峰度(average kurtosis, MK)。

4. 病理检查

经兔耳缘静脉注入空气处死模型兔,于股骨中下段至踝关节水平离断患肢,冲洗干净,用骨锯机(KUGELTSG-CG,德国)沿胫骨长轴、对应 MRI 最大矢状面以层厚 3 mm 切片,固定 24 h 后于 EDTA 脱钙液中进行脱钙约一个月,经脱水、石蜡包埋行 HE 染色及免疫组化检查(CD31、VEGF)。

肿瘤大体标本对应兔胫骨 MRI 图像最大矢状层面,按照 Karim 法^[9]间距 5 mm 网格状分割,坐标轴的水平轴平行于胫骨平台水平切线,编码 1~9;纵轴平行于胫骨骨干长轴,编码 A~X。根据大体标本与影像大小的比例关系确定影像图像的横纵坐标间隔(等比例),实现 MRI 和病理图像的点对点对照研究(图 1)。

HE 染色病理图像于 CaseViewer 软件中找到肿瘤实性区、微观浸润区及单纯水肿区。400 倍光镜下在实性区及微观浸润区随机选取 3 个视野,分别得到每个视野内肿瘤细胞核总面积与视野面积之比,取其平均值为肿瘤细胞密度(tumor cell density, CD)。微血管密度(microvessel density, MVD)计数参照 Weidner 法。CD31 抗体免疫染色玻片于 100 倍光镜下找到微血管分布区,然后在 200 倍镜下随机选择 3 个不同的视野计数血管,取其平均值为 MVD 计数结果。

400 倍光镜下统计血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)阳性细胞的百分率,其得分为染色强度与阳性细胞百分比的乘积。选取 3 个视野取其平均值为 VEGF 的表达程度。染色强度分级:无染色为 0,染色程度弱为 1,中等为 2,染色程度较强为 3。阳性细胞百分比:无阳性细胞为 0,0~25% 为 1,26%~50% 为 2,51%~75% 为 3,

76%~100% 为 4。

5. 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。所有计量资料均以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用单因素方差分析(ANOVA)比较骨肿瘤实性区、微观浸润区、单纯水肿区 DKI 各参数之间的差异,若各区域之间参数值差异有统计学意义,则采用最小显著差异 *t* 检验(LSD 法)行多重比较。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,通过曲线下面积(area under curve, AUC)值来确定不同参数对区分肿瘤区域的准确度。骨肿瘤实性区与微观浸润区 CD、MVD、VEGF 之间的比较采用独立样本 *t* 检验;采用 Spearman 分析评估 DKI 定量参数与 CD、MVD 计数、VEGF 计数之间的相关性。以 *P* < 0.05 为差异有统

