

实验研究

基于DANTE预脉冲3D CUBE磁共振成像对动脉粥样硬化管壁重复性测量的实验研究*

中国人民解放军海军军医大学第一附属医院影像医学科(上海 200433)

陈士跃 李 帅 彭雯佳*
陈录广 杨家诚 孙 泽
陆建平

【摘要】目的 利用新西兰大白兔腹主动脉粥样硬化模型探讨基于DANTE预脉冲3D CUBE序列对管壁成像定量测量的可重复性。**方法** 采用高脂饲料喂养加腹主动脉内膜拉伤手术制作8只新西兰大白兔的动脉粥样硬化模型, 同期普通饲料喂养2只作为对照组。运用3.0T MRI对兔的腹主动脉进行扫描, 扫描序列包括常规2D横轴位FSE T₂WI、FSE T₁WI以定性观察管壁情况, 3D冠状位黑血DANTE预备的CUBE T₂WI和T₁WI序列, 以进行后续的定量评估。重复测量和计算腹主动脉的管腔面积(LA)、血管总面积(TA)及管壁面积(WA), 统计变异系数(CV)和组内相关系数(ICC)以评估观察者间和观察者内的一致性。**结果** 最终8只兔完成MRI检查, 横轴位2D序列中以脂肪抑制T₂WI显示管壁轮廓较佳, 冠状位3D DANTE CUBE的T₁WI和T₂WI序列均可清晰显示实验组腹主动脉管壁不同程度增厚。病理检查示, 3只实验组的管壁为AHA II型斑块, 另3只为AHA I型斑块。DANTE CUBE成像的观察者内的一致性较高: T₁WI和T₂WI序列的LA、TA和WA的CV均小于15%; ICC均大于0.4。观察者间一致性也较高: 除了DANTE CUBE T₂WI序列的LA的CV稍大于15%(15.86%)以外, 其余CV均小于15%; ICC均大于0.4。**结论** 与2D磁共振管壁成像相比, DANTE黑血预备的3D CUBE序列扫描范围较大、时间效率较高, 且空间分辨率可达到对动脉粥样硬化血管进行定量评估的要求。

【关键词】 磁共振; 管壁; 动脉粥样硬化**【中图分类号】** R445.2; R743.1**【文献标识码】** A**【基金项目】** 国家自然科学基金

(31600755, 31470910)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2021.06.001

Experimental Study on Repetitive Measurement of Atherosclerotic Vessel Wall based on DANTE Prepulse 3D CUBE Magnetic Resonance Imaging*

CHEN Shi-yue, LI Shuai, PENG Wen-jia*, CHEN Lu-guang, YANG Jia-cheng, SUN Ze, LU Jian-ping.

Department of Imaging Medicine, The First Affiliated Hospital of PLA Naval Medical University, Shanghai 200433, China

ABSTRACT

Objective To explore the repeatability of quantitative measurement of the vessel wall imaging based on DANTE prepulse CUBE sequence using the abdominal aortic atherosclerosis model of New Zealand white rabbits. **Methods** Atherosclerosis model of eight New Zealand white rabbits was established by a high-fat diet and abdominal aortic intimal injury surgery. Two New Zealand white rabbits were fed a normal diet during the same period as the control group. The rabbit abdominal aorta was scanned by a 3.0T MRI machine. The scanning sequence included conventional 2D transverse FSE T₂WI and FSE T₁WI to observe the vessel wall qualitatively, and 3D coronal DANTE CUBE T₂WI and T₁WI sequences for quantitative evaluation. Lumen area (LA), total vascular area (TA), and wall area (WA) of the abdominal aorta were measured and calculated repeatedly. The variation coefficient (CV) and intra-group correlation coefficient (ICC) were counted to evaluate the consistency between and within observers. **Results** Finally, 8 rabbits completed MRI examination. In the 2D transverse position, fat suppression T₂WI was better to show the contour of the wall, and the T₁WI and T₂WI sequences of 3D DANTE CUBE in coronal position could clearly show the thickening of the abdominal aorta wall to different degrees in the experimental group. For Pathological examination, the wall of the AHA II type plaque was found in three in the experimental group. Another 3 showed the AHA I plaque. DANTE CUBE imaging showed high consistency in the observers: the CV of LA, TA, and WA in T₁WI and T₂WI sequences were all less than 15%; ICC are all greater than 0.4. There was also high consistency among the observers: except CV of the LA of DANTE CUBE T₂WI was slightly more than 15% (15.86%), CV of all the others was less than 15%; ICC are all greater than 0.4. **Conclusion** Compared with 2D magnetic resonance vessel wall imaging, the scanning range of 3D DANTE CUBE sequence is larger, with higher time efficiency, and the spatial resolution can meet the requirements for quantitative assessment of atherosclerotic vessels.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging; Vessel Wall; Atherosclerosis

