


# 功能性 磁共振诊断

主编 夏黎明 朱文珍

 人民卫生出版社

[策划编辑] 姚 冰  
[责任编辑] 邬 洁 姚 冰  
[封面设计] 科 海 赵京津  
[版式设计] 邹桂荣

销售分类 内科 / 影像医学

人民卫生出版社网站:

门户网: [www.pmph.com](http://www.pmph.com) 出版物查询、网上书店 卫人网: [www.ipmph.com](http://www.ipmph.com) 护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

ISBN 978-7-117-13480-4



9 787117 134804 >

定 价: 112.00 元

# 功能性 磁共振诊断

名誉主编 王承缘 漆剑频

主 编 夏黎明 朱文珍

副主编 胡道予 周义成 王仁法

## 编写人员 (按姓氏笔画排序)

王 良	美国纽约斯隆-凯特林肿瘤中心放射科	张海栋	武汉大学人民医院
王 南	华中科技大学同济医学院附属同济医院	张海彬	华中科技大学同济医学院附属同济医院
王 敏	华中科技大学同济医学院附属同济医院	陈唯唯	华中科技大学同济医学院附属同济医院
王仁法	华中科技大学同济医学院附属同济医院	周义成	华中科技大学同济医学院附属同济医院
朱文珍	华中科技大学同济医学院附属同济医院	胡学梅	华中科技大学同济医学院附属同济医院
刘 妍	湖南省肿瘤医院	胡道予	华中科技大学同济医学院附属同济医院
孙子燕	华中科技大学同济医学院附属同济医院	夏黎明	华中科技大学同济医学院附属同济医院
李 震	华中科技大学同济医学院附属同济医院	黄 璐	华中科技大学同济医学院附属同济医院
李治群	华中科技大学同济医学院附属同济医院	曹毅媛	武汉大学中南医院
李建军	华中科技大学同济医学院附属同济医院	龚良庚	南昌大学第二附属医院
李勇刚	苏州大学附属第一医院	舒红格	华中科技大学同济医学院附属同济医院
杨海涛	重庆医科大学附属第一医院	裴贻刚	华中科技大学同济医学院附属同济医院
沈亚琪	华中科技大学同济医学院附属同济医院	潘 初	华中科技大学同济医学院附属同济医院
张 菁	华中科技大学同济医学院附属同济医院	戴 慧	华中科技大学同济医学院附属同济医院

人民卫生出版社

PDF  
PDG

## 图书在版编目(CIP)数据

功能性磁共振诊断 / 夏黎明等主编. —北京: 人民卫生出版社, 2011.3

ISBN 978-7-117-13480-4

I. ①功… II. ①夏… III. ①磁共振成像—诊断学  
IV. ①R445.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 007120 号

门户网: <a href="http://www.pmph.com">www.pmph.com</a>	出版物查询、网上书店
卫人网: <a href="http://www.ipmph.com">www.ipmph.com</a>	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

## 功能性磁共振诊断

主 编: 夏黎明 朱文珍

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 22

字 数: 548 千字

版 次: 2011 年 3 月第 1 版 2011 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-13480-4/R·13481

定 价: 112.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)



现代医学影像学已从传统单纯显示解剖结构变化的成像模式深入到可以反映病因的高级细胞、分子学水平。作为其先行军的功能性磁共振成像技术,可以在活体状态下,用影像学方法对个体细胞、分子水平的生物学行为进行测定和评价,并用直观的图像表现出来,给我们打开了一个全新的视野,开辟了从影像学角度去研究物质分子结构变化的新纪元。

功能性磁共振成像技术从其一出现就在疾病的诊断与鉴别诊断上表现出强大的优势,并且发展迅速,新的技术不断涌现。同济医院磁共振室作为全国较早开展功能性磁共振的科室,对功能性磁共振成像技术的研究和应用有着丰富的实践经验。同济医院从2000年引进美国GE公司当时最先进的1.5T Signa CVI/NVI型磁共振后即开展了脑MRS、心脏电影、灌注和标记技术。自2005年引进美国GE公司当时最先进的1.5T Signa HD磁共振后又相继开展了DWI、DTI、PWI、SWI、ASL、Tricks、LAVA、FIESTA、VIBRANT、胎儿功能成像和分子影像学等技术,很多技术在国内都是率先开展。2009年又将1994年购买的美国GE公司1.5T Signa升级为目前最新的1.5T signa HDxt。2010年初又购买了美国GE公司先进的3.0T Signa HDxt MR,使同济医院的功能性磁共振研究再上一级台阶。同济医院作为大型的综合性医院,病例齐全,病种繁多,给我们的研究、实践工作也提供了良好的条件。运用各项功能成像技术,我们从一开始的中枢神经系统和心脏磁共振功能成像,逐渐发展到全身各系统的研究和应用。在科室各位教授的共同努力下,初步取得丰硕成果,科研论文发表于国内外多种期刊,多次在全国放射学和磁共振年会上作专题报告,并应邀在北美放射年会(RSNA)会议上发言,成功举办了多次全国性学习班,在院内也获得了各临床科室的认可。但是在我们实验研究的过程中也发现,国内目前还缺少一本全面、系统地介绍功能性磁共振技术研究和应用方面的专著。在同济医院成立110周年之际,我们组织曾在本科室工作和学习过以及正在本科室从事研究工作的,对各自研究领域有着深刻了解和把握的专家、教授及优秀博士、硕士研究生,共同编纂此《功能性磁共振诊断》一书,一方面总结过去多年同济医院在功能性磁共振技术方面取得的各项科研成果及宝贵的学习和实践经验;另一方面供各位同行参阅、检验,希望能够起到抛砖引玉的作用,引发各位同行更加深入的研究和思考,使功能性磁共振技术不断焕发出新的活力,树立其在医学体系中的地位。

本书是同济医院磁共振室集体长期酝酿的精华之作,全书共分十个章节,包括功能性磁共振技术在中枢神经系统、心血管系统、乳腺、腹部、盆腔、肌肉骨骼、胎儿和分子实验领域的研究,其中既有一般的基础性课题,也有国家重大课题项目的研究。内容科学、全面、系统,图文并茂,实用性强。书后附有引文可查,具有较高的参阅价值。但由于时间仓促,且功能性磁共振技术的发展更是日新月异,新的领域不断拓展,难免有所疏漏和不完善之

处, 诚望各位同仁批评、指正, 以共同提高。

本书从策划、撰稿、修改到校对、出版等大量的工作中, 始终得到医院、出版社等负责同志的关心与支持, 也倾注了全体编撰人员的大量心血。各位编委现在多已分布于国内各大医院, 有的还在本科室或国外继续从事本专业的研究和学习, 大家在繁忙的工作之余, 不辞辛苦, 汇编此书, 在此一并表示衷心的感谢。

最后, 再次特别感谢华中科技大学同济医学院附属同济医院在本书编写过程中给予的关心、指导。

谨将此书, 献给为我国功能性磁共振技术发展做出努力的每一位同仁, 愿与大家共勉!

夏黎明 朱文珍

第一章 总论	1
第二章 功能性磁共振在中枢神经系统中的应用	6
第一节 磁共振波谱技术及其在脑部疾病中的应用	6
第二节 扩散加权成像及其临床应用	46
第三节 磁共振灌注成像及其临床应用	76
第四节 功能性磁共振成像及其临床应用	98
第五节 磁敏感成像技术及其在脑部疾病的应用	119
第三章 功能性磁共振在心血管系统中的应用	131
第一节 心脏磁共振电影成像及其临床应用	131
第二节 心肌灌注及延迟增强扫描的临床应用	144
第三节 磁共振心肌标记技术	154
第四节 心肌波谱分析及其临床应用	156
第五节 冠状动脉高分辨率磁共振成像	158
第六节 时间分辨对比剂动态显像技术的临床应用	164
第四章 功能性磁共振在乳腺中的临床应用	171
第一节 磁共振动态增强在乳腺中的应用	171
第二节 扩散加权成像在乳腺中的临床应用	182
第三节 氢质子波谱成像在乳腺中的应用	188
第五章 功能性磁共振在腹部及盆腔中的应用	195
第一节 功能性磁共振在肝脏中的临床应用	195
第二节 功能性磁共振在胰腺中的临床应用	221
第三节 功能性磁共振在肾脏中的临床应用	224
第四节 功能性磁共振在腹部器官移植中的临床应用	230
第五节 功能性磁共振在前列腺中的临床应用	235

第六章 功能性磁共振在肌肉骨骼系统中的应用·····	258
第一节 磁共振波谱成像技术在肌肉骨骼系统中的应用·····	258
第二节 扩散加权成像在肌肉骨骼病变中的应用·····	265
第三节 磁共振灌注成像在肌肉骨骼系统中的应用·····	272
第四节 参量图生化成像的临床应用·····	279
第七章 功能性磁共振在胎儿方面的应用·····	292
第一节 胎儿脑磁共振波谱成像·····	292
第二节 胎儿三维磁共振成像·····	298
第三节 胎儿动态磁共振成像·····	307
第八章 功能性磁共振在颈部淋巴结中的应用·····	312
第九章 大范围扩散加权成像在恶性肿瘤中的应用·····	322
第十章 磁共振分子成像及其应用·····	328
第一节 干细胞移植分子成像·····	328
第二节 动脉粥样硬化功能磁共振研究·····	340



## 总 论

常规磁共振成像能够准确地显示人体解剖结构的变化,随着现代影像技术的发展,在 20 世纪 90 年代初期出现的功能磁共振成像已经逐渐从实验研究转向临床应用,功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)是在常规 MRI 基础上迅速发展起来的一系列新的成像技术。理论上讲,以反映组织、器官功能状态为成像目标的 MRI 技术都应称之为功能性磁共振成像。它不仅能够显示人体的生理及病理生理过程,而且能提供动态和功能方面的信息,从而使传统单纯显示解剖结构变化的 MRI 模式发展到可以反映病因的细胞、分子学水平。这是现代影像学发展进入新一阶段的又一重大突破。

目前在临床上已较为广泛使用的发展较为成熟的功能性磁共振成像技术包括:磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)技术,灌注加权成像(perfusion weighted imaging, PWI),扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI),扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI),血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD)磁共振成像等。另外也将其他一些技术,如磁敏感成像、动态增强成像、运动成像等归为功能性磁共振成像的范畴。同时分子影像学(molecular imaging)也已逐步从实验研究走向临床,成为功能性磁共振成像的一个重要组成部分。

### 一、磁共振波谱技术

磁共振波谱(MRS)技术能够在分子水平反映人体内病变的信息,从而能在疾病发生的早期对其进行诊断和病情的监控。它能够观察组织器官的能量代谢情况,从而对人体的生化环境、组织代谢物及某些特定的化合物进行无创的定量分析,是一种很有潜力的活体生化分析技术。

在强磁场中,许多原子都具有角动量,称之为核自旋。当施加适当频率的射频脉冲后,这些原子就会产生共振,从而产生电磁共振信号。由于不同原子核对磁场的敏感性不同其共振频率存在较大的差别,而且在同样的条件下因原子核结合状态的不同,也会造成磁共振谱线位置偏移的现象,称之为化学位移。每个特定的原子核在特定的分子环境下在磁场中具有特定的共振频率,其磁共振接收的信号也具有特征性,从而借助于不同原子核共振频率的差异有助于区分和鉴别不同的代谢产物。

MRS 技术在临床方面有着广泛的应用,最常用的是  $^1\text{H}$ -MRS,其次是  $^{31}\text{P}$ -MRS,临床上最先应用于颅内疾病的诊断中,一般使用  $^1\text{H}$ -MRS,这时脑部代谢物在波谱中的对应的共振

峰主要包括：乙酰天门冬氨酸(NAA)、肌酸(Cr)、胆碱(Cho)、乳酸盐(Lac)、脂质(Lip)、肌醇(MI)等。在机体出现某些病变的情况下，与此疾病相关代谢物的浓度会发生改变，从而使对应波谱共振峰改变。NAA 是存在于神经元的一种特征性物质，临床中用它作为神经元标志。当神经发生病变时，神经细胞 NAA 的代谢就会减少，与之对应的 MRS 中 NAA 峰亦降低。Cr 是体现组织的能量代谢标志物质。Cr 在成年人体内一般是固定的，不过机体处于慢性疾病的情况下，Cr 的浓度也可能发生改变。Cho 在肿瘤组织中比较活跃。当然在 多发性硬化、炎症或其他脑白质疾病中也可以观察到 Cho 的增加。Cho 减少则多发生在脑组织的坏死。这些物质峰值的变化可以帮助对疾病进行诊断。目前，MRS 的应用领域正在逐渐拓宽，已经广泛地应用于对前列腺、乳腺、肝脏、肾脏及骨骼肌肉疾病良、恶性的鉴别诊断。当这些部位有恶性肿瘤发生时，肿瘤细胞膜的合成和降解能力增加，使得 Cho 化合物增多。MRS 测得肿瘤局部 Cho 峰就会明显增高，而良性病变的 Cho 峰升高不显著。另外，前列腺的正常腺体可以产生高浓度的枸橼酸盐(Cit)，而前列腺癌细胞会不同程度地破坏腺体，从而使腺体产生、分泌 Cit 的能力减小或丧失，从而导致 Cit 峰明显下降，前列腺增生 Cit 峰变化不明显。<sup>1</sup>H-MRS 检测信号最强的是水和脂肪，因此，<sup>1</sup>H-MRS 常用于脂肪肝和心肌脂肪变的定性和定量研究。然而，肝脏和心脏中许多化合物都含有 <sup>31</sup>P，因此对于其他疾病的诊断，肝脏和心脏 MRS 中比较常用的是 <sup>31</sup>P-MRS。研究发现磷酸单酯(PME)/磷酸二酯(PDE)在肝硬化患者中明显降低，可用于中重度慢性肝炎与肝硬化的鉴别诊断；心力衰竭、心瓣膜病和冠心病时，磷酸肌酸(PCr)/三磷酸腺苷(ATP)会明显下降。肾脏病变的 <sup>1</sup>H-MRS 比较特殊，在良性嗜酸细胞瘤中，脂质(Lip)成分和胆碱(Cho)浓度大体相当，低度恶性肾癌 Lip 与 Cho 浓度比值急剧上升。然而，这一比值在高级别肾癌中出现相反变化，Cho 浓度远远超过 Lip 浓度。

## 二、灌注加权成像(PWI)

灌注加权成像是建立在流动效应基础之上的成像方法。其本质是血流通过毛细血管网，将携带的氧及其他物质输送给周围组织的功能。它能反映组织微观血流动力学的信息，与 SPECT、PET 相比，具有高时间分辨率和空间分辨率，无放射性损伤，操作方法比较简单，检查费用较低等优点。灌注成像技术一般有两种方法，一是通过静脉注射对比剂来研究器官、组织和病灶的血管灌注的情况；二是采用特殊设计的脉冲序列对动脉血液中的质子进行标记，将标记的质子作为内源性对比剂，来检测组织的血流动力学信息，即不用对比剂来检测血流灌注。从这些特点看，灌注是使用外源性对比剂或内源性对比剂在毛细血管的水平上来测量血流改变情况的，在观察脑缺血患者的血流动力学、肿瘤的血管分布以及坏死区的血供情况中具有重要的价值。比起 PET 及 X 线来说，其普及性与无损伤性有可能成为评价脑血液流动的首选方法。目前 MR 灌注成像临床研究相对较多的领域有脑血管性病(包括脑缺血、脑出血及其他脑血管性病)、全身各部位肿瘤的血供情况、心肌缺血及静息状态和负荷状态下检测心肌灌注储备等。PWI 反映了微循环灌注情况，可以用于全身各系统良、恶性肿瘤的鉴别诊断。恶性肿瘤由于生长迅速，肿瘤实质部分微循环活跃，肿瘤血管增生，在灌注成像中，表现为高灌注信号，时间信号曲线大多为“快进快出”型和“平台”型；良性肿瘤一般情况下，曲线呈“递增”型。PWI 还可以敏感地反映脑缺血区，与 DWI 结合可以检出缺血半暗带。心肌灌注成像时，经静脉团注对比剂并同时心脏进行多期相快速扫描，观察对比剂首次到达及通过心肌的情况进而判断心肌的血流灌注储备情况。心肌

缺血时缺血部位首过时会表现为低信号区,强化慢于正常心肌而正常心肌会明显强化。心肌延时增强可以评估心肌活性,即判断存活心肌,延迟强化心肌大多为坏死心肌,其特异性、敏感性已经与 PET 心肌灌注相当,对临床行 PCI 具有指导意义。延迟增强现在也用于非缺血性心肌病的诊断中,其延时强化一般提示心肌纤维化的范围及程度,可以用于预测患者的预后情况。

### 三、扩散加权成像(DWI)与扩散张量成像(DTI)

磁共振扩散加权成像(DWI)的基本概念是在 20 世纪 80 年代提出来的,所有的分子因受热而具有随意运动,即所谓的布朗运动。这种运动是一种无规律的运动模式,一般所指的扩散是由分子的随意平移所致。扩散使 MR 的信号失去聚合。从而使接收的信号发生减弱。磁共振中用它来描述组织中液性分子的微观运动状况。分子扩散的程度叫做表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC),用 ADC 来表示。ADC 值越大,扩散的速率越大,反之则越小。根据分子的扩散是否受到阻碍将其分为自由扩散和限制性扩散两种。在自由扩散中,分子的运动不受限制,扩散距离与扩散时间呈线性比例关系。限制性扩散中情况很复杂,在短的扩散时间时分子的扩散与自由扩散相似,随着扩散时间的延长,多数分子扩散到足够远时会遇到细胞膜而受阻,限制分子进一步运动。这样一来,分子的扩散就与细胞膜的渗透性有关。若细胞膜无渗透性,分子会反射回来,导致扩散下降;如果细胞膜有一定的渗透性,则扩散距离也随扩散时间的延长而有所增加。限制性扩散在不同的方向上可有利于分子扩散或限制分子扩散,这种现象叫做各向异性扩散(anisotropic diffusion, AD),脑白质内水分子的扩散属于 AD。分子扩散与方向无关时称为各向同性扩散(isotropic diffusion)。分子的扩散效应非常微弱。必须在常规脉冲序列上加一对极性相反、强大的扩散敏感梯度,临床上通常与 EPI 脉冲序列进行结合。而扩散张量成像(DTI)是在充分研究各向异性的基础上提出的最新扩散成像技术。

扩散成像是一种真正的定量的检测方法,而扩散系数是直接反映观察对象(主要是水,也有代谢物)随机迁移运动方式的组织特征参数。扩散在临床上主要应用于神经系统,在早期脑缺血和白质病的诊断方面有很大的突破。DWI 可以在脑缺血后的半小时发现缺血部位,而常规的 T2 加权在缺血后 3 小时内尚难以诊断,从而有利于脑缺血疾病的早期诊断,对患者的治疗及预后有着重大的意义。而且 DWI 可用于蛛网膜囊肿和表皮样囊肿、囊肿与实性肿瘤的鉴别诊断,部分囊肿内含有较多的蛋白成分,在 T1WI 和 T2WI 上都类似于实性肿瘤的信号强度,有时会给两者的鉴别带来较大的困难。囊肿内水分子呈自由扩散,ADC 值明显大于实性肿瘤,在 DWI 上呈低信号,ADC 图像上则呈高信号,与脑脊液的信号强度相似。DTI 在诊断脑白质病、多发性硬化、Alzheimer 病、精神分裂症等疾病中具有一定的潜力。

### 四、血氧水平依赖(BOLD)功能磁共振成像

1991 年, Belliveau 等人在美国麻省总医院首先报道了 MRI 对脑功能活动的敏感性,他们通过在静脉内注射顺磁性的造影剂,首次利用光刺激获得了人类视觉皮质的功能磁共振图像。1992 年, Ogawa 等直接利用血液中脱氧血红蛋白的顺磁性特点而不是注射造影剂进行了脑的 fMRI。功能磁共振成像的方法较多,其中利用内源性血红蛋白作为对比剂,通过血氧饱和度的对比变化而实现的成像方法称为血氧水平依赖(BOLD)功能磁共振成像,它

是目前功能磁共振成像使用的主要方法。当大脑接收外界刺激而执行某个命令时,某个脑区的神经元的活动就会增强。其局部的血管床的血流量和血流容积增加,导致神经元活动区局部氧合血红蛋白含量增加,该区域里的氧供应远远超出了神经元新陈代谢所需的氧量,导致了血流中氧供应和氧消耗之间的失衡,结果造成了功能活动区血管结构中氧合血红蛋白(oxyhemoglobin)的增加,而脱氧血红蛋白(deoxyhemoglobin)的相对减少,即神经元活动区毛细血管床和静脉血中作为顺磁性物质的脱氧血红蛋白含量少于非活动区,由于脱氧血红蛋白中的铁离子是以二价铁的形式存在的,这种血红素铁上的非成对电子具有较大磁距,从而使其具有与外源性顺磁性造影剂类似的顺磁性特征,有明显的缩短 T<sub>2</sub> 的效应。因此在某一脑区脱氧血红蛋白的浓度相对减少将会造成该区域 T<sub>2</sub> 信号的相对延长,使得该区域中的 MR 信号强度增强。因此在脑功能成像时功能活动区的皮质表现为高信号。虽然这一信号差别很微小,但通过适当的后期处理可以将这种代表神经元兴奋活动的信号提取出来,显示出明确可靠的信号变化。

BOLD 成像技术在神经科学基础研究领域已经被研究者广为采用,进行了诸如听觉(auditory)、语言(language)、感觉运动(sensorimotor)、视觉(vision)等方面的研究,也获得很多的成果。BOLD 成像技术的临床应用前景是非常广阔的,在某些方面已经进入了实际临床应用阶段,在对脑内病灶进行治疗时,尽管在术中可以直接使用各种方法对病灶与其邻近重要功能区之间的分界或相互关系进行准确的定位,但这些检测毕竟属于有创伤性的操作,对患者的康复有着不可预知的后果。而现在使用 BOLD 成像制订外科手术计划,其最大优点在于能够术前无创伤性地显示脑内病灶与其邻近重要功能区之间的关系,从而有助于选择最佳的手术方案。这种使用 BOLD 成像制订外科术前计划已经在很多医院得到了应用。但是在实现功能磁共振成像目前还是有许多亟待解决的技术问题,比如刺激装置选择,刺激方式的选择,刺激程序的制作,扫描序列与扫描方法的合理应用,适当的后期处理及统计学方法的选择等,虽然 BOLD 成像在刺激设计和成像技术方面尽管还存在某些有待改进之处,但 BOLD 成像对语言优势半球以及语言相关皮质区的确认已经成为临床经常使用的、准确性很高的方法。在对脑内肿瘤或癫痫灶进行手术治疗时,对语言相关皮质区及语言优势半球的确认是非常重要的,以往多是通过较昂贵的正电子发射计算机断层成像(PET)或有创伤性的 Wada 试验对语言优势半球进行判断。常规影像学检查方法对顽固性癫痫病灶通常难以定位,利用脑内异常放电触发 BOLD 成像可以对异常放电的位置和范围进行检测。但目前多数研究还不能将脑电图(EEG)与 BOLD 成像配合使用,影响和限制了 BOLD 成像的效果和使用范围。另外,BOLD 成像的空间分辨率还应进一步提高,以便对脑内多发异常放电病灶进行检测时能够获得更加全面的信息。BOLD 成像为祖国传统医学中针灸理论提供了一个更为客观和直观的研究手段。目前国内外很多研究机构都正在使用 BOLD 成像手段对中医针灸理论进行研究,其结果必将有助于更加深入系统地理解和阐明祖国医学中的很多理论问题。BOLD 主要用于脑功能研究,还可以用于肾脏的生理与病理研究以及肾移植术后的评估。未来可能用于其他器官的功能性研究。

## 五、其他的功能性磁共振技术

伴随着现代生物学技术的飞快发展,现代医学影像技术也逐渐迈入分子时代,将分子生物学的技术和现代医学影像学相结合产生了分子影像学这门新的边缘学科。过去的几年间,分子影像学有了较大的发展,利用 PET、MRI 和光学成像技术在动物模型发现转基因

的表达,追踪单个细胞的运动、探索胚胎的发育,以及发现微小的肿瘤等。目前,由于受限技术的原因,分子影像学的研究大多还处于动物试验阶段。但是分子影像学作为分子生物学和医学影像学之间的桥梁学科,其间产生积极的互动会有力地推动分子影像学的健康发展。磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)是一种以 T2 加权梯度回波序列作为序列基础,根据不同组织间的磁敏感性差异提供对比增强机制的新技术。它采用 3D 梯度回波扫描,完全速度补偿,射频脉冲扰相等技术,具有三维、高分辨率、高信噪比等特点。为显示清晰的静脉血管影像,还采用了相位蒙片,邻近层面的最小强度投影重建等图像后处理技术。临床上现在已应用于铁沉积、肿瘤、脑梗死和出血、特发性帕金森病等疾病的诊断中。动态增强磁共振成像(DCE-MRI)是通过静脉注射对比剂无创地评价组织和肿瘤血管特性的一种功能性成像方法,这种技术现已经普遍应用于临床。目前应用于动态增强的对比剂主要有以下几种:①可迅速扩散至细胞外间隙的小分子对比剂(相对分子质量 <1000)。②在血管内滞留较长时间的大分子对比剂(相对分子质量 >30 000)。③血管生成因子介导的特异性靶对比剂。小分子对比剂 DCE-MRI 技术已成功地进入临床应用阶段,并发挥了重要作用。大分子对比剂(MMCM) DCE-MRI 技术正处于临床实验及临床应用前期阶段。靶分子对比剂正处于临床前期研究阶段,短期内不会应用于临床。在它对肿瘤的诊断,以及良、恶性肿瘤的鉴别诊断中发挥着重大的作用。

总之,功能性磁共振成像迄今为止依然是处在发展中的、年轻的、多学科交叉的技术,其技术的不断发展和完善必将在临床上具有广阔的应用前景,从而提高对疾病的认识和理解以及疾病诊断的准确性,更加有利于疾病的早期发现,对患者的治疗和预后有着重大的意义。

(夏黎明 朱文珍)

## 第二章

# 功能性磁共振在中枢神经系统中的应用

## 第一节 磁共振波谱技术及其在脑部疾病中的应用

磁共振波谱成像是影像学近年来发展的新技术，它能提供组织代谢物的化学信息。是目前唯一的无创性研究组织代谢、生化变化和化合物定量分析的方法。 $^1\text{H}$  和  $^{31}\text{P}$  均可用于脑组织 MRS 研究，而氢谱较磷谱更敏感， $^1\text{H}$ -MRS 可对神经元的丢失进行定量分析。

### 一、脑部 $^1\text{H}$ -MRS 技术概述

#### (一) $^1\text{H}$ -MRS 面临的挑战

活体  $^1\text{H}$ -MRS 较 MRI 有更高的技术要求。第一，同水相比，脑内代谢物的含量非常低，氢核在水中的含量水平为  $80\sim 100\text{mol/L}$ ，而现在可检测代谢物浓度为  $1\sim 10\text{mmol/L}$ ，来源于水的信号可抑制和扭曲兴趣区代谢物的信号，因此必须使用特定技术抑制水波谱。第二，波谱反映局部磁场的瞬间变化，对任何原因引起磁场均匀性的微小波动均较敏感，易导致波峰增宽和重叠，从而降低  $^1\text{H}$ -MRS 技术的分辨力和敏感度，所以施加匀场技术非常必要。第三，MRS 面临信号定量分析的问题，有三种定量方法：绝对定量、相对定量和半定量。绝对定量法为：将已知含量的化合物作为外标准；内标准多用内生水来计算代谢产物的浓度，用其峰下面积校正代谢产物的峰下面积计算出代谢产物含量的绝对值。此方法受到许多与磁共振设备和生物体本身有关因素的影响。准确绝对定量分析是很困难的，实际工作中常计算代谢物的相对含量，即某一化合物与另一相对不变的化合物峰下面积之比。半定量是直接测某化合物峰下面积。

#### (二) $^1\text{H}$ -MRS 检查方法

1. 单体素氢质子脑 MRS 检查 单体素氢质子脑 MRS 检查 (single voxel proton brain exam, PROBE/SV) 是一种自动检测的  $^1\text{H}$ -MRS 技术，可在 3 分钟内得到波谱图，常用于临床检查，包括以下几个步骤：①兴趣区定位。②传导和接收增益，调整中央频率。③体素匀场。④水抑制。⑤数据采集：用于 PROBE/SV 的脉冲序列为激励回波法 (stimulated echo acquisition method, STEAM) 和点分辨法 (point resolved spectroscopy, PRESS)，为了选择相应体素而非单一层面，STEAM 和 PRESS 均激励三个相互垂直的层面，三个层面相交处产生一个体素，并从中获得信号。STEAM 和 PRESS 均用三个射频脉冲选择激励容积，但

STEAM 使用 3 个  $90^\circ$  射频脉冲产生激励回波, 而 PRESS 使用一个  $90^\circ$  脉冲和两个  $180^\circ$  脉冲产生自旋回波。因此, STEAM 对 T2 弛豫不敏感, 而 PRESS 对 T2 弛豫效应敏感, 结果 STEAM 常使用短 TE (35 毫秒) 提高对多种代谢物的分析, 但对运动更敏感, 信噪比低, 对匀场和抑水要求严格; 而 PRESS 使用较长 TE (144 毫秒), 难以发现短 T2 的物质, 对运动不太敏感, 信噪比高。⑥数据处理、显示和储存。

2. 多体素氢质子脑 MRSI 多体素氢质子脑 MRSI (proton multi-voxel spectroscopy imaging, 包括 2D PROBE-SI, 3D focal PROBE-SI, full coverage  $^1\text{H}$ -MRSI 和 ultra PROBE-SI)。该方法采用化学位移成像 (chemical shift imaging, CSI), 也称波谱成像 (spectroscopy imaging, SI), 可显示代谢物分布图、代谢物比率图及多体素波谱矩阵, 能对容积内任一像素进行波谱重建。并能在工作站以彩色图像的差异表示某代谢物波谱, 红色代表信号最高, 代谢物的含量亦最多。

3. 全范围波谱成像 全范围波谱成像 (full coverage  $^1\text{H}$ -MRSI), 采用螺旋波谱成像法可得到较大范围甚至是全脑容积范围的波谱成像, 并能得到不同代谢物的全脑分布图。

ultra PROBE-SI 采用一种新的采集方法, 具有与长 TE (144 毫秒) PROBE-SI 相当的信噪比, 能分析更多的化合物种类, 此外还能直接测量代谢物的 T2 弛豫时间, 有更广阔的应用前景。

### (三) 人脑代谢物的测定及意义

1. N-乙酰天门冬氨酸 N-乙酰天门冬氨酸 (NAA) 波峰在 2.0ppm 处。NAA 仅存在于神经系统, 由成熟神经元的线粒体产生, 是神经元的内标记物, 也是神经元密度和活力的标志。在脑的正常波谱中是最大的峰。NAA 水平的下降代表神经元的受损、破坏或数量减少, NAA 水平的回升代表神经元代谢活动的增强和治疗有效。许多脑疾病均可引起神经元的功能损害而致 NAA 下降。

2. 胆碱 胆碱 (Cho) 反映脑内总胆碱含量, 包括磷酸胆碱、磷脂酰胆碱和磷酸甘油胆碱, 波峰位于 3.2ppm 处。胆碱参与细胞膜的合成和降解, 是细胞膜磷脂代谢的成分之一, 反映了细胞膜的运转。脑肿瘤 Cho 升高, 说明细胞膜更新加快, 细胞密度加大。同时 Cho 也是髓鞘磷脂崩溃的标志, 在急性脱髓鞘疾病, Cho 水平显著升高。

3. 肌酸 肌酸 (Cr) 包括肌酸和磷酸肌酸, 位于波谱 3.0ppm 处, 存在于神经元和胶质细胞中, 参与体内能量代谢, 同一个体不同代谢条件下, 肌酸总量恒定, 故其波峰比较稳定, 常用作内标准。由于在许多疾病的发展过程中 Cr 维持一定的稳定性, 因此常作为参照物, 所以 NAA/Cr 或 Cho/Cr 比值的变化可以判断神经元功能和髓鞘是否完整。在正常脑波谱中, Cr 是第二或第三高波峰。

4. 乳酸 乳酸 (Lac) 是糖酵解的终产物, 它的出现提示有氧呼吸发生障碍, 位于波谱 1.32ppm 处, 当 TE 从短 TE (35 毫秒) 变为长 TE (144 毫秒) 时, Lac 峰会发生翻转。乳酸为无氧代谢产物, 正常情况下, 氢质子波谱检测不到。脑肿瘤、脓肿、囊肿及梗死时会出现乳酸峰。

5. 肌醇 肌醇 (MI) 位于 3.56ppm 处, 是激素敏感性神经受体的产物, 主要为调节渗透压, 营养细胞, 抗氧化作用及生成表面活性物质。MI/Cr 比值可以提供肿瘤分级信息, 良性肿瘤的比值高于恶性肿瘤。

6. 谷氨酰胺及谷氨酸复合物 谷氨酰胺及谷氨酸复合物 (Glx) 是一种兴奋性氨基酸, 参与脑内氨的解毒, 是抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸的前体, 具有兴奋毒性作用, 在脑组织缺

血缺氧状态和肝性脑病时增高,位 2.1~2.4ppm 处。

7. 脂质 脂质(Lip)波的波峰在 0.9~1.3ppm。出现脂质波强烈提示组织凝固性坏死,肿瘤和炎症都可以出现脂质波增高。

## 二、<sup>1</sup>H-MRS 在颅脑疾病的应用

### (一) 脑肿瘤

由于组成细胞的成分不同,不同种类的脑肿瘤 MRS 表现有明显的差异。星形细胞瘤中由于异常增生的肿瘤细胞侵犯了正常神经元,其典型表现为 NAA 显著下降, Cr 中等下降和 Cho 显著升高。NAA/Cr 比值下降和 Cho/Cr 比值升高, Lac 峰可出现,乳酸的存在不能反映肿瘤的良好、恶性,但其浓度的增加反映肿瘤的缺氧程度。利用 NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr 及 Lac/Cr 比值可对肿瘤进行分级,但以 NAA/Cho 及 Cho/Cr 反映肿瘤级别比较稳定。此外还可判断肿瘤复发、残存与术后瘢痕。

1. 星形细胞瘤 星形细胞瘤是最常见的原发性颅脑肿瘤,随着分子生物学的飞速发展,肿瘤被认为是一类涉及多种基因突变的疾病,其中增殖细胞核抗原的合成和表达与细胞增殖状态有关。<sup>1</sup>H-MRS 对星形细胞瘤的分级诊断价值较大,并且可以间接判断星形细胞瘤的某些生物学行为及预后,为术前研究星形细胞瘤的生物学增殖行为,及星形细胞瘤的诊断及预后评估提供新的方法。

Bendszus 等研究表明 Cho/Cr 和 Cho/NAA 的比值上升的程度有助于星形细胞瘤的分级。在低级别的病变中,Cho/NAA 的比值上升最高达 1.3(图 2-1-1);而间变的病灶则有明显的升高(最少为 2.5)(图 2-1-2);在 IV 级肿瘤更高。因此 Cho/NAA 上升可作为评价整个病变级别和选择穿刺活检的目标区的依据。另外肿瘤中脂质的出现也提示病变为恶性。乳酸的出现可能提示预后不良。

星形细胞瘤 NAA 降低反映了正常神经组织被肿瘤组织侵犯和代替,神经元减少,信号

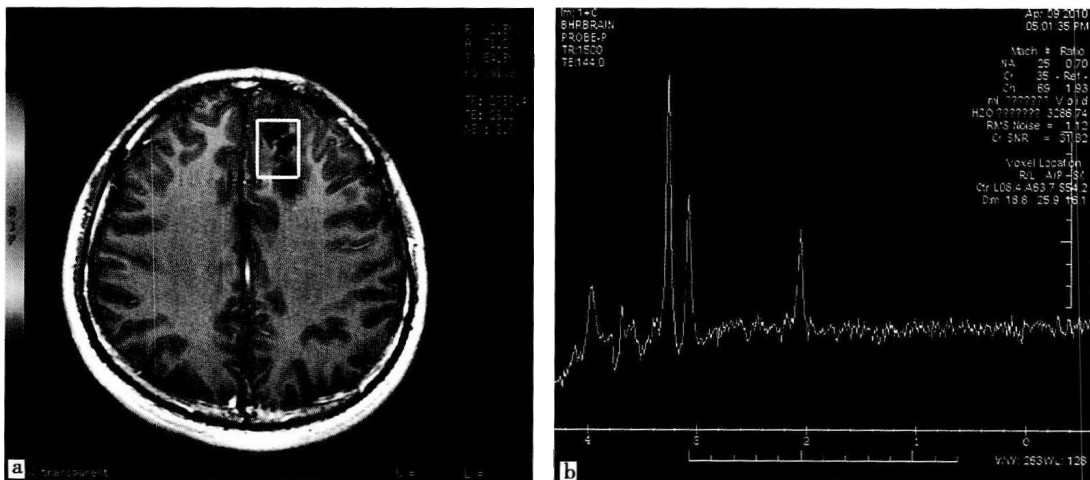


图 2-1-1 II 级星形细胞瘤

a: T1WI 增强扫描,左额叶不均匀低信号灶,有线样强化; b: 病灶区 SV-MRS 显示 NAA 减低, Cho 增高, Cho/NAA 值约 2.9; c, e: T2WI 2D-SI 定位图,左额叶不规则长 T2 信号,有占位效应,定位框同时涵盖病灶、周围水肿带及对侧正常组织; d, f, g: 2D-SI 图,同时得到多个部位的频谱图,显示病灶中心区域 NAA 下降更明显, Cho/NAA 增高,正常对照区域 NAA 为第一高峰,肿瘤区 Cho 为第一高峰



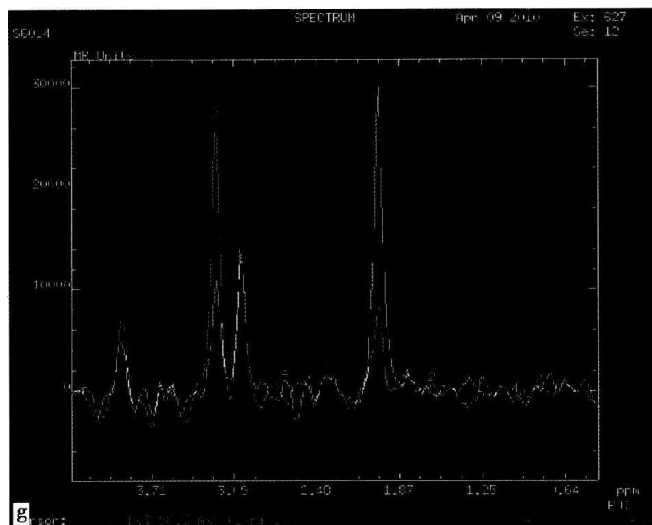
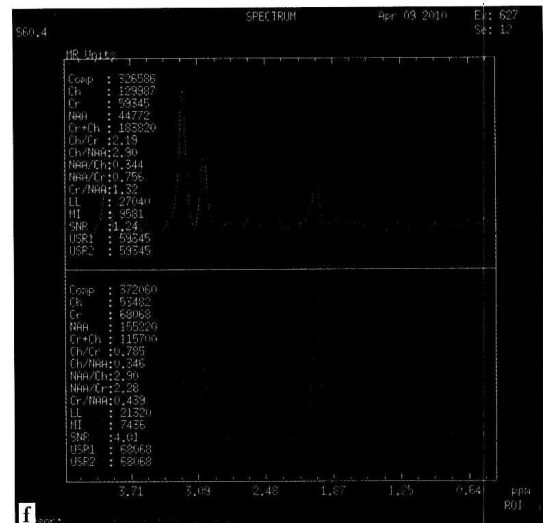
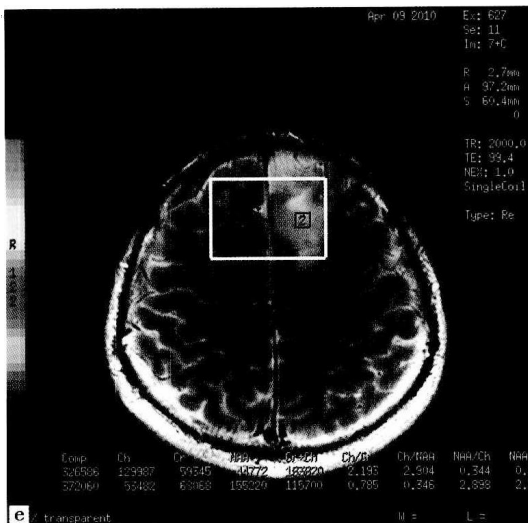
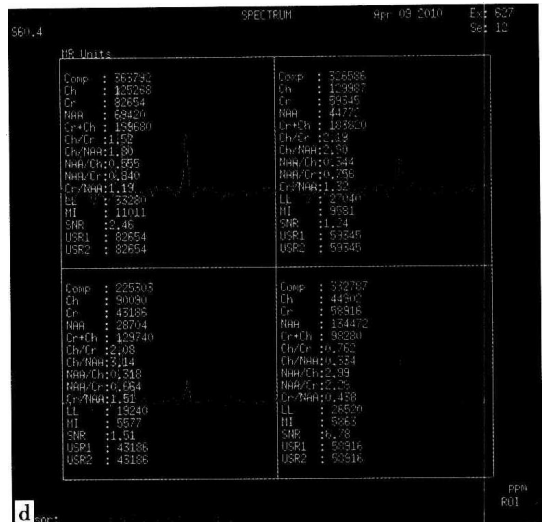
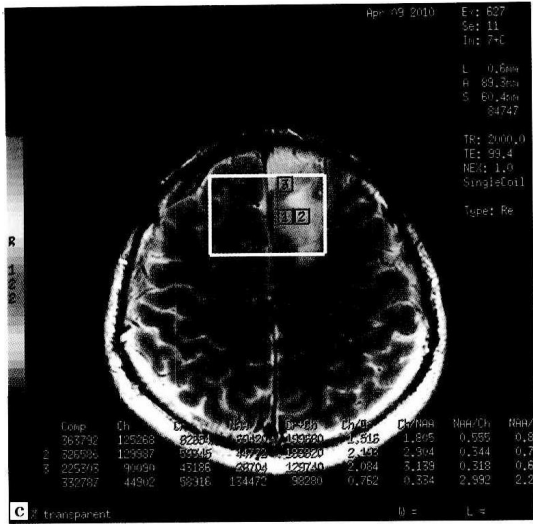


图 2-1-1 II级星形细胞瘤(续)

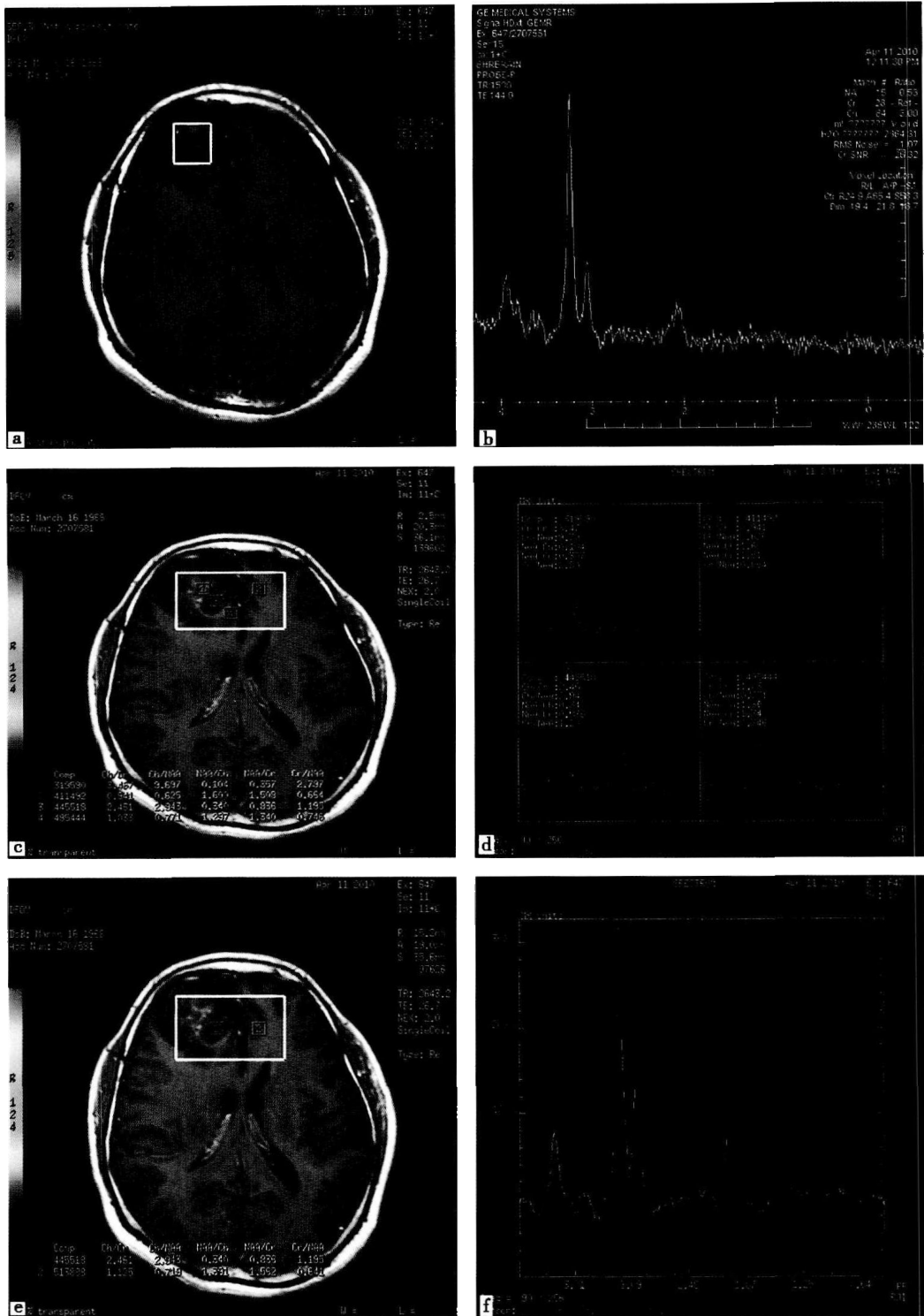


图 2-1-2 II ~ III 级星形细胞瘤

a: T1WI 增强扫描, SV-MRS 定位图, 右侧额叶长 T1 信号灶, 有占位效应, 有不规则环状强化; b: SV-MRS 图, NAA 峰明显减低, Cho 峰明显增高, NAA/Cho 值约 5.0; c, e: 2D-SI 定位图, 定位框同时包含病灶中心、病灶边缘及对侧正常组织做对照; d: 2D-SI 图, 同时得到多个部位的频谱图, 显示病灶中心区域 NAA 下降更明显, Cho 升高更显著, 在病灶边缘 NAA/Cho 值约 1.0, 对侧正常组织 NAA 为第一高峰, NAA/Cr=1.60, Cho/Cr=0.941; f: 2D-SI 图, 病灶中心 MRS 与对侧正常组织 MRS 叠加对比图见病灶中心的 NAA 较正常明显减低, 病灶中心的 Cho 较正常组织明显减低

减低。NAA 降低在肿瘤中心比瘤周下降更明显,在高级别胶质瘤下降更多。所以,NAA 的减少是一个渐进的过程,NAA 丢失对于肿瘤的分级缺乏特异性。在正常  $^1\text{H-MRS}$  中,Cr 紧邻 Cho 右侧,是第 3 高波峰。Cho 和 Cr 在神经元和星形胶质细胞中均被发现,但细胞研究表明其在后者中的浓度要比前者高。Cho 反映了细胞膜的运转,Cho 在除颅咽管瘤以外的所有脑肿瘤中均表现为升高,与细胞增殖活性和有丝分裂的增加而致细胞膜代谢异常增高有关。因此,有研究认为,Cho 峰的高低可以作为肿瘤细胞增殖的指标;肿瘤增殖的 Cho/Cr 和 Cho/NAA 比值随恶性程度的增高而增高,Cho 又是髓鞘磷脂崩溃的标志。Cho 水平可预测肿瘤恶性程度。

陈军等对 21 例均质性脑肿瘤进行研究,发现高级别星形细胞瘤的 Cho/NAA、Cho/Cr 较低级别星形细胞瘤明显升高,与 Shimizu 等的研究结果一致,更加证明了 Cho 信号的上升与肿瘤增殖和代谢水平相关。Cho 的变化不是均一的,在肿瘤边缘部 Cho 增加比中心高,实体部分比囊性部分高,高级别肿瘤比低级别高。有时在肿瘤中心及坏死区 Cho 减少,Cho 平均水平降低,可能是恶性的退变过程,与坏死和缺乏存活的组织有关。

乳酸的存在不能反映肿瘤的良好、恶性,但其浓度的增加反映肿瘤的缺氧程度(图 2-1-3,图 2-1-4)。

在均质性星形细胞瘤中,通过 Cho/NAA、Cho/Cr 的比值能预测星形细胞瘤的细胞增殖程度,从细胞增殖程度也说明均质性星形细胞瘤中的 Cho/NAA、Cho/Cr 具有能预测肿瘤级别高低的潜能。

2. 大脑胶质瘤病 大脑胶质瘤病(gliomatosis cerebri, GC)是一种少见的中枢神经系统原发的肿瘤性病变,属于神经上皮组织肿瘤的一种特殊类型。1996 年以前全世界文献报告不足 200 例,随着 MRI 的应用,本病的发现率有增加趋势。

本病特征为浸润性或多发性生长,涉及两个以上脑叶,细胞类型可以是星形胶质细胞,少突胶质细胞或者两者的混合,Kernoban 分级属于低级别脑胶质瘤。其临床及影像学表现缺乏特异性,诊断难度大。GC 的起源存在多种假说,目前多数学者认为 GC 肿瘤为一定的内、外因素作用下大范围胶质细胞发生间变所致,同时瘤细胞沿着脑白质内的传导束向远处浸润播散,而播散的瘤细胞在适宜的部位和内、外因素作用下又发展成为另一相对独立的瘤巢。

本病的组织学特点是胶质细胞在中枢神经系统内弥漫性过度增生并沿血管及神经轴突周围浸润性生长,保持神经结构相对正常,即所谓“结构性生长”。大体标本上可见累及部位脑组织肿胀、沟回平坦、灰白质境界不清。病变部位无明显界限,无明显肿块形成。镜检可见灰白质中均有病变细胞呈扩散浸润生长,形态各异,体积偏小,胞浆少或中等量,核内有丝分裂活动少见。多数为星形细胞,也有少数为少突胶质细胞,可有不同程度分化,以低级为主。肿瘤细胞在神经束、神经细胞和血管周围生长,多不形成局部瘤团,不破坏脑组织本身的解剖结构,坏死、囊变、出血少见。组织学研究表明,尽管本病肿瘤细胞有弥漫性浸润的高恶性倾向,但光镜下观察及核仁组成区嗜银蛋白染色研究显示,大脑胶质瘤病肿瘤细胞的形态及增殖活性与低级别的星形细胞肿瘤的细胞相似。

GC 的分级和浸润范围对于选择治疗方案及判断预后具有重要意义。但 MRI 对于星形细胞瘤的分级并不可靠,由于病变为弥漫性,单纯依赖 MRI 也很难为穿刺活检进行准确定位。而 GC 的  $^1\text{H-MRS}$  表现同低级别的星形细胞瘤,更能准确反映 GC 的生物学级别(图 2-1-5)。大量研究表明肿瘤中 Cho/Cr 和 Cho/NAA 的比值上升,高于正常脑组织。多数学者认为这

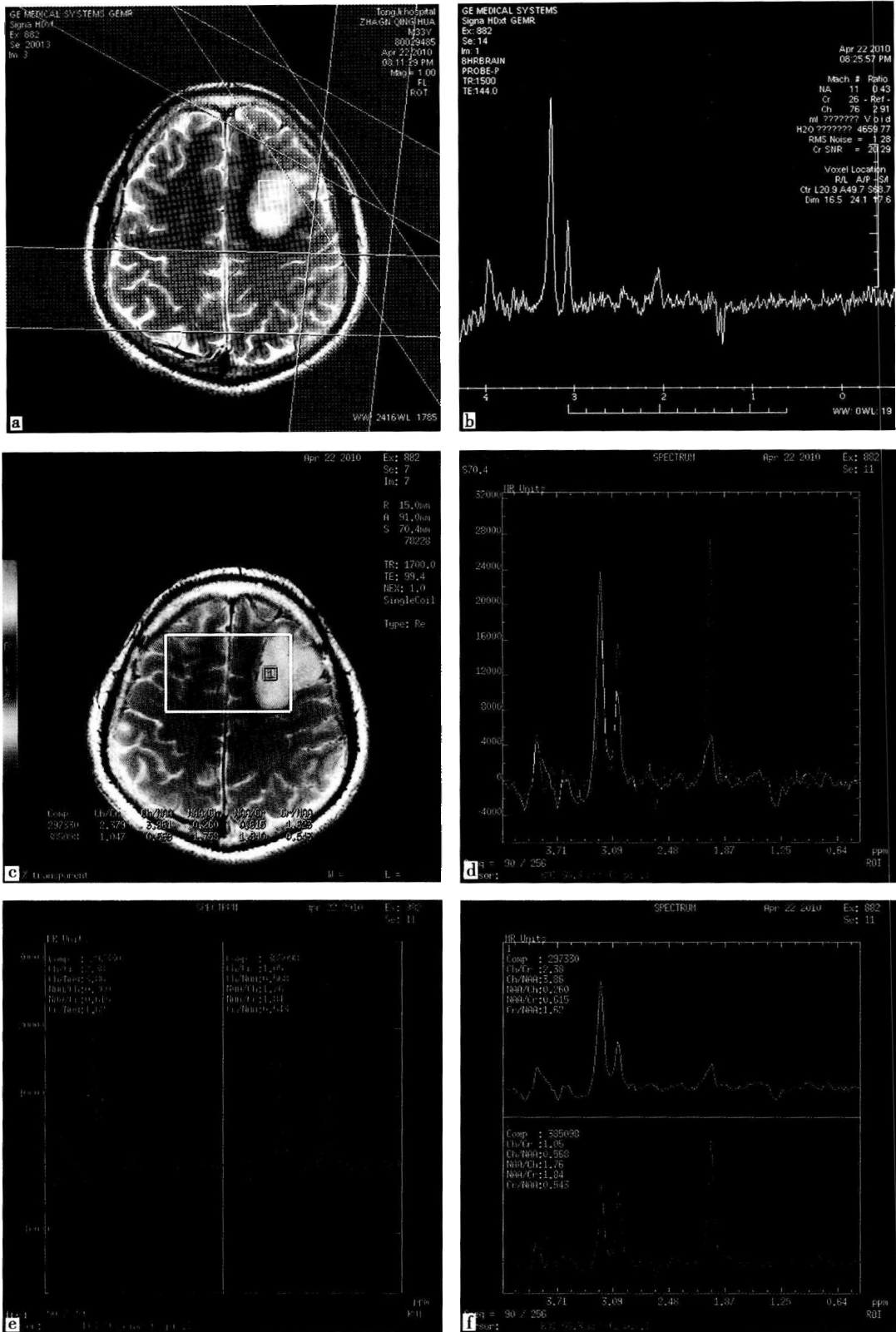


图 2-1-3 Ⅲ级星形细胞瘤

a: T2WI SV-MRS 定位图, 左额叶类圆形长 T2 信号灶, 边界清楚; b: SV-MRS 图, NAA 减低, Cho 升高, 出现 Lac 峰; c: T2WI 2D-SI 定位图, 定位框包含病灶及对侧正常组织; d, e, f: 2D-SI 图, 病灶中心与正常对照相比, NAA 减低, Cho 升高



图 2-1-4 少突胶质瘤

a: T1WI 增强扫描, SV-MRS 定位图, 右颞叶可见混杂长 T1 信号肿块, 有少许环状和小斑片状强化; b: SV-MRS 图, Cho 峰升高, NAA 峰明显减低, 出现 Lac 峰; c: T2WI 2D-SI 定位图, 定位框同时包含病灶区及对侧正常组织; d: 2D-SI 图, 病灶中心 NAA 减低, Cho 升高, 对侧正常组织 NAA 为第一高峰

是由于神经元被异常增生的胶质细胞所取代而造成的 NAA 降低, 以及肿瘤细胞增生引起 Cho 上升所致。这种肿瘤的特殊 MRS 表现已被用于鉴别诊断和建立预后标准。MRS 比 MRI 能更准确地反映肿瘤浸润的真实程度。相关研究表明组织学的病变累及范围比 MRI 显示的更为广泛。肿瘤边缘区域的 Cho/Cr 和 Cho/NAA 也有上升。有学者认为单体素波谱适合病灶的快速代谢特性分析, 但不能显示空间差异。而且单体素  $^1\text{H}$ -MRS 只显示一个大区域的平均值, 其内可能包括低级肿瘤成分、间变肿瘤成分和正常脑组织, 含量较少的脂质和乳酸可能被忽略, 而 NAA 降低、Cho 上升的程度也可能被低估。多体素波谱在空间分辨率上有较大优势, 并可同时分析病灶内的多个小区域代谢, 有助于准确判断病灶边界及确定穿刺点。对于已确诊的病例,  $^1\text{H}$ -MRS 可用于追踪观察疗效。

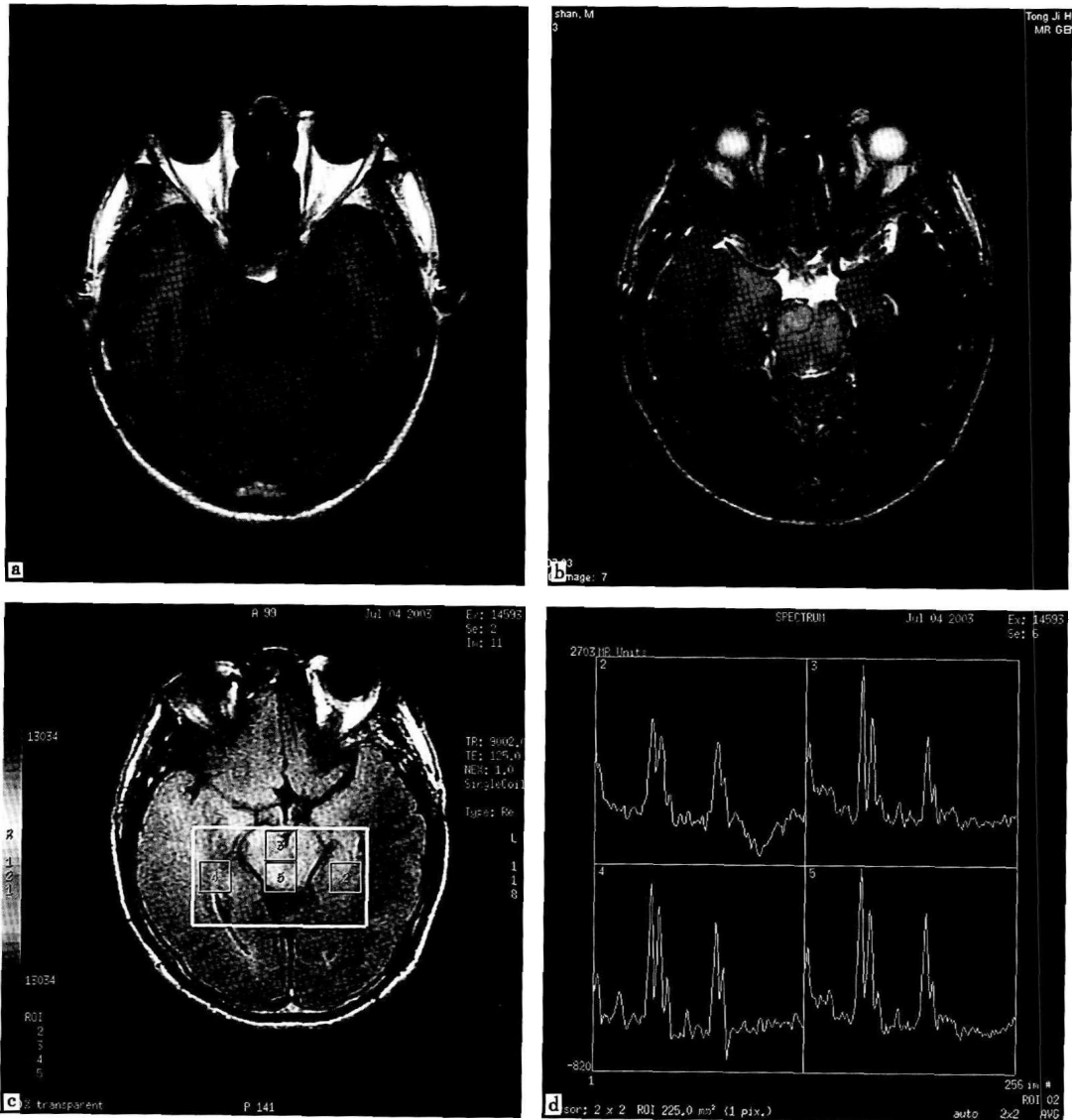


图 2-1-5 脑胶质瘤病 (GC)

a: T1WI, 脑干明显肿胀, 呈长 T1 信号。双侧海马、右侧岛叶亦呈长 T1 异常信号; b: T2WI, 脑干、双侧海马、右侧岛叶呈长 T2 异常信号, 环池、桥前池稍变窄; c: T2-FLAIR 2D-SI 定位图; d: 2D-SI 图, 示 Cho 峰升高, NAA 峰下降

潘初等对 3 例 GC 行  $^1\text{H}$ -MRS 检查, 均表现为 NAA 降低, Cho 上升, Cho/Cr 和 Cho/NAA 的比值上升, 与 Bendszus 研究基本符合。

3. 淋巴瘤 原发性中枢神经系统淋巴瘤 (primary central nervous system lymphoma, PCNSL) 是一种少见的中枢神经系统肿瘤, 是原发于脑、眼和脊髓的非霍奇金淋巴瘤, 约占中枢神经系统肿瘤的 1% 左右。PCNSL 最早由 Bailey 于 1929 年以“血管周围肉瘤”首次报道, 虽然反映了肿瘤细胞围绕血管周围分布的特点, 但不能与其他血管周围的小细胞性肿瘤区分, 直到 20 世纪 70 年代 Yuile 才首先认识到其细胞来源是恶性淋巴细胞。数十年来发病率逐渐上升。PCNSL 病理类型以弥漫大 B 细胞为主。免疫状态改变或病毒感染可能与发病有关。此病男性多见, 中老年为主, 急性或亚急性起病, 病程较短, 进展较快, 临床和

影像学诊断困难,临床误诊率高。主要依靠组织病理学及免疫组织化学染色检查确诊。其病理类型、预后因素和治疗方案有别于全身性非霍奇金淋巴瘤。

原发性中枢神经系统淋巴瘤是一种较为少见的原发性中枢神经系统恶性肿瘤,MRI 是诊断该病的重要的检查方法。当中老年男性患者发现颅内,特别是幕上深部脑白质及胼胝体、基底节区均实质性占位性病变,呈稍长或等 T1、稍长或等 T2 信号,瘤周水肿及占位效应相对较轻,病灶内无明显坏死囊变灶,增强扫描呈明显均匀强化时,应考虑原发性中枢神经系统淋巴瘤的诊断。<sup>1</sup>H-MRS 常表现为 Cho 峰升高,Cr 降低,NAA 缺失,并出现高耸的脂质 Lip 峰。在实性肿瘤中出现明显升高的 Lip 峰对诊断 PCNSL 具有高度特异性(图 2-1-6)。传统 MRI 在 PCNSL 的诊断中起着重要的作用,结合 <sup>1</sup>H-MRS 表现,可以提高 MRI 对 PCNSL 的诊断水平。

4. 脑膜瘤 脑膜瘤是最常见的脑外肿瘤,理论上不包含 NAA,但 Cho 显著增加。丙氨酸峰(Ala, 1.4~1.6ppm)增高被认为是脑膜瘤的特征,可区别胶质瘤和神经鞘瘤,丙氨酸峰也可出现于垂体瘤。

脑膜瘤属生长缓慢的肿瘤,绝大多数为良性,恶性少见。单纯依靠常规 MRI、CT 征象来预测肿瘤恶性程度存在许多限制。MRS 是唯一可检测体内组织、细胞生化代谢的无创性方法,可以根据生化代谢的改变预测肿瘤的增殖活性。

史瑞华等研究发现,良、恶性脑膜瘤组间 Cho/Cr 比值亦存在显著性差异,良性组  $3.80 \pm 1.08$ ,恶性组  $7.22 \pm 0.70$ ,即 Cho/Cr 比值在良、恶性脑膜瘤鉴别诊断方面具有重要价值。恶性脑膜瘤瘤周区 Cho/Cr 比值亦升高,提示 Cho/Cr 比值在发现恶性肿瘤瘤周浸润方面亦有重要价值(图 2-1-7,图 2-1-8)。

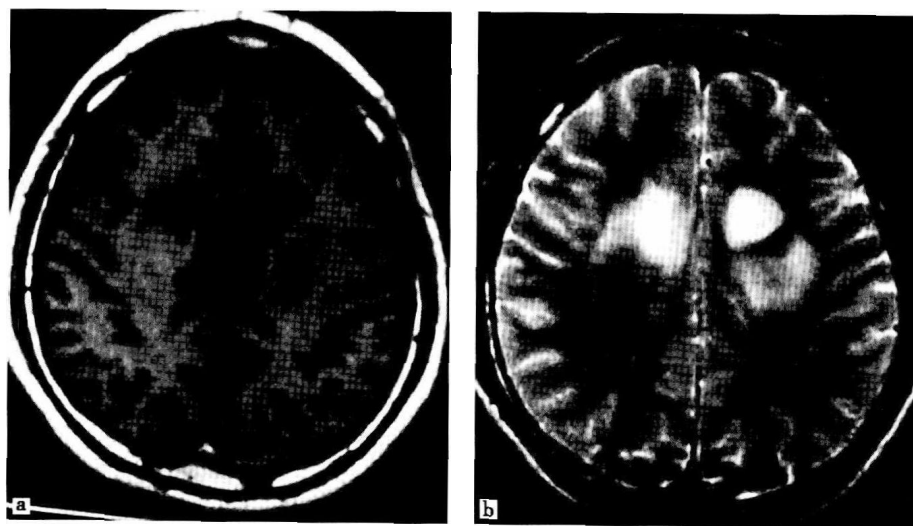


图 2-1-6 大 B 细胞淋巴瘤

a~c: 半卵圆中心和胼胝体体部可见到多发的卵圆形长 T1 信号,其长轴与侧脑室垂直,强化均匀明显; d: 左额叶和胼胝体类圆形稍长 T2 均质肿块,边界较清晰,占位效应明显; e、f: 左额叶实质病灶在短时间内囊变,邻近脑组织萎缩软化,增强扫描呈环状强化,右额叶出现新病灶; g: 多个病灶明显均匀强化,病灶均位于深部脑白质内; h: CT 示病灶为等密度的占位,周围水肿明显; i、j: 2D-SI 见 NAA 峰明显降低,Cho 峰明显增高,Lip 峰也增高; k: HE 染色,显微镜下见肿瘤细胞弥漫性浸润,瘤细胞核圆形或卵圆形,核仁多个或单个,核仁深染,×400

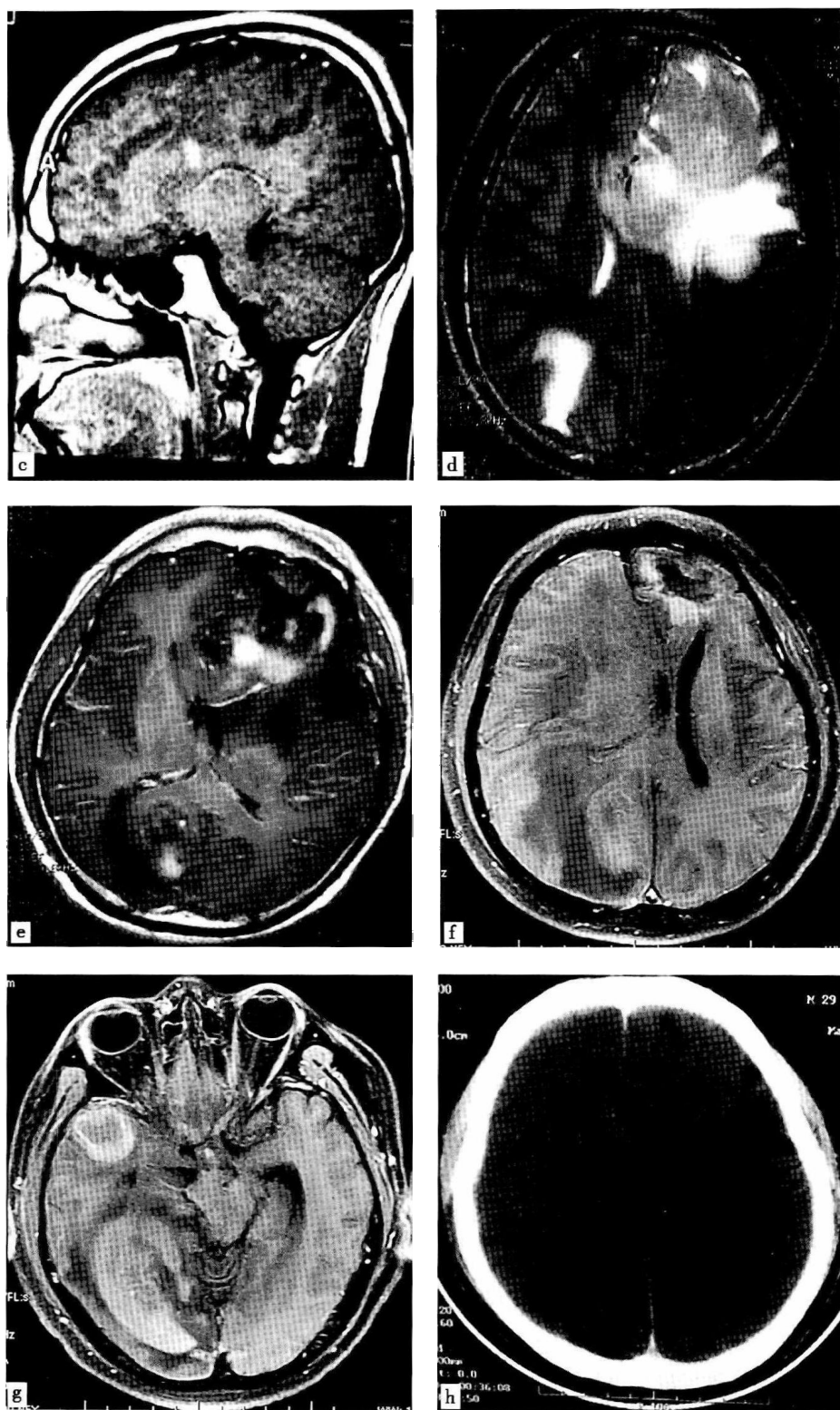


图 2-1-6 大 B 细胞淋巴瘤(续)



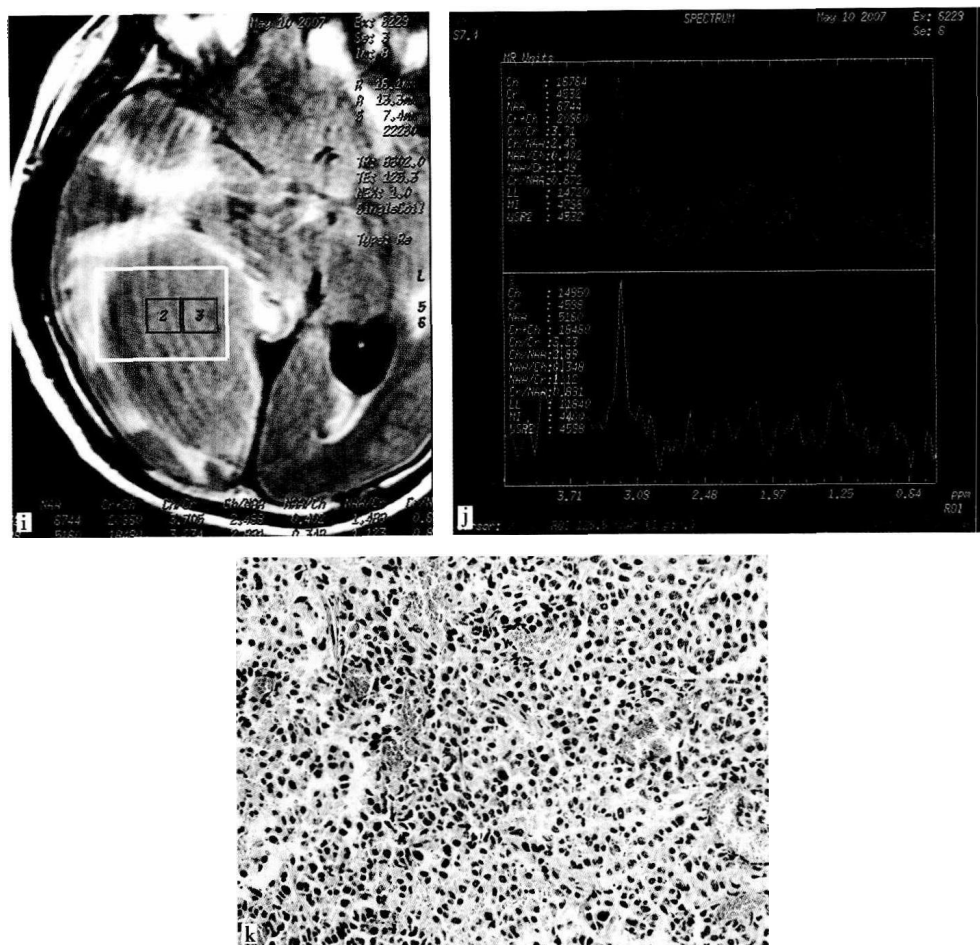


图 2-1-6 大 B 细胞淋巴瘤(续)

在颅内肿瘤中，一般认为增殖细胞核抗原表达与肿瘤的病理分级相关，且随着肿瘤的恶性程度增高而增高。Ki-67 标记因子在组织学检查中是一种肯定的增殖标记物，较高的 Ki-67 阳性细胞比率与较高的恶性程度相关。研究表明，Cho、Cho/Cr 的水平与反映组织增殖的 Ki-67 标记指数呈正相关。即 Cho/Cr 比值与 Ki-67 具有相似的作用，在良、恶性脑膜瘤的鉴别诊断上具有重要价值。因而可以综合 Cho/Cr 比值与 Ki-67 对肿瘤恶性程度进行分级。<sup>1</sup>H-MRS 可以在一定程度上反映脑膜瘤的病理特征，且 Cho/Cr 比值与 Ki-67 在脑膜瘤良、恶性鉴别诊断上具有相似的价值。随着 MRI 技术的发展，无创的 <sup>1</sup>H-MRS 诊断方法将会在肿瘤分级上发挥更重要的作用。

Ala 波峰位于 1.47ppm 处，在正常脑组织中未能测得。脑膜瘤的 <sup>1</sup>H-MRS 检查中，1.4~1.6ppm 处可测得特异性的 Ala 双峰，在短 TE 序列(35 毫秒)呈正向双峰，而在长 TE (144 毫秒)时表现为倒置双峰。良恶性脑膜瘤中均测得 Ala 升高。Ala 的含量在各型脑膜瘤中没有显著性差异。

Glx 回波信号位于 2.0~2.5ppm 处有明显高信号，即通常所说的 Glxβ 峰，包括谷氨酸和谷氨酰胺。谷氨酸和谷氨酰胺是兴奋性氨基酸，参与脑内氨的解毒，具有兴奋毒性作用，在脑组织缺血缺氧状态时升高。定量研究显示，脑膜瘤中 Glx 的含量显著高于星形细胞瘤，表明 Glx 的升高是由肿瘤本身的代谢差异所引起。脑膜瘤实体区均见 Glxβ 峰显示，在

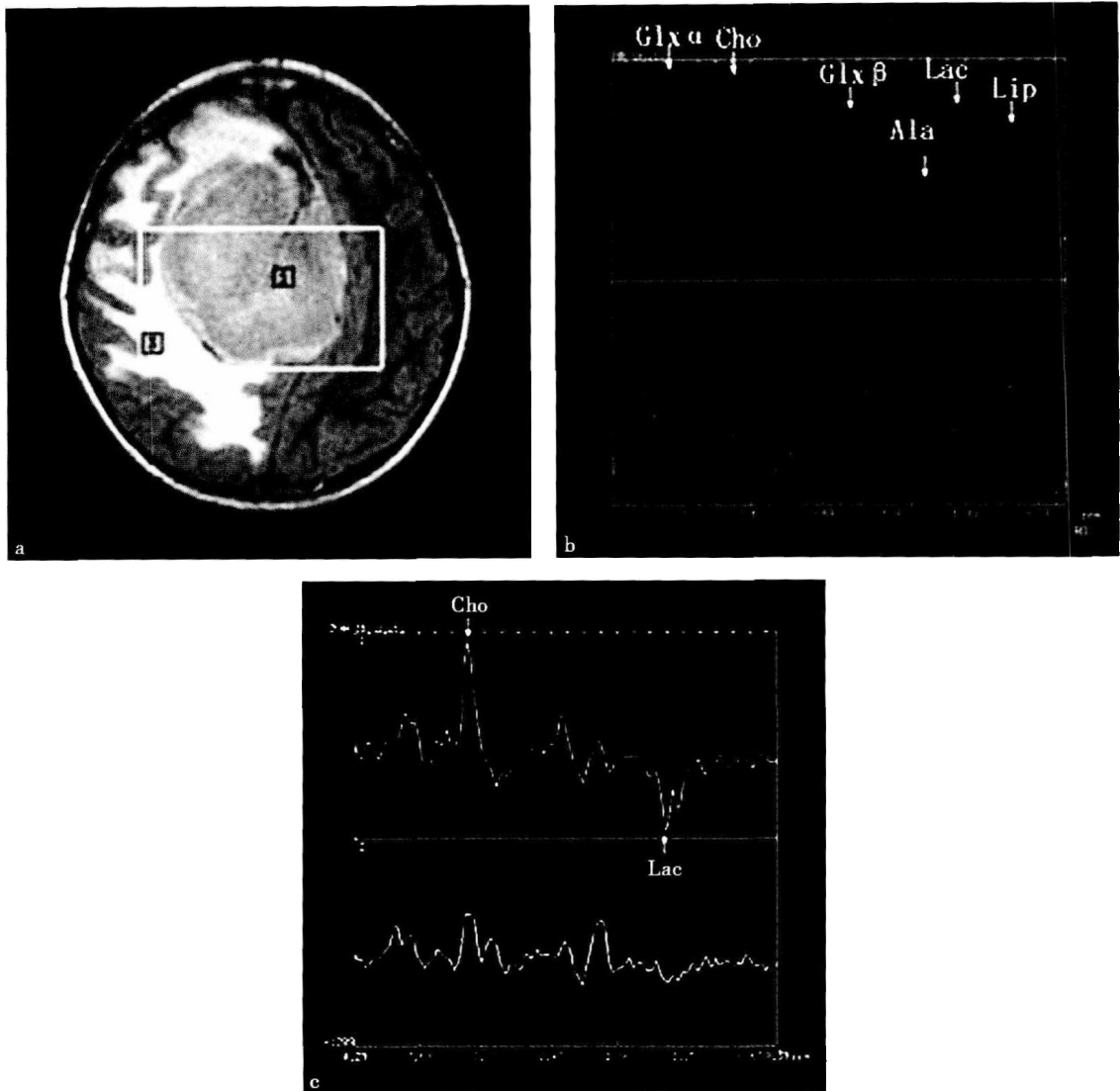


图 2-1-7 女, 16 岁, 额顶部镰旁纤维细胞型脑膜瘤

a: 轴面 FLAIR 定位像; b: PRESS 35 序列, 肿瘤实体区未见 NAA 峰显示, Cho 峰升高, Glx $\beta$  峰呈梯状改变, Glx $\alpha$  峰较显著, Ala、Lac、Lip 峰出现。水肿区亦见 Glx $\beta$  和 Lac 峰; c: PRESS 144 序列, 肿瘤区 Lac 峰倒立

TE=35 毫秒时呈梯形峰; Glx 于 3.76ppm 处另有一波峰, 即 Glx $\alpha$ , 脑膜瘤可显示该波峰, 但在良、恶性脑膜瘤中未见显著性差异。Glx $\beta$  可作为脑膜瘤的特征性波峰(见图 2-1-7)。

Lac 波峰位于 1.33ppm 处。在短 TE 序列(TE=35 毫秒)表现为正立双峰, 在长 TE (TE=144 毫秒)序列表现为倒立双峰。Lac 常聚集在坏死组织和充满液体囊肿的细胞外环境中。由于肿瘤细胞增殖活跃, 局部耗氧量增加, 同时由于肿瘤血管不成熟, 造成肿瘤局部不同程度相对缺血, 肿瘤细胞通过无氧酵解代谢方式获取能量, 局部 Lac 信号增强。Lac 常是肿瘤坏死的先兆, 提示肿瘤增殖活性增强。较大面积水肿区亦可见 Lac 不同程度的升高。Lac 水平增高和肿瘤分级增高相关, 但无明显统计学差异。

Lip 波峰位于 0.9~1.3ppm 处。在短 TE(35 毫秒)时波峰较为明显, 长 TE(144 毫秒)时亦为正立波峰, 以此可与 Lac 鉴别。肿瘤细胞出现恶变时细胞分裂增快, 血液供应相对

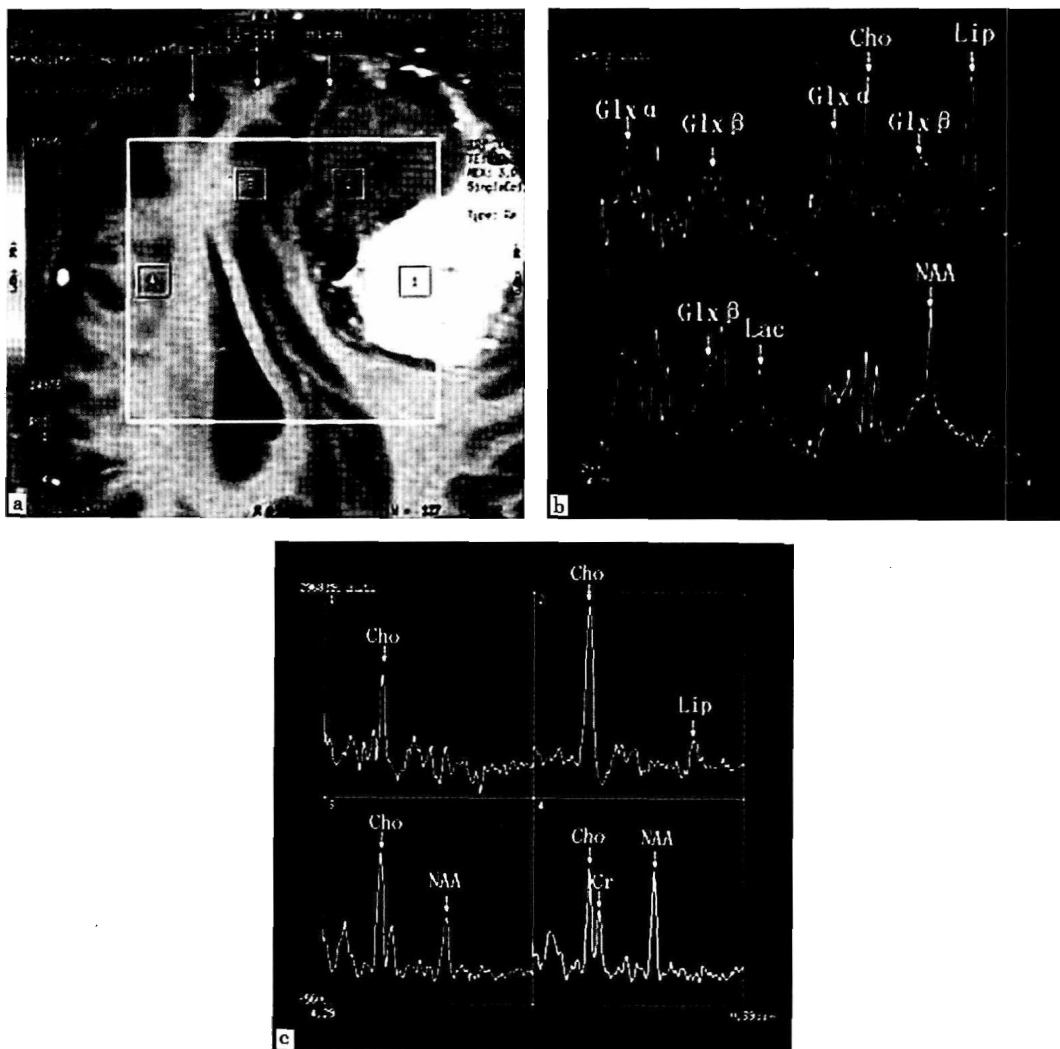


图 2-1-8 女, 53 岁, 左颞部恶性脑膜瘤

a: T1WI 轴面像, MRS 定位图; b: PRESS 35 序列, 肿瘤实体区未见 NAA 峰显示, Cho 峰升高, Glx $\beta$  峰呈梯状改变, Glx $\alpha$  峰较显著, Ala、Lac、Lip 峰出现。水肿区亦见 Glx $\beta$  和 Lac 峰, 坏死区 Lip 峰为第一高峰, 正常脑实质 NAA 为第一高峰; c: PRESS 144 序列, 肿瘤区 Cho 为第一高峰, 瘤周区 NAA 峰下降, Cho 峰为第一高峰

不足。进一步发展为肿瘤坏死, 故 Lip 的出现常是坏死前恶变的早期标志。史瑞华等发现 6 例脑膜瘤于 1.3ppm 处显示 Lip 的亚甲基峰, 该峰为肿瘤实体区  $^1\text{H}$ -MRS 第一高峰。6 例中 5 例为恶性脑膜瘤, 1 例为纤维细胞型脑膜瘤。可以认为, 1.3ppm 处 Lip 提示恶性脑膜瘤可能, 对于良、恶性脑膜瘤鉴别诊断具有重要意义。因病例较少, 有待进一步研究。

Fayed 等认为脑膜瘤存在瘤周缺血区, 瘤周水肿的形成包括血管源性水肿和缺血性水肿。波谱研究发现, 在瘤周水肿区可见不同程度的 Lac、Lip 及 Glx 峰显示, 提示与水肿区存在缺血缺氧状态有关。史瑞华等报道恶性脑膜瘤瘤周水肿区 NAA 显示下降, Cho 峰升高。作者认为这与存在恶性脑膜瘤瘤周浸润有关。

总之, Ala、Glx $\beta$  峰的出现对于脑膜瘤诊断具有重要意义, 脑膜瘤  $^1\text{H}$ -MRS 在脑膜瘤良、恶性分级中具有重要价值(图 2-1-9)。1.3ppm 处 Lip 的出现提示恶性脑膜瘤诊断, 瘤周水肿

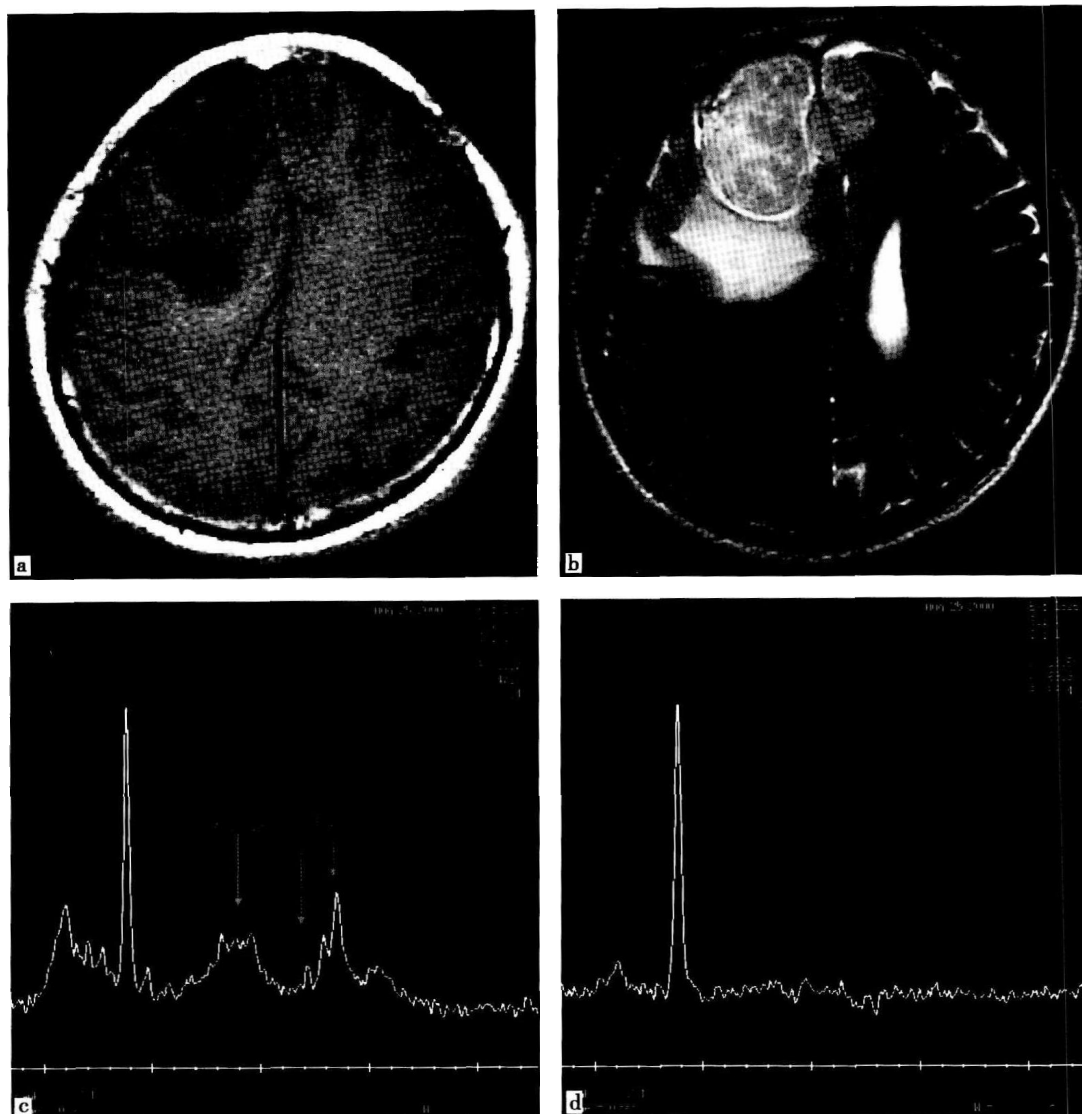


图 2-1-9 额部镰旁脑膜瘤

a: T1WI; b: T2WI, 镰旁等 T1 等 T2 信号肿块, 呈分叶状, 边界清晰; c, d: MRS 图, 没有 NAA 峰, Cho 峰增高, 出现 Glx $\beta$  峰和 Ala 峰

区 Cho 峰升高提示恶性脑膜瘤存在瘤周浸润。随着计算机软硬件技术的发展,  $^1\text{H}$ -MRS 将在脑膜瘤的诊断与鉴别诊断中发挥越来越重要的作用。

## (二) 脑感染性病变

1. 病毒性脑炎 病毒性脑炎系多种病毒引起、可同时侵犯脑膜和脑实质, 诊断主要靠临床症状、体征和脑脊液检验。但是许多病例不能获得病毒学和免疫学证据, 其影像学诊断日益重要。病毒性脑炎累及脑实质有两种病理过程: 一是病毒可直接侵犯脑组织, 引起脑组织局限性或弥漫性水肿, 神经元变性、坏死, 脑实质内血管高度充血扩张, 血管周围有大量浆细胞渗出及淋巴细胞和单核细胞浸润, 并可发现病毒包涵体, 胶质细胞在修复期增生。另一是病毒感染后的自身免疫反应导致脑白质脱髓鞘性损害, 病变多位于皮质下及侧脑室周围脑白质, 病变组织出血坏死, 血管周围和脑膜出现广泛的淋巴细胞浸润。这些病理改变在微观上主要表现为神经元细胞膜和纤维髓鞘完整性的破坏。

病毒性脑炎的典型 MRI 多表现为 T2WI 脑回样高信号, 病灶多发, 散在分布, 易累及边缘系统, 也可累及小脑和脑干, 结合病史并不难诊断。但是不典型病例也可表现多样, 有时很难与胶质瘤、脑梗死等鉴别。病毒性脑炎的  $^1\text{H-MRS}$  均表现为 NAA 轻度降低, Cho 轻度升高, NAA/Cr 轻度降低 Cho/Cr 轻度升高, 部分病例可在 1.33ppm 处出现倒置的 Lac 峰(图 2-1-10)。 $^1\text{H-MRS}$  在不典型脑炎、浸润性星形细胞瘤和脑梗死等病变的鉴别诊断中有重要价值。病毒性脑炎 NAA 降低明显轻于胶质瘤, 而且没有 Cr 的改变。用 Cho 与 Cr 比值来反映病毒性脑炎与胶质瘤的区别更容易, 病毒性脑炎 Cho 与 Cr 的比值为  $1.25 \pm 0.21$ , 良性胶质瘤 Cho 与 Cr 的比值为  $2.25 \pm 1.21$ , 恶性胶质瘤 Cho 与 Cr 的比值为  $4.65 \pm 2.21$ 。可以认为, 病毒性脑炎与胶质瘤在 MRI 难以鉴别时, MRS 对鉴别诊断很有帮助, Cho 与 Cr 比值小于 2 时应考虑病毒性脑炎(图 2-1-11), Cho 与 Cr 比值  $>2$  时应考虑胶质瘤。

2. 脑脓肿 脑脓肿(cerebral abscess)是脑实质内化脓性炎症并有脓腔形成。病原体主要是化脓性细菌, 少数也可由真菌、原虫和寄生虫引起。其病理过程分四个阶段: ①脑炎早

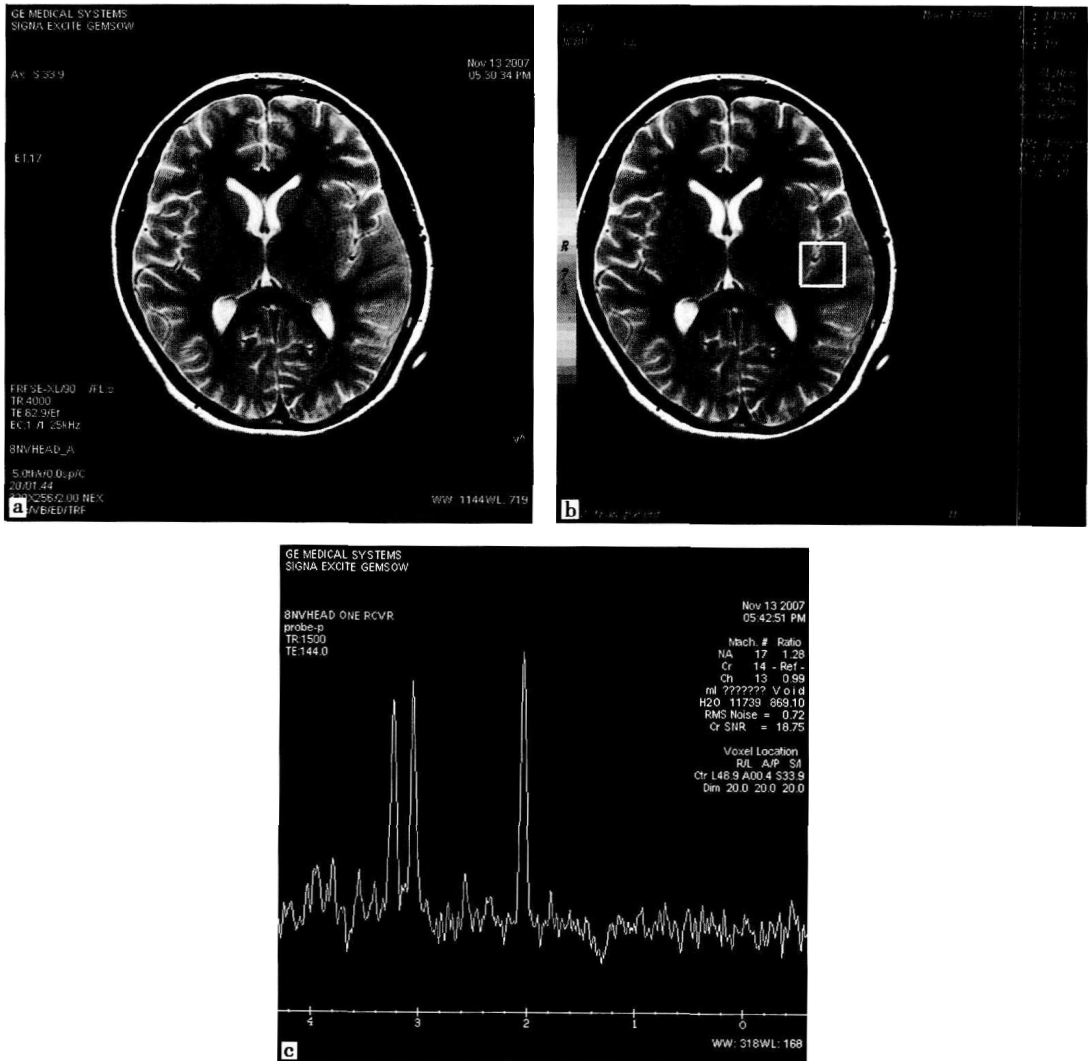


图 2-1-10 病毒性脑炎

a, b: T2WI, 示左侧颞叶和岛叶较对侧稍肿胀, 信号稍高; c: MRS 显示 NAA 峰轻度降低, 但仍为最高峰, NAA/Cho 比值约 1.1

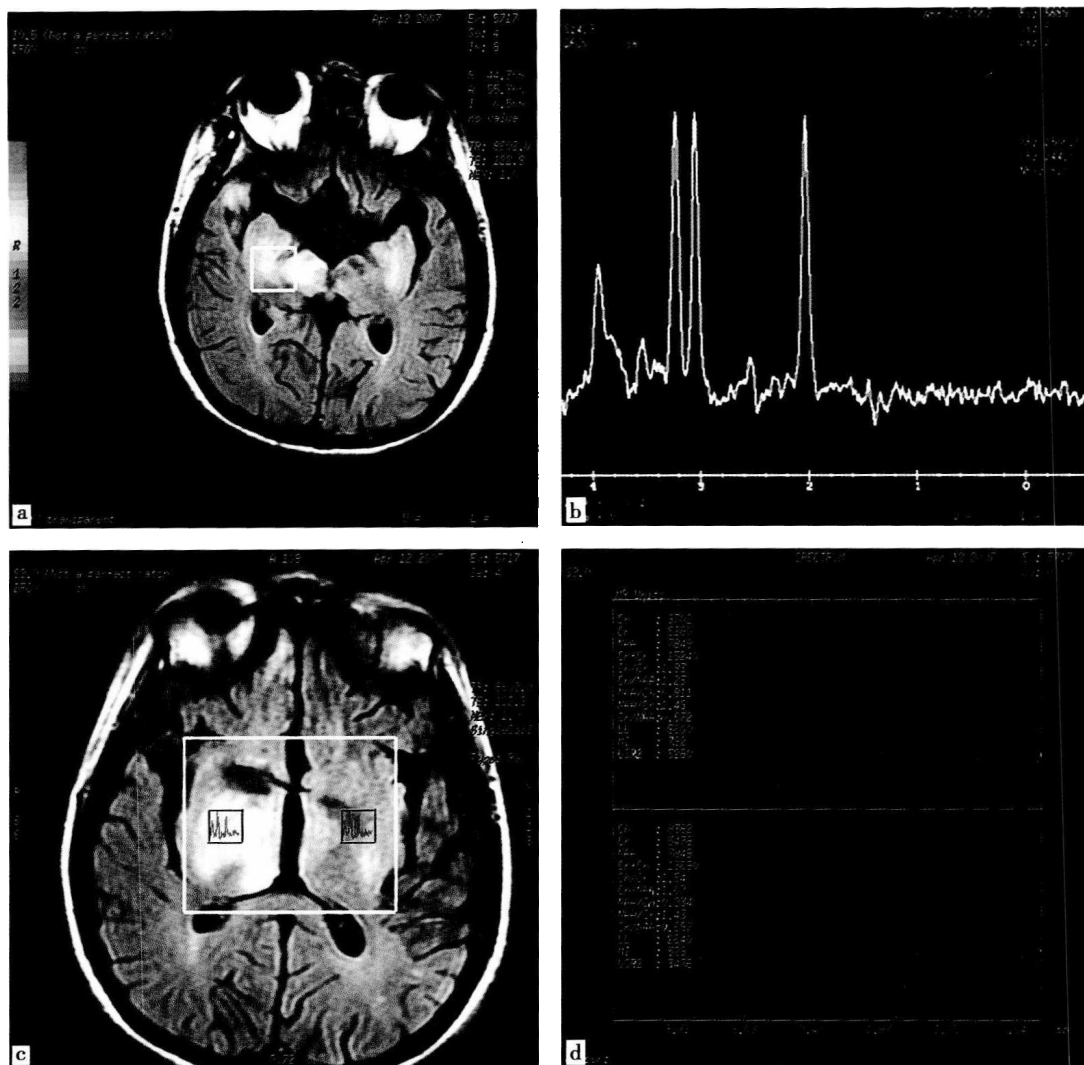


图 2-1-11 病毒性脑炎

$^1\text{H-MRS}$  图示病变区 NAA 峰轻度降低, Cho 峰轻度升高, NAA/Cho 比值约 1.0

期, 3~5 天, 是局部脑实质的急性炎症, 中心坏死软化, 周边水肿, 无脓液形成。②脑炎晚期, 病变进展, 坏死加重, 周边有肉芽组织, 此时增强扫描为边界不清的环形强化, 环多不完整。③包膜形成早期, 增生的胶质细胞形成脓肿壁, 增强扫描为边界清晰的薄壁环形病变。④包膜形成晚期, 胶原包膜增厚, 可多环相连, 多环相通。

$^1\text{H-MRS}$  表现: 脑脓肿典型表现为出现显著的 Lac 峰, 而 NAA、Cr 和 Cho 峰均明显下降。脑脓肿波谱显示乙酸盐、丁二酸盐和一些氨基酸(缬氨酸、亮氨酸和丙氨酸), 氨基酸是脓液内中性粒细胞释放酶蛋白分解的产物, 可作为脑脓肿的标志物(图 2-1-12)。脑脓肿的  $^1\text{H-MRS}$  表现可同其他脑囊性或环状病变鉴别诊断。

### (三) 颞叶癫痫

颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)是临床最常见的癫痫类型, 其中 70%~80% 是海马硬化。 $^1\text{H-MRS}$  作为一种检测脑内代谢和生化成分的无创伤功能成像检查手段, 为致痫灶的定位和预后分析提供了有价值的信息。海马硬化病理改变为神经元减少和胶质细胞增生。轻度的海马硬化, 或者神经元丢失后胶质细胞增生、充填, 在形态学上也不容易发现

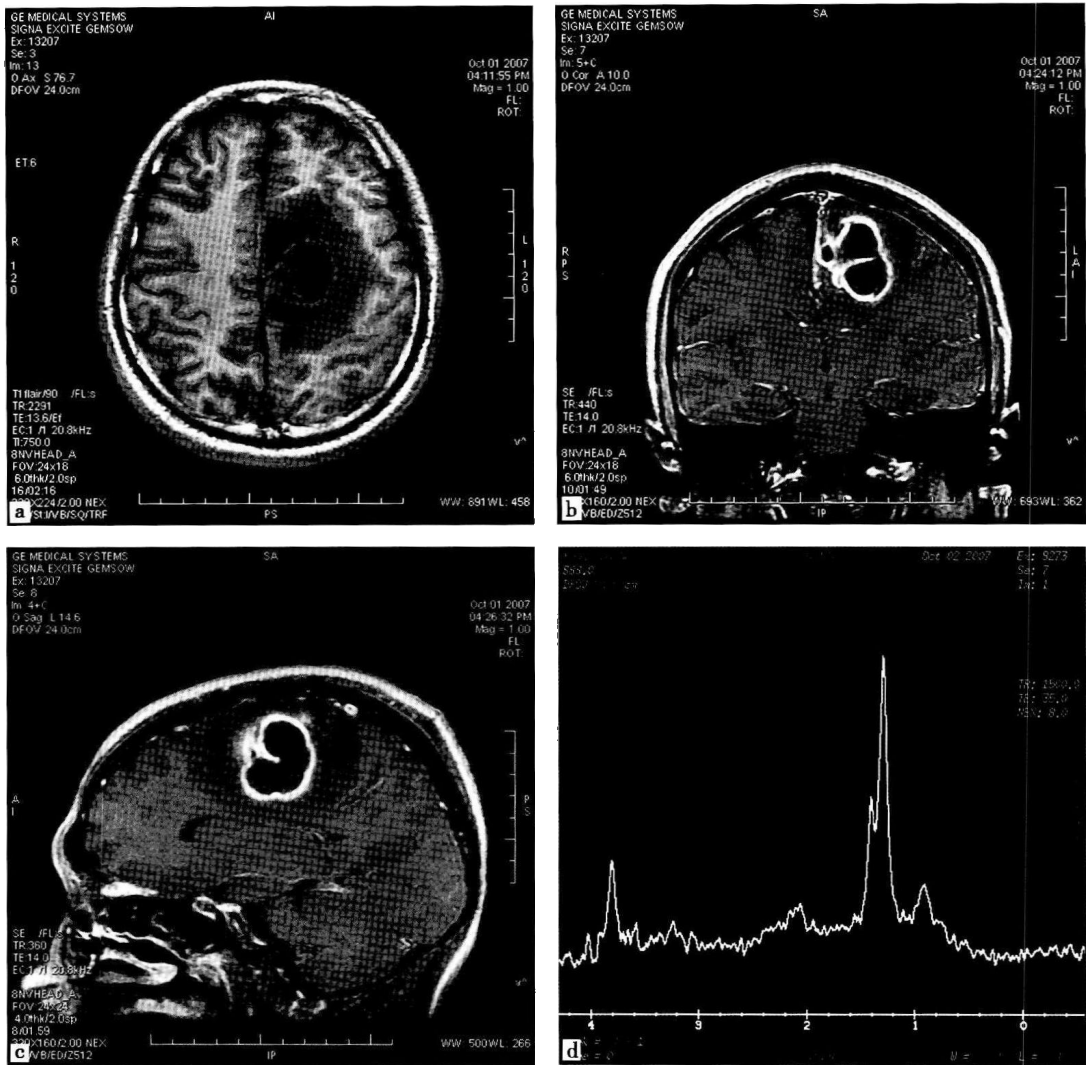


图 2-1-12 脑脓肿

a: T1WI, 左侧额顶叶可见一边界清楚的环, 环壁光整均匀, 周围有晕样长 T1 信号带; b, c: 增强扫描可见多环相连的环状明显强化; d: 短 TE (=35 毫秒) SV-MRS 示正立高耸的 Lac 峰, 而 Cho 峰和 NAA 峰几乎看不到

异常。只有神经元丢失达 50% 以上, 即海马硬化超过中度时, MRI 上才有可能表现出形态学异常。<sup>1</sup>H-MRS 可以及时检测到早期生化代谢变化。

<sup>1</sup>H-MRS 可以在活体状态下无创性测定局部脑组织与癫痫有关的几种代谢物质的浓度, 主要有 NAA、Cho 和 Cr。NAA 下降提示神经元功能受损或丧失, Cho 和 Cr 的峰值升高提示了胶质细胞的增生。测量 NAA、Cho 和 Cr 代谢水平的绝对值重复性差, 且由于颞叶内侧受颞骨岩部及周围脑脊液影响易导致磁场不均一, 本来就较接近的 Cr 峰和 Cho 峰分离性差, 各自峰下面积易相互影响, 而两者共同的峰下面积测量较准确, NAA/(Cho+Cr) 比值的重复性好且反映代谢异常较敏感, 故宜将 NAA/Cr, Cho/Cr, 尤其是 NAA/(Cho+Cr) 作为定侧比较的指标。

王娟等 <sup>1</sup>H-MRS 研究认为 NAA 峰值降低, 可减少 22, Cho 和 Cr 可增加 25 和 15 (图 2-1-13)。NAA 减少说明癫痫灶内神经元的缺失, 受损和功能活动异常; Cho 和 Cr 升高反

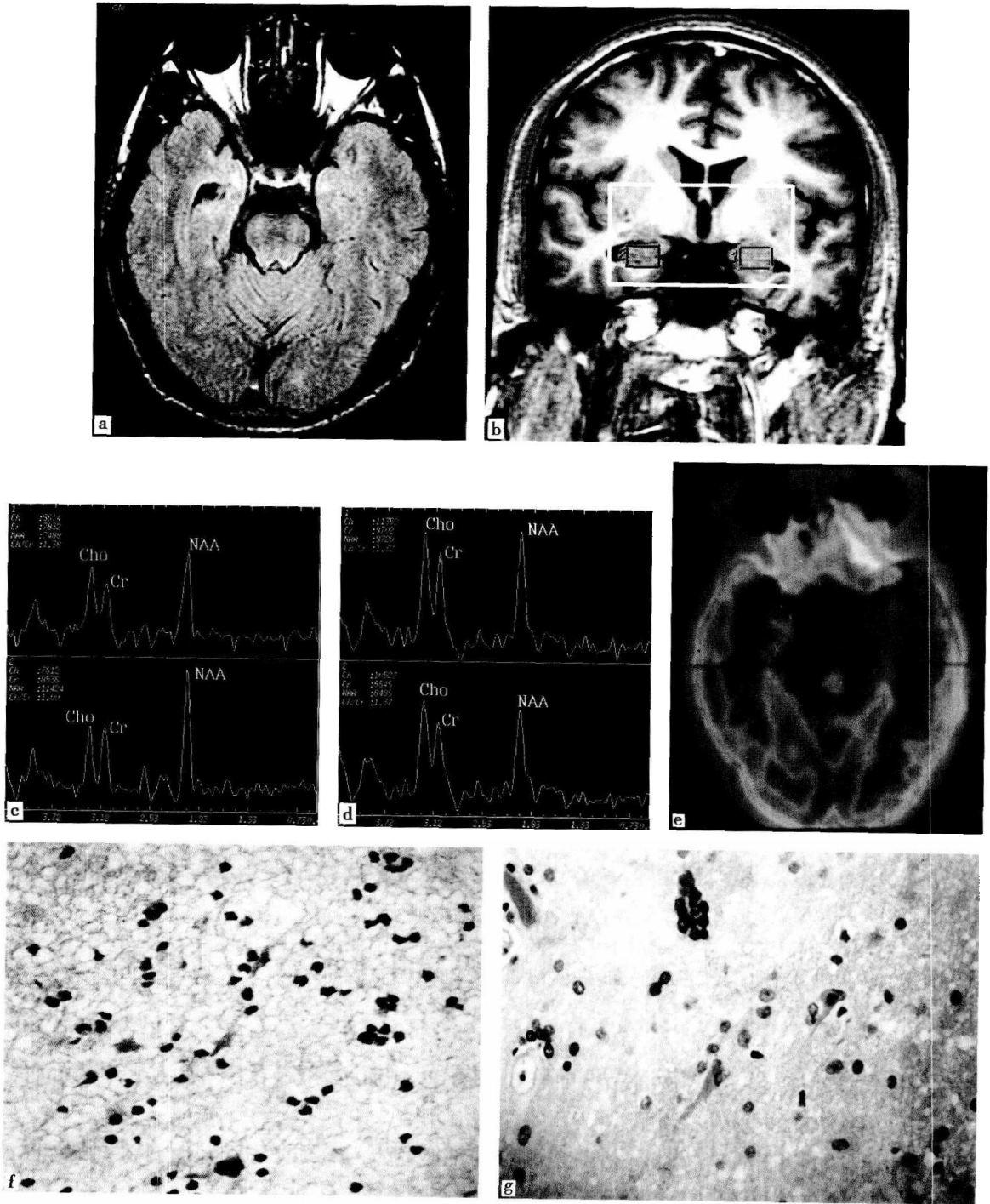


图 2-1-13 颞叶癫痫患者

a: 右侧海马体积明显缩小, 颞角扩大, T2Flair 序列呈弥漫稍高信号; b: 垂直于海马长轴的正冠状面 3DSPGR 序列上, 双侧海马 SI 的定位图; c: 颞叶癫痫患者双侧海马二维 MRS 图, 示左侧 NAA 峰下降, Cho 峰升高, NAA/Cr 降低, Cho/Cr 升高; 右侧未见明显异常; d: 颞叶癫痫患者双侧海马二维 MRS 图, 示双侧 NAA 峰下降, Cho 峰升高, NAA/Cr 降低, Cho/Cr 升高; e: 与 c 同一病例, PET/CT 融合图像示左颞叶  $^{18}\text{F}$ -FDG 代谢减低; f: 光学显微镜 (HE,  $\times 200$ ) 示海马神经元萎缩、变性, 数量减少, 小胶质细胞局限性浸润; g: 光学显微镜 (HE,  $\times 200$ ) 示海马神经元变性, 外围有少突胶质细胞和小胶质细胞围绕呈卫星现象



映脑组织代谢功能异常, 双侧颞叶 NAA/(Cho+Cr) 比值差  $>0.07$  时, 较低的一侧为异常侧, 有人在癫痫发作时和发作后 7 小时内采集  $^1\text{H-MRS}$  发现致病侧有 Lac 峰出现, 说明癫痫发作时局部脑组织糖酵解增加, Lac 峰的出现对癫痫的定性很有价值, 但在发作间歇期 Lac 几乎不出现。 $^1\text{H-MRS}$  对颞叶癫痫的定位敏感性高于 MRI, 敏感性 87%, 准确率 96%; 可发现双侧病变,  $^1\text{H-MRS}$  和 MRI 两者结合有利于癫痫灶术前精确定位。

#### (四) 缺血缺氧性脑病

正常新生儿  $^1\text{H-MRS}$  显示 Cho 为最高峰, NAA 低于 Cho, 1 岁以后随着髓鞘化的逐渐完成而发生逆转。Cr 是能量代谢的物质, 相对恒定。Glx $\alpha$  位于 3.76ppm 处, Glx $\beta$  位于 2.0~2.5ppm 范围, 正常新生儿 Glx $\alpha$  峰检测不到或为极低峰, Lac 峰也检测不到。新生儿缺血缺氧性脑病 (hypoxic ischemic encephalopathy, HIE) 的发生包括一系列复杂的病理生理及生化改变。 $^1\text{H-MRS}$  技术能对 HIE 所致的能量代谢障碍、细胞内酸中毒、神经元损伤情况及选择性神经递质活动提供有价值的信息, 为评估 HIE 预后提供新的途径。

HIE 患儿  $^1\text{H-MRS}$  与正常新生儿明显不同 (图 2-1-14)。朱文珍等发现与正常足月新生儿相比, HIE 患儿的典型  $^1\text{H-MRS}$  表现是位于 1.33ppm 处的 Lac 峰和位于 3.76ppm 处的 Glx $\alpha$  峰明显增加, NAA 峰降低。且 Lac/Cr 及 Glx $\alpha$ /Cr 比值在 HIE 中、重度组明显高于轻度组及对照组, NAA/Cr 及 NAA/Cho 比值在 HIE 组均较对照组减低, 其中 NAA/Cr 比值在 HIE 重度组较其他各组均明显减低, 说明 Lac、Glx $\alpha$  的增加以及 NAA 的降低与 HIE 脑损伤严重程度密切相关。尤其 Glx $\alpha$ /Cr 及 Lac/Cr 比值与 HIE 临床分度关系密切, 呈正相关关系, 即 Glx $\alpha$  及 Lac 的升高反映脑损伤程度加重。

脑组织缺血缺氧的一个重要标志是 Lac 水平增高, 是由于缺氧缺血后引起继发性氧化磷酸化不足, 无氧糖酵解增加所致。研究表明短暂脑缺氧缺血可导致细胞代谢的双相改变, 急性缺血缺氧后, 脑内 Lac 迅速升高, 随着再灌注后血流和血氧的恢复, Lac 可回复至基线水平。但是 24~48 小时后可再次出现 Lac 峰升高, 目前认为与再灌注后氧自由基增多、钙超载及钙内流、兴奋性氨基酸的毒性作用等共同作用导致的继发性能量衰竭有关, 这种不可逆的脑损伤导致细胞的坏死、溶解以及凋亡。在缺血缺氧早期, HIE 组的 Lac/Cr 比值就出现增高。特征性表现是在 1.3ppm 处出现乳酸双峰, 此时 Lac/Cr 比值明显增高, 比值  $>1.5$  者

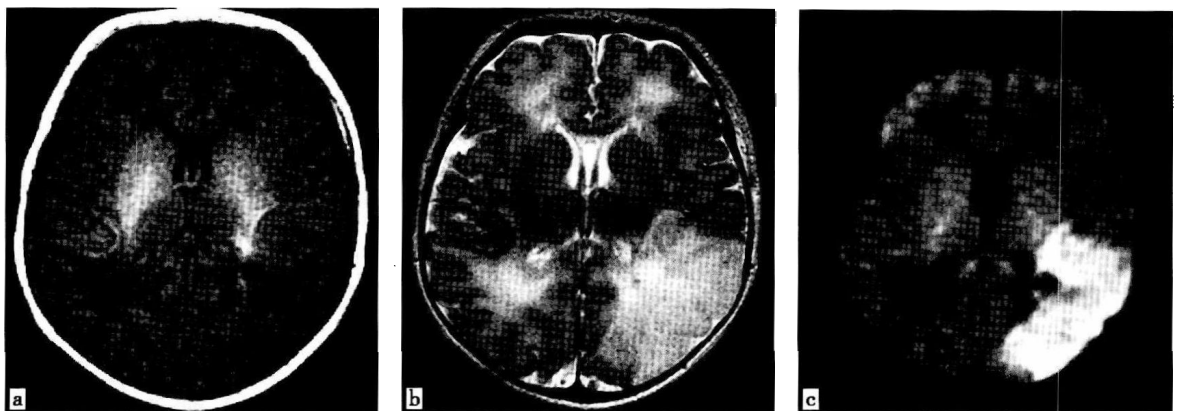


图 2-1-14 HIE 患者

a: T1WI; b: T2WI; c: DWI, 示左侧颞枕叶脑肿胀, 可见到大片状长 T1 长 T2 信号, DWI 上为高信号;  
d, f: T2WI, 2D-SI 定位图; e, g: 2D-SI 图, NAA 峰减低, 出现小的 Lac 峰

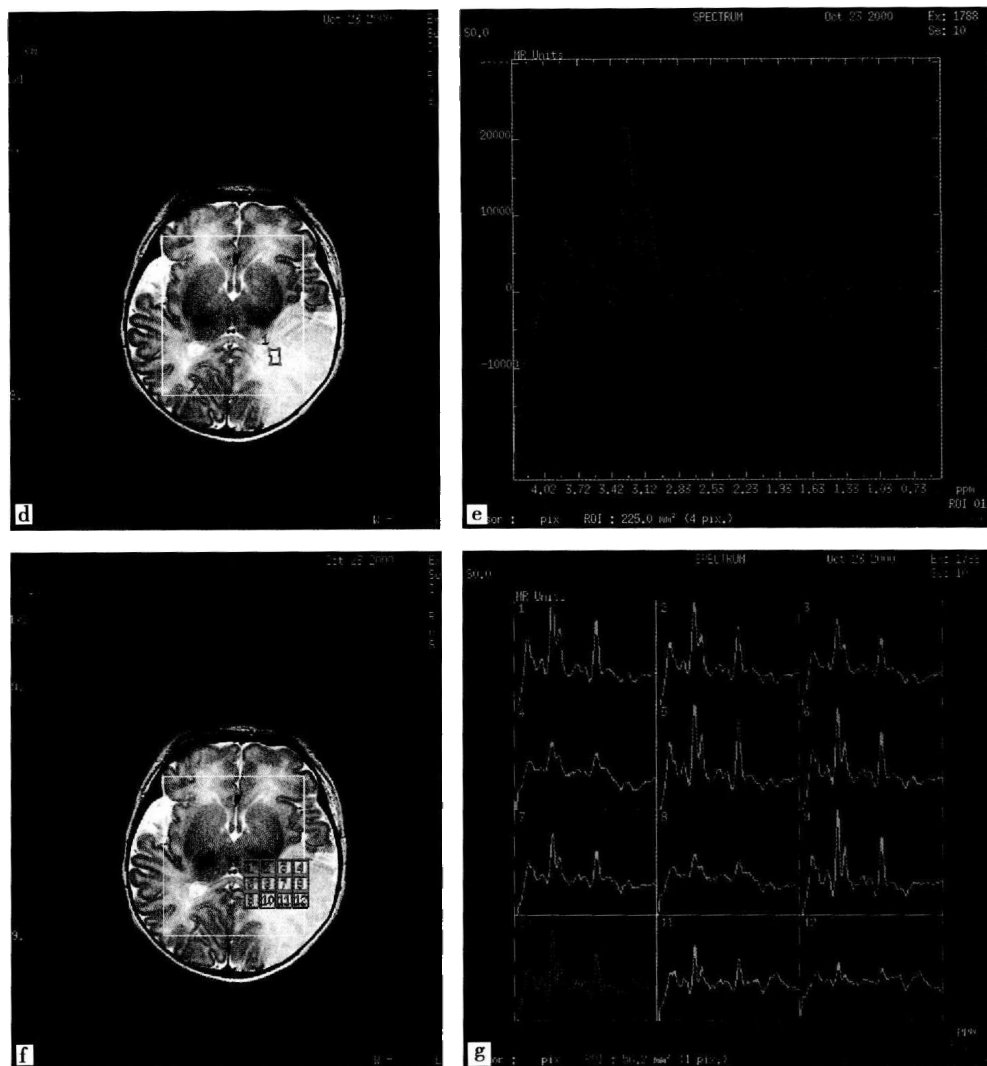


图 2-1-14 HIE 患者(续)

预后不良。Lac 增高超过一定临界范围时可引起细胞酸中毒,导致神经细胞不可逆性损伤,常以基底节和放射冠作为敏感兴趣区。

NAA 的降低常在 Lac 升高后数天才出现,提示乳酸积聚引起神经元自身溶解,是不可逆性损伤的一个标志。NAA/Cr 及 NAA/Cho 比值在重度 HIE 组明显下降,提示神经元损害。

Glx 可升高,在 NAA 峰的左侧出现典型的“山峰”状波形,呈锯齿状或阶梯状排列,谷氨酸是脑内最主要的兴奋性神经递质,脑功能的正常维持依赖于兴奋性和抑制性氨基酸的动态平衡。当缺血缺氧时,突触前神经元释放大量的谷氨酸,同时其再摄取受阻,导致细胞外间隙谷氨酸浓度明显增高。也有文献报道,Glxa 波峰的增高及 Glxa/Cr 比值的升高是 HIE 的另一个重要特征。Glxa 峰在中、重度 HIE 患儿明显升高以及 Glxa/Cr 比值与 HIE 临床分度之间的相关性,说明 Glxa 在新生儿 HIE 的病理过程中具有重要作用,从活体上采用 MRS 技术证实了兴奋性神经递质谷氨酸在 HIE 发病机制中的作用。Glxa 的出现是由于缺血缺氧引起神经递质释放进入突触间隙所致。

此外, Cr 可降低, MI 可升高, 提示合并胶质增生及髓鞘化不良。重度 HIE 患儿可见脂质峰(Lip)明显增高, 与重度缺血缺氧时, 神经细胞坏死及凋亡有关。

### (五) 脑卒中

1. 脑梗死 脑梗死最早期的病理生理基础为细胞毒性水肿。4~6 小时后, 血脑屏障破坏产生血管源性水肿, 最后导致局部脑组织坏死。急性脑梗死中央 NAA 完全消失, 而梗死边缘区有一定的 NAA。NAA 减少愈显著, 功能恢复愈差, Cho 和 Cr 也有所减少, 在梗死区 8 小时内即可出现 Lac 峰(图 2-1-15), NAA 的减低与临床预后分级相关, 有学者认为 72 小时 NAA 消失区域代表脑梗死; 另有学者用 Lac/NAA 比值(LNR)来判断: LNR > 1.0 代表梗

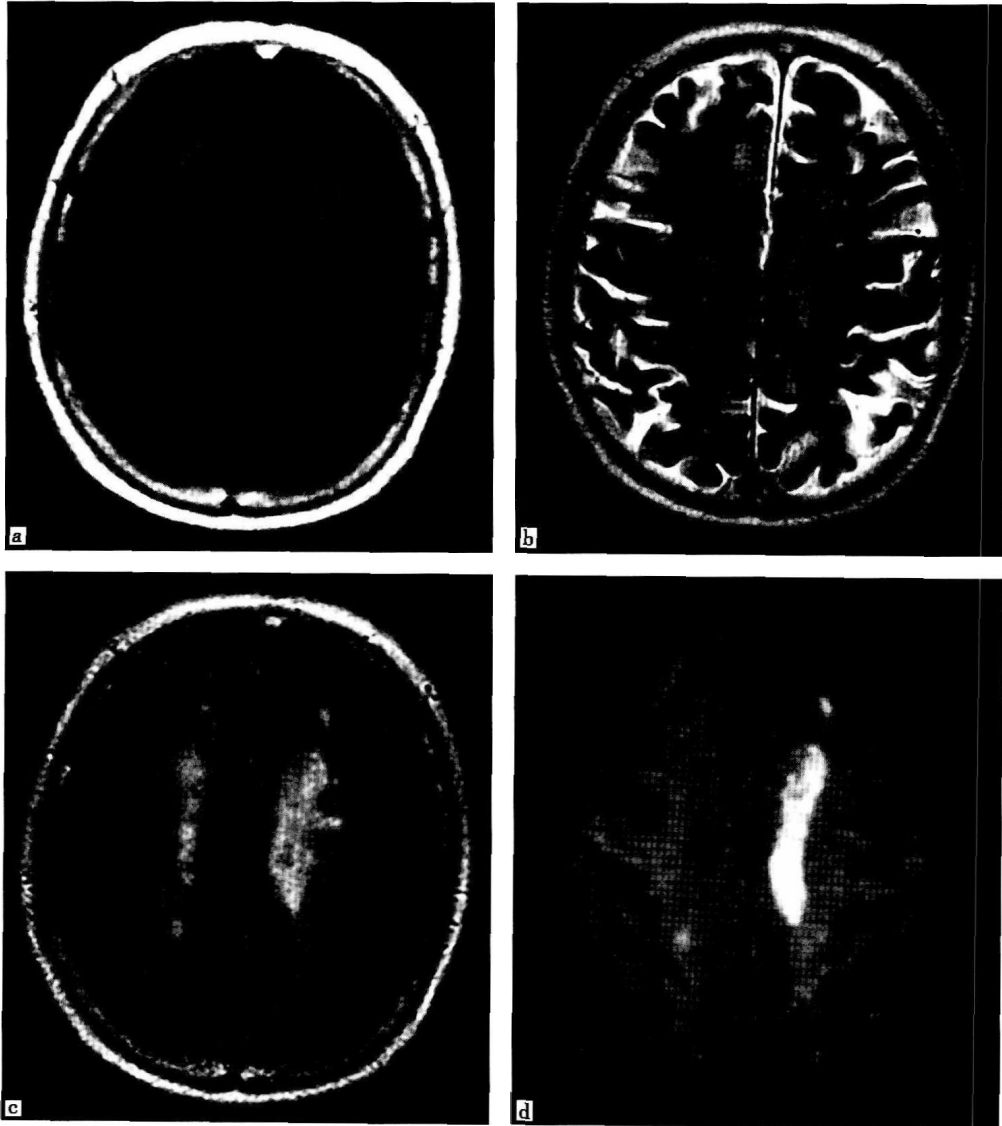


图 2-1-15 脑梗死患者

a: T1WI; b: T2WI; c: T2-Flair; d: DWI, 双侧半卵圆中心见多发斑片状长 T1 长 T2 信号灶, DWI 图上左侧半卵圆中心病灶为高信号, 说明左侧半卵圆中心处病灶为新鲜梗死灶; e: 短 TE (=35 毫秒)SV-MRS 图, 可见 NAA 峰减低, Cho 和 Cr 峰也减低, 出现正立高耸的 Lac 峰; f: 长 TE (=144 毫秒)SV-MRS 图, 出现倒置的 Lac 峰; g: T2WI, 2D-SI 定位图; h, i: 分别为 2D-SI 叠加图和 2D-SI 多部位 MRS 图, 可同时获得多个部位的 MRS 信息, 有利于进行对比分析

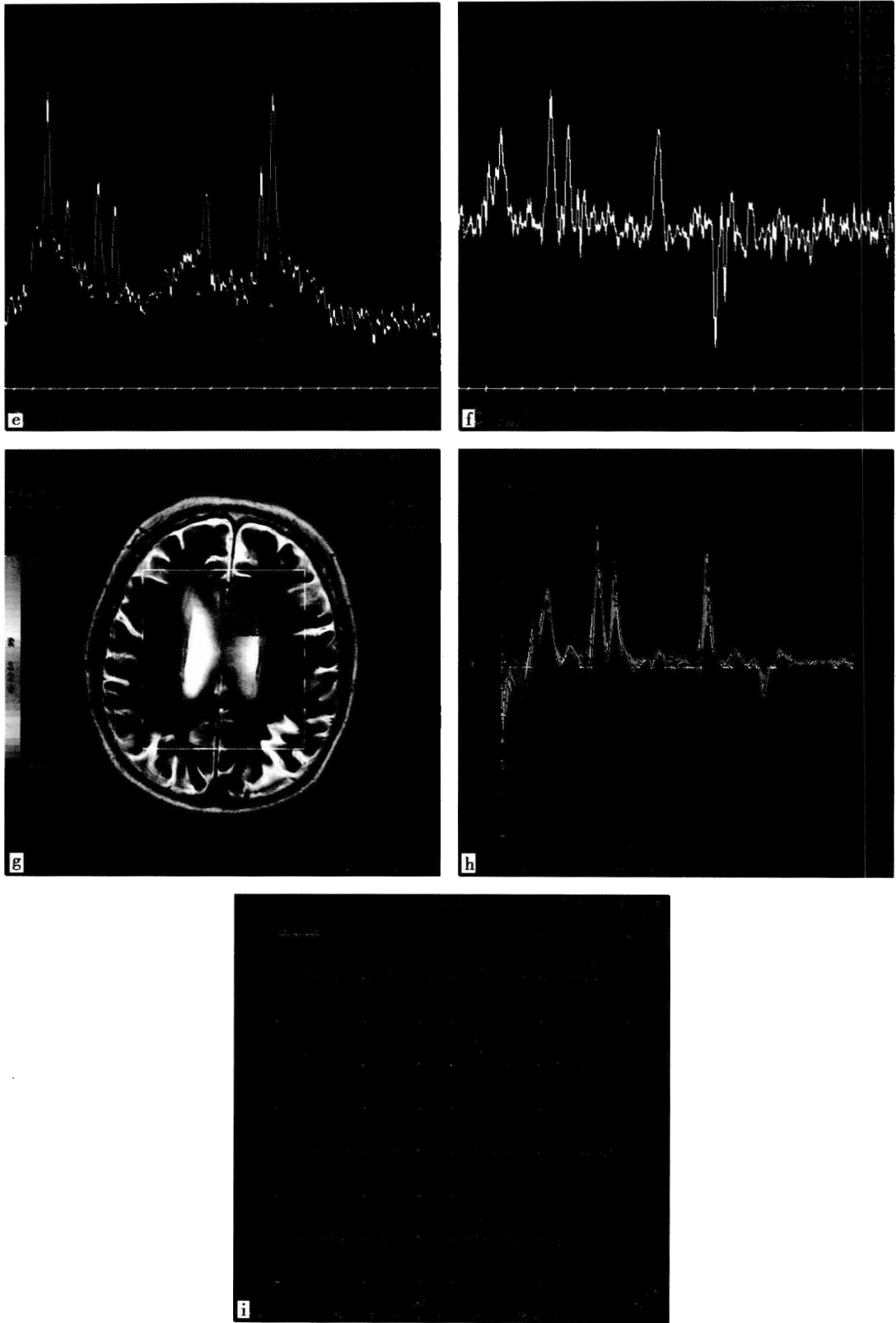


图 2-1-15 脑梗死患者(续)

死区, LNR < 1.0 为非梗死区, 再灌注时, Lac 可一度接近正常。但再灌注损伤时, 再次 Lac 升高, NAA 降低。至慢性期仍可见 NAA、Cho、Cr 减少和 Lac 峰升高。Lac 峰增高可持续 3~4 个月, 有人认为 Lac 的增高可能源于缺氧或其他因素所致的无氧糖酵解, Barker 等观察到梗死区 NAA 减少和 Lac 增加范围内神经元很少, 而泡沫巨噬细胞成群分布, 认为乳酸的持续增高可能与这种细胞有关(图 2-1-16, 图 2-1-17)。

$^1\text{H-MRS}$  能活体测量脑组织的代谢产物浓度, 直接反映缺血脑组织的代谢状况, 评估缺血脑组织的可逆性。

2. 脑出血 脑出血的 MR 信号多变且有特异性, 结合病史, 诊断不难。血肿周围脑组织的  $^1\text{H-MRS}$  表现可以揭示周围神经元的损伤, 并评估血肿清除等治疗方法的效果。

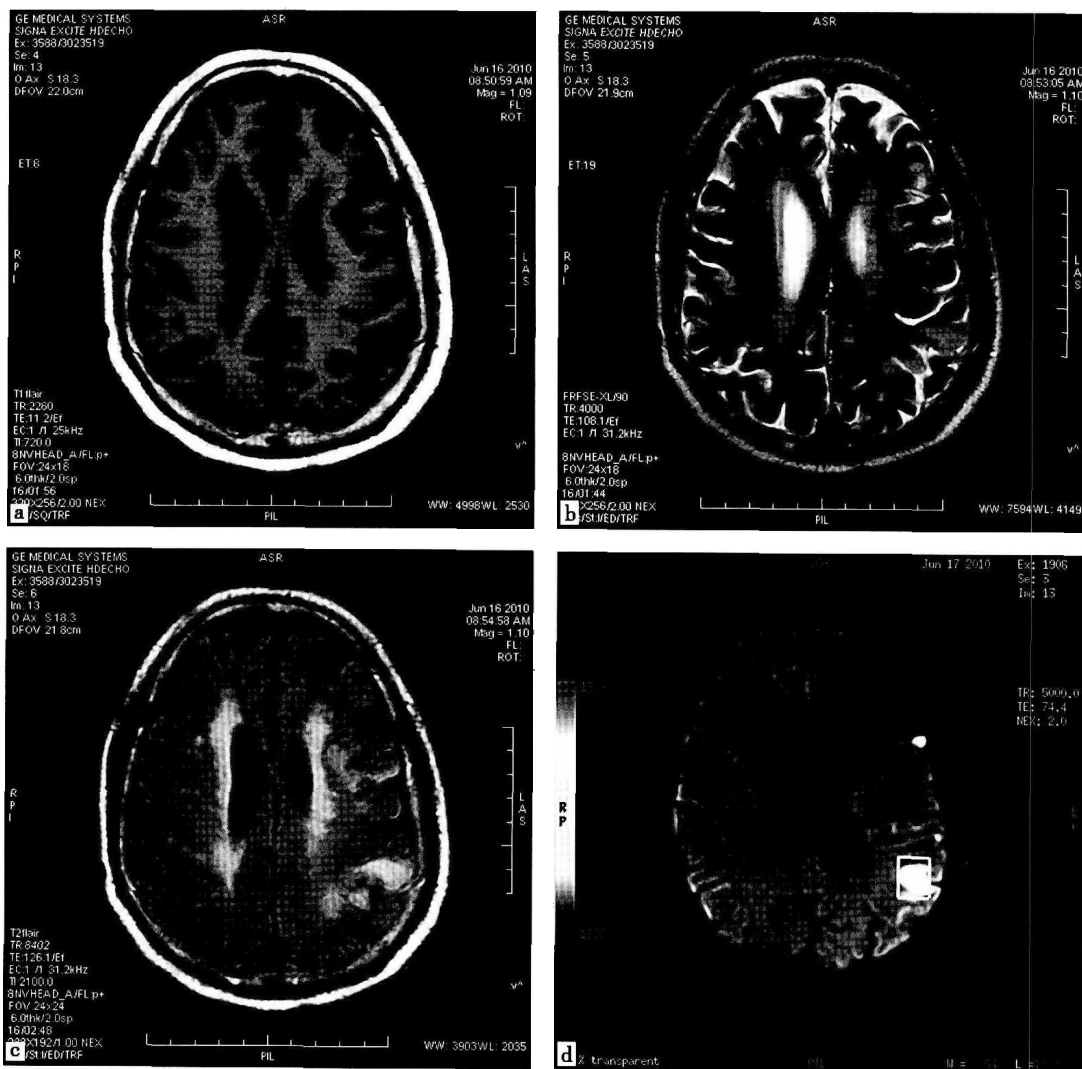


图 2-1-16 左侧颞顶叶交界处脑梗死

a: T1WI; b: T2WI; c: T2Flair; d: DWI; a~d: 左侧颞顶叶交界处见斑片状长 T1 长 T2 信号灶, 在 DWI 上呈高信号; e: SV-MRS, TE = 35 毫秒, 病灶区 NAA 峰减低, Cho 峰也轻度减低, 出现正立高耸的 Lac 峰; f: SV-MRS, TE = 144 毫秒, 病灶区 NAA 峰减低, Cho 峰也轻度减低, 出现倒置的 Lac 峰; g: DWI, 2D-SI 定位图; h, i: 2D-SI 图: 梗死区和周围正常组织的波谱对比图, 可以直观地反映出病灶区较正常组织 NAA 峰减低, Cho 峰也轻度减低, 出现倒置的 Lac 峰; j: MRA, 左侧大脑中动脉分支较右侧稍少

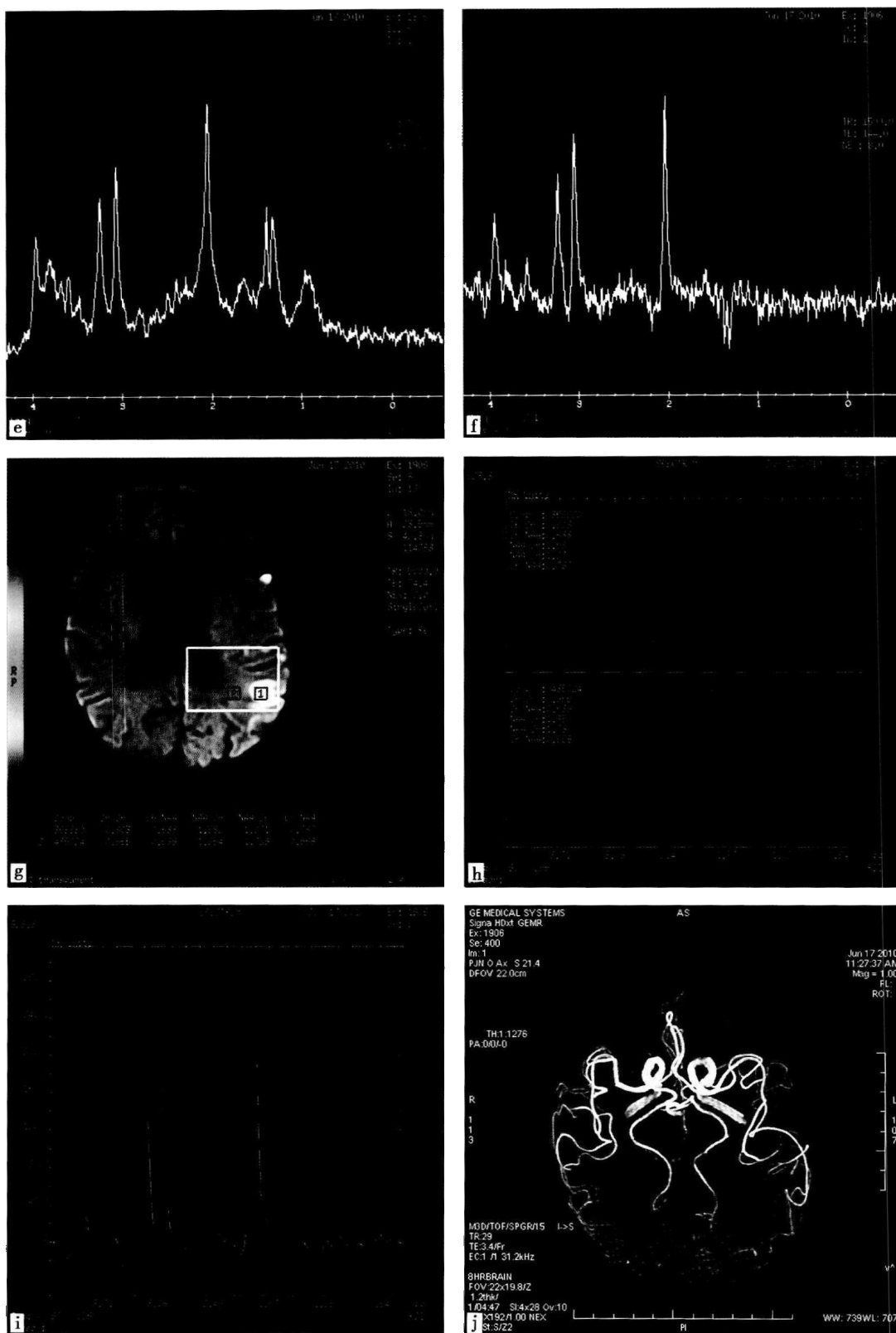


图 2-1-16 左侧颞顶叶交界处脑梗死(续)

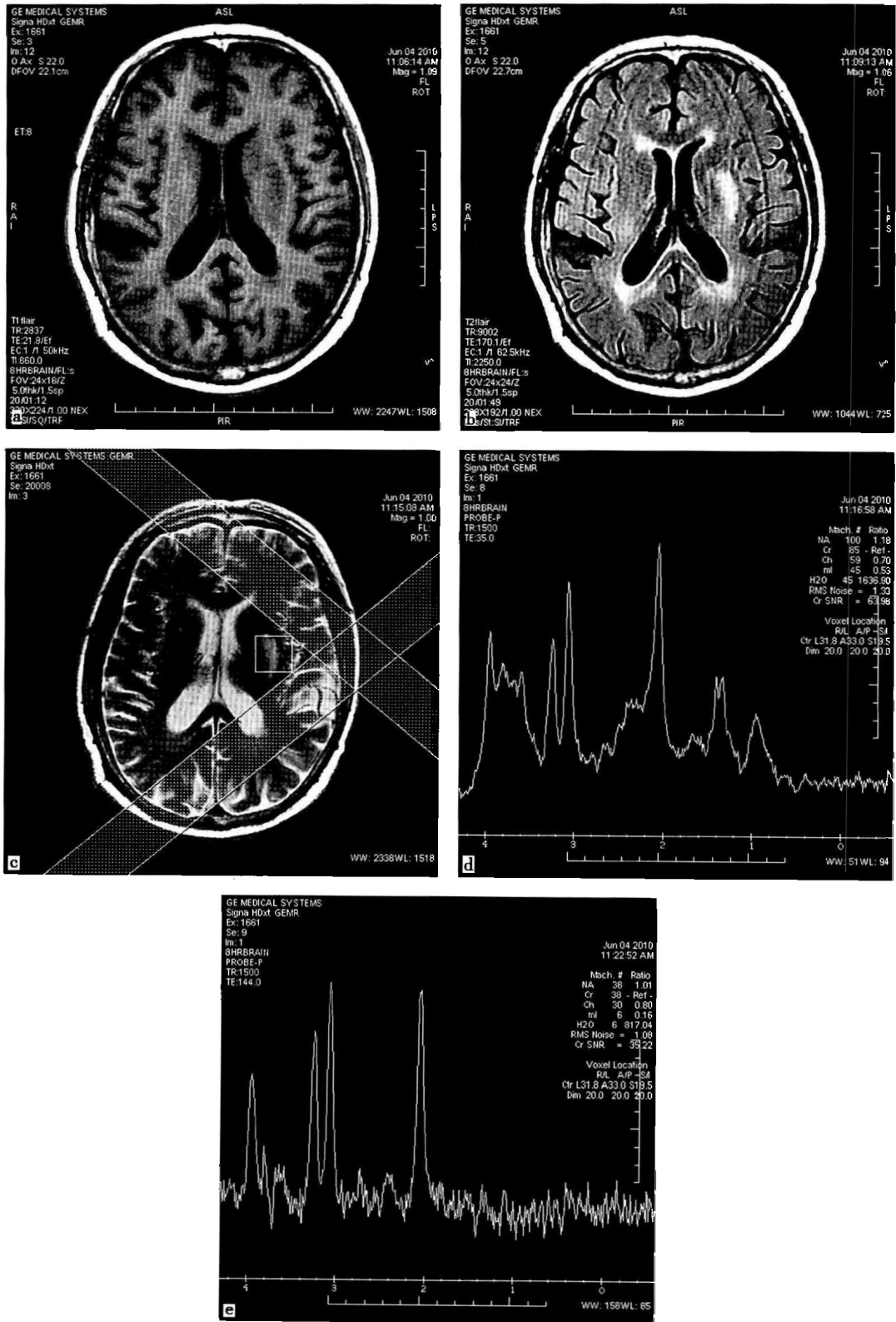


图 2-1-17 左侧豆状核梗死

a: T1WI; b: T2-Flair; a, b: 左侧豆状核片状长 T1 长 T2 信号; c: T2WI, SV-MRS 定位图; d: SV-MRS, TE=35 毫秒, 病灶区 NAA 峰减低, Cho 峰也轻度减低, 出现正立的 Lac 峰; e: SV-MRS, TE=144 毫秒, 病灶区 NAA 峰减低, Cho 峰也轻度减低, Lac 峰不明显

超急性期血肿周围水肿源于血液凝固,血浆析出,而血浆内有毒成分如凝血酶是继发血管源性水肿和细胞毒性水肿的主要原因。病理学证实脑出血后血肿周围组织以坏死为主,存在不同程度的凋亡和变性。血肿周围 NAA/Cr 降低,可能与血肿周围细胞活性下降,能量代谢水平降低,细胞继发性损伤有关。王娟等对血肿微创清除组的  $^1\text{H}$ -MRS 研究,发现微创组血肿周围 NAA/Cr 虽亦有降低,但下降程度较对照组轻,且微创组血肿周围 NAA/Cr 值高于对照组血肿周围 NAA/Cr 值,提示微创血肿清除术治疗对保护神经元的损害有一定作用(图 2-1-18)。

通过对脑血肿周围组织的  $^1\text{H}$ -MRS 检查,反映了脑出血后血肿周围脑组织的损伤,从功能影像方面阐明了继发性脑损伤的机制,还显示微创血肿清除术对神经元的损害有一定保护作用。随着功能影像的发展,有望应用于脑出血治疗方法的有效性、安全性及预后评估。

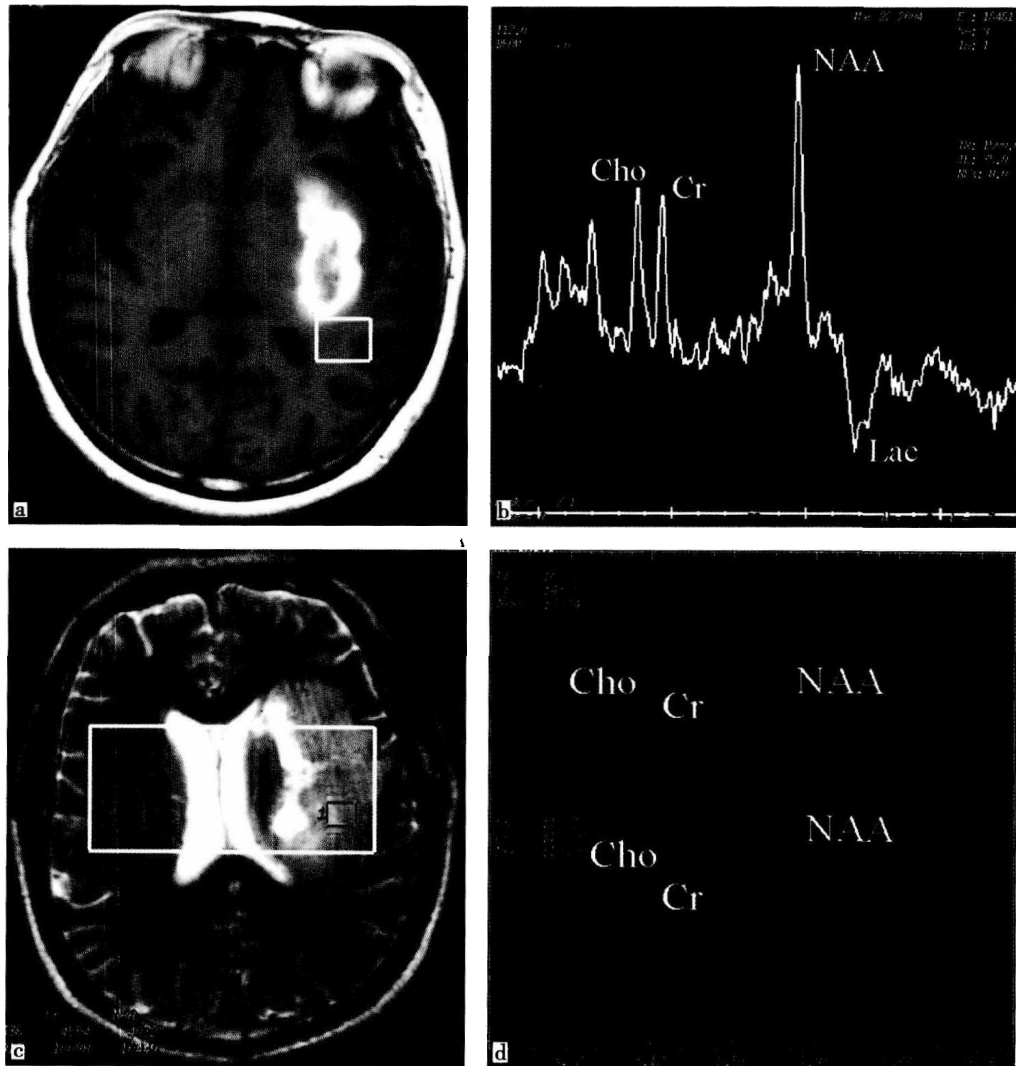


图 2-1-18 脑出血

a, b: 左侧基底节出血,单体素 MRS 示,血肿周围可见明显的乳酸峰; c, d: 左侧基底节血肿微创清除后,多体素 MRS 示血肿周围水肿区与对侧对应区域比较, NAA 下降, NAA/Cr 降低,未见明显的乳酸峰



### (六) 脱髓鞘病变

1. 多发性硬化 以前认为轴突脱髓鞘致传导通路阻断是多发性硬化(multiple sclerosis, MS)引起神经损害的主要原因,现通过  $^1\text{H-MRS}$  研究认为轴突功能损害是主要原因。MS 急性期, NAA 显著下降,并在一段时间内可部分恢复, NAA 的下降和恢复与临床上神经功能的损害密切相关,其他改变有 Cho 显著升高, Lac 中等升高, Cr 暂时显著性降低(图 2-1-19)。且  $^1\text{H-MRS}$  能预示疾病发展的病理生理改变:若为活动期, Cho 升高是髓鞘脱失的标志, Lac 升高是急性炎性反应的标志, NAA 的降低表示轴索功能的损伤(图 2-1-20)。慢性 MS 病变,不仅硬化斑区 NAA 水平降低,其邻近白质内 NAA 亦降低,且随着离病变中央距离的不同 NAA 降低也不同,这代表着慢性 MS 病变的延伸范围,说明轴突功能损坏是疾病进展的机制,  $^1\text{H-MRS}$  还能对该病的治疗起指导和监测作用。

2. 其他原因引起的获得性的脱髓鞘病变 其他获得性的脱髓鞘病变,如一氧化碳中毒、中心性脑桥髓鞘溶解症等,病因不明确,可能与自身免疫或病毒感染等有关。出现脑白

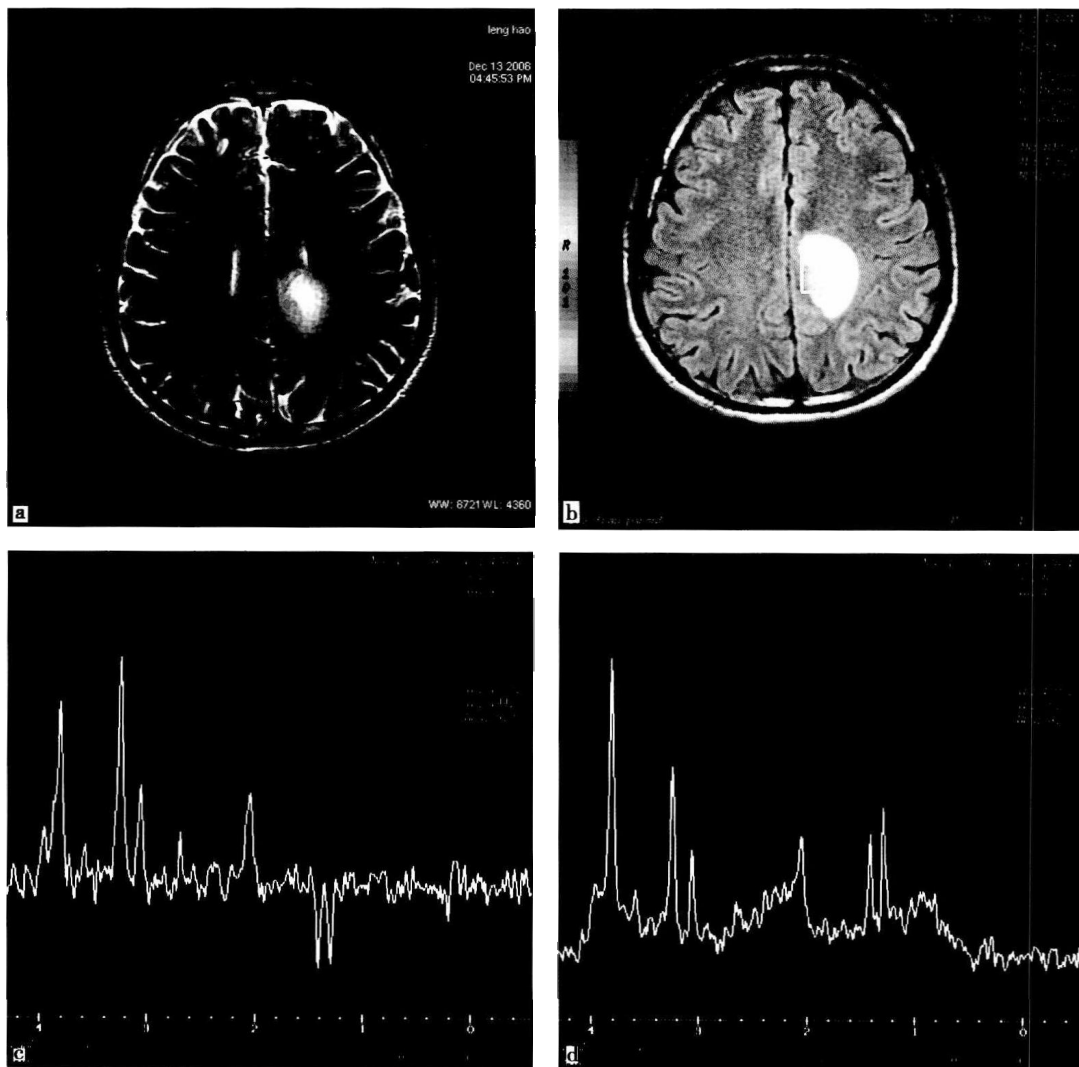


图 2-1-19 MS 活动期

斑块内 MRS 显示 NAA 峰降低, Cho 升高, Lac 峰出现,在短 TE(=35 毫秒)时为正立的双峰,长 TE(=144 毫秒)时为倒立的双峰

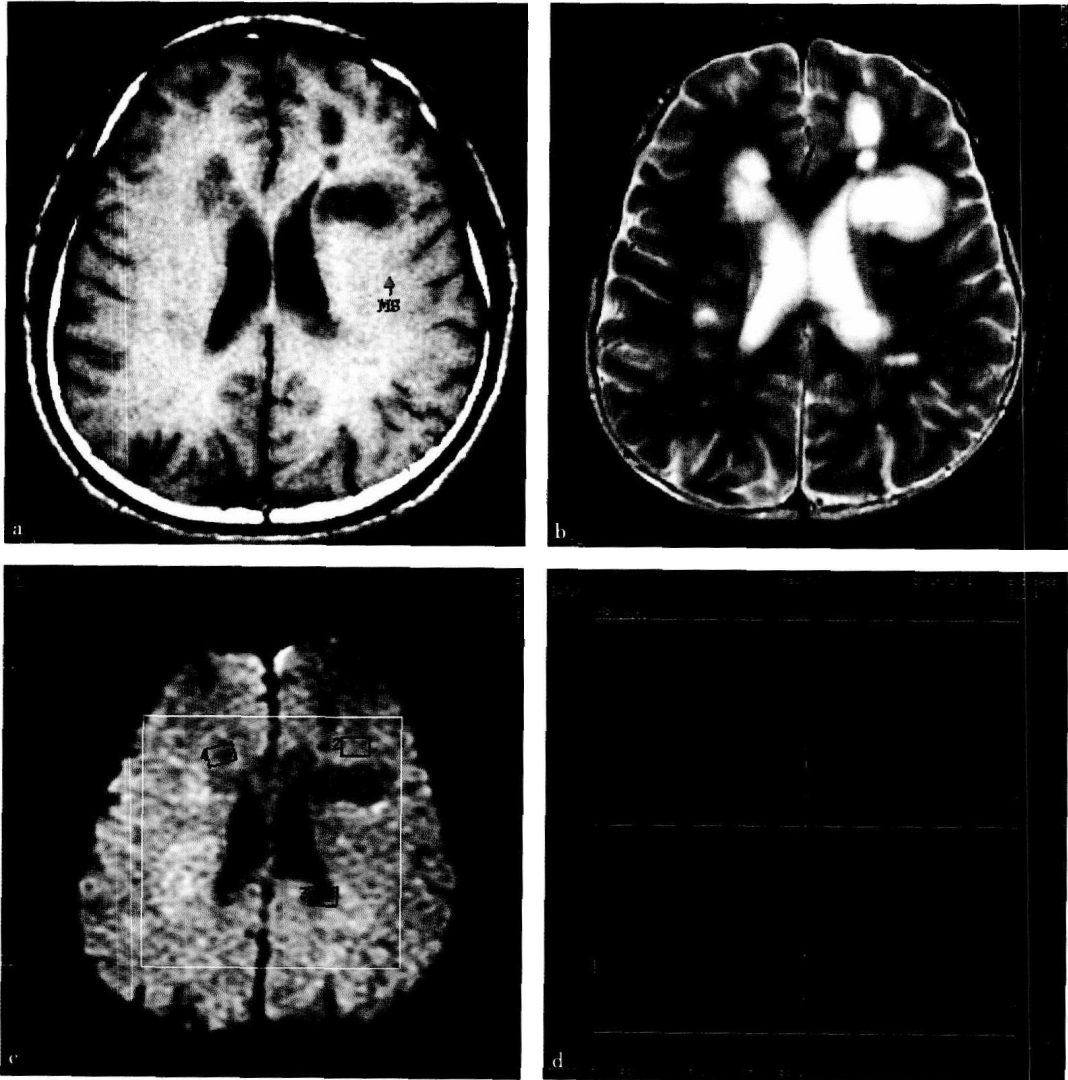


图 2-1-20 MS 患者

a: T1WI; b: T2WI, 双侧半卵圆中心可见多发长 T1 长 T2 信号灶, 周围有晕征, 病灶垂直于侧脑室; c: DWI 图, 2D-SI 定位图; d: 2D-SI 图, 得到多个部位的 MRS 信息, 显示 NAA 峰降低, Cho 升高, Lac 峰出现

质内脱髓鞘斑块, 病变斑块的 MRS 表现与多发性硬化的表现相似(图 2-1-21)。

### (七) 神经变性疾病

1. 阿尔茨海默病 阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 是一种常见的脑变性疾病, 占全部痴呆患者的 60%~70%。主要临床表现为渐进性痴呆、记忆力下降, 并出现多种精神障碍和行为异常, 影像学上仅表现为脑萎缩, 海马体积缩小, 无特异性。<sup>1</sup>H-MRS 对 AD 脑组织代谢物的定性及半定量分析, 能反映 AD 脑组织的病理变化, 对 AD 的早期诊断有重要意义, 为 AD 的研究开辟了一个新的方法和领域。

(1) AD 海马区波谱技术的探讨: AD 最早发生在颞叶内侧, 主要包括内嗅皮质、海马、海马旁回、杏仁核等, 以后逐渐向边缘系统发展, 最终累及感觉皮质。因此海马是 <sup>1</sup>H-MRS 对 AD 研究的首选兴趣区。但海马周围结构复杂(靠近鞍上池、海绵窦大血管和颅底骨质),

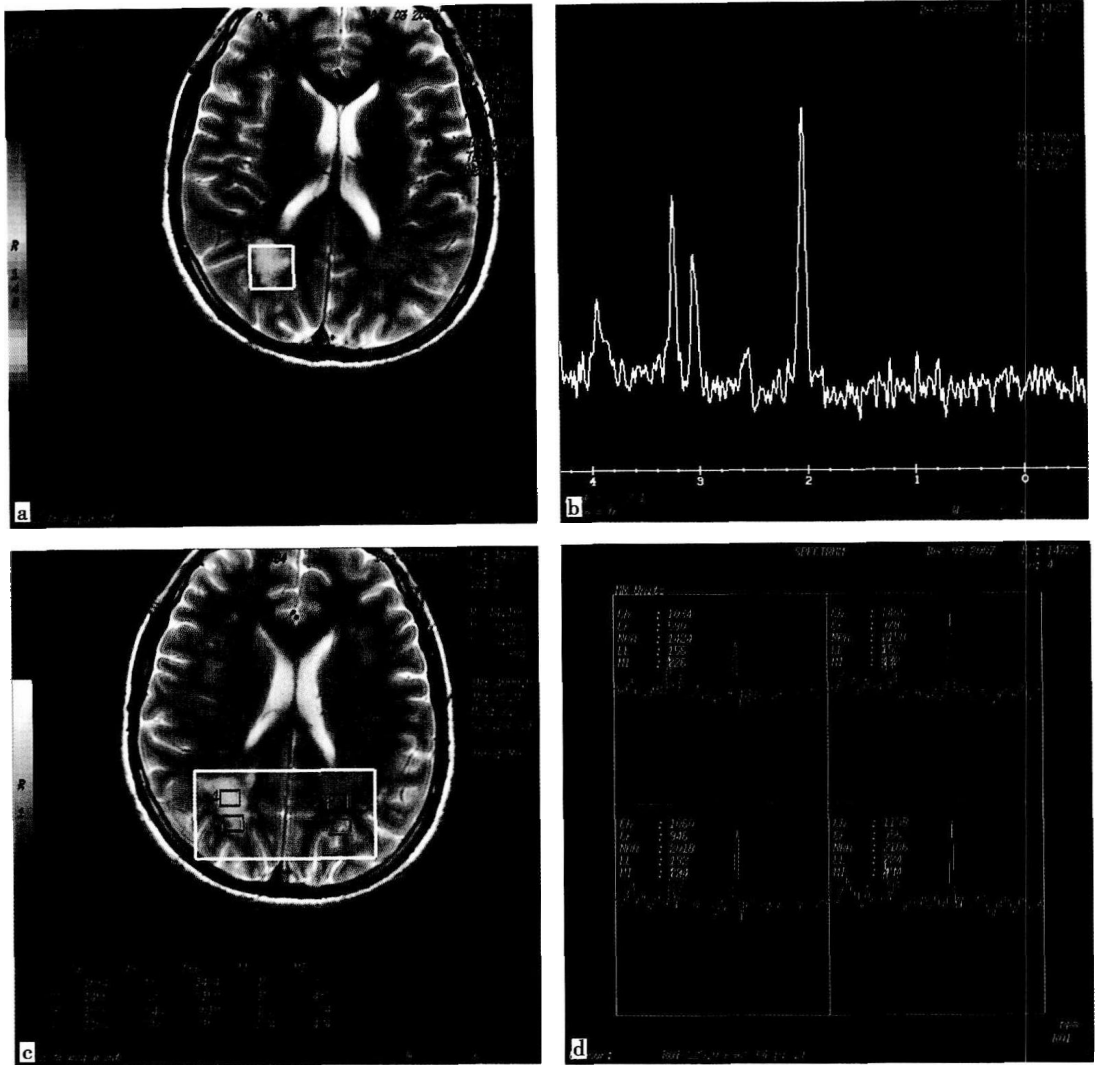


图 2-1-21 其他原因引起的获得性脱髓鞘病变，患者为油漆工人，突发双目失明

a, c: T2WI, MRS 定位图，示双侧枕叶白质内可见到小斑片状 T2 信号灶，以右侧为甚；b: SV-MRS 图，示病灶区 NAA 峰轻度降低，仍为第一高峰，Cho 峰和 Cr 峰无明显变化；d: 2D-SI 图，得到双侧枕叶白质的 MRS 图

要准确地显示短 TE 代谢物的波谱，必须作特殊技术定位。将颈部垫高，使颞叶长轴与扫描基线垂直，行 FRFSE T1WI 冠状面扫描，在此冠状面图像上能较好显示海马及其周围结构，单体素  $^1\text{H}$ -MRS 受外周物质干扰较小，但如其定位框体积过小，所采集的信号低，定位框体积过大，周围非海马结构组织被包括在内，影响测量的准确性。多次研究表明定位框体积为  $2\text{cm} \times 2\text{cm} \times 2\text{cm}$  较适宜，在包含大部分海马组织的前提下，尽量避开颅底骨质、大血管及脑脊液的干扰，四周加 6 条饱和带，这样得到的谱图较理想。

(2) AD 脑组织波谱改变与病理对照分析：文献报道 AD 在额叶及扣带回后部出现 MI/Cr 增高，近来也有文献报道，AD 最突出的波谱改变为额叶皮质和海马区的 NAA 明显降低，而不同区域的 NAA 减低见于不同类型的痴呆，海马区的 NAA 明显降低可与血管性痴呆进行鉴别(图 2-1-22)。占传家等研究结果显示，病例组双侧海马 MI/Cr、NAA/Cr、MI/NAA 与

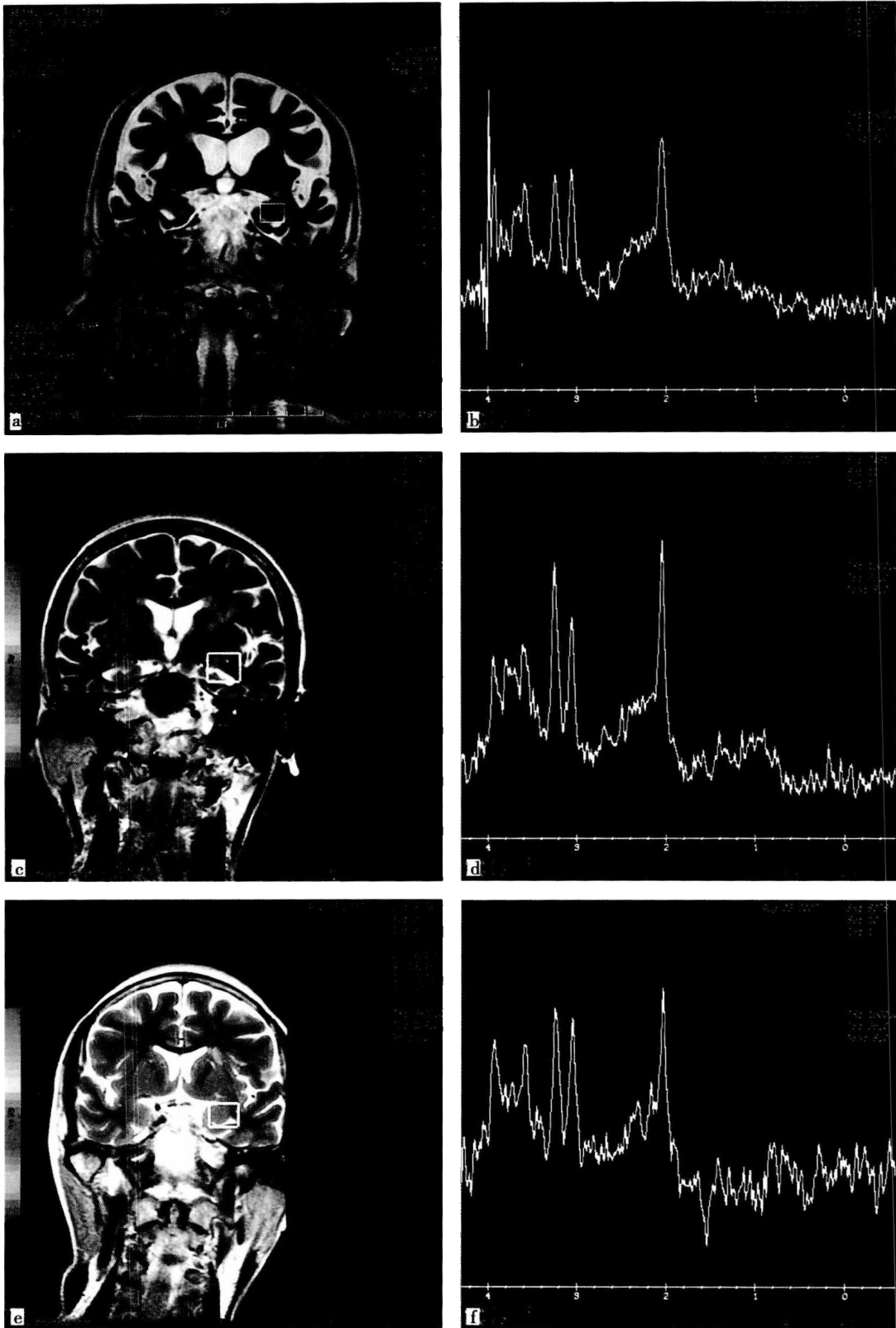


图 2-1-22 AD 患者及正常对照组海马 MRS 定位图及 MRS 图

a~h: 分别为四个 AD 患者的海马 MRS 定位图及 MRS 图; i, j: 为正常对照组的海马 MRS 定位图及 MRS 图。均为 SV-MRS, TE=35 毫秒, 与对照组相比, AD 患者海马的 NAA 峰减低, MI 峰升高, Cho 峰无明显变化