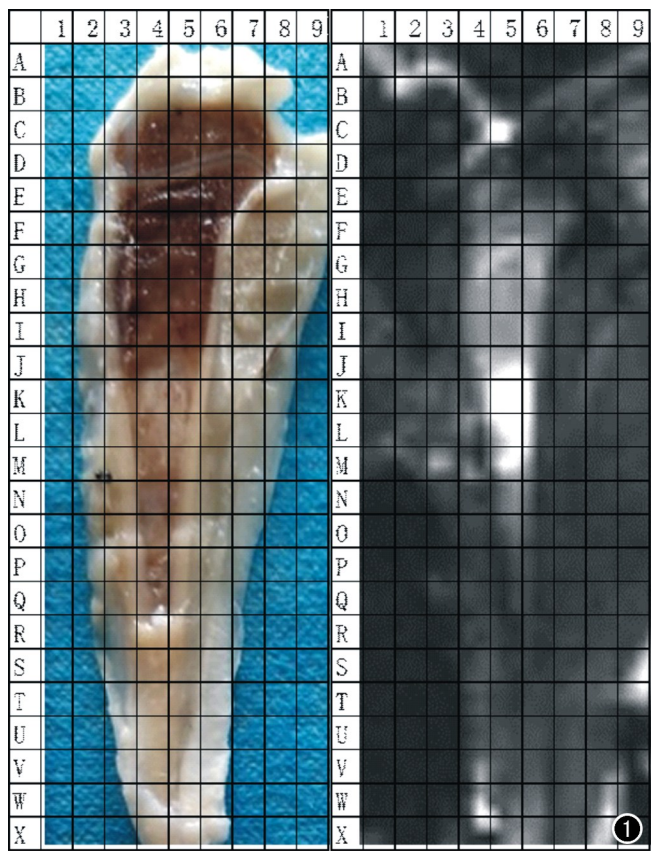


图 1 肿瘤大体标本及 MRI 图像 Karim 法分区。

计学意义。

结 果

1.模型兔制备结果

成功制备模型兔 25 只,其中病理切片发现骨肿瘤边界不清、存在微观浸润区者 21 只,将此 21 只纳入研究。

2.DKI 图像参数分析结果

肿瘤 STIR 抑脂图像及 DKI 原始图像见图 2。MD 值在 VX2 恶性骨肿瘤实性区、微观浸润区及单纯水肿区中差异有统计学意义($F=44.747, P<0.05$);采用最小显著差异性 t 检验行多重比较,结果显示肿瘤实性区与微观浸润区($P=0.000$)、微观浸润区与水肿区($P=0.000$)、实性区与水肿区($P=0.000$)的 MD 值差异均有统计学意义,实性区 MD 值低于微观浸润区及水肿区,微观浸润区的 MD 值低于单纯水肿区。MK 值在 VX2 恶性骨肿瘤实性区、微观浸润区及单纯水肿区中差异无统计学意义($F=0.926, P=0.402$,表 2)。

MD 值诊断恶性骨肿瘤实性区与微观浸润区、微观浸润区与单纯水肿区的 ROC 曲线下面积分别为 0.891、0.831(图 3),MD 值取 $1028.5\text{ mm}^2/\text{s}$ 可作为鉴别恶性骨肿瘤微观浸润区与单纯水肿区的的阈值,敏感度和特异度分别为 95.24% 和 66.67%,MD 值 $>$

$1028.5\text{ mm}^2/\text{s}$ 时可考虑为肿瘤的单纯水肿区。

3.病理结果

HE 染色示 VX2 骨肿瘤实性区肿瘤细胞核大、深染,大小不一,排列紧密,核分裂象多,核浆比高,部分呈巢状排列;肿瘤移行区包括微观浸润区和单纯水肿区,其中微观浸润区内可见少量肿瘤细胞呈散在片状分布,而单纯水肿区无肿瘤细胞浸润。CD31 染色后血管内皮细胞呈棕褐色着色,与周围组织分界欠清,肿瘤微观浸润区亦见内皮细胞染色;VEGF 染色后血管内皮细胞及肿瘤细胞胞浆染色为棕褐色或棕黄色,边界清(图 4)。VX2 骨肿瘤的水肿区为炎性细胞浸润,无肿瘤细胞,其免疫组化指标为零。CD、MVD、VEGF 在肿瘤实性区与微观浸润区中差异均有统计学意义(P 值均 <0.05),且 3 个病理指标鉴别肿瘤实性区与微观浸润区的 AUC 值均较高,分别为 1.000、0.998、0.870(表 3)。

表 3 肿瘤实质区与微观浸润区的 CD、MVD、VEGF 值比较

指标	肿瘤实性区	微观浸润区	t 值	P 值	AUC
CD	28.442 ± 5.082	10.783 ± 2.542	14.241	0.000	1.000
MVD	33.492 ± 6.924	12.327 ± 3.808	12.274	0.000	0.998
VEGF	5.921 ± 2.433	2.746 ± 2.191	4.443	0.000	0.870

4.病理学与 DKI 参数的相关性分析结果

肿瘤实性区及微观浸润区的 MD 值与 CD 计数均呈显著负相关(r 值分别为 -0.745 、 $-0.753, P<0.05$),与 VEGF 计数亦呈负相关(r 值分别为