脑卒中已经成为世界范围内的常见病, 发病率、复发率、致残率和致死率极高, 严重危害着人类生命健康^[1]。颈动脉和颅内动脉斑块是引起卒中的主要原因, 如何确定是否存在斑块及斑块是否高危, 是预防卒中的关键。基于MRI对颈动脉斑块的研究已有二十余年, 逐渐成为分析斑块、预防卒中的最有效工具。磁共振管壁成像(magnetic resonance vessel wall imaging, MR-VWI)的3D扫描是大范围血管壁成像的基础, 各种新兴的血流抑制(黑血)技术是降低管腔内血流伪影的有效手段, 其中, 延迟交替进动的定制激发技术(delay alternating with nutation for tailored excitation, DANTE)就是黑血预备脉冲的一种^[2-3]。本研究以动脉粥样硬化的新西兰大白兔模型为研究对象, 对其腹主动脉进行一系列的2D和3D MR-VWI扫描, 定量分析基于DANTE预脉冲3D CUBE序列对管壁定量测量的可重复性。

1 资料与方法

1.1 动物模型

1.1.1 实验动物 纯种健康成年新西兰大白兔10只, 雄性和雌性各5只, 体质量为2.6~3.2kg, 由海军军医大学实验动物中心提供, 动物单笼饲养, 基础饲料适应性喂养2周后进行分组, 实验组8只(雄性4只), 对照组2只(雄性1只)。

1.1.2 模型制作 实验组高脂饲料(兔维持饲料79.5%, 猪油5%, 蛋黄粉15%, 胆固

【第一作者】陈士跃, 男, 副主任技师, 主要研究方向: MR成像新技术的临床研究及应用。E-mail: csy19850319@sina.cn

【通讯作者】彭雯佳, 女, 副主任医师, 主要研究方向: 心脑血管疾病及中枢神经系统疾病影像诊断。E-mail: cindywpj@aliyun.com

醇0.5%)喂养,自由饮水,4周后进行球囊损伤主动脉内膜手术。术前禁食12h,仰卧位气体麻醉(详见1.2.1动物麻醉),腹股沟区脱毛消毒,皮肤切口约3cm,确认股动脉后采用Seldinger技术穿刺插入导管导丝,将4F球囊扩张导管插入至腹主动脉约心脏下方水平2cm处,并在该处用橡皮管绑定腹主动脉。球囊内缓慢充入生理盐水,感觉有阻力后缓慢拉出,反复3次。之后去除球囊,压迫止血后,伤口处撒少许青霉素粉末,缝合伤口。术后,肌肉注射青霉素3d,以预防感染;继续高脂喂养,第8、第12周检测血脂含量变化。待高脂血症出现后,进行后续MRI检查。期间实验组先后有2只兔(雄性)意外死亡。对照组始终基础饲料喂养,控制食量,自由饮水。最终共8只兔(实验组6只)进入后续实验。

1.2 MRI检查

1.2.1 动物麻醉 动物在MRI检查前12h禁食、前4h禁水。动物称重后放置于兔夹箱固定躯体并露出头部,利用MRI兼容的动物麻醉机(MSS-3S,上海任谊生物科技有限公司)连接口鼻面罩吸入异氟烷行诱导麻醉,麻醉浓度为5%,流量计流量为1L/min。待动物全身麻醉后将之俯卧位放置于MRI扫描床,检查期间继续进行吸入式麻醉,维持麻醉的麻醉浓度为1.5%~2%,流量计浓度0.5L/min。