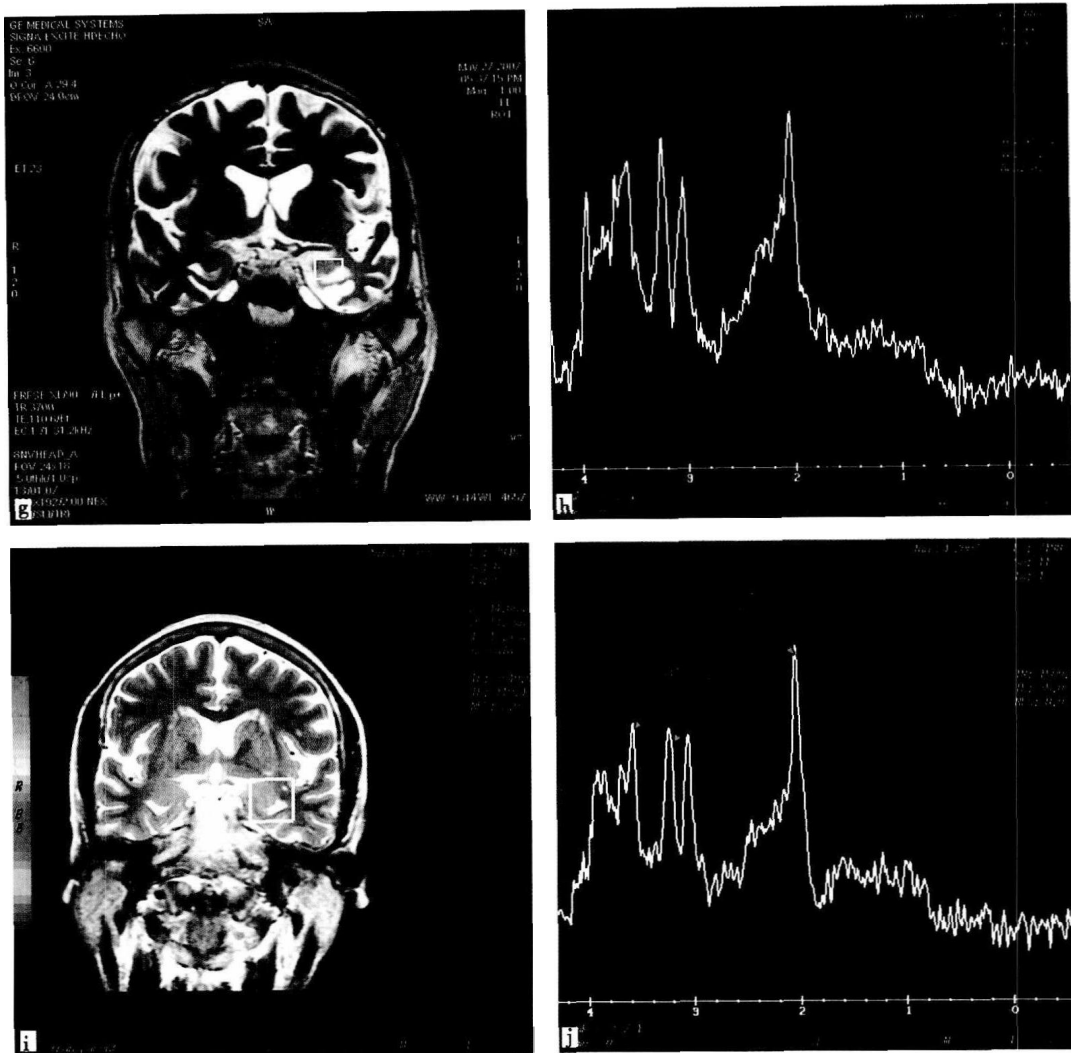


图 2-1-22 AD 患者及正常对照组海马 MRS 定位图及 MRS 图(续)

对照组(图 2-1-22)比较,均存在显著统计学差异;重度痴呆组与轻度痴呆组比较,双侧海马的 NAA/Cr、MI/Cr、MI/NAA 均增高,两者的差异有显著统计学意义;双侧海马的 Cho/Cr 较对照组均稍高,但无明显统计学差异。NAA 的降低和 MI 的升高是 AD 患者波谱的特征性改变,NAA 降低反映双侧海马区神经元活性降低,神经元萎缩、变性、丢失;MI 的升高反映了神经胶质细胞的增生活跃。另外,NAA 的降低和 MI 的升高与痴呆程度呈正相关,说明痴呆随双侧海马区神经元活性降低,神经元萎缩、变性、丢失和神经胶质细胞增生的程度而加重。

AD 病理研究表明,AD 的老年斑是以  $\beta$  淀粉样多肽( $A\beta$ )为主要成分,内含变性的轴突、神经纤维以及胶质细胞突起的病理性斑块。 $A\beta$  具有强的聚集能力,其相互聚集成纤维,引起神经细胞毒性作用,使细胞变性,促发炎症反应、轴突损伤、突触丢失和细胞凋亡,神经胶质增生。AD 特征性波谱即 NAA 降低和 MI 升高,反映了双侧海马区神经元活性降低,神经元萎缩、变性、丢失和神经胶质细胞的增生,与 AD 的神经元细胞变性,促发炎症反应、轴突损伤、突触丢失和细胞凋亡,神经胶质增生的病理变化基本一致。

(3) 海马短 TE 单体素波谱对 AD 的研究价值: 由正常组到轻度痴呆, 最后到重度痴呆, 双侧海马区短 TE (35 毫秒) 单体素波谱表现为 MI 的逐渐升高和 NAA 的逐渐降低, NAA 降低和 MI 升高代表神经元活性的降低和神经胶质的增生, 说明神经元活性的降低和神经胶质的增生与痴呆程度呈正相关, 是痴呆的直接因素, MI/NAA 变化反映了痴呆的程度。而 A $\beta$  的聚集引起神经细胞毒性反应, 使细胞变性, 促发炎症反应、轴突损伤、突触丢失和细胞凋亡, 又是 MI/NAA 升高的直接因素, 形成一个连锁反应。MI/NAA 变化反映了痴呆的程度, 因而 MI/NAA 升高是诊断 AD 的最直接的依据, 并可依据 MI/NAA 升高的程度对 AD 进行分级。在 AD 早期, 双侧海马 MI/NAA 在对照组与轻度痴呆组间差异具有显著性, 比文献报道的额叶及扣带回后部出现 MI/Cr 增高的敏感性更高, 这对早期痴呆的诊断有较大的帮助, 同时可监测 AD 药物治疗效果以及 AD 的病理进程, 对 AD 的诊断、治疗具有重要价值。

## 2. 帕金森病的脑 $^1\text{H-MRS}$ 研究

(1) 帕金森病质子波谱兴趣区的选择: 帕金森病的主要病理改变是脑干黑质致密带中多巴胺神经元破坏。如果能将磁共振波谱分析兴趣区局限在黑质最为理想, 但黑质体积小, 在横断面上黑质呈较扁弧条状, 受部分容积效应和周围脑脊液及血管的影响, 所以, 目前的  $^1\text{H-MRS}$  技术很难直接准确测定黑质本身的代谢物变化。陈薇等通过对 20 例早期帕金森病患者行黑质区  $^1\text{H-MRS}$  研究, 得出结果是黑质区域 NAA、NAA/Cr、NAA/Cho 均显著减少, 他们认为黑质区域的波谱分析可以客观地反映早期帕金森病患者的病理生理改变, 但是该文献并没有分析黑质区域波谱检查技术的局限性。李鹏等报道过利用改良的质子波谱技术对帕金森病黑质代谢的研究, 但是应用也不多。帕金森病在纹状体的病理改变类似于黑质, 也存在多巴胺能神经元的破坏和丢失, 且基底节区域的解剖部位保证了进行波谱分析时局部磁场的均匀性。更多的文献也倾向于对帕金森病患者基底节区域的代谢变化进行波谱分析, 即把波谱分析的兴趣区定在更容易获得高质量图像的双侧基底节区。

(2) 帕金森病患者壳核区域质子波谱改变及意义: 郑旭宁等通过对 25 例早期帕金森病患者壳核波谱研究发现, 帕金森病患者双侧壳核 NAA/(Cr+Cho) 明显减低, 且以症状对侧壳核下降明显。邢永红等通过对 46 例帕金森病患者壳核 NAA/Cr、NAA/Cho 和 Cho/Cr 等比值的测定, 发现早、中、晚期帕金森病患者壳核的 NAA/Cr 均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。说明帕金森病患者豆状核区存在神经元功能破坏和神经元缺失。NAA/Cr 比值的下降有助于了解该区域神经元破坏的情况及对帕金森病的诊断。研究中通过对豆状核 Cho/Cr 比值的测定, 发现帕金森病组与对照组无明显统计差异 ( $P > 0.05$ ), 说明质子波谱并不能敏感反映出有小胶质细胞的增生等病理改变, 与大多数的文献报道结果一致, 但 Clark 等也认为豆状核的 Cho 峰会增高。

(3) 多体素质子波谱检查用于帕金森病研究的优越性: 波谱检查分单体素和多体素, 多体素波谱是质子波谱技术的一大进展, 一次采集可以同时获得多个部位的谱线信息, 信息量丰富, 且可以节约检查时间。多体素质子波谱技术体素块容积小, 可以避免周围脑组织的部分容积效应的影响, 从而提高检测结果的准确性。一次采集可以获得多个部位的信息, 也有利于个体左、右侧病变的自身对照以及弥漫性病变的检出和评估。但由于体素容积较小, 在较大核团内可能容纳几个体素, 所测不同体素内的代谢物含量可能不同, 故比较兴趣区的代谢物水平时, 应该选择对称或对应部位的体素进行测量。舒红格等通过研究发现帕金森病患者症状对侧或严重症状对侧的壳核和丘脑区域 NAA/Cr 比值下降较明显, 同一患

者左、右两侧的壳核和丘脑区域的谱线可以表现为不一致,也从一定程度上反映了双侧神经元功能破坏和神经元丢失数目不一致,帕金森病患者双侧肢体症状不对称可能与此有关。同时也说明锥体外系对人类肢体运动的调控在基底节层面是交叉进行的,即左侧壳核等参与右侧肢体运动的调控,反之亦然。2D 多体素质子波谱可以同时得到多个部位的谱线信息,同一帕金森病患者双侧壳核和丘脑所示结果可以不一致,以较严重症状的对侧壳核和丘脑 NAA/Cr 比值减低为甚(图 2-1-23)。

总之, $^1\text{H-MRS}$  能早期提供疾病的生化代谢信息,为疾病早期诊断提供有力依据,并能进行疗效监测,开辟了从生化代谢角度研究疾病的新纪元。

#### (八) 抑郁症的 $^1\text{H-MRS}$ 研究

抑郁症患者 MRI 显示脑沟脑池增宽, $^1\text{H-MRS}$  示双侧海马 NAA/Cr 明显减低,双侧背外侧前额叶皮质 NAA/Cr 明显减低,而背外侧前额叶皮质的 Cho/Cr 明显升高,而抑郁症患者与对照组的双侧扣带回区域的上述三种代谢物的比值无显著性差异。

来自抑郁症自杀患者的尸检报告发现患者的海马区及背外侧前额叶皮质区神经元丢失、密度减低及神经元体积变小。 $^1\text{H-MRS}$  能够揭示抑郁症时海马及背外侧额叶皮质中存在神经元的丢失和细胞膜磷脂代谢的异常。海马及背外侧额叶皮质区域存在 NAA 水平减低,也印证了多个神经递质系统参与了抑郁症发病机制的假设。有文献报道抑郁症患者海马及背外侧额叶区域存在 5-HT 受体的异常,而 5-HT 能直接减低皮质谷氨酸能神经递质的释放。

夏军等研究发现双侧背外侧前额叶区域存在 Cho 峰升高,Cho/Cr 的比值升高,以左侧更明显(图 2-1-24)。Cho 反映了细胞膜的转运。国外也有作者报道了抑郁症时脑内 Cho 含量增高,并提出 Cho/Cr 比值可用来监测抑郁状态的推断。也有作者认为 Cho/Cr 与抑郁状态的评分明显正相关,而且随着抗抑郁治疗后,Cho 水平逐步下降,还有报道甚至提出了 Cho 水平可作为抑郁症疗效观察指标的观点。

#### (九) 肾上腺脑白质营养不良的 $^1\text{H-MRS}$ 研究

肾上腺脑白质营养不良(adrenoleukodystrophy, ALD)是一种引起脑白质退行性改变的遗传性基因缺陷性疾病。ALD 最开始对称性累及双侧枕顶叶脑白质,从后向前进展。ALD 从病变周缘到中心,分周缘区、中间区和中心区。周缘区无炎症反应,仅显示髓鞘破坏;中间区脱髓鞘明显,炎症反应重;中心区胶质增生,坏死。楼海燕等对 6 例血浆极长链脂肪酸增高证实的 ALD 患者脑不同区域进行  $^1\text{H-MRS}$  研究,发现  $^1\text{H-MRS}$  能动态观察营养不良脑白质的时间-空间演变顺序。单体素和多体素二维频谱示病灶最早发生的枕顶叶脑白质区 NAA/Cr 和 NAA/Cho 降低,Cho/Cr 和 Lac/Cr 增高(图 2-1-25)。与向前扩展的病灶远区相比,前者下降的水平更低。陈旧性病灶,NAA 下降明显,Cho 和 Lac 均升高。进展区的病灶,Cho 和 Lac 的升高变化较前者并不显著,残存的神经元和轴索的保留使 NAA 的水平部分下降。楼海燕认为 ALD 的髓鞘代谢在病变的初期和后期变化不大,主要是白质内轴突的数量和功能改变影响了局部区域的脑功能变化。随着神经元和轴索的逐渐丢失,病变趋向陈旧改变,不同的病变扩展区域,其内 NAA 残存的数量和活性有差异。

#### (十) 海洛因中毒性脑损害的 $^1\text{H-MRS}$ 研究

海洛因滥用所致海绵状白质脑病表现为双侧小脑半球、脑干、内囊后肢、胼胝体压部和大脑后部脑白质对称性长 T1 长 T2 信号,无强化,无占位效应,顶枕叶病变较额叶显著。MRS 显示脑白质变性,有乳酸峰出现。夏黎明等对海洛因依赖患者的顶枕叶白质进行

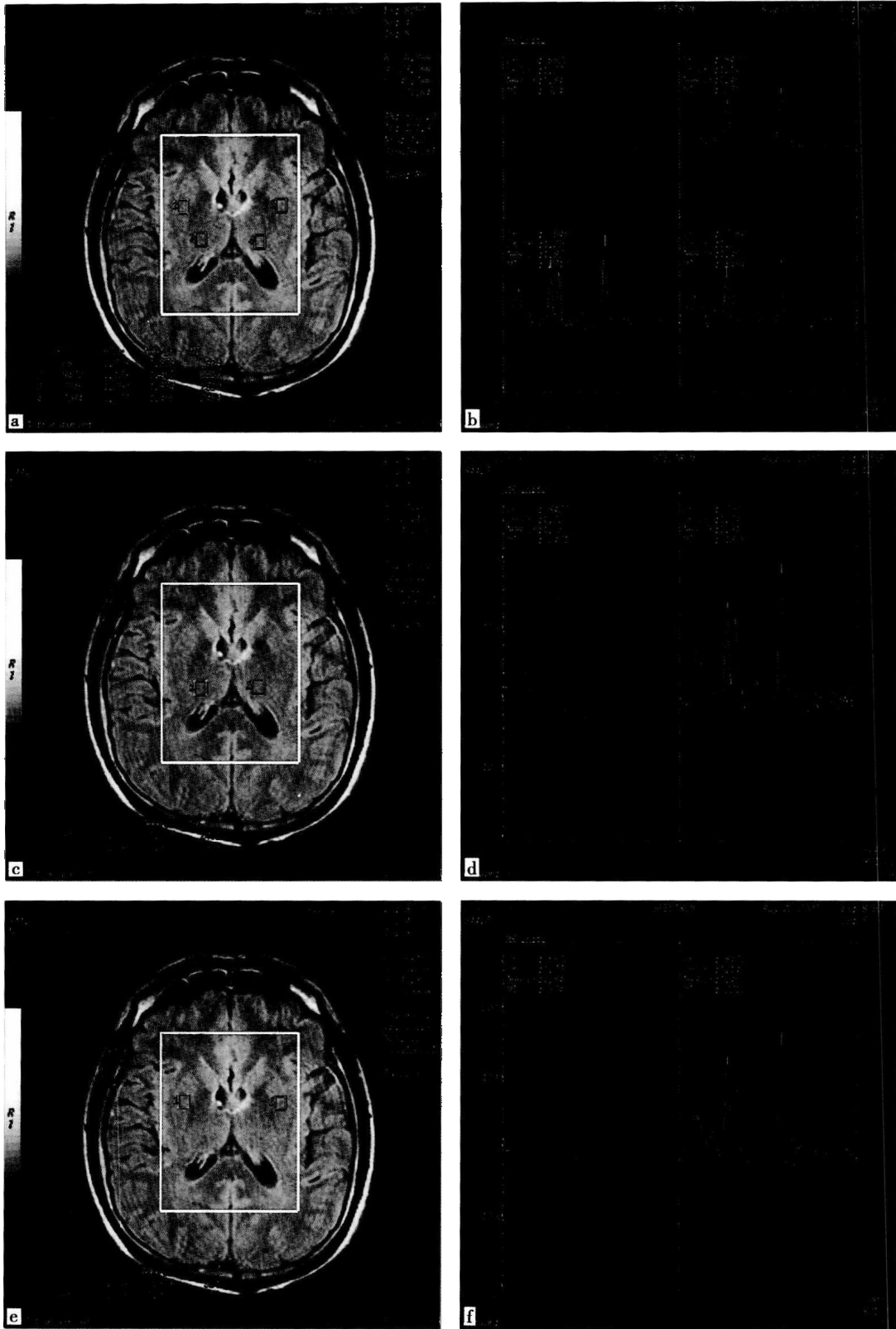


图 2-1-23 患者,男,45岁,右手静止性震颤3年,四肢肌力正常,右手腕关节肌张力增高,有PD家族史。2D-SI可同时获得多个部位的代谢信息。且症状对侧壳核和丘脑的NAA/Cr较同侧(右)明显减低



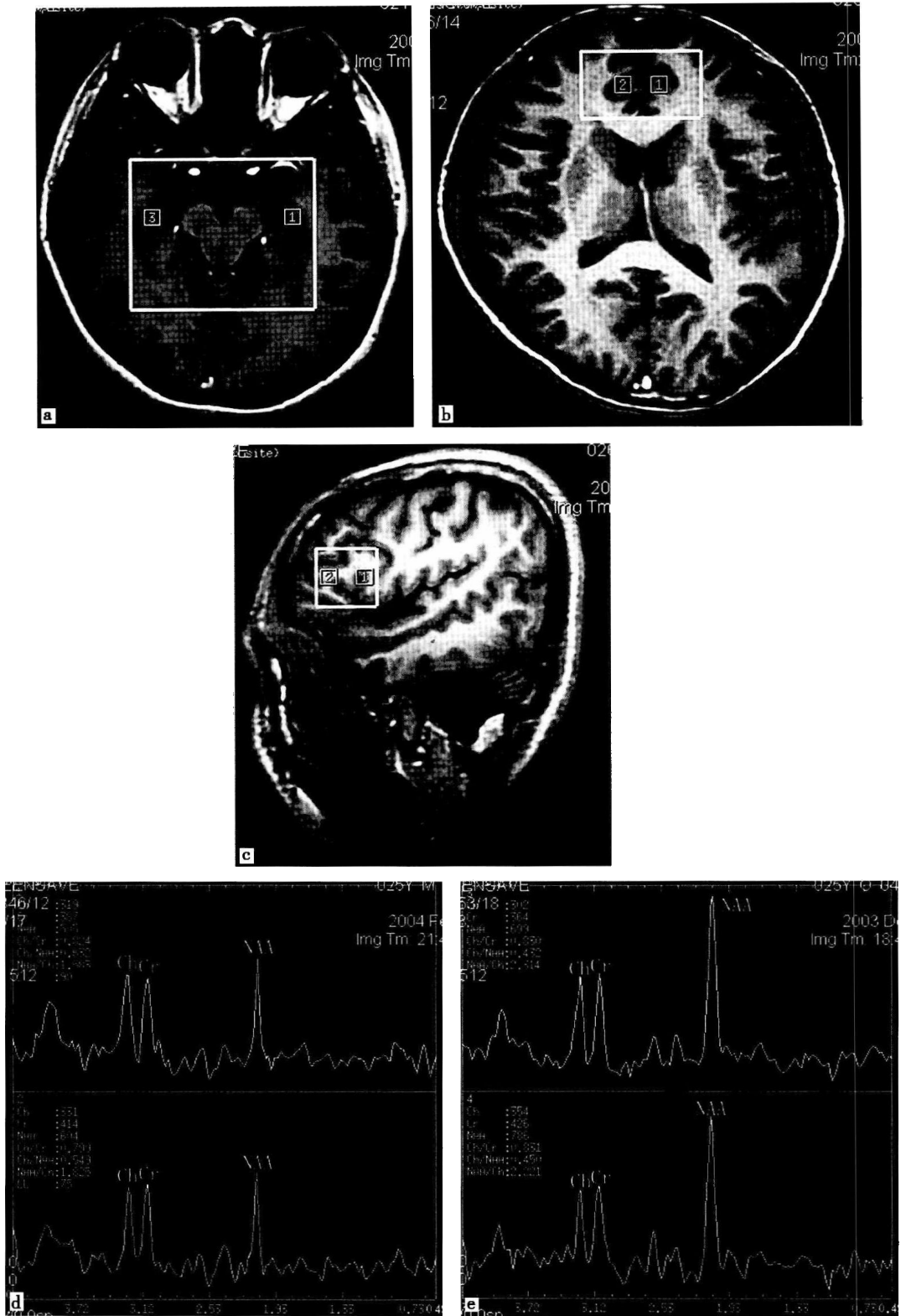


图 2-1-24 抑郁症患者

a: 双侧海马多体素的定位图; b: 双侧 ACC 多体素的定位图; c: 一侧背外侧前额叶皮层 (DLPFC) 多体素的定位图; d: 抑郁患者双侧海马二维 MRS 图, 示双侧 NAA 峰下降, NAA/Cr 减低; e: 正常对照组双侧海马二维 MRS 图; f: 抑郁患者一侧 DLPFC 区域的二维 MRS 图, 示双侧 NAA 峰下降, NAA/Cr 减低, 双侧 Cho 峰升高, Cho/Cr 明显增加; g: 正常对照组双侧 DLPFC 区域二维 MRS 图

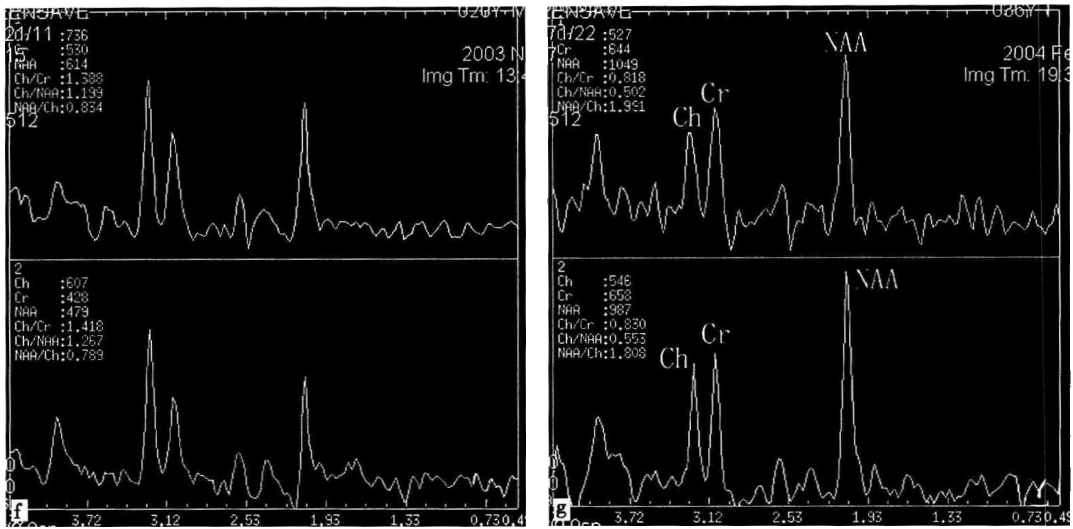


图 2-1-24 抑郁症患者(续)

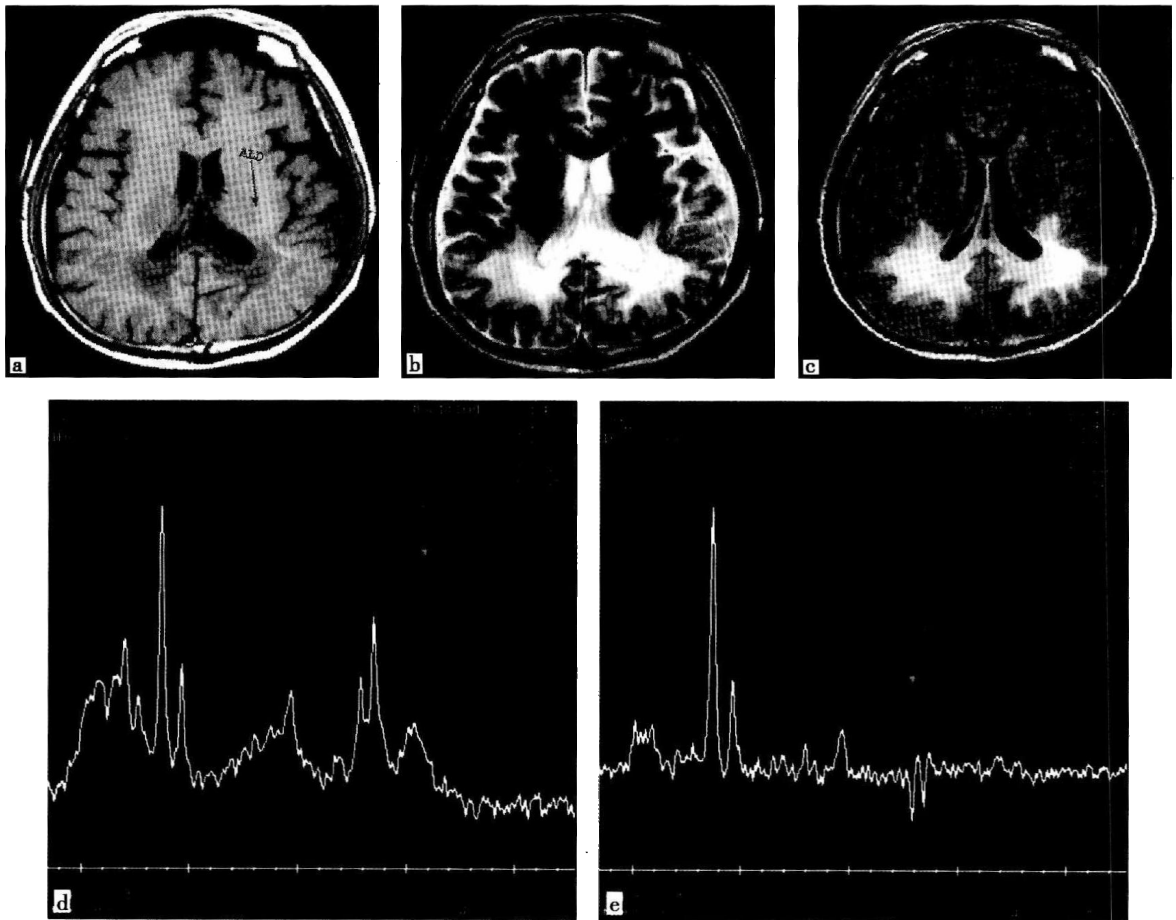


图 2-1-25 ALD 患者

a: T1WI; b: T2WI; c: T2-Flair; a~c 示双侧枕顶叶白质对称性长 T1 长 T2 信号; d: 短 TE(=35 毫秒)SV-MRS 图, NAA 峰明显降低, Cho 峰升高, 出现 M 形正立的 Lac 峰; e: 长 TE(=144 毫秒)SV-MRS 图, NAA 峰明显降低, Cho 峰升高, 出现倒置的 Lac 峰

$^1\text{H-MRS}$  研究分析,发现长期滥用海洛因患者双侧顶枕叶白质的 NAA 水平降低,出现乳酸峰(图 2-1-26),NAA 反映的是神经元的密度及功能,故 NAA 水平减低表明神经细胞的损害及丧失,乳酸峰出现提示有无氧代谢。海洛因滥用者的脑部病理损害的资料主要来自海洛因过量而死亡的患者,其病理改变以缺血缺氧性病变为主。而缺氧作为一种病理生理因素,在引起神经元功能损伤和丧失中起着重要作用。夏军等研究还发现海洛因滥用者双侧额叶白质中 NAA 水平与健康对照组无显著性差异,但额叶皮质 NAA 减低。即相对于额叶白质,额叶皮质更具有易损性。

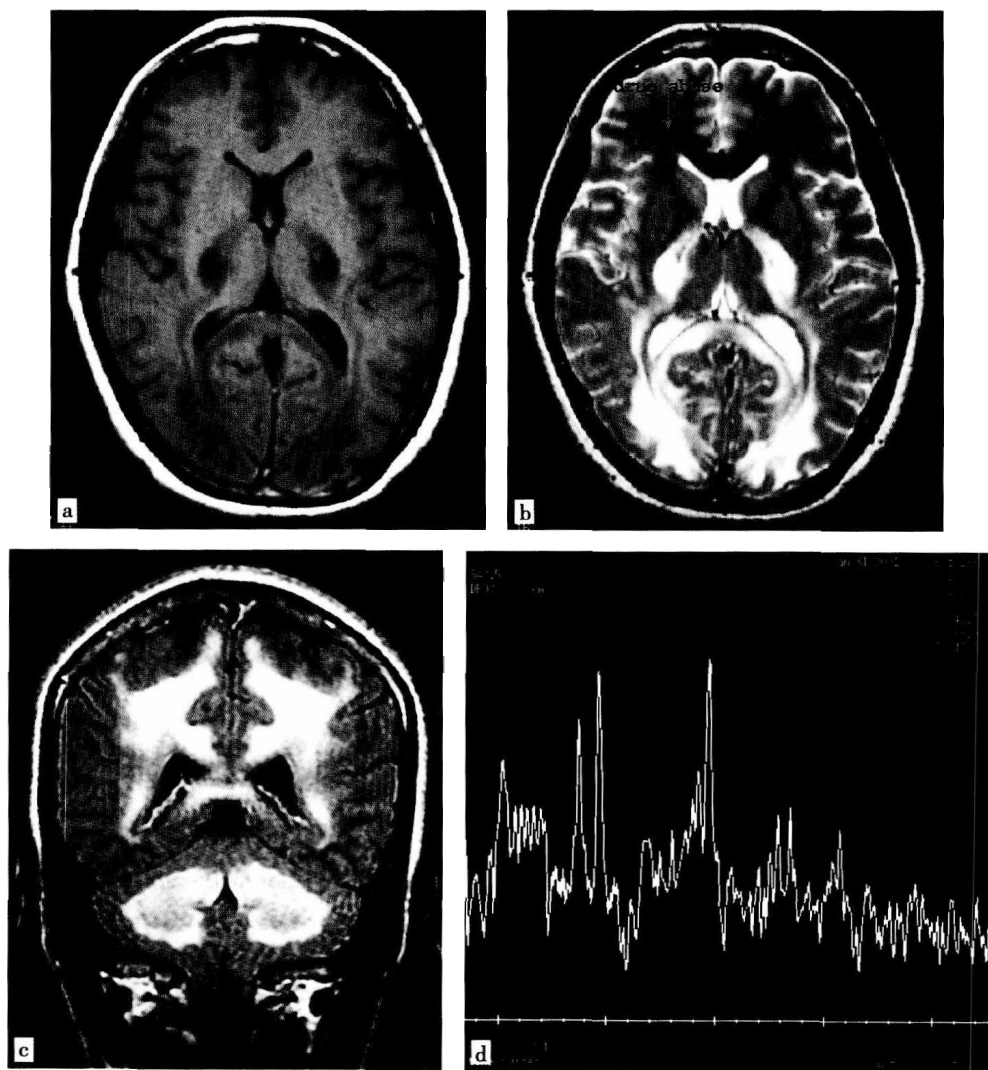


图 2-1-26 海洛因中毒脑病

a~c: 双侧小脑半球、内囊后肢、胼胝体压部和大脑后部脑白质对称性长 T1 长 T2 信号,无占位效应,脑室增大;d: SV-MRS 示局部脑细胞活性减低,神经元有缺失,但不是很严重,乳酸峰出现提示有无氧代谢

(舒红格 朱文珍)

## 参 考 文 献

1. Curtis MA, Penney EB, Pearson AG, et al. Increased cell proliferation and neurogenesis in the adult human Huntington's disease brain. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100: 9023-9027.

2. Bendszus M, Metz MW, Klein R, et al. MR spectroscopy in gliomatosis cerebri. *AJNR*, 2000, 21 (2): 375-380.
3. 陈军, 夏黎明, 邹明丽, 等. 星形细胞瘤 MR 波谱与细胞增殖活性的相关性研究. *中华放射学杂志*, 2007, 4 (4): 348-351.
4. Shimizu H, Kumabe T, Shirane R, et al. Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labeling index in gliomas. *Am J Neuroradiol*, 2000, 21: 659-665.
5. Vates GE, Chang S, Lamborn KR, et al. Gliomatosis cerebri: a review of 22 cases. *Neurosurgery*, 2003, 53 (2): 261-271.
6. Peretti-Viton P, Brunel H, Chinot O, et al. Histological and MR correlations in Gliomatosis cerebri. *J Neurooncol*, 2002, 59 (3): 249-259.
7. 潘初, 朱文珍, 黄博, 等. 脑胶质瘤病的 MRI 及 MRS 研究. *放射学实践*, 2004, 9 (19): 631-634.
8. 张艳华. 原发性中枢神经系统淋巴瘤. *中国实用神经疾病杂志*, 2006, 9 (6): 87-88.
9. 于同刚, 戴嘉中, 冯晓源. 原发性中枢神经系统淋巴瘤的 MRI 及 <sup>1</sup>H-MRS 特点. *临床放射学杂志*, 2005, 24 (8): 668-672.
10. 史瑞华, 翟仁友, 钱晓军, 等. 磁共振波谱成像在良恶性脑膜瘤鉴别诊断中的价值. *中国医学影像技术*, 2006, 5 (22): 674-676.
11. 史瑞华, 翟仁友, 钱晓军, 等. 脑膜瘤磁共振波谱 Cho/Cr 比值与 Ki-67 核抗原表达的相关性研究. *中国临床医学影像杂志*, 2008, 12 (19): 855-857.
12. Terzi A, Saglam E A, Barak A, et al. The significance of immunohistochemical expression of Ki-67, p53, p21, and p16 in meningiomas tissue arrays III. *Pathol Res Pract*, 2008, 204 (5): 305-314
13. Glunde K, Jacobs MA, Bhujwala ZM. Choline metabolism in cancer: implications for diagnosis and therapy. *Expert Rev Mol Diagn*, 2006, 6 (6): 821-829.
14. Fayed N, Davila J, Medrano J, et al. Malignancy assessment of brain tumors with magnetic resonance spectroscopy and dynamic susceptibility contrast MRI. *Eur J Radiol*, 2008, 67 (3): 427-433.
15. Mclean MA, Woermann FG, Simister RJ, et al. In vivo short echo time <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopic imaging (MRSI) of the temporal lobes. *Neuroimage*, 2001, 14 (2): 501-506.
16. Maton B, Londono A, Sawrie S, et al. Reproducibility of proton magnetic resonance spectroscopy imaging measurements of normal human hippocampus at 1.5 T: clinical implications. *J Neuroimaging*, 2001, 11 (2): 194-198.
17. 王娟, 周义成, 胡章勇, 等. 颞叶癫痫的质子磁共振波谱与 PET/CT 及术后病理对照研究. *中国临床医学影像杂志*, 2006, 12 (17): 661-664.
18. 朱文珍, 漆剑频, 王承缘, 等. 新生儿缺氧缺血性脑病的 MR 波谱研究. *中华放射学杂志*, 2006, 10 (40): 1042-1045.
19. 朱文珍, 漆剑频, 王承缘, 等. 新生儿缺氧缺血性脑病兴奋性氨基酸的 MRS 改变与预后的相关性研究. *放射学实践*, 2007, 8 (22): 853-855.
20. Khong PL, Tse C, Wonh YI, et al. Diffusion-weighted imaging and proton magnetic resonance spectroscopy in perinatal hypoxic ischemic encephalopathy: association with neuromotor outcome at 18 months of age. *J Child Neuro*, 2004, 19: 872-881.
21. Kadri M, Shu S, Holshouser B, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy improves outcome prediction in perinatal CNS insults. *J Perinatol*, 2003, 23: 181-185.

22. Seeger U, Klose U, Mader I, et al. Parameterized evaluation of macromolecules and lipids in proton MR spectroscopy of brain diseases. *Magn Reson Med*, 2003, 49: 19-28.
23. 朱文珍, 漆剑频, 王承缘. 磁共振功能成像新视角. *神经损伤与功能重建*, 2007, 2(1): 36-39.
24. Barker PB, Gillard JH, Vanzil PC, et al. Acute Stroke: Evaluation with serial proton MR Spectroscopic Imaging. *Radiology*, 2004, 192(3): 723-732.
25. Rohl L, Ostergaard L, Simonsen CZ, et al. Viability Thresholds of Ischemic Penumbra of Hyperacute Stroke Defined by Perfusion weighted MRI and Apparent Diffusion Coefficient. *Stroke*, 2001, 32(5): 1140-1148.
26. 王娟, 周义成, 钟高贤, 等. MRS 对微创血肿清除术后的评估研究. *卒中神经疾病*, 2006, 12(13): 339-344.
27. Casanova Estruch B, Corer Ferret F, Landete I, et al. Axonal involvement in multiple sclerosis: current concepts. *Rev Neurol*, 2000, 30(10): 972-976.
28. Block W, Jessen F, Traber F, et al. Regional N-acetylaspartate Reduction in the Hippocampus Detected with Fast Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging in Patients with Alzheimer Disease. *Arch Neurol*, 2002, 59(5): 828-834.
29. Rumpel H, Lim WE, Chang HM, et al. Is Myo-inositol a measure of Glial Swelling after Stroke? A Magnetic Resonance Study. *J Magn Reson Imaging*, 2003, 17(1): 11-19.
30. Kantarci K, Jack CR, XU YC, et al. Regional Metabolic Patterns in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Neurology*, 2000, 55(5): 210-217.
31. 占传家, 朱文珍, 漆剑频, 等. 阿尔茨海默病海马磁共振波谱研究. *放射学实践*, 2009, 3(24): 251-254.
32. Wirths O, Multhaup G, Bayer TA. A Modified  $\beta$ -amyloid peptide: the First Step of a Fatal Cascade. *J Neurochem*, 2004, 91(3): 513-520.
33. Mueller SG, Schuff N, Weiner MW, et al. Evaluation of Treatment Effects in Alzheimer's and other Neurodegenerative Diseases by MRI and MRS. *NMR Biomed*, 2006, 19(6): 655-668.
34. 陈薇, 谢惠君, 汪剑. 磁共振波谱分析在帕金森病早期诊断应用中的价值. *中国临床康复*, 2004, 01(8): 34-35.
35. 李鹏, 王伟, 古燕, 等. 改良质子波谱技术观察帕金森患者黑质内神经代谢的改变. *中国临床康复*, 2006, 09(10): 112-114.
36. Zheng XN, Zhu XC, Ruan LX, et al. MRS study on lentiform nucleus in idiopathic Parkinson's disease with unilateral symptoms. *Zhe jiang Univ Sci*, 2004, 5(2): 246-250.
37. 邢永红, 张本恕, 张云亭, 等. 帕金森病患者壳核质子磁共振波谱研究. *天津医药*, 2007, 35(8): 581-584.
38. Clark CE, Lowry M. Basal ganglia metabolic concentration on idiopathic Parkinson's disease and multiple system atrophy measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Eur J Neuro1*, 2000, 7: 661.
39. 舒红格, 漆剑频, 朱文珍, 等. 帕金森病的扩散张量成像研究. *中国医学影像技术*, 2010, 26(4): 643-646.
40. Lee AL, Ogle WO, Sapolsky RM. Stress and depression: possible links to neuron death in the hippocampus. *Bipolar Disord*, 2002, 4(2): 117-128.
41. 夏军, 陈军, 周义成, 等. 抑郁症患者边缘系统异常的 MRI 和 MRS 分析. *中国医学影像技术*, 2004, 20(6): 856-859.

42. 楼海燕, 漆剑频, 夏黎明, 等. 肾上腺脑白质营养不良的 MR 功能成像表现分析. 中华放射学杂志, 2005, 39(6): 637-640.
43. 夏黎明, 杨春华, 朱文珍, 等. 海洛因烟雾吸入致海绵状白质脑病的 CT、MRI 表现. 中华放射学杂志, 2002, 36(5): 407-409.
44. 夏军, 周义成, 杨波, 等. 海洛因中毒脑损害的磁共振质子波谱研究. 华中医学杂志, 2004, 28(4): 227-228.

## 第二节 扩散加权成像及其临床应用

### 一、扩散加权成像的原理及其广义临床应用

#### (一) 基本原理

扩散运动即布朗运动(Brown motion), 是指分子在温度驱使下无规则随机地相互碰撞、相互超越的过程。磁共振扩散成像技术是目前唯一能在活体进行水分子扩散运动测量与成像的方法。

1. 组织内水分子的扩散特性一般用表观扩散系数(ADC)表示。ADC 值反映了水分子在组织内的扩散能力, 值越大, 水分子的扩散能力越强, 信号下降越多。ADC 经处理后形成 ADC 图, 病变区信号强度与 DWI 相反。ADC =  $\ln(S_n - S_1) / (b_1 - b_n)$ , 单位为  $\text{mm}^2/\text{s}$ 。其中  $b$  为扩散敏感系数,  $S_1$  是扩散敏感系数为  $b_1$  时的信号强度,  $S_n$  是扩散敏感系数为  $b_n$  时的信号强度,  $\ln$  为数学符号。 $b = r^2 G^2 \delta^2 [\Delta - (\delta/3)]$ , 其中  $r$  为磁旋比,  $G$  为梯度场强,  $\delta$  为持续时间,  $\Delta$  为间隔时间, (图 2-2-1)。

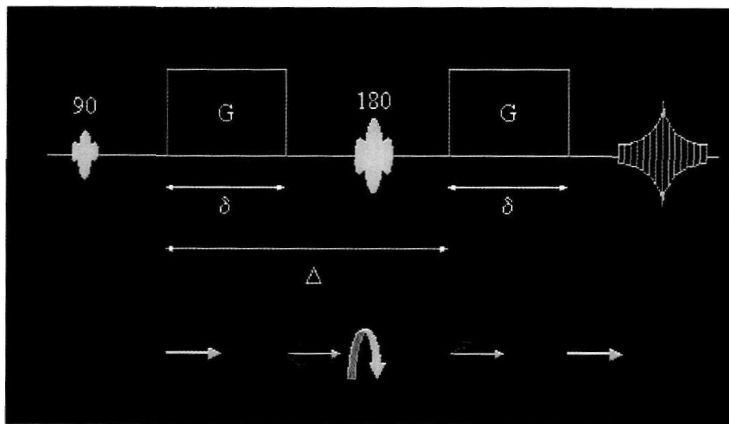


图 2-2-1 DWI 脉冲序列示意图

$G$  为梯度场强,  $\delta$  为脉冲持续时间,  $\Delta$  为间隔时间

2. DTI 是无创性评价脑白质纤维走行方向的有效方法, 并能定量分析纤维束的完整性。在均一状态下如纯水中, 水分子的扩散呈各向同性(isotropy)运动, 其向量分布轨迹呈一球形(图 2-2-2a); 但在非均一状态由于屏障及局部环境的影响, 分子向各个方向运动的几率和速度具有明显差异, 表现出各向异性(anisotropy), 向量分布轨迹是一椭球体(图 2-2-2b)。如果组织中水分子扩散的受限程度在各个方向都是相同的, 称为扩散张量的各向同性, 可用平均扩散率(mean diffusivity, MD)表示。而在一些如脑白质这样结构性非常强的组织

中,水的扩散受限程度在一些方向要较其他方向大,称之为扩散张量的各向异性,常用部分各向异性(fractional anisotropy, FA)和相对各向异性(relative anisotropy, RA)等表示。

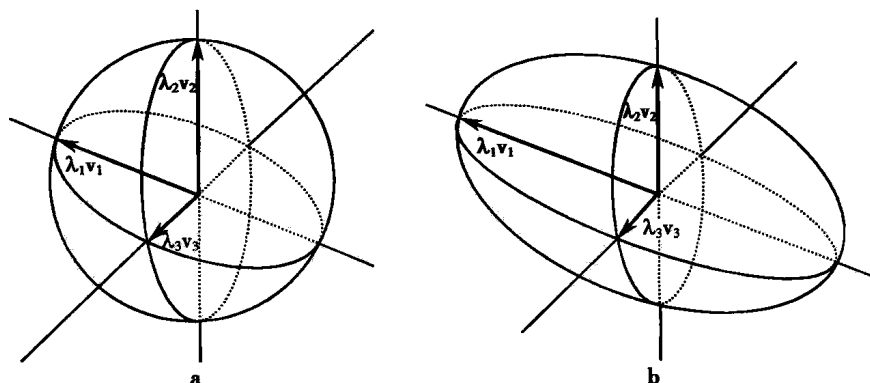


图 2-2-2 扩散张量的各向同性和各向异性示意图

a. 水分子在自由状态下的扩散是各向同性的,其向量分布轨迹呈球形; b. 在非均一状态水分子扩散是各向异性的,其向量分布轨迹呈椭球体

人脑白质主要由神经纤维构成,包括神经元轴突的髓鞘和轴突的细胞内结构,成为影响水分子扩散的主要因素,垂直于神经纤维走行方向的扩散受到含高浓度类脂而具嫌水性的髓鞘及神经束膜等的限制,而沿神经纤维走行方向的扩散则主要受轴突内线粒体、内质网、神经丝等亚细胞结构的影响,使垂直于神经纤维走行方向的扩散远远难于平行神经纤维走行方向的扩散。DTI 能反映水分子在白质内扩散的优势方向,显示脑白质纤维束的走行方向,并可观察白质纤维束的空间方向性和完整性,运用 DTI 获得的数据重建出脑白质纤维束的三维微观方向图,这种成像方法称为扩散张量白质纤维束示踪技术(diffusion tensor tractography, DTT)。DTT 是目前唯一能在活体显示白质纤维束走向的成像技术。

DTI 的输出参数有:①平均扩散系数(DCavg、MD):表示分子扩散运动能力大小的参数,为扩散运动椭球体三个本征值的平均值,即 $(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3$ 。DTI 是在 DWI 基础上发展起来的一种新的扩散成像方法,它至少在 6 个方向上对体内水分子的位移情况进行测量,比 DWI 能更准确地反映体内水分子的扩散情况。DCavg 是将各个方向的扩散张量汇总后取得其平均值,与表观扩散系数相比,DCavg 能够更加全面地反映扩散运动的快慢。②本征向量(eigenvector)( $V_1$ 、 $V_2$ 、 $V_3$ )和本征值(eigenvalue)( $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ 、 $\lambda_3$ ): $V_1$  表征成像体素内纤维束的主要走行方向, $V_2$  表征  $V_1$  角度扩散方向, $V_3$  表征与  $V_1$ 、 $V_2$  所在平面垂直的方向。水分子在这三个方向上扩散的幅度分别由  $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ 、 $\lambda_3$  表示,它们只有大小没有方向,三者之间的关系为  $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$ 。③体积比率(volume ratio, VR):表征扩散张量椭圆球体积占扩散张量球体的比例,其半径为平均扩散值 D,VR 值的范围从 1~0。④相对各向异性(RA):反映水分子扩散的各向异性成分与各向同性成分的比值,其范围从 0~1。⑤部分各向异性(FA):反映水分子各向异性成分占整个扩散张量的比例,其范围从 0~1,自由水值为 0,非常规则的纤维束值接近 1。FA 值相对于 RA 和 VR 值来说,其变异度较小而且图像信噪比更高,常用 FA 来评价病变区白质的各向异性改变。

## (二) 正常人脑白质束成像

大脑的脑白质纤维束分为 3 类:连合系、联络系和投射系。

1. 连合系 连合系是连接左右大脑半球皮质的纤维,包括胼胝体、前连合及穹隆连合。

(1) 胼胝体(图 2-2-3a、b): 是最大的联合纤维, 位于大脑纵裂底, 由连合左右半球新皮质的纤维构成。胼胝体纤维向两侧放射到半卵圆中心, 分布于新皮质各部。胼胝体的前部和后部分别进入双侧额叶和枕叶, 形成前钳和后钳。

(2) 前联合: 位于穹隆柱前方终板内, 在终板上横过中线。大部分纤维联系两侧新皮质, 分为前束和后束, 前束进入前穿质和嗅束, 连接两侧嗅球; 后束散布于颞叶前部, 连接两侧海马回和杏仁体, 有的纤维连接两侧丘脑。

(3) 穹隆连合: 位于两侧穹隆之间, 联系两侧海马。穹隆是海马主要的传出纤维, 由海马与下托的锥体细胞发出至下丘脑乳头体的弓状纤维束组成。上述细胞的轴突始自海马内侧缘并形成海马槽, 此纤维在海马内侧缘集中形成海马伞。海马伞后行至胼胝体压部下方弯曲向前形成穹隆脚, 在胼胝体下方前行至丘脑前缘, 分离为两个穹隆柱, 最后终止于乳头体。两侧穹隆经胼胝体下方前行并互相靠近, 其中一部分纤维越至对侧, 形成三角形薄片, 称为穹隆连合。

2. 联络系 联络系是联系同侧半球各部分皮质的纤维, 分为皮质内和皮质下联络纤维, 后者又分为短纤维和长纤维。短纤维包括额顶颞枕的弓状纤维束(图 2-2-3c), 长纤维包括:

(1) 上纵束(图 2-2-3d): 位于岛叶上缘的背侧, 它从额叶向后传导神经冲动至顶叶和枕叶的联络区。位于优势半球额叶及相关上纵束的损伤可能累及运动性语言中枢、书写性语言中枢, 从而导致运动性失语、失写等症状。

(2) 下纵束(图 2-2-3e): 位于颞枕叶, 紧邻侧脑室下角的外侧面, 从枕极向颞极延伸。

(3) 钩束: 额叶眶部和部分额叶中下回连接颞前叶和颞极之间的联络纤维束。颞叶病变可导致癫痫大发作或局限性抽搐。其中, 一侧海马萎缩或硬化所致癫痫具有明确影像学特征。

(4) 扣带: 位于胼胝体之上的扣带沟下方, 分为环绕胼胝体的前部, 与胼胝体干平行的水平部, 越过胼胝体压部并向海马旁回延伸的后部。旁正中矢状面显示该束轮廓与胼胝体类似, 扣带使大脑的新皮质与边缘叶系统相互连接。

(5) 上枕额束: 位于胼胝体与侧脑室的上外侧界和邻近尾状核所构成的夹角内, 是连接额叶及枕叶的长纤维。

(6) 下枕额束: 位置较钩状纤维束更为深在, 推测它使部分额叶与枕叶相连。旁正中矢状面显示该束位于外侧沟底部, 屏状核和外囊的下方。

3. 投射系 投射系是联系大脑皮质和皮质下结构的上下行纤维, 包括皮质脊髓束、皮质延髓束、额桥束、顶枕颞桥束、丘脑前辐射、丘脑上辐射、视辐射、听辐射等。

(1) 皮质脊髓束(图 2-2-4a): 最大的下行投射纤维, 是连接皮质和皮质下中枢的有髓投射纤维, 由中央前回上、中部和中央旁小叶前半部等处的皮质锥体细胞轴突集中而成, 下行经内囊后肢的前部、大脑脚底中 3/5 的外侧部和脑桥基底部至延髓锥体。锥体下缘形成发辫样交叉, 称锥体交叉。皮质脊髓束在下行过程中与其他纤维束密切相连, 并参与多条神经传导环路, 如皮质 - 脑桥 - 小脑 - 背侧丘脑 - 皮质环路等。中脑前回、基底核、脑桥和延髓的病变均可对皮质脊髓束造成损伤。

(2) 内侧丘系(图 2-2-4b): 位于脑干正中缝两侧, 锥体束背侧, 经延髓、脑桥、中脑达到丘脑, 在内囊后肢投射到中央后回和中央前回的相应部位, 是四肢本体感觉传导通路, 病变累及一侧丘脑中央辐射可引起病损对侧半身感觉障碍。



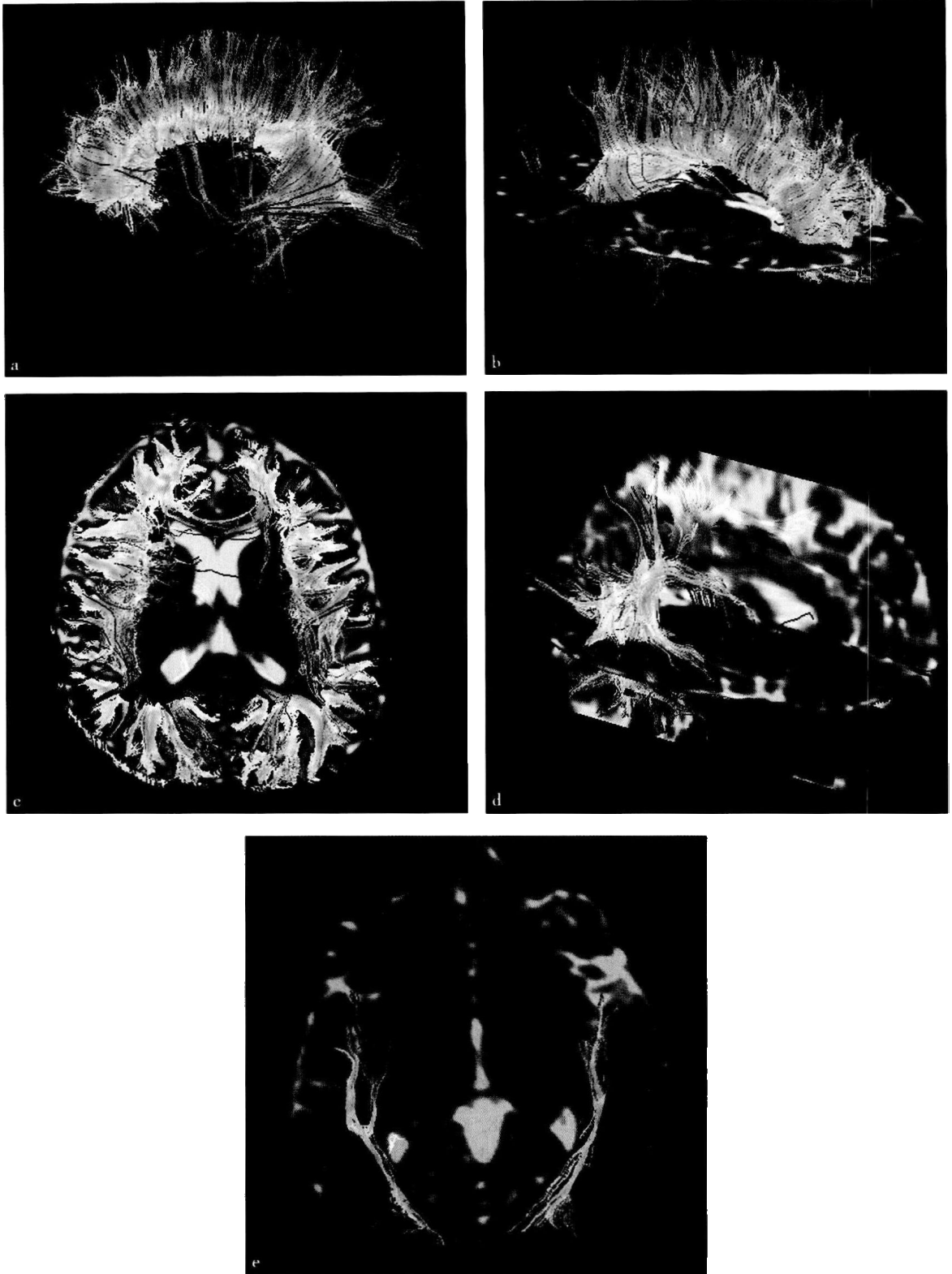


图 2-2-3 连合系和联络系纤维示意图

- a. 胼胝体连合纤维, 矢状面观; b. 胼胝体连合纤维, 斜矢状面观; c. 额颞枕叶的弓状纤维束; d. 左侧上纵束;  
e. 下纵束, 位于颞枕叶, 紧邻侧脑室下角的外侧面, 从枕极向颞极延伸

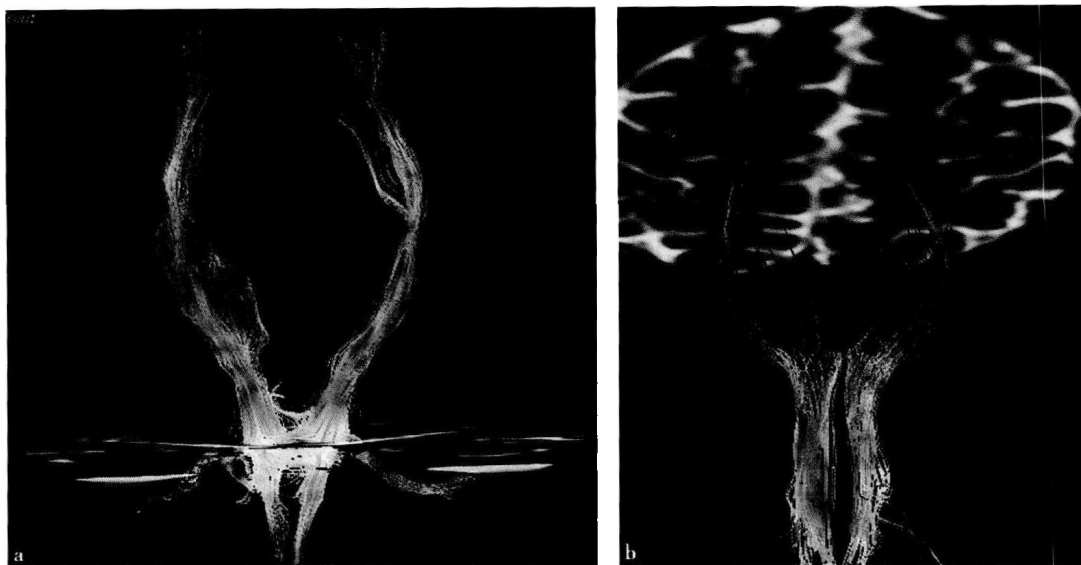


图 2-2-4 投射系纤维示意图  
a. 皮质脊髓束; b. 内侧丘系

## 二、DWI/DTI 在中枢神经系统的应用

### (一) 脑梗死

1. DWI 超急性脑梗死(4~6 小时内)以细胞毒性水肿为主,病变范围内总体含水量并未增加,故 T1WI 及 T2WI 上无异常信号出现。只有当组织含水量增加 3%~5% 时,常规 MRI 的 T2WI 才能发现脑缺血的变化,多已在发病 12~24 小时后。而 DWI 对水分子的限制性扩散非常敏感,可早期显示细胞毒性水肿。据报道它最早可在缺血后 2.7 分钟发现病灶,几乎与脑组织发生细胞毒性水肿的时间同步,DWI 表现为局部高信号。有作者报道 DWI 诊断超急性脑梗死的敏感性和特异性分别为 88%~100% 和 95%~100%,是目前最敏感的检查方法。

(1) DWI 结合 ADC 值和 T2WI 对于脑梗死的分期具有重要意义:①超急性期和急性期:由于脑组织总含水量不增加,所以 T2WI 表现正常或轻度高信号(图 2-2-5a、b)。而脑血流量下降导致组织能量代谢障碍,细胞膜钾钠 ATP 酶活性降低,细胞内钠离子滞留,细胞外液大量进入细胞内,形成细胞毒性水肿,局部水分子的扩散运动受到极大限制,ADC 值下降(图 2-2-5d),ADC 图像表现为低信号,DWI 表现为高信号(图 2-2-5c)。②亚急性期:DWI 及 T2WI 均表现为高信号,ADC 值于 8~14 天可有一过性的假性正常化,可能是由于血管源性水肿和细胞溶解所致。ADC 值一过性的假正常化,反映缺血组织的可修复性,对脑梗死治疗的选择有着极为重要的作用。③慢性期:由于血管源性水肿加重,T2WI 为高信号,ADC 高于正常水平,DWI 表现为低信号。但部分病灶 DWI 仍呈高信号,主要是由于 DWI 受到 T2 效应的影响,为 T2WI 的透过效应。

(2) 对缺血半暗带(ischemic penumbra, IP)的综合评价:IP 是指脑缺血所致的局部脑细胞活动停止、功能丧失,但形态结构保持完整的脑组织。多数学者认为 IP 的特征为:①位于严重缺血中心区周围的低灌注区缺血性脑组织;②具有可逆性及可变性。IP 处于动态变化的过程,若能及时恢复血供,则可转化成正常灌注区,否则将发展成为不可逆性梗死。IP

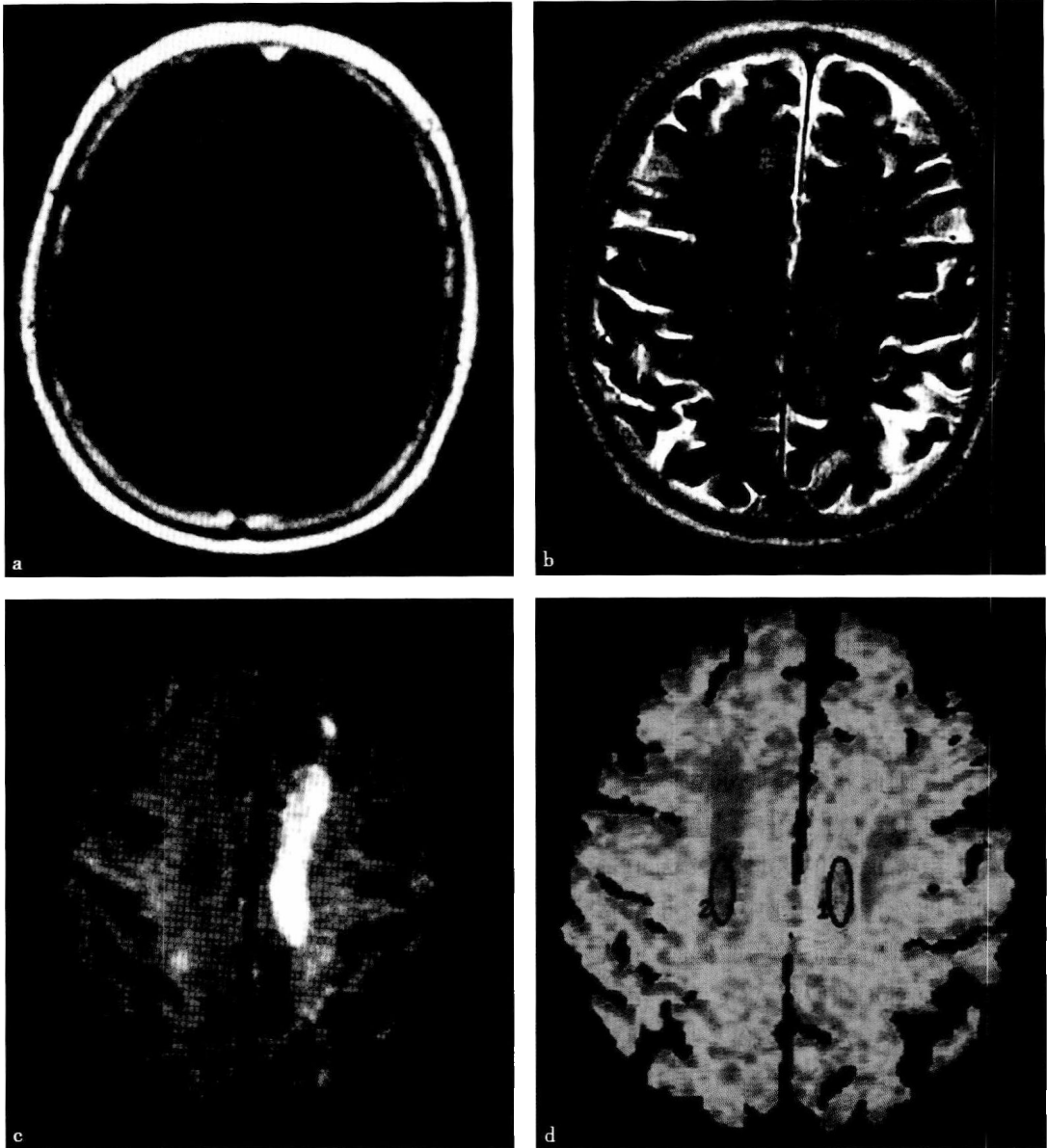


图 2-2-5 急性脑梗死

a. 脑卒中发作 6 小时, T1WI 见双侧半卵圆中心少许长 T1 信号灶; b. T2WI 示双侧半卵圆中心多发点片状长 T2 信号灶; c. DWI 示左侧半卵圆中心条带状高信号, 右侧半卵圆中心小点状高信号灶; d. ADC 图, 测左侧半卵圆中心病变区 ADC 值为 0.000 303, 对侧相应位置 ADC 值为 0.000 690, 病变侧 ADC 明显下降

组织在急性缺血性脑血管病中具有潜在恢复和治疗的可能, 早期治疗可挽救 IP 可逆性的缺血脑组织。IP 是否存在及存在的时间长短(治疗时间窗)对制订治疗方案、判断治疗效果及临床预后有重要的作用。因此, 确定 IP 成为临床诊断和治疗的关键。

朱文珍等对 13 例发病时间在 2~6 小时的超急性脑梗死(图 2-2-6a、b)患者行 MRI 检查, 包括 DWI、PWI 及  $^1\text{H-MRS}$  技术, 并在 2~28 天复查 T2WI 确定最终梗死范围。本组病例显示发病初期 DWI 的异常高信号区域并未完全发展为最终的梗死区, 1 例腔隙性脑梗死发病时 DWI 异常高信号区域, 复查 T2WI 病灶几乎消失, 因而为 IP 区, 同以往文献报

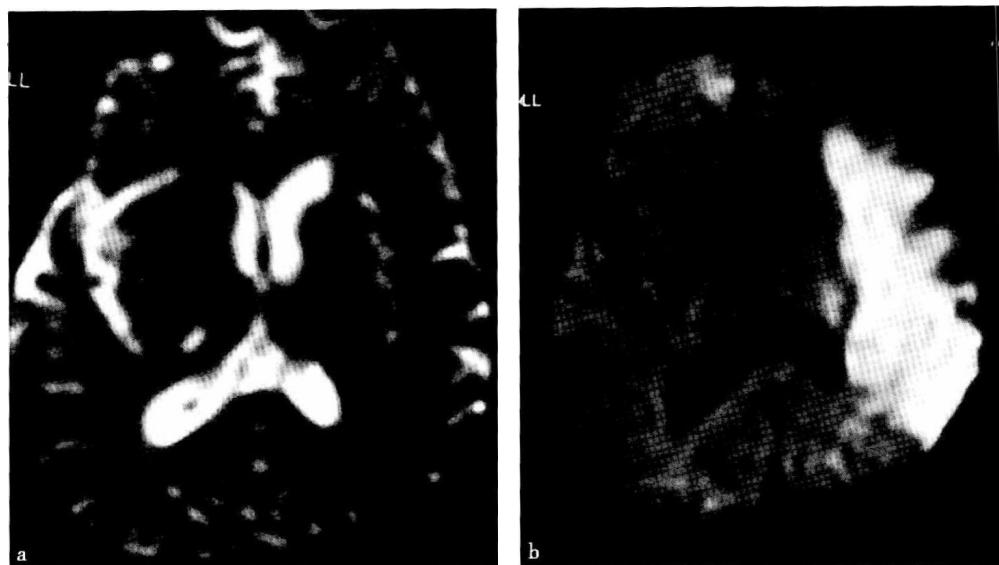


图 2-2-6 超急性期脑梗死

a.  $b=0\text{mm}^2/\text{s}$  的 T2WI, 左侧未见新近梗死灶, 右丘脑见腔隙性梗死灶; b.  $b=1000\text{mm}^2/\text{s}$  的 DWI, 显示左侧大脑中动脉供血区大面积高信号病灶

道有所不同。因此将发病时 DWI 高信号且复查 T2WI 病变亦为高信号区定义为梗死中心区。而发病时 DWI 呈高信号复查 T2WI 呈等信号或者 DWI 高信号灶周围的等信号区域在复查 T2WI 呈高信号的区域定义为 IP 区。测量梗死中心区、IP 区及对侧区 ADC 值, 发现超急性期脑梗死患者梗死中心区 DWI 呈异常高信号, ADC 值在梗死发生后迅速下降, 其平均 ADC 下降幅度为 37% (25%~53%), 而 IP 区 ADC 值轻度下降, 平均下降幅度为 13% (4%~22%)。ADC 值及 rADC 值 (相对 ADC 值) 在梗死中心区、IP 及正常对照脑组织之间均有显著性差异。动物实验表明, ADC 下降程度与急性脑缺血后的组织损伤程度有一定的相关性, Liu 的研究结果显示若 IP 区 ADC 较对侧下降 10%~25% 则具有发展为梗死的危险性, 而 ADC 较对侧下降 10% 以内者不太可能进展为脑梗死。以上结果提示 ADC 值及 rADC 的定量分析在鉴定超早期脑梗死的梗死中心区、IP 区及正常脑组织方面有较大的价值。研究也显示缺血范围的不同区域 ADC 值降低并不均匀, DWI 呈不同程度的高、低、等信号, 可能代表缺血组织向梗死演变的不同阶段。对于  $\text{PWI} > \text{DWI}$  者, ADC 值轻度降低 ( $< 22\%$ )、Lac 升高且 NAA 正常或轻度下降 ( $< 14\%$ ) 的区域可能为缺血半暗带; 而 ADC 值明显降低 (25%~53%)、Lac 升高且 NAA 明显下降的区域 (16%~34%) 可能为不可逆损伤区。上述研究结果能够为临床溶栓治疗确定时间窗及选择适当的治疗措施提供重要依据。

2. DTI 在临床脑梗死运动功能康复评估中的应用 王娟等使用 DTI 研究脑梗死不同时期的扩散张量的变化规律, 并试图通过 DTT 探讨皮质脊髓束 (cortical spinal tracts, CST) 损伤与运动功能恢复的关系。对 26 例脑梗死患者行常规 MRI 及 DTI 检查, 测量各期病灶及对侧相应正常区域脑组织的 ADC、FA、(1-VR) 及 RA 值, 同时进行统计学分析, 并行白质纤维束三维重建。结果各期病灶与对侧各参数值间的差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 各期病灶各参数值间的差异亦有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); DTT 可显示脑白质纤维束的破坏、推移或扭曲等征象, CST 的损伤情况与运动功能的恢复有良好的相关。得出以下结论: 梗死

灶 DTI 各参数值的变化具有规律性,DTT 对观察 CST 的损害程度、预测恢复程度、指导临床康复治疗具有重要的参考价值。

(1) DTI 各参数值在脑梗死病程中的变化规律:①超急性期和急性期:由于细胞毒性水肿引起细胞肿胀,造成细胞外间隙减小,从而导致 ADC 值下降,白质纤维束的空间减少,水分子在沿着垂直于纤维束方向上的移动限制增加,因此各向异性扩散增加,FA、RA、(1-VR)表现为增高。②亚急性期:随着病程的进展,由于细胞膜破坏、细胞溶解、纤维髓鞘的完整性破坏,导致水分子的自由扩散增加,T2WI 信号升高(图 2-2-7a),ADC 值假正常化(图 2-2-7b)后增高;脑组织各向异性的减低,使脑梗死的亚急性早期、亚急性晚期 FA、RA、(1-VR)表现为不可恢复的降低(图 2-2-7c)。③慢性期随着缺血的进展,神经细胞坏死,白质髓鞘松解,缺血病灶坏死,局部组织扩散的各向异性始终保持显著的低水平,甚至在 2~6

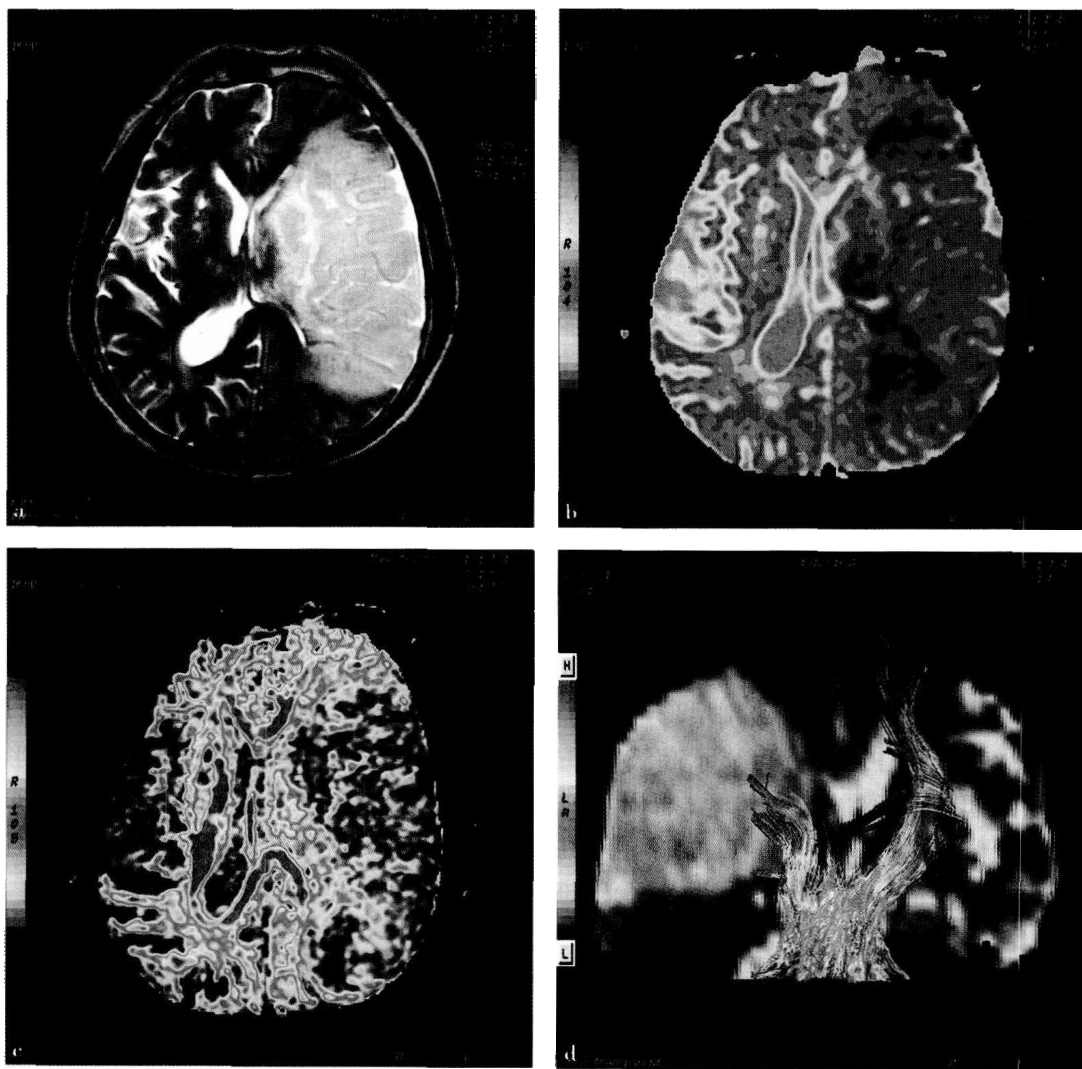


图 2-2-7 患者,男,65 岁,突发右侧肢体无力、失语一周。既往有高血压病史多年,血压控制差。经 3 个月保守及康复治疗 after 肌力无明显恢复

a. 左侧大脑中动脉供血区域大面积稍长 T2 信号,伴大脑镰下疝形成; b. ADC 图显示患侧 ADC 值与健侧相似,为 ADC 值假正常化时期; c. FA 图提示左侧内囊前后肢显示缺失,FA 值较对侧明显下降; d. DTT 直观地观测通过病侧(左侧)的纤维束明显中断、破坏

个月仍然较低。由于 FA 值在脑梗死的整个演变过程中始终不会出现再次正常化,有望成为脑梗死慢性期的特征性参数。

(2) DTT 在脑梗死预后及康复疗效判断中的作用:三维纤维束示踪成像技术是在彩色编码扩散张量成像基础上标记纤维束的成像方法。CST 主管肢体运动功能,大多数患者脑梗死后出现肢体肌力减退症状,主要是病变累及 CST 所致。本研究将 CST 受损程度与临床症状及预后相联系,发现 CST(图 2-2-7d)中断、破坏、受损严重的患者,临床症状较重,且经过康复治疗运动功能恢复不理想,而 CST 受压但纤维束依然完整者,临床症状相对较轻,康复治疗效果明显。由此可揭示 CST 损伤与运动功能恢复的相关关系,对立体直观地显示病灶与白质纤维束的关系及个性化评估临床预后具有较大的意义。

## (二) 脑肿瘤

在 FA 图上,肿瘤由于结构成分的改变,FA 值减低,多呈低信号。研究发现,良性脑膜瘤、垂体瘤、星形细胞瘤 I、II 级等周围白质纤维受压移位,水肿区 FA 值未见明显改变。恶性脑膜瘤、星形细胞瘤 III、IV 级等恶性肿瘤周围白质纤维束的改变包括以下形式:①受压移位,T2WI 信号正常,FA 值无改变;②水肿,白质纤维束未受累及,T2WI 信号增高,FA 值无变化;③浸润,白质纤维束受累及,T2WI 信号异常,FA 值减低,但尚可分辨其解剖结构;④破坏,T2WI 信号异常(图 2-2-8a),肿瘤大体上已浸润到纤维束(图 2-2-8b),FA 值减低,难以分辨其解剖结构。这和 Holodny 等的发现相似。

与常规 MRI 相比,DTI 主要有以下优越性:①可清楚地显示肿瘤与周围白质纤维的关系(见图 2-2-8);②确定白质纤维的病理状态及与肿瘤的距离;③鉴别肿瘤周围是否存在尚有功能的白质纤维束,避免术中损伤受压移位的白质纤维。DTI 亦有一定局限性:①由于其成像序列是 EPI 序列,对运动较敏感,易产生运动伪影;②对磁场均匀性要求较高;③ DTI 能否准确反映肿瘤的病理分级也有待进一步探讨。

1. DTI FA 图在星形细胞瘤中的应用 对于星形细胞瘤来说,影像学上需要鉴别的是:肿瘤组织、肿瘤囊变坏死区、肿瘤周围水肿区和邻近正常组织。DTI 可以清晰显示白质纤维束,在临床实践中,可用于区分局部正常白质纤维束和肿瘤病灶,研究肿瘤细胞对周围区域的浸润。

不同级别星形细胞瘤呈现不同的 FA 图特点,这是由于其不同的组织特点所决定。DTI 成像 FA 图可以清晰显示低级别星形细胞瘤(图 2-2-9)的边界,明确肿瘤和周围正常白质纤维束的解剖关系。FA 图亦可显示高级别星形细胞瘤(图 2-2-10)周围白质纤维束的形态,但高级别星形细胞瘤肿瘤实体区、瘤周水肿区 FA 值有所交叉,二者无显著性差异,即 FA 图不能区分肿瘤和水肿区。DTI 成像显示高级别星形细胞瘤肿瘤增强区、瘤周水肿和正常脑白质间 ADC 值的差异具有显著性意义,即 ADC 值对于病变范围的鉴别有一定价值。将 ADC 图、FA 图和常规 MRI 结合起来,对于临床诊断治疗具有较大意义。对于低级别星形细胞瘤,肿瘤周围白质纤维束可保留;对于高级别星形细胞瘤,FA 值能否反映肿瘤细胞向瘤周水肿区的浸润有待进一步证实,但 FA 图可以显示病变和周围白质的解剖关系,帮助临床制订手术方案。研究表明,FA 图区分肿瘤、瘤周水肿及周围正常脑实质是可能的。但仍存在如下问题:①样本例数尚少;②标本所取组织为肿瘤实体,缺少水肿区病理标本,因此水肿区组织未得到病理证实。

2. 运用 DWI 评估 ADC 在星形细胞瘤的细胞密度和病理分级中的作用 搜集术前进行 MRI 和 MR DWI 检查且经手术病理证实的 34 例星形细胞瘤患者,其中 I、II 级 26 例,

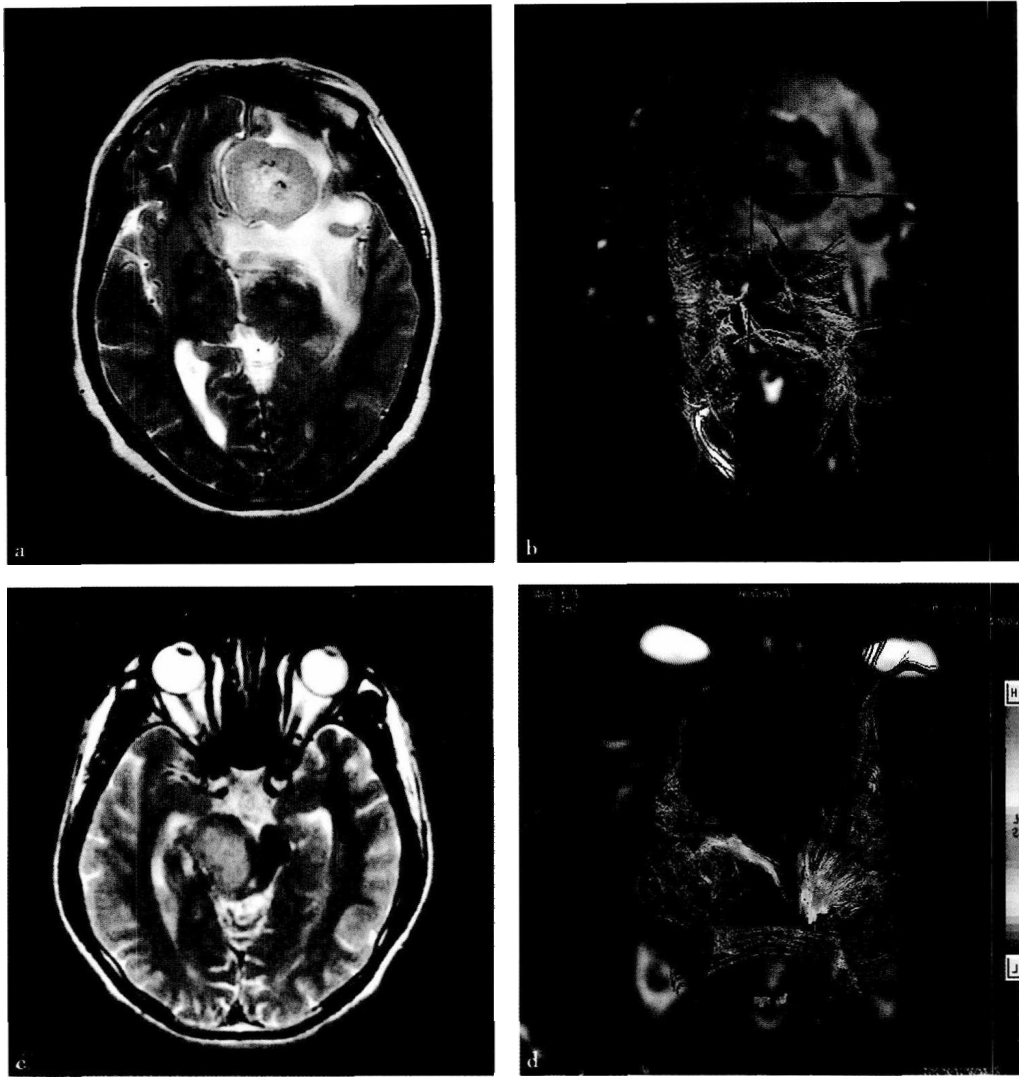


图 2-2-8 脑肿瘤与周围白质纤维的关系

a. 左额叶恶性脑膜瘤，周围白质水肿；b. DTT 示左放射冠前部纤维束破坏；c. 脑干胶质瘤，轴面 T2WI 示脑干占位；d. DTT 示皮质脊髓束在脑干层面中断、破坏

Ⅲ、Ⅳ级 8 例。MRI 计算瘤体的 ADC 值，运用 Adobe Photoshop 7.0 软件分析星形细胞瘤的细胞密度，用 SPSS 10.0 软件对资料进行处理。结果高级别星形细胞瘤的 ADC 值为  $(7.34 \pm 2.95) \times 10^{-4} \text{mm}^2/\text{s}$ ，低级别星形细胞瘤的 ADC 值为  $(13.76 \pm 3.31) \times 10^{-4} \text{mm}^2/\text{s}$ ，两者之间有显著性差异 ( $t=4.913, P<0.001$ )；高级别星形细胞瘤的细胞密度为  $(19.81 \pm 9.73)\%$ ，明显大于低级别星形细胞瘤的细胞密度  $(4.74 \pm 2.96)\%$  ( $t=4.32, P<0.003$ )；星形细胞瘤的 ADC 值与细胞密度呈显著负相关 ( $r=-0.535, P=0.001$ ) (图 2-2-11、图 2-2-12)。得出以下结论：星形细胞瘤的细胞密度对磁共振扩散加权成像中的 ADC 值贡献很大；MR DWI 对星形细胞瘤的细胞密度的预测和评价很有价值；MR DWI 磁共振扩散加权成像具有对星形细胞瘤的良、恶性程度进行预测的潜能。

3. DTI 在脑膜瘤中的应用 为探讨 ADC 和 FA 在脑膜瘤诊断中的价值，史瑞华等对 28 例病理证实的脑膜瘤在治疗前行常规 MRI 及 DTI。在 T1WI 增强、T2WI 及 FA 图上确

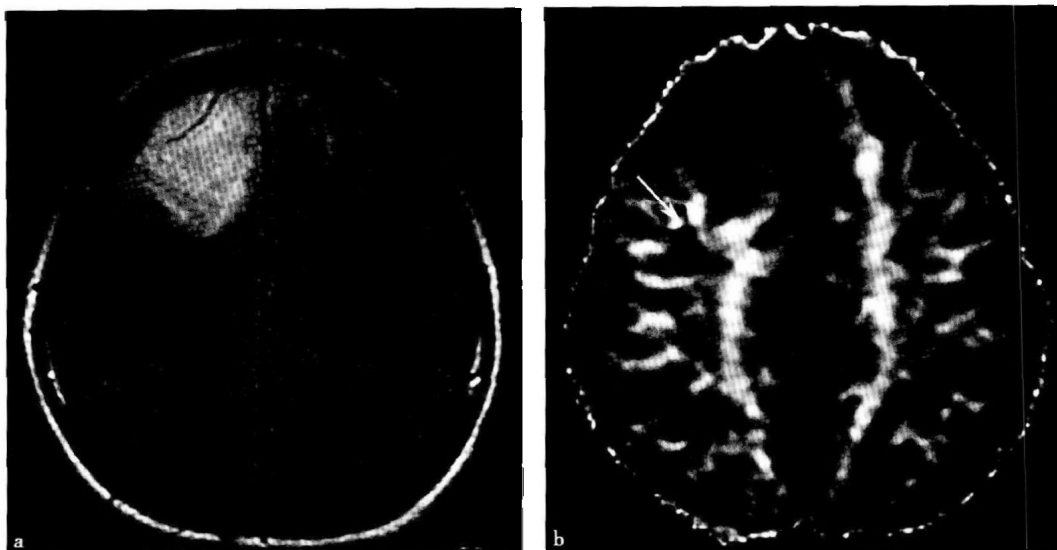


图 2-2-9 右额叶低级别星形细胞瘤

a. T2Flair 像示右额叶类三角形高信号灶, 病理为低级别星形细胞瘤; b. FA 图显示肿瘤区域 FA 值下降, 肿瘤周围白质纤维束受推移(白箭)

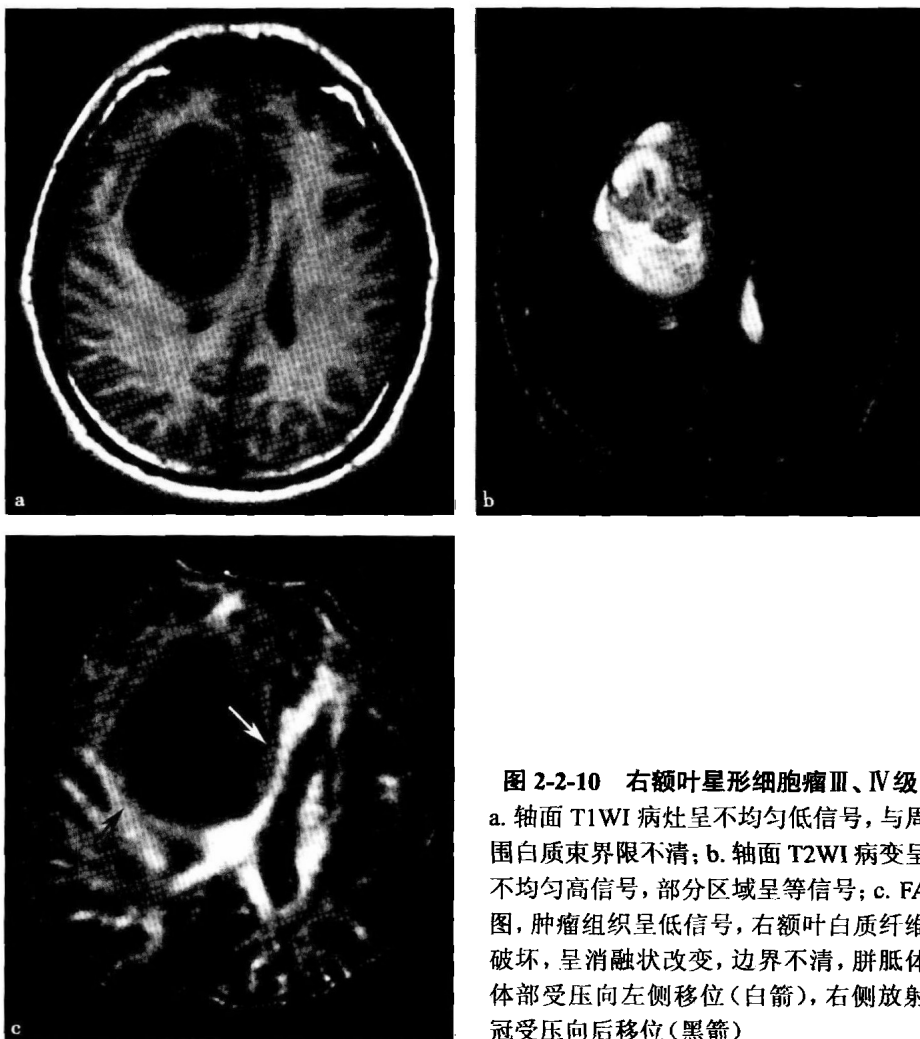


图 2-2-10 右额叶星形细胞瘤Ⅲ、Ⅳ级

a. 轴面 T1WI 病灶呈不均匀低信号, 与周围白质束界限不清; b. 轴面 T2WI 病变呈不均匀高信号, 部分区域呈等信号; c. FA 图, 肿瘤组织呈低信号, 右额叶白质纤维破坏, 呈消融状改变, 边界不清, 胼胝体部受压向左侧移位(白箭), 右侧放射冠受压向后移位(黑箭)



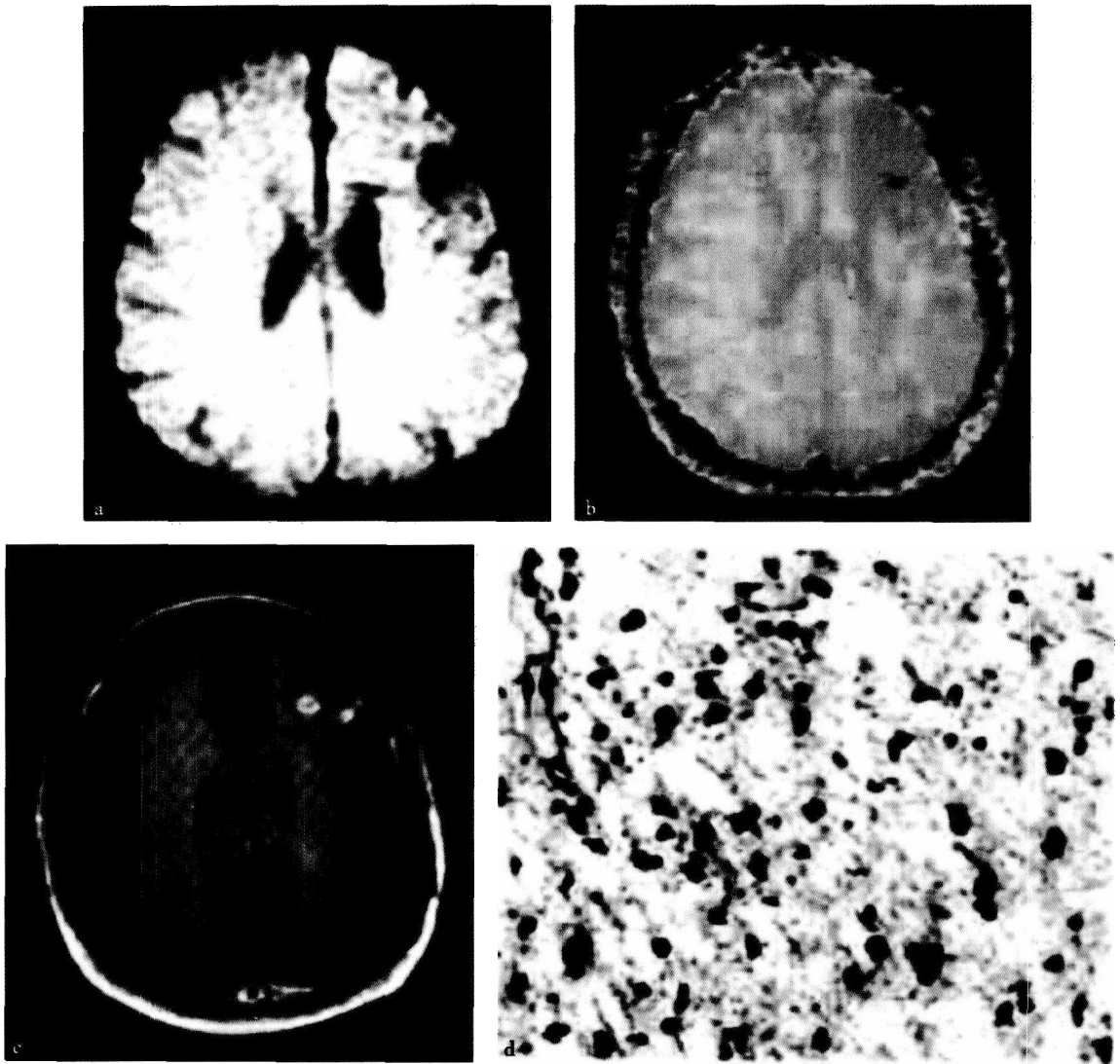


图 2-2-11 男, 34 岁, 左额叶星形细胞瘤 II 级

a. DWI 示肿瘤呈低信号; b. ADC 值为  $14.4 \times 10^{-4} \text{mm}^2/\text{s}$ ; c. 肿瘤明显强化; d. 细胞密度为 4.26%

定肿瘤、水肿、肿瘤邻近及对侧正常白质区; 测量、分析这些区域的 FA 值和 ADC 值。结果脑膜瘤 I 级 (图 2-2-13): 水肿区 ADC 值高于肿瘤实体区、肿瘤邻近正常白质区及肿瘤对侧正常白质区 ( $P < 0.05$ )。肿瘤邻近及对侧白质区 FA 值高于肿瘤实体区、水肿区 ( $P < 0.05$ )。肿瘤实体区与水肿区 FA 值无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。脑膜瘤 II、III 级 (图 2-2-14、图 2-2-15): 水肿区 ADC 值高于肿瘤实体区、肿瘤邻近及对侧白质区 ( $P < 0.05$ ), 实体区和肿瘤邻近及对侧白质区 ADC 值亦有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。肿瘤邻近白质区 FA 值高于实体区和水肿区 ( $P < 0.05$ )。脑膜瘤 I 级肿瘤实体区、水肿区、邻近白质区 ADC 值与脑膜瘤 II、III 间具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 肿瘤邻近白质区 FA 值亦有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。得出结论: ADC 图有助于区分肿瘤实体区和水肿区; FA 图可清晰显示正常白质纤维和肿瘤的解剖关系, 利于术前手术方案制订; 结合常规 MRI、DTI 有助于脑膜瘤良、恶性分级。

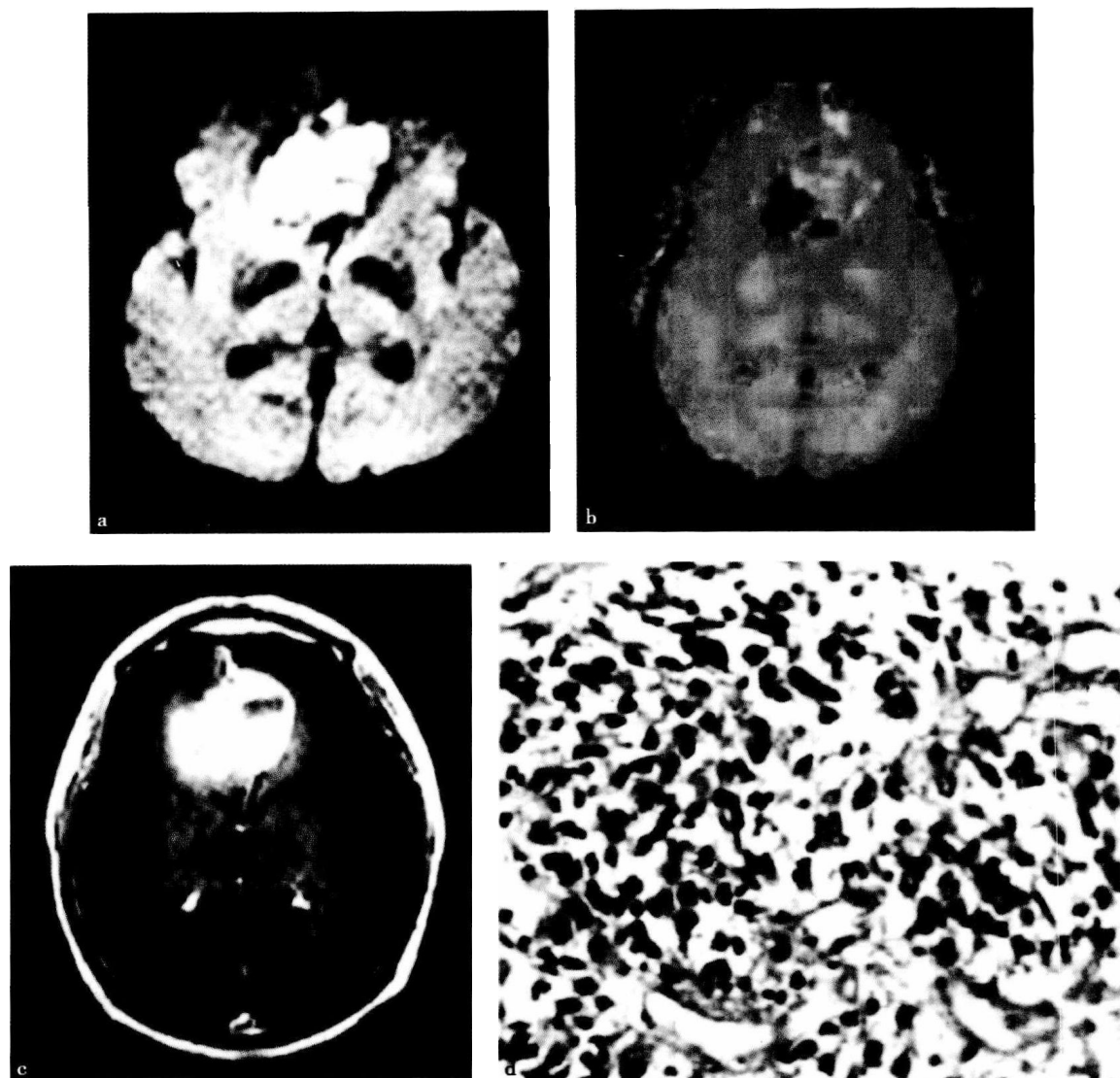


图 2-2-12 男, 37 岁, 多形性胶质母细胞瘤

a. DWI 示肿瘤呈高信号; b. ADC 值为  $4.86 \times 10^{-4} \text{mm}^2/\text{s}$ ; c. 肿瘤明显强化; d. 细胞密度为 31.96%

良、恶性脑膜瘤实体区 DWI 主要为等信号及稍高信号, 少部分为低信号及等信号; 在 ADC 图上一一般为等信号, 肿瘤囊变坏死区为高信号。良性脑膜瘤 ADC 值较高, 平均为  $(0.988 \pm 0.087) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 。恶性脑膜瘤 ADC 值较低, 平均  $(0.768 \pm 0.055) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 。脑膜瘤各组织学亚型间 ADC 值无明显差异。因恶性脑膜瘤病例较少, ADC 值在脑膜瘤分级中的价值有待进一步研究。瘤周水肿区 ADC 值升高, 平均为  $(1.385 \pm 0.073) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 。瘤周水肿区 ADC 值升高主要是由于血管源性水肿, 使细胞外间隙水分增多, 水分子扩散更加活跃引起。恶性脑膜瘤水肿区 ADC 值升高较良性脑膜瘤显著, 由于病例太少, 水肿区 ADC 值测量能否有助于脑膜瘤良、恶性分级, 有待进一步研究。

在 FA 图上, 正常白质纤维呈高信号, FA 图可清晰显示肿瘤与周围白质纤维束的解剖关系, 显示瘤周白质纤维受压移位。良性脑膜瘤白质纤维轻度受压时, FA 值未见明显改变, 受压明显时肿瘤邻近白质纤维 FA 值较对侧升高, 可能是由于受压的白质纤维排列更加

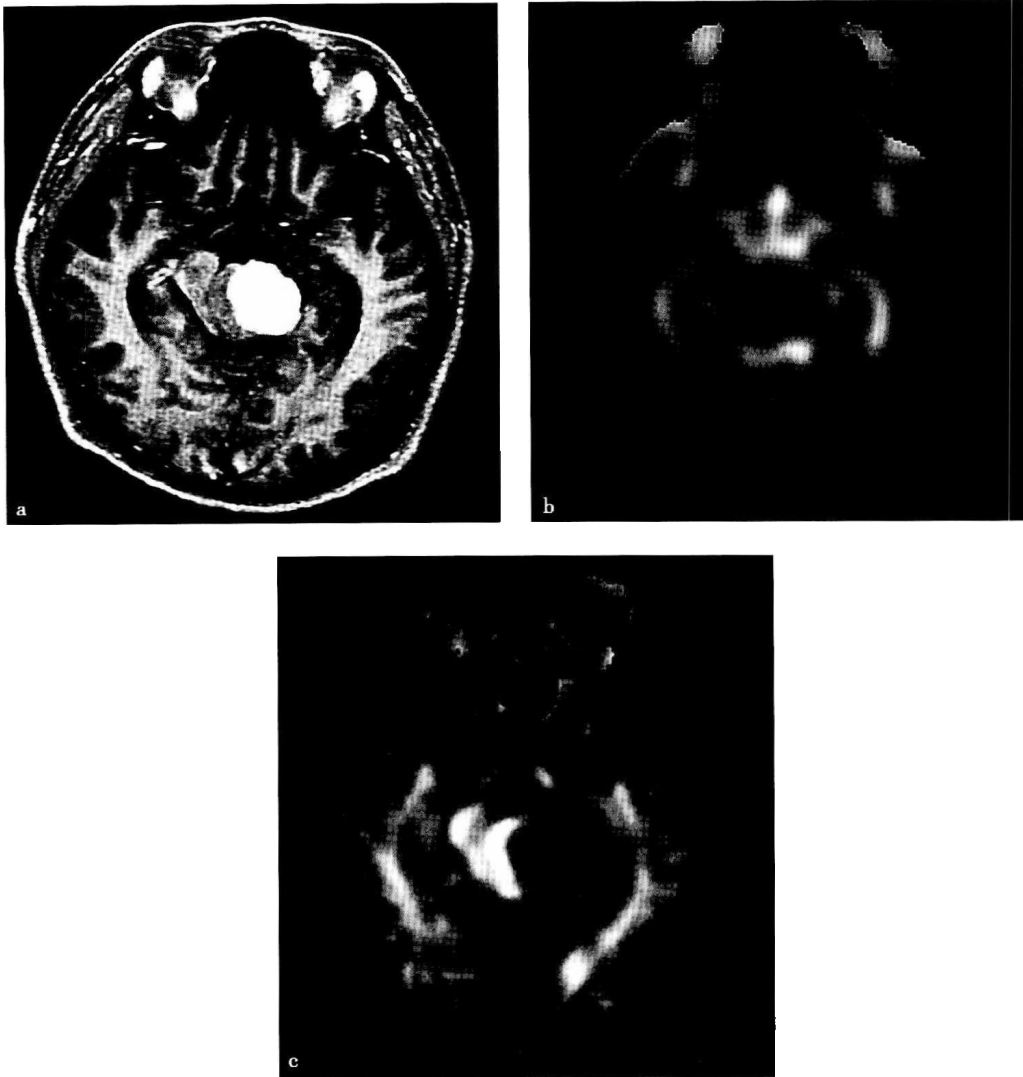


图 2-2-13 左侧桥小脑角区脑膜瘤 I 级

a. 轴面 T1WI 增强示肿瘤明显均匀强化; b. 轴面 ADC 图示肿瘤呈等信号; c. 轴面 FA 图示肿瘤呈低信号

紧密, 并且受压的白质纤维方向改变, 使更多纤维方向趋于一致之故。水肿区白质纤维信号减低 FA 值下降。恶性脑膜瘤邻近区白质纤维破坏, FA 值明显下降; 水肿区白质纤维信号减低, FA 值亦明显下降, 其均值低于良性脑膜瘤水肿区。主要原因有: ①由于血管源性水肿, 使水分子的扩散在各个方向上活跃, 从而使各向异性减低, FA 值下降; ②由于细胞外间隙水分子增多, 使单位体积内的神经纤维数量减少, 从而使水分子向各个方向扩散受到的限制减少, 导致各向异性降低。由于恶性脑膜瘤病例较少, FA 值改变能否反映肿瘤病理分级, 有待进一步研究。在 ADC 图上, 水肿显示为高信号, 肿瘤显示为等信号。在 FA 图上, 肿瘤多显示为低信号, 白质纤维显示为高信号, 水肿区白质纤维信号减低。结合 ADC 图和 FA 图可以分辨肿瘤、水肿及邻近白质纤维, 更好地明确病变范围及其病理状态。

4. 实验研究——大鼠 C6 胶质瘤的 MR 扩散加权成像及病理对照研究 大鼠 C6 胶质瘤动物模型较为稳定, 马明平等利用超高场 MRI 对建立的 C6 胶质瘤大鼠模型进行了 DWI

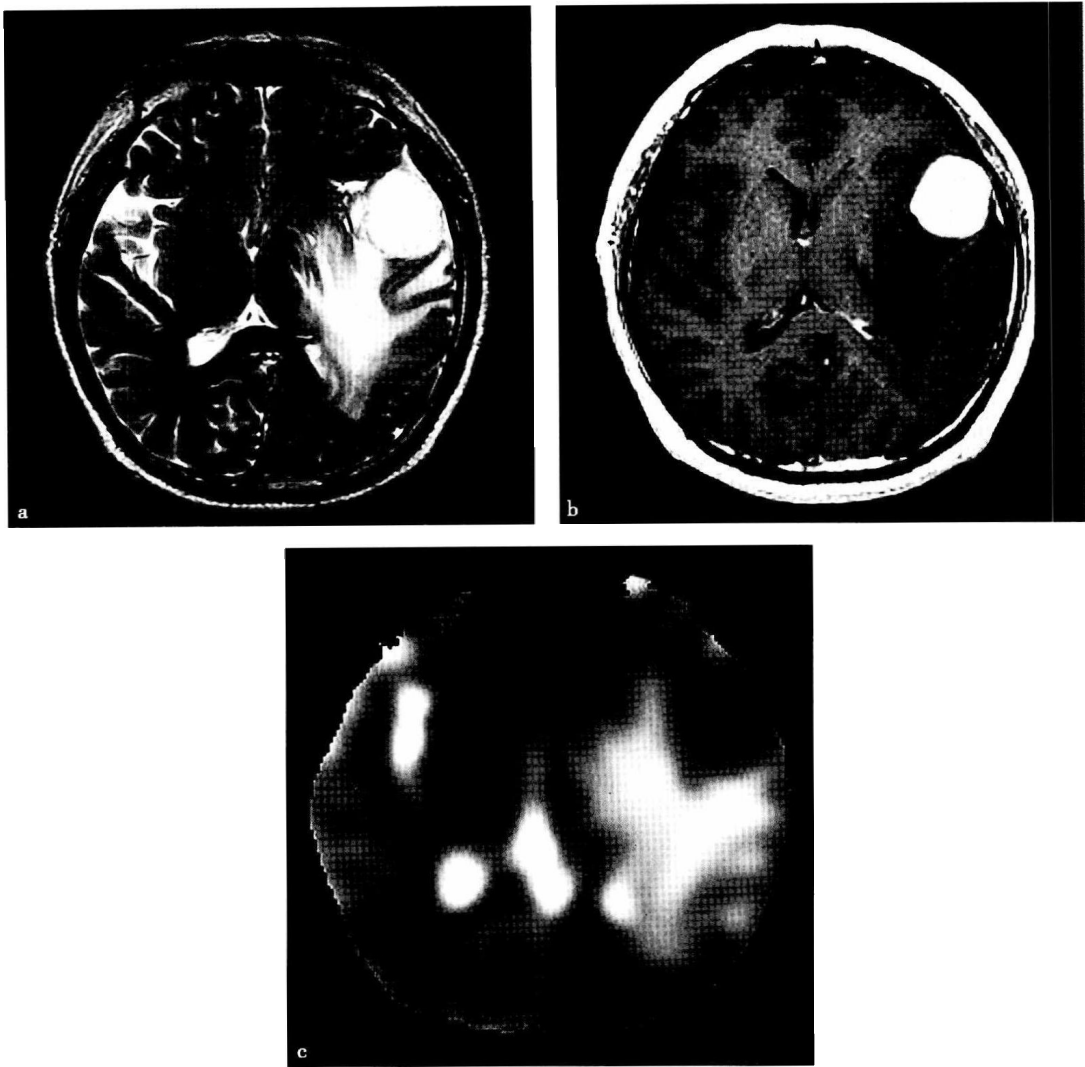


图 2-2-14 左颞部脑膜瘤Ⅱ级

a. 轴面 T2WI 示肿瘤及瘤周水肿呈高信号；b. 轴面 T1WI 增强示肿瘤明显强化；c. 轴面 ADC 图示肿瘤呈低信号，瘤周水肿呈高信号

研究，并与病理标本进行对照观察。通过 DWI 及 ADC 的信号差异可以反映胶质瘤内部细胞密度的差异，区别肿瘤内部坏死后的细胞稀疏区和肿瘤增殖旺盛的细胞密集区，为从微观角度观察胶质瘤的结构变化提供了基础。

近年来发现 DWI 可以为肿瘤学研究提供重要信息，由于肿瘤组织内细胞膜、核膜、胞质内细胞器均为水分子自由扩散的主要障碍，因此肿瘤组织内水分子的扩散程度与肿瘤组织的细胞密度、细胞膜通透性、细胞外间隙以及扩散介质的黏滞性均具有显著相关性，细胞密度、细胞膜通透性或细胞外间隙等因素的变化均会引起组织内分子扩散的改变，表现为 DWI 信号强度变化，因此通过 DWI 研究肿瘤细胞密度、细胞外间隙等微观结构变化，为 MRI 在肿瘤学研究领域开辟了新途径。

肿瘤细胞密度是肿瘤的重要特征，它反映肿瘤细胞的增生、坏死及凋亡情况，肿瘤增殖越旺盛，恶性程度越高，其细胞密度越高；肿瘤细胞的密度还与肿瘤的侵袭及转移特性有

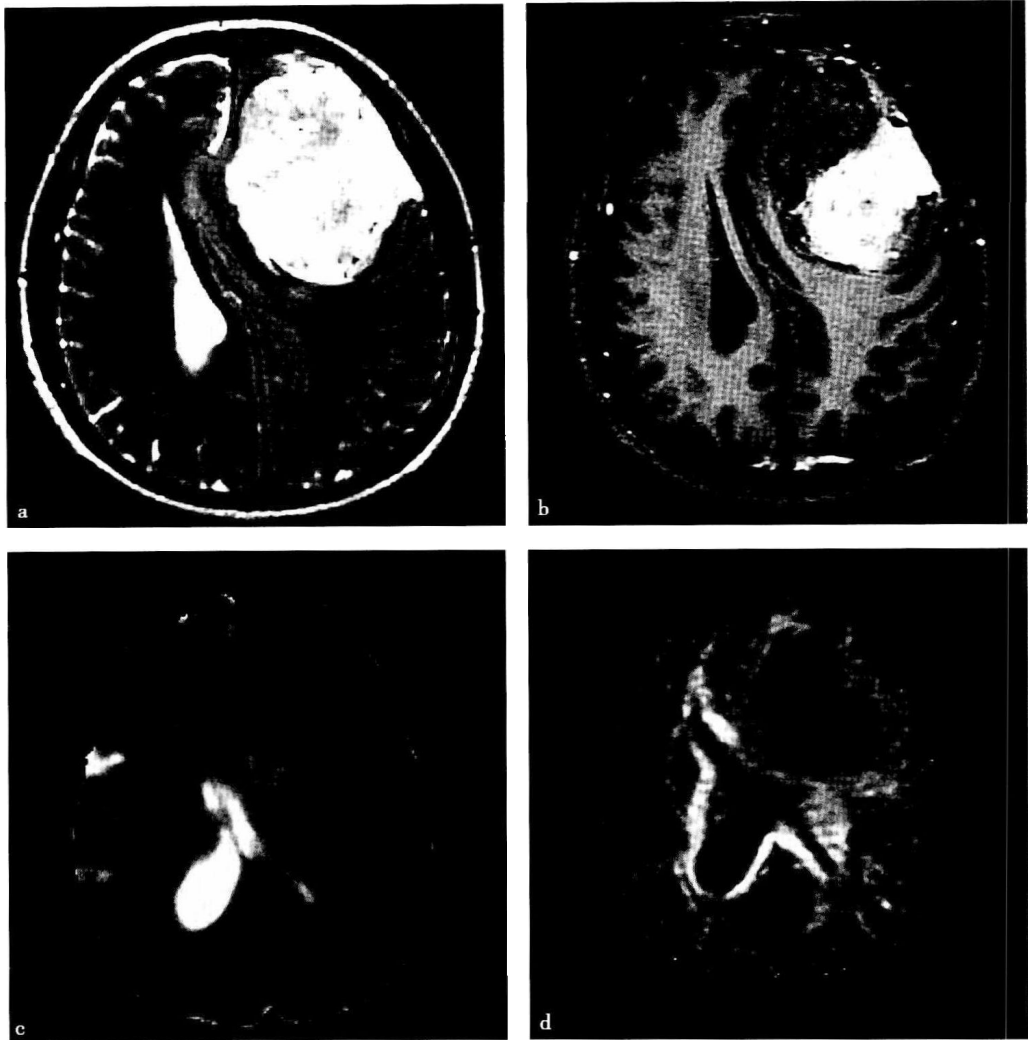


图 2-2-15 左额部脑膜瘤Ⅲ级

a. 轴面 T2WI 示肿瘤呈明显高信号，内部信号不均匀，周围见少许水肿带，伴大脑镰下疝形成；b. 轴面 T1WI 增强 肿瘤后部明显强化，并见脑膜尾征；c. 轴面 ADC 图示肿瘤呈等信号，周围水肿呈高信号；d. 轴面 FA 图示肿瘤呈消融状低信号

关，肿瘤细胞的密度越高，其侵袭及转移性越强。通过 DWI 观察肿瘤内分子扩散差异可以对胶质瘤进行分级，也有助于良恶性肿瘤的鉴别，其主要表现为高级别胶质瘤或恶性肿瘤的细胞密度相对较高，ADC 值较低。肿瘤内部可由于缺血缺氧而出现明显坏死，大部分细胞裂解，残余部分细胞核，肿瘤周围区域肿瘤细胞增殖旺盛，细胞密集，排列紊乱(图 2-2-16c)，Gd-DTPA 增强扫描显示肿瘤中心坏死区不强化，呈环形强化(图 2-2-16a)，ADC 图则显示中心区域 ADC 值明显上升(图 2-2-16b)，表明这两种成像方法均可显示这种差异；肿瘤中心也可出现部分肿瘤细胞的坏死和凋亡，导致细胞的密度降低(图 2-2-17c)，但 Gd-DTPA 增强扫描仍显示肿瘤均匀强化(图 2-2-17a)，ADC 图则显示肿瘤中心区域 ADC 值高于肿瘤周围区域(图 2-2-17b)，说明 DWI 可早期反映肿瘤内部细胞密度变化，显示 DWI 的独特优势。

5. 脑肿瘤与脑脓肿的鉴别 Nadal 等认为 ADC 值具有 100% 的特异性，可鉴别脓肿和

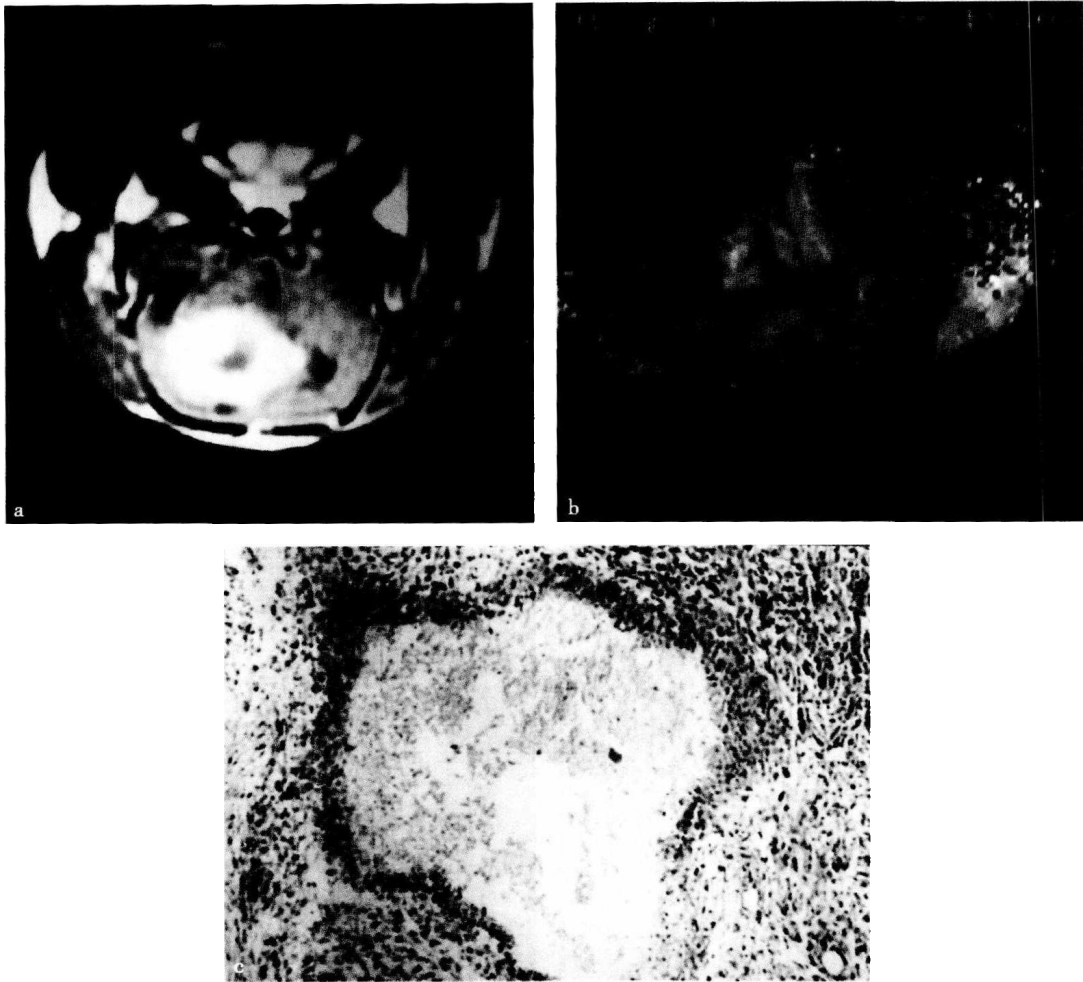


图 2-2-16 大鼠脑胶质瘤模型

a. 大鼠脑胶质瘤模型，增强扫描示肿瘤环形强化。b. ADC 图示肿瘤中心信号较高。c. 低倍镜下示肿瘤中心区域明显坏死，周围大量的炎性细胞和肿瘤细胞分布。中心区细胞结构崩解，细胞密度下降，周围区域细胞密度高(HE,  $\times 40$ )

囊变、坏死性肿瘤。史瑞华等研究资料也符合这一结论。脑脓肿与脑肿瘤囊变、坏死在扩散加权图像上信号不同，主要因为其物理及生化特征的不同。脓液是一种含有很多炎性细胞、细菌、坏死组织以及蛋白分泌物的黏稠液体。黏稠度高和大量的炎性细胞限制了水分子的扩散运动，其 ADC 值较低，因此在 DWI 上呈高信号(图 2-2-18)。脑肿瘤囊变、坏死腔内的液体通常包含坏死肿瘤细胞的碎屑，少量的炎性细胞以及较为清亮的浆液成分，黏稠度低，因而水分子的扩散运动不受限，在 DWI 上呈低信号(图 2-2-19)。若环形强化病变中心在 DTI 上呈高信号，并且 ADC 值较低，则强烈提示脑脓肿的存在。反之，若环形强化病变在 DTI 上为低信号，ADC 值较高，表明该病变为坏死、囊变肿瘤的可能性较大，常为胶质瘤或转移瘤。

脓肿及其周围水肿区 FA 值降低。脓肿区 FA 值降低主要是由于脓肿灶产生液化坏死，正常组织结构遭到破坏，其各向异性降低；脓肿周围水肿区 FA 值亦降低，笔者认为主要有两个原因：第一，炎症发生时血脑屏障受损，血管通透性增加，细胞外液增多，同时细胞外

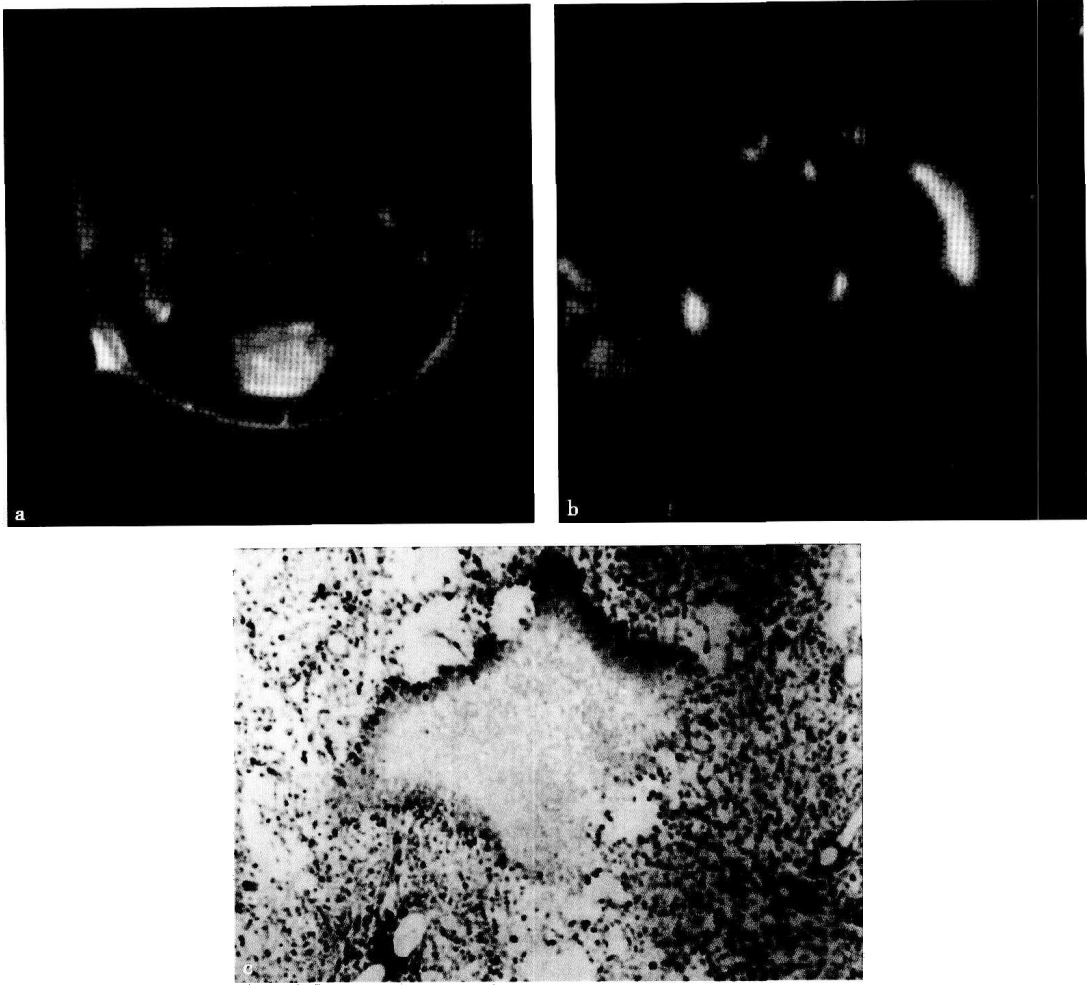


图 2-2-17 大鼠脑胶质瘤模型

a. 增强扫描显示肿瘤呈较均匀强化。b. ADC 图示胶质瘤中心信号略高。c. 低倍镜下肿瘤中心坏死，周围见部分炎性细胞浸润，坏死区周围肿瘤细胞移行增多。肿瘤中心区域细胞密度降低，周围区域细胞密度较高(HE,  $\times 40$ )

间隙扩大，水分子的随机运动加快，使 ADC 值升高，FA 值降低；第二，由于占位效应，使水肿区正常走行的白质纤维束移位，也可使各向异性减低，FA 值下降。

### (三) 病毒性脑炎

DTI 目前已应用于脑肿瘤、脑梗死等多种病变的研究中，但在脑感染性病变中的研究鲜有报道。病毒性脑炎系由多种病毒引起的、可同时侵犯脑膜和脑实质的感染性疾病，诊断主要靠临床症状、体征和脑脊液检验。但是许多病例不能获得病毒学和免疫学证据，其影像学表现日益成为重要的诊断依据。舒红格等回顾性分析一组病毒性脑炎患者的 DTI 资料，分析其病灶区扩散张量改变，旨在初步探讨 DTI 在病毒性脑炎中的运用价值。研究结果显示如下：

1. 病毒性脑炎病灶区 FA 值和(1-VR)值减低 病毒性脑炎病灶区 FA 值和(1-VR)值减低其原因主要是细胞膜和纤维髓鞘结构的破坏导致组织微观结构正常顺序的丧失，从而造成组织各向异性的降低。病毒可直接侵犯脑组织，引起脑组织局限性或弥漫性水肿，神

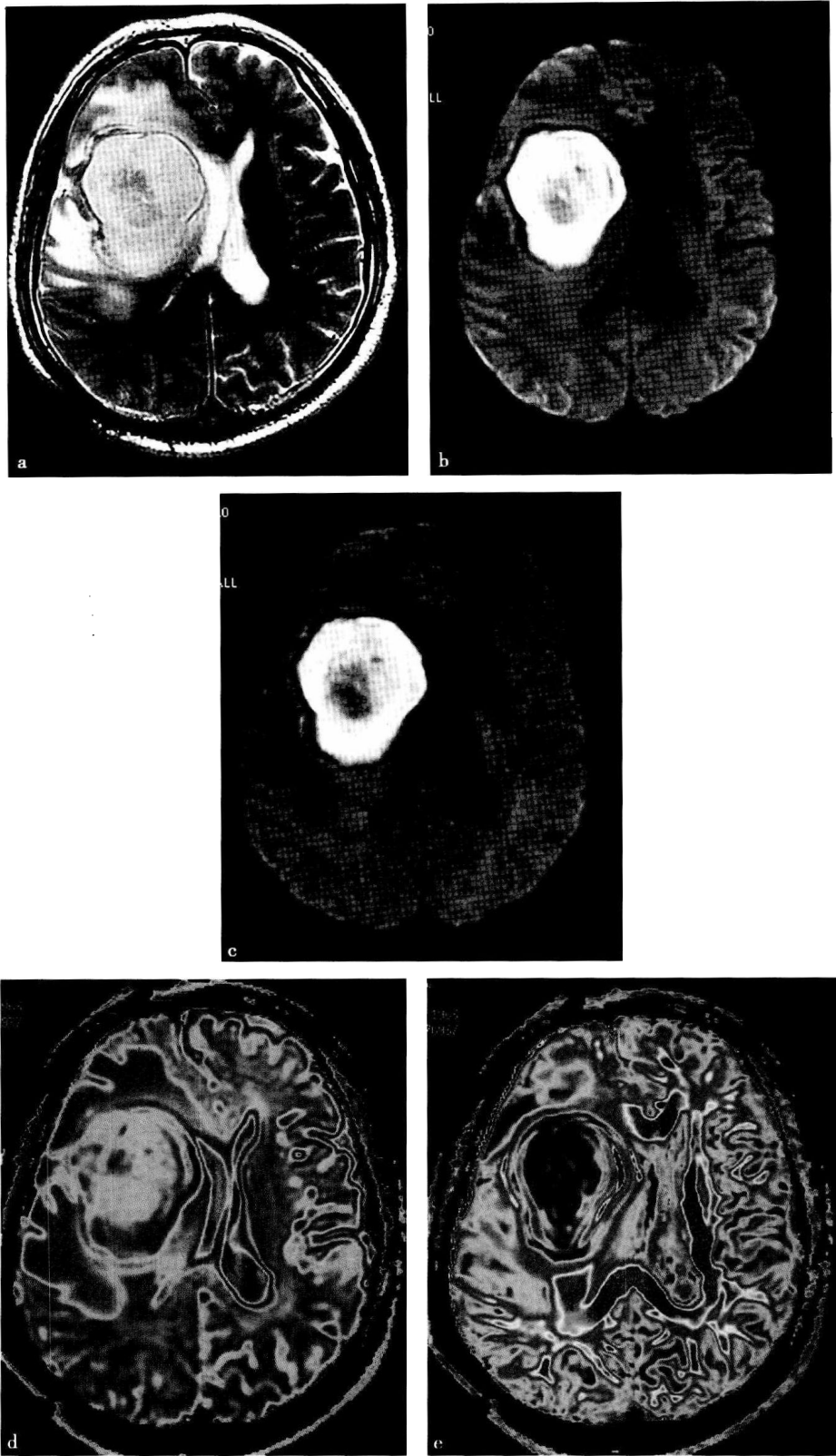


图 2-2-18 男, 46 岁, 头痛一周, 脑脓肿患者

a. 轴面 T2WI 示右额叶类圆形长 T2 信号, 可见等信号环形囊壁, 灶周见指状水肿带; b. DWI 图示病灶呈高信号, 壁呈低信号, 灶周水肿呈低信号,  $b=1000\text{mm}^2/\text{s}$ ; c. DWI 图  $b=2000\text{mm}^2/\text{s}$  示病灶与周围组织对比度较  $b=1000\text{mm}^2/\text{s}$  明显; d. ADC 图示病变区域 ADC 值下降; e. FA 图示病变区域 FA 值亦下降



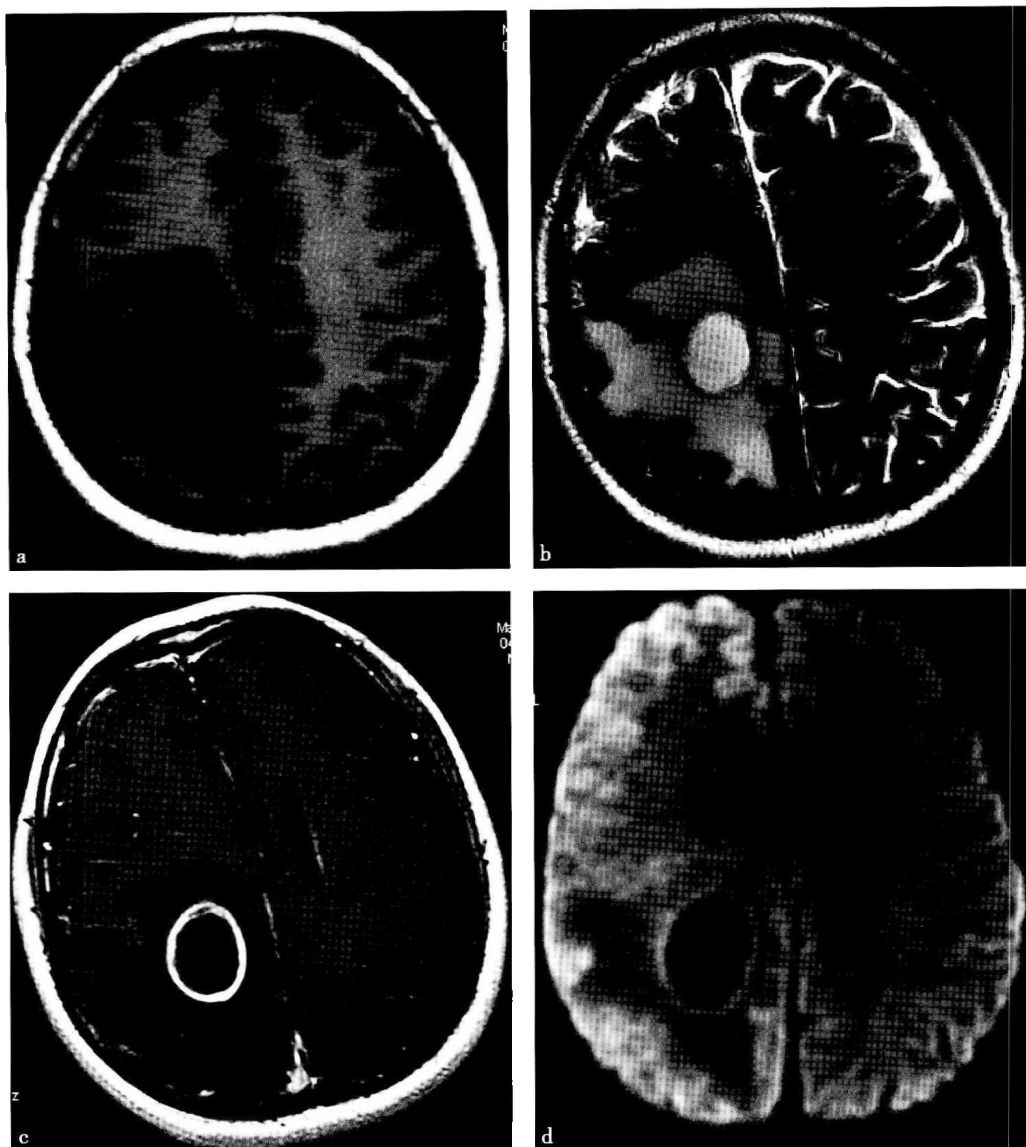


图 2-2-19 男, 45 岁, 突发左侧肢体瘫痪 3 天, 病理结果为转移性腺癌

- a. 右顶叶类圆形长 T1 信号灶, 囊壁呈等信号, 灶周见长 T1 信号指状水肿带, 邻近脑沟变浅; b. 右顶叶类圆形长 T2 信号灶, 囊壁呈等信号, 灶周见长 T2 信号指状水肿带; c. 病灶呈环形强化, 灶周水肿未见强化; d. DWI 图示病灶呈低信号, 囊壁呈等信号, 灶周水肿呈低信号

神经元变性坏死, 脑实质内血管高度扩张充血, 血管周围有大量浆细胞渗出及淋巴细胞和单核细胞浸润; 病毒感染后的自身免疫反应可导致脑白质脱髓鞘, 病变多位于皮质下及侧脑室周围脑白质, 病变组织出血坏死, 血管周围和脑膜出现广泛的淋巴细胞浸润。这些病理改变在微观上主要表现为神经元细胞膜和纤维髓鞘完整性的破坏, 从而造成组织各向异性的降低。

2. ADC 值的意义 Tokunaga 等报道在病毒性脑炎病程早期 ADC 值降低。大多数文献报道病毒性脑炎 ADC 值降低, 与神经元变性坏死导致能量代谢障碍、 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  泵功能失调和  $\text{Na}^+$  内流增加造成细胞毒性水肿有关。随着病程的进展, 血管源性水肿增加、脱髓

鞘、神经元坏死及炎症细胞的浸润导致细胞外间隙扩大,此时 ADC 值升高。本组病例 ADC 值无统计学差异,可能是由于病程进展不一所致。

3. 受累白质纤维主要是浸润性改变,主要表现为部分受累纤维的缺失、中断破坏,无明显受压推移。由于病毒直接损害灰质和白质结构,表现为受累神经元的变性坏死和白质髓鞘改变,所受累部分白质纤维可中断。病毒性脑炎占位效应不明显,所受累白质纤维无明显受推移改变。

4. FA 图和 1-VR 图显示病变的位置与 T2WI 上的高信号一致(图 2-2-20a~d),但显示范围更大,并且可以量化水分子扩散的各向异性,从而很好地评估细胞膜和纤维髓鞘的完整性。三维纤维束示踪技术(图 2-2-20e、f)在彩色编码 DTI 基础上,形象直观地标记神经纤维束,显示病变与纤维束的关系,可以定位受累的白质纤维,对判断临床预后具有积极意义。ADC 图能在早期发现病毒性脑炎异常信号,也能够反映病毒性脑炎不同时期的病理变化,与常规 T2WI 相比可提供定量的诊断信息,对疾病的诊断及预后疗效评估也有一定价值。

#### (四) 脑出血

1. DWI 对微创血肿清除术后的评估研究 既往研究表明,超急性期血肿周围水肿源于血液凝固、血浆析出。而血浆内有毒成分如凝血酶是继发的血管源性水肿和细胞毒性水肿的主要原因。无论是血肿本身或血肿的占位效应均为脑水肿的直接原因,因此,对血肿的治疗是减轻脑水肿的关键。早期行微创血肿清除术治疗不但减轻了血肿的占位效应,还能部分抑制继发性脑水肿的始动环节,减轻凝血酶的瀑布反应和血红蛋白分解产物的延迟作用,从而缓解出血后颅内压升高,减少继发性损伤,有利于脑功能康复。有研究认为由于亚急性期脑出血溶解的红细胞成分增加了血脑屏障的通透性,从而导致血管源性水肿形成。

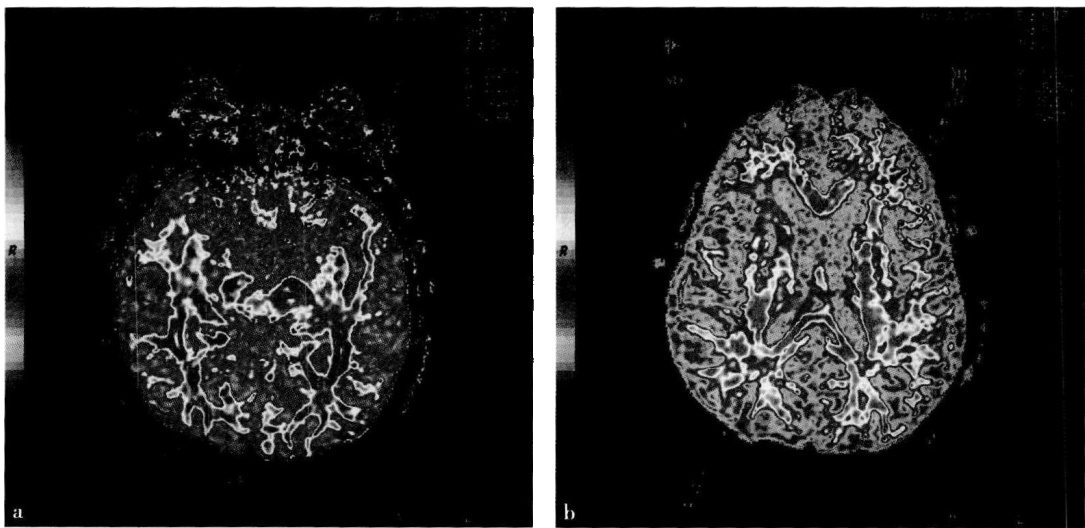


图 2-2-20 男,44 岁,间断头痛呕吐两月,再发加重一周,出现意识模糊,左下肢及左手乏力,诊断为病毒性脑炎

a. FA 图(经过大脑脚层面),右侧大脑脚白质纤维部分缺失,无明显推移,显示病灶范围较 T2WI 大,FA 值明显减低; b. FA 图(经过内囊层面),显示右侧内囊前肢和后肢 FA 值明显减低; c. T2WI(经过大脑脚层面),右侧大脑脚见小斑片状长 T2 信号,边界模糊; d. ADC 图(经过内囊层面),仅显示右侧内囊前肢 ADC 值较左侧稍增高; e. DTT 图,显示穿过右侧大脑脚结构的皮质脊髓束纤维明显较左侧稀疏; f. DTT 图,直观显示经过右侧内囊前肢的白质纤维明显减少,部分有中断破坏

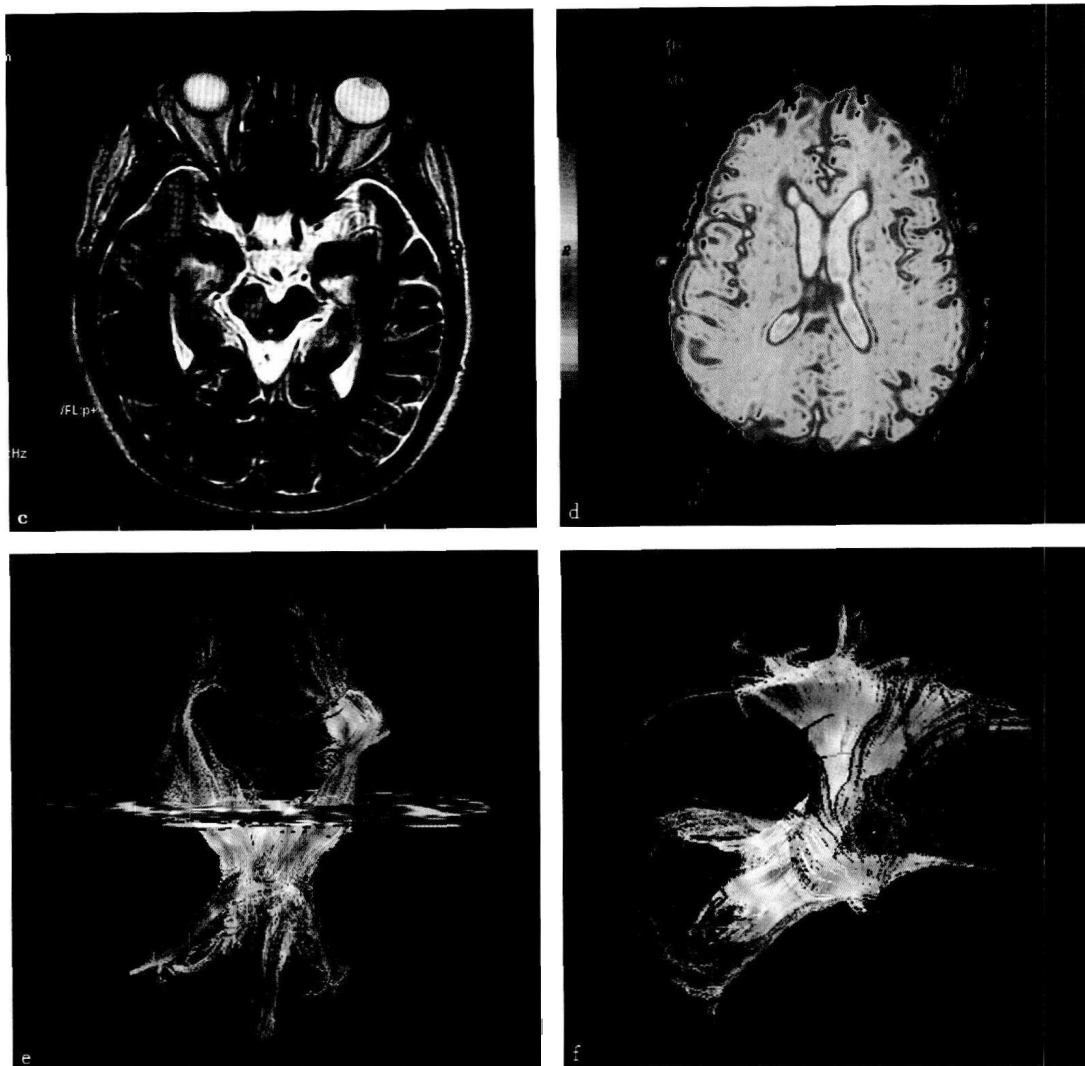


图 2-2-20 男, 44 岁, 间断头痛呕吐两月, 再发加重一周, 出现意识模糊, 左下肢及左手乏力, 诊断为病毒性脑炎(续)

本组大部分患者血肿周围 ADC 值升高(图 2-2-21), 水分子扩散加快, 提示以血管源性水肿为主, 但亦在 2 例中(均来自对照组)观察到血肿周围 ADC 值下降。ADC 值下降被认为是血肿周围存在细胞毒性水肿的指标, 而细胞毒性水肿被认为是缺血的证据之一。故 ADC 值升高只能作为血管源性水肿占主导的指标, 而不能完全排除细胞毒性水肿的存在, 其病理生理机制和临床意义有待进一步研究。本研究显示, 对照组血肿周围区域 ADC 值高于微创组。在一定程度上说明了经过微创血肿清除术治疗后, 由于减轻了血肿的机械压迫作用, 有效引流了血肿析出物中的有毒成分如凝血酶, 从而有效地减轻了继发性血管源性水肿和细胞毒性水肿。该结果证实微创血肿清除术在减轻出血后继发性损伤中有一定作用。

2. 脑出血后继发性神经损伤 自发性脑内出血(intracerebral hemorrhage, ICH)大约占脑卒中的 30%~40%, 是引起成人死亡和严重致残的常见原因。ICH 的不良预后与很多因素有关, 近年来认为血肿组织继发性神经损伤(perihematomal secondary neural injury, PSNI)与 ICH 预后密切相关, 对于 PSNI 产生的机制众说纷纭。目前认为与以下因素有关: ①血肿

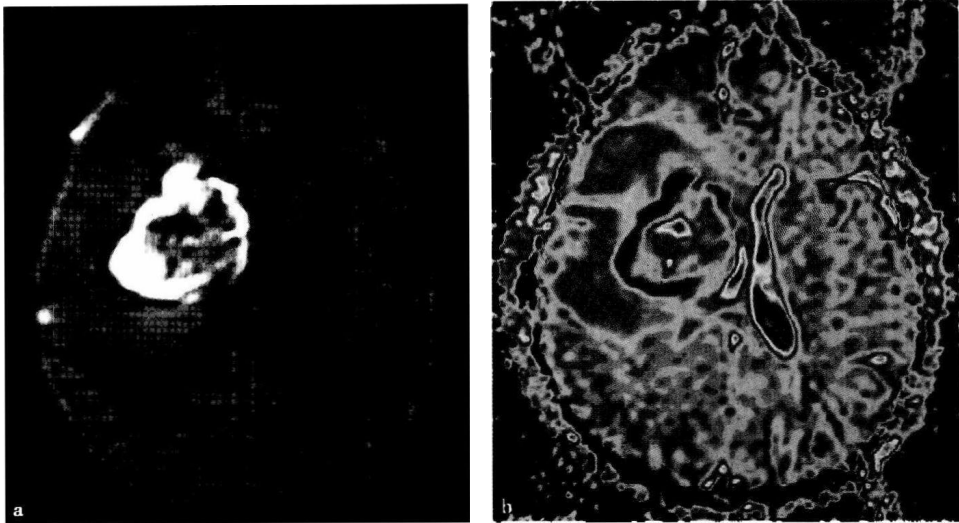


图 2-2-21 颅内血肿,血肿在 DWI 序列上呈外周高信号中间混杂低、等信号,血肿周围水肿区广泛,ADC 值较对侧升高

自身释放毒性物质对周围组织的直接损伤作用;② ICH 后最初的脑损伤和脑水肿表现为被低血流所诱导的代谢紊乱而致的脑缺血坏死;③两种因素参加所致的血管源性水肿,一种认为 ICH 后红细胞溶解的兴奋性细胞毒性效应导致显著的血脑屏障破坏是迟发性水肿形成的关键,另一种因素为由于血液成分和蛋白溶酶的释放所触发的炎性反应;④ ICH 后细胞凋亡;⑤补体途径的参与。

对 ICH 的研究热点近来集中在继发性神经损伤方面。观察 6 例病例,在血肿周围并没有发现神经元缺血性损害的持久一致的证据,如近期脑缺血所致的 ADC 值降低和 Lac 峰的同时出现。相反,6 例发病后 3~6 小时的脑出血周围组织中, DWI 均可显示 ADC 值升高的水肿环, T2WI 呈高信号,提示血管源性水肿的存在;而并没有发现 ADC 降低的提示细胞毒性水肿的缺血区的存在。Kidwell 等对 12 例 6 小时以内的 ICH 进行 DWI 研究,发现仅 3 例存在着血肿周围 ADC 减低的水肿环,并采用 DWI 结合 PWI 进行研究,发现超急性 ICH 后患侧扩散性大脑半球灌注减低,包括一侧血肿周围存在 ADC 减低水肿环者,均未见 ICH 周围局限性血流灌注减低区。而 Carhuapoma 等对 9 例 1~9 天的 ICH 患者进行研究,仅发现 1 例血肿周围存在 ADC 减低区。这些研究结果均提示缺血以外的其他机制在 ICH 后继发神经损害中起重要作用。

#### (五) 急性脑静脉闭塞脑损伤治疗时间窗初探: DWI 与病理学对照实验研究

脑静脉血栓形成(cerebral venous thrombosis, CVT)临床表现无特异性,致病原因众多,病死率较高,文献报道可达 5.5%~30.0%。目前,对该病的研究主要处于影像学的征象分析阶段,而其病理生理学基础的研究尚有待深入。而早期有效治疗的关键就是对该病潜在治疗时间窗的确定以及对窗内不同时间段病理生理学演变规律的认识。

王娟等研究利用脑静脉闭塞模型,结合 MRI DWI 和免疫组化方法对胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)表达水平的检测,探讨治疗时间窗的存在及其意义。结果 DWI、T2WI、GFAP 的表达和电镜检查均能显示急性脑静脉闭塞模型脑实质损伤及其变化。DWI 在术后 1 小时即能显示脑实质病变(ADC 值下降),术后 3 小时 DWI 和 T2WI

均能显示病变；术后 6 小时前，DWI 有扩散异常的脑组织容积明显大于 T2WI 高信号区的容积 ( $t=13.69, P<0.01$ )；术后 12、24 和 48 小时病变区 ADC 值逐渐回升，T2WI 上病变容积与 DWI 上的扩散异常区的容积比较，无显著性差异 ( $t$  值分别为 1.467、0.996 和 2.017,  $P>0.05$ )。术后 1 小时病变区 GFAP 阳性细胞增多，染色加深，胞体增大，突起增粗增长，术后 3~6 小时变化更明显，病理学改变以血管源性水肿为主，12 小时后出现脑组织大量坏死 (图 2-2-22)。说明 DWI 可准确评价急性脑静脉闭塞模型脑实质损伤程度，结合 GFAP 的表达，在探讨急性脑静脉闭塞脑损伤的治疗时间窗的存在及其意义中具有重要价值。

临床研究和动物实验均已表明，DWI 对病变高度敏感，可探测病灶的早期改变及其演变过程，判断脑实质损伤的程度。在实验中，术后 1 小时 DWI 大脑半球皮质即出现异常高信号区，与动脉性缺血的早期表现类似，以细胞毒性水肿为主。随着时间的延长，DWI 异常高信号区的范围逐渐增大，累及皮质下白质。术后 3 小时 T2WI 才开始出现异常高信号，但边界较模糊，范围明显小于 DWI 所示，12 小时后，两者所示病变范围才基本一致。约在手

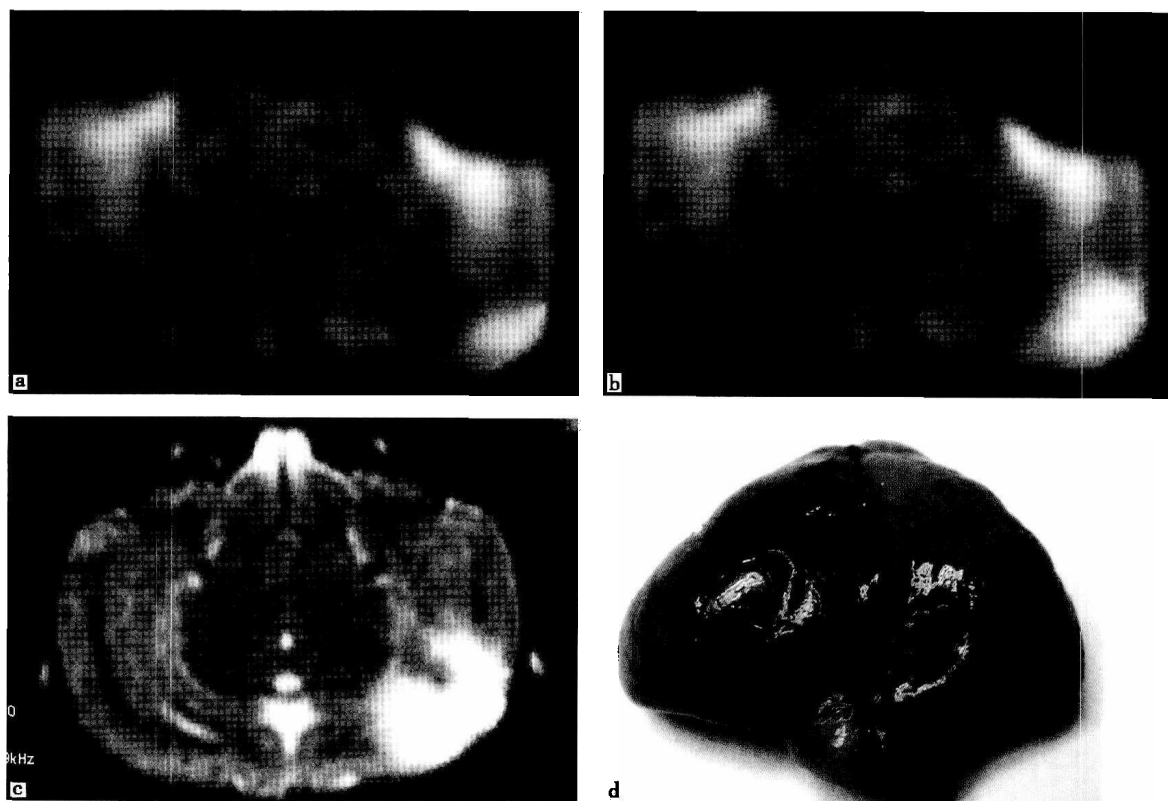


图 2-2-22 新西兰大白兔脑静脉闭塞模型

a. 实验组术后 1 小时，DWI 示左顶叶皮质高信号；b. 实验组术后 12 小时，DWI 异常高信号范围逐渐增大，由皮质延伸到皮层下白质内；c. 实验组术后 12 小时，T2WI 左顶叶皮质及皮层下高信号，与 DWI 所示范围相似；d. 实验组术后 24 小时，蛛网膜下腔出血，右侧大脑皮质明显肿胀，局部脑沟变浅；e. 电镜，实验组术后 1 小时，神经细胞轻度肿胀，染色质边聚，线粒体扩张，存在少量溶酶体；f. 电镜，实验组术后 6 小时，神经细胞结构破坏，血管壁皱缩，血管周围见大量水肿液呈空泡改变；g. 电镜，实验组术后 12 小时，脑组织大量坏死，组织中出现空亮区，神经鞘变形，神经纤维坏死；h. 对照组脑组织 GFAP 阳性染色细胞染色浅，分布稀疏，胞体小，突起不明显；i. 实验组术后 3 小时，GFAP 阳性细胞被染成棕黄色，数量明显增加，胞质染色加深，突起变长增粗 (HE,  $\times 200$ )；j. 实验组术后 6 小时，GFAP 阳性细胞进一步增大呈气球样，胞核将胞质挤向周边，突起增长变粗，突起内出现水肿泡 (HE,  $\times 200$ )

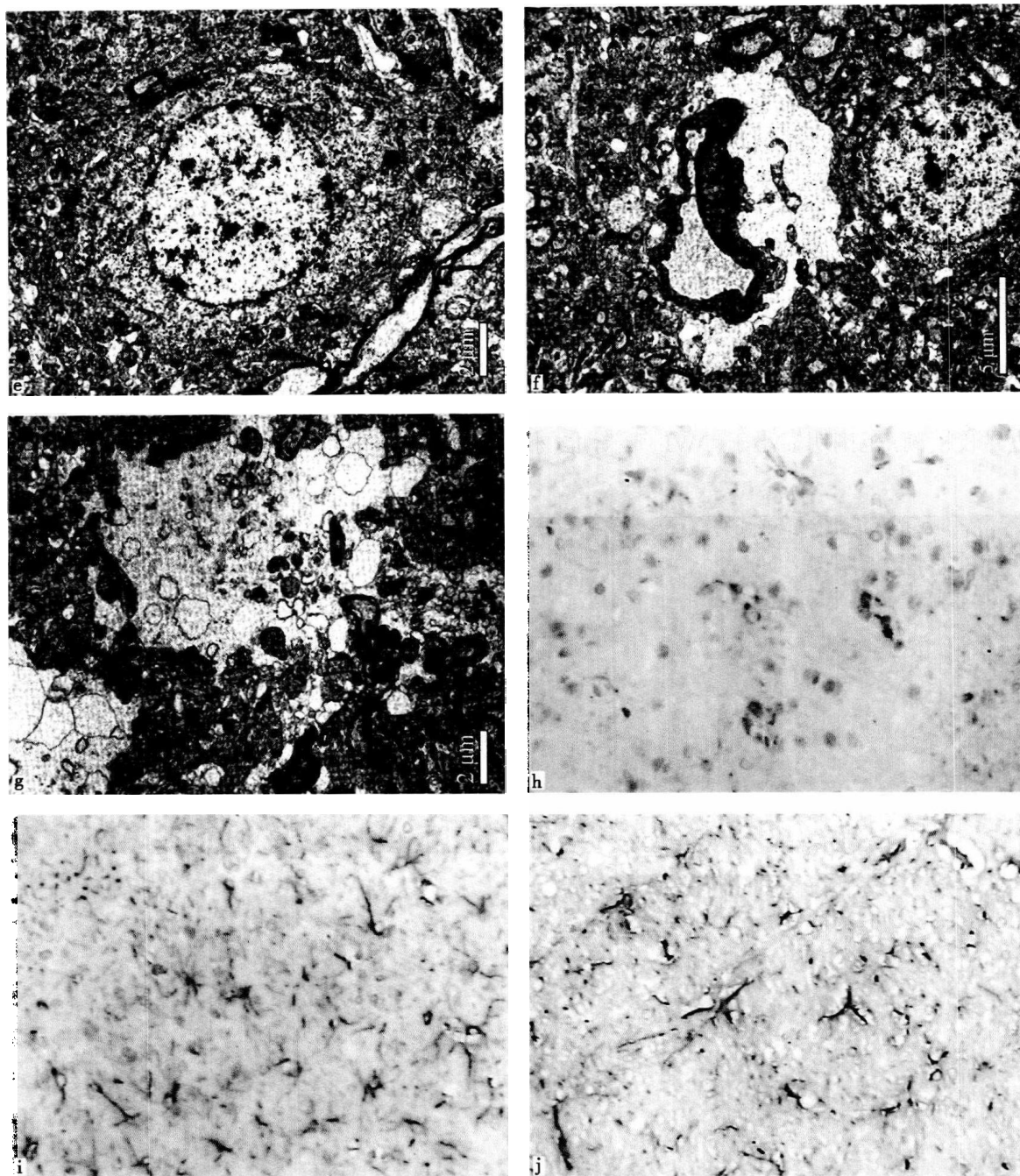


图 2-2-22 新西兰大白兔脑静脉闭塞模型(续)

术 12 小时后扩散异常的范围基本稳定。ADC 值的变化为先下降后上升,脑实质损伤早期(1~6 小时)ADC 值下降,至 12 小时 ADC 值迅速上升至峰值,12~24 小时 ADC 值呈波动状态,最后趋向于假正常化。分析 ADC 值在下降后发生的回升可能与血管源性水肿的出现和脑实质损伤后发生的神经细胞溶解、坏死等不可逆损伤有关。

研究结果显示,术后扩散异常为渐进性发展,静脉闭塞后脑实质损伤的发生亦是一个渐进性的过程。这种渐进性发展为其治疗提供了一定的时机,如何在脑实质严重的、不可逆的损伤发生前,启动有效的治疗是改善脑静脉闭塞患者预后的关键。研究结果显示,术

后 1~6 小时 GFAP 阳性细胞数量呈进行性增加,而此时病变侧 ADC 值低于对照侧;术后 12~24 小时,GFAP 阳性细胞数量逐渐减少,此时病变侧 ADC 值总体基本高于对照侧,GFAP 的表达与 DWI 结果具有一致性。结合 DWI 及 GFAP 表达,ADC 值早期降低时,表明该时期脑细胞的代偿机制充分得到发挥,对缺血缺氧所致的损伤机制具有对抗能力,缺血脑组织仍有自身调节功能,损伤尚具可逆性。此时应积极进行抗凝、溶栓和神经保护措施,将可以提高临床疗效,同时对减少后遗症及防止进一步脑损伤有重要意义。当 ADC 值快速升高或升高后又降至相对正常时,说明脑组织已发生不可逆损伤的可能性大。DWI 可早期评价急性脑静脉闭塞模型脑实质损伤的程度和范围,进而指导临床治疗。ADC 值早期降低这一时期可认为是急性脑静脉闭塞脑损伤发生发展过程中潜在的治疗时间窗。

#### (六) 新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)

通过对 HIE 组及正常对照组脑内不同部位的 ADC 进行测量,发现 DWI 能显示不同部位脑组织水分子扩散程度的异常,重度 HIE 组双侧顶叶白质、左侧额叶白质及胼胝体压部的 ADC 值与其他各组相比明显降低,而内囊后肢、豆状核、丘脑、小脑及脑桥的 ADC 值在各组间差异均无显著性,这可能反映了脑损伤方式的不均匀性。本组资料显示 DWI 发现 HIE 脑损伤的敏感度很低,仅 26%(12/46 例),较 Forbes 等报道的敏感度(47%)更低,可能与 DWI 检查距 HIE 发病时间有密切关系。通过与常规 MRI 对照研究发现,DWI 显示特定动脉分布区的局灶性病变或脑梗死明显优于常规 MRI,ADC 图能显示相应的扩散异常;而对于缺血缺氧后脑组织弥漫性、对称性损伤,则与 HIE 发病时间有关,1 天以内者 DWI 较 T2WI 更敏感(图 2-2-23),病程较长者 DWI 显示不及常规 MRI,表现为显示病变的敏感度低(26%)或低估病变范围及程度,这与部分文献报道结果一致。

DWI 对显示新生儿 HIE 病变不敏感受到几个因素的影响:①新生儿及成人脑水分含量的不同。新生儿较成人脑组织含水量更高,水分子扩散增加,因此缺血所致区域性水分子扩散显著降低时,相同程度的扩散降低在新生儿却不明显,因而不易被识别。②缺血缺氧再灌注损伤后细胞内和细胞外水分在时间变化上的影响。动物实验显示早期缺血缺氧再灌

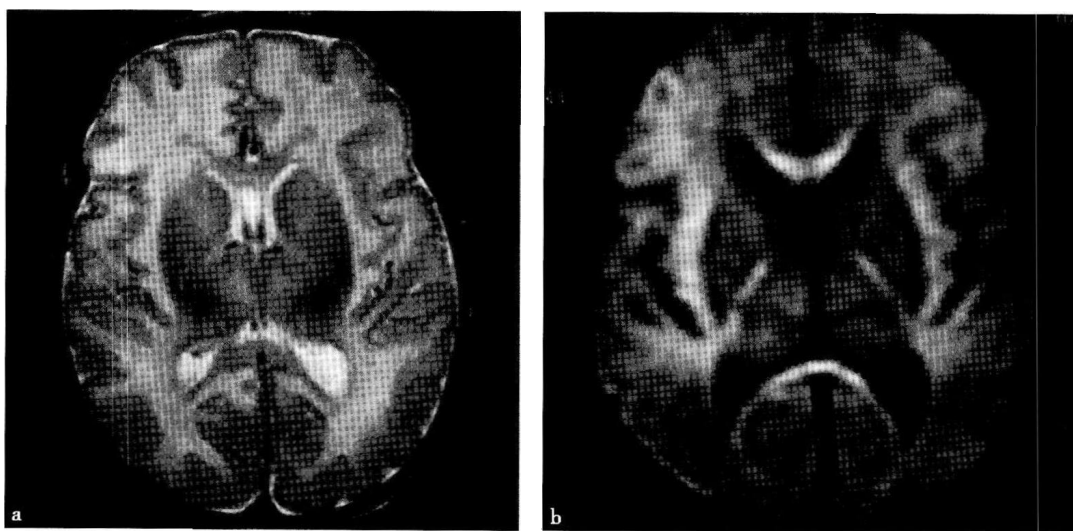


图 2-2-23 重度 HIE 患儿(出生 1 天)

a. 轴面 T2WI 示双侧额叶白质、基底节区、脑岛及胼胝体弥漫性水肿呈高信号; b. 轴面 DWI 示病变范围与 T2WI 基本相同

注损伤的扩散异常呈双向改变,与脑水分的改变平行。缺血后数分钟即可出现基底节、皮质灰质及白质 ADC 值下降,为细胞毒性水肿导致扩散降低,持续约 5 小时,随后 1~2 天出现 ADC 值假性正常化,为再灌注损伤引起血脑屏障破坏导致水分在细胞外间隙积聚,使水分子扩散增加使 ADC 值回升至正常值。随后数天出现继发性(或迟发性)ADC 值下降,反映了细胞外水肿的吸收、细胞外水分向细胞内迁移、细胞膜通透性的改变以及细胞内水分子限制性扩散增高。Miyasaka 等通过实验研究发现组织学改变与 ADC 值变化存在很大的差异,在原发性 ADC 值下降期间,可见神经细胞终足肿胀以及血管周围星形细胞终足轻度肿胀;而在短暂 ADC 值恢复期,可见黑色神经元及血管周围星形细胞终足明显肿胀;继发性 ADC 值下降期,可见严重固缩的黑色神经元(凋亡)及广泛星形细胞肿胀。说明缺血缺氧后 ADC 值短暂正常化并不意味着组织学改变的正常化。这种 ADC 值正常化可为暂时性或永久性。在严重脑损伤患者,随后继发的细胞凋亡的时间过程、凋亡程度以及由此产生的远期效应并不清楚,因此将 ADC 值的短暂正常化作为缺血缺氧后脑损伤救助治疗的时间窗有一定的局限性。③选择性易损性的影响。新生儿脑内某些区域,包括基底节、丘脑、脑沟裂周围白质及脑干等,髓鞘化较活跃,对能量代谢要求高,或含有较高的兴奋性神经递质,这些区域对严重急性缺血缺氧尤其敏感;而其他区域如皮质下白质及分水岭区则对较长期慢性缺血缺氧较敏感。④再灌注损伤细胞凋亡进程的区域性变异。虽然细胞肿胀,轴突损伤,细胞凋亡在脑内某些区域发展很快,但这些进程在低代谢区可能会延迟。Pulera 等报道在新生鼠的额颞叶皮质和海马区存在迟发性的神经元和少突胶质细胞凋亡。Rumpel 等通过动物实验发现延迟 ADC 值下降的原因部分是由于胶质细胞肿胀、凋亡所致。本组病例中有 1 例 14 天的重度 HIE 患儿,皮质下白质弥漫性损伤伴 ADC 值下降,最大下降范围为 43%。其原因亦可能为胶质细胞的迟发性细胞凋亡。⑤脑成熟程度的区域性变异。脑内不同区域神经元成熟及髓鞘化的时间亦不同,有时易误诊为脑损伤。从上述这些导致 DWI 低估 HIE 脑损伤的主要因素中可以看出,DWI 脑损伤方式与 HIE 损伤后 MRI 检查时间密切相关。正确认识 DWI 在 HIE 脑损伤应用中的局限性(假阴性高及低估病变范围及程度)对于应用 DWI 来评估神经保护的干预治疗极为重要。

### (七) Wilson 病

Wilson 病(Wilson disease, WD)1912 年由 Wilson 首例报道,是主要累及肝脏和颅脑的常染色体隐性遗传性铜代谢障碍性疾病,也叫肝豆状核变性。神经系统症状常继发于脑内铜的过量沉积、神经元受损,表现为肌张力和构音障碍、震颤及共济运动改变。MRI 常表现为双侧基底节的长 T1、长 T2 信号。诊断标准为:①血清铜蓝蛋白低于正常;②角膜 Kayser-Fleischer 环(K-F 环)阳性;③急性或慢性肝病,肝硬化或肝功异常;④锥体外系症状或体征;⑤血清或尿铜水平异常。

1. Wilson 病的病理变化 肝豆状核变性由于铜结合蛋白异常或溶酶体缺陷削弱了胆道系统对铜的排泄,导致过量铜游离于血液,沉积于肝脏、脑、角膜和肾脏,以肝病、大脑变性和角膜色素沉着 K-F 环为特征病理。由于铜的沉积、慢性缺血使神经细胞变性肿胀或坏死消失、星形胶质细胞广泛的增生和肥大。晚期大脑不同程度的萎缩,组织内出现疏松区域。在脑部病变中,豆状核的受累最严重,引起基底节空洞形成,神经细胞和神经胶质细胞的变性。

2. Wilson 病的 DWI 改变 文献报道,DWI 能够鉴别病变不同区域处于细胞毒性水肿阶段的 ADC 值 $[(0.52 \pm 0.03) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}]$ 和血管源性水肿阶段 ADC 值 $[(1.42 \pm 0.17) \times$



$10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ ], 提示病变早期铜沉积后引起的细胞水肿及之后出现的神经细胞坏死、海绵状变性和脱髓鞘改变。楼海燕等研究结果显示信号相对正常的基底节区 ADC 值  $[(9.21 \pm 1.44) \times 10^{-4}\text{mm}^2/\text{s}]$  较文献报道正常对照组儿童的 ADC  $[8.5 \pm 0.11) \times 10^{-4}\text{mm}^2/\text{s}]$  高(图 2-2-24), 考虑由于铜沉积神经细胞发生海绵状变性和坏死, 结构变松散使得水分子的自由扩散加快。铜沉积与细胞损伤是使 T2 图像相反的矛盾体。基底节区对称性的长 T1、长 T2 信号在 DWI 会出现两种相反的信号变化: 低信号伴明显增高的 ADC 值; 高信号伴轻度增高的 ADC 值。低信号变化实际是上述病理改变的进一步发展, 类似血管源性水肿晚期, 海绵状变性和坏死加剧, 出现疏松区使水分子运动更快, ADC 值最高  $[(1.50 \pm 0.18) \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}]$ , 这一点与文献报道结果基本一致。DWI 显示的基底节高信号往往提示存在细胞毒性水肿, 此时 ADC 应降低。本组 1 例 3 个病灶的 DWI 显示高信号但 ADC 值并不低  $[(9.23 \pm 0.46) \times 10^{-4}\text{mm}^2/\text{s}]$ , 结合临床资料笔者发现, 患儿起病 2 个月, 驱铜治疗时间只有 2 天, 考虑基底节区的病灶内

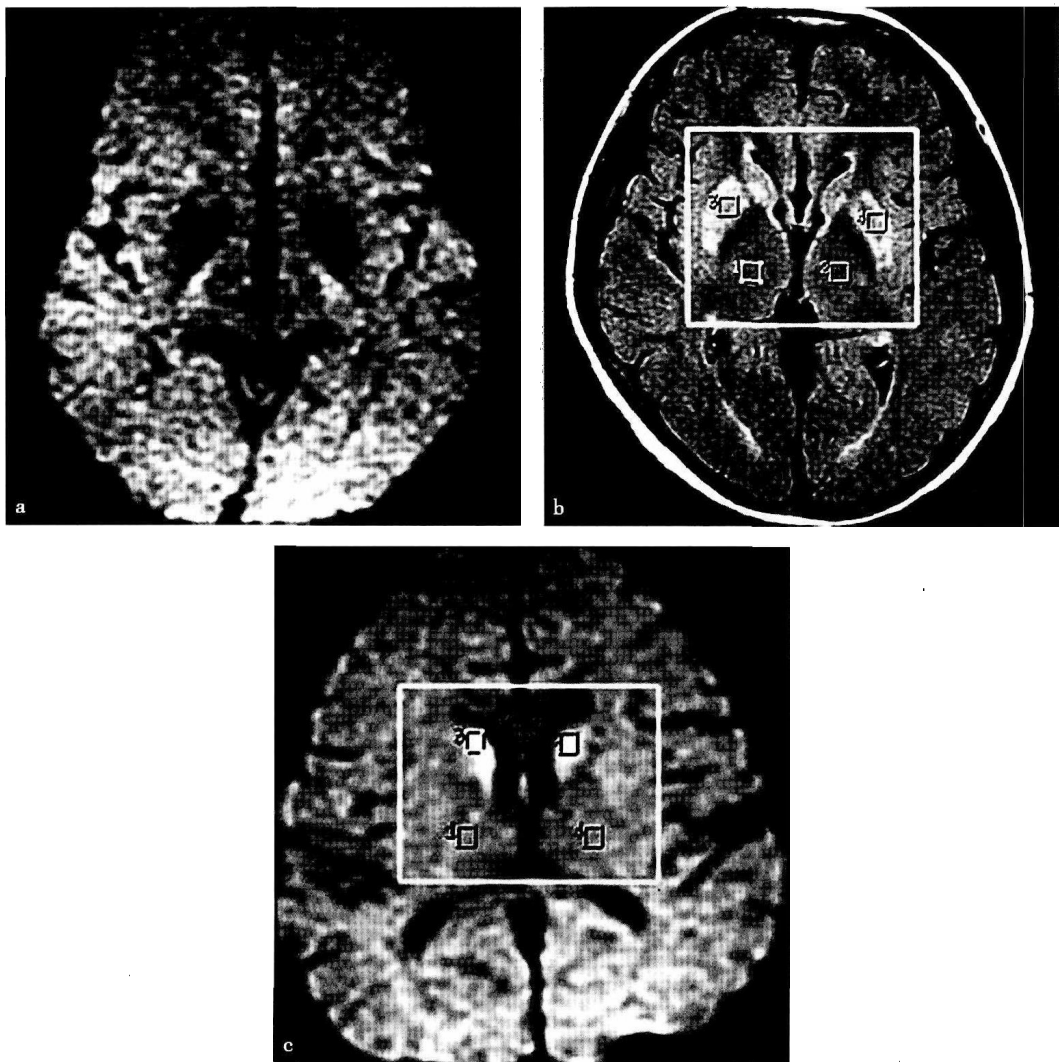


图 2-2-24 Wilson 病

a. DWI 示双侧苍白球低信号改变,  $\text{ADC} = 0.00145\text{mm}^2/\text{s}$  和  $0.00176\text{mm}^2/\text{s}$ ; b. T2Flair 示双侧苍白球及双侧尾状核头高信号; c. DWI 示双侧尾状核头呈高信号,  $\text{ADC} = 0.000892\text{mm}^2/\text{s}$  和  $0.000901\text{mm}^2/\text{s}$

细胞毒性水肿和血管源性水肿已并存。ADC 值是否反映肝豆状核变性的复杂水分子运动尚有待进一步大宗病例和对照病例的证实。

#### (八) 超急性期放射性脑损伤

18 例经活检病理证实的鼻咽癌初诊患者放疗前颅脑 MRI 检查未见异常,鼻咽癌病灶放射治疗照射部位包括颈部和鼻咽部,所有患者均为面颈联合野,放射剂量采用常规分割:2Gy/d,每周 5 次。所有患者在术前和术后不同时间段(以接受的总放射剂量决定)进行颅脑 MRI 常规扫描、双颞叶  $^1\text{H-MRS}$  多体素成像和 DTI 检查,扫描时间分别为首次放疗前、放疗后接受总放射剂量分别为 20Gy、40Gy 和 60Gy 时。

DTI 各值的变化:虽然在 ADC 和 FA 伪彩图上双侧颞叶前、后部色彩改变并不是很明显(图 2-2-25),但是测量结果显示,双侧颞叶前部 ADC 值在接受放疗后值呈增大的趋势,而 FA 值呈减小的趋势,但是统计学分析显示,DTI 所测的这两种参数值在放疗前后不同阶段差异无显著性意义( $P>0.05$ )。研究结果显示,双侧颞叶前部 ADC 值和 FA 值在接受放疗的不同时期有变化,虽然统计学上差异没有显著性意义,但可以观察到 ADC 值有升高的趋势以及 FA 值有降低的趋势,与谭湘萍等的研究结果相似。她们对此现象的解释是,由于影响扩散的主要屏障——髓磷脂成分的改变,也可能是神经细胞的代谢异常影响了白质纤维的扩散特性。本组研究结果与其高度一致,提示了这种病理变化的可能性。

#### (九) fMRI 及 DTI 技术在成人工作记忆研究的初步探索

联合应用脑功能磁共振成像(BOLD-fMRI)和 DTI 两种磁共振技术,探索工作记忆功能激活部位与叶间白质纤维束的关系。潘初等研究一组健康志愿者,以步进式视觉累加试验作为刺激模式,扫描获得 fMRI 激活图及 FA 图。将两者叠加,选取双侧额顶叶白质兴趣区测量其部分 FA 值(图 2-2-26)。结果:①额顶叶皮质为工作记忆功能最主要的激活区;②脑的激活像素几乎均位于 FA 程度低的区域( $P<0.01$ );③左额顶间白质 FA 值较对侧高( $P<0.02$ )。结论:联合应用 fMRI 和 DTI 技术提示成人工作记忆功能与额顶叶白质纤维髓鞘化程度密切相关。

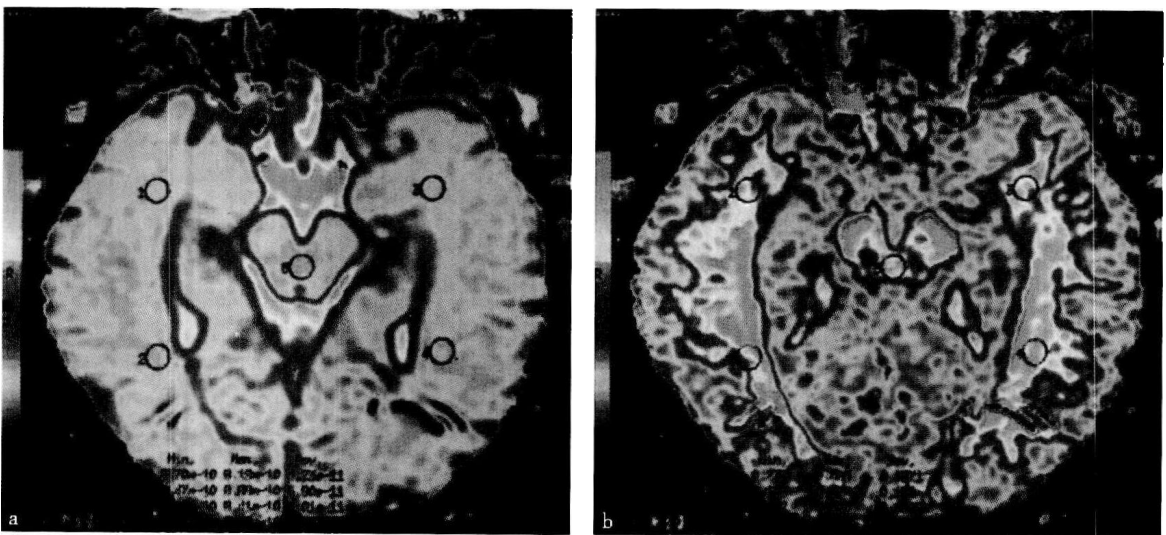


图 2-2-25 超急性期放射性脑损伤 DTI 值改变示意图

a. 接受 60Gy 放疗后患者 ADC 伪彩图上颞叶色彩改变不明显,但测量数据显示颞叶前部的 ADC 值较颞叶后部大; b. FA 伪彩图双侧颞叶色彩改变不明显,但测量数据显示双侧颞叶前部的 FA 值较颞叶后部小

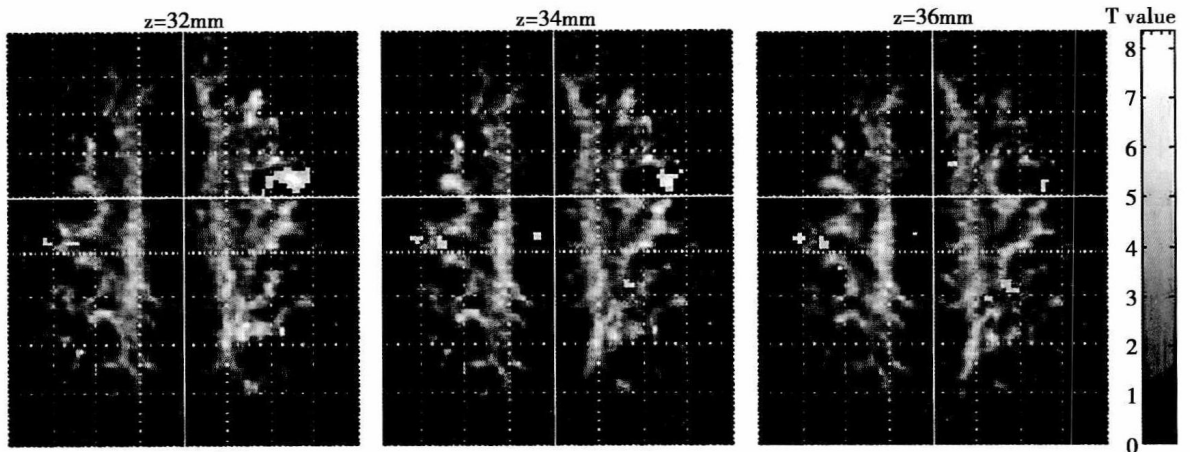


图 2-2-26 额顶叶 fMRI 和 FA 叠加图  
额顶叶的激活像素均位于各向异性低的灰质区

由于神经传导通路的白质纤维束是由许多方向相似的轴突构成,因此总体表现为较高的 FA;而脑灰质则不具有这种排列规整的组织结构,其 FA 的程度就较低。FA 图观察大脑白质纤维结构最清晰,能够反映白质纤维的方向性与完整性。将工作记忆 BOLD-fMRI 激活图叠加至 FA 图上,从而可以在同一图像中获得关于工作记忆皮质激活区域及与之相关白质纤维的信息。图像及数据均显示 BOLD 信号主要产生于具有相对各向同性扩散特征的灰质皮质,而主要由轴突纤维构成的白质区未见激活信号。这与目前普遍认为的脑代谢主要在神经元所在的灰质皮质的理论是一致的,说明白质纤维在工作记忆过程中主要起传递信息的作用。

优势半球侧(左侧)额顶间白质的 FA 值高于对侧,可根据神经解剖学理论来解释:前额叶背侧区与顶叶皮质在工作记忆视觉信息处理过程中起着重要作用——前额叶皮质将初级视觉信息传递到顶叶皮质,后者将其加工整合形成知觉后,又投射到前额叶背侧区储存,形成视觉工作记忆。因此,两者间有大量的信息传递,而这是通过额顶间白质纤维来实现的。脑优势半球额顶间白质纤维 FA 均值与额顶叶皮质 BOLD 信号激活像素均高于非优势半球侧,可能提示脑白质的髓鞘化程度与皮质功能活性之间存在相关性。Toosy 等研究视觉皮质 BOLD 信号的激活程度与视放射 FA 值的关系也有类似发现。本研究初步探索了联合应用 BOLD-fMRI 和 DTI 两种技术评价人脑认知功能的可行性,并发现了成人工作记忆功能与额顶叶白质纤维髓鞘化程度间存在密切联系。但本组样本量较少,且未能对其他部位白质纤维进行全面研究,其大规模统计分析有待进一步探索。

(戴 慧 朱文珍)

## 参 考 文 献

1. 朱文珍,漆剑频,王承缘,等. 磁共振功能成像新视角. 神经损伤与功能重建, 2007, 2(1): 36-39.
2. 朱文珍,漆剑频,王伟,等. 磁共振扩散成像和波谱技术对超急性脑梗死缺血半暗带的界定. 华中科技大学学报(医学版), 2007, 36(5): 691-694.
3. 李春芳,靳仓正,王承缘,等. 功能性 MRI 在脑梗死演变中的研究进展. 医学影像学杂志, 2008, 18(11): 1329-1332.