表 2 VX2 骨肿瘤实质区、微观浸润区和单纯水肿区的 DKI 各参数值比较

DKI 参数	实性区	微观浸润区	单纯水肿区	F 值	P 值
MD(mm^2/s)	776.595 ± 23.699	995.357 ± 34.559	1272.071 ± 48.759	44.747	0.000
MK	833.262 ± 20.086	838.400 ± 35.070	774.691 ± 49.243	0.926	0.402

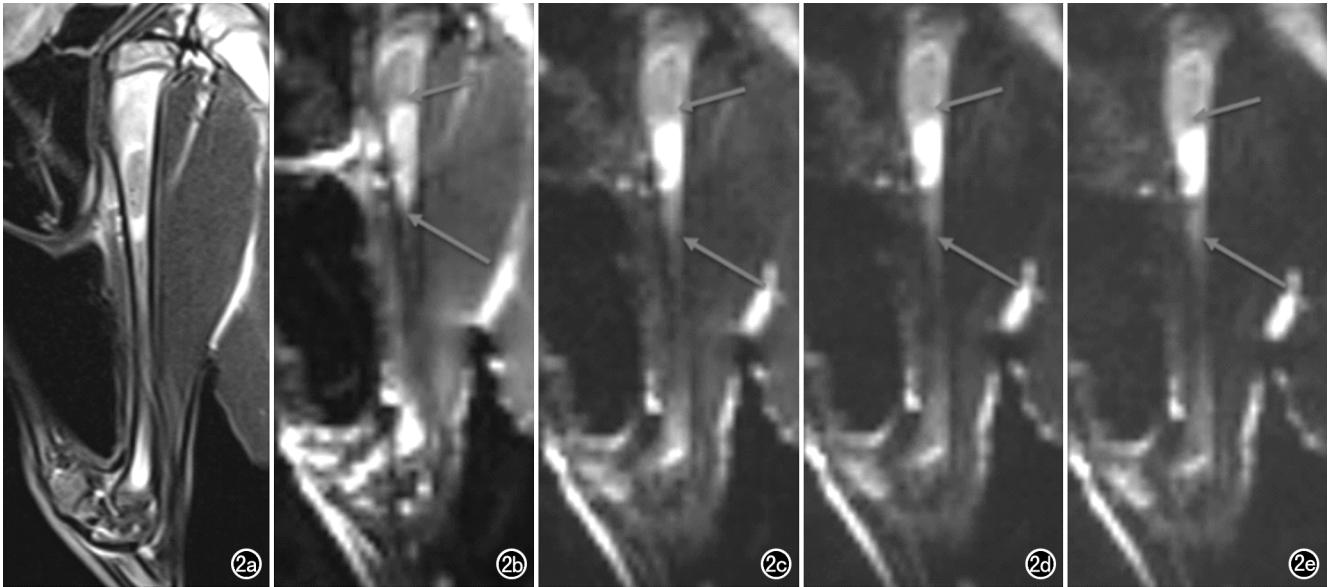


图 2 a)STIR 抑脂图像,肿瘤呈外周高、中央稍低信号影;b)b 值为 0 的 DKI 图像,肿瘤呈高信号;c)b 值为 $1000\text{s}/\text{mm}^2$ 的 DKI 图像;d)b 值为 $1500\text{s}/\text{mm}^2$ 的 DKI 图像;e)b 值为 $2000\text{s}/\text{mm}^2$ 的 DKI 图像。