1.2.2 MRI扫描 运用3.0T磁共振扫描仪(Discovery MR750, GE Healthcare, Milwaukee),32通道腹部线圈覆盖躯干,俯卧位、尾先进。成像目标血管是腹主动脉,扫描序列包括(图1~图4):(1)3D DANTE CUBE T_1 WI序列,冠状位扫描,扫描范围上至膈肌下至腹股沟下缘,TR/TE 1100.0ms/12.9ms,层厚1.2mm,层间距0.6mm,层数92,FOV 200mm×200mm,采集矩阵256×256,采集时间8min22s;(2)3D DANTE CUBE T_2 WI序列,冠状位扫描,扫描范围上至膈肌下至腹股沟下缘,TR/TE 2000.0ms/58.6ms,层厚1.2mm,层间距0.6mm,层数84,FOV 200mm×200mm,采集矩阵256×256,采集时间5min51s;(3)2D FSE T_1 WI序列,以右肾动脉开口为中心横轴位扫描,TR/TE 506.0ms/9.7ms,层厚5mm,层数22,层间距6mm,FOV 200mm×200mm,采集矩阵320×192,采集时间2min22s;(4)2D脂肪抑制PROPELLER T_2 WI序列,TR/TE 7917.3ms/86.0ms,采集矩阵352×352,扫描定位及其他主要参数与2D FSE T_1 WI一致,采集时间2min54s。

1.3 图像分析及测量 利用RadiAnt DICOM Viewer 4.2.1(Medixant, Poland)软件导入所有扫描序列,首先在2D横轴位 T_2 WI和 T_1 WI图像中观察腹主动脉管壁情况,是否有增厚或斑块形成,然后依次对冠状位扫描的DANTE预脉冲3D CUBE T_1 WI和 T_2 WI序列进行横轴位重建,最后在重建的图像中进行定量评价,有斑块的血管以斑块最厚处为中心选取上下连续的6个层面测量,无明显斑块的血管则以右肾动脉开口处为起始向下选取连续的6个层面测量,测量参数包括腹主动脉的管腔面积(LA)、血管总面积(TA),计算管壁面积(WA), $WA=TA-LA$ 。两位放射科医师(均为高年资主治医师,分别从事血管疾病影像诊断9年和7年)分别独立完成一次管壁测量,2周后其中一位医师重复一次测量。

1.4 病理学检查 完成磁共振检查后将实验动物处死(10%KCl

溶液1mL/kg耳缘静脉注射),解剖分离出主动脉,按相应解剖标志截取扫描范围内的腹主动脉,经生理盐水冲洗干净血凝块,将标本固定于10%中性福尔马林溶液,脱钙、整体包埋于石蜡中,连续切片(间距1mm,层厚10 μ m),从近心端开始依次编号。病理检查包括HE染色(显示血管/斑块结构,图5、图7)和免疫组化CD31染色(标记新生微血管,图6、图8)。

1.5 统计学方法 使用SPSS 22.0和Medcalc 13.0统计软件进行分析。采用Kolmogorov-Smirnov方法对计量资料正态性检验,符合正态分布资料用($\bar{x} \pm s$)表示。采用配对样本t检验比较观察者内和观察者间重复测量的差异性。统计变异系数(CV)和组内相关系数(ICC)以评估观察者间和观察者内的一致性,ICC低于0.4表示信度较差;CV小于15%、ICC大于0.75表示信度良好。

2 结果

2.1 定性结果评价 最终入组的8只兔均顺利完成MRI检查且图像质量良好。6只实验组中,有3只的腹主动脉局部可见管壁不均匀增厚/偏心性增厚,余3只腹主动脉局部管壁仅轻微增厚。病理检查示,3只实验组的不均匀增厚/偏心性增厚的管壁为AHA II型斑块,主要表现为增厚的内膜中出现巨噬细胞和泡沫细胞,且管壁内膜下出现较多CD31标记的新生血管内皮细胞;另3只轻微增厚的管壁为AHA I型斑块,特征为增厚的内膜主要由平滑肌细胞组成。2只对照组腹主动脉管壁在MRI图像和病理染色中均无明显异常。

2.2 DANTE预脉冲3D CUBE序列的可重复性评价 同一位医师两次测量(观察者内)的一致性较高(表1):基于DANTE预脉冲的CUBE T_1 WI和 T_2 WI两个序列的LA、TA和WA的CV均小于15%;ICC均大于0.4,其中DANTE CUBE T_1 WI序列的TA的ICC大于0.90,DANTE CUBE T_1 WI的LA、WA和DANTE CUBE T_2 WI的TA的ICC均大于0.75。两位医师各自独立测量(观察者间)的一致性也较高(表2):除了DANTE CUBE T_2 WI序列的LA的CV稍大于15%(15.86%)以外,DANTE CUBE T_1 WI的三个管壁参数、DANTE CUBE T_2 WI的TA和WA的CV均小于15%;两个序列的所有管壁参数的ICC均大于0.4,其中DANTE CUBE T_2 WI序列的TA和WA的ICC均大于0.90,DANTE CUBE T_1 WI序列的三个管壁参数的ICC均大于0.75。

