

论 著

磁共振弥散加权成像
评估血管阻滞剂对兔
肝VX2瘤疗效的最优b
值研究*

广州医科大学附属广州市第一人民医院放射科 (广东广州 510180)

刘灶松* 黄丹萍 徐向东
常汉征 杨蕊梦

【摘要】目的 探讨DWI监测血管阻断剂M410治疗兔肝VX2瘤疗效的最优成像b值。方法 成功建立28只肝VX2瘤模型，随机等分成2组，分别静注M410(实验组)和生理盐水(对照组)。两组于给药前、给药后14d分别进行MR平扫及DWI检查，b值分别取100、200、300、400、500、600、700、800、900 s/mm²。观察肿瘤大小，T₁WI、T₂WI及DWI表现，测量并分析两组动物各b值下DWI图像的CNR。结果 给药前实验组与对照组肿瘤平均直径分别为12.3、13.6mm，差异无统计学意义(P>0.05)；给药后14d，实验组与对照组肿瘤平均直径分别为23.8、31.7mm，差异有统计学意义(P<0.05)。肿瘤T₁WI表现为低信号，T₂WI主要为高信号，部分内部见低信号凝固性坏死区；b值小于600s/mm²时，DWI图片上肿瘤与胆囊均表现为高信号影，其中胆囊呈明亮高信号，高于肿瘤信号；当b值大于等于600s/mm²时，胆囊信号明显减低，但肿瘤仍为高信号，信号改变不明显；当b值等于700s/mm²时，治疗前后CNR的差别最大，差异有统计学意义(P<0.05)。结论 采用DWI检测新型血管阻断剂M410对兔肝VX2瘤的疗效时，b值选取700s/mm²为较为合适。

【关键词】血管阻断剂；磁共振成像；扩散加权成像；VX2瘤

【中图分类号】R445.2；R322.1+2

【文献标识码】A

【基金项目】广州市卫生计生科技一般引导项目(20181A011016)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2021.03.001

The Optimal b Value of Diffusion-weighted
Imaging for Monitoring the Efficacy of
Vascular-disrupting Agent on VX2 Tumor
in Rabbit Liver*

LIU Zao-song*, HUANG Dan-ping, XU Xiang-dong, CHANG Han-zheng, YANG Rui-meng.

Department of Radiology, Guangzhou First People's Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the optimal b value of DWI for monitoring the efficacy of vascular disrupting agent on VX2 tumor in rabbit liver. **Methods** 28 liver VX2 tumor models were successfully established and then were randomly divided into treated and control groups. MR plain scan and DWI were performed before and 14 days after administration respectively in the two groups b values are 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900s/mm². Tumor size, T₁WI, T₂WI, and DWI manifestations were observed, and CNR of DWI at each b value was measured and analyzed. **Results** The mean tumor diameter of the experimental group and the control group was 12.3mm and 13.6mm before drug administration, and the difference was not statistically significant (P>0.05). 14d after administration, the mean tumor diameter of the experimental group and the control group was 23.8mm and 31.7mm, with statistically significant differences (P<0.05). The tumor showed a low signal on T₁WI and a high signal on T₂WI, with some areas of coagulation necrosis showed a low signal. When the b value is less than 600s/mm², both the tumor and the gallbladder showed high-signal on DWI, and the signal of the gallbladder is higher than the signal of the tumor. When the b value is greater than or equal to 600s/mm², the gallbladder signal decreased significantly, but the signal of the tumor was still high. When b value was 700s/mm², the difference of CNR was largest between before and after treatment, and the difference was statistically significant (P<0.05). **Conclusion** When DWI was used to monitoring the efficacy of M410 therapy on VX2 tumors of the rabbit liver, the optimal b value was 700s/mm².

Keywords: Vascular Disrupting Agent; Magnetic Resonance Imaging; Diffusion-weighted Imaging; VX2 Tumor

兔VX2 肝癌模型肿瘤成瘤率高、易制作、生长迅速，并且具有与人类肝细胞癌极为相似的病理学及影像学特征，是较理想的用于影像实验研究的肝癌模型。近年来，有不少关于磁共振弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)监测兔VX2 肝癌治疗效果的研究^[1-3]，但对于DWI评价兔VX2肝癌疗效的最优成像b值，目前还未形成统一共识^[1-2]。为了进一步规范DWI检测兔VX2肝癌治疗效果，本研究采用血管阻滞剂对肝癌进行治疗，并从0~900s/mm²取9个b值进行成像，对相应的图像质量及弥散效果进行研究，以期DWI观察兔VX2肝癌治疗疗效选出最佳b值。