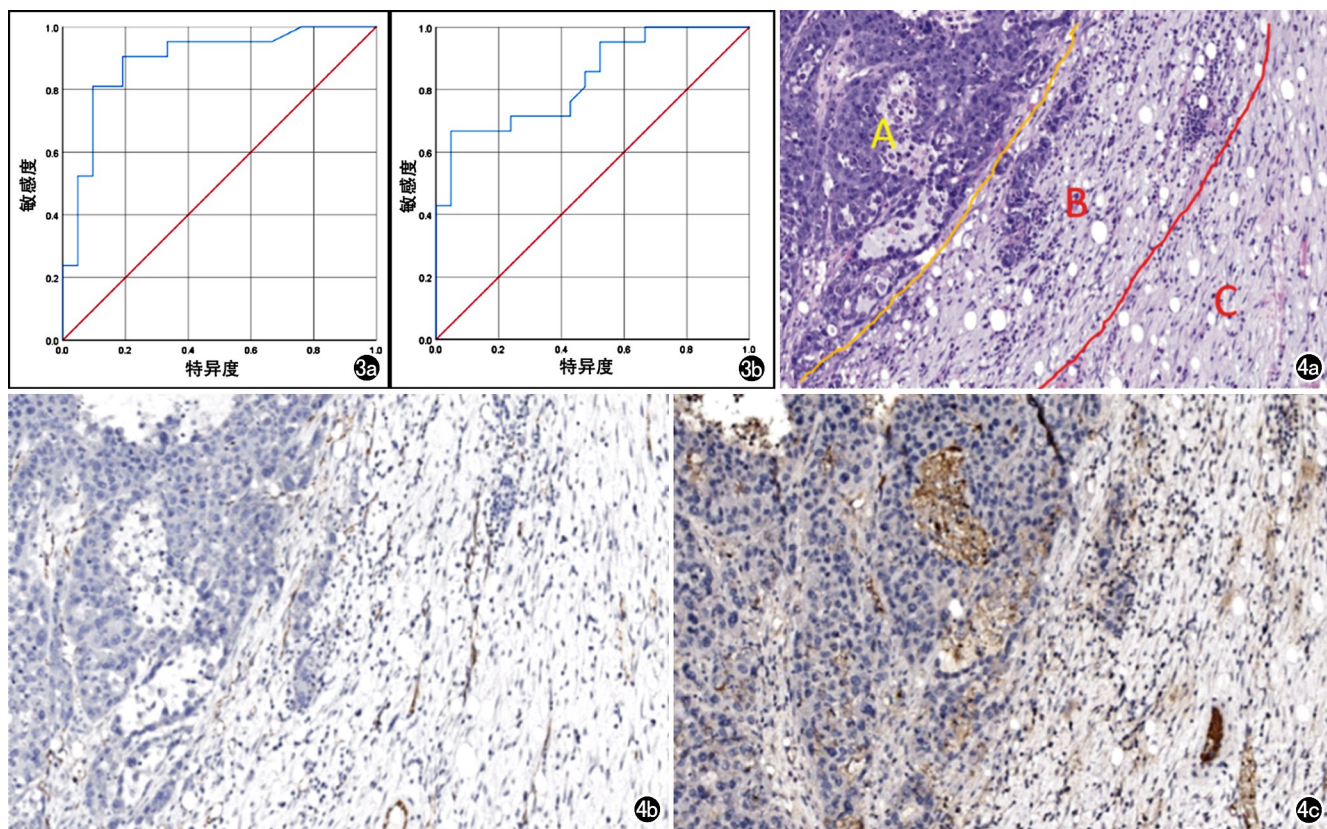


图 3 a)MD 鉴别肿瘤实性区与微观浸润区的 ROC 曲线;b)MD 鉴别微观浸润区与水肿区的 ROC 曲线。

图 4 a)病理图示肿瘤实质区(A)、微观浸润区(B)和单纯水肿区(C),肿瘤细胞核大、深染,核分裂象多,核浆比高,部分呈巢状排列;微观浸润区散在少量肿瘤细胞呈片状分布;单纯水肿区无肿瘤细胞浸润($\times 100$, HE); b)CD31 染色后血管内皮细胞呈棕褐色着色($\times 100$, CD31); c) VEGF 染色后血管内皮细胞及肿瘤细胞胞浆染色为棕褐色或棕黄色,边界清($\times 100$, VEGF)。

-0.726 、 -0.697 , $P < 0.05$),与 MVD 之间无明显相关性(r 值分别为 -0.356 、 -0.186 , $P > 0.05$)。

肿瘤实性区及微观浸润区的 MK 值与 CD、MVD、VEGF 计数均无统计学相关性(r 值分别为 0.152 、 0.108 、 0.118 、 0.008 、 0.140 、 0.339 , $P > 0.05$)。