3 讨论

动脉粥样硬化是诱发心脑血管疾病的直接原因之一,及时识别动脉粥样硬化斑块的易损性逐渐成为近年的研究热点。现代神经影像的发展使大动脉粥样硬化可被及时发现及评估,其中,MR-VWI是近年发展起来的针对动脉管壁的高分辨率成像方法。MR-VWI可以很好地定性和定量评价管腔、管壁及其病变情况,在动脉血管壁成像中具有不可替代的优势,越来越广泛地应用于血管病的实验研究、诊断和随访^[4-6]。

3D技术和血流抑制(黑血)技术是MR-VWI的发展方向^[7]。3D成像有诸多优势:层面方向的空间分辨率较高,几乎可达到各向同性;扫描范围大,尤其在冠状位采集方向的覆盖较广;可以对图像进行任意方位和任意层厚的后处理重建,尤其

表1 观察者内测量兔腹主动脉血管面积的一致性分析

		第一次测量 (cm ²)	第二次测量 (cm ²)	bias (95%CI)	ICC	CV(%)
DANTE CUBE T ₁ WI	LA	0.0949±0.0208	0.0913±0.0317	-0.0036(-0.0408 — 0.0336)	0.816	14.53
	TA	0.5189±0.0789	0.5025±0.0745	-0.0164(-0.0804 — 0.0477)	0.911	5.02
	WA	0.424±0.0725	0.4112±0.0649	-0.0128(-0.082 — 0.0565)	0.873	6.30
DANTE CUBE T ₂ WI	LA	0.081±0.0158	0.0774±0.0147	-0.0036(-0.0286 — 0.0214)	0.652	11.71
	TA	0.5005±0.1079	0.4878±0.0839	-0.0127(-0.1505 — 0.1251)	0.759	10.12
	WA	0.4195±0.1014	0.4104±0.0808	-0.0091(-0.1481 — 0.1299)	0.719	12.06

表2 观察者间测量兔腹主动脉血管面积的一致性分析

		观察者1(cm ²)	观察者2(cm ²)	bias (95%CI)	ICC	CV(%)
DANTE CUBE T ₁ WI	LA	0.0975±0.0245	0.0913±0.0317	-0.0061(-0.0384 — 0.0261)	0.859	13.03
	TA	0.4878±0.0787	0.5025±0.0745	0.0148(-0.0888 — 0.1183)	0.764	7.76
	WA	0.3903±0.0767	0.4112±0.0649	0.0209(-0.0689 — 0.1107)	0.803	8.81
DANTE CUBE T ₂ WI	LA	0.0859±0.0225	0.0774±0.0147	-0.0085(-0.0406 — 0.0237)	0.684	15.86
	TA	0.4862±0.1023	0.4878±0.0839	0.0015(-0.0734 — 0.0764)	0.935	5.49
	WA	0.4004±0.0953	0.4104±0.0808	0.0100(-0.0560 — 0.0760)	0.940	6.07