1 材料与方法

1.1 建立动物模型 新西兰大白兔30只，体重1.8~2.3kg，平均体重2.1kg，雌雄不限，荷瘤兔1只(广州普天达盛生物科技有限公司惠赠)。经乌拉糖(4mL/kg)静脉麻醉后，在CT引导下，将荷瘤兔腿部VX2瘤块(瘤块体积为1~2mm³)移植到30只健康新西兰大白兔肝左叶，成功建立28只动物模型，2只实验过程中死亡。

1.2 试验分组 成功建立28只兔VX2肝癌模型，2周后待肿瘤长至直径≥10mm时，随机抽取14只为实验组，剩余14只为对照组。实验组baseline进行MRI扫描后静脉注射新型血管阻断剂M410(中科院广州化学研究所馈赠)，按25mg/kg溶于2mL生理盐水配制，以后每3天静脉注射一次血管阻断剂M410，对照组baseline行MRI扫描后以同样的方式给予等量生理盐水。两组动物均于给药后14d进行MRI扫描。

1.3 设备及扫描方法 两组于baseline及14d行MR扫描，用乌拉糖(4mL/kg)麻醉

【第一作者】刘灶松，女，主治医师，主要研究方向：胸腹部疾病的影像诊断。E-mail: 175979641@qq.com

【通讯作者】刘灶松

实验兔后,将实验兔仰卧固定,自主呼吸。采用SIEMENS Verio 3.0T超导磁共振扫描仪,使用小号柔软线圈,用腹带加压及呼吸门控扫描技术减少运动伪影。采用呼吸门控技术行轴位T₁WI扫描,扫描参数:TR 120ms,TE 3.5ms,FOV 150mm×150mm;轴位及冠位T₂WI扫描,扫描参数:TR 300ms,TE 65ms,FOV 150mm×150mm;采用SE-EPI序列行DWI扫描,扫描参数:层厚3mm,间距为0,各向同性,矩阵256×256,FOV 150mm×150mm,b值分别取0、100、200、300、400、500、600、700、800、900s/mm²。将100~900s/mm²的9个b值分别与b值为0s/mm²组合形成9组ADC图。

1.4 数据测量及分析 观察肿瘤T₁WI及T₂WI的表现,并在T₂WI图像上,选择肿瘤的最大层面,测量其长径与短径求平均值。在不同b值的DWI图上,分别测量正常肝脏、VX2肿瘤的信号强度(SI);根据图像的边缘清晰度及噪声评价ADC图的质量,并在不同b值的ADC图上分别测量正常肝脏、VX2肿瘤的ADC值,为避免测量误差,注意尽量避开胆管、血管和伪影。正常肝脏的ROI面积约50mm²,VX2瘤的ROI面积约为30~40mm²,测量肿瘤实性成分,各测3次取平均值。分析对比噪声比(CNR),在兼顾图像质量并反映弥散差异基础上,为便于实验对照观察,选择实验组与对照组CNR相差最大时的b值。CNR公式如下:

$$CNR = [VX2肿瘤(SI) - 正常肝脏(SI)] / 背景噪声的标准差(SD)$$

1.5 统计学方法 使用SPSS 25.0版进行统计学分析,采用两组独立样本T检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝脏VX2肿瘤MRI特点 比较实验组与对照组不同时间点的肿瘤大小(表1):baseline时间点,两组肿瘤直径差异无显著统计学意义($P > 0.05$);用药14d后,对照组肿瘤直径明显大小实验组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肝VX2肿瘤在T₁WI图像上呈边界清楚的椭圆形低信号影,低于周围肝实质,其中心信号略不均匀,有斑点或斑片状更低信号区(图1A);在T₂WI图像上呈边界清楚的椭圆形高信号影,高于周围肝实质,其中心信号不均匀,有斑点及斑片状低信号区(图1B)。