讨 论

本研究成功建立兔 VX2 恶性骨肿瘤模型,模型制备成功率达 83.3% ($25/30$),肿瘤边界不清、存在微观浸润区者的比例为 70% ,本研究所有统计学数据均来自存在微观浸润区的骨肿瘤模型。该肿瘤模型是一种同种异体移植性模型,生物学性质稳定、传代简易,且该肿瘤与人类恶性骨肿瘤的生物学行为相似,血供丰富,呈浸润性生长,进行性破坏周围结构,是临床研究恶性肿瘤的理想动物模型^[10-12]。赵景新等^[12]发现细胞悬液植入法较组织块植入法可提高肿瘤局部浸润率,但后者更易培养出大的瘤体,从而使实验更易于观察。本实验采用传统手术方法将 VX2 骨肿瘤组织块植入胫骨,瘤体相对较大且存在微观浸润区者的比例也相对较高。

病理学光镜下可区分微观浸润区与单纯水肿区,微观浸润区可见散在的少量肿瘤细胞及炎性细胞,骨髓水肿区内无肿瘤细胞。瘤周水肿的发生机制目前仍不清楚,有文献认为主要包括炎症反应、血管源性水肿、压力淤滞性水肿等^[13-14];肿瘤周围的炎症反应、毛细血管渗出及肿瘤内部压力增高也可导致瘤周水肿,而恶性肿瘤周围水肿主要可能是由于肿瘤浸润或周围组织血流灌注及细胞通透性的改变所引起。

MRI 可很好地显示肿瘤周围水肿情况,但常规 MRI 常难以区分肿瘤周围的微观浸润区与单纯水肿区。相关研究认为,常规 T_1WI 是判断骨肿瘤髓内浸润程度的最佳方法^[15-16],但 T_1WI 显示的肿瘤边界依靠的是骨髓内脂肪替代所显示的肿瘤的所谓边缘,无法显示和区分微观浸润区与单纯水肿区,其显示的肿瘤边缘并不一定是肿瘤在病理意义上的真正确切边缘。本研究制备成功的兔 VX2 骨肿瘤模型中, MRI 常规序列显示肿瘤边界不清,分析其原因可能是模型兔均为未成年兔,骨髓以红骨髓为主,脂肪信号较少,使得骨髓替代的肿瘤区域与正常区域之间在 T_1WI 上缺乏对比而难以区分,而 T_2WI 和 STIR 抑脂序列在

红骨髓和微观浸润区以及单纯水肿区中均显示高信号;另外, VX2 瘤株种植成功后可迅速增殖呈浸润性生长,使得骨肿瘤的边界更加难以区分。目前已有研究指出 ADC 值对区分恶性骨肿瘤微观浸润区与单纯水肿区具有重要价值^[17];DCE-MRI 定量参数能准确评估恶性骨肿瘤髓内浸润范围,其中 Ktrans 值的准确度最高^[18]。但目前尚无 DKI 鉴别骨肿瘤周围水肿与肿瘤浸润的研究报道。

DKI 成像目前在中枢神经系统^[19-21]、肝脏^[22-24]等方面的研究较多,已证实其临床应用价值及研究前景。DWI 为常规单 e 指数模型,假设人体内水分子扩散是不受阻碍的自由运动,水分子在随机运动的情况下其扩散运动位移满足高斯分布即正态分布;而生物组织内水分子的扩散实际上是在细胞间隙、细胞内运动,故运动位移是非高斯分布的。水分子扩散受周围环境的限制程度越大、体素内组织成分越混杂,扩散的非高斯性越显著。DKI 是以非高斯模型为基础的一种功能 MRI 新技术,可提供较常规 DWI 更精确的组织特征信息,由 Jensen 等^[25]首次提出。MD 和 MK 是 DKI 模型的两个定量参数,MD 是校正后的平均表观扩散系数(ADC)值,代表某一体素内水分子扩散的大小和程度,与组织细胞密度有关,其值越大表明组织内水分子扩散受限程度越小^[26]。与 ADC 值相比,MD 值可更好地量化水分子扩散的非高斯行为,从而反映微观结构的细微变化,更接近于水分子在生物组织中的运动和分布^[27-28];MK 为平均峰度,其大小取决于感兴趣区内组织的结构复杂程度,组织微观结构越复杂,非正态分布水分子扩散受限越显著,即 MK 值越大^[29]。