4. 钟高贤, 朱文珍, 王伟, 等. 磁共振 DWI、PWI 和 MRS 量化评定超早期脑梗死缺血半暗带. 放射学实践, 2006, 21(6): 541-544.
5. 王娟, 周义成, 尤春景. MR 扩散张量在临床脑梗死运动功能康复评估中的应用. 中华物理医学与康复杂志, 2007, 29(2): 130-133.
6. 史瑞华, 漆剑频, 王承缘, 等. 扩散张量成像在颅内占位性病变中的应用研究. 中国临床医学影像杂志, 2005, 16(2): 61-63.
7. 史瑞华, 漆剑频, 王承缘, 等. 扩散张量各向异性分数在星形细胞瘤中的诊断价值. 中国医学影像技术, 2005, 21(7): 1006-1008.
8. 陈军, 夏军, 周义成, 等. 磁共振弥散成像评价星形细胞瘤细胞密度的价值. 南京医科大学学报(英文版), 2005, 18(5): 262-266.
9. 史瑞华, 漆剑频, 朱文珍, 等. 脑膜瘤 MR 扩散张量成像研究. 临床放射学杂志, 2005, 24(4): 305-309.
10. 马明平, 方可, 吴光耀, 等. 大鼠 C6 胶质瘤的 MR 扩散加权成像及病理对照研究. 中华放射学杂志, 2005, 39(6): 608-612.
11. 史瑞华, 漆剑频, 王承缘, 等. 扩散张量成像在脑脓肿诊断中的价值. 中国医学影像技术, 2005, 21(2): 248-250.
12. 舒红格, 漆剑频, 王承缘, 等. 病毒性脑炎扩散张量成像的初步研究. 放射学实践, 2008, 23(4): 386-388.
13. 王娟, 周义成, 李祥, 等. DWI 和 MRS 对微创血肿清除术后的评估研究. 中国医学影像技术, 2007, 23(3): 367-369.
14. 朱文珍, 漆剑频, 朱遂强, 等. 脑出血后继发性神经损伤的弥散加权成像和磁共振频波谱研究. 中华神经科杂志, 2004, 37(3): 255-256.
15. 王娟, 周义成, 李祥, 等. 急性脑静脉闭塞脑损伤治疗时间窗初探: DWI 与病理学对照实验研究. 放射学实践, 2007, 22(2): 119-123.
16. 朱文珍, 漆剑频, 夏黎明, 等. 新生儿缺氧缺血性脑病的磁共振扩散加权成像. 放射学实践, 2006, 21(5): 475-479.
17. 楼海燕, 漆剑频, 王承缘, 等. MR 扩散加权成像和波谱联合应用诊断肝豆状核变性. 中华放射学杂志, 2005, 39(2): 136-139.
18. 宋琼, 夏黎明, 王承缘, 等. 超急性期放射性脑损伤的 MRS 和 DTI 研究. 放射学实践, 2007, 22(7): 687-690.
19. 潘初, 夏黎明, 朱文珍, 等. fMRI 及 DTI 技术在成人工作记忆研究的初步探索. 中国临床神经科学, 2009, 17(2): 134-139.

### 第三节 磁共振灌注成像及其临床应用

#### 一、PWI 的原理及临床应用

MRI 灌注成像(perfusion-weighted imaging, PWI)是 MRI 功能成像的一种,能反映组织微观血流动力学的信息,与 SPECT、PET 相比,具有高时间分辨率和空间分辨率,无放射性损伤,操作方法比较简单,检查费用较低等优点。根据其原理可分为采用外源性对比剂和内源性对比剂两大类,前者需要静脉团注外源性对比剂(Gd-DTPA 或 SPIO),通过检测受检组织内对比剂引起的组织信号强度随时间的变化来反映组织的血流动力学信息,后者是

采用特殊设计的脉冲序列对动脉血液中的质子进行标记,将标记的质子作为内源性对比剂,来检测组织的血流动力学信息。根据所用对比剂的半衰期不同,MR灌注成像的原理及成像序列也不同,分为对比剂首次通过法和稳态灌注成像技术,临床上以对比剂首次通过法应用最为广泛,技术也最成熟。

### (一) 对比剂首次通过法的基本原理

目前临床上PWI的对比剂多采用离子型非特异性细胞外液对比剂Gd-DTPA,由于Gd-DTPA是顺磁性物质,通过静脉快速团注后会干扰局部磁场的均匀性,使组织的T<sub>1</sub>,T<sub>2</sub>缩短(T<sub>2</sub>缩短更明显),因此将对比剂经注射器快速团注后,采用时间分辨力足够高的快速MR成像序列对目标器官进行连续多时相扫描,检测出对比剂首次通过该组织时的信号强度变化,从而计算出组织T<sub>1</sub>或T<sub>2</sub>\*弛豫率的变化,既代表组织中对对比剂浓度变化,也反映了血流动力学变化。EPI序列成像速度快,是目前最适合也最常用的灌注成像序列。Gd-DTPA分子量较大,不能穿过完整的血脑屏障,只停留在脑血管内,故MR灌注成像在中枢神经系统应用最广泛。

### (二) 稳态灌注成像技术的基本原理

稳态灌注成像技术是采用半衰期较长的血池性对比剂作为示踪剂,如超顺磁性氧化铁SPIO或USPIO,经外周静脉注入后,采用梯度回波或自旋回波序列,检测外源性对比剂引起组织的磁化率和弛豫率的变化,通过数学模型计算出局部脑血容量(rCBV),并对rCBV进行连续监测。与首次通过法相比,稳态法具有高空间分辨率的优点,但缺点是只能测量rCBV,不能测量rCBF和MTT。

### (三) 动脉自旋标记法的基本原理

ASL是采用反转脉冲对成像层面上游的动脉质子进行磁化标记,通过对感兴趣层面采集自旋标记前后两次不同的T<sub>1</sub>弛豫时间就可以通过公式定量地测定感兴趣区内血流的灌注量,或者对成像层面施加饱和脉冲,通过检测流入的未饱和质子来获得灌注信息。目前反转技术是较为理想的灌注成像方法,当上游磁化标记的动脉质子进入感兴趣层面后,会扩散进入细胞外间隙,并与未受干扰的组织自旋相作用,组织净磁化矢量就变小,从而导致信号下降。局部的信号强度取决于血流和T<sub>1</sub>弛豫间的相互作用,将标记后获得的图像与未标记所获得的图像比较可计算出组织的血流灌注量。ASL技术一般分为2种:连续ASL(continuous ASL, CASL)和脉冲ASL(pulsed ASL, PASL)。ASL技术优点在于不需要注射外源性对比剂就可以获得定量的血流数值,但是,其不足主要有:①信噪比低。②血管结构内的残余标记信号可以造成感兴趣区CBF增高的假象。③标记射频脉冲不够尖锐以降低标记有效率,使感兴趣区也受到标记脉冲的污染。④CASL中磁化传递效应(magnetization transfer effect, MTE)的存在,使组织内大分子被磁化,引起对组织灌注量的高估。⑤时间分辨力较差,标记自旋核从标记层面到成像层面以及组织内自旋核发生交换需要一定时间,特别是前者(又称为动脉传递时间)具有潜在可变性,使得大多数PASL对CBF的绝对测量很难实现,目前ASL尚没有广泛应用于临床。

### (四) MRI脑灌注成像的主要测量指标

局部脑血容量(regional cerebral blood volume, rCBV)是容量指标,是指一个脑体素中的血容量与该体素的质量之比,通常以每100g组织中的毫升数(ml/100g)为单位;局部脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF)是流量指标,是指流过体素的总血流量与该体素的质量之比,通常以每分钟每100g组织中的毫升数[ml/(100g·min)]为单位;平均通过时

间(mean transit time, MTT)是血流通过组织的速度指标,是指水分子或对比剂微粒通过体素脉管系统的平均时间,其三者的关系为:  $rCBF = rCBV/MTT$ 。

### (五) MRI 灌注成像的临床应用

由于作为疾病诊断基础的正常人灌注表现与数值尚无公认的指标,将 MR 灌注成像作为临床和基础研究血流动力学的一种半定量研究手段更为客观与合适。目前 MR 灌注成像临床研究相对较多的领域:①脑组织 PWI,主要用于脑血管性病变(包括脑缺血、脑出血及其他脑血管性病变)、脑肿瘤的血供研究等。②心肌灌注,主要用于心肌缺血的研究,在静息状态和负荷状态下分别进行 PWI 可检测心肌灌注储备,有助于心肌缺血的早期发现。③肾脏血流灌注。④肝脏血流灌注等。⑤前列腺灌注。

## 二、MR 灌注成像在中枢神经系统的应用

### (一) 急性脑缺血的磁共振灌注成像研究

脑血管疾病是目前人类的三大死亡原因之一,尤其是急性缺血性脑血管疾病,具有发病率高、死亡率高、致残率高的特点,严重威胁人类的健康。溶栓治疗的提出及应用极大地改善了急性脑缺血患者的预后,但溶栓治疗的疗效与半暗带(ischemic penumbra, IP)的存在与否、半暗带大小及治疗时间窗的选择有密切关系。无缺血半暗带时进行溶栓治疗,不仅无明显效果,造成医疗资源的浪费,还可能会明显增加脑出血的危险。由于缺血性脑损伤的机制非常复杂,不同个体脑血管基础、缺血耐受程度、侧支循环情况各有不同,治疗的时间窗也不能千篇一律。因此,新的治疗方案要求在超早期将已经死亡的、不可恢复的梗死脑组织和若不及时治疗就会死亡的半暗带组织区分开来,以客观地指导个体治疗方案的选择、改善患者的预后。溶栓治疗时间窗的确定取决于是否存在可挽救的缺血半暗带。PET 是目前公认的半暗带判定的金标准,具体表现为脑血流量(CBF)下降,脑血容量(CBV)上升,氧提取分数(OEF)上升和氧代谢率( $CMRO_2$ )正常或轻度下降,但是由于其价格昂贵,操作复杂,分辨率较低,具有放射性等局限,不适用于常规的临床检查和动态观察。近年来随着 MR 功能成像技术的飞速发展, MRI 灌注成像可以反映组织血流灌注变化,尤其是和其他 MR 功能成像技术(MR 扩散加权成像、MR 扩散张量成像、MR 波谱等)的联合应用,已成为目前临床上半暗带判定的主要影像学手段之一。同济医院钟高贤、朱文珍等应用对比剂首次通过法 MR 灌注成像,并联合应用 DWI, MRS 对超早期脑梗死半暗带的量化评定进行了初步研究。

对 13 例 6 小时以内的超急性脑梗死患者在 CT 扫描排除脑出血后行 MR 检查,采用美国 GE 公司 1.5T Signa 超导型 MR 仪,梯度场 40mT/m,成像序列包括常规横断面 SE 序列 T1WI, FSE 序列 T2WI, PWI 采用单次激发 SE-EPI 序列,矩阵  $192 \times 128$ , TR: 2000 毫秒, TE: 80 毫秒,共 8 层,层厚: 10mm,层距: 1mm,激励次数: 1。经注射器注射 Gd-DTPA 0.2mmol/kg,流率为 2.0~2.5ml/s,每个层面重复采集次数为 40 次,成像时间为 1 分 40 秒。DWI 采用单次激发 EPI 序列,扩散梯度同时加在前后、左右和上下三个方向,扩散敏感系数 b 值为  $1000s/mm^2$ , TR: 10 000 毫秒, TE: 20 毫秒,矩阵:  $128 \times 128$ ,层厚: 5mm,层间距: 0,激励次数: 1。 $^1H$ -MRSI 采用二维 PRESS 序列,选取 DWI 病变范围最大的层面定位,包括病灶的较大部分及对侧正常对照区域, TR: 2000 毫秒, TE: 144 毫秒,矩阵:  $1 \times 1$ ,激励次数: 1,层厚: 15~20mm,层间距: 0.5mm,采集时间 5 分 34 秒。在临床治疗后 2~28 天后复查 MRI,行横断面 T1WI、T2WI 扫描。

MR 数据分析时,将发病时 DWI 呈异常高信号复查时 T2WI 亦呈高信号的区域定义为梗死核心区,而将发病时 DWI 呈高信号而复查时 T2WI 呈正常信号的脑组织区域或者发病时 DWI 高信号灶周围等信号区域在复查 T2WI 呈高信号的区域定义为半暗带区。在工作站对 PWI、DWI 及 MRS 结果进行数据分析,分别测量梗死核心区、半暗带区及正常对照侧镜像区脑组织的 rCBV 值、ADC 值、NAA/Cr、Lac/Cr 比值及相对 NAA 浓度(rNAA),比较 rCBV 血流灌注异常区域与 DWI 高信号区域的大小差异。结果显示 13 例超早期脑梗死患者发病时平扫 T2WI 均未显示明确的新近梗死灶,4 例可见脑回肿胀,脑沟变浅征象,DWI 显示 13 例患者均有异常的高信号区,其中 3 例为腔隙性脑梗死(图 2-3-1),10 例为大面积脑梗死(图 2-3-2)。PWI 示 11 例患者病变侧有异常低灌注或灌注缺损区,说明局部 rCBV 明显下降(图 2-3-2c),而 2 例腔隙性脑梗死患者病侧未见明显低灌注区或灌注缺损区(图 2-3-1d)。经临床治疗后 2 例腔隙性脑梗死患者临床完全恢复,复查 T2WI 示病变明显缩小,其中 1 例复查 T2Flair 示原 DWI 异常高信号几乎消失(图 2-3-1e),10 例临床症状明显好转者,复查 T2WI 示原 DWI 异常高信号范围缩小或者无明显变化,1 例大脑中动脉区大面积脑梗死临床症状无好转者,复查 T2WI 示病变范围较原 DWI 异常高信号区明显增大。

缺血半暗带的概念是 20 世纪 70 年代中期由英国科学家提出的,是指脑缺血所致的局部脑细胞活动停止,功能丧失但形态结构保持完整的脑组织,其位于脑严重缺血核心区周围的低灌注区,具有可逆性及可变性。若能及时恢复血供,则可转化成正常灌注区,否则将发展成为不可逆性梗死。因此,确定 IP 成为临床诊断和治疗的关键。PWI 可用来评价脑组织微循环的灌注情况,敏感地反映脑缺血区。不同部位的脑组织(灰质、白质、基底节区)正常情况下血流灌注有差别,当缺血发生后,缺血区毛细血管灌注压降低,MTT 延长,正常的机体代偿调节机制可以使脑血管扩张,rCBV 增加以维持正常的 rCBF,当毛细血管灌注压继续下降达到代偿极限后,rCBV 不能增加反而下降时,rCBF 开始下降。CBF 或 CBV 可直观地反映脑缺血,而 rCBV/rCBF 在脑缺血最初阶段即发生变化,该比值即 MTT 可作为脑血液循环灌注储备的标志。因此,MTT 对缺血最敏感,是比较准确的一个指标,基本上可以确定缺血性病变的范围。在脑缺血不同区域和不同阶段,血液供应存在以下几种情况:①无灌注或灌注不足区:MTT 延长,rCBV 减少,rCBF 明显减少;②侧支循环建立:MTT 延长,rCBV 增加或正常;③血流再灌注:MTT 缩短或正常,rCBV 增加,rCBF 轻度增加或正常;④过度灌注:rCBV、rCBF 显著增加。

在脑梗死超早期,PWI 和 DWI 显示的病灶范围常不一致,早期文献认为 DWI 所见的异常信号区为所谓的缺血核心区(core),即不可挽救的完全梗死的脑组织,而 PWI 灌注异常的范围一般大于 DWI 显示的病灶范围,两者的差异即为可挽救的脑组织,即半暗带区。目前研究认为大多数超急性和急性脑梗死患者 PWI 和 DWI 病灶大小比较有以下五种情况:①PWI>DWI:即 PWI 上 rCBV、rCBF 图像上信号减低区明显大于 DWI 所示异常区域,临床上 55%~70% 的上述患者在发病后数小时内表现为此型,多为较大血管及其分支的阻塞。未经溶栓治疗者 DWI 的损伤范围逐渐扩大,最终与早期 PWI 损伤范围一致;而溶栓后 DWI 损伤范围则不再扩大或会缩小。本组病例中有 11 例表现为此种类型,认为 DWI 异常区域代表梗死核心区,而 PWI 异常的区域包括梗死核心区,半暗带区和贫血区,PWI 和 DWI 的不匹配区可能有包含半暗带区,积极治疗可减少最终梗死范围。②PWI≈DWI,即 PWI 和 DWI 显示的异常区域范围大致相同,见于大面积的梗死灶,且缺乏侧支循环。本组有 1 例属此类型,提示病灶在发病早期已发生不可逆性损伤,几乎不存在半暗带,可能意味

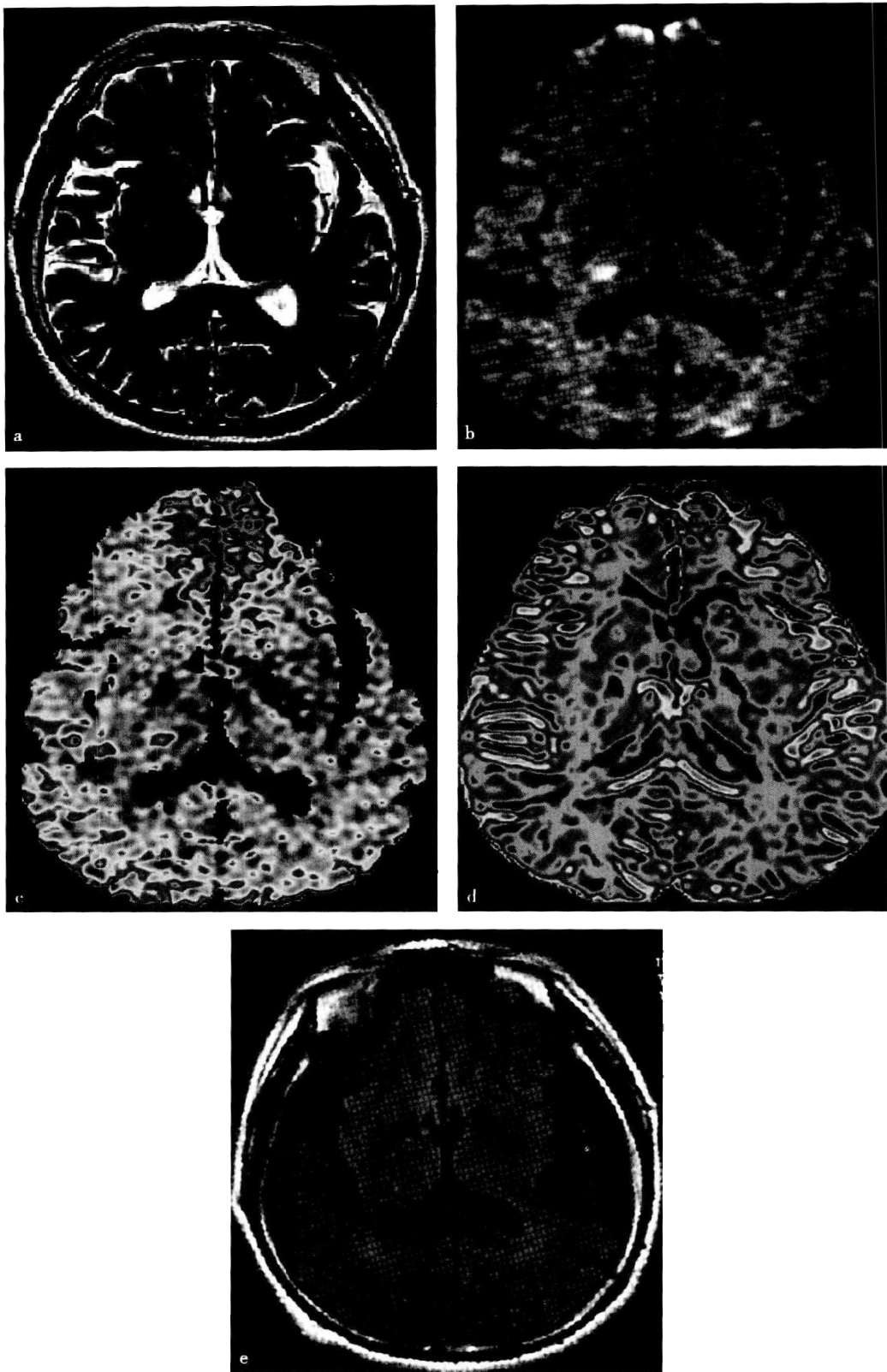


图 2-3-1 腔隙性脑梗死

a. T2WI 右丘脑未见明显高信号; b. DWI 示右丘脑小片状高信号, ADC 值明显下降; c. ADC 图显示右丘脑病变 ADC 值明显下降; d. PWI 未见明显灌注减低区; e. 11 天后复查 T2Flair 示右丘脑原高信号几乎消失, 提示为缺血半暗带, 而非梗死



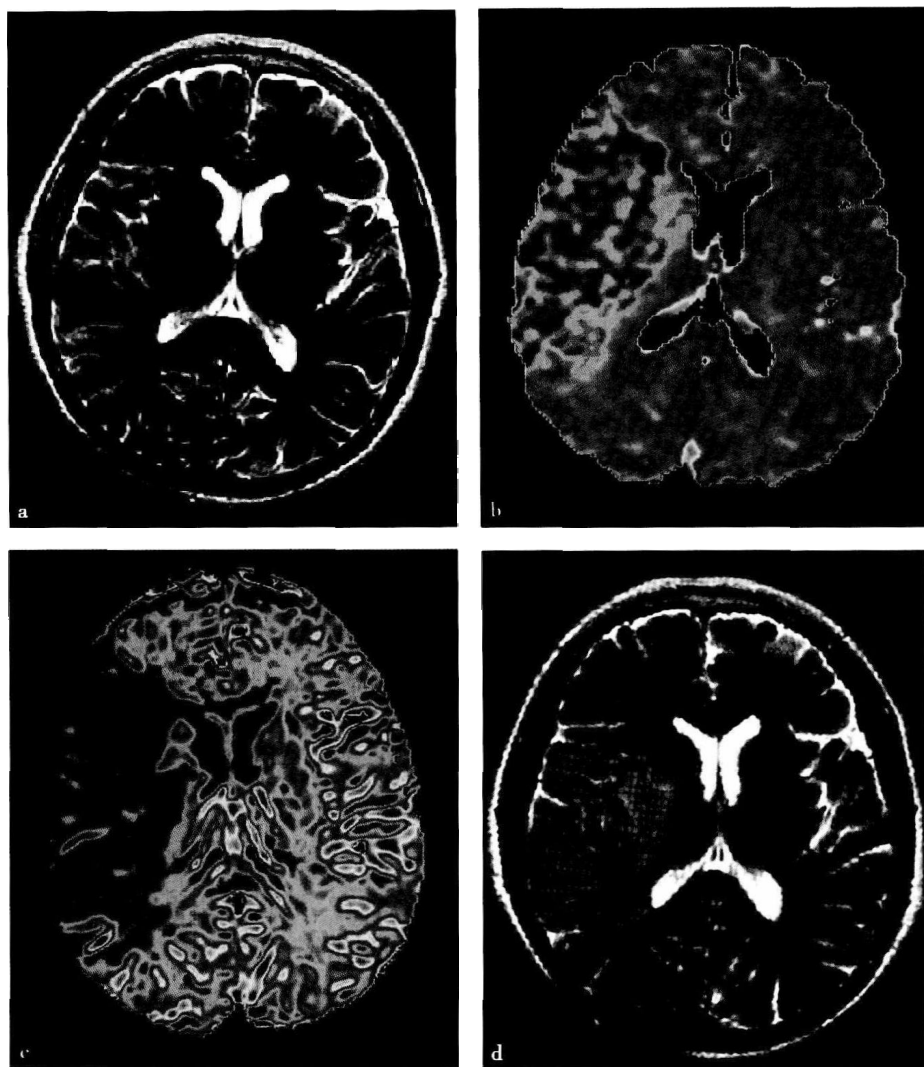


图 2-3-2 发病 2 小时的右侧大脑中动脉供血区大面积脑梗死

a. T2WI 右侧大脑中动脉供血区未见明显高信号; b. DWI 示右侧大脑中动脉供血区大面积高信号, ADC 图  
示病变 ADC 值明显下降, 呈蓝色; c. PWI 见明显灌注减低区, 呈蓝色, 范围较 DWI 增大; d. 15 天后复查,  
T2WI 见右侧大脑中动脉供血区大面积脑梗死, 同 PWI 异常灌注区域几乎相当

着缺血组织已发展到不能维持能量的阶段, 即使积极治疗, 最终梗死区难以缩小。这种情况不宜溶栓治疗, 否则易发生出血性梗死。③DWI 正常而 PWI 显示灌注减低区, 提示为一过性脑缺血, 而没有脑梗死。④DWI 正常而 PWI 不能显示异常灌注缺损区, 甚至显示灌注过度区, 为一种很少见的情况, 其最终梗死区域与 DWI 显示相仿, 可能此时导致脑梗死的病因已解除, 如自发性溶栓等, 而病因解除前形成的梗死区显示为 DWI 高信号, 可以灌注正常或灌注过度, 即反应性充血所致。⑤不到 10% 的患者在出现急性脑缺血症状后早期的 PWI 和 DWI 都正常, 这可能与超早期自发性再通或梗死病灶非常小, 超过 DWI、PWI 分辨率有关。

但最近临床观察发现成功溶栓治疗后 DWI 异常区也可部分恢复正常, 另外 PWI 显示的灌注减低区除了半暗带区还包括良性灌注减少的区域, 所谓良性灌注减少区是不需溶栓

即可自发再灌注的区域。因此简单地用 PWI 与 DWI 不匹配来区别梗死中心区和半暗带区似乎不太准确。有学者通过研究经溶栓治疗和未经溶栓治疗的急性脑缺血患者的 MR 灌注参数改变与最终梗死体积的关系,来计算核心梗死区、半暗带区、良性灌注减低区的各种 MR 灌注参数阈值,希望通过阈值来确定各个区域,但是目前尚缺乏多中心、大规模的临床研究,而各研究采用的计算参数曲线的方法不统一,发病时间的选择也不同,因此结果也存在差异,目前缺乏统一公认的用于临床的 MRI 参数阈值。

通过多种 MR 成像方法的综合应用,提供疾病更多的病理生理信息有可能界定急性脑缺血时的半暗带区。本组有限资料提示,对于 PWI 显示异常的区域大于 DWI 者,缺血半暗带可界定为 ADC 值轻度降低( $<22\%$ ),而 Lac 升高且 NAA 正常或轻度下降( $<14\%$ )的区域可能为 IP,而 ADC 值明显降低( $25\% \sim 53\%$ )且 Lac 升高以及 NAA 明显下降的区域( $16\% \sim 34\%$ )可能为不可逆损伤区。随着血流动力学参数改变与脑缺血病理生理学过程之间关系的进一步阐明,以及新 MRI 技术的完善,PWI 和 DWI 可更广泛地应用于急性脑梗死的诊断、溶栓病例的选择以及溶栓效果的观察,使更多的患者从早期溶栓治疗中获益。

## (二) 脑出血后血肿周围组织的磁共振灌注成像研究

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)后血肿周围继发性水肿和神经损伤是脑出血患者预后不良的重要因素。脑出血后脑组织血流灌注状况一直是继发性脑损伤所关注的问题,早期的动物实验研究提示,ICH 后血肿周围可能存在缺血半暗带,ICH 后组织缺血被认为是引起继发性神经元损伤的机制之一。但近年来各组研究结果不一致,存在广泛争议,更多的研究结果不支持血肿周围存在持续或严重的真正的缺血。其中最具有代表性的是 Qureshi 等应用杂种狗制作注射自体血至接近左侧基底节的深部白质的 ICH 模型,并利用放射物标记的微球测量血肿周围和远处的脑血流量 CBF,通过利用系列的矢状窦脑静脉血标本测定脑组织氧摄取率 OEF 和氧耗量 CMRO<sub>2</sub>,糖利用率以及乳酸产生量,并持续监测平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)和颅内压(intracranial pressure, ICP)。结果未能发现血肿周围存在缺血或缺血半暗带,PET 的研究结果也不支持血肿周围存在持续或严重的真正的缺血。研究显示不完全的机械性压迫、完好的自我调节、侧支循环和高灌注压阻止了模型中血肿周围区域 rCBF 的变化。然而 ICH 患者多为老年人,高血压、糖尿病等病史也使其具有血管硬化的基础,自我调节和侧支循环功能比较差,且所采用的技术条件也不完全一样,故而临床研究的结果与动物实验不尽一致。同济医院王伟等应用对比剂首次通过法和动脉自旋标记法两种磁共振灌注成像方法观察 ICH 后脑组织的血流动力学状况,并对其可能产生机制和对脑组织的影响进行初步探讨。

王伟等对 10 例发病两周以内幕上脑出血患者采用 GE 公司 1.5T Signa 成像系统进行对比剂首次通过法 MR 灌注成像,成像参数:GRE-EPI, TR/TE 1500/80 毫秒,翻转角  $90^\circ$ ,视野  $24\text{cm} \times 24\text{cm}$ ,矩阵  $128 \times 128$ 。穿刺肘静脉,放置 9 号针头固定后,接 MEDRAD 注射器,以  $0.2\text{mmol/kg}$  剂量、 $3\text{ml/s}$  速度团注 Gd-DTPA。在开始注射的同时进行 MR 扫描,共完成 35 个时相采集,扫描时间 1 分钟。利用 Advance Workstation 4.2 工作站 Functool 软件进行图像后处理。根据公式计算相对脑血流容积 CBV 和平均强化时间(mean time to enhancement, MTE),并获得根据其数值大小按照空间矩阵排列的伪彩图。在 Linux 操作系统命令窗口下,利用 Leif Ostergaard 的方法进行计算处理数据,首先在至少 6 个代表颅内动脉的像素区获得平均动脉流入函数(artery input function, AIF)的基础上,计算平均通过时间(mean transit time, MTT)。测量血肿周围  $1\text{cm}$  区域以及对侧对称区域得 MTT。

结果显示血肿周围 MTT 较对侧延长, 平均  $(0.458 \pm 0.945)$  秒 ( $P < 0.01$ ), MTT 延长与血肿体积没有明显的相关性 (轻度但不明显,  $r = 0.32$ ,  $P = 0.08$ ) (图 2-3-3), 提示血肿周围确实存在血流动力学减低改变, 这与 Butcher 和 Schellinger 的实验结果一致。Butcher 报道 21 例脑出血后 4.5~110 小时的磁共振灌注成像研究显示血肿周围 MTT 较对侧延长, 脑血流量 (cerebral blood flow, CBF) 下降, 但是这种血肿周围的低灌注似乎并不等同于组织缺血。Schellinger 报道 32 例 6 小时内脑出血的磁共振 DWI 和 PWI 联合研究, 血肿周围平均 MTT 延长约 0.7 秒, 认为与脑梗死 MTT 至少延长 4~6 秒显著不同。缺血区别于低灌注、血流量减少等病理生理过程最关键的是存在组织氧供给和需求的不平衡。磁共振灌注成像能够反映组织血氧的供给水平, 但不能提供组织氧供给和需求关系方面的直接证据, PET 则可以观察组织氧利用情况, 因此对缺血的判断 PET 的结果更为重要。Zazulia 的 PET 研究显示 19 例脑出血后 5~22 小时患者血肿周围 CBF、脑组织氧代谢率均下降, 而后者下降程度远大于 CBF; 氧摄取分数下降, 而不是缺血时上升的表现。因此不少的研究者认为血肿周围血流动力学的改变可能是由于脑功能抑制如神经功能不全以及代谢要求减低所致, 而不是真正的组织缺血。

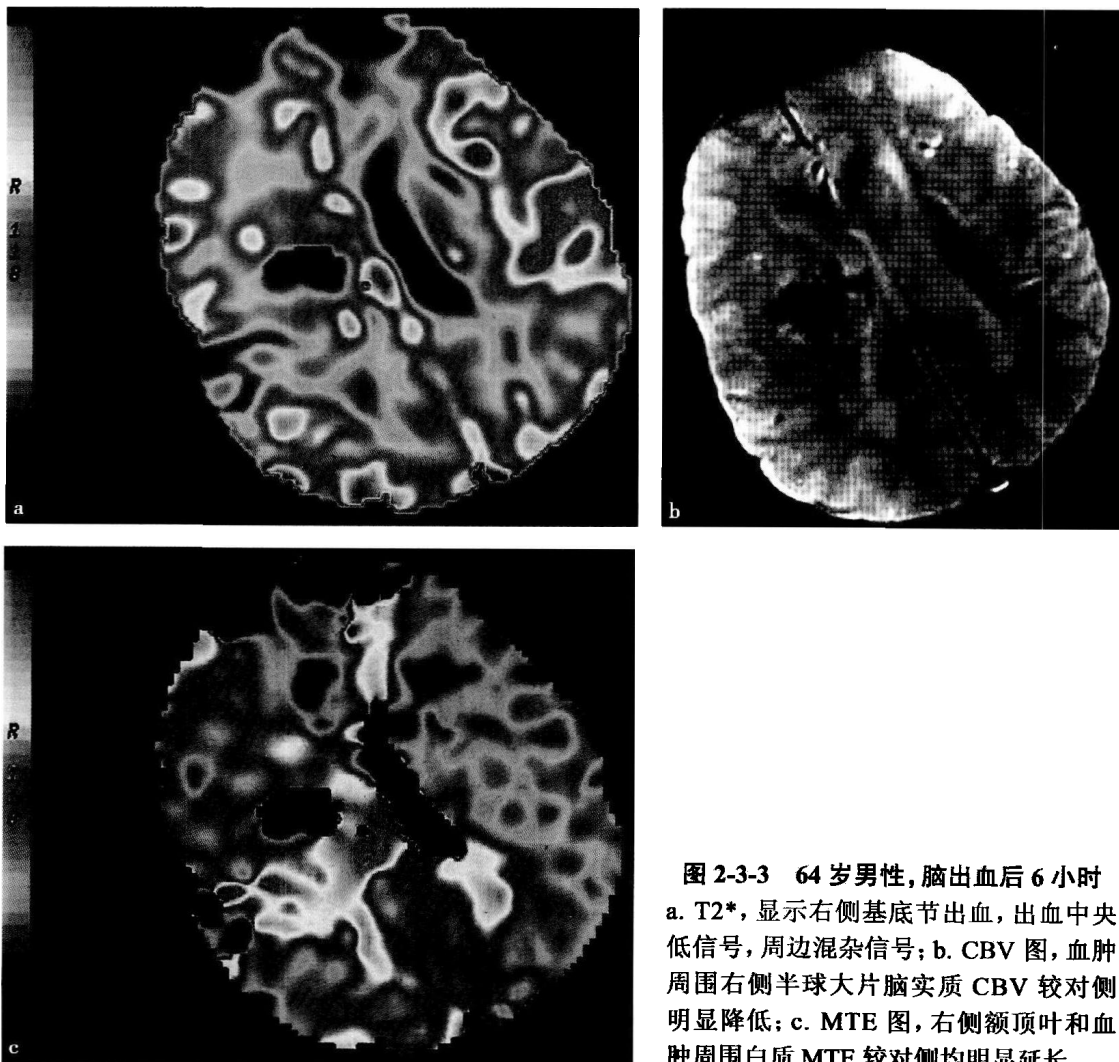


图 2-3-3 64 岁男性, 脑出血后 6 小时  
a. T2\*, 显示右侧基底节出血, 出血中央低信号, 周边混杂信号; b. CBV 图, 血肿周围右侧半球大片脑实质 CBV 较对侧明显降低; c. MTE 图, 右侧额顶叶和血肿周围白质 MTE 较对侧均明显延长

尽管如此,无论 Butcher 还是 Schellinger 的结果都提示 MTT 延长大于 2 秒者临床预后明显较差。而且大多数 ICH 患者血管自身调节机制差以及有动脉硬化脑血管病的基础上,存在影响灌注压因素如医源性过度降低血压,会导致血流量持续减低或过度降低都可能影响病情的进展和预后。

王苇等还对 6 例发病 24 小时脑实质内出血患者进行了动脉自旋标记法磁共振灌注成像的初步尝试,FAIR 技术 MR 灌注成像参数: GRE-EPI, TR/TE 2500/14.7 毫秒,翻转角  $90^\circ$ , 视野  $24\text{cm} \times 24\text{cm}$ , 矩阵  $128 \times 128$ , 翻转恢复时间 1000 毫秒, 60 个时相采集, 扫描时间 4 分 12 秒。常规 T1WI 或 T2WI 作为解剖背景图像。在 ExciteII 系统下进行 FAIREST 图像后处理, 获得相对脑血流量 (CBF) 图。结果显示 2 例血肿周围 CBF 较对侧相应区域明显减低 ( $< -25\%$ ), 另外 3 例减低不明显 ( $-25\% \sim 25\%$ ), 1 例血肿周围 CBF 较对侧对称区域上升 ( $> 25\%$ ) (图 2-3-4)。这与 Miyazawa 应用增强 Xe-CT 测定的 CBF 结果一致, 急性期患者的 24.3% (24/102) 存在血肿周围 CBF 增高的现象。由于 FAIREST 技术不需要注射造影剂, 检

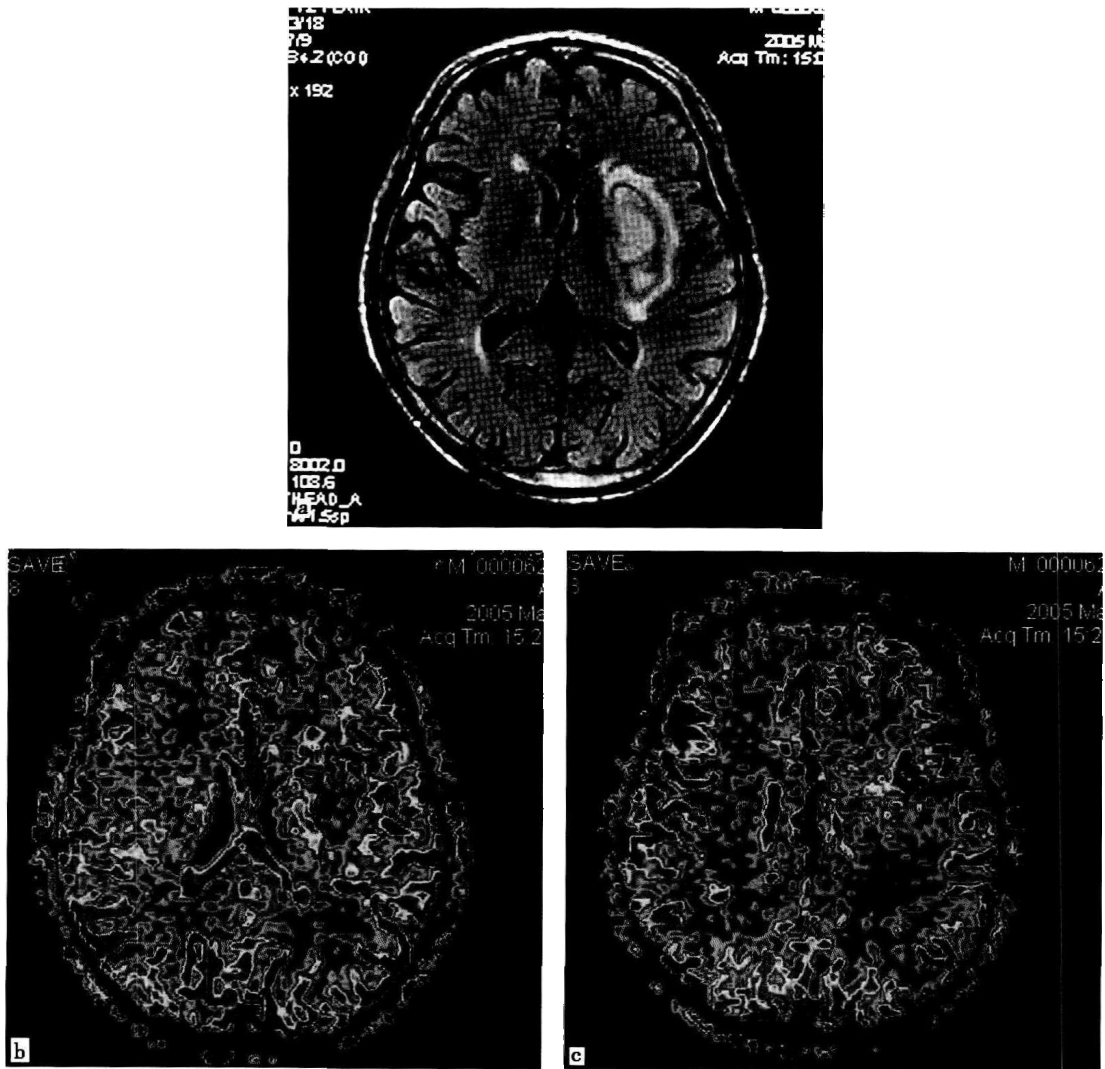


图 2-3-4 61 岁男性, 脑出血后 20 小时

a. Flair 血肿周围环形水肿; b 和 c. FAIREST-CBF 提示血肿周围 CBF 明显升高

查程序简单,成本低,容易为患者所接受和便于复查,可以提供个体的、动态的血流动力学信息,为临床脑出血后高血压的管理提供依据,因此具有一定的临床实用价值。

PWI 在 ICH 方面的应用报道不多,但由于其与解剖图像同机完成且匹配良好,具有较高的空间分辨力,尤其是可与 DWI 和 MRS 等技术联合应用而受到重视。但是磁共振灌注成像虽能够反映组织血供的变化,却不能提供组织氧供给和需求关系方面的直接证据,并且脑出血后不同时间段继发损伤的病理机制复杂,因此对 PWI 检查结果的解释需谨慎,尤其是对于 ASL,技术尚不成熟,虽然具有不需要注射造影剂,检查程序简单,成本低,容易为患者所接受和便于复查等优点,要真正成为临床的常规检查,还需在技术上不断改进和完善,并且进行大量的实验和临床研究以确定其准确性和可靠性。

### (三) 脑肿瘤的磁共振灌注成像与肿瘤血管形成的相关性研究

胶质瘤和脑膜瘤是最常见的原发性脑肿瘤,其中以星形细胞瘤为最常见。组织学的准确分级对制定优化的治疗方法和评价预后尤为重要。血管的增殖是组织学分级中的一个重要标准,因此对肿瘤血管形成的评价在确定组织学分级中很有价值。PWI 可以反映肿瘤组织的血流灌注信息,有助于评价肿瘤分级和引导活检。陈军、史瑞华等通过研究脑肿瘤磁共振灌注成像与肿瘤血管形成的相关性,评价 PWI 在术前肿瘤分级的应用价值。

1. PWI 对术前星形细胞瘤血管形成在体研究中的价值 陈军等对 34 例星形细胞瘤患者(手术及病理证实 I~II 级 26 例, III~IV 级 8 例)进行术前 MR 灌注检查,并将 PWI 结果与肿瘤标本的微血管密度(microvascular density, MVD)和血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)检测结果进行双盲法对比分析以确定 PWI 与肿瘤血管生成的相关性。

MRI 成像方法及参数如下:采用 1.5T(GE Signa NV/i)磁共振扫描仪,常规检查后行 MR 灌注成像,用 18G 或 20G 静脉穿刺针穿刺肘正中静脉并固定,将静脉穿刺针与 MR 专用注射器连接,定位后先采集 4 个时相的图像,然后继续扫描同时,按 0.2mmol/kg 体重剂量,以 3ml/s 流量注入 Gd-DTPA 行灌注成像,紧接着以 5ml/s 流量注入生理盐水 20ml,将延长管内的造影剂迅速推入血管内。TR/TE=1900/80 毫秒,视野:30cm×30cm,矩阵:192×128,激励次数:1, Bandwidth 12.5kHz,层厚 5~10mm,间距 0~1mm,1 个时相扫描 12 层,整个灌注过程共采集 40 个时相的图像数据,需时 1 分 17 秒。在 SUN ADW3.1 工作站后处理 PWI 数据,计算造影剂首次通过时灌注信号——时间变化曲线下面积,得到组织的局部脑血容量。结合常规磁共振图像,在信号强度彩色图上选取肿瘤组织信号降低最大处测量最大的局部脑血容量值,然后在对侧正常脑白质处取 3 个兴趣区(region of interesting, ROI),计算其平均值即为正常脑白质的局部脑血容量。计算肿瘤组织的最大局部脑血容量与正常脑白质局部脑血容量的比值得到最大相对脑血容量(rCBV)值。

结果显示高级别星形细胞瘤最大 rCBV、MVD 和 VEGF 表达显著高于低级别星形细胞瘤( $t=3.0, P=0.017$ ;  $t=3.37, P=0.011$ ;  $t=7.08, P<0.01$ )(表 2-3-1, 图 2-3-5);经 Pearson 相关分析处理,34 例星形细胞瘤最大 rCBV 与其对应的 VEGF 表达水平呈显著正相关( $r=0.604, P<0.001$ )(图 2-3-6),与其对应的 MVD 亦呈显著正相关( $r=0.625, P<0.001$ )(图 2-3-7)。肿瘤 VEGF 表达水平与其对应 MVD 呈显著正相关( $r=0.77, P<0.001$ )(图 2-3-8)。

对人类肿瘤的研究表明肿瘤的恶性程度随着血管的增多而增加,实体肿瘤若无新生血管,仅能自发生长至直径 2mm 的体积,其继续生长则有赖于新生血管生成。有关肿瘤血管生成程度与临床转归的研究表明,肿瘤血管是造成肿瘤局部复发、血行播散或远处转移甚

表 2-3-1 高低级别星形细胞瘤最大 rCBV、微血管密度、VEGF 积分光密度的关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

	低级别星形细胞瘤 (n=26)	高级别星形细胞瘤 (n=8)	t	P
最大 rCBV	1.76±0.87	3.70±1.77	3.0	0.017
微血管密度	19.93±9.02	74.14±45.18	3.37	0.011
VEGF 积分光密度	13.45±14.09	54.89±15.74	7.08	<0.01

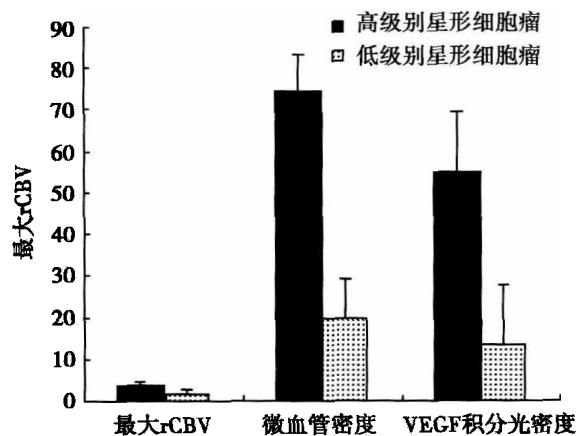


图 2-3-5 高低级别星形细胞瘤最大 rCBV、微血管密度、VEGF 积分光密度的关系

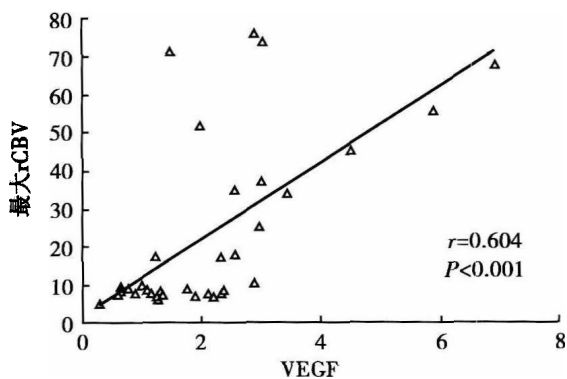


图 2-3-6 最大 rCBV 与 VEGF 表达水平相关关系

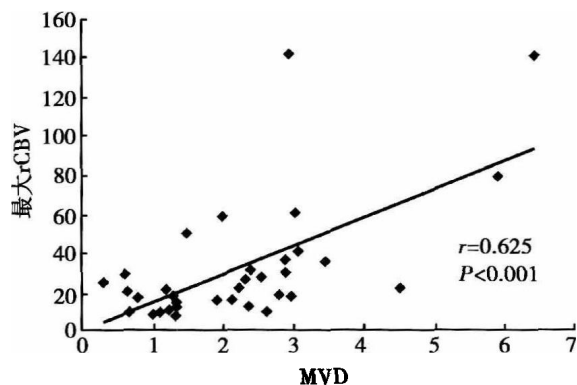


图 2-3-7 最大 rCBV 与 MVD 表达水平相关关系

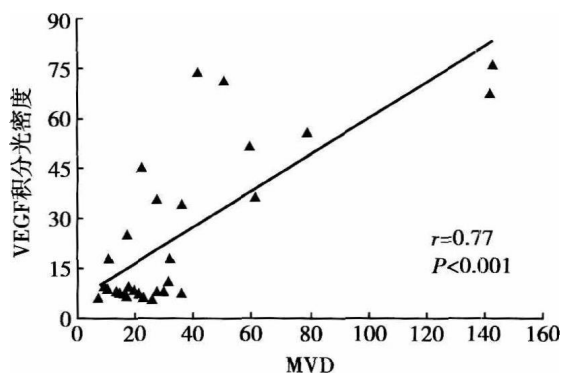


图 2-3-8 MVD 与 VEGF 表达水平相关关系

至使治疗失败的原因之一。

星形细胞瘤是中枢神经系统最常见的原发性肿瘤，其恶性程度和肿瘤血管增生密切相关。肿瘤微血管密度 (MVD) 是评估肿瘤血管生成的金标准，是反映脑肿瘤增殖能力、侵袭性及恶性度的一个生物学指标。VEGF 是参与胶质瘤血管形成的主要生长因子之一，随胶质瘤恶性程度的增高，肿瘤新生血管的数量也增多。本研究结果显示，星形细胞瘤 VEGF 表达和 MVD 阳性率在高级别与低级别星形细胞瘤之间存在明显差异 ( $t=7.08, P<0.01$ ;  $t=3.37, P=0.011$ ) (图 2-3-9、图 2-3-10)，并且两者间呈显著正相关 ( $r=0.77, P<0.001$ )。

首次通过法 PWI 使用的是非扩散型对比剂，其先决条件是血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 完整，但是高级别的星形细胞瘤中 BBB 往往会受损，从而使进入脑血管内的

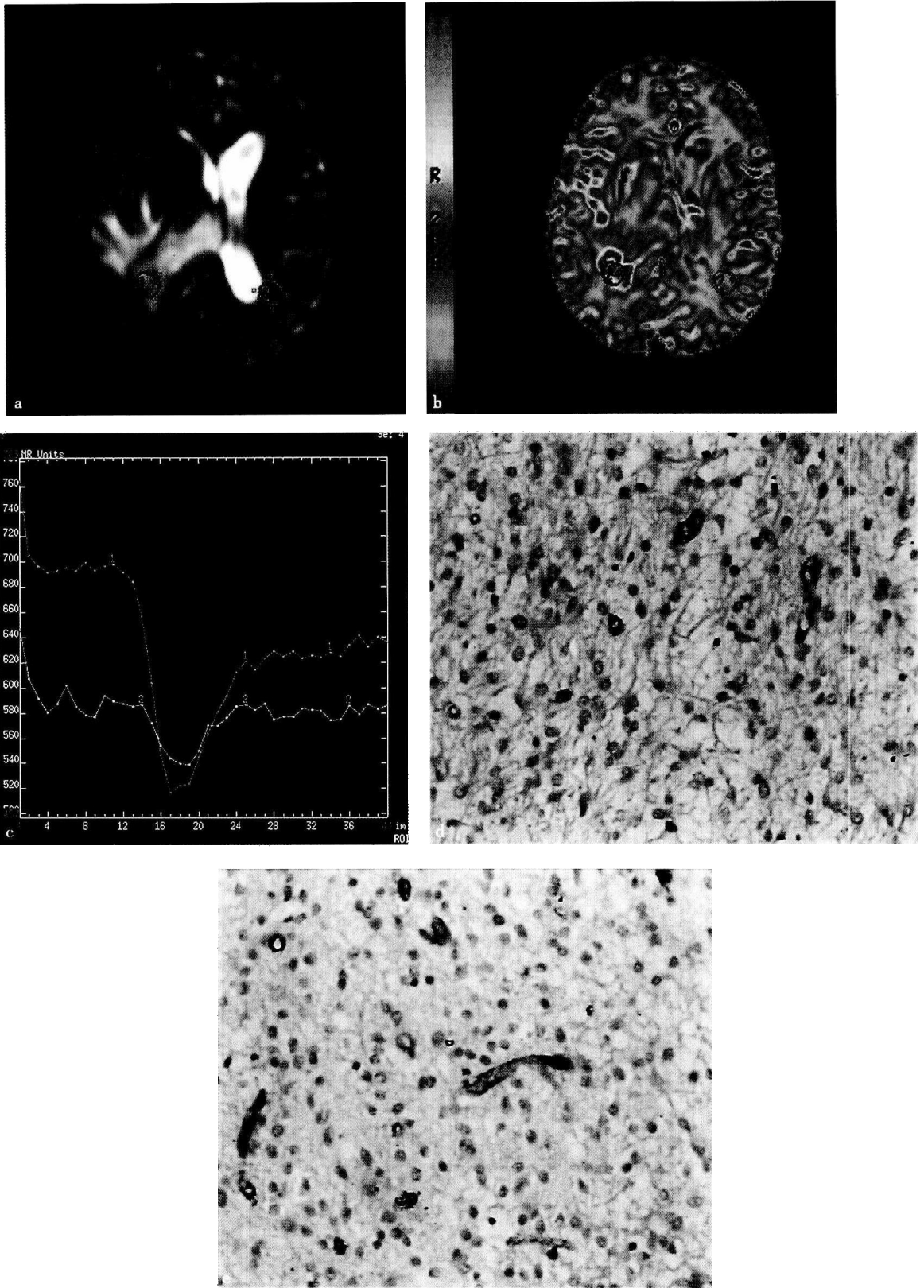


图 2-3-9 男性, 57 岁, II 级星形细胞瘤

a. PWI; b. 灌注图; c. 灌注曲线图; d. VEGF 免疫组织化学染色图( $\times 200$ ); e. MVD 免疫组织化学染色图( $\times 200$ )  
肿瘤侧血供较正常脑组织丰富, 最大 rCBV=1.16, VEGF 积分光密度为 7.57, MVD 为 21.33

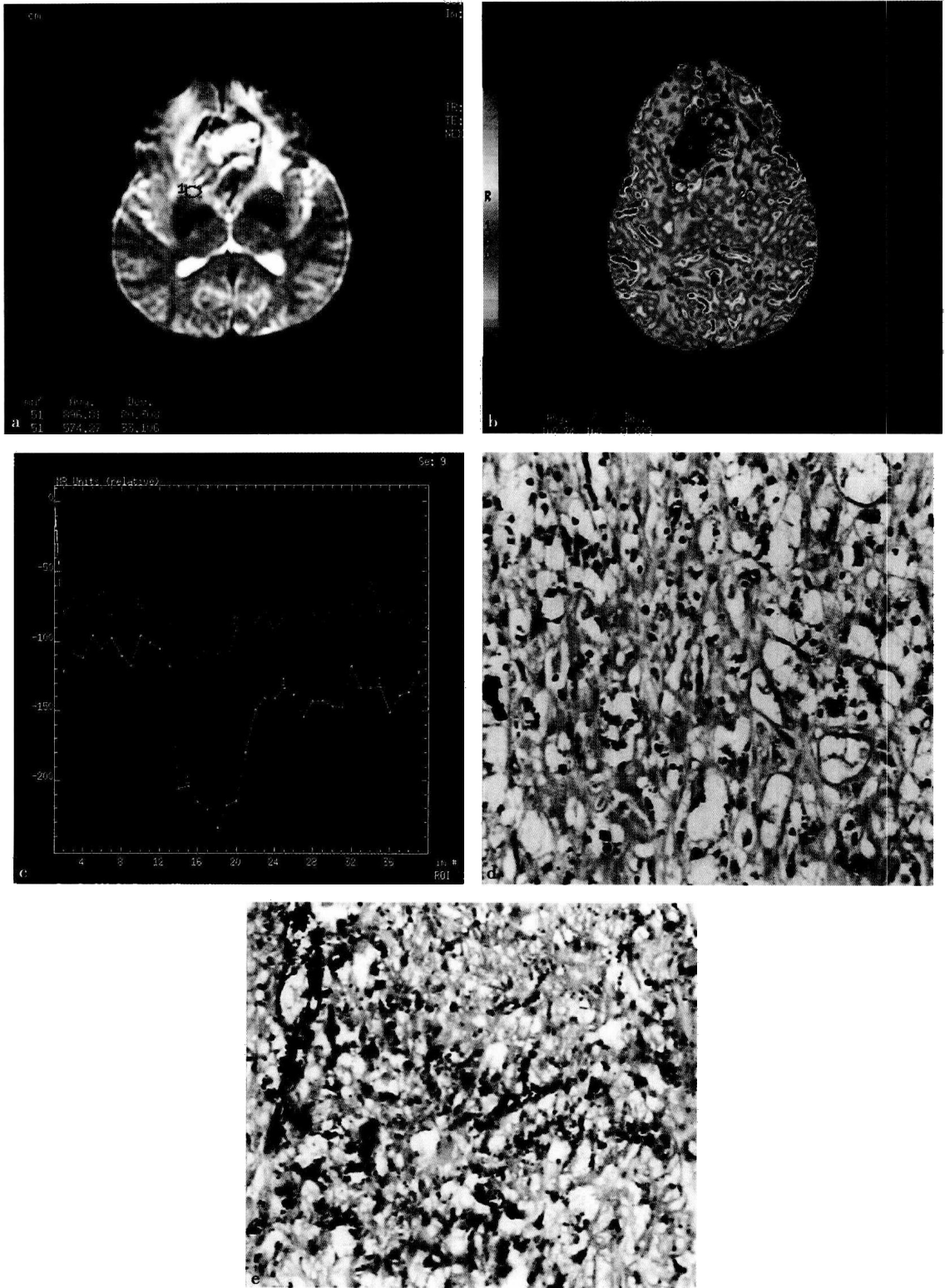


图 2-3-10 男性, 37 岁, 胶质母细胞瘤

a. PWI; b. 灌注图; c. 灌注曲线图; d. VEGF 免疫组织化学染色图( $\times 200$ ); e. MVD 免疫组织化学染色图( $\times 200$ )  
 肿瘤侧血供较正常脑组织丰富, 最大 rCBV=2.93, VEGF 积分光密度为 76.08, MVD 为 142.67, 与低级别星形细胞瘤有显著差异



Gd-DTPA 漏入周围组织中,这将导致 CBV 的低估,因此要对星形细胞瘤进行 MR 灌注成像,就必须设法补偿对比剂泄漏对测量结果的影响,目前可使用的补偿方法有两种。第一种是预注射法,在团注前 5~10 分钟预注钆剂 0.025mmol/kg 或 0.05mmol/kg,再按 0.2mmol/kg 作为维持量作主体注射,其好处在于使预注的钆剂在血管外发挥其缩短 T1 的作用,在 BBB 明显受损时,即使是预注中的小剂量钆也会产生明显的缩短 T1 的作用,因为少量的钆亦会产生相当有效的弛豫作用。当钆的团注主体到达时,血管外组织已经不存在可继续进行的纵向弛豫了,即组织已全部进入饱和,等效于 T1 增强已经发生。结果不再存在缩短 T2 (导致信号降低)和缩短 T1 (导致信号上升)间的竞争了。另外一种方法是后处理的校正算法如 Weisskoff 技术以求弥补 BBB 的受损,但其不足之处在于  $\gamma$ - 变量函数的拟合不稳定,起始参数评价中的小变化会使结果发生很大变化。因而,本研究使用的是前一种方法。

由于 rCBV 图的方法产生的是局部脑血流容量的相对值而不是绝对值,与 PET 研究一样,将患者对侧正常脑白质作为参考标准以利于比较。笔者的研究结果显示高级别星形细胞瘤最大 rCBV 显著高于低级别星形细胞瘤 ( $t=3.0, P=0.017$ ),与 Aronen 等运用 SE-EPI 对高低级别胶质瘤的最大 rCBV 的研究结果一致。本研究中尽管高低级别星形细胞瘤的最大 rCBV 之间有显著差异,但高低级别星形细胞瘤的最大 rCBV 值有一部分是相重叠的,与 Aronen HJ 和 Lee 的研究结果的数值不甚一致。Aronen 的研究认为星形细胞瘤的最大 rCBV 大于 1.5 时为高级别,低于 1.5 时为低级别。而 Lee 的研究认为最大 rCBV 为 2.6 时是区别高低级别星形细胞瘤的截断值 (cutoff value),其敏感性和特异性分别为 100% 和 75%。仔细分析两者结果不一的原因,主要是与灌注成像方法和成像参数的选择不同有关。Aronen 运用 SE-EPI 而 Lee 运用的是 GRE-EPI 技术。由于灌注成像的标准未统一,两者研究的病例数均不多且尚缺乏更多的研究来验证他们的结果,因此,高低级别星形细胞瘤的最大 rCBV 截断值的确定还有待进一步研究,从而进一步确定磁共振灌注成像在星形细胞瘤病理级别中的价值。

本研究中部分病例表现为灌注后期的基线升高现象,即在 ROI 信号下降后至信号恢复到平衡时,ROI 信号强度大于对比剂通过之前的信号强度,这可能是因为在灌注区的毛细血管为有孔型或窦隙型,在钆剂通过时进入了组织间隙,通过与组织间隙的氢质子之间的偶极-偶极作用,产生缩短 T1 的作用,最终达到分布平衡时,即在固定的激发间隔与缩短的纵向弛豫之间达到新的稳态时,产生信号强度高于灌注前的现象。基线恢复缓慢与升高中存在几种参数,包括基线上升高度、平衡达到时间等。这些参数的影响因素与 BBB 破坏,毛细血管类型的关系有待进一步的研究。本组研究结果显示最大 rCBV 与其对应的 VEGF 表达水平和 MVD 呈显著正相关 ( $r=0.604, P<0.001; r=0.625, P<0.001$ ),表明磁共振灌注成像是一种很好的术前活体研究肿瘤血管形成的技术。

2. 脑膜瘤 PWI 与肿瘤血管形成相关性研究 史瑞华等对 36 例脑膜瘤患者(手术及病理证实 I 级 30 例, II 级 2 例, III 级 4 例)进行术前 MR 灌注检查,并将 rCBV 与肿瘤标本的微血管密度(MVD)进行对比,探讨两者的相关性,从而进一步评估 rCBV 值在脑膜瘤诊断及分级中的应用价值。

MRI 成像方法及参数如下: GRE-EPI T2WI, TR/TE=2000/80 毫秒,翻转角  $90^\circ$ , Bandwidth: 62.50, Matrix:  $128 \times 128$ , FOV:  $24\text{cm} \times 24\text{cm}$ , 层厚 10.0mm, 层间距 0mm, NEX=1, 扫描前自动匀场。用 18G 或 20G 静脉穿刺针穿刺肘正中静脉并固定,将穿刺针与 MR 专用注射器相连,定位后先采集 4 个时相的图像,然后扫描的同时按 0.2mmol/kg 剂量,以 3~4ml/s

流量注入 Gd-DTPA 行灌注成像,紧随其后以同样的流率团注生理盐水 20ml 将延长管内的造影剂迅速推入血管内。用多层采集方式,采集 10 层,覆盖整个肿瘤组织,成像时间为 80 秒,完成 40 个时相的图像采集,共采集 400 幅灌注原始图像。在 Sun ADW4.0 工作站上运用 Functool 软件,获得 CBV 图和 MTT 图。在 CBV 图上选取典型层面,以病灶内 CBV 最大区域作为 ROI,测量肿瘤最大 CBV 值,并与对侧正常脑白质 CBV 比较,计算病灶与对侧正常白质 CBV 的比值,即为肿瘤最大 rCBV 值。

结果显示脑膜瘤的 MRI 灌注表现为:rCBV 图上所有脑膜瘤实体区的最大 rCBV 值均高于正常脑白质。良性脑膜瘤实体最大灌注区多表现为高灌注,呈黄红色,多位于肿瘤中心,边缘灌注减低;恶性脑膜瘤实体区表现为相等或略高灌注,呈黄绿色,最大灌注区多位于肿瘤边缘。囊变坏死区表现为低灌注,呈蓝黑色。血管瘤型及过渡细胞型脑膜瘤周水肿区 rCBV 值均低于对侧正常脑白质,表现为不均匀低灌注,呈蓝黑色;纤维细胞型较对侧正常白质区略增高;恶性脑膜瘤周水肿区 rCBV 值高于对侧正常脑白质,表现为不均匀略高灌注,呈黄绿色。MTT 图上大多数脑膜瘤实体区和水肿区灌注时间较正常白质区稍延长,呈黄绿色,瘤周水肿区和肿瘤实体区界限不清,差别无明显统计学意义(图 2-3-11~图 2-3-13)。

良性脑膜瘤组 rCBV 比值显著大于恶性脑膜瘤组( $t=7.168, P=0.000$ ),良性脑膜瘤组 MVD 值显著大于恶性脑膜瘤组( $t=2.325, P=0.026$ ),差异均具有显著性,MVD 值与 rCBV 呈显著正相关( $r=0.695, P=0.000$ ),说明 rCBV 值越大,肿瘤血管越丰富,反之亦然(表 2-3-2,图 2-3-14、图 2-3-15),即良性脑膜瘤肿瘤血管相对丰富。

表 2-3-2 良、恶性脑膜瘤最大 rCBV 比值与 MVD 值的关系

	良性脑膜瘤	恶性脑膜瘤
rCBV	9.78±4.69	3.59±0.28
MVD	22.23±11.65	10.83±5.49

脑膜瘤缺乏血脑屏障,造影剂首过时即有部分漏出至血管外间隙,因此会造成对局部 CBV 和 CBF 的低估,但动态增强磁化率 MR 灌注技术使用 EPI 成像序列,时间分辨率非常高(<1 秒),而且后处理时经过计算机自动矫正,可以减小此影响。并且本研究是对不同类型脑膜瘤进行比较,所有病例病变区均无血脑屏障,因此具有一定的可比性。研究显示肿瘤平均 rCBF 和 rCBV 受瘤组织内囊变坏死区大小的影响,不能真正反映肿瘤的血管密度,因而选择最大 rCBF 和 rCBV 进行比较非常重要。

Yang 等对一组良、恶性脑膜瘤(良性 12 例,恶性 5 例)的术前 MR 灌注特点进行分析后发现恶性脑膜瘤的最大 rCBV 平均值( $11.8±2.5$ )高于良性脑膜瘤的相应数值( $9.2±6.8$ ),但两者无统计学差异,这一结论与本研究结果不符。本组资料显示,良性脑膜瘤最大 rCBV 高于恶性脑膜瘤,这可能是由于脑膜瘤本身就是富血供肿瘤,所以良性脑膜瘤最大 rCBV 较高;而恶性脑膜瘤由于生长较快,肿瘤处于相对低血供状态,肿瘤内也可能存在微观坏死,微观坏死尚不能在常规 T1WI 增强上显示,PWI 敏感性较高,故在 rCBV 图上可测得 rCBV 值降低。

有关胶质瘤的研究表明毛细血管渗漏及内皮细胞缝隙连接的大小与胶质瘤病理分级呈正相关,但目前尚未见到有关毛细血管的超微结构与脑膜瘤病理分级关系的研究报道。恶性脑膜瘤中的微观坏死可能与毛细渗漏现象增高有关。微观坏死为病灶局部的自然坏死。

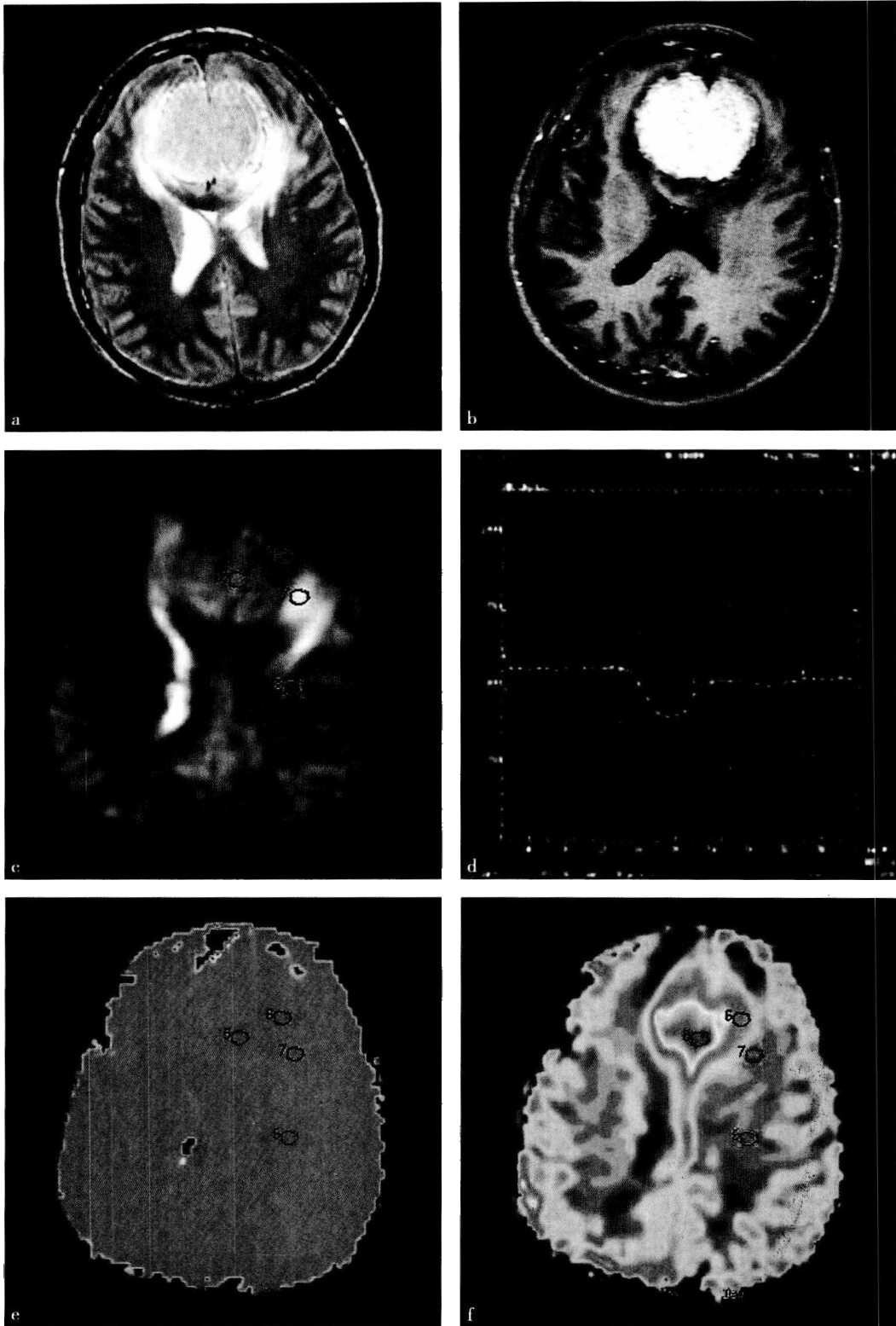


图 2-3-11 女, 33 岁, 额部镰旁纤维细胞型脑膜瘤

a. 轴面 T2WI, 肿瘤呈稍长 T2 信号; b. 肿瘤明显强化; c. 原始灌注图像, 用于 ROI 定位; d. 时间信号 - 强度曲线, 肿瘤实体中心区信号强度下降大于肿瘤边缘, 边缘区大于正常白质, 瘤周水肿区最低; e. MTT 图, 肿瘤实体区、水肿区、正常白质区无明显差别; f. CBV 图, 肿瘤实体中心区显示为高灌注, 呈黄红色; 边缘区灌注减低, 呈绿色; 水肿区灌注最低, 呈蓝色

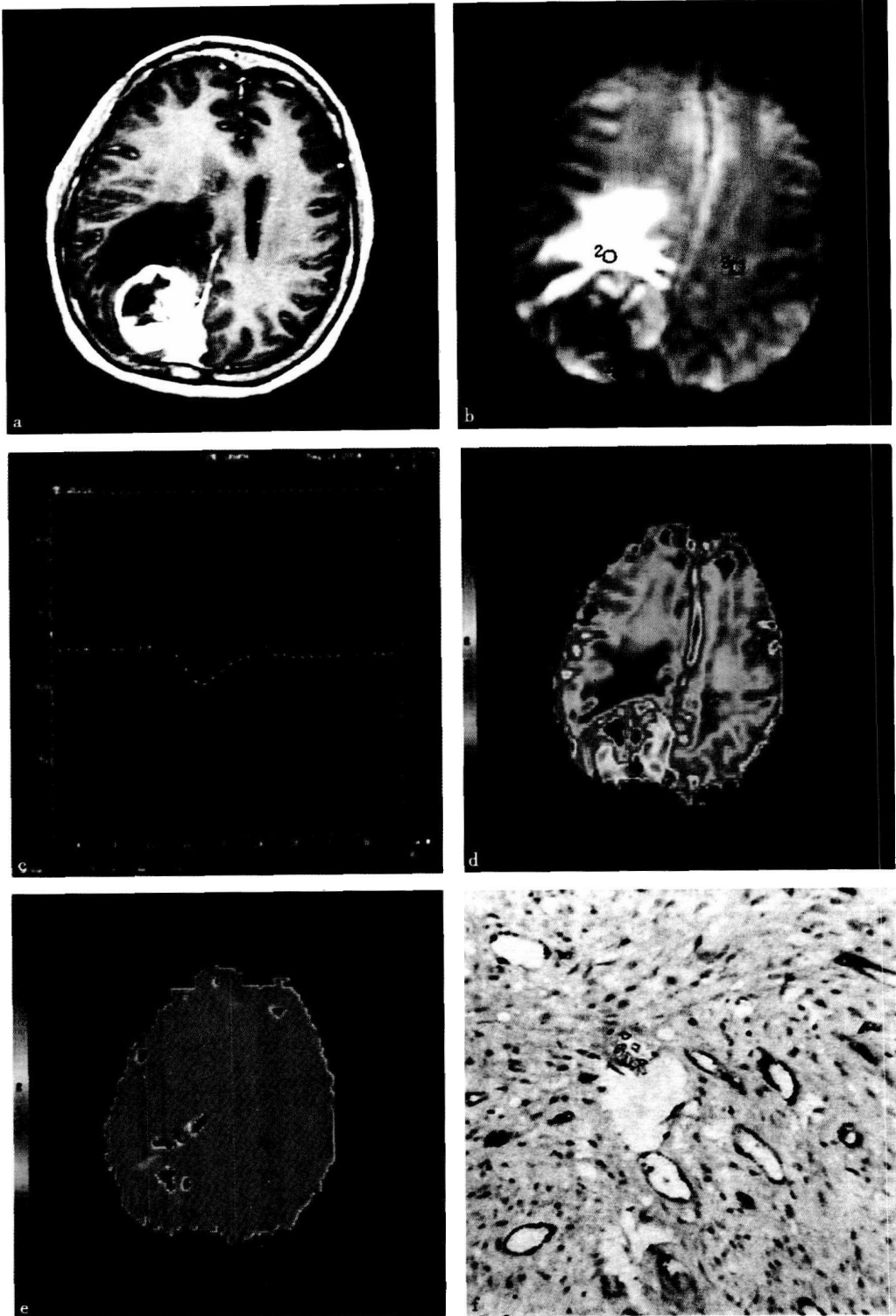


图 2-3-12 女, 48 岁, 右侧顶枕部纤维细胞型脑膜瘤

a. T1WI 增强, 肿瘤实体区明显强化, 坏死区无强化; b. 原始灌注图像, 用于 ROI 定位; c. 时间信号 - 强度曲线, 肿瘤实体区信号下降程度明显高于正常白质区, 不能恢复至增强前基线; 水肿区信号强度下降程度明显低于正常白质区; d. CBV 图, 肿瘤实体区显示为高灌注, 呈黄红色; 坏死区无灌注, 呈黑色; 周围水肿区显示为低灌注, 呈蓝黑色; e. MTT 图, 肿瘤实体区、水肿区、正常白质区无明显差别; f. 为免疫组化第八因子相关抗原染色图像, 见大量棕染的肿瘤微血管

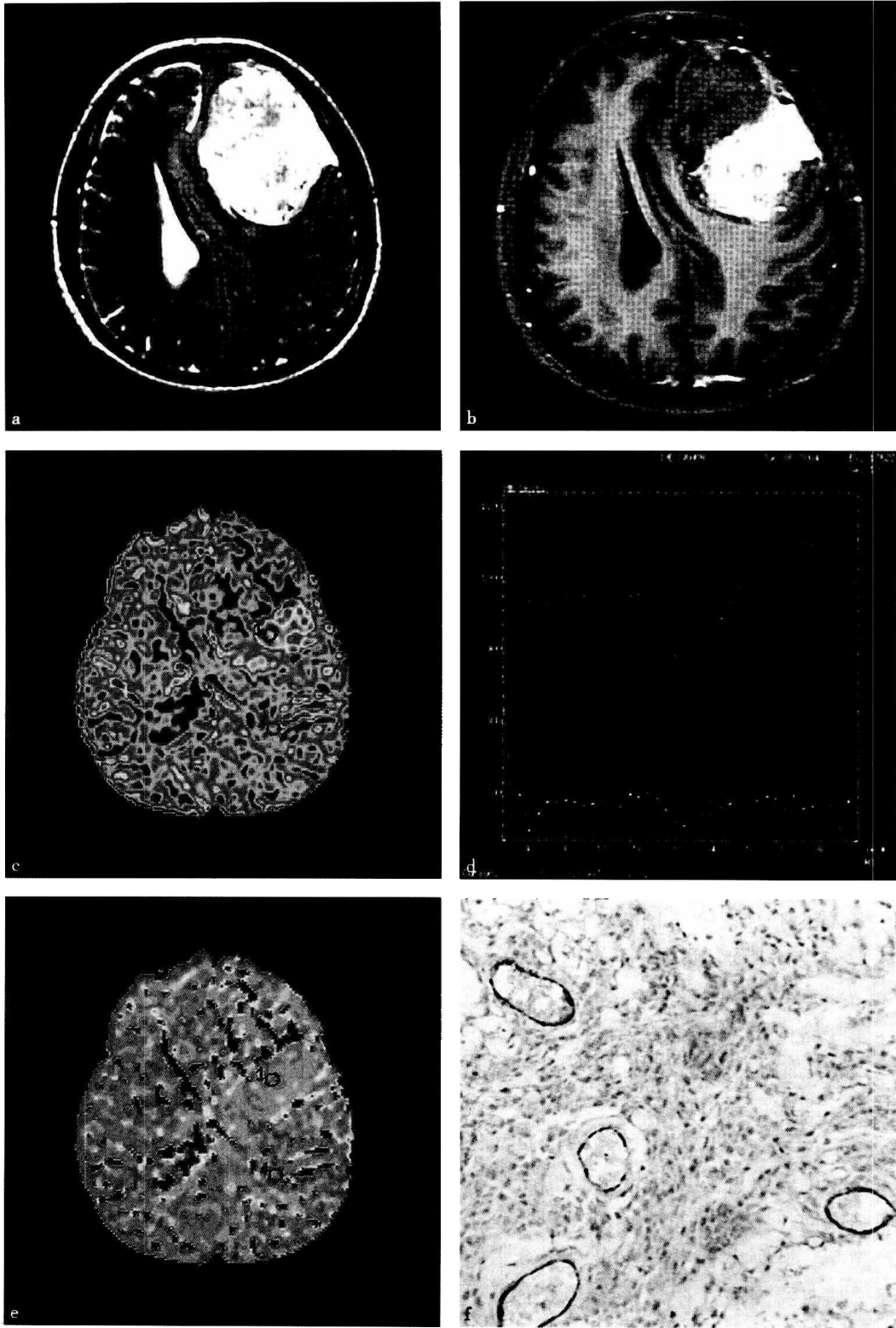


图 2-3-13 女, 53 岁, 左额部恶性脑膜瘤

a. 轴面 T2WI, 肿瘤呈不均匀长 T2 信号; b. 轴面 T1WI 增强, 肿瘤实体区明显强化, 前部坏死区无强化; c. CBV 图, 肿瘤实体区显示为较高灌注, 呈黄红色; 坏死区无灌注, 呈黑色; d. 时间信号 - 强度曲线, 肿瘤实体区信号下降程度明显高于正常白质区, 造影剂首过后恢复至增强前基线, 时间稍延长; e. MTT 图, 肿瘤实体区、正常白质区无明显差别; f. 为免疫组化第 VIII 因子相关抗原染色图像, 肿瘤微血管棕染, 但数量较少

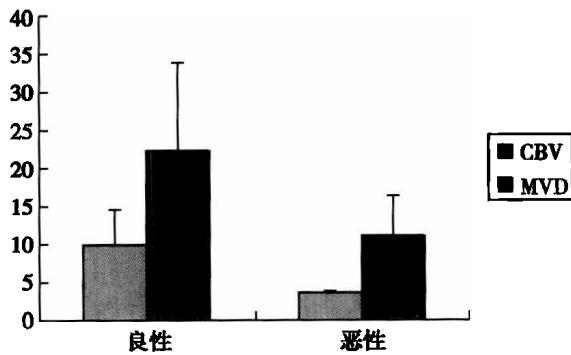


图 2-3-14 良、恶性脑膜瘤最大 rCBV 与 MVD 关系

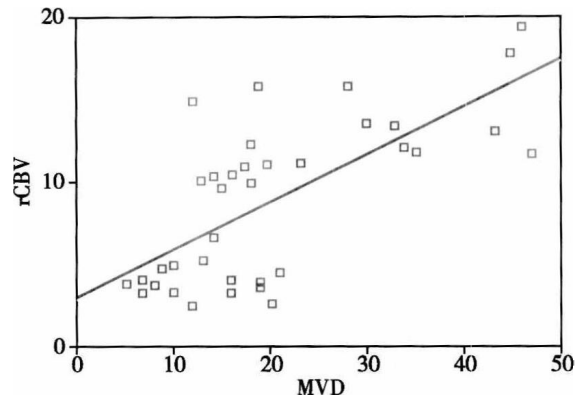


图 2-3-15 脑膜瘤最大 rCBV 与 MVD 相关关系

在有关良性、非典型性及恶性脑膜瘤生存率的研究中, McLean 等发现微观坏死与非典型性脑膜瘤相关, 存在微观坏死的病例其肿瘤术后复发率亦显示增高; 有微观坏死的病例 3 年生存率为 32%, 没有微观坏死的病例 3 年生存率为 71%。血管通透性的大小可能与微观坏死的程度相关。而常规 T1WI 增强不能显示微观坏死, 故常规 T1WI 增强不能对良、恶性脑膜瘤做出鉴别。笔者认为微观坏死的存在使得肿瘤处于相对缺血状态, 从而在 PWI 图上表现为 rCBV 值降低, rCBV 值是肿瘤组织病理结构的反映。

本组研究 rCBV 图上可见良性脑膜瘤中心区多呈高灌注(黄红色), 从中心向边缘灌注逐渐移行减低, 呈同心圆状; 而恶性脑膜瘤常见坏死区, 呈低灌注(黑色), 高灌注区多位于肿瘤边缘, 与良性脑膜瘤有所不同。提示 rCBV 图高灌注区的位置有助于评价脑膜瘤的良、恶性。

肿瘤的恶性程度与肿瘤血管的多少密切相关, 胶质瘤尤其是恶性胶质瘤肿瘤血管丰富, 肿瘤微血管及内皮增生程度的评估已作为肿瘤组织学分级的重要组成部分。rCBV 图对微血管显示尤为敏感, 并可半定量测量, rCBV 与胶质瘤组织学分级呈显著正相关, 提示 PWI 成像有助于肿瘤分级。本组研究结果显示与胶质瘤不同, rCBV 与脑膜瘤分级呈负相关, 这主要是由于二者的组织学构成不同所致。

恶性肿瘤由于增殖能力强, 生长快, 导致局部血供不足, 肿瘤组织内出现缺血坏死和低氧环境, 而缺血和低氧环境又刺激肿瘤细胞分泌血管生成因子促进肿瘤的血管生成, 促进肿瘤生长。因此, 在 MRI 征象中肿瘤坏死囊变程度可作为反映肿瘤血管生成高低的一个指标, 与肿瘤的高度恶性浸润生长特性有关。本组 6 例恶性脑膜瘤中 5 例见囊变、坏死。

Uematsu 等研究发现良性脑膜瘤周水肿区 rCBV 值较对侧正常白质区减低。脑膜瘤周水肿区时间-浓度曲线较对侧正常白质区下降幅度明显减低, 平均 rCBV 为对侧正常白质的 46%。1 例患者术后 5 个月复查水肿消失, rCBV 值恢复正常, 这表明瘤周水肿的存在影响了脑血流灌注。在光镜或电镜下, 瘤周组织毛细血管内皮细胞核比正常脑组织增大, 提示瘤周毛细血管特殊细胞形态的消失, 和渗透性增高相一致, 这可使得局部血管渗透因子增高, 从而导致瘤周水肿。由于瘤周水肿的产生, 使水肿区血流量及血流容积相应减小, rCBV 值降低。上述结果与本组研究相一致, 但本组研究还发现, 恶性脑膜瘤周水肿区 rCBV 值较正常白质区增高, 反映了恶性脑膜瘤对周边脑组织的浸润及水肿区内新生肿瘤血管的形成。

肿瘤血管形成是肿瘤生长转移的关键环节,肿瘤和肿瘤相关的细胞因子参与了血管形成。研究表明在各种肿瘤中 MVD 和临床分期密切相关并可作为判断预后的重要因素。本组研究表明 rCBV 与 MVD 呈显著正相关,说明 rCBV 可以作为术前评价脑膜瘤血管生成的可靠指标。

尽管 PWI 在脑肿瘤应用中有许多待完善的方面,但 PWI 在术前活体研究肿瘤血管形成及评估肿瘤的良、恶性和预后中具有广阔的、令人鼓舞的应用前景。

(陈唯唯 朱文珍)

## 参 考 文 献

1. 钟高贤,朱文珍,王伟,等. 磁共振 DWI、PWI 和 MRS 量化评定超早期脑梗死缺血半暗带. 放射学实践, 2006, 21 (6): 541-545.
2. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. *Stroke*, 1981, 12 (6): 723-725.
3. Røhl L, Ostergaard L, Simonsen CZ, et al. Viability thresholds of ischemic penumbra of hyperacute stroke defined by perfusion-weighted MRI and apparent diffusion coefficient. *Stroke*, 2001, 32 (5): 1140-1146.
4. Henry J, Mohr J P, et al. *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*. 3rd ed. Churchill Livingstone Press, 1998: 103.
5. Albers GW. Expanding the window for thrombolytic therapy in acute stroke: the potential role of acute MRI for patient selection. *Stroke*, 1999, 30 (10): 2230-2237.
6. Schwamm LH, Koroshetz WJ, Sorensen AG, et al. Time course of lesion development in patients with acute stroke: serial diffusion- and hemodynamic-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*, 1998, 29 (11): 2268-2276.
7. Barber PA, Darby DG, Desmond PM, et al. Prediction of stroke outcome with echo-planar perfusion- and diffusion-weighted MRI. *Neurology*, 1998, 51 (2): 418-456.
8. Sorensen AG, Buonanno FS, Gonzalez RG, et al. Hyperacute stroke: evaluation with combined multisection diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar MR imaging. *Radiology*, 1996, 199 (2): 391-401.
9. Eskey CJ, Sanelli PC. Perfusion imaging of cerebrovascular reserve. *Neuroimaging Clin N Am*, 2005, 15 (2): 367-381.
10. Shih LC, Saver JL, Alger JR, et al. Perfusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Thresholds Identifying Core, Irreversibly Infarcted Tissue. *Stroke*, 2003, 34 (6): 1425-1430.
11. Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Wenserski F, et al. Diffusion- and Perfusion-Weighted MRI: The DWI/PWI Mismatch Region in Acute Stroke. *Stroke*, 1999, 30 (8): 1591-1597.
12. Parsons MW, Yang Q, Barber PA, et al. Perfusion magnetic resonance imaging maps in hyperacute stroke: relative cerebral blood flow most accurately identifies tissue destined to infarct. *Stroke*, 2001, 32 (7): 1581-1587.
13. Grandin CB, Duprez TP, Smith AM, et al. Usefulness of Magnetic Resonance-Derived Quantitative Measurements of Cerebral Blood Flow and Volume in Prediction of Infarct Growth in Hyperacute Stroke. *Stroke*, 2001, 32 (5): 1147-1153.
14. Hermier M, Nighoghossian N, Adeleine P, et al. Early Magnetic Resonance Imaging Prediction of Arterial Recanalization and Late Infarct Volume in Acute Carotid Artery Stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003,

- 23 (2): 240-248.
15. Butcher K, Parsons M, Baird T, et al. Perfusion Thresholds in Acute Stroke Thrombolysis. *Stroke*, 2003, 34(9): 2159-2164.
  16. Nath FP, Kelly PT, Jenkns A, et al. Effects of experimental intracerebral hemorrhage on blood flow, capillary permeability, and histochemistry. *J neurosurg*, 1987, 66(4): 555-562.
  17. Jenkins A, Mendelow AD, Graham DI, et al. Experimental intracranial hematoma: the role of blood constituents in nearly ischemia. *Br J Neurosurg*, 1990, 4(1): 45-51.
  18. Zazulia AR, Diringer MN, Videen TO, et al. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001, 21(7): 804-810.
  19. Qureshi AI, Wilson DA, Hanley DF, et al. No evidence for an ischemic penumbra in massive experimental intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 1999, 52(2): 266-272.
  20. Diringer MN, Adams RE, Dunford-Shore JE, et al. Cerebral blood flow is symmetrically reduced in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 1998, 50(3): A338.
  21. Hirano T, Read ST, Fracp M, et al. No evidence of hypoxic tissue on 18F-fluoromisonidazole PET after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 1999, 53(9): 2179-2182.
  22. Becker KJ, Baxter AB, Bybee HM, et al. Extravasation of radiographic contrast is an independent predictor of death in primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 1999, 30(10): 2025-2032.
  23. 王苇, 殷小平, 张新江, 等. 脑出血后血肿周围组织的磁共振灌注成像研究. *放射学实践*, 2006, 21(10): 989-991.
  24. Leif Ostergaard, Robert M. W, David A. C, et al. High Resolution Measurement of Cerebral Blood Flow using Intravascular Tracer Bolus Passages. Part I: Mathematical Approach and Statistical Analysis. *MRM*, 1996, 36(5): 715-725.
  25. Leif Ostergaard, Alma Gregory Sorensen, Kenneth K. K, et al. High Resolution Measurement of Cerebral Blood Flow Using Intravascular Tracer Bolus Passages. Part II: Experimental Comparison and Preliminary Results. *MRM*, 1996, 36(5): 726-736.
  26. Butcher KS, Baird T, MacGregor L, et al. Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage is plasma derived. *Stroke*, 2004, 35(8): 1879-1885.
  27. Schellinger PD, Fiebich JB, Hoffmann K, et al. Stroke MRI in intracerebral hemorrhage: is there a perihemorrhagic penumbra? *Stroke*, 2003, 34(7): 1674-1679.
  28. Zazulia AR, Diringer MN, Videen TO, et al. Acute intracerebral hemorrhage does not produce peri-clot ischemia. *Neurology*, 2000, 54(S3): A261-262.
  29. Miyazawa N, Mitsuka S, Asahara T, et al. Clinical features of relative focal hyperfusion in patients with intracerebral hemorrhage detected by contrast-enhanced xenon CT. *AJNR*, 1998, 19(9): 1741-1746.
  30. Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN. Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology*, 1994, 191(1): 41-51.
  31. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al. Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *AJR Am J Roentgenol*, 1998, 171(6): 1479-1486.
  32. Knopp EA, Cha S, Johnson G, et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2\*-weighted MR imaging. *Radiology*, 1999, 211(3): 791-798.



33. 陈军, 周义成, 丁晖. 磁共振灌注成像在术前星形细胞瘤血管形成在体研究中的价值. 武汉大学学报(医学版), 2005, 26(6): 760-765.
34. 赵喜平. 磁共振成像. 北京: 科学出版社, 2004: 727.
35. Weisskoff RM, Boxerman JL, Sorensen A, et al. Simultaneous blood volume and permeability mapping using a single Gd-based contrast injection. Proceedings of the Second Meeting of the Society of Magnetic Resonance. San Francisco, 1994: 279.
36. Chas, Knopp EA, Johnson G, et al. Intracranial Mass Lesions: Dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. Radiology, 2002, 223(1): 11-29.
37. Aronen H J, Gazit I E, Louis D N, et al. Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. Radiology, 1994, 191(1): 41-51.
38. Lee SJ, Kim JH, Kim YM, et al. Perfusion MR imaging in gliomas: comparison with histologic tumor grade. Korean J Radiol, 2001, 2(1): 1-7.
39. 史瑞华, 翟仁友, 钱晓军, 等. 磁共振灌注成像诊断良恶性脑膜瘤. 中国医学影像技术, 2010, 26(2): 243-246.
40. Belliveau JW, Rosen BR, Kantor HL, et al. Functional cerebral imaging by susceptibility-contrast NMR. Magn Res on Med, 1990, 14: 538-546.
41. Yang S, Johns on G, Cha S, et al. Analysis of endothelial permeability measurements in differentiation between atypical and typical meningiomas using perfusion-weighted MRI. RSNA, 2002, (6): 426.
42. Stanley Yang, Meng Law, David Zagza, et al. Dynamic Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging Measurements of Endothelial Permeability: Differentiation between Atypical and Typical Meningiomas. AJNR Am J Neuroradiol, 2003, 24: 1554-1559.
43. Zhu F, Zhou Y, Wang C, et al. Perfusion MRI evaluation of correlating perfusion constants with histologic findings in meningiomas.// Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Berkeley, CA: International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2002.
44. Provenzale JM, Wang GR, Brenner T, et al. Comparison of permeability in high-grade and low-grade brain tumors using dynamic susceptibility contrast MR imaging. AJR Am J Roentgenol, 2002, 178: 711-716.
45. Roberts HC, Roberts TP, Brasch RC, et al. Quantitative measurement of microvascular permeability in human brain tumors achieved using dynamic contrast-enhanced MR imaging: correlation with histologic grade. AJNR Am J Neuroradiol, 2000, 21: 891-899.
46. Ikushima I, Korogi Y, Kuratsu J, et al. Dynamic MRI of meningiomas and schwannomas: is differential diagnosis possible? Neuroradiology, 1997, 39: 633-638.
47. Kleihues P, Cavenee WK (eds). Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System. Lyon, France: IARC Press, 2000.
48. McLean CA, Jolley D, Cukier E, et al. Atypical and malignant meningiomas: importance of micronecrosis as a prognostic indicator. Histopathology, 1993, 23: 349-353.
49. Allalunis-Turner MJ, Franko AJ, Parliament MB. Modulation of oxygen consumption rate and vascular endothelial growth factor mRNA expression in human malignant glioma cells by hypoxia. Br J Cancer, 1999, 80(122): 104-109.
50. Uematsu H, Maeda M, Itoh H. Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas evaluated by dynamic perfusion-weighted MR imaging: a preliminary study. Eur Radiol, 2003, 13(4): 758-762.

51. Vaz R, Borges N, Cruz C, Azevedo I Cerebral edema associated with meningiomas: the role of peritumoral brain tissue. *J Neurooncol*, 1998, 36: 285-291.

## 第四节 功能性磁共振成像及其临床应用

功能性磁共振成像 (fMRI) 是一种非常有效的研究脑功能的非介入技术, 已经成为最广泛使用的脑功能研究手段。最早起源于 1991 年春天, 美国麻省总医院 (Massachusetts General Hospital, MGH) 的磁共振研究中心利用磁共振成像反映脑血流变化, 对特定的大脑活动的皮质区域进行准确、可靠的定位, 空间分辨率达到 2mm, 并且能以各种方式反复扫描。fMRI 能实时跟踪信号, 如在仅几秒钟内发生的思维活动, 或认知实验中信号的变化。时间分辨率达到 1 秒。脑科学研究人员已经开始将它应用于认知神经科学。医学领域的迫切需求也进一步促使 fMRI 技术的发展, 一些在病理方面的应用已初见端倪。

### 一、BOLD-fMRI 的物理基础和原理

MRI 信号来自组织中的质子。图像强度主要取决于质子的密度, 但是水分子周围局部环境也对它有很大的影响。功能磁共振就是利用磁场不均匀性对衰减信号进行测量。因为横向净磁场的衰减非常快, 所以可以在非常短的时间内检测到信号, 提供了很好的时间分辨率。通常使用回波技术对衰减信号进行测量。自旋回波 (spin echo) 技术用于测量 T2 信号, 梯度回波 (gradient echo) 技术用于测量 T2\* 信号。

#### (一) BOLD-fMRI 的原理

MGH 的研究小组, 利用中心体积定理 (central volume theorem) 得到局部脑血流值 (血流量 / 平均传递时间)。采用超快速的回波平面成像 (echo-planar imaging, EPI), 可在不足 100 毫秒的时间内得到一幅完整平面图像, 因此能在对比剂快速通过脑部时对其分布情况快速成像。后来, Ogawa 和 Turner 的独立研究表明只需改变血的氧合状态就可得到与对比剂在血管周围扩散的 MRI 图像改变相类似的结果。去氧血红蛋白 (deoxyhemoglobin) 比氧合血红蛋白 (oxyhemoglobin) 更具有顺磁性, 所以它本身就有和组织一样的磁敏感性。因此去氧血红蛋白可以看成是天然的对比剂。影响大脑的状态使氧摄取和血流之间产生不平衡, 并采用对磁场不均匀性敏感的 MR 成像序列, 就可在脑皮质血管周围得到 MRI 信号的变化。此技术称作血氧水平依赖的对比 (blood oxygenation level dependent contrast, BOLD contrast)。这种方法可在无需对比剂和放射剂的条件下进行人脑功能定位的研究。施加刺激时观察到信号升高意味着顺磁的脱氧血红蛋白的浓度相对降低。这就证明了早期 PET 的研究结果, 施加刺激时氧的摄取远小于血流的增加。早期对开颅手术的观察也表明了从活动皮质区离开的血液呈亮红色, 即有更多氧合。信号的变化受血液动脉氧合、血流量、血流、血细胞比容、组织氧摄取和血流速度的变化等影响。它随场强的增加而增加。血流的变化显然是主要因素, 它通过稀释去氧血红蛋白而起作用。

#### (二) 空间及时间分辨率

fMRI 的空间和时间分辨率主要受伴随神经活动所产生的生理变化限制, 而不是成像技术本身的限制。BOLD 信号能在小毛细血管和大静脉血管的内部和周围产生。光学成像技术表明激励时在神经活动部位周围半径为几毫米的区域内血管氧合程度加深。给 fMRI 造成一个固有的空间分辨率的极限; 另一个局限是: 在距神经活动部位的静脉系统下游几毫

米处也可检测到氧合变化。fMRI 的时间分辨率更有可能取决于生理动力学而非获取图像的速率。EPI 技术每秒可获得 40 多幅单层图像,一般 5 秒就能得到覆盖全脑的三维数据。在神经活动中,突触传导为 1 毫秒级,信息传输是几百毫秒。但血流动力学反应的长潜伏期严重妨碍了 BOLD 对神经信号的响应。活动皮质 BOLD 信号的峰值出现在激励开始后的 5~8 秒,并且回到基线水平需要同样的时间。如果在血流动力学反应时间之内施加一个单独的刺激会减少对比度,因为信号没有足够的时间回到静息水平。

### (三) 成像技术

EPI 已成为当前 BOLD-fMRI 研究的主选方法。它对脑的氧合状态变化的检测达到亚秒级程度。在功能成像实验中,图像的空间分辨率较高,EPI 最大的优点在于它作为一种多层成像技术时可在高分辨率的前提下对全脑进行定位。比如,大约 5 秒就可得到一个分辨率在三个方向上均为 3mm 的  $64 \times 64 \times 64$  的图像矩阵。每层的 TR 为 5 秒,在 fMRI 场强条件下组织和血液中的 T1 为 1 秒的数量级,饱和效应很小。而且,EPI 及其派生技术(如 Single-Shot GRASE, Single-Shot Spiral EPI)的获取信息率(即单位时间的信噪比)最高。

快速获取图像数据在研究人脑活动时至关重要。首先,许多研究感知和认知的任务必须在几分钟之内连续进行,不能出现习惯、疲劳或者厌烦。其次,要求空间分辨率为 1~2mm,所以保持头部位置不变是非常必要的。受试者在 MRI 磁体之中待的时间越长,越容易产生大的移动。再次,尽量做到同步获取全脑的状态。通常 20~30 层才能覆盖全脑,这意味着单层的数据获取时间要远比脑血管的血流动力学响应时间(6~8 秒)短。只有 EPI 技术可以完成,它的速度快,并且具有较好的空间分辨率和信号/噪声比(SNR)。

像 FLASH 这样快速的梯度回波技术可在 1~10 秒内得一单层数据,而且空间分辨率非常高(平面内 1 毫米数量级)。如果想得到非常精确的脑沟回的解剖信息应该选择 FLASH 方法。FLASH 的局限性在于获取多层数据时耗时太长。所以它可作为一种对脑局部研究的方法。

### (四) BOLD-fMRI 信号及噪声性质

1. fMRI 信号 神经活动需要增加局部血流量来供应更多的氧,而且神经变化很快。全部神经可在 10 毫秒之内被激活。血流动力学的响应较慢,通常大于 1 秒。局部增强的血流(及血量)使有效的  $T_2^*$  增加,并使 BOLD 对比起作用。BOLD 对比磁化信号被采样成为离散的数据点(每个 TR 一次),生成 MRI 信号。这是数字化的信号,可进一步处理(包括空间重新对准、归一化和平滑等)。

2. 噪声源 除了实验诱发的神经活动之外,内部神经活动也会引起血流的波动,生理状态也可能对 BOLD 产生影响。各种形式的运动都是引起信号波动的噪声源,例如受试者头部在实验过程中未完全固定而发生运动、心跳和呼吸周期引起头部的节律性运动等。这些噪声的特点是低频或宽带范围。

3. 频率分析 fMRI 实验的数据是对每个体素(voxel)作数百次测量的时间序列。如果数据获取快(每次小于 6 秒),由于血流动力学响应函数及其他生理噪声源的影响,该 fMRI 时间序列可能是时间自相关或平滑的。前者可以看作待研究的神经时间序列与响应函数的卷积后产生的观察血流动力学时间序列。

BOLD 信号随时间的变化在频率空间表示为几个频率分量的总和。每个频率有不同的来源:与脑部功能活动区有关的信号;生理生物节律的假频或慢速运动伪影产生的噪声。设计实验时尽量不要把 fMRI 时间序列中的信号和噪声混淆起来。噪声是 fMRI 时间序列

的低频分量并且很大程度上是心跳和呼吸运动的假频。

4. 图像几何失真和伪影 fMRI 技术是对不同的  $T_2^*$  产生敏感而生成信号, 所以去氧血红蛋白的磁特性使它们可充当图像的对比剂。但同时 fMRI 技术对其他因素引起的磁场不均匀性也很敏感。空气、骨骼及各种组织类型间磁感应强度系数的差异会产生较大的图像强度不均匀性。特别是在高场强条件下, 这种情况更为严重。图像平面内的不均匀性引起图像的几何失真。应选择成像参数来尽量减小这种失真, 否则会引起严重的功能图像与解剖图像的错位。自旋回波和梯度回波相结合可能有助于解决此问题。

回波平面图像的另一个普遍的问题是存在 Nyquist 伪影, 这是偏离实际图像视野一半的低强度(大约 1%)附加图像, 由于在回波序列中奇数和偶数回波的定时或相位差引起的。数据采集之前利用双极性梯度进行预扫描可矫正伪影, 使之最小化。磁场调节和梯度放大器的不稳定造成 Nyquist 伪影不稳定。实际图像和伪影图像的总能量保持不变, 但是强度会在两图像之间摇摆不定。强度变化太大时会影响图像的对准。

### (五) fMRI 实验安排

1. 场强选择 完全氧合的血与去氧血的磁感应强度差异非常小(约  $0.02 \times 10^{-6}$  C.G.S. 单位), 所以在 BOLD 对比研究中图像强度的变化一般来说也很小, 在场强为 1.5T 的条件下脑活动研究的信号变化只有 2%~4%。 $T_2^*$  弛豫时间的变化率随场强的增加而增加, 所以在相同回波时间和序列类型的条件下, 场强为 4T 的信号变化约是场强为 1.5T 时的 3 倍。场强增高时图像的信噪比也随之成正比例增加。所以最好在较强的磁场下进行实验。近期的实验一般都在 1.5~4T 的场强下进行。应用更高的场强时还需克服相当大的技术难题。

2. 扫描环境 和 PET 不同, fMRI 环境的物理局限性可能会限制刺激的表达和受试者的反应。在实验进行的过程中, 实验者尽量不要接近受试者, 因为受试者应该完全位于磁体的核心部分。受试者躺在磁体的核心, 头部位于头部线圈中避免运动。在视觉诱发实验中, 受试者头上方有一面镜子, 可以通过它看见视觉激励信号。通过移动投射屏可改变视野(FOV)。肩部胳膊的运动要加以限制, 以免使头部的固定受影响。

在听觉诱发实验中, 回波平面成像中的梯度切换可能产生听觉噪声。辅助听觉系统可大大减少这种噪声, 但在经济的 MRI 设备中通常不具备这个条件。成像时磁体核心周围的噪声水平一般均超过 90dB。采用合适的耳部装置可以接收像词汇这样的听觉刺激。然而噪声还是会某些特殊类型的实验造成影响。实验进行时噪声环境也使和受试者的交流产生困难。

3. 事件相关 fMRI 近期统计参数映射(SPM)和 fMRI 获取方法的研究推动了事件相关 fMRI 的发展。事件相关 fMRI 是研究对单一事件的局部脑血流动力学反应。事件和一定的规则相结合, 观察在不同时间段对应不同事件的皮质区域的情况。此外, fMRI 的非介入性质使它可作为一种理想手段来研究未知事件, 即受试者只有在事件发生时才产生反应信号。

### (六) BOLD-fMRI 研究方法

BOLD-fMRI 既可以对单一受试者进行多项研究, 也可以对经科学分组的群体进行横向研究。和其他非手术脑功能定位技术(如 PET、EEG、MEG 及近红外光谱仪成像)相比, BOLD-fMRI 具有非常好的空间分辨率和时间分辨率。这些特性为对人脑进行多种新颖的认知神经科学的实验提供了有利条件, 并可进行脑病理的研究, 具有相当大的临床意义。

1. 纵向研究 在神经的适应性、潜伏期和记忆存储机制方面尚存在一些基本问题没有

解决,使人们有兴趣注意观察与学习和记忆有关的大脑皮质组织的变化,以及在儿童发育阶段,在脑损伤的恢复阶段脑区的变化。关于人脑功能映射(human brain mapping)的一个有趣的实验是扣指(finger-tapping)实验。选择多名受试者,令受试者用拇指和其余四指按规定的顺序交替对扣,同时用fMRI成像,观察大脑皮质M1区的变化情况。受试者有生手和练习过之分,扣指顺序也可随机改变。该实验成功反映学习过程及大脑对动作支配情况。今后的研究还将涉及与中风、脑外伤后功能恢复有关的皮质活动变化,肢体切除术或周围神经破坏后皮质重新组织的情况,以及Alzheimer患者或老年人皮质活动的选择性缺失等。

2. 横向研究 应用fMRI对执行一组相同任务的受试群组的皮质活动模式进行比较目前还不多,但类似的工作不难开展。迄今为止较成功的研究有:癫痫患者和正常人的语言偏向的研究;先天耳聋者和正常听力人群的参与阅读英语和美国手语的大脑区域的比较。今后可能的研究方向包括认知的交叉文化的研究(从与阅读不同文字符号有关的皮质区域开始)、非语言推理的速度和皮质活动的定位及区域大小之间的关系。将fMRI数据标准化至一个共同的立体空间(比如Talairach空间)的能力允许把显著性的活动投入共同的标准空间中加以分析和比较。

### (七) fMRI 的临床应用

最初,大部分fMRI研究的目的是证明方法的正确性。数据可以通过与已经建立的fMRI技术结果相比较而证实,比如MEG、PET、术中测绘或Wada实验等。而后,fMRI的研究主要用来获得脑功能相关的新信息。现在仍有许多问题等待解答,比如对模式的计时、运动的频率和力度、脑半球活动的不对称性和学习的作用。

fMRI被试用于测绘感觉运动皮质、视觉皮质、主要的听觉皮质、联系区和语言区。这项技术的各种临床应用效果已经越来越明显。功能性磁共振最直接的临床应用是:当患者的损伤部位与重要的功能区域,尤其是感觉运动区、语言、记忆和视觉区相邻时,fMRI可做出术前的功能区测绘图。神经外科的主要目的是在最大限度地切除病灶的同时,最大限度地减小神经损伤。功能性磁共振尤其是适用于术前评估外科风险、手术计划和术中导航;对评估脑组织在梗死等损伤后的恢复情况方面也有很好的临床应用前景。新近有研究将fMRI用在低段脑干(脑桥、延髓)和颈髓等处神经核团的定位中。

## 二、研究内容

### (一) 运动皮质的功能磁共振研究

运动功能是由脑不同部位的网络连接完成的,肢体运动涉及起源于第一运动皮质(M1),副运动皮质(SMA)的皮质脊髓束及起源于运动前区(PMA)的皮质网状脊髓束。朱文珍等对10例健康的右利手志愿者采用GRE-EPI技术与实时图像处理技术(real time image processing, RITP)相结合,对与手指运动密切相关的运动皮质“手结节”进行解剖定位,同时对2例额顶叶肿瘤和1例血管畸形也进行了相同方法的观察,实验过程包括30秒静止和3D活动两步,研究结果显示,“手结节”位于中央前回,激活效果良好,激活时信号强度增高,休息时信号减低(图2-4-1)。研究还显示,一侧对指运动时,脑功能改变主要位于对侧第一运动(M1)/感觉(S1)皮质和副运动皮质(SMA),同侧第一运动皮质亦有少量激活。在人类皮质脊髓侧束大约有10%~15%的纤维束未交叉,故可见同侧第一运动皮质激活,其激活程度较对侧明显减轻。一侧对指运动时,对侧中央前回第一感觉皮质亦有激活,这是由于对指运动快速切换时伴有本体感觉传入活动。关于SMA及PMA国外作者研

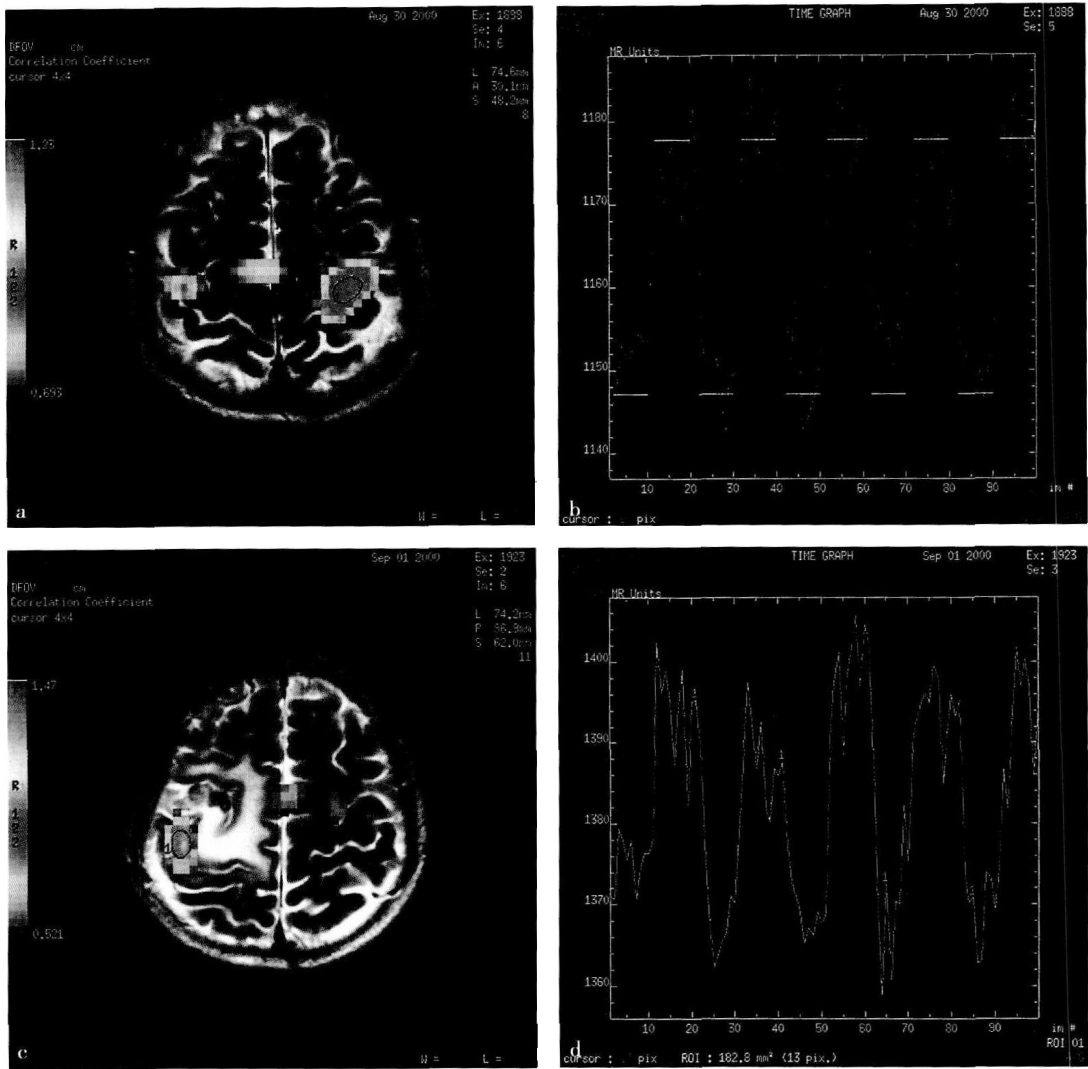


图 2-4-1 健康志愿者与脑肿瘤患者手指运动皮质功能磁共振定位  
a、b. 健康志愿者；c、d. 右顶叶肿瘤患者

究较多,认为 SMA 不仅与运动功能有关,而且与感觉功能有关;且在运动研究中,认为复杂手指运动较单纯运动更易激活。在高级想象的复杂手指运动中, SMA 和 PMA 均有较大程度的激活,故现在研究认为 SMA 和 PMA 在执行复杂运动程序中非常重要,是一个高级指挥中心。有实验证明手指运动频率与对侧第一运动皮质信号变化的百分率成正相关,运动频率快时功能激活区信号变化明显,因此脑运动功能激活区及其信号变化与运动频率及运动复杂程度有很大相关性,简单手指运动时仅激活对侧第一运动感觉皮质,而复杂运动还可激活 SMA 及 PMA。

研究结果显示,“手结节”位于中央前回,激活效果良好,激活时信号强度增高,休息时信号减低。运动前区后部与初级运动区直接相邻且功能亦有重叠,其主要功能是参与运动执行。双侧运前区的前部与运动准备关系密切,主要参与序列运动的时空组织过程,还可能参与了运动准备过程中运动序列的存储过程, PET 研究也认为运动前区与运动准备有关。王美豪等研究发现双侧运动前区前部在准备阶段时被激活,而后部在执行阶段也有明显激

活(图 2-4-2)。神经心理学研究表明顶叶可起到整合的高级功能。双侧顶叶背侧血流量随受试者接受信息的复杂程度而增强,而随着受试者对接受的信息较熟悉时,顶叶血流量减少,提示顶叶可能参与信息传递和规则的学习。中央后回的中后部在运动准备阶段有较强的激活,向前外侧移行则与运动准备相关的激活下降,而与运动执行相关的激活增加。和运动前区一样,顶叶后部在运动准备阶段大范围激活,其程度较运动执行阶段强。辅助运动区被认为是控制序列运动的主要脑功能区。动物实验证明辅助运动区前部和本部在运动中的作用是不同的,辅助运动区前部的激活与任务的复杂程度有关,简单重复运动并不引起其局部血流量(regional cerebral blood flow, rCBF)的增加,而复杂序列运动能引发辅助运动前区 rCBF 的增加,而后部却无这种相关性。文献报道辅助运动区前部在准备阶段激活明显,而后部在执行阶段激活,前后部交界区存在运动准备和执行功能的重叠,表明运动皮质存在着运动准备和执行阶段均有激活的脑功能区,运动皮质各功能区并非如以前研究所推测具有明确的功能分区,事件相关功能磁共振成像技术可以很好地用于研究脑的活动机制。

### (二) 针刺的功能磁共振研究

Cho 等应用 fMRI 技术发现针刺足部视觉相关穴位,人脑枕叶视觉皮质有明显信号变化,与单纯刺激对照组有很好的相关性,而在旁边非穴位点针刺,视觉皮质未见激活,用影像方法证实了穴位的特异性。而刺激人体足三里和阳陵泉这组穴位,多个与运动相关的大脑皮质功能区被激活,包括两侧 M1、PMC 和 SMA,提示采用此组穴位治疗肢体运动障碍的科学性。Wu 等分别针刺镇痛效果较好的合谷和足三里, fMRI 观测到边缘系统信号降低较明显,认为这种信号降低是边缘系统活动减低所致,而且认为边缘系统活动减低是针刺镇痛作用的重要机制。针刺的方法和穴位点的位置与针刺的效果密切相关。

大脑运动皮质区接受三方面的传入,即来自外周、小脑和苍白球的传入。从外周来的传入经过脊髓到达丘脑的腹外侧核和腹后外侧核,再投射至初级运动皮质。同侧的躯体感觉皮质也以局部定位的方式投射至初级运动区。研究发现针刺时 fMRI 功能图丘脑的激活

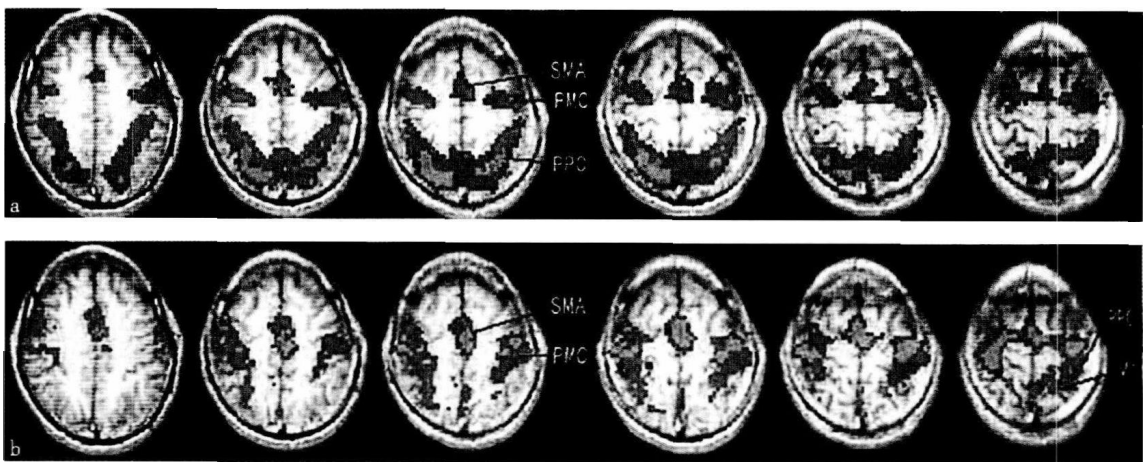


图 2-4-2 运动前区各阶段的激活图

a. 运动准备阶段(CUE)脑激活图,见两侧辅助运动区(SMA)后部、运动前区(PMC)前部、后顶叶(PPC)后部激活; b. 运动执行阶段(GO)激活图,示两侧辅助运动区(SMA)后部、运动前区(PMC)后部、后顶叶(PPC)前部、对侧初级运动区(M1)激活,其中双侧 SMA 前部、PMC 后部及 PPC 前部在运动准备与执行阶段均有激活

非常明显。还可以观察到苍白球和小脑的 fMRI 信号变化。而且 Mima 等研究结果认为,被动运动主要激活对侧躯体运动感觉皮质和 SMA, 激活范围小; 而针刺引起运动皮质的激活很广泛。因此, 针刺对运动皮质的影响可能是通过多种通路实现。针刺足三里和阳陵泉时 fMRI 功能图上多个与运动相关的大脑皮质功能区被激活, Cramer 等对 10 例中风后肌力受损的患者行 fMRI 检查时发现, 患侧食指运动时 SMA 的激活最常见亦最明显, 其次为对侧中央沟前后区域, 患侧中央沟区域亦可见激活。这证实患者功能恢复主要是通过 SMA 激活和对侧未损伤运动中枢代偿以及损伤周围神经元功能的重组来实现。

fMRI 技术在针刺机制研究方面的具有重要价值: ① fMRI 技术无创伤, 可以应用于活体研究。② 针刺作为一种外来刺激符合 fMRI 技术研究模式, 而且在注意相应的技术环节基础上, 在进行 fMRI 检查时可以完全按照中医方法取穴施针等操作, 做到全息模拟。因此, fMRI 是一种既尊重中医传统又被国际广泛认可和应用的脑功能研究技术。③ fMRI 技术能够实现全脑多层次扫描, 可以观察全脑各功能区对针刺的反应, 而且随着技术的进步, 确定各功能区之间的联系亦成为可能。另外, 采用实时动态技术, 可以在实施针刺操作时同步观察脑功能区活动, 对针刺效果实时监控, 以便及时调整针刺强度和频率, 对预试验及提高实验的成功率有重要的指导意义(图 2-4-3)。

王苇等对 17 例右利手志愿者进行了人脑对针刺与对指反应的实时动态功能性磁共振研究。

fMRI 成像序列采用 GRE-EPI 序列, TR 3000, TE 50, 翻转角  $90^\circ$ , FOV  $28 \times 28$ , NEX = 1, 多相位激发和采集各 50 次。

刺激方案分为静息期、暂停期和活动期, 均为 150 秒, 其间暂停 30~120 秒, 活动期每例分别接受右手对指运动和针刺右足三里和阳陵泉穴 2 项刺激任务。利用 AW 3.1 工作站的 Functool 软件进行图像后处理。

试验结果表明:

1. 对指任务脑组织激活区和信号峰低区都比较固定和局限, 以 SMC 最明显, 其次为 SMA, 此外还可见脑岛皮质激活(图 2-4-3a)。

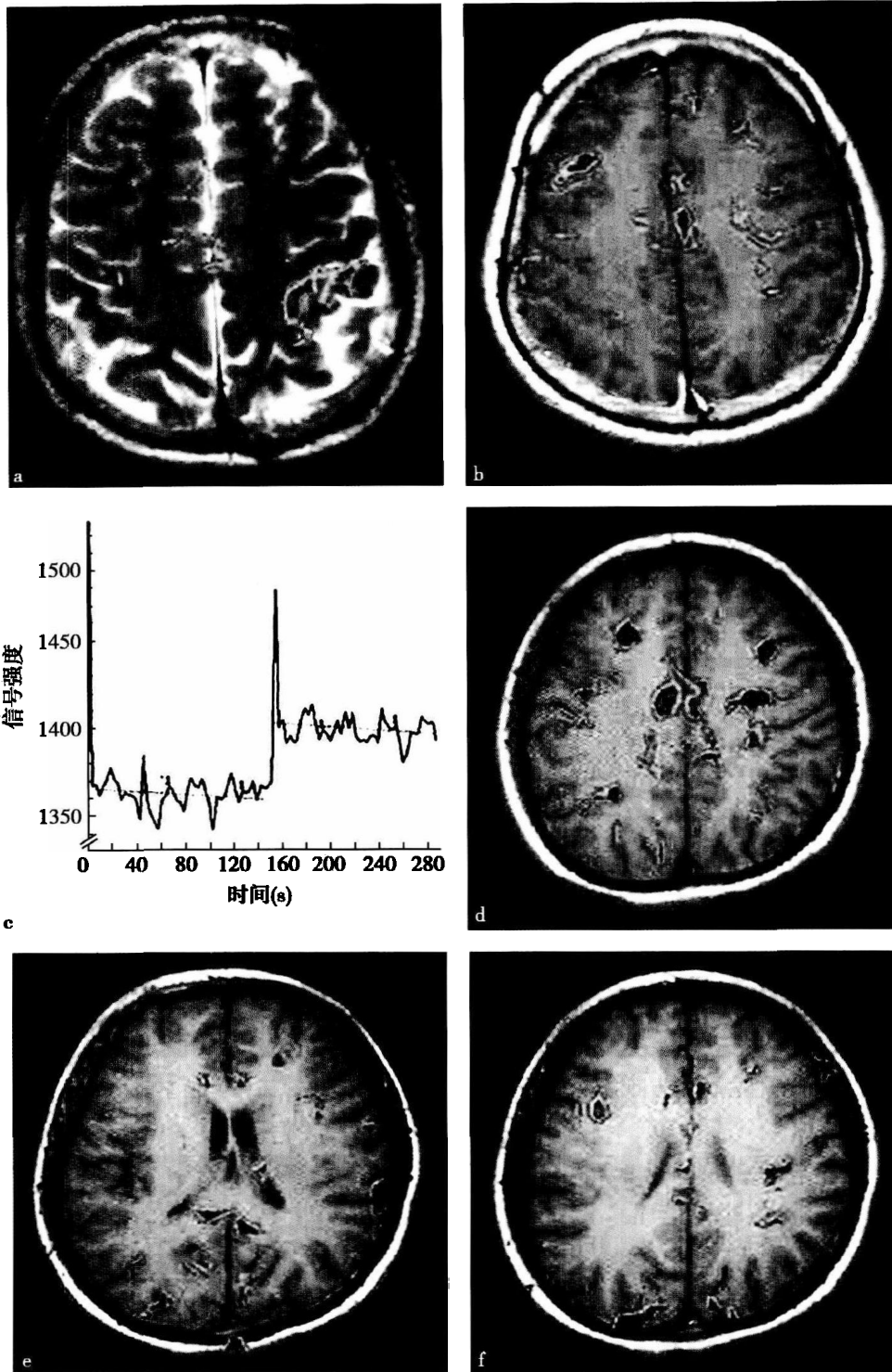
2. 针刺任务脑激活区信号降低更广泛, 除两侧 SMC、PMC 和 SMA 以外, (图 2-4-3b~d), 扣带回、尾核头部、豆状核、丘脑、岛叶皮质有大面积激活(图 2-4-3e、f)。

### (三) 性心理的功能磁共振研究

1. 性兴奋性别差异的功能磁共振研究 Redoute J 等研究表明, 视觉引起的性激活脑区位于与视觉相关的双侧的颞下回、右侧脑岛、右侧额下回以及与内分泌 / 自主运动相关的左前扣带回。杨波等研究男、女各 12 例健康志愿者(在知情和自愿者前提下), 运用 EPI 技术, 和全脑 3D SPGR 序列, 两者叠加图像, 获得全脑激活区三维定位图像, 该项研究发现扣带回和杏仁核都被激活, 且左前扣带回的激活男性比女性明显, 一方面验证了左前扣带回是视觉刺激的敏感中枢, 另一方面也说明了男性对视觉性刺激引起的性反应较女性敏感(图 2-4-4~图 2-4-9)。

神经解剖显示, 神经纤维通过颞顶枕交界区, 包括颞叶后部, 到达胼胝体压部和少许的胼胝体后部。另一方面, 男、女胼胝体结构上存在一定的差异。女性胼胝体压部呈球状, 与体部相比, 胼胝体压部显著增宽, 两者大小有显著性差异; 相反, 男性胼胝体压部大致呈圆柱形, 其宽度和体部宽度差异无显著性。胼胝体压部形态和大小的差异可能是男、女脑功能分化不同的结构基础。女性胼胝体压部圆而大, 连接两侧大脑半球的神经纤维比男性多,





**图 2-4-3** 17 例右利手志愿者进行了人脑对针刺与对指反应的实时动态功能性磁共振研究  
 a. 右手对指运动。左侧 SMC 明显激活，面积较大；右侧 SMC 见小范围激活。中线激活部位为 SMA。  
 b 和 c. 针刺右侧足三里和阳陵泉。b 示右侧 PMC、左侧 SMC 和 SMA 区明显激活；c 示左侧 SMC 区信号强度 - 时间曲线，针刺后较针刺前信号升高（中央尖峰是由于暂停时间内纵向弛豫充分恢复第 1 次扫描 MR 信号很高，此后受 TR 时间限制纵向弛豫恢复较少，信号保持较低的平稳状态）。d~f. 同一志愿者被针刺右侧足三里和阳陵泉。d 示双侧 SMC 均激活，左侧面积较大，双侧 PMC 都激活，SMA 激活明显且面积大。e 和 f. 示双侧扣带回前部、后部和体部激活

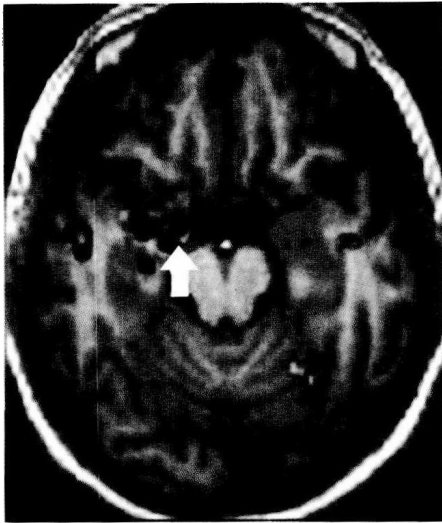


图 2-4-4 正常男性左杏仁区激活图

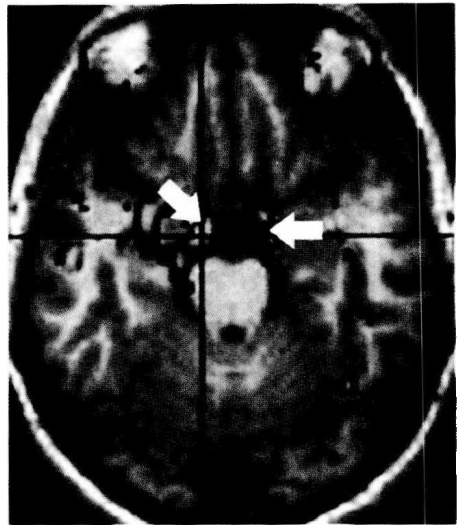


图 2-4-5 正常女性左杏仁区激活图

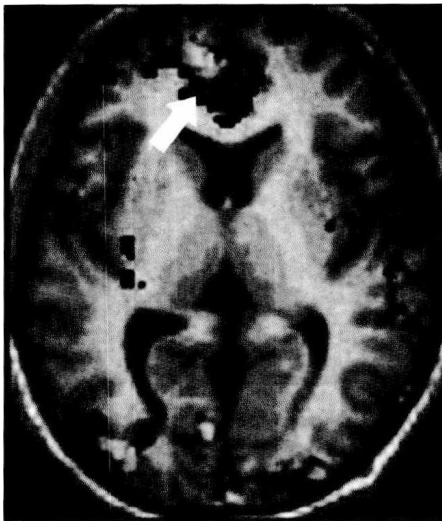


图 2-4-6 正常男性左前扣带回激活图

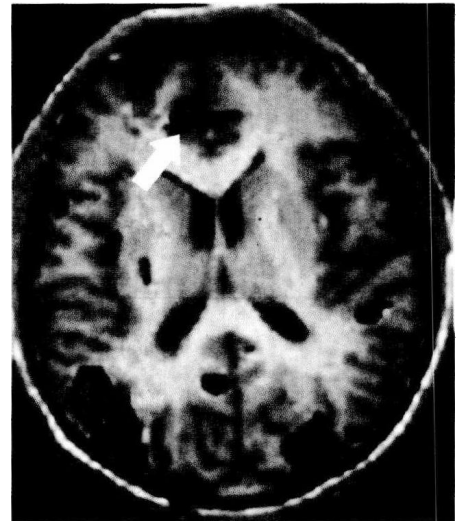


图 2-4-7 正常女性左前扣带回激活图



图 2-4-8 正常男性胼胝体压部激活图



图 2-4-9 正常女性胼胝体压部激活图

因而女性两侧大脑半球连接较紧密,所以在功能上两个大脑半球紧密合作,较少专门化。所以在同样的性刺激下,女性胼胝体与听觉相关的区域尤其是胼胝体压部可能更多地参与摄取、传递、调整、处理信息,更多地参与调动协调左右大脑半球众多功能区的作用。因此,女性胼胝体压部激活较男性明显(见图 2-4-4~图 2-4-9)。

2. 心理性勃起功能障碍(erec-tile dysfunction, ED)的功能磁共振研究 在男性勃起功能活动中不同脑区激活具有特定的意义。小脑不仅在运动和调节平衡中起着重要的作用,而且在情感的执行中起着重要的作用。临床研究展示小脑蚓部可以引起情感的钝化和引起不恰当的或不得体的行为。杨波等研究了 ED 患者 12 例,均右利手,来自男科门诊,采用 EPI 技术,结合 3D SPGR 序列,两者叠加,获得全脑三维激活区定位图像。研究中发现双侧小脑半球、小脑蚓部在男女性唤起中均可以引起激活,表明小脑参与了人类的性唤起过程。在视、听觉相关刺激下,ED 患者双小脑半球、蚓部、双额下回、双颞叶、双扣带回、角回、左杏仁核、丘脑、海马、中脑及脑桥背侧均激活,与正常男性比,ED 患者双侧前扣带回激活范围更大(图 2-4-10)。

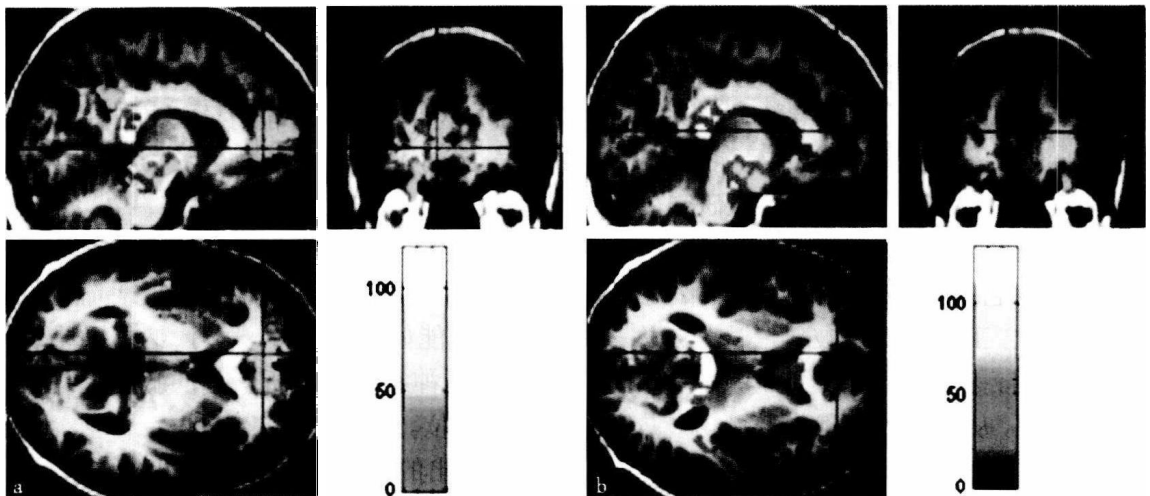


图 2-4-10 ED 患者脑功能激活图

a. 为 ED 组激活图; b. 为对照组激活图。ED 患者前扣带回激活范围明显大于正常男性

脑干参与了人脑“奖赏通路”。人脑存在一类自然“奖赏通路”,它是大脑中一些互相连接的脑区,当人类或动物遇到一些确信可以达到有益的生理快感刺激时,这些大脑区就会被激活。这些激活可以确保生理快感与那些保证种群繁衍的行为紧密相连。中脑脑桥过渡区,脑桥被盖(ventral tegmental area, VTA)在人类奖赏通路中起着重要的作用。VTA 区富含 A10 多巴胺细胞群, Breiter 等在对服用可卡因和海洛因吸服的研究中发现,在可卡因和海洛因的刺激下, VTA 区出现明显的激活,他们认为在吸用海洛因或可卡因时产生了极度愉悦的兴奋高潮体验,而海洛因吸服者容易产生性冷淡的原因,可能就在于海洛因已经严重地刺激了这些可兴奋区。

丘脑和额叶皮质的激活是性唤起的证明。丘脑的激活可能包括丘脑正中核和丘脑外侧核以及丘脑腹外侧核的腹侧, Kinomura 等研究发现丘脑的中间和内侧核和觉醒状态相关,而 Bruggemann 等认为丘脑的后腹外侧核与内脏的感觉反应相关。因此,在性刺激下,丘脑的激活可能反应了感觉体验也是唤起状态的证明。额叶皮质在人类性活动的作用已经被动

物实验和人类所证实。

枕叶和颞叶在人类性行为中起着重要作用。枕叶和颞叶与丘脑枕部有广泛的神经纤维联系可能是它们激活的功能解剖基础。Braun 等对单纯脑损伤继发高或低性兴奋的病案总结得出：低性兴奋患者多半在左半球的损伤，主要是颞叶；高性兴奋患者多半在右半球的损伤，主要也是颞叶，并且认为大脑半球控制性欲的功能是不同的。

下丘脑、脑岛、杏仁核、扣带回与人类性生理活动密切相关，下丘脑与脑干，和颞叶边缘系统有着广泛的联系，下丘脑神经元中富含性激素以及雄性激素。

正常人及心理性勃起功能障碍患者前扣带回都被激活，但后者范围广，激活更明显。Redoute 等用 PET 去测量右利手患者在性唤起状态，竞争激励状态和中性状态下的脑相对血流量 (relative regional cerebral blood, rCBF)，在性唤起状态下，前扣带回、颞前回、苍白球腹侧的 rCBF 增加。最近，Arnow 等用 fMRI 在对一组年轻异性恋男性的脑激活和性唤起关系的研究中 (阴茎的硬度和压力用气体测压仪测量) 发现，随着阴茎的压力升高到勃起状态，右脑岛及脑岛以下的区域 (包括屏状核)、左尾状核和壳核、右颞中回、双侧的扣带回和右侧的感觉和运动皮质出现激活。这些研究都表明：前扣带回与男性的性唤起以及阴茎的勃起之间存在相关性；心理性 ED 患者的扣带回可能存在结构和 (或) 功能的异常。心理性 ED 前扣带回的激活异常，证明主宰男性性唤起的和调节阴茎勃起的最高中枢对男性性行为的调控可能出现异常，说明心理性 ED 在中枢神经系统可能存在潜在的病因 (见图 2-4-10)。

#### (四) 工作记忆的功能磁共振研究

工作记忆 (working memory, WM) 是指对信息进行短暂存储并能对其进行加工处理的记忆系统。它在接受信息的同时能够对其编码、整合并提取有用信息，传入短期记忆进行储存。因此，工作记忆已被普遍认为是许多高级认知功能如语言理解、学习、心算及推理判断等的基础。BOLD-fMRI 能够反映刺激或任务状态下神经元活动所引起的脑功能皮质区的激活情况，从而能够对工作记忆功能皮质进行准确定位。

1. 工作记忆的功能磁共振研究原理 Baddeley 提出的工作记忆模式由 3 个方面组成：①语音环——包括语义和听觉信息，其作用是维持和复述信息，可分为暂时性储存系统和默读演练系统，其意义不仅在于进行语音信息的储存，而且视觉刺激信息也可以通过语音环转化为语音文字信息进行储存，从而可以提高记忆的效能。②空间视觉板——即处理物体的位置、远近、朝向、运动方向等外在属性信息，并可以存储和调控空间视觉信息。③中央执行系统——以往认为是暂时性的记忆存储系统，而新的理论拓展了它的作用，被认为是保持工作记忆效能的注意力控制作用。注意力控制是指使大脑被有意识地限制于处理与任务相关的信息中，从而可以保证工作记忆的语音环和空间视觉板的效能。2000 年 Baddeley 根据工作记忆的特点又提出可能还包括第 4 个组成部分——片段式的缓冲区。它是一种容量有限的短期存储系统，能够整合多种 (包括视觉、听觉等) 来源的信息，并能够有意识地提取其中的信息进行整合，同时进行调控和修改。因而，片段式的缓冲区被认为是工作记忆各组成部分相互联系的共同接口。

工作记忆 BOLD-fMRI 研究的刺激模式主要借鉴认知心理学的测试方法来设计。常用的包括延迟反应任务、倒退 n 任务 (n-back) 及定位反应任务等方法，分别用于测试工作记忆的不同方面。BOLD-fMRI 的试验设计方法可分为两类：①区块设计：指若干具有相同性质的实验任务所组成的一个刺激序列。由于具有相同性质的任务聚合在一起，因而可以引

起相关脑区域的重复激活,从而诱发出很强的 BOLD 信号变化。②事件相关设计:采用的是单个刺激任务为基本单位,其出现的刺激信号较弱,所以需要多个 BOLD 信号进行叠加。相对而言,前者具有简便高效的特点,而后者可以更加准确的描述大脑活动与认知的关系。

2. 工作记忆的功能磁共振定位研究 工作记忆中的语音环由两个分开的子系统构成:①暂时性的存储系统,其作用是维持记忆内容数秒,而其中的内容可被新的信息内容所更新取代。通常认为其功能区位于后下顶叶脑回。②默读提取系统,作用在于提取前者的内容进行复述默读,使记忆的内容维持更长久的时间。其被定位于左额下回即 Broca 区。某些视觉信息材料如字母、数字或其他信息,被语音环以语义的形式寄存,所以它们的记忆效果是依赖于语音环的。研究表明语义工作记忆也定位于前额叶和顶叶。

工作记忆的视觉信息主要包括物体本身的属性(如大小、形状、质地及颜色等)和外在属性(如空间位置、物体之间的相互位置关系等)。研究表明前额叶的外侧部分(LPC)是执行空间信息材料的主要部位。曾经有研究认为脑内的工作记忆存在特异化的功能区,可被分为背侧区域(DLPFC)和腹侧区域(VLPFC),认为 VLPFC(主要位于额下回,包括 Brodmann 47、44、45 区)主要负责处理物体内在属性,而物体的空间位置等外在属性则由 DLPFC(主要位于额中回,包括 Brodmann 9、46 区)处理。但是, Sala 等最近的研究认为工作记忆并没有专门的脑功能特异区域,通过在空间和物体的双重任务研究观察到 DLPFC 和 VLPFC 对空间和物体信息刺激时都受到激活,从而认为物体的两种属性信息是被大脑整合后而进行处理。

中央执行系统行使注意力控制,当今主流的注意力理论样式认为注意力控制是执行了抑制功能。脑内的网络结构,包括前扣带回、前额叶皮质、外纹状皮质、上丘、丘脑、基底节等共同执行抑制功能。在需要注意力的情况下,负责选择的网络结构内部调整不同区域的抑制或激活使之能够进行复杂的目标导向行为,简化任务相关信息,将其中的非相关信息和潜在的干涉信息去掉。这种调整可以使非任务相关的激活不能轻易进入工作记忆,否则其表现会由于无用信息的保存和维持而遭到削弱。这样选择和调控的结果可以使任务相关的表现超过非任务相关的表现。Milham 进行工作记忆任务研究时发现,进行注意力控制的结构网络激活增加,包括前扣带回皮质、前辅助运动区、额中回、额下回、顶上小叶、项下小叶和外纹状皮质。D'Esposito 使用双重任务方法时发现前额叶特别是背侧区域激活,而此区域在单一任务却都没有激活,认为前额叶皮质负责协调和分配注意力资源的功能。

片段式的缓冲区是容量有限的暂时性储存系统,由中央执行器所控制,它所起的作用在于能够有意识地提取所储存的信息,同时反映出这些信息,必要时调控并且修正这些信息。因为缓冲区储存的信息是片段式的,所以其中的信息可以在空间及时间上进行整合,故缓冲区被认为对从片段式长期记忆中提取和反馈信息发挥了重要作用。Prabhakaran 等在比较语义和空间 2 个不同性质信息的整合和分解过程中发现额叶皮质是重要的中央处理器和片段式记忆区域。

3. 正常儿童工作记忆发育的功能磁共振研究 “儿童并不是成人的微缩版”。儿童期作为人体不断发育变化的阶段在结构与功能上都与成人有着较大的差异性。而中枢神经系统的发育因为与后天的学习过程关系密切,其差异性表现得更为显著。研究表明,各种神经结构及有髓中枢神经系统从胚胎晚期即开始发育,出生时在解剖与功能上远未达到成熟状态。在新生儿和婴儿期其生长速度加快,青春期左右方可接近成年人的水平。

额顶叶皮质在成人的复杂认知过程中起着关键作用,但在儿童只到青春晚期才发育成熟。因此,在临床上可以见到相似的额叶病灶在儿童和成人可能导致差别巨大的神经行为症状,而相似的症状可能来自于不同部位的损伤。工作记忆是额叶的重要功能之一,其对于学习行为和认知功能的可塑性是至关重要的,同时也是智力发育的灵敏标志。

外界刺激作用于人脑会导致脑血流量(CBF)和葡萄糖消耗的明显增加,但氧消耗量并不与其相匹配,CBF的增加导致局部毛细血管及小静脉内的氧合血红蛋白转变成脱氧血红蛋白,从而改变了血液的磁敏感性。而脑发育过程中某一神经解剖区域其葡萄糖摄取量、氧消耗量与血流量之间存在着一定的时间和空间关系,与成人比较,正常儿童的脑血流量及氧消耗量比成年人分别高1.8及1.3倍。BOLD-fMRI技术正是利用脑组织被激活时,血氧水平尤其是磁敏感性的变化导致T2弛豫时间的变化来成像的。BOLD信号的变化不单纯是对所受刺激脑活动的反应,还取决于激活区域的氧代谢率、CBF的变化,另外还受激活方式、大脑所处发育阶段等多种因素的影响。研究表明,各种神经结构及有髓中枢神经系统从胚胎晚期即开始发育,在新生儿和婴儿期其生长速度加快。出生时脑在解剖及功能上都还处于未成熟状态,婴儿期神经突触很快生成,青春期左右方可在形态上接近成年人的水平;同时,神经元及突触的数目也不断增加并伴随着一定的凋亡,这种状态一直持续到少年至中年时期。这种儿童期的神经系统的变化与他们所处的不同成长环境有一定关系。某些疾病如进行性诵读困难、学习能力丧失、注意力不集中、多动症等,通过一些形态学检测方法发现其特定脑区域存在发育异常。fMRI作为一种全新可靠的检查方法可以对发育中的大脑不同结构成分中脑组织的质和量进行分析研究,并能够区分正常变异组织与系统结构的异常,还可以了解正常感觉、运动及感知系统发育成熟的过程及伴随发生的终板厚度、传导路髓鞘形成及特定脑区域皮质下突触的变化,其意义是证实当有感觉信息传入人脑时,典型的激活方式是怎样的,并明确某种认知任务会导致怎样的行为等。从这种意义上讲,fMRI为正常脑发育及儿童时期神经精神异常的研究打开了一扇大门。

目前教育心理学的研究结果提出在儿童和成人,同样的任务表现可能来源于完全不同的组织认知过程、执行策略和脑功能亚系统。这些亚系统通过内部和外部的经验不断进化。在此基础上Rubia提出了脑网络发育“间断转化”的观点,认为在儿童当认知任务的执行要求超过非成熟脑区的负荷时,成熟的脑区立刻接管任务。因此,同样的任务时儿童的激活区常常更为广泛。而且儿童与成人解决相同任务时会采用不同的策略。近来有一些学者发现成人会根据任务调整策略从而激活不同的神经网络。儿童更乐于采用行为及空间关系策略,这与他们倾向于接受活动和具体的事物而不是静止和抽象的事物有关。这个特点与儿童年龄有很大的联系,年龄越小越明显。

研究显示工作记忆的能力在14~20岁有充分的发展,表现为准确性和反应时间都有显著的提高。额顶叶的多个脑区,包括前额叶背外侧皮质(DLPFC)、前额叶腹内侧皮质(VLPFC)、额上回运动前区及顶后皮质,在工作记忆的过程中发挥了重大的作用,而且有明确的分工。多数研究认为左侧大脑半球的DLPFC区在语义工作记忆中激活更显著,而右侧DLPFC区则与空间视觉工作记忆关系密切。但两者被相似的注意力和控制机制调控。左侧额下回通常被认为是词语提取和语言表达的区域;左侧额中回的激活可能反映了任务所需的语义工作记忆的诱发;辅助运动区与注意力和激发有关。Thomas等检查了6个儿童(8~10岁)和6个成人(19~26岁)的工作记忆任务表现,发现这些部位均有激活。其中Broca区(Brodmann 44区)是将视觉刺激编码为语义信号的特定区域,而左侧的运动前区

(Brodmann 6 区)被认为是储存临时命令的部位,这些命令是用于语义复述过程中的时间信号。因此工作记忆系统的发展是将视觉信息编码为语义信号功能的基础。行为学研究表明这一过程从 7、8 岁开始直到青春期。发育过程其重心可能存在逐步转移趋势,即从儿童的运动前区、纹状体、顶叶、小脑过渡到成人的腹侧额前叶、颞下叶。语义能力的发展是这种成熟化过程中至关重要的成分。儿童激活部位的多样性在额叶特别显著,而且与刺激模式无关。这可能反映了不同的认知策略、工作记忆负荷和语义工作。

Gaillard 关于儿童听力理解和阅读理解的研究表明,年龄大于 7 岁的儿童与成人的偏侧性没有差异。与语义有关任务的功能激活区明显偏于优势半球。优势半球的额下回(IFG)和额中回(MFG)对语义功能具有特异性。非优势半球的对应区域具有轻度激活,不少学者相信这些区域可能起着功能储备的作用,当优势半球受到损伤时进行代偿。

潘初等对儿童额顶叶工作记忆功能进行了 BOLD-fMRI 研究,包括:

(1) 正常儿童额顶叶工作记忆功能的 BOLD-fMRI 和 DTI 的联合应用研究,此项研究对象为健康志愿者 12 名,年均年龄 11 岁,以步进式视觉累加实验(PVSAT)作为刺激模式,对所有儿童进行 BOLD-fMRI 扫描,并以相同的定位及层厚进行 DTI 扫描。应用 SPM2 软件处理 fMRI 数据获得平均激活图,将 DTI 数据重建得到 FA 图,应用 MRicro 软件将其与 BOLD 功能激活图叠加。在叠加图上选取左额顶白质兴趣区(ROI),比较左侧额顶叶白质 FA 值与激活区 FA 值之间的大小。并对左侧额顶叶不同部位 FA 值与左前额叶背侧区(DLPFC)激活区像素数量的相关性进行统计学分析。发现:①额顶叶皮质为工作记忆功能最主要的激活区。其中双侧的顶下小叶区(BA40 区),额下回(BA44 及 45 区)可见激活,而优势半球(左侧)较对侧激活区大、像素多。左侧顶上小叶(BA7 区),左侧扣带回(BA32 区)左侧额上回、额中回、额下回(BA6、BA46、47 区及 BA9 区)、左侧岛叶(BA13 区)及右侧豆状核可见激活。②将脑激活图叠加于 FA 图,可见脑的激活像素几乎均位于各向异性程度低的区域。额顶叶白质 FA 值明显大于激活区域的 FA 值,差异有显著统计学意义( $P < 0.001$ )。③左额顶间白质 FA 值与左侧 DLPFC 激活区像素数量存在相关性( $r = 0.822, P = 0.001$ ),而左顶叶白质、左额叶白质及左侧半卵圆中心白质与左侧额上回激活区像素数量未见相关性(图 2-4-11~图 2-4-13)。结论:工作记忆激活的 BOLD 信号主要位于额顶叶各向异性程度低的灰质皮质,其激活强度与皮质下的白质纤维成熟度有关。联合应用 fMRI 和 DTI 技术有助于研究工作记忆过程中的功能变化与解剖结构特性之间的关系。

(2) 正常儿童与成人额顶叶工作记忆功能差异性的 fMRI 和 DTI 联合应用研究,儿童组健康志愿者 12 名,成人组健康志愿者 12 名,以步进式视觉累加实验(PVSAT)作为刺激模式,对所有试验者进行 BOLD-fMRI 扫描,并以相同的定位及层厚进行 DTI 扫描。应用 SPM2 软件处理 fMRI 数据获得平均激活图,将 DTI 数据重建得到 FA 图,应用 MRicro 软件将其与 BOLD 功能激活图叠加。在叠加图上选取左额顶白质兴趣区(ROI),应用 DTV-II. R1 软件测量每个 ROI 的 FA 值。比较儿童组与成人组额顶叶工作记忆功能激活皮质部位及强度的差异;比较两组白质各兴趣区的 FA 值;并对左侧额顶叶不同部位 FA 值与左前额叶背侧区(DLPFC)激活区像素数量的相关性进行统计学分析。结果:①儿童组在顶叶,包括双侧的顶下小叶区(BA40 区)及左侧顶上小叶(BA7 区),激活较成人组更为显著。而在双侧额下回(BA44 区)、左侧额上回、额中回、额下回(BA6、BA46 及 BA9 区)及右侧额上回(BA10 区),成人组激活较儿童组显著。差异具有统计学意义。②左额顶间白质、左顶叶

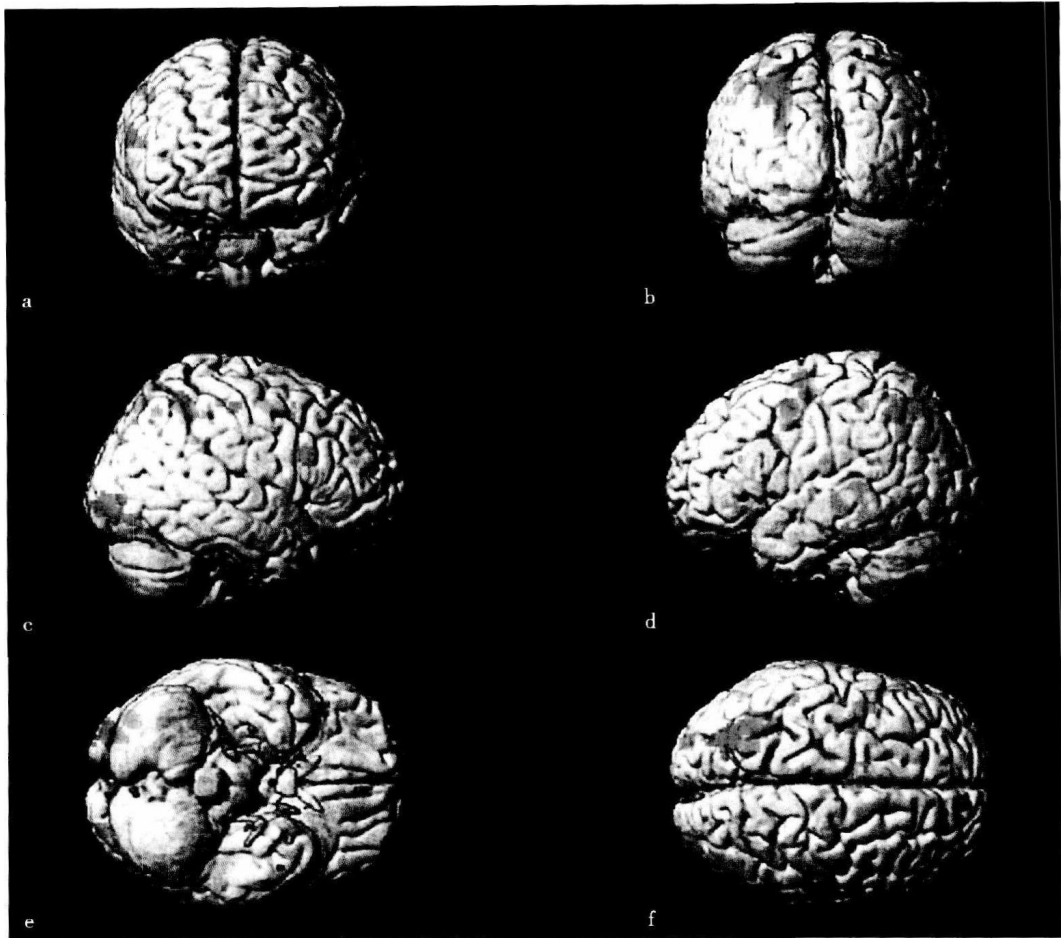


图 2-4-11 正常成人工作记忆任务的脑功能激活图

双侧的顶下小叶区、顶下小叶区及额上回、额中回可见激活；左侧扣带回及额下回可见激活

白质及左额叶白质的 FA 值在儿童组均低于成人组，差异具有统计学意义。③儿童组左额顶间白质 FA 值与左侧 DLPFC 激活区像素数量存在相关性 ( $r=0.822, P=0.001$ )，而成人组两者较儿童组都有增高现象但未见相关性 ( $r=0.186, P=0.563$ ) (图 2-4-14)。结论：额顶叶在儿童和成人都是工作记忆功能的主要激活区，其激活强度与皮质下的白质纤维成熟度有关。联合应用 fMRI 和 DTI 技术有助于研究脑的正常发育中结构与功能的相关性。

(3) 学习障碍儿童额顶叶工作记忆功能的 fMRI 和 DTI 联合应用研究，LD 儿童 12 名，男女各 6 名，配对选取与其同年龄、同性别的正常儿童作为对照组。以步进式视觉累加实验 (PVSAT) 作为刺激模式，对所有试验者进行 BOLD-fMRI 扫描，并以相同的定位及层厚进行 DTI 扫描。应用 SPM2 软件处理 fMRI 数据获得平均激活图，将 DTI 数据重建得到 FA 图，应用 MRICRO 软件将其与 BOLD 功能激活图叠加。在叠加图上选取左额顶白质兴趣区 (ROI)，应用 DTV-ILR1 软件测量每个 ROI 的 FA 值。比较 LD 儿童组与对照组额顶叶工作记忆功能激活皮质部位及强度的差异；比较两组白质各兴趣区的 FA 值；并对左侧额顶叶不同部位 FA 值与左前额叶背侧区 (DLPFC) 激活区像素数量的相关性进行统计学分析。结果：①LD 儿童组双侧额顶叶几乎所有区域激活较正常儿童组弱，差异具有统计学意义。