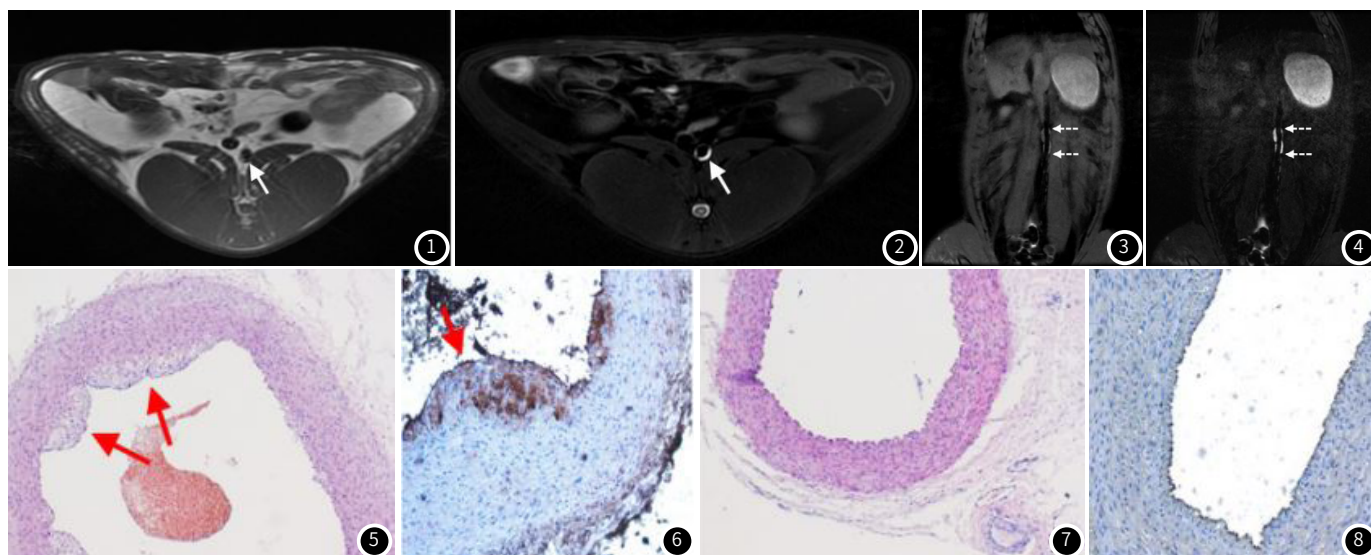


图1~图4 同一只新西兰大白兔(实验组)的腹主动脉MRI图像。图1~图2常规横轴位2D管壁成像,已将原俯卧位图像翻转180度呈现,以适应读片习惯,图1为T₁WI,图2为脂肪抑制T₂WI,可见腹主动脉左后侧壁管壁增厚(白箭)。图3~图4冠状位3D DANTE CUBE成像,图3为T₁WI,图4为T₂WI,可见腹主动脉中下段管壁不均匀增厚,以虚白箭指示范围明显。图5~图6 实验组腹主动脉病理染色,图5 HE染色(×100),可见动脉粥样硬化斑块(红箭);图6 免疫组化CD31染色(×200),可见棕色阳性表达的斑块内新生血管内皮细胞(红箭)。图7~图8 对照组腹主动脉病理染色,图7为HE染色(×100),管壁未见明显异常;图8为免疫组化CD31染色(×200),管壁未见阳性表达区域。

对于较迂曲的颅内血管。但是,目前临床应用的3D管壁成像的层面内空间分辨率略逊于2D图像,且3D成像对磁场的均匀性要求更高,对运动伪影也更加敏感。

黑血技术可以专门抑制腔内流动的血液信号,以便更好地对比出管壁/斑块信号。近年来,随着MRI软硬件的发展,各种新兴的黑血技术层出不穷,而DANTE序列就是其中的代表之一。DANTE序列对于B₀和B₁场的不均匀性都不敏感;能够抑制任何方向的血流信号;对于缓慢流动的液体(如脑脊液)也有较好的抑制效果^[8],可以应用于管壁成像^[9]和中枢神经系统成像^[10-11]等。研究报道,基于DANTE预脉冲的3D SPACE序列对头颈部动脉和静脉血流抑制的效果明显优于仅用SPACE序列的图像^[9]。但DANTE技术也有一些不足之处,如静止组织的信号也有所降低(5%~10%),使用对比剂增强后,可能需要重新设置脉冲链的参数以维持充分的血流信号抑制效果^[2]。本研

究对新西兰大白兔腹主动脉的管壁成像发现,无论2D还是3D序列,由于腹主动脉周围包绕腹腔脂肪组织,脂肪抑制后对管壁外轮廓的显示优于非脂肪抑制。3D DANTE CUBE的T₁WI和T₂WI对动脉粥样硬化病变的管壁和正常管壁均可达到理想的黑血成像效果,定量分析也证实对管壁厚度测量方面有较高的可重复性。