肿瘤迅速增殖生长依赖于肿瘤新生血管的形成。恶性肿瘤细胞生长快速,耗氧耗糖增加,导致肿瘤及其周围组织的低氧和低糖状态,从而刺激多种血管生成调节因子如 VEGF 的分泌^[30-31]。VEGF 为目前已知的的作用最强的促血管生成因子,可诱导内皮细胞产生纤溶酶原激活物、间质胶原酶,增加微血管通透性。目前 MVD 是评估肿瘤新生血管生成的金标准^[32],MVD 计数增高,表明肿瘤新生微血管增生活跃。

本研究 Spearman 相关性分析结果显示 MD 值与肿瘤细胞密度(CD)呈负相关,细胞密度越大,MD 值越低,这与林浩等^[33]在鼻咽癌中的研究结果类似。肿瘤实质区内肿瘤细胞密度较高,微观浸润区内少量肿瘤细胞呈散在分布,水肿区无肿瘤细胞浸润。肿瘤实质区的 MD 值低于微观浸润区和单纯水肿区,微观浸润区的 MD 值亦显著低于单纯水肿区,MD 值在肿瘤各区域间差异有统计学意义。这是因为 DKI 对图像信号衰减的拟合优于单指数模型,能更准确地反映病变的异质性^[34]。徐阿巧等^[35]发现 MVD、VEGF 在不

同子宫肌瘤病理类型间差异有统计学意义。另有研究指出 ADC 值与宫颈癌 MVD 值呈负相关^[36],MD 值是表观扩散系数的平均值,更可直观准确地反映其与 MVD 的关系。本研究结果显示 MD 值与肿瘤实性区及微观浸润区的 VEGF 表达水平均有一定相关性,但 MD 值与 MVD 值相关性不高,本研究与上述文献研究结果存在一定差异,笔者分析原因是 VX2 肿瘤恶性程度高,肿瘤在其生长过程中微血管生成期、稳定维持期及血管退化各种状态均存在,CD31 染色不均一;另外可能与细胞突变、血管内皮细胞异质性较高有关。本研究结果显示,MD 值鉴别诊断恶性骨肿瘤实性区与微观浸润区、微观浸润区与单纯水肿区的 AUC 均大于 0.5,在区分肿瘤不同区域方面具有较高的敏感度和特异度。临床工作中对于区分恶性骨肿瘤边界,实际上就是区分微观浸润区与单纯水肿区,DKI 图像有助于区分两者,当 MD 值大于 $1028.5 \text{ mm}^2/\text{s}$ 时,可考虑为骨肿瘤周围单纯水肿区,对临床工作有一定指导意义。

相关研究发现,前列腺良、恶性组织间的 MK 值差异有统计学意义^[37];王丽芳等^[38]研究发现乳腺恶性肿瘤的 MK 值与 Ki-67 表达呈正相关。本研究结果表明,MK 值在肿瘤实性区、微观浸润区与单纯水肿区之间差异无统计学意义;肿瘤实性区和微观浸润区的 MK 值与 CD、MVD、VEGF 计数均无统计学相关性,本研究与上述文献的研究结果不符,分析其原因可能包括两点:①兔 VX2 骨肿瘤因其生长迅速,肿瘤中央多为坏死,肿瘤细胞环绕于坏死区域周围;②肿瘤 DKI 图像后处理时,全部感兴趣区由人工勾画,免疫组化指标均由人工计数,可能存在一定误差。

当前 DKI 参数 MD 值对骨肿瘤微观浸润区与单纯水肿区的鉴别诊断具有一定研究价值,可作为鉴别两者的联合手段之一,尚无能力单独鉴别,故仍需进一步研究,以提高 DKI 在骨肿瘤微观浸润区与单纯水肿区诊断中的应用。

综上所述,本研究结果表明 DKI 参数 MD 对判断恶性骨肿瘤范围特别是鉴别微观浸润区与单纯水肿区具有较高价值,MD 值与肿瘤浸润区的 CD、VEGF 计数均呈负相关。

参考文献:

- [1] Wang LJ, Wu HB, Zhou WL, et al. Gummatous syphilis mimicking malignant bone tumor on FDG PET/CT[J]. Clin Nucl Med, 2019, 44(4): 313-316.
- [2] Wang L, Chen S, Liu P, et al. Posttraumatic growth in patients with malignant bone tumor: relationships with psychological adjustment[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(10): 2831-2838.
- [3] Singla A, Geller DS. Musculoskeletal tumors[J]. Pediatr Clin North Am, 2020, 67(1): 227-245.