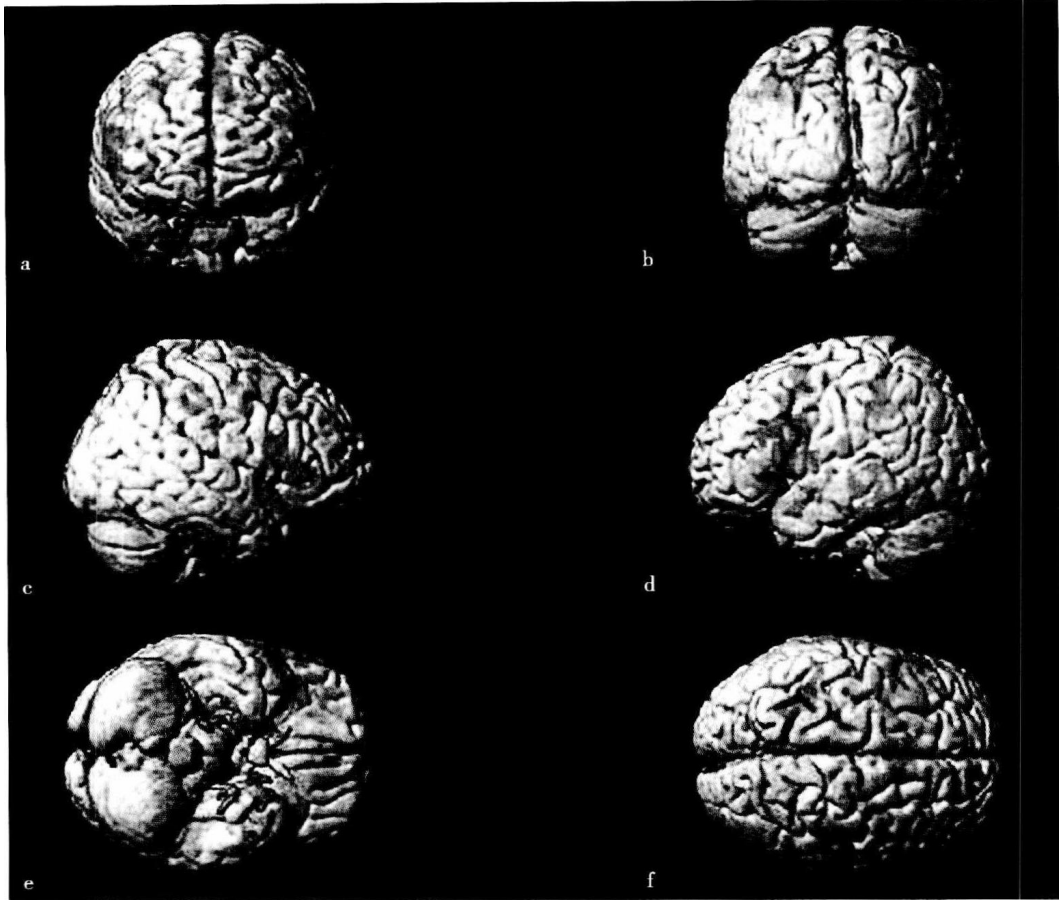


图 2-4-12 正常儿童工作记忆任务的脑功能激活图

额顶叶皮层为工作记忆功能最主要的激活区。其中双侧的顶下小叶区，额下回可见激活。左侧顶上小叶，左侧扣带回，左侧额上回、额中回、额下回、左侧岛叶及右侧豆状核可见激活

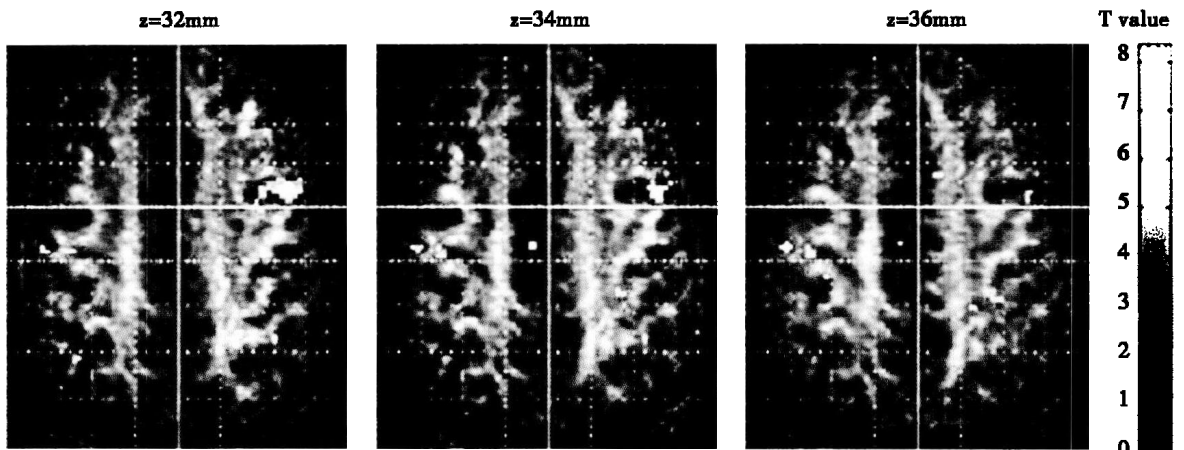
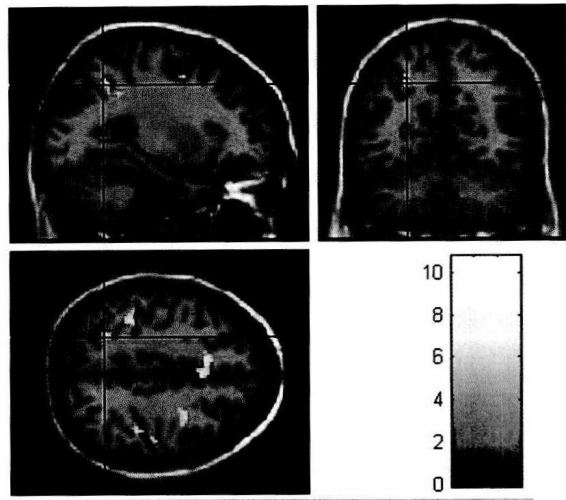


图 2-4-13 额顶叶 fMRI 和 FA 叠加图

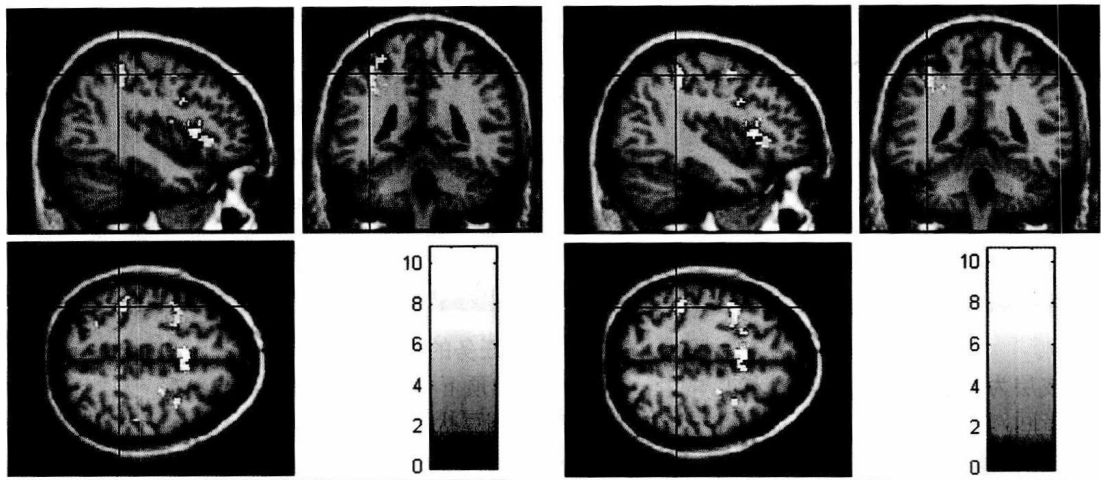
额顶叶的激活像素均位于各向异性低的灰质区



le (L) // Gray Matter (L) // Brodmann area 7 (L)

儿童组

左顶上小叶 (BA7) 儿童组可见激活



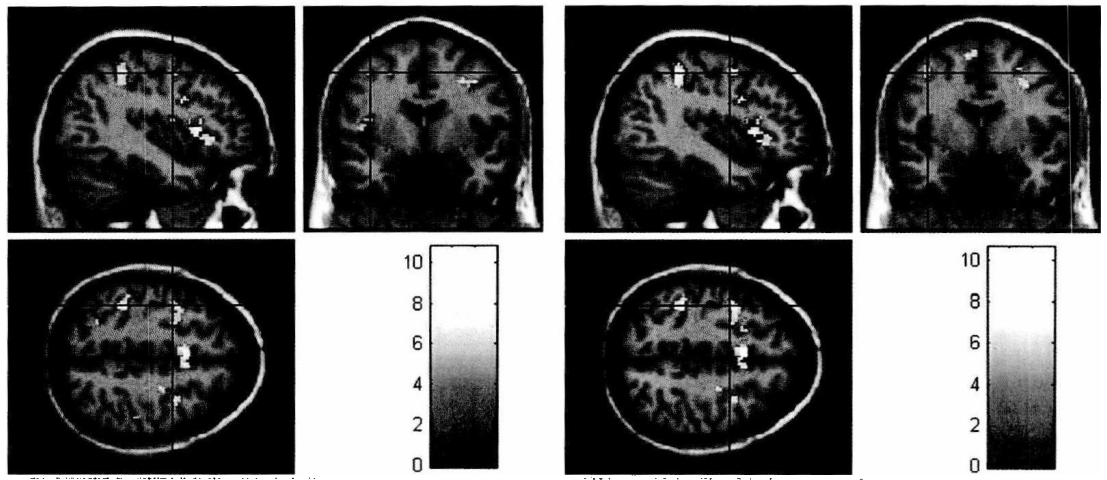
e (L) // Gray Matter (L) // Brodmann area 40 (L)

儿童组

e (L) // Gray Matter (L) // Brodmann area 40 (L)

成人组

左顶下小叶 (BA40 区) 儿童组激活较成人组显著



s (L) // Gray Matter (L) // Brodmann area 6 (L)

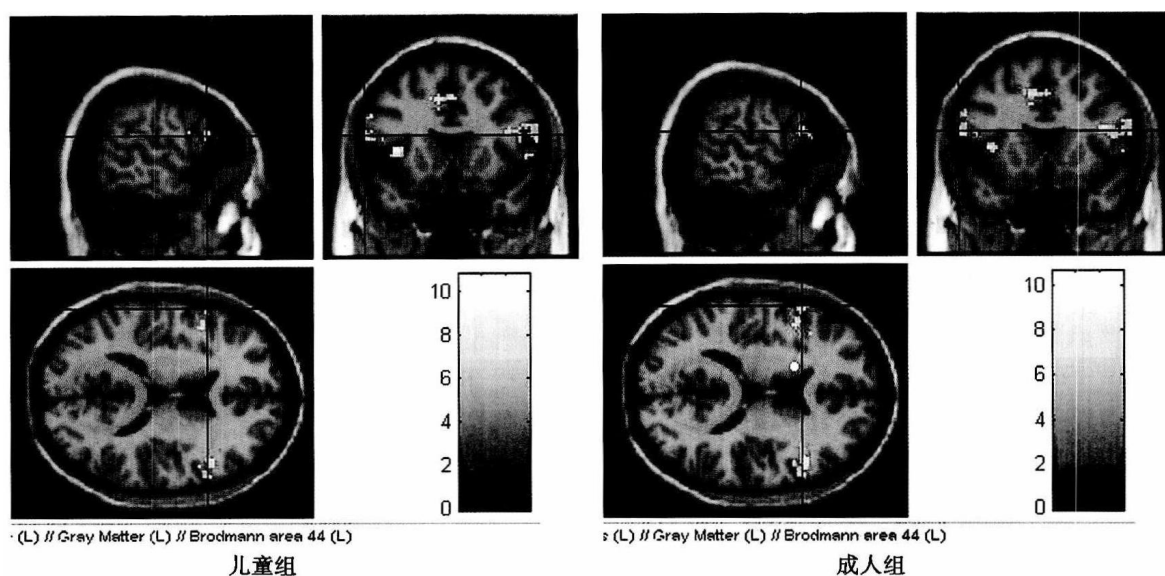
儿童组

s (L) // Gray Matter (L) // Brodmann area 6 (L)

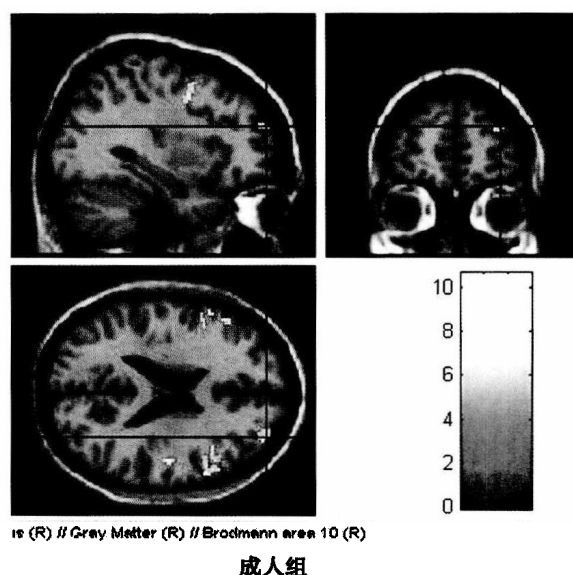
成人组

左额上回 (BA6 区) 儿童组激活较成人组弱

图 2-4-14 学习障碍儿童额顶叶工作记忆功能的 fMRI 研究



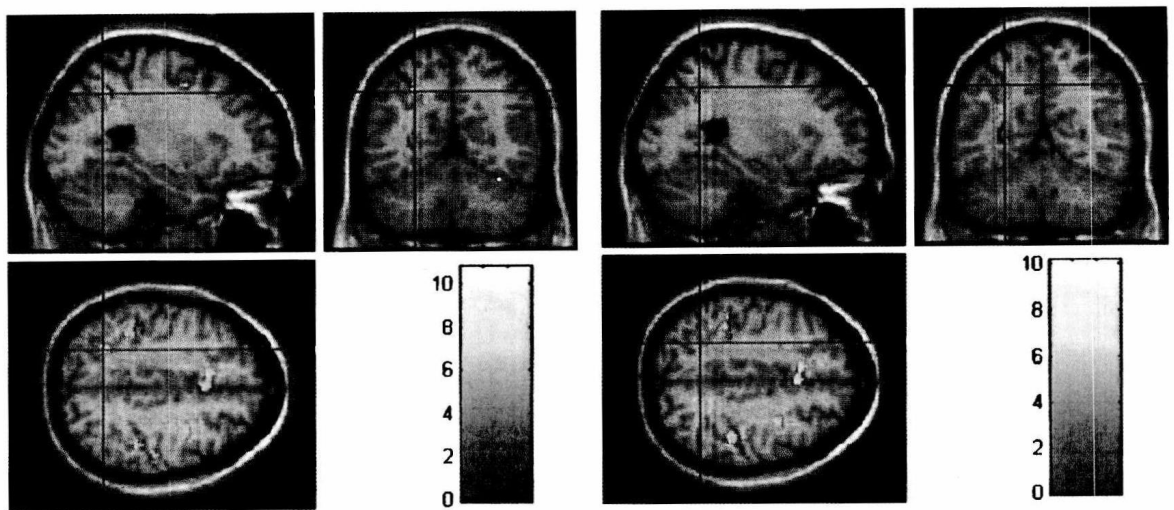
左额下回(BA44区)儿童组激活较成人弱



右额上回(BA10区)成人组可见激活

图 2-4-14 学习障碍儿童额顶叶工作记忆功能的 fMRI 研究(续)

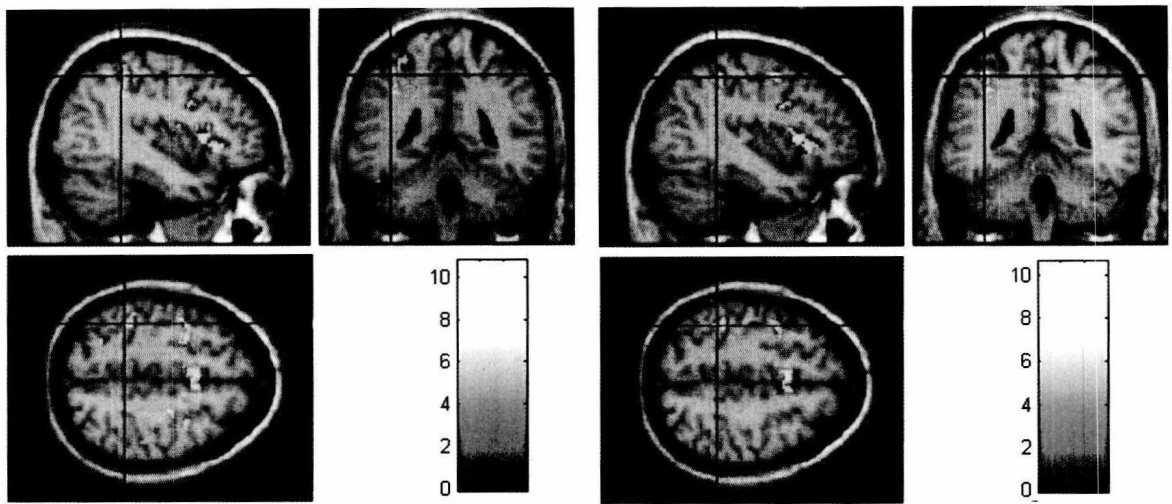
②LD 儿童组左额顶间白质、左顶叶白质及左额叶白质的 FA 值低于对照组, 差异具有统计学意义。而左侧半卵圆中心白质的 FA 值 LD 组与对照组差异不具有统计学意义。③对照组儿童左 DLPFC 区激活像素数量与左额顶间白质 FA 值存在相关性( $r=0.822, P=0.001$ ), LD 儿童组左 DLPFC 区激活像素数量与左额顶间白质 FA 值存在相关性( $r=0.636, P=0.026$ )(图 2-4-15、图 2-4-16)。结论: LD 儿童额顶叶皮质激活及白质 FA 值均低于对照组, 提示局部脑结构成熟度较低可能是其发病机制。



对照组

LD组

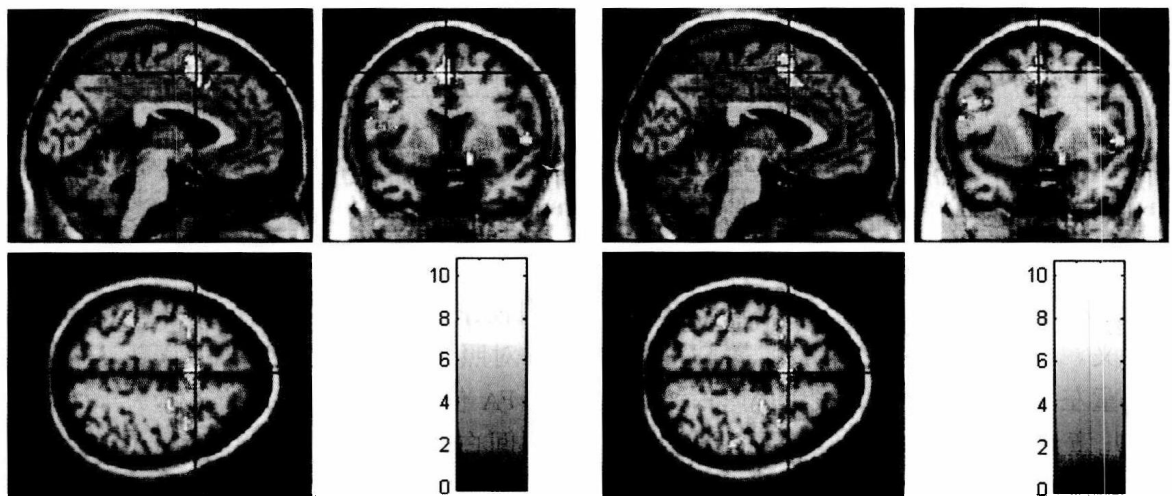
顶上小叶(BA7区)对照组可见激活,LD组未见激活



对照组

LD组

左顶下小叶(BA40区)对照组激活较LD组显著

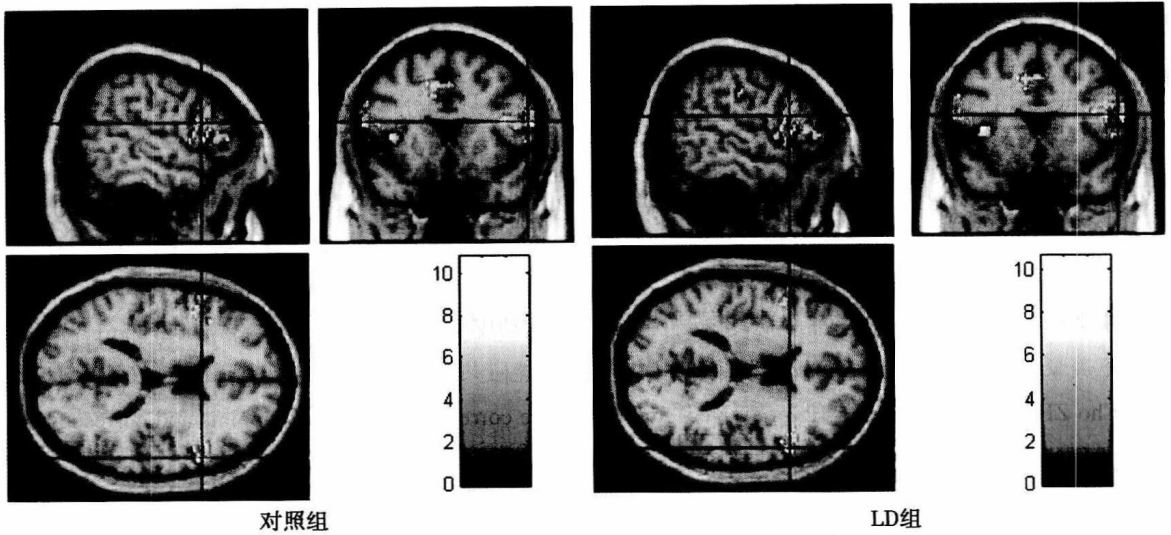


对照组

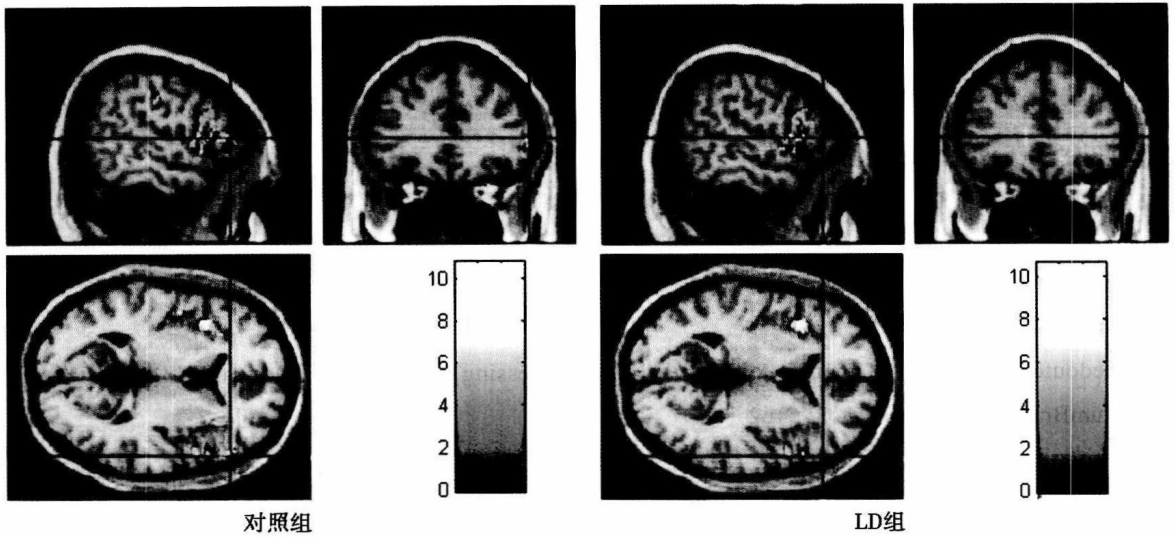
LD组

左扣带回(BA32区)对照组激活较LD组显著

图 2-4-15 LD 儿童组与对照组儿童额顶叶工作记忆功能的 fMRI 研究



右额下回(BA44区)对照组激活较LD组显著



右额下回(BA45区)对照组可见激活,LD组未见激活

图 2-4-15 LD 儿童组与对照组儿童额顶叶工作记忆功能的 fMRI 研究(续)

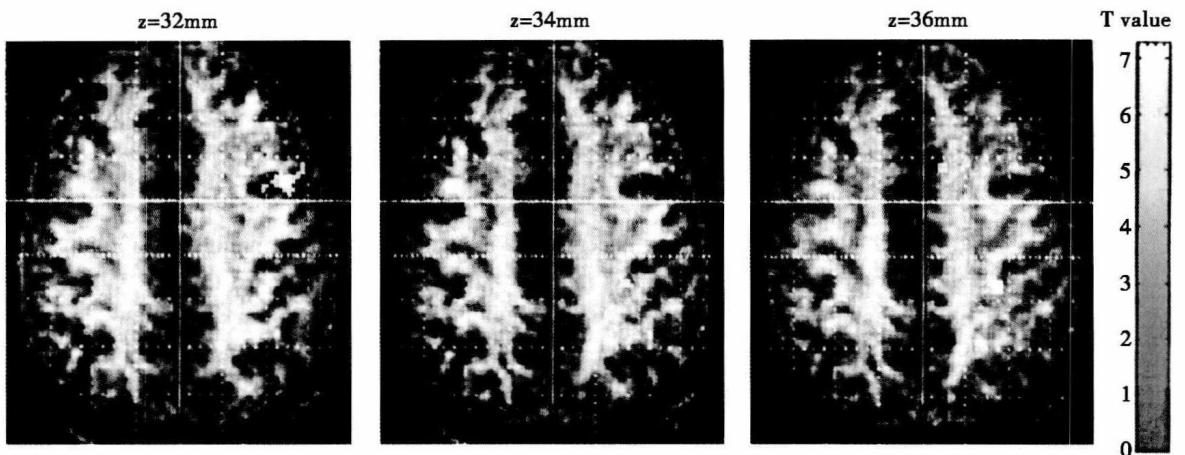


图 2-4-16 左侧 DLPFC 区与顶叶的激活区之间有白质纤维连接。左额顶间白质纤维的 FA 值与左侧 DLPFC 区激活像素数量存在正相关性

(潘 初 朱文珍)

## 参考文献

1. Ogawa S, Lee T, Kay A, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(24): 9868-9872.
2. Ogawa S, Lee M, Stepnoski R, et al. A approach to probe some neural systems interaction by functional MRI at neural time scale down to milliseconds. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(20): 11026-11031.
3. 朱文珍, 漆剑频, 王承缘. 磁共振功能成像新视角. *神经损伤与功能重建*, 2007, 2(1): 36-39.
4. 朱文珍, 漆剑频, 王承缘, 等. 实时功能磁共振成像对运动皮层的定位. *放射学实践*, 2002, 17(1): 59-61.
5. 王美豪, 祝一虹, 李建策, 等. 运动相关大脑皮层的功能磁共振成像. *放射学实践*, 2005, 20(1): 15-17.
6. Cho ZH, Chung SC, Jones JP, et al. New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 2670-2673.
7. Wu MT, Hsieh JC, Xiong J, et al. Central nervous pathway for acupuncture stimulation: localization of processing with functional MR imaging of the brain preliminary experience. *Radiology*, 1999, 212: 133-141.
8. Mima T, Sadato N, Yazawa S, et al. Brain structures related to active and passive finger movements in man. *Brain*, 1999, 122: 1989-1997.
9. Cramer S C, Nelles G, Benson R R, et al. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke*, 1997, 28: 2518-2527.
10. 王苇, 漆剑频, 夏业玲, 等. 人脑运动皮质对针刺足三里和阳陵泉反应的功能性磁共振成像研究. *中华物理医学与康复杂志*, 2004, 26(8): 472.
11. 王苇, 朱芳, 漆剑频, 等. 人脑对针刺与对指反应的实时动态功能性 MRI 的对比研究. *中华放射学杂志*, 2002, 36: 211-214.
12. Redoute J, Stoleru S, Gregoire MC, et al. Brain processing of visual sexual stimuli in human males. *HumBrainMapp*, 2000, 11(3): 162-177.
13. 杨波, 张金山, 王涛, 等. 正常男女性兴奋的磁共振功能成像研究. *中华男科学杂志*, 2007, 13(8): 718-722.
14. 杨波, 张金山, 周义成, 等. 心理性勃起功能障碍的功能磁共振成像研究. *中国医学影像技术*, 2006, 22(11): 1638-1641.
15. Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, et al. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*, 1997, 19(3): 591-611.
16. Kinomura S, Larsson J, Gulyas B, et al. Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. *Science*, 1996, 271(5248): 512-515.
17. Bruggemann J, VahleHinz C, Kniffki KD. Projections from the pelvic nerve to the periphery of the cat's thalamic ventral posterolateral nucleus and adjacent regions of the posterior complex. *J. Neurophysiol*, 1994, 72(5): 2237-2245.
18. Braun CM, Dumont M, Duval J, et al. Opposed left and right brain hemisphere contributions to sexual drive: a multiple lesion case analysis. *BehavNeuro*, 2003, 14(122): 55-61.
19. Arnov BA, Desmond JE, Banner LL, et al. Brain activation and sexual arousal in healthy, heterosexual males. *Brain*, 2002, 125(5): 1014-1023.
20. Baddeley A. Working memory and language: an overview. *J Commun Disord*, 2003, 36(3): 189-208.
21. Baddeley A, Hitch GJ. Working memory. *Recent advances in learning and motivation*, 1974, 8(1): 47-90.

22. Baddeley A. The central executive: a concept and some misconception. *J Int Neuropsychol Soc*, 1998, 4(5): 523-526.
23. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in cognitive Sciences*, 2000, 4(11): 417-423.
24. Sala JB, Rama R, Courtney SM. Functional topography of a distributed neural system for spatial and nonspatial information maintenance in working memory. *Neuropsychologia*, 2003, 41(2): 341-356.
25. Milham MP. Attentional control in the aging brain: insights from an stroop task. *Brain Cogn*, 2002, 49(3): 277-296.
26. D'Esposito M, Postle BR, Rypma B. The role of lateral prefrontal cortex in working memory: evidence from event related fMRI studies. *International Congress Series*, 2002, 1232(1): 21-27.
27. Prabhakaran V, Narayanan K, Zhao Z, et al. Intergration of diverse information in working memory within in the frontal lobe. *Nat Neurosci*, 2000, 3(1): 85-90.
28. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, et al. Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. *Neurosci Biobehav Rev*, 2000, 24: 13-19.
29. Thomas KM, King SW, Franzen PL, et al. A developmental functional MRI study of spatial working memory. *NeuroImage*, 1999, 10: 327-338.
30. Gaillard WD, Balsamo L, Xu B, et al. Language dominance in partial epilepsy patients identified with an fMRI reading task. *Neurology*, 2002, 59: 256-265.
31. 潘初, 夏黎明, 朱文珍, 等. fMRI 及 DTI 技术在成人工作记忆研究的初步探索. *中国临床神经科学杂志*, 2009, 17: 134-139.
32. 潘初, 夏黎明, 朱文珍, 等. 步进式视觉累加实验(PVSAT)的功能磁共振研究. *放射学实践*, 2007, 22: 672-674.

## 第五节 磁敏感成像技术及其在脑部疾病的应用

磁敏感成像技术是近几年发展起来的 MR 新技术, 是一项可以反映组织磁敏感属性的新的对比度增强技术, 提供了 T1WI、T2WI、质子密度以及扩散程度之外的另一种对比度, 包含脂肪、铁、钙、去氧血红蛋白等物质的组织磁敏感属性与邻近的背景组织明显不同, 在幅度图像的后处理中使用相位蒙掩 (phase mask) 技术提高幅度图像的相位对比, 从而提高对引起磁敏感效应的物质的显示, 因此称为磁敏感成像。该技术最早由美国磁共振物理及放射学专家 E.Mark Haacke 教授发明, 在 Siemens 机型称为磁敏感加权成像 (susceptibility weighted imaging, SWI), 在 GE 机型称为 SWAN (T2\* weighted angiography, SWAN), 现在该技术已被广泛运用到中枢神经系统病变的临床诊断与应用研究中。

### 一、SWI 的基本原理

SWI 通过磁敏感加权技术区分不同物质间的磁敏感属性的差异性, 使磁敏感效应较强的物质与周围组织产生相位对比增强。SWI 扫描的原始数据有两套, 同时得到强度图像 (magnitude image) 和相位图像 (phase image)。SWI 数据处理的基本步骤如下 (图 2-5-1):

1. 首先对原始相位图像进行高通滤波, 先在原始的 K 空间数据上施加一个中心矩阵为  $64 \times 64$  的低通滤波器, 用原始图像除以 (复数除法) 滤波后的 K 空间数据产生的图像, 便得

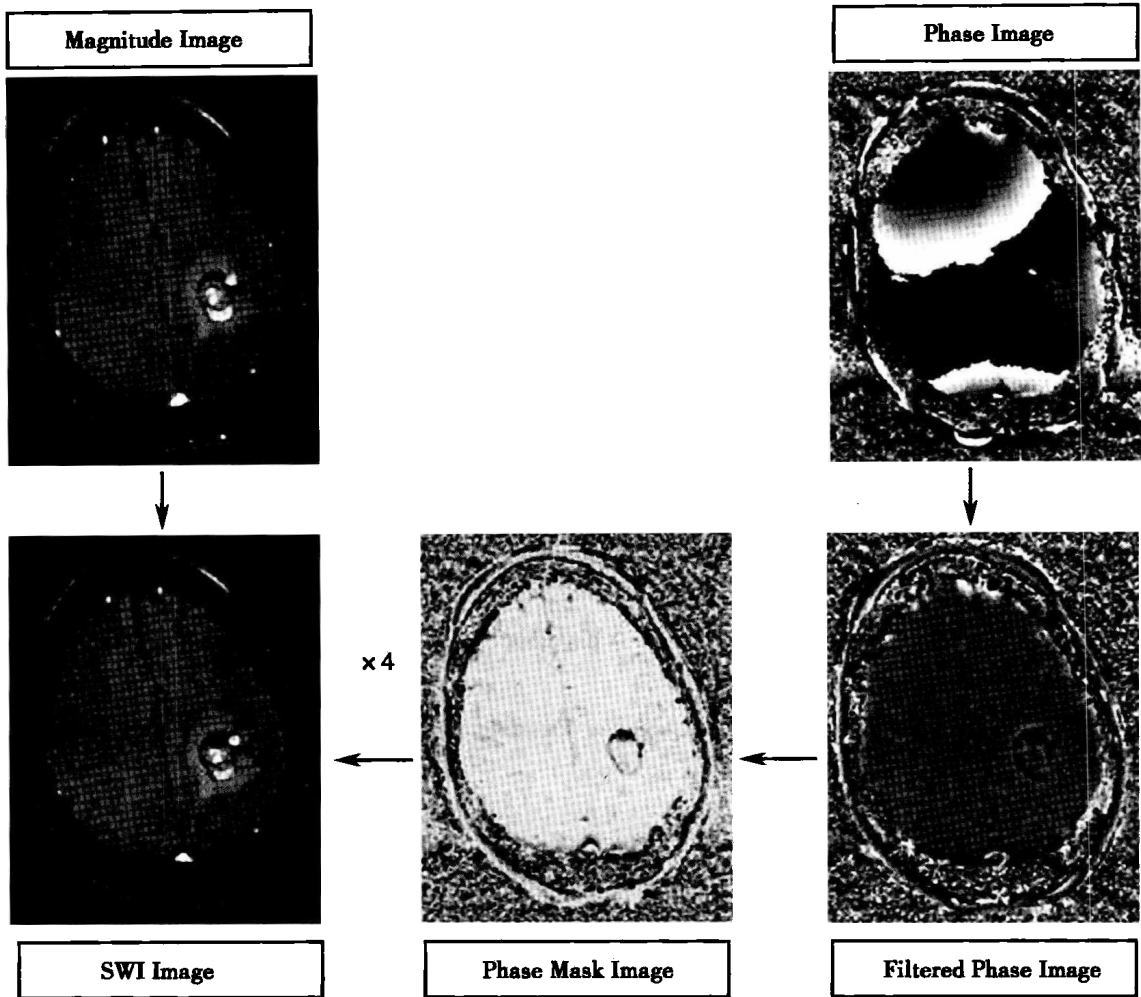


图 2-5-1 SWI 数据处理步骤

到校正相位图 (corrected phase image), 从而去除原始相位图像中由于磁场不均匀所产生的影响。

2. 相位蒙掩 (phase mask) 及负相位加权处理 校正相位图可用于创建相位蒙掩, 进而抑制具有一定相位值的体素。当兴趣区为负相位时, 相位蒙掩生成公式为:  $f(x) = [\varphi(x) + \pi] / \pi$ ,  $\varphi(x)$  为兴趣区的相位。从公式可以看出, 相位值为  $-\pi$  的体素将被完全抑制, 而相位值为  $-\pi \sim 0$  之间的体素将被部分抑制。相位蒙掩的相位加权值为  $0 \sim 1$  之间, 称为负向相位蒙掩。当兴趣区为正相位时, 相位蒙掩生成公式为:  $g(x) = [\pi - \varphi(x)] / \pi$ , 相位蒙掩的相位加权值与负相位蒙掩相反, 称之为正向相位蒙掩。在滤波后的校正相位图中, 动脉血氧合血红蛋白、钙化等抗磁性物质无不成对电子, 表现为抗磁性效应的正相位, 校正相位图呈高信号。而静脉去氧血红蛋白、铁蛋白等顺磁性物质有多个不成对电子, 表现为顺磁性效应的负相位, 校正相位图呈显著低信号。无论顺磁性还是抗磁性物质, 只要能改变局部磁场, 导致周围空间相位的改变, 就能产生信号的去相位, 造成  $T2^*$  信号减少。

将原始幅度图像中的每个像素与对应的相位加权值进行多次相乘, 顺磁性物质产生的信号将被大幅度抑制, 抗磁性物质产生的信号将被大幅度增强, 从而将静脉从原始图像分离出来, 此方法称为负相位加权。实验证实相乘 4 次, 对比噪声比最大。



3. 三维成像及最小信号强度投影(mIP) 采用高分辨率三维梯度回波序列薄层扫描,三个方向应用流动补偿技术。由于静脉血管表现为显著的低信号,而且层面厚度很薄,只有通过三维 mIP 显示才能显示完整的静脉血管形状。最后的效果是使用显著的相位对比来增强幅度图像的对比噪声比。

## 二、SWI 的定量分析

SWI 的定量分析是物质的磁敏感效应引起相位位移改变,间接测量该物质的相对含量,而相位角  $\Phi$  反映相位位移。 $\Phi$  与  $C_t$  的关系:

$$\Phi = \gamma \cdot \Delta B_0 \cdot TE \quad \Delta B_0 = C_t \cdot \chi_c \cdot B_0$$

SWI 通过相位角  $\Phi$  所反映相位位移的变化,相对定量组织中的铁蛋白含量,定量分析铁蛋白含量对脑变性疾病的早期诊断和监测治疗具有重要价值。

## 三、SWI 的临床运用

### (一) 在脑血管性病变的应用

3D-TOF 和 PC 法血管成像 MRA 对显示流速高的大血管具有较大的优势,但对小静脉畸形、毛细血管扩张症、海绵状血管瘤等显示较差,对流速缓慢的、多方向、不规则走行的小血管病变则遇到较大的挑战。SWI 对这种小血管的显示具有无可比拟的优势,SWI 对低流速、多方向、不规则的畸形小静脉的显示较好,小静脉或毛细血管中去氧血红蛋白是顺磁性的,在 SWI 上呈明显的低信号,与周围背景组织形成清晰对比。SWI 的成像特点,弥补了 MRA 及 MRV 对慢流速的小血管的显示的不足,被临床广泛运用于静脉血管畸形、海绵状血管瘤、动静脉畸形、Sturge-Weber 综合征、毛细血管扩张症等。

1. 静脉血管畸形(venous angioma) SWI 显示病变呈蜘蛛样改变,并显示丛状细如发丝的髓静脉,呈明显的低信号,与周围背景组织形成清晰的对比,较增强 MRI 及 MRA 发现更多的髓静脉向粗大的引流静脉集中(图 2-5-2)。

2. 海绵状血管瘤 海绵状血管瘤(cavernoma)在常规 T2WI 显示具有特征性的含铁血黄素沉着环,而 SWI 较 T2WI 能发现更多血管瘤及细小出血灶,并显示瘤体呈不均匀高信号,病灶内信号不均,在校正相位图上,可区分出血的低信号和血栓钙化的高信号(图 2-5-3)。

3. 小动静脉畸形(AVM) 通常 MRA 能很好地显示 AVM 病灶,但在 AVM 合并血栓形成时就很难完整显示其引流静脉,SWI 不仅能显示供血动脉呈较高信号,还能显示畸形血管团和引流静脉及出血呈低信号,而且显示的引流静脉较 MRA 和增强扫描要多而且清晰。

4. 毛细血管扩张症 脑内毛细血管扩张症病理上表现为异常扩张的毛细血管网内有神经组织,DSA 检查常为阴性多,MRA 无明显异常,MRI 常表现为无明显异常或多发小点状短 T2 出血信号。SWI 能清晰显示弥漫性大小不等的出血灶,较常规序列发现更多的病灶(图 2-5-4)。

5. Sturge-Weber 综合征 朱文珍等研究结果显示,SWI 能显示大脑皮质的钙化及脑表面和深部异常血管,较 CT 及 MRI 提供更多的信息。校正相位图上钙化呈高信号,mIP 图可见斑片状及烟雾状低信号,为异常血管网所致(图 2-5-5)。

6. 静脉窦血栓形成 SWI 显示静脉窦血栓形成后血栓呈低信号(图 2-5-6),深部引流静脉及脑表面静脉网广泛增粗扩张迂曲,并能发现早期出血灶。

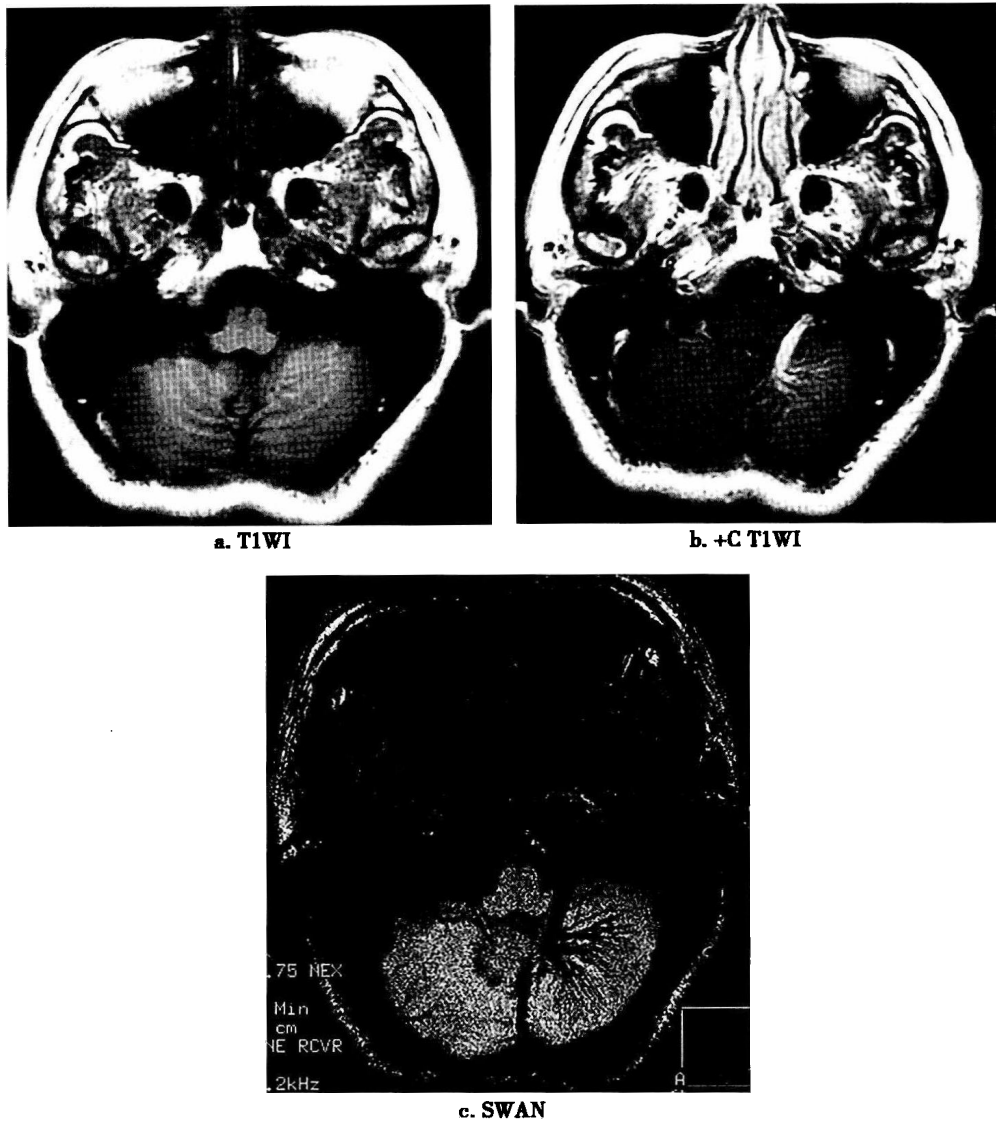


图 2-5-2 左侧小脑静脉血管畸形

a. T1WI 平扫图像, 显示左小脑条状低信号; b. +C T1WI; c. SWI 显示病变呈蜘蛛样改变, SWI 较增强 MRI 发现更多的髓静脉向粗大的引流静脉集中

7. 急性脑梗死并发出血 出血性脑梗死与非出血性脑梗死的临床治疗方案是不同的, 发现早期梗死灶内的早期出血, 指导临床治疗有重要意义。SWI 较 T2WI 及 T2\*WI 能更清楚显示急性梗死灶内出血灶大小、数目。SWI 陈旧性梗死灶内大小不等的片状及团状极低信号, 提示病变曾经出血, 出血灶在 SWI 图像上呈明显负相位低信号, 比常规 MRI/T2WI 中明显, 范围大(图 2-5-7)。

8. 高血压脑部微血管病变 高血压病常引起脑部微血管的病变, 在脑内基底节区及皮质下出现多发微小出血灶, 在常规 CT、MRI 很难显示, SWI 能清楚地显示基底节区及皮质下多发低信号的微小出血灶的分布部位、形态、大小和数目(图 2-5-8)。张琳等对 66 例原发高血压患者采用 SWI 序列显示微出血灶的研究结果表明, 对于存在脑梗死等基础病变的高血压患者, SWI 显示的脑微出血灶的阳性率高于单纯高血压患者, 可为临床应用溶栓药

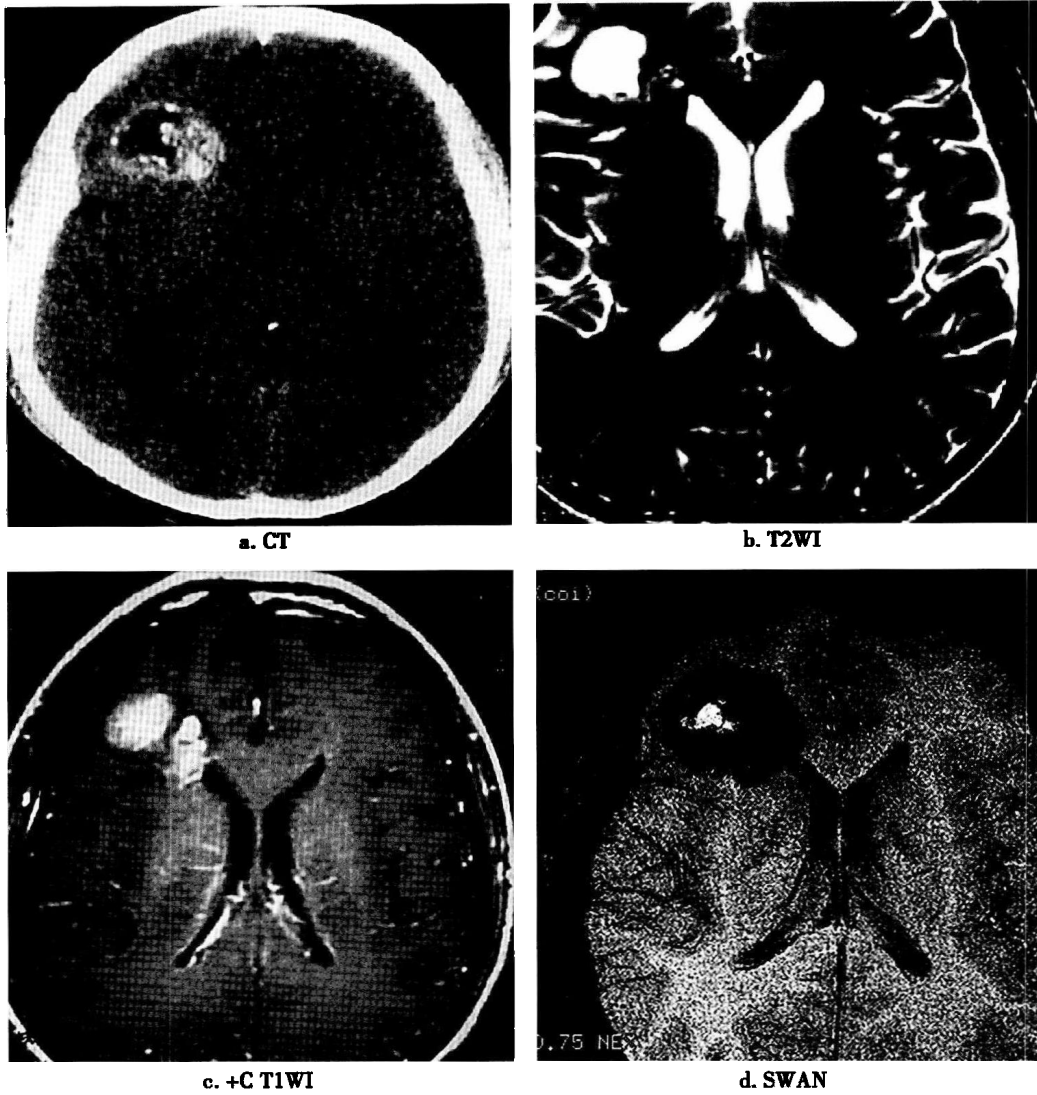


图 2-5-3 右额叶海绵状血管瘤

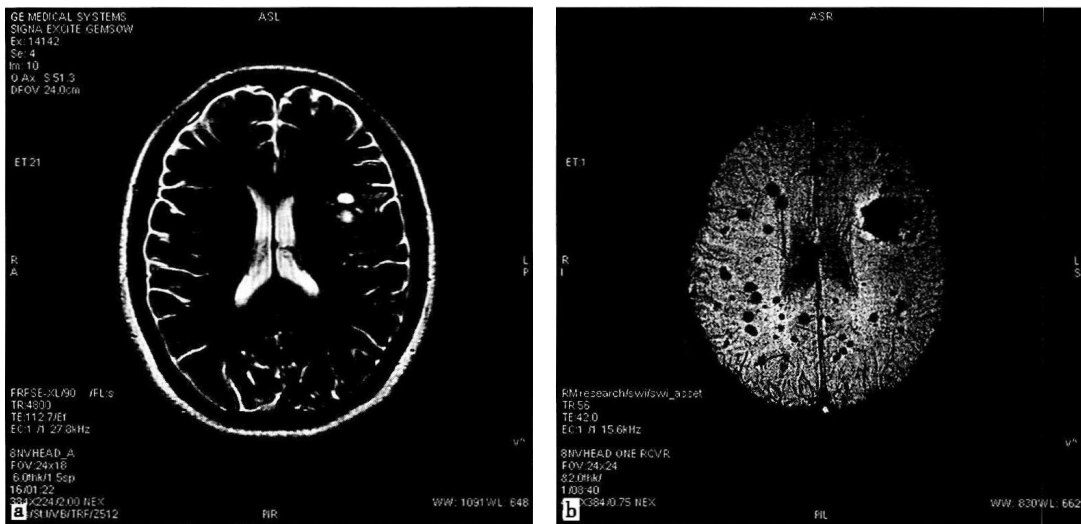


图 2-5-4 脑内毛细血管扩张症

a. T2WI 仅见左额叶病灶; b. SWI 能清晰显示扩张的毛细血管及广泛出血灶

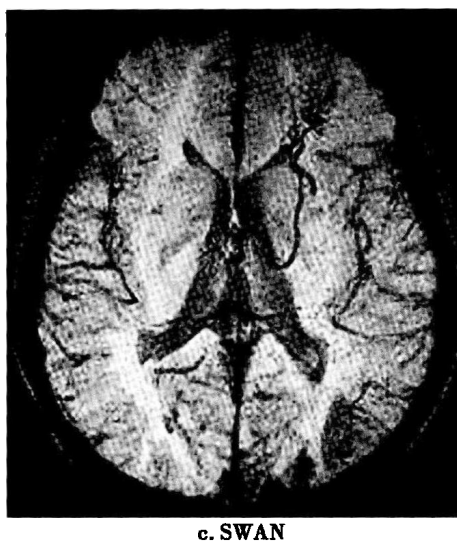
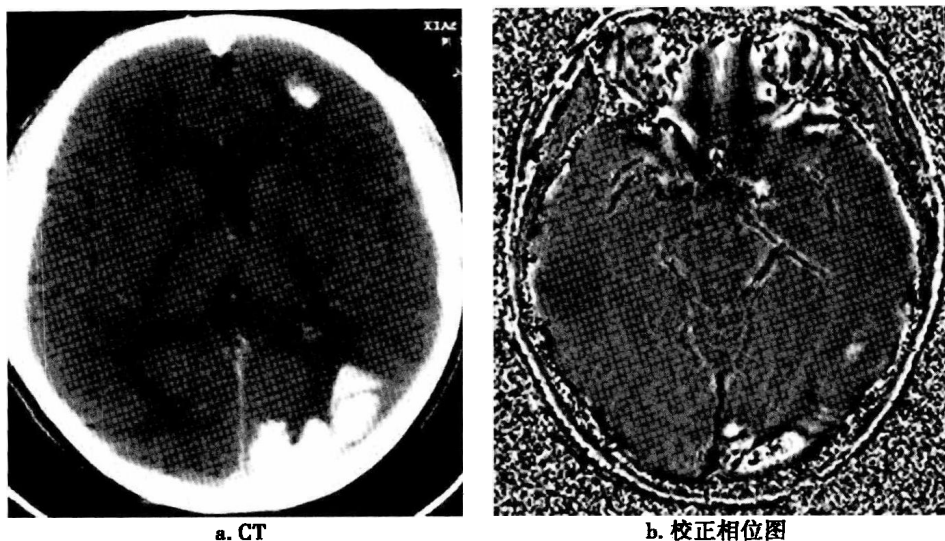


图 2-5-5 Sturge-Weber 综合征

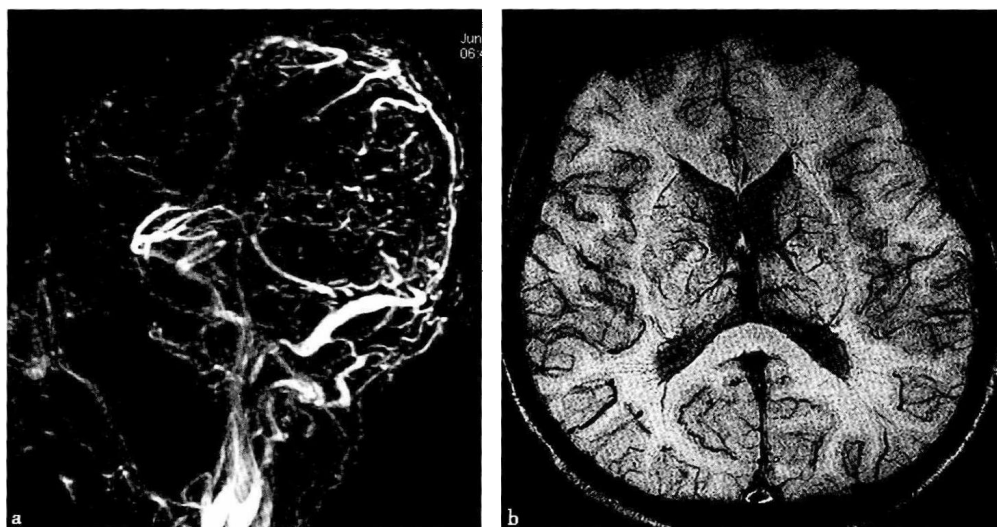
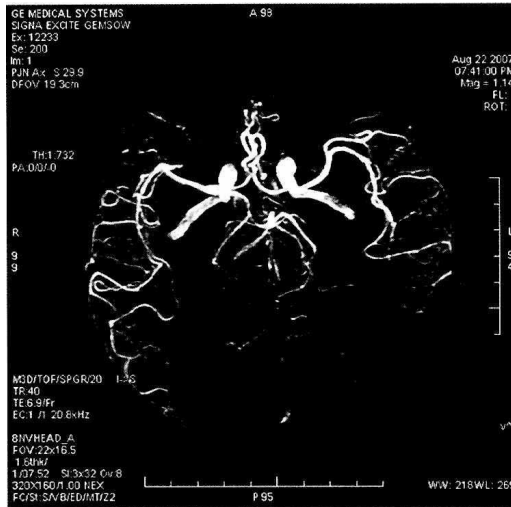


图 2-5-6 MRV 上矢状窦及双侧横窦右侧乙状窦急性血栓形成 (a), SWAN 见上矢状窦充盈缺损的低信号血栓, 深部及表浅静脉明显扩张 (b)



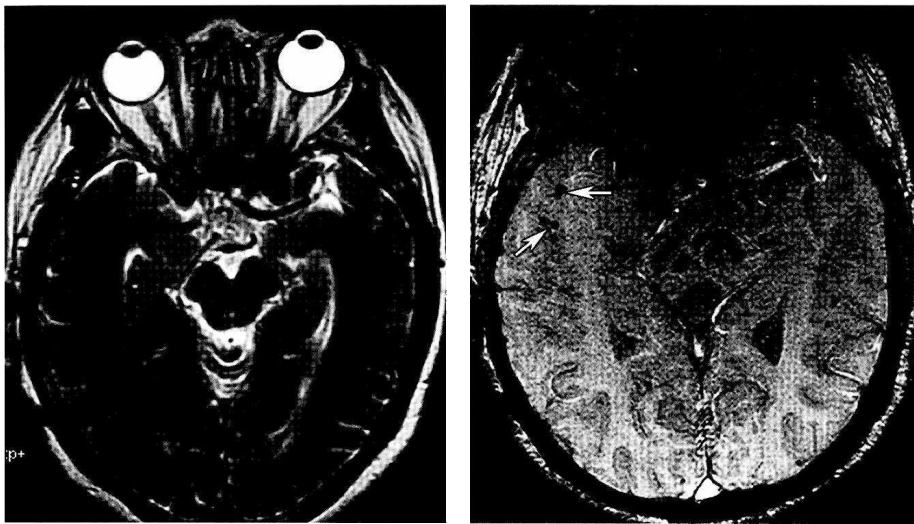
a. DWI

b. SWAN



c. MRA

图 2-5-7 急性出血性脑梗死(6天)



a. T2WI

b. SWAN

图 2-5-8 高血压患者,SWAN 双颞叶及左枕叶皮层下多发点状微出血灶(白箭头所示)

治疗脑梗死时提供参考。

### (二) 脑外伤的应用

脑外伤脑内出血的影像学诊断对临床具有重要价值,大的血肿 CT、MRI 都能很好地显示,但对于弥漫性轴索损伤,灰白质交界处的多发小出血灶 CT、常规 MRI 难以显示,SWI 能清楚地显示弥漫性轴索损伤微出血,表现为白质内或灰白质交界处的多发低信号小出血灶(图 2-5-9),为临床早期诊断和治疗提供了重要依据。

### (三) 在脑肿瘤的应用

增强 MRI 对肿瘤的显示和肿瘤的强化程度有较好效果,但不同肿瘤具有不同的影像特征,如胶质母细胞瘤、转移瘤、黑色素瘤等易出血坏死,有的肿瘤级别越高,出血坏死就越重;而脑膜瘤、少突胶质瘤等易钙化,血管母细胞瘤常有肿瘤血管、出血和囊变,SWI 能清晰显示肿瘤的边界结构,内部静脉血管和出血、钙化等重要信息,对肿瘤的定性诊断和分期、分级有重要帮助(图 2-5-10)。

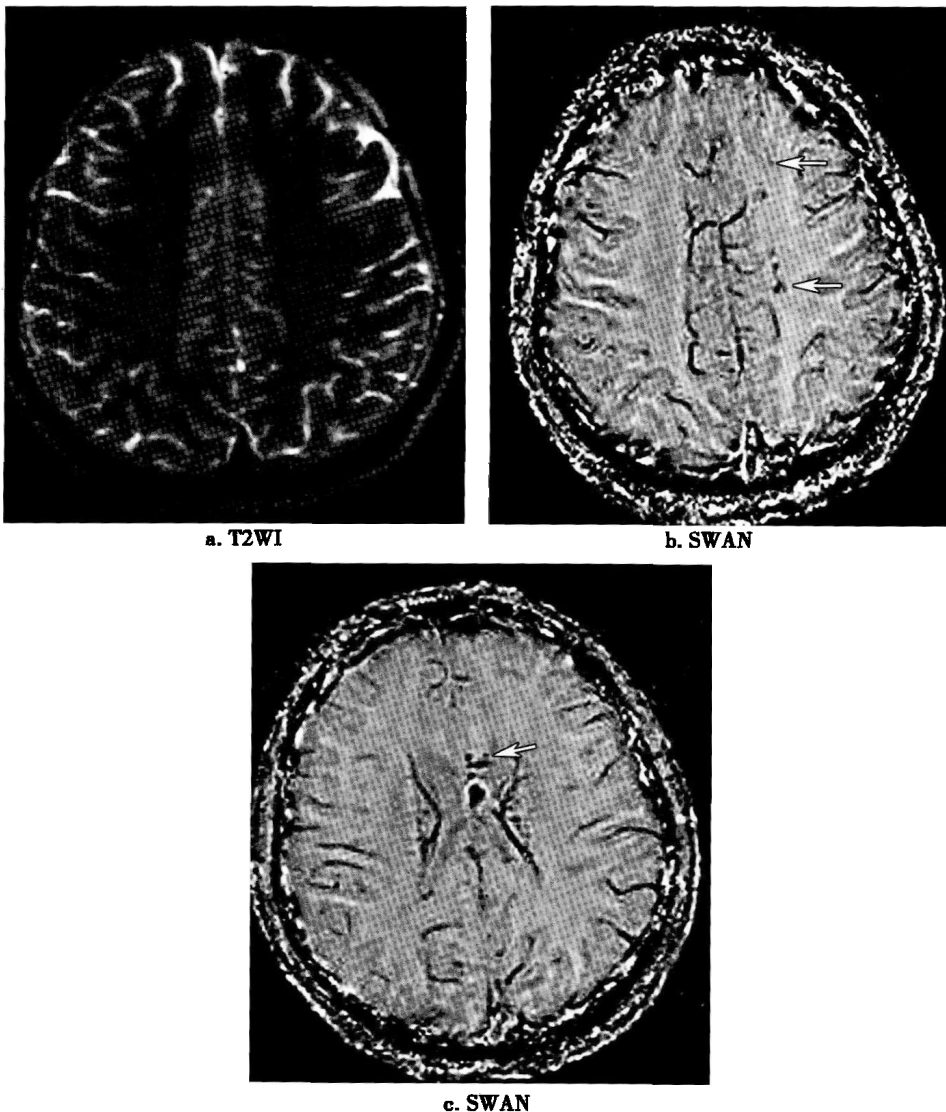


图 2-5-9 弥漫性轴索损伤,SWAN 序列示胼胝体区多发点、片状出血灶(白箭头所示)

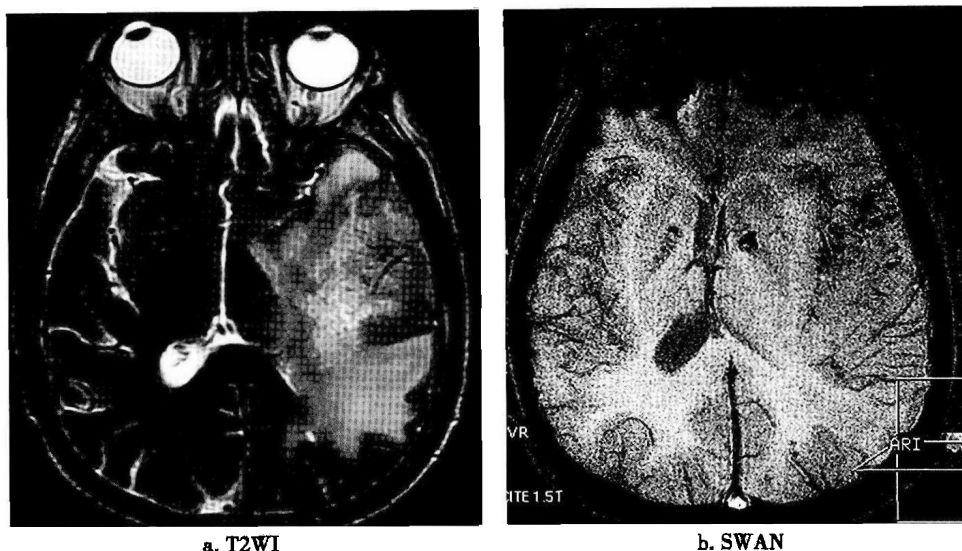


图 2-5-10 胶质瘤, SWAN 显示肿瘤血管和出血

#### (四) 脑铁沉积与神经变性疾病的应用

目前认为脑组织铁沉积的异常增多是神经变性疾病神经元死亡的重要原因之一,铁沉积的异常增加可启动氧化应激反应和大量自由基生成,继而引起细胞凋亡。病理研究证明 Alzheimer 病(AD)患者脑内某些特定部位如海马、皮质及基底节的铁沉积量明显增多,而且免疫组化研究进一步证实了  $A\beta$  斑块、神经原纤维缠结以及神经元内有较多的铁蛋白沉积。脑铁的沉积以磁铁和铁蛋白为主,均为超顺磁性物质,引起负向相位位移,在校正相位图呈显著低信号(图 2-5-11)。朱文珍等采用磁敏感技术从活体证实了 AD 组的海马、顶叶皮质、尾状核、壳核、小脑齿状核中铁浓度明显增加,铁沉积量明显增多,与年龄及性别相匹配的对照组之间存在显著的统计学差异,而额叶白质、丘脑、红核及黑质铁浓度在 AD 组与对照组无统计学差异。说明 AD 的异常铁沉积主要累及灰质及核团,与初期的病理范围基本一致,反映了 AD 早期的神经病理传播。特别是双侧顶叶皮质和海马是早期痴呆铁蛋白沉积最敏感区域,并且与痴呆的严重程度呈正相关关系,痴呆程度越重,铁沉积越多。舒红格等同时采用该技术对 Parkinson 病的研究发现,患者的红核、黑质以及豆状核区域的铁沉积量明显增加,与年龄及性别相匹配的对照组之间存在显著的统计学差异。对神经变性疾病脑组织铁蛋白沉积的定量研究对揭示神经变性疾病的病因及监测病理转化、协助早期诊断和监测治疗效果有重要价值。

#### (五) SWI 对钙化灶的显示

SWI 对钙化灶的显示非常敏感,由于钙化无不成对电子,为抗磁性物质表现,引起正向相位位移,在校正相位图呈显著高信号,借此可与出血、铁沉积等顺磁性物质相区别,弥补了常规 MRI 对钙化的显示不足。舒红格等研究中发现 SWI 校正相位图对颅内钙化显示的敏感性高达 98.2%,与 CT 相比无显著性差异。本技术将为结节性硬化、Fahr 病、Sturge-Weber 综合征、肿瘤钙化(图 2-5-12)、感染性肉芽肿钙化(图 2-5-13)等多种含有钙化的病变的诊断提供重要信息。同时钙化和出血在校正相位图上的信号相反,可用来对脑钙化和出血进行鉴别,对顺磁性物质和抗磁性物质的沉积进行鉴别诊断。

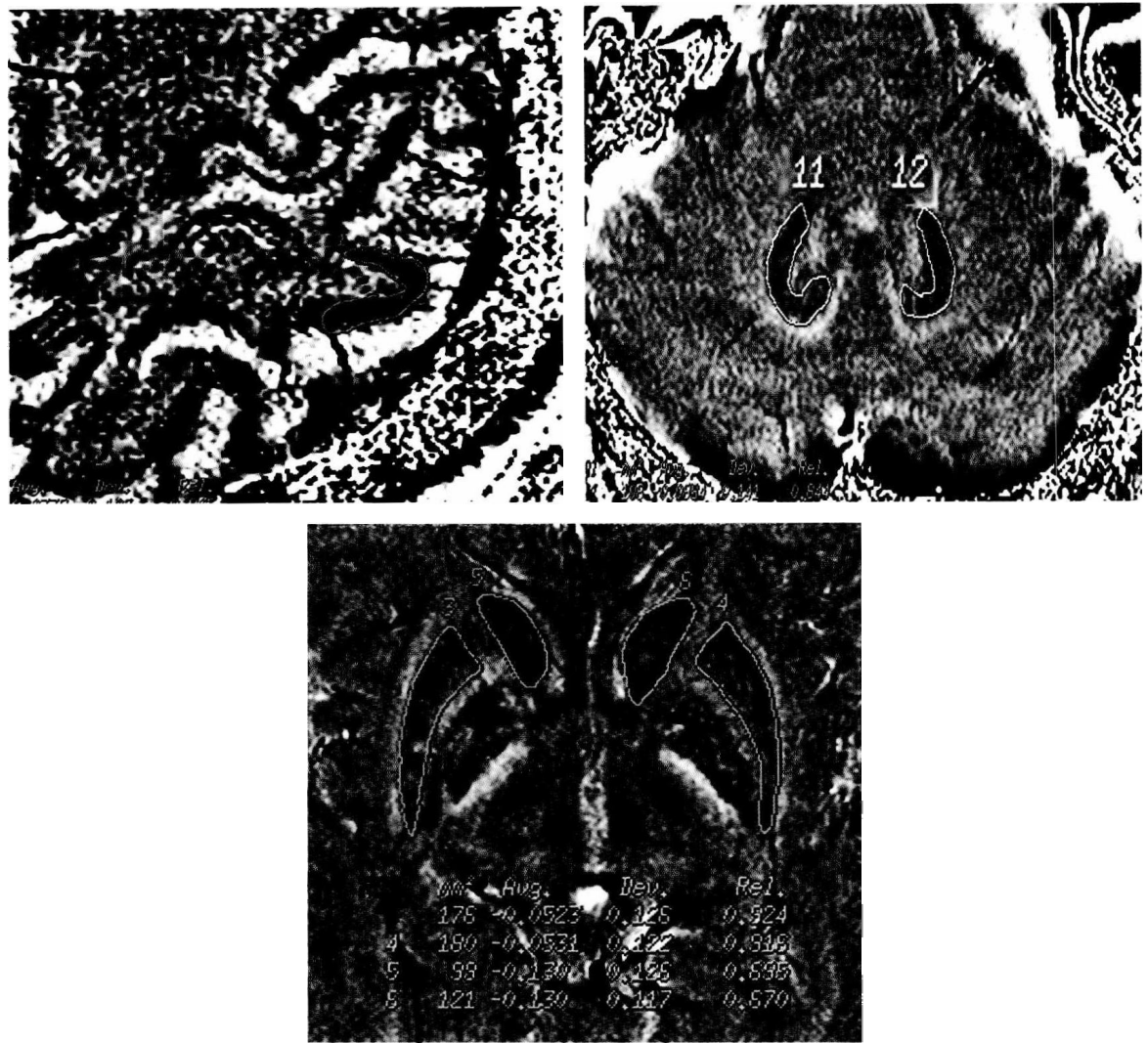


图 2-5-11 AD 患者,校正相位图见顶叶皮层、豆状核、尾状核及小脑齿状核铁沉积明显增多,呈显著低信号改变

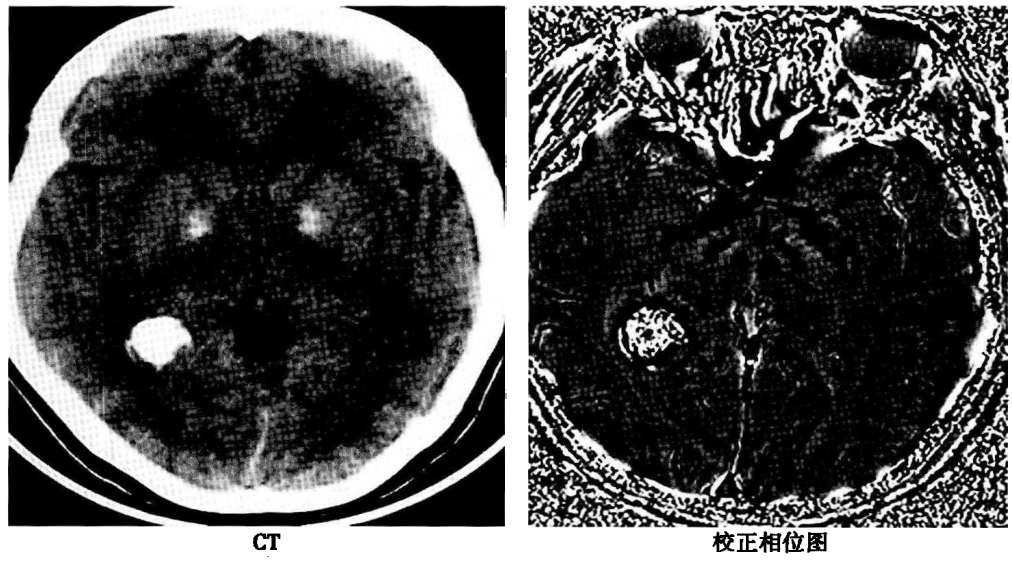


图 2-5-12 SWAN 显示肿瘤钙化,校正相位图呈高信号



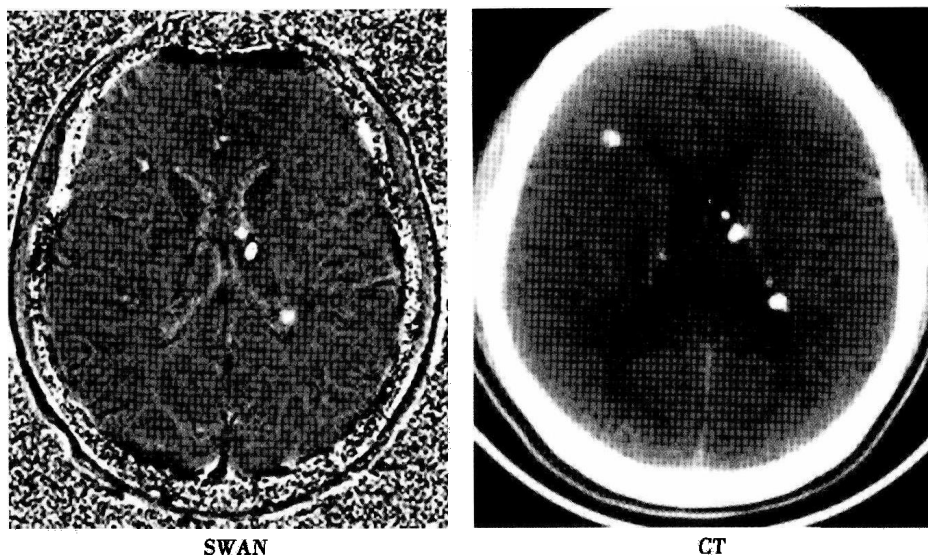


图 2-5-13 结节性硬化

SWAN 显示结节性硬化的钙化灶与 CT 相当, 校正相位图呈高信号结节

(张 菁 朱文珍)

### 参 考 文 献

1. Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, et al. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Resom Med*, 2004, 52: 612-618.
2. Sehgal V, Delproposto Z, Haacke EM, et al. Clinical applications of neuroimaging with susceptibility-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*, 2005, 22: 439-450.
3. Wang Y, Yu Y, Li D, et al. Artery and vein separation using susceptibility-dependent phase in contrast-enhanced MRA. *J Magn Reson Imaging*, 2000, 12: 661-670.
4. Rauscher A, Sedlacik J, Barth M, et al. Magnetic susceptibility-weighted MR phase imaging of the human brain. *AJNR*, 2005, 26: 736-742.
5. Gomori JM, Grossman RI, Yu-Ip C, et al. NMR relaxation times of blood: dependence on field strength, oxidation state, and cell integrity. *J Comput Assist Tomogr*, 1987, 11: 684-690.
6. Xu Y, Haacke EM. The role of voxel aspect ratio in determining apparent vascular phase behavior in susceptibility weighted imaging. *Magn Reson Imaging*, 2006, 24: 155-160.
7. Barbikian T, Freier MC, Tong KA, et al. Susceptibility weighted imaging: neuropsychologic outcome and pediatric head injury. *Pediatric Neurol*, 2005, 33: 184-194.
8. George Bartzokis, David Sultzer, Jeffrey Cummings et al. In Vivo Evaluation of Brain Iron in Alzheimer Disease Using Magnetic Resonance Imaging. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57: 47-53.
9. Ogawa S, Lee TM. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn Reson Med*, 1990, 16: 9-18.
10. Medana IM, Esiri MM. Axonal damage: a key predictor of outcome in human CNS diseases. *Brain*, 2003, 126: 515-530.
11. Cha S, Knopp EA, Johnson G, et al. Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology*, 2002, 223: 11-29.

12. Wang Y, Yu Y, Haacke EM, et al. Artery and vein separation using susceptibility-dependent phase in contrast-enhanced MRA. *J Magn Reson Imaging*, 2000, 12: 661-670.
13. Essig MM, Reichenbach, Kaiser WA. et al. High resolution MR-venography of cerebral arteriovenous malformations. *Radiology*, 2001, 41: 288-295.
14. Roman GC. Vascular dementia may be the most common form of dementia in the elderly. *J Neurol Sci*, 2002, 203-204: 7-10.
15. Wen-zhen Zhu, Wei-de Zhong, Wei Wang, et al. Quantitative MR Phase-corrected Imaging to Investigate Increased Brain Iron Deposition of Patients with Alzheimer Disease. *Radiology*, 2009, 253: 497-504.
16. 朱文珍, 漆剑频, 申皓, 等. MR 磁敏感成像技术在脑部血管性病变中的应用. *中华放射学杂志*, 2007, 41(10): 1040-1044.
17. 张琳, 漆剑频, 朱文珍, 等. 磁敏感成像在脑微出血诊断中的应用价值. *放射学实践*, 2009, 24(1): 19-22.
18. 舒红格, 漆剑频, 朱文珍, 等. 帕金森病脑铁沉积的定量研究. *华中科技大学学报(医学版)*, 2009, 38(4): 527-530.
19. 舒红格, 漆剑频, 朱文珍, 等. 颅脑钙化灶的 MR 敏感成像. *放射学实践*, 2008, 23(11): 1187-1189.

## 第三章

# 功能性磁共振在心血管系统中的应用

## 第一节 心脏磁共振电影成像及其临床应用

心脏磁共振电影成像(cardiac magnetic resonance imaging cine)是在同一层面采集一系列不同时相“静止”的心脏图像,然后以连续的循环方式显示。用 GRE 序列可进行心脏“亮血”电影成像,回顾性心电门控与 GRE 联合应用可对心动周期内所有动态过程进行成像,并可获得心室舒张末期及收缩末期像,因此可准确评价心脏的收缩功能及舒张功能。

有文献报道,使用并行采集配合多通道线圈可以一次屏气完成整个心脏的成像,且时间和空间分辨率与传统 2D 电影方法相当。还可以进行 3D 电影成像,虽然 3D 电影的临床应用还有待于确认,但是它潜在的益处很明显,更简单的编辑、更快的数据采集、避免多次屏气。

### 一、心脏 MRI 电影的成像原理

电影 MRI 就是任意切面在心脏舒缩过程中不同时相所得到的一系列 MRI 影像,按照心腔从大到小的顺序加以回放,所产生的效果就是一个心动周期内心脏运动的连续影像。简单来说,就是将整个心动周期划分成 N 个心脏相位,每个心动周期连续采集,但是分属不同图像的 K 空间段,将每个心动周期的相应 K 空间段组合成一个单相位图像,全部采样构成 N 个单相位图像,连续播放形成电影图像,相当于显示一个心动周期的心脏运动情况。

MR 电影是使用回顾性门控技术采集。心脏磁共振电影成像的脉冲序列主要是亮血对比序列,即梯度回波序列及其衍生序列。

1. 梯度回波电影成像序列 梯度回波电影成像序列主要有 Fastcard、segmented FLASH 等,心电触发分段 K 空间成像,屏气采集。成像参数的选择主要考虑到心动周期相位数量、相位编码数量和分段 K 空间线数(VPS),使屏气时间可接受,同时达到较高的时间分辨率和空间分辨率。这类序列原理类似于 TOF 序列,流动的质子呈高信号,静止的质子呈低信号,缓慢血流容易受到饱和效应信号减弱,目前逐渐被平衡稳态进动序列替代。

2. 平衡稳态进动序列 由于平衡稳态进动序列(balance-SSFP)具有良好的血池 - 心肌对比度、较高的 SNR、运动伪影少和快速成像的优势。目前已经取代梯度回波电影成像序列成为心脏电影成像和功能分析的主要脉冲序列。不同厂商对 Balance-SSFP 的命名不一致,GE 称为 FIESTA、SIEMENS 称为 trueFISP、Philips 称为 balanceFFE。GE 的 FIESTA

(fast imaging employing steady state acquisition) 序列, 每次信号采集后, 在层面选择、相位编码、读出方向三个梯度方向上都进行相位补偿, 即施加重聚焦梯度, 所以在成像时以恒定速度流动的质子不会在各个周期产生并累积出附加相移, 即该序列不会出现流动信号丢失所造成的信号损失, 所以适合从脑脊液或慢速流动的血液中获得很强的信号。此序列使用心电触发, 屏气完成采集。需要考虑的参数设置以患者可能的屏气配合时间为中心, 一般时间为 12~20 秒, 16~24 个心动周期; 为了减少心脏运动的模糊伪影, 需要每幅图像的时间分辨力 < 50 毫秒, 为了避免分段 K 空间采样超出 RR 间期, 参数的设置还需要满足  $(TR \times VPS \times \text{心动周期相位数}) < RR$ 。

目前心功能检查需要扫描连续的左室短轴电影。其具体的方法如下(图 3-1-1, 图 3-1-2):  
 ①首先在冠状面定位上找出二尖瓣口的位置; ②在此位置上做标准轴面切面, 并在此切面上做从二尖瓣口至心尖方向的连线; ③沿此连线得到的切面为左室长轴切面, 再连线心尖与二尖瓣口中心, 得到心脏轴线; ④沿此心脏轴线得出四腔心切面, 并以此得出垂直于心脏轴线的左室短轴切面; ⑤将收缩末期及舒张末期自心尖至房室环水平的连续 6~8mm 厚的短轴切面心腔内的容积相加, 就得出了左室的收缩末期容积及舒张末期容积, 并可以进一步计算出射血分数(EF 值)等心功能参数。

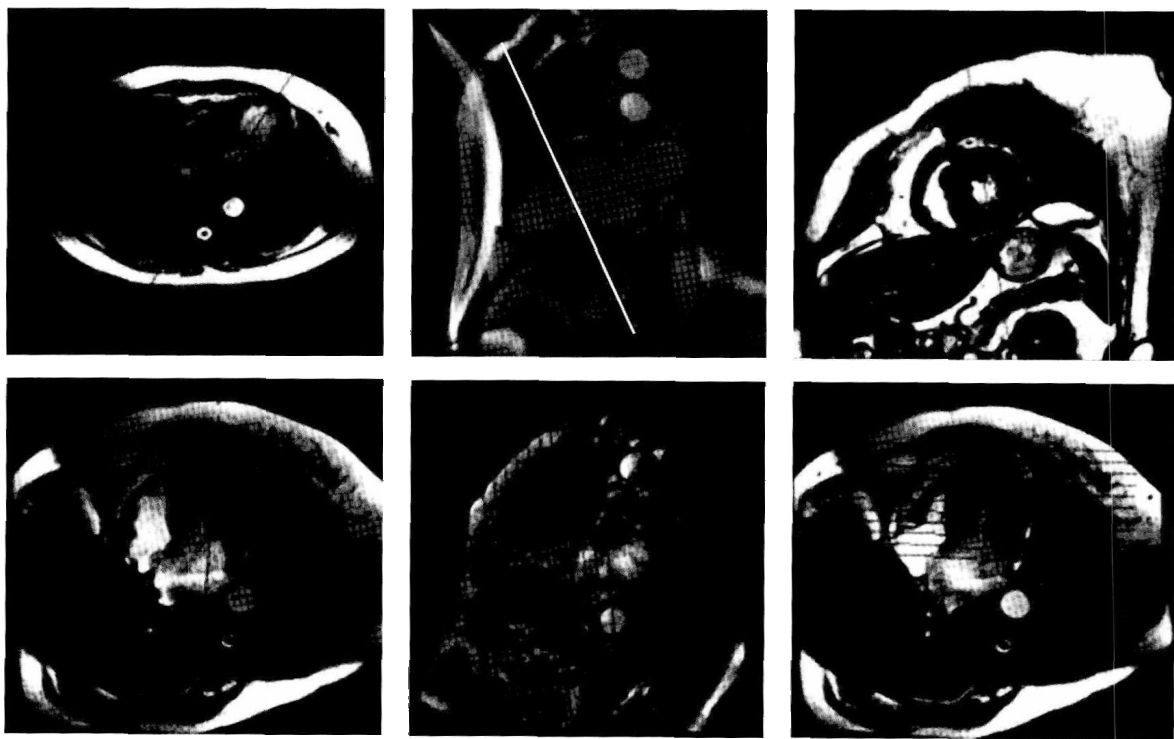


图 3-1-1 左心室功能连续短轴层面图像定位

心功能分析一般在专业软件平台进行, 如 GE 公司的 MASS Analysis 及 Reportcard、SIEMENS 公司的 Argus 软件等, 分析原理相似。

左室全心功能分析指左室的泵功能, 由心肌的收缩能力和负荷状态决定, 并遵从左室压力 - 容积曲线关系。MRI 能够直接测量的功能参数(图 3-1-3)包括射血分数(EF)、每搏输出量(SV)、收缩末容积(ESV)、舒张末容积(EDV)、左室充盈率和排空率、心肌质量。进

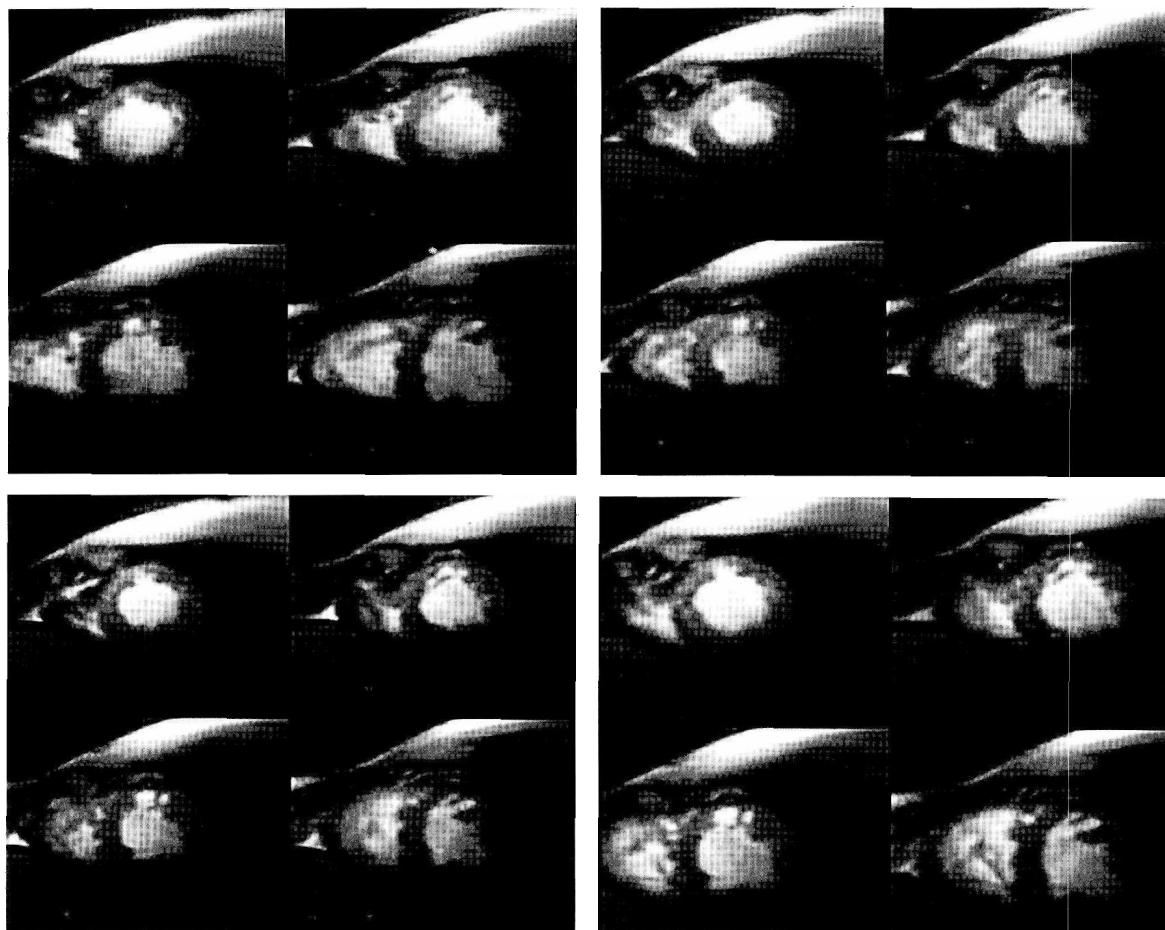


图 3-1-2 心脏 MRI 短轴电影

行左室全心功能分析扫描要求心动周期  $> 16$ 、短轴面心尖至房室沟水平连续层面、层厚  $6 \sim 8\text{mm}$ ，无间隔。分析方法主要是手动或者半自动识别并标记心内膜和心外膜的边界，通过计算心内膜和心外膜的边界，通过软件计算心内膜范围内心室容积随心动周期的变化，以左室容积最小值为收缩末期、最大值为舒张末期，由此计算 EF、SV、ESV、EDV；通过心内膜和心外膜之间的容积，以心肌密度  $1.05\text{g}/\text{cm}^3$  计算心肌的质量。

左室心肌局部功能分析：左室的收缩功能由心肌的收缩决定，心肌收缩导致心脏的长径和周径的缩短、心肌环形增厚，同时导致左心形态和容积的变化。心肌局部功能分析主要用于缺血性心肌病，基于冠状动脉分支血液供应的解剖和缺血对心肌局部功能的影响，其成像方法与上述全心功能的扫描一致，在不测量全心功能时也可以按照心肌的标准分段（图 3-1-4，图 3-1-5）分别在心底、乳头肌中部和心尖水平成像，减少层数以提高成像效率。测量心内膜和心外膜在辐射方向心肌厚度的变化，计算收缩末期和舒张末期的心肌厚度，由此计算心肌的运动幅度（wall motion）和收缩期心肌增厚率（systolic thickening rate, STR），即  $(\text{收缩末期心肌厚度} - \text{舒张末期心肌厚度}) / \text{舒张末期心肌厚度} \times 100\%$ ，这是反映心肌收缩功能的主要指标，对测量结果的解释要考虑到心肌的纵向运动的影响带来的误差。

心肌功能的药物负荷检查：与核医学心肌负荷检查方式和目的一样，心肌功能的负荷

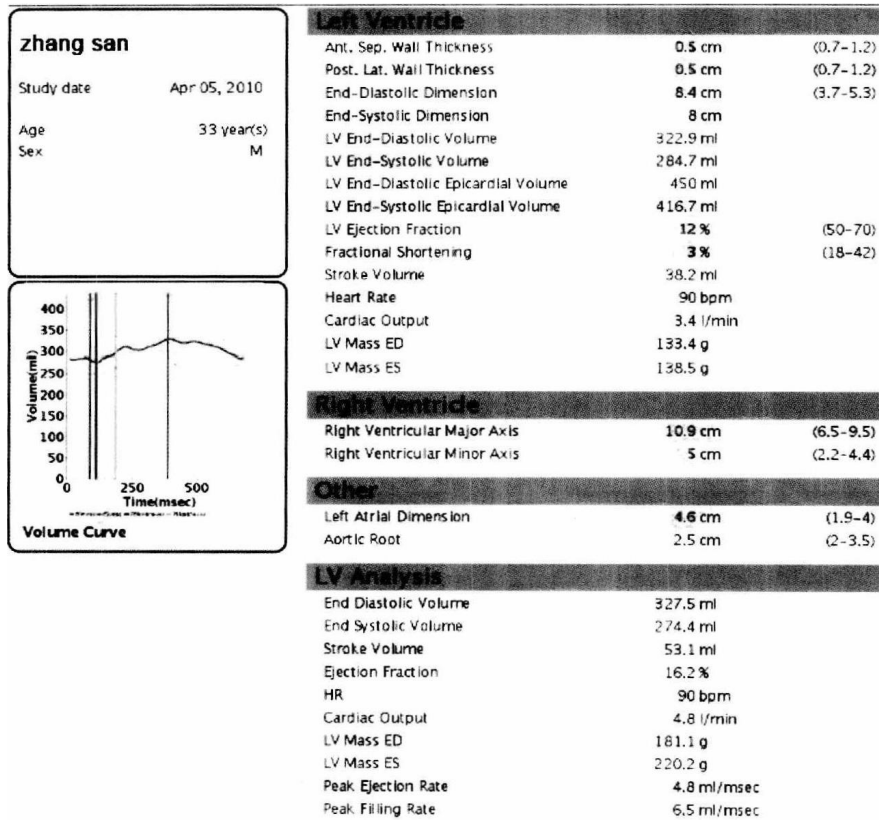


图 3-1-3 经 reportcard 心功能后处理软件计算出心功能的各种参数

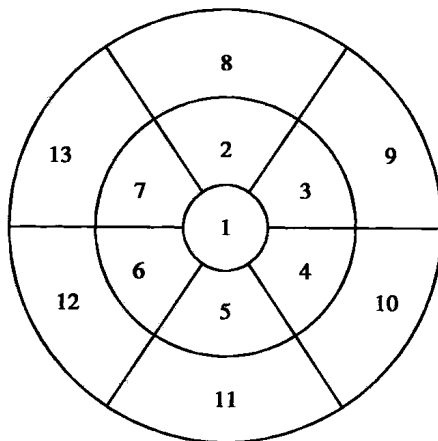


图 3-1-4 左心室心肌节段牛眼图

用于门控 MRI 的 13 节段分法, 1 = 心尖; 2~7 = 远端的 6 个节段(包括 2 = 前壁, 3 = 前侧壁, 4 = 下侧壁, 5 = 下壁, 6 = 下间壁, 7 = 前间壁); 8~13 = 基底段的 6 个节段(包括 8 = 前壁, 9 = 前侧壁, 10 = 下侧壁, 11 = 下壁, 12 = 下间壁, 13 = 前间壁)

检查主要使用双嘧达莫(潘生丁)、多巴酚丁胺或者腺苷等药物增加心脏负荷,从而达到在应激状态下检测心肌的运动功能,提高对缺血心肌检测的敏感性或者检测心肌活性。检查方式和图像分析与心肌局部功能分析一致。

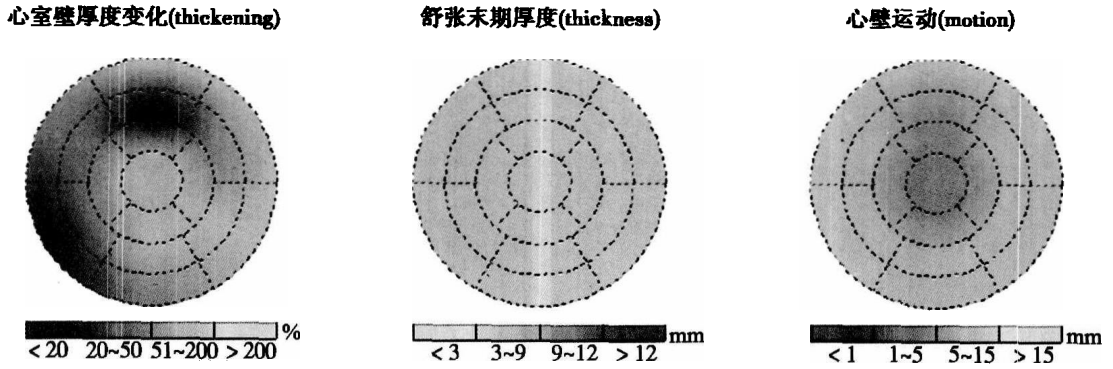


图 3-1-5 牛眼图显示心室厚度变化、舒张末期厚度及室壁运动

## 二、心脏 MRI 电影的临床应用

心脏 MRI 电影观察心肌运动：心脏电影可以动态观察心肌运动，将心肌运动分成“正常”、“运动减低”、“无运动”和“反向运动”。主要用于心肌病和缺血性心肌病室壁运动幅度的评价。

MRI 电影可以显示扩张型心肌病左室或双侧心室弥漫性室壁运动功能降低，收缩期心肌增厚率广泛下降(图 3-1-6)。肥厚型心肌病异常肥厚心肌收缩期的增厚率降低(图 3-1-7)，而正常心肌增厚率正常或代偿性增强。心室肌致密化不全的非致密化心肌，可于心室舒张期见多发、粗大的肌小梁及充满血液、深陷的小梁隐窝，收缩期小梁隐窝可萎陷、消失，心肌变得“致密”，室壁运动可正常或节段性室壁运动异常(图 3-1-8)。致心律失常性右室心肌病常表现为节段性室壁运动异常，矛盾运动为主，也可见室壁运动普遍减弱，收缩期可见“心肌发育不良三角区”(右室前壁、心尖部和右室下壁)运动减弱或消失(图 3-1-9)。

冠心病已经成为人类致死率最高的疾病之一，对于冠心病的诊断和预后显得尤为重要。心肌的血液供应主要由冠状动脉系统提供，冠状动脉分布供应相应的心肌节段。冠心



图 3-1-6 扩张型心肌病

全心扩大，室壁收缩舒张运动减低，室壁变薄，室壁增厚率下降明显

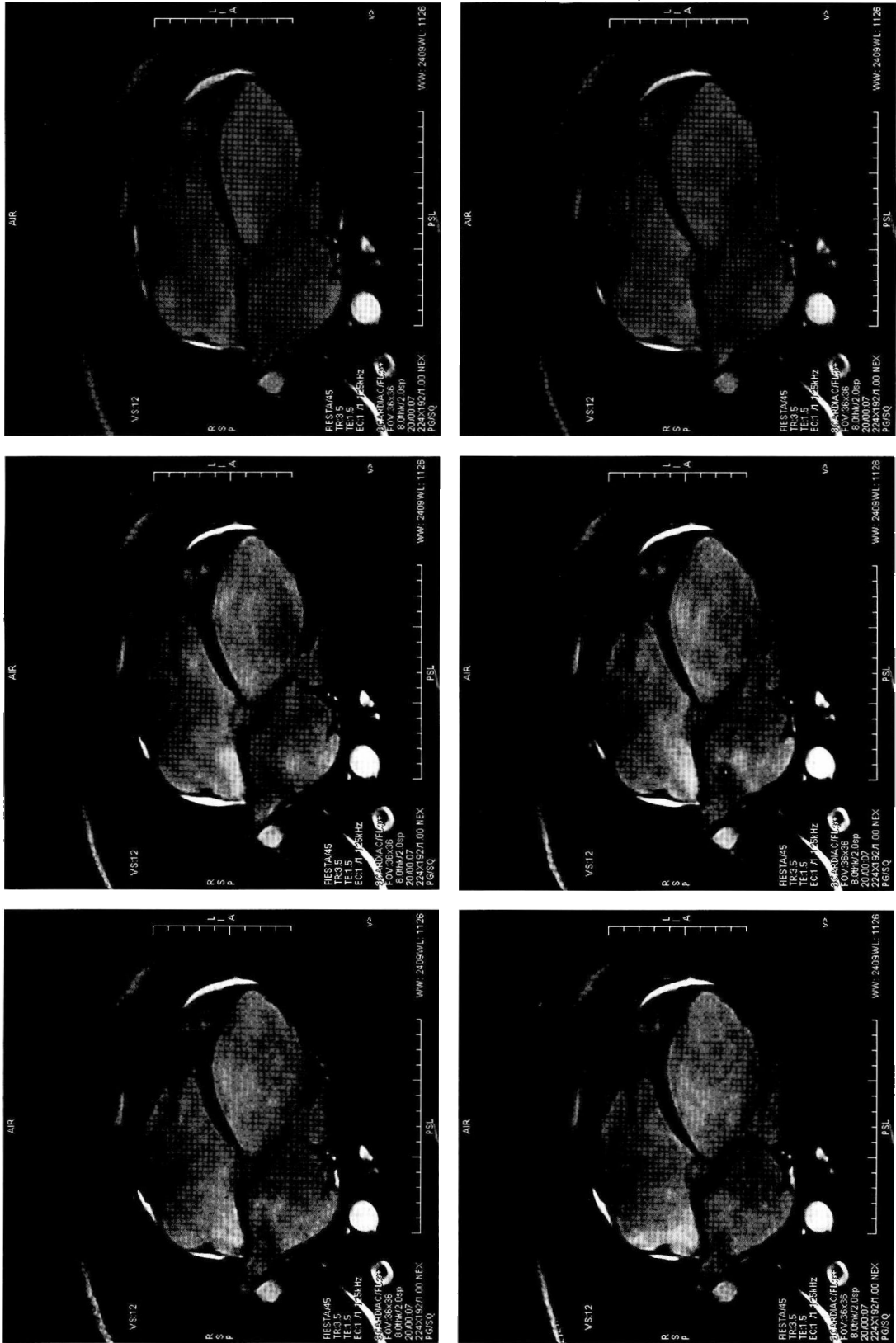


图 3-1-6 扩张型心肌病(续)





图 3-1-7 肥厚型心肌病

舒张末期及收缩末期室间隔肥厚心肌运动降低而游离壁心肌运动增强

病 MRI 电影扫描示节段性或广泛性室壁运动异常。急性心肌梗死心肌厚度变薄、收缩期增厚率减低,收缩运动动能低下、无运动或不协调运动(图 3-1-10,图 3-1-11)。当合并有室壁瘤时,室壁矛盾运动或者运动消失,收缩期增厚率消失(图 3-1-12)。低剂量多巴酚丁胺负荷试验对预测室壁运动的恢复情况有很好的敏感性和特异性,但其仅适合于单一节段的心肌功能障碍且心功能只有轻度下降的患者。

心脏 MRI 电影评价心脏功能:心脏功能的检查和评价包括左室功能、右室功能以及并不完全属于心功能评价范畴的负荷心功能检查等。电影 MRI 检查被认为是测量左室容积最为准确的临床检查手段,这不仅是基于电影 MRI 较高的时间和空间分辨率以及依据的是 Simpson 原理而非几何学模型等原因(图 3-1-13),而是对其检查结果准确性的大量研究的基础得出的科学结论且可以提供心动周期内的三维信息。有文献报道,MR 心功能检查可作为左室收缩功能评价的金标准,对诸如梗阻性心肌病、室壁瘤等特殊病例在需精确进行心功能评价时则具有不可替代的作用。

长期以来,临床工作中对左心功能的评价的需要远远多于右心。但是先心病、瓣膜病和充血性心力衰竭等疾病常出现右心室肥厚、扩张及功能不良,急性心肌梗死,某些心律失常也可导致右心室扩大及功能不良。病变累及右心室为心脏病预后不良的很强的独立因素,准确可靠的右心室功能参数具有重要的临床意义。近年来国内有文献报道 MRI 电影用于评价右心功能。MRI 电影方法测量的右心室容积和功能在观察者内部和观察者间是高度可重复的(图 3-1-14,图 3-1-15)。该研究入选患者左右心室间无明显通道及瓣膜反流,理论上左右心室的每搏输出量几乎相等。用普遍认可的该方法所测得的左心室每搏输出量作对照,该方法所获得的右心室每搏输出量与其高度一致,提示该方法所获得的右心室参数有较高的准确性。

心脏 MRI 电影观察瓣膜及缺损:心脏瓣膜疾病的常规诊断方法为超声心动图。随着无创 MRI 技术的不断提高及心脏置换瓣膜材料的改进, MRI 速度编码技术可以测量人工心脏瓣膜远端血流速度,无创的 MRI 可以定量、连续测量血流的三种速度成分,并且可以再现

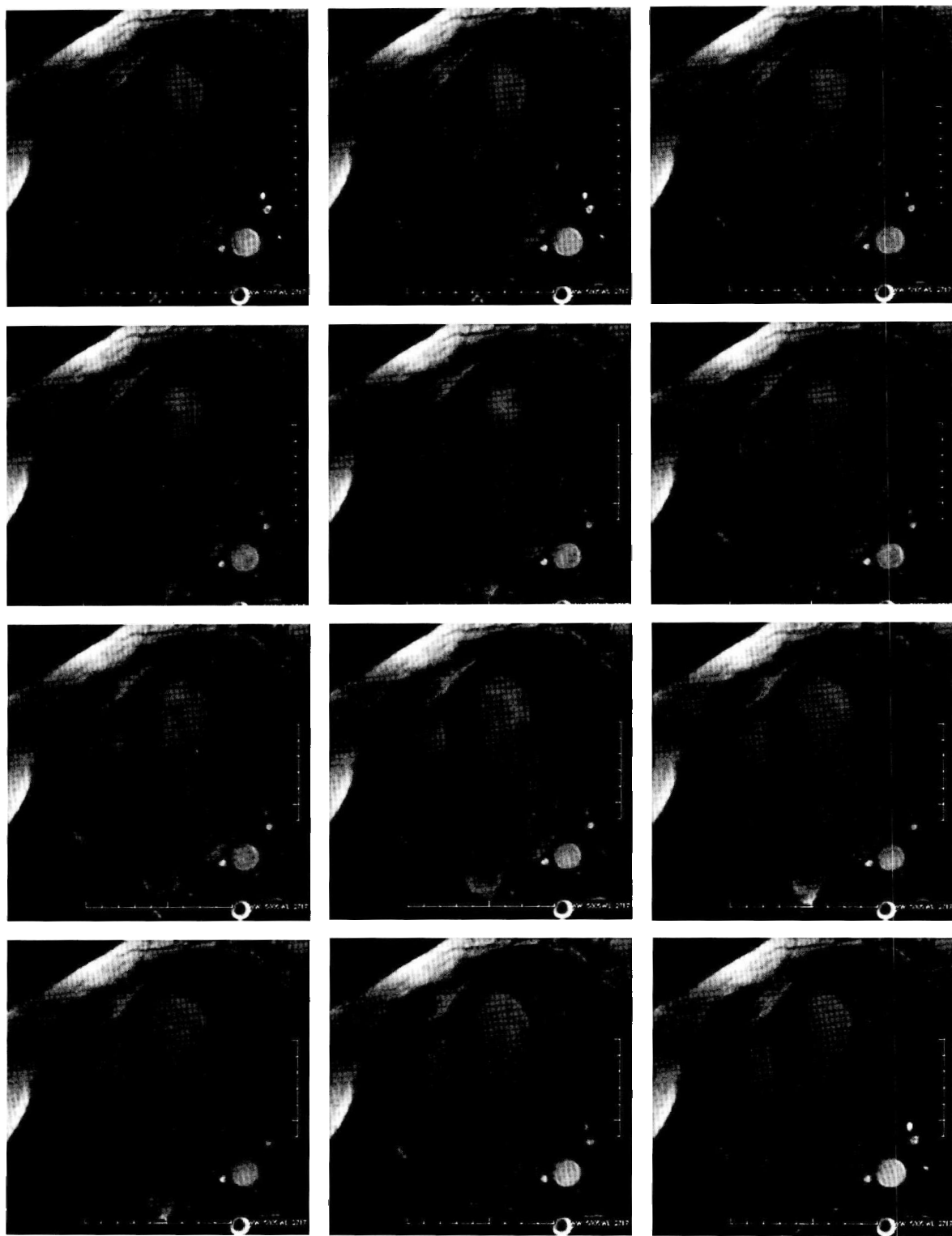


图 3-1-8 左室肌致密化不全,左室扩大,左室心尖、前壁及侧壁心尖段和中间段心肌增厚,分为外层致密化心肌变薄;内层心肌致密化不全增厚,信号不均匀,其内可见网状或栅栏状排列的肌小梁结构,室壁运动减弱

血流野的三维空间结构,用于评价人工心脏瓣膜功能,并可长期随访瓣膜血栓等并发症的发展。电影 MRI 显示瓣膜开放的程度,可以看见“圆顶征”、“喷射征”,即通过狭窄或关闭不全的部位、形态、程度。低信号区的长度与狭窄程度大致对应,测定低信号区的长度可半定量评价瓣膜狭窄或关闭不全的程度(图 3-1-16,图 3-1-17)。观察瓣膜增厚、大小、活动受限和固定。

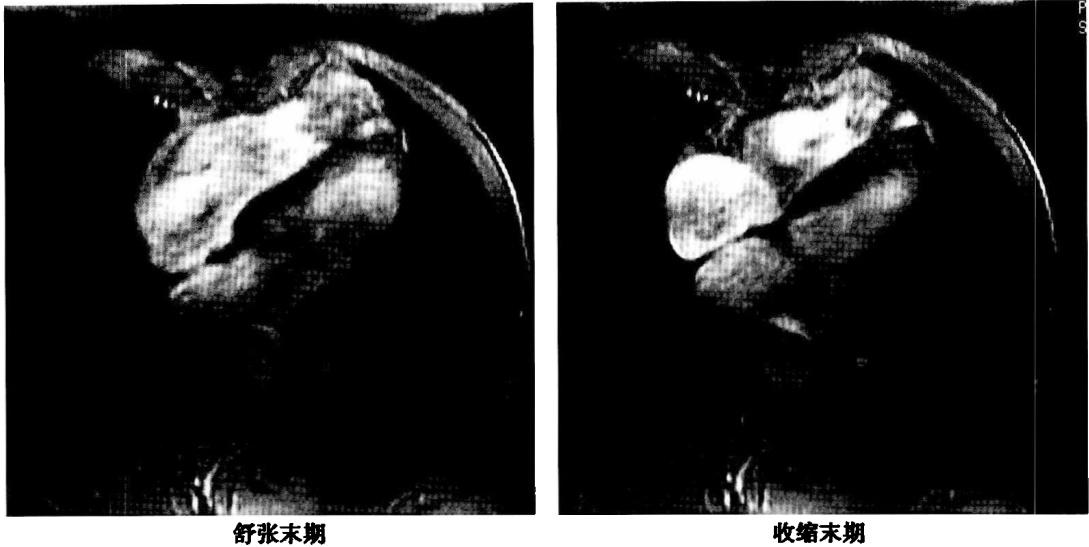


图 3-1-9 致心律失常性右室心肌病  
右心室扩大,右心室心尖部室壁瘤形成,矛盾运动

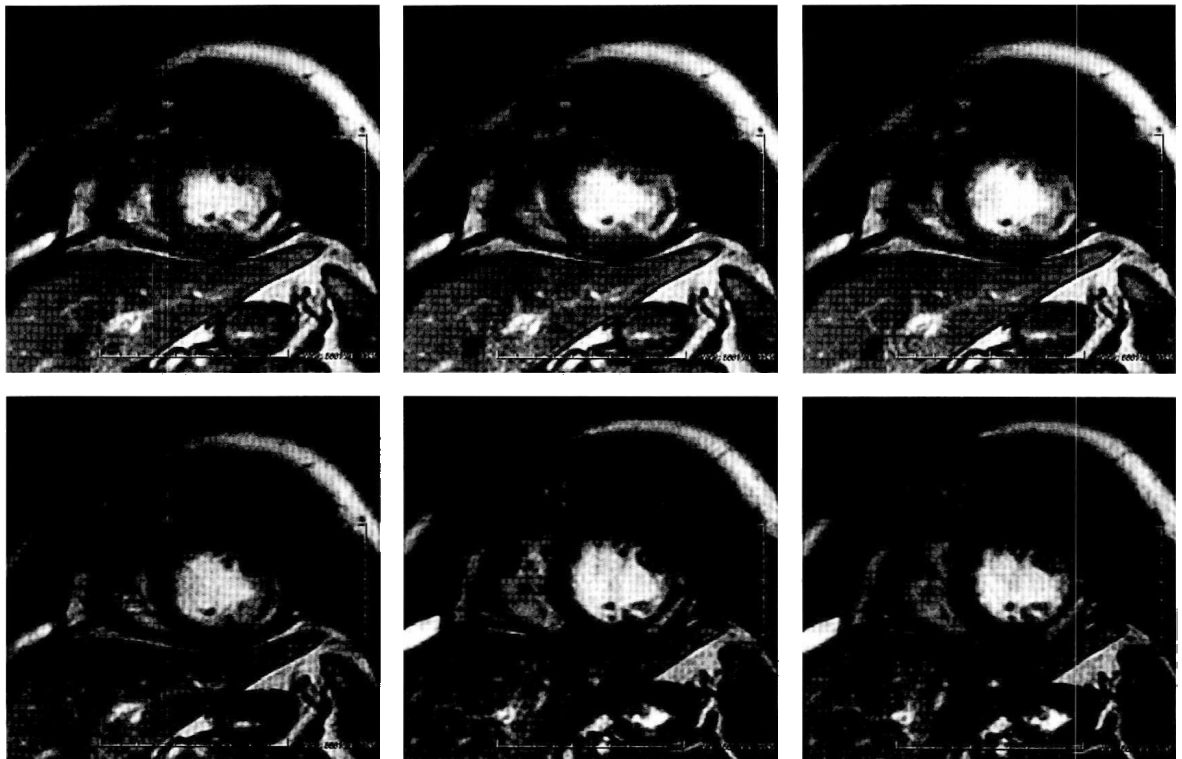


图 3-1-10 急性心肌梗死患者,左心室侧壁及下侧壁变薄,增厚率减低,收缩运动减弱



图 3-1-10 急性心肌梗死患者,左心室侧壁及下侧壁变薄,增厚率减低,收缩运动减弱(续)

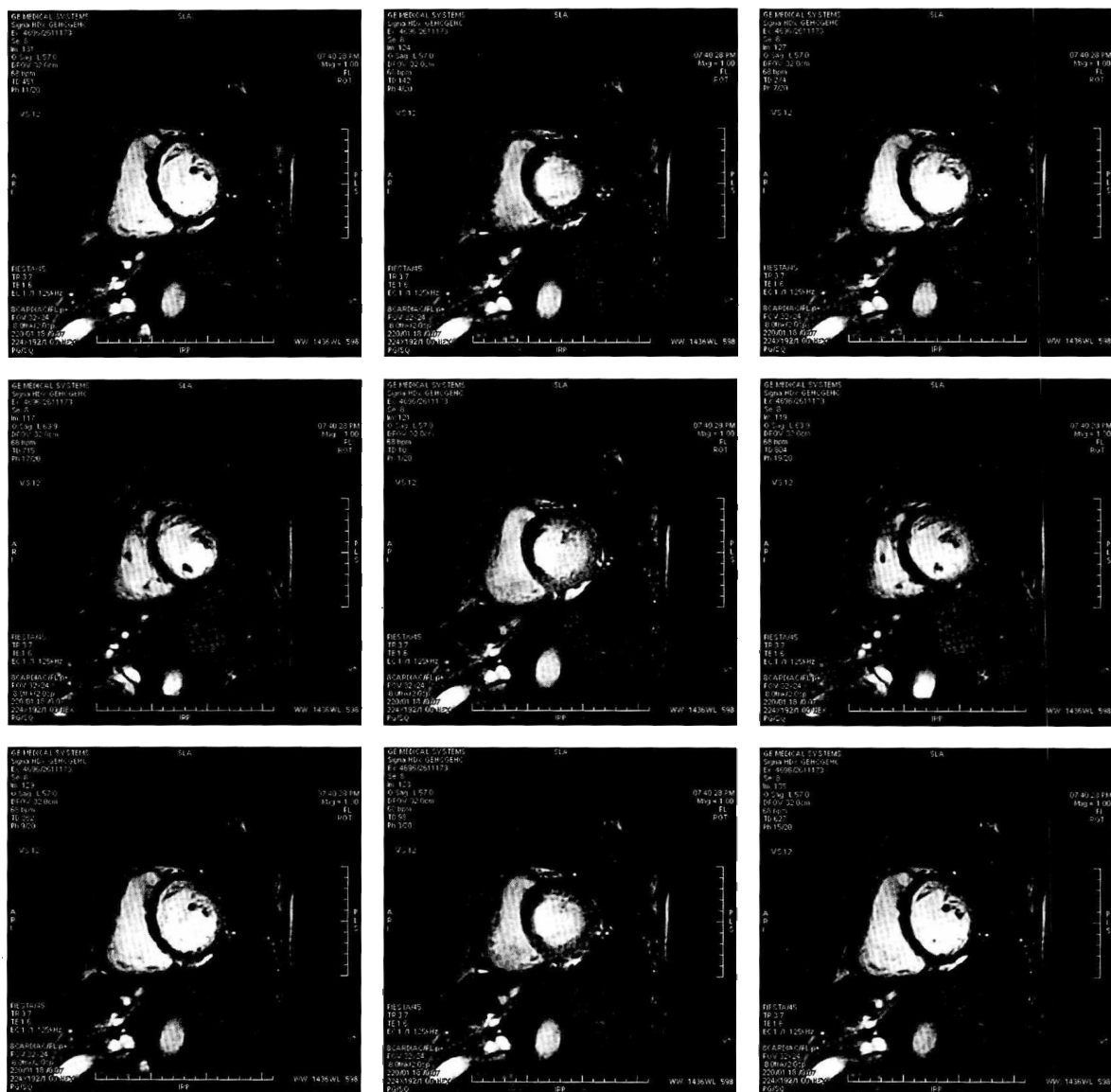


图 3-1-11 缺血性心脏病患者,左心室前侧壁变薄,心肌收缩运动减弱,增厚率降低



图 3-1-12 室壁瘤矛盾运动

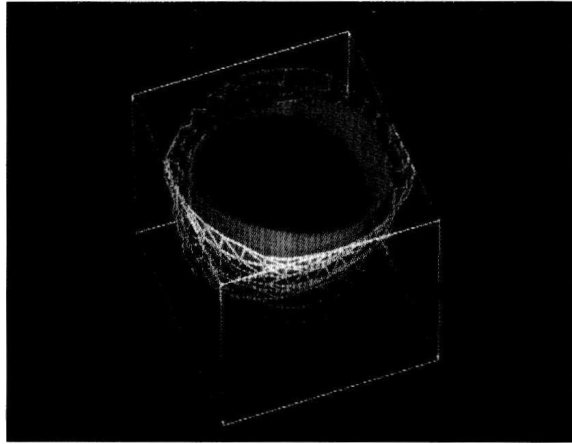


图 3-1-13 左心室容积分析模型(依据 Simpson 原理)

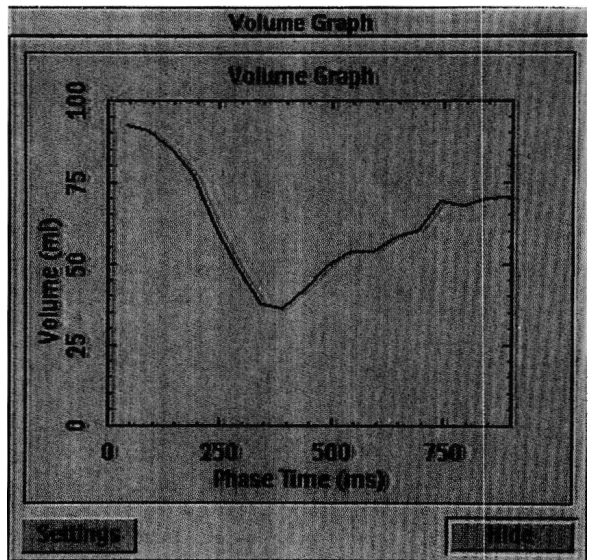
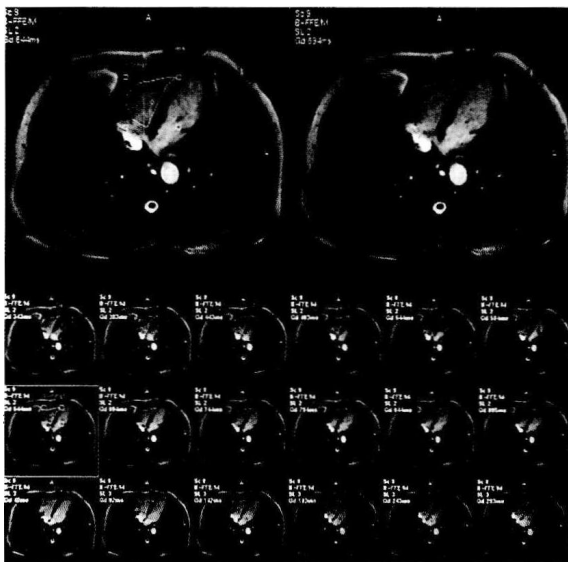


图 3-1-14 手动勾画右心室内膜, 计算右室容积得到右室时间 - 容积曲线

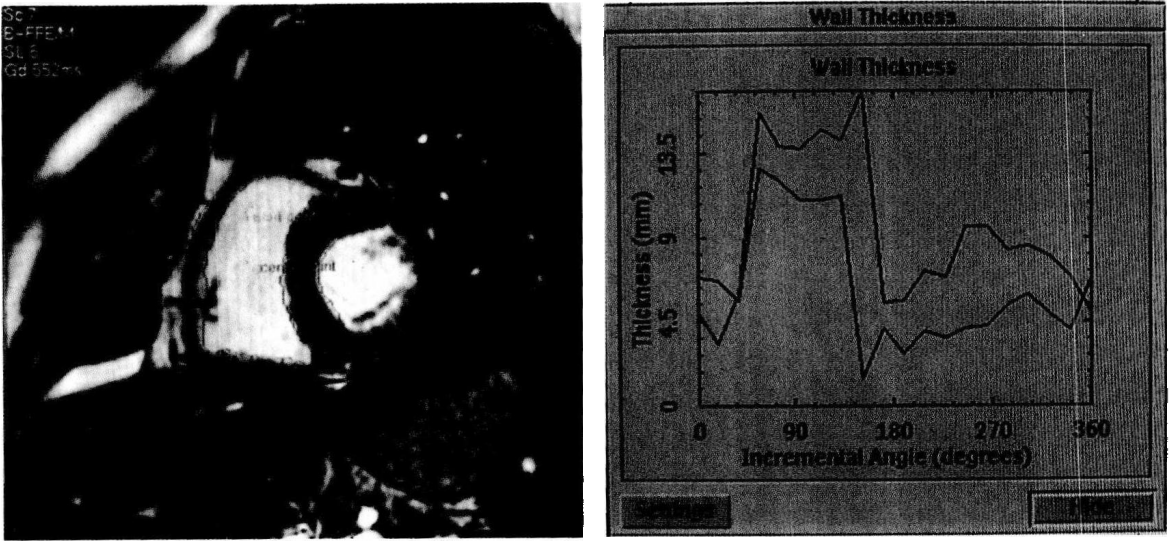


图 3-1-15 手动勾画出右心室外壁和内膜, 计算右心室厚度得到右心室时间 - 厚度曲线

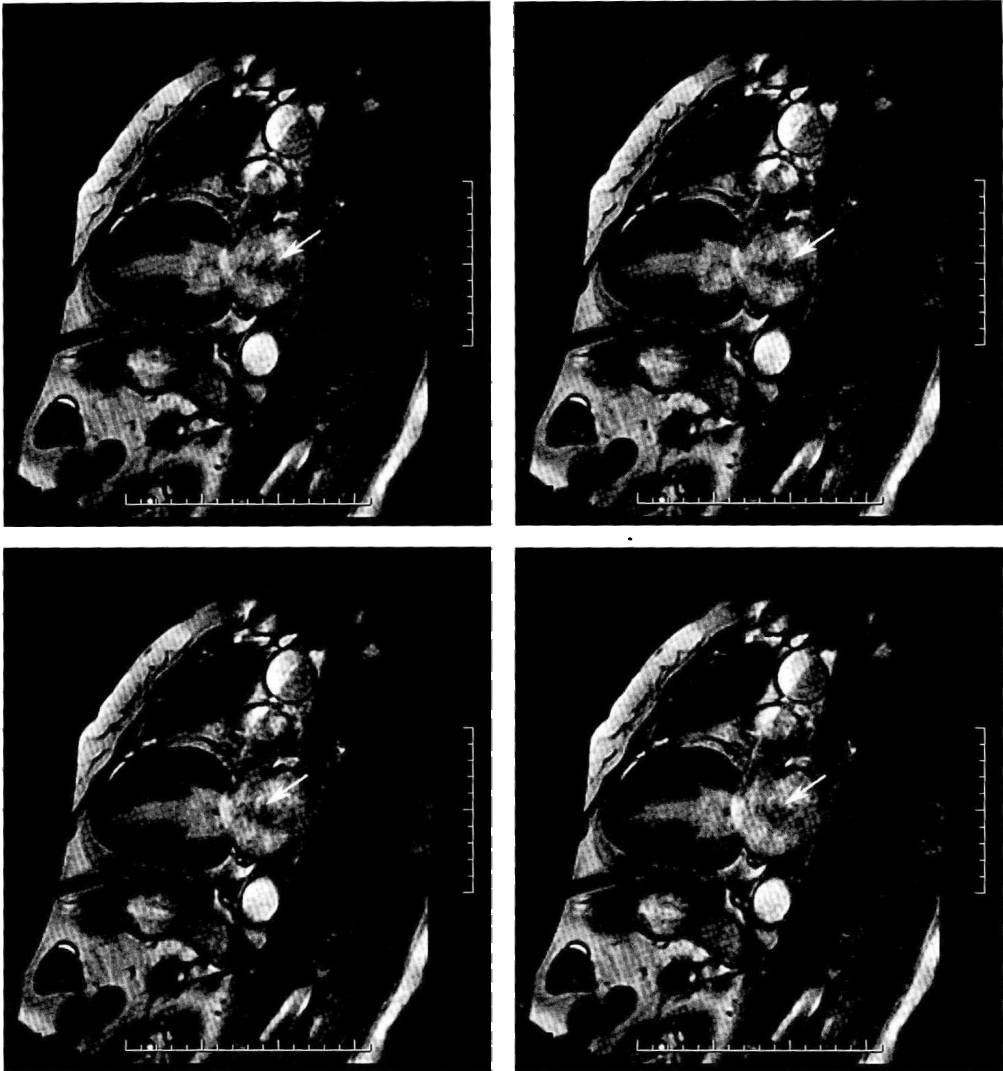


图 3-1-16 二尖瓣关闭不全于收缩期二尖瓣口及左房内见束状低信号(白箭头)

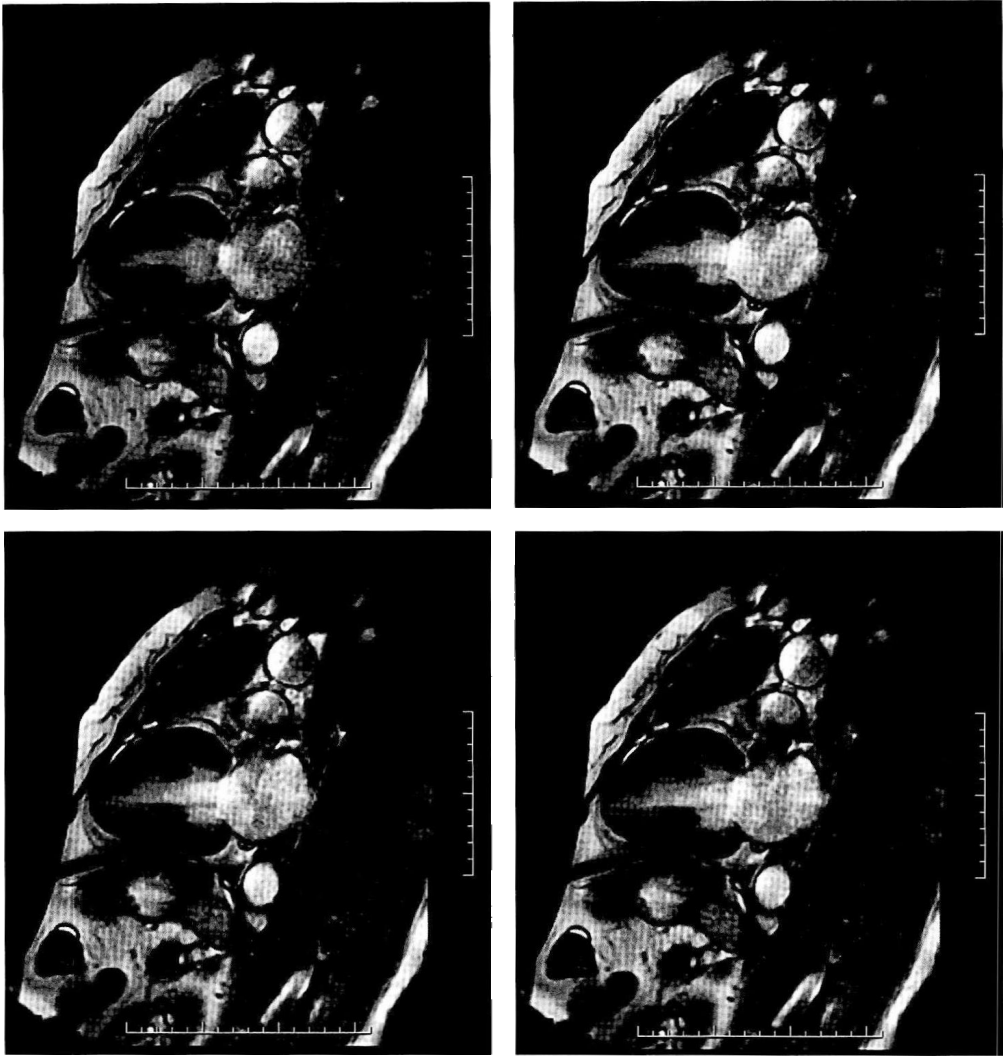


图 3-1-16 二尖瓣关闭不全于收缩期二尖瓣口及左房内见束状低信号(白箭头)(续)



图 3-1-17 二尖瓣关闭不全,伴左室流出道狭窄

先天性心脏病的诊断是心血管影像学的一个重要领域,其主要目的就是要准确显示心脏、大血管的解剖结构及主要畸形,并对心功能进行定量评价。MRI 可以采用多角度、多序列、多参数成像,避免了影像重叠,有利于全面显示心血管的解剖结构、空间位置及连接关系,并且可以采用节段分析法指导检查,全面考虑,对做出诊断具有重要价值。

MR cine 序列可以动态的显示缺损口的异常血流低信号,根据血流方向来判定分流方向,同时根据低血流束的面积粗略估测分流量。同时有利于发现小的或者多发的缺损及有无其他并存畸形。例如对于肌部小室间隔缺损仅在心室收缩期清楚显示左向右分流。隔瓣后室间隔缺损常合并主动脉瓣脱垂,造成主动脉瓣关闭不全,则在左室双口位 cine 序列上可直接显示主动脉瓣区异常反流信号及主动脉脱垂情况。经后处理还可测定射血分数、心排量,评价心脏功能,有助于预后评估。

随着 MRI 技术的发展, MRI 成像速度的加快,电影成像的应用将会有更加广阔的前景。

(黄璐 夏黎明)

## 参 考 文 献

1. 张兆琪. 心血管疾病磁共振成像. 北京: 人民卫生出版社, 2007 年.
2. 杨正汉, 冯逢, 王霄英. 磁共振成像技术指南——检查规范、临床策略及新技术应用. 北京: 人民军医出版社, 2007 年.
3. 张斯琴, 杜湘珂, 王屹. 信号和造影剂的空间分布情况对心脏 MRI 定量分析的影响. 中国医学影像技术, 2003, 19(8): 1002-1003.
4. Sebastian Kozerke, Sven Plein. Accelerated CMR Uusing Zonal, Parallel and Prior Knowledge Driven Imaging Methods. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2008, 10(1): 29.
5. Masaki Ishida, Shingo Kato, Hajime Sakuma. Cardiac MRI in Ischemic Heart Disease. Circ, 2009, 73(9): 1577-1588.
6. KM John Chan, Ricardo Wage, Karen Symmonds, et al. Towards comprehensive assessment of mitral regurgitation using cardiovascular magnetic resonance, Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2008, 10(1): 61.
7. Yi Xu, Dehang Wang, Lijun Tang. Evaluation of cardiac structures and function in hypertrophic cardiomyopathy with magnetic resonance imaging. Journal of Nanjing Medical University, 2007, 21(6): 390-393
8. 夏黎明. 心脏 MRI 新技术. 放射学实践, 2001, 16(1): 64.
9. 夏黎明, 叶慧, 冯定义, 等. 磁共振电影评价肥厚型心肌病局部心肌收缩功能. 华中科技大学学报(医学版), 2005, 34(5): 604.
10. 王翔, 夏黎明. 电影磁共振成像和超声心动图评价右心室功能的对比研究. 放射学实践, 2005, 20(1): 24-27.

## 第二节 心肌灌注及延迟增强扫描的临床应用

冠心病的发病率呈逐年上升趋势。冠状动脉狭窄可以引起心肌缺血甚至是心肌梗死。在早期, 心肌缺血往往无明显形态学改变, 而主要表现为功能方面的异常。冠状动脉严重或闭塞时引起心肌梗死, 可发生心脏形态学改变, 包括心肌变薄、心腔扩大。



随着对心肌缺血和心肌梗死后的病理生理学改变的深入研究,发现在心肌无收缩区仍然存在着潜在可逆性的心肌损伤区,而且这部分心肌可经过自然或人为干预的途径恢复正常的心肌细胞的功能。MRI 对心功能的评价也由过去的整体左室功能评价发展为局部节段心功能的评价,从而可以明确心肌梗死区是否存在存活心肌。存活心肌的诊断与临床治疗方案及预后的评估都密切相关。

MRI 灌注成像及延迟增强对缺血性心脏病的诊断目的主要在于以下两个方面:一是检测缺血的心肌,二是评价心肌的活性。对于缺血早期的患者,因为形态学上无明显异常,MRI 检查主要是判断有无静息或负荷状态下的心肌缺血;对于心肌梗死的患者,MRI 检查的主要目的是判断梗死区是否还存在有活性心肌及有活性心肌的节段和范围,以便临床医师能根据实际情况给予个体化的治疗方案。

## 一、MRI 心肌灌注成像

心肌缺血后,梗死心肌的范围,与左心室功能恢复和心室重构关系密切。放射性核素心肌灌注显像技术是目前较为成熟,且为临床常用的检测存活心肌的方法。DSA 冠状动脉造影在冠心病的诊断是公认的检测冠状动脉及其分支狭窄或阻塞等解剖改变的重要手段,同时可以根据病变血管的情况进行冠状动脉球囊扩张术或支架置放术,在临床实践中也应用广泛,但是上述方法都有一定的创伤性。因此,寻求一种无创性的检查方法是医学影像领域较为关注的问题,MRI 心肌灌注成像经过近年的不断发展,已经成为一种较为成熟的技术,便于临床评价治疗效果和判断心肌预后。

### (一) MRI 心肌灌注的基本原理

心肌灌注成像是指经静脉团注磁共振对比剂,同时利用快速成像序列动态获取对比剂首次通过心肌的一系列图像,通过相应的后处理软件分析心肌的时间-信号强度曲线,评估心肌血流灌注水平的成像方法。

在正常生理状态下,冠状动脉的血流量是保持相对恒定的,心肌的灌注量也相对均衡。当发生冠状动脉狭窄时,早期表现为心肌少血状态,严重时发生心肌缺血、梗死,左心功能由舒张功能受损发展为收缩功能受损,心肌灌注减低由心内膜下区发展到心室壁全层。MRI 心肌灌注成像时,静脉注入 Gd-DTPA 对比剂由右心室经过肺循环到达左心,在首过期中对比剂于左室显像的同时迅速向心肌细胞外液扩散,缩短局部的 T1 弛豫时间,可使正常心肌强化。而梗死区域心内膜下微血管损伤甚至闭塞,导致 Gd-DTPA 流入时间延长,即在首过期出现心内膜下灌注缺损,当出现心肌梗死,则出现相应的心肌节段性灌注缺损。

### (二) 负荷 MRI

由于在冠脉狭窄程度  $< 50\%$  时,冠状动脉血流储备在代偿期,心肌灌注量在静息状态下可无明显下降,甚至患者都不出现心绞痛等症状,心电图也可表现为正常。只有当冠状动脉狭窄超过  $85\%$  时,静息状态下才会出现心肌缺血的相关表现。因此,如何评价在代偿期的冠状动脉储备下降,如何诊断早期的心肌灌注异常,对临床早期发现异常并进行干预治疗才是影像诊断的目的。负荷试验可以发现早期的心肌灌注异常。

负荷试验由运动或药物诱发,运动负荷可重复性低,且易产生运动伪影,临床应用中受到较多的限制。由于药物负荷在多数患者中具有高度的可重复性和可诊断性,因此临床广泛应用。在负荷过程中需要密切监护。常用负荷药物分为两类,一类是多巴酚丁胺,另一类是腺苷和双嘧达莫。多巴酚丁胺为拟交感类激动剂,选择性激动心脏  $\beta_1$  受体,能增加心

肌收缩性、心输出量和心肌供氧,对心率作用弱。多巴酚丁胺对心肌的作用呈“双向作用”。小剂量[ $<10\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ]时,多巴酚丁胺可使冬眠心肌的收缩力呈剂量相关性增加,对心率和血压影响小,心肌耗氧无明显增加。而大剂量多巴酚丁胺同时兴奋 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 和 $\alpha$ 受体,可致心率加快和血压升高,心肌耗氧明显增加,但是狭窄的冠状动脉由于管腔狭窄导致血流受阻,其供血区心肌不能得到足够血供,致使心肌缺血加重,缺血心肌的功能减低,运动反而下降。目前多巴酚丁胺常选用的剂量为从 $10\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 开始,持续3分钟,然后每3分钟增加 $10\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,最后达到最大剂量 $40\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。

腺苷是体内的一种生物活性物质,作用于心肌细胞膜的腺苷 $A_2$ 受体,主要作用是扩张冠状动脉。双嘧达莫是内源性腺苷的作用。因为静脉注射双嘧达莫之后,它进入体内主要是抑制体内的腺苷脱氢酶,使得体内的腺苷代谢发生了阻断,引起内源性腺苷增加。它起的作用实际上和腺苷是一样的,只不过它是通过抑制体内的酶而产生的间接作用,而注射腺苷实际提供更多的外源性腺苷。腺苷和双嘧达莫可以扩张冠状动脉,其诱发缺血的机制:严重狭窄的冠状动脉受到局部刺激后,在静息期已达到最大限度的扩张,此时,如应用外源性血管扩张剂,这些血管不能再扩张;相反,正常血管表现为明显扩张和血流增加,病变冠状动脉供血区心肌血流更少(窃血作用),因此病变区心肌缺血加重。

在MRI心肌灌注中常用的负荷药物以腺苷为主,主要有以下几方面的原因:腺苷和双嘧达莫都具有明显的扩血管作用,可以使冠脉显示更清楚,同时,腺苷的半衰期只有数秒钟,也就意味着停药后副作用随即消失,而双嘧达莫的半衰期有约30分钟。多巴酚丁胺的半衰期也短,只有2分钟左右,但通常可诱发心动过速,加重MRI图像的运动伪影。

### (三) MRI 心肌灌注的扫描方案

扫描时患者仰卧,采用心脏专用线圈(8CH cardiac coil)并外接心电门控及呼吸门控。MRI心肌灌注成像一般选择快速梯度回波序列(fast gradient recalled echo, FGRE-EPI)。推荐扫描参数:TR 8.3 毫秒、TE 2.2 毫秒,翻转角 $25^\circ$ ,FOV  $32\text{cm}\times 24\text{cm}$ ,重建矩阵 $128\times 128$ ,层厚8mm,扫描时间约41秒。每层扫描30~40个时相,单次屏气扫描。使用高压注射器经肘静脉团注对比剂,速率3~4ml/s,总量 $0.1\sim 0.2\text{mmol}/\text{kg}$ ,并用等量的生理盐水以相同的速率注射。对比剂的注射时间一般选择在扫描1~2个时相后开始。由于扫描时间较长,患者难以全程屏气,只需嘱患者尽量屏气,扫描后半程可以小幅度自由呼吸。原始数据在Function Tool软件中进行处理获取相应的灌注曲线(图3-2-1)。

## 二、MRI 延迟增强扫描

### (一) 延迟增强扫描的基本原理

延迟增强扫描则是在首过灌注之后,经过一定的延迟时间,再次检测心肌内的对比剂的信号强度,判断心肌内残留的对比剂,从而间接判断心肌的活性。其机制是经灌注后,对比剂可通过冠脉大血管和侧支循环血管对缺血区进行灌注并扩散,滞留于坏死的心肌细胞内或心肌瘢痕致密胶原纤维的间隙,形成与病灶范围一致的延迟强化。而正常心肌细胞和细胞间质内的对比剂在此时已经廓清(washout),利用相应MRI的反转恢复技术,将正常心肌信号抑制,病变区心肌则呈现相应的高信号(图3-2-2)。延迟增强扫描主要用于判断心肌梗死的范围及节段,与首过灌注联合应用可以评估心肌活性。

### (二) 延迟增强扫描方案

在首过灌注的对比剂团注之后,接着以 $0.5\sim 1\text{ml}/\text{s}$ 的速度慢滴对比剂,总量为

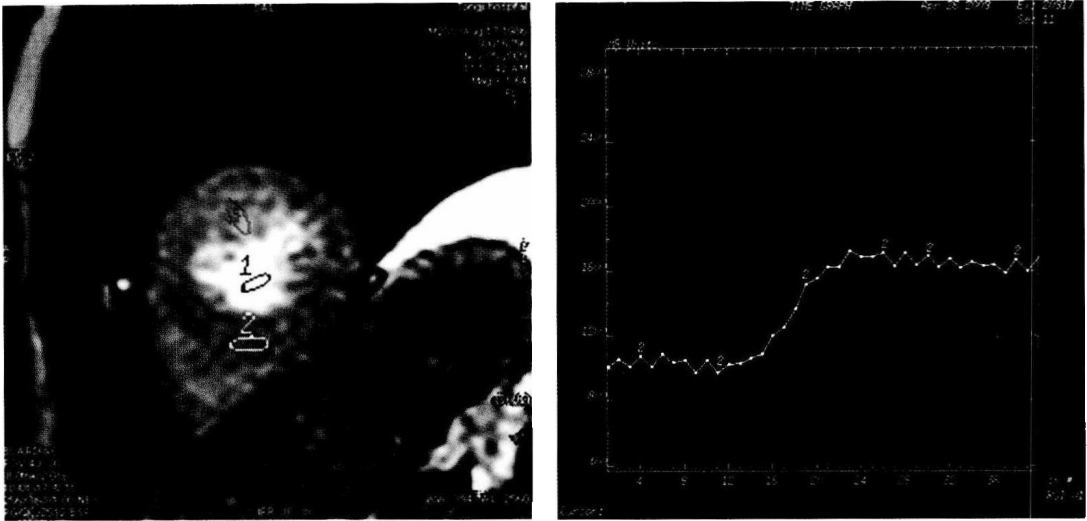


图 3-2-1 正常心肌灌注曲线

曲线 1(绿色)示心腔内时间 - 信号强度曲线变化; 曲线 2(白色)示正常心肌的时间 - 信号强度曲线; 曲线 3(红色)示梗死心肌的时间 - 信号强度曲线

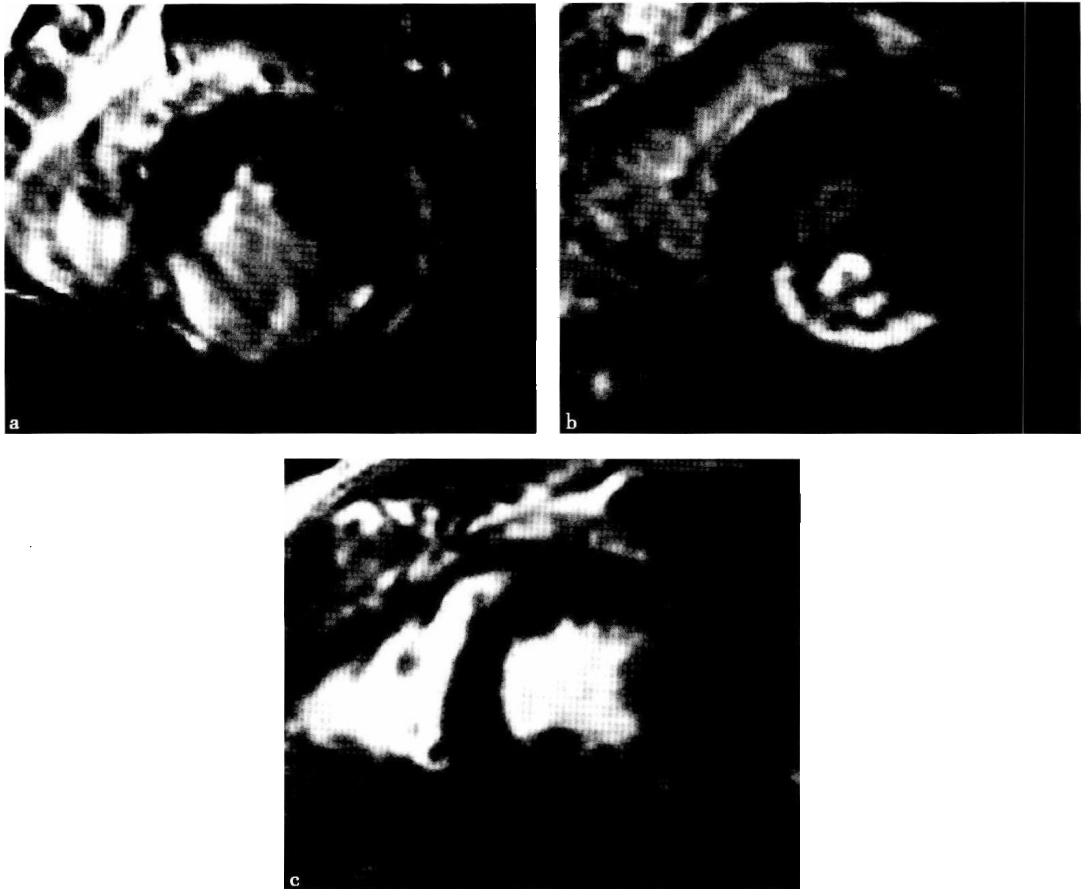


图 3-2-2 延迟增强扫描

a. 心内膜下心肌梗死; b. 透壁性心肌梗死; c. 灶状心肌梗死

0.1mmol/kg, 再等速慢滴生理盐水 20ml, 7~15 分钟后, 进行延迟增强扫描。选择 FGRE 序列, 推荐参数: TR 4.3 毫秒、TE 2.0 毫秒, 翻转角  $25^{\circ}$ , FOV  $32\text{cm} \times 24\text{cm}$ , 重建矩阵  $192 \times 160$ , 层厚 8mm, 扫描时间约 12 秒(心率 70 次/分)。在延迟增强扫描中, 需设定 TI 值, 一般在 180~260 毫秒, 不同的患者个体及不同的延迟时间, TI 均可以有一定的变化范围, 需要在扫描中作调节(图 3-2-3)。

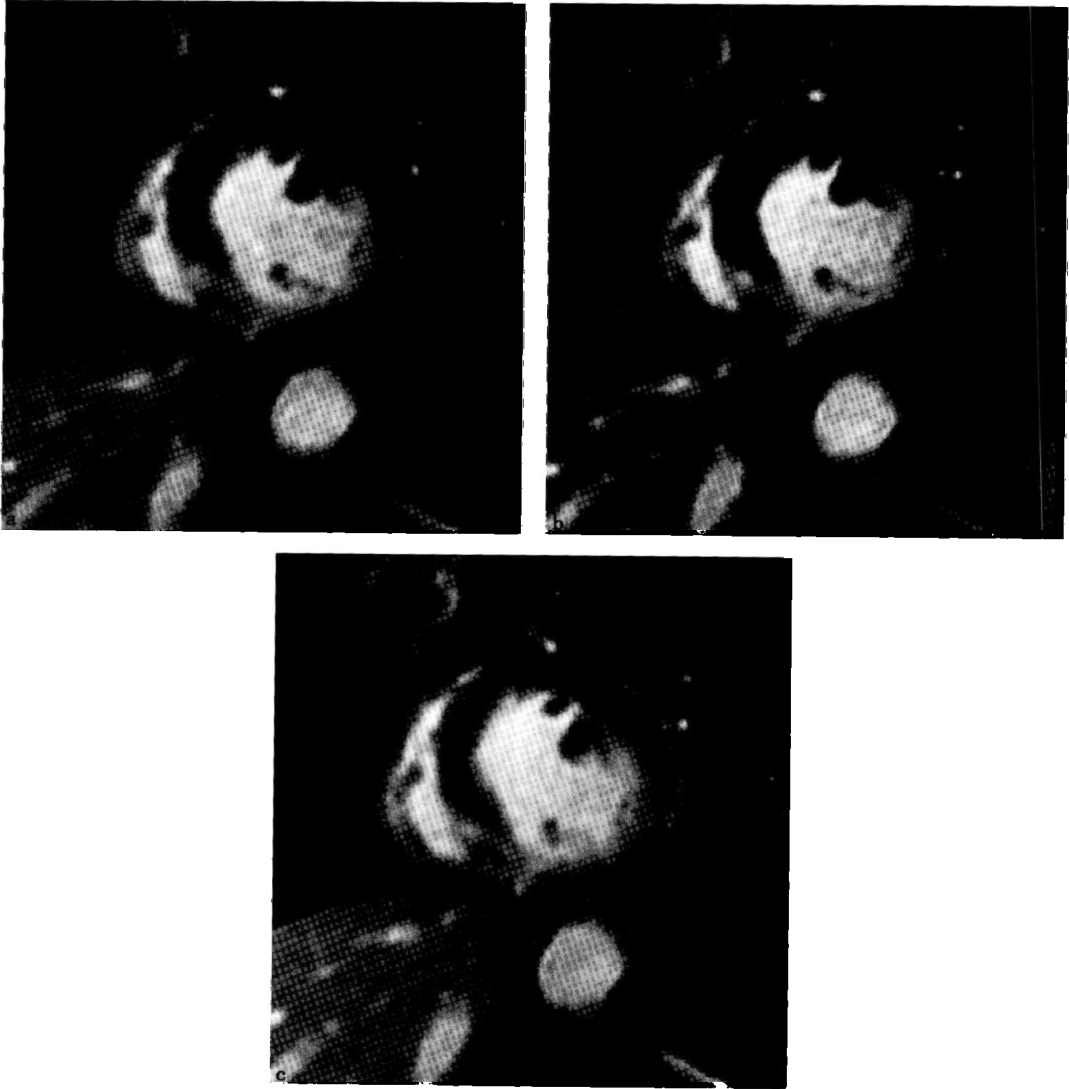


图 3-2-3 TI 值选择视不同患者或不同延时扫描时间各有差异

a. TI 值选择为 180 毫秒, b. TI 值选择为 220 毫秒, c. TI 值选择为 270 毫秒, b. 正常心肌信号抑制最佳

### 三、心肌首过灌注及延迟增强的临床应用

#### (一) 心肌缺血

正常心肌灌注成像时, 心肌逐渐从心内膜到心外膜出现信号强度升高, 心肌增强幅度均匀一致(图 3-2-4)。

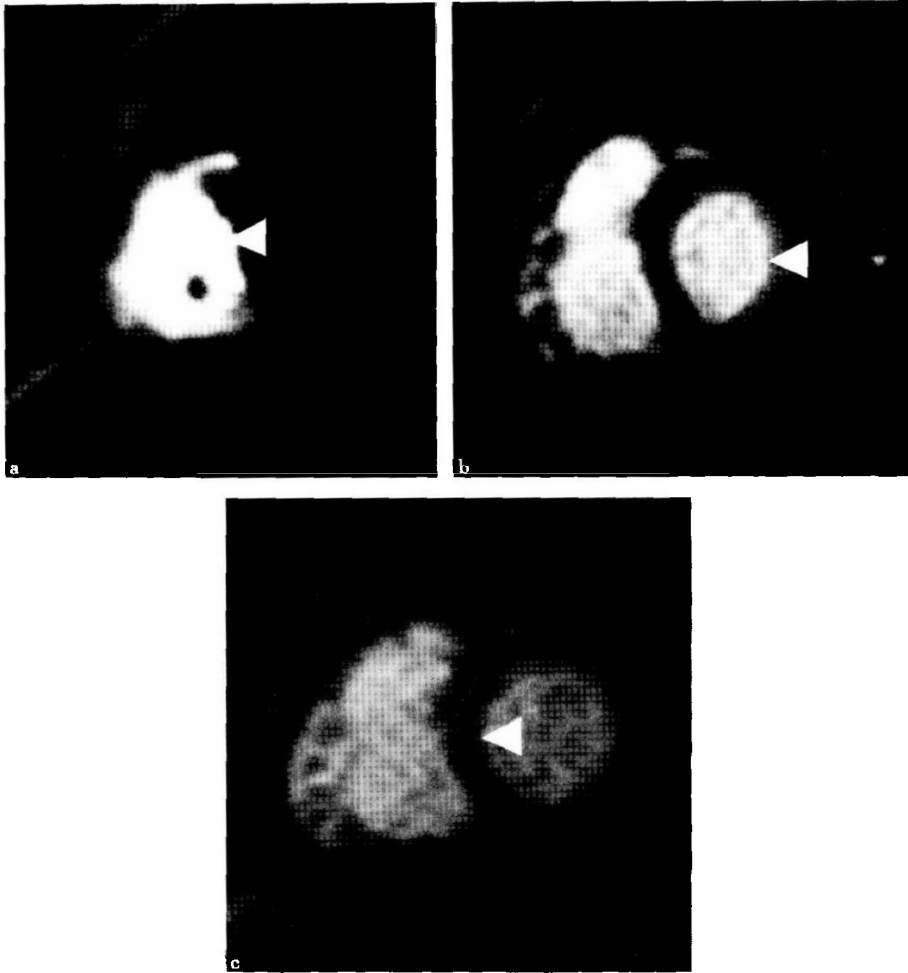


图 3-2-4 正常心肌 MRI 灌注

右心室开始显示, 心腔内充盈高信号对比剂(a), 然后对比剂顺序进入左心室(b), 由于冠状动脉的血流灌注, 心肌开始出现强化, 正常心肌强化均匀(c)

当冠状动脉狭窄较轻时, 或者当较好地启用了冠状动脉储备时, 静息状态下冠脉的血流量可以维持正常。心肌灌注水平在正常范围, 形态学检查也无明显异常。延迟增强扫描时, 缺血心肌与正常心肌的强化水平表现一致。

当施加运动负荷、正性肌力或扩血管的药物负荷时, 都可以直接或间接地增加心肌血供, 会引起心肌的灌注不足, 在负荷 MRI 首过灌注中会出现节段性的低灌注区, 表现为心内膜下心肌或心肌透壁性灌注缺损区(图 3-2-5, 图 3-2-6)。延迟增强扫描时, 正常心肌在 T2\* 上呈低信号, 缺血心肌呈相对高信号。

## (二) 心肌梗死

心肌梗死是在冠状动脉粥样硬化基础上由于斑块破裂、出血、血栓形成或冠状动脉痉挛等原因引起管腔急性闭塞, 冠状动脉血流急剧减少或中断, 使相应的心肌发生持续而严重的急性缺血, 最终导致心肌缺血性坏死。心肌梗死时心肌形态学变化包括梗死心肌在 T2WI 图像上高信号, 心肌变薄等, 功能成像可见收缩期心肌增厚率及射血分数等下降、心

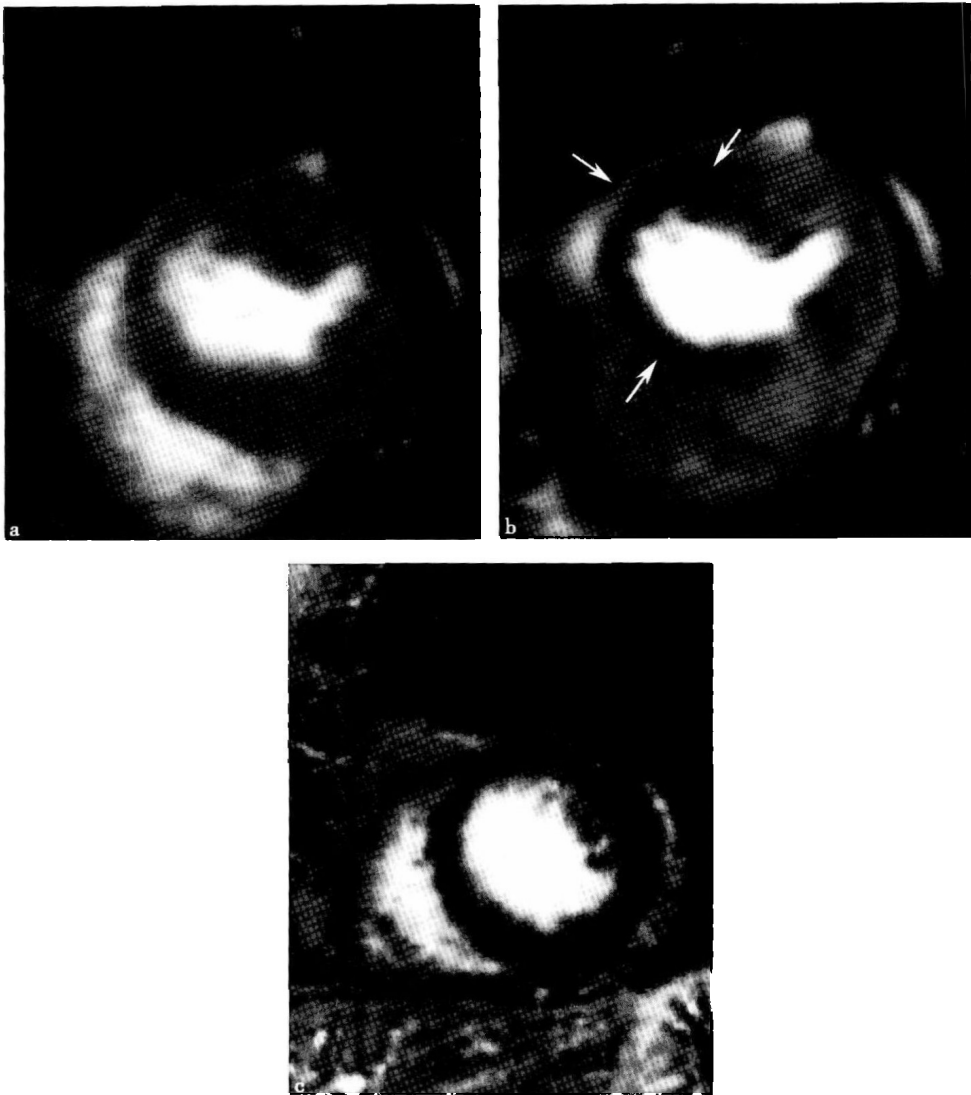


图 3-2-5 心肌缺血 MRI 灌注及延迟增强扫描

63 岁女性，有胸痛病史，冠脉造影显示左前降支明显狭窄。a. 静息状态 MRI 灌注，心肌信号均匀，未见明确低灌注区；b. 腺苷负荷灌注，左心室前壁及前间隔心内膜下见线状低灌注区，提示有心肌缺血；c. 延迟增强扫描，见心肌呈均匀强化

室壁运动减弱等。

急性心肌梗死时，梗死区可同时出现心肌水肿和心肌坏死，静息状态下的首过灌注时出现灌注减低或缺损区。延迟增强扫描时，由于梗死区的细胞膜破裂，对比剂扩散入细胞内，造成组织水平对比剂聚集增加，加上局部静脉回流障碍，心肌梗死区可以出现明显的强化，心肌坏死区与水肿区强化可以不一致，出现强化不均匀。

陈旧性心肌梗死时，除了形态学的变化外，可出现灌注下降及心肌间隙对比剂滞留。表现为灌注曲线峰值降低、廓清时间延长即曲线下降段的斜率减小。延迟增强扫描则可见梗死区出现心内膜下或透壁明显强化(图 3-2-7, 图 3-2-8)。目前大部分学者认为陈旧性心肌梗死延迟强化机制是：虽然心肌瘢痕为致密的胶原组织，但在细胞学水平上，其胶原纤维间的间隙明显大于正常密集排列的存活心肌细胞的细胞外间隙；由于对比剂在细胞外的

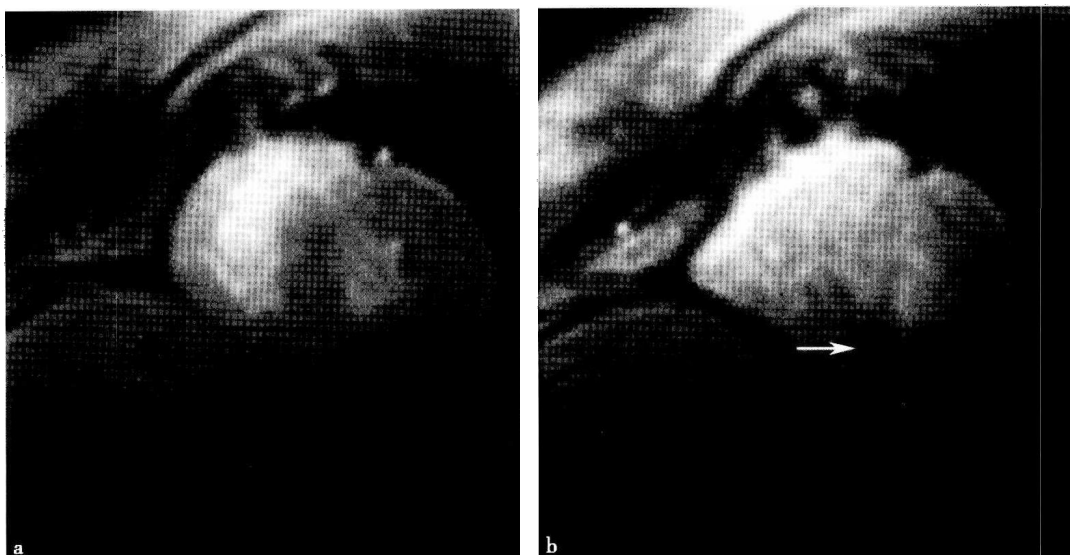


图 3-2-6 心肌缺血 MRI 静息及负荷灌注

a. 静息状态 MRI 灌注, 心肌信号均匀, 未见明确低灌注区; b. 低剂量多巴酚丁胺负荷实验, 左心室后壁见小片状低灌注区(白箭), 提示有心肌缺血

分布容积增大, 心肌瘢痕内的对比剂浓度可明显高于正常心肌。

### (三) 存活心肌的评估

在心肌梗死的临床治疗中, 主要是保护未缺血心肌, 改善缺血心肌的血供状态, 挽救存活心肌。所谓存活心肌也就是在心肌梗死区的可逆性损害的心肌, 包括冬眠心肌(hibernating myocardium)和顿抑心肌(stunned myocardium)。在持续的慢性心肌缺血时, 心肌可维持组织生存, 但又处于一种持续性的功能低下的状态, 当血流恢复后, 功能也可以恢复正常。这种“少供血就少工作”的心肌称为冬眠心肌。在心肌急性缺血时, 可逆性损伤的心肌暂时出现运动功能障碍, 经冠状动脉再灌注挽救尚存活的心室肌, 虽然无心肌坏死, 但心功能障碍持续 1 周以上(包括心肌收缩、高能磷酸键的储备及超微结构不正常), 在血流恢复之后收缩和舒张功能低下的时间拖长, 以后逐渐好转, 称为顿抑心肌。

冬眠心肌细胞外间隙增大, 扩大的细胞外间隙中包括细胞碎片、巨噬细胞、成纤维细胞和胶原蛋白等等, 同时伴细胞膜增厚、胶原纤维和成纤维细胞增加, 冬眠心肌中有持续的细胞死亡和瘢痕形成。早期的血运重建可更好地恢复心功能, 因此, 准确评估心肌活性的有无及程度, 可以更好地评估左心功能障碍患者接受血运重建的时机及利弊, 更好地指导临床医师制订治疗方案。

存活心肌的 MRI 评估手段比较多, 常用的有心脏电影成像(FIESTA 或 Fastcard-IR 序列)及相关心功能分析软件、T1WI 及 T2WI、首过灌注成像(包括静息或负荷 MRI)、延迟增强扫描等, 从近年的国内外研究成果中可以发现, 大部的学者都将精力用在延迟增强扫描、负荷灌注或两者的对比研究中。延迟增强反映的是心肌形态学上的变化, 小剂量多巴酚丁胺负荷反映的是心肌功能上的特点, 将这两种方法结合, 可为存活心肌的评估提供更多的信息。当灌注成像中的低灌注区面积较延迟增强扫描的强化区面积大时, 两者的面积差即为存活心肌的范围。当低灌注区面积与延迟增强扫描面积相等时, 意味着梗死区仅为瘢痕组织而无存活心肌(表 3-2-1)。

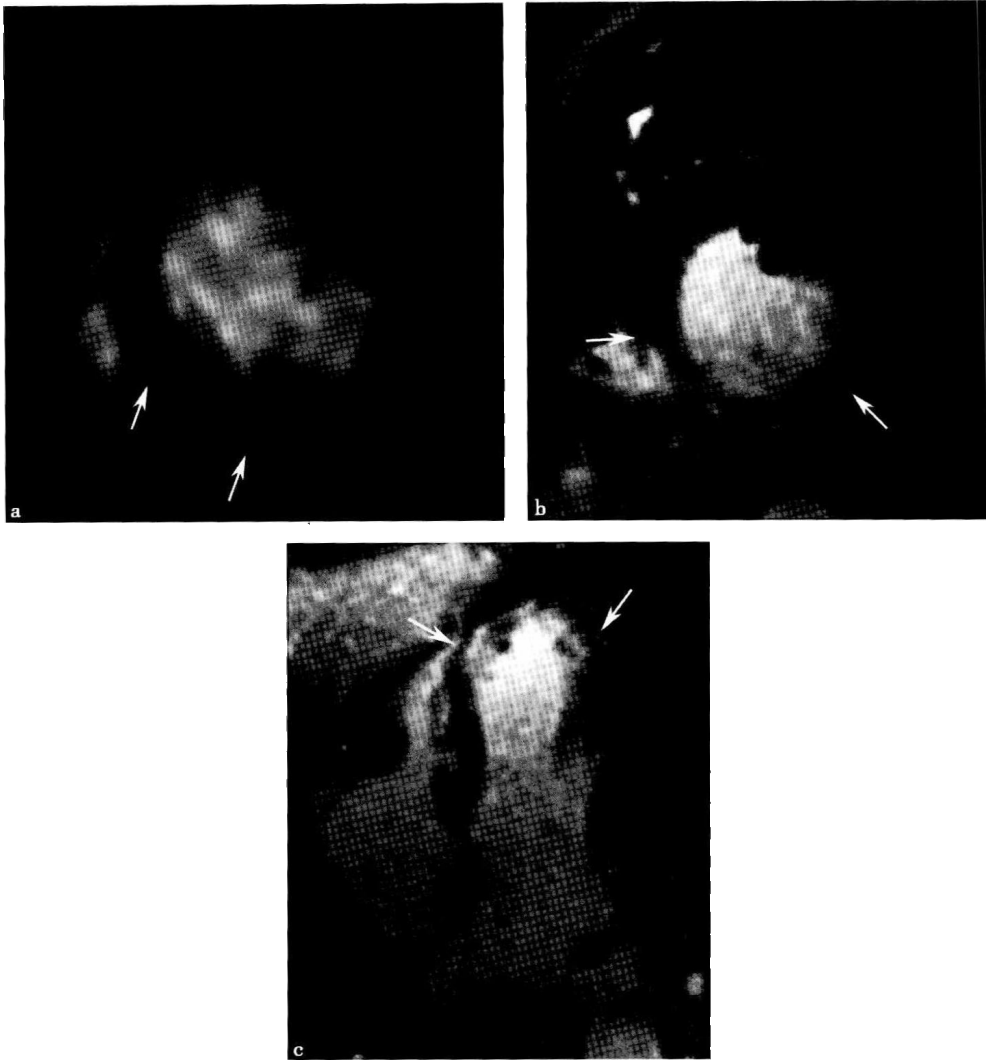


图 3-2-7 男性, 68 岁, 有心肌梗死病史, 血管造影示冠脉三支病变

a. 首过灌注示心肌内有低灌注区; b. 延迟增强短轴面见左室后壁、室间隔后部有大面积强化区; c. 延迟增强扫描四腔心位示心尖部有延迟强化



图 3-2-8 兔心肌梗死模型

开胸法结扎冠状动脉旋支致心肌梗死, 8 周后行延迟增强扫描, 见左室侧壁及心尖部延时强化, 呈透壁性  
a. 左心室二腔心位; b. 四腔心位



表 3-2-1 MRI 检测心肌活性判断参考标准

	心肌延迟强化	心肌收缩功能异常	
		静息	负荷
急性心肌梗死	梗死心肌	+	+
	顿抑心肌	-	+
陈旧性心肌梗死	瘢痕心肌	+	+
	冬眠心肌	-	+
正常心肌	-	-	-

注：此表引自李坤成主编《中华影像医学·心血管系统卷》

Kaandorp 的实验表明, 延迟强化范围小于 50% 的心肌壁厚度, 大部分都有收缩储备; 而延迟强化程度大于 75% 时, 基本没有收缩储备, 延迟增强所提供的信息足以预测心功能恢复。同时也有研究发现, 与血运重建后 3 个月对照, 多巴酚丁胺负荷预测血运重建后心功能恢复优于延迟增强, 延迟强化程度小于透壁程度的 75% 时, 这种优势尤其明显。Carot 等在狗急性再灌注心肌梗死研究中发现, 心内膜下心肌梗死和透壁心肌梗死静息状态下均有室壁收缩减弱, 而在小剂量多巴酚丁胺负荷下, 心内膜下心肌梗死收缩增强, 透壁心肌梗死无明显增强, 因此, 多巴酚丁胺负荷下电影 MRI 可鉴别急性透壁心肌梗死。

近年来, 大量的研究证明, MRI 是一种有效的、具有广泛应用前景的检测存活心肌的方法。与 SPECT、PET 及超声心动图相比, 其优点是无辐射、无个体依赖性、图像分辨率高、信息全面等。结合 MRI 灌注成像及延迟增强成像, 一次检查可获得阶段心肌功能和形态多方面的信息。

(龚良庚 夏黎明)

### 参 考 文 献

1. Foo TK, Stanley DW, Castillo E, et al. Myocardial viability: breath-hold 3D MR imaging of delayed hyperenhancement with variable sampling in time. *Radiology*, 2004, 230: 845-851.
2. Gupta A, Lee VS, Chung YC, et al. Myocardial infarction: optimization of inversion times at delayed contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*, 2004, 233: 921-926.
3. Beek AM, Kühl HP, Bondarenko O, et al. Delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the prediction of regional functional improvement after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42: 895-901.
4. Elsasser A, schlepper M, zimmermann R, et al. The extracellular matrix in hibernating myocardium: a significant factor causing structural defects and cardiac dysfunction. *Mol Cell Biochem*, 1998, 186(1-2): 147-158.
5. Wellnhof E, Olariu A, Klein C, et al. Magnetic resonance low-dose dobutamine test is superior to scar quantification for the prediction of functional recovery. *Circulation*, 2004, 109: 2172-2174.
6. Cuocolo A, Acampa W, Imbriaco M, et al. The many ways to myocardial perfusion imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 49(1): 4-18.
7. Pedersen H, Kelle S, Ringgaard S, et al. Quantification of myocardial perfusion using free-breathing MRI and prospective slice tracking. *Magn Reson Med*, 2009, 61(3): 734-738.