本研究选择新西兰大白兔作为研究对象主要是其质量体积适宜临床MRI仪检查,兔的主动脉管径与人的头颈部主干动脉管径相当。关于动物的动脉粥样硬化模型有很多种方法,高脂饲料喂养法接近人类饮食习惯,造成的模型较接近人类病变,但造模周期相对较长;动脉内膜拉伤等机械损伤法建立模型快速并且动脉粥样硬化斑块的部位明确,但手术操作要求高,对动物损害较大^[12]。本研究结合这两种造模技术,实现了在较短

(下转第 14 页)

时间内目标血管的动脉粥样硬化病变形成。

本研究存在一些不足：第一，虽然设计了实验组和对照组，但是在结果中并没有对两组测量值进行比较。笔者在初步统计分析时曾经分组统计过两组管壁厚度，但由于样本量较小，差异无统计学意义。另外，本实验的主要目的是测量 DANTE CUBE序列的重复性，结果提示实验组和对照组的总体可重复性都较理想，亦说明本研究的MR-VWI序列对动脉粥样硬化早期病变(轻微增厚的管壁)也有很好的定性和定量评估效果。第二，没有利用MR-VWI对斑块成分进行判断，原因是利用动物模型短期很难模拟形成具有复杂成分(如斑块内出血、钙化等)的斑块。本研究的MR-VWI发现病变均匀不同程度的管壁增厚，且各序列信号无明显异质性，经病理检查也发现斑块均属于动脉粥样硬化早期病变。第三，没有行增强DANTE CUBE序列扫描，如前所述DANTE序列在注射对比剂后如果不重新调整参数可能达不到最佳的血流抑制效果，笔者将来拟对人的颈动脉及颅内动脉应用DANTE CUBE序列，以直接探索适用于临床的相关参数。

综上所述，基于DANTE预脉冲CUBE高分辨磁共振管壁成像序列扫描范围较大，时间效率较高，空间分辨率可达到对动脉粥样硬化血管进行定量评估的要求。

参考文献

[1] 杜庆霞, 王宇, 丁宁, 等. 非心源性缺血性卒中近期再发危险因素分析[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(7): 667-670.
[2] Li L Q, Miller K L, Jeppard P. DANTE-prepared pulse trains: a novel approach to motion-sensitized and motion-suppressed quantitative magnetic resonance

imaging [J]. Magn Reson Med, 2012, 68(5): 1423-1438.
[3] 孙炜航, 孙钰, 汪丰, 等. 变延迟运动定制激发(DANTE)序列在工程中的优化设计[J]. 波普学杂志, 2018, 35(2): 150-161.
[4] 缺血性卒中/短暂性脑缺血发作患者大动脉粥样硬化影像检查专家组. 缺血性卒中/短暂性脑缺血发作患者大动脉粥样硬化影像检查的专家共识[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(5): 410-414.
[5] 李媛, 边洋, 刘建国, 等. 基于高分辨率磁共振成像的氯吡格雷和阿司匹林治疗症状性颅内动脉狭窄患者1年的疗效观察[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(8): 773-779.
[6] 李帅, 陈录广, 彭雯佳, 等. 巴马小型猪颈动脉HR-MRI扫描方案优化与重复性测量的初步研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2019, 17(5): 1-3, 21.
[7] 彭雯佳, 陆建平. 动脉粥样硬化管壁的多对比高分辨率MRI研究进展[J]. 中华放射学杂志, 2015, 49(8): 637-640.
[8] Wang J N, Helle M, Zhou Z C, et al. Joint blood and cerebrospinal fluid suppression for intracranial vessel wall MRI[J]. Magn Reson Med, 2016, 75(2): 831-838.
[9] Xie Y, Yang Q, Xie G, et al. Improved black-blood imaging using DANTE-SPACE for simultaneous carotid and intracranial vessel wall evaluation[J]. Magn Reson Med, 2016, 75(6): 2286-2294.
[10] 于阳, 杨旗, 杨晓旭, 等. 基于DANTE预脉冲SPACE MR序列定量评价蛛网膜颗粒[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(4): 592-595.
[11] Li L Q, Kong Y Z, Zaitso Y, et al. Structural imaging of the cervical spinal cord with suppressed CSF signal using DANTE pulse trains[J]. Magn Reson Med, 2015, 74(4): 971-977.
[12] 韦永芳, 陈景杨, 陈志盛, 等. 两种建立兔动脉粥样硬化模型方法的比较[J]. 中华生物医学工程杂志, 2018, 24(3): 182-185.

(收稿日期: 2019-07-25)