- [4] 吕家兴,白磊鹏.兔 VX2 骨肿瘤模型研究进展[J].肿瘤预防与治疗,2020,33(2):184-189.
- [5] Chen H, Wu Z, Xu W, et al. Evaluating the scope of malignant bone tumor using ADC measurement on ADC map[J]. Technol Cancer Res Treat, 2019, 18(1):153303381985326.
- [6] Chen H, Zhang Y, Pang J, et al. The differentiation of soft tissue infiltration and surrounding edema in an animal model of malignant bone tumor: evaluation by dual-energy CT[J]. Technol Cancer Res Treat, 2019, 18(4):153303381984684.
- [7] 贾梦,陈海松,吴增杰,等.兔 VX2 恶性骨肿瘤髓内浸润能谱 CT 与病理对照[J].青岛大学学报(医学版),2020,56(1):5-8.
- [8] 李晓莉,董诚,李玉军,等.兔 VX2 恶性骨肿瘤骨髓内浸润范围 MRI 与病理对照研究[J].中华解剖与临床杂志,2016,21(5):474-479.
- [9] Masrouha KZ, Musallam KM, Samra AB, et al. Correlation of non-mass-like abnormal MR signal intensity with pathological findings surrounding pediatric osteosarcoma and Ewing's sarcoma[J]. Skeletal Radiol, 2012, 41(11):1453-1461.
- [10] Pezeshki PS, Akens MK, Gofeld M, et al. Bone targeted bipolar cooled radiofrequency ablation in a VX-2 rabbit femoral carcinoma model[J]. Clin Exp Metastasis, 2015, 32(3):279-288.
- [11] Pellerin O, Amara I, Sapoval M, et al. Hepatic intra-arterial delivery of a "trojan-horses" gene therapy: a pilot study on rabbit VX2 hepatic tumor model[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2018, 41(1):153-162.
- [12] 赵景新,张猛.建立兔胫骨 VX2 骨肿瘤模型的方法[J].中国组织工程研究,2020,24(23):3702-3707.
- [13] 马玲.MR 扩散加权成像在鉴别膝周恶性原发性骨肿瘤肿瘤实质与瘤周水肿中的作用[D].广东:中山大学,2003.
- [14] 高赛,杨志涛,李翔,等.MR 评价良性骨肿瘤及肿瘤样病变与恶性骨肿瘤周围水肿的不同[J].磁共振成像,2019,10(6):430-434.
- [15] Han G, Wang Y, Bi WZ, et al. Magnetic resonance imaging is appropriate for determining the osteotomy plane for appendicular osteosarcoma after neoadjuvant chemotherapy[J]. Med Oncol, 2012, 29(2):1347-1353.
- [16] Saifuddin A, Sharif B, Gerrand C, et al. The current status of MRI in the pre-operative assessment of intramedullary conventional appendicular osteosarcoma[J]. Skeletal Radiol, 2019, 48(4):503-516.
- [17] 王永花.恶性骨肿瘤移行区内微观浸润区与单纯水肿区的界定:ADC 值与病理学对照实验研究[D].山东:青岛大学,2019.
- [18] Zhang Y, Tan Y, Dong C, et al. Evaluating the scope of intramedullary invasion of malignant bone tumor by DCE-MRI quantitative parameters in animal study[J]. J Bone Oncol, 2019, 19(20):100269.
- [19] 刘东涛,卜乔,李坤,等.轻度认知功能障碍患者海马及嗅皮质微结构变化的扩散峰度成像研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(4):356-360.
- [20] 胡达,王波,吴昆华,等.DKI 对震颤型帕金森患者脑深部核团微结构变化的诊断价值[J].放射学实践,2020,35(8):999-1004.
- [21] 张艳利,王天红,郭顺林,等.弥散峰度成像预测急性一氧化碳中毒迟发脑病[J].中国医学影像技术,2020,36(2):215-219.
- [22] Zhang H, Li W, Fu C, et al. Comparison of intravoxel incoherent motion imaging, diffusion kurtosis imaging, and conventional DWI in predicting the chemotherapeutic response of colorectal liver metastases[J]. Eur J Radiol, 2020, 130(9):109149.