8. Carot J, Bluemke DA, Osmall NF, et al. Transmural contractile reserve after reperfused myocardial infarction in dogs. J Am Coll Cardiol, 2000, 36: 2339-2346.
9. 赵世华, 闫朝武, 杨敏福, 等. 磁共振心肌灌注延迟增强与核素心肌灌注 / 代谢显像识别存活心肌对比研究. 中华心血管病杂志, 2006, 34: 1072-1076.
10. 李坤成. 中华影像医学. 心血管系统卷. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 113-118.
11. 贺毅, 张兆琪, 于薇, 等. 小剂量多巴酚丁胺负荷 MRI 与负荷超声心动图检测存活心肌的对比研究. 中华放射学杂志, 2006, 40: 1152-1155.
12. 朱海云, 田建明, 王莉, 等. 磁共振多技术联合应用检测存活心肌的实验研究. 临床放射学杂志, 2005, 24: 264-269.

### 第三节 磁共振心肌标记技术

#### 一、基本原理

磁共振心肌标记技术 (MR Tagging), 也称空间调制磁化 (spatial modulation of magnetization, SPAMM), 是指应用跨越心脏的饱和格栅或系列饱和线标记心肌的一种技术, 心肌收缩所致的方格的变形是可监测的, 并与电影成像组合可提供室壁运动的补充信息。该技术由 Zerhouni 等在 1988 年首先设计采用, 用于心脏的运动重建及形变分析。由于此技术是一种非介入性的跟踪心肌组织运动的影像学方法, 因此成为当前国际上研究心脏运动和形变采用最多的方法之一。

心肌标记技术技术成像的基本原理是舒张末期时在常规的磁共振快速电影序列 (fast cine) 上, 加入一组与所要成像的平面相互垂直的预饱和和脉冲序列, 并随着时间延长而逐渐衰减 (保持时间为 0.3~0.5 秒)。在图像上表现为一组叠加在心肌表面的网格状暗线, 并在整个心动周期内固定的随同每个心肌像素点发生位移。正常心肌在舒张末期网格呈正方形, 收缩末期网格则呈菱形 (图 3-3-1)。每个网格内的心肌可看作一个收缩单元, 每个层面

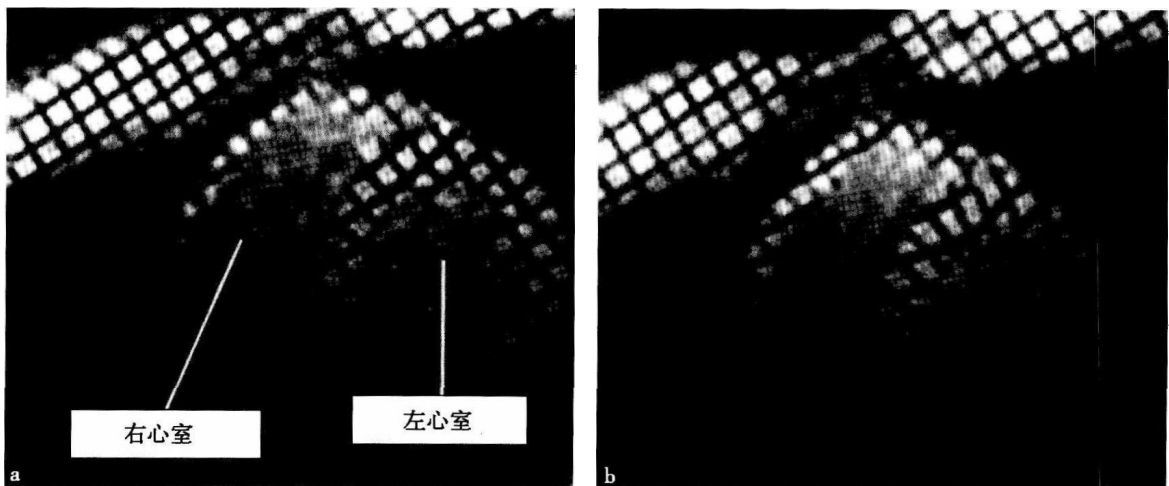


图 3-3-1 正常心肌舒张末期和收缩末期

a. 心脏舒张末期网格呈正方形; b. 收缩末期网格呈菱形

内的心肌由众多的收缩单元组成。通过测定每个网格的曲度形变以及相邻标记线之间的间距变化,能够直观显示并精确分析层面内各个收缩单元的运动异常。与快速 cine-MRI 相比,该技术更容易、更直观地发现心肌运动强弱的差异,变形明显表明心肌收缩越强,否则收缩功能弱。

磁共振心肌标记技术的扫描及定位方法简单,与电影序列相同,在此不多赘述。

## 二、临床应用

### (一) 心肌梗死

急性心肌梗死时,局部心肌收缩功能及顺应性减弱,磁共振心肌标记技术电影上可见标记的局部梗死心肌网格形变较正常心肌小,甚至消失(图 3-3-2)。慢性心梗时由于梗死局部形成瘢痕组织,收缩期被动扩张形成室壁瘤。磁共振心肌标记技术电影上表现为梗死局部室壁变薄,收缩末期向外膨隆,即矛盾运动,对应的标记网格有轻度形变。

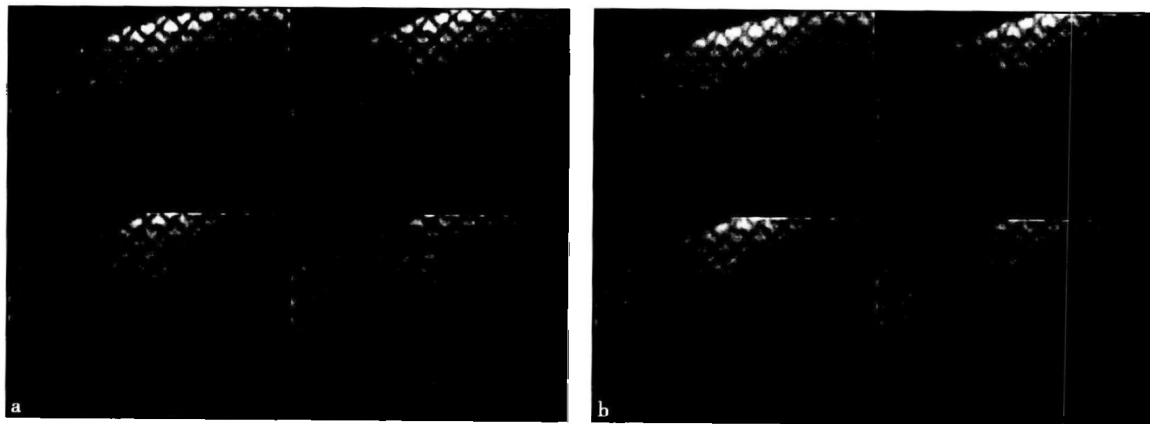


图 3-3-2 急性心肌梗死磁共振心肌标记技术  
图 a 收缩期和图 b 显示前壁心肌梗死,网格变形不明显

### (二) 心肌病

肥厚型心肌病是一种常见的原发性心肌病,表现为心肌非对称性肥厚,以室间隔最为多见,心室腔缩小,可伴有或不伴左室流出道梗阻。血流动力学改变主要表现为病变心肌收缩功能和顺应性减低。磁共振心肌标记技术电影上可见增厚的心肌收缩期运动减弱,方格形变减小;正常心肌收缩功能代偿性增强,标记方格的形变增加(图 3-3-3)。

扩张性心肌病病理改变为广泛性心肌细胞肥大,纤维变性。心室腔扩大,常伴有附壁血栓。血流动力学改变表现为心肌收缩功能减弱。磁共振心肌标记技术电影上可见心肌收缩运动弥漫性减弱。

### (三) 高血压性心脏病

高血压性心脏病是最常见的心血管疾病之一,由于外周血管阻力增加导致左室心肌代偿性向心性肥厚,收缩运动幅度加大,心率加快,呈高动力状态。磁共振心肌标记技术电影上可见左室心肌肥厚,运动幅度加大,左室壁收缩期增厚率增加,标记方格的形变也随之增加,伴或不伴室腔减小。

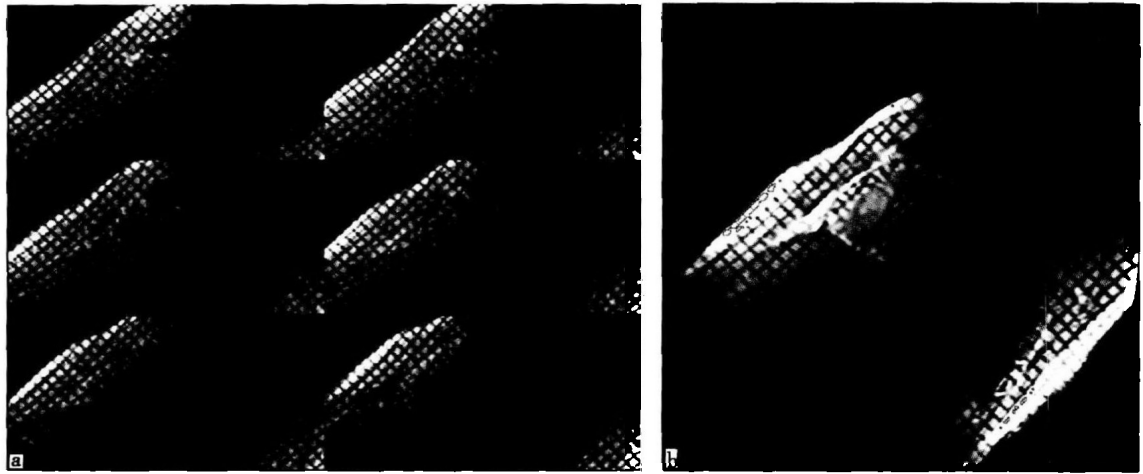


图 3-3-3 肥厚型心肌病心肌标记技术

图 a 和图 b 示增厚的心肌收缩期运动减弱, 方格形变减小(长箭); 正常心肌收缩功能代偿性增强, 标记方格的形变增加(短箭)

(李治群 孙子燕 夏黎明)

### 参考文献

1. Axel L, Dougherty L. MR imaging of motion with spatial modulation of magnetization. *Radiology*, 1989, 171(3): 841-845.
2. Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ, et al. Human heart: tagging with MRI—a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology*, 1988, 169(1): 59-63.

## 第四节 心肌波谱分析及其临床应用

目前有研究表明, 代谢综合征患者由于存在胰岛素抵抗(IR), 可出现心肌细胞内甘油三酯(TG)过度沉积, 继而发生心肌细胞凋亡、心室重构、心功能障碍, 最终导致扩张型心肌病和糖尿病心肌病的发生。因此, 了解心肌脂肪含量及其变化对于心肌疾患的研究与治疗有重要实用意义, 但由于心脏始终处于运动状态, 目前尚无成熟的心肌脂肪含量检测技术。

$^1\text{H-MRS}$  作为一种可以无创性测定细胞内大分子成分含量的技术手段, 常用于研究大脑和骨骼肌等静止器官, 近几年来开始有学者对使用  $^1\text{H-MRS}$  测定心肌脂肪含量的可行性进行研究。但要实现心肌脂肪含量的在体检测难度较大。

MRS 检测需要靶器官处于静止状态, 因此心脏的持续性搏动是对心肌进行在体 MRS 检测的最大障碍。但心脏搏动的规律性、心电门控的应用和对呼吸运动的控制使研究者可以实现心脏的相对静止, 从而使心肌 MRS 检测成为可能。在实际研究中, 国内外学者尝试了多种方法来实现上述目标, 比如: 单纯应用心电门控触发、心电门控与呼吸门控双触发、心电门控加呼气末屏气等。目前国内报道心肌 MRS 检测成功的研究中应用的是心电门控加呼气末屏气的方法。

心肌脂肪含量的 MRS 测定采用的点分辨自旋回波序列(point re-solved spectroscopy,

PRESS), 其中 TR 不低于 3000 毫秒, TE 26 毫秒, Echo = 1, Freq = 1 Phase = 1, NEX = 8。另一应用到的 MR 序列是快速 cine 序列, 扫描参数为 TR/TE 3.4 毫秒 / 1.5 毫秒, FOV 42cm × 34cm, NEX 1 次, FA 45°, 层厚 8mm, 层间距 0mm, 矩阵 224 × 192。

该 MRS 扫描的感兴趣区是在快速 cine 序列收缩末期四腔心及短轴面室间隔图像中进行设定的, 以不超出室间隔为前提(图 3-4-1, 图 3-4-2)。在呼吸门控监测下, 受试者于呼气末屏气, 由心电图门控激发, 在收缩末期应用 PRESS 序列进行对感兴趣区的波谱扫描。由于心率快慢存在个体差异, 因此心电图门控激发的延迟时间不定, 需参照四腔心图像收缩末期中的延迟时间个别设定。

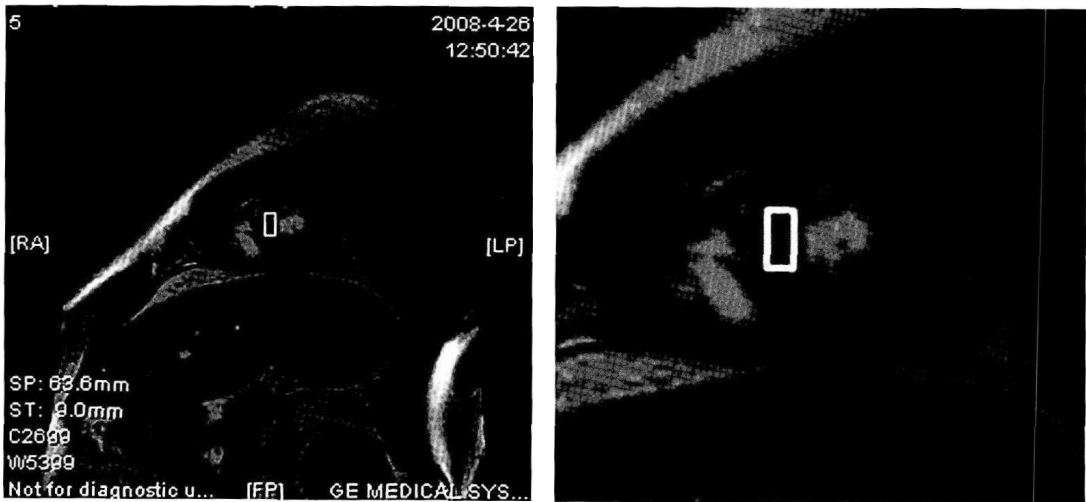


图 3-4-1 心室短轴磁共振电影感兴趣区的设定

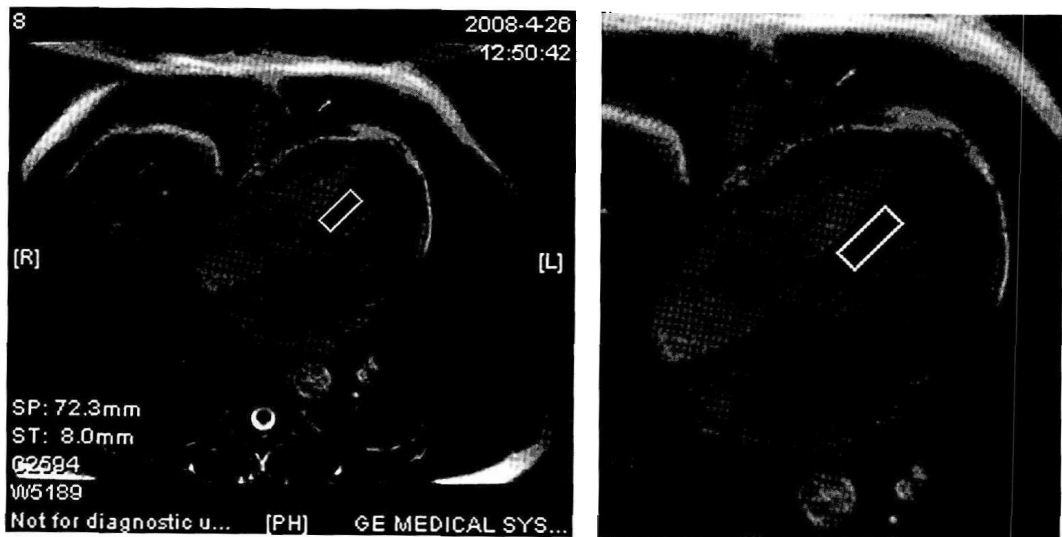
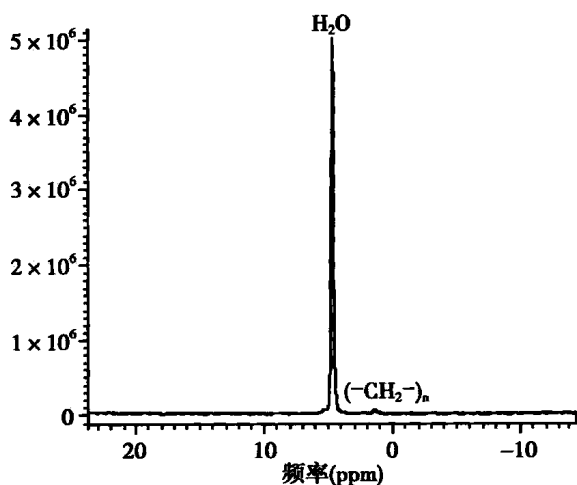
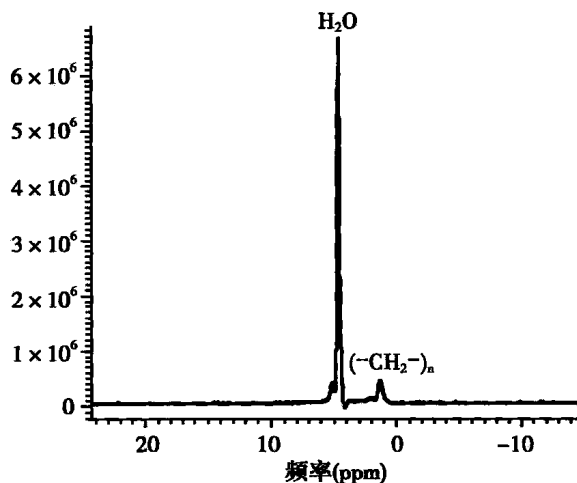


图 3-4-2 四腔心脏磁共振电影感兴趣区的设定

采用 MR 仪工作站软件对所获得的原始波谱图像进行后处理, 即得到心肌脂肪含量谱线图(图 3-4-3, 图 3-4-4), 4.6ppm 处为水峰, 而 1.4ppm 附近为脂肪峰(健康人可无明显脂肪峰)。随后可测量得到相关数值(包括水峰峰值、水峰下面积、TG 峰峰值和 TG 峰下面积), 以 TG 峰下面积 / 水峰下面积 × 100% 表示心肌 TG 含量。

图 3-4-3 健康人心肌  $^1\text{H}$ -MRS 谱线图图 3-4-4 2 型糖尿病患者心肌  $^1\text{H}$ -MRS 谱线图

因为临床上对持续搏动的心肌取活检难度大且不易被患者接受,所以 MRS 结果暂时还无法获得在体病理学检测的支持。但是在国内,已经有研究对人体心脏移植标本进行  $^1\text{H}$ -MRS 脂质含量检测,并且与病理学结果进行了对照,结果表明两者间存在显著的相关性。因此,可以认为该方法的可行性及可信度还是较高的。

这种在体心肌细胞内 TG 检测手段的建立,其无创性、可重复性及可定量性为进一步明确肥胖和 2 型糖尿病患者心功能受损的发病机制提供了良好的技术支持。同时由于 MRS 是目前唯一可进行心肌在体检测的技术手段,在可预见的将来其在心肌疾患领域必将有着非常广阔的应用前景。

(王南)

### 参 考 文 献

1. van Herpen NA, Schrauwen-Hinderling VB. Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity. *Physiol Behav*, 2008, 94: 231-241.
2. Christoffersen C, Bollano E, Lindegaard ML, et al. Cardiac lipid accumulation associated with diastolic dysfunction in obese mice. *Endocrinology*, 2003, 144: 3483-3490.
3. Szczepaniak LS, Victor RG, Orci L. Forgotten but not gone: the rediscovery of fatty heart, the most common unrecognized disease in America. *Circ Res*, 2007, 101: 759-767.
4. 王南,董慧,饶晶晶,等. 在体  $^1\text{H}$ -MR 波谱心肌甘油三酯含量检测方法的建立和可重复性研究. *中华放射学杂志*, 2009, 43(9): 914-917.
5. 吴坚,孙非,郭爱桃,等. 氢质子磁共振波谱检测体外心脏心肌脂肪变性. *中华老年心脑血管病杂志*, 2007, 9(1): 23-25.

## 第五节 冠状动脉高分辨率磁共振成像

冠心病是临床最常见的心脏病之一,近年来在我国其发病率和死亡率逐年上升,每年死于冠心病的人数已超过 100 万,并有年轻化的趋势。大约 50%~65% 的冠心病患者其首发症状就是急性心肌梗死,更让人值得警惕的是大约 38% 首次发作的心肌梗死是致命性的。

因此,冠状动脉粥样硬化的早期诊断、早期治疗对于降低冠心病的死亡率具有重要意义。

一直以来,临床上冠心病的诊断以选择性冠状动脉造影(selective coronary angiography, SCAG)作为“金标准”,但它是一种有创性检查,并且患者和检查者均受到 X 线辐射。由于是二维投影成像,加上管壁重塑现象,检查结果容易出现假阴性或者低估冠状动脉的狭窄程度。近年来多层螺旋 CT(multi-slice computed-tomography, MSCT)冠状动脉血管成像取得了很大的进展,成功地克服了心跳及呼吸运动伪影,能够比较精确的评估冠状动脉管腔狭窄程度,在临床上得到广泛的应用。但是冠状动脉 CTA 检查有 X 线辐射,并有碘过敏的潜在危险,而且由于管壁重塑效应及 CT 软组织分辨能力限制,冠状动脉 CTA 对冠状动脉斑块的风险评估有一定的限度,目前只能作为一种排除性诊断方法。随着磁共振成像设备及软件的快速发展,磁共振冠状动脉成像(coronary magnetic resonance angiography, CMRA)的临床研究及应用取得了令人满意的结果,已成为一大研究热点。

## 一、基本原理

冠状动脉管径细小,走形迂曲,且随呼吸及心跳运动而不断改变位置,因此冠状动脉 MR 血管成像是一项具有挑战性的检查方法。在心动周期中的等容收缩期和等容舒张期冠状动脉分别有一个短暂的“运动停滞”,心率 70 次/分时大约持续 80~120 毫秒。这个“运动停滞”提供了冠状动脉成像的机会。目前临床上 MR 冠状动脉血管成像可分为“白血技术”(管腔成像)和“黑血技术”(管壁成像)。

### (一)“白血技术”(冠状动脉管腔成像)

“白血技术”是应用梯度回波脉冲序列进行快速成像,由于反复的流入效应冠状动脉内流动的血液呈白色,与血管周围组织的低信号形成鲜明的对比。目前最常用的序列是三维平衡稳态快速进动序列(SSFP,商品名 Balanced FFE, True FISP, FIESTA 等),它是一种分段 K-空间采样磁共振快速成像技术,屏气扫描或者结合导航技术使用。它采用较大的翻转角,在多个梯度方向重聚磁化矢量,最大限度地降低血流对  $B_0$  场和  $B_1$  场不均匀的敏感性,形成 T2/T1 加权对比的图像,突出血流与其他组织的对比度,达到的信噪比(SNR)和对比噪声比(CNR)比一般的梯度回波序列高;同时结合脂肪饱和序列和 T2 准备脉冲,抑制周围脂肪、心肌和静脉血的信号,无需造影剂可以突出显示冠状动脉。

CMRA 最开始采用的采集方式是分段屏气采集,由于一次屏气采集覆盖的容积有限,因此需要多次屏气对冠状动脉各主要分支分别进行靶向容积薄层扫描,获得其二维图像,再通过重建后处理获得冠状动脉的三维图像。这种采集方式优点是检查时间较短,图像效果不满意时重复采集较方便,但图像的时间和空间分辨率均受到一定的限制。时间分辨率(采样窗)主要是由扫描序列的 TR、R-R 间期的数量及图像矩阵决定的。采用可变采样窗(variable sampling time)K-空间填充技术可提高时间分辨率和组织对比度,采用半傅里叶方式采集可缩短采样时间。尽管如此,屏气采集的时间分辨率最高也只能达到 160 毫秒左右。受此限制,受试者的心率应控制每分钟 70 次以下。检查过程中患者需屏气配合,每次屏气时间大约 15~25 秒。因此,检查过程中受试者呼吸屏气配合非常重要,否则容易出现伪影,影响图像质量。病情严重或体质较差的患者配合不好时容易导致检查失败。3D FIESTA 屏气采集最大层面内空间分辨率为  $1.0\text{mm} \times 1.2\text{mm}$ ,最大层面间空间分辨率为  $3.0\text{mm}$ 。另外,该法要求检查者操作熟练,经验丰富,对冠状动脉各分支的定位方法非常熟悉。

呼吸导航全心采集法采用呼吸导航联合心电触发三维 K-空间节段式采集的自由稳态

进动序列(3D SSFP)。导航技术是指对运动进行前瞻性采集校正(prospective acquisition correction, PACE),以消除运动产生的伪影干扰。可分为 1D-PACE、2D-PACE、3D-PACE,其中 1D-PACE 技术是能够检测到最快运动的技术,非常适用于 CMRA 检查中对膈肌运动的监测,有利于提高导航采样触发效率。导航可采用膈肌导航和心包脂肪导航,本研究采用的是膈肌导航。导航条置于右侧膈肌顶部监测膈肌运动,在呼气末触发扫描,受试者在自由呼吸状态下完成图像采集。这种采集方式的优点是无需屏气,图像的时间和空间分辨率都较分段屏气采集有很大提高,且受试者容易耐受。但检查时间较长,容易受不规律呼吸的干扰导致图像质量下降,尤其是采集的图像效果不满意时重复检查花费时间较长,不如分段屏气采集方便。

**扫描方法:** 仰卧位,脚先进,采用心电门控或外周门控和 8 通道心脏相控阵线圈。通过常规定位方法采集到标准四腔心切面,在此切面上定位右室长轴二腔心切面,采用快速 cine 序列扫描,重建 24 个时相。CMRA 成像的触发延迟时间(trigger delay, TD)设置为舒张中期冠状动脉运动幅度最小的时相所对应的采集时间窗。

分段屏气法用 3D FIESTA 序列先在标准四腔心切面和右室长轴二腔心切面上定位采集容积,覆盖房室沟,得到右冠和左冠状动脉主干图像。再在图像上沿左冠状动脉主干定位采集容积,得到左冠主干及左前降支(LAD)和左旋支(LCX)近端图像。再沿 LAD 近端长轴定位采集容积,得到 LAD 近端及远端长轴图像。每次采集图像需屏气 15~25 秒,采用选择性脂肪抑制技术,TD 均设置为前面确定好的最佳 TD 时间(图 3-5-1)。

实时呼吸导航心电门控触发全心扫描法先确定最佳 TD 时间,方法与分段屏气法一致,再用 FIESTA 序列自由呼吸状态下采集冠状面和矢状面膈肌运动像,以定位膈肌运动范围。采用 3D FIESTA 序列扫描范围覆盖整个心脏,自由呼吸采集图像,应用特定的导航回波监测膈肌的运动,在每次呼吸运动周期的呼气末采集图像,扫描时间大约 10 分钟。将采集到的图像传输至工作站进行多平面重建(MPR)、最大信号投影(MIP)及曲面重建等后处理(图 3-5-2)。

## (二)“黑血技术”(冠状动脉管壁成像)

动脉粥样硬化斑块成像是建立在心脏黑血技术基础上的,主要采用双反转回波(double-IR)序列来抑制血流信号提供管腔和管壁的对比,即非选择性 180° 反转恢复脉冲和随后的层面选择性 180° 反转恢复脉冲。第一个 IR 脉冲使得整个身体的磁化逆转,包括所有的血液,接着第二个 IR 脉冲对成像层面进行再逆转,但是在层面以外的血液例外。于是冠状动脉管腔内的血液被抑制呈低信号,避免了血液流动伪影,并与冠状动脉管壁的高信号之间形成了良好的对比。

冠状动脉管壁成像要解决的另一个难题是克服呼吸运动及心脏跳动形成的伪影。克服呼吸伪影一般采用两种方法:一种是屏气法,这种方法受患者屏气配合的制约,有时需要牺牲相位编码方向上的空间分辨率以缩短扫描时间;另一种方法是采用呼吸导航门控技术,主要应用于三维成像序列中,但是由于成像时间比较长,容易受不规律呼吸的影响,在临床上并没有得到广泛的应用。心跳运动伪影的消除主要是采用心电门控延迟触发技术。

提高图像空间分辨率和信噪比的常用方法是缩小 FOV,同时增加矩阵和激励次数,缩小 FOV 会导致成像时间延长和图像卷褶伪影的出现。克服延长成像时间的主要措施为选择优化的 FSE 序列,包括短的射频脉冲、长回波链和螺旋 K 空间填充方式,同时减小相位方向 FOV 也可缩短扫描时间。克服图像卷褶伪影的主要方法为关闭线圈后组单元,仅使用前组单元。



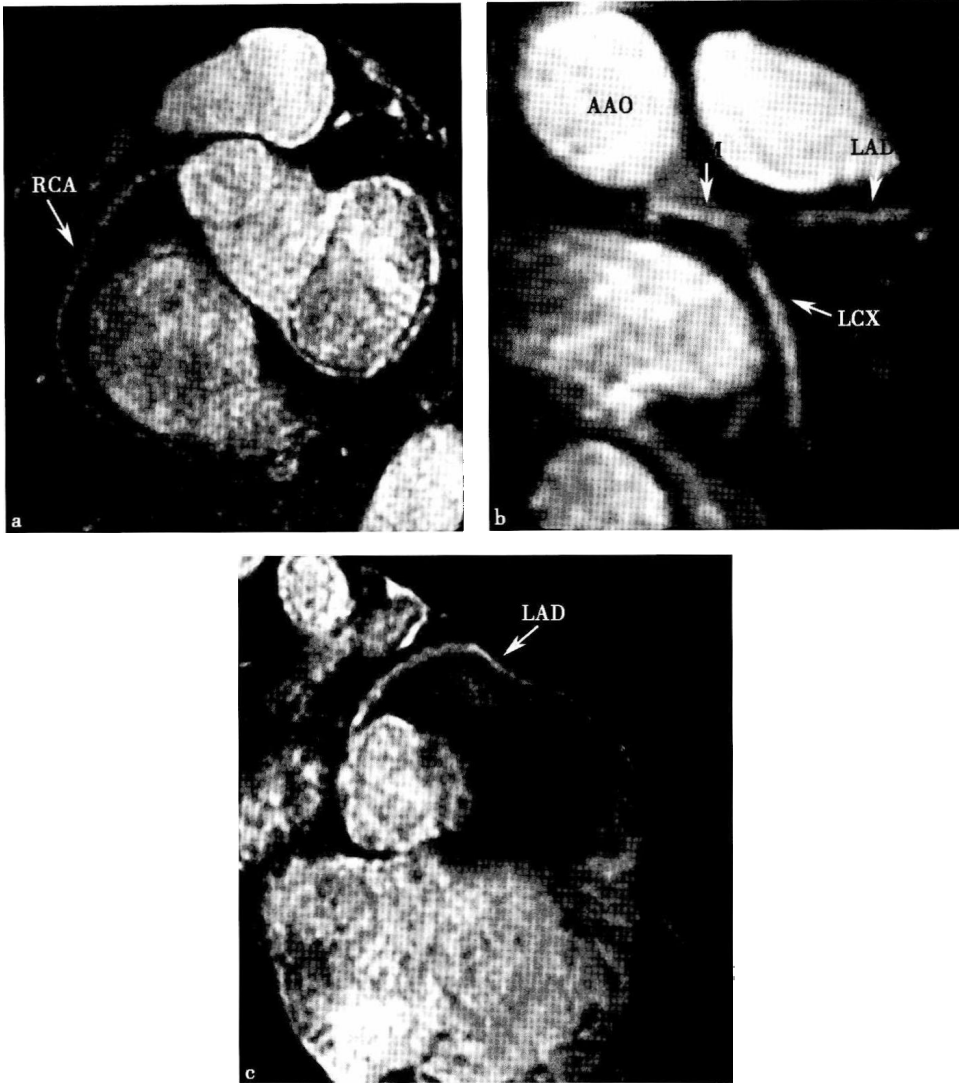


图 3-5-1 CMRA 屏气分段采集 MIP 重建  
a. RCA; b. LAD 及 LCX; c. LAD

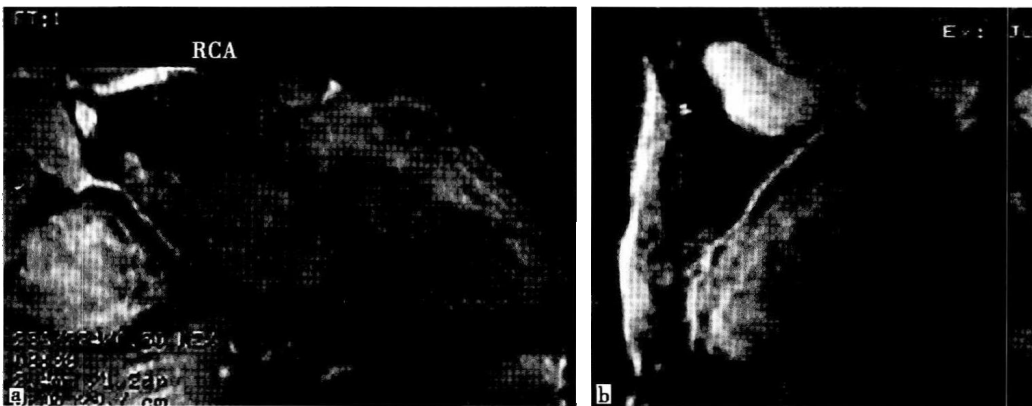


图 3-5-2 实时呼吸导航全心采集曲面重建显示 RCA(a)及 LAD(b)

心包脂肪信号的抑制采用优化的脂肪饱和预脉冲,即在双反转恢复脉冲后施加的化学位移选择性脉冲(CHESS)。

目前国外报道在体冠状动脉管壁成像最大空间分辨率为 0.46mm,离体冠状动脉管壁成像研究最大空间分辨率为 0.1mm(图 3-5-3)。

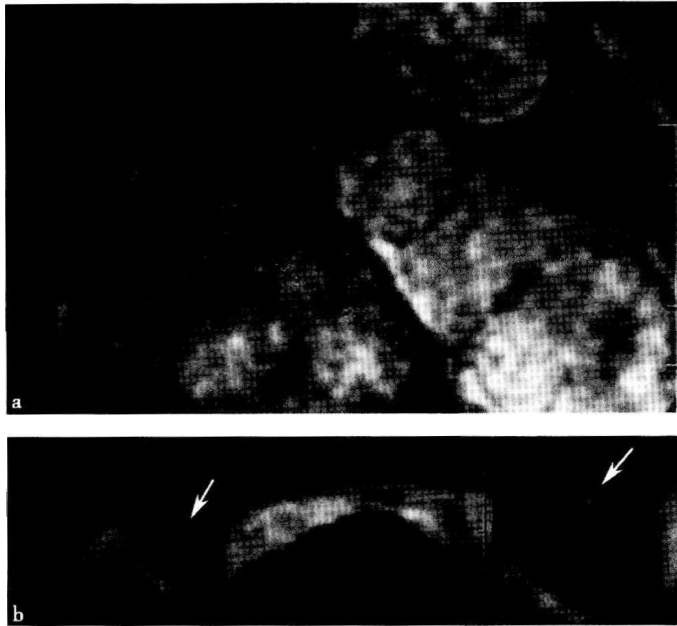


图 3-5-3 正常右冠主干管壁黑血成像  
a. CMRA 定位像; b. 横断面管壁成像, 右侧为其放大像

## 二、临床应用

发生于冠状动脉的最常见疾病是动脉粥样硬化。因此,MR 冠状动脉血管成像主要用于冠心病的诊断。冠状动脉由于其特殊的位置及功能,成像难度较大,因此需要患者积极配合,同时心率控制在 70 次/分以下为宜。心率大于 70 次/分时,由于 R-R 间期缩短,舒张中期的“停滞”时间也相对较短,采集到的图像容易产生运动伪影。由于冠状动脉磁共振成像对患者的心率及呼吸要求较高,检查时间较长,心功能较差的患者不太适合这项检查,应慎重考虑。

“白血技术”主要用于观察冠状动脉主干及主要分支的管腔有无狭窄及其狭窄程度,在实际扫描过程中可作为下一步冠状动脉管壁斑块成像的定位像。轻度狭窄时可见冠状动脉分支局部管腔变窄,范围较大时则呈节段性狭窄,严重狭窄时冠状动脉管腔可呈“线样”高信号,甚至完全不显示(图 3-5-4)。相对于 CTA,CMRA 对斑块的钙化不敏感,在 CMRA 上呈低信号。因此对于较长节段严重钙化的冠状动脉,CMRA 对其管腔狭窄的评估可能比 CTA 更准确。另外,对于川崎病的患者,CMRA 可以显示冠状动脉瘤的位置及大小范围。

“黑血技术”主要用于观察冠状动脉管壁斑块的形态及成分。当冠状动脉 MRA 发现某支血管狭窄时,可在狭窄处沿血管断面作定位线进行黑血技术扫描,可显示局部管壁增厚,向外突出,管腔变窄,严重者可仅观察到增厚的管壁,管腔完全闭塞。增厚的管壁因斑块性质不同可呈高信号、等信号、低信号或混杂信号(见图 3-5-4,图 3-5-5)。

理论上,由于 MR 拥有较高的软组织分辨能力,对于冠状动脉斑块性质及成分的判断

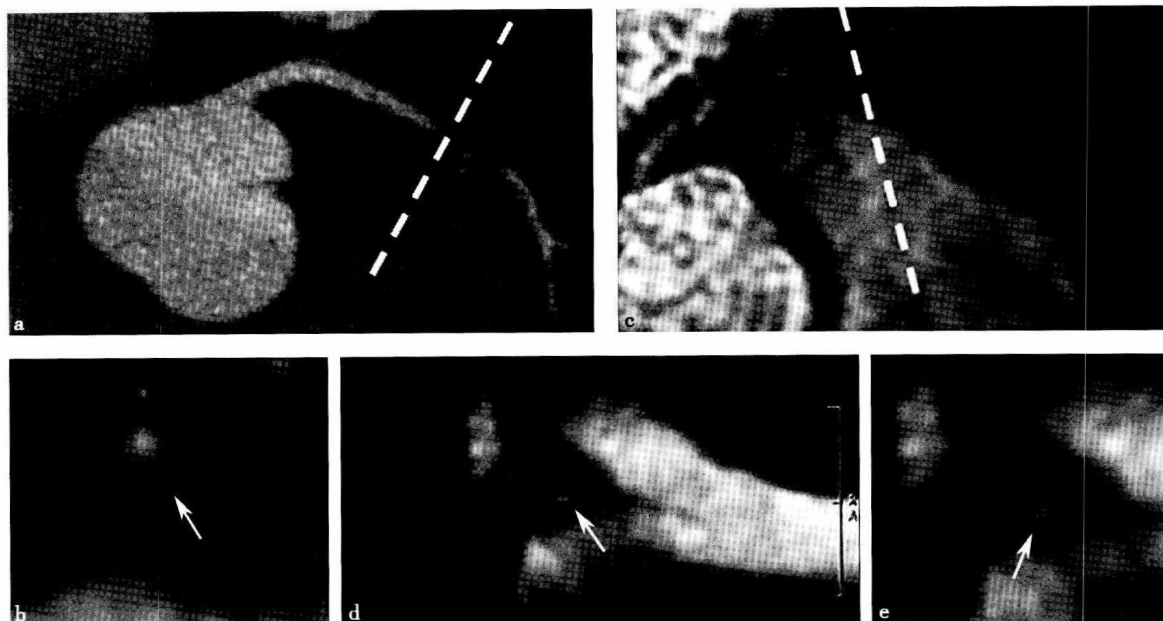


图 3-5-4 LAD 中段狭窄的高分辨率 MR 管壁图像

52 岁, 男性, 活动后胸痛、胸闷两年余, ECG 示 ST 段异常。CTA 显示前降支中段 90% 狭窄, 管壁软斑块形成 (a、b); MRA 显示 LAD 中段管腔明显狭窄 (c); 黑血图像上血管断面呈椭圆形, 局部管壁增厚呈等信号, 管腔明显狭窄 (d、e)

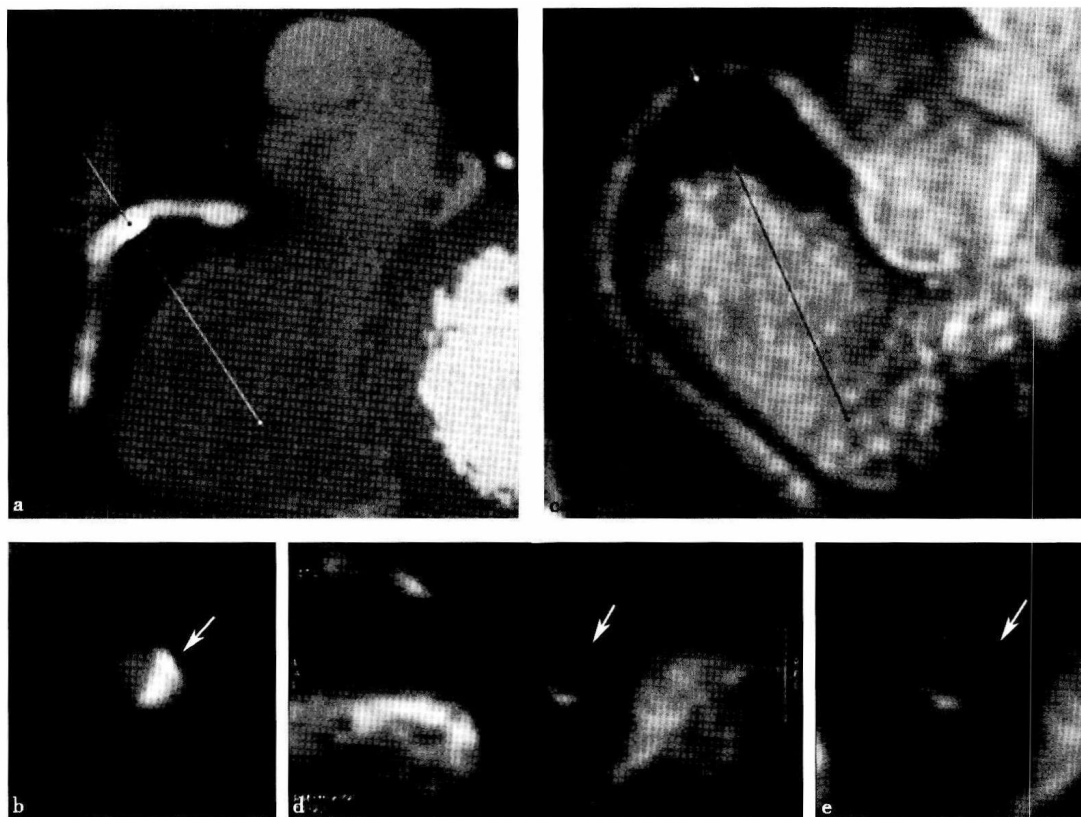


图 3-5-5 RCA 近段狭窄的高分辨率 MR 管壁图像

74 岁, 男性, 胸痛、胸闷、心慌、气短十余年。CTA 显示 RCA 近段管壁钙化斑块, 管腔狭窄约 70% (a、b); CMRA 显示 RCA 近段局限性管腔狭窄 (c); 高分辨率 MR 图像示 RCA 管壁呈弥漫性增厚, 同时伴局部明显增厚, 呈稍低信号 (d、e)

具有先天的优势,在对颈动脉等大血管的斑块研究中已经得到证实,国内外相关的报道较多。但是,目前由于MR设备硬件及软件的限制,仅能显示冠状动脉斑块的高信号及局部管壁的增厚。对于斑块性质及成分的分析,由于受空间分辨率的限制还无法满足临床工作的需要。相信随着MR设备及技术的不断发展,MR冠状动脉斑块成像将会得到进一步的发展和临床应用。

(李治群 夏黎明)

## 参 考 文 献

1. Hoffman MB, Wickline SA, Lorenz CH. Qualification of in plane motion of the coronary arteries during the cardiac cycle: implications for acquisition window duration for MR flow qualification. *J Magn Reson imaging*, 1998, 8(3): 568-576.
2. Scheffler K, Lehnhardt S. Principles and applications of balanced SSFP techniques. *Eur Radiol*, 2003, 13: 2409-2418.
3. Fayad ZA, Fuster V, Fallon JT, et al. Noninvasive in vivo human coronary artery lumen and wall imaging using black2blood magnetic resonance imaging. *Circulation*, 2000, 102(5): 506-510.
4. Botnar RM, Kim WY, BÉrnert P, et al. 3D coronary vessel wall imaging utilizing a local inversion technique with spiral image acquisition. *Magn Reson Med*, 2001, 46(5): 848-854.
5. Desai MY, Lai SG, Barmet C, et al. Reproducibility of 3D free-breathing magnetic resonance coronary vessel wall imaging. *Eur Heart J*, 2005, 26(21): 2320-2324.
6. Koktzoglou I, Simonetti O, Li D. Coronary artery wall imaging: initial experience at 3 Tesla. *J Magn Reson Imaging*, 2005, 21(2): 128-132.

## 第六节 时间分辨对比剂动态显像技术的临床应用

MR血管成像(MRA)早期多采用二维(2D)或三维(3D)时间飞跃法(TOF),结果发现2D TOF虽然对慢血流效果较好,但是由于层面内饱和及自旋失相位所致的信号丢失致狭窄及狭窄远端显示欠佳,3D TOF采用薄层、小体素、短TE以及高分辨率扫描使自旋失相位所致的信号丢失减少,但狭窄段及慢血流部位所致的信号丢失依然存在,即使采用多个薄层块重叠扫描亦不能完全解决问题,这均导致狭窄部位测量的准确性受到限制。为克服这些限制等,Prince等推荐使用对比剂缩短血液T1值以达到尽可能地缩小饱和效应的影响。对比增强磁共振血管成像(contrast-enhanced magnetic resonance angiography, CE MRA)作为无创性检查,无电离辐射和碘过敏之虑,所用对比剂无肾毒性,图像直观且简便易行,已经广泛应用于全身各部位血管病变的诊断,克服了常规MRA中由于血管扭曲、涡流和慢血流等因素所导致的血管显示困难,能更真实地反映不同的血管性疾病。3D CE-MRA成像是利用顺磁性对比剂的短T1作用,获得理想的血流与周围组织的对比,在准确测定血液循环时间的基础上,用超快速三维容积采集技术,获得对比剂首次通过靶动脉的高分辨率图像。高质量的3D原始资料允许进行各种复杂的后处理,得到清晰的3D血管图像,通过适当旋转,可以选择最佳角度显示血管和病变,但3D CE MRA成像时间一般是每帧20秒左右,提供的是血管静态图像,缺乏显示血管的实时动态信息,同时对技术员的技术要求较高,技术员需要确定最佳的延时扫描时间,掌握好合理的造影剂流速和总量以及正确的扫

描参数和序列。而且现有的技术均采用内插重组及并行采集获得高的扫描速度,这均以牺牲信噪比(SNR)及小血管的细节为代价。

### 一、TRICKS 的基本原理

为了克服常规 CE-MRA 时间分辨力低的缺陷,1996 年由 Korosec 等首先提出一种超快速多时相 MRA 新技术,称为时间分辨对比剂动态显像技术(time-resolved imaging of contrast kinetics, TRICKS),由于具有很高的时间分辨力,所以它能捕捉到团注对比剂后血流动态变化的信息,显示效果类似于 DSA,又被称作 MR-DSA 或四维 CE-MRA。

TRICKS 的原理是根据 K 空间中心决定图像对比, K 空间外围决定图像分辨率,其采用椭圆中心 K 空间(图 3-6-1)采集 4 倍于外围 K 空间的方法成倍提高 CE-MRA 的时间分辨率(2~6 秒),由于 3 维 K 空间在层面方向和层面内的相位编码方向均采用相位编码,因此把层面方向  $K_z$  和层面内的相位编码方向  $K_y$  分为面积相等(也可不相等)的 A、B、C、D 区域(图 3-6-2),A 区位于 K 空间中心区域,为决定图像对比的重要区域;D 区为空间周边区域,决定图像空间分辨率;B 区紧邻 A 区,而 C 区紧邻 D 区,扫描时当对比剂还未进入目标血管时先采集 A、B、C、D 全部区域,重建出的图像作为减影的蒙片。以后对决定对比度的 A 区采用更高的采集频率,而 B、C、D 采用相对低的采样频率,一般采集模式为 A、B、A、C、A、D、A、B、A、C……图像重建时以采集 K 空间的某一区域的时刻为一时相,该时相的此区域仅以本次采集到的信息填充,而其他区域则由最靠近该时相的两次信息填充(图 3-6-3)。

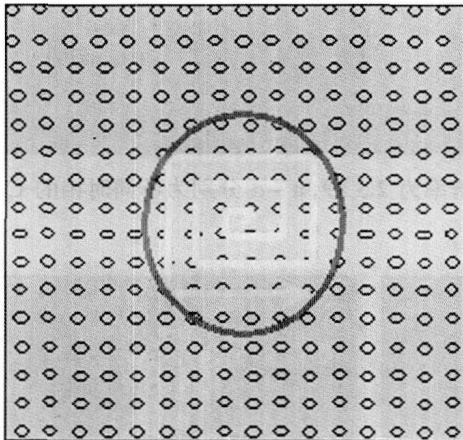


图 3-6-1 椭圆形 k 空间采集模式

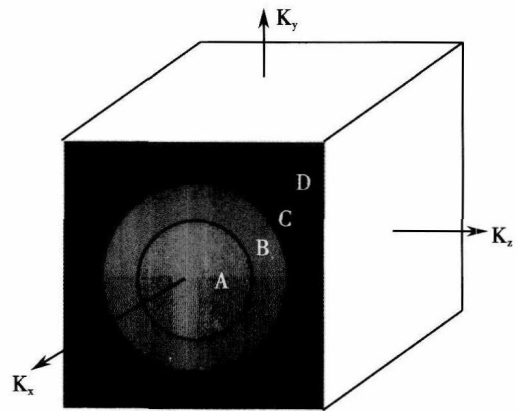


图 3-6-2 三维 k 空间的层面方向( $K_z$ )和层面内的相位编码方向( $K_y$ )组成的平面分为 A、B、C、D 四个面积相等的区域

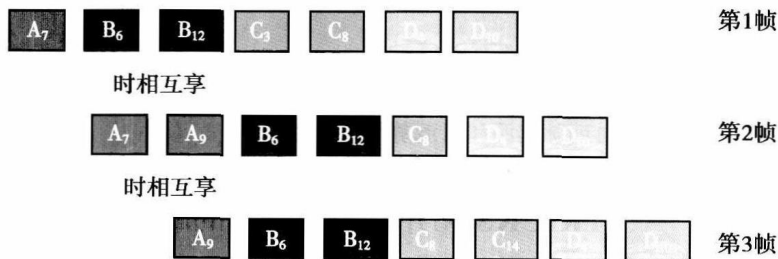


图 3-6-3 TRICKS 技术的采集模式及不同信号的组合模式,把不同的信号组合起来可填充 K 空间的不同区域,可以得到不同时相的 MRA 图像

## 二、TRICKS 的优点和用途

TRICKS 的优点和用途有以下几个方面：①操作简单方便，无需依靠经验或用少量对比剂做预试验或用特殊软件测定对比剂到达靶血管的高峰时间，有效避免了由于操作失误或患者血流动力学异常而造成的扫描失败，大大提高了扫描成功率。②由于每回合扫描时间极短，所以受呼吸、心率和肠蠕动的的影响很小。③采用最短 TR、最短 TE 及部分回波采集技术等，在显示动脉时克服或明显减轻静脉重叠和污染，尤其是静脉回流快的区域如颈动脉、肾动脉、肺动脉、下肢动脉和手足动脉等(图 3-6-4)；从而对动脉的走行及病变细节的观察更为准确。④能动态显示动静脉畸形的供血动脉、瘤巢和引流静脉(图 3-6-5、图 3-6-6)。⑤可清楚显示主动脉夹层的破口位置和心内外分流道。⑥各期时相图像尚可单独行 3D 最大密度投影(MIP)重组，进行 360° 观察，对观察细节大有裨益。

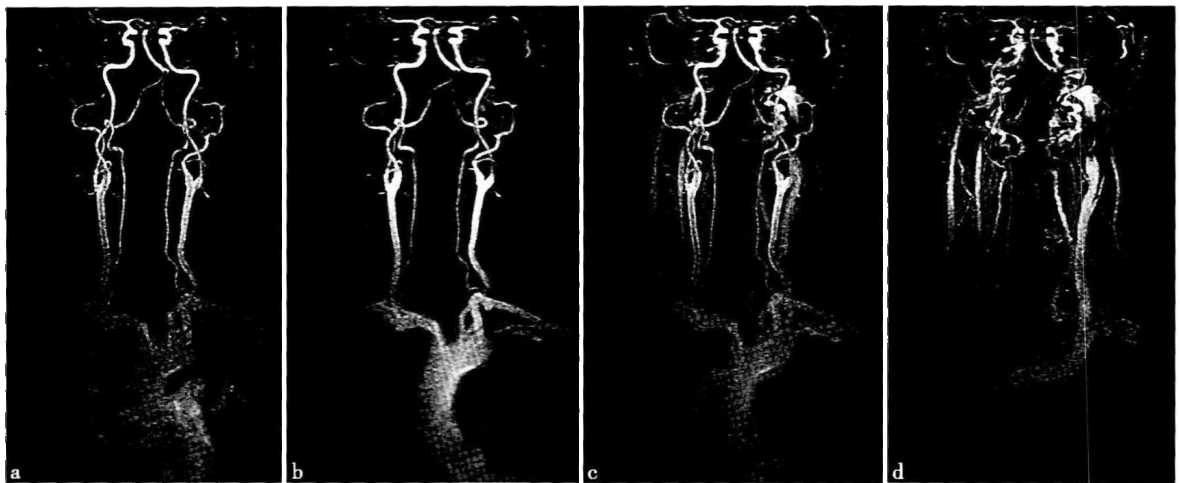


图 3-6-4 正常颈部血管 TRICKS 技术行 CE-MRA，时间分辨率为 2.3 秒，a~d 分别为不同时相的 CE-MRA 图像



图 3-6-5 脊髓血管畸形 TRICKS 技术行 CE-MRA，时间分辨率为 2.5 秒，a~c 分别为不同时相的 CE-MRA 图像，显示动静脉畸形的供血动脉起源和引流静脉

## 三、TRICKS 和并行采集技术的缺陷

TRICKS 和并行采集技术的缺陷有：①由于特殊的 K 空间填充方式，时间分辨 MRA 的图像重建时间较长。②由于相邻回合扫描时采用的回波分享过程中对比剂浓度可变化，因

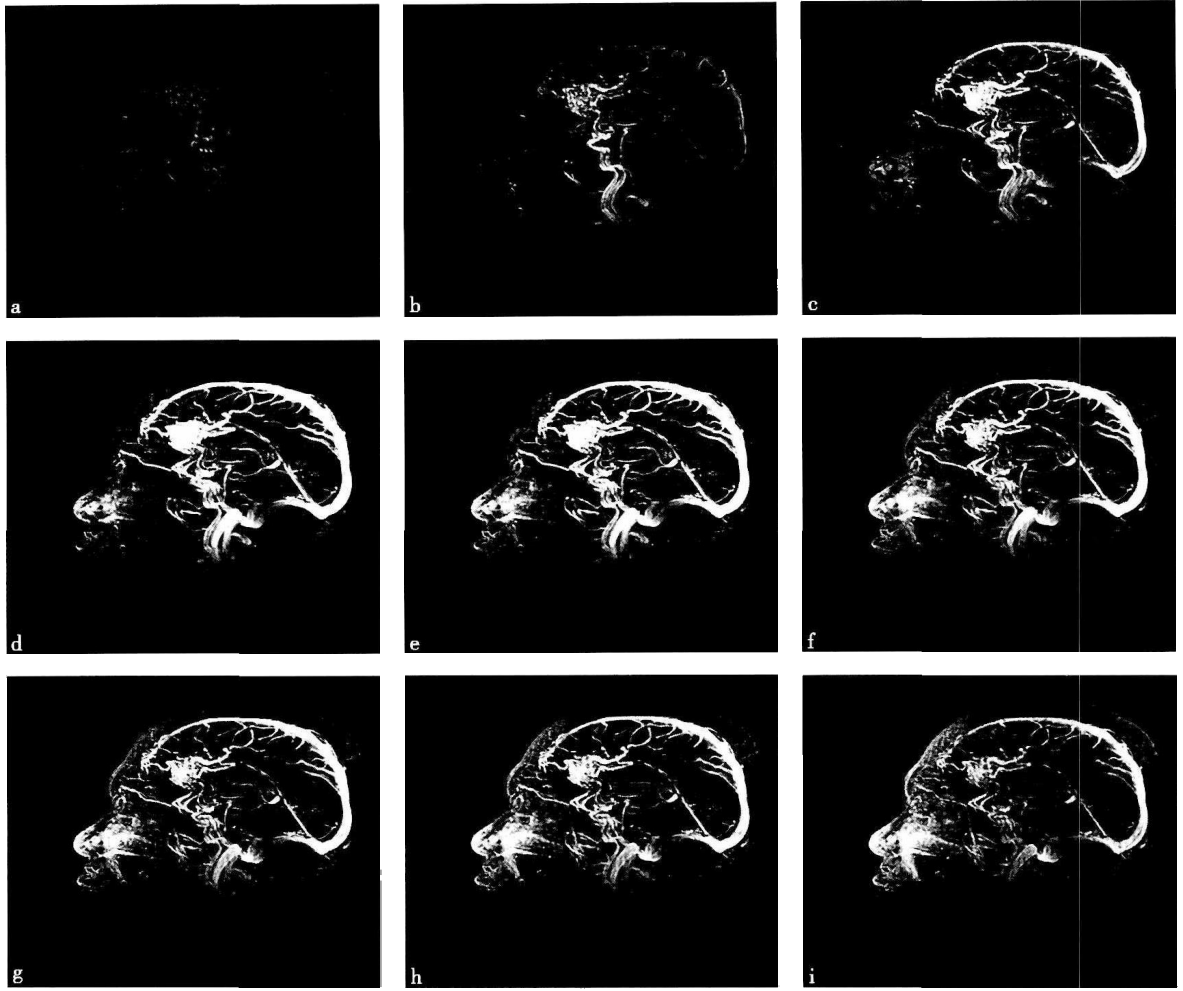


图 3-6-6 颅内动静脉畸形 TRICKS 技术行 CE-MRA, 时间分辨率为 2.5 秒, a~i 分别为不同时相的 CE-MRA 图像, 显示动静脉畸形的供血动脉起源、引流静脉

此血管边缘可出现环状伪影(ghost)。③空间分辨力仍不及常规静态的高分辨力 CE-MRA 高, 尤其是将 3D 原始图像做多方位重组时图像质量有所下降。④并行采集可使血管的信噪比下降, 与体线圈相比, 表面线圈能明显提高血管的信噪比。

TRICKS 分 2D 和 3D 成像两种, 与 2D 法相比, 3D 法的信噪比高, 伪影少, 层面薄, 而且图像可做三维重建, 因此应用更为广泛。在增强扫描前首先扫描 3D 蒙片, 团注对比剂后同时启动 15~25 个期相 3D 图像的采集, 造影后的图像减去蒙片重组得到类似于 DSA 的图像, 这种连续多期相动静脉期的可进行电影回放, 精彩展现血流自动脉期至静脉各期 MRA 数字减影造影图像。头颈部血管成像对比剂的注射量以 25ml, 注射流率 2ml/s 为佳, 胸腹部扫描注射对比剂量为 30ml, 注射流率 2~3ml/s 为佳, 注射完对比剂后均以相同流率注射 20ml 生理盐水。

#### 四、TRICKS 的临床应用

##### (一) 对血管畸形的诊断价值

在头颅和脊髓常规 MRI 和 MRA 的检查中, 可以发现各种血管畸形病变: 海绵状血管

瘤、动静脉畸形(AVM)和动静脉瘘(AVF)等,常常可以做出正确诊断。但是这种患者往往需要进一步的 DSA 检查,以便明确畸形血管的供血来源和流出途径。动态三维多时相血管成像 TRICKS 在造影剂到达感兴趣区时进行多时相动态扫描,观察造影剂通过病变血管的全过程,可以为临床提供更多的细节。

## (二) 对双下肢血管疾病的诊断价值

随着生活方式的改变,糖尿病动脉硬化的发病率逐渐上升,由此引起的下肢血管性疾病也越来越多,以往评价下肢血管病变都是采用有创的动脉内插管造影或 DSA 检查,MRA 的出现成为一种评价血管性疾病的无创检查方法。

由于静脉注射造影剂到达下肢血管的时间有很大差别,特别是在血管栓塞性疾病的患者,操作者不易于掌握注药-扫描时间。TRICKS 血管成像采用多时相扫描,可以显示一个稳定的纯动脉时相图,不必担心动脉显影问题,对诊断动脉血管闭塞、狭窄的范围及程度有意义。在对称的双下肢血管成像中,由于两侧血管受损程度不同,多时相的血管图还可以比较显示血流的快慢。

下肢外伤性和非外伤性动静脉瘘(图 3-6-7)、假性动脉瘤和真性动脉瘤等比较常见,TRICKS 可以清晰多平面显示上述病变。

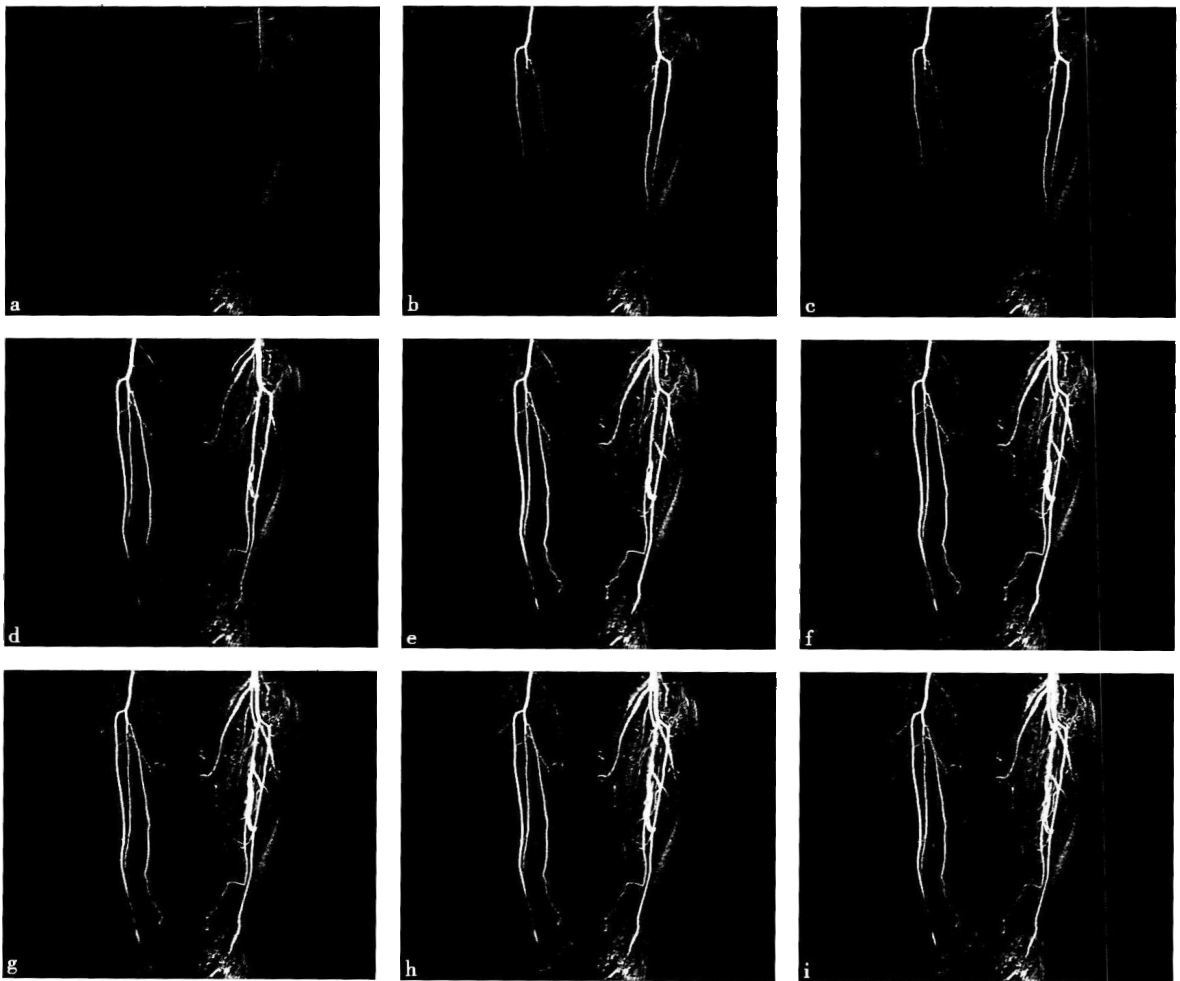


图 3-6-7 下肢动静脉瘘 TRICKS 技术行 CE-MRA, 时间分辨率为 3.2 秒, a~i 分别为不同时相的 CE-MRA 图像, 显示左侧胫动脉动静脉瘘



### (三) 对肿瘤性疾病诊断的价值

对肿瘤患者常规增强扫描前,用对病变区行 TRICKS 扫描,发现 TRICKS 成像方法可以显示肿瘤的供血信息。无需增加患者的经济负担,无介入的创伤性(图 3-6-8)。

TRICKS 方法血管成像可以单独使用,也可以作为其他影像的补充,为临床诊断和治疗提供更多的影像学信息。

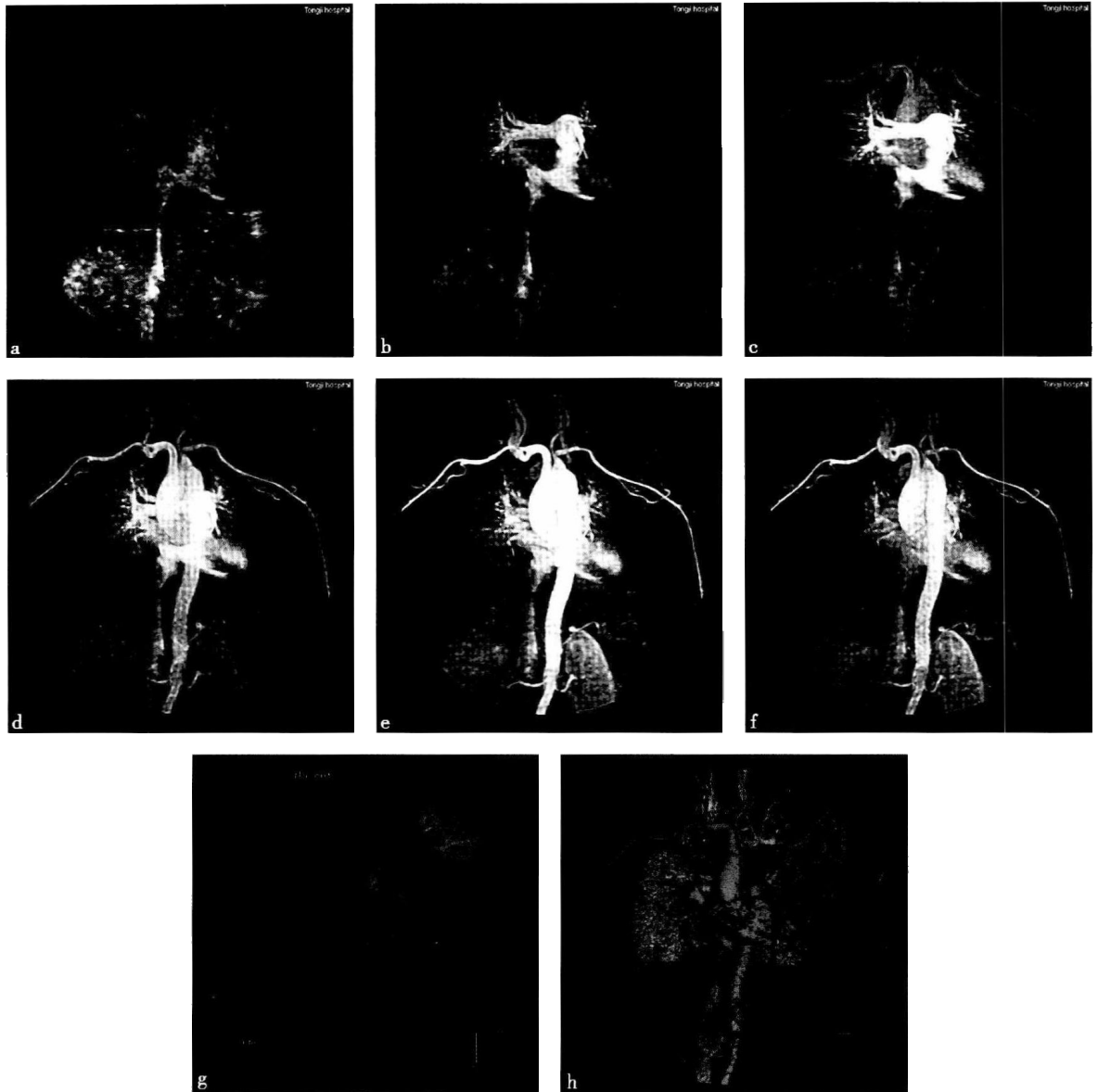


图 3-6-8 左锁骨上神经纤维瘤

a~f. TRICKS 不同时相显示肿瘤血供丰富,有动脉分支起源于左侧锁骨下动脉,左侧锁骨下动脉被推移。  
g、h. 三维重组显示肿瘤与血管的关系

(孙子燕 夏黎明)

## 参 考 文 献

1. Prince MR. Gadolinium-Enhanced MR Aortography. *Radiology*, 1994, 191 (1): 155-164.
2. Vogt FM, Goyen M, Debatin JF. MR Angiography of the Chest. *Radiol Clin N Am*, 2003, 41 (1): 29-41.
3. Lin J, Zhou KR, Chen ZW, et al. 3D Contrast-enhanced MRP or TOgraphy and Direct X-ray Portography: a Correlation Study. *Eur Radiol*, 2003, 13 (5): 1277-1285.
4. Fink C, Ley S, Kroeker R, et al. Time-resolved Contrast-enhanced Three-dimensional Magnetic Resonance Angiography of the Chest. Combination of Parallel Imaging with ViewSharing. *Invest Radiol*, 2005, 40 (1): 40-48.
5. Korosec FR, Frayne R, Grist TM, et al. Time-resolved Contrast-Enhanced 3D MR Angiography. *Magn Reson Med*, 1996, 36 (3): 345-351.
6. Zhang HL, Khilnani NM, Prince MR, et al. Diagnostic Accuracy of Time-resolved 2D Projection MR Angiography for Symptomatic Infrapopliteal Arterial Occlusive Disease. *AJR*, 2005, 184 (3): 938-947.

## 第四章

# 功能性磁共振在乳腺中的临床应用

乳腺疾病是女性的常见病、多发病,对女性健康及美丽造成了极大的危害。乳腺疾病在组织学上分为良性、恶性、交界性及原位癌四类,其中尤以恶性病变对女性危害最大,恶性病变以乳癌最为常见,据世界卫生组织国际癌症研究中心(IARC)最近的估计(GLOBOCAN 2002),每年全球新发女性乳腺癌病例达 115 万,占全部女性恶性肿瘤发病的 23%;死亡 41 万,占有女性恶性肿瘤死亡的 14%。

乳腺疾病发病率高,危害较大,特别是恶性病变,因而需早期准确地对乳腺病变做出诊断。对乳腺疾病的临床诊断除了依靠临床医师对患者进行体格检查外,最主要的辅助检查方法就是影像学诊断。乳腺 X 线摄影(mammography)、超声(sonography)及 MRI 是诊断早期乳癌的黄金组合。这些检查方法各有其优缺点,本书仅就乳腺 MRI 成像,特别是功能成像进行详细介绍。

## 第一节 磁共振动态增强在乳腺中的应用

### 一、动态增强的扫描方法及后处理

#### (一) 扫描方法

乳腺扫描多采用高场 MRI,由于乳腺易随月经周期变化而有所变化,因此乳腺疾病患者的进行 MRI 检查的最佳时间应在月经后 1~2 周左右。患者取俯卧位让乳房自然悬垂于专用的乳腺相控阵线圈上(图 4-1-1)。扫描可横轴面或矢状面,扫描范围包括全乳,必要时包括腋窝。

在所有平扫结束之后,建立静脉通道,对比剂采用 Gd-DTPA,用量为 0.2mmol/kg 于 10 秒内快速团注,继而快速推注 10ml 生理盐水。增强扫描时,注射对比剂前扫描一个时相,留做本底,后期减影可用。注药同时启动扫描,共扫描约 8 个时相,每个时相扫描时间大约 1 分钟,扫描时双侧乳房分别匀场,双侧同时连续采集。

#### (二) 图像后处理

动态增强序列,主要观察病变的形态、边界、信号强度、内部结构、强化程度、强化后病灶形态变化、时间 - 信号强度曲线及早期强化率等参数的特征。现使用工作站的后处理软件均可实现以上数据的测量。当应用后处理软件绘制时间信号 - 强度曲线时,感兴趣区为

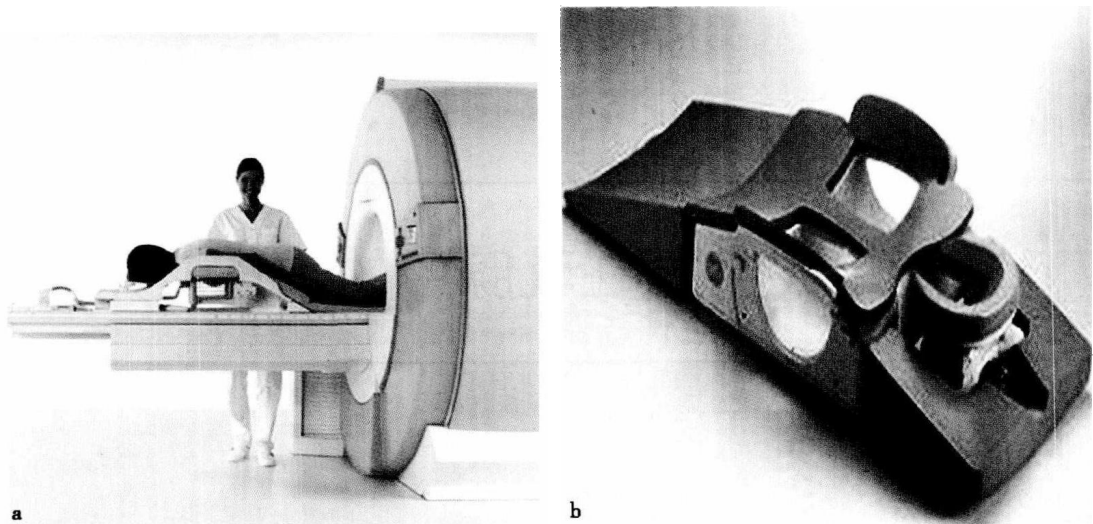


图 4-1-1 乳腺 MRI 检查的体位和线圈

a. 患者采用俯卧位脚先进的方式进行检查；b. 新型的乳腺相控阵线圈

圆形或类圆形稍小于病灶大小，多位于病灶中心，避开病灶坏死部位或内部分隔处即可生成时间 - 信号强度曲线。另外，于注药前应采集本底图像，后期可以使用工作站软件对所采集到的图像进行减影，更清晰地显示病灶的形态，并可采用软件进行容积重建，三维显示病变的位置，更好地为临床提供帮助。

动态增强后时间 - 信号强度曲线分型(图 4-1-2)：

I 型：流入型，病灶呈持续强化，2~7 分钟的信号强度的升高超过 10%。

II 型：平台型，病灶早期强化后，增强的中后期信号维持在一个平台水平，2~7 分钟的信号强度波动幅度 < 10%。

III 型：流出型，病灶早期强化后中后期信号强度降低，2~7 分钟的信号强度降低 > 10%。

IV 型：无明显强化的病灶或无法测量的病灶。

通常情况下，乳腺良性病变的强化方式表现为持续强化，病变晚期强化信号强度依旧处于上升阶段，多表现为 I 型曲线类型；而恶性病变信号强化方式多于增强早期达到高峰，且到达高峰后会迅速下降，呈快进快出模式，多表现为 III 型曲线类型。

## 二、乳腺动态增强的适应证与禁忌证

乳腺平扫 MRI 可以显示的乳腺病变形态、边界、信号强度以及内部结构的不同表现。但仅使用乳腺 MRI 平扫只能对囊性、实性的病变做出明确的诊断，对其他大多数良、恶性病变均难以定性，与传统影像学检查法相比并无明显优势。而动态增强序列则可帮助提高诊断的敏感性和特异性。因此，动态增强应作为常规扫描序列，怀疑有乳腺良、恶性病变的患者平扫结束后均建议行动态增强扫描。

体内有心脏起搏器、神经肌肉刺激器严禁行 MRI 检查。但凡体内有金属异物、弹片、金属假体、动脉瘤用银夹结扎术后均不宜行 MRI 扫描，相对禁忌证包括无法控制或不自主运动者、不合作患者、怀孕妇女、幽闭恐惧症者、高热或散热障碍者，则要求扫描者需签署知情同意书。

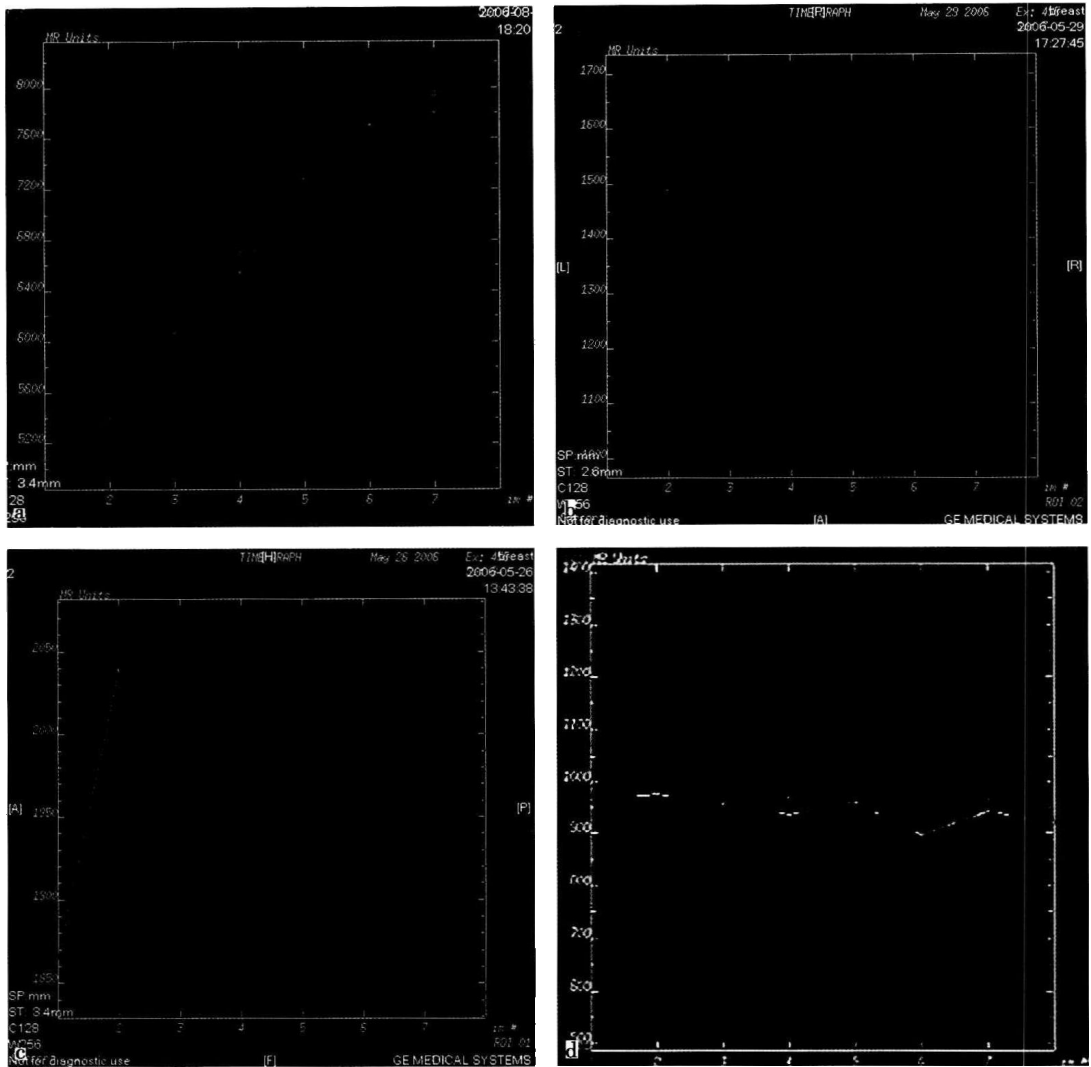


图 4-1-2 时间 - 信号强度曲线类型

a. I 型曲线，流入型，病灶呈持续强化；b. II 型曲线，平台型，病灶早期强化后，增强的中后期信号维持在一个平台水平；c. III 型曲线，流出型，病灶早期强化后中后期信号强度降低；d. 无明显强化的病灶或无法测量的病灶，信号变化不明显

### 三、乳腺动态增强的表现

#### (一) 正常乳腺 MRI 及动态增强表现

1. 正常乳腺在普通平扫的表现 乳腺常规扫描通常采用自旋回波 (spin echo, SE) 序列、化学移位 (chemical shift) 脂肪抑制序列和短时间反转恢复序列 (short time inversion recovery, STIR)。

自旋回波序列是乳腺 MR 成像中的基本方法，在 T1WI 上，脂肪信号强度高，腺体呈中等信号，故组织对比明显，可以较好地显示解剖结构，在 T2WI 上脂肪信号亦较高，腺体信号较 T1WI 高，故对比不明显。在 T1WI 序列中病灶与腺体组织的信号强度接近。而在 T2WI 序列中病灶与脂肪组织的信号强度接近，故上述序列仅适合显示解剖及脂肪瘤等病变。

化学位移脂肪抑制序列是利用生物组织中脂肪和水中氢质子共振频率的差异，将脂肪

和水彼此分开,选择性地形成脂肪和水信号图像。它是属于抑制了脂肪而突出水成分的化学位移成像序列,能增强乳腺病变的信号对比。化学位移成像与 SE 序列相结合,在 T1WI 序列中可以很好地鉴别出血、脂肪以及用于增强扫描的对比序列;在 T2WI 序列中能清晰地显示病灶与正常腺体的信号差异,且 T2WI 脂肪抑制为乳腺平扫的常规序列。但该法对乳腺良、恶性病变的鉴别能力有限,且磁场均匀性要求较高,故某些特殊情况下使用易抑制不均,产生伪影。

STIR 可以使脂肪信号抑制,病灶显示出相对高信号而凸现出来,反映病变更为敏感,易检出小病灶。STIR 抑制脂肪彻底,对磁场的均匀性要求不高,可在中、低场强 MR 机完成。缺点是扫描时间长,图像信噪比差,不仅抑制脂肪信号,而且抑制 T1 值与脂肪组织相等或近似的组织的信号。因此,仅在普通 T2WI 脂肪抑制序列抑制不均伪影较重时使用。

正常乳腺除乳头、皮肤外,主要由乳腺导管、腺体及间质(包括纤维组织、脂肪、血管及淋巴管等)三部分组成。三者组成的比例随着年龄、经产情况、乳房发育、营养状况、月经周期、妊娠、哺乳等多种因素的影响而有所不同分为脂肪型、致密型(图 4-1-3)、中间型(图 4-1-4)和导管型四型。在 MRI 上主要了解乳腺间质(主要是脂肪)及乳腺导管和腺体的信号特点。

脂肪组织在非抑脂的 T1WI 和 T2WI 序列上均呈高信号,在脂肪抑制序列上呈低信号。

正常乳头、腺体组织和乳腺导管在 T1WI 和 T2WI 序列上均呈等或稍高信号。致密型乳腺实质占大部分,周围可见脂肪环绕;脂肪型乳腺则大部分由脂肪组成,只残留一些索条状的“乳腺小梁”;中间型则介于脂肪型和致密型乳腺之间在高信号的脂肪组织间混杂斑片状的腺体;导管型则表现为高信号的脂肪组织背景中掺杂有多数的结节样的等信号灶。

乳腺导管最终汇集于乳头,因此在矢状面时显示最为清晰。

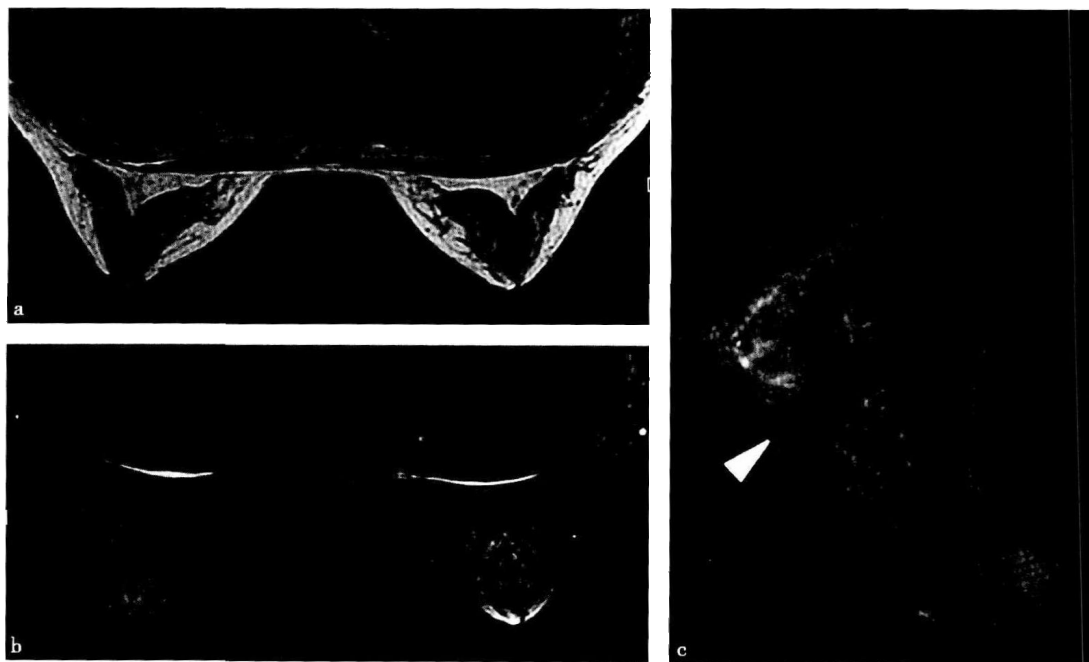


图 4-1-3 正常致密型乳腺的 MRI 平扫图像

a. 横轴面 T1WI 序列可见腺体呈致密的等信号,周围环绕高信号的脂肪;b. 横轴面 T2WI 脂肪抑制序列可见周围的脂肪被抑制,呈低信号,腺体呈等长或稍长 T2 信号;c. 矢状面 T2WI 脂肪抑制序列,皮下可见线样的血管影(箭头)

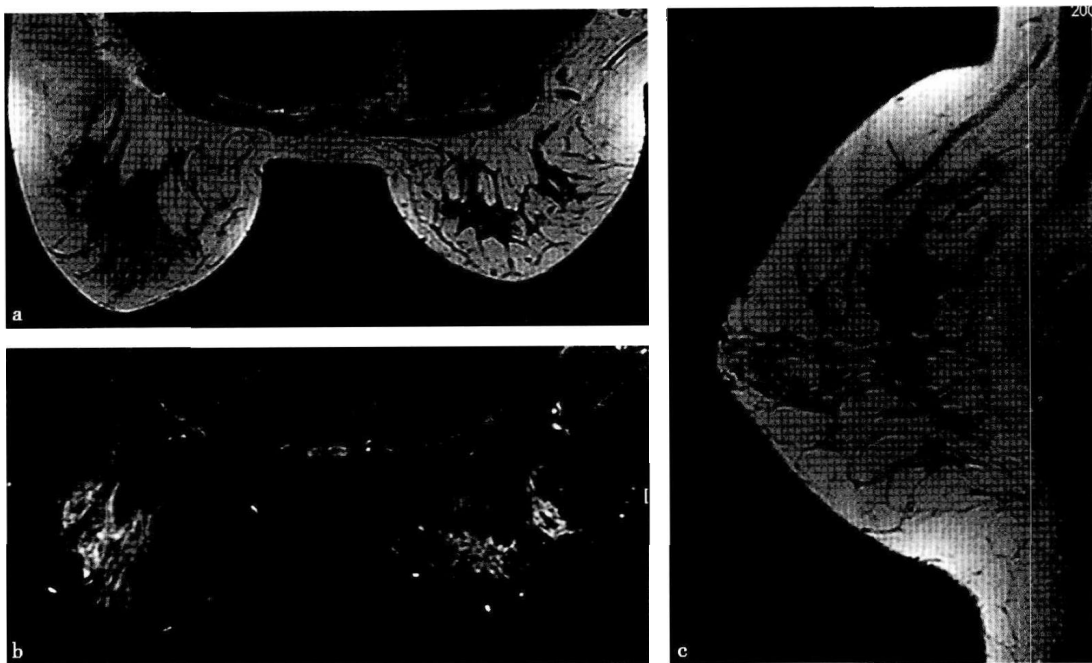


图 4-1-4 正常中间型乳腺的 MRI 图像

a. 横轴面 T1WI 图像, 可见在高信号的脂肪组织间混杂斑片状的腺体; b. 横轴面抑制 T2WI 图像; c. 矢状面 T1WI 图像, 可见皮下血管影(箭头)

部分较为粗大的血管可以在平扫上显示, 在 T1WI 上显示为线样低信号(见图 4-1-4c), T2WI 上显示为线样高信号(见图 4-1-3c)。

2. 正常乳腺在动态增强时的表现 快速梯度回波成像序列与顺磁性造影剂同时结合应用时, 使乳腺恶性病变与其他乳腺疾病的鉴别诊断有了一定程度的提高。VIBRANT (volume imaging for breast assessment) 是近两年新开发的乳腺专用容积成像技术, 一次注射双侧同时采集, 且运用并行采集技术优化了图像的时间及空间分辨率, 大大提高了图像的质量。VIBRANT 软件技术在矢状面上采用层面内插技术(ZIP2, ZIP4), 对双侧乳腺分别匀场, 多相位采集得到均匀的脂肪抑制图像, 在保证图像信噪比的条件下, 检查时间有了进一步的缩短; 矢状面成像, 对乳腺各个层次的结构显示得更清晰, 空间分辨率高; 横断面成像可双侧对比; 增强后的图像可以自动减影, 三维立体成像可以更清楚显示病灶, 弥补了传统动态增强检查的不足。所得图像清晰, 分辨率高, 仅部分乳房较大, 脂肪较多的乳房边缘脂肪抑制略欠均匀, 其余均抑制良好。

因使用该序列时自带脂肪抑制, 因此脂肪组织在该序列上显示为低信号, 于整个动态增强扫描过程中均不强化。

正常的腺体实质表现为信号强度轻度缓慢渐进地增加, 增强强度范围一般不超过增强前信号的 1/3, 且于检查结束时信号强度仍旧处于上升状态(图 4-1-5)。

## (二) 乳腺病变基本 MRI 及动态增强表现

通常对乳腺的分析包括形态学表现, 信号强度及内部结构; 动态增强序列则需要了解增强后病变的强化分布方式和血流动力学表现, 例如早期强化率、时间信号强度曲线类型等参数。

肿块: 乳腺平扫可见良性病变形状多规则, 呈圆形、卵圆形、分叶状等, 边界大多规则,

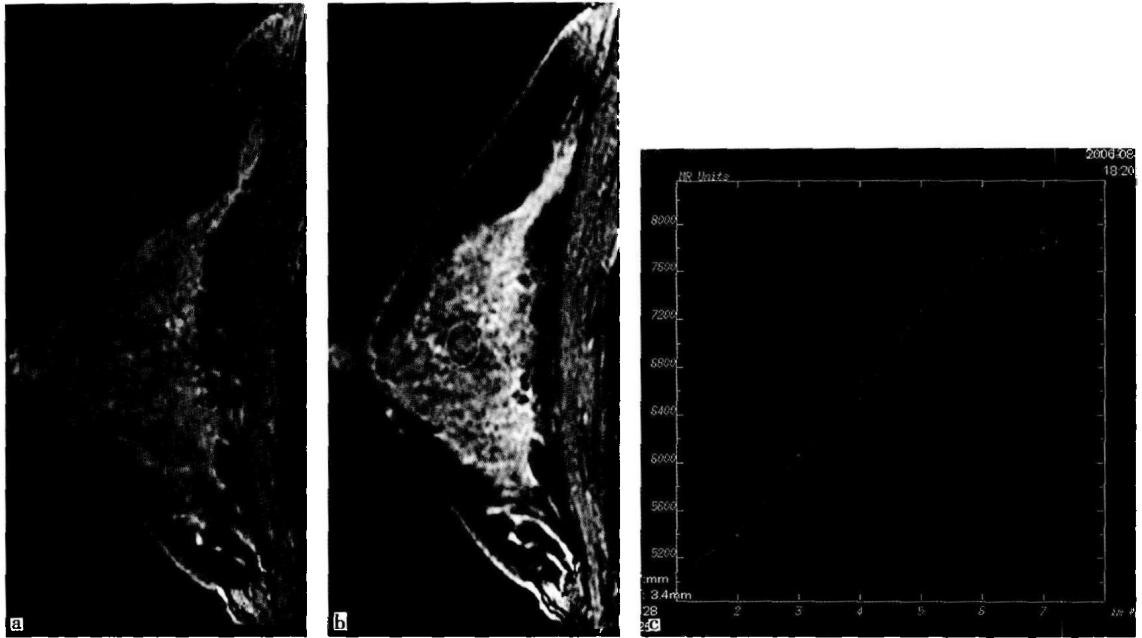


图 4-1-5 VIBRANT 序列正常乳腺图像

a. 正常乳腺增强前 VIBRANT 序列图像; b. 正常乳腺增强后 VIBRANT 序列图像, 可见腺体均匀强化; c. 腺体强化曲线

无毛刺呈长 T1 长 T2 信号; 恶性病变形状绝大部分不规则, 呈星芒状、蟹足样; 边缘多不光滑, 可有毛刺, 与周围组织分界不清; 肿瘤内部信号多混杂, 肿瘤周围组织可有轻微水肿, 也呈长 T1 长 T2 或稍长 T2 信号。而较为特殊的是导管原位癌可以表现为类似良性病变的形态学特征。因良、恶性病变在信号上没有很明显的差别, 因此较难鉴别。

动态增强序列, 除了囊性病变外, 大部分良、恶性病变均能发生强化。良性病灶(图 4-1-6)强化后的影像学表现多为边界光滑, 圆形、类圆形或分叶状病灶, 强化曲线多为 I 型和 IV 型

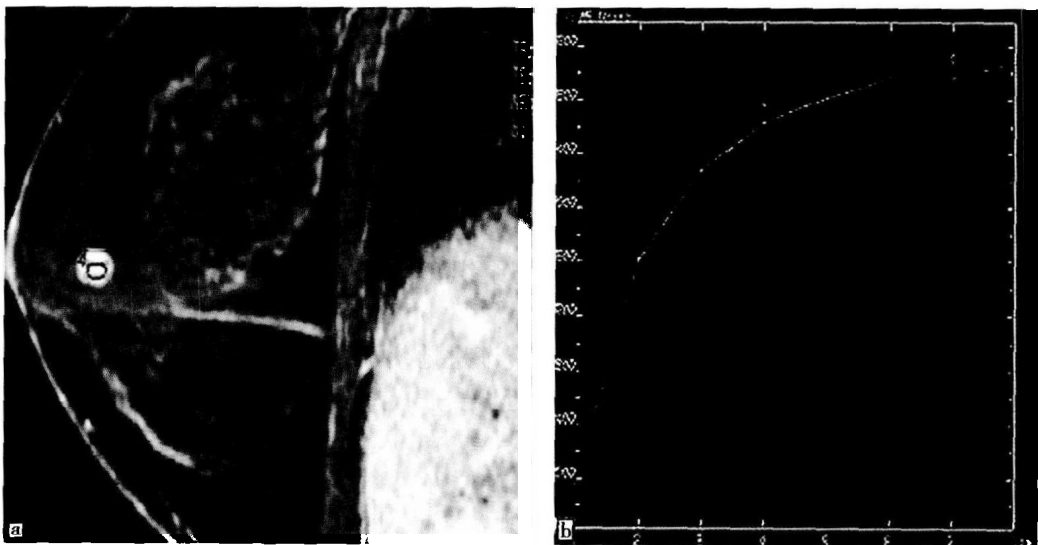


图 4-1-6 乳腺纤维瘤动态增强图像及曲线

a. 可见病灶边界光滑, 强化明显; b. 选取病灶做曲线, 呈 I 型曲线



曲线,部分可为Ⅱ型曲线,强化方式多呈离心性强化或不强化;恶性病灶边界多不光滑,形态不规则,可呈片状散在分布,局灶性病灶可见毛刺等征象,强化方式多呈向心性强化,曲线多为Ⅱ型和Ⅲ型曲线,且肿块周围供血和引流血管明显增粗、迂曲(图 4-1-7)。

钙化:良、恶性病变均可发生钙化,但 MRI 对钙化显示不佳,仅较为粗大的钙化灶在部分序列上显示为低信号。

淋巴结肿大:前哨淋巴结是指乳腺肿瘤细胞在淋巴转移过程中首先累及的淋巴结,乳腺癌淋巴结转移,特别是Ⅰ、Ⅱ期乳癌,一般首先累及前哨淋巴结。研究证明任何部位的乳腺癌均可能发生内乳淋巴结转移,但腋窝淋巴结无转移时,内乳淋巴结转移率不超过 10%,已有淋巴结转移者,内乳淋巴结转移率高达 20%~40%。MRI 对探测内乳淋巴结肿大与其他影像学方法相比有较大的优势。

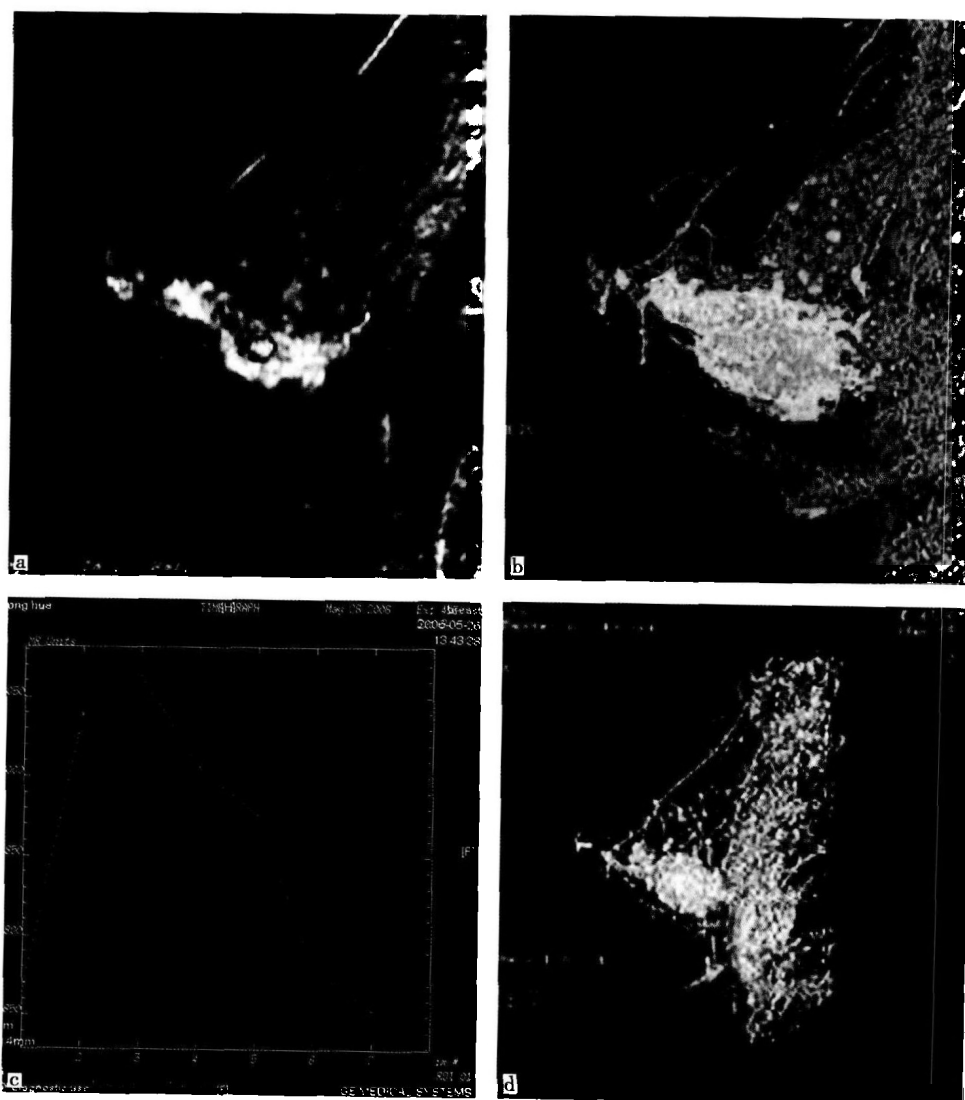


图 4-1-7 一例乳腺癌患者的动态增强图像

a. 为动态增强图像,可见乳房下象限病灶强化明显,病灶形态不规则,边缘模糊;b. 为 MIP 彩图并选取 ROI;c. 为时间信号强度曲线,为Ⅲ型曲线;d. 为该病灶 3D 重建

使用动态增强后可以绘制时间 - 信号强度曲线, 对于肿大淋巴结的性质判断与乳腺肿块类似, 对诊断帮助较大(图 4-1-8)。

另外, 还有一部分病变并没有表现出明显的肿块征象, 但在动态增强序列中可以强化明显, 该类病变可为良性或者恶性, 重叠性较高, 须予以重视。



图 4-1-8 一例乳腺癌患者动态增强后三位重建图  
可见肿块周围供血和引流血管明显增粗(细箭头), 另  
可见一肿大淋巴结影(粗箭头)

#### 四、乳腺动态增强的应用价值和局限

##### (一) 动态增强的应用价值

1. 乳腺病变的诊断 动态增强鉴别乳腺疾病的良、恶性主要是依靠强化病变的形态、边界、信号强度、内部结构、强化程度、强化后病灶形态变化以及时间 - 信号强度曲线的特征和周围血管的变化来作出判断。良性病变形状多规则, 呈圆形、卵圆形、分叶状等, 边界大多规则, 无毛刺; 恶性病变形态绝大部分不规则, 呈星芒状、蟹足样; 边缘多不光滑, 可有毛刺, 与周围组织分界不清; 肿瘤内部信号多混杂, 肿瘤周围组织可有轻微水肿。早期强化率, 时间 - 信号强度曲线是鉴别良、恶性肿瘤的较为特异性指标。早期强化率由公式求得, 以  $SI_{pre}$  及  $SI_{past}$  表示增强前及增强后病灶的信号强度, 可分别算出注药后 1 分钟或 2 分钟的早期强化。早期强化率 =  $100\% \times (SI_{past} - SI_{pre}) / SI_{pre}$ 。使用增强后 1 分钟或 1.5 分钟图像计算早期增强率, 提示  $<60\%$  为良性,  $\geq 60\%$  且  $<80\%$  性质待定,  $\geq 80\%$  为恶性。多数学者认为, 恶性肿瘤强化迅速, 在 2 分钟内即可 100% 强化, 其中峰值出现在注药后 60~90 秒内。时间信号强度曲线分为四型, 其中 II 型曲线良、恶性病变重叠情况较为严重, 因此, 仅凭单一的时间 - 信号强度曲线类型很难做出准确的诊断。参考 Fischer 评分法, 将圆形、类圆形、分叶状和边缘光滑定为 0 分, 不规则形、毛刺或边界模糊定为 1 分, 时间 - 信号强度曲线流入型曲线 (I 型) 和 (IV 型) 曲线为 0 分, 平台型曲线 (II 型) 为 1 分, 流出型曲线 (III 型) 为 2 分。形态 (0、1) + 动态 (0、1、2) 积 2 分诊断可疑恶性, 积 3 分诊断恶性。综合 MRI 扫描的形态、信号特点, 可以很好地鉴别乳腺良、恶性病变, 并可较明确地区分瘢痕组织与癌组织。该法

还可以对图像进行减影并三维重建,立体的显示病变位置,对于保乳手术的定位有较大的帮助(图 4-1-9)。另外使用计算机辅助诊断(computer assisted diagnosis, CAD)软件对图像进行分析,在一定程度上也可以提高诊断效能。

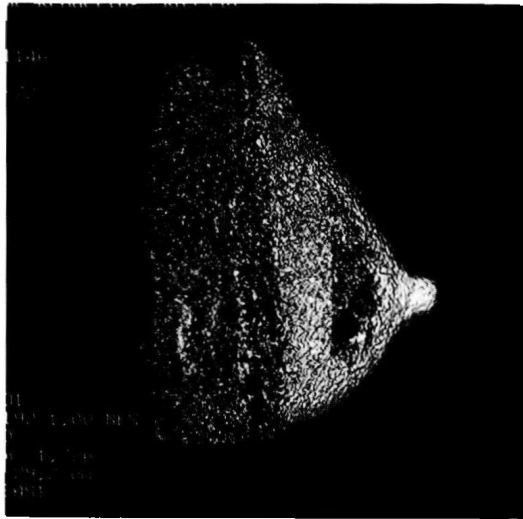


图 4-1-9 一例乳腺纤维腺瘤患者的三维重建图像,重建后可见肿瘤位于外下象限,呈红色

2. 隆乳术术后并发症检查 近年来行隆乳手术改变形体的女性日益增多,由于某些材料及技术原因术后并发症患者人数也渐增多,很多患者需要行手术将假体取出,术前需对假体形态进行定位,传统的钼靶及超声检查对探测该类病变效果欠佳。常规的 T1WI 和 T2WI 脂肪移植序列可清晰显示乳房全貌、假体形态及常见并发症;3D 水成像可以立体的显示假体的形态及乳腺的病变。因此,常规扫描加水成像序列已经可以解决大部分的临床问题。但据研究显示,隆乳术后乳腺疾病发病率较前增高,因此,当平扫发现异常时或当患者明确要进行手术治疗时,对患者进行动态增强扫描,对于这类乳腺疾病的诊断及治疗均有较大的价值(图 4-1-10)。

3. MRI 引导下的穿刺活检及导向治疗 术前对乳腺病变的良、恶性作出鉴定对于手术方式的选择有较大的帮助,部分乳腺病变可以在钼靶或者超声的引导下进行活检,但对于致密型的腺体及部分超声及钼靶阴性的病灶, MRI 引导下的定向穿刺活检技术(图 4-1-11)则对该类病变的诊断有着较好的优势。另外,也用于手术前小病灶的定位。从诊断的效果来看,不管是乳腺癌还是其他的乳房疾病如乳房错构瘤、乳房叶状肿瘤等,均有良好的效果。有资料证明:不能被常规的乳房摄片和超声检查的肿瘤,在 MR 定位的引导下进行细针针吸检查,诊断的敏感性较高。MR 平扫对病变探测的敏感度较低,因此需要使用动态增强技术,增强后病变显示清晰,对提高穿刺活检成功率有较大的帮助。

在某些情况下,不需要对肿瘤进行切除做病理学检查,可以采取损伤程度最小的方法来破坏肿瘤,而不一定非要切除它。就此而言, MRI 引导的激光凝固疗法有可能取代肿瘤切除术。国外有研究报道用超声引导的激光凝固疗法治疗乳癌,手术切除标本显示治疗有效:此种治疗要求破坏肿瘤组织而正常组织损伤最小,但超声检查常常不能正确估计组织受损的范围,且部分病灶在超声上显示欠佳。使用动态增强技术,增强后病变显示清晰,能

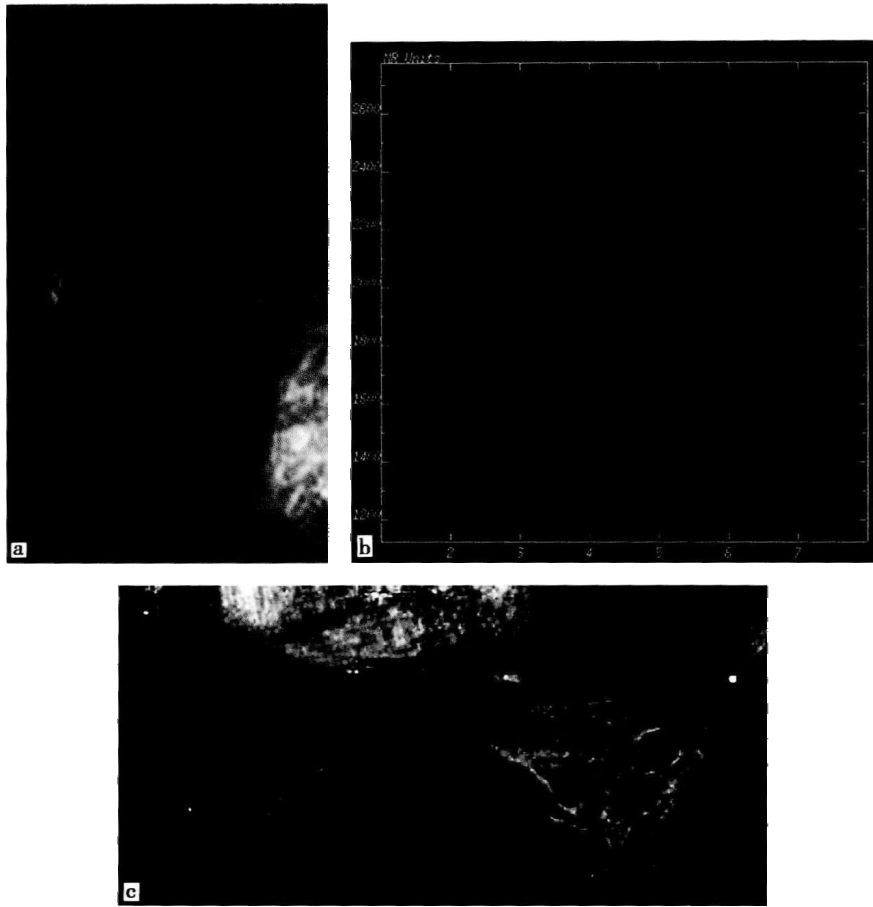


图 4-1-10 隆乳术后并发症患者动态增强图像

a. 动态增强图像, 可见假体前方一明显强化结节, 边界光滑; b. 为 a 图结节的时间 - 信号强度曲线, 该曲线为 I 型曲线, 术后证实该结节为纤维腺瘤; c. 一例隆乳术后乳腺脓肿患者的动态增强图像, 可见假体周围多发不规则形絮样强化影



图 4-1-11 MRI 引导下活检术

精确地界定肿块边界及治疗边界,对治疗的准确定位有较大的帮助,而且在高热治疗后的区域在 T1 显示为低信号,增强后不强化, MRI 对手术范围的界定及术后疗效的评价均有较大的实用价值。

4. MRI 对手术治疗方案的指导及术后评价 目前保留乳房手术已成为西方国家 I、II 期乳腺癌的主要治疗方式。在我国虽仍以根治术为主要治疗方案,但 MRI 的应用却可为一部分有此需求且适合该手术的患者提供了理想的影像学支持。目前, MRI 对乳腺癌的分期尚无统一标准。Stevens 根据 MRI 所见并结合传统的治疗方法,提出把乳腺癌分成三级进行不同的治疗:“0”级指 MRI 未见异常,见于高危妇女除外乳腺疾病的检查中。“S”级指病变局限于单一象限内: S<sub>1</sub> 指一个象限内有一个单发病灶,其余未见异常,可只行肿瘤切除术; S<sub>2</sub> 指一个象限内有多个病灶,可行保留乳房的治疗; S<sub>3</sub> 指病变在一个象限内,其他象限有散在的不正常强化(有亚临床的病变,即不能扪到或传统的影像学检查不能发现的病灶),可行传统的保留乳房手术,即肿瘤切除术加根治性放疗(放疗可治疗亚临床的癌变),但要密切观察变化。“M”级指病变侵及一个以上的象限: M<sub>1</sub> 指侵及一个以上象限的单发病灶,一般不宜保留乳房,但个别的可行术前放疗,并在 MRI 指导下行肿瘤切除术; M<sub>2</sub> 指多个病灶侵及一个以上的象限,应行乳房切除术; M<sub>3</sub> 指严重的多个象限的病灶,侵及周围组织(包括胸壁、皮肤等),可先行化疗,再行乳房切除术。

手术后瘢痕在 MRI 上呈长 T1 信号,6 个月以内的瘢痕由于个体差异性和炎性反应的作用增强后强化特征变化很大,从无强化、边缘强化到明显强化不等,故不宜在 6 个月内进行 MRI 复查。术后 6 个月以后的陈旧性瘢痕,无强化或只有极弱的强化,因此可与乳腺癌相区别。无强化的原因是因为瘢痕组织已纤维化,陈旧性瘢痕的这一强化特点对诊断有极大的帮助作用。因此此时可应用 MRI 动态增强序列对疗效进行判定。

小的乳腺癌可行局部切除加放疗治疗,治疗后的变化可给诊断带来困难。在 MRI 上,放射治疗后的早期(0~6 个月),可有各种类型的强化。大多数病例中为局灶性强化,有的瘢痕组织表现为快速强化。放疗后 7~12 个月,强化灶的数量减少。强化的强度减弱,强化的速度减慢。放疗后 12~18 个月,表现为无强化或中等程度的弥漫性强化。停止放疗 18 个月以后,大多数患者无明显强化,少数患者为弥漫性强化。因为上述治疗后的变化,所以在放疗后 12 个月以内诊断或排除乳腺癌是很困难的;放疗后 12~18 个月可区分放疗后组织的改变和恶性病变;停止放疗 18 个月以后,因放疗引起的组织改变和恶性病变极易区分。按上述时间对患者进行复查方法的选择,可提高疗效判断的准确性。

## (二) 动态增强的局限性

据研究显示,动态增强序列对良、恶性病变检出的敏感度较高,但是由于良、恶性病变时间-信号强度曲线有着较大范围的重叠,因此仅使用该法则导致诊断的特异度较低。例如:部分大导管乳头状瘤的病例时间-信号强度曲线为 III 型容易误诊为恶性,而导管原位癌的时间-信号强度曲线则为 I 型曲线则较容易发生漏诊,另外一些增生的腺体强化明显,边界模糊,且时间-信号强度曲线表现为 II 型,与恶性病变难以区分,对于小乳腺癌术后化疗后复查,有很长一段时间该序列无法鉴别瘢痕组织与恶性病变。

另外,该检查时间较长,且因为检查体位为俯卧位,部分体质虚弱的患者难以耐受。还应注意,虽然磁共振造影剂较少发生过敏反应,但在该项检查中应提高警惕,防止突发事件,事先做好充足的准备工作。

综上所述,进行乳腺多时相动态增强可以得到较好的形态学和血流动力学信息,且图

像质量好,临床应用范围广泛,可用于术前定位,术后复查及介入治疗等领域,联合形态学变化和时间-信号强度曲线可对大部分乳腺良、恶性病变有较好的鉴别价值,但对部分良、恶性病变的诊断价值有限,如导管原位癌。需要注意的是,对于乳头溢液或溢血而就诊的患者若见到病灶呈流出型曲线需系统分析病因再做诊断,或借助乳管造影等影像学方法进行诊断,以防误诊。

## 第二节 扩散加权成像在乳腺中的临床应用

### 一、扩散加权成像的扫描方法和后处理

#### (一) 扫描方法

乳腺 DWI 扫描多采用高场 MRI,由于乳腺易随月经周期变化而有所变化,因此乳腺疾病患者进行 MRI 检查的最佳时间应在月经后 1~2 周左右。患者取俯卧位让乳房自然悬垂于专用的乳腺相控阵线圈上。该扫描多位于平扫结束之后,扫描为横轴面,扫描范围包括全乳,必要时包括腋窝。

DWI 能反映组织中水分子无序扩散运动快慢,在分子水平探测生物组织的微动态和微结构变化。扩散加权成像不需要注射造影剂,检查时间短,但其空间分辨率及解剖图像质量较一般扫描差。DWI 扫描最重要的参数就是 b 值的选择,随着 b 值的增大,探测病变的敏感度增高,但是图像的质量则相应下降,如何选择合适的 b 值进行乳腺检查则成为 DWI 扫描的关键;b 值的大小各报道不一,比较多见的是采用  $700\sim 1000\text{s/mm}^2$ ,以  $1000\text{s/mm}^2$  更为常用,扩散方向施加在所有方向。由于乳腺病变体积平均较小,且使用如上所述的 b 值进行扫描,图像质量较差,故扫描时可适当提高采集次数,这样虽然会在一定程度上延长扫描时间,但图像质量可以得到提高。

#### (二) 图像后处理

DWI 的图像后处理主要需要使用相应的工作站,应用配套的分析软件进行详细的分析。在各向同性 DWI 中,扩散受限的病变和长 T2 组织均表现为高信号,而 ADC 图和 eADC 图可消除长 T2 组织的 T2 透射效应的影响,利用 ADC 值和 eADC 值可以对病变进行量化(图 4-2-1)。在应用分析软件进行 DWI 各参数图重建及 ADC 值及 eADC 值测量时,由于乳腺病变均较小,应该对所得图像进行放大,测量时应避开肉眼可见的出血、液化、坏死、囊变及钙化等(囊肿除外),于病灶最大层面选取 ROI 得到 ADC 值及 eADC 值,ROI 不小于  $10\text{mm}^3$ ;同时于对侧正常乳腺腺体组织的相同区域选取相同大小 ROI 作为对照。每一病灶 ROI 测量 3 次,取平均值。

表观扩散系数(ADC)值计算公式为:  $\text{ADC} = -\ln(S_2/S_0)/(b_2 - b_0)$ ,其中  $S_2$  为扫描所设 b 值时感兴趣区的信号强度,  $S_0$  为  $b=0$  时感兴趣区的信号强度;  $b_2$  等于扫描所选 b 值,  $b_0$  等于 0;  $\ln$  为取自然对数符号。现在大部分工作站均可自动算出该值。

### 二、乳腺扩散加权成像扫描的适应证与禁忌证

仅使用乳腺 MRI 平扫只能对囊性、实性的病变做出明确的诊断,对其他大多数良、恶性病变均难以定性,与传统影像学检查法相比并无明显优势。在平扫难以定性的患者,通常采用动态增强序列进一步对病变进行鉴别,但有些患者不适合使用造影剂,或检查条件

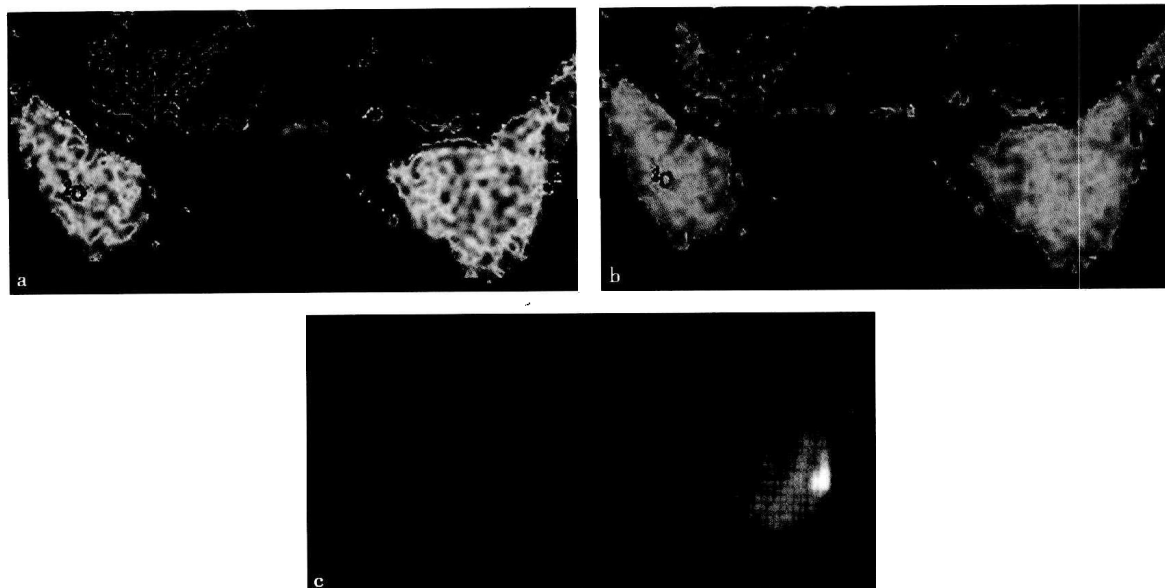


图 4-2-1 ADC、eADC 及 DWI 图  
a. 为一患者的 ADC 图；b. 为 eADC 图；c. 为 DWI 图

不允许，或在使用了动态增强序列后仍无法对病变进行鉴别，因此需要进行 DWI 扫描。该扫描应该在增强之前进行。

体内有心脏起搏器、神经肌肉刺激器严禁行 MRI 检查。但凡体内有金属异物、弹片、金属假体、动脉瘤用银夹结扎术后不宜行 MRI 扫描，相对禁忌证包括无法控制或不自主运动者、不合作患者、怀孕妇女、幽闭恐惧症者、高热或散热障碍者，强烈要求扫描者需签署知情同意书。

### 三、乳腺扩散加权成像的表现

#### （一）正常乳腺的扩散加权成像表现

正常致密型乳腺(图 4-2-2): DWI 示乳腺大部分为腺体影呈稍高信号, 其内仅见少量条片状低信号影, 腺体信号较均匀, 腺体周围可见低信号的脂肪组织, 而在 ADC 图示腺体信号较高, 密度比较均匀, 在 eADC 图上的信号则表现为与 ADC 图上相反的征象, 但腺体密度仍表现为较均匀。

正常中间型乳腺: DWI 示腺体量较致密型减少, 呈斑片状稍高信号, 腺体组织间夹杂条、片状低信号, 导致乳腺呈分叶斑点型改变, 腺体周围可见低信号的脂肪组织环绕。ADC 图示腺体组织信号不均呈分叶斑片状, 腺体信号较高, 在 eADC 图上的信号则表现为与 ADC 图上相反的征象, 但腺体密度仍表现为较均匀。

正常脂肪型乳腺(图 4-2-3): DWI 示少量稍高信号腺体组织散在分布于等、低信号间质组织中, 呈斑点状或条索状的改变, 脂肪在该序列上均为低信号。ADC 图示萎缩的腺体组织呈斑点状及条索状的高信号散在于低信号的间质组织间。在 eADC 图上的信号则表现为与 ADC 图上相反的征象, 腺体也呈条索状或斑片状散在分布。

#### （二）乳腺病变的扩散加权成像表现

扩散是指水分子的随机运动, 亦称为布朗运动, 水分子的微观运动能反映组织中水分

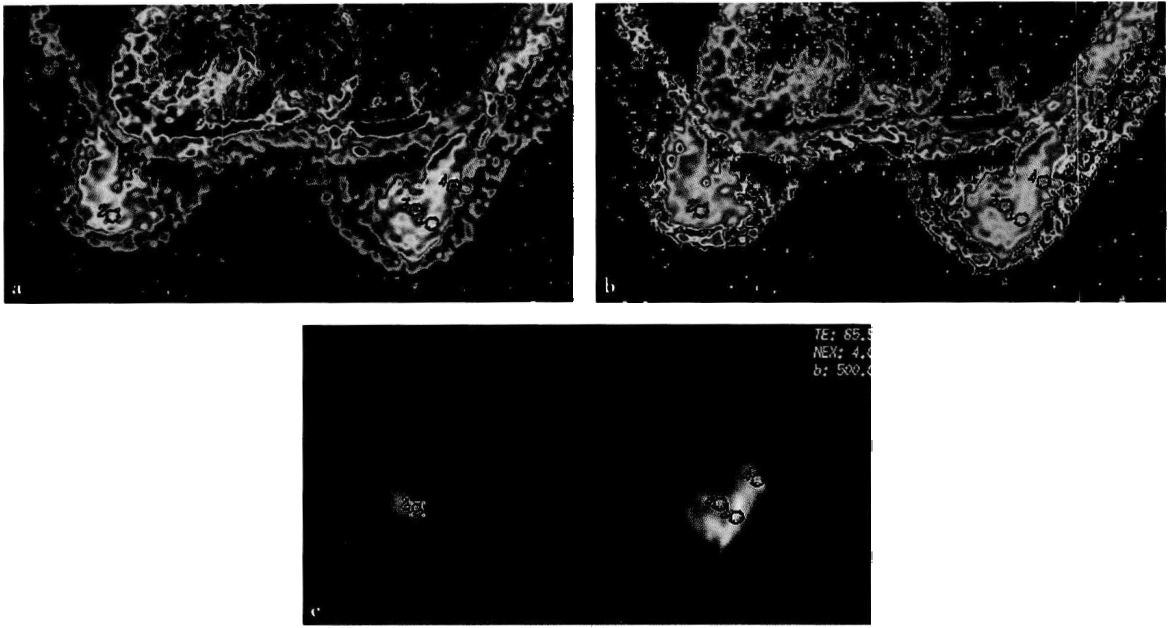


图 4-2-2 正常腺体型乳腺的 ADC、eADC、DWI 图

a. 为 ADC 图, 可见腺体呈较高信号; b. 为 eADC 图, 可见腺体信号较低; c. 为 DWI 图, 可见腺体呈稍高信号, 周围脂肪呈低信号

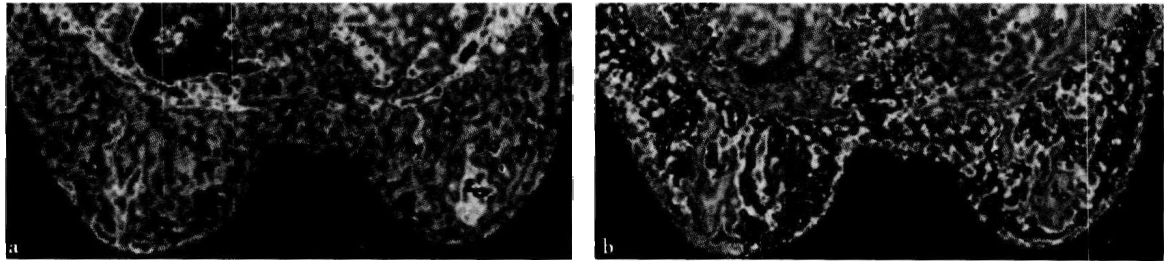


图 4-2-3 正常脂肪型乳腺的 ADC 和 eADC 图

a. 正常脂肪型乳腺的 ADC 图; b. 正常脂肪型乳腺的 eADC 图

子无序扩散运动快慢的信息。水分子所在的组织不同, 其扩散能力也不同。DWI 就是基于这种扩散能力差异转化图像的灰度信号或其他参数值, 从而能够反映组织的结构特点。在活体中, 扩散是多种因素的综合作用, 因此, 用表观扩散系数来描述每个体素内分子的综合微观运动。

ADC 值是反映水分子扩散和毛细血管微循环的人工参数。活体组织中, 影响 ADC 值的因素包括组织微循环(组织灌注)状态、细胞外水分子运动、细胞内水分子运动和细胞内外(跨细胞膜)水分子运动, 其中以组织灌注和细胞外水分子运动为重要。ADC 值在活体组织测定中一个很重要的影响因素就是血流因素, 因此在实际工作中, 不宜选择低于  $400\text{s}/\text{mm}^2$  的 b 值。

ADC 值与细胞密度之间有相关性, 乳腺癌与良性病变的扩散系数值不同, 恶性肿瘤细胞繁殖旺盛, 细胞密度较高, 细胞外容积减少; 同时, 细胞生物膜的限制和大分子物质如蛋白质对水分子的吸附作用也增强, 这些因素综合作用阻止了恶性肿瘤内水分子的有效运动,



限制了扩散,因而在 DWI 图像上恶性病变表现为高信号,测量 ADC 值显示降低。

通过对乳腺病变细胞外容积分数和毛细血管渗透性的研究证明,乳腺良性病变的细胞外容积分数较恶性病变高,故良性病变在 DWI 图像上也显示为高信号,但测量 ADC 值则较高。其中最为明显的是囊性病变的 ADC 值,明显高于正常腺体,有显著的统计学差异(图 4-2-4)。

乳腺病变的 ADC 值由小到大依次为恶性肿瘤、良性肿瘤、正常腺体、囊肿, eADC 值则相反。

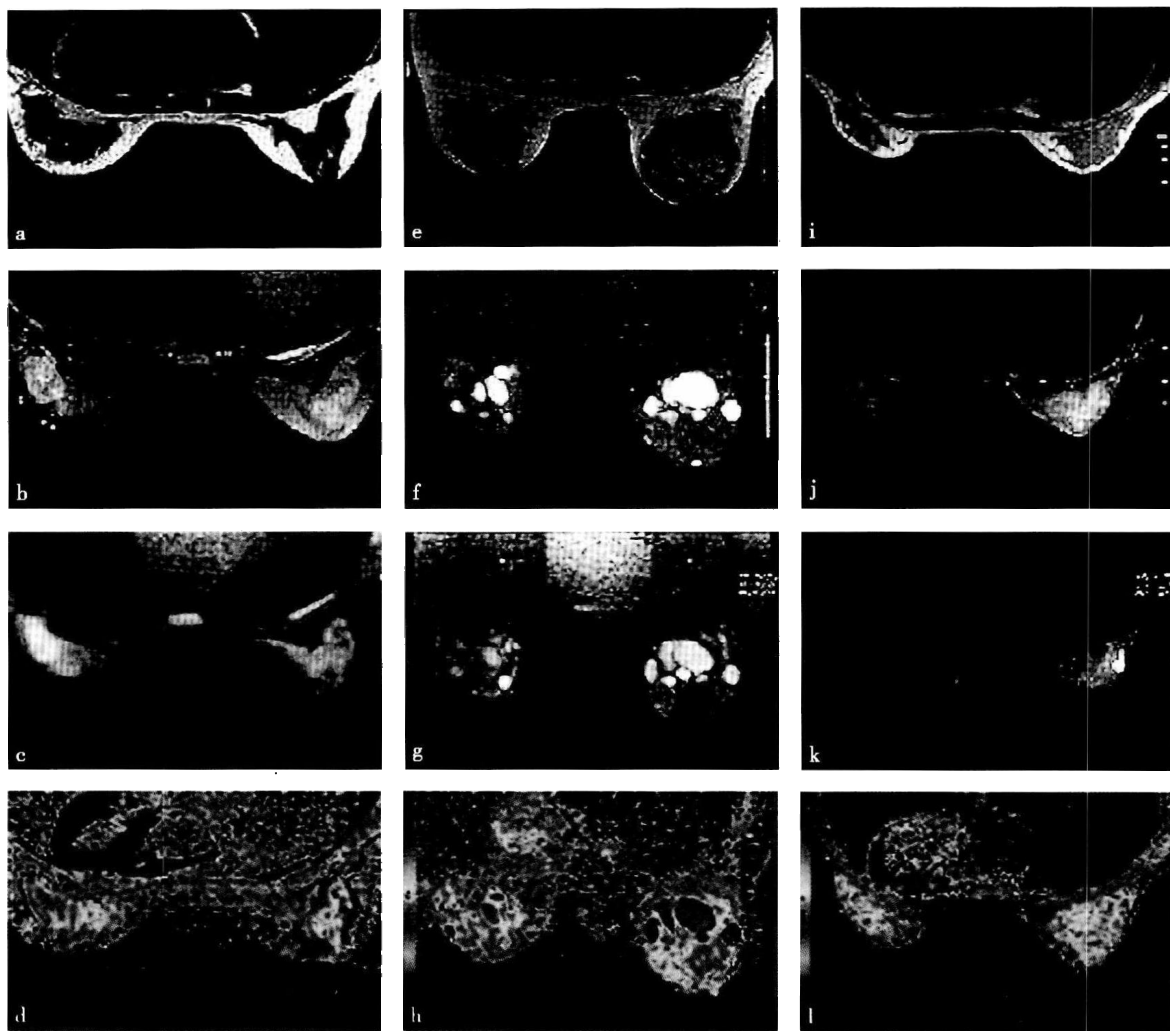


图 4-2-4 乳腺病变的扩散加权成像

a, b, c, d: 45 岁, 浸润性导管癌。a. T1WI 左乳外下象限结构与对侧相比较紊乱; b. 对应层面 T2WI 可见左乳外下象限结构紊乱, 呈长 T2 信号; c. DWI 图, 可见左乳外下象限不规则型高信号; d. ADC 图, 可见与对应区域 ADC 值减低

e, f, g, h: 52 岁, 双乳囊性增生。e. T1WI 双乳可见多发类圆形边界光滑长 T1 信号; f. T2WI 双乳可见多发类圆形边界光滑长 T1 信号; g. DWI 图, 可见与 T1WI 对应区域呈高信号; h. ADC 图, 可见对应区域 ADC 值信号增高

i, j, k, l: 48 岁, 纤维腺瘤。i. T1WI 未见明显异常信号; j. T2WI 可见右乳外下象限类圆形边界光滑稍长 T2 信号灶; k. DWI 图可见右乳外下象限高信号; l. ADC 图, 可见与上图对应区域呈低信号

钙化灶在 DWI 序列上显示欠佳。

DWI 序列对乳腺癌前哨淋巴结的探测敏感度高,淋巴结在 DWI 序列上显示为高信号,也可以通过 ADC 值的测定判断病变的良恶性。

#### 四、乳腺扩散加权成像的临床应用及局限性

##### (一) 乳腺扩散加权成像的临床应用

1. 对乳腺病变的诊断 DWI 是一种安全、无创、简便、有效且能反映活体组织扩散的检查方法,其对神经系统缺血性疾病的评价及颅内占位性病变的诊断价值已被公认,对乳腺肿瘤的诊断价值也获得一定的认可。

良、恶性病变在扩散加权成像上均为高信号,但 ADC 值却有所差异,乳腺恶性肿瘤的平均 ADC 值低于良性肿瘤和纤维腺体。据研究显示,  $b = 800\text{s/mm}^2$  时 ADC 值在  $(0.734 \sim 0.760) \times 10^{-3}\text{s/mm}^2$  以及  $b = 1000\text{s/mm}^2$  时 ADC 值在  $(0.724 \sim 0.752) \times 10^{-3}\text{s/mm}^2$  时,对恶性肿瘤的敏感性均可达 90%,表明根据 ADC 值鉴别良恶性病灶有着很好的应用价值(图 4-2-5)。有研究显示动态增强和 DWI 序列的联合应用可以提高对乳腺良、恶性病变的鉴别诊断能力,在一定程度上减少不必要的手术和活检。

2. 隆乳术后并发症检查 对于隆乳术后并发症的检查,普通 MRI 平扫即可解决大部分临床需求,必要时行动态增强扫描,可对腺体病变的诊断有一定的帮助;由于乳腺内置假体后,正常腺体通常受压迫发生萎缩,而 DWI 序列分辨率较低,乳腺病变通常体积不大,因此, DWI 序列在对该项疾病的应用上意义不大,仅用于无法行动态增强的病例或病变明显的病例(图 4-2-6)。

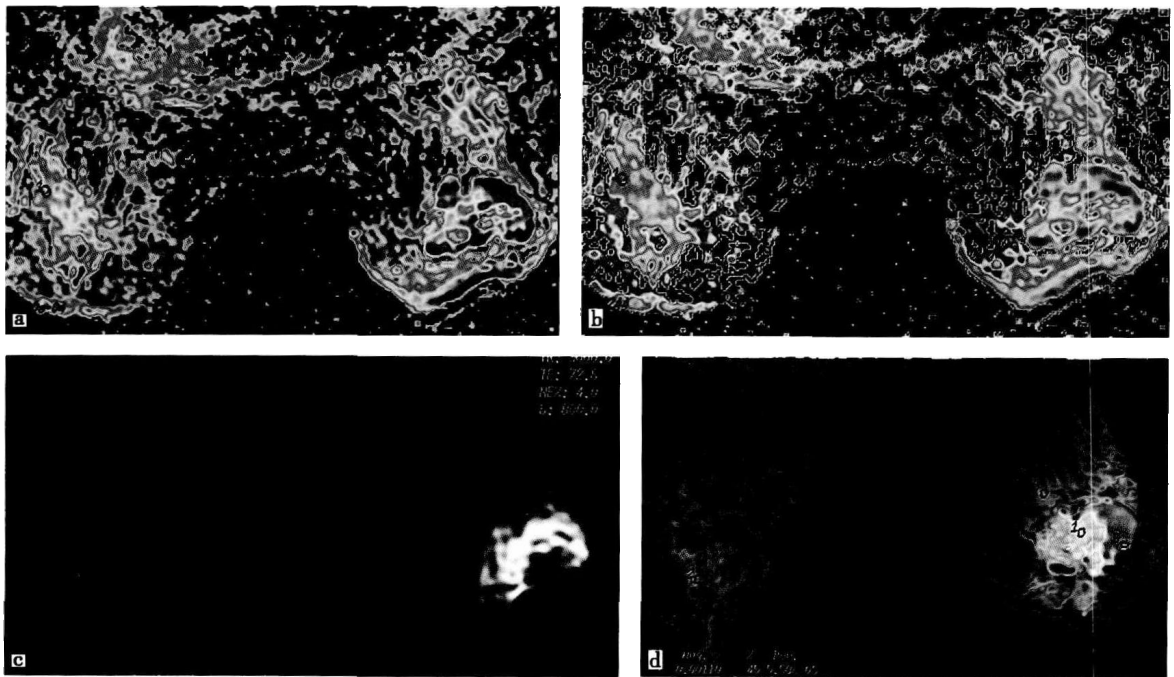


图 4-2-5 乳腺癌患者的扩散加权成像图

a. eADC 图,可见肿瘤呈高信号; b. ADC 图,可见肿瘤呈低信号; c. DWI 图,可见肿瘤为高信号; d. eADC 和 DWI 的重叠图,可解剖及功能相结合看图像

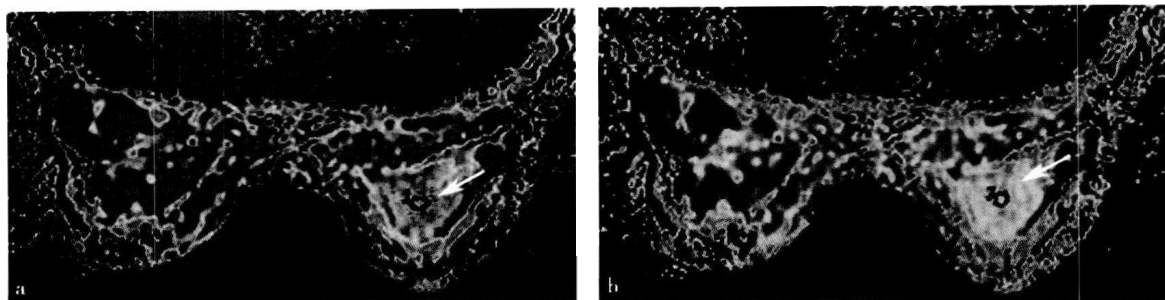


图 4-2-6 乳腺假体术后患者的 ADC、eADC 图

a. ADC 图, 可见内置水凝胶假体呈高信号(箭头); b. eADC 图, 可见内置水凝胶假体呈低信号(箭头)

3. MRI 引导下的穿刺活检及导向治疗 MRI 穿刺活检的序列需要扫描速度快, 图像分辨率高, 病灶探测敏感, DWI 序列虽扫描速度快, 病灶探测敏感, 但图像分辨率低, 因此仅能作为辅助序列。

对于导向治疗, 在某些情况下, 不需要对肿瘤进行切除做病理学检查, 可以采取损伤程度最小的方法来破坏肿瘤, 而不一定非要切除它。就此而言, MRI 引导的激光凝固疗法有可能取代肿物切除术。国外有研究报道用超声引导的激光凝固疗法治疗乳癌, 手术切除标本显示治疗有效: 此种治疗要求破坏肿瘤组织而正常组织损伤最小, 但超声检查常常不能正确估计组织受损的范围, 且部分病灶在超声上显示欠佳, 使用动态增强技术, 增强后病变显示清晰, 能精确地界定肿块边界及治疗边界, 对治疗的准确定位有较大的帮助, 而且在高热治疗后的区域在 T1 显示为低信号, 增强后不强化, 但治疗结束后即刻无法用上述方法判断治疗成功与否, 因即刻治疗后的组织强化明显; 而 DWI 序列则可以解决这个问题, 治疗前在 ADC 图上测量病变 ADC 值, 恶性病变该值减低, 而在治疗之后, 由于水分子活动范围增大, 因此 ADC 值增高, 因此, 手术后短期内的复查可以使用 DWI 序列, 以弥补动态增强序列的不足。

4. 扩散加权成像对术后评价的价值 手术后瘢痕在 MRI 上呈长 T1 信号, 6 个月以内的瘢痕由于个体差异性和炎性反应的作用增强后强化特征变化很大, 从无强化、边缘强化到明显强化不等, 故不宜在 6 个月内进行 MRI 动态增强复查。术后 6 个月以后的陈旧性瘢痕, 无强化或只有极弱的强化, 因此可与乳腺癌相区别。无强化的原因是因为瘢痕组织已纤维化, 陈旧性瘢痕的这一强化特点对诊断有极大的帮助作用。因此此时可应用 MRI 动态增强序列对疗效进行判定。扩散加权成像序列弥补了术后 6 个月复查的不足, 在术后由于恶性肿瘤的切除, 水分子活动受限程度降低, 因此在 ADC 图上病灶区域 ADC 值较术前增加。

小的乳腺癌可行局部切除加放疗治疗, 治疗后的变化可给诊断带来困难。在 MRI 上, 放射治疗后的早期(0~6 个月), 可有各种类型的强化。大多数病例中为局灶性强化, 有的瘢痕组织表现为快速强化。放疗后 7~12 个月, 强化灶的数目减少。强化的强度减弱, 强化的速度减慢。放疗后 12~18 个月, 表现为无强化或中等程度的弥漫性强化。停止放疗 18 个月以后, 大多数患者无明显强化, 少数患者为弥漫性强化。因为上述治疗后的变化, 所以在放疗后 12 个月以内诊断或排除乳腺癌是很困难的; 放疗后 12~18 个月可区分放疗后组织的改变和恶性病变; 停止放疗 18 个月以后, 因放疗引起的组织改变和恶性病变采用动态增强进行鉴别极易区分。但是, 对于术后 18 个月以内的病变的鉴别诊断则可使用 DWI

序列,在术后由于恶性肿瘤的切除,水分子活动受限程度降低,因此在 ADC 图上病灶区域 ADC 值较术前增加。

新辅助化疗主要用于局部进展期乳癌(locally advanced breast cancer, LABC)手术前的治疗,现已成为 LABC 的标准化治疗方法。以往采用平扫增强等方法判定肿瘤边界、体积、强化率等的变化取得了一定的研究结果,认为使用 MRI 作为检测手段优于常规检查方法,现有研究采用 DWI 序列通过测定相应的 ADC 值来量化的评定,并认为 DWI 可对局部进展期乳癌新辅助化疗疗效作评价,并能对治疗疗效作出预测,治疗前 ADC 值越小,肿瘤退缩越明显。

## (二) 扩散加权成像的应用局限性

虽然扩散加权成像研究取得一些进展,但是作为一种新技术,在乳腺中的应用仍处于探索阶段,还有许多问题需要进一步解决。如由于技术的原因扩散加权成像的空间分辨力尚不够高,部分病灶显示模糊;EPI 序列对磁场不均匀性敏感,容易导致图像变形扭曲;对运动敏感,运动伪影干扰较大,较小的病变往往不能很好地显示,而乳腺病变体积均较小,更增加了诊断的困难度,对一些病例不能成像或无法进行测量;许多组织特性在微观水平影响 MRI 扩散。基于上述原因,扩散加权成像难以单独地应用。另外,由于现在的研究用于乳腺肿瘤研究的样本量较小,无大型的临床试验数据,ADC 值的界定没有明显的范围,因此对于良、恶性病变 ADC 值的界定范围有待大样本研究加以证实。随着 MRI 硬、软件的进一步发展,扫描技术的不断改进,DWI 与其他检查方法相结合会在乳腺肿瘤诊断中发挥更大作用。

## 第三节 氢质子波谱成像在乳腺中的应用

### 一、氢质子波谱成像的扫描方法和后处理

#### (一) 氢质子波谱成像的扫描方法

乳腺扫描多采用高场 MRI,由于乳腺易随月经周期变化而有所变化,因此乳腺疾病患者的进行 MRI 检查的最佳时间应在月经后 1~2 周左右。患者取俯卧位让乳房自然悬垂于专用的乳腺相控阵线圈上。

进行氢质子波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)必须要有定位图片,因此在行该项检查前必须要进行平扫,且最少包含横轴面和矢状面两个方向,必要时加扫冠状面。在所有平扫结束之后,建立静脉通道,对比剂采用 Gd-DTPA,用量为 0.2mmol/kg 于 10 秒内快速团注,继而快速推注 10ml 生理盐水,行增强扫描。

早期的研究认为顺磁性的对比剂可能会对肿瘤的胆碱信号产生影响,离子状态的钆螯合物会影响 Cho 代谢物的检出。但有学者对脑肿瘤的波谱研究表明,注射对比剂前后各代谢峰无明显变化,由于 Cho 位于细胞内。而 Gd-DTPA 位于细胞外间隙,Gd-DTPA 对于 MRS 信号的影响主要是剔除 T2 效应,故 Gd-DTPA 对 MRS 信号的影响很小或无。因较多病灶在常规乳腺平扫上显示不佳,故常采用增强扫描后选取强化灶进行波谱分析。

单体素波谱具有感兴趣区(region of interest, ROI)小、匀场难度低、反复激励次数多、SNR 高、扫描时间短等优势,乳腺病灶体积多较小,乳腺 MRS 扫描多采用单体素波谱,较少采用多体素波谱序列。

氢质子波谱多采用点分辨表面波谱(point-resolved surface coil spectroscopy, PRESS)技术进行检查,由于乳腺是一个富含水脂的组织,故扫描时需要抑制水峰和脂峰,扫描多采用长 TE,选取感兴趣区进行定位时,体素太小,未放置在代谢活跃的肿瘤区,并不能真正反映肿瘤的特征;体素太大,由于部分容积效应导致正常组织的沾染,从而影响波谱分析的结果;体素增大会提高 MRS 的信噪比(signal to noise ratio, SNR),但同时也降低了空间分辨率,因此,适当的体素位置及大小对 MRS 至关重要。定位时应包括尽量多的病灶和尽量少的周围组织(对多病灶病变,选取最大病灶进行定位);对于弥漫性病变,选择合适的大小置于中间位置进行定位;对于囊、实性病变,应尽量将感兴趣区放置于实性部分,避开囊性成分,避免贴近胸壁与乳头,必要时添加饱和带。扫描先进行自动匀场及抑水,当半高带宽 $\leq 15\text{Hz}$ ,抑水率 $\geq 95\%$ 即可开始扫描,若上述参数不符,可适当调节定位框位置或添加饱和带以使参数符合。

## (二) 氢质子波谱成像的后处理

现在大部分机器均可自动生成谱线。乳腺是个体外器官,温度容易随外界温度变化而变化,因此谱线有时会发生漂移,可以使用波谱分析软件对图像进行一定的修正及降噪。

当正常乳腺细胞发生恶变时,伴随着细胞结构和功能方面的变化,癌细胞迅速生长及增殖导致某些化合物含量增加,可从 MRI 氢质子波谱分析上看到的是,约有 70%~80% 的乳癌能观察到胆碱峰,仅有 14%~18% 的良性肿瘤可以观察到胆碱峰。另外腋窝淋巴结的良、恶性也可以用波谱鉴别。因此对于谱线的分析,主要是观察有无胆碱峰存在。

## 二、氢质子波谱成像扫描的适应证与禁忌证

仅使用乳腺 MRI 平扫只能对囊、实性的病变做出明确的诊断,对其他大多数良、恶性病变均难以定性,与传统影像学检查法相比并无明显优势。在平扫难以定性的患者,通常采用动态增强序列进一步对病变进行鉴别,但有些患者不适合使用造影剂,或检查条件不允许,或在使用了动态增强序列后仍无法对病变进行鉴别,因此当需要进一步对病变进行鉴别时可以采用氢质子波谱扫描。

体内有心脏起搏器、神经肌肉刺激器严禁行 MRI 检查。但凡体内有金属异物、弹片、金属假体、动脉瘤用银夹结扎术后不宜行 MRI 扫描,相对禁忌证包括无法控制或不自主运动者、不合作患者、怀孕妇女、幽闭恐惧症者、高热或散热障碍者,强烈要求扫描者需签署知情同意书。

## 三、乳腺氢质子波谱成像的表现

### (一) 正常乳腺氢质子波谱成像的表现

乳腺 MRS 是通过测量感兴趣区内不同化学物质的含量来提高对病灶诊断的准确性。在对乳腺进行氢质子波谱成像时,一般仅对腺体选取感兴趣区,通常情况下,致密型腺体进行波谱检查成功率最高,中间型次之,而脂肪型乳腺则成功率较低。使用普通高场 MR 机器活体扫描得到的谱线,正常情况下无法探测到 Cho 峰值的存在,一般可见脂质峰(图 4-3-1)。

### (二) 乳腺病变的氢质子波谱成像表现

对乳腺病变的诊断主要是检测组织中复合 Cho 含量,复合 Cho 位于 3.20ppm 处,主要由胆碱、磷酸胆碱、甘油磷酸胆碱、肌醇和牛磺酸构成。胆碱是来源于食物的一种必需营养

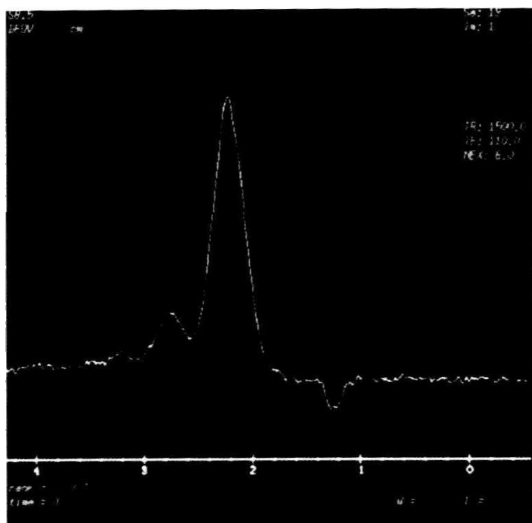


图 4-3-1 正常腺体的 MRS

物质前体,胆碱及胆碱代谢物的含量主要依靠乳腺上皮细胞的代谢水平。在哺乳期,上皮细胞可将这些物质浓缩,乳汁中胆碱物质含量增高,特别是磷酸胆碱(Pcho)和甘油磷酸胆碱(GPcho)。胆碱主要功能是参与细胞膜运输及扩散功能,透过细胞膜的能力亦与膜所含脂类及其他物质有关。胆碱参与细胞和组织的多种代谢途径。乳腺细胞胆碱代谢的2种主要途径是:卵磷脂的合成和氧化产生甲基供体甜菜碱。胆碱代谢物及衍生物增加是组织发生恶变的结果。人类乳腺上皮细胞(human mammary epithelial cell, HMEC)从正常到恶变的过程中显示Pcho/GPcho比例倒置。这2种物质代谢产物明显增高。癌细胞迅速生长及增殖是胆碱含量较正常及良性组织增高的主要原因。在恶性组织中这些物质含量是正常组织的10余倍。Pcho含量增高可使胆碱激酶及胆碱激酶抑制剂的活性均增加。这些表明抗癌活性增高。当乳腺内胆碱运输增加,乳腺癌Pcho水平上升。因此,根据胆碱及其代谢产物含量的变化进行波谱分析可作为一种良、恶性病变的鉴别手段(图4-3-2)。

但并非所有的良性病变均无法测得Cho峰值,在一些短期内增长迅速的肿瘤或增生性病变中也可以测得胆碱峰(见图4-3-2)。因此遇到这类病变需要进行鉴别。

氢质子波谱可用于对转移淋巴结的鉴别诊断,当为恶性病变时,可以看到Cho峰。

囊性病变无法得到谱线。

#### 四、氢质子波谱的临床应用及局限性

##### (一) 氢质子波谱的临床应用

1. 对乳腺病变的诊断 MRS是检测活体内代谢和生化信息的一种无创性技术,利用特定化合物的化学位移中的微小变化来采集信息,并将测量的MR信号通过傅里叶转换为MR波谱,能在分子水平上反映病理情况。在许多疾病过程中,代谢改变先于病理形态改变出现,而MRS对代谢改变的敏感性很高,故能在早期检测到病变。

已有研究结果表明,在氢质子波谱成像扫描中,有70%~80%的乳腺癌可以观察到胆碱峰,有报道显示导管原位癌(DCIS)、伴广泛原位成分的浸润性导管癌等未测到胆碱;仅有14%~18%的良性病例显示有胆碱峰,如部分纤维腺瘤和纤维囊性病者,以测得含胆碱化合物为标准诊断乳腺癌的敏感性和特异性分别为70%~92%,81%~100%。另外,当

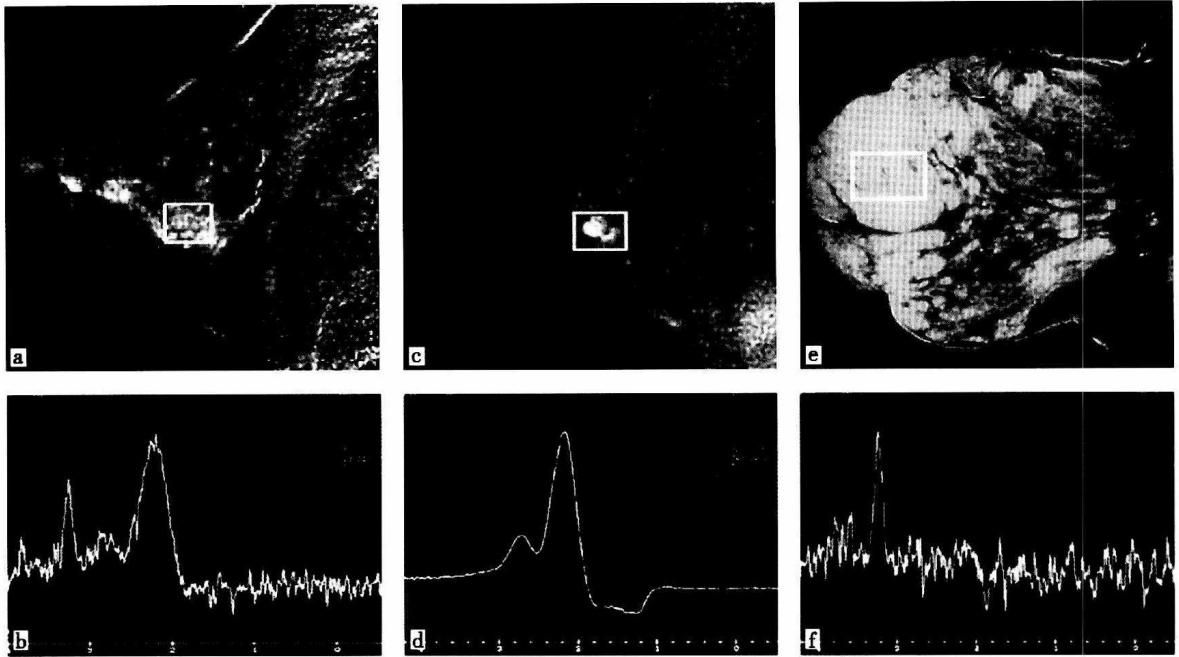


图 4-3-2 乳腺病变的氢质子波谱成像

- a, b: 乳腺癌患者。a. 动态增强图像, 可见散在不规则边界欠清强化灶并选取 ROI 进行波谱扫描; b. 谱线, 可见一胆碱峰
- c, d: 乳腺纤维腺瘤。c. 动态增强图像, 可见右乳外下象限一葫芦形边界光滑强化灶, 并选取 ROI; d. 谱线, 未见胆碱峰
- e, f: 乳腺增生。e. 动态增强图像, 可见乳房内多发结节样强化灶形态不规则, 边界欠清晰, 并选取 ROI; f. 谱线, 可见胆碱峰, 未见脂质峰

发生腋下淋巴结转移时, 氢质子波谱显示转移淋巴结中的胆碱水平升高, 其诊断的敏感性为 82%, 特异性为 100%。

部分研究认为, 认为根据  $^1\text{H-MRS}$  3.20ppm 处复合胆碱峰诊断乳腺病变的敏感性为 80%, 特异性为 86%; 并指出 Cho 并非乳腺恶性肿瘤特异表现, 部分无症状志愿者及哺乳期女性也可出现 Cho 峰, 但是对复合 Cho 峰进一步解析发现 3.22ppm 处磷酸胆碱(Pcho)峰见于乳腺癌患者, 而 3.28ppm 处共振峰可能由牛磺酸、肌醇或甘油磷酸胆碱构成。此峰见于假阳性志愿者及哺乳期女性。将复合 Cho 峰根据其构成成分进一步解析, 诊断的特异性达 100%, 敏感性无变化。

2. 对乳腺手术后及化疗后患者的疗效监测 手术后瘢痕在 MRI 上呈长 T1 信号, 6 个月以内的瘢痕由于个体差异性和炎性反应的作用增强后强化特征变化很大, 从无强化、边缘强化到明显强化不等, 故不宜在 6 个月内进行 MRI 动态增强复查。而在术后 6 个月内可以使用氢质子波谱进行检测, 当检谱线无法探测到 Cho 峰值时, 则可认为手术区域暂无恶性病变。

小的乳腺癌可行局部切除加放疗治疗, 治疗后的变化可给诊断带来困难。在 MRI 上, 放射治疗后的早期(0~6 个月), 可有各种类型的强化。大多数病例中为局灶性强化, 有的瘢痕组织表现为快速强化。放疗后 7~12 个月, 强化灶的数目减少。强化的强度减弱, 强化的速度减慢。放疗后 12~18 个月, 表现为无强化或中等程度的弥漫性强化。停止放疗

18个月以后,大多数患者无明显强化,少数患者为弥漫性强化。因为上述治疗后的变化,所以在放疗后12个月以内诊断或排除乳腺癌是很困难的;放疗后12~18个月可区分放疗后组织的改变和恶性病变;停止放疗18个月以后,因放疗引起的组织改变和恶性病变采用动态增强进行鉴别极易区分,但是,对于术后18个月以内的病变的鉴别诊断则可使用MRS序列,放疗后无法探测到Cho峰值。

## (二) 氢质子波谱成像应用的局限性

MRS在实际操作中对良、病变的敏感性和特异性均较低。MRS对于脂肪和水的抑制能力有限,遇到脂肪或者水分过多的病灶容易受到干扰;对磁场均匀性要求高,接近乳头的病灶,由于黑色素较多磁场欠均匀,成像困难;部分病灶体积过小,因MRS采样体素不能小于 $1.5\text{cm}^3$ ,故难以测得胆碱峰;病患者的不自主运动也会导致生成谱线失败,接近胸壁的病灶容易受呼吸的影响均难以形成有效谱线,综上所述,由于MRS检查对病变及外界环境要求较高,且对部分良、恶性病变分析结果交叉,对良、恶性病变的鉴别效能较低,难以单独应用,仅能作为其他检查方法的辅助手段。

三种检查方法各有优劣,动态增强虽然对恶性肿瘤的敏感性较高,但特异性较DWI和MRS低,提高诊断的敏感性和特异性是影像学诊断的核心要求,因此应根据情况适当联合使用上述三法。

(曹毅媛 夏黎明)

## 参 考 文 献

1. 刘佩芳. 乳腺影像诊断必读. 北京: 人民军医出版社, 2007.
2. 鲍润贤. 中华医学影像学. 乳腺卷. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
3. Fattaneh A Tavassoli, Peter Devilee. 乳腺及女性生殖器官肿瘤病理学和遗传学. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
4. American College of Radiology (ACR). ACR BI-RADS-MRI//American College of Radiology (ACR). Breast Imaging Reporting and Data System, Breast Imaging Atlas. Reston, VA, American College of Radiology, 2003.
5. Morris EA, Libermann L. Breast MRI. Spring Science + Business Media, Inc, 2005.
6. 李坤成, 孙泽民. 乳腺影像诊断学. 北京: 人民卫生出版社, 2003.
7. 牛昀. 乳腺肿瘤病理学. 天津: 天津科学技术出版社, 2006.
8. Morris EA. Breast cancer imaging with MRI. Radiol Clin North Am, 2002, 40(3): 443-446.
9. Rankin SC. MRI of the breast. BR J Radiol, 2000, 73(872): 806-818.
10. Sinha S, Sinha U. Functional Magnetic Resonance of human Breast Tumors: Diffusion and Perfusion Imaging. Ann NY Acad Sci, 2002, 980(1): 95-115.
11. Yeung DK, Cheung HS, TSE GM. Human Breast Lesions: Characterization with Contrast-enhanced in Vivo Proton MR Spectroscopy initial Results. Radiology, 2001, 220: 40-46.
12. Kuhl CK. MRI of breast tumor. Eur Radiol, 2000, 10(1): 46-58.
13. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast enhanced MR imaging on the therapeutic approach. Radiology, 1999, 213(3): 881-888.
14. 何晖, 张忠林, 梁长虹, 等. Vibrant 技术在双侧乳腺磁共振动态增强中的应用初探. 广东医学, 2005, 26(11): 1556-1557.



15. 贺青卿, 姜军. 淋巴闪烁显像与乳腺癌前哨淋巴结活检. 国际外科学杂志, 2007, 34(1): 46-50.
16. 曹毅媛, 夏黎明, 饶晶晶, 等. MRI 对隆乳手术后患者的诊断价值. 放射学实践, 2007, 22(12): 1256-1258.
17. Lee Ch K, Schwartz J R, Iglels G R, et al. Occult breast cancer: report of two cases. Rev Med Chil, 2006, 134(9): 1166-1170.
18. 何广思, 李俊, 陈振东. 影像学在乳腺癌针吸细胞学检查中的应用现状与发展. 国际外科学杂志, 2007, 34(7): 441-443.
19. Lina Arbash, Alan H, Kevin S, et al. Breast MRI lesion classification: Improved performance of human readers with a backpropagation neural network computer-aided diagnosis (CAD) system. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2006, 25(1): 85-95.
20. Baur A, Reister MF. Diffusion-weighted imaging of the musctdo skeletal system in humans. Skeletal Radial, 2000, 29(10): 555-562.
21. Chan JH, Peh WC, Tsui EY, et al. Acute vertebral body compression fractures: discrimination between benign and malignant causes using apparent diffusion coefficients. Br J Radiol, 2002, 75(891): 207-214.
22. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. Radiology, 1988, 168: 497-505.
23. 蔡世峰, 赵斌, 王光彬, 等. 不同类型正常乳腺表现扩散系数值差异的研究. 中华放射学杂志, 2007, 41(2): 176-179.
24. 王霏, 张辉, 苏晋生, 等. 正常妇女乳腺不同月经周期表现扩散系数差异的初探. 中国药物与临床, 2009, 9(1): 70-71.
25. 曹新山, 赵建农. 扩散加权成像在乳腺肿瘤中的应用. 国外医学: 临床放射学分册, 2007, 30(2): 93-95.
26. Sinha S, Lucas-Quesada FA, Sinha U, et al. In vivo diffusion-weighted MRI of breast: potential for lesion characterization. Magn Reson Imag, 2002, 15: 693-704.
27. Guo Y, Cai Y, Cai Z, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. Magn Reson Imag, 2002, 16: 172-178.
28. Fields SI, Gomori JM, Peretz T, et al. Evaluation of therapeutic response with dynamic high-resolution MR imaging in patients with early breast cancer. Radiology, 1994, 193: 122.
29. Booser DJ, Hortobagyi GN. Treatment of Locally Advanced Breast Cancer. Semin Oncol, 1992, 19(3): 278-285.
30. 顾雅佳, 冯晓源, 邱龙华, 等. DWI 对局部进展期乳腺癌新辅助化疗疗效评价的初步研究. 放射学实践, 2007, 22(12): 1249-1255.
31. Nicky H. G. M. Peters, Carla Meeuwis, Chris J. G. Bakker, et al. Feasibility of MRI-guided large-core-needle biopsy of suspicious breast lesions at 3T. Eur Radiol, 2009, 19(7): 1639-1644.
32. Stanwell P, Gluch L, Clark D, et al. Specificity of choline metabolites for in vivo diagnosis of breast cancer using H-MRS at 1.5T. Eur Radio1, 2005, 15(5): 1037-1043.
33. 刘玉品, 杨小庆. 磁共振波谱技术在乳腺肿瘤中的应用. 实用放射学杂志, 2003, 19(10): 886-888.
34. Tailor JS, Reddick WE, Kingsley PB, et al. Proton MRS after gadolinium contrast agent. Third Scientific Meeting and Exhibition of the Society of Magnetic Resonance// Twelfth Annual Meeting and Exhibition held jointly. Proceeding of the Society of Magnetic Resonance. Nice, France: 1995: 19-25.

35. Fanklyn A, Kirstie S Opstad.  $^1\text{H}$ -MR spectroscopy of brain tumors and masses. *NMR Biomed*, 2003, 16: 123-131.
36. Yeung DK, Cheung HS, Tse GM. Human breast lesions: characterization with contrast-enhanced in vivo proton MR spectroscopy-initial results. *Radiology*, 2001, 220: 40.
37. Fischer V, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology*, 1999, 213: 881-888.