2.2 肝脏VX2肿瘤的DWI表现及最佳成像b值 肝VX2肿瘤在DWI图像(图2A~2I)上呈明显的高信号,表现为“灯泡征”,

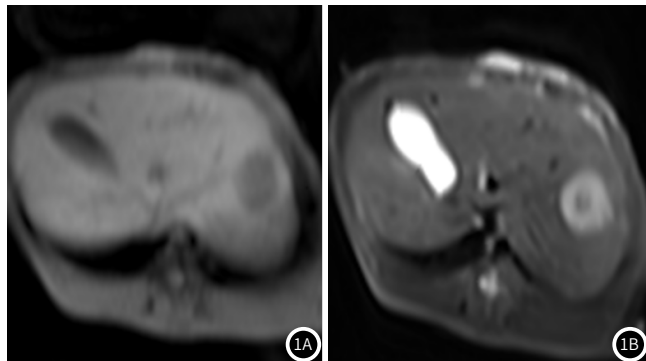


图1 实验组肝VX2瘤T₁WI、T₂WI图(仰卧位)。肝左叶见类圆形异常信号影,边界清楚,T₁WI为低信号(1A),T₂WI主要为高信号,内见斑片状低信号(1B)。

表1 实验组和对照组VX2肿瘤不同时间点的平均直径(mm)

时间	实验组	对照组	t	P
baseline	12.3±3.2	13.6±2.9	-0.933	0.363
用药d14后	23.8±3.5	31.7±3.8	-4.816	0.000

在ADC图上,肿瘤信号低于周围肝实质,肿瘤中心信号不均匀,有不规则高信号影。同一b值条件下,用药后14d,实验组ADC值高于对照组。随着b值的增加,图像背景噪声增加,图像颗粒增粗,图像质量下降,但是肝脏信号下降,肿瘤与周围肝脏信号强度的对比增加。b值小于600s/mm²时,DWI图片上肿瘤与胆囊均表现为高信号影,其中胆囊呈明亮高信号,高于肿瘤信号;当b值大于等于600s/mm²时,胆囊信号明显减低,但肿瘤仍为高信号,信号改变不明显,此时能更准确地反映组织扩散差异,且图像未出现变形。两组图像的CNR随着b值的增加均下降(图3);当b值等于700s/mm²时,实验

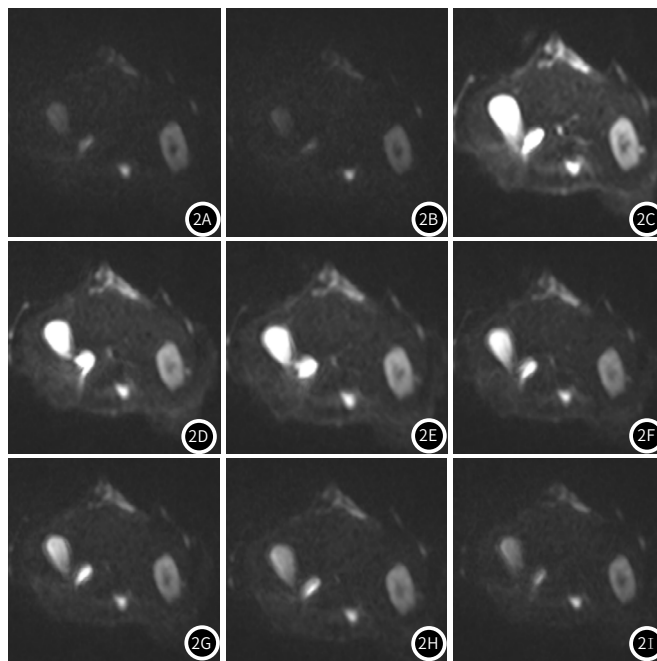


图2 实验组肝VX2瘤,用药后14d,b值分别为100(2A)、200(2B)、300(2C)、400(2D)、500(2E)、600(2F)、700(2G)、800(2H)、900(2I)s/mm²时DWI图,b值小于600s/mm²时,肿瘤及胆囊信号均为高信号,胆囊为明显高信号,高于肿瘤信号;b值大于等于600s/mm²时,胆囊信号明显减低,逐渐低于肿瘤信号,而肿瘤信号随b值增大略有减低,到b值为900时肿瘤仍为明显高信号。