- [23] Lyu J, Yang G, Mei Y, et al. Non-gaussian diffusion models and T₁rho quantification in the assessment of hepatic sinusoidal obstruction syndrome in rats[J]. J Magn Reson Imaging, 2020, 52(4):1110-1121.
- [24] Granata V, Fusco R, Amato DM, et al. Beyond the vascular profile: conventional DWI, IVIM and kurtosis in the assessment of hepatocellular carcinoma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(13):7284-7293.
- [25] Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, et al. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging[J]. Magn Reson Med, 2005, 53(6):1432-1440.
- [26] Tan Y, Zhang H, Zhao RF, et al. Comparison of the values of MRI diffusion kurtosis imaging and diffusion tensor imaging in cerebral astrocytoma grading and their association with aquaporin-4[J]. Neurol India, 2016, 64(2):265-272.
- [27] 陈博宇,张亚,商秀丽,等.帕金森型多系统萎缩与帕金森病患者胼胝体损害的白质图定量研究[J].放射学实践,2017,32(6):602-607.
- [28] Shamloo N, Ghannadan A, Jafari M, et al. Head and neck lymphoma in an Iranian population[J]. Iran J Otorhinolaryngol, 2017, 29(94):261-267.
- [29] Wang M, Perucho JAU, Chan Q, et al. Diffusion kurtosis imaging in the assessment of cervical carcinoma[J]. Acad Radiol, 2020, 27(5):e94-e101.
- [30] 关婷婷,王小宜,侯磊,等.DCE-MRI 与脑胶质瘤级别及 VEGF 关系的研究[J].临床放射学杂志,2018,37(12):1973-1979.
- [31] Shin KE, Ahn KJ, Choi HS, et al. DCE and DSC MR perfusion imaging in the differentiation of recurrent tumour from treatment-related changes in patients with glioma[J]. Clin Radiol, 2014, 69(6):e264-e272.
- [32] Jensen RL, Mumert ML, Gillespie DL, et al. Preoperative dynamic contrast-enhanced MRI correlates with molecular markers of hypoxia and vascularity in specific areas of intratumoral microenvironment and is predictive of patient outcome[J]. Neuro Oncol, 2014, 3(2):280-291.
- [33] 林浩.鼻咽癌 DKI 定量参数与免疫病理指标的相关性分析[D].福建:福建医科大学,2017.
- [34] Granata V, Fusco R, Amato DM, et al. Beyond the vascular profile: conventional DWI, IVIM and kurtosis in the assessment of hepatocellular carcinoma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(13):7284-7293.
- [35] 徐阿巧,赵振华,杨建峰,等.子宫平滑肌瘤 MRI 定量灌注参数与肿瘤微血管密度、VEGF 及 Ki-67 的相关性研究[J].中华全科医学,2018,16(4):606-610.
- [36] Liu Y, Ye Z, Sun H, et al. Grading of uterine cervical cancer by using the ADC difference value and its correlation with microvascular density and vascular endothelial growth factor[J]. Eur Radiol, 2013, 23(3):757-765.
- [37] 景国东,汪剑,楚小权,等.扩散峰度成像在前列腺癌诊断中的应用价值[J].放射学实践,2020,35(9):1157-1160.
- [38] 王丽芳,宋晓丽,牛金亮,等.DKI 定量参数对卵巢良恶性肿瘤的鉴别价值及其与 Ki-67 的相关性研究[J].磁共振成像,2019,10(8):589-593.