## 第五章

# 功能性磁共振在腹部及盆腔中的应用

## 第一节 功能性磁共振在肝脏中的临床应用

### 一、功能性磁共振在肝脏局灶性病变中的应用

#### (一) 扫描技术

1. 检查前准备 检查前一天内勿吃含铁的食物和药物。保持空腹 4 小时以上。训练呼吸,以减少伪影的产生。

2. 患者体位 患者仰卧位,脚先进。将体部 8 通道表面相控阵线圈 upper 中心放在患者剑突水平。应用呼吸门控。

#### 3. 扫描序列

(1) DWI 检查方法:定位像采用屏气冠状面 FIESTA, DWI 采用 EPI-SE 序列,扫描参数如下:TR=1200 毫秒,TE=68.8 毫秒,FOV=38~40, NEX=8.0, 矩阵 128×130, 层厚 7.0~8.0mm, 间隔 0~2.0mm, 在三个方向上施加扩散梯度,扩散敏感系数值  $b=600s/mm^2$ , 根据个人情况不同,每屏气约 17~20 秒,休息 5~10 秒,以消除呼吸运动伪影。ADC 值的测量利用工作站专用软件 Function Tool 进行重建伪彩图后利用感兴趣区测量病灶的表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值的平均值和标准差,感兴趣区约  $40mm^2$ , 每个病灶测量 3 次,取平均值。

(2) MRS 检查方法:定位像采用屏气轴面快速扰相梯度回波(FSPGR) T1WI 和冠状面 FIESTA。MRS 扫描采用单体素点分辨波谱(point resolved selective spectroscopy, PRESS) 序列,具体参数:TR=1265 毫秒,TE=144 毫秒, NEX=8.0, 体素约  $2.0cm \times 2.0cm \times 2.0cm$ , FOV=36cm×36cm,扫描时间 1 分钟 11 秒。扫描过程采用多次分段屏气法,根据个人情况不同,每屏气约 17~20 秒,休息 5~10 秒,以消除呼吸运动伪影;结合轴、冠、矢三平面定位像在体素的上下、前后、左右界加饱和带,以消除腹壁、腹腔内脂肪的影响;对于巨大的实性肿瘤,选择病变较均匀的实性区域定位体素;对于直径 3cm 以上的肿瘤,使体素完全位于肿瘤内;对于直径 2~3cm 的肿瘤,尽量使肿瘤位于体素内。在非瘤区肝组织内定位体素时应尽量避开血管、肝内胆管。采集 MRS 数据前进行常规自动预扫描,包括自动呼吸门控匀场和抑水,要求线宽小于 12 方可进行 MRS 数据采集。首先采集肿瘤区的 MRS 数据,然后采集非瘤区肝脏的 MRS 数据。在 ADW4.2 工作站上用 SAGE 软件对扫描数据进行后处

理,软件可自动计算谱线中胆碱复合物(Cho)峰、脂肪(Lip)峰的峰高和峰下面积。

在 1.5T 或 3.0T  $^1\text{H-MRS}$  扫描所获得的谱线主要出现 5 个峰:①脂质(Lip):位于 0.8~2.3ppm 处,包括位于 0.8~1.0ppm 的  $-\text{CH}_3$ 、1.1~1.5ppm 的  $-(\text{CH}_2)_n$  和 1.9~2.3ppm 的  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 。它的含量反映了肝脏脂质代谢的情况,与肝脏作为多种物质代谢的场所,具有利用脂肪酸、糖及某些氨基酸合成脂肪的功能有关。②谷氨酰胺和谷氨酸盐(Glx):位于 2.2~2.6ppm 处。Glx 峰由谷氨酸盐和谷氨酰胺共同形成的。Glx 在维持线粒体的代谢中具有重要功能。但是,在目前用于临床的磁场强度下,此峰与脂肪峰( $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ )部分重叠,其在肝脏的意义有待进一步研究。③磷酸酯类:位于 3.1~3.3ppm 处。胆碱(Cho)化合物由许多成分组成的,包括磷酸胆碱、磷脂酰胆碱和磷酸甘油胆碱,其中磷酸胆碱是磷酸单酯(PME)的重要组成部分。PME 的变化可能与细胞膜的合成增加、细胞增殖的加快和细胞的营养状态等有关,普遍认为 cho 是细胞膜合成和细胞分裂的标志物。④糖原和葡萄糖复合物(Glu):位于 3.6~3.9ppm 处,与肝脏参与糖原的合成和分解有关。

在成年人正常肝脏的 MRS 谱线中, Lip 峰最高, Cho 可以出现,但一般明显低于脂肪峰,其他峰不恒定出现。

(3) 动态增强 肝脏加速容积采集(liver acquisition with volume acceleration, LAVA)是最新推出的一种快速三维容积 T1 加权脂肪抑制技术,它是采用层面编码方向 K 空间节段选频翻转脂肪抑制技术,从而确保了在大范围的容积采集过程中更均匀的脂肪抑制效果。相对以前的磁共振动态增强扫描技术, LAVA 的速度和空间分辨率可以同时提高 25%,扫描范围也可以增加 25%。相控阵线圈联合并行采集技术(array spatial sensitivity encoding technique, ASSET)扫描速度可以进一步提高,可以将感兴趣区最大限度地包括在扫描范围内。由于扫描时间短,一次成像在 20 秒以内,患者更易屏气,大大降低了伪影,对细微的病变能更好地显示。另外由于 3D 多层面采集,可以任意多平面重建,从而可以满意地显示小血管,达到腹部磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)的效果。因此,在进行多期成像的同时,原始数据还可以用来重建出血管结构,一次检查、一次注射对比剂就可以完成两项检查,即观察病变的同时可以更直观地观察相应的供血血管。

LAVA 定位线采用轴面或冠状面 FIESTA。LAVA 采用冠状面或轴面:TR=3.2 毫秒,TE=1.5 毫秒, TI=7 毫秒, 翻转角  $15^\circ$ , FOV=38~40, NEX=0.75, 矩阵  $256 \times 256$ , 层厚 3.2~3.6mm, 间隔  $-1.6 \sim -1.8\text{mm}$ , 扫描时间 16~20 秒。注射对比剂前扫描一次,开始注射对比剂后 12~16 秒开始扫描,重复 3~5 次,每次扫描之间间隔 4~6 秒。用高压注射器以 2~3ml/s 的流率,按 0.2mmol/kg 的剂量注入对比剂 Gd-DOTA, 随后再注入生理盐水 10ml。扫描完成后,将 LAVA 原始图像推入 ADW4.2 工作站,软件自动重建为层厚 1.6~1.8mm 的薄层图像,采用最大信号强度投影(maximum intensity projection, MIP),多平面重建(multiplanner reconstruction, MPR)和容积再现(volume render, VR)技术重建肝动脉、门静脉和肝静脉。

## (二) 不同肝脏局灶性病变的功能成像特点

1. 原发性肝癌 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和周围型胆管细胞癌(cholangiocellular carcinoma)统称为原发性肝癌(primary hepatic cancer, PHC),为我国常见恶性肿瘤之一,其死亡率在消化系统中列第三位,仅次于胃癌和食管癌,也是肝脏最常见的恶性肿瘤。肝细胞癌占原发性肝癌的 90%。其由多种病因引起,当前在我国乙型肝炎病毒感染最常见,也常合并有肝硬化。多数病例经历了慢性肝炎、肝硬化和肝细胞癌的发展过

程。部分肝细胞癌呈膨胀性生长,有包膜;部分呈浸润性生长,无包膜或包膜不完整。肝细胞癌门脉癌栓形成和侵犯的发生率为 32.7%,且肿瘤越大,癌栓形成的几率越大。

周围型胆管细胞癌的发生主要与胆道疾病有关,其中主要是肝内胆管的华支睾吸虫病,在有食用生鱼习惯的东南亚发病率较高。其起源于胆管的上皮细胞,常发生于肝左叶,多为单发,病灶较大。常伴有肝内胆管的扩张。可伴有钙化。血管侵犯少见。

DWI 肝癌多表现为均匀或不均匀的结节状、片状高信号,部分病例信号稍高于肝实质,中央坏死表现为低信号,测量 ADC 值为  $(0.86 \pm 0.29) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 低于正常肝实质  $[(1.49 \pm 0.11) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}]$ (图 5-1-1)。

肝癌 MRS 主要表现为 Cho 峰高、Cho 峰下面积、Cho 峰高 /Lip 峰高和 Cho 峰下面积 /Lip 峰下面积升高(图 5-1-2)。肝癌 cho 峰高于正常肝脏,主要与肝癌细胞增殖的加快和细胞膜的合成增加有关。部分文献采用病变组与正常人组对照,应用 8.5T MR 扫描仪研究离体标本发现肝细胞癌的 Lip 含量低于正常肝组织。本研究发现肝癌的 Lip 峰变化不明显。这与肝癌的病理表现密切相关。病理组织学研究发现,大多数的肝细胞癌存在不同程度局灶或弥漫的脂肪变性。因此,肿瘤内 Lip 峰升高时不能排除 HCC 的诊断。研究结果差异的原因在于所选病例的分化程度不同和其脂肪变程度不同。

动态增强扫描肝细胞癌典型表现为动脉期呈结节状或不均匀强化,部分见供血动脉,主要由肝固有动脉分支供血;门脉期肿瘤强化低于肝实质,部分可见包膜强化;延迟期肿瘤

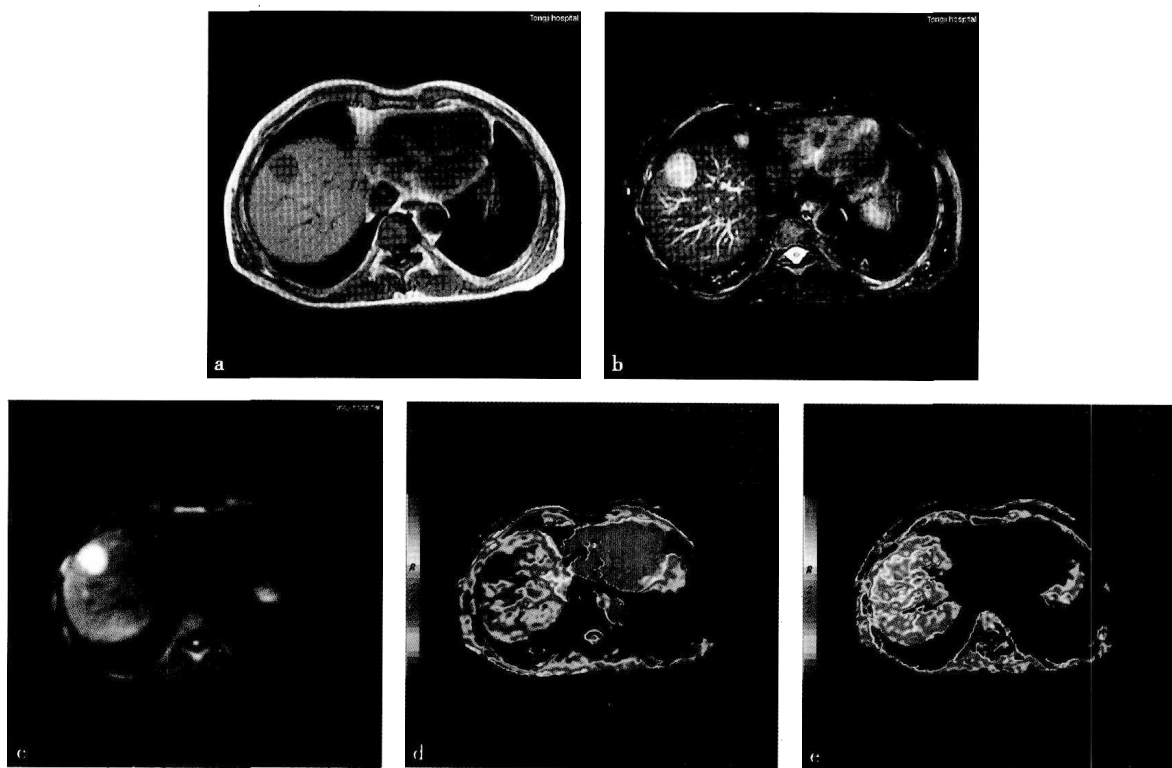


图 5-1-1 肝右叶肝细胞癌平扫和 DWI 表现

a. T1WI 呈稍低信号; b. T2WI 呈稍高信号; c.  $b=600\text{s}/\text{mm}^2$  时肝细胞癌的 DWI 图像,可见病灶信号明显高于肝实质; d.  $b=600\text{s}/\text{mm}^2$  时肝细胞癌的 ADC 值伪彩图,可见病灶的 ADC 值明显低于肝实质; e.  $b=600\text{s}/\text{mm}^2$  时肝细胞癌的 eADC 伪彩图,可见病灶的 eADC 值高于肝实质

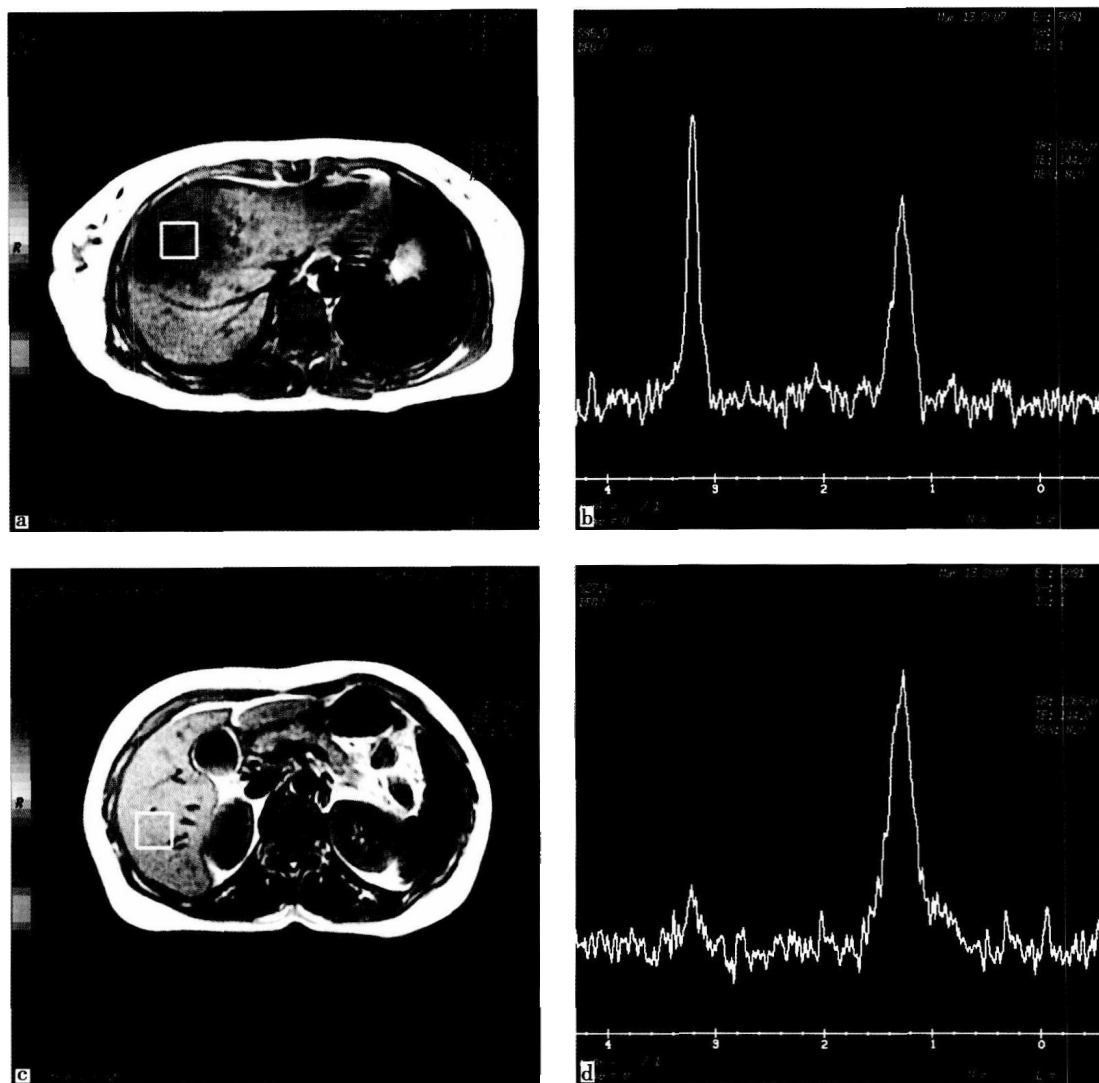


图 5-1-2 肝细胞癌的波谱表现

a. 肿瘤的波谱采集定位像; b. 肿瘤的 MRS 谱线示病灶内的 Cho 峰明显增高, 且高于 Lip 峰; c. 自体肝脏的波谱采集定位像; d. 自体肝脏的谱线示 Cho 峰较小, Lip 峰为第一高峰

强化低于肝实质, 呈典型“快进快出”的表现(图 5-1-3)。据文献报道, 这种典型表现仅占到肝细胞癌的 70%。分化好的肝细胞癌在接受肝动脉供血的同时, 也接受门脉的供血, 随着肿瘤恶性程度的升高, 门脉结构逐渐减少, 其门脉血供下降而动脉血供升高。因此, 高分化肝细胞癌的动态增强主要表现为动脉期和门脉期均高于肝实质, 而低分化肝细胞癌的动态增强主要表现为动脉期高于肝实质、门脉期低于肝实质。假包膜增强扫描多在门脉期强化, 少部分仅在延迟期强化。门脉瘤栓增强扫描主要表现为门脉充盈缺损或门脉虫蚀状破坏(图 5-1-4)。LAVA 的原始数据可以用来重建出血管结构, 门脉侵犯显示更清楚。

周围型胆管细胞癌动态增强扫描动脉期仅见肿瘤边缘厚薄不均环状强化, 门脉期和延迟期亦仅见周边环状强化。

2. 肝脏转移瘤 肝脏转移瘤(liver metastasis)在肝脏恶性肿瘤中居第二位。人体各部位的恶性肿瘤均可经门静脉、肝动脉及淋巴结等途径转移到肝脏。位于门静脉来源区的胃、

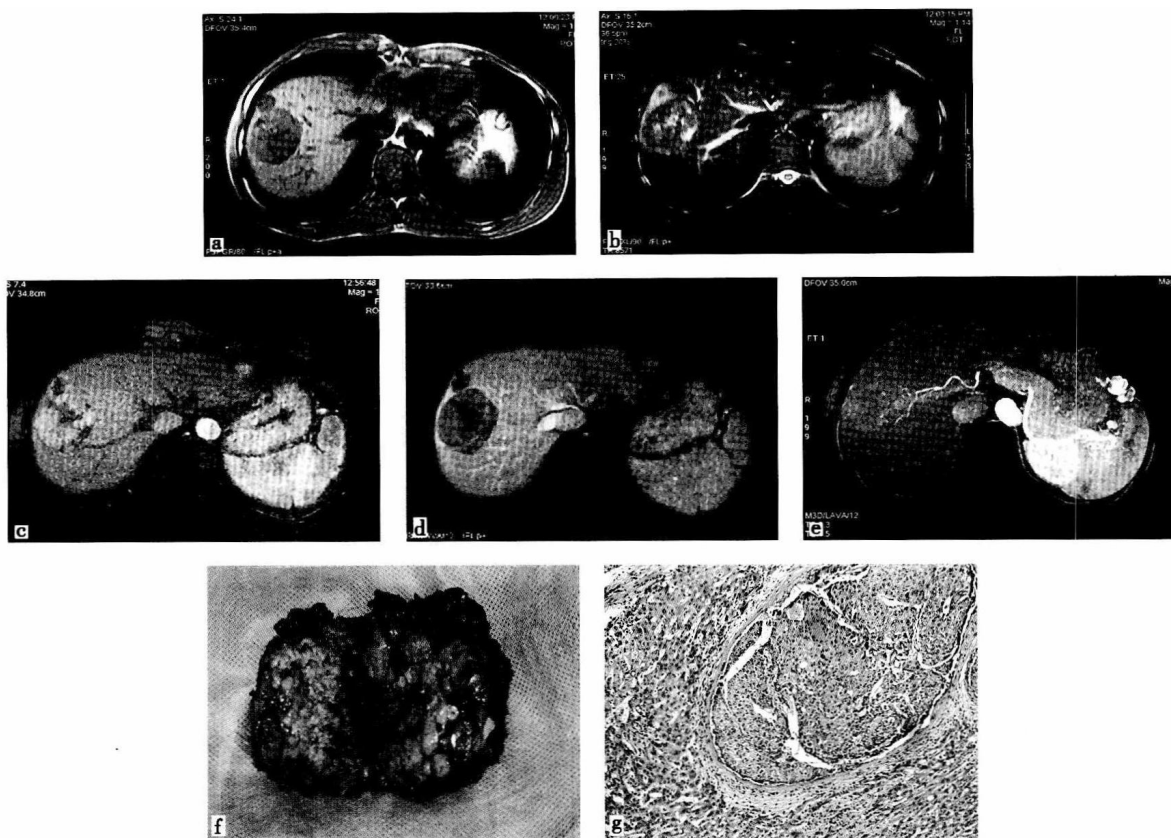


图 5-1-3 肝右叶高分化肝细胞癌平扫、动态增强和病理表现

a. T1WI 呈稍低信号; b. T2WI 呈混杂信号; c. 动态增强动脉期病灶呈结节状强化、中央坏死无强化; d. 门脉期病灶强化低于肝实质, 并可见包膜强化; e. MIP 重建示供血动脉; f. 术后大体病理标本; g. 100 倍光镜下见癌巢

结肠、胰腺等的原发肿瘤则经门静脉转移到肝, 其中以胃、结肠最常见。转移瘤常为多发, 散在结节, 也可形成巨块; 常发生坏死, 也可出现囊变、出血或钙化等。早期多无症状, 或被原发肿瘤的症状掩盖。其临床表现与原发性肝癌相似。

DWI 多表现为环状高信号, 中央信号较低(图 5-1-5)。肿瘤实体部分 ADC 值降低, 其 ADC 值约为  $(0.91 \pm 0.23) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 。



图 5-1-4 肝右叶肝细胞癌平扫、血管重建和 DSA 图像

a. T1WI 呈稍低信号; b. T2WI 呈混杂高信号; c. 动脉期 MIP 示供血门动脉; d. 门脉期 MIP 示门脉受侵犯、呈虫蚀状破坏; e. DSA 示供血动脉; f. DSA 示门脉受侵犯

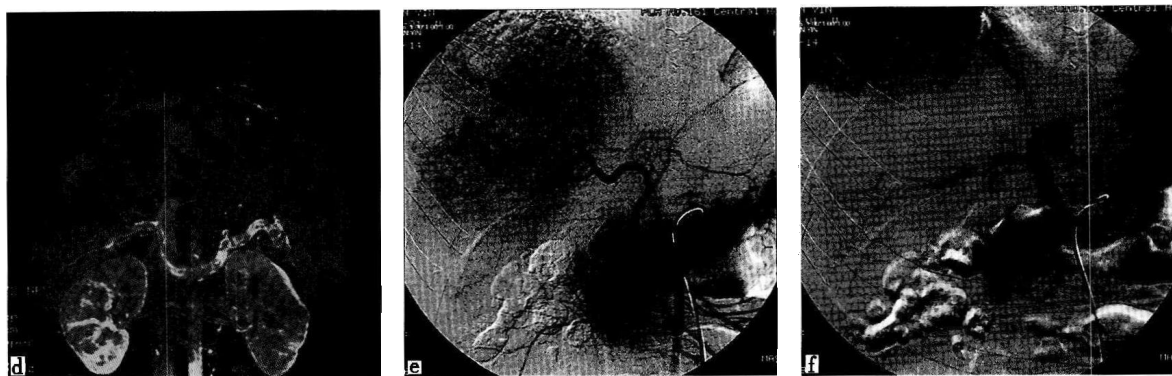


图 5-1-4 肝右叶肝细胞癌平扫、血管重建和 DSA 图像(续)

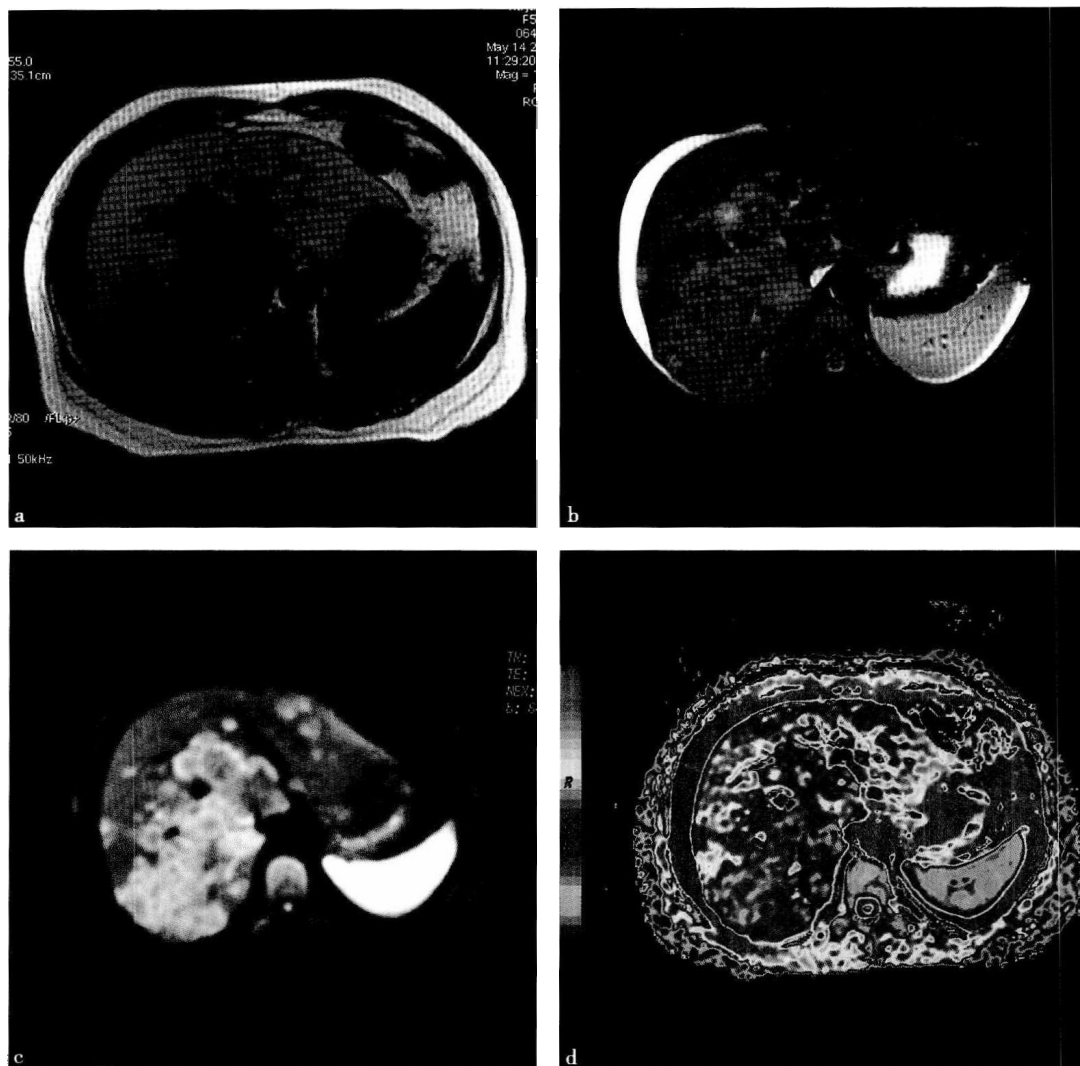


图 5-1-5 结肠癌肝转移的平扫、 $b=600\text{s/mm}^2$  时的 DWI 图像和 ADC 值伪彩图表现

a. T1WI 示病灶为低信号; b. T2WI 示病灶为稍高信号; c.  $b=600\text{s/mm}^2$ , DWI 图像示病灶为高信号; d. ADC 伪彩图, 病灶 ADC 值低于肝实质



转移瘤的 MRS 主要表现为 Cho 峰高和 Cho 峰下面积升高, 而 Lip 峰高、峰下面积、Cho 峰高 / Lip 峰高和 Cho 峰下面积 / Lip 峰下面积与自身对照相比无统计学意义(图 5-1-6)。这可能是由于转移瘤内部有不同程度的坏死和脂肪变性, 而使肿瘤 Lip 峰升高。减小体素可能改善这种情况, 但是信噪比可能降低。

肝转移瘤的强化方式与原发肿瘤有关, 来源于消化道的肿瘤多表现为轻度强化或强化随着时间的推移越来越强; 来源于高血供的原发瘤如肾、胰岛细胞瘤及内分泌肿瘤表现为早期明显强化, 晚期消退; 来源于卵巢肿瘤的肝转移瘤多数为不强化(图 5-1-7)。

3. 局灶性结节增生 局灶性结节增生(focal nodular hyperplasia, FNH)是肝脏的良性局灶性病变, 发病率仅次于肝血管瘤, 而近几年有明显增高趋势。该病以中青年女性多见, 与口服避孕药无关。95% 单发, 一般无包膜形成, 典型病理特征是中央星形瘢痕, 偶有出血、钙化, 无潜在恶变。一般无任何临床症状, 常在体检时偶然发现。

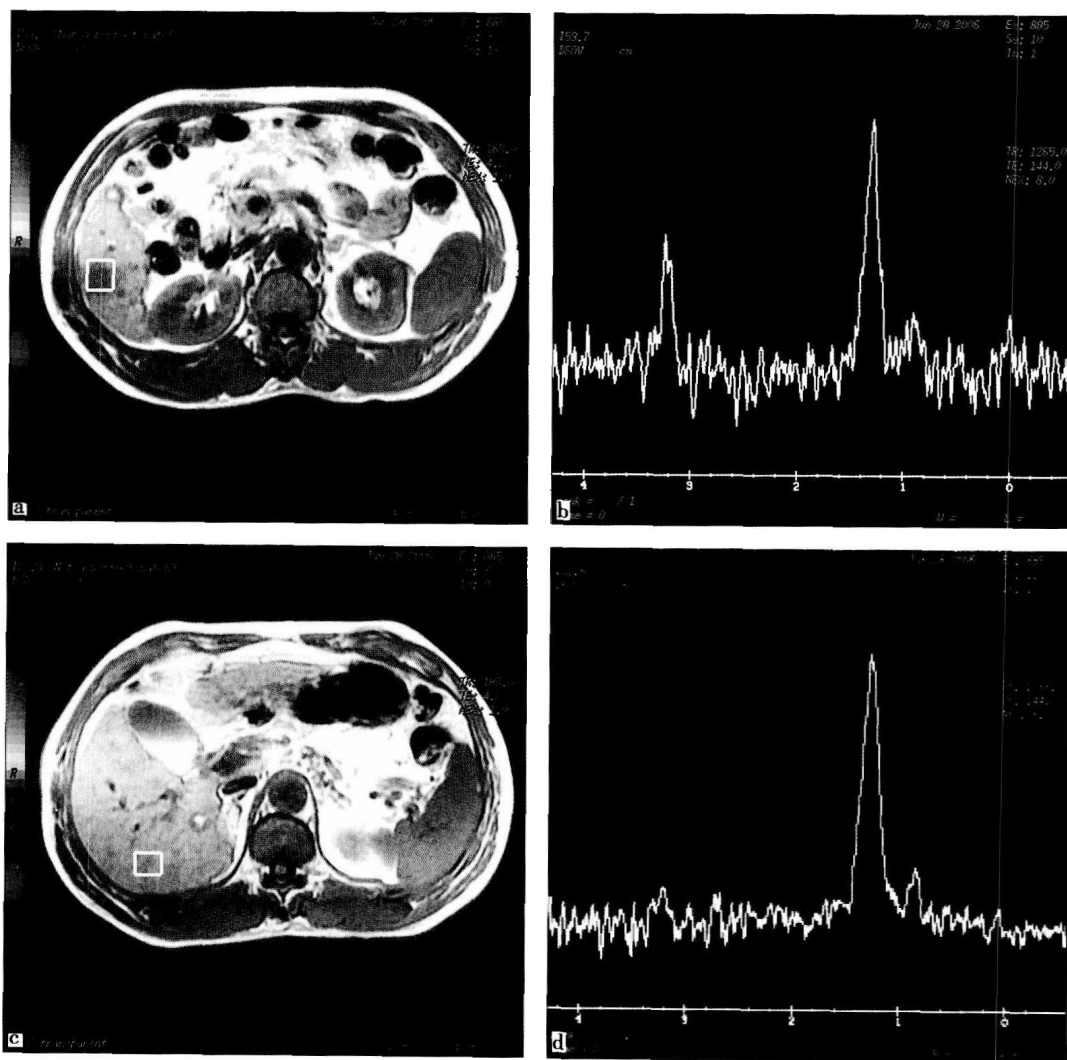


图 5-1-6 肝右叶转移瘤的波谱表现

a. 肿瘤的波谱采集定位像; b. 肿瘤的 MRS 谱线示病灶内可见明显 Cho 峰, 但低于 Lip 峰; c. 自体肝脏的波谱采集定位像; d. 自体肝脏的谱线示 Cho 峰较小

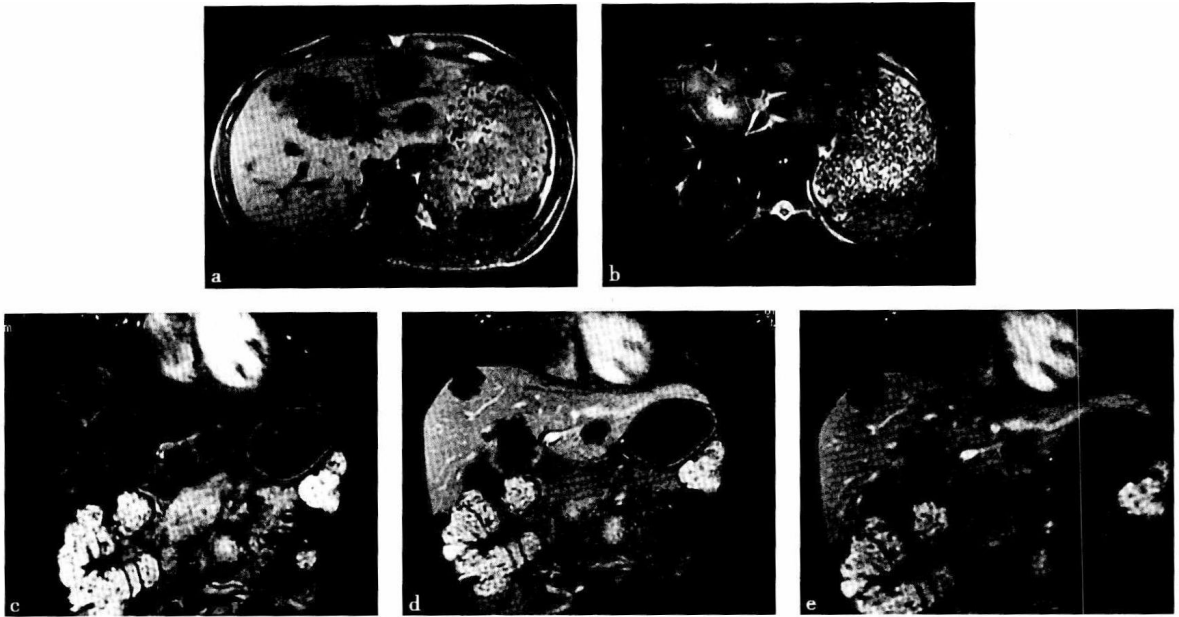


图 5-1-7 直肠癌肝转移平扫和动态增强表现

a. T1WI 呈稍低信号; b. T2WI 呈稍高信号, 中央有坏死; c. 动态增强动脉期病灶呈环状强化; d. 门脉期病灶环状强化; e. 延迟期病灶仍呈环状强化, 但低于肝实质

局灶性结节增生 DWI 表现为稍高信号或等信号, 其 ADC 值为  $(1.52 \pm 0.36) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$  与肝实质重叠(图 5-1-8)。

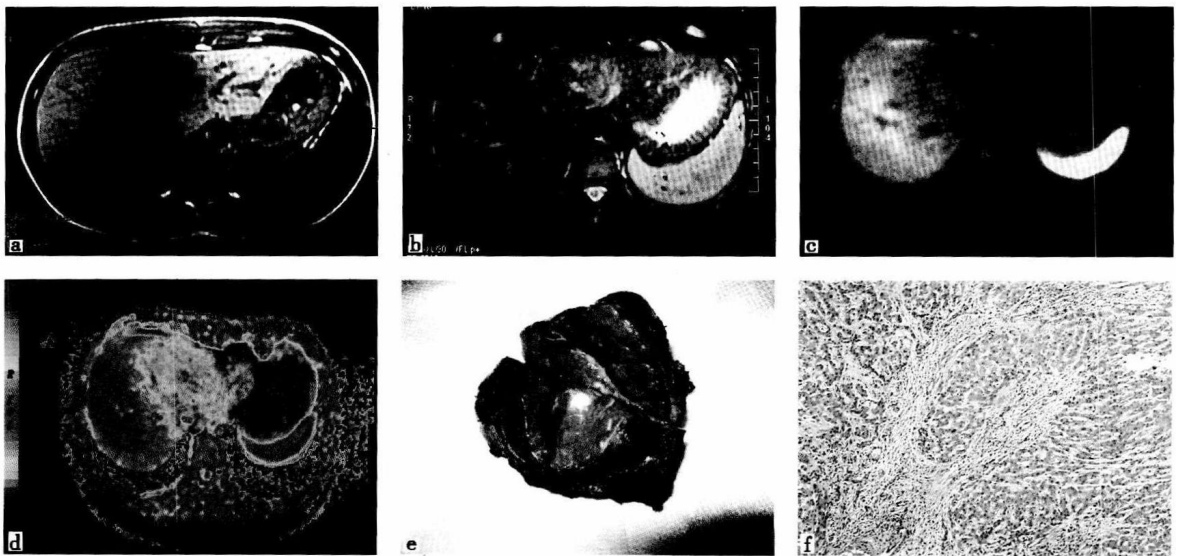


图 5-1-8 肝左叶局灶性结节增生

a. T1WI 示病灶为稍低信号; b. T2WI 示病灶为稍高信号; c.  $b=600\text{s}/\text{mm}^2$ , DWI 图像病灶信号稍低于肝实质; d. ADC 伪彩图, 病灶 ADC 值稍高于肝实质; e. 手术切除后的大体病理标本; f. 病理切片示肝细胞增生和纤维间隔; g. 病变的波谱采集定位像; h. 病变的 MRS 谱线示病灶内的 Cho 峰高于 Lip 峰; i. 自体肝脏的波谱采集定位像; j. 自体肝脏的谱线示 Cho 峰低于 Lip 峰, 但定量测量结果显示两者 Cho 峰高相似, 病变的 Lip 峰明显低于肝实质

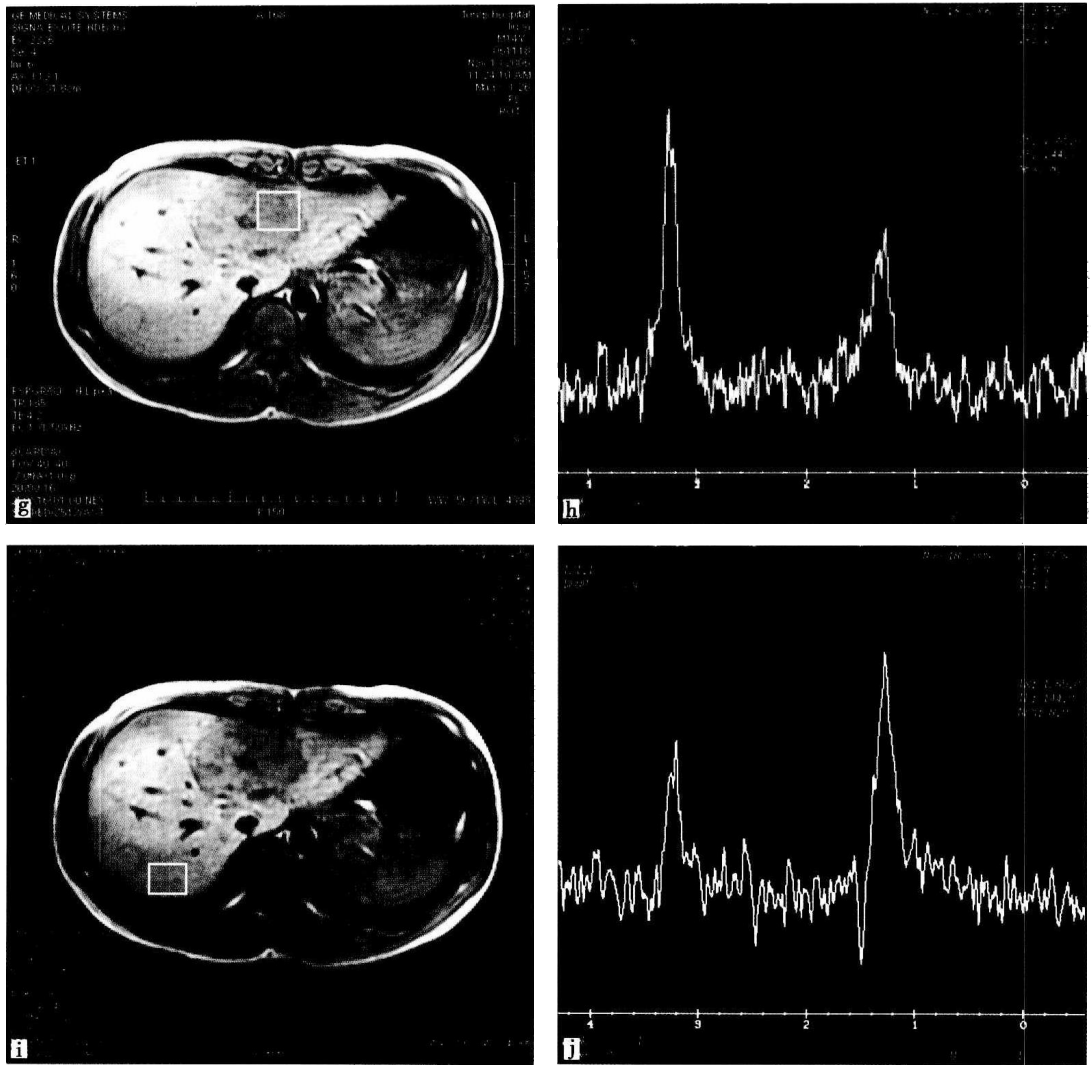


图 5-1-8 肝左叶局灶性结节增生(续)

局灶性结节增生的 MRS 表现为 Lip 峰高和 Lip 峰下面积的降低, 而 Cho 峰高、Cho 峰下面积、Cho 峰高 / Lip 峰高和 Cho 峰下面积 / Lip 峰下面积与自身对照相比无统计学意义(见图 5-1-8)。由于结节内主要是正常的肝细胞、库普弗细胞和增生的胆管, 与正常肝脏相比, 其 Cho 峰无明显差异。本组病例中, 局灶性结节增生的 Lip 峰下降, 可能与其纤维成分增多有关, 也可能是所选病例存在不同程度的脂肪肝。

增强扫描后, 绝大多数病灶表现为动脉期明显均匀强化(中央瘢痕除外), 门脉期强化程度降低, 仍略高于正常周围肝组织, 延迟扫描后病灶表现为略高信号或等信号(图 5-1-9)。文献报道 30%~50% 局灶性结节增生有瘢痕, 平扫表现为 T1WI 低信号、T2WI 高信号, 动脉期瘢痕无增强、门静脉期轻至中度增强或无增强、延迟期瘢痕增强。

4. 肝血管瘤 肝血管瘤(hepatic hemangioma)是最常见的肝良性肿瘤, 多见于成年人, 女性居多, 包括硬化性血管瘤、血管内皮细胞瘤、毛细血管瘤和海绵状血管瘤, 其中以海绵状血管瘤最常见。可单发或多发, 瘤体大小不一, 一般无包膜。临床上多无症状, 在体检时偶然发现, 当病变较大时压迫肝组织或邻近脏器, 可以出现上腹部不适、肝区疼痛等症状。

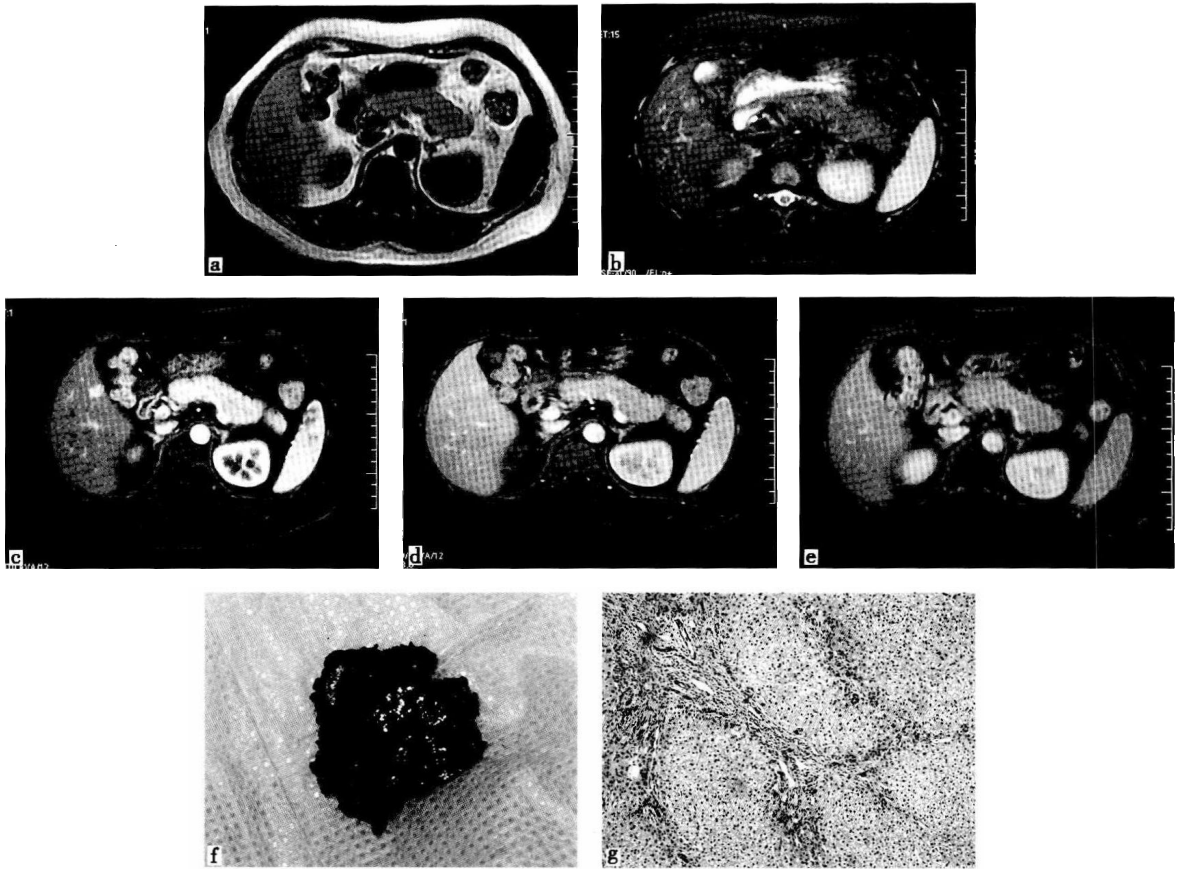


图 5-1-9 肝右前叶局灶性结节增生平扫、动态增强和病理表现

a. T1WI 呈等信号; b. T2WI 呈稍高信号; c. 动态增强动脉期病灶呈结节状强化; d. 门脉期病灶强化高于肝实质; e. 延迟期病灶强化仍高于肝实质; f. 术后大体病理标本; g. 100 倍光镜下见纤维间隔

本组病例血管瘤共 24 个病灶, DWI 表现为均匀高信号。ADC 值为  $(2.39 \pm 0.41) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 高于肝实质(图 5-1-10)。

血管瘤的 MRS 表现为 Cho 峰高、Cho 峰下面积、Lip 峰高和 Lip 峰下面积的降低, 血管瘤的 Cho 峰下面积 /Lip 峰下面积高于自身对照(图 5-1-11)。血管瘤由扩张的大小不等的血窦构成, 血窦壁内衬有一层内皮细胞, 血窦内充满血液, 其细胞代谢和间质成分均明显低



图 5-1-10 肝血管瘤(肝右后叶, 白箭)和肝囊肿(肝左叶, 黑箭)平扫和  $b=600\text{s}/\text{mm}^2$  DWI 图像表现

a. T1WI 肝血管瘤和肝囊肿均为低信号, 但囊肿更低; b. T2WI 肝血管瘤和肝囊肿均为高信号; c.  $b=600\text{s}/\text{mm}^2$  的 DWI 图像, 血管瘤信号更高

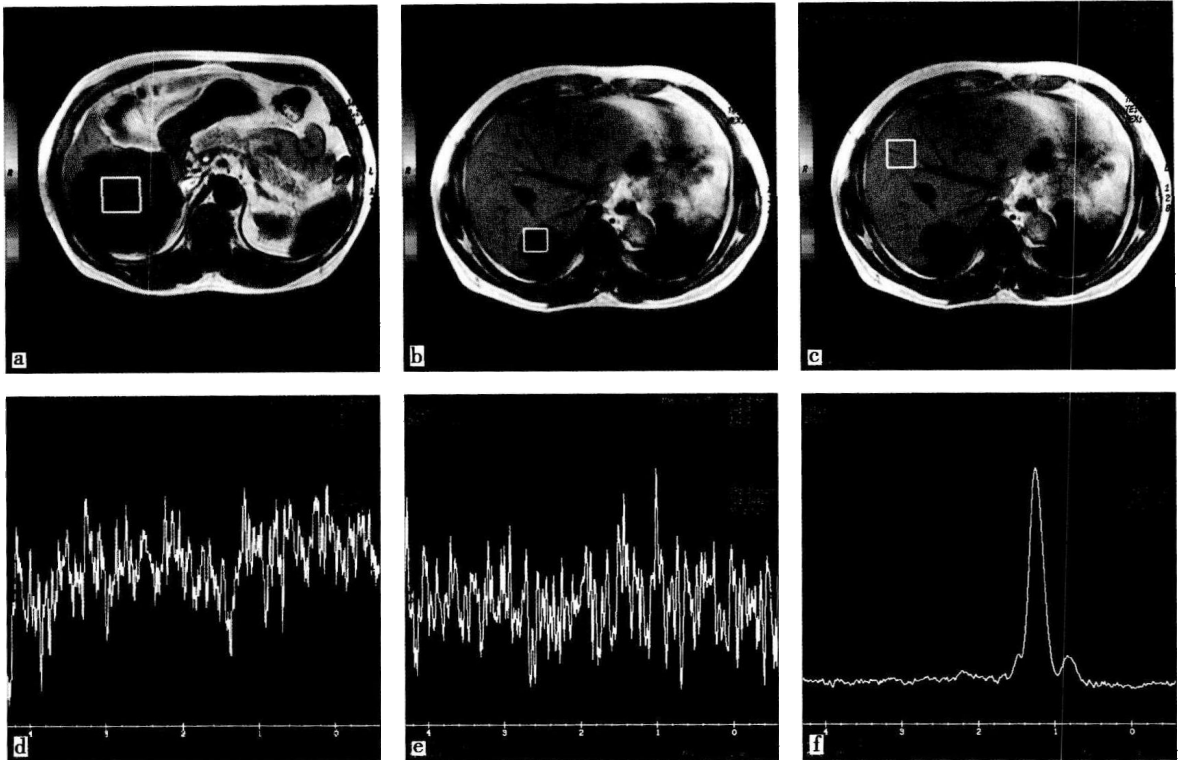


图 5-1-11 血管瘤和肝囊肿的波谱表现

a. 血管瘤的波谱采集定位像; b. 肝囊肿的波谱采集定位像; c. 自体肝脏的波谱采集定位像; d. 血管瘤的谱线未见 Cho 峰和 Lip 峰, 仅表现为基线; e. 肝囊肿的谱线未见 Cho 峰, 仅可见一非常小的 Lip 峰; f. 自体肝脏的谱线示未见 Cho 峰, 可见一高的 Lip 峰

于肝脏组织, 因此 Cho 峰和 Lip 峰明显下降。如果 MRS 体素完全位于血管瘤或囊肿内, 其谱线仅表现为基线。血管瘤和囊肿的 Cho 峰和 Lip 峰均下降, 但是 Lip 下降更明显, 因此 Cho/Lip 升高。一般来说, Cho 峰高 /Lip 峰高和 Cho 峰下面积 /Lip 峰下面积的改变应该是一致的, 其不一致性可能是由于匀场和信噪比的影响。

动态增强表现有两种: 一种表现为动脉期均匀强化, 门脉期和延迟期稍高于肝实质或等于肝实质; 另一种表现为动脉期边缘结节强化, 并由动脉期至延迟期逐渐向中央填充(图 5-1-12)。血管瘤的强化特点与其大小有关。文献报道在肝血管瘤中, 增强后迅速填充的比例约为 16%, 但却占小血管瘤强化方式的 42%。部分病灶内显示有斑片状或裂隙状未完全充填的低信号影, 可能与肝血管瘤内存在液化、出血、血栓及广泛透明样变性、纤维化有关。

**5. 肝囊肿** 肝囊肿 (hepatic cyst) 是一种比较常见的肝脏疾病, 按其病因可以分为先天性、创伤性、炎症性、寄生虫性和肿瘤性五种。其中以先天性肝囊肿最常见, 通常所说的肝囊肿就是指这一类。其病因可能是在发育过程中产生肝内迷走胆管或肝内胆管和淋巴管在胚胎期发育障碍所致。可单发或多发, 大小不等, 增长速度缓慢。早期无症状, 多由 B 超检查发现。当体积增大时压迫邻近脏器, 可出现腹部不适。少数囊肿破裂, 囊内出血, 带蒂囊肿扭转可出现急腹症。囊内感染时有畏寒、发热、白细胞升高等。

囊肿共 33 个病灶, DWI 表现为信号稍高于肝实质, 其 ADC 值为  $(3.22 \pm 0.17) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$  高于肝实质(见图 5-1-10)。

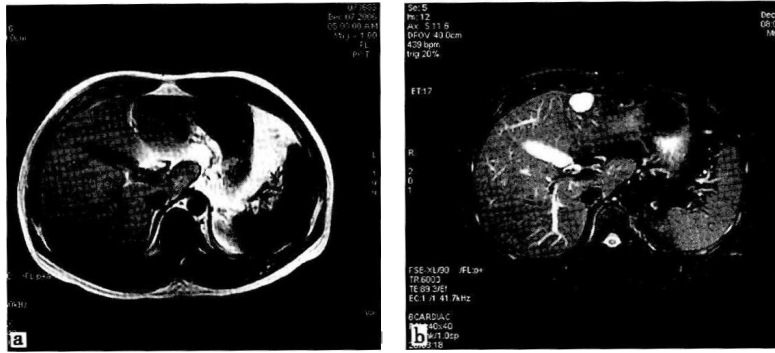


图 5-1-12 肝左叶海绵状血管瘤平扫和动态增强表现

a. T1WI 呈低信号; b. T2WI 呈高信号; c. 动态增强动脉期病灶呈周围结节状强化; d. 门脉期对比剂向中央填充; e. 平衡期病灶完全被对比剂填充

囊肿的 MRS 均表现为 Cho 峰高、Cho 峰下面积、Lip 峰高和 Lip 峰下面积的降低, Cho 峰高 /Lip 峰高和 Cho 峰下面积 /Lip 峰下面积均高于自身对照(见图 5-1-11)。

增强扫描特征是在动脉期、门脉期和延迟期均不强化(图 5-1-13)。

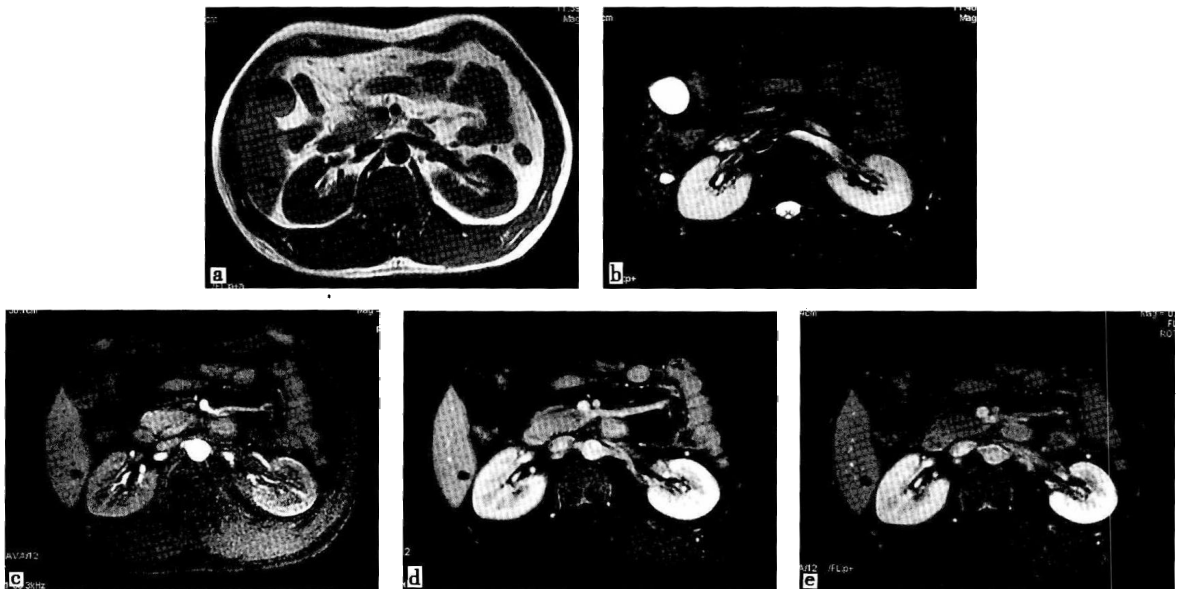


图 5-1-13 肝右叶囊肿平扫和动态增强表现

a. T1WI 呈极低信号; b. T2WI 呈高信号; c. 动态增强动脉期病灶无强化; d. 门脉期病灶无强化; e. 延迟期病灶仍无强化

6. 炎性病变 肝脓肿为临床常见病,多由细菌和寄生虫引起。细菌性肝脓肿比较常见,其病理特点随病程进展而变化,早期为急性炎症反应,以后肝组织坏死、溶解和液化,形成充满脓液的脓腔,经过一段时间后周围形成厚薄不一的肉芽组织,包绕脓肿。可单发或多发,大小不等。阿米巴肝脓肿的发病与阿米巴结肠炎有密切关系,多为单发,多数位于右肝后上部。临床症状轻重不等。可以出现发热、肝区持续性疼痛且随深呼吸及体位移动而加剧和肝大等。

脓肿 DWI 多表现为中央高信号,周围信号稍低于肝实质。脓肿壁的 ADC 值为  $(1.22 \pm 0.49) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 。

肝脓肿的 MRS 表现为 Cho 峰和 Lip 峰降低, Lip 降低更明显(图 5-1-14)。动态增强表现为动脉期为轻度环状强化,门脉期和延迟期环状强化更明显(图 5-1-15)。

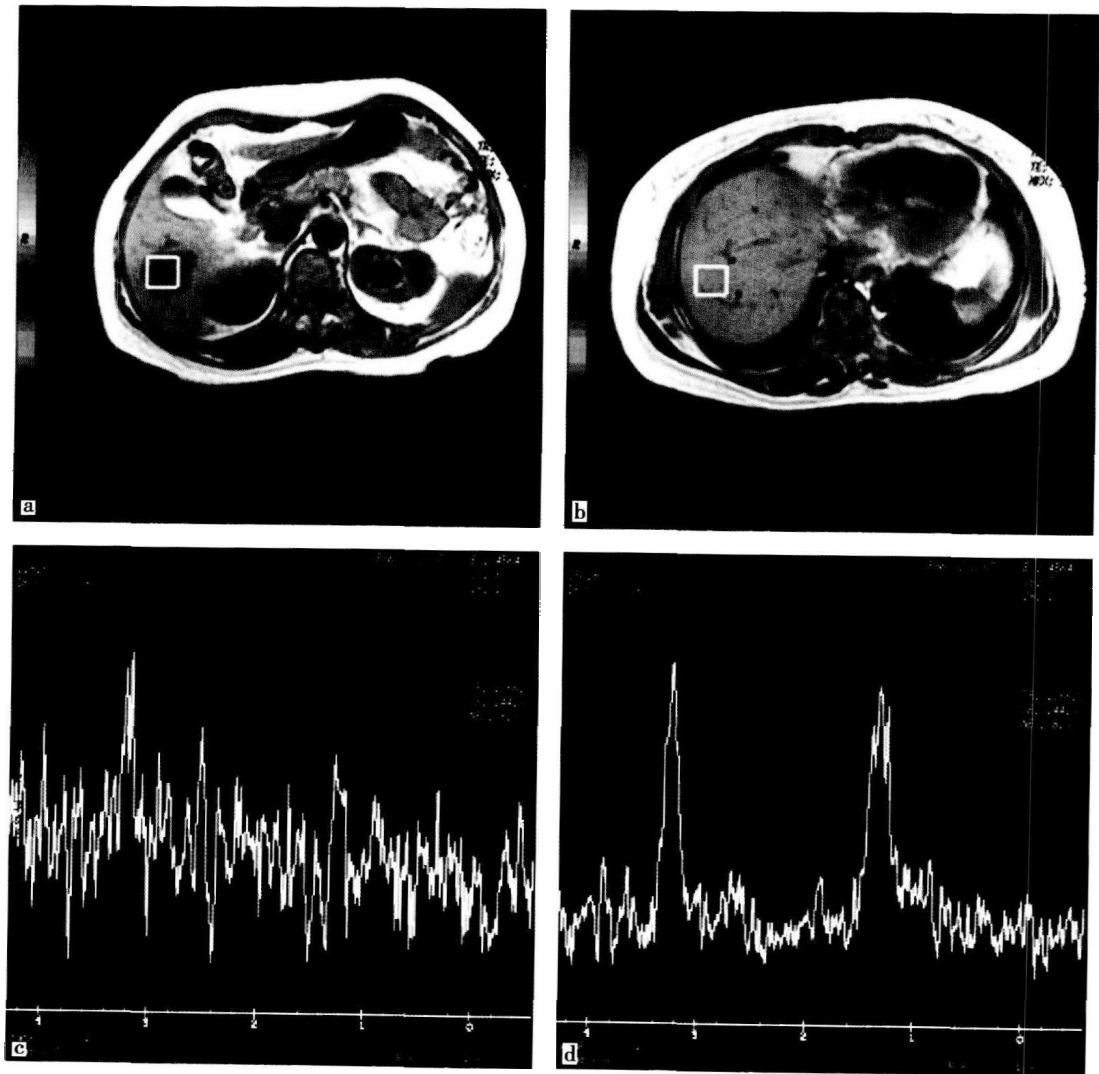


图 5-1-14 肝右叶脓肿的波谱表现

a. 脓肿的波谱采集定位像; b. 自体肝脏的波谱采集定位像; c. 肿瘤的 MRS 谱线示病灶内可见一小 Cho 峰、未见明显 Lip 峰; d. 自体肝脏的谱线示 Cho 峰明显并高于 Lip 峰

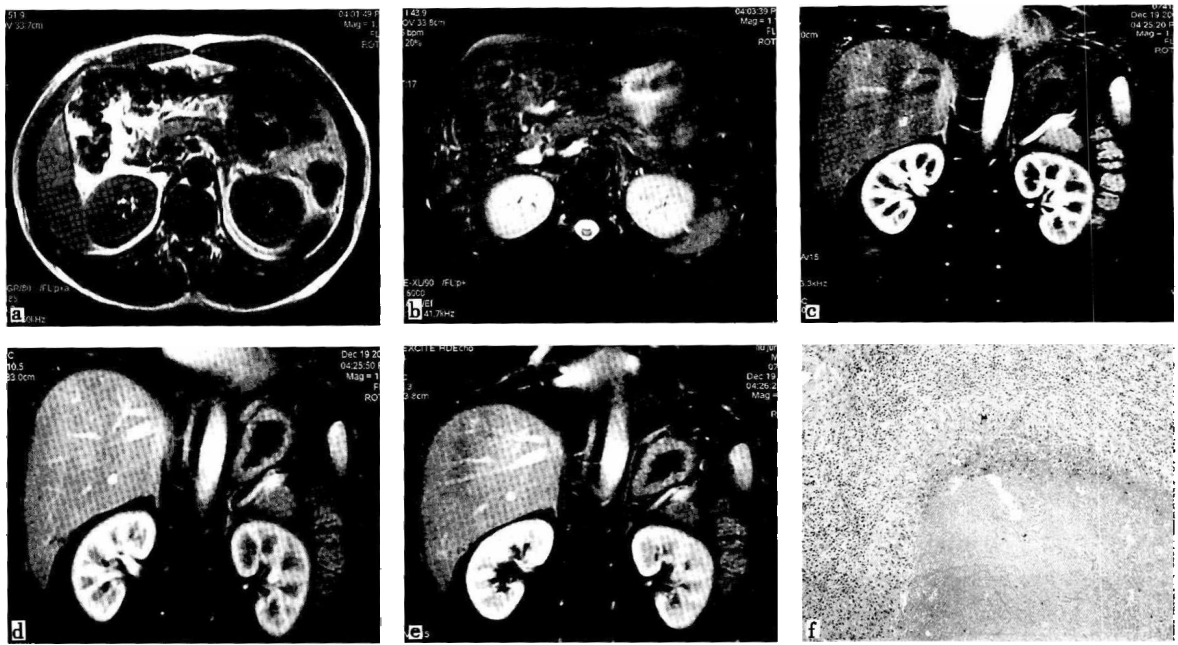


图 5-1-15 肝右叶炎性病变平扫、动态增强和病理表现

a. T1WI 呈稍低信号; b. T2WI 呈稍高信号; c. 动态增强动脉期病灶呈轻度环状强化; d. 门脉期病灶环状强化; e. 延迟期病灶环状强化更明显; f. 100 倍光镜示病灶中央坏死

### (三) 功能性磁共振在肝脏局灶性病变的检出和定性诊断意义

1. DWI 当 b 值选用  $600\text{s}/\text{mm}^2$  时, 肝癌、转移瘤、肝脓肿壁、局灶性结节增生、血管瘤和囊肿的 ADC 值分别为  $(0.86 \pm 0.29) \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ 、 $(0.91 \pm 0.23) \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ 、 $(1.22 \pm 0.49) \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ 、 $(1.52 \pm 0.36) \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ 、 $(2.39 \pm 0.41) \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$  和  $(3.22 \pm 0.17) \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ 。而正常肝脏的 ADC 值为  $(1.49 \pm 0.11) \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ 。肝癌与转移瘤的 ADC 值均小于正常肝脏的 ADC 值, 血管瘤和囊肿的 ADC 值大于肝脏的 ADC 值, 肝脓肿壁和局灶性结节增生与肝脏的 ADC 值之间无统计学差异。恶性肿瘤(肝癌和转移瘤)的 ADC 值明显低于肝脏的 ADC 值, 良性病变(肝脓肿、局灶性结节增生、血管瘤和囊肿)的 ADC 值等于或高于肝脏的 ADC 值, 良恶性病变的 ADC 值有明显差异, ADC 值可以用于良恶性肿瘤的鉴别。但是, 各种研究所选择的分界点并不一致。以  $1.15 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$  作为良恶性病变 ADC 值的分界点, 灵敏度和特异度分别为 92.23% 和 95.45%。

2. MRS 恶性肿瘤组的 Cho 峰高、Cho 峰下面积和 Cho 峰下面积 /Lip 峰下面积高于自身对照; 良性病变组 Cho 峰高、Lip 峰高、Lip 峰下面积明显低于自身对照, Cho 峰高 /Lip 峰高和 Cho 峰下面积 /Lip 峰下面积高于对照; 恶性肿瘤组 Cho 峰高、Cho 峰下面积、Lip 峰和 Lip 峰下面积明显高于良性病变组。不同性质的肝脏局灶性病变表现各不相同, 可以用于肝脏局灶性病变的鉴别诊断。本研究以病变的 Cho 峰高或峰下面积高于自身对照为诊断恶性肿瘤的标准(阳性), 诊断的一致百分比、敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 89.06%、91.89%、85.19%、89.47% 和 88.46%。

3. LAVA 国内外学者一致认为, 与平扫相比, 磁共振动态增强有利于提高肝脏局灶性病变的检出率。但是, 国内外文献所报道的磁共振平扫和动态增强对肝局灶性病变的检出率并不一致。本研究结果显示, T1WI、T2WI、T1WI+T2WI、动态增强对肝细胞癌的检出率



分别为 84.1%、92.9%、93.7% 和 100%。本研究平扫对肝细胞癌检出率明显高于国内外文献报道,主要是因为本组病例中小病灶的比例较小。由于 LAVA 这种动态增强技术,采用重叠扫描,经过重建,最小层厚可达 1.6~1.8mm,避免了部分容积效应的影响,有利于微小病灶的检出及解剖细节的显示,因此,本组肝脏局灶性病变的检出率达 100%。LAVA 的原始数据还可以用来重建出血管结构,可以显示肝癌的供血动脉和引流静脉,显示门脉有否受侵犯和提高门脉瘤栓的检出率,对治疗手段的选择提供更大的帮助。此外,血管重建还可以显示肝动脉的变异情况,为介入治疗提供更全面的信息。

4. 小结 对于典型病例,磁共振平扫和一般的增强扫描即可诊断。对于不典型病例,需要结合多种磁共振扫描技术综合评价。小病灶受部分容积效应的影响,ADC 值测量多不准确,近肝包膜的病灶 ADC 值测量也不准确。由于受最小采集体素的影响,小病灶的 MRS 采集会混入较多的肝组织,其内的化合物易被“稀释”,影响结果的判断。此外,部分病灶由于位置的原因,MRS 采集失败。由此可见,DWI 和 MRS 的临床应用会受到一定的限制。因此,对于肝脏局灶性病变的鉴别诊断,尤其是小病灶,磁共振动态增强作为首选。当磁共振平扫结合动态增强还不能鉴别时,加做 DWI 和 MRS。磁共振平扫和动态增强相结合,形态与功能相结合,可以有效地提高肝脏局灶性病变鉴别诊断的准确率。

(胡学梅 胡道予)

## 二、功能性磁共振在肝纤维化肝硬化中的应用

“肝纤维性增生疾病”这一概念是著名肝病学家 Hans Popper 在 1984 年提出,现已知肝纤维化是一组临床病理综合征,多种机体内外致病因素作用下,均可导致异常和过量的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)增生并沉积,其病理改变有以胶原为主的过度沉积,引起血管受压微循环灌注减少,进一步发展可引起门静脉高压和肝细胞脂肪变性坏死,最后成为不可逆转的硬化,因此肝纤维化是各类肝实质损害转向肝硬化共同而基本的环节。现已知,肝纤维化和早期肝硬化是可逆性,而肝硬化是不可逆病变,因此进行临床干预有着积极的意义。目前评估肝纤维化的金标准仍然是经皮肝脏穿刺活检,该检查是一项侵袭性有创性检查,难以反复进行以评价纤维化进展和对治疗的反应,且只能对纤维化进行大致的静态评估,不能反映其动态的过程,而了解肝纤维化与纤维溶解的动态过程对于其治疗效果评价非常重要。因此,寻求可反复使用的无创性方法来评价肝纤维化程度成为一种趋势。功能磁共振成像可进行定量和半定量评价,本章节针对肝纤维化病理改变基础,对可评价循环灌注、胶原沉积、物质代谢以及肝铁含量相关的功能成像技术原理及在肝纤维化中应用进展进行综述。

### (一) 微循环灌注改变

1. 灌注加权成像(perfusion-weighted MR imaging, MR-PWI)通过静脉团注顺磁性对比剂,并同时启动快速扫描序列来观察区域组织器官微循环的血流动力学改变。当顺磁性对比剂首次通过受检部位微循环时,增加局部磁场的均匀,明显缩短组织 T1 和 T2\* 弛豫时间,其缩短时间程度与局部组织对比剂浓度成正相关。应用于腹部已证实能反映肝癌和癌前病变供血模式改变,并帮助鉴别肝内常见占位性病变,但是用于肝纤维化分级评价尚处于起步阶段。Ichikawa 发现正常肝脏灌注时间信号曲线表现为先下降再逐渐恢复的模式,而肝硬化患者(Child B、C)时间信号曲线改变幅度不明显。Fujita 对肝硬化患者的三期动态增强 MR 发现,肝硬化患者肝实质增强率在延迟期较正常肝实质增加,但是肝硬化患者

门静脉灌注指数较对照组明显降低。胡晓峰等的动物实验结果表明,局部肝血流容积在肝纤维化模型中有相对减少的趋势,但无统计学意义,而组织的最大信号下降百分比在对照组与肝纤维化组之间差异有统计学意义,但不能对纤维化分级进行有效评价。张皓采用肝灌注指数来评价,具有统计学意义。

这些研究均发现了肝纤维化和肝硬化患者中,血流灌注减少的情况,但是由于肝脏由两套血管供血,门脉供血减少的同时会引起动脉供血代偿性增多,而没有统一且科学评价肝脏血流模式的数学模型量化肝微循环灌注,使其结果不一致。

2. 扩散加权成像和扩散张量成像(DWI和DTI)原理是基于人体组织内的水分子运动也遵循微观分子运动规律进行着随机运动,在常规T2成像序列基础上施加一对方向相反而强度和持续时间一样的梯度场强(也称为扩散梯度场强),自由水扩散不受限信号衰减明显,而结合水运动受限信号衰减不明显,在扩散图上呈高信号,除此DTI还通过施加不同方向的扩散梯度场强,可反映水分子扩散受限的方向。 $b$ 值反映的是扩散敏感梯度场的强度,其值越大组织信号衰减越明显,对水分子扩散运动越敏感,通过两个不同 $b$ 值扩散信号强度前后检测,可以对组织的扩散系数(diffusion coefficient, DC)进行定量评价。但由于活体组织中扩散系数受到微循环因素影响(液体流动、细胞渗透性、温度、毛细血管灌注和细胞膜通透性方向)和生理活动影响(呼吸、心跳、血管搏动、肠蠕动等),因此DWI所测的扩散系数常高于真实扩散系数,被称为表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC),而DTI测量的扩散系数,是不同方向扩散梯度场强计算得到的DC平均值,能更准确真实地反映水分子扩散情况,除此还可以得到部分各向异性分数(fractional anisotropy, FA)可以定量评价水分子向各个方向扩散能力。

较多文献比较了不同 $b$ 值测量结果,发现较小 $b$ 值测量的ADC值受到微循环灌注影响较大,而较大 $b$ 值时,ADC值更接近DC值,但是 $b$ 值增大后,图像易变形,信噪比明显下降,采用合适的 $b$ 值可以在保证图像质量基础上,使ADC值更接近真实DC值。国外研究推荐使用 $b$ 值取 $400\sim 700\text{s}/\text{mm}^2$ 较为合适。而国内多个学者不同中心研究均证实 $b$ 值取 $500\text{s}/\text{mm}^2$ 能取得较好的扩散图。有学者比较正常和局灶肝病变肝实质扩散方向,认为肝脏内的扩散是各向同性,采用多方向的扩散梯度在研究中不必要,但是本中心结果表明,采用DTI比较正常人和Child分级肝硬化患者,FA值存在差异且能帮助区分不同Child级别患者(图5-1-16),而连续地观察血吸虫肝纤维化兔模型,也发现了类似的改变(图5-1-17)。文献报道多使用DWI对肝纤维化患者和动物模型进行研究,众多学者均观察到在弥漫性肝病变患者中ADC值减低表现,但结论仍有较多争议。部分学者认为ADC值较正常肝组织减低的程度有统计学意义,能帮助判断肝纤维化和肝硬化程度。也有学者认为其差别无统计学意义。多数学者认为,ADC值下降是因为增生的胶原纤维限制水分子运动的原因,而杨正汉等动物实验结果认为,ADC值下降更多是因为肝纤维化后,微循环灌注减少的原因。本中心对四氯化碳诱导肝纤维化大鼠离体和在体研究结果表明,ADC值下降是纤维增加和灌注共同作用的结果。

## (二) 胶原纤维沉积

1. 磁化传递(magnetization transfer, MT)利用磁化传递饱和脉冲选择性饱和大分子质子池,使结合池质子纵向磁化接近零,通过两池相互作用,由结合池传递到自由池的磁化量很少,造成水质子池磁化降低,成像组织信号强度降低,反映了组织内结合水和自由水之间交换,形成一种新的组织器官对比度,又称为磁化传递对比(magnetization transfer contrast,

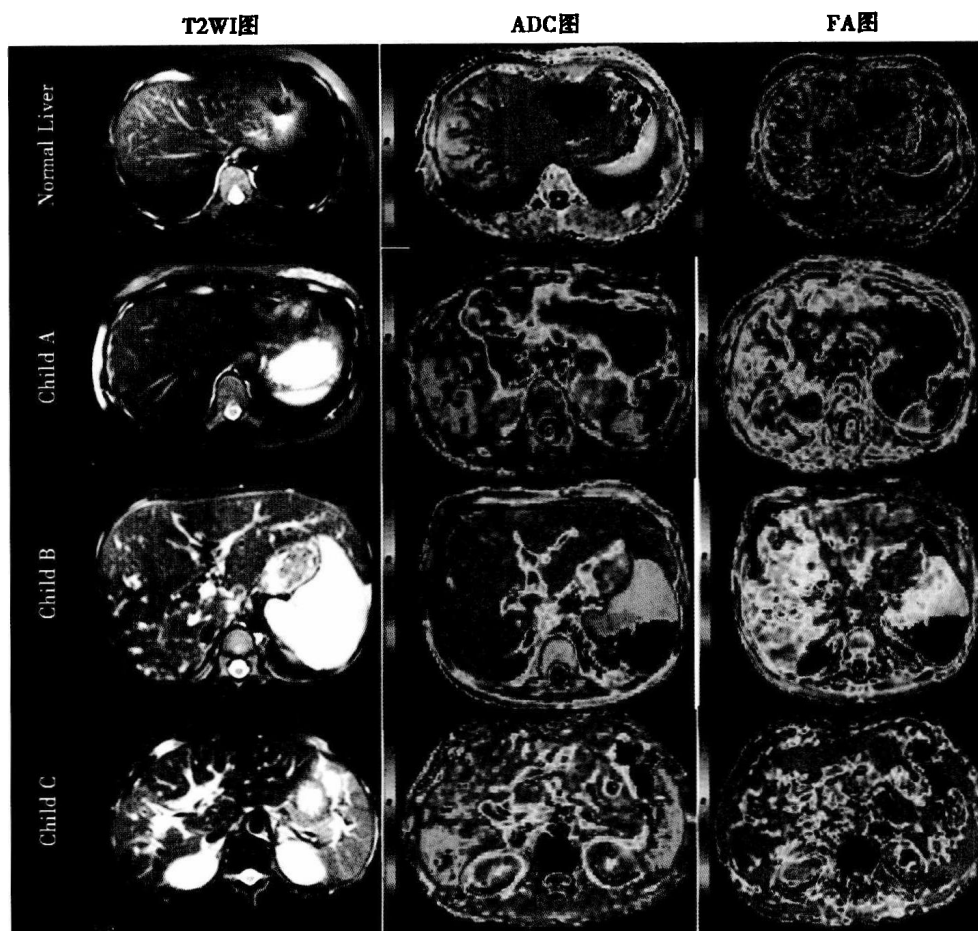


图 5-1-16 正常人与肝硬化组 T2WI 图、ADC 图及 FA 图

第一列为 T2 加权图,第二列为 ADC 图,第三列为 FA 图。第一行为一正常人的 DTI 检查结果图;第二行为一女性乙肝患者,血清学诊断为肝硬化,临床资料 Child 分级为 A,其 ADC 值为  $1.21 \times 10^{-9} \text{mm}^2/\text{s}$ , FA 值为 0.582;第三行为乙肝肝硬化患者,穿刺活检证实,本次入院时 Child 分级为 B,ADC 值为  $1.16 \times 10^{-9} \text{mm}^2/\text{s}$ , FA 值为 0.634;第四行,乙肝肝硬化,血清学诊断,入院时 Child 分级为 C,ADC 值为  $0.824 \times 10^{-9} \text{mm}^2/\text{s}$ , FA 值为 0.732

MTC)。而对施加磁化传递的图像与未施加图像相减,可以得到一个定量指标,称为磁化传递率(magnetization transfer ratio, MTR)。MTR 值的大小反映了组织中大分子的密度,降低提示组织内大分子含量的减少。最初 MT 和 MTR 用于中枢神经系统,评价脱髓鞘病变,而体部应用较少。Chen 和 Hollett 将其应用于肝脏病变,其 MT 效应随着病理类型而各异, MTC 并未增加肿瘤与肝硬化组织之间对比,但是硬化组织的 MT 效应与其他组织差别较大。国内研究者期待 MTR 能反映肝纤维化胶原沉积程度,初步结果显示正常人,肝纤维和肝硬化患者之间 MTR 差别无统计学意义,但是 MTR 与透明质酸(HA)呈正相关。

2. 磁共振弹性成像(MR elastography, MRE)采用外部激发装置产生低频率剪切波在组织内传播,组织的弹性与所传播的剪切波的波长相关,从而可量化和显示介质的弹性模量。由于硬件设备限制,目前 MRE 尚处于起步阶段。国外前期应用均发现肝纤维化患者肝脏弹性较正常健康人弹性增加,且差异具有统计学意义, Huwar 还发现肝脏平均剪切弹性随着肝纤维化程度的升高而升高,且各组之间的弹性值的差别有统计学意义。

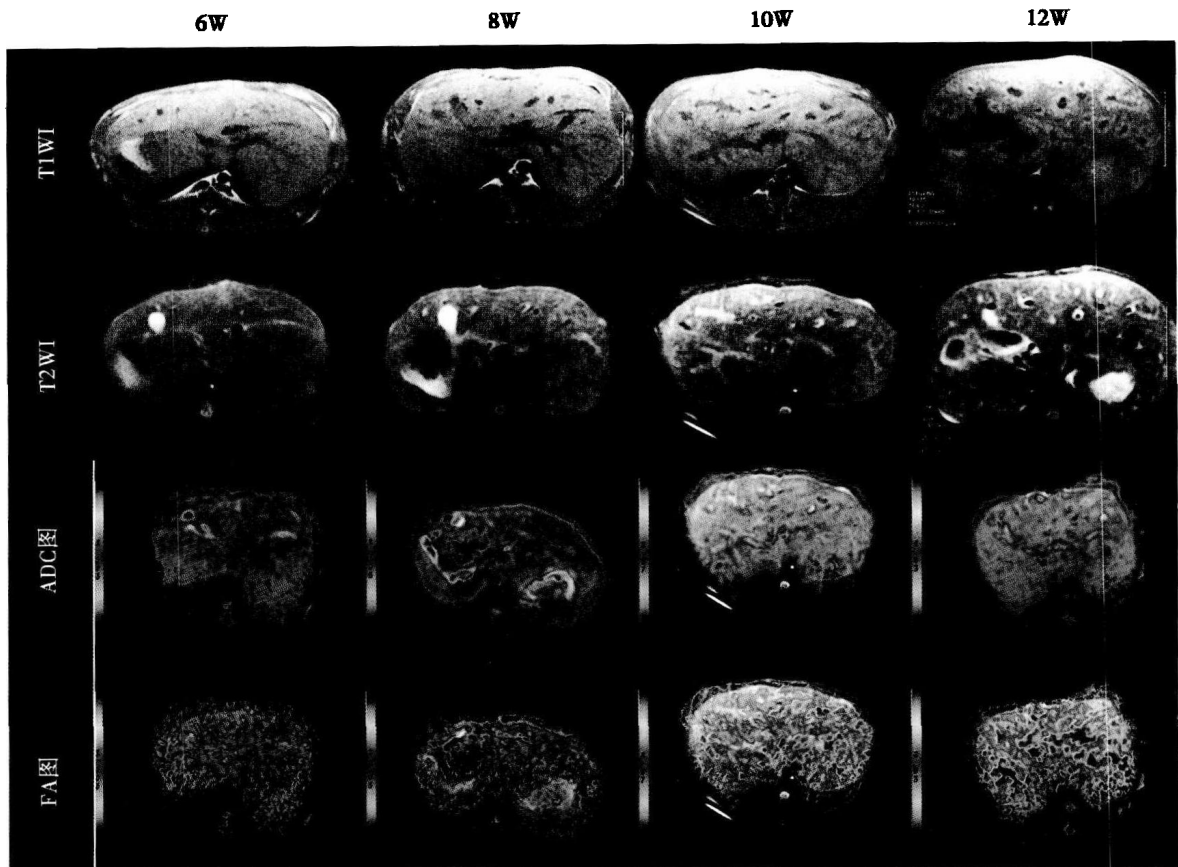


图 5-1-17 血吸虫肝纤维化兔 T1WI、T2WI、ADC 图及 FA 图

第一行为 T1WI 图，第二行为 T2WI 图，第三行为 ADC 图，第四行为 FA 图。第一列为 6W 模型兔，第二列为 8W 模型兔，第三列为 10W 模型兔，第四列为 12W 模型兔。肝纤维化兔肝脏 MR，随着时间进展 T1WI 和 T2WI 上信号不均，门静脉分支出现扩张，ADC 图上肝脏分布比较均匀，而 FA 图见与门脉分支走向一致数值增高

### (三) 物质代谢

磁共振波谱分析 (MRS) 技术是利用磁共振现象和化学位移效应，使体内含奇数质子的原子核经外加磁场的作用产生磁共振信号，经傅里叶公式转换成波谱，不同代谢物共振频率上的差异经磁共振扫描仪采集后转化为数值波谱，并代表相应代谢物浓度。目前体内用于磁共振波谱分析的含奇数质子的原子核有氢  $^1\text{H}$ 、碳  $^{13}\text{C}$ 、磷  $^{31}\text{P}$ 、氮  $^{15}\text{N}$ 、氟  $^{19}\text{F}$  等，其中  $^1\text{H}$  和  $^{31}\text{P}$  最为常用。

1.  $^1\text{H}$ -MRS 上可以显示人类正常肝脏的代谢物包括谷氨酸及谷氨酸复合物、胆碱、糖原复合物、脂质等 (图 5-1-18)。其中， $^1\text{H}$ -MRS 用于评价肝脏内脂肪浸润和脂肪含量的价值已在众多研究中得到证实，其结果与组织真实含量间有较好相关性。而用于肝纤维化的研究尚不多，结论也不一致，Orlacchio 在 3.0T 研究结果以水峰下面积为参考，发现显示胆碱、谷氨酸及其复合物以及脂质与之比与肝硬化级别相关，并随着肝硬化程度升高而升高。Cho 以脂质峰作为参考，发现谷氨酸及其复合物以及糖原复合物与之比与肝纤维化级别相关。本中心临床研究直接观察比较各代谢物峰高，发现 Cho 峰随着肝硬化程度升高而升高 (图 5-1-19)，而两种肝纤维化动物模型的研究，也发现一致改变 (图 5-1-20)。可见， $^1\text{H}$ -MRS

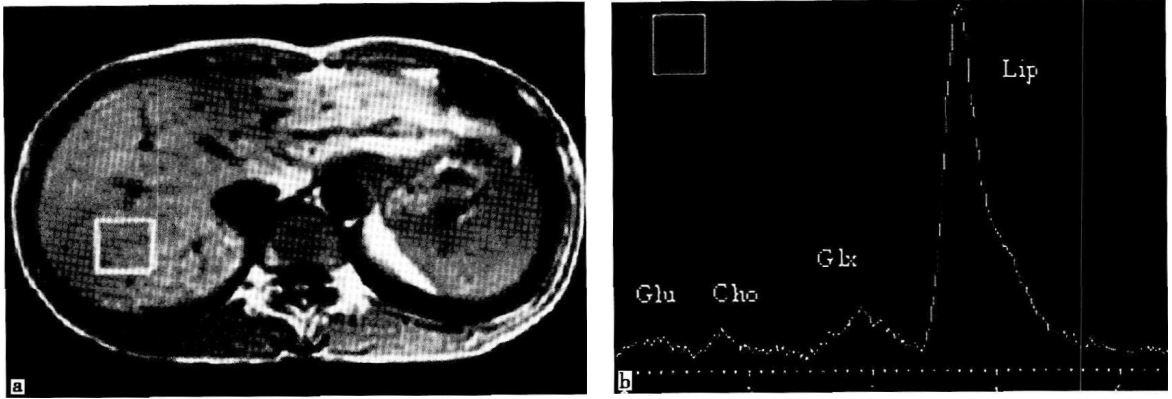


图 5-1-18 肝脏 MRS 扫描定位像和 sage 后处理谱线

a. 兴趣区位于肝右叶后上段, 避开胆管、血管进行定位, 体素大小为  $20\text{mm} \times 20\text{mm} \times 20\text{mm}$ ; b. sage 后处理后, 肝脏 MRS 可观测到 4 个峰: 脂质 (lip), 位于  $1.3\text{ppm}$ ; 谷氨酰胺和谷氨酸复合物 (Glx), 位于  $2.10 \sim 2.49\text{ppm}$ ; 胆碱 (Cho), 位于  $3.2\text{ppm}$ ; 糖原和葡萄糖复合物 (Glu), 位于  $3.35 \sim 3.90\text{ppm}$

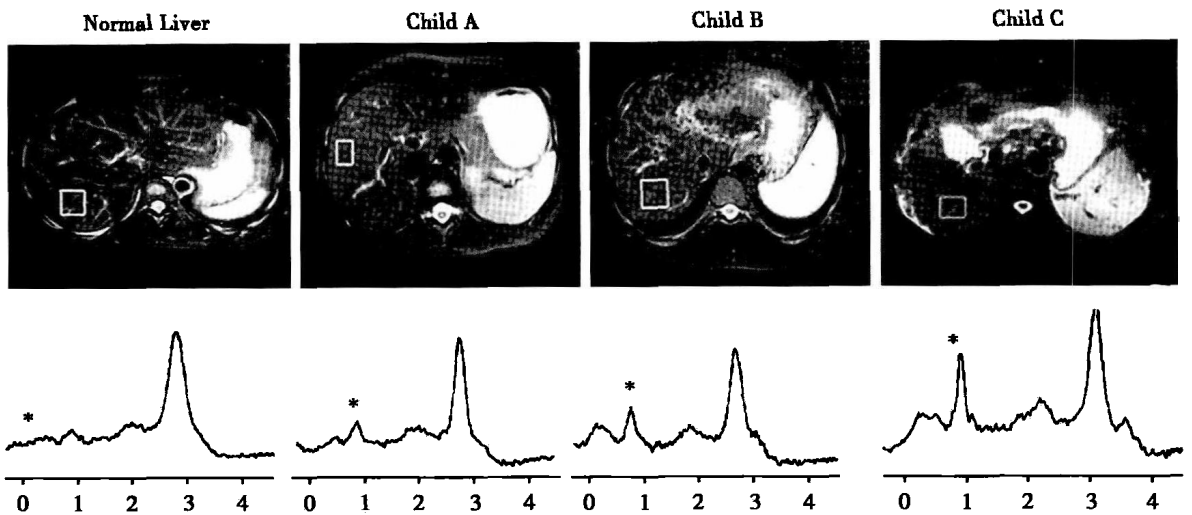


图 5-1-19 正常志愿者及肝硬化 Child A、B、C 级患者的 T2 加权图及肝脏波谱图

Child A、B 患者均由血清学诊断, Child C 患者由病理证实。磁共振波谱图示: 随着肝硬化 Child 分级的增加, Cho 峰 (\* 所示处) 有增高的趋势

对肝纤维化分级有一定潜在价值, 尚需要统一参考物标准。

2.  $^{31}\text{P}$ -MRS 主要反映肝脏内含磷代谢物情况, 可以显示人类正常肝脏的代谢物包括磷酸单脂酶 (PME)、磷酸二脂酶 (PDE)、无机磷 (Pi)、核苷三磷酸盐 (NTP), 能够反映肝脏内能量代谢和磷脂代谢的情况。PME 峰主要由磷酸胆碱和磷酸乙醇胺构成, 两者为细胞膜主要成分磷脂合成代谢的前体物质, 因此 PME 反映细胞膜合成代谢, 而 PDE 由甘油磷脂酰胆碱、甘油磷脂酰乙醇胺和甘油磷酸二脂构成, 主要为磷脂降解产物, 因此 PDE 反映细胞膜的分解代谢。而 Pi 和 NTP 与肝脏能量代谢相关。国内外学者均发现, 肝纤维化和肝硬化患者中 PME 及其相关参数增高, PDE、NTP、Pi 减少, 提示胶原沉积增多分解减少, 并与肝硬化分级之间有一定相关性。但是, 也有学者提出不同病因导致的肝硬化  $^{31}\text{P}$ -MRS 波谱表现有差别, 主要是 Pi/NTP 表现不同, 肝炎相关肝硬化者为升高表现, 而胆汁性肝硬化则

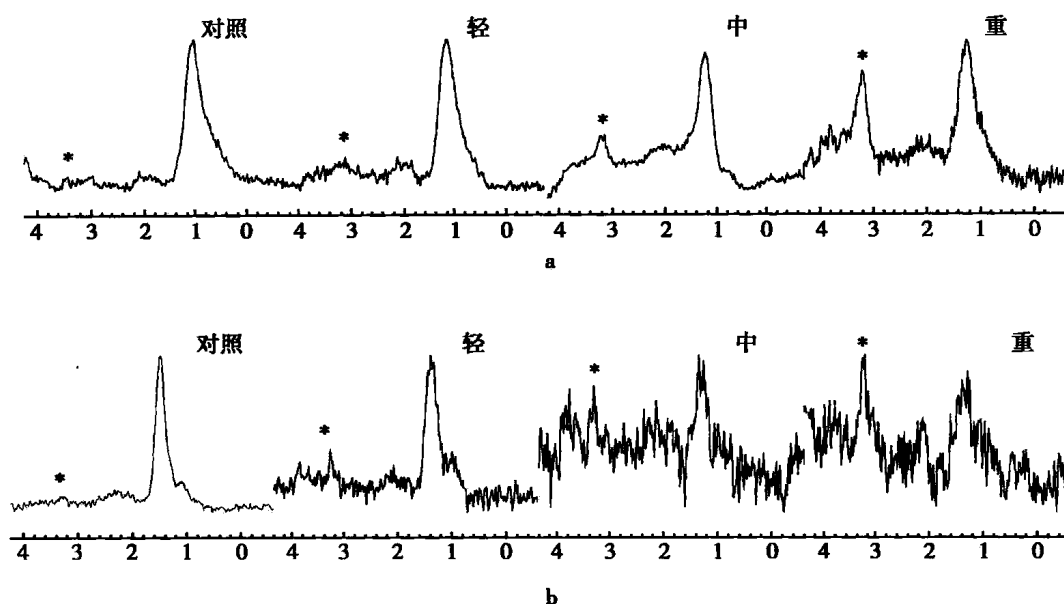


图 5-1-20 两种肝纤维化动物模型波谱图

a.  $\text{CCl}_4$  诱导肝纤维化大鼠; b. 血吸虫肝纤维化兔; Cho 峰(\* 所示处)随着肝纤维化病理分级的升高而升高

为降低表现。因此,  $^{31}\text{P}$ -MRS 的价值尚需要分病种进一步研究。

#### (四) 肝铁含量

目前研究认为, 肝铁负荷与肝炎病毒复制、肝纤维化和肝硬化病程进展, 有着密切关系。临床研究表明, 采用去铁治疗, 能提高病毒性肝炎患者对干扰素治疗的应答率。因此, 评估肝铁含量对临床有着积极意义。

常用方法有  $\text{T}_2/\text{T}_2^*$  弛豫时间测定法, 由于组织具有特定的  $\text{T}_2/\text{T}_2^*$  弛豫时间, 而铁可以明显缩短弛豫时间, 并且与其浓度有一定依赖性, 因此  $\text{T}_2/\text{T}_2^*$  减低程度与组织顺磁性物质的量成正比, 因此常用  $\text{R}_2 (1/\text{T}_2)$  和  $\text{R}_2^* (1/\text{T}_2^*)$  来衡量脏器内铁含量。现在多采用多回波自旋回波或梯度回波序列测定法, 通过在固定回波时间内采集一系列不同 TE 时间的回波信号, 进行曲线拟合计算出一张  $\text{T}_2/\text{T}_2^*$  MAP 图, 可以检测组织的  $\text{T}_2/\text{T}_2^*$  值。文献报道  $\text{R}_2$  和  $\text{R}_2^*$  与铁含量成直线相关关系。对于两种方法测定效能尚有争议,  $\text{R}_2$  受到外周磁场不均匀度的影响较小, 但是对铁含量浓度变化不敏感, 而  $\text{R}_2^*$  对铁含量变化敏感, 但是容易受到外周磁场的影响。在临床应用性上,  $\text{T}_2^*$  测定可以在一次成像获得, 而  $\text{T}_2$  测定常需要多序列较长成像时间获得。 $\text{R}_2$  和  $\text{R}_2^*$  与肝纤维化的关系, 尚不确定, 有研究者认为肝硬化和肝炎不会影响弛豫率的测定, 但是也有学者研究认为肝硬化的炎性浸润会影响测定结果。但是, 现有研究中均发现, 肝铁能加重酒精性肝纤维化, 国内学者也发现类似结果。因此肝铁负荷与肝纤维化的关系尚需要进一步研究。

#### (五) 小结

综上所述, 磁共振功能成像多参数多对比成像, 能够对肝纤维化微循环灌注和胶原沉积, 代谢物含量改变以及肝铁含量提供定量评价指标。部分研究尚处于起步阶段, 其评价效果有限但是与肝纤维化病理进程改变一致, 而 ADC 值和 Cho 峰对肝纤维化分级有一定帮助价值, 随着磁共振技术的进步, 相信联合多指标应当能为临床提供更丰富信息。

(沈亚琪 胡道予)

### 三、MRS 在非酒精性脂肪肝诊断及治疗中的应用

非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指以甘油三酯 (TG) 为主的脂质在肝脏内的异常沉积及由此导致的肝细胞脂肪变性。由于 NAFLD 发病率日益增高, 且其存在继续发展为肝硬化及原发性肝癌的可能, 因而对其研究及治疗逐渐受到医学界的重视。而通过研究 MRS 谱线中特定位置的物质峰, 就可以获得肝脏内脂肪组织含量的真实数据。Szczepaniak 等通过应用  $^1\text{H-MRS}$  及病理检查, 证实细胞内脂肪位于  $^1\text{H-MRS}$  谱线的 1.4ppm 处, 细胞外脂肪则位于 1.6ppm 处。Thomas 等研究则发现,  $^1\text{H-MRS}$  可以有效监测肝细胞内部脂肪含量的变化, 从而为 NAFLD 治疗效果的评估提供了一种有效的技术手段。2004 年, 国际糖尿病联盟 (IDF) 制订的有关代谢综合征 (MS) 的“白金标准定义”已经明确指出: 用  $^1\text{H-MRS}$  评价肝脏脂肪含量 (IHCL), 其得出的肝脏脂肪含量与病理学检测结果有明显的相关性。当前,  $^1\text{H-MRS}$  已成为国际研究 NAFLD 的主要手段。

在  $^1\text{H-MRS}$  应用中, 主要涉及两种定位技术: 激励回波探测序列 (stimulated-echo acquisition mode, STEAM) 和点分辨自旋回波序列 (point re-solved spectroscopy, PRESS)。其中, STEAM 序列是由 3 个互相垂直的选择性  $90^\circ$  射频脉冲 (radio frequency pulse, RF) 分别激励 3 个互相垂直的层面, 产生一个刺激回波, 最后获取三者交叉部分的信号而完成。该序列 TE 较短 (TE 常为 20~30 毫秒), 对 T2 弛豫较敏感, 适用于观察肌醇 (myo-inositol, MI) 和脂质 (lipid, Lip) 等短 T2 的代谢物。但该序列信噪比较低, 对运动敏感。PRESS 序列是用 2 个  $180^\circ$  RF 和 1 个  $90^\circ$  RF 产生 1 个自旋回波从而选择感兴趣区。断层选择性  $90^\circ$  RF 后跟随 2 个断层选择性  $180^\circ$  射频脉冲。由  $90^\circ$  RF 激发后, 磁化强度保持在 xy 平面内直到数据采集。此序列的 TE 一般较长 (TE 常为 135~270 毫秒), 故信噪比较高, 并且扫描时间较短。相比之下, PRESS 序列更适合针对脂肪的研究。

目前针对 NAFLD 的 MRS 动物试验与人体研究均有进行。前者多使用脂肪肝模型大鼠, 使用鸟笼线圈或眼线圈, 为尽量避免呼吸运动伪影, 大鼠需预先麻醉。而人体研究, 可使用心脏线圈及呼吸门控, 于呼气末受试者屏气后扫描。两者主要 MR 序列包括: 肝脏 MR 的 T1WI 与 T2WI 轴面平扫、T2WI 冠状面平扫及 PRESS 序列。在 T2WI 序列轴面及冠状面图像上选择最佳层面设定感兴趣区。感兴趣区多设定在肝脏右后叶, 不应包含较大胆管及血管, 其大小是否限定应依检测目的而定, 单纯检测肝脂含量时, 为保证成功率, 感兴趣区尽量进行大范围的设定, 而若有重复检测或自身对照研究需要的, 则可以考虑对感兴趣区大小进行限定 (图 5-1-21~图 5-1-24)。感兴趣区周边设定饱和带, 正式扫描前进行预扫描。PRESS 序列主要参数可设定如下: TR 1500 毫秒, TE 35 毫秒, Echo=1, NEX=8, 层厚 10mm, 层距 1.0mm。不采用水饱和技术。

单纯脂肪肝模型大鼠、NAFLD 患者及正常对照组的肝脏 MRS 谱线图可见图 5-1-25~图 5-1-28, 其中在 4.6ppm 附近均可见到水峰, 在 1.4ppm 附近可见到不同程度的脂峰。

应用 MR 仪自带的后处理软件, 可以计算 TG 峰与水峰的峰下面积。人肝内脂质含量 (HTC) 相对值计算公式为:  $\text{TG 峰下面积} / (\text{水峰下面积} + \text{TG 峰下面积}) \times 100\%$ 。同时有研究使用相对值计算出大鼠肝脏单位质量内 TG 含量的绝对值 ( $\mu\text{mol/g}$ ), 并与肝脏组织生化检测结果进行了对比, 计算公式如下:

$$\text{大鼠肝脏 TG 含量 } (\mu\text{mol/g}) = \frac{R \times W \times 10^6}{885.4 \times D \times \text{TGr} \times (R \times W + \text{TWr})}$$

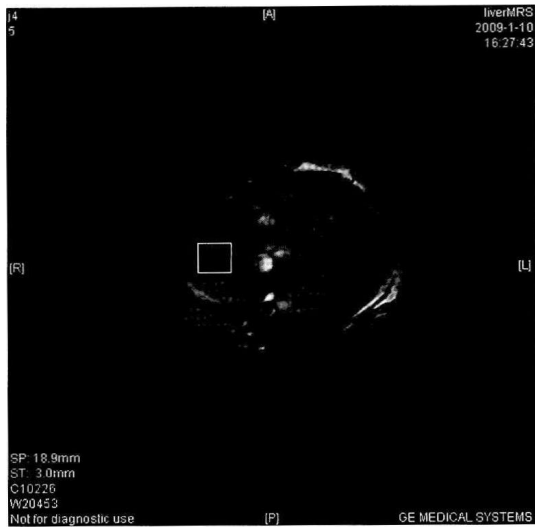


图 5-1-21 大鼠肝脏感兴趣区的设定(轴面)

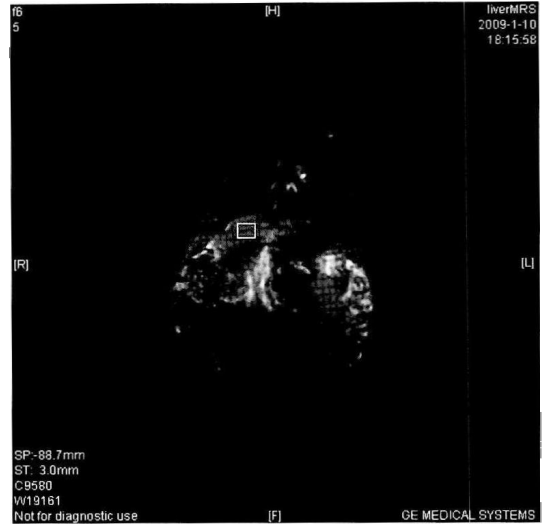


图 5-1-22 大鼠肝脏感兴趣区的设定(冠面)



图 5-1-23 人肝脏感兴趣区的设定(轴面)



图 5-1-24 人肝脏感兴趣区的设定(冠面)

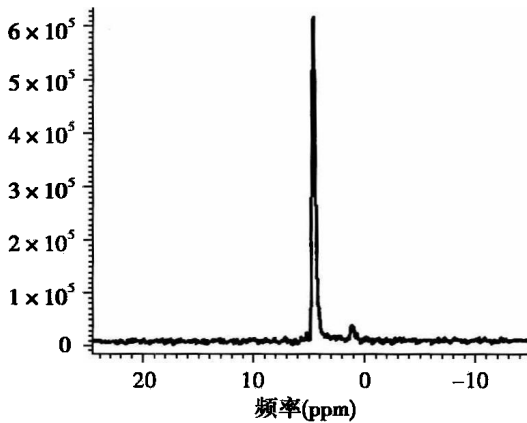


图 5-1-25 正常大鼠肝脏 MRS 谱线图

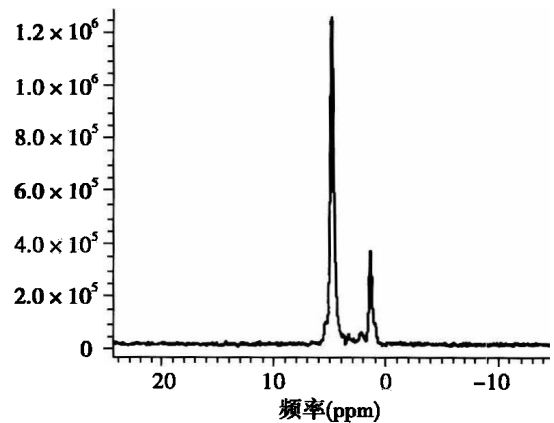


图 5-1-26 脂肪肝模型大鼠肝脏 MRS 谱线图



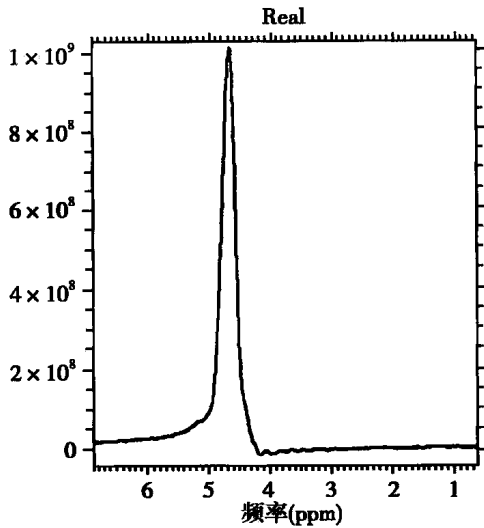


图 5-1-27 正常人肝脏 MRS 谱线图

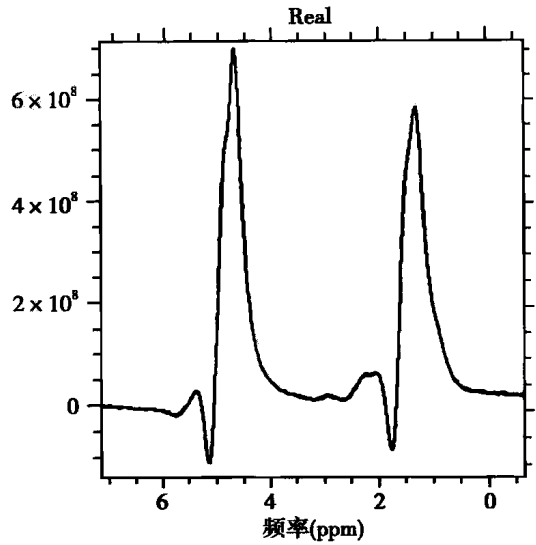


图 5-1-28 重度 NAFLD 患者肝脏 <sup>1</sup>H-MRS 谱线图

其中: R 为 MRS 所得 TG 峰、水峰峰下面积比值; W 为相关组织含水率(kg/kg), 水分在大鼠肝脏组织中所占比率约为 0.725; D 为组织密度(g/ml), 大鼠肝脏组织密度约为 1.03; TG<sub>r</sub> 为组织与标准 TG 样本密度比率, 大鼠肝脏内 TG 与标准 TG 样本密度比约为 1.025; TW<sub>r</sub> 为单位体积组织内 TG 质子密度 TG<sub>pd</sub>(mmol/ml) 与水质子密度 W<sub>pd</sub>(mmol/ml) 比率(mol/mol), TG<sub>pd</sub>=70.35, W=111.1, TW<sub>r</sub>=0.6332; 885.4 为 TG 标准样本分子量。

图 5-1-29 是大鼠肝脏脂质含量的 MRS 与生化检测结果的相关性图, 图 5-1-30 则是人肝脏脂质含量 MRS 与 CT 结果的相关性图。这些研究表明了 MRS 在检测肝脏脂质含量中的准确性。

与此同时, 已有研究将 MRS 应用于脂肪肝药物研究的疗效评价中。(图 5-1-31、图 5-1-32) 即为同一 NAFLD 患者在试验性治疗前后肝内脂质含量的 MRS 谱线图。

国内外的大量研究已经表明, 应用 <sup>1</sup>H-MRS 定量诊断脂肪肝是可行的。与常规的 B 超或 CT 相比, 在检测的实时性、无创性、准确性、重复性及定量等方面具有显著优势。但也应看到, <sup>1</sup>H-MRS 是通过测定感兴趣区的脂肪含量来间接反映肝脏的整体脂肪含量, 因此, 该方法目前还仅仅适用于弥漫性脂肪肝病例。

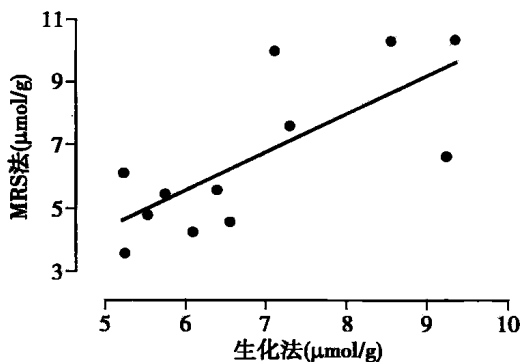


图 5-1-29 大鼠 MRS 法和生化法检测的肝脏 TG

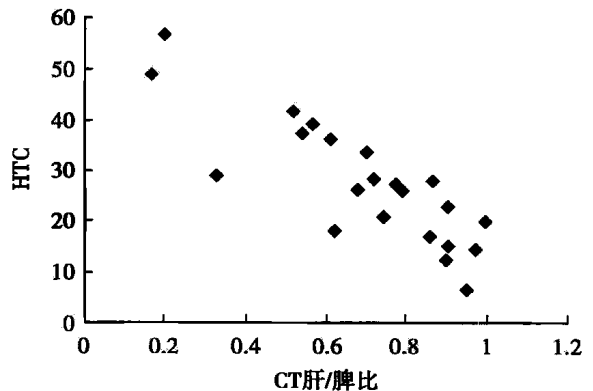


图 5-1-30 肝/脾 CT 比值和 MRS 相关性散点图

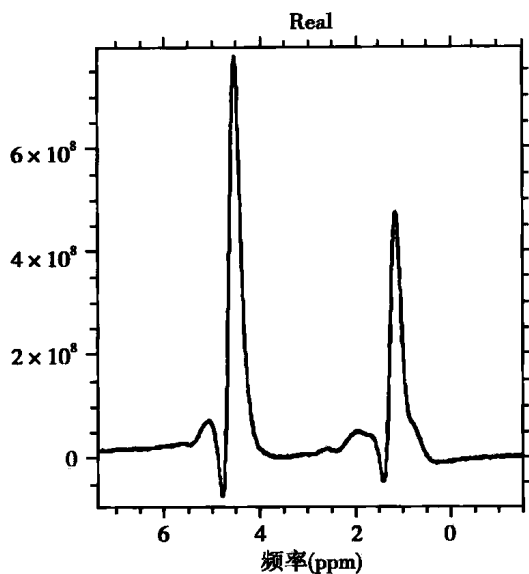


图 5-1-31 中度 NAFLD 患者  $^1\text{H}$ -MRS 谱线  
(治疗前)

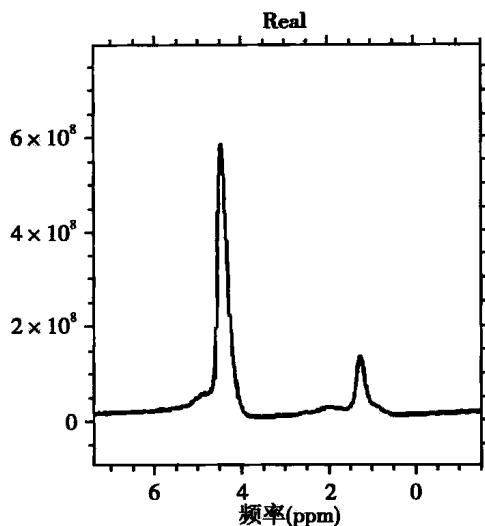


图 5-1-32 中度 NAFLD 患者  $^1\text{H}$ -MRS 谱线  
(治疗后)

(王 南)

### 参 考 文 献

1. Eugeniusz Tarasów, Leszek Siergiejczyk, Anatol Panasiuk, et al. MR proton spectroscopy in liver examinations of healthy individuals in vivo. *Med Sci Monit*, 2002, 8(2): 36-40.
2. 张丽, 胡道予, 饶晶晶, 等. 正常人肝脏单体素 1.5 T  $^1\text{H}$ -MRS 的研究. *放射学实践*, 2007, 22(4): 391-394.
3. 叶任高, 陆再英. 内科学. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 471.
4. 胡道予. 肝胆胰影像学诊断与介入治疗. 武汉: 湖北教育出版社, 2006: 124-178.
5. Soper R, Himmelreich U, Painter D, et al. Pathology of hepatocellular carcinoma and its precursors using proton magnetic resonance spectroscopy and a statistical classification strategy. *Pathology*, 2002, 34(5): 417-422.
6. Kanematsu M, Semelka RC, Leonardou P, et al. Hepatocellular carcinoma of diffuse type: MR imaging findings and clinical manifestations. *J Magn Reson Imaging*, 2003, 18(2): 189-195.
7. Yoshikawa J, Mat sui O, Takashima T, et al. Fatty metamorphosis in hepatocellular carcinoma: radiologic features in 10 cases. *AJ R*, 1988, 151(4): 717-720.
8. Ye HY, Zhao RF, Li YC, et al. MR imaging findings of hepatic tumors contained lipid. *Chin J Med Imaging*, 2004, 12(5): 340-343.
9. Yamashita Y, Fan ZM, Yamamoto H, et al. Spin echo and dynamic gadolinium-enhanced FLASH MR imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with histopathologic findings. *J Magn Reson Imaging*, 1994, 4(1): 83-90.
10. 李肃, 徐坚民, 李莹, 等. 肝细胞癌 MR 动态增强表现与病理的相关性研究. *临床放射学杂志*, 2002, 21(12): 951-954.
11. Wang B, Gao ZQ, Yan X, et al. Correlative Study of Angiogenesis and Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Features of Hepatocellular Carcinoma, 2005, 46(4): 353-358.

12. Kanematsu M, Kondo H, Goshima S, et al. Imaging liver metastases: review and update. *Eur J Radiol*, 2006, 58(2): 217-228.
13. Ito K, Choji T, Nakada T, et al. Multislice dynamic MRI of hepatic tumors. *JCA T*, 1993, 17: 390-396.
14. Hamm B, Thoeni RF, Gould RG, et al. Focal liver lesions: characterisation with non-enhanced and dynamic contrast material-enhanced MR imaging. *Radiol*, 1994, 190: 417-423.
15. Nakamura H, Murakami T, Ishida T, et al. 3DTF-FISP MRI with gadopentetate dimeglumine in differential diagnosis of small liver tumors. *JCA T*, 1994, 18: 49-54.
16. Martí-Bonmatí L, Casillas C, Dosedá R. Enhancement characteristics of hepatic focal nodular hyperplasia and its scar by dynamic magnetic resonance imaging. *MAGMA*, 2000, 10(3): 200-204.
17. Li SJ, Ye HY, Du JB, et al. CT and MR imaging findings of focal nodular hyperplasia of the liver. *Chin J Med Imaging*, 2004, 12(5): 344-347.
18. McFarland EG, Mayo-Smith WW, Saini S, et al. Hepatic hemangiomas and malignant tumors: improved differentiation with heavily T2-weighted conventional spin-echo MR imaging. *Radiology*, 1994, 193(1): 43-47.
19. Hanafusa K, Ohashi I, Himeno Y, et al. Hepatic hemangioma: findings with two-phase CT. *Radiology*, 1995, 196: 465-469.
20. 高春芳, 陆伦根. 纤维化疾病的基础和临床. 上海: 上海科学技术出版社, 2004, 592.
21. Okazaki I, Watanabe T, Hozawa S, et al. Molecular mechanism of the reversibility of hepatic fibrosis: with special reference to the role of matrix metalloproteinases. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 15Suppl: 26-32.
22. Okazaki I, Watanabe T, Hozawa S, et al. Reversibility of hepatic fibrosis: from the first report of collagenase in the liver to the possibility of gene therapy for recovery. *Keio J Med*, 2001, 50(2): 58-65.
23. McCrudden R, Iredale J P. Liver fibrosis, the hepatic stellate cell and tissue inhibitors of metalloproteinases. *Histol Histopathol*, 2000, 15(4): 1159-1168.
24. 管生, 赵卫东, 周康荣, 等. 原发性肝细胞癌前病变血液动力学的 MR 实验研究. *中华放射学杂志*, 2006, 40(3): 231-234.
25. 张铁宁, 张皓, 缪竞陶. MR 灌注成像在肝脏常见占位性病变诊断及鉴别诊断中的价值初探. *中国医学影像技术*, 2006, 22(12): 1849-1852.
26. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, et al. Perfusion-weighted MR imaging in the upper abdomen: preliminary clinical experience in 61 patients. *AJR Am J Roentgenol*, 1997, 169(4): 1061-1066.
27. Fujita T, Ito K, Honjo K, et al. Hepatic parenchymal enhancement in the cirrhotic liver: evaluation by triple-phase dynamic MRI. *Abdomen Imaging*, 2002, 27(1): 29-33.
28. 胡晓峰, 刘斌, 钱银锋, 等. 磁共振灌注成像对肝纤维化的实验性研究. *放射学实践*, 2008, 23(10): 1071-1075.
29. 张皓, 顾爱华, 缪竞陶, 等. 晚期肝硬化肝脏 MR 灌注成像的灌注量化分析. *放射学实践*, 2006, 21(12): 1236-1239.
30. 管生, 赵卫东, 周康荣, 等. 磁共振功能弥散成像对肝脏早期弥漫性病变诊断价值的实验研究. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13(7): 524-527.
31. Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, et al. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology*, 2003, 226(1): 71-78.

32. 张丽, 胡道予, 胡学梅, 等. MRS 和 MR-DTI 对肝硬化诊断、分级效果的比较. 中国医学影像技术, 2009, 25(3): 459-461.
33. Koinuma M, Ohashi I, Hanafusa K, et al. Apparent diffusion coefficient measurements with diffusion-weighted magnetic resonance imaging for evaluation of hepatic fibrosis. *J Magn Reson Imaging*, 2005, 22(1): 80-85.
34. Aube C, Racineux P X, Lebigot J, et al. Diagnosis and quantification of hepatic fibrosis with diffusion weighted MR imaging: preliminary results. *J Radiol*, 2004, 85(3): 301-306.
35. 王秋实, 郭启勇, 梁长虹, 等. MR 弥散加权成像评价肝纤维化的初步实验研究. 解剖学研究, 2007, 29(3): 212-216.
36. 杨正汉, 谢敬霞, 胡碧芳, 等. 肝硬化组织表观扩散系数改变及其可能机制的实验研究. 中国医学影像技术, 2002, 18(9): 849.
37. 王宏伟. 磁化传递成像技术与神经系统疾病. 国外医学: 临床放射学分册, 2002, 25(3): 144-148.
38. Chen J H, Chai J W, Shen W C. Magnetization transfer contrast imaging of liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*, 1999, 46(29): 2872-2877.
39. Hollett M D, Aisen A M, Yeung H N, et al. Magnetization transfer contrast imaging of hepatic neoplasms. *Magn Reson Imaging*, 1994, 12(1): 1-8.
40. 马国林, 沈文, 张学滨, 等. 肝纤维化和肝硬化磁化传递成像与血清学指标相关性研究. 实用放射学杂志, 2009, 25(6): 816-818.
41. Bieri O, Maderwald S, Ladd M E, et al. Balanced alternating steady-state elastography. *Magn Reson Med*, 2006, 55(2): 233-241.
42. Suga M, Matsuda T, Minato K, et al. Measurement of in vivo local shear modulus using MR elastography multiple-phase patchwork offsets. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2003, 50(7): 908-915.
43. Manduca A, Oliphant T E, Dresner M A, et al. Magnetic resonance elastography: non-invasive mapping of tissue elasticity. *Med Image Anal*, 2001, 5(4): 237-254.
44. Rouviere O, Yin M, Dresner M A, et al. MR elastography of the liver: preliminary results. *Radiology*, 2006, 240(2): 440-448.
45. Huwart L, Peeters F, Sinkus R, et al. Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography. *NMR Biomed*, 2006, 19(2): 173-179.
46. 田艳, 范竹萍, 顾海燕. 磁共振技术对脂肪性肝病诊断的进展. 世界华人消化杂志, 2007, 15(24): 2626-2630.
47. Orlacchio A, Bolacchi F, Angelico M, et al. In vivo, high-field, 3-Tesla  $^1\text{H}$ -MR spectroscopic assessment of liver fibrosis in HCV-correlated chronic liver disease. *Radiol Med*, 2008, 113(2): 289-299.
48. Cho, Gu S, Kim M Y, et al. Chronic Hepatitis: In Vivo Proton MR Spectroscopic Evaluation of the Liver and Correlation with Histopathologic Findings. *Radiology*, 2001, 221(3): 740-746.
49. Noren B, Dahlqvist O, Lundberg P, et al. Separation of advanced from mild fibrosis in diffuse liver disease using  $^{31}\text{P}$  magnetic resonance spectroscopy. *Eur J Radiol*, 2008, 66(2): 313-320.
50. 于德新, 马祥兴, 李笃民, 等.  $^{31}\text{P}$ -MRS 在评估肝硬化及其分级中的价值. 临床放射学杂志, 2009, 28(07): 950-952.
51. Dezortova M, Taimr P, Skoch A, et al. Etiology and functional status of liver cirrhosis by  $^{31}\text{P}$  MR spectroscopy. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(44): 6926-6931.

52. Menon D K, Harris M, Sargentoni J, et al. In vivo hepatic  $^{31}\text{P}$  magnetic resonance spectroscopy in chronic alcohol abusers. *Gastroenterology*, 1995, 108(3): 776-788.
53. 黄聪武, 白岚, 蔡俊杰, 等. 血清铁和铁蛋白与肝病患者肝纤维化指标的关系. *第一军医大学学报*, 2003, 23(5): 466-468.
54. Alexopoulou E, Stripeli F, Baras P, et al. R2 relaxometry with MRI for the quantification of tissue iron overload in beta-thalassemic patients.. *J Magn Reson Imaging*, 2006, 23(2): 163-170.
55. Tanimoto A, Oshio K, Suematsu M, et al. Relaxation effects of clustered particles.. *J Magn Reson Imaging*, 2001, 14(1): 72-77.
56. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet*, 2004, 363(9406): 357-362.

## 第二节 功能性磁共振在胰腺中的临床应用

### 一、扫描技术

#### (一) 检查前准备

检查前一天内勿吃含铁的食物或药物。保持空腹 4 小时以上。训练呼吸, 以减少伪影的产生。

#### (二) 患者体位

患者仰卧位, 脚先进。将体部 8 通道表面相控阵线圈 upper 中心放在患者剑突与脐连线上三分之一水平。应用呼吸门控。

#### (三) 扫描序列

##### 1. LAVA 扫描

(1) 位置: 冠状面或轴面。

(2) 参数: TR/TE=3.2/1.5, FOV=38~40, NEX=0.72, 矩阵 256×256, 层厚 3.6~4.0mm, 间隔 -1.8mm~-2.0mm。

(3) 扫描时间: 16~18 秒, 注射后 11~15 秒开始扫描, 重复 4~5 次, 每次扫描之间间隔 4~6 秒。

(4) 药量: 用高压注射器以 2~3ml/s 的流率, 按 0.3mmol/kg 的剂量注入对比剂, 随后再注入生理盐水 10ml。

##### 2. 各期相不同特点

(1) 动脉早期: 胰腺组织强化不够, 但胰周的动脉血管显示好。

(2) 动脉晚期: 胰腺最大的强化期。胰腺是一个完全由动脉供血的实质器官, 正常胰腺腺体的强化峰值时间为注药后 40 秒左右。

(3) 门脉期: 脾静脉, 肠系膜上静脉, 门脉显示良好。

(4) 门脉后期: 对肝脏转移灶的显示更清楚。

### 二、不同胰腺病变的功能成像特点

#### (一) 慢性胰腺炎

慢性胰腺炎 (chronic pancreatitis) 多由急性胰腺炎迁延、反复发作而形成。病理表现为

胰腺纤维化、萎缩、钙化。胰管、胆管可扩张，胰管内可有结石。形态不一，可为局部或全部肿大，也可为腺体萎缩。

动态增强扫描大部分病例为腺体组织均匀强化(图 5-2-1)。肿块型慢性胰腺炎动态增强的表现多种多样，存在着较大的个体差异：大多数相对于正常胰腺组织仍呈等信号；有的始终无强化，且与正常胰腺组织对比逐渐明显，提示病灶已液化囊变，完全无造影剂渗入；有的增强后信号高于正常胰腺组织，可能是此病例正处于急性发作期，病灶内肉芽组织丰富的缘故。

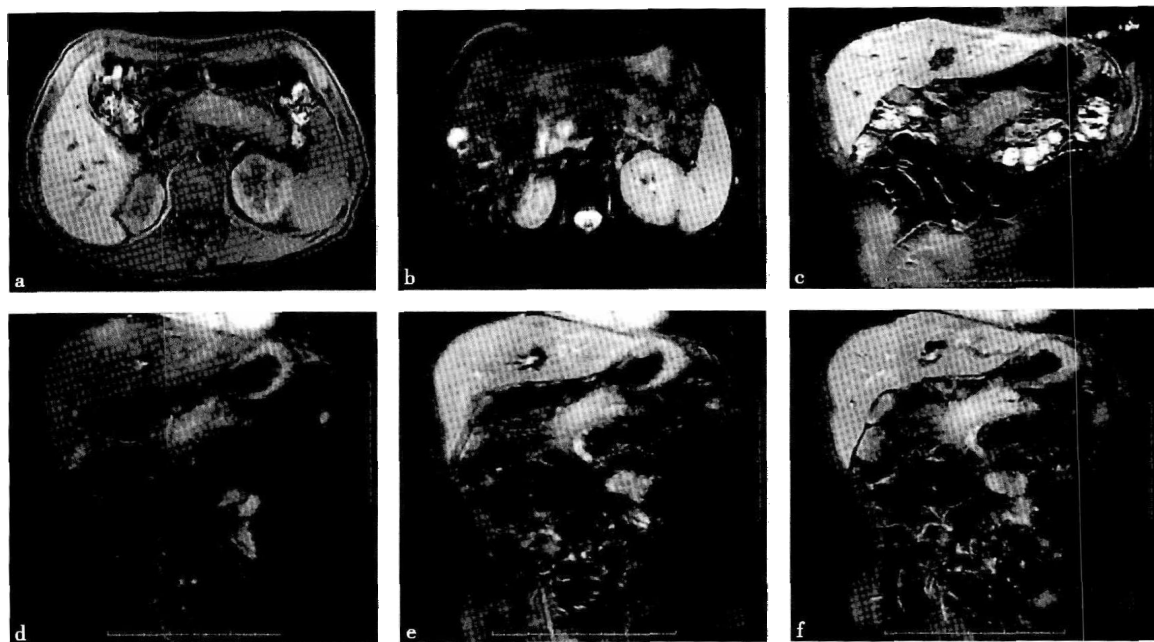


图 5-2-1 慢性胰腺炎

a. T1WI FS 序列，可见胰腺体尾部增粗，信号稍低，欠均匀；b. T2WI FS 序列，可见胰腺信号不均匀，边缘欠光整；c. LAVA 扫描未注射对比剂前，信号欠均匀；d. 动脉早期，胰腺轻度强化；e. 动脉晚期，胰腺明显强化，比较均匀，其内未见明显低信号影；f. 门脉期，胰腺仍均匀强化

## (二) 胰腺癌

胰腺癌是消化系统中较常见的恶性肿瘤，男性多于女性，好发于 40~70 岁的中老年人，其病因不明。肿瘤可发生于胰腺任何部位，胰头最多见。

动态增强主要表现为肿块弱强化，而正常胰腺强化明显，在动脉晚期肿块和正常胰腺信号差明显，而在延迟期信号差逐渐降低(图 5-2-2)。

## (三) 胰岛细胞瘤

胰岛细胞瘤(islet cell tumor)多数为良性，少数恶性。分为功能性与非功能性两大类，其中以胰岛素瘤最常见，肿瘤好发部位为尾部及体部，通常较小，大多小于 2.0cm。无功能性胰岛细胞瘤肿瘤通常很大，甚至可超过 10cm。

大多数胰岛细胞瘤血供丰富，动态增强比较有特殊性。动态增强表现为从动脉早期到门脉晚期，肿瘤轻度或明显强化高于正常胰腺，延迟期可以与胰腺信号相等(图 5-2-3)。部分病例表现不典型，增强后无明显强化，易漏诊。

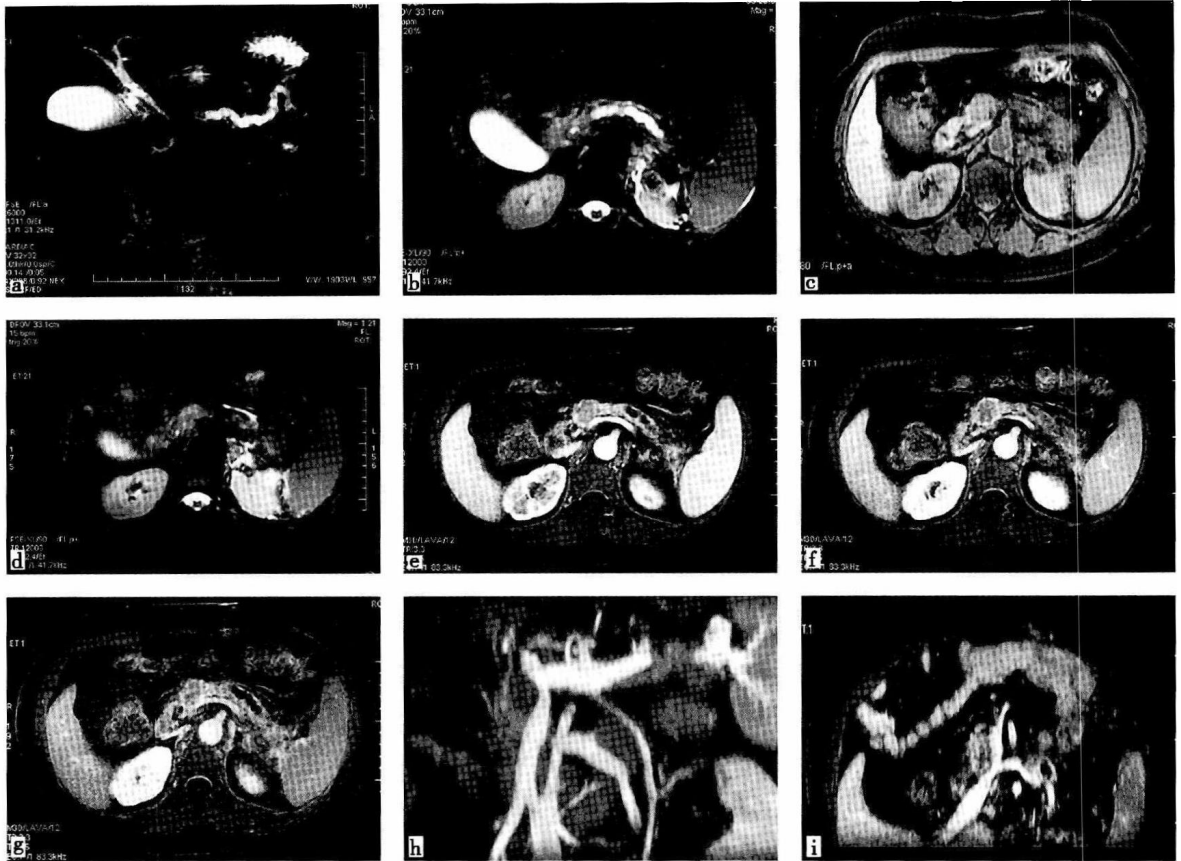


图 5-2-2 胰腺癌

a. MRCP 示胰管明显扩张, 在胰颈部突然截断, 扩张的胰管边缘光滑; b. 轴面 T2WI FS 薄扫, 显示扩张的胰管在胰颈部突然截断; c. T1WI FS 序列, 可见胰颈部一类圆形低信号病灶, 边缘较清楚; d. T2WI FS 序列, 可见胰颈部病灶信号稍高于胰腺, 边缘欠清楚; e. LAVA 扫描动脉早期, 病灶呈弱强化; f. 动脉晚期, 病灶呈弱强化; g. 门脉晚期, 病灶仍呈弱强化; h. MPR 重建示肠系膜上静脉受压; i. MPR 重建显示肿块与肠系膜上静脉的关系, 二者之间的脂肪间隙消失

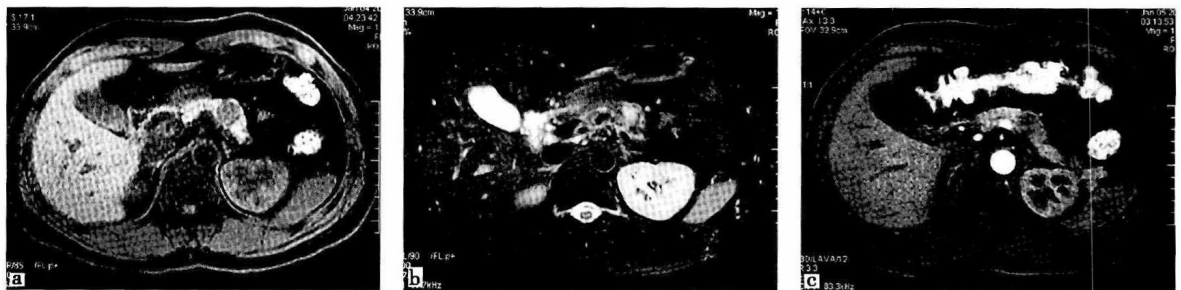


图 5-2-3 胰岛细胞瘤

a. T1WI FS 序列, 可见胰体部一类圆形低信号病灶, 边缘清楚; b. T2WI FS 序列, 可见胰体部病灶信号高于胰腺, 边界清楚; c. LAVA 扫描动脉早期, 病灶呈轻度不均匀强化; d. 动脉晚期, 病灶呈明显强化, 高于胰腺实质; e. 门脉期, 病灶明显强化, 高于胰腺实质; f. 门脉晚期, 病灶稍微高于胰腺实质

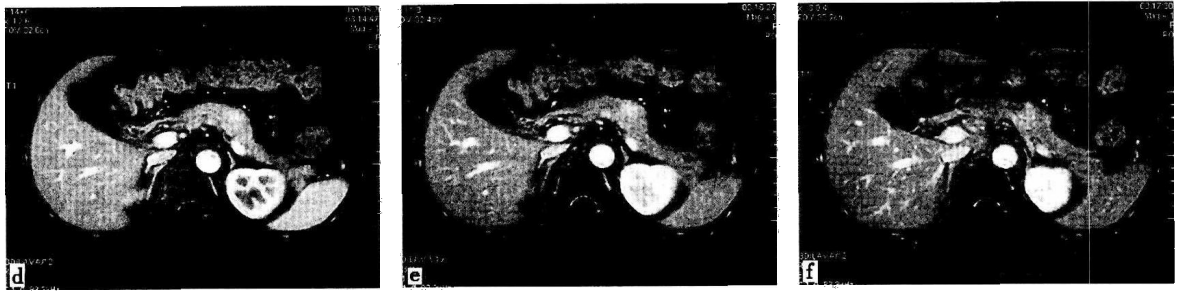


图 5-2-3 胰岛细胞瘤(续)

### 三、动态增强在胰腺病变鉴别诊断中的作用

动态增强(LAVA)技术,采用重叠扫描,经过重建,最小层厚可达 1.6~1.8mm,避免了部分容积效应的影响,此外抑脂均匀,有利于胰腺小病灶的检出及解剖细节的显示。LAVA 的原始数据还可以用来重建出血管结构,显示病变与胰腺轴面血管的关系,了解血管是否受侵犯或受侵犯的程度,为治疗手段的选择提供更全面的信息。

(胡学梅 夏黎明 胡道予)

### 参 考 文 献

1. 胡道予. 肝胆胰影像学诊断与介入治疗. 武汉: 湖北教育出版社, 2006: 293-313.
2. 金征宇. 医学影像学. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 405-411.

## 第三节 功能性磁共振在肾脏中的临床应用

肾脏疾病的种类有很多,包括血管性病变、肾实质病变等,常规 MRI 从形态学上很难把它们区别开来,因此肾脏 MRI 功能成像越来越具有临床价值,目前肾功能成像发展比较快,其包括 BOLD、MRS、DTI、DWI、PWI 等。

### 一、血氧水平依赖

1. 血氧水平依赖(BOLD)基本原理 各种病因学造成肾脏皮髓质损害,引起肾脏皮髓质局部血液的重新分布,导致肾脏内局部氧合状态及血氧水平发生改变,从而引起肾实质局部去氧血红蛋白的变化,而去氧血红蛋白是一种顺磁性物质,它的增加或者减少都会引起局部肾实质 MRI 信号的改变, MRI 利用肾脏皮髓质血氧水平成像的技术称为 BOLD,其主要是评估肾脏皮髓质氧合状态的改变。由于肾脏血流量的 95% 供应给肾皮质,肾髓质仅获得 5% 的血流量,因此正常条件下肾髓质处于低氧水平,它对肾血流量的减少或者耗氧量的增加特别敏感,易产生 Trueta 现象,即肾皮质血流量减少时,相应靶区肾髓质血流量增加明显,这主要是由皮质肾动脉收缩后导致血液重新分布所致。肾脏 BOLD 采用连续多次采集同一层面,然后计算  $R2^*$  值的平均值(即  $1/T2^*$ )(图 5-3-1)。 $R2^*$  值越低,信号越强; $R2^*$  值越大,信号越弱。无创性 BOLD 能很好地监测肾脏的氧合状态,尤其是肾髓质,不仅可以用于动物模型,而且还可以用于患者。

人体的大多数器官,耗氧量是相对稳定的。肾脏却不同,当肾小球滤过率和肾血流量



VVW:2000; WL1000

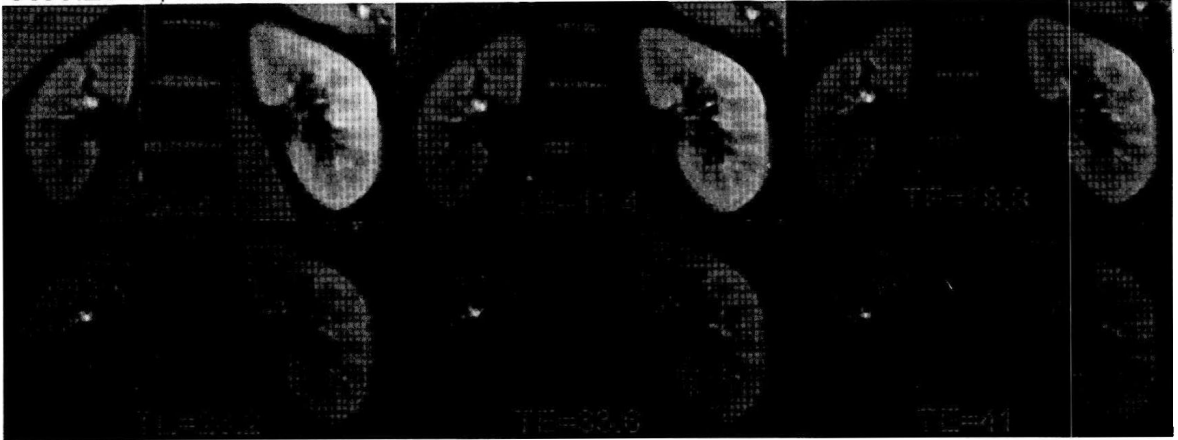


图 5-3-1 肾脏 BOLD 采用连续多次采集同一层面

增加时肾小管重吸收也相应增加,其耗氧量也会明显增加。就人体各器官而言,肾脏的血流量比较高,其主要流入肾皮质,参与肾小球滤过和溶质的重吸收;而髓质的血流量比较少,其主要是维持渗透压梯度和增加尿浓度。另外,髓质内肾小管和直小管呈发夹环样分布结构,有利于动脉侧的氧向静脉侧扩散;髓祥升支粗段是 NaCl 主动重吸收的主要部位,对维持髓质渗透压梯度有重要作用,是一个耗氧过程。总之,髓质在低氧环境下工作是正常生理需要。

有文献报道:给大鼠分别注射呋塞米、血管紧张素Ⅱ(ANGⅡ)、去甲肾上腺素后 10 分钟内用 BOLD 序列扫描,可以看到呋塞米注射后  $R2^*$  图上髓质亮度的降低,表明肾髓质的氧含量增高,这是因为呋塞米降低或者减少髓祥升支粗段的吸收功能,使髓质减少氧的消耗;相反,给大鼠注射去甲肾上腺素后,  $R2^*$  图上髓质的信号明显升高;而注射血管紧张素Ⅱ(ANGⅡ)后  $R2^*$  图上信号则改变不明显;从而说明了 BOLD 对肾脏血氧水平监测的可行性和有效性。

2. BOLD 的临床应用 有利于早期观察肾生理和功能的改变,阻止不可逆肾损害的发生;有利于肾脏疾病治疗效果的评估及治疗方案的制订,如尿路梗阻、肾动脉狭窄、糖尿病等。也有助于肾脏疾病治疗前肾功能储备的定量分析。

(1) 缺血性肾病: Juillard 等人认为当肾血流量急剧减少时,肾脏皮髓质的氧合作用会明显减少。Elizabeth 等人通过 BOLD 对肾移植急性排斥反应研究发现:急性排斥反应组髓质的  $R2^*$  值明显低于移植肾后功能正常组的髓质  $R2^*$  值和急性肾小管坏死组髓质的  $R2^*$  值;急性肾小管坏死皮质的  $R2^*$  值明显高于移植肾功能正常的皮质  $R2^*$  值和急性排斥反应组皮质的  $R2^*$  值。通过统计学分析认为利用 BOLD 技术, MRI 能准确鉴别急性肾小管坏死、急性排斥反应及正常肾功能。Arjang 等人利用 BOLD 通过对 10 个肾移植后慢性肾病(CAN)患者和 9 个健康志愿者研究发现:肾移植后慢性肾病患者的  $MR2^*$ 、 $CR2^*$  明显降低,并且患病组的尿和血清中的  $H_2O_2$  水平明显升高,血清中的热休克蛋白 27(HSP27)也明显升高;而正常组中尿的 NO 和抗氧化剂(TAOP)明显升高;多元线性回归显示  $MR2^*$ 、 $CR2^*$  与血清或者尿的氧化应激(OS)具有明显的相关性,说明肾内的氧合状态与 OS 有一定的联系。Thoeny 等人研究认为急性单侧尿路梗阻的患者梗阻侧皮质和髓质的氧含量高于对侧(正常侧),这是由于患侧代谢减少而减少了氧的消耗或者血流量的增加。

(2) 糖尿病: Ries 等人用 1 型糖尿病的大鼠模型, BOLD 发觉肾内氧含量明显降低。目

前糖尿病肾病高氧水平的机制不是很清楚。

(3) 高血压: 许多试验都证实高血压患者肾髓质血流量减少, 是因为减少了 NO 的生物利用度, 肾髓质血流量的减少反过来又加重高血压。Li 等人通过 BOLD 发现高血压大鼠的 NO 利用度明显减少。

## 二、扩散加权成像

MR 扩散加权成像(DWI)是一种能够对组织内水分子扩散即布朗运动进行活体组织水分子测量的一种无创性影像学检查方法, 因其对运动很敏感, 最初主要用于颅脑中枢神经系统疾病的诊断。随着 MR 软硬件技术的快速发展以及快速成像序列的出现, 使得 DWI 用于腹部脏器的检查越来越广泛。肾脏是重要的排泄器官, 位于腹膜后, 受呼吸运动的影响相对较小。同时肾脏血流量大, 每分钟两肾的血流量约 1200ml, 是机体供血量最丰富的器官且皮质血供大于髓质; 肾小球每日可滤过约 180L 血浆, 肾小管则可对滤过的原尿进行重吸收和再分泌, 通过各种机制对原尿进行稀释浓缩, 最后形成尿液, 维持体内电解质和酸碱平衡, 其中水,  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  和  $\text{Cl}^-$  等离子和一些其他的电解质不停地在肾小管、间质和微血管间进行转运, 因此肾脏内组织分子的扩散极其活跃。另外肾脏病变对肾脏组织内水分子的自由扩散会造成不同程度的影响, 这些解剖和功能以及肾脏疾病的特点, 使得肾脏成为腹部 DWI 研究和诊断的理想脏器。

1. 对肾动脉狭窄的 DWI 研究 对兔动脉结扎, 使其狭窄度在 50% 以上, 然后进行 DWI 扫描发现早期患肾因血流灌注减少, 肾脏皮质的 ADC 值显著降低, 并明显低于正常肾脏。Fukud 等人对肾动脉狭窄的 DWI 研究也发现患肾皮质的 ADC 值显著降低, 动物实验和临床实验的结果具有一致性。但是肾动脉狭窄的程度以及狭窄时间对肾皮质 ADC 值是否有影响以及其不同阶段的变化是否有规律还有待大样本及严格的实验研究来证实。

2. DWI 对慢性肾病的诊断及慢性肾间质纤维化的评价研究 徐学勤等对 25 例正常人和 25 例慢性肾病(CKD)患者的研究显示正常组肾脏 ADC 值为  $(2.53 \pm 0.24) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 病例组肾脏 ADC 值为  $(2.40 \pm 0.31) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 两组间肾脏 ADC 值差异有统计学意义, 中晚期肾功能损害组与正常组肾脏 ADC 值间差异有统计学意义并且 CKD 患者肾脏 ADC 值与血清肌酐水平呈轻度负相关。但是早期肾功能损害组与正常组肾脏 ADC 值差异无统计学意义。因而认为, 虽然早期肾功能损害者通过测量肾脏 ADC 值无法达到诊断的目的, 但对 CKD 中晚期肾功能损害还是有较高的临床诊断价值的。朱捷等对慢性肾病组 II 级和 III 级间质纤维化肾脏皮质 ADC 值测量发现随着间质纤维化等级增高, 肾脏皮质和髓质 ADC 值有减小的趋势, 可以认为皮质 ADC 值一定程度上能反映肾脏间质纤维化程度。但不同程度的 ADC 值量化标准还未能准确制定出来。

3. DWI 对单纯肾盂积水和肾盂积脓的鉴别诊断 Chan 等研究显示单纯肾盂积水和脓性肾盂积水的 ADC 值分别为  $(2.98 \pm 0.65) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$  和  $(0.64 \pm 0.35) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 脓性肾盂积水的 ADC 值明显低于单纯肾盂积水的 ADC 值。武志峰等在肾盂积水及结核性脓肾的 DWI 对比研究中也发现结核性脓肾肾盂内所测的 ADC 低于肾盂积水。两者的报道具有一致性。这与脓性积水和单纯积水液体成分不同有关, 脓性积水内存在坏死组织、出血、黏蛋白等, 并且还含有较多的其他细胞成分, 大分子物质的存在限制了其内水分子的运动, 因而反映其扩散程度的 ADC 值就明显低于单纯积水的 ADC 值。

4. DWI 对肾肿瘤性病变的诊断 Squillaci 等研究显示正常肾实质 ADC 值为  $(2.2 \pm 0.2) \times$

$10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ , 单纯囊肿的 ADC 值为  $(3.65 \pm 0.09) \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ , 实性良、恶性肿瘤的 ADC 值为  $(1.7 \pm 0.48) \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ , 单纯囊肿的 ADC 值最高, 高于正常肾实质; 实性良恶性肿瘤的 ADC 值低于正常肾实质; 并且认为囊性肾细胞癌(cystic renal cell carcinoma)的 ADC 值高于实性细胞癌(clear cell carcinoma)的 ADC 值。但良、恶性肿瘤的 ADC 值无明显差异。因而 DWI 对发现肿瘤病变有优势, 但在鉴别良、恶性方面就目前研究来看还不能达到目的。能否鉴别良、恶性还有待于大样本的研究(图 5-3-2)。



图 5-3-2 左肾癌 DWI( $b$  值 =  $600\text{s}/\text{mm}^2$ ) 呈明显高信号

### 三、MRS

MRS 是利用原子核在磁场内运动时所产生的化学位移现象, 来反映组织或者器官的代谢状况, 为临床诊断及鉴别诊断提供有价值的信息。

肾脏 MRS 目前研究较少,  $^1\text{H}$ -MRS 分析其主要代谢产物是: ①化学位移位于  $5.4 \sim 5.6\text{ppm}$  处的主要是胆固醇  $\text{C}_6$  和烯族的不饱和脂肪酸; ②化学位移位于  $4.7\text{ppm}$  处的主要是水峰; ③化学位移位于  $3.2\text{ppm}$  处为胆碱峰; ④化学位移位于  $1.3\text{ppm}$  或者  $0.9\text{ppm}$  处的主要是脂质峰。有文献报道肾癌患者  $5.4\text{ppm}$  和  $1.3\text{ppm}$  处脂质峰明显降低。另外, 活体外 HR-MAS MRS 认为透明细胞癌的脂质峰明显降低或者消失, 而乳头状细胞癌表现为脂质峰的缺如和牛磺酸高峰。根据笔者的经验, 肾癌除了化学位移位于  $1.3\text{ppm}$  的脂质峰降低以外, 化学位移位于  $3.2\text{ppm}$  处的胆碱峰明显升高; 而肾结核的  $^1\text{H}$ -MRS 与正常肾无明显差异(图 5-3-3)。

### 四、DTI

肾脏的主要功能是水的重吸收和尿浓缩, 因此水转运是一个重要征象, 主要发生在肾单位的肾小管细胞, 其可以是主动转运和被动转运。因此, 肾脏的扩散张量特征可能会对肾脏的不同疾病的发生机制有帮助, 如慢性肾衰竭、肾动脉狭窄、尿路梗阻。大多数文献认为肾脏的扩散方向为单方的, 其 ADC 值只能在一个方向上测量。有人认为水合作用可以增加总体的 ADC 值, 而肾动脉狭窄和尿路梗阻则降低 ADC 值。急性慢性肾衰患者, 皮髓质 ADC 值明显降低, 其中皮质 ADC 值与血清肌酐水平有高度相关性。正常志愿者的肾髓质 FA 值  $(0.36 \pm 0.03)$  高于肾皮质  $(0.21 \pm 0.02)$ , 而肾皮质 ADC 值  $(2.43 \pm 0.19)$  比髓质高  $(2.16 \pm 0.22)$ 。肾囊肿的 FA/ADC 值为  $(0.14 \pm 0.05)/(2.86 \pm 0.15)$ 。肾细胞癌的 FA 值变化比较大, 范围为  $0.11 \sim 0.56$ 。高度肾动脉狭窄侧肾皮质 ADC 值比对侧低  $(1.77/2.27)$ , 而 FA 值却增加  $(0.33/0.18)$ 。

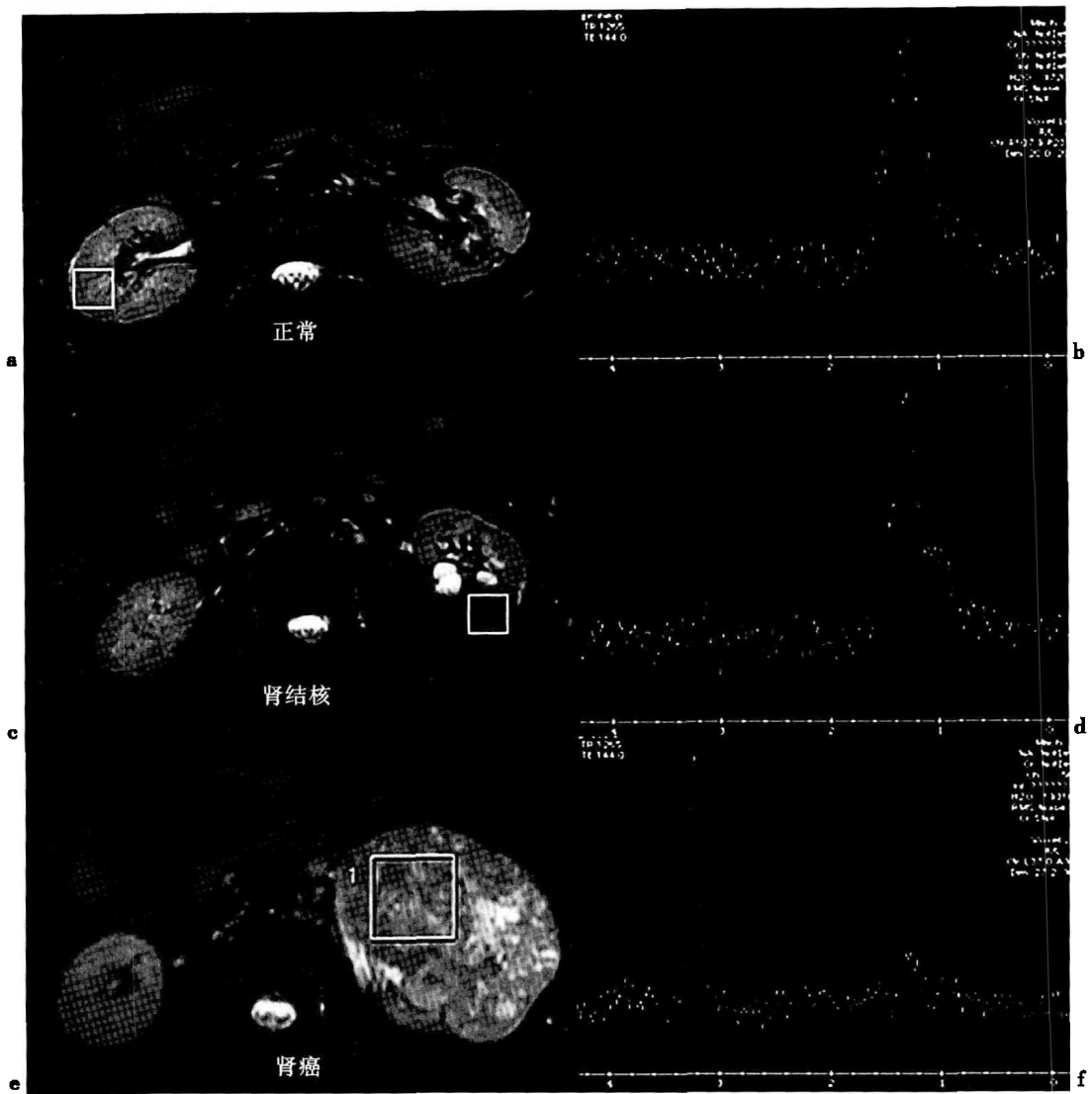


图 5-3-3 肾癌患者 1.3ppm 处脂质峰明显降低, 3.2ppm 处 Cho 峰明显升高, 而肾结核的  $^1\text{H}$ -MRS 与正常肾无明显差异

a. 正常肾脏 MRS 定位像; b. 正常肾脏 MRS 谱线; c. 肾结核患者 MRS 定位像; d. 肾结核 MRS 谱线; e. 肾癌 MRS 定位像; f. 肾癌 MRS 谱线

(裴贻刚 胡道予)

### 参 考 文 献

1. Alford SK, Sadowski EA, Unal O, Grist TM: Detection of acute renal ischemia in swine using blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*, 2005, 22: 347-353.
2. Elizabeth A Sadowski, Sean B Fain, Sara K Alford, et al. Assessment of Acute Renal Transplant Rejection with Blood Oxygen Level-Dependent MR Imaging: Initial Experience. *Radiology*, 2005, 236: 911-919.
3. Zhen J Wang, Benjamin M Yeh. Is Assessing Renal Oxygenation by Using Blood Oxygen Level-Dependent MR Imaging a Clinical Reality? *Radiology*, 2008, 247: 595-596.
4. Arjang Djamali, Elizabeth A Sadowski, Rebecca J Muehrer, et al. BOLD-MRI assessment of intrarenal oxygenation and oxidative stress in patients with chronic kidney allograft dysfunction. *Am J Physiol Renal*

- Physiol, 2007, 292: 513-522.
5. Pottumarthi V Prasad. Functional MRI of the kidney: tools for translational studies of pathophysiology of renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290: 958-974.
  6. Pedersen M, Dissing TH, Morkenborg J, et al. Validation of quantitative BOLD MRI measurements in kidney: application to unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int*, 2005, 67: 2305-2312.
  7. Rosenberger C, Heyman SN, Rosen S, et al. Up-regulation of HIF in experimental acute renal failure: evidence for a protective transcriptional response to hypoxia. *Kidney Int*, 2005, 67: 531-542.
  8. Ries M, Basseau F, Tyndal B, et al. Renal diffusion and BOLD MRI in experimental diabetic nephropathy. Blood oxygen level-dependent. *J Magn Reson Imaging*, 2003, 17: 104-113.
  9. Juillard L, Lerman LO, Kruger DG, et al. Blood oxygen level-dependent measurement of acute intra-renal ischemia. *Kidney Int*, 2004, 65: 944-950.
  10. Hirayama A, Nagase S, Ueda A, et al. In vivo imaging of oxidative stress in ischemia-reperfusion renal injury using electron paramagnetic resonance. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 288: 597-603.
  11. 姚泰. 生理学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 215-238.
  12. Namimoto T, Yamashita Y, Mitsuzaki K, et al. Measurement of the apparent diffusion coefficient in diffuse renal disease by diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *J Magn Reson Imaging*, 1999, 9(6): 832-837.
  13. Fukuda Y, Ohashi I, Hanafusa K, et al. Anisotropic diffusion in kidney: apparent diffusion coefficient measurements for clinical use. *J Magn Reson Imaging*, 2000, 11(2): 156-160.
  14. 徐学勤, 陈克敏, 方文强, 等. MR 扩散加权成像在慢性肾病诊断中的价值分析. *临床放射学杂志*, 2008, 27(10): 1343-1345.
  15. 朱捷, 周翔平, 刘荣波, 等. 磁共振扩散加权成像检测值与肾间质纤维化程度相关关系的研究. *四川大学学报(医学版)*, 2008, 39(6): 992-995.
  16. Chan JH, Tsui EY, Luk SH, et al. MR diffusion-weighted imaging of kidney: differentiation between hydronephrosis and pyonephrosis. *Clin Imaging*, 2001, 25(2): 110-113.
  17. 武志峰, 周翔平. 磁共振扩散加权成像在肾盂积水及结核性脓肾鉴别中的应用. *中国影像技术*, 2005, 21(12): 1852-1854.
  18. Squillaci E, Manenti G. Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of renal tumours. *J Exp Clin Cancer Res*, 2004, 23(1): 39-45.
  19. Rachel Katz-Brull, Neil M Rofsky, Martina M Morrin, et al. Decreases in free cholesterol and fatty acid unsaturation in renal cell carcinoma demonstrated by breath-hold magnetic resonance spectroscopy. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 288: F637-F641.
  20. Righi V, Mucci A, Schenetti L, et al. Ex vivo HR-MAS magnetic resonance spectroscopy of normal and malignant human renal tissues. *Anticancer Res*, 2007, 27(5A): 3195-3204.
  21. Serkova N, Fuller TF, Klawitter J, et al. H-NMR-based metabolic signatures of mild and severe ischemia/reperfusion injury in rat kidney transplants. *Kidney Int*, 2005, 67(3): 1142-1151.
  22. Kataoka M, Kido A, Yamamoto A, et al. Diffusion tensor imaging of kidneys with respiratory triggering: optimization of parameters to demonstrate anisotropic structures on fraction anisotropy maps. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 29(3): 736-744.
  23. Notohamiprodjo M, Glaser C, Herrmann KA, et al. Diffusion tensor imaging of the kidney with parallel imaging: initial clinical experience. *Invest Radiol*, 2008, 43(10): 677-685.

## 第四节 功能性磁共振在腹部器官移植中的临床应用

目前,随着器官移植外科技术的成熟,免疫抑制剂药物的开发应用,及移植免疫学的基础研究,器官移植已成为临床治疗终末期器官功能衰竭的有效措施。国内当前开展较多的有肾移植、肝移植、胰腺移植、肺移植、心脏移植、小肠移植,角膜移植,及其他联合移植等。本节论及的范围主要包括腹部的肝移植、肾移植及胰腺移植。

影像学检查,在临床器官移植检查中日益重要,常采用的影像监测手段主要包括超声、核素显像、CT 和 MRI。但超声和核素显影相对缺乏特异性,而 MRI 对比 CT,具有多序列、多参数、多方位成像、高对比的软组织分辨率,同时能提供解剖和功能方面的信息等优点。因此, MRI 在器官移植方面的应用已显示出明显的优势和发展潜力。

同济医院放射科 MR 室,采用 GE 1.5T MR 机型,单纯肝或肾移植患者平扫包括轴面自旋回波(SE)序列 T1 加权像(T1WI)及快速自旋回波(FSE)序列脂肪抑制 T2 加权像(T2WI);增强扫描包括轴面及冠状面 SE 序列脂肪抑制 T1WI, Gd-DTPA, 0.1mmol/kg;胰、肾联合移植者平扫包括轴面和矢状面 SE 序列脂肪抑制 T1WI 及脂肪抑制 FSE 序列 T2WI;磁共振胰胆管成像(MRCP)及磁共振尿路成像(MRU)使用单次激发 FSE 序列, TE: 250 毫秒,回波链: 28,层厚 30~60mm;此外, 3D-MRA 扫描后行肝、胰及肾轴面或矢状面脂肪抑制 T1WI 扫描。

MRI 检查的目的主要包括:术前对移植脏器的实质病变予以诊断,并提供血管通畅情况,为临床选择合适的适应证及手术方式提供依据;术后对移植并发症进行评价,并通过客观的影像学资料动态观察患者的恢复情况,评估远期预后。

对腹部器官移植后并发症的评价,是 MR 检查非常重要的一个方面,笔者在这方面积累了丰富的经验。现总结如下:

肝移植后并发症:主要包括血管(肝动脉、门静脉、下腔静脉)、胆道的并发症,和肝脏的排斥反应。①肝动脉狭窄或闭塞:是肝移植后常见的血管并发症,轻度狭窄可无明显异常 MRI 表现,狭窄较重或闭塞者表现为肝坏死(图 5-4-1)、肝脓肿、胆管狭窄。CE-MRA 可显示肝动脉情况。②下腔静脉狭窄或栓塞:发生率较低;MRI 表现为病变远段增粗,流空消失代之混杂信号(图 5-4-2)。如伴肝静脉阻塞常导致肝坏死,CE-MRA 可明确病变部位及程度。③胆道并发症:包括吻合口漏、胆汁瘤形成(图 5-4-3a)、肝内胆漏、胆管狭窄、吻合口狭窄等(图 5-4-3b),以 MRCP 显示较好。④排斥反应:急性排斥反应表现为门脉周围的长 T1、长 T2 信号,边缘不清,无特异性;慢性排斥反应表现为肝硬化、肝内外胆管扩张。

肾移植后并发症:并发症较多,包括出血、尿性囊肿、囊状淋巴管瘤、肾周脓肿、肾积水以及血管病变等。①尿性囊肿或囊状淋巴管瘤均呈长 T1、长 T2 水样信号,囊状淋巴管瘤边缘更清楚,尿性囊肿发生在移植后早期,囊状淋巴管瘤一般发生于术后 3~6 周。②血管并发症较常见,轻度狭窄 MRI 可无异常,增强 MRA 可发现血管狭窄部位及程度,严重狭窄或闭塞可引起肾脏缺血甚至梗死,肾肿胀呈长 T1、长 T2 信号,增强扫描肾实质强化减弱或不强化比较有特征,增强 MRA 可明确诊断。③排斥反应:急性排斥反应表现为肾脏肿大、T1WI 肾皮髓质分界不清或消失、T2 信号增高、肾窦变窄或消失,可以有灶性的长 T1、长 T2 信号病灶;增强扫描肾实质强化减弱(图 5-4-4),严重的急性排斥反应可使肾坏死,较特征性表现为坏死的肾不强化;慢性排斥反应表现为肾影缩小,表面不光整、实质萎缩, T2WI

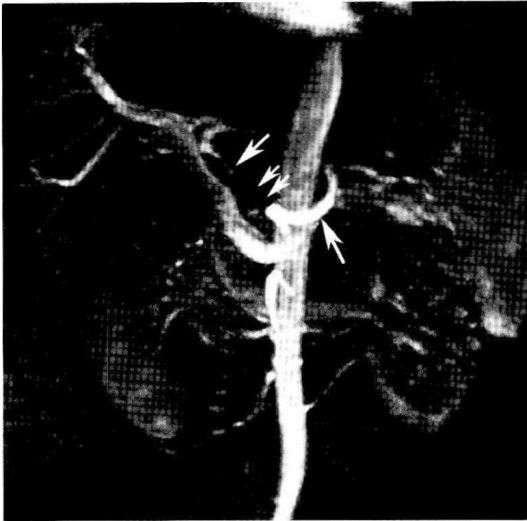


图 5-4-1 肝移植患者肝动脉狭窄(短箭头所示), 肝固有动脉和脾动脉可见(长细箭头)



图 5-4-2 肝移植患者, 下腔静脉栓塞、病变远段增粗(长箭头所示)

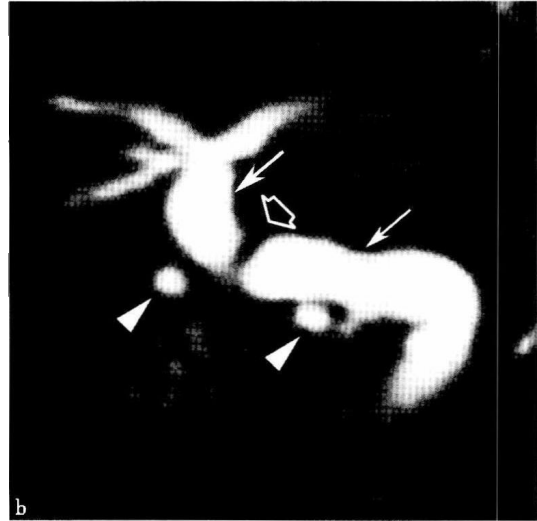
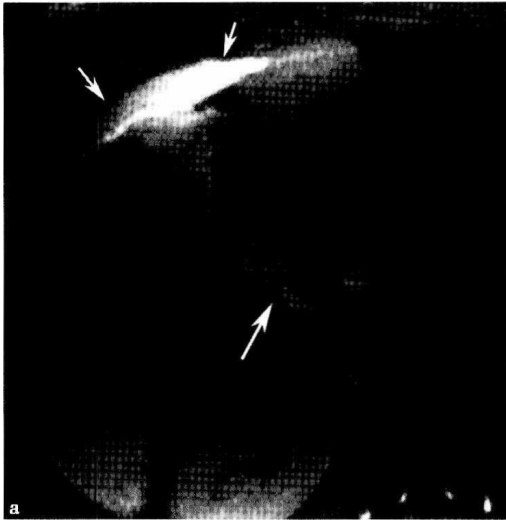


图 5-4-3 肝移植后并发症, 胆道的并发症胆汁瘤形成

a. 肝移植患者胆道吻合口漏(长箭头所示), 胆汁聚集于肝底部, 胆汁瘤形成(短箭头); b. 肝移植患者 MRCP 显示胆总管吻合口狭窄(空心箭头所示), 胆总管扩张(长箭头), 胆总管外侧胆汁外漏(实心箭头)

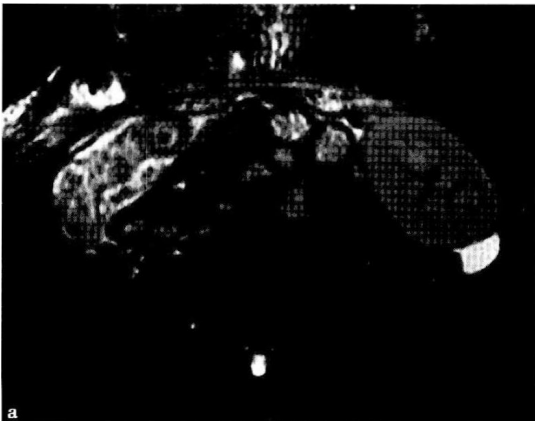


图 5-4-4 肾移植后并发症, MRI 平扫显示肾脏肿大, 皮髓质分界不清, 肾窦变窄, T2 信号增高

信号不均匀且较低,增强程度减轻。

胰腺移植后并发症主要为:①血管狭窄或血栓形成,MRI表现为胰腺肿大,以静脉血栓更显著,呈长T1、长T2信号,边缘模糊,梗死胰腺不强化,CE-MRA可显示血管狭窄或血栓部位及程度。②急性胰腺炎,可由多种原因引起急性胰腺炎,MRI表现为胰腺肿大,边缘模糊,胰周积液或腹水;增强扫描胰腺强化正常。③排斥反应:急性排斥反应MRI表现为胰腺肿胀,呈弥漫性或多灶性异常信号,即长T1、长T2信号,或信号不均,胰周积液,胰腺强化程度减轻;慢性排斥反应表现为胰腺体积缩小,T1、T2图像均呈低信号,胰管显示扩张,强化程度降低。

如今,MR新技术已逐步应用于腹部,尤其是MR功能成像,PWI、MRS、DWI、BOLD在腹部器官移植的报道日渐增多,扩展了MR的研究领域,但目前大部分尚处于研究阶段。现就同济医院MR室在MR功能成像腹部器官移植领域的一些研究成果,做进一步的讲述。

## 一、LAVA技术在肝脏移植中的应用

肝脏加速容积采集(liver acquisition with volume acceleration, LAVA),扫描时间短,一次成像在20秒以内,患者更易屏气,大大降低了伪影,对细微的病变能更好地显示,另外由于3D多层面采集,可以任意多平面重建,可以满意地显示小血管,达到腹部磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)的效果。在进行多期成像的同时,原始数据还可以用来重建出血管结构,一次检查、一次注射对比剂就可以完成两项检查,即观察病变的同时可以更直观地观察相应的供血血管;同时,重建为薄层后,经过工作站处理,还可以方便地进行肝脏体积测量,为临床提供更多的信息。

1. 扫描技术 同济医院利用LAVA检查技术对肝移植供体进行相关的检查扫描:LAVA定位线采用轴面FIESTA,LAVA采用冠状面:TR=3.2毫秒,TE=1.5毫秒,TI=7毫秒,翻转角 $150^{\circ}$ ,FOV=38~40,NEX=0.75,矩阵 $256 \times 256$ ,层厚3.2~3.6mm,间隔-1.6~-1.8mm,扫描时间16~20秒。注射对比剂前扫描一次,开始注射对比剂后12~16秒开始扫描,重复3~5次,每次扫描间隔4~6秒。用高压注射器以2~3ml/s的流率,按0.2mmol/kg的剂量注入对比剂Gd-DTPA,随后再注入生理盐水10ml。扫描完成后,将LAVA原始图像推入ADW4.2工作站,软件自动重建为层厚1.6~1.8mm的薄层图像。

2. LAVA技术对肝脏血管的评价 肝脏是具有肝动脉和肝静脉双重血供系统的脏器,同时另有一套静脉回流系统,肝脏血管的重建是肝脏移植手术的重要环节,如果肝脏血管存有变异,则会给手术带来一定的困难,因此明确肝脏血管有无变异及异常对于肝脏手术的选择非常重要。

供肝动脉变异是最常见的血管变异类型,常采用Michel分型,I型为正常型(图5-4-5),最多见,肝固有动脉分出肝左右动脉,肝总动脉起自腹腔干,肝总动脉由分支为胃十二指肠动脉和肝固有动脉;其他变异血管是右肝动脉来源于肠系膜上动脉或肝固有动脉以外的腹腔干其他分支血管或主干,其次是肝左动脉起源于胃左、腹腔干主干或肝总动脉。因此在供肝获取与修剪时明确这些变异,对警惕损伤肝动脉很有帮助。肝静脉的变异(图5-4-6)对于全肝移植没有明显的影响,但在活体部分肝移植及劈离式肝移植时意义重大。肝脏的静脉血液除三支主静脉引流外,还有些直径相对较小的肝静脉,称为肝短静脉,尤其是引流肝右后叶的静脉,即肝右后下静脉的存在,即第三肝门的位置,汇入下腔静脉(图5-4-7)。临





图 5-4-5 肝脏 LAVA 扫描, 冠状面动脉期重建显示肝固有动脉分出肝左右动脉, 肝总动脉起自腹腔干, 肝总动脉分支为胃十二指肠动脉和肝固有动脉

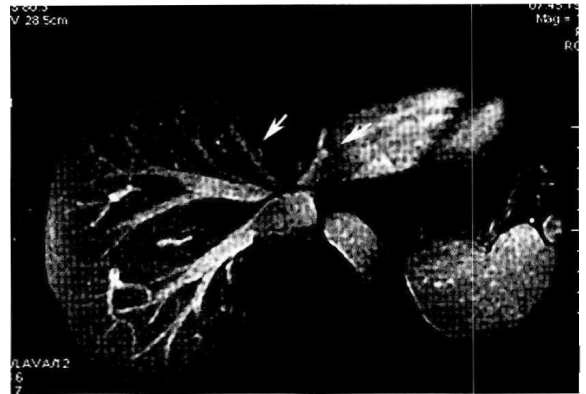


图 5-4-6 LAVA 扫描肝静脉期重建显示肝左静脉由两支肝短静脉回流(箭头示)

床上行右叶供肝移植时, 如果供肝有口径较大的肝短静脉, 为预防移植后肝淤血, 需要进行多支肝短静脉重建。因此, 明确有无肝右后下静脉、静脉腔的大小和静脉汇入下腔静脉的位置对手术计划的制订很有价值。另外, LAVA 技术还能对肝移植术后的动脉、静脉有无血管狭窄或闭塞等并发症进行评价。

肝脏血管的重建方法主要是采用最大信号强度投影(maximum intensity projection, MIP), 多平面重建(multiplanner reconstruction, MPR)和容积再现(volume render, VR)技术可以重建出肝动脉、门静脉和肝静脉, 由此可以直观地评估供体的肝动脉、门静脉(图 5-4-8)及肝静脉的情况, 从而指导临床手术。



图 5-4-7 LAVA 扫描冠状面静脉期重建显示肝右后下静脉存在(箭头), 引流肝右后叶静脉汇入下腔静脉, 即第三肝门位置

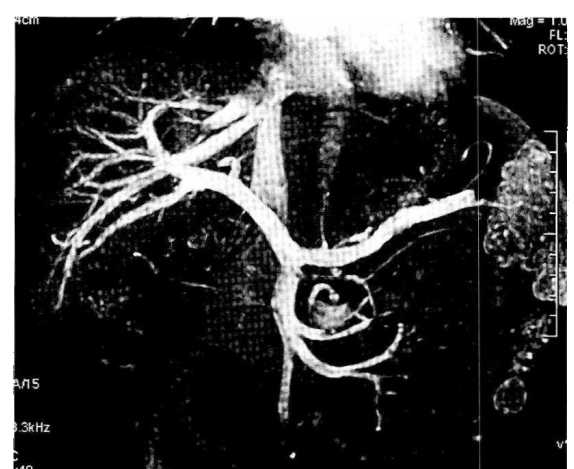


图 5-4-8 LAVA 扫描冠状面重建清楚显示门静脉及分支, 显示更直观

3. LAVA 技术在肝脏体积测量中的应用 活体肝移植术后多种受体并发症中,有一种和移植肝脏的体积大小相关,即小肝综合征(small-for size syndrome, SFSS)。小肝综合征是活体肝移植术后,受体出现持续黄疸、凝血障碍、难治性腹水、严重败血症、胃肠道出血、肝性脑病及肾功能和呼吸功能障碍为表现的临床综合征,且能排除机械性胆道梗阻及血管并发症因素所致者。预防 SFSS 越来越受到临床医生的重视,合理大小的供肝体积是首要的预防措施。目前,各移植中心通常采用移植肝脏体积与供体标准肝体积比(GV/SLV)和移植肝脏重量与受体重量比(GRWR)来评价应切取供肝的量。一般认为  $GV/SLV > 40\%$ ,  $GR/WR > 1\%$  才能满足受者肝脏代谢的需要,若  $GV/SLV < 35\%$ ,  $GR/WR < 0.8\%$  时,则易发生 SFSS; 另一方面,供体的安全是临床活体肝移植最重要的出发点,要在保证供体安全的前提下,为受体提供合适的供肝。Fan 等报道,如果供体剩余肝脏低于供体全肝体积的 30% 时,就很难保证供体安全。因此,术前肝脏体积测量对于临床手术方式的选择很有指导意义。

操作过程是:待扫描完成后,将 LAVA 原始图像推入 ADW4.2 工作站,在肝实质强化最明显的门静脉期进行图像处理,测量供肝体积,自肝顶部每 4 层勾画供肝形态轮廓,根据术前的要求勾画轮廓描绘肝脏边界时,把肝门处的肝外门静脉、下腔静脉、大的肝裂以及肝圆韧带等结构排除在外,然后应用工作站面积体积计算功能软件计算出各层面积及待移植肝脏体积,为移植肝脏的手术切除提高相应的数据。肝脏体积测量为活体肝移植(LRLT)今后的发展提供了又一个重要的影像学技术支持。

## 二、BOLD 对肾脏急性排斥反应的评价

BOLD 可检测组织内去氧血红蛋白浓度的变化,反映组织的氧代谢情况。BOLD 中一个重要的参数—— $R2^*$ ,即弛豫率,与组织中去氧血红蛋白含量成比例, $R2^*$  值代表磁共振信号强度衰减程度。 $R2^*$  值增加,磁共振信号强度衰减快,提示局部组织去氧血红蛋白含量升高,氧合血红蛋白含量降低。

目前,BOLD 技术在腹部器官移植领域,主要用来评价移植肾脏的急性排斥反应。急性肾小管坏死(acute tubule necrosis, ATN)、急性排斥反应(acute rejection, AR)、环孢素肾中毒(cyclosporine nephrotoxic, CN)及复发性肾病,是影响移植肾存活常见的原因。在早期移植肾功能异常的患者中,约 30% 由急性排斥和急性肾小管坏死引起。早期诊断急性排斥反应很重要,治疗延迟将会引起不可逆的肾单位损伤,导致移植失败。

有研究证实:急性排斥反应时,肾脏血流动力学发生改变,肾皮质血流量减少,移植肾髓质内的血流相对增加;同时,急性排斥引起炎症反应、免疫反应和组织损伤,致使肾小管重吸收和分泌功能障碍,耗氧量降低。因此,发生急性排斥反应的移植肾髓质的  $R2^*$  值会相对降低。

Sadowski 等通过研究 20 例接受肾移植术者,发现 6 例移植肾急性排斥反应组髓质( $R2^* = 15.8/s \pm 1.5/s$ ),比较 6 例移植肾功能正常组髓质( $R2^* = 23.9/s \pm 3.2/s$ ),及 8 例 ATN 组( $R2^* = 21.3/s \pm 1.9/s$ ), $R2^*$  值明显减低,其中急性排斥组与功能正常组、ATN 组间均有显著的统计学差异。并认为  $R2^*$  小于 18/s 可作为检测发生急性排斥反应的髓质  $R2^*$  的阈值;同时还发现,ATN 组的皮质( $R2^* = 14.2/s \pm 1.4/s$ ),较功能正常组( $R2^* = 12.7/s \pm 1.6/s$ )和急性排斥组( $R2^* = 12.4/s \pm 1.2/s$ )增高,有统计学意义,但无合适的  $R2^*$  阈值来区分 ATN 和其他组。ATN 组  $R2^*$  的增高,反映了肾皮质氧含量降低,研究认为与 ATN 时肾小管和细胞都有不同程度的损伤,导致皮质血供不同程度降低有关。笔者也发现发生移植肾急性排斥应的髓质

$R2^*$  值降低, 通过肾脏的  $R2^*$  彩图可以直观地显示髓质内正常的绿色区、黄色区及红色区面积减少, 普遍呈蓝色, 表明急性排斥肾脏的髓质去氧血红蛋白含量减少。

总之, BOLD MRI 是一种快速、无创的评估移植肾氧合水平的方法, 并能够通过  $R2^*$  彩图直观地显示急性排斥反应; 移植肾髓质  $R2^*$  值降低, 可用来鉴别急性排斥和 ATN、功能正常组。

(李建军 张海彬 夏黎明 胡道予)

## 参 考 文 献

1. 夏黎明, 朱文珍, 王承缘, 等. 肝、肾、胰腺移植术后的 MRI 评价. 放射学实践, 2003, 18(5): 309-311.
2. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S, et al. Four new hepatectomy procedures for resection of the right hepatic vein and preservation of the inferior right hepatic vein. Surgery, Gynecology & Obstetrics, 1987, 164(1): 68-72.
3. Troisi R, Riccardi S, Smeets P, et al. Effects of hemiportocaval shunts for inflow modulation on the outcome of small for size grafts in living donor liver transplantation. Am J Trans plant, 2005, 5(6): 1397-1404.
4. Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, et al. Small-for-size grafts in living-related liver transplantation. J Am Coll Surg, 2000, 192(4): 510-513.
5. Fan ST, Lo CM, Liu CL, et al. Safety of donors in live donor liver transplantation using right lobe grafts. Arch Surg, 2000, 135: 336-340.
6. Sadowski EA, Fain SB, Alford SK, et al. Assessment of acute renal transplant rejection with blood oxygen level-dependent MR imaging: initial experience. Radiology, 2005, 236(3): 911-919.