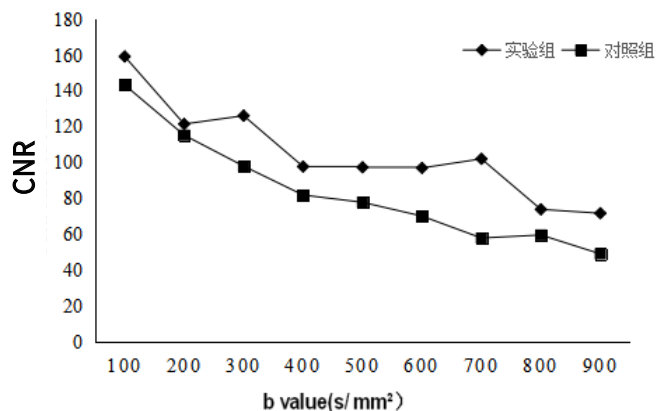


图3 实验组及对照组肿瘤与肝脏平均CNR随b值的变化趋势

表2 实验组和对照组不同b值的平均CNR测量结果

b值	实验组	对照组	实验组和对照组的差值	t	P
100	159.18±53.38	143.28±59.18	15.90	0.588	0.564
200	121.46±39.93	115.26±43.50	6.20	0.304	0.765
300	126.12±54.84	97.98±42.37	28.13	1.152	0.266
400	97.71±32.95	81.82±28.52	15.89	1.048	0.310
500	97.30±48.57	77.76±32.73	19.53	0.933	0.365
600	96.94±41.69	70.06±18.78	26.88	1.592	0.131
700	102.01±49.33	57.81±18.55	44.20	2.251	0.039*
800	73.80±37.17	59.51±33.63	14.29	0.824	0.422
900	71.65±37.39	48.96±16.60	22.68	1.501	0.153

注：统计方法为两独立样本t检验。*表示差异有统计学意义(P=0.039)。

组与对照组CNR的差别最大(表2, $P<0.05$, 差异有统计学意义), 此时有利两组试验对照观察。因此, 在符合b值大于等于600s/mm²且CNR差别最明显时的b值为700s/mm², 所以本研究推荐b值等于700s/mm²为最优。

3 讨论

DWI是磁共振的一种功能成像, 它能够无创性反映活体组织内水分子扩散运动状态以反映组织内部结构特点。活体中的水分子存在细胞内、细胞外和组织间隙, 其中细胞外的水分子运动对DWI信号影响最大, 细胞外水分子运动易受到各种生物膜的影响, 造成扩散运动受限^[1]。活体肿瘤组织和坏死肿瘤组织的DWI表现不同, 活体肿瘤组织细胞增大, 细胞核大、胞质相对较少、细胞膜完整, 水分子扩散受限, ADC值减低, DWI表现为高于周围肝实质的高信号; 而坏死肿瘤组织细胞膜及细胞核破坏, 水分子自由扩散, ADC值增高, 显示为DWI低信号^[4-5]。ADC值的变化还可以反映组织病理的变化, 因此, DWI常用于评价肿瘤组织增殖、坏死情况及治疗效果^[6-9]。

近年来, 有不少关于DWI评价动物肿瘤模型的疗效研究^[2-3, 5], 研究发现ADC值的变化可以敏感地反映组织的病理变化, 并能对纤维化及肿瘤复发进行初步预判^[3], 肿瘤治疗后DWI信号降低, ADC值升高^[2], 射频消融治疗后, 肿瘤中央区与周围区ADC值的变化不同^[3, 5], 而且ADC值的改变早于肿瘤大小的改变^[1, 10]。此外, DWI还能区分肿瘤的坏死性质, 液化坏死时ADC值升高, 凝固性ADC值降低^[2]。本研究用血管阻断剂M410治疗兔肝VX2瘤, 治疗14d, 实验组肿瘤明显小于对照组, 提示M410对兔肝VX2瘤具有很好的治疗效果, DWI也可有效地评价M410对兔肝VX2瘤的疗效, 治疗后实验组肿瘤ADC值高于对照组。

DWI成像质量受DWI敏感度即b值的影响, 同一组织的ADC值取决于不同的b值, ADC值随着b值的升高而降低^[4-6, 11]。b值高时组织重T₂*效应易产生较明显磁敏感伪影和涡流伪影, 能使图像发生扭曲, b值降低, DWI重T₂*效应减轻, 但图像中T₂成分和微血管灌注对图像信号的影响变得明显, 从而导致病变内水分子扩散的差异减小, 所以b值选择过小时, 难于判断病变内水分子扩散的差异^[4]。刘于宝等^[2]认为为了更准确地用ADC值