## 第五节 功能性磁共振在前列腺中的临床应用

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是老年男性常见的恶性肿瘤之一, 近年来发病率呈明显上升趋势, 其治疗及预后主要取决于早期诊断。前列腺癌是一种与年龄相关的疾病。随着人的自然生命的延长将使前列腺癌的发病率和有关的死亡人数进一步增加。美国国立癌症研究所的 2010 年的癌症统计报道在 1999~2005 年 80% 前列腺癌是局部发生的, 患者 5 年生存率是 100%。血清前列腺特异抗原(PSA)的筛查和经尿道前列腺电切术(TURP)可以对前列腺癌进行早期的诊断, 但也造成对部分没有生物学意义的前列腺癌的过度治疗。手术或放疗对前列腺癌提供了良好的长期癌症控制的同时, 也造成了严重的术后生理功能的丧失。反之, 观察等待或主动监测有失掉治疗癌症机会的潜在危害。一个医生和患者面临的问题是区分需要立即手术或放疗术干预的患者和不用或可能延迟治疗的患者。

根据患者的年龄、肿瘤分期及侵袭性, 治疗潜在副作用等, 治疗方案的选择可能包括观察等待、雄激素去势、激素治疗、根治性手术、放射治疗。新的治疗方法包括冷冻、高强度聚焦超声和射频消融等。患者特异性治疗可以减少治疗后并发症, 同时可以最大限度地提高治疗效果。因此需要更好的工具来帮助医生和患者获取肿瘤部位、大小、范围, 从而全面、准确地了解病变, 以此来决定是否需要治疗, 哪种治疗方式最合适。

为了帮助患者的咨询, 美国国家综合癌症网络(NCCN)的标准: 低风险为 PSA 少于 10ng/ml, Gleason 评分 6 或更低, T 分期 T2a 或更低; 高风险为 PSA 超过 20ng/ml, Gleason 评分 8 或更高, 或 T 分期 2c; 中间风险为 PSA 为 10~20ng/ml, T 分期 T2b, 或 Gleason 评分 7。

## 一、前列腺的功能磁共振成像原理和技术

### (一) 设备

理想的前列腺解剖和功能磁共振成像要求高磁场的磁共振成像扫描仪, 盆腔相控阵线圈、直肠内线圈。用于前列腺的临床诊断检查的磁共振成像扫描仪, 磁场强度至少要求 1.5T, 可以提供更高的信噪比。近来多使用 3.0T 磁共振成像扫描仪。直肠内线圈由外面的护套包绕内在的球囊。线圈插入直肠后膨胀球囊。多用气体膨胀球囊, 有文献报道用液体膨胀球囊好过用空气膨胀球囊, 原因是这可以消除空气组织界面, 增加磁场均匀性, 提高光谱分辨率和减少磁敏感性伪影。磁敏感性伪影 3.0T 相对于 1.5T 严重。报道的膨胀球囊的液体包括非吸收性剂, 如硫酸钡悬浮液、全氟化合物。硫酸钡悬浮液相对廉价、安全。

### (二) 扩散加权磁共振成像(DWI)与扩散张量磁共振成像(DTI)

扩散加权磁共振成像是一种对水分子布朗运动敏感的非侵入性成像技术。扩散加权像通常使用单次激发自旋平面回波成像和一对矩形梯度脉冲得到。脂肪抑制是必需性的。平面回波成像序列的磁敏感性伪影可以降低扩散加权图像的质量。均衡介质的扩散加权信号随着 b 值的增大呈指数衰减。衰减率由表观扩散系数值(ADC)得到。扩散加权成像的信号强度是来自 T2 弛豫和在扩散梯度的条件下水分子运动产生的去相位(dephasing)。在低 b 值的情况下扩散加权成像的主要信号强度来自 T2 信号。在高 b 值的情况下扩散加权成像的主要信号强度来自水分子的相对扩散。b 值可以为 500~1500s/mm<sup>2</sup>。通过计算得到每个像素 ADC 从而得到 ADC 图。一般尽可能选择短 TE 来尽量减少水分子大运动(bulk motion)产生的图像扭曲。并行成像技术(parallel MR imaging)可以用来减少失真和改善图像质量。扩散加权成像在日常临床磁共振成像工作中是传统 T2 加权像的重要补充, 一般进行横断面扩散加权成像。

DTI 扩散张量成像是一种量化组织结构的各向异性水平的特定技术, 被表示为部分各向异性值。水分子自我扩散的限制沿着不同的正交轴表现不同的现象称为“各向异性”。这种现象为生物组织的特征。当前的扩散加权成像技术的不足包括空间分辨率和可重现性没有 T2 加权成像理想。肠道里的空气, 手术留下的金属物等产生的磁敏感性不均匀和肠道蠕动引起的伪影降低成像的质量。

### (三) 磁共振波谱 MRS

磁共振波谱是提供正常和病变组织细胞生化代谢产物的相对浓度的非侵入诊断技术。前列腺磁共振波谱序列通过抑制水和脂肪信号而着重显示体素的胆碱(choline, Cho)、多胺(polyamines, PA)、肌酸(creatine, Cr)和枸橼酸盐(citrate, Cit)的相对浓度的信号(图 5-5-1, 图 5-5-2)。多胺峰可以在最新光谱序列分辨出来。多胺峰在胆碱、肌酸之间并没有完全分辨出来。三维前列腺波谱图的体素为 0.24~0.34mm<sup>3</sup>。三维氢 - 磁共振波谱图的数据获得通过双自旋回波点分辨空间选择(double-spin-echo point-resolved spatial selection, PRESS)定位技术, 使用光谱空间脉冲或脂 / 水抑制脉冲激发在 PRESS 内的胆碱、多胺、肌酸、枸橼酸盐。通过使用非常有选择性外体素抑制(very selective outer voxel suppression, VSS)的脉冲而限界 PRESS 的选择更接近前列腺的形状能够进一步减少水和脂质干扰。制造商提供自动匀场(shimming)算法优化磁场均匀性。供应商提供的磁共振波谱软件包有 PROSE(通用电气医疗系统, 密尔沃基, 威斯康星州, 美国)和 syngo MR2004V(西门子医疗系统, 埃尔

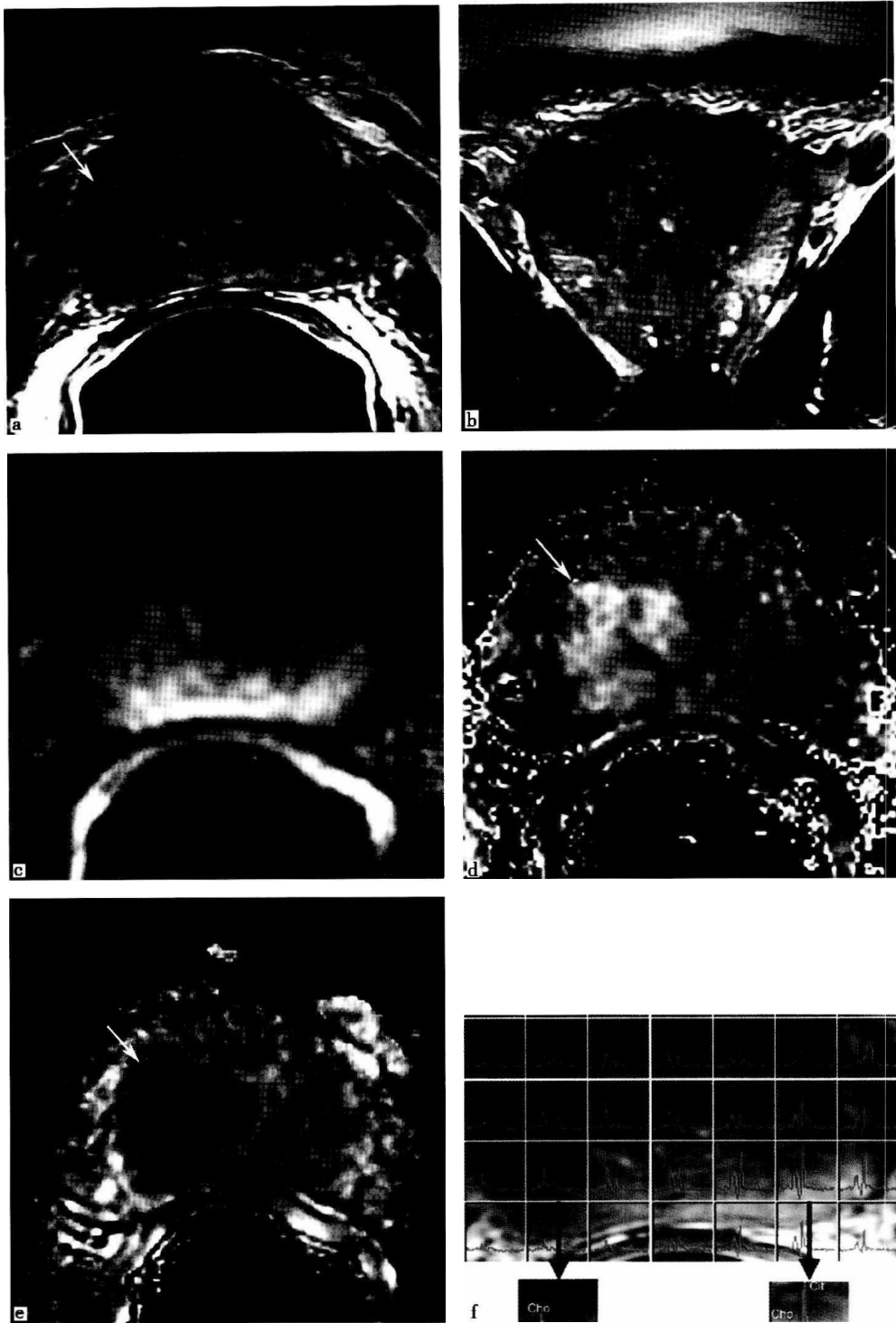


图 5-5-1 前列腺癌根治术证实的前列腺癌(根治术前的 64 岁男性:临床分期 T2b; PSA 11.2ng/ml; 格里森评分 3+4 和病理分期 PT3a)的 3.0T 场强磁共振影像和波谱

a. 轴面 3mm 厚的 T2 加权像(2250/200)和 b. 冠状 3mm 厚 T2 加权像(3183/119)显示在腺体中部右后的呈低信号的肿瘤(箭头)浸润延伸到前列腺被膜外脂肪; c. 横向 3mm 厚的扩散加权成像(3500/86.3, b 值  $1000\text{s}/\text{mm}^2$ )显示显著增加信号(受限扩散)的肿瘤; d. 指数 ADC 显示增加信号的肿瘤; e. 相应的 ADC 显示低信号的肿瘤; f. 磁共振波谱图格叠加在解剖图像上显示在腺体中部右后的肿瘤。磁共振波谱表明位于右侧外周带的前列腺癌显著升高的胆碱(Cho)波峰,和下降的枸橼酸盐(Cit)波峰(注意:与位于左侧外周带的良性前列腺组织的波谱比较)

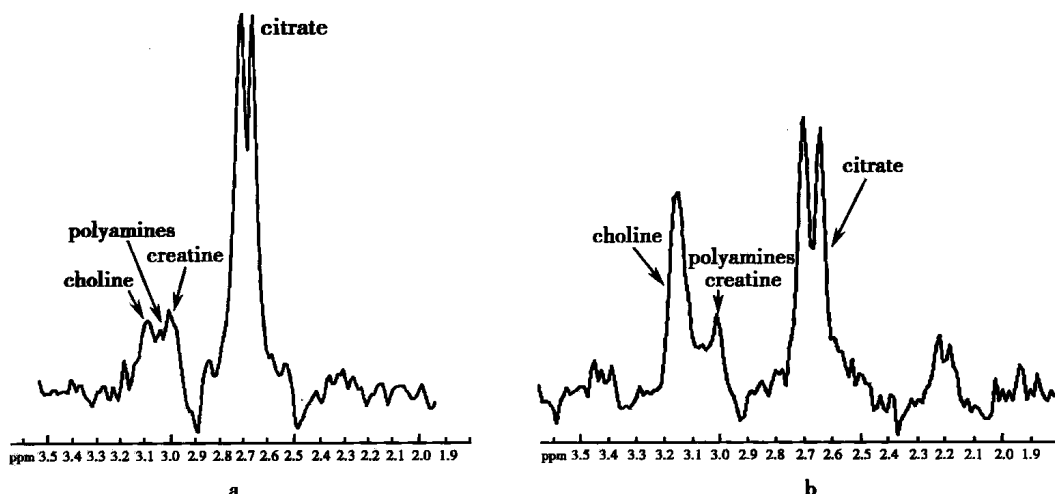


图 5-5-2 典型的磁共振波谱

- a. 良性前列腺组织磁共振波谱显示枸橼酸盐(Cit)波峰显著高过胆碱(Cho),多巴胺(PA)和肌酸(Cr)的波峰;  
b. 前列腺癌磁共振波谱显示胆碱(Cho)波峰显著升高和枸橼酸盐(Cit)波峰下降

兰根,德国)。同济医院采用美国通用电气医疗系统提供的 PROSE 波谱软件,其序列参数见表 5-5-1 和表 5-5-2。

表 5-5-1 武汉市华中科技大学附属同济医院 1.5T 磁共振(通用电气医疗系统,密尔沃基,威斯康星州)扩散加权成像、灌注加权成像和磁共振波谱的序列参数

序列名称	DWI	PWI	DCE-MRI*	spectroscopy
平面	轴面	轴面	轴面	轴面
患者位置	仰卧	仰卧	仰卧	仰卧
线圈	直肠内,相阵控	直肠内,相阵控	直肠内,相阵控	直肠内,相阵控
序列	2 维	3 维 SPGR	3 维 SPGR	3 维 PROSE
序列选项	EPI, DIFF	Fast ZIP512 ZIP4 Asset	Fast ZIP512 ZIP4 Asset	EDR, SSRF
回波时间(毫秒)	95.4	1.5	2.2	130
重复时间(毫秒)	5000	3.2	4.9	1000
翻转角	N/A	12	12	N/A
饱和脉冲	N/A	脂肪	脂肪	S/I/a
视野(cm)	14	24	16~20°	12
层厚(mm)	4	4	3	6.9(CSI 层厚)
层间距(mm)	0	0	0	0
相位编码(mm)	96	160~192	160~192	12
频率编码(mm)	96	256~320	256~320	12
激发次数	4	1	1	0.5
频率方向	前后	上下	上下	unswap
评论	所有方向 b=800	不屏气	不屏气 0, 1, 2, 3 分钟后	匀场

注: \* 用于前列腺癌根治术复发的评估, SPGR = 梯度回返采集, EPI = 平面回波成像, DWI = 扩散加权成像, PWI = 灌注加权成像

表 5-5-2 武汉市华中科技大学附属同济医院 3.0T 磁共振(通用电气医疗系统,密尔沃基,威斯康星州)扩散加权成像、灌注加权成像和磁共振波谱的序列参数

序列名称	DWI	PWI	DCE-MRI*	spectroscopy
平面	轴面	轴面	轴面	轴面
患者位置	仰卧	仰卧	仰卧	仰卧
线圈	表面线圈	表面线圈	表面线圈	表面线圈
序列	2 维	3 维 SPGR	3 维 SPGR LAVA	3 维 PROSE
选项	EPI, DIFF, Asset	Fast Mph ZIP2 Asset	Fast Mph ZIP2 Asset	EDR, SSRF
回波时间(毫秒)	74.2	1.2	1.7	145
重复时间(毫秒)	5200	3.5	3.9	1000
翻转角	N/A	15	12	N/A
饱和脉冲	N/A	脂肪	脂肪	S/I/a
视野(cm)	30	36	16~20*	17
层厚(mm)	4	4	3	9.2(CSI 层厚)
层间距(mm)	1	0	0	0
相位编码(mm)	96	160~192	160~192	8
频率编码(mm)	96	256~320	256~320	8
激发次数	4	1	1	1
频率方向	前后	上下	上下	unswap
评论	所有方向 b=1500	不屏气	不屏气 0, 1, 2, 3 分钟后	匀场

注:\* 用于前列腺癌根治术复发的评估, SPGR = 梯度回返采集, EPI = 平面回波成像, DWI = 扩散加权成像, PWI = 灌注加权成像

磁共振波谱图的代谢数据叠加在磁共振 T2 加权图像以帮助对病变定位和定性(见图 5-5-1 和图 5-5-2)。当前的前列腺磁共振波谱图的不足包括较长的采集时间(13~17 分钟), 体素大(三维磁共振波谱受精囊和前列腺尿道部的高胆碱的影响)和观察者间差异的解释。

#### (四) 动态对比增强磁共振成像或磁共振灌注成像

动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)或磁共振灌注成像(PWI)的原理是对比剂经血管通过“靶”组织的重复采集的序列图像(图 5-5-3)。DCE-MRI 或 PWI 的最常用对比剂为钆螯合物。钆螯合物对比剂在前列腺的药代动力学产生前列腺癌(例如, 增强早和急剧增强)和良性前列腺组织不同的增强特点。这些细胞外对比剂的增强依赖于动脉输入功能、分布的动力学和渗漏。副作用很少, 但包括过敏反应的多样性、肾毒性和肾系统性纤维化。磁共振成像序列的设计是源于组织灌注和血液容积(即 T2\* 加权动态磁敏感性对比灌注加权的方法)或微血管灌注, 渗透性, 细胞外泄漏空间(被称为 T1 加权弛豫增强的方法)。目前, 前列腺 T2\* 加权 MRI 的文献较少。多数研究为 T1 加权 DCE-MRI 或 PWI。

DCE-MRI 或 PWI 的扫描序列和参数取决于解剖扫描范围、采集时间、造成磁场不均匀性造成的磁敏感性的伪影和量化的需要。梯度回波序列因其快速特点用于 DCE-MRI 或 PWI。DCE-MRI 或 PWI 采用静脉推注 0.1mmol/kg 的钆螯合物, 随后 20ml 生理盐水冲洗以相同流速注入, 然后用 2D 或者 3D 的 T1 加权序列(梯度回波、饱和恢复 / 反转恢复快速序

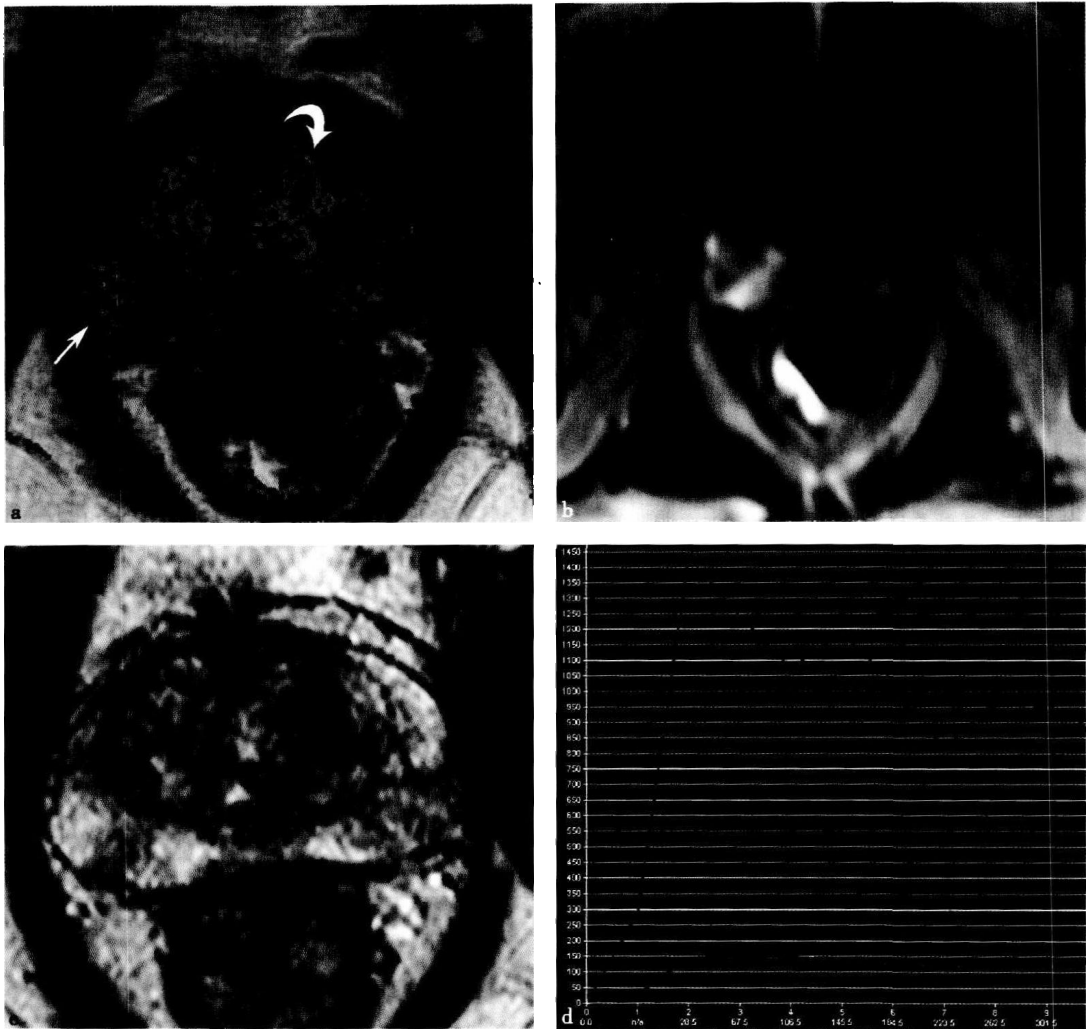


图 5-5-3 活检证实的格里森评分 6 的腺癌和良性前列腺增生 (66 岁男性: PSA 水平 3.17ng/ml) 的 1.5T 磁共振图像

彩色编码参数图像(动脉期的相对增强参数计算)显示在腺体中部右后方的不均匀的高通透性的前列腺癌(箭头)(a)和相应的不均匀 T1 高信号(b)和 T2 低信号(c)。符合活检证实的肿瘤和活检引起的出血。在腺体移行带的不均匀的高通透性的前列腺增生(曲线箭头)(a)和相应的不均匀的 T2 信号(c)。其中高信号代表腺体丰富的增生结节,而低信号代表基质占主要的病变。良性前列腺增生压缩和前列腺尿道向右轻度的移位。时间-强度曲线(d)显示腺癌(红色曲线)增强比前列腺(蓝色曲线)增强在早期显著和在晚期肿瘤丢失增强信号强度(wash-out)。注意彩色光谱:红>橙>黄>绿>蓝>靛青>紫

列或平面回波序列)进行图像采集。并行磁共振成像(pMRI)可以减少 k 空间抽样,损失信噪比(SNR),但能够缩短扫描时间,明显提高时间分辨率,这非常适合 DCE-MRI 或 PWI。

同济医院三维 T1 加权 DCE-MRI 或 PWI 的序列参数见表 5-5-1 和表 5-5-2。

DCE-MRI 或 PWI 是 T2 加权成像的重要补充,对前列腺癌的定位,肿瘤血管的评价、分期、治疗的监督起很大作用。但是前列腺磁共振成像的许多技术问题有待解决,数据的获取和分析尚未标准化。目前,动力学参数定量区分良性和恶性肿瘤组织的评价太少,需要将将来进一步研究。



## 二、前列腺及其周围软组织的功能磁共振成像的正常和异常表现

### (一) DWI 与 DTI

DWI 的对比度反映组织细胞结构和细胞膜完整性造成水分子运动的限制的差异。在生物组织内水的扩散程度与组织细胞和细胞膜结构完整性呈负相关。在松散细胞的组织里,水的运动受限制较在细胞膜完整的或紧密细胞的组织少,如癌症水的运动受限制少。DWI 被用于肿瘤检出和肿瘤特性定性和定量分析。前列腺扩散加权像外周带 ADC 值比移行带和中央带 ADC 值较高。前列腺的外周带,移行带和中央带 ADC 值随年龄增大而增高。前列腺增生为移行带的结节增生,具有非均匀扩散及其 ADC 的增加的特点。慢性前列腺炎可能产生扩散加权像高的信号强度和 ADC 减少的特点。在扩散加权像上前列腺癌表现为高信号,呈扩散受限,ADC 值明显减少。前列腺癌较良性前列腺组织扩散加权图像的扩散系数值低(但二者的 ADC 值有重叠)(见图 5-5-1,图 5-5-4)。研究发现 ADC 值的获得对前列腺癌的检测有临床效用。前列腺癌在 DWI 和 ADC 像的表现比在传统 T2 加权像的表现明显。

DTI 的研究表明前列腺的纤维主要为上下方向。扩散张量纤维示踪技术显示前列腺外周带肿瘤的平均 ADC 和部分各向异性值低于良性组织平均 ADC 和部分各向异性。扩散张量纤维示踪技术显示分化差的前列腺癌的平均 ADC 和部分各向异性值低于分化较好的前列腺癌平均 ADC 和部分各向异性。其病理学基础是分化较好的前列腺癌显示一些管状结构。分化差的前列腺癌的管状结构已不再占主导地位,而且增加了癌细胞成分。

### (二) MRS

前列腺癌 MRS 的诊断主要依据升高的胆碱对枸橼酸盐的比例。由于肌酸峰非常接近胆碱,使用(胆碱 + 肌酸)/枸橼酸盐的比例(见图 5-5-1 和图 5-5-2)。胆碱是癌变组织侵蚀性的生物标志。机制是癌变组织的恶性增殖和细胞结构造成升高的胆碱浓度。高浓度的枸橼酸盐是正常前列腺组织的特点。机制是前列腺外周区的正常上皮细胞分泌和积累大量的枸橼酸盐。癌变的上皮细胞急剧减少的锌含量造成枸橼酸盐的分泌减少。枸橼酸盐的相对浓度可用于区分正常的前列腺组织、前列腺增生(BPH)、感染和前列腺癌。

前列腺癌磁共振波谱分类多采用由 Kurhanewicz 等描述的分类系统。体素(voxel)被列分为正常、可疑癌、非常可疑癌,含有非诊断水平代谢物的体素或伪影。当(胆碱 + 肌酸)/枸橼酸盐的比例高出平均比率至少 2 个标准差(standard deviations)的外周带体素被认为是可疑癌。当(胆碱 + 肌酸)/枸橼酸盐的比例高出平均比率 3 个标准差的外周带体素被认为是非常可疑癌。其中信噪比大于 5 的没有代谢产物表现的体素不能用于诊断。最近,波谱图数据分析标准已开始纳入多胺峰。一项研究表明同时运用(胆碱 + 肌酸)/枸橼酸盐比例加上多胺的信息来区分前列腺外周带良性和恶性组织的特点。在磁共振波谱图一组体素( $\geq 3$ )与升高胆碱和减少或没有枸橼酸盐,有助于确定前列腺癌的复发。但是,前列腺癌体外放射治疗后由于柠檬酸和多胺水平的显著减少,代谢比值准确性减少。一项研究表明前列腺癌放疗后局部复发部位是治疗前原发性肿瘤的部位。

### (三) DCE-MRI 或 PWI

DCE-MRI 或 PWI 的非侵入性显示病变的血管和渗透性(见图 5-5-3),被作为体内血管生成标记。恶性肿瘤的基因突变导致的生产和释放血管生成因子如血管内皮生长因子(VEGF)。血管生成因子造成机体组织产生新生毛细血管(neoangiogenesis)使得恶性肿瘤

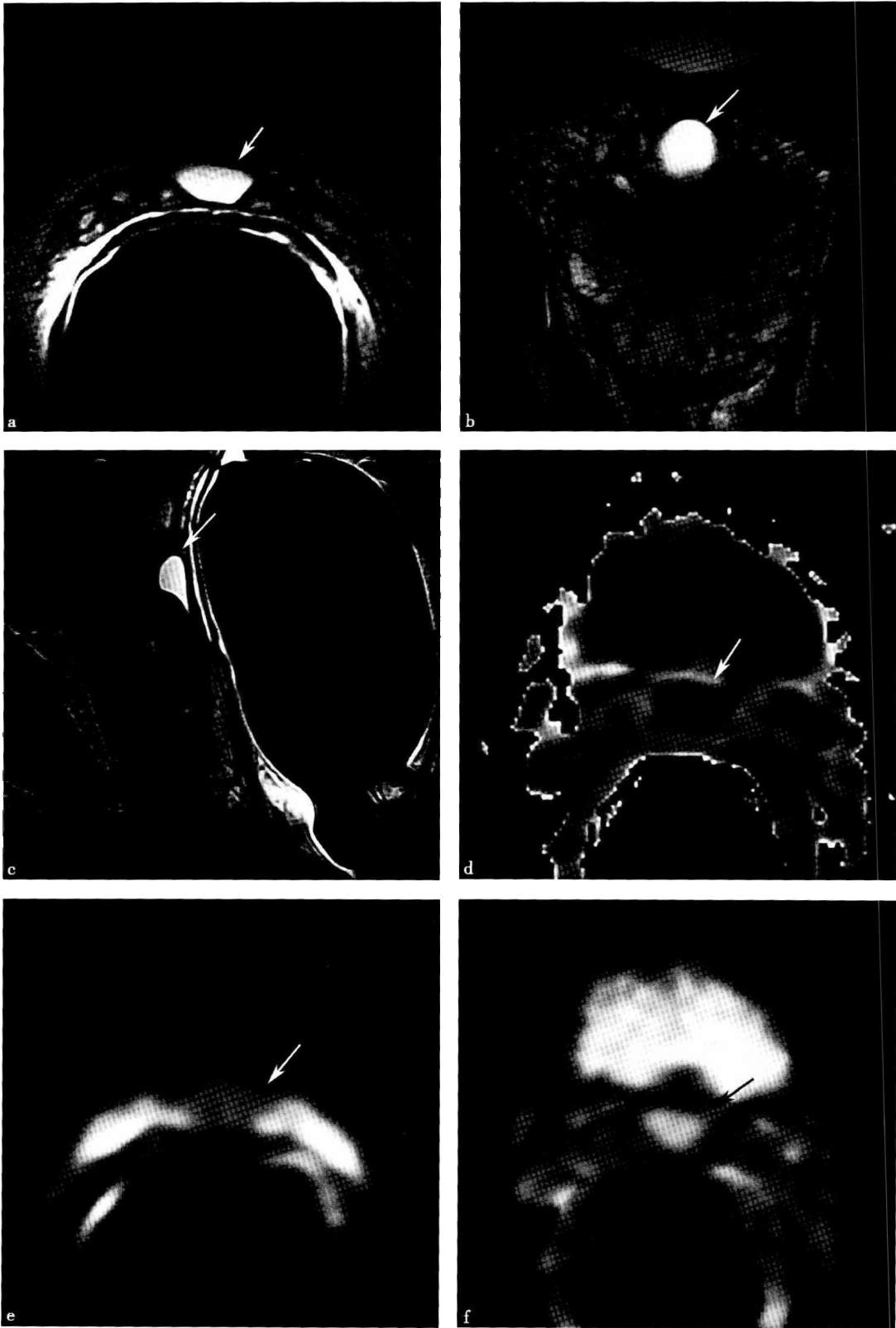


图 5-5-4 偶然发现的前列腺小囊囊肿(utricle cyst)(70 岁男性)的磁共振影像轴面(a)、冠状面(b)和矢状面(c)T2 加权像和扩散成像(d),指数 ADC(e)和 ADC(f)显示前列腺小囊囊肿(箭头)位于中线,发自精阜和尿道沟

细胞指数性生长。不同于正常组织,恶性肿瘤的血管特征包括不成熟的高密度混乱结构、壁不完整、动静脉瘘、高渗透性和出血区。此外,恶性肿瘤组织的间质空间高于正常组织的间质空间。DCE-MRI 或 PWI 数据可以半定量和定量分析。半定量参数的计算相对直截了当,但不能准确地反映组织的对比剂的浓度。经常测量半定量参数包括:①  $T_0$  是对比剂到达组织的时间。② 峰值时间(TTP)(吸收速度)是  $T_0$  和峰值强度之间的时间。③ 灌注(wash-in)率是  $T_0$  和峰值强度时间之间的坡度,它决定对比剂摄取的最大速率,可以用来估计肿瘤组织的早期增强程度。④ 廓清(wash-out)率是坡峰值强度和最后一次测点的时间之间的最大坡度,它决定对比剂流出最大速率。⑤ 相对增强是注入对比剂前后的信号强度增加的百分比,反映了血浆量和与微血管密度密切相关。定量参数分析基于建立在假设和磁共振信号强度和对比剂的浓度的直接关系的药代动力学模型。因此可以直接比较在不同医院的不同患者的影像。

### 三、前列腺癌

#### (一) 功能磁共振成像在前列腺癌诊断中的价值

磁共振 T2 加权图像(高空间分辨率,良好的对比度分辨率,多平面能力显示解剖)结合功能磁共振成像非侵入性地显示前列腺癌范围和生物潜力,为前列腺癌的诊断提供了价值。

1. 前列腺癌检出 磁共振 T2 加权像,扩散加权像,灌注加权像以及波谱结合可以提高前列腺癌的检测率(见图 5-5-1,图 5-5-3,图 5-5-5)。尤其是灌注加权像,磁共振波谱提高前列腺癌检出的准确性,从而减少观察者之间的差异性。

磁共振成像及 MR 波谱成像取得了准确度 74.2%~85.0% 和 ROC 曲线下面积 84.6%~89.3% 肿瘤检出。

2. 前列腺癌分期 前列腺癌的分期是根据 2010 年由美国癌症联合委员会修订的 TNM 分期系统(表 5-5-3)。局限于被膜内的前列腺癌(分期 pT1-2)适合手术。如果前列腺癌外延伸(pT3-4),治愈的机会大大减少。前列腺癌根治术前的磁共振图像为前列腺癌的管理提供了很大价值。磁共振图像显著提高了对局限于被膜内的癌,被膜外延伸(见图 5-5-4,图 5-5-5~图 5-5-7),精囊侵犯(图 5-5-8),淋巴结转移(图 5-5-9)的治疗前的预测。磁共振波谱和磁共振 T2 加权图显示增加了经验不足的读者的前列腺分期的准确性,从而减少观察者之间的差异性。磁共振 T2 加权像和灌注加权像相结合可以显著提高磁共振 T2 加权像前列腺的分期。

3. 肿瘤生物潜力 磁共振 T2 加权像,波谱和扩散加权像可以评价前列腺的侵袭性和没有临床意义的前列腺癌。Gleason 评分是前列腺癌侵蚀性的标志。(胆碱+肌酸)/枸橼酸盐的比例随着前列腺癌 Gleason 评分增加而增加。

4. 治疗计划 磁共振成像有助于进一步改善该治疗计划(图 5-5-10),最大限度地保存前列腺周围的神经血管组织(排尿和性功能恢复),并尽量减少手术切缘阳性的风险。前列腺癌放射治疗计划中磁共振成像可以减小观察者之间画前列腺轮廓的差异性。动态对比增强磁共振成像或磁共振灌注成像比 T2 加权成像较好地显现外照射放射治疗后的外周带前列腺癌的复发,从而有助于治疗计划。动态对比增强磁共振成像或磁共振灌注成像和波谱有助于优化放射治疗计划。

表 5-5-3 目前最新版本的前列腺癌 TNM 分期(美国癌症联合委员会第 7 版 2010 年)

## 评价原发肿瘤(‘T’)

## 临床

TX: 不能评价原发肿瘤

T0: 肿瘤无证据

T1: 肿瘤存在, 但临床或影像不能检出

T1a: 肿瘤(因为其他原因)被意外发现, 占不到 5% 的被切除的前列腺组织

T1b: 肿瘤(因为其他原因)被意外发现, 占超过 5% 的被切除的前列腺组织

T1c: 肿瘤(由于血清 PSA 升高)被穿刺活检发现

T2: 肿瘤可被感受到(指检扪及), 但没有扩散到前列腺被膜外<sup>1</sup>

T2a: 肿瘤存在于前列腺的两叶的一叶的一半或少于一半

T2b: 肿瘤存在于前列腺的两叶的一叶的多于一半

T2c: 肿瘤存在于前列腺的两叶

T3: 肿瘤通过被膜扩散到前列腺外(如果只是部分地通过, 仍然为 T2)

T3a: 肿瘤通过一侧或两侧被膜

T3b: 肿瘤侵入一个或两个精囊腺

T4: 肿瘤侵犯精囊以外的其他邻近结构(例如, 膀胱颈, 外括约肌, 直肠, 肛提肌和(或)骨盆壁)

病理(pT)<sup>2</sup>

pT2: 肿瘤可被感受到(指检扪及), 但没有扩散到前列腺被膜外

pT2a: 肿瘤存在于前列腺的两叶的一叶的一半或少于一半

pT2b: 肿瘤存在于前列腺的两叶的一叶的多于一半

pT2c: 肿瘤存在于前列腺的两叶

pT3: 肿瘤通过被膜扩散到前列腺外

pT3a: 肿瘤通过被膜或显微镜下肿瘤侵犯膀胱

pT3b: 肿瘤侵入精囊腺

pT4: 肿瘤侵犯直肠, 肛提肌, 和(或)骨盆壁

## 评价区域淋巴结(‘N’)

(p)NX: 不能评估区域淋巴结

(p)N0: 肿瘤没有扩散到区域淋巴结

(p)N1: 肿瘤扩散到区域淋巴结

## 评价远处转移(‘M’)

MX: 不能评估远处转移

M0: 没有远处转移

M1: 有远处转移

M1a: 癌细胞扩散到非区域的淋巴结

M1b: 癌细胞扩散到骨

M1c: 癌细胞扩散到其他部位(无论骨是否涉及)

注: 没有病理 T1 的分类

5. 治疗反应 扩散加权成像可以作为前列腺癌对多烯紫杉醇化疗反应早期发现的生物标志物的检测手段。扩散加权磁共振成像与骨转移性前列腺癌的患者治疗反应是一致的。外部放射治疗前, 磁共振成像和波谱诊断精囊侵犯可以预测较差的预后。扩散加权成像和磁共振 T2 加权成像的前列腺外延伸可以预测转移复发。灌注加权成像可以监测前列腺癌的经皮放射治疗反应。扩散张量成像可以监测前列腺癌的碳离子放射治疗反应。

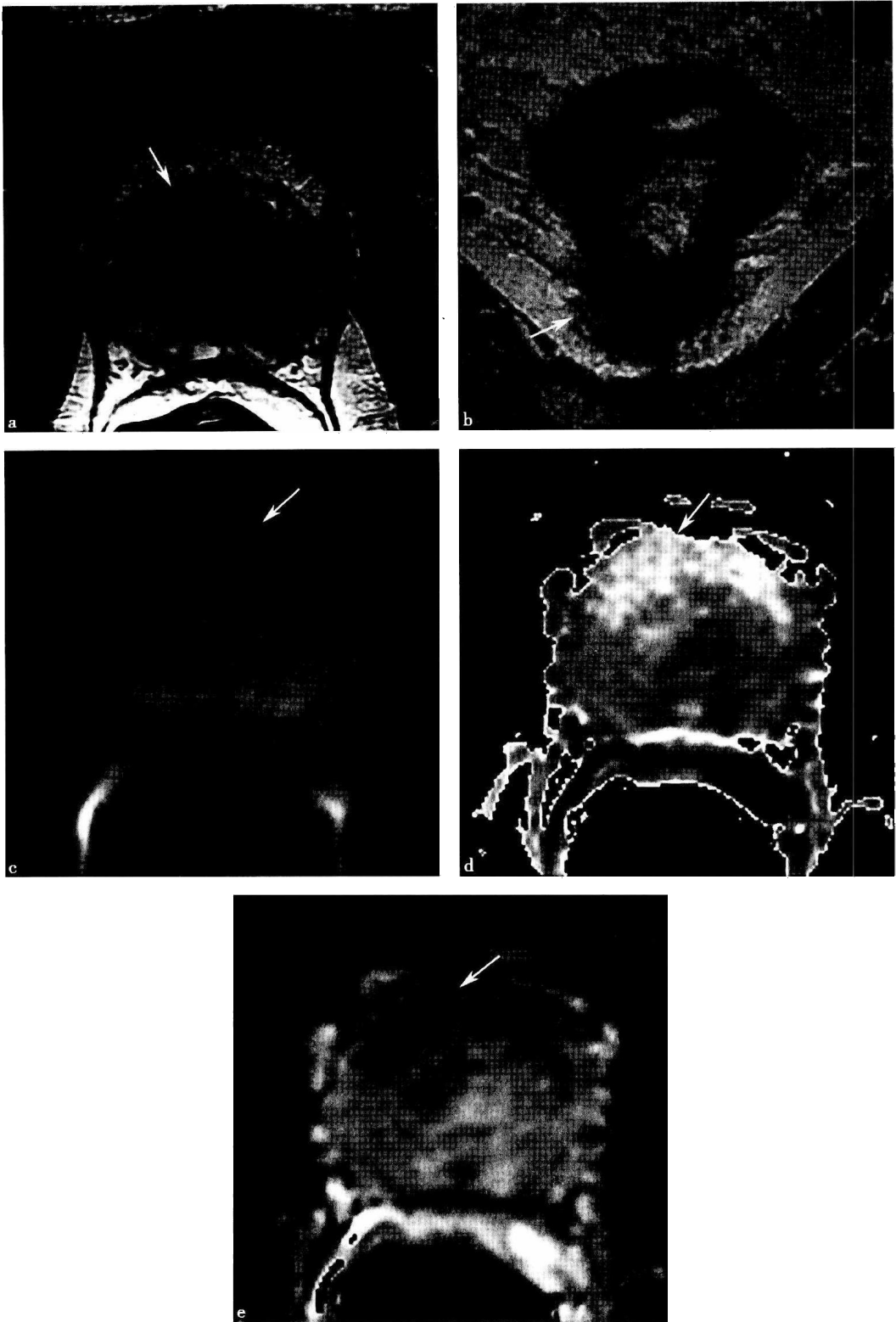


图 5-5-5 活检证实的前列腺移行带腺癌(55 岁男性; PSA 水平 12.3ng/ml; 格里森评分 3+4)的 1.5T 磁共振图像

a. 轴面 3mm 厚的 T2 加权像(700/112); b. 冠状面 3mm 厚 T2 加权像(4900/114); c. 轴面扩散加权成像(3500/84.5, b 值 1000s/mm<sup>2</sup>); d. 指数 ADC; e. ADC 显示位于腺体底部和中部的具有浸润性的移行带肿瘤延伸到右侧前列腺被膜外

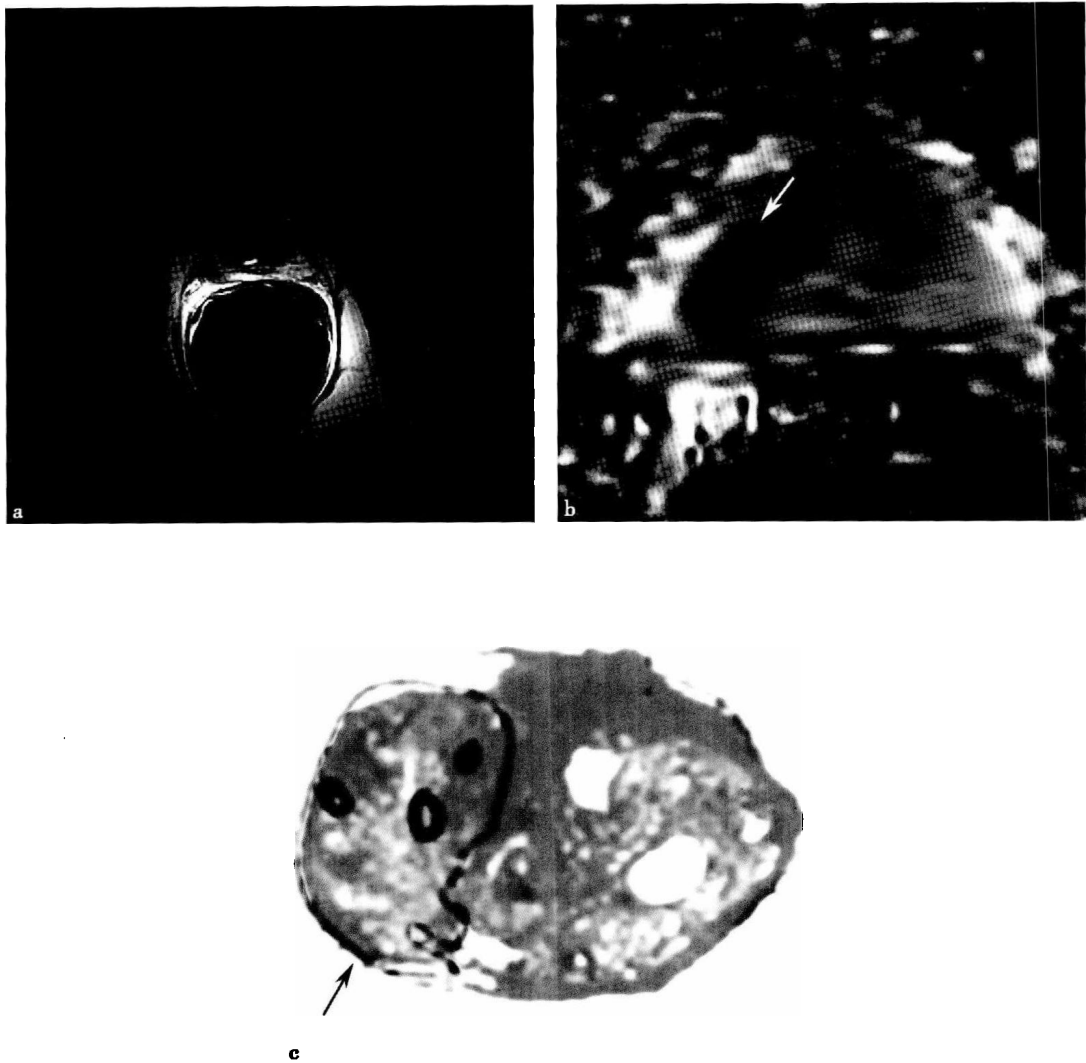


图 5-5-6 前列腺癌根治术证实的被膜外延伸(根治术前的 60 岁男性:临床分期 T1c; PSA 5.8ng/ml; 格里森评分 3+4)的 3.0T 场强磁共振影像

a. 轴面 3mm 厚 T2 加权像(6500/170)和 b. 轴面 4mm 厚 ADC 像(6000/74.5)显示前列腺右侧中部的低信号表现的肿瘤向被膜外延伸(箭头); c. 根治术后的前列腺整体连续切片(whole-mount serial section)显示前列腺右侧中部的肿瘤向被膜外延伸(箭头)

6. 局部复发 磁共振 T2 加权像、波谱和动态对比增强磁共振或磁共振灌注成像可以检出和预测前列腺根治术后的生化复发和局部复发(图 5-5-11, 图 5-5-12)。动态对比增强磁共振成像或磁共振灌注成像比 T2 加权成像较好地显现外照射放射治疗后的外周带前列腺癌的复发。

7. 临床怀疑但以前活检结果阴性的靶活检穿刺 磁共振 T2 成像和波谱可以改善 PSA 水平持续升高反复活检阴性的患者的前列腺癌检出率。

## (二) 前列腺的功能磁共振成像的前瞻

1. 高场强和改进的线圈设计使体部磁共振成像成为深入研究的主题 3T 场强扫描仪在临床更容易获得。理论上讲,从 1.5T 提高到 3T 将导致信号噪声比增加一倍。可以

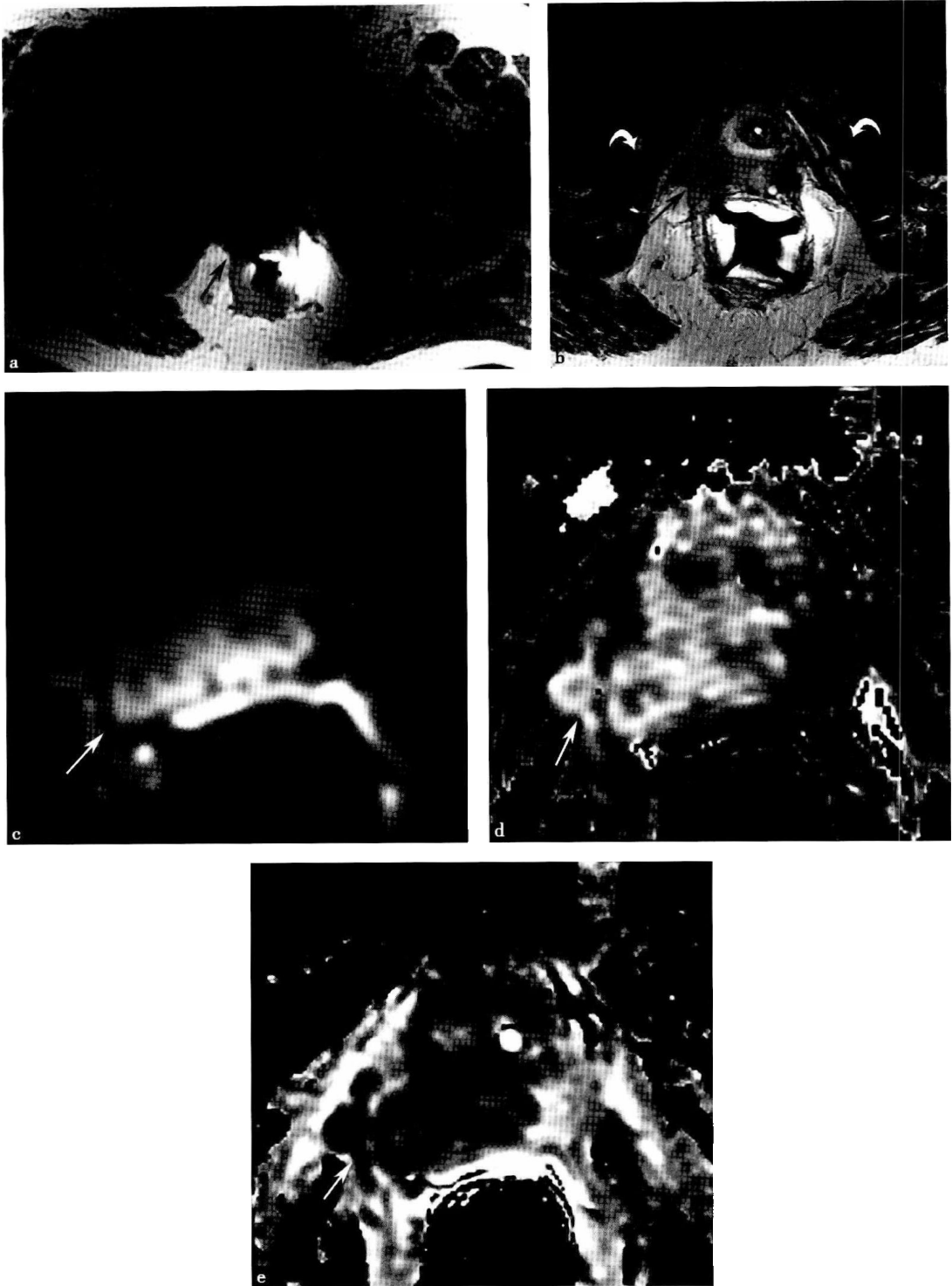


图 5-5-7 前列腺癌的前列腺被膜外延伸和骨转移(67岁男性:激素和放射治疗后)的3.0T场强磁共振影像  
 a. 轴面5mm厚的T1加权像(633/8.7); b. 轴面3mm厚的T2加权像(5167/116); c. 轴面3mm厚的扩散加权成像(3500/76.2, b值1000s/mm<sup>2</sup>), 指数ADC(d)和ADC(e)显示前列腺癌(箭头)浸润延伸到前列腺被膜外脂肪、神经血管束、直肠、盆隔和右侧阴茎球部。骨转移病灶涉及双侧骨盆和股骨(曲箭)

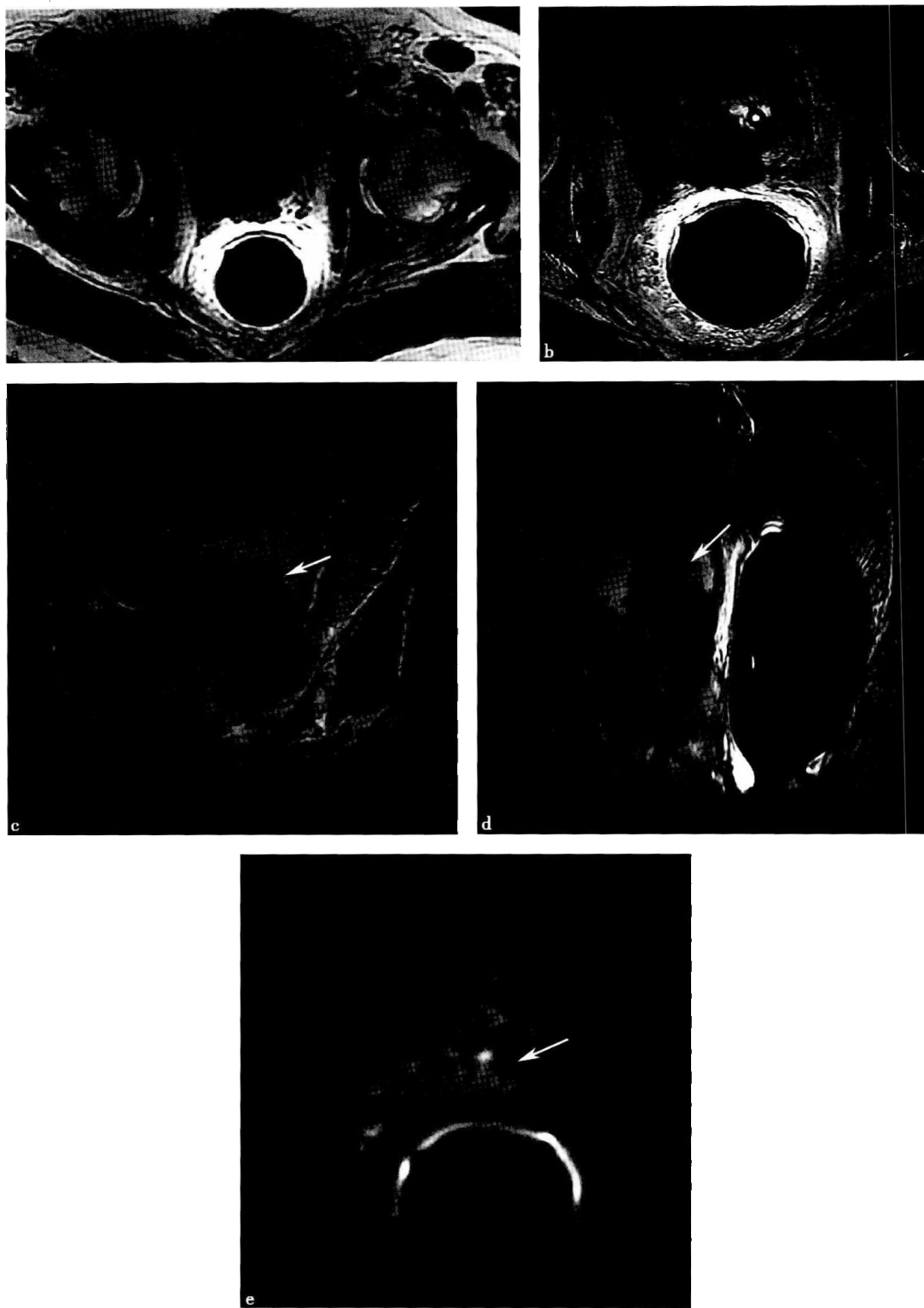


图 5-5-8 前列腺癌的膀胱延伸和精囊侵犯(67岁男性:激素和放射治疗后)的3.0T场强磁共振影像  
 a. 轴面5mm厚的T1加权像(633/8.7); b. 轴面3mm厚的T2加权像(5167/116); c. 冠状面3mm厚的T2加权像(4050/116)和 d. 矢状3mm厚的T2加权像(4050/123)显示了侵蚀性的浸润的低信号表现的前列腺癌扩展侵入膀胱和精囊(箭头)。骨转移病灶涉及双侧骨盆; e. 轴面3mm厚的扩散加权成像(3500/76.2, b值 $1000\text{s}/\text{mm}^2$ )显示显著增加信号(受限的扩散)的肿瘤(箭头)





图 5-5-9 前列腺癌淋巴结转移

a. 轴面 T1WI 前列腺癌盆腔壁淋巴结转移; b. 轴面 T2WI 显示前列腺癌盆腔壁淋巴结转移(曲线箭头)

得到更大的空间分辨率和(或)降低扫描时间。然而,化学位移和磁敏感性伪影随静磁场强度增加呈线性的增加。线圈的改进设计包括产生高信号硬直肠线圈和与磁敏感性匹配的液体注进膨胀球囊,以减少直肠空气和组织界面造成的变形。可以预期使用高场强和改进的线圈设计的前列腺癌功能磁共振成像有以下优点:①增加空间分辨率,信号噪声比的增加可以提高显微镜下的微观包膜外延伸的检测。②高磁场强度为波谱成像在很短的扫描时间提供更多的光谱和空间分辨率。3.0T 场强的三维前列腺波谱图的体素可以减半至  $0.12\sim 0.17\text{cm}^3$ ,减少部分容积效应。设计的新脉冲序列将克服磁敏感性的不均匀性和枸橼酸盐的 J-调制的问题。一个被称为 MLEV 点解析光谱的新的脉冲序列被研发用于解决 3.0T 枸橼酸盐的 J-调制的问题。可以预期前列腺癌磁共振波谱代谢产物峰的分辨和量化有显著的改善。③更快的扫描有助于减少患者运动和肠蠕动造成的图像伪影。④灌注磁共振成像实现更高的信噪比和更快的图像。显著地提高时间和空间分辨率的折中,将使更好的成像数据拟合药理模型。⑤使用直肠线圈 3T 场强体素大小可减少到  $0.13\text{mm}^3$  而 1.5T 场强体素大小为  $1.21\text{mm}^3$ 。⑥相应地需要制定 3T 场强的功能磁共振成像的前列腺疾病诊断标准。

2. 自动识别磁共振波谱的重要峰的算法将有助于磁共振波谱在临床上常规使用。
3. 全身磁共振成像技术的进展为确定骨转移提供更敏感的方法。
4. 磁共振成像前列腺引导下聚焦超声手术将导致前列腺疾病的管理发生重大变化。
5. 前列腺磁共振弹性成像(elastography)的进展会进一步改善前列腺癌的分期和治疗监测。
6. 新的灌注加权成像灌注显像的方法会使用血液作为内在的造影剂而无需外部造影剂的应用。
7. 规范化的图像采集和图像后处理软件。

总之,越来越多的前列腺癌患者需要特异性治疗,从而减少治疗造成的创伤,同时最大限度地提高治疗效果。磁共振成像非侵入性提高前列腺癌的检出、癌症分期、生物潜力、治疗计划、治疗反应、局部复发、临床怀疑但以前阴性活检结果的靶活检穿刺成功率。功能磁共振成像技术补充常规磁共振获得的形态学信息。磁共振成像在前列腺癌的管理发挥日益重要的作用。

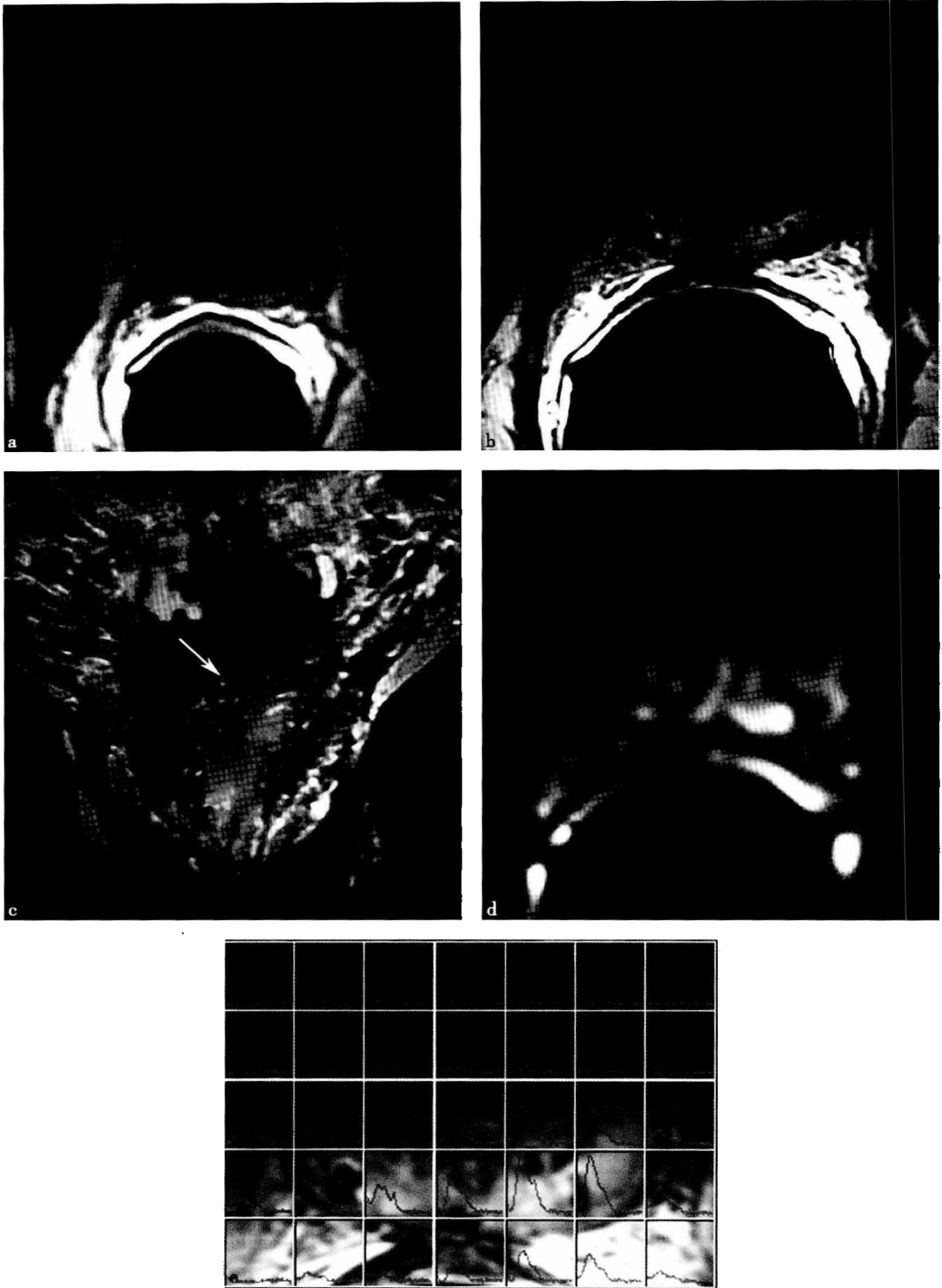


图 5-5-10 前列腺癌近距离放射治疗的放射性粒子分布(60岁男性:格里森评分 4+3, PSA 水平 8.2ng/ml)的磁共振影像

轴面 5mm 厚 T1 加权像(650/8.7)(a), 轴面 3mm 厚 T2 加权像(3183/118)(b), 冠状面 3mm 厚 T2 加权像(3000/117)(c)和轴面 3mm 厚的扩散加权成像(3500/82, b 值 1000s/mm<sup>2</sup>)(d)显示线状, 低信号区(箭头)代表放射性粒子产生的磁敏感性伪影。注意: 前列腺分区边界模糊(治疗后的改变)和左侧底部的边界模糊扩展到精囊。磁共振波谱数据 e 由于放射性粒子的伪影不能使用

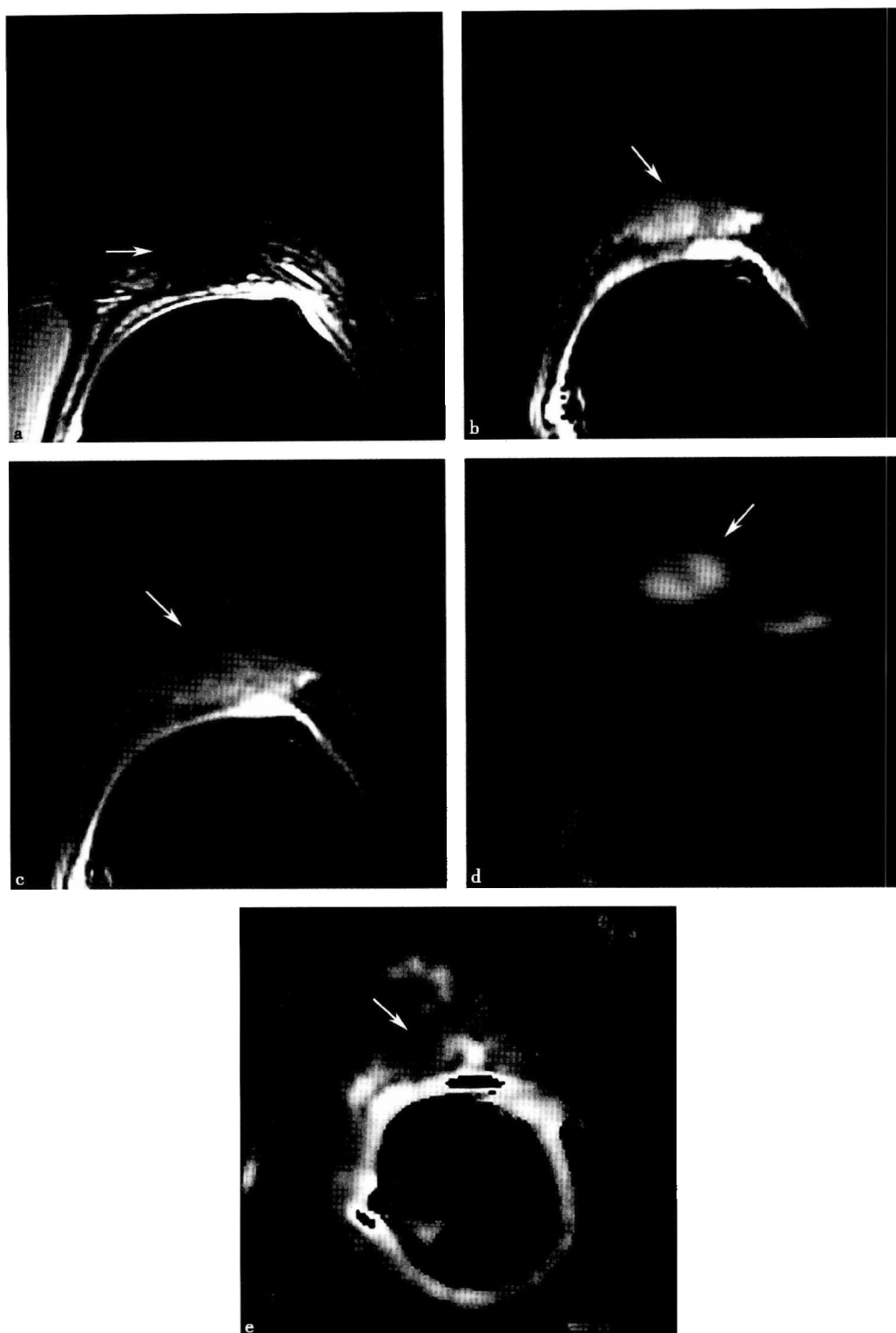


图 5-5-11 前列腺癌根治手术后局部复发(63岁男性:前列腺癌根治手术13年后,PSA水平3.95ng/ml)的磁共振影像

a. 轴面 3mm 厚的 T2 加权像(4000/124)显示在膀胱颈吻合处的右后方(前列腺癌根治术切缘阳性处)的中低信号强度的肿瘤; b、c. 轴面 3mm 厚的动态对比增强磁共振成像(5.5/2.4)显示在早期肿瘤的强烈增强和在延迟期肿瘤中心丢失增强信号强度(wash-out); d. 轴面 3mm 厚的扩散加权成像(3500/3, b 值 1000s/mm<sup>2</sup>)显示显著高信号(受限的扩散)的复发肿瘤; e. 相应的 ADC 显示显著低信号的复发肿瘤

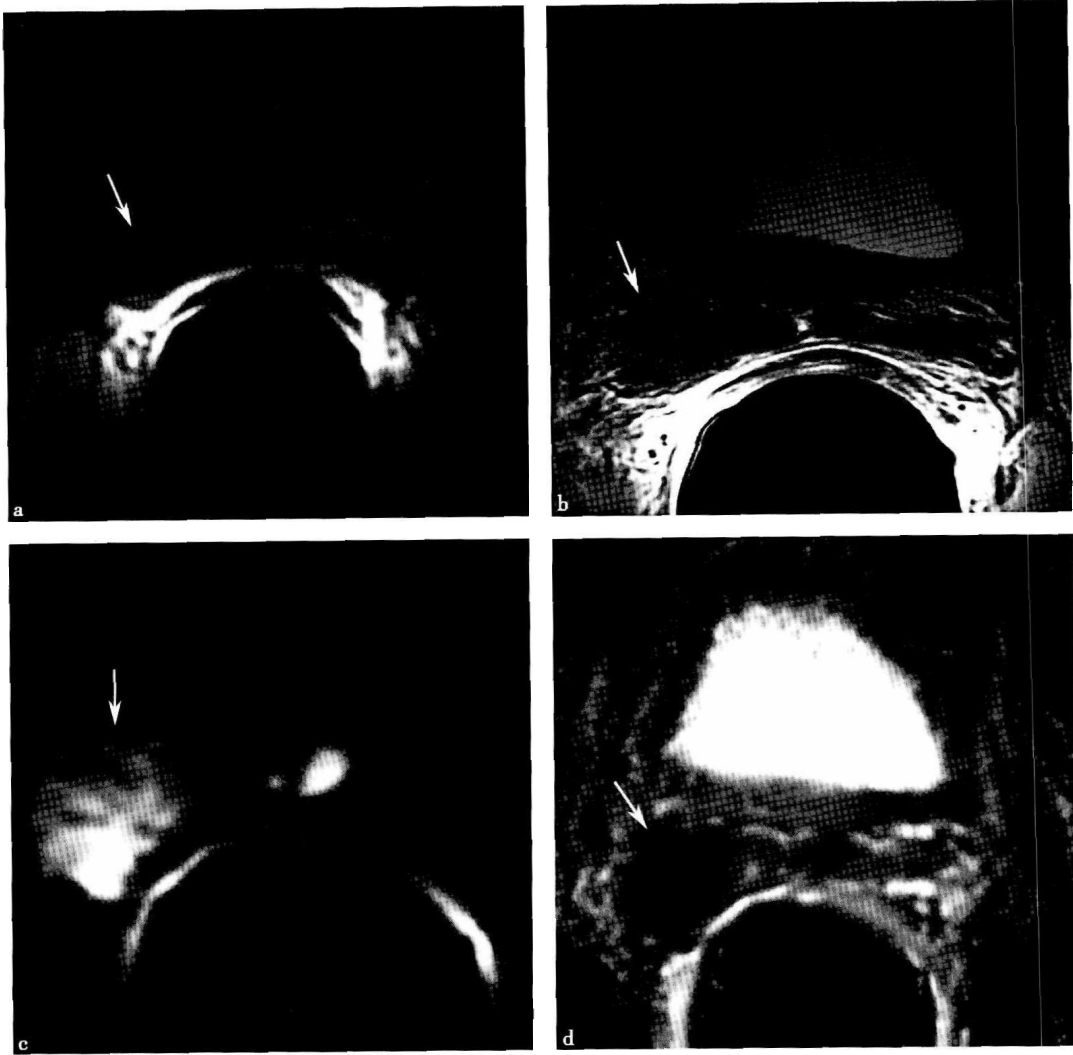


图 5-5-12 前列腺癌放射治疗后局部复发(60 岁男性:前列腺癌放射治疗 8 年后, PSA 水平 0.04ng/ml, 右侧盆部疼痛)的 3.0T 场强磁共振影像

轴面 3mm 厚的 T1 加权像(650/8.7)(a)和轴面 3mm 厚的 T2 加权像(5583/122)(b)显示在右侧精囊, 直肠前外侧壁, 和右侧膀胱壁处的中低信号强度的肿瘤。注意: 直肠内线圈的挤压引起疼痛造成 T2 加权像(需要较长时间)模糊; c. 轴面 3mm 厚的扩散加权成像(3500/76, b 值 1000s/mm<sup>2</sup>)显示显著高信号(受限的扩散)的复发肿瘤; d. 相应的 ADC 显示显著低信号的复发肿瘤。注意: 扩散加权成像(需要较短时间)清晰

(王 良 张海彬)

### 参 考 文 献

1. Costello LC, Franklin RB, Narayan P, et al. Citrate in the diagnosis of prostate cancer. *The Prostate*, 1999, 38: 237-245.
2. Scardino PT. New technology and the changing world of cancer. *Nat Clin Pract Urol*, 2005, 2(9): 403.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(5): 277-300
4. Carroll PR. Early stage prostate cancer—do we have a problem with over-detection, overtreatment or both? *J Urol*, 2005, 173(4): 1061-1062.

5. Freedland SJ, Partin AW. Prostate-specific antigen: update 2006. *Urology*, 2006, 67(3): 458-460.
6. Schroder FH. Prostate specific antigen and other markers for prostate cancer. *J Urol*, 2006, 175(4): 1199-1200.
7. Marberger M, Carroll PR, Zelefsky MJ, et al. New treatments for localized prostate cancer. *Urology*, 2008, 72(6 Suppl): S36-43.
8. Scherr D, Swindle PW, Scardino PT. National Comprehensive Cancer Network guidelines for the management of prostate cancer. *Urology*, 2003, 61(2Suppl1): 14-24.
9. Futterer JJ, Barentsz JO, Heijmink SW. Value of 3-T magnetic resonance imaging in local staging of prostate cancer. *Top Magn Reson Imaging*, 2008, 19(6): 285-289.
10. Rosen Y, Bloch BN, Lenkinski RE, et al. 3T MR of the prostate: reducing susceptibility gradients by inflating the endorectal coil with a barium sulfate suspension. *Magn Reson Med*, 2007, 57(5): 898-904.
11. Brown JJ, Duncan JR, Heiken JP, et al. Perfluorooctylbromide as a gastrointestinal contrast agent for MR imaging: use with and without glucagon. *Radiology*, 1991, 181(2): 455-460.
12. Jennings D, Hatton BN, Guo J, et al. Early response of prostate carcinoma xenografts to docetaxel chemotherapy monitored with diffusion MRI. *Neoplasia*, 2002, 4(3): 255-262.
13. Mazaheri Y, Shukla-Dave A, Hricak H, et al. Prostate cancer: identification with combined diffusion-weighted MR imaging and 3D <sup>1</sup>H-MRS spectroscopic imaging—correlation with pathologic findings. *Radiology*, 2008, 246(2): 480-488.
14. Sato C, Naganawa S, Nakamura T, et al. Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. *J Magn Reson Imaging*, 2005, 21(3): 258-262.
15. Xu J, Humphrey PA, Kibel AS, et al. Magnetic resonance diffusion characteristics of histologically defined prostate cancer in humans. *Magn Reson Med*, 2009, 61(4): 842-850.
16. Takayama Y, Kishimoto R, Hanaoka S, et al. ADC value and diffusion tensor imaging of prostate cancer: changes in carbon-ion radiotherapy. *J Magn Reson Imaging*, 2008, 27(6): 1331-1335.
17. Manenti G, Cariani M, Mancino S, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Invest Radiol*, 2007, 42(6): 412-419.
18. Gibbs P, Pickles MD, Turnbull LW. Repeatability of echo-planar-based diffusion measurements of the human prostate at 3 T. *Magn Reson Imaging*, 2007, 25(10): 1423-1429.
19. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, et al. Three-dimensional <sup>1</sup>H-MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm<sup>3</sup>) spatial resolution. *Radiology*, 1996, 198(3): 795-805.
20. Jung JA, Coakley FV, Vigneron DB, et al. Prostate depiction at endorectal MR spectroscopic imaging: investigation of a standardized evaluation system. *Radiology*, 2004, 233(3): 701-708.
21. Shukla-Dave A, Hricak H, Moskowitz C, et al. Detection of prostate cancer with MR spectroscopic imaging: an expanded paradigm incorporating polyamines. *Radiology*, 2007, 245(2): 499-506.
22. Padhani AR, Gapinski CJ, Macvicar DA, et al. Dynamic contrast enhanced MRI of prostate cancer: correlation with morphology and tumour stage, histological grade and PSA. *Clin Radiol*, 2000, 55(2): 99-109.
23. Ocak I, Bernardo M, Metzger G, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer at 3T: a study of pharmacokinetic parameters. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 189(4): 849.
24. Alonzi R, Padhani AR, Allen C. Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. *Eur J Radiol*, 2007,

- 63 (3): 335-350.
25. Mazaheri Y, Hricak H, Fine SW, et al. Prostate tumor volume measurement with combined T2-weighted imaging and diffusion-weighted MR: correlation with pathologic tumor volume. *Radiology*, 2009, 252 (2): 449-457.
  26. Hosseinzadeh K, Schwarz SD. Endorectal diffusion-weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue. *J Magn Reson Imaging*, 2004, 20 (4): 654-661.
  27. Issa B. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissues using echo-planar imaging. *J Magn Reson Imaging*, 2002, 16 (2): 196-200.
  28. Reinsberg SA, Payne GS, Riches SF, et al. Combined use of diffusion-weighted MRI and <sup>1</sup>H-MR spectroscopy to increase accuracy in prostate cancer detection. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 188 (1): 91-98.
  29. Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, et al. Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*, 2007, 25 (1): 146-152.
  30. Zakian KL, Sircar K, Hricak H, et al. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology*, 2005, 234 (3): 804-814.
  31. Kurhanewicz J, Dahiya R, Macdonald JM, et al. Citrate alterations in primary and metastatic human prostatic adenocarcinomas: <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy and biochemical study. *Magn Reson Med*, 1993, 29 (2): 149-157.
  32. Pickett B, Kurhanewicz J, Pouliot J, et al. Three-dimensional conformal external beam radiotherapy compared with permanent prostate implantation in low-risk prostate cancer based on endorectal magnetic resonance spectroscopy imaging and prostate-specific antigen level. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65 (1): 65-72.
  33. Pucar D, Hricak H, Shukla-Dave A, et al. Clinically significant prostate cancer local recurrence after radiation therapy occurs at the site of primary tumor: magnetic resonance imaging and step-section pathology evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69 (1): 62-69.
  34. Wang L, Van den Bos IC, Hussain SM, et al. Post-processing of dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging exams of the liver: explanation and potential clinical applications for color-coded qualitative and quantitative analysis. *Acta Radiol*, 2008, 49 (1): 6-18.
  35. Somford DM, Futterer JJ, Hambrock T, et al. Diffusion and perfusion MR imaging of the prostate. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2008, 16 (4): 685-695.
  36. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging*, 1999, 10 (3): 223-232.
  37. Huisman HJ, Engelbrecht MR, Barentsz JO. Accurate estimation of pharmacokinetic contrast-enhanced dynamic MRI parameters of the prostate. *J Magn Reson Imaging*, 2001, 13 (4): 607-614.
  38. Parker GJ, Tofts PS. Pharmacokinetic analysis of neoplasms using contrast-enhanced dynamic magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging*, 1999, 10 (2): 130-142.
  39. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging-clinicopathologic study. *Radiology*, 1999, 213 (2): 473-480.
  40. Chen M, Dang HD, Wang JY, et al. Prostate cancer detection: comparison of T2-weighted imaging,

diffusion-weighted imaging, proton magnetic resonance spectroscopic imaging, and the three techniques combined. *Acta Radiol*, 2008, 49 (5): 602-610.

41. Morgan VA, Kyriazi S, Ashley SE, et al. Evaluation of the potential of diffusion-weighted imaging in prostate cancer detection. *Acta Radiol*, 2007, 48 (6): 695-703.
42. Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 189 (2): 323-328.
43. Hara N, Okuizumi M, Koike H, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) is a useful modality for the precise detection and staging of early prostate cancer. *Prostate*, 2005, 62 (2): 140-147.
44. Kim JK, Hong SS, Choi YJ, et al. Wash-in rate on the basis of dynamic contrast-enhanced MRI: usefulness for prostate cancer detection and localization. *J Magn Reson Imaging*, 2005, 22 (5): 639-646.
45. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2010.
46. Wang L, Hricak H, Kattan MW, et al. Prediction of seminal vesicle invasion in prostate cancer: incremental value of adding endorectal MR imaging to the Kattan nomogram. *Radiology*, 2007, 242 (1): 182-188.
47. Wang L, Hricak H, Kattan MW, et al. Prediction of organ-confined prostate cancer: incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology*, 2006, 238 (2): 597-603.
48. Wang L, Mullerad M, Chen HN, et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology*, 2004, 232 (1): 133-139.
49. Mullerad M, Hricak H, Wang L, et al. Prostate cancer: detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologists at MR imaging. *Radiology*, 2004, 232 (1): 140-146.
50. Augustin H, Fritz GA, Ehammer T, et al. Accuracy of 3-Tesla magnetic resonance imaging for the staging of prostate cancer in comparison to the Partin tables. *Acta Radiol*, 2009, 50 (5): 562-569.
51. Jager GJ, Severens JL, Thornbury JR, et al. Prostate cancer staging: should MR imaging be used?—A decision analytic approach. *Radiology*, 2000, 215 (2): 445-451.
52. Wang L, Zhang J, Schwartz LH, et al. Incremental value of multiplanar cross-referencing for prostate cancer staging with endorectal MRI. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 188 (1): 99-104.
53. Casciani E, Poletini E, Carmenini E, et al. Endorectal and dynamic contrast-enhanced MRI for detection of local recurrence after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 190 (5): 1187-1192.
54. Ren J, Huan Y, Wang H, et al. Seminal vesicle invasion in prostate cancer: prediction with combined T2-weighted and diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol*, 2009, 19 (10): 2481-2486.
55. Kim CK, Choi D, Park BK, et al. Diffusion-weighted MR imaging for the evaluation of seminal vesicle invasion in prostate cancer: initial results. *J Magn Reson Imaging*, 2008, 28 (4): 963-969.
56. Wang L, Hricak H, Kattan MW, et al. Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*, 2006, 186 (3): 743-748.
57. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003, 348 (25): 2491-2499.
58. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. Cost-effectiveness of MR lymphography for the detection of lymph node metastases in patients with prostate cancer. *Radiology*, 2009, 252 (3): 729-736.
59. Yu KK, Scheidler J, Hricak H, et al. Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal

- MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology*, 1999, 213 (2): 481-488.
60. Lee KC, Bradley DA, Hussain M, et al. A feasibility study evaluating the functional diffusion map as a predictive imaging biomarker for detection of treatment response in a patient with metastatic prostate cancer to the bone. *Neoplasia*, 2007, 9 (12): 1003-1011.
  61. Joseph T, McKenna DA, Westphalen AC, et al. Pretreatment endorectal magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging features of prostate cancer as predictors of response to external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73 (3): 665-671.
  62. McKenna DA, Coakley FV, Westphalen AC, et al. Prostate cancer: role of pretreatment MR in predicting outcome after external-beam radiation therapy-initial experience. *Radiology*, 2008, 247 (1): 141-146.
  63. Franiel T, Ludemann L, Taupitz M, et al. MRI before and after external beam intensity-modulated radiotherapy of patients with prostate cancer: The feasibility of monitoring of radiation-induced tissue changes using a dynamic contrast-enhanced inversion-prepared dual-contrast gradient echo sequence. *Radiother Oncol*, 2009, 2: 241-245.
  64. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (14): 2137-2150.
  65. Fuchsjager MH, Shukla-Dave A, Hricak H, et al. Magnetic resonance imaging in the prediction of biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *BJU Int*, 2009, 104 (3): 315-320.
  66. Sciarra A, Panebianco V, Salciccia S, et al. Role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (MR) imaging and proton MR spectroscopic imaging in the detection of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol*, 2008, 54 (3): 589-600.
  67. Mueller-Lisse UG, Vigneron DB, Hricak H, et al. Localized prostate cancer: effect of hormone deprivation therapy measured by using combined three-dimensional <sup>1</sup>H-MR spectroscopy and MR imaging: clinicopathologic case-controlled study. *Radiology*, 2001, 221 (2): 380-390.
  68. Haider MA, Chung P, Sweet J, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for localization of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70 (2): 425-430.
  69. Kim CK, Park BK, Lee HM. Prediction of locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: incremental value of 3T diffusion-weighted MRI. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 29 (2): 391-397.
  70. Yakar D, Hambrock T, Hoeks C, et al. Magnetic resonance-guided biopsy of the prostate: feasibility, technique, and clinical applications. *Top Magn Reson Imaging*, 2008, 19 (6): 291-395.
  71. Yuen JS, Thng CH, Tan PH, et al. Endorectal magnetic resonance imaging and spectroscopy for the detection of tumor foci in men with prior negative transrectal ultrasound prostate biopsy. *J Urol*, 2004, 171 (4): 1482-1486.
  72. Taneja SS, Hsu EI, Cheli CD, et al. Complexed prostate-specific antigen as a staging tool: results based on a multicenter prospective evaluation of complexed prostate-specific antigen in cancer diagnosis. *Urology*, 2002, 60 (4 Suppl 1): 10-17.
  73. Rouviere O, Hartman RP, Lyonnet D. Prostate MR imaging at high-field strength: evolution or revolution? *Eur Radiol*, 2006, 16 (2): 276-284.
  74. Hussain SM, Wielopolski PA, Martin DR. Abdominal Magnetic Resonance Imaging at 3.0 T: Problem or a



- Promise for the Future? *Top Magn Reson Imaging*, 2005, 16(4): 325-335.
75. Beyersdorff D, Taymoorian K, Knosel T, et al. MRI of prostate cancer at 1.5 and 3.0 T: comparison of image quality in tumor detection and staging. *AJR Am J Roentgenol*, 2005, 185(5): 1214-1220.
  76. Futterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, et al. Prostate cancer: local staging at 3-T endorectal MR imaging—early experience. *Radiology*, 2006, 238(1): 184-191.
  77. Futterer JJ, Scheenen TW, Huisman HJ, et al. Initial experience of 3 tesla endorectal coil magnetic resonance imaging and <sup>1</sup>H-spectroscopic imaging of the prostate. *Invest Radiol*, 2004, 39(11): 671-680.
  78. Labanaris AP, Zugor V, Takriti S, et al. The role of conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging in the decision of whether to preserve or resect the neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol*, 2009, 43(1): 25-31.

## 第六章

# 功能性磁共振在肌肉骨骼系统中的应用

## 第一节 磁共振波谱成像技术在肌肉骨骼系统中的应用

### 一、检查方法

$^{31}\text{P}$  在人体能量代谢活动中具有一定的含量,且组织中  $^{31}\text{P}$  代谢物的峰值曲线不多,但化学位移值大,易于判断其峰值结果。因此,  $^{31}\text{P}$ -MRS 是目前除  $^1\text{H}$ -MRS 外临床应用最广泛的磁共振波谱检查技术。 $^{31}\text{P}$ -MRS 检查前一般先采用常规 MRI 进行靶部位的成像和定位。然后,采用专用磷谱成像线圈进行  $^{31}\text{P}$ -MRS 检查。成像方法因不同厂家略有不同。常用的成像方法有:饱和恢复脉冲序列(saturation recovery, SR)、2D 化学位移成像自由感应衰减  $^1\text{H}$  饱和脉冲序列等。数据采集方式包括单体素法和多体素法。后处理过程主要包括:基线校正、频率位移校正、相位校正及曲线拟合、峰下面积积分测定等。 $^{31}\text{P}$ -MRS 的结果多以代谢物浓度的比值或者浓度随时间变化的曲线表示。ATP 常被用作标准,并假设其在细胞质中的浓度恒定为 8mmol/L。最近,有研究者通过快速采集弛豫增强(rapid acquisition with relaxation enhancement, RARE)序列可精确测得  $^{31}\text{P}$  的含量,但这种技术的应用还需要推广。

### 二、肌肉骨骼系统磁共振波谱检查常见代谢物波峰及其意义

1. 肌肉骨骼系统氢质子磁共振波谱检查 人体正常骨骼肌肉组织在体  $^1\text{H}$ -MRS 成像中主要的波峰包括: Lip 峰、Cho 峰和 Cr 峰。此外,还可见到谷氨酰胺和谷氨酸峰。脂质既可以储存在皮下或组织间隙,称为细胞外脂质(EMCL),也可以脂滴形式储存于肌细胞质内,称为细胞内脂质(IMCL)。骨骼肌 EMCL 与 IMCL 的频率相差 0.2ppm,表现为相邻的双尖峰,EMCL 位于 1.6ppm 处,IMCL 位于 1.4ppm 处,有时两峰重叠呈单一波峰,在正常肌肉组织中 Lip 峰信号强度较高,常呈第一高峰(图 6-1-1)。

通过对离体正常兔肌肉及 VX<sub>2</sub> 肿瘤组织  $^1\text{H}$ -MRS 研究发现,与在体波谱相比,离体波谱研究显示正常肌肉及 VX<sub>2</sub> 肿瘤组织标本代谢物信息更丰富,可观测到的代谢物信息有 Ala、Glu、Lip、Glc、Cho、PC、Lac、MI 与 Gly 峰等(图 6-1-2)。

目前较一致的看法是,在肿瘤组织存在的地方,Cho 升高。

在恶性肿瘤中,由于能量代谢通路不能正常进行,肌酸峰随恶性程度的增加而逐渐降低。正常人肌肉组织  $^1\text{H}$ -MRS 各代谢物中,Cr 峰与 Cho 峰的高低与肌肉运动状态有关,因

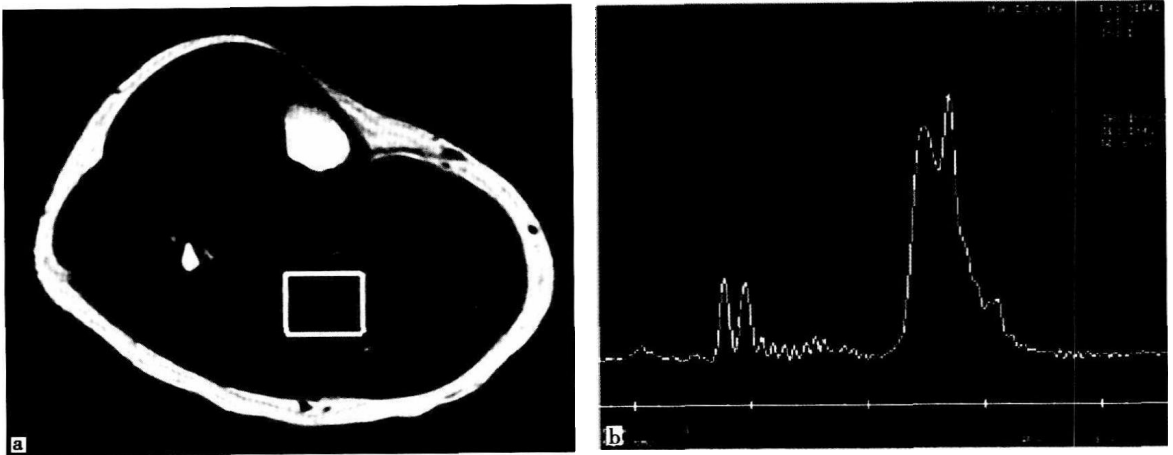


图 6-1-1 正常肌肉在体  $^1\text{H}$ -MRS 成像定位图及波谱图

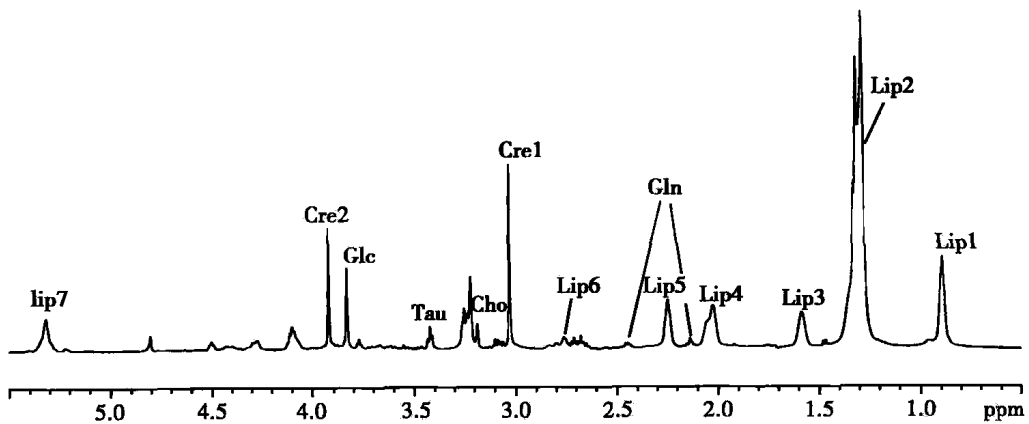


图 6-1-2 正常兔肌肉离体  $^1\text{H}$ -MRS 波谱图

为肌肉活动增加会消耗高能磷酸键,导致 PCr 与 Cr 的水平降低。

谷氨酰胺 (glutamine, Glx) 是组织、细胞中含量最丰富的氨基酸,尤其在骨骼肌和肝脏组织中含量最高。在体  $^1\text{H}$ -MRS 检查, 3.8ppm 处的波峰为谷氨酰胺与谷氨酸的共振峰。骨骼肌组织中谷氨酰胺水平可以反映机体的营养状况,对于早期测定体内谷氨酰胺代谢变化具有一定的临床意义。

2.  $^{31}\text{P}$  磁共振波谱检查  $^{31}\text{P}$  MRS 可提供骨骼与肌肉组织磷脂和能量代谢状态及细胞内 pH 值等代谢信息。正常人骨骼、肌肉的  $^{31}\text{P}$ -MRS 检查主要包括 7 个波峰,从左向右依次为: 磷酸单酯 (PME)、无机磷 (Pi)、磷酸二酯 (PDE)、磷酸肌酸 (PCr) 以及三磷酸腺苷 (ATP), ATP 由  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  3 个共振峰组成。各代谢物的化学位移参照 PCr 标定,其化学位移分别为: 6.8~7.2ppm、5.0ppm、2.5~2.9ppm、0.0ppm、-2.5ppm、-7.6ppm、-16.2ppm。在静息状态下,骨及软组织  $^{31}\text{P}$ -MRS 波谱的 7 个共振峰可完整显示,主要表现为相对较高大的 PCr 峰和 3 个 ATP 峰,而 PME、Pi、PDE 峰相对较低。各代谢物峰下面积与相应代谢物的含量成正比, Pi 的化学位移受细胞内 pH 值的影响。根据 Pi 与 PCr 的相对化学位移可计算出细胞内的 pH 值,公式为:  $\text{pH} = 6.77 + \log(\Delta\text{pi} - 3.29) / (5.68 - \Delta\text{pi})$ 。而 ATP 的化学位移可计算细胞内镁离子浓度,在活体中,只有处于非结合状态、浓度大于 1mmol/ml 的含磷物质才能在  $^{31}\text{P}$ -MRS 产生可见的波峰。正常人体不同组织的磷代谢产物的分布不同,如肌肉的 PME、

PDE 含量相对于其他组织要低,而 PCr 则明显高于脑组织。肝、肾组织的波谱没有 PCr。此外,在脑组织中,不同的部位各种代谢产物的浓度也不同。

ATP 峰包括  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  3 个共振波峰,是三磷酸腺苷与镁离子的化合物 ( $\text{MgATP}^{2+}$ )。另外,尚有少量其他三磷酸腺苷的成分,如  $\alpha$ -ATP 的波峰可能有烟酰胺腺嘌呤核苷酸的成分。ATP 的  $\alpha$ 、 $\gamma$  峰与 ADP 的  $\alpha$ 、 $\beta$  峰相重叠,只有  $\beta$ -ATP 峰不与其他峰重叠, $\beta$ -ATP 峰的基线区域较平坦,常用  $\beta$ -ATP 峰下面积来判断含量的参考值。ATP 是能量代谢过程中直接供能的化合物。 $\text{Mg}^{2+}$  与结合的 ATP 是代谢反应中的重要物质,ATP 与  $\text{Mg}^{2+}$  结合会使  $\beta$ -ATP、 $\gamma$ -ATP 共振波峰的分离和化学位移发生改变,可用此来计算细胞内游离  $\text{Mg}^{2+}$  离子浓度,此技术已应用于 RBC、灌注心脏及其他组织中的研究。

PCr 是高能磷酸盐的储存形式,是细胞内储存 ATP 的缓冲物,其含量的多少代表了组织的能量状态。当 ATP/ADP 比值下降时,肌酸激酶 (CK) 对维持人体组织 (如骨骼肌、心脏、脑等) 的能量状态极为重要,它催化平衡反应:  $\text{PCr} + \text{ADP} = \text{ATP} + \text{Cr}$ 。当 ATP 增多时,被合成高能磷酸盐储存在细胞内,当 ATP 激活生成时被转化成 ADP 和 Cr,以保持 ATP 浓度。因此,PCr 峰是组织能量代谢状态的一个敏感指标。在缺氧缺血细胞死亡时高能磷酸盐下降 (ATP、PCr),Pi 升高,乳酸堆积,pH 值下降。

PDE 是磷酸二酯加磷脂形成的波峰。主要成分是甘油磷脂酰乙醇胺和甘油磷脂酰胆碱、甘油磷酸二酯,是磷脂的最终分解产物。PDE 被认为与细胞膜的分解有关。PDE 的含量个体差异较大,在 20~30 岁时较低,70~90 岁较高。在骨及软组织肿瘤中,PDE 的升高标志着细胞膜降解、破坏率的增加。

PME 是磷脂代谢产物的反映。磷脂的前体磷酸乙醇胺和磷酸胆碱共同构成了 PME 峰,它们和细胞膜的合成有关,是磷脂代谢的中间产物。另外,几种少数未明确来源的、来自磷酸化糖的信号及少量甘油三磷酸、磷酸丝氨酸、磷酸肌醇也参与构成 PME 峰。参与糖酵解反应的中间代谢产物如己糖磷酸、2,3 二磷酸甘油酸盐、甘油磷酸、磷酸二羟丙酮也在该区域可见。PME 峰反映磷脂代谢的合成代谢,其浓度的增加常提示肿瘤的存在。因此,在某些恶性组织中 PME 峰可以增高。

Pi 主要由无机磷酸盐 (一价和二价) 组成,2 个离子处于快速转换的状态,不随年龄的改变而改变,化学位移为 4.9ppm。峰值化学位移的大小反映了 2 种离子的不同比例。Pi 的化学位移对 pH 值的变化很敏感。当 pH 值变化时,使得 2 种磷酸盐的组成比例发生变化,从而导致 Pi 化学位移的改变。酸中毒时,Pi 峰向右移;而在碱中毒时,Pi 峰向左移。由于 PCr 在生理状态下对 pH 值变化不敏感,常用 Pi 相对于 PCr 的化学位移改变来无创性评价细胞内的 pH 值,正常骨骼肌细胞内 pH 值呈中性或轻度碱性。

### 三、磁共振波谱在肌肉骨骼系统病变中的应用及临床诊断价值

#### (一) 氢质子磁共振波谱的临床应用

1. 肌肉骨骼系统良、恶性肿瘤的鉴别诊断 骨良、恶性肿瘤的  $^1\text{H-MRS}$  主要表现为 Cho 峰与 Lip 峰的差异。大部分良性肿瘤 Cho 峰较小,或不出现,Lip 呈第一高峰,Lac 峰也很少见,类似于正常肌肉组织的  $^1\text{H-MRS}$  表现 (图 6-1-3)。极少数病例会出现显著增高的 Cho 峰,如神经纤维瘤、单胚层畸胎瘤等 (图 6-1-4)。恶性肿瘤大部分可见到 Cho 峰,且 Cho 峰常呈异常增高,呈第一高峰 (图 6-1-5)。研究报道, $^1\text{H-MRS}$  中水溶性胆碱代谢物的出现与否,可用于恶性骨与软组织肿瘤和良性病变的鉴别诊断。在报道的 33 例肌肉骨骼系

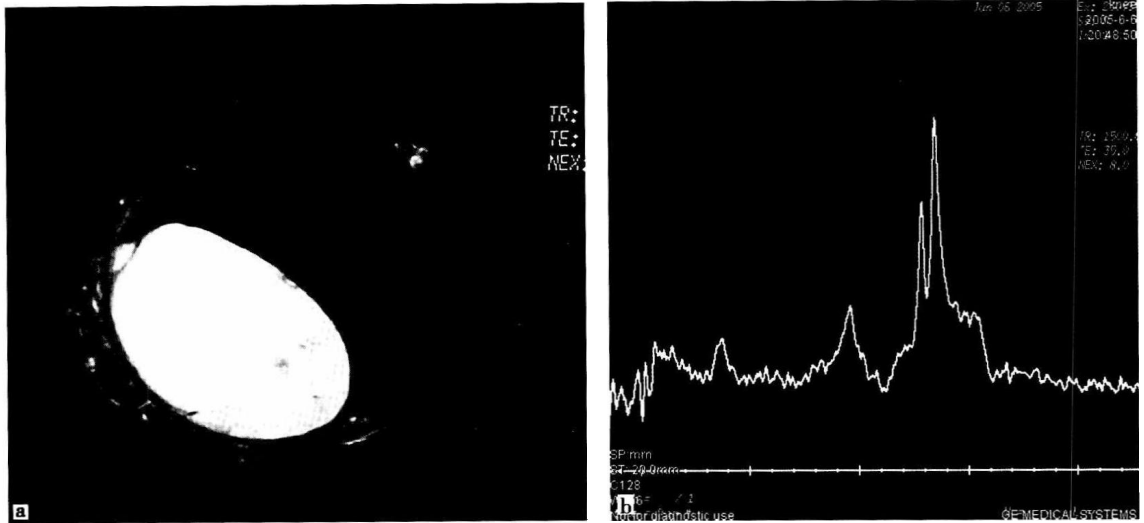


图 6-1-3 小腿腱鞘囊肿在体  $^1\text{H-MRS}$  定位图及波谱图

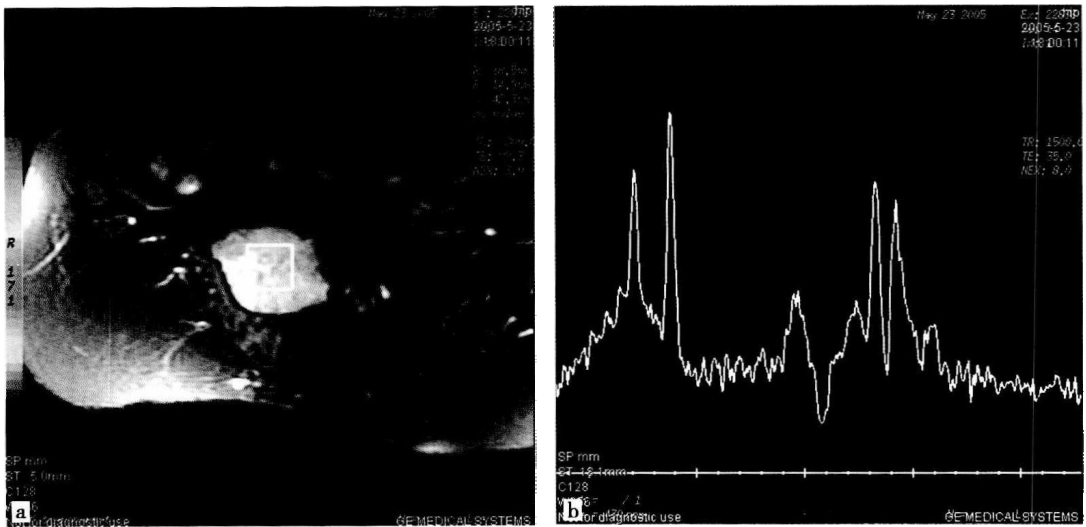


图 6-1-4 盆壁单胚层畸胎瘤在体  $^1\text{H-MRS}$  定位图及波谱图

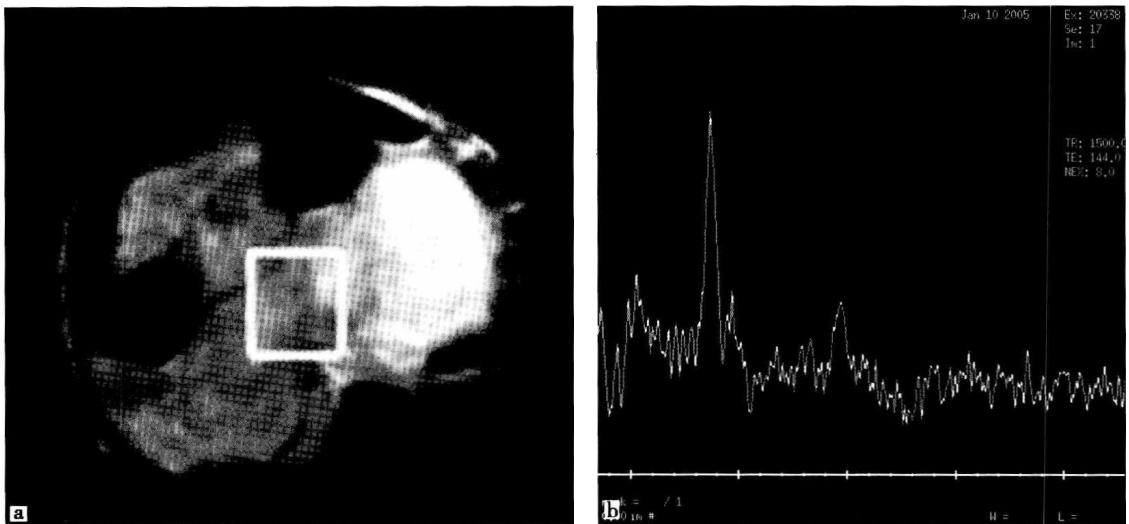


图 6-1-5 前臂滑膜肉瘤在体  $^1\text{H-MRS}$  定位图及波谱图

统肿瘤中, 19 例恶性肿瘤中有 18 例可检测到 Cho 峰, 而 14 例良性病变中仅 3 例可检测到 Cho 峰, 两者差异有极显著性意义。此外, 恶性骨与软组织肿瘤会出现 Lip 峰显著降低, Lac 峰出现几率也较良性肿瘤多。

总之,  $^1\text{H-MRS}$  对于良、恶性骨骼肌肉系统肿瘤的鉴别诊断具有极高的价值, 良、恶性骨骼肌肉系统肿瘤的  $^1\text{H-MRS}$  表现具有较大的差异。特别是对于早期病变, 肿瘤的大体形态及常规影像学方法难以鉴别其良、恶性时,  $^1\text{H-MRS}$  是一种很有效的鉴别手段。

2. 肌肉代谢性疾病研究  $^1\text{H-MRS}$  能准确测量正常人骨骼肌细胞内脂质含量, 不同时间点所测波峰波动在 15% 以内。有研究者报道, 间断性脚踏车运动后骨骼肌细胞内脂质在运动后 45 分钟波峰下降最明显, 而在其后数小时内波峰值仅有少许回升。 $^1\text{H-MRS}$  也可通过观察患者  $^1\text{H-MRS}$  上骨骼肌细胞内、外脂质峰的变化, 反映糖尿病胰岛素抵抗的状态, 糖尿病患者的 IMCL/Cr 比值较正常人明显增高。骨骼肌 IMCL 增加与骨骼肌及全身胰岛素作用降低的程度呈正相关, IMCL 增加与胰岛素刺激葡萄糖摄取功能损害有关。 $^1\text{H-MRS}$  还可用于评价肌营养不良性疾病及全身性脂肪萎缩症等。先天性全身脂肪萎缩患者的比目鱼肌进行  $^1\text{H-MRS}$  测定, 发现在 1.6ppm 处未见信号, 但是在 1.4ppm 处可以见到较强的信号, 这表明这些患者细胞外脂质消失, 而细胞内脂质是存在的。MRS 所见符合该疾病缺乏组织间脂肪的特点, 也证明了 1.6ppm 处亚甲基的波谱是组织间脂肪细胞所产生。

3.  $^1\text{H-MRS}$  在肿瘤术后随访中的应用 在肿瘤的进展期及术后残留肿瘤组织中, 胆碱常明显增高, 放射性坏死及瘢痕组织, 常无胆碱信号。良性肿瘤胆碱可正常、升高甚至降低。在恶性肿瘤的治疗过程中, 胆碱信号强度的变化总是先于肿瘤大小的变化, 若经有效治疗, 则其峰值及浓度可逐渐降低。因此, 可作为肿瘤治疗后随访的依据。

4.  $^1\text{H-MRS}$  在骨质疏松评价中的应用  $^1\text{H-MRS}$  可应用两峰高度、峰底宽度、半峰值的峰宽等参数对水和脂肪进行测量分析, 位于 4.7ppm 的波峰为水峰, 在 1.3ppm 和 0.9ppm 间的波峰为脂质峰。常用的分析指标有脂肪分数 (fat fraction, FF)、脂水峰比 (lipid water ratio, LWR)、基线宽度 (line width, LW) 等。① FF: 为脂肪相对信号强度振幅与总信号强度振幅 (水和脂肪) 的百分比,  $FF = [I_{\text{fat}} / (I_{\text{fat}} + I_{\text{wat}})] \times 100\%$ 。其中,  $I_{\text{fat}}$  和  $I_{\text{wat}}$  分别指脂肪和水的峰值。② 脂水比值:  $LWR = I_{\text{fat}} / I_{\text{wat}}$ 。③ LW: 理论上, 骨小梁的密度和空间方位影响骨髓内磁场的同质性。因此, 骨密度的增加将提高磁场差异和扩宽波峰; 反之, 骨密度的减少将缩窄波峰。因此, LW 被认为是一项能够反映骨密度的指标。

由婴儿至成人, 红骨髓向黄骨髓发生生理性转换, 即随年龄增长, 椎体内黄骨髓成分逐渐增加, 而造血的红骨髓内水分相应减少, 脂类成分相应增多。骨髓的脂肪增多, 在  $^1\text{H-MRS}$  上表现为 1.3ppm 和 0.9ppm 间脂肪峰升高, 甚至明显超过 4.7ppm 的水峰。通过比较同为健康组的绝经前和年龄超过 50 岁女性, 发现前者的 FF 明显低于后者, 年龄相关的骨丢失与骨髓中脂肪增多密切相关。老龄时, 氧化应激及炎症反应等细胞应激反应通路的激活, 使骨髓微环境发生变化, 终生都有自我复制或分化为脂细胞能力的前脂细胞老化, 进而导致细胞因子生成增多, 影响了脂细胞的脂肪酸代谢。

总之, MRS 可显示骨髓的脂肪量情况, 为认识骨质生物学特性提供了一条新的途径。同时, MRS 测定的 FF 并不能取代骨密度测量。骨质疏松的机制相当复杂, 个体中单纯的骨密度减少, 但其内脂肪含量并不一定增加。所以, FF 在评价个体骨质疏松中具有局限性。

## (二) $^{31}\text{P}$ 磁共振波谱的临床应用

1. 骨骼肌肉系统肿瘤的诊断与鉴别诊断 恶性肌骨肿瘤的  $^{31}\text{P-MRS}$  主要表现为 PME

升高,其他改变包括 Pi、GPE、GPC、ATP 含量升高和反常 pH。Ross 等研究报道,恶性骨肿瘤内由于糖酵解加速而导致 Pi 水平升高,并且出现异常的 PME 峰。有 12 例骨肿瘤细胞内 pH 正常,1 例软组织肿瘤内 pH 为酸性。与邻近肌肉组织相比,各种癌、肉瘤、淋巴瘤和良性肿瘤的 PME、PDE 和 Pi 升高,而 PCr 降低,PME/ $\beta$ -NTP、PDE/NTP 明显升高,以及 PCr/NTP 明显降低,pH 值升高。几乎所有的病例,pH 均呈轻度碱性。肌骨肿瘤  $^{31}\text{P}$ -MRS 如果显示高浓度的 PME、Pi、GPE、GPC、ATP 和反常 pH,就可排除多数纤维性和良性肿瘤,而且可以知道肿瘤的哪一部分或哪些肿瘤适合于手术活检。

2. 疗效监测 监测肿瘤治疗效果:恶性肿瘤经治疗处理,其结果往往难以在早期做出判断,而  $^{31}\text{P}$ -MRS 有助于这一问题的解决。用  $^{31}\text{P}$ -MRS 谱图指征比肿瘤体积能更早、更灵敏地反映出治疗效果,可在肿瘤的直径发生可观察到的缩小变化之前看到 Pi 降低,PCr 升高。由于这些效应发生在肿瘤体积缩小和 ATP 信号消失之前,且这些效应与正常组织缺血恢复后的  $^{31}\text{P}$ -MRS 一样,部分肿瘤细胞被杀死、清除,从而导致在体积变化之前肿瘤的压力降低、灌流增加。 $^{31}\text{P}$ -MRS 可提供恶性骨肌肿瘤患者化疗疗效的体内标志物,未经处理肿瘤的特征是较强的 PME 和 PDE 信号,中等升高的 Pi 和较低的 PCr,胞内 pH 稍碱化,胞内游离镁离子浓度为肌肉的 70%。治疗无效者的高能磷酸化合物降低,而 PME、Pi、PDE 升高。治疗显效者的变化趋势与此相反,呈一种双相变化模式,即开始时变成严重缺血细胞损伤时的谱图,而后是明显的肿瘤代谢活跃的时相。

监测肌肉代谢性病变的疗效:与肌肉的活检不同, $^{31}\text{P}$ -MRS 可反复进行,从而能够动态监测疾病的治疗效果。目前, $^{31}\text{P}$ -MRS 已被用来评估核黄素、烟碱、辅酶 Q、二氯乙酸和类固醇对线粒体肌病的治疗效果。肌酸是运动员及肌病患者广泛应用的营养补充剂,口服肌酸可以增加肌肉总的肌酸池及 PCr 的浓度。低剂量的肌酸对运动员的代谢状态无明显改善,而患者经过 1 周高剂量的肌酸治疗可看到静息状态 PCr 浓度的增加。

3.  $^{31}\text{P}$ -MRS 在肌肉损伤中的应用  $^{31}\text{P}$ -MRS 能检测肌肉损伤后能量代谢的变化,轻度损伤表现为 PCr 峰、 $\beta$ -ATP 峰稍降低,出现明显 PME 峰。中度损伤各波峰均明显下降,并出现 Pi 峰右移至 4.8ppm。重度损伤时 Pi 明显增高,右移至 4.1ppm,无明显 PME 峰和 PDE 峰。PCr 峰下降明显。

4. 肌肉能量代谢的评价 线粒体肌病:线粒体肌病  $^{31}\text{P}$ -MRS 主要表现为 Pi 的增加和 PCr 下降,以及由此产生的 PCr/Pi 的降低。其病理生理机制是由于生化异常导致的底物转运、三羧酸循环、电子传递呼吸链及氧化磷酸化偶联等多环节功能障碍,肌肉耐力下降及易疲劳是这类肌病的主要特征。多数线粒体肌病存在呼吸链酶的缺陷,通常表现为 ATP 合成障碍导致运动耐力的下降,静息状态的肌磷酸化的潜力下降。运动状态下,线粒体 ATP 合成障碍主要表现为非氧化途径的能量产生增加,如 PCr 的消耗和无氧糖酵解活性的增加。此外,尽管患者血清中存在乳酸血症及低 pH 值,细胞内存在一种调节机制以阻止 pH 值的过度下降,这可能与细胞内的缓冲系统对慢性乳酸的过度产生的适应有关。恢复状态是评价线粒体 ATP 合成的最大速率( $V_{\max}$ )最敏感和最特异的阶段,此阶段 ATP 主要源于氧化磷酸化,代谢异常主要表现为 PCr 恢复延长、快速的 pH 恢复以及运动后 ADP 的恢复延迟。但原发于脑的线粒体病变患者其恢复阶段代谢的异常并没有原发于肌肉的患者明显。

糖原分解缺陷:糖原分解缺陷的肌肉在运动中无法产生乳酸,通常表现为痉挛、横纹肌溶解及退行性衰弱。此类疾病的代表是肌磷酸化酶缺乏症(也称糖原贮积病 V 型),为一种常染色体隐性遗传病,临床上仅有骨骼肌受累的症状,患者在运动的开始会经历一个特征

性的痉挛阶段,之后随体温升高缓解,被称为所谓“second wind”现象,这种现象是由于随着体温的升高,葡萄糖灌注增加,线粒体的能量代谢增强。特征性的痉挛发生在高浓度的ADP、低PCr以及高pH环境中。 $^{31}\text{P}$ -MRS可鉴别糖原分解异常及糖酵解异常性疾病,前者在痉挛发生的同时并不存在ATP的丢失,而后者ATP的丢失几乎占一半;且后者酶的缺陷存在于磷酸果糖激酶的远端,故导致糖代谢的中间产物如PME在恢复阶段的过度产生及积聚,而前者不存在PME峰。PME升高的水平与糖酵解异常肌肉需氧任务增加的程度相对应,并可提示酶缺损的程度。

**营养障碍性肌病:**营养障碍性肌病是在临床表现和基因改变上差异很大的一类疾病的总称。尽管MRI可发现其结构的异常,如纤维萎缩、坏死以及肌肉组织的脂肪替代,但引起这些改变的生化异常只能通过 $^{31}\text{P}$ -MRS来诊断、鉴别及分析。患者的肌肉组织在静息状态下细胞内Pi值升高,PCr值降低,PDE峰进行性升高,细胞质ADP升高。而细胞内pH值升高可能是由于细胞膜渗漏及细胞内Na的积累,激活细胞膜Na-H交换酶,H代偿性外流的结果。运动时,Becher营养不良的患者可观察到PCr的过早下降,细胞质的碱中毒以及ADP增加。而在运动的恢复阶段 $V_{\max}$ 却是正常的,这可能是由于坏死的肌纤维并未参加收缩运动。

**其他肌肉代谢性病变:** $^{31}\text{P}$ -MRS还能用于多种可引起肌肉代谢改变的系统性疾病,如肾衰、心衰、外周血管疾病及甲状腺疾病的病理生理研究。肾衰的患者,尤其是经过透析治疗后,由于透析液中氧供及肉毒碱的缺陷,导致氧代谢的异常,表现为在相同运动负荷下比正常人PCr的消耗更快且恢复缓慢,同时存在外周血管功能及运动耐力的异常。甲状腺激素缺乏可导致ATP合成异常,而这种甲状腺功能低下的状态可通过激素替代治疗而缓解。皮肌炎及多发性肌炎患者的 $^{31}\text{P}$ -MRS均可观察到氧代谢的异常。这类疾病患者的肌纤维中质子的外流率明显降低,提示存在血供的减少。

**5. 基因功能研究** MRS技术越来越多地与其他无创性的技术相结合研究基因改变对代谢的影响。近年来的进展源于对Friedreich共济失调的研究,这是一种最常见的遗传性共济失调,是由于基因编码区GAATC重复导致Frx1蛋白的缺失,伴随严重的线粒体内铁离子及氧自由基的积累所导致的线粒体呼吸异常,其线粒体的代谢异常可被 $^{31}\text{P}$ -MRS证实,且 $V_{\max}$ 的下降与基因异常的程度相对应。MELAS综合征(线粒体脑肌病、乳酸性酸中毒与脑卒中样事件)患者的线粒体DNA(mtDNA)的3423位点leu编码子存在A-G异位,当突变的mtDNA达到一定水平时, $V_{\max}$ 会发生改变,并可被 $^{31}\text{P}$ -MRS检测到。

(李勇刚 王仁法)

## 参 考 文 献

1. Boesch C, Slotboom J, Hoppeler H, et al. In Vivo Determination of Intra-Myocellular Lipids in Human Muscle by Means of Localized  $^1\text{H}$ -MR-Spectroscopy. *Magn Reson Med*, 1997, 37(4): 484-493.
2. 张磊, 金真, 刘彦君, 等. 肌细胞内脂质与胰岛素抵抗关系的 $^1\text{H}$ -MRS研究. *放射学实践*, 2005, 20(2): 106-109.
3. Szczepaniak LS, Babcock EE, Schick F, et al. Measurement of Intracellular Triglyceride Stores by H Spectroscopy: Validation in Vivo. *Am J Physiol*, 1999, 276(5 Pt 1): 977-989.
4. Brechtel K, Jacob S, Machann J, et al. Acquired Generalized Lipomatosis (AGL): Highly Selective MR Lipid Imaging and Localized  $^1\text{H}$ -MRS. *J Magn Reson Imaging*, 2000, 12(2): 306-310.



5. Rico-Sanz J, Thomas EL, Jenkinson G, et al. Diversity in Levels of Intracellular Total Creatine and Triglycerides in Human Skeletal Muscles Observed by  $^1\text{H}$ -MRS. *J Appl Physiol*, 1999, 87(6): 2068-2072.
6. Torriani M, Thomas BJ, Halpern EF, et al. Intramyocellular lipid quantification: repeatability with  $^1\text{H}$ -MR spectroscopy. *Radiology*, 2005, 236(2): 609-614.
7. White LJ, Robergs RA, Sibbit WL, et al. Effects of intermittent cycle exercise on intramyocellular lipid use and recovery. *Lipids*, 2003, 38(1): 9-13.
8. Negendank WG, Sauter R, Brown TR, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in patients with glial tumors: a multicenter study. *J Neurosurg*, 1996, 84: 449-548.
9. Warren KE. NMR spectroscopy and pediatric brain tumors. *Oncologist*, 2004, 9(3): 312-318.
10. Wang CK, Li CW, Hsieh TJ, et al. Characterization of bone and soft-tissue tumors with in vivo  $^1\text{H}$ -MR spectroscopy: initial results. *Radiology*, 2004, 23(2): 599-605.
11. 孙诚, 张贵祥, 郭庆林, 等. 兔 VX<sub>2</sub> 肿瘤对表阿霉素骨水泥介入治疗反应的  $^{31}\text{P}$ -MRS 监测. *中国医学影像学杂志*, 2000, 8(5): 372-373.
12. 田建广, 魏昌华, 冯锐, 等. 紫杉醇治疗小鼠 S180 肉瘤的体内  $^{31}\text{P}$ -MRS 研究. *波谱学杂志*, 1999, 12(1): 5-10.
13. 王立军, 杜湘珂, 洪楠, 等. 正常人骨骼肌的磁共振磷谱初步研究. *中国医学影像技术*, 1999, 15(10): 809-811.
14. Ward K M, Rajan S S, Wysong Melissa, et al. Phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy: In vivo magnesium measurements in the skeletal muscle of normal subjects. *Magnetic Resonance in Medicine*, 1996, 36: 475-480.
15. 曾辉, 祈吉, 梁长虹, 等. 兔骨骼肌急性损伤分级的磁共振磷谱研究. *南方医科大学学报*, 2006, 26(6): 880-883.
16. 李烁, 金征宇.  $^{31}\text{P}$ -MRS 在骨骼肌疾病中的临床应用. *国外医学: 临床放射学分册*, 2006, 29(4): 277-279.
17. Ross B, Helsper JT, Cox IJ, et al. Osteosarcoma and other neoplasm of bone Magnetic resonance spectroscopy to monitor therapy. *Arch Surg*, 1987, 122(12): 1464-1469.
18. 齐滋华, 李传福, 马祥兴, 等. 3.0T  $^{31}\text{P}$ -MRS 对骨与软组织肿瘤的诊断价值. *实用放射学杂志*, 2008, 24(12): 1643-1647.
19. 汤榕彪, 汤光宇.  $^1\text{H}$ -MRS 在骨质疏松研究中的应用. *国际医学放射学杂志*, 2009, 32(1): 45-48.

## 第二节 扩散加权成像在肌肉骨骼病变中的应用

### 一、DWI 在软组织病变中的应用

#### (一) 软组织肿瘤

软组织肿瘤(soft tissue tumor)是指发生于人体支撑组织内,包括纤维、脂肪、平滑肌、横纹肌、间质、滑膜、血管、淋巴管、组织细胞和原始细胞等中胚叶组织成分的肿瘤。

在恶性软组织肿瘤中,由于肿瘤细胞的恶性增殖,细胞密度大于正常组织,同时瘤组织结构紊乱,限制了水分子的扩散,DWI 像上呈高信号;恶性肿瘤血管基底膜结构不完整,血管通透性较大,血流灌注较大,水分子运动较快,所以 ADC 值较小;良、恶性肿瘤的 ADC

值都随着  $b$  值的增大而降低,且恶性肿瘤的降低幅度较良性肿瘤较大,其原因主要是因为随着  $b$  值的增大,血流灌注和细胞外空间对恶性肿瘤 ADC 值的影响较良性肿瘤大。由于 ADC 值在良、恶性软组织肿瘤有重叠,所以 ADC 值用于软组织肿瘤的鉴别诊断价值有限。肿瘤组织坏死时,瘤细胞的细胞膜破裂,瘤组织液化,与未坏死的瘤组织相比较水分子的布朗运动加快,扩散增强,在 DWI 图上呈相对低信号,在 ADC 图上呈高信号,Lang P 等的研究结果提示扩散加权成像可以用于评价肿瘤的坏死情况。

发生于骨骼肌内的肿瘤,肌纤维束 DTI 用于评价肿瘤破坏肌纤维的情况有一定价值,良性肌肉内软组织肿瘤周围的肌肉组织多表现为推压移位(图 6-2-1),肌纤维束的结构完整,DTI 表现为肌纤维束局部弯曲,连续性完整;恶性肿瘤或肌肉内蔓状血管瘤,肿瘤周围肌肉则多表现为浸润、破坏,水分子的扩散不再是严格的各向异性的扩散,所以在 DTI 成像时正常染色的肌纤维显示稀少并中断(图 6-2-2)。

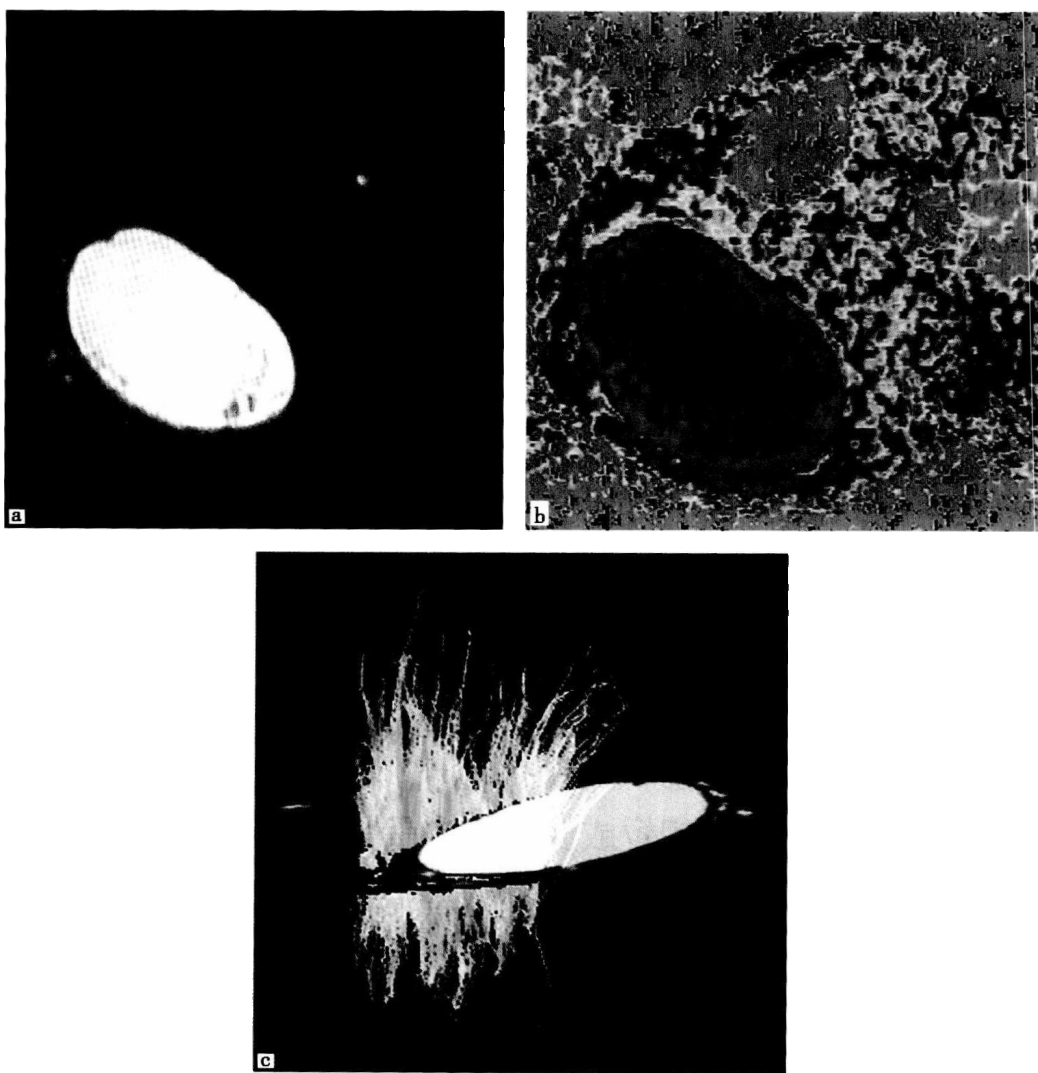


图 6-2-1 男,59岁,左小腿近端腱鞘囊肿

a. T2WI 见左胫腓骨近端后方软组织内见椭圆形高信号影,边缘清晰,可见包膜,邻近左小腿腓肠肌受压移位; b. FA 图见病变信号强度低于周围肌肉,病变中心区与周边区信号强度相似; c. 肌纤维束成像图见肌纤维束被病变推移,但结构完整,无破坏征象

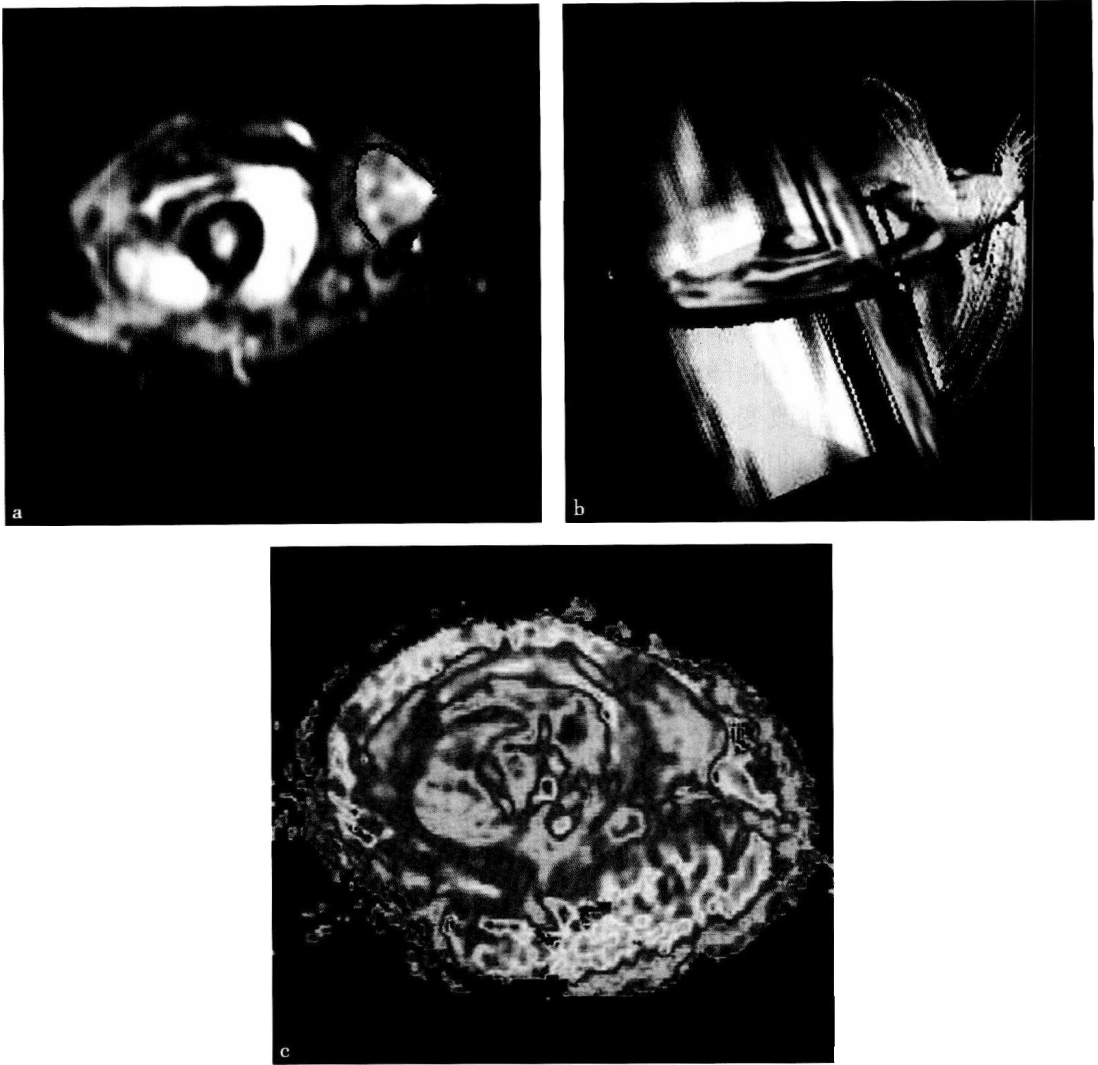


图 6-2-2 男, 13 岁, 右股骨下端骨肉瘤

a. T2WI 图; b. 肌纤维束成像图见右股骨远端明显骨质破坏, 周围软组织内见不规则高信号影, 与邻近肌肉边界不清, 肌肉被肿瘤浸润、破坏, 肌纤维稀少、走行中断; c. FA 图见肿瘤信号不均, 病变周边区信号强度高于中心区, 肌肉水肿区信号强度较高

## (二) 软组织感染

软组织感染 (soft tissue infection) 以化脓性感染为多见, 发生于软组织的化脓性感染主要包括蜂窝织炎和脓肿。化脓性感染的脓肿形成前期, 病变主要表现为组织充血、水肿、血管通透性加大, 水分子扩散会轻度加快, 在 ADC 图上, 病变呈等信号或者稍低信号, 在 DWI 图上呈等信号或稍高信号, 但信号的改变多不明显; 脓肿形成早期, 炎细胞聚集, 崩解的蛋白质增多, 脓液稠厚, 水分子多以结合水的形式存在, 此时病变组织内水分子的扩散减慢, 在 ADC 图上呈低信号, DWI 上呈高信号或稍高信号; 脓肿形成后期, 病变组织液化, 水分子多以游离水的形式存在, 水分子的扩散加快, 在 ADC 图上呈高信号, 在 DWI 图上呈低信号; 脓肿吸收期, 脓肿体积减小, 缩小的脓腔被肉芽组织和纤维组织取代, 水分子的扩散减慢, 未吸收的液化坏死区水分子扩散较快, 所以脓肿信号不均匀, 可以呈稍高信号、等信号或低信号。蜂窝织炎发生于疏松结缔组织, 病变以炎性渗出、弥漫发展为主, 脓腔形成较

小而弥漫,水分子的扩散不均匀,所以在 ADC 图上和 DWI 图上病变信号不均匀。

### (三) 肌肉病变

正常肌肉组织主要由肌纤维束构成,肌纤维束的走行有一定方向,所以正常肌肉组织中水分子的扩散为受限制的各向异性扩散,在沿肌纤维束走行的方向上,水分子的扩散较快,在扩散加权成像时信号衰减较快,而垂直于肌纤维束走行的方向上,水分子扩散相对较慢,在扩散加权成像时信号衰减较慢。皮下脂肪由脂肪细胞构成,自由水的含量很少,扩散值非常低,所以在扩散加权成像时皮下脂肪信号很低,和肌肉组织有很好的对比。

肌肉病变(muscle lesions)中以肌炎的磁共振功能成像研究较多,肌炎在病理上表现为不同程度的炎性细胞浸润,肌纤维变性、崩解、坏死;最后导致肌肉萎缩、脂肪替代等改变。急性期肌肉组织发生炎性改变,炎细胞浸润和水分渗出导致细胞外间隙扩大,而肌纤维结构未受到破坏,保持良好的完整性,表现为扩散系数高于正常肌肉,仍保持扩散的各向异性。未受累肌肉的细胞内外环境尚不受影响,因此扩散强弱和方向性均与正常肌肉相似。病变后期肌肉组织发生脂肪浸润,细胞密集,细胞外间隙减小,扩散系数低于正常肌肉,但仍显著高于皮下脂肪。同时扩散的各向异性的特点基本消失,提示肌纤维变性、崩解、坏死,肌肉结构的完整性受到破坏。

## 二、DWI 在骨骼病变中的应用

正常骨组织由骨皮质和骨松质构成,骨皮质结构致密,高度钙化,含水分极少,在常规 MRI 上呈明显低信号,在 DWI 上,几乎没有水分子扩散,所以呈极低信号;骨松质由骨小梁、骨髓细胞和脂肪细胞构成,水分子有一定的扩散,但扩散速度很小,Dietrich 等研究发现正常椎体骨松质的平均 ADC 值等于  $0.3 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ,与脑脊液和椎间盘信号相比,正常椎体骨松质呈明显低信号。Ward 等研究发现黄骨髓的骨髓细胞含量较低,因而水分子扩散慢,ADC 值较低,正常红骨髓内骨髓细胞含量较密集,水分子的扩散更低,ADC 值在  $0.1 \times 10^{-3} \sim 0.2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 。

### (一) 骨骼肿瘤

原发性骨肿瘤(skeletal oncology)可以简单地分为良性、恶性和介于良恶性之间的中间型肿瘤。在临床实践中,骨肿瘤的良恶性的鉴别、恶性肿瘤的侵袭范围的判断和准确的外科手术分期对于指导手术治疗和制订治疗方案有着重要价值。

在肿瘤的良、恶性判断方面,磁共振扩散加权成像有一定的意义。恶性肿瘤生长活跃,肿瘤细胞异常增殖,细胞密度高,排列紧密,导致细胞外间隙减小,细胞外水分子扩散运动受限,ADC 值减低,DWI 图上表现为较高信号,肿瘤骨、钙化和正常骨皮质高度矿化,几乎不含水分子,ADC 值亦接近于零;坏死、囊变部分,肿瘤细胞膜破裂,水分子含量较多,扩散程度接近自由水,DWI 呈低信号;国内宦怡等研究发现毛细血管扩张型骨肉瘤因含有多个较大血腔,血腔内充满血液,在扩散加权像上呈较低信号。

磁共振扩散加权成像对恶性肿瘤侵袭范围的判断也有一定价值,Beltrsan 等一组病例研究表明瘤周髓内异常信号区中肿瘤浸润占 27%,瘤周水肿占 73%。正常骨组织水分子的扩散极低,所以在 ADC 图和 DWI 图上均呈明显低信号,肿瘤实质内水分子扩散较正常骨组织快,所以在 ADC 图上较正常骨组织信号高,肿瘤周围水肿带由于局部细胞膜通透性增高同时局部血管的灌注增高,水分子的扩散加速,较肿瘤实质的扩散快,在 ADC 图上呈较肿瘤实质高的信号。国内孟俊非等的研究提示 DWI 可能是一种有效区分肿瘤浸润与肿瘤

周围水肿的方法, 总之, 应用 DWI 及 ADC 值测量, 结合常规 MRI 图像, 对肿瘤实质、肿瘤浸润范围和肿瘤周围水肿的评价有一定临床价值。

转移性骨肿瘤, 转移性骨肿瘤是指原发于骨外组织的肿瘤, 通过血液循环或淋巴系统转移到骨组织继续生长, 形成的子瘤。骨骼是肿瘤转移的好发部位, 尤其是椎体、骨盆、股骨近段、肋骨等红骨髓丰富的区域。最容易发生骨转移的恶性肿瘤有肺癌、乳腺癌、前列腺癌、甲状腺癌、肾癌、宫颈癌、直肠癌等。在临床上, 核素显像是诊断转移性骨肿瘤的首选方法, 其灵敏度很高, 但特异性较差, 感染、退变、损伤等因素均可导致假阳性, 近年来全身 MRI 技术得到很快的发展, 与核素显像技术相比较, MRI 技术在转移性骨肿瘤的检测中具有较高的敏感性和特异性。在 DWI 像上, 正常的骨组织呈低信号, 破骨性转移瘤, 瘤组织内水分子的扩散速度比正常骨组织大, 其 ADC 值高于正常的骨髓组织, 在 DWI 像上呈明显高信号; 成骨性转移瘤的瘤组织钙化明显, 瘤组织内含水相对较少, 扩散较慢, 所以在 DWI 图上信号较低。

### (二) 骨骼感染

化脓性骨髓炎和骨关节结核是临床骨骼感染 (bone infection) 中最常见的病变。

化脓性骨髓炎是化脓菌引起的骨膜和骨质的炎症, 根据病程可分为急性化脓性骨髓炎和慢性化脓性骨髓炎, 急性化脓性骨髓炎的致病菌以金黄色葡萄球菌最多。感染早期, 由于血液循环改变, 白细胞浸润, 局部骨组织表现为骨髓的充血水肿; 随着感染进展, 骨组织破坏, 骨髓内脓液形成, 可蔓延至骨膜下, 坏死的骨组织被肉芽组织及纤维组织包裹形成死骨片; 感染晚期, 肉芽组织和新生的骨组织增生, 新生的骨组织钙化修复破坏区, 脓液蔓延, 病变不易愈合, 反复破坏修复形成慢性化脓性骨髓炎。感染早期, 骨髓充血水肿, 骨组织内的水分含量增多, 水分子的扩散较正常骨组织加快, 同时局部微循环的灌注增加导致在 DWI 图上呈高信号, 脓肿形成时, 早期脓液稠厚, 水分子多以结合水的形式存在, 此时病变组织内水分子的扩散减慢, 在 ADC 图上呈低信号, DWI 上呈高信号或稍高信号; 脓肿形成后期, 病变组织液化, 水分子多以游离水的形式存在, 在 ADC 图上呈高信号, 在 DWI 图上呈低信号肉芽组织修复和死骨形成时, 病变区域在 DWI 像上呈不均匀信号, 在慢性化脓性骨髓炎期, 新生的骨组织矿化, 病变呈以低信号为主的混杂信号。

骨关节结核多因其他部位结核灶内的结核杆菌经血行传播到骨关节所致, 好发部位以脊柱、髋关节、膝关节、肘关节及踝关节多见, 其中脊柱结核最多见。病理改变与其他部位结核的病理改变相似, 早期发生炎性反应, 表现为骨髓水肿, 但这一时期病变很轻, 临床不易发现, 进展期骨组织破坏, 多表现为溶骨性破坏, 结核性肉芽肿及干酪样坏死组织形成, 软组织内受侵犯时, 常形成冷脓肿。骨髓的炎性水肿 DWI 图上呈高信号; 结核冷脓肿呈长 T1 长 T2 信号, 边界清晰, 增强扫描呈典型的环状强化, 在 DWI 图上呈明显高信号, 在 ADC 图上呈低信号, 周边的肉芽组织呈稍高信号; 干酪坏死组织结构致密, 含水较少, 呈稍长 T1 短 T2 信号, 在 DWI 图上呈低信号, 在 ADC 图上呈中等低信号。

### (三) 脊柱病变

正常脊柱在磁共振扩散加权成像时, 由于椎体矿化较明显, 骨松质内细胞丰富, 水分子的扩散速度极小, 在 DWI 图上呈明显低信号; 正常椎间盘髓核含水丰富, 同时含有大量的蛋白多糖, 水分的扩散表现为受限制的各向同性扩散, 纤维环排列有序, 水分子的扩散表现为受限制的各向异性扩散, 在 DWI 图上表现为高信号, 同时可以对纤维环进行 DTI 成像, 正常的纤维环在 DTI 图上, 纤维组织连续, 由多层纤维组织相互交错排列成环状, 各向异性

正常。纤维环的信号分布均匀(图 6-2-3)。

脊柱退行性变是随年龄而发生改变的与劳损、外伤及习惯相关的病变,临床很常见。主要表现为椎体的退行性变、椎间盘的退行性变、小关节退行性变和韧带的退行性变。椎体的退行性变表现为骨质疏松变形、椎体脂肪变、椎体边缘骨质增生;椎间盘的退行性变表现为含水量的减少、椎间盘弹性和韧性丧失,纤维环疏松断裂,髓核膨出、突出、脱出,椎小关节的退行性变与其他大关节的退行性变性质相似;韧带的退行性变表现为韧带增厚、钙化。退变的椎体发生压缩性骨折时,骨折早期椎体骨髓水肿,呈稍长 T1 长 T2 信号,DWI 图上呈高信号,晚期骨组织修复信号与正常骨组织接近。变性的椎间盘由于水分脱失,呈长 T1 短 T2 信号,DWI 图上信号明显减低,纤维环断裂破损时,DTI 图上可见纤维束连续性中断,排列紊乱(图 6-2-4),纤维环断裂处的 FA 值明显降低,与髓核的 FA 值相似,提示

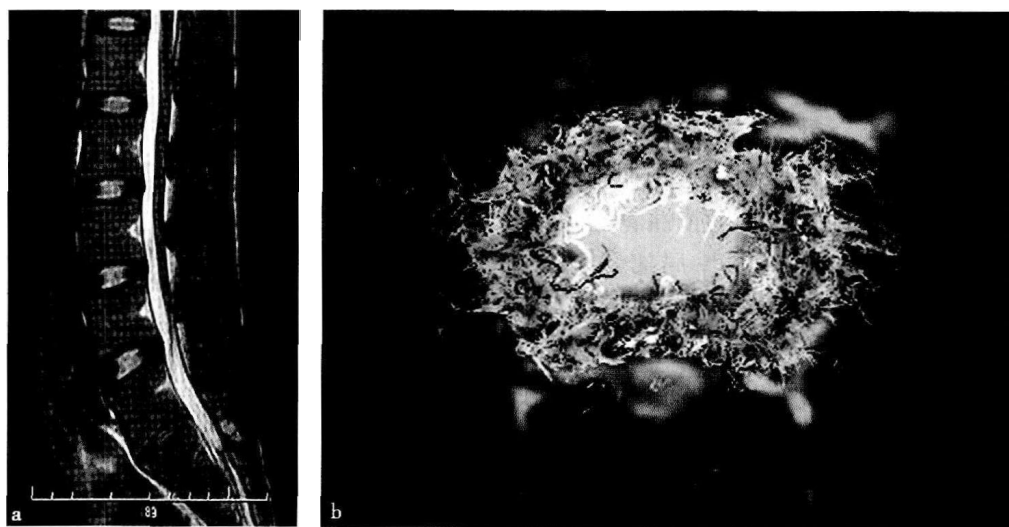


图 6-2-3 男性,25岁,正常志愿者

a. 椎体及椎间盘形态及信号正常; b. 纤维环 DTI 示纤维组织连续,各向异性正常

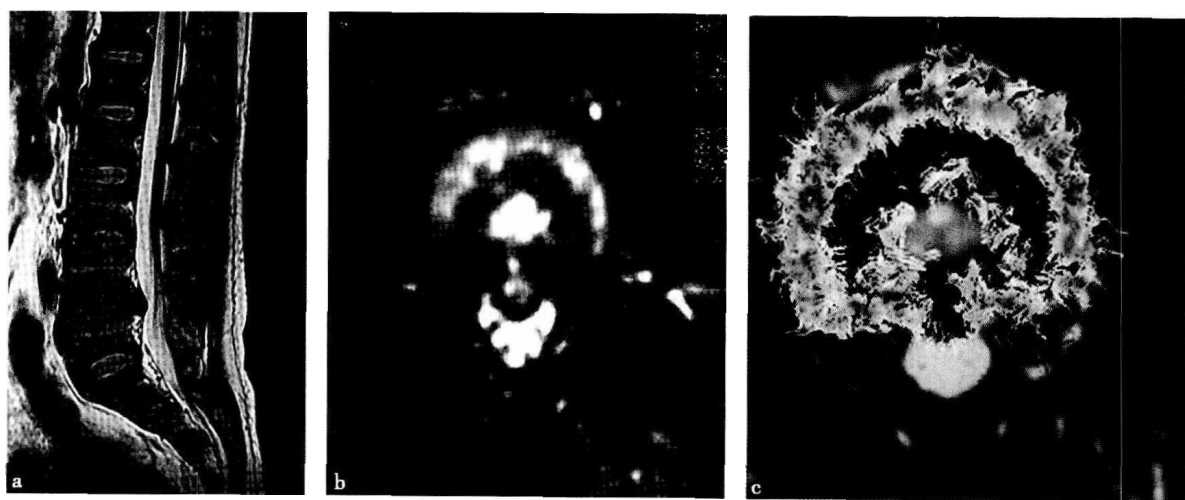


图 6-2-4 男性,57岁,腰骶痛3个月,伴双下肢麻木

a. 矢状面 T2WI 示椎体边缘骨质增生, L<sub>3,4</sub>, L<sub>4,5</sub> 椎间盘信号不规则减低, L<sub>4,5</sub> 椎间盘向后突出,硬膜囊受压明显; b. DWI 图示突出的髓核呈高信号; c. DTI 图示纤维环后部局限性连续性中断,中断处为突出的髓核,中断处的各向异性破坏,纤维化的信号减低

纤维环断裂处为突出的髓核。小关节退行性变和脊柱韧带退行性变的磁共振扩散加权研究较少。

在良、恶性椎体压缩性骨折的鉴别中,磁共振扩散加权成像的研究较多,但研究结果及意义存在差异。Baur 等研究认为良性椎体骨折在 DWI 上呈低或等信号,病理性骨折呈高信号,良、恶性压缩性骨折在 DWI 上的骨髓对比率有显著性差异,在 T1WI 和 STIR 序列上无差异。Castillo、Zhou 和姚伟武等报告良、恶性椎体压缩性骨折在 DWI 上均呈高信号,两者信号无显著性差异。这些研究结果的不同可能是因为 ADC 值受 MR 机型、DWI 序列、b 值及局部组织等多种因素影响,而不同患者随着其骨髓生理转换阶段不同,局部骨髓细胞含量存在很大差异,因此绝对 ADC 值对鉴别良、恶性压缩性骨折的特异性帮助不大。

(张海栋 王仁法)

## 参 考 文 献

1. Van Rijswijk CSP, Kunz P, Hogendoorn PCW, et al. Diffusion-weighted MRI in the characterization of soft-tissue tumors. *JMRI*, 200, 18: 302-307.
2. Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q*, 1991, 7: 1-30.
3. 王云钊, 吴恩惠.《中华影像医学——骨肌系统卷》. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 446.
4. 贾飞鸽, 许乙凯, 余田. 软组织肿瘤的 MR 弥散加权成像初步研究. *医学影像学杂志*, 2008, 18(7): 803-806.
5. Lang P, Wendland MF, saeed M, et al. Osteogenic sarcoma: noninvasive in vivo assessment of tumor necrosis with diffusion weighted MR imaging. *Radiology*, 1998, 206: 227-235.
6. 李勇刚, 王仁法, 高小玲, 等. 磁共振肌纤维束成像在骨肌系统肿瘤诊断中的应用. *临床放射学杂志*, 2008, 27(4): 481-485.
7. 王春雪, 宋新杰, 李菁晶, 等. 多发性肌炎与皮肌炎(附 20 例临床分析). *中风与神经疾病杂志*, 2001, 18(1): 287-289.
8. 齐静. 肌炎的弥散加权成像的定量分析: 骨骼肌弥散各向异性初步研究. *实用放射学杂志*, 2009, 25(2): 224-227.
9. Dietrich O, Herlihy A, Dannels WR, et al. Diffusion-weighted imaging of the spine using radial k-space trajectories. *MAGMA*, 2001, 12: 23-31.
10. Ward R, Caruthers S, Yablon C, et al. Analysis of diffusion changes in posttraumatic bone marrow using navigator corrected diffusion gradients. *Am J Roentgenol*, 2000, 174: 731-734.
11. Baur A, Dietrich O, Reiser M, et al. Diffusion-weighted imaging of bone marrow: current status. *Eur Radiol*, 2003, 13(7): 1699-1708.
12. Hayashida Y, Yakushiji T, Awai K, et al. Monitoring therapeutic responses of primary bone tumors by diffusion-weighted image: initial results. *Eur Radiol*, 2006, 16(12): 2637-2643.
13. Kim YJ, Chang KH, Song IC, et al. Brain abscesses and necrotic or cystic brain tumor: discrimination with signal intensity on diffusion-weighted MR imaging. *AJR*, 1998, 171(6): 1487-1490.
14. 马婉玲, 徐俊卿, 宦怡, 等. 骨肉瘤的 MRI 及 DWI 表现. *实用放射学杂志*, 2008, 24(4): 516-518.
15. Beltran J, Simon DC, Katz W, et al. Increased MR signal intensity in skeletal muscle adjacent to malignant tumors: pathologic correlation and clinical relevance. *Radiology*, 1987, 162: 251-255.
16. 孟俊非, 马玲, 陈应明, 等. EPI-DWI-ADC 图对确定恶性骨肿瘤髓内浸润范围的价值. *中国 CT 和*

MRI 杂志, 2003, 1(1): 46-51.

17. 杨海涛, 王仁法, 王娟, 等. 椎间盘纤维环 MR 扩散张量成像的临床应用. 中华放射学杂志, 2007, 41(10): 1100-1103.
18. Baur A, Stabler A, Bruning R, et al. Diffusion weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. Radiology, 1998, 207(2): 349-356.
19. Castillo M, Arbelaez A, Smith JK, et al. Diffusion weighted MR imaging prefers no advantage over routine noncontrast MR imaging in the detection of vertebral metastases. AJNR, 2000, 21(5): 948-953.
20. Zhou XJ, Leeds NE, McKinnon GC, et al. Characterization of benign and metastatic vertebral compression fracture with quantitative diffusion MR imaging. AJNR, 2002, 23(1): 165-170.
21. 姚伟武, 李明华, 杨世坝, 等. MR 弥散技术对脊柱压缩性骨折诊断价值初探. 放射学实践, 2003, 18(4): 258-260.