表达组织的弥散情况以及获得更好的图像质量, 理想的b值应该在400~600s/mm²之间; 也有研究认为b值取600、800s/mm²测出的数据比较稳定。而邵海波等^[4]则认为进行兔VX2肿瘤的DWI成像时, 选择b值为1000s/mm²较为合适, 对b值的选择, 目前尚无统一的标准, 这将影响ADC值的测量结果及肿瘤治疗前后的对比, 所以b值的选取很重要, 并有待规范。本研究中采用100~900s/mm²9个b值进行DWI成像, 对图像进行对比, 兼顾图像的质量和肿瘤组织中水分子扩散的差异, 选择最优b值, 研究发现b值<600s/mm²时, DWI图片上肿瘤与胆囊均表现为高信号影, 说明存在T₂成分影响, 不利于辨别水分子扩散的差异; 当b值≥600s/mm²时, 胆囊信号明显减低, 但是肿瘤仍然为高信号, DWI图像上活性肿瘤为高信号, 表明水扩散受限, 坏死区域显示为低信号影, 表明水扩散不受限, 此时可以很好地反映水分子扩散运动差异。众所周知, 扩散加权成像的原理是在T₂序列180°脉冲前后加上两个对称的扩散敏感梯度脉冲, 这两个对称的脉冲会导致DWI图上信号的缺失, 以此来计算ADC值, 而b值反映扩散的强度, 低b值时观察到的信号缺失是反映宏观水运动的, 即局部微环境的灌注, 反应水分子的扩散能力差, 高b值则相反。所以本研究中应该选择b值≥600s/mm²以有效的反应水分子的运动, 这与目前软组织肿瘤的研究多以b值>500s/mm²相符^[4]。此外, 本研究发现, 随着b值升高, 图像并未出现明显变形, 肿瘤与肝实质的对比突出; 但随着b值的升高, 图像噪声增加, 图像的CNR有所下降, 当b值为700s/mm²时实验组和对照组CNR差异最大, 差异有统计学意义, 这有利于两组试验的对比观察。因此, 本研究选择b值为700s/mm²重建ADC图, 得到了较理想的ADC图。

综上所述, 兼顾图像质量并客观反映肿瘤组织中水分子扩散的差异, 同时又有利于实验的对照观察, 采用DWI评价血管阻断剂对兔肝VX2瘤的疗效时, b值选取700s/mm²较为合适。

参考文献

- [1] 林丹丹, 李跃明, 林征宇. 兔VX2肿瘤放射治疗后早期DWI及1H-MRS的评价作用[J]. 医学影像学杂志, 2016, 26(12): 2304-2307.
- [2] 刘于宝, 梁长虹, 王秋实, 等. 3.0T MR扩散加权成像评价兔肝VX2瘤射频消融治疗的实验研究[J]. 中华放射学杂志, 2010, 44(12): 1324-1328.
- [3] 胡博, 李青云, 吕维富, 等. 扩散加权成像在兔VX2肝细胞癌射频消融治疗早期疗效评价中的价值[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(3): 233-235.
- [4] 邵海波, 徐克, 倪以成, 等. 兔VX2移植瘤模型功能磁共振成像的参数选择[J]. 中国医科大学学报, 2011, 40(2): 122-125, 130.
- [5] Zhang Q, Zhang M M, Liu Z X, et al. Role of MR-DWI and MR-PWI in the radiotherapy of implanted pulmonary VX-2 carcinoma in rabbits[J]. Chin J Cancer Res, 2014, 26(5): 532-542.
- [6] Akio O, Isamu H, Kohki O, et al. Importance of fractional bvalue for calculating apparent diffusion coefficient in DWI[J]. AJR Am J Roentgenol, 2016, 207(6): 1239-1243.

(下转第8页)

- [7] Li H X, Yu L J, Wang W Z, et al. Dynamics of angiogenesis and cellularity in rabbit VX2 tumors using contrast-enhanced magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3): 2978-2984.
- [8] 冯静. DWI联合常规磁共振成像在原发性肝癌治疗后随访中应用研究[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2017, 15(5): 100-102.
- [9] 唐启耀, 尹君, 靳雪广, 等. DWI及其MRI增强扫描在肝癌TACE介入治疗术后早期疗效中的评估价值[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2017, 15(12): 63-65, 99.
- [10] Liu Y B, Lu L G, Jin H S, et al. Radiofrequency ablation of liver VX2 tumor: experimental results with MR diffusion-weighted imaging at 3.0T[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104239.
- [11] 牟晓庆, 陈孝均, 唐光才, 等. 兔肝VX2瘤不同生长时期DWI与病理对照研究[J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2015, 13(6): 636-639.

(收稿日期: 2019-08-25)