### 第三节 磁共振灌注成像在肌肉骨骼系统中的应用

#### 一、正常骨髓

骨骼是由骨组织和红、黄骨髓共同构成。红、黄骨髓化学成分相似, 不同年龄不同生长阶段其在骨骼内所占比例不同, 且红、黄骨髓间可以动态转换。随着年龄增长, 骨矿含量减少, 红骨髓减少, 黄骨髓增加, 充填在骨小梁减少后所剩下的空间。文献报道 DCE MRI 运用于评价年龄增长骨骼变化, 椎体的血液灌注与局部充足的血液供应、血管密度、血管紧张度和血管膨胀度等因素有关。对比剂在骨髓内的首过效应主要由骨髓的微血管和灌注状态决定, 在时间 - 信号强度曲线上表现为增强前和对比剂到达最大信号强度之间的快速上升段, 通常认为此期对比剂从椎体动脉血管网快速进入细胞外间隙。 $E_{slope}$  和  $E_{max}$  反映了血液的流入、流出、转运以及血管通透性等骨髓复杂的血流动力学过程, 在最大信号强度时间点毛细血管网和间质的对比剂浓度达到平衡。通常认为  $E_{slope}$  取决于骨髓组织血管的数量、血液灌注量以及毛细血管的通透性,  $E_{max}$  还取决于细胞外间隙的大小。Savvopoulou 等用动态增强 MRI 研究不同年龄、性别和解剖部位(腰椎节段)对正常腰椎骨髓灌注参数的影响, 发现上段腰椎(L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>)灌注参数明显高于下段腰椎(L<sub>3</sub>~L<sub>5</sub>); 50 岁以下人群的腰椎灌注明显高于 50 岁以上人群; 女性腰椎灌注明显高于相同年龄的男性。Montazel JL 等用动态增强 MRI 研究 15~95 岁正常成人胸腰椎骨髓灌注情况时发现腰椎骨髓血液灌注主要与年龄和脂肪含量有关, 40 岁以上的老年人骨髓灌注明显下降, 与年龄呈负相关; 灌注下降与椎体脂肪含量升高有关, 与性别无关。Chen 等对 66 例正常腰椎椎体进行了骨髓灌注成像, 结果显示, 50 岁以下组的椎体峰值增强百分率高于 50 岁以上组而且椎体血流灌注和年龄有相关性; 50 岁以下组女性的峰值增强百分率要高于男性, 50 岁以上组女性的峰值增强率则明显降低, 而男性的峰值增强率降低不明显。年龄增大和椎体小动脉硬化是导致椎体血流灌注减少的重要因素, 50 岁以下组女性的月经周期和性激素水平是影响峰值增强百分率的重要原因。Montazel 等研究 71 例正常椎体动态对比增强 MR 结果显示, 峰值增强率、增强斜率 and 对比剂廓清率在各年龄组受检者之间变动范围较大。40 岁以下组椎体 1 分钟的峰值增强率高于 40 岁以上组, 峰值增强率降低和年龄增加呈现对数相关性的变化, 其中 30 岁以下组具有最大的峰值增强率和对比剂廓清率, 其原因可能是椎体内有大量具有造血功能的



红骨髓,骨髓毛细血管网丰富。结果还显示椎体峰值增强率和脂肪含量分级成负相关关系,但是与性别并无相关性。

## 二、骨髓恶性浸润性病变

骨髓恶性浸润性病变如白血病、骨髓瘤、恶性淋巴瘤、转移瘤等常累及脊椎骨髓,早期轻度的脊椎骨髓弥漫性浸润性病变在常规 MRI 平扫上常无异常发现,并且随着年龄增加,正常椎体骨髓信号的弥漫性分布表现和骨髓恶性浸润性病变在常规 MRI 上鉴别困难。骨髓内血管新生与多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、转移瘤的发生及预后有关,骨髓恶性浸润性病变常伴有骨髓血管化增加,动态对比增强 MR 灌注成像可以反映骨髓恶性浸润性病变的微循环生理特征。Moulopoulos 等研究 50 例组织学证实的腰椎骨髓恶性浸润病变,动态对比增强 MR 可以区分正常和恶性的椎体骨髓,能确定常规 MRI 不能显示的恶性骨髓浸润并可以作为骨髓恶性浸润预后的评价手段。Rahmouni 等研究结果显示,31 例骨髓瘤、8 例非霍奇金淋巴瘤和 3 例霍奇金病的椎体骨髓弥漫性浸润病变的峰值增强率、增强斜率以及对比剂廓清率显著高于正常椎体骨髓的,峰值增强率对病变诊断的准确度达 99%。峰值增强率、增强斜率 and 对比剂廓清率随骨髓浸润程度的增加而增加(从 339% 增加至 737%),6 例对化疗反应良好的患者治疗后峰值增强率均下降。动态对比增强 MR 有助于诊断脊椎骨髓恶性弥漫性浸润性病变并评价骨髓病变的浸润程度和对治疗的反应。

## 三、骨质疏松

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少和骨组织微结构破坏为特征,导致骨质脆性增加和易于骨折的代谢性骨病。OP 病理发生机制是多因素的,但是其根本原因尚不完全清楚,可能与遗传、激素改变、营养等有关,过去认为并不是一种血管源性疾病。但是近来的研究证明 BMD 减低和血管性疾病之间存在着一定联系,Kiel 等表明动脉硬化与骨质疏松间有显著相关性,主动脉壁钙化和冠状动脉钙化的妇女与主动脉壁没有发现钙化的妇女相比,骨密度降低,骨质疏松更加明显;Marcovitz PA 等的研究认为与高血压、糖尿病、吸烟等传统认为是冠状动脉硬化疾病危险因素相比,低骨密度和低骨量是更高的危险因子。Laroche 曾提出由于骨髓内部血液循环紊乱,动脉血供降低,血管外压力下降,局部内皮细胞舒血管因子、前列腺素  $E_2$ 、 $I_2$  生成减少,打破了成骨破骨之间的平衡,破骨细胞活动增强,从而导致骨质疏松。在骨组织中血管形成和骨形成是协调进行和相互影响的,血管形成障碍必然伴有骨形成减少,这一情况尤其在老年人明显。Shih 等对 69 名成年女性腰椎 DCE-MRI 和 DEXA 后发现 BMD 和峰值增强率在绝经后女性以及绝经后未行激素替代治疗的女性中呈明显正相关;而在绝经前和绝经后行激素替代治疗的女性中没有显著相关性;绝经后女性腰椎骨髓峰值增强率较绝经前明显下降,与 BMD 一样峰值增强率与年龄呈负相关。Griffith JF 等运用 DCE MRI、 $^1H$ -MRS 和 DEXA 研究健康男性和男性骨质疏松患者腰椎骨髓灌注、脂肪含量和 BMD 之间的关系,结果显示骨质疏松组的骨髓灌注指数与正常组相比明显下降,而脂肪含量则较正常组明显增高。笔者通过双侧卵巢切除去势法建立兔骨质疏松模型,将 DCE MRI 与骨密度、微血管密度(microvascular density, MVD)相对照(图 6-3-1),结果显示去势组兔腰椎椎体血液灌注在术后逐渐下降,7 个月时较对照组明显下降, $E_{max}$  和 ES 值均明显降低,两组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。病理组织学也显示去势组 CD34 表达的数量明显减少,微血管密度计数明显低于对照组。去势组骨髓的灌注参数  $E_{max}$

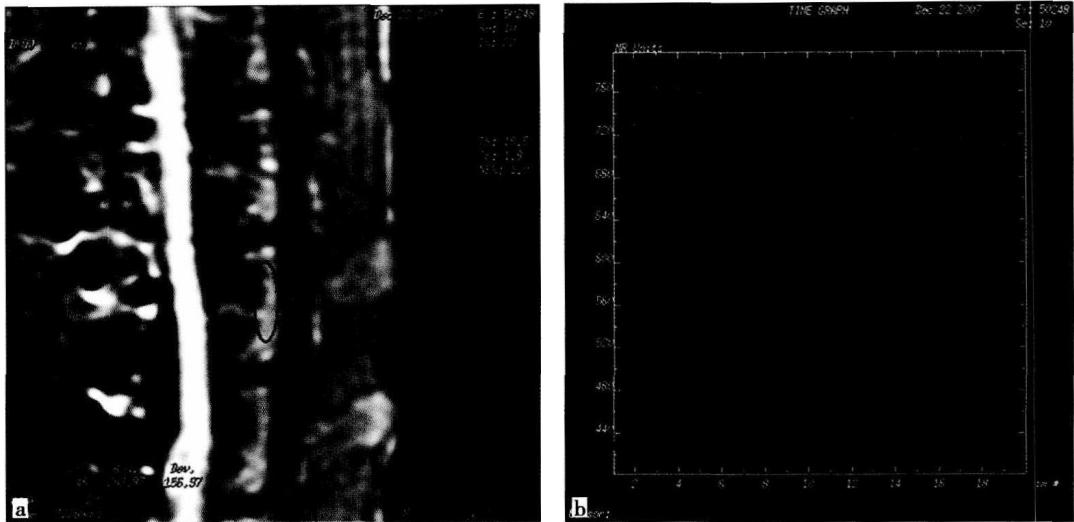


图 6-3-1 兔腰椎动态增强 MRI 原始图像及工作站后处理自动生成的时间 - 信号强度曲线

和 ES 与 MVD 之间有很好的相关性, 呈正相关; 同时,  $E_{\max}$ 、ES 和腰椎骨密度之间亦呈明显正性相关。

#### 四、骨与软组织肿瘤

通过观察信号强度 - 时间曲线发现恶性病变多早期强化且峰值高, 而良性病变增强缓慢且峰值低。Erlemann 等应用动态增强 MR 对良、恶性肿瘤进行研究, 指出增强前后, 病变区信号强度增加值低于 100% 为良性肿瘤; 增加值在 80%~200% 为恶性肿瘤。以 30% 斜率值作为鉴别良、恶性肿瘤的标准, 84% 恶性肿瘤的斜率  $> 30\%$ , 72% 良性肿瘤斜率  $< 30\%$ 。孟俊非等则认为信号强度 - 时间曲线的最大线性斜率在良、恶性肿瘤间没有显著差异, 提出了肿瘤的边缘 - 中心差异率, 用于鉴别肿瘤的良、恶性具有较高的准确性, 特别是对较大的恶性肿瘤, 具有很高的特异性。不同类型骨肿瘤的 TIC 具有不同的特点。Libicher 等利用 T1W-GRE 序列对 9 例骨巨细胞瘤的 TIC 分析显示, 无论是原发还是局部复发骨巨细胞瘤的灌注曲线均为相同的, 即 TIC 急剧上升达到最大强度后出现早期快速下降期, 而随访无复发病例的 TIC 则没有显示这一典型特点。Liu 等对 11 例骨样骨瘤的研究发现, 与周围骨髓组织的缓慢强化相比, 82% 的骨样骨瘤在动脉期达到强化高峰并随后出现早期快速下降。国内王绍武等研究认为良性骨肿瘤 TIC 曲线多表现为 I 型(平稳型)及 II 型(缓降缓升型), 恶性骨肿瘤 TIC 多表现为 III 型和 IV 型(速降型); 良、恶性骨肿瘤之间的首过信号递减幅度、最大斜率及两次稳态信号差值在良、恶性骨肿瘤之间的差异均具有显著性统计学意义, 其据此诊断恶性骨肿瘤的准确度分别为 82.1%、79.5% 和 87.2%。Vanderwoude 等认为, 速升速降型 TIC 曲线代表肿瘤细胞密集而间质少的恶性骨肿瘤, 由于对比剂不易在细胞间隙内存留而迅速流出, 造成灌注曲线的迅速下降。张景峰等运用 MR 灌注加权成像对兔大腿  $VX_2$  软组织肿瘤观察发现肿瘤组织的 MR 灌注参数  $rBF$ 、 $rBV$  值明显高于正常肌肉组织 ( $P < 0.01$ ), 而 MTT 值则小于正常肌肉组织 ( $P < 0.05$ )。时间 - 信号强度曲线显示肿瘤组织的信号强度随着对比剂的动态变化而发生相应改变。早期, 肿瘤组织信号强度曲线呈迅速下降趋势, 随后长时间维持在这一水平, 分析其机制可能是由于肿瘤组织的毛细血管通透

性较大,对比剂首过时迅速扩散进入组织间隙,此后在组织间隙内停留一段时间;而正常肌肉组织内对比剂的清除则依赖于正常的微循环,时间-信号强度曲线变化较缓慢,基本接近水平位。由于肿瘤组织内血管杂乱无章且常常同时伴有大量的动静脉短路,因而对比剂通过肿瘤组织的平均时间 MTT 值短于正常肌肉组织。除此之外,MR 灌注成像还可以监测肿瘤新生血管,进行肿瘤放化疗后疗效的评价和随访;研究肿瘤微血管,找出肿瘤灌注参数与免疫组化指标间的相关性,科学地评价肿瘤,判断预后(图 6-3-2)。

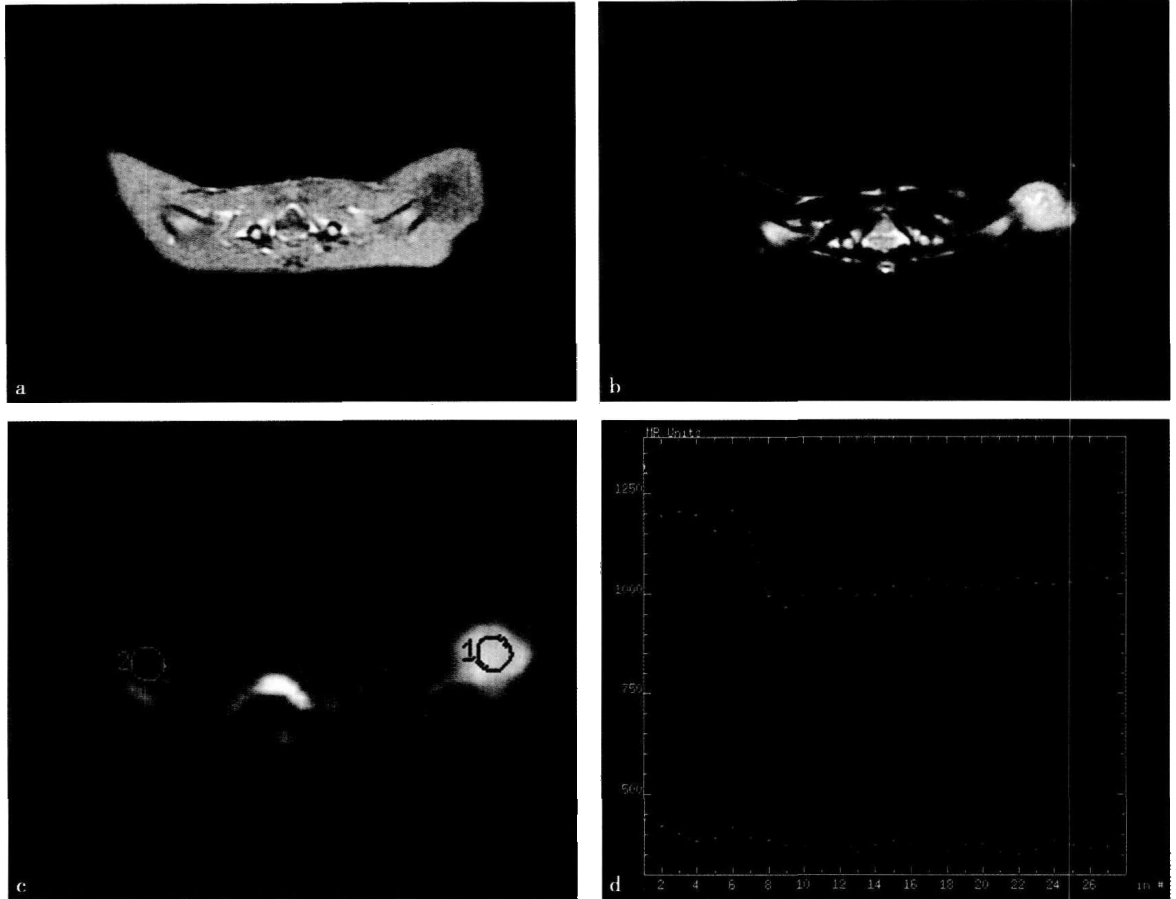


图 6-3-2 兔左侧大腿 VX<sub>2</sub> 肿瘤平扫 T1WI 肿瘤呈周边等信号、中央低信号,边界不清(a); T2WI 肿瘤呈周边较高信号、中央高信号,瘤周可见少量水肿(b); 静脉注入 Gd-DTPA 后 T1WI 肿瘤坏死、囊变区无强化(c); 灌注扫描时间-信号强度曲线 TIC(d)显示对比剂首过时肿瘤组织的信号强度迅速降低,此后趋向平稳;正常肌肉组织的信号强度缓慢下降,然后趋向平稳

## 五、椎体良、恶性压缩性骨折

椎体良性压缩性骨折临床最常见原因有急性外伤、骨质疏松症,椎体恶性压缩性骨折最常见原因有原发性骨肿瘤、恶性肿瘤骨髓浸润(如转移性骨肿瘤、骨髓瘤、淋巴瘤)。Chen 等对 42 例 71 个椎体病变的 MB-PWI 研究发现,其 TIC 曲线分为 5 种类型,分别为 A 型——无明显变化;B 型——缓慢上升;C 型——迅速上升至平衡状态;D 型——迅速上升后迅速下降;E 型——迅速上升后再次缓慢升高。其中 D 型即速升速降型 TIC 高度提示为转移性椎体病变(100%),而 E 型 TIC 则高度提示为良性压缩性骨折(85.7%)。转移性椎体

病变与急性椎体骨折之间  $E_{\max}$  和最大上升斜率的差异无显著性,这是因为椎体恶性肿瘤具有高度密集的肿瘤细胞构筑,细胞间质成分缺乏,细胞间隙很小,对比剂快速流入后常出现对比剂早期廓清、血管外对比剂浓度降低,因此 D 型 TIC 出现下降趋势。Tokuda 等研究 48 个椎体病变灌注情况,并根据形态将 TIC 分为 5 种类型,与 Chen 等的分型标准基本相同,结果发现各类型 TIC 在良、恶性病变之间的差异没有显著性。同时研究还发现病理椎体骨折者的  $E_{\max}$ ,最大上升斜率和平均上升斜率显著高于骨质疏松骨折者。Kanchiku 等还发现骨质疏松压缩性骨折的椎体塌陷程度和动态对比增强 MRI 上不增强区域的比值有相关性。

## 六、股骨头缺血性坏死

MR 灌注成像是反映股骨头缺血性坏死 (avascular necrosis of femoral head, AvNFH) 早期阶段动脉期血流动力学改变的首选方法。采用静脉团注大剂量对比剂后 T2 信号的暂时性降低是反映股骨头血流灌注的较好方法。在股骨近端骨干和干骺端选择感兴趣区,测量其最大信号强度降低值,即可反映股骨的血流灌注情况。当股骨头早期微循环损伤或出现坏死灶时表现为 T2<sup>\*</sup>WI 信号强度无降低或降低程度减小。对于 0 期 AvNFH,在形态学上仅表现为骨髓坏死。常规 MRI 是无法发现这种早期病变的,而 DCE-MRI 扫描对 0 期 AvNFH 的诊断却能提供依据,其原因仍要追溯到股骨头的结构及其缺血的早期病理变化,股骨头骨髓腔内主要成分是脂肪细胞, MRI 反映的主要是脂肪细胞信号强度。只有当脂肪细胞变性坏死到一定程度,才会引起信号强度的改变;对于超早期的病变常常是血脂紊乱和血液淤滞引起股骨头血流减少,常规序列将无法显示病灶。而动态增强 MRI 能揭示骨缺血性坏死的超早期变化,反映的是病灶局部的血供状况。通过股骨头血流灌注的异常来预测 AvNFH 的发生,其发现病灶的敏感性将大大提高。程少容等建立激素性 AvNFH 的动物模型,运用动态增强磁共振成像 (DCE-MRI) 的方法,并结合血液流变学指标,评估早期激素性 AvNFH 模型不同时期的股骨头血流灌注状态,反映早期激素性 AvNFH 血流灌注状态的时间-信号强度曲线的斜率随着时间的延长逐渐减小 ( $P < 0.01$ ),相应的骨小梁空虚骨陷窝数逐渐增多 ( $P < 0.01$ )。最大强化斜率与低切全血黏度呈负相关(图 6-3-3)。李小明等运用动态 Gd 增强 MR 成像观察乳猪髋关节极度外展固定后股骨头骨髓血流灌注的变化:结果发现外展固定仅 30 分钟股骨头的生长板、干骺端的松质、股骨头前部及后部增强率明显低于自然体位时各相应部位的增强率,且强化时间显著减慢,但在常规 Gd 增强 SE T1WI 却无异常发现,动态 Gd 增强 MR 技术能够检出这种股骨头骨髓的超早期缺血。

## 七、疗效观察

通过对 TIC 进行分析,MR-PWI 还可用于骨肿瘤化疗效果监控。Dyke 等对 29 例肉瘤的研究发现 MR-PWI 有助于判断恶性肿瘤治疗后的坏死率,有效地评价肿瘤放、化疗的效果,并对临床预后及制定外科治疗方案提供指导。Scherer 等认为,MR 灌注成像是用于评价药物治疗骨髓异常增殖综合征的疗效。他们对 20 例健康志愿者和 28 例患者行腰椎 MR 灌注扫描,患者的灌注成像参数与志愿者相比显著增高,即增强的波峰增宽,交换率常数增大,在药物治疗后,患者临床症状缓解,上述参数值也随之下降。Rahmouni 等发现,治疗有效时骨髓瘤及淋巴瘤患者的最大峰值强化率减低,而治疗无效时其最大峰值强化率未见明显变化或增高。Libicher 等认为 MR 灌注成像是有助于诊断骨巨细胞瘤及发现术后复发病灶。

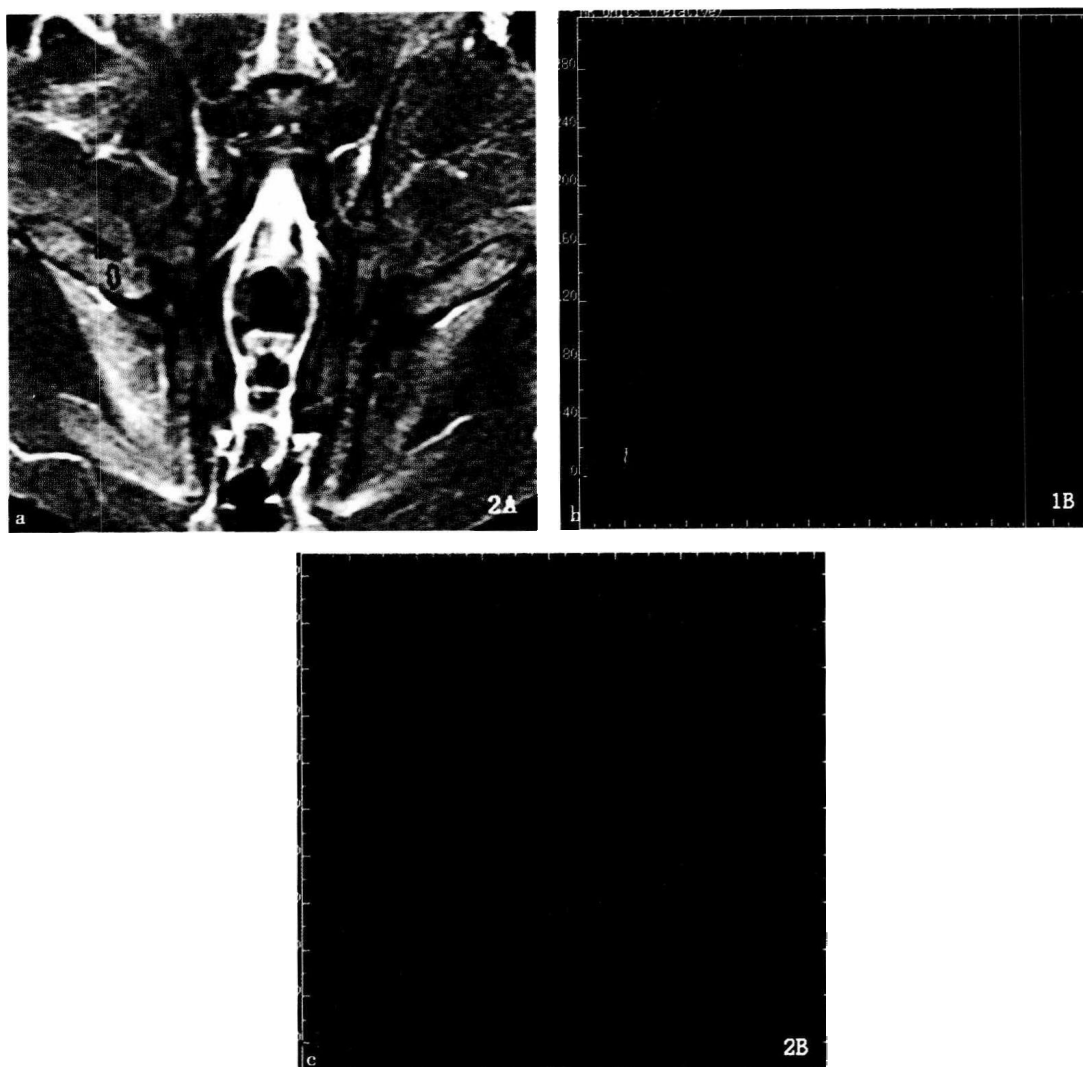


图 6-3-3 兔双侧股骨头动态增强 T1WI 原始图 (a), “1”代表股骨头区域, “2”代表股骨骨干区域; 正常对照组 (b) 的时间 - 信号强度曲线显示股骨头、骨干均呈急剧上升型; 臀肌注射甲基氢化泼尼松龙 6 周后 (c) 股骨头区域的动态增强时间 - 信号强度曲线呈缓慢上升型

所有骨巨细胞瘤部位及术后复发病灶的时间 - 信号强度局限均表现出相同的特征即以陡峭斜率上升至最大信号强度后即早期迅速消退, 而术后无复发的病变区其时间 - 信号强度曲线形态无特征。

## 八、组织工程化修复的监测

骨移植后的三个基本过程是移植物血管化、骨再生及骨端融合, 而移植物血管化是首要的关键环节。组织工程化骨修复骨缺损的基础依然是其血管化, 故对组织工程骨血管化的监测显得非常重要, 它应当遵循监测灵敏、可定量、无创、无辐射、低成本的原则。目前动态增强磁共振已广泛应用于临床血管化骨移植的研究。Bey 等在用带血管的游离腓骨移植修复患者下颌骨时, 通过注射对比剂钆喷替酸葡甲胺 (Gd-DTPA) 前后的图像变化来评估移植腓骨骨髓的血液灌注程度。Fujisawa 等运用血管化肩胛骨移植治疗股骨头缺血坏死, 采

用动态增强磁共振监测病变的股骨头及移植骨的血液灌注程度,发现术后1个月坏死骨很少有血流灌注,术后1~7个月移植骨血管逐渐长入。这显示动态增强磁共振具有良好的血管显示能力。

(杨海涛 王仁法)

## 参 考 文 献

1. Chen WT, Shih Irr, Chen RC, et al. Blood perfusion of vertebral lesions evaluated with gadolinium-enhanced dynamic MRI: in comparison with compression fracture and metastasis. *J Magn Reson Imaging*, 2002, 5(3): 308-314.
2. Scherer A, Strupp C, Wittsack HJ, et al. Dynamic MRI of the lumbar spine for the evaluation of microcirculation during anti-angiogenic therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*, 2002, 174(2): 164-169.
3. Libicher M, Bernd L, Schenk JP, et al. Characteristic perfusion pattern of osseous giant cell tumor in dynamic contrast-enhanced MRI. *Radiology*, 2001, 41(7): 577-582.
4. Bey E, Paraque A, Pharaboz C, et al. Postoperative monitoring of free fibular grafts by dynamic magnetic resonance imaging. *Ann Chir Plast Esthet*, 2001, 46(1): 10.
5. Fujisawa-K, Hirata H, Inada H, et al. Value of a dynamic MR scan in predicting vascular ingrowth from free vascularized scapular transplant for treatment of avascular femoral head necrosis. *Microsurgery*, 1995, 16: 673-678.
6. 孙美玉, 王绍武. 骨骼病变的MR功能成像应用进展. *医学影像学杂志*, 2008, 18(4): 441-443.
7. 闫燃, 张雪哲. 磁共振灌注成像在骨骼研究中的应用. *中日友好医院学报*, 2005, 19(5): 317-319.
8. Tokuda O, Hayashi N, Taguchi K, et al. Dynamic contrast-enhanced Perfusion MR imaging of diseased vertebrae: analysing of three parameters and the time-intensity curve patterns. *Skeletal Radio*, 2005, 34: 632-638.
9. 程少容, 王仁法, 高小玲, 等. 动态增强MRI评价股骨头血流灌注状态的实验研究. *中国临床医学影像杂志*, 2007, 18(2): 110-114.
10. 李小明, 漆剑频, 王仁法, 等. 动态Gd增强MR成像在诊断超早期股骨头骨髓缺血和观察骨髓血供特征研究中的运用. *中国临床医学影像杂志*, 2007, 18(2): 136-140.
11. 查云飞, 杨建勇. 动态对比增强MR灌注成像在脊椎骨髓病变诊断中的应用. *国外医学: 临床放射学分册*, 2007, 30(1): 46-49.
12. Erlemann R, Reiser MF, Peter P E, et al. Musculoskeletal neoplasm: At-atic and dynamic Gd-DTPA enhanced MR imaging. *Radiology*, 1989, 171: 767-773.
13. 孟俊非, 吕衍春, 吕风华, 等. 增强MR灌注成像在骨骼-软组织肿瘤良恶性鉴别诊断中的价值. *中华放射学杂志*, 2001, 35: 578-583.
14. Chen WT, Shih TT, Chen RC, et al. Vertebral boneInS1TOW perfusion evaluated with dynamic contrast enhanced MR imaging: significance of aging and sex. *Radiology*, 2001, 220(1): 213-218.
15. Rahmouni A, Montazel JL, Divine M, et al. Bone marrow with diffuse tumor infiltration in patients with lympho-proliferative diseases: dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*, 2003, 229(3): 710-717.
16. Mouloupoulos LA, Marls TG, Papanikolaou N, et al. Detection of malignant bone marrow involvement with

- dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Ann Oncol*, 2003, 14(1): 152-158.
17. Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period; the Framingham Heart study. *Calcif Tissue Int*, 2001, 68(5): 271-276.
  18. Griffith JF, Yeung DK, Antonio GE, et al. Vertebral Bone Mineral Density, Marrow Perfusion, and Fat Content in Healthy Men and Men with Osteoporosis: Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging and MR Spectroscopy. *Radiology*, 2005, 236: 945-951.
  19. Tiffany Ting-Fang Shih, Hwa-chang Liu, Chee-jen Chen, et al. Correlation of MR lumbar spine bone marrow perfusion with bone mineral density in female subjects. *Radiology*, 2004, 233: 121-128.

## 第四节 参量图生化成像的临床应用

参量图生化成像主要包括扩散加权成像、质子密度地图成像、延迟动态增强 MRI 成像、 $^{23}\text{Na}^+$  谱成像、T2 Mapping 成像及  $\text{T2}^*$  Mapping 成像。近几年在肌肉骨关节系统中同济医院主要进行了 T2 Mapping 成像及  $\text{T2}^*$  Mapping 成像的临床应用研究。

### 一、扩散加权成像

扩散加权成像 (DWI) 是通过测量软骨水分子自由扩散的程度, 在分子水平评估组织结构改变的方法。DWI 的信号强度主要受水分子扩散速度的影响。Quinn 等的实验证实, 软骨基质的破坏使基质大分子对水分子自由扩散的限制作用减弱, 改变软骨的扩散性质, 导致 DWI 信号的改变, 目前使用最为广泛的扩散成像技术是扩散加权单次激发自旋平面回波成像, 但由于存在组织各向异性和图像分辨率的限制, 活体软骨扩散系数测定仍存在一定的困难。DWI 的主要问题是软骨短 T2 弛豫和回波时间可放大软骨信号, 而扩散敏感梯度回波增加了组织均衡 (tissues equalization, TE) 值, 易产生移动伪影, 需进行运动校正。

### 二、质子密度地图成像

关节软骨氢原子 (即质子) 的自旋密度与间质水含量直接相关。通过计算和校正微小的质子 T1 和 T2 扩散差异并与已知的水模进行对照, 就可以测定水含量值。但目前质子密度地图成像技术的临床应用须考虑以下因素: 测定固体结构质子密度对硬件的要求高; 快速的 T2 信号衰减等软骨自身弛豫特点影响质子密度测定。由于特殊的水模要求和弛豫干扰, 质子密度地图成像技术的临床应用尚需要进一步研究。

### 三、延迟动态增强 MRI 成像

增强 MRI 所用的对比剂 Gd-DTPA 可通过软骨表面和软骨下骨渗透入软骨内部, 在软骨内部, 当组织中的带负电荷的蛋白多糖 (主要是氨基葡聚糖) 降解时, 对 Gd-DTPA 的静电排斥作用减弱, 使 Gd-DTPA 在局部浓聚。因此, 由 Gd-DTPA 浓度决定的 T1 值可成为显示蛋白多糖含量变化的特异性指标。延迟动态增强 MRI 成像方案是在双倍剂量 Gd-DTPA 静脉内注射后立即进行主动关节运动, 2~3 小时后进行多次翻转恢复扰相自旋回波序列成像并建立 T1 图像曲线, 以色阶或灰阶后处理方式产生参数图 (T1map)。Wayne 等研究发现, 在 MRI 增强扫描序列上, 软骨蛋白多糖丢失导致 T1 缩短, 而且 T2 值与关节软骨的生物力学系数和蛋白多糖的生化成分有明显相关性, 而且关节软骨的生物力学和生物化学功能状

态与 MRI 成像参数存在关联。

目前,延迟动态增强 MRI 成像存在的问题是,不同的研究者所报道的使用该技术测得的软骨 T1 值差异较大(正常软骨 300~580 毫秒,异常软骨 201~360 毫秒)。其可能原因是:不同研究者使用的 MRI 设备场强不同;Gd-DTPA 弛豫率受温度和场强影响大,数学运算法存在差异,成像过程不连贯也会造成数据的差异。

#### 四、 $^{23}\text{Na}^+$ 谱成像

该技术与延迟动态增强 MRI 成像的原理相似, $^{23}\text{Na}^+$  原子带有正电荷,因此局部  $^{23}\text{Na}^+$  浓度与软骨基质内蛋白多糖的含量有直接关系。Shanpiro 研究发现,Na 分布图像可以显示蛋白多糖崩解区域。Wheaton 等认为,可以通过  $^{23}\text{Na}^+$  谱成像和 Donnan 平衡方程量化软骨中的固定电荷浓度,从而对软骨中的蛋白多糖含量进行定量测定。但是,由于该成像技术需要采集  $^{23}\text{Na}^+$  谱信号的前置放大器和双调谐线圈等特殊硬件设备,目前尚难以应用于临床。

#### 五、T2 Mapping 成像

T2 弛豫时间通过描述组织横向磁化衰减来反映组织的特异性,通过测量不同回波时间的 MR 信号强度并由方程:  $S(t) = S_0 \exp(-t/T2)$  计算得出值。T2 Mapping 成像是国外应用较为广泛的软骨磁共振生理性成像技术,其反映软骨胶原变化的敏感度高而特异度较低。大多数研究认为胶原排列方向和胶原含量共同决定了软骨 T2 值,也有部分学者认为蛋白多糖和水含量也影响软骨 T2 值。在软骨组织中,水分子分布与胶原纤维排列方向平行,而不同软骨层次的胶原纤维排列不尽相同,这导致了水分子分布的各向异性而产生稳定的磁化矢量夹角,这就是软骨磁共振图像的魔角效应(magic angle effect),魔角效应是决定软骨 T2 值的主要因素。所以测定软骨 T2 值能够反映软骨局部组织状态和胶原排列。软骨 T2 Mapping 成像的常用技术是多回波自旋回波序列,通过工作站后处理形成 T2 Mapping 伪彩图,再通过 ROI 测量出软骨的 T2 值。有学者研究正常软骨 T2 值的空间分布后发现,T2 值自软骨表面至深层呈递减趋势。目前公认,软骨 T2 弛豫时间增加与软骨超微结构破坏具有相关性,因此 T2 Mapping 成像技术的临床应用价值较高。

##### (一) 急性关节软骨损伤

急性关节软骨损伤是软骨疾病中比较重要和隐匿的一类,通常是由运动损伤或外伤所致,在临床和常规影像检查中很容易被忽视,未及时发现和治疗会给患者带来很大痛苦。因此早期准确的诊断非常重要。MR 作为一种非侵入性的检查方法能够很好地发现和描述各种软骨损伤的位置和形态。

关节表面覆盖着一层无血管,坚硬而有弹性的透明软骨,镜下由大量的细胞外基质和稀疏的软骨细胞组成。细胞外基质含有 60%~80% 的水和 20%~40% 的大分子物质,如胶原、蛋白多糖和其他蛋白质。这些细胞外基质的化学特征和复杂的空间排列决定了关节软骨的生理学特征如负重、有弹性和稳定性等。关节软骨的结构高度有序。由外向内分为 4 层:最表层称为浅表层或切线层,胶原纤维排列方向与关节面平行,胶原纤维间则相互垂直;第 2 层为移行层,有大小 2 种纤维,大纤维(直径 10~80nm)呈斜行排列,小纤维(直径 4~10nm)随机排列呈晶格状为大纤维提供支持作用;第 3 层称为辐射层,是构成关节软骨的主要部分,因内部的胶原纤维呈辐射状排列而得名;最深层为钙化层,借垂直于关节腔的



粗胶原纤维与软骨下骨紧密连接。此层把软骨和软骨下骨分开。辐射层与钙化层的分界叫潮线(tidemark)。关节软骨在受到压力负荷时会发生简单变形,去掉负荷后可又恢复原来的形状。但这种代偿能力是有限的。正常负重情况下,富含水分的结构良好的关节软骨可将所受应力分散传导,但仅能缓冲所受压力的1%~3%。所受应力从关节软骨向骺端传导时形成较大的剪切力,容易发生软骨撕裂损伤。而钙化层软骨,软骨下骨和锯齿状潮线的波动可将这种剪切力转化为压力和张力。软骨下骨可将传来的力缓冲掉30%,其余部分被皮质骨(30%)和周围的关节囊(30%)所吸收。如果软骨下骨发生微骨折(microfracture),那么关节表面的应力传导将会受到影响,容易发生软骨损伤。关节软骨对于外伤的反应高度依赖于外伤是否波及软骨下骨板。关节软骨是不能再生的,一旦软骨发生缺损,由于生理学应力机制发生改变整个关节软骨,将进一步加剧损伤。如果关节软骨缺损波及骨质[骨软骨损伤和(或)软骨穿透损伤],骨折所致血液凝块,生长因子释放,间质细胞迁移等的纤维修复反应将会发生。但这种修复不能恢复关节表面正常的生理机制特点,最终引起退行性骨关节炎改变。

关节软骨及软骨下骨发生骨折多是由于垂直于关节表面的直接应力所致。再加上额外的剪切力和旋转力作用下,关节软骨和软骨下骨骨折片可以离开关节面,形成关节游离体。对于中老年人更容易发生纯软骨骨折,由于软骨钙化层和骨皮质终板之间没有胶原纤维连接,作用在各层连接处的剪切力可造成水平撕裂,骨折多沿着潮线发生。而对于儿童和青少年,其关节软骨和软骨下骨区各层间弹性模量差异不如成人大,软骨和软骨下骨的连接要强于成人,因此外伤更易造成骨软骨骨折。

关节软骨损伤容易发生在膝关节股骨髁和髌骨及踝关节距骨面。但从根本上说任何关节外伤均可以引起软骨损伤。膝关节软骨损伤主要是关节受外力直接撞击或屈膝时外翻受旋转力所致。外伤所致软骨损伤多发生于股骨髁承重面和髌骨内侧,而退行性软骨病变多发生在股骨髁后部。关节软骨损伤与前交叉韧带(ACL)损伤有密切关系。有报道称40%~60%的ACL撕裂患者中MRI可发现伴有软骨损伤。单发的软骨损伤很少见(4%),大多数伴有半月板、韧带的损伤。而且髌骨脱位也容易造成软骨和骨软骨损伤。有学者报道,关节镜下71%的急性髌骨脱位伴有软骨损伤,部位多在股骨外侧髁前部和髌骨后内侧。踝关节软骨损伤多发生在距骨表面,主要由于胫骨的旋转力。在胫骨旋转力的作用下,距骨的前外侧损伤主要由于足背屈造成;后内侧的损伤主要是由足跖曲屈造成。损伤多见于内侧,且多伴有距腓韧带和跟腓韧带撕裂。

搜集2007年1月至2007年8月期间经MR检查拟诊为膝关节半月板撕裂的20例患者为病例组,均有膝关节外伤史,MR征象均为半月板内垂直或斜行高信号且达到关节面。对照组10名均为健康志愿者,无膝关节外伤史及关节症状。采用GE Signa 1.5T Propeller HD MR 超导型MR机,使用膝关节线圈,病例组行患侧常规矢状面和冠状面T1WI(TR500毫秒,TE10.7毫秒,层厚4.0mm,层距0.5mm,视野16cm×16cm,矩阵320×224,激励次数1),双回波成像(TR2960毫秒,TE8.1毫秒、105毫秒,层厚4.0mm,层距0.5mm,视野16cm×16cm,矩阵288×192,激励次数3),双回波成像均加脂肪抑制。T2 Mapping采用4回波SE序列扫描,参数:TR2400毫秒,TE40毫秒、80毫秒、120毫秒、160毫秒,层厚5mm,间隔0.5mm,视野16cm×16cm,矩阵288×160,激励次数2,扫描时间9.46秒,均行矢状面扫描。对照组均行双侧膝关节T2 Mapping矢状面扫描。将T2 Mapping成像数据输入工作站(GE ADW4.2)应用Functool中Research软件后处理获得膝关节软骨的T2

Mapping 伪彩图像, 对照组 10 名 20 个膝关节选择兴趣区 (ROI) 测量在半月板范围内股骨内侧踝、股骨外侧踝、胫骨内侧踝、胫骨外侧踝 4 处软骨表面的 T2 值, 每处软骨自前向后平均分为 3 部分至少测量 4 次取其平均值; 病例组 20 个膝关节选择 ROI 测量对应于半月板撕裂处局部关节软骨表面的 T2 值, 测量 3 次取其平均值。因关节软骨很薄, 研究中均选择较小的 ROI 在放大一定倍数的 T2 Mapping 伪彩图像软骨外 1/3 表面测量 T2 值, 以避免化学位移等因素的干扰。

结果对照组 10 名常规 MR 检查均无异常发现。病例组 20 例常规 MR 检查, 14 例未发现软骨及骨软骨异常; 6 例发现对应于半月板撕裂处关节软骨有异常改变。膝关节 T2 Mapping 成像经后处理均得 T2 Mapping 图, 并测量对照组关节软骨的 T2 值及对应半月板撕裂处关节软骨的 T2 值。10 名正常对照组膝关节 T2 Mapping 图像(图 6-4-1, 图 6-4-2)可见关节软骨连续性完整, 信号均匀一致, 色阶呈绿色, 关节软骨表面 T2 值范围 37.6~43.8 毫秒, 平均  $(41.18 \pm 1.66)$  毫秒。20 例病例组 T2 Mapping 图像, 14 例常规扫描未发现软骨

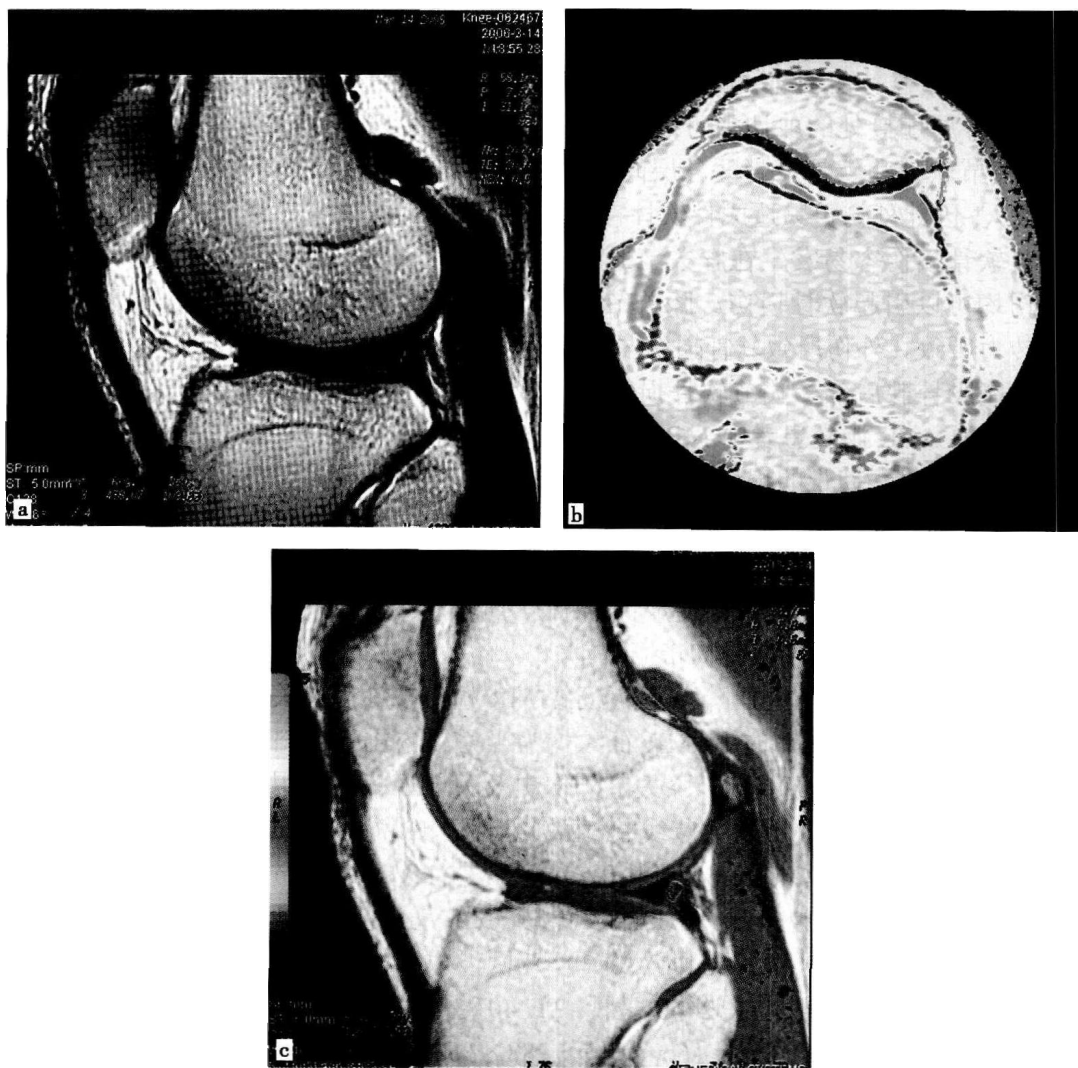


图 6-4-1 正常膝关节的常规 T2WI (a) 和 T2 Mapping 像 (b、c) 可见正常股骨、胫骨和髌软骨连续均匀, 色阶呈绿色

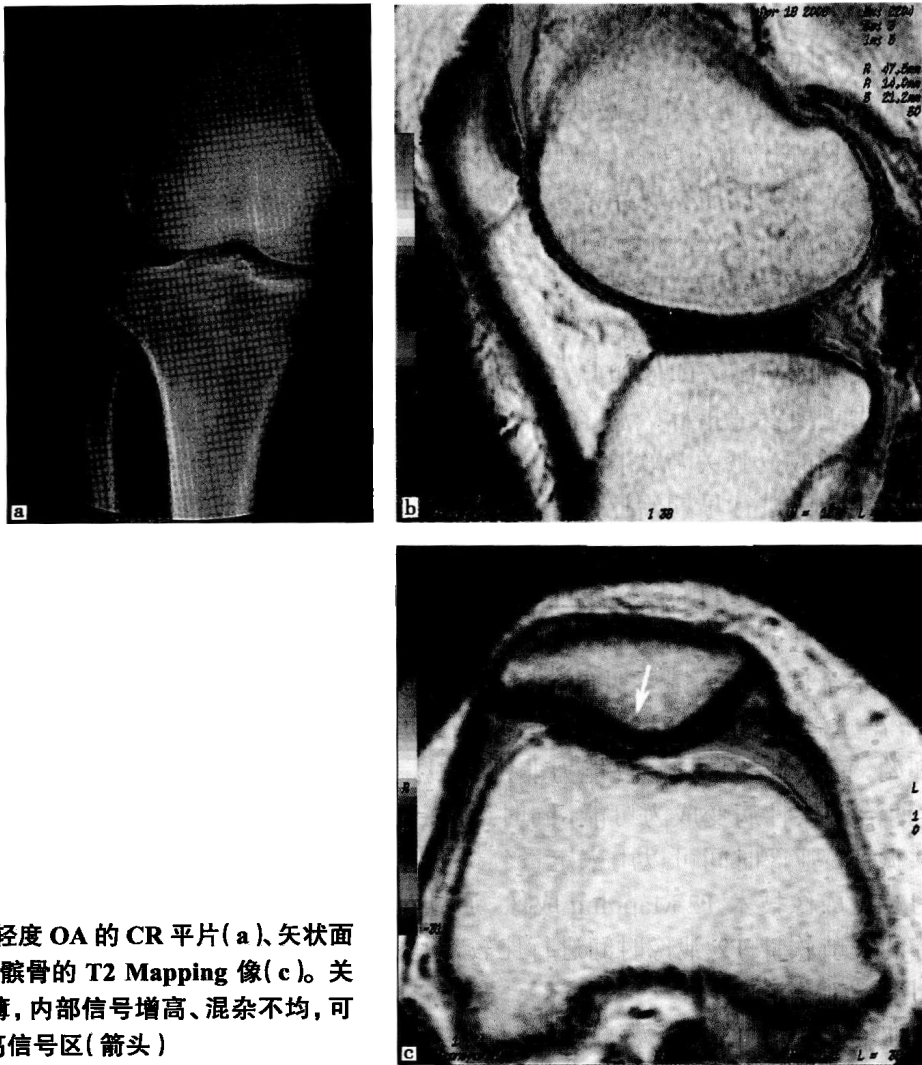


图 6-4-2 轻度 OA 的 CR 平片 (a)、矢状面 (b) 和轴面髌骨的 T2 Mapping 像 (c)。关节软骨变薄, 内部信号增高、混杂不均, 可见斑片状高信号区 (箭头)

及骨软骨异常者中, 11 例半月板撕裂所对应关节软骨表面 T2 Mapping 图关节软骨表面连续性不完整, 局部信号混杂不均匀, 色阶呈橘黄色或红色, T2 值增高, T2 值范围 47.3~62.3 毫秒, 平均  $(53.36 \pm 5.06)$  毫秒; 6 例发现对应于半月板撕裂处关节软骨有异常改变者其关节软骨表面 T2 Mapping 图均见关节软骨表面连续性不完整, 局部信号混杂不均匀, 色阶呈橘黄色或红色, T2 值明显增高, T2 值范围 48.1~65.3 毫秒, 平均  $(57.17 \pm 7.84)$  毫秒; 2 例病例组 T2 值范围 39.9~65.3 毫秒, 平均  $(52.54 \pm 7.63)$  毫秒。从结果中可以看出病例组关节软骨表面的 T2 值较对照组明显增高, 同时病例组内 T2 Mapping 与常规 MR 检查之间差异具统计学意义。

半月板撕裂过程中, 外力可对关节软骨表面直接造成损伤, 也可因撕裂后的运动摩擦作用间接造成关节软骨表面不同程度的损伤, 关节软骨发生破坏退变, 晚期形成骨性关节炎。关节软骨早期损伤首先表现在软骨表面胶原退变破坏及胶原纤维的形态和排列方式发生变化, 增加了关节表面的摩擦作用及对水的通透性, 从而增加了软骨内水分的含量导致 T2 弛豫时间升高; 同时蛋白多糖合成受到抑制且丢失, 残存的蛋白多糖就具有更大的伸展空间, 也可增加水的含量。另外, 具有短 T2 效应的胶原纤维丢失, 也使 MR 像上软骨的信

号强度增高。因此, T2 弛豫时间升高是关节软骨损伤最早出现的征象, 大多在软骨厚度和形态发生变化之前即可看到。

T2 Mapping 成像是通过测量磁共振 T2 弛豫时间来定量分析关节软骨内组织成分的变化, 本病例组 20 例中 17 例(包括 11 例常规 MR 扫描未见异常者)关节软骨 T2 值高于对照组, 其中 6 例常规 MR 扫描发现异常者关节软骨 T2 值明显高于对照组, 同时在病例组内, 相对于常规 MR 检查 T2 Mapping 阳性率也明显较高。但是本研究中所有病例组关节损伤均未被关节镜证实, 不能确定 T2 值升高与半月板撕裂有直接相关性, 没有分析 T2 Mapping 敏感性及特异性; 同时临床上关节软骨表面 T2 值可因多种病因而升高, 且随年龄增长而呈不同年龄组的生理性升高。即便如此, T2 Mapping 成像仍可以为临床早期诊断外伤性膝关节软骨损伤提供重要参考指标。总之, T2 Mapping 成像可以通过测定 T2 弛豫时间发现没有发生明显形态学改变膝关节软骨早期损伤的组织成分的变化, 从而为早期诊断提供重要参考依据并指导临床进行早期治疗、干预, 以防止软骨发生不可逆性改变, 乃至晚期形成骨性关节炎, 严重影响人们的生活质量和健康。因此, MR T2 Mapping 成像对诊断外伤性膝关节软骨早期损伤有较好的临床应用价值。

## (二) 骨关节炎(osteoarthritis, OA)

骨关节炎是全球范围内最常见的一种关节病变, 发病率随年龄而增加, 患者除表现为关节疼痛外, 严重者有功能障碍甚至残疾, 对于家庭和社会都是沉重的负担。OA 的发病首先从软骨开始, 而软骨的自身修复能力非常有限。近年来随着分子生物学、药理学研究的发展, 使早期治疗软骨病变成为可能, 同时运用新的影像学方法早期诊断对软骨病变非常重要。磁共振 T2 弛豫时间可以用来定量分析软骨内成分变化和长期监测 OA。本研究旨在应用新的 MR 成像技术 T2 Mapping 成像, 通过对正常者和平片没有明显阳性发现的膝关节 OA 患者的关节软骨 T2 弛豫时间进行比较, 探讨关节软骨 T2 弛豫时间定量测量在早期 OA 中的应用价值。

搜集早期 OA 患者 15 例, 为经临床诊断 OA 但平片没有明显阳性发现的患者, 依据中华医学会风湿病学分会 2003 年颁布的骨关节炎诊治指南中膝关节 OA 的诊断标准: ①近 1 个月大多数时间有膝关节痛; ②有骨摩擦音; ③晨僵 $\leq 30$  分钟; ④年龄 $\geq 38$  岁; ⑤有骨性膨大, 满足 1+2+3+4 条、1+2+5 条或 1+4+5 条可诊断。正常组 12 例。采用 GE Signa 1.5T Propeller HD MR 系统 MR 扫描, 膝关节线圈, 采用 4 回波 SE 序列 T2 Mapping 一次扫描, 参数为: TR 2400 毫秒, TE 40 毫秒、60 毫秒、80 毫秒、100 毫秒, 层厚 5mm, 间隔 1mm, FOV 16cm, 矩阵 288 $\times$ 160, NEX=2, 扫描时间 6 分 16 秒, 分别行矢状面和髌骨轴面扫描。图像传递到 GE-ADW4.2P 工作站, 应用 Functool 中 Research 软件生成 T2 Mapping 伪彩图, 选择 ROI 分别测量胫骨内侧髌、外侧髌、股骨内侧髌、外侧髌和髌 5 处软骨的 T2 值, 每处软骨自前向后, 髌骨自内向外, 平均分为 3 部分至少测量 6 次取其平均值。膝关节 MR 图像经后处理均得到 T2 Mapping 图并测量得到各处关节软骨的 T2 值, 正常组膝关节 T2 Mapping 图可见膝关节软骨连续完整, 色阶呈绿色, 信号均匀一致, T2 值为(34.8 $\pm$ 1.9)~(36.7 $\pm$ 1.4) 毫秒(见图 6-4-1)。轻度 OA 组膝关节 T2 Mapping 图可见关节软骨的色阶不同程度增高, 内部信号混杂不均匀, T2 值为(42.2 $\pm$ 2.3)~(44.7 $\pm$ 3.5) 毫秒(见图 6-4-2)。从中可以看出病例组膝关节各处软骨的 T2 值均比正常组明显增高。

目前公认, 软骨的 T2 弛豫时间增加与软骨显微结构破坏具有相关性。本组 OA 患者膝关节各处的关节软骨 T2 弛豫时间, 均明显高于正常组在 OA 早期, 关节软骨表层中的 II

型胶原首先退变,增加了关节表面的摩擦作用和对水的通透性。软骨内水分在承重作用下迅速流出,网架损伤和蛋白多糖的丢失,都将严重削弱软骨的液压机制作用,减弱其负重能力。胶原网断裂使积聚的蛋白多糖分散展开,并暴露出更多的阴离子,从而增加了软骨内水分的含量。当蛋白多糖进一步丢失时,残存的蛋白多糖就具有更大的伸展空间,也可增加水的含量。所以 OA 时关节软骨内胶原和蛋白多糖含量减少,水的含量增多导致软骨 T2 值升高。

T2 Mapping 成像可以通过测定 T2 弛豫时间发现在关节软骨和骨质形态没有发生明显变化之前 OA 软骨内成分的变化,从而指导临床进行早期干预,防止软骨不可逆性变化。因此,膝关节软骨磁共振 T2 弛豫测量在早期骨关节炎中有很高的临床应用价值。

尽管在对软骨病理损害的检测方面 MRI 能否达到与关节镜相同的水平仍存在争议,但 MRI 仍有关节镜无法比拟的诸多优势。其中最主要的有: MRI 是无创性检查; MRI 不仅可以观测软骨表面的病理变化,还可以了解软骨内部、软骨下骨和骨髓的病变情况; MRI 能对软骨体积和基质成分的含量进行高度可靠的量化,在软骨出现形态学病理改变之前对软骨损害作出早期诊断。

### (三) 髌骨软化症(chondromalacia patellae, CMP)

髌骨软化症又称髌骨软骨软化症,髌骨软骨炎,是膝前区疼痛的常见原因,对髌骨软化症的普查结果发现,其患病率高达 36.2%,且女性发病率高于男性。MR 作为一种非侵入性的方法已经证明对于 CMP 有较大诊断价值,但以往的研究均报道有关形态和信号变化。T2 图(T2 Mapping)成像和扩散加权成像(DWI)作为新的软骨磁共振生理性成像技术,对于软骨内基质变化能做出定量分析。笔者运用 T2 图成像和 DWI 来观察早期髌骨软化症患者,通过对早期 CMP 和正常者髌软骨 T2 弛豫时间和表观扩散系数(ADC)的比较,评价 T2 图成像和 DWI 早期诊断和监测 CMP 的意义。

选择既往无膝关节不适、外伤和手术史的健康人群 12 例为正常组,年龄 26~42 岁,经临床和影像学检查诊断为早期髌骨软化症的患者 32 例,年龄 34~56 岁,早期 CMP 的判定根据江浩等髌骨软化症的 MR 分级:0 级,正常髌软骨;I 级, T1WI、T2WI 和 STIR 上呈局灶性低信号影;II 级,可见轮廓改变,软骨厚度局部变薄,但直径 < 1.3cm,可有或无局灶性信号改变;III 级,髌骨表面病变的直径 > 1.3cm 或轮廓明显不规则,厚度明显变薄,软骨下骨可有或无囊性改变;IV 级,软骨全层缺如,软骨下骨暴露,范围 > 1cm,软骨下骨多有硬化和囊变。I~II 级为早期。用 GE Signa 1.5T Propeller HDMR 系统。采用膝关节线圈行轴面扫描,先行常规 T1WI、T2WI 和 T1WI 压脂序列扫描, T2 图成像采用 4 回波 SE 序列 1 次扫描,参数为: TR/TE = 2400 毫秒 / (40、60、80、100) 毫秒,层厚 5mm,间隔 0mm, FOV 16cm, 矩阵 288 × 160, NEX = 2, 扫描时间 6 分 16 秒; DWI 采用平面回波序列(EPI)进行,参数为: TR/TE = 2600 毫秒 / 76.8 毫秒,层厚 5mm,间隔 0mm, FOV 16cm, NEX = 16, 矩阵 288 × 160, b 值 = 500s/mm<sup>2</sup>, 扫描时间为 5 分 20 秒。为使髌软骨同关节积液在 T1WI 压脂和 DWI 像上区分开来使所有序列扫描层面相同。将扫描图像传递到 GE-ADW4.2P 工作站,应用 FUNCTOOL 软件生成 T2 图和 DWI 伪彩图。选取髌软骨体积最大的中间 3 层分别代表上、中、下部,每部分软骨再大致分为外、中、内 3 等份,这样每块髌软骨被分割成 9 个部分,整块软骨的 T2 值和 ADC 值通过以下公式计算得出: T2 均值(T2<sub>av</sub>) = (T2 上部 + T2 中部 + T2 下部) / 3; ADC 均值(ADC<sub>av</sub>) = (ADC 上部 + ADC 中部 + ADC 下部) / 3。测量 ADC 值时将 T1 压脂像同 ADC 图融合起来,使关节积液和关节软骨区分开,避免关节

积液的 ADC 值干扰。

结果表明早期 CMP 组髌软骨上、中、下各部和平均 T2 值和 ADC 值与正常组髌软骨相比均明显提高。正常组髌软骨的 T2 图和 ADC 图均表现为连续完整,伪彩图内色阶均匀一致(图 6-4-3)。早期 CMP 髌软骨的 T2 图和 ADC 图则表现为厚薄不均,伪彩图内部信号不均匀,见斑片状 T2 值和 ADC 值增高区(图 6-4-4)。

髌骨软化症是以膝关节髌骨软骨因劳损、创伤引起的髌骨软骨面软化、碎裂、脱落和变性等退行性变化为病理特征的一种膝前疼痛症。1917 年 Alman 首次提出“髌骨软化症”这一诊断名词,并一直沿用至今,其病因一直不很清楚,有众多学说如与创伤,髌骨不稳定,髌骨骨内压增高,软骨营养障碍和自身免疫因素等有关。大多数学者倾向于认为髌骨软化症不是原发症,而是由于各种原因,尤其是创伤和劳损(膝关节累积性损伤因素为主)所致的髌骨关节序列的生物学关系紊乱,导致髌骨关节面的软骨水肿、软化,进而碎裂(I~II 期),逐渐发展出现软骨面“蟹肉”样变(III~IV 期),最终形成髌骨关节骨性关节炎。但其发生、发展、恶化与由于随年龄增长因素而发生发展的一般骨性关节炎不完全一样,而与髌骨

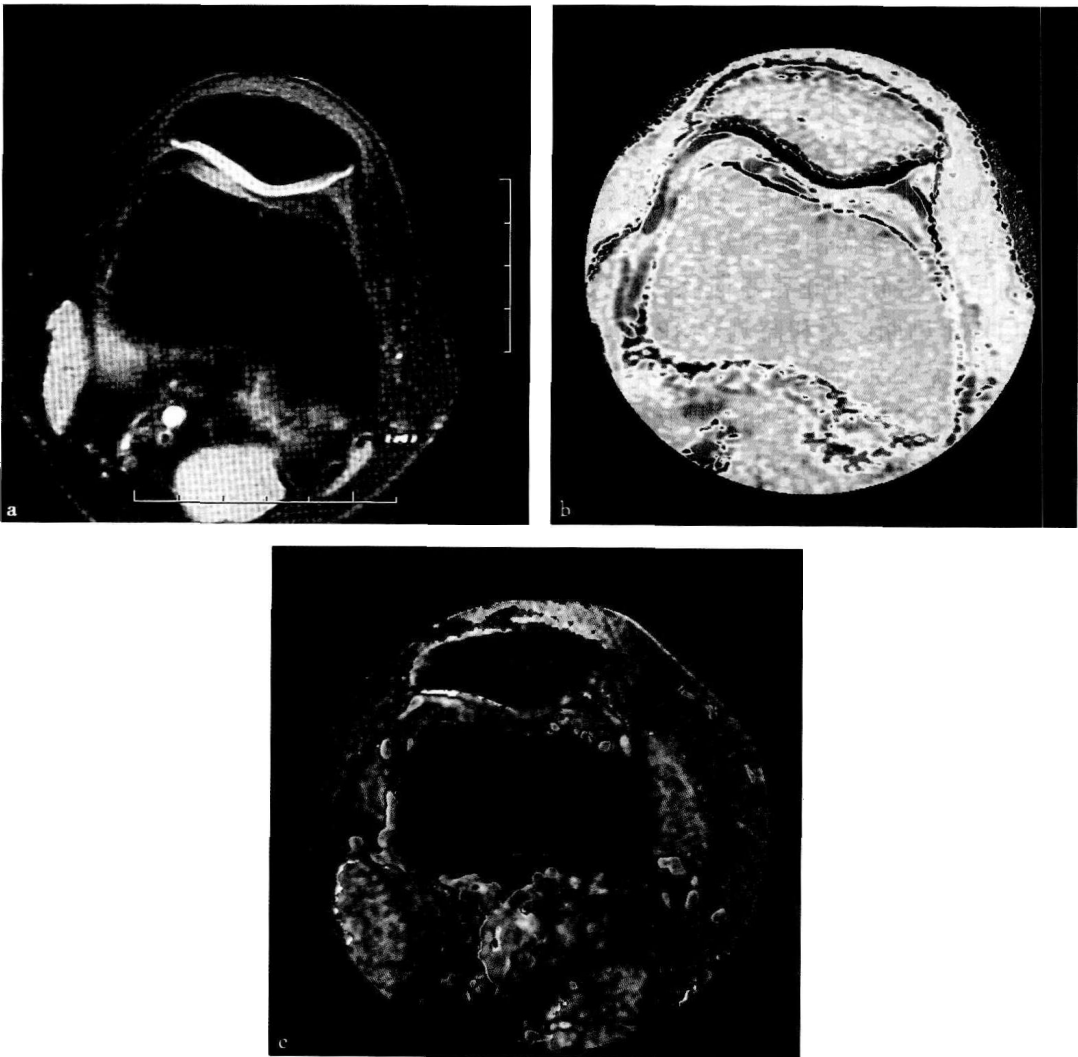


图 6-4-3 正常髌软骨轴面 T1 压脂(a)、T2 Mapping 图(b)和 ADC 图(c),可见髌软骨厚度均匀,信号和色阶一致

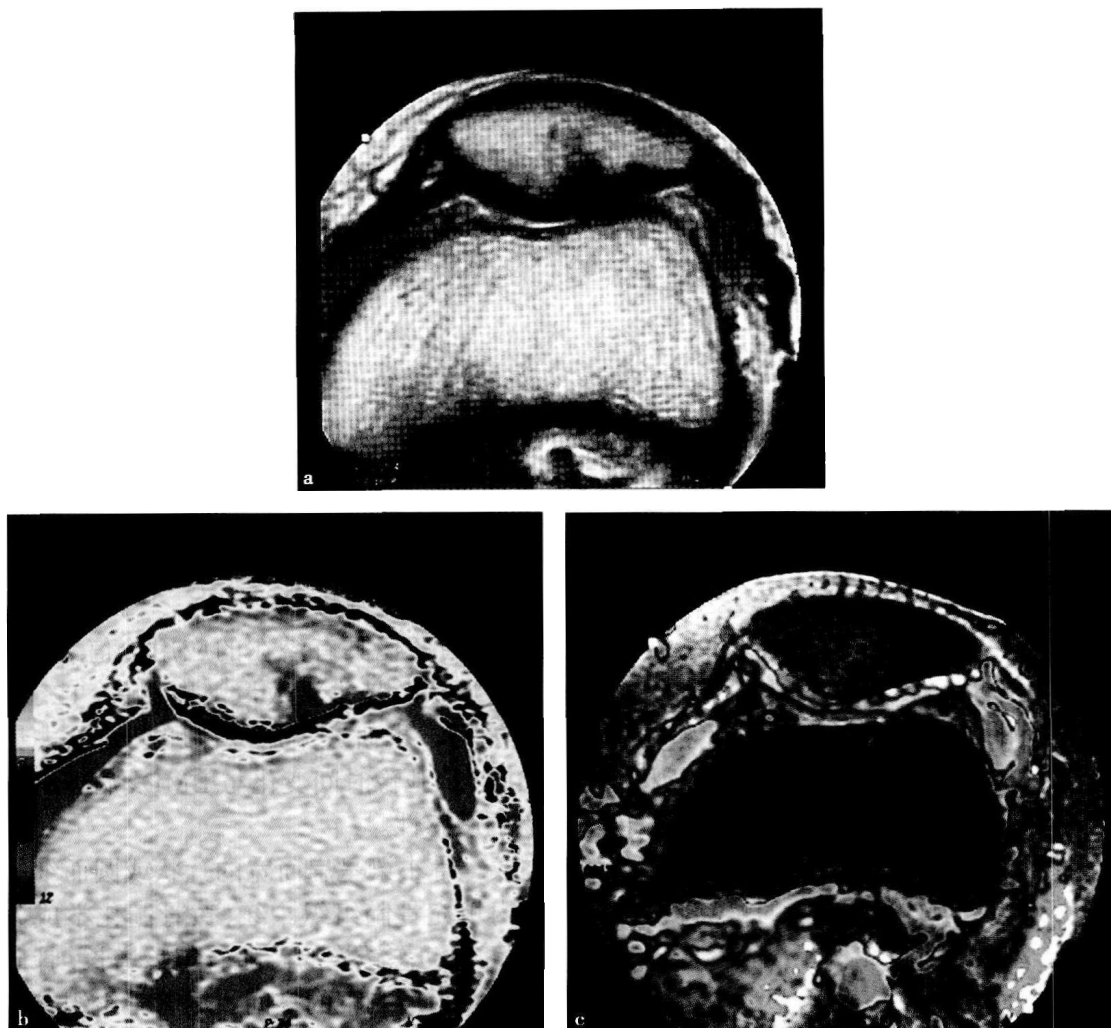


图 6-4-4 早期 CMP(a)髌软骨内信号不均, T2 Mapping 图(b)可见髌软骨左侧颜色不均匀, 可见斑片状代表高 T2 值的黄色区; ADC 图(c)亦见软骨内部颜色不均, 可见高 ADC 值的黄色区

关节的解剖关系紊乱更为密切, 可发生在年龄更轻的病例中。关节软骨的自身修复能力非常有限, 在出现软骨缺损之前内部基质就已经发生明显变化, 包括水分子含量增加, 蛋白多糖减少, 胶原纤维网崩解。前两者是可恢复性和逆转的, 但是如果出现胶原纤维网崩解将发生不可逆性改变, 接着就会出现软骨组织的破坏。因此运用新的影像学方法对软骨病变早期诊断显得日益重要。T2 成像和 DWI 是新的软骨磁共振生理性成像技术, 能够用于评价关节软骨基质成分的变化, 提供软骨内的代谢和生化信息。本研究中病例组髌软骨的 T2 值和 ADC 值均较正常组增高。关节软骨基质的主要成分为水, 大分子胶原及蛋白多糖等。胶原主要为 II 型胶原, 相互交叉形成网络构成软骨的支架, 大量折叠的糖蛋白分子嵌在胶原网内。糖蛋白中带负电荷的阴离子  $\text{SO}_3^{2-}$  和  $\text{COO}^-$  互相排斥并吸引阳离子(主要是  $\text{Na}^+$ ), 从而产生渗透压, 使水进入软骨内。软骨中的水分被限制在胶原网眼间的空隙内。在 CMP 早期, 关节软骨表层中的 II 型胶原首先退变, 增加了关节表面的摩擦作用和对水的通透性。软骨内水分在承重作用下迅速流出、网架损伤和蛋白多糖的丢失, 都将严重削弱软骨的液压机作用, 减弱其负重能力。胶原网断裂使积聚的蛋白多糖分散展开, 并暴露出更多的

阴离子,从而增加了软骨内水分的含量。当蛋白多糖进一步丢失时,残存的蛋白多糖就具有更大的伸展空间,也可增加水的含量。所以 CMP 早期关节软骨内胶原和蛋白多糖含量减少,水的含量增多导致软骨 T2 值和 ADC 值升高。总之,早期 CMP 时髌软骨的 T2 值和 ADC 值均有明显升高,磁共振 T2 成像和 DWI 在 CMP 的早期诊断和监测中具有很高的临床应用价值。

## 六、T2\* Mapping 成像

T2\* Mapping 成像与 T2 主要取决于质子自旋 - 自旋作用不同。T2\* (又叫 T2 star) 衰减由组织分子间相互作用 (即自旋 - 自旋弛豫) 和外磁场不均匀共同决定,导致组织横向磁化迅速衰减。T2\* 总是小于 T2, T2 衰减总是快于 T2\* 衰减,  $1/T2^* = 1/T2 + \Delta B$ 。T2\* 值的测量原理与 T2 值测量相似,只是需要采用 GRE 序列,在该序列上保持 TR、脉冲偏转角等参数不变,采用 2 个以上的 TE 获得 2 组以上的图像,测量不同 TE 图像上的组织的信号强度,来计算出组织的 T2\* 值。GE 公司工作站中配有专门的组织 T2\* 测量软件,可合成 T2\* 图 (单位为毫秒) 或 R2\* 图 (R2\* 也称 T2\* 弛豫率,  $R2^* = 1/T2^*$ , 单位为赫兹)。

MRI 已经证明在活体内定量评价骨小梁结构的变化具有潜在的应用价值,文献报道 T2\* 弛豫时间和骨小梁网状微结构的几何形状及骨小梁数量密切相关, T2\* 弛豫时间的变化具有区分正常健康者和骨质疏松的能力。本研究采用双侧卵巢切除去势法 (ovariectomy, OVX) 建立兔骨质疏松模型,将 MR T2\* 弛豫时间变化与 BMD、病理组织学对照,探讨其相关性和 MR T2\* 弛豫时间定量 OP 的敏感性。

正常松质骨是由骨小梁和红、黄骨髓共同构成。骨小梁呈扁而宽的片状或圆而细的柱状,相互连接构成各向异性的蜂窝状结构,蜂窝内填充骨髓组织。红、黄骨髓化学成分相似,但在骨骼内所占比例不同,且红、黄骨髓间是可以动态转换的。随着年龄增长,骨矿含量减少,红骨髓减少,黄骨髓增加,充填在骨小梁减少后所剩下的空间。尽管骨组织本身不含质子,具有抗磁性,不产生磁共振信号,但骨组织周围软组织及骨髓含有大量脂肪和水质子,能产生很强的信号,因而骨小梁和皮质骨可被衬托、勾画得非常清楚。骨小梁和骨髓组织有着截然不同的磁化率,导致在两种物质分界处产生静态磁场局部空间分布不均匀和磁敏感差异,这一差异引起磁力线变形从而改变组织的弛豫特性。一系列体内外实验和各种序列及弛豫参数比较显示,由梯度回波序列 (gradient echo, GRE) 测得组织的 T2\* 值能更为敏感地反映这种局部磁场不均匀的变化。

本研究发现兔 OVX 后腰椎椎体的 T2\* 弛豫时间随着手术后观察时间的延长逐渐增加, R2\* (T2\* 弛豫率) 则逐渐减低。兔卵巢切除后,雌激素分泌迅速减少,雌激素对于骨代谢有重要的调节作用,雌激素缺乏引起骨的吸收和重建平衡失调已被公认为骨质疏松的重要原因。研究证实, T2\* 弛豫时间和骨小梁的数量、密度和空间几何形状密切相关。在均匀的骨髓组织中骨小梁增加可以显著缩短组织相应的 T2\* 值。雌激素减少后,对于骨吸收的抑制作用减少,破骨细胞活性增加,使骨吸收增加;同时成骨细胞减少,活性降低,凋亡增加,骨形成减少,骨代谢转换亢进,骨吸收超过骨形成,引起骨量减少。组织形态学发现骨小梁破坏增加、变细、中断,残端游离,骨小梁数量减少,间隙增宽,空间结构破坏紊乱。这些病理变化导致显微结构下骨小梁与骨髓的交界面减少,局部磁场不均匀性减弱,导致 T2\* 值增加,而弛豫率 R2\* 值减小。

同时笔者的研究表明在 T2\* 弛豫时间、R2\* 值和 BMD 之间有很好的相关性, T2\* 与



BMD 呈负相关即  $T2^*$  值随着 BMD 减少而增加; 而  $R2^*$  与 BMD 呈正相关即  $R2^*$  值随着 BMD 减少而降低。Wehrli 等通过对骨质疏松性骨折患者和正常骨密度者腰椎椎体的有效横向弛豫率 ( $R2^*$ ) 比较发现, 骨质疏松患者  $L_{2\sim5}$  椎体骨髓的  $R2^*$  明显降低 ( $P < 0.01$ ), 骨质疏松伴骨折患者的  $R2^*$  值降低更明显, 有极显著性差异 ( $P < 0.0001$ ); 并且  $R2^*$  值与腰椎 BMD 之间有很好的相关性 ( $r = 0.54, P < 0.0001$ ), 认为 MRI 定量分析结合骨密度的测量结果, 能够提高预测骨质疏松椎体骨折的能力。Maris 等综合评价了 101 位绝经后女性不同 BMD 的腰椎椎体骨髓的  $T2$ 、 $R2^*$ 、 $T2^*$  和  $T1$  弛豫时间, 结果表明  $T2$ 、 $T2^*$  能较好地判别骨质疏松,  $T2$  和  $T2^*$  均有明显增高,  $R2^*$  值明显降低;  $T2^*$  与 BMD 呈负性相关,  $R2^*$  与 BMD 呈正相关。这些临床研究结果与本实验结果一致。本研究中 OVX 组和对照组腰椎  $T2^*$  和  $R2^*$  值在术后 5 个月时统计学即发现有显著性差异, 7 个月时有极显著性差异; 而 BMD 在术后 5 个月时虽然有所下降, 但并没有统计学差异, 至第 7 个月时 BMD 测量才有统计学意义。由于  $T2^*$  弛豫时间能够敏感地反映骨髓内部显微结构 (骨小梁) 改变所致局部磁场不均匀性的差异, 而 BMD 依靠 X 线穿透组织后吸收率的不同, 必然要在病理改变进展到一定程度后才会有阳性发现, 因此笔者认为  $T2^*$  和  $R2^*$  值能更早地反映骨质疏松时骨髓内部的变化, 对于骨小梁的数量及空间几何构象变化较 BMD 更敏感。但由于目前 MRI 场强、机型和测量软件等不同, 各研究得出时  $T2^*$  和  $R2^*$  值各有差异, 尚没有  $T2^*$  和  $R2^*$  判断骨质疏松的具体定量值。

总之,  $MR T2^*$  和  $R2^*$  值可以更敏感地发现 OP 早期骨组织内小梁骨的数量、密度和空间构象等微结构变化, 并且和 BMD 有很好的相关性, 二者结合可以更好地反映 OP 骨强度和骨质量的变化。

(王 敏 王仁法)

## 参 考 文 献

1. Miller KL, Hargreaves BA, Gold GE, et al. Steady-state diffusion-weighted imaging of in vivo knee cartilage. *Magn Reson Med*, 2004, 51 (2): 394-398.
2. Quinn TM, Morel V, Meister JJ. Glycosaminoglycan network geometry may contribute to anisotropic hydraulic permeability in cartilage under compression. *J Biomech*, 2001, 34 (11): 1463-1469.
3. 贾培万, 徐子森. MR 弥散加权成像的缺陷与对策. *齐鲁医学杂志*, 2005, 48 (5): 562-563.
4. Glaser C. New techniques for cartilage imaging:  $T2$  relaxation time and diffusion-weighted MR imaging. *Radiol Clin North Am*, 2005, 43 (4): 641-653.
5. Burstein S, Mlynarik V, Breitenseher M, et al. MRI visualization of proteoglycan depletion in articular cartilage via intravenous administration of GD-DTPA. *Magn Reson Med*, 2001, 45 (1): 36-41.
6. Mazzuea SA, Brandt KD, Katz BP, et al. Comparison of quantitative and semiquantitative indicators of joint space narrowing in subjects with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65 (1): 64-68.
7. Wayne JS, Kraft KA, Shields KJ, et al. MR imaging of normal and matrix-depleted cartilage: correlation with biomechanical function and biochemical composition. *Radiology*, 2003, 228 (2): 493-499.
8. Fialka C, Krestan CR, Stampfl P, et al. Visualization of intraarticular structures of the acromioclavicular joint in an ex vivo model using a dedicated MRI protocol. *Am J Roentgenol*, 2006, 185 (5): 1126-1131.
9. Neu CP, Hull ML, Walton JH. Error optimization of a three-dimensional magnetic resonance imaging tagging-based cartilage deformation technique. *Magn Reson Med*, 2005, 54 (5): 1290-1294.

10. Williams A, Sharma L, McKenzie CA, et al. Delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage in knee osteoarthritis: findings at different radiographic stages of disease and relationship to malignant. *Arthritis Rheum*, 2005, 52 (11): 3528-3535.
11. Dardzinski BJ, Laor T, Schmithorst VJ, et al. Mapping T2 relaxation time in the pediatric knee: feasibility with a clinical 1.5-T MR imaging system. *Radiology*, 2002, 225 (1): 233-239.
12. Shapiro EM, Borthakur A, Gougoutas A, et al. <sup>23</sup>Na MRI accurately measures fixed charge density in articular cartilage. *Magn Reson Med*, 2002, 47 (2): 284-291.
13. Whealon AJ, Borthakur A, Shapiro EM, et al. Proteoglycan loss in human knee cartilage: quantitation with sodium MR imaging feasibility study. *Radiology*, 2004, 231 (3): 900-905.
14. Watrin Pinzano A, Ruaud JP, Olivier P, et al. Effect of Proteoglycan Depletion on T2 Mapping in Rat Patellar Cartilage. *Radiology*, 2005, 234: 162.
15. Dardzinski BJ, Laor T, Schmithorst VJ, et al. Mapping T2 Relaxation Time in the Pediatric Knee: Feasibility with a Clinical 1.5T MR Imaging System. *Radiology*, 2002, 225: 233.
16. Watrin A, Ruaud JPB, Olivier PTA, et al. T2 Mapping of Rat Patellar Cartilage. *Radiology*, 2001, 219: 395.
17. Van Breuseghem I, Bosmans HTC, Elst LV, et al. T2 Mapping of Human Femorotibial Cartilage with TurboMixed MR Imaging at 1.5T: Feasibility. *Radiology*, 2004, 233: 609.
18. White LM, Sussman MS, Hurtig M, et al. Cartilage T2 Assessment: Differentiation of Normal Hyaline Cartilage and Reparative Tissue after Arthroscopic Cartilage Repair in Equine Subjects. *Radiology*, 2006, 241: 407.
19. Mosher TJ, Dardzinski BJ, Smith MB. Human Articular Cartilage: Influence of Aging and Early Symptomatic Degeneration on the Spatial Variation of T2 Preliminary Findings at 3T. *Radiology*, 2000, 214: 259.
20. Disler DG, Reicht MP, McCauley TR. MR imaging of articular cartilage. *Skeletal Radiol*, 2000, 29: 367.
21. McCauley TR, Disler DG. Magnetic resonance imaging of articular cartilage of the knee. *Acad Orthop Surg*, 2001, 9: 2.
22. Lored R, Sanders TG. Imaging of osteochondral injuries. *Clinics Sports Med*, 2001, 20: 249.
23. Reicht M, White L, Winalski C, et al. MR imaging of cartilage repair procedures. *Skeletal Radiol*, 2003, 32: 185.
24. Schmid MR, Pfirrmann CWA, Hodler J, et al. Cartilage lesions in the ankle joint: comparison of MR arthrography and CT arthrography. *Skeletal Radiol*, 2003, 32: 259.
25. Oeppen RS, Connolly SA, Bencardio J T, et al. Acute injury of the articular cartilage and subchondral bone: a common but unrecognized lesion in the immature knee. *AJR*, 2004, 182: 111.
26. Mosher TJ, Dardzinski BJ, Smith MB. Human Articular Cartilage: Influence of Aging and Early Symptomatic Degeneration on the Spatial Variation of T2 Preliminary Findings at 3 T. *Radiology*, 2000, 214: 259.
27. 陈富周. 骨关节炎治疗的进展. *中国现代医学杂志*, 2004, 1: 143-146.
28. Unn TC, Lu Y, Jin H, et al. T2 relaxation time of cartilage at MR imaging: comparison with severity of knee osteoarthritis. *Radiology*, 2004, 232: 702-704.
29. 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊治指南(草案). *中华风湿病学杂志*, 2003, 7: 702-704.

30. 江浩. 骨与关节 MRI. 上海: 上海科技出版社, 1999: 30-31.
31. 武玉锦, 方建国. 髌骨软化症的研究进展. 中国矫形外科杂志, 2006, 14(7): 541-543.
32. 吴春江, 蒋学祥, 高玉洁, 等. 髌骨软化症的 MRI 研究. 中华放射学杂志, 1997, 31(2): 123-126.
33. Rose PM, Dem low TA, Szumowski J, et al. Chondromalacia patellae: fat-suppressed MR imaging. *Radiology*, 1994, 193(2): 437-440.
34. Glaser C. New techniques of cartilage imaging: T2 relaxation time and diffusion weighted MR imaging. *Radiol Clin North Am*, 2005, 43(4): 641-653.
35. 杨海涛, 王仁法, 李锋, 等. 膝关节骨关节炎磁共振 T2-Mapping 成像与 X 线分级的对照研究. 放射学实践, 2007, 22(11): 1158-1160.
36. 刘斯润, 朱天缘, 陈汉芳, 等. MR 扩散加权成像诊断膝关节骨关节炎髌骨软骨病变的价值. 中华放射学杂志, 2006, 40(10): 1098-1101.
37. Donald B. Kimmel. Animal models for in vivo experimentation in osteoporosis research. *Osteoporosis*, Chapter 33.
38. Black A, Tilmont EM, Handy AM, et al. A nonhuman primate model of age-related bone loss: a longitudinal study in male and premenopausal female rhesus monkeys. *Bone*, 2001, 28(3): 295-302.
39. Felix W. Wehrli, John C. Ford, John G. Haddad. Osteoporosis: Clinical Assessment with Quantitative MR Imaging in Diagnosis. *Radiology*, 1995, 196: 631-641.
40. Sharmila M. Magnetic resonance imaging for osteoporosis. *Skeletal Radiol*, 2008, 37: 95-97.
41. Gordon CL, Webber CE, Christoforou N, et al. In vivo assessment of trabecular bone structure at the distal radius from high-resolution magnetic resonance images *MedPhys*, 1997, 24: 585-593.
42. 蒋业斌, Genant HK. 骨矿和骨结构非侵入性检测进展. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(4): 74-80.
43. Felix W. Wehrli, Hee Kwon Song, Punam K. Saha, et al. Quantitative MRI for the assessment of bone structure and function. *NMR Biomed*, 2006, 19: 731-764.
44. Felix W. Wehrli, Jeffrey A. Hopkins, Scott N. Hwang, et al. Cross-sectional Study of Osteopenia with Quantitative MR Imaging and Bone Densitometry. *Radiology*, 2000, 217: 527-538.
45. Lozo P, Krpan D, Krvavica A, et al. Bone histology in postmenopausal osteoporosis variations in cellular activity. *Acta MED Croatica*, 2004, 58(1): 5-11.
46. 稽鸣, 朱汉民. 磁共振检查骨质疏松进展. 中国骨质疏松杂志, 2005, 11(2): 255-258.
47. Maris TG, Damilakis J, Sideri L, et al. Assessment of the skeletal status by MR relaxometry techniques of the lumbar spine: comparison with DUXA. *Eur J Radiol*, 2004, 50(3): 245-256.

## 第七章

# 功能性磁共振在胎儿方面的应用

## 第一节 胎儿脑磁共振波谱成像

### 一、胎儿脑<sup>1</sup>H-MRS的研究现状

目前国内还未见胎儿脑<sup>1</sup>H-MRS的相关报道,国外虽然有一些报道,但是存在一定的缺陷和不足。因为多数病例集中在晚期妊娠(>30周),对中期妊娠的胎儿报道较少,同时采用孕妇口服镇静剂的方法来限制胎动,选择的参照物也各不相同。而且还有许多观点存在争议。Kok等首次报道35例正常胎儿脑MRS研究,其采用的序列是点分辨波谱序列(PRESS, TE=135毫秒)和STEAM序列(TE=20毫秒),同时观察到从30~41周,随着胎龄的增加,胎儿脑的成熟, NAA的绝对定量值以及NAA/Cr和NAA/Cho值的增加,而Cho/Cr值减小。Fenton采用屏气技术报道了三例38~39孕周的脑MRS,但是其报道的Cho/Cr只有0.2,这与出生后相同矫正孕周的新生儿的相对应值1.4存在较大的差别,同时其波谱中未探测到3.56ppm处的肌醇峰,这与其他学者的报道存在较大的差别。Girard等采用PRESS序列,同时分别采用饱和水和不饱和水技术采集58例22~39孕周的胎儿脑代谢物,发现随着胎儿脑的成熟,MI和Cho的水平明显下降,而NAA和Cr的值增加,NAA早在孕22周便可以检测出。但是其采集的时间较长,短回波序列达6分30秒,长回波序列达7分3秒。同时多数学者质疑采取屏气技术进行胎儿脑MRS采集,认为虽然时间会缩短,但是可能导致测量值的不准确。对于胎儿脑波谱重复性,Heerschep等进行了研究,发现两次同样条件下采集各代谢物的平均有差异:MI为 $1.2\% \pm 6.5\%$ , Cr为 $3.1\% \pm 5.5\%$ , Cho为 $1.8\% \pm 6.8\%$ , NAA为 $4.2\% \pm 28.0\%$ 。NAA采集的标准差较大可能是受到明显脂质峰的影响。

### 二、胎儿脑<sup>1</sup>H-MRS的可行性

MRS虽然在新生儿脑缺氧缺血性脑病、脑代谢性疾病和癫痫、脑肿瘤和颅脑感染性疾病方面得到广泛的应用,但是采集的环境和宫内不同,同时线圈选择及采集方式和胎儿明显不同。MRS在腹部尤其在肝脏疾病方面也有相关的报道,但是以<sup>31</sup>P报道较多,<sup>1</sup>H-MRS报道较少,同时其相关技术并不一定适合孕妇。由于胎儿处于特殊的生理环境——羊膜腔内,胎儿周围充满羊水,适合成人和儿童的制动方法一般不能使用,同时避免使用镇静剂,因而早期胎儿磁共振成像和波谱采集受到限制,随着高场磁共振成像快速序列的出现和发

展, MRS 在腹部方面的应用成为可能, 目前腹部 MRS 最短的采集时间只需要 2 分钟左右。胎儿脑  $^1\text{H}$ -MRS 相对较新生儿和成人的采集要困难得多, 但并不是不可行的。良好谱线的获得离不开受检部位的制动、兴趣区 (view of interest, VOI) 精确的定位、均匀的磁场和良好的水抑制。胎儿位于宫内羊水中, MRS 采集受母体呼吸运动和胎动的影响, 因此消除两者的影响是 MRS 成功的前提。母体呼吸运动的影响可以采取屏气方式和呼吸门控的方式来消除, 由于孕妇的呼吸以胸式呼吸为主, 屏气时间不可能太长, 每次大约 6~7 秒, 反复的屏气常常导致孕妇疲劳不适甚至暂时的缺氧从而导致胎动频繁, 影响 MRS 采集。采用呼吸触发技术进行采集, 只需要孕妇平静呼吸, 保持一定的呼吸频率和幅度可以保证采集部位的准确定位, 因此扫描前训练孕妇的呼吸很有必要。由于子宫的压迫, 长时间的仰卧位易导致孕妇呼吸困难, 采取左侧卧位可以避免下腔静脉的受压而导致胎儿缺氧。胎动的因素有胎儿的睡眠 - 清醒周期和羊水量。胎儿的睡眠周期和母亲的睡眠 - 清醒周期无关, 在胎儿 MRI 和 MRS 采集时并不能保证胎儿处于睡眠期间, 同时 MR 射频激发的噪声对于胎儿的睡眠 - 清醒周期产生干扰, 在胎儿的睡眠 - 清醒周期不能确定的情况下, 羊水量便是 MRS 采集的主要影响因素, Sherer 等用超声观察发现当羊水量减少时, 胎动次数尤其是胎头运动明显减少, 同时随着孕周的增加, 胎儿体积的增大, 胎儿活动的范围也明显缩小, 胎动进一步受限。观察胎动的最好方式是磁共振电影动态成像, 因为其有较大的视野, 可以观察胎儿整体的活动, 其相关技术在心脏方面应用较多。孙子燕在国内外首次采用磁共振电影动态成像方式观察了在不同羊水量状态下胎儿宫内行为, 发现胎儿羊水量过多时, 胎儿活动频繁, 胎儿头部和体部的运动幅度较大, 因此胎儿脑部 MRS 定位不可能保持在同一位置, 波谱采集均未成功。在正常羊水组中, 有时有小幅度的胎头运动, 但是运动幅度不大, 此时对 MRS 的采集有一定的影响, 主要表现为谱线的噪声增大, 同时容易受到胎儿头皮脂肪的影响, 但是主要的波峰 NAA、Cho 和 Cr 峰可以分辨, 而且其值可以由机器自动显示。在羊水量少组, 胎儿头部位置基本固定, 其轻微的运动只是由于孕妇的呼吸运动引起的, 呈现有规律的运动, 采取呼吸触发的方式可以有效地消除其影响, MRS 的采集成功率高, 同时随着孕周的增加, 胎儿头部受限于骨盆内, 其运动甚至不受孕妇呼吸运动的影响, MRS 采集成功率更高, 因此国外的早期胎儿 MRS 研究选取的病例多数集中在孕 30 周以后, 同济医院选取的病例组孕周在 20 周以后, 其孕周范围更广, 获得的胎儿脑部代谢信息更进一步补充了相关研究。

### 三、胎儿 $^1\text{H}$ -MRS 的技术

PRESS 序列和 STEAM 序列是单体素磁共振波谱采集常用的序列。本研究认为 PRESS 序列比 STEAM 序列在胎儿脑  $^1\text{H}$ -MRS 更具有优势。PRESS 序列是用 2 个  $180^\circ$  RF 和 1 个  $90^\circ$  RF 产生 1 个自旋回波从而选择感兴趣区。断层选择性  $90^\circ$  RF 后跟随 2 个断层选择性  $180^\circ$  RF。由  $90^\circ$  RF 激发后, 磁化强度保持在 XY 平面内直到数据采集, 此序列的 TE 一般较长 (TE 常为 135~170 毫秒), 但目前的新型 1.5T 扫描机 (例如在 GE 公司 PROPELLER 1.5T EXCITE HD) 上 PRESS 技术的最短 TE 可达 40 毫秒以下, 其优点在于信噪比较高, 并且扫描时间较短, 尤其是对运动相对不敏感。而 STEAM 序列采用 3 个  $90^\circ$  RF 脉冲产生 1 个刺激回波, 激励方式的不同直接导致对 T2 弛豫的敏感性不同, STEAM 对 T2 弛豫的敏感性低于 PRESS, 因为在 STEAM 的第 2 和第 3 个 RF 脉冲之间 (又称混合时间) 没有 T2 弛豫发生, 而 PRESS 在整个激励过程中均对 T2 敏感。从对 T2 弛豫的敏感性角度出发,

STEAM 序列优先考虑,所以建议在短 TE 时选择 STEAM,需要检测 MI 等短 T2 物质时应该选择 STEAM,而在长 TE 时选择 PRESS 序列,而从信噪比角度应该选择 PRESS。由于胎儿 MRS 采集的特殊性,胎动是影响 MRS 的主要因素,由于 STEAM 信噪比低,而且对运动较敏感,运动将导致 MRS 采集的噪声明显加大,影响 SNR,容易受到明显脂质峰的影响导致测量值的不准确,而且 PRESS 序列目前在高场强 MR 仪上也用于短回波序列的采集。因此综合上述因素,PRESS 序列更具优势,可以作为胎儿脑  $^1\text{H}$ -MRS 的常规序列。Girard 等研究发现在短回波时使用 PRESS 序列采集的 MI 等代谢物 SNR 也很高,因此也提倡使用 PRESS 序列。

国内外相关报道发现新生儿 MRS 显示脑内代谢物水平分布呈现区域性特点,而基底节和半卵圆中心是新生儿脑代谢相对活跃的区域,同样也是胎儿脑代谢活跃的区域。选取基底节和半卵圆中心作为兴趣区(图 7-1-1),一方面可以兼顾灰质和白质区的采集,增加各代谢物检测指标的准确性和统一性,另一方面可以避免胎儿脑边缘部脂肪的干扰而影响各代谢物波峰测量。同时采用  $2\text{cm} \times 2\text{cm} \times 2\text{cm}$  的兴趣区大小,既可以保证波谱 SNR,

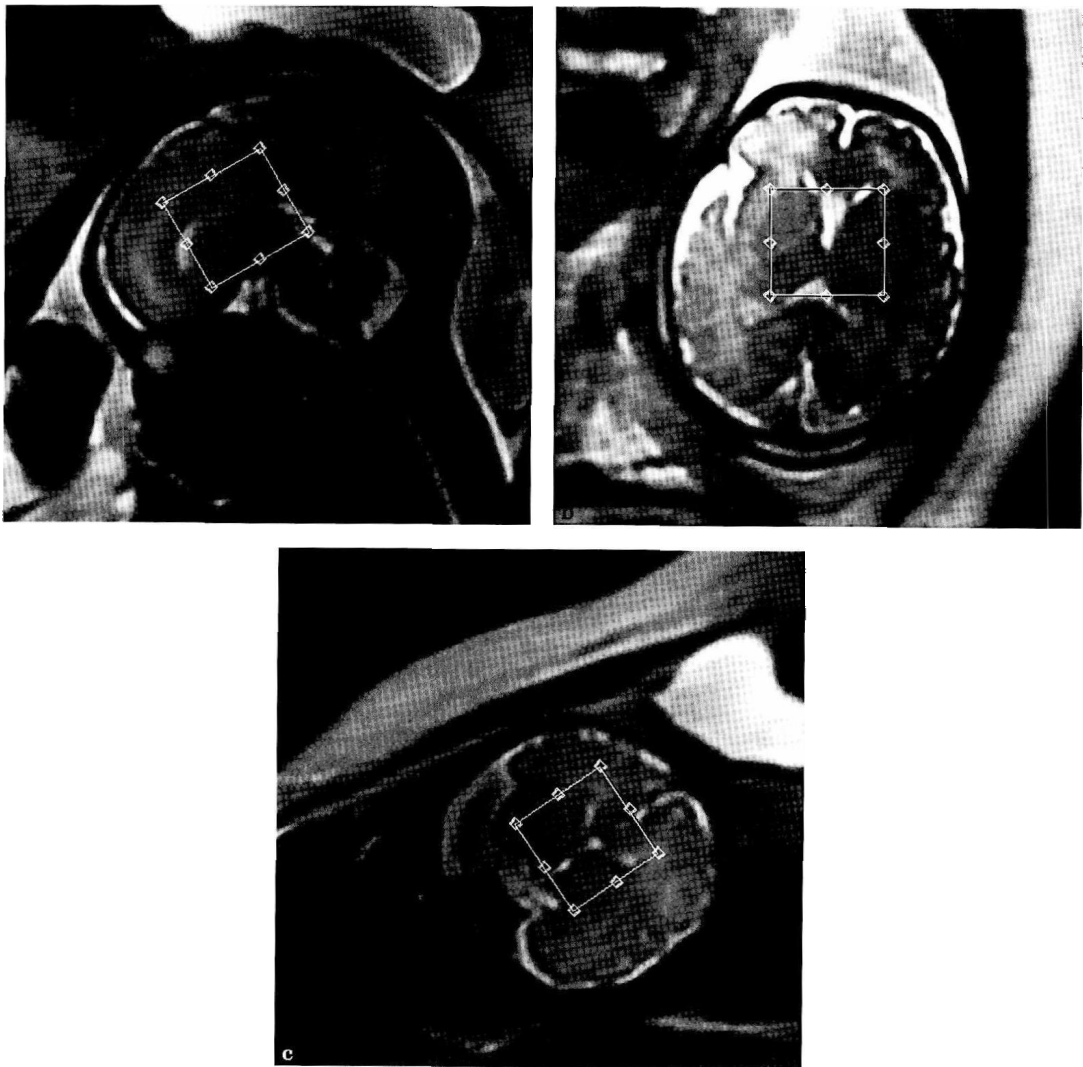


图 7-1-1 胎儿脑  $^1\text{H}$ -MRS 三平面定位 VOI 位于双侧基底节区和半卵圆中心  
a. 矢状面; b. 轴面; c. 冠状面

又同样避免兴趣区大而易受脑边缘骨骼和脂肪的干扰。文献报道胎儿脑最小 VOI 可为  $1.5\text{cm} \times 1.5\text{cm} \times 2\text{cm}$ , 但是其相应的 SNR 降低。

#### 四、胎儿脑 $^1\text{H-MRS}$ 的研究意义

在产科学方面, 产前和产时判断胎儿脑发育正常和异常状态主要靠超声检查和间接测量, 对于脑等实体器官和组织的化学组成不能采取任何方法来进行评价。尽管超声是主要的检查手段, 但是超声不能区分这些结构畸形是否为代谢性或遗传性疾病, 单凭超声检查或母血检查不能明确诊断, 获取宫内胎儿细胞现在成为一种手段。目前随着介入性超声技术的发展, 获取胎儿细胞的方法有超声引导下羊膜腔内穿刺术、脐带血管穿刺术, 胎儿组织活检术等, 然而这些都是有创的, 可能导致胎儿损伤, 危及胎儿的安全。而 MRS 是迄今为止唯一能进行活体组织代谢, 从细胞学水平上定量分析化合物的无创性手段, 它能测出不同化合物在强磁场作用下所产生的不同化学位移峰值, 从而对机体内多种化合物进行相对定量分析, 在新生儿遗传代谢疾病、脑白质病变和线粒体代谢等方面如肾上腺脑白质病变、肝豆状核变性、线粒体脑肌病等有广泛的应用, 具有较高的诊断价值和特异性, 因此在胎儿方面也可以有更广泛的应用。但是 MRS 在胎儿方面的应用相对较新, 临床上对于其在胎儿中枢神经系统中的应用价值还知之甚少。目前知道在胎儿神经系统异常发育过程中, N-乙酰天门冬氨酸(NAA)的下降和乳酸的升高可能是胎儿发育异常的先兆。有研究显示在 6 例患有脑积水的胎儿中, 其中有两例在大脑基底节处可测及乳酸的存在。另有研究显示在 6 例脑组织局部缺血的胎儿中, 有 3 例存在上述代谢物间比率的异常。目前, 临床上尚未制定国内胎儿大脑发育过程中各代谢物的正常参考值, 如果能对大量临床胎儿病例研究确定其正常参考值, 医务工作者便能在胎儿脑组织出现形态学异常以前, 通过 MRS 检测到大脑病变所导致的代谢异常, 以协助诊断胎儿中枢神经系统疾病乃至先天性代谢缺陷等。

宫外试验和活体内测量显示胎儿脑的 Cr 水平并不是恒定的, 因此通常采用 Cr 作为参照物对于胎儿并不适用, Girard 以 NAA+Cr+Cho 的总水平作为长回波时代谢参照物, 以 NAA+Cr+Cho+Glx+MI 的总水平作为短回波时的代谢参照物, 通过各代谢物与参照物的比值观察胎儿脑代谢物随孕周的变化, 研究发现, TE=135 毫秒时, 随着孕周的增加 NAA 增加、Cho 减小, 而 Cr 未发现明显的变化。在 TE=30 毫秒时, NAA 同样随孕周增加而增大, Cho 峰和 MI 随孕周呈现明显的减小。Cr 峰和 Glx 峰变化不明显, 统计学上无差异。

正常胎儿的脑代谢表现为 NAA、Glx 和 Cr 的增加以及 MI 和乳酸峰的降低。在 22 周时, 短回波采集时, MI 和 Cho 峰是两个显著的峰, NAA 峰在 2.02ppm 处已经可以检测出, 但是信号较弱。随着孕周的增加, MI 峰和 Cho 峰增加, NAA 峰和 Cr 峰开始变得明显, 在孕 34 周时, 胎儿的脑代谢和新生儿的表现很相似。同样的在长回波采集时, Cho 峰、Cr 峰和 NAA 峰是三个主要的波峰(图 7-1-2~图 7-1-7)。

NAA 是一种兴奋性氨基酸, 主要包括 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)及少许 N-乙酰天门冬氨酸-谷氨酸(NAAG), 其主峰位于 2.02ppm。NAA 完全位于神经元胞体和突触中, 由线粒体生成, 并不存在于神经胶质细胞和少突胶质细胞中。NAA 含量直接反映神经元的密度和活性, 胎儿大脑 NAA 含量不仅仅反映神经元发育不成熟和破坏性损害, 也提示神经元发育延迟和缺陷。NAA 的浓度随着解剖结构的不同而产生变化。在灰质和白质中的 NAA 含量比丘脑高约 35%, 另有人研究出在灰质中的 NAA 浓度是白质的 1.5 倍, 因此提示灰质中的神经元的密度更高。通过高分辨率氢质子波谱成像显示在孕 16 周胎儿大脑皮

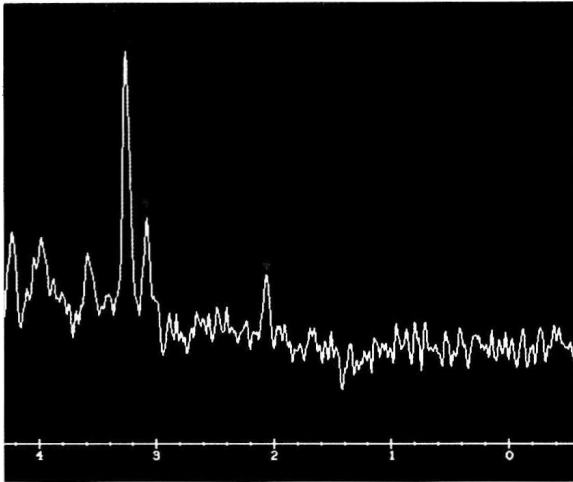


图 7-1-2 孕 22 周, TE=144 毫秒, Cho 峰是第一高峰, NAA 峰低于 Cr 峰

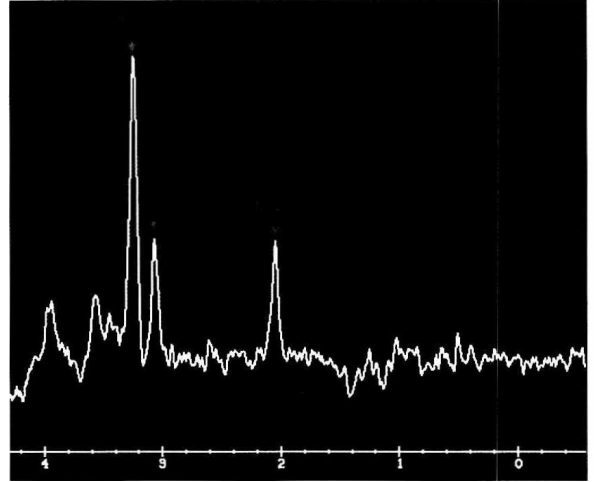


图 7-1-3 孕 34 周, TE=144 毫秒, Cho 峰是第一高峰, NAA 峰与 Cr 峰等高

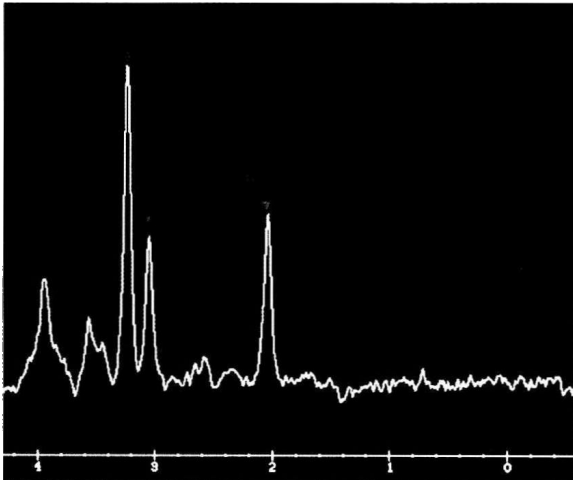


图 7-1-4 孕 39 周, TE=144 毫秒, Cho 峰是第一高峰, NAA 峰升高为第二高峰, 与新生儿波谱相似

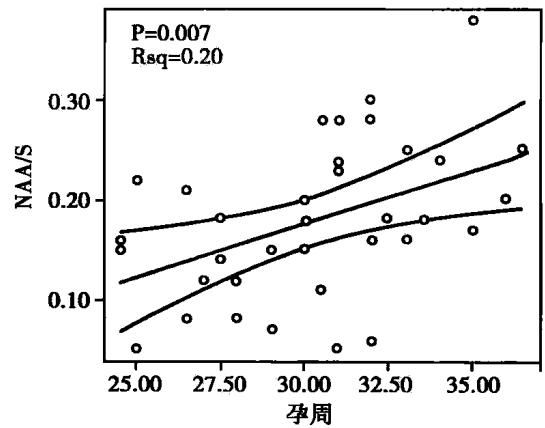


图 7-1-5 一元线性相关分析显示, TE=144 毫秒, NAA/S 随孕周增加而增大 ( $P=0.007$ )

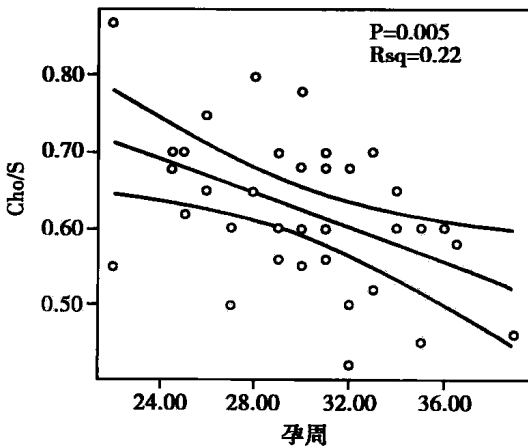


图 7-1-6 一元线性相关分析显示, TE=144 毫秒, Cho/S 随孕周增加而减小 ( $P=0.005$ )

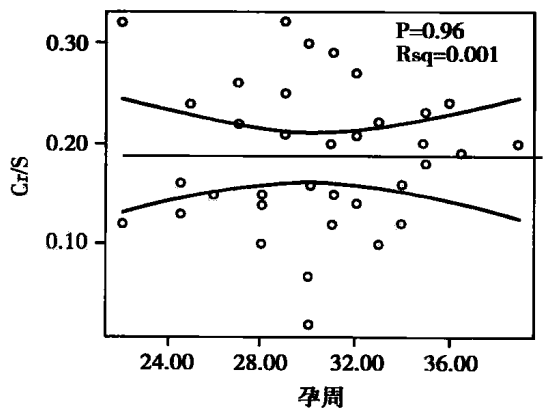


图 7-1-7 一元线性回归分析显示, TE=144 毫秒, Cr/S 与孕周无相关性 ( $P=0.96$ )



质和白质内可以检测出 NAA, 脑皮质中 NAA 从孕 24 周 ( $2.6 \pm 0.5$ ) mmol/g 缓慢增加, 从 40 周 ( $4.0 \pm 0.9$ ) mmol/g 到出生后 1 年 ( $9.1 \pm 2.3$ ) mmol/g 增加明显, 脑白质中 NAA 增长与皮质中相似, 由于 NAA 不能在神经胶质细胞和少突胶质细胞中检测出, 胎儿脑白质中 NAA 的检出和增加提示轴突中的存在和随着孕周增长髓鞘化的过程。NAA 在正常成人脑 MRS 中是最高峰, Cho 峰低于 NAA 峰, 而在胎儿脑 MRS 中, NAA 峰在孕 22 周时可以被检测出, NAA 峰低于 Cho 峰, 随着孕周的增加, NAA 峰逐渐增高, 在孕 34 周时, 其表现与新生儿脑代谢 MRS 相似, 至出生后 5~6 个月 NAA 与 Cho 的关系发生逆转。

Cho 峰出现在 3.2ppm 处, 它由许多成分组成, 包括磷酸胆碱、甘油 3- 磷酸胆碱和胆碱, 三者的比例是 2:6:1, 是神经递质乙酰胆碱和膜磷脂的中间代谢产物。其中磷酸胆碱是磷酸单酯的重要组成部分, 而甘油 3- 磷酸胆碱是磷酸双酯的重要组成部分, 磷酸单酯主要代表磷脂的分解产物, 随着髓鞘的增多, 髓鞘更新增加, 髓鞘磷脂分解代谢的中间产物磷酸双酯也会增加, 因此普遍认为 Cho 总化合物是细胞膜合成和细胞分裂的标志物。同时神经胶质细胞和神经元都参与 Cho 的摄取, 细胞膜合成和分解加速都会造成 Cho 的升高。Cho 峰是胎儿脑 MRS 长回波序列中的最高峰, 反映胎儿随着髓鞘化过程进行中的高水平的底物水平。胎儿脑 Cho 峰含量较新生儿和成人高, 出生后数月随着髓鞘化的加速完成, Cho 峰含量下降, 与 NAA 的关系逐渐发生逆转。有学者认为胎儿及新生儿脑 MRS 中其含量降低可能是参与髓鞘形成过程中转变为 MRS 所本能发现的髓鞘大分子结构。研究表明脑组织髓鞘形成主要发生在胚胎后期及出生以后的前三年, 这与胎儿和新生儿脑 MRS 中 Cho 含量降低的趋势相一致。

Cr 峰位于 3.02ppm 处, 另一峰位于 3.94ppm 处, 它代表了肌酸和磷酸肌酸的总含量, Cr 为高能磷酸化合物的储备并且是 ATP 和 ADP 的缓冲剂, 磷酸肌酸在神经系统及骨骼、肌肉中是能量代谢的标志物。Cr 在少突胶质细胞和星形细胞中的含量要比神经元高得多, Cr 的下降常常提示神经胶质的能量不足, 也表示神经元的能量供应不足。Cr 可以作为细胞完整性的可靠标志。研究显示在胎儿及新生儿脑发育 MRS 中 Cr 的含量并不是恒定的。

MI 峰位于 3.56ppm 处, 由于 T2 弛豫时间较短, 因此短 TE 时易于检测, MI 是神经胶质细胞标志物, 常常参与对荷尔蒙敏感的神传导活动和蛋白 C 激酶的活动。

目前对于胎儿脑异常发育的脑代谢变化知道很少, 由于 MRS 技术在胎儿方面的应用还比较新, 临床上对其在胎儿中枢神经系统中的应用价值还知之甚少。胎儿异常脑发育包括先天性脑发育畸形、感染引起的破坏性改变、缺血缺氧性改变及单纯性脑室扩张等, 同时高危妊娠如双胎输血综合征等可能显示正常的脑形态和异常的脑代谢状态。目前知道在胎儿神经系统发育过程中, N- 乙酰门冬氨酸的下降和乳酸的升高可能是其发育异常的先兆。有研究发现, 在 6 例患有脑积水的胎儿中, 其中 2 例在大脑基底节处可测及乳酸的存在, 同时 Kok 等发现在脑积水在脑室扩张的胎儿脑组织内 MI/Cr 比值明显低于正常胎儿, 反映了胎儿脑室扩张时的低渗状态。另有研究表明, 在 6 例脑组织局部缺血的胎儿中, 有 3 例存在上述代谢产物间比率的异常。Feise 等报道了一例轻度的脑室扩张胎儿合并生发层出血, MRI 未显示胎儿脑白质的异常, 然而组织学显示室管膜的破坏和脑白质的神经胶质增生改变, MRS 显示 Cr 的增加, Glx 的峰值增加和 NAA 峰的增宽, 提示额外的 N- 乙酰天门冬氨酸谷氨酸的存在。Dubowitz 等报道在胎儿急性缺氧性脑病中通常出现 Cr 峰的降低。有研究发现在一例巨细胞病毒感染合并室管膜下囊肿的胎儿病例, MRI 未显示明显的白质异常, MRS 显示明显的 1.49ppm 处明显的脂质峰同时合并 Ala 峰的出现和 MI 峰的增高。氨

基酸的出现和增加通常提示脑内感染。在宫内发育迟缓的胎儿,脑灰白质形态通常显示正常,然而 MRS 通常显示明显的脂质峰、Glx 峰的增加、Cr 峰的减小以及较低的 NAA 峰,通常还出现乳酸峰,这种异常的代谢方式和缺血缺氧性脑病的改变相似。

(孙子燕 夏黎明)

## 参 考 文 献

1. Jung JA, Coakley FA, Vigneron DB, et al. Prostate Depiction at Endorectal MR Spectroscopic Imaging: Investigation of a Standardized Evaluation System. *Radiology*, 2004; 233: 701-708.
2. Fenton BW, Lin CS, Macedonia C, et al. The fetus at term: in utero volume-selected proton MR spectroscopy with a breathhold technique—a feasibility study. *Radiology*, 2001, 219: 563-566.
3. Kok RD, van den Berg PP, van den Bergh AJ, et al. Maturation of the human fetal brain as observed by <sup>1</sup>H-MR spectroscopy. *Magn Reson Med*, 2002, 48(4): 611-616.
4. Kok RD, van den Bergh AJ, Heerschap A, et al. Metabolic information from the human fetal brain obtained with proton magnetic resonance spectroscopy. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 185(5): 1011-1015.
5. Kok RD, van den Berg PP, van den Bergh AJ, et al. MR Spectroscopy in the Human Fetus Drs Lin and colleagues respond. *Radiology*, 2002, 223(2): 584-585.
6. Arend Heerschap A, Kok RD, van den Berg PP. Antenatal proton MR spectroscopy of the human brain in vivo. *Childs Nerv Syst*, 2003, 19: 418-421.
7. Girard N, Fogliarini C, Viola A, et al. MRS of normal and impaired fetal brain development. *Eur J Radiology*, 2006, 57: 217-225.
8. Kato T, Nishina M, Matsushita K, et al. Neuronal maturation and N-acetyl-L-aspartic acid development in human fetal and child brains. *Brain Dev*, 1997, 19: 131-133.
9. 李胜利. 胎儿畸形产前超声诊断学. 北京: 人民军医出版社, 2004: 614-620.
10. 程流泉, 蔡幼铨, 高元桂, 等. 脑质子磁共振波谱检查 PRESS 与 STEAM 序列的对比. *解放军医学杂志*, 2000, 25: 349-352.
11. 范国光, 陈丽英, 吴振华, 等. 磁共振波谱在新生儿缺氧缺血性脑病中的应用. *中华放射学杂志*, 1999, 33: 388-342.
12. 胡越, 黎规典, 罗柏宁, 等. 磁共振成像新技术在胎儿中枢神经系统研究中的应用. *新医学*, 2007, 38: 547-549.
13. Rijn AMR, Groenendaal F, Stoutenbeek P, et al. Lactate in the foetal brain: detection and implications. *Acta Paediatr*, 2004, 93: 937-940.
14. Kreis R, Hofmann L, Boesch C, et al. Brain metabolite composition during early human brain development as measured by quantitative in vivo <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med*, 2002, 48: 949-995.
15. Girard N, Gouny SC, Viola G, et al. Assessment of Normal Fetal Brain Maturation In Utero by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2006, 56(4): 768-775.

## 第二节 胎儿三维磁共振成像

三维超声应用于胎儿各种结构的显示尽管已经显示出重要的临床应用价值,但是由于成像原理和技术的限制,仍然存在一定的局限性。对于胎儿的体表结构进行三维重建时,

要求感兴趣区前方有羊水的存在,而且要面向探头采集的方向,因而限制了三维超声的观察方向。羊水少时,胎儿的体表感兴趣区结构可能显示不完全,胎动可导致三维图像出现扭曲,因而可能需要进行多次采样才能保证三维图像的准确性。同时单次三维成像超声重建只能显示局部感兴趣区,由于超声的显示视野小(图 7-2-1),胎儿的整体三维图像较难获得,而且目前超声三维图像过程仍显繁琐,包括选取观察方向,感兴趣区的提取和阈值的调节等步骤仍然需要进一步简化才能满足临床的需要。随着磁共振硬件和软件设备的进步和快速梯度序列如快速成像稳态进动序列(fast imaging employing steady acquisition, FIESTA)和快速毁损梯度回波序列(fast spoiled gradient echo, FSPGR)的出现,胎儿三维磁共振成像成为可能。

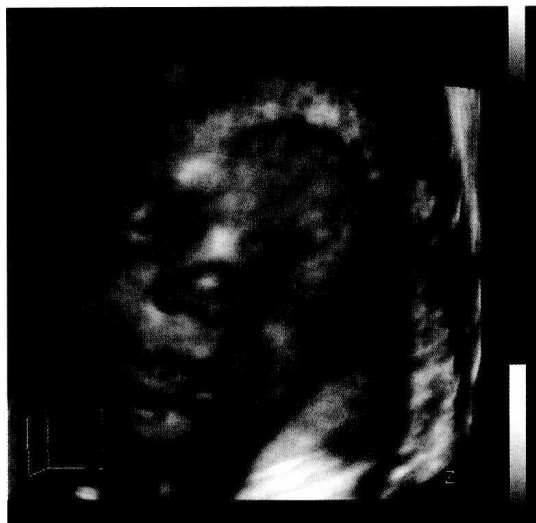


图 7-2-1 三维超声显示胎儿面部,视野小

磁共振三维成像技术在临床上应用较少,多用于血管成像和尿路成像,在胎儿应用方面国内外报道较少,早期的胎儿三维磁共振成像研究主要是测量宫内发育迟缓和巨大胎儿的体积和体重来评估胎儿的预后和生产方式的选择,因为此时超声对胎儿体重的预测存在较大的偏差,同时使用的是二维无间隔扫描,通过复杂的三维后处理来进行三维重组,显示的胎儿三维图像存在明显的阶梯状伪影。通过三维 MRI 对于正常结构和畸形的报道较少见,仅有少数的病例报道,缺乏大样本病例的研究。

## 一、胎儿三维 MRI 技术

采用 3D-FIESTA 和 3D-FSPGR 技术采集胎儿三维图像。

MR 检查使用美国 GE 公司 HD、HDxt 1.5T 超导型 MR 成像仪,检查前先做好解释工作,消除孕妇紧张情绪,未使用镇静剂及腹带。孕妇取仰卧位,平静呼吸,采用相控阵体部线圈(Torso 线圈)和 8 通道心脏线圈,在孕妇腹部三平面定位基础上常规行胎儿颅脑和胸腹部轴面,冠状面和矢状面扫描,应用单次激发快速自旋回波序列(single-shot fast spin echo, SSFSE),扫描参数:TR 2100 毫秒,TE 90 毫秒,矩阵  $224 \times 224$ ,视野  $44\text{cm} \times 44\text{cm}$ ,激励次数 0.5,带宽 62.5kHz。

3D-FIESTA 扫描参数:TR 3.0 毫秒,TE 1.4 毫秒,矩阵  $224 \times 224$ ,视野  $36\text{cm} \times 36\text{cm} \sim 40\text{cm} \times 40\text{cm}$ ,激励次数 0.5,带宽 62.5kHz,翻转角  $55^\circ$ 。

3D-FSPGR 序列扫描参数: TR 3.4 毫秒, TE 1.4 毫秒, 矩阵  $224 \times 192$ , 视野  $44\text{cm} \times 44\text{cm}$ , 激励次数 1.0, 带宽 62.5kHz, 翻转角  $45^\circ$ , 层厚及层距根据胎儿的孕周和大小来决定。

3D-MRI 扫描均使用阵列空间敏感性编码 (array spatial sensitivity encoding technique, ASSET) 技术, 即并行采集技术, 加速因子为 2 和零填充内插处理 (zerofill interpolation processing, ZIP) 技术。

## 二、胎儿各部位三维磁共振表现

### (一) 胎儿面部

胎儿面部表现观察是高危妊娠产前检查的重要内容, 某些先天性面部异常, 通常是染色体异常或胎儿其他异常的一个指征。胎儿面部的三维 MRI 对于评价唇裂、眼距过宽(近)、Down 综合征、Apert 综合征、下颌过小等多种面部畸形有重要的诊断价值。清晰直观的面部显示观察可以弥补二维多平面 MRI 的不足, 由于胎儿颜面部结构的复杂曲线特征, 常规的多平面 MRI 常常难以显示完整的胎儿颜面整体轮廓。3D-MRI 可以使检查者犹如直接观察胎儿面部一样(图 7-2-2), 胎儿面部成像成功与否, 有赖于胎儿面部周围有无羊水的衬托, 胎位、胎动和肢体的遮挡均会对胎儿三维 MRI 形成影响。

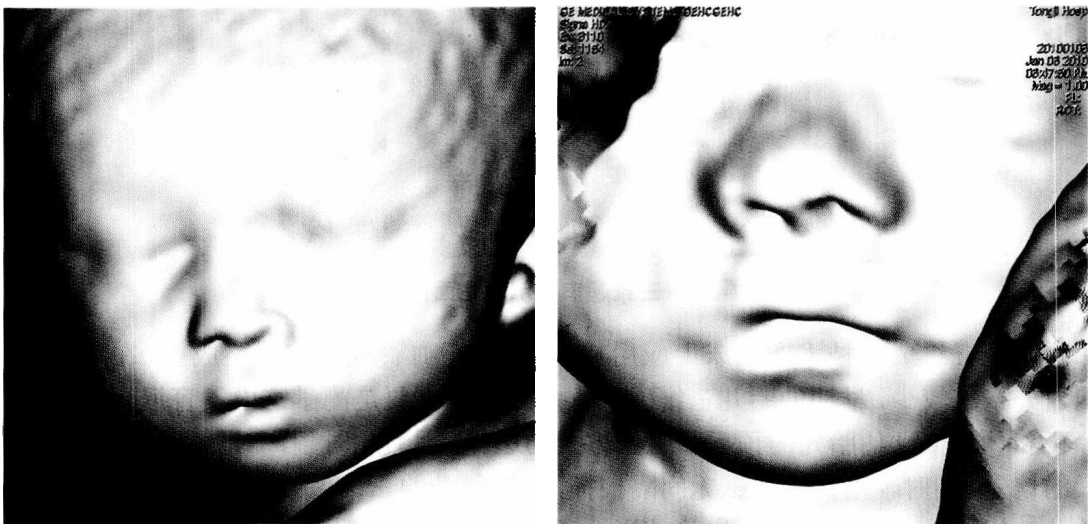


图 7-2-2 3D-MRI 显示正常胎儿面部

唇裂是胎儿面部最常见的畸形, 2D-MRI 通常难于显示或易遗漏, 由于唇裂胎儿中有  $10\% \sim 15\%$  伴有其他部位畸形或染色体畸形, 因此早期诊断有重要意义。3D-MRI 显示胎儿唇裂更为直观(图 7-2-3)。

胎儿耳部畸形的显示往往在出生后和引产尸体解剖后才能发现, 3D-MRI 以其空间立体感的优点能清晰显示双耳的位置、大小, 同时耳上的标志性结构入耳轮、耳屏和外耳道可以明确显示。对于耳低位、小耳畸形等均有诊断价值(图 7-2-4)。

### (二) 胎儿肢体 3D-MRI 表现

良好的组织对比是显示胎儿肢体的基础, FIESTA 序列是一种快速梯度序列, 其信号强度取决于组织的 T2 值和 T1 值之比, 羊水的 T2 值和 T1 值之比较大, 故呈高信号, 而胎儿皮肤软组织的 T2 值和 T1 值之比较小, 故呈相对低信号, 因此两者的信号存在较大的差异, 因此经过图像后处理可以勾画出胎儿的肢体结构, 多数病例可以清楚显示肢体(图 7-2-5, 图 7-2-6)。

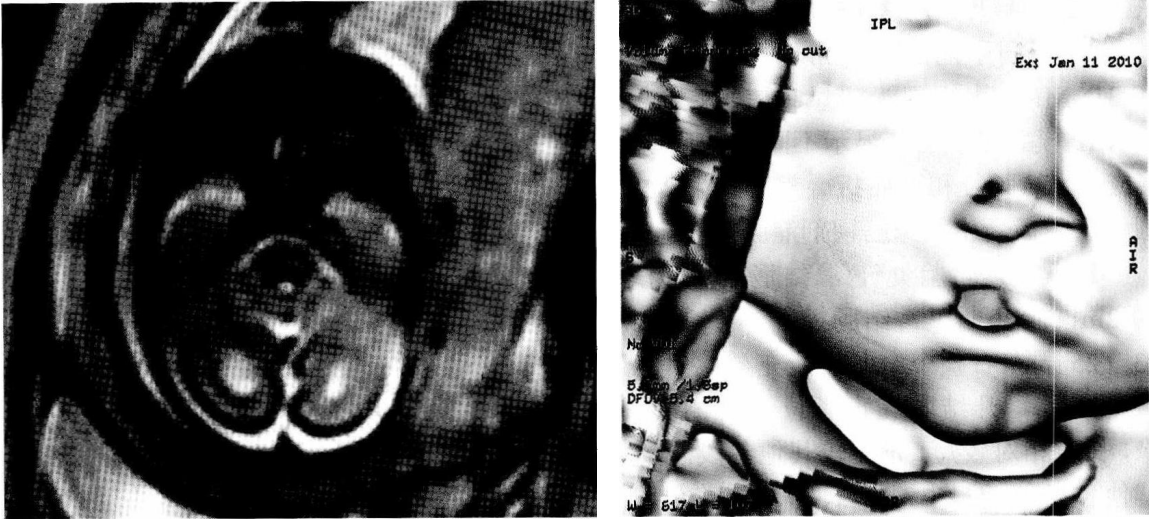


图 7-2-3 3D-MRI 显示唇裂

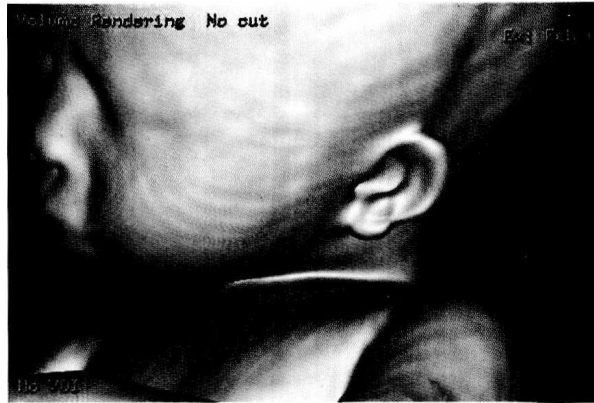


图 7-2-4 3D-MRI 显示耳部结构



图 7-2-5 3D-MRI 显示胎儿肢体

### (三) 胎儿结肠 3D-MRI 表现

1. 不同孕周胎儿正常结肠的显示 结肠在 3D-MRC 上表现为明显高信号。MPR、VR 和 MIP 模式可以清楚显示不同孕周胎儿正常结肠走形、结肠袋和迂曲折叠部分(图 7-2-7), 类似于出生后新生儿结肠钡剂灌肠。

19~37 周胎儿正常结肠体积为 5.1~69.2ml, 胎儿期正常结肠横径小于 1.8cm。孕 23~25 周左右整个结肠均能充盈, 各段结肠充盈不一致。升结肠和盲肠位于右侧腹肝脏下缘, 长度相对较短, 充盈较其他各段差, 信号较其他各段偏低(图 7-2-7a、b)。随着孕周增加, 结肠管径增大, 升结肠和盲肠位置逐渐下降, 一



图 7-2-6 3D-MRI 显示胎儿肢体多发屈曲畸形

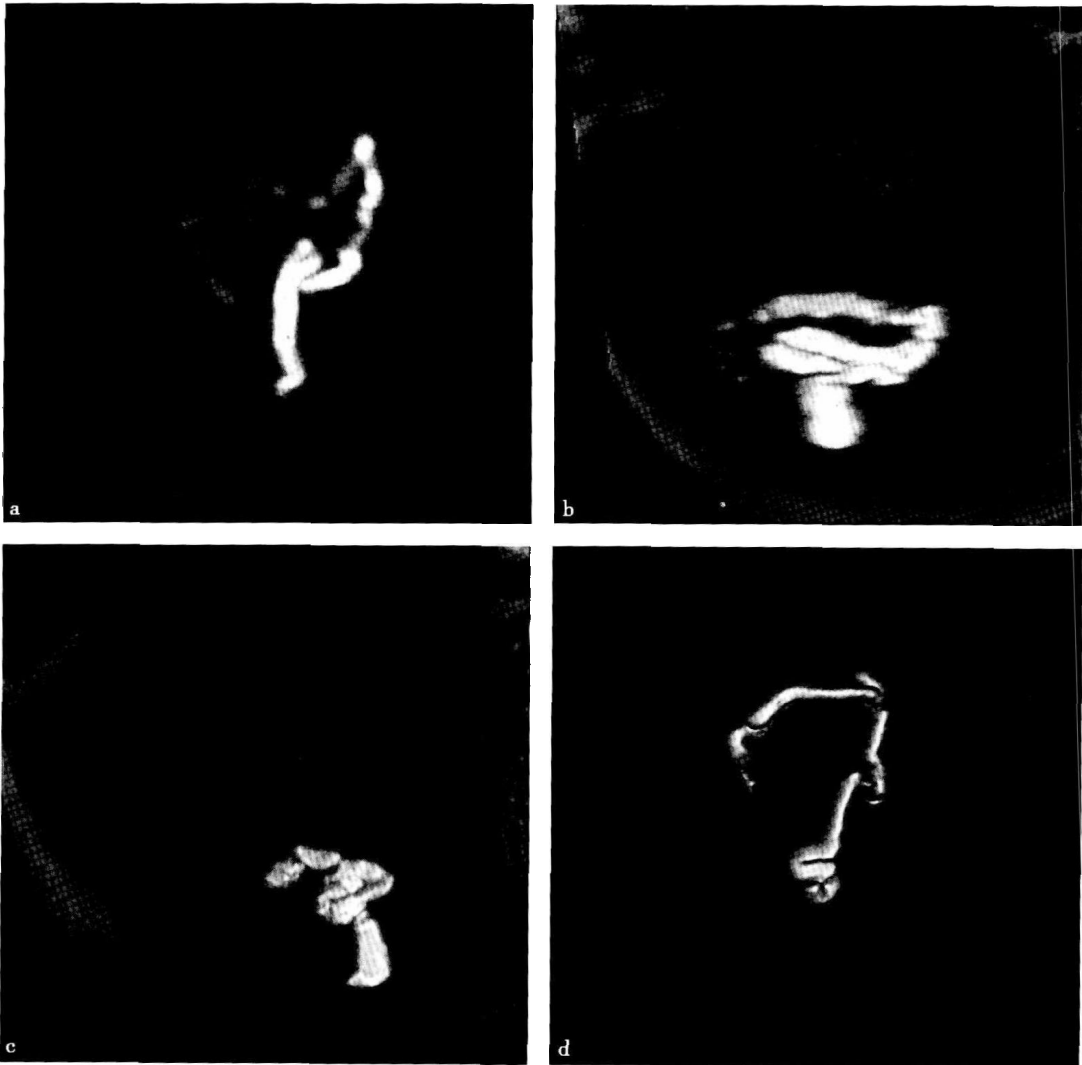


图 7-2-7 正常胎儿结肠三维 MRI, MIP(a)(孕 24<sup>45</sup> 周)、MPR(b, c)(孕 37 周)和 VR(d)(孕 32<sup>+6</sup> 周)显示胎儿结肠和直肠

般低于直肠乙状结肠交界水平(图 7-2-7a、b、d)。横结肠的长度和位置变化较大,一般从左后向右前斜行。降结肠位置较固定,直肠乙状结肠交界段位置固定,位于中线附近,相对较高,乙状结肠长度和形态变化多样。所有正常胎儿直肠均可显示,位于中线附近,膀胱和骶椎之间,紧贴膀胱后壁。3D-MRC 可以多平面显示直肠的三个侧方弯曲,上下两个凸向右侧,中间的弯曲较大,凸向左侧(图 7-2-7a、d),在矢状面上可以看到凸向后方的骶曲,接下来是凸向前方而较小的会阴曲(图 7-2-7c)。

2. 胎儿先天畸形的 3D-MRC 表现 食管闭锁胎儿,厚层重 T2WI 和单层动态成像显示食管上段囊性扩张,胃泡未显示,3D-MRC 显示远段小肠和结肠管径及信号无异常(图 7-2-8)。

泄殖腔外翻畸形,超声和 SSFSE T2WI(图 7-2-9a)显示胎儿腹部脐膨出,单脐动脉,膀胱显示欠清,脊柱弯曲,骶椎排列紊乱,中断处可见脂肪组织进入椎管内,脊髓圆锥位于第

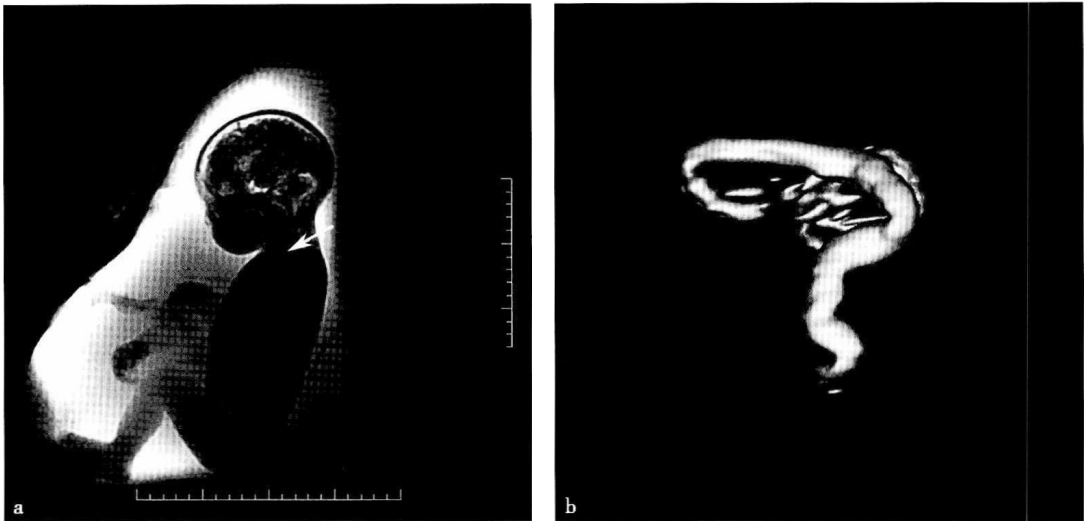


图 7-2-8 先天性食道闭锁

a. SSFSE 厚层重 T2WI 显示胎儿胸腔段食道囊性扩张,呈盲端(箭头),胃泡未显示; b. 3D-MRC 显示远段小肠和结肠形态正常



图 7-2-9 泄殖腔外翻

a. 矢状面 T2WI 显示胎儿肝脏外翻和骶管异常; b. 3D-MRC 最大密度投影未显示结肠,提示闭锁

3, 4 骶椎, 未能明确诊断结肠闭锁, 3D-MRC 未显示胎儿正常结肠(图 7-2-9b), 引产后尸检显示胎儿全结肠和肛门闭锁, 呈条索状。

先天性膈疝, SSFSE T2WI(图 7-2-10a)和 3D-MRC 均清楚显示胃和结肠的疝入, 合并肠管异常旋转(图 7-2-10b)。

先天性巨结肠, 超声只能提示肠管扩张, 不能明确梗阻部位, SSFSE T2WI 显示扩张肠管呈低信号(图 7-2-11a), 3D-FSPGR 序列清楚显示 Hirschsprung 病扩张段、移行段和狭窄段, 从而明确诊断。

输尿管异位开口合并扩张积水, 3D-MRC 显示结肠弧形受推移(图 7-2-12)。

胎粪性腹膜炎, T2WI 显示腹部肠管扩张和囊性占位, 3D-MRC 未显示正常胎儿结肠, 尸检示胎儿小肠和结肠多发闭锁(图 7-2-13)。



图 7-2-10 左侧先天性膈疝

a. 胎儿胸部冠状面 SSFSE 序列显示胃和小肠疝入左侧胸腔; b. 3D-MRC 显示结肠疝入胸腔合并旋转异常

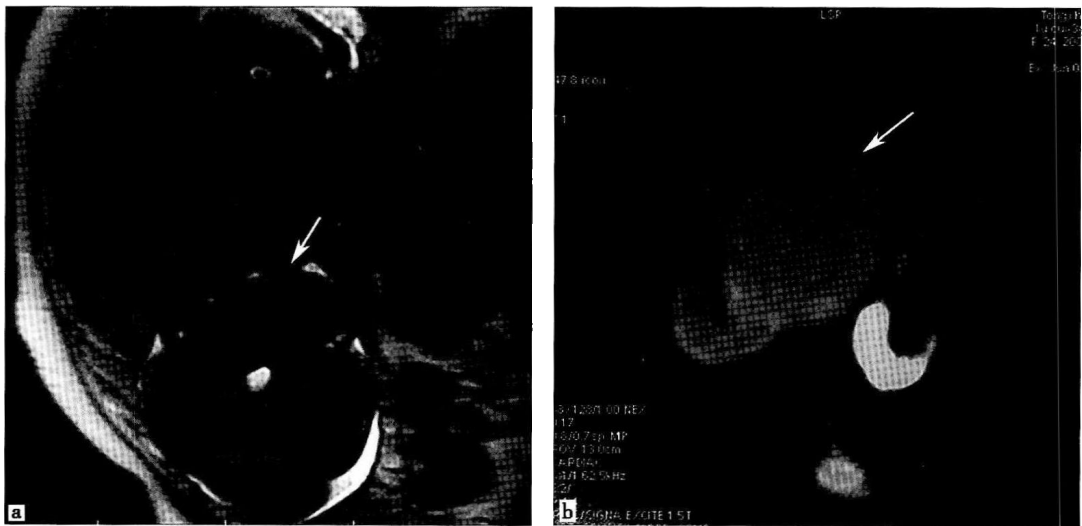


图 7-2-11 先天性巨结肠

a. SSFSE 序列显示胎儿腹部肠管扩张(箭头), 呈低信号; b. 3D-MRC 显示结肠扩张段(箭头)和狭窄段



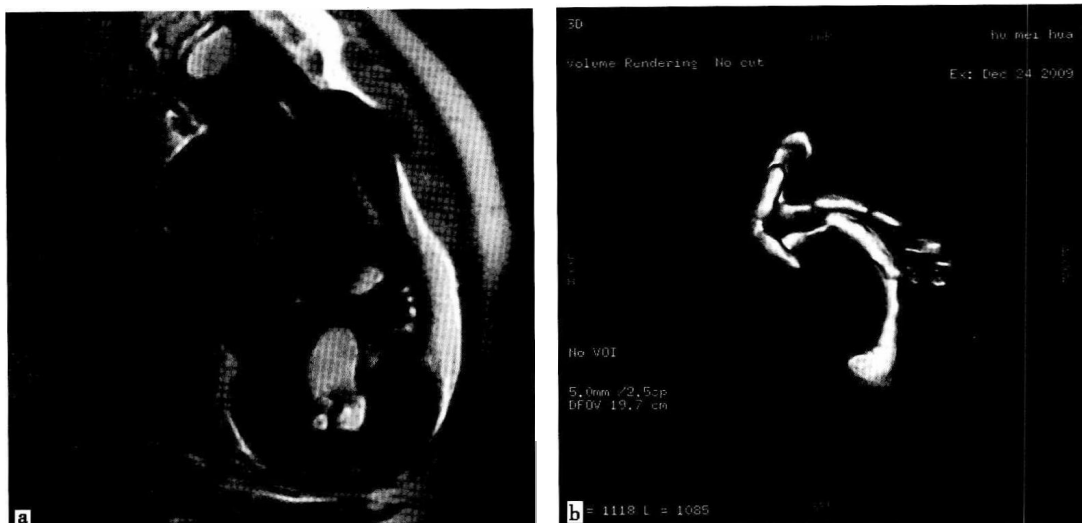


图 7-2-12 输尿管异位开口合并扩张积水  
 a. 冠状面 SSFSE T2WI 显示输尿管异位开口合并扩张积水; b. 3D-MRC 显示结肠弧形受推移

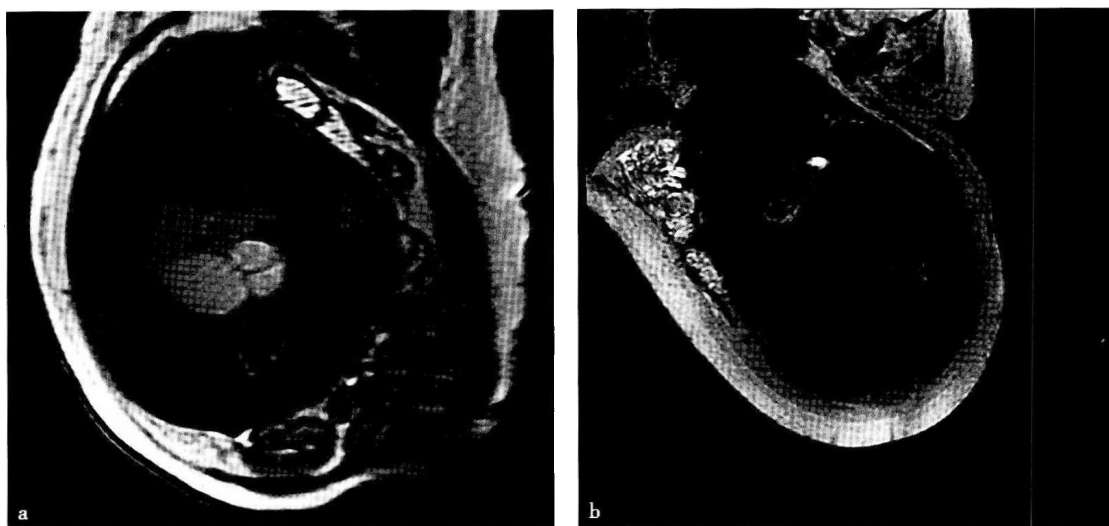


图 7-2-13 胎粪性腹膜炎  
 a. T1WI 显示腹部肠管扩张和囊性占位, 为胎粪信号; b. 3D-MRC 未显示胎儿正常结肠, 尸检示胎儿小肠和结肠多发闭锁

**(四) 脐带 3D-MRI**

对于显示正常脐带走形(图 7-2-14), 可以准确地判断有无脐带绕颈(或绕体、绕肢)及绕颈(体、肢)的圈数, 对于脐带的缠绕、打结等也能直观地显示。

**(五) 胎儿整体显示和体积测量**

3D-MRI 可以一次成像显示胎儿整体轮廓(图 7-2-15), 同时对正常胎儿结构或畸形大小体积的测量更为准确(图 7-2-16)。



图 7-2-14 胎儿正常脐带 3D-MRI

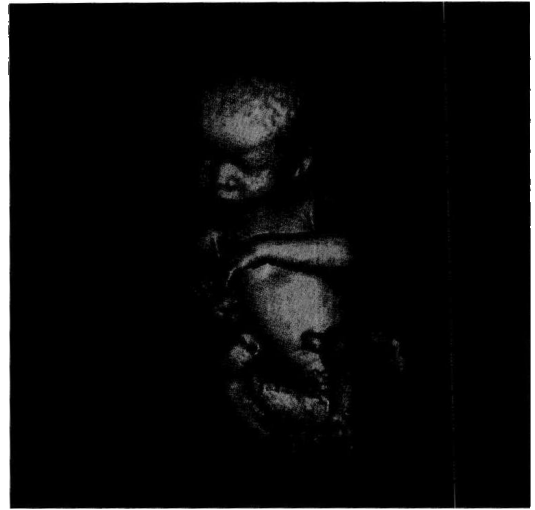


图 7-2-15 3D-MRI 显示胎儿整体轮廓

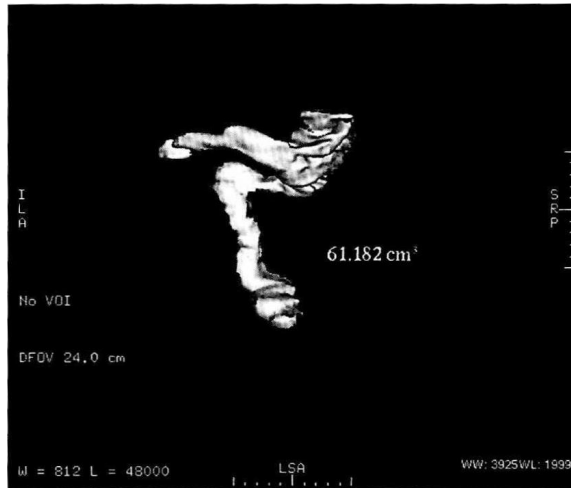


图 7-2-16 胎儿结肠体积测量

### 三、总 结

三维 MRI 优势和不足如下：①三维图像能直观显示胎儿的表面结构和特征，更易于对病变和畸形的理解。②类似于结肠造影的胎儿整体结肠的显示可以准确显示胎儿结肠畸形和病变的位置和范围，便于与同行之间的交流和会诊，可以部分取代出生后结肠钡剂灌肠检查。③对胎儿正常结构和病变部位的体积测量更为准确。④可以脱机进行图像的再处理、再分析，不受胎儿胎动的影响。不容置疑的是胎动的影响可能导致胎儿结肠 3D-MRI 出现运动伪影，重复扫描可以获得优质的图像。

(孙子燕 夏黎明)

## 第三节 胎儿动态磁共振成像

### 一、MR 动态成像扫描参数

SSFSE 序列: GE 1.5T signa EXCITE HD MR 仪, 8 通道相控阵表面体线圈, 在孕妇腹部三平面定位基础上行胎儿矢状面扫描, 扫描参数: TR/TE 2000/90 毫秒, 矩阵  $356 \times 224$ , 视野  $36\text{cm} \times 36\text{cm}$ , 层厚 25mm, NEX 0.5, 带宽 31.25kHz, 采集次数 40 次, 采集时间 1 秒, 采集间隔 5 秒, 使用 ADW4.2 工作站进行动态采集图像连续放映。

FIESTA 序列: 扫描参数: TR/TE 4.2/1.4 毫秒, 矩阵  $356 \times 224$ , 视野  $36\text{cm} \times 36\text{cm}$ , NEX 0.5, 带宽 62.5kHz, 翻转角  $60^\circ$ , 使用 ADW4.2 工作站进行图像后处理。

重 T2 加权成像也采用 SSFSE 序列, 扫描参数: TR 6000 毫秒, TE 950~960 毫秒, 矩阵  $352 \times 320$ , 视野  $38\text{cm} \times 38\text{cm} \sim 40\text{cm} \times 40\text{cm}$ , 层厚 50mm, 间距 0mm, 激励次数 0.5, 带宽 62.5kHz, 翻转角  $55^\circ$ 。

### 二、胎儿宫内行为

胎儿在宫内行为包括呼吸、心跳及四肢、躯干肌肉活动。胎儿宫内行为状态随着孕周的进展有一个发生、发展和成熟的过程, 可分为自发活动和受外界刺激后活动两大类型。高危组胎儿的行为状态较之正常胎儿可能发生改变, 如胎动出现延迟, 对刺激产生反应的孕周推迟, 胎动和胎心率上升的偶联发生改变等, 但这些指标的改变是否由于胎儿神经生理发生改变所致尚未明确。另一方面, 胎儿在宫内已有早期智力发育, 可用不同声强、不同内容和不同持续时间的声音引起胎儿的反应, 从而来研究胎儿在宫内的辨别能力、记忆能力等早期智力发育。

胎儿行为是一种自发的和反射性的活动。胎动需要一定程度的神经肌肉发育和正常的中枢神经系统代谢状态。因此胎动被认为是发育中的中枢神经系统的信息输出或显形。评价胎儿行为有助于增加综合评价胎儿中枢神经系统的准确性。

最早发生的胎动是 7~8 周左右胎儿脊柱的伸屈运动, 导致胎儿上肢和下肢的被动活动。协调性运动也称为全身性运动, 涉及一系列复杂性运动, 整个身体包括上下肢体、颈部和躯体运动, 从第 9 周可以观察到。在此阶段, 胎动并不接收大脑输入的影响, 因为重要的运动定位皮质区在 19 周前并未形成。孕 10~20 周时胎儿出现几个基本动作, 此后逐渐演变成特定的运动。在 12 周时, 孤立的、偶尔出现的肢体运动可以观察到, 手接触头运动从 12 周开始频率增加。从 14 周起, 胎动开始更加有组织化, 宫壁被手掌和下肢伸展接触。孕晚期其运动形式几乎与新生儿类似。胎儿的肢体运动可分为四肢运动和躯干运动, 躯干运动可分为整体躯干运动和上、下半身运动。大约在 20 周开始, 双侧同时运动的频率开始超过单侧。手握持时更靠近脸部(图 7-3-1)。在 26~32 周时, 肢体运动开始独立于子宫的各个部分, 一般是由远及近。在晚期妊娠时, 胎动频率减少。胎儿的手背往往靠近子宫壁, 呈休息状态。Karlsson 等观察到整体躯干运动包括: 弯曲、扭动、上蹬、惊跳、旋转躯干和伸展脊柱(图 7-3-2), 在孕中晚期弯曲运动的发生频率是最低的, 伸展脊柱在孕 28~31 周显著高于 20~23 周, 但 32 周后发生率无明显改变。孕 28 周前扭动和上蹬较其他四种运动出现的频率更高, 且上蹬占主导地位。上下半身的运动不如

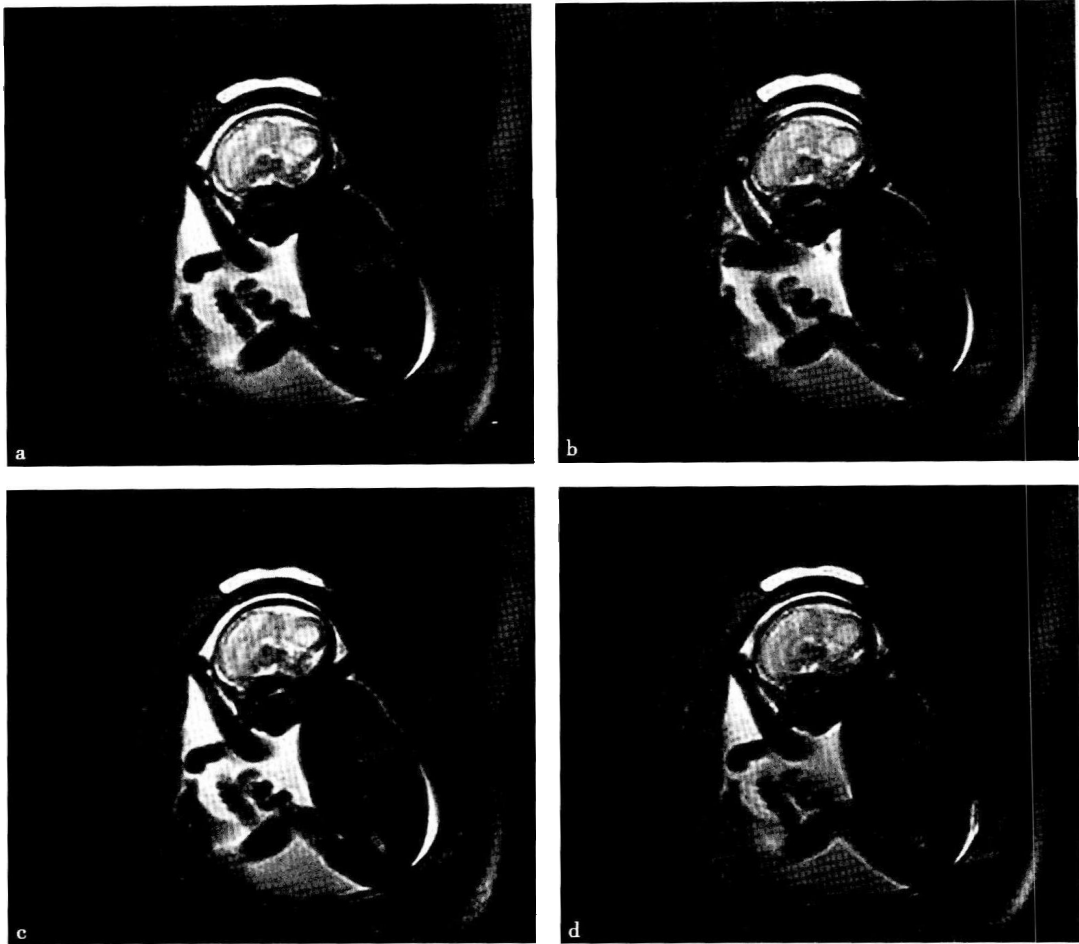


图 7-3-1 显示胎儿上肢体紧贴面部

整体躯干运动频繁,通常上半身运动与头部运动联系在一起,28~31周时最为频繁,此后逐渐下降,但临近足月时又重新升高。下半身运动与腿部运动联系在一起,于28周前出现频率较高,四肢的上肢和下肢运动相当频繁,于24~27周时达高峰,两者间的频率无显著差异。

在早期阶段,单一的运动随机发生,后期开始运动-静息交替进行。协调性的动作开始出现同步化,逐渐向行为发展,同时伴随着胎儿心率的变化和眼球的运动。胎儿的口部运动只是单纯的开放和关闭、吞咽和伸舌动作,具有一定的频率和幅度(图7-3-3)。这些运动与摄食周期有关,代表运动语言发育的核心动作。从34周开始,口部动作逐渐增多,在休息时优先出现。

胎动的因素有胎儿的睡眠-清醒周期和羊水量。胎儿的睡眠周期和母亲的睡眠-清醒周期无关,有研究显示24周以前胎儿最长的静止时间为6分钟,32周以后多数正常胎儿的活动间隔时间是10~40分钟,由于24周以前胎儿的静止时间仅仅为6分钟,因此24周以前胎儿的睡眠-清醒周期并不明显,而29周以后80%的胎儿有睡眠-清醒周期,足月胎儿的平均静止时间为23分钟,Patrick等对31例胎儿用超声测量24小时大的胎动,发现最长的胎儿静止时间为75分钟。然而由于笔者在胎儿MRI和MRS采集时并不能保证胎儿处

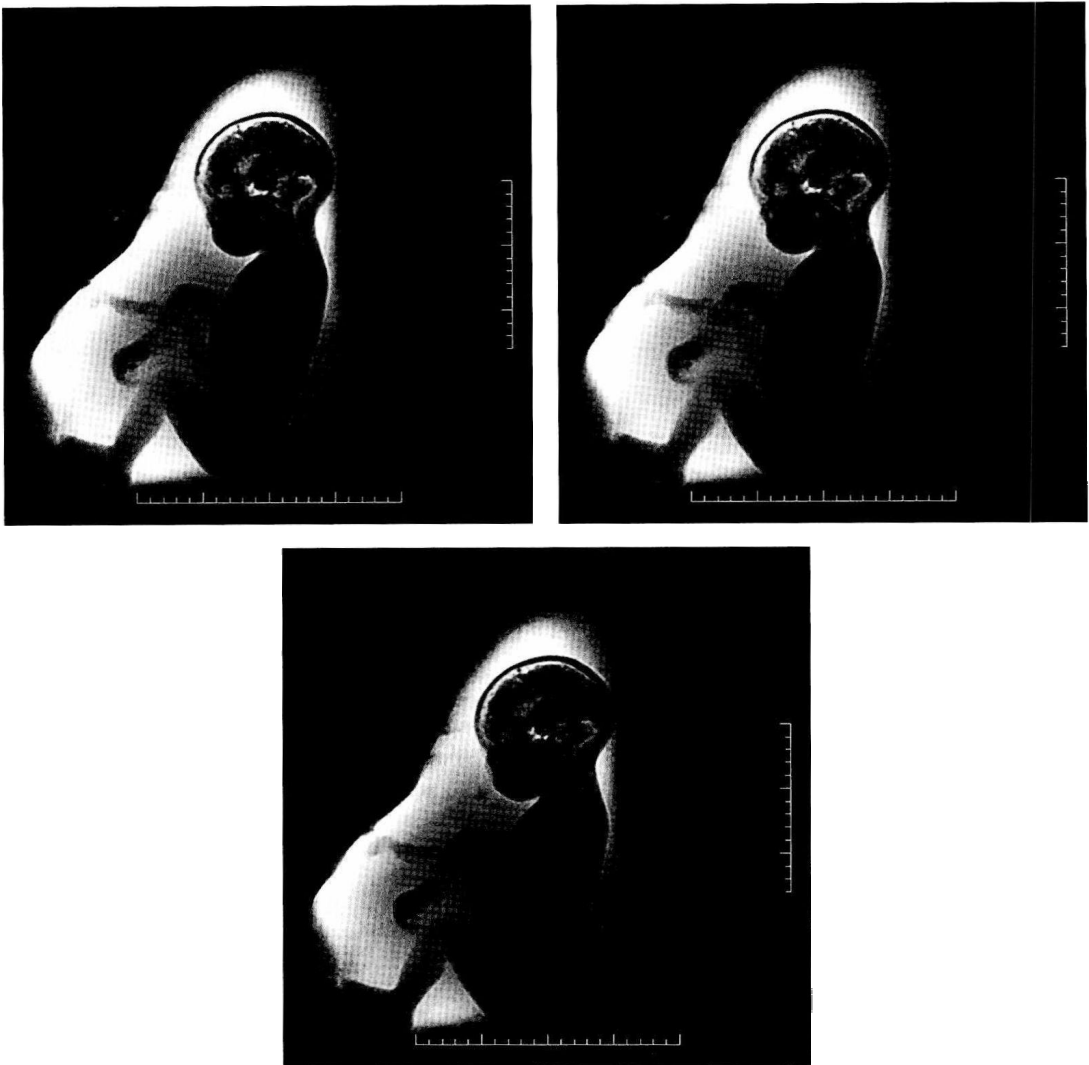


图 7-3-2 矢状面厚层重 T2 水成像观察胎儿吞咽羊水时咽部变化

于睡眠期间,同时 MR 射频激发的噪声对于胎儿的睡眠 - 清醒周期产生干扰,在胎儿的睡眠 - 清醒周期不能确定的情况下,羊水量便是 MRS 采集的主要影响因素,观察胎动的最好方式是磁共振电影动态成像,因为其有较大的视野,可以观察胎儿整体的活动,其相关技术在心脏方面应用较多。采用磁共振电影动态成像方式观察在不同羊水量状态下胎儿宫内行为,发现胎儿羊水量过多时,胎儿活动频繁,胎儿头部和体部的运动幅度较大。观察发现当羊水量减少时,胎动次数尤其是胎头运动明显减少,同时随着孕周的增加,胎儿体积的增大,胎儿活动的范围也明显缩小,胎动进一步受限(图 7-3-4)。

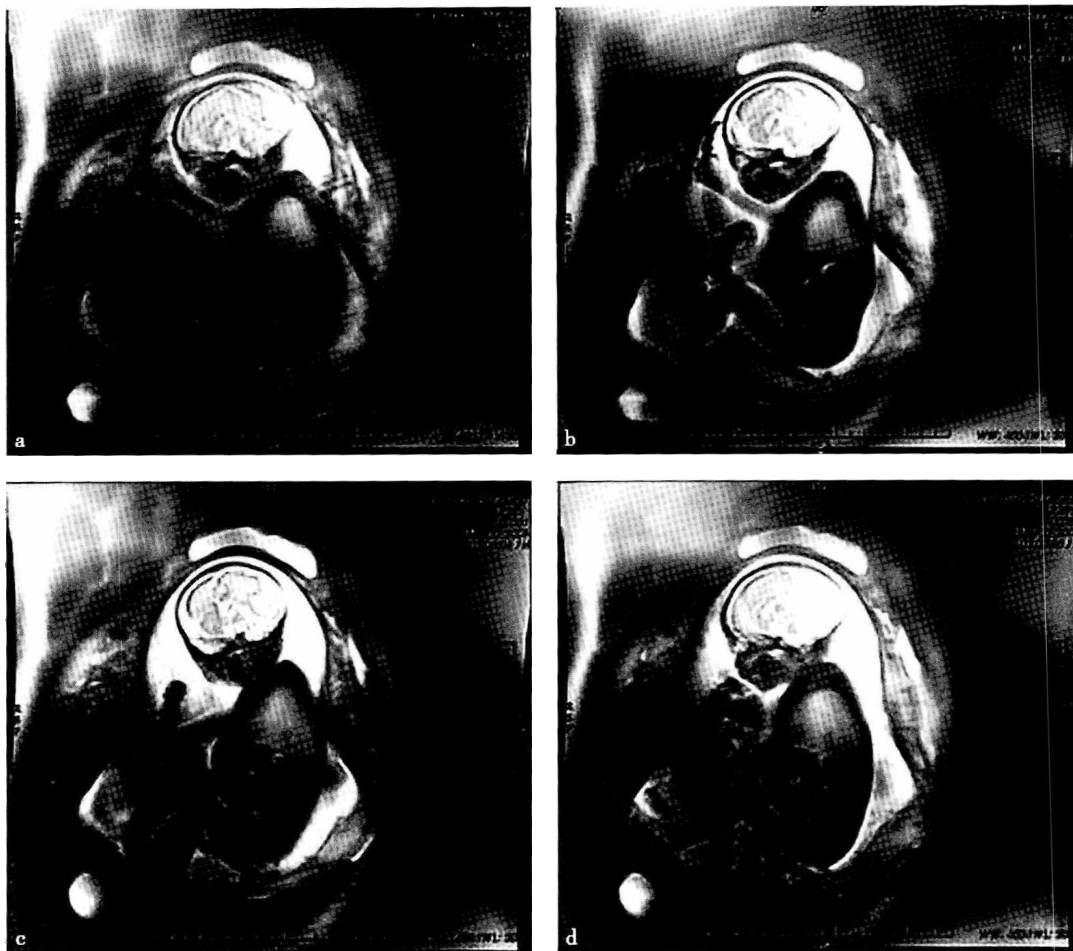


图 7-3-3 显示羊水过多时胎儿的全身协调性动作,包括脊柱和肢体的伸曲、身体翻转等

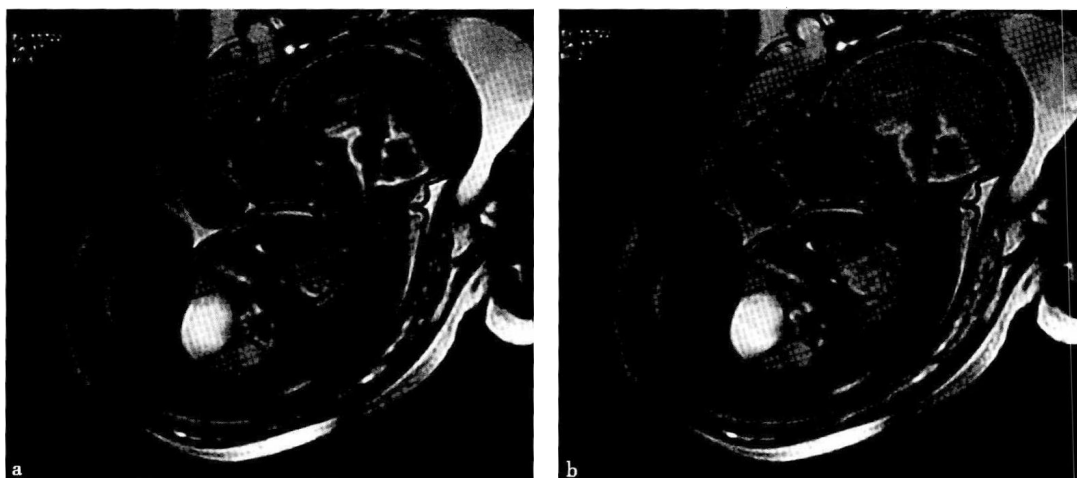


图 7-3-4 显示晚期妊娠羊水少胎儿活动受限

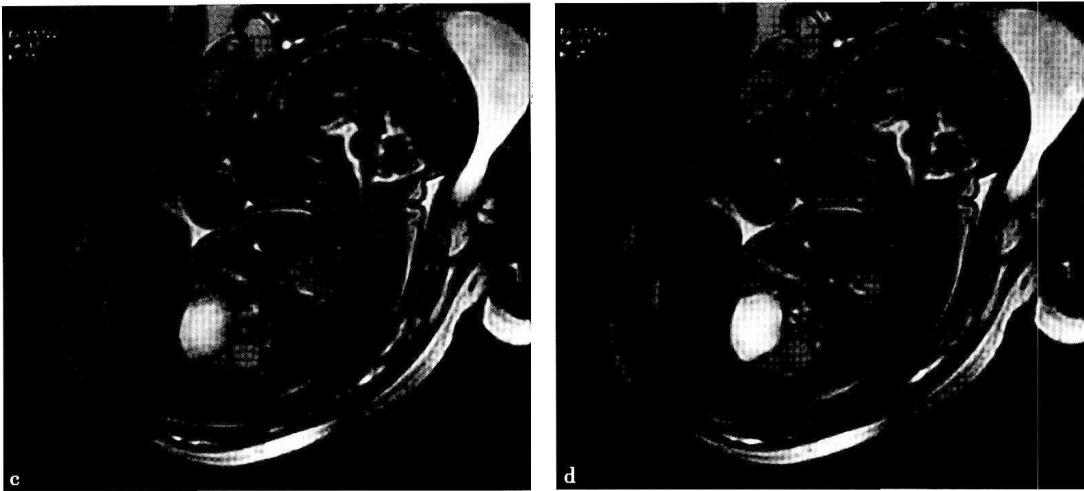


图 7-3-4 显示晚期妊娠羊水少胎儿活动受限(续)

(孙子燕 夏黎明)

### 参 考 文 献

1. Sparling JW. Concepts in fetal movement research. New York: The Haworth Press, Inc., 1993.
2. Olesen AG, Svare JA. Decreased fetal movements: background, assessment, and clinical management. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004, 83: 818-826.
3. Prechtl HF. Ultrasound studies of human fetal behaviour. *Early Hum Dev*, 1985, 12: 91-98.
4. Prechtl HF, Einspieler C. Is neurological assessment of the fetus possible? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1997, 75: 81-84.
5. Sparling JW, Van Tol J, Chescheir NC. Fetal and neonatal hand movement. *Phys Ther*, 1999, 79: 24-39.
6. de Vries JI, Wimmers RH, Ververs IA, et al. Fetal handedness and head position preference: a developmental study. *Dev Psychobiol*, 2001, 39: 171-178.
7. Nijhuis IJ, ten Hof J, Nijhuis JG, et al. Temporal organization of fetal behavior from 24 weeks gestation onwards in normal and complicated pregnancies. *Dev Psychobiol*, 1999, 34: 257-268.
8. D'Elia A, Pighetti M, Moccia G, et al. Spontaneous motor activity in normal fetuses. *Early Hum Dev*, 2001, 65: 139-147.

## 第八章

# 功能性磁共振在颈部淋巴结中的应用

淋巴结是周围淋巴器官重要的组成部分,对细菌、异物、毒素和癌细胞等物质和大分子有阻止扩散和清除作用,许多疾病的发展都会影响到淋巴结。颈部淋巴结丰富,全身约有 800 枚淋巴结,其中约 300 枚位于颈部。颈部结构复杂,虽然大多数颈部淋巴结增大临床可扪及,但是深在的淋巴结及咽后隐蔽的淋巴结则难以查出,因而其病理性质也难以确定。但临床上,对肿瘤患者进行准确分期是制订治疗计划和判断预后的基础,而准确地评价淋巴结是其关键所在。因此,各种影像学方法在协助临床正确诊断颈部淋巴结病变以及观察疗效方面起着重要的作用。

颈部淋巴结增大为临床常见病症,可为炎症、淋巴瘤和转移癌所引起。炎症性淋巴结增大包括以下 3 种类型:非特异性炎症淋巴结增大、化脓性淋巴结炎和结核性淋巴结炎。恶性淋巴瘤包括霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤,前者以 10 岁左右儿童为常见,几乎均有颈部淋巴结增大,可伴纵隔淋巴结增大;后者常有结外病变,以头颈部(咽淋巴环、鼻腔、鼻窦、甲状腺等)为多,胃肠道次之。颈部淋巴结转移是头颈部恶性肿瘤最常见而重要的扩散途径。颈部淋巴结转移的发生率与诸多因素(原发肿瘤部位、大小、深度、侵袭力以及宿主的免疫反应等)有关,可反映原发癌的侵袭性,对临床分期和预后有重要意义。

MRI 具有良好的软组织分辨力,能多方位、多层面直接成像,能清楚地显示颈部血管流空征象,能清晰地分辨颈部皮肤、皮下组织、肌肉、血管、腺体等细微结构,可以显示颈筋膜划分的各个间隙,并可以作脂肪抑制和进行 Gd-DTPA 增强扫描,因此对颈部淋巴结病变的评价有重要的价值。评价潜在的颈部淋巴结转移时,放射科医师除应确定淋巴结转移是否存在外,还要确定是否有淋巴结的包膜外浸润及其与邻近的主要结构(如颈动脉、颅底、硬脑膜、脑神经等)的关系,为手术或放射治疗提供必要的资料。

### 一、颈部淋巴结病变 MRI 检查技术

常规颈部 MRI 检查,使用颈部相控阵线圈或颈部表面线圈,行横断面、冠状面及矢状面成像,采用小视野观察。颈部淋巴结病变可使用不同的扫描序列,如 T1WI 对解剖结构显示较好,而 T2WI 对病变性质显示较好。因颈部易受呼吸、吞咽运动及血管搏动的影响,尤其呼吸道疾病患者容易产生伪影,均可降低 MRI 图像质量,降低组织分辨力,因此抑制伪影是颈部软组织 MRI 检查的关键。而且在颈部脂肪丰富的部位以及淋巴结周围的脂肪层均会干扰对淋巴结病变的观察,此时需要结合脂肪抑制技术以消除脂肪高信号,增强淋巴



结病变的显示性。Gd-DTPA 增强扫描虽可明显提高淋巴结中心坏死区的显示率, 却对淋巴结定性无明显帮助。常规的 MRI 技术主要是凭借特异性不强的指标, 因此对良恶性淋巴结病变定性诊断的准确性较低。

作为 MRI 对比剂已经应用于头颈部转移性淋巴结的观察及体部动物试验的研究。有试验表明, 正常或炎性增生淋巴结均能选择性摄取 SPIO 粒子(淋巴结内吞噬细胞的吞噬作用), 而转移性淋巴结因大部分吞噬细胞受到破坏或吞噬功能受抑制, 不摄取或少量摄取 SPIO 粒子, 故在 T2WI 上良性淋巴结 MR 信号明显下降, 而转移性淋巴结信号强度相对保持较高信号(图 8-1)。这种对比剂对良恶性淋巴结定性诊断的价值值得进一步研究。

Christoph 等向新西兰大白兔腭窝注射 VX<sub>2</sub> 肉瘤细胞建立转移淋巴结兔模型(于此 prior 作快速 3D MR 成像), 应用 MS-325 对比剂在不同时段(分别于注射后 5, 10, 15, 30, 60, 120 分钟)行快速 3D MR 成像, 测量淋巴结大小及对对比剂吸收量, 并于注射 120 分钟后重复快速 3D MR 成像, 结果兔腭窝、腹股沟、动脉旁的淋巴结所吸收 MS-325 快速下降, 证

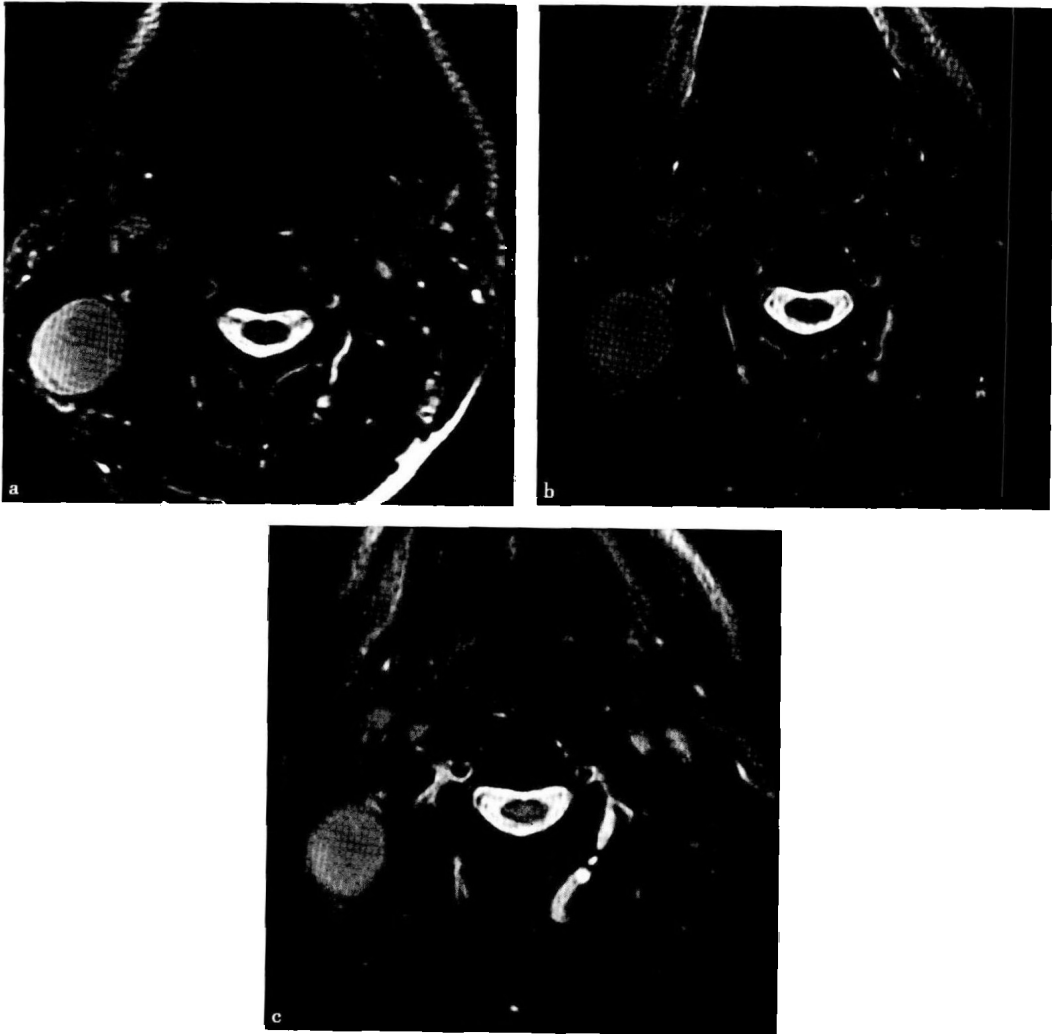


图 8-1 鼻咽癌颈部淋巴结转移

a. T2WI; b. SPIO 注射后 1 小时; c. SPIO 注射后 18 小时, 转移性淋巴结相对保持较高信号

明 MS-325 及 3D MR 淋巴成像对鉴别正常和转移性淋巴结安全有效, 有重要的应用价值。Kvistad 等运用磁共振 T1\*WI 3D 动态增强序列扫描乳腺癌腋窝转移性淋巴结, 进行淋巴结大小、信号强度等分析, 对临床术前评价有一定的指导意义。

最近有学者将 MRS 运用到对人体颈部转移性淋巴结的研究中。以  $^1\text{H}$ -MRS 检查了 14 例头颈部原发鳞癌伴颈部淋巴结转移患者, 同时检查 6 例健康志愿者颈部肌肉组织, 发现转移淋巴结 Cho/Cr (Cho/Cr =  $2.9 \pm 1.6$ ) 显著高于肌肉组织 (Cho/Cr =  $0.55 \pm 0.21$ ), 癌组织乳酸亦显著高于肌肉组织 ( $P < 0.01$ ) (图 8-2)。Lean 及 David 等作了类似研究, 证实  $^1\text{H}$ -MRS 对鉴别转移性淋巴结和肌肉组织及肿瘤分级、监测疗效有一定价值, 同时有学者观察到颈部淋巴瘤患者可以见到明显的 Cho 峰 (图 8-3)。

MR 灌注成像发展迅速, 临床较多用于脑梗死诊断, 虽然近年来许多学者已经将其用于肿瘤性病变的研究, 但淋巴结或淋巴瘤方面的研究则罕见报道。而 Miles 及 Dugdale 等研究 CT 灌注成像对淋巴瘤的价值, 证明 CT 灌注成像可同时获得解剖结构和功能信息, 为淋巴瘤的鉴别诊断、活性分级和治疗疗效的监测提供了一个有效的手段。

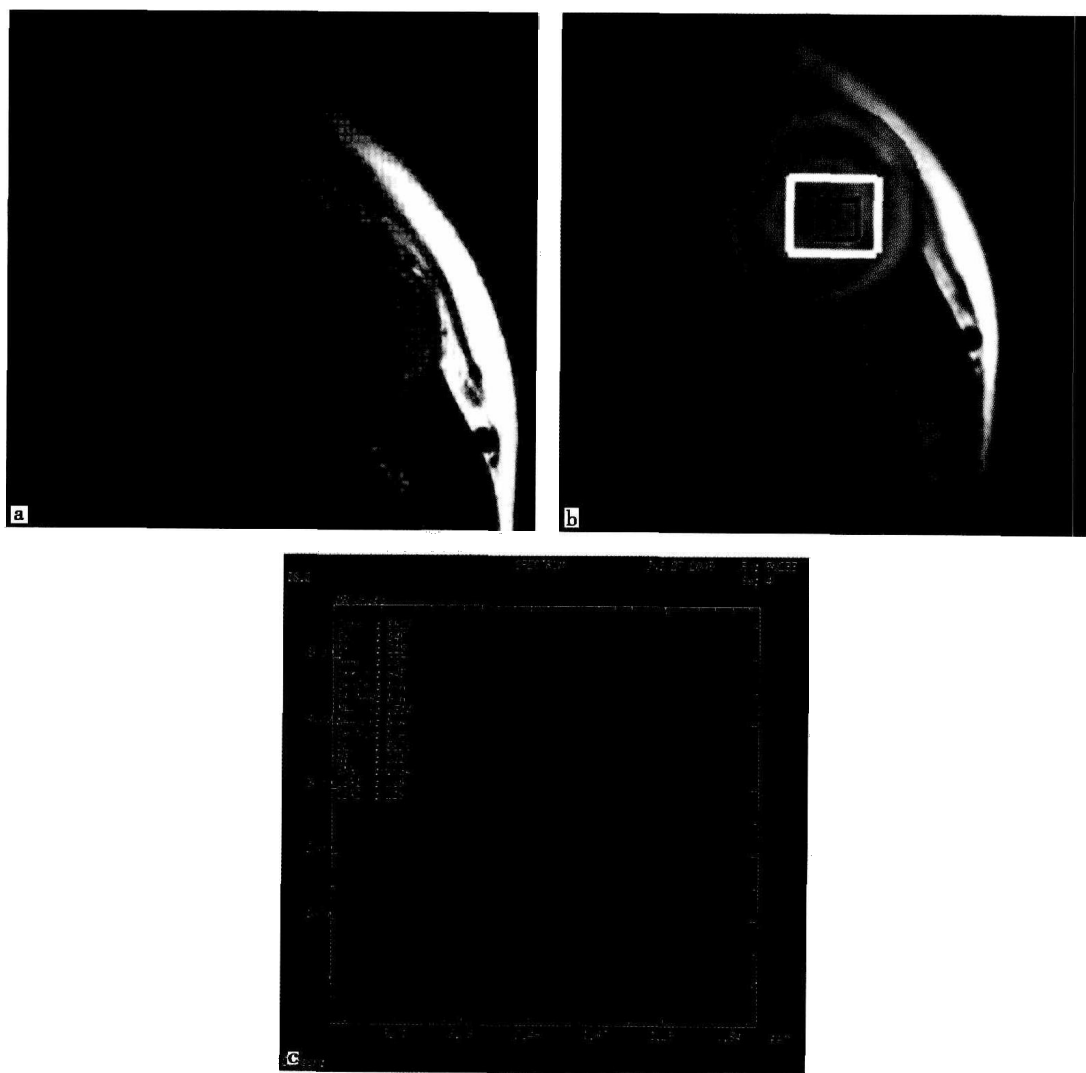


图 8-2 颈部转移瘤多体素  $^1\text{H}$ -MRS

a. T2WI; b. 定位图; c. 多体素  $^1\text{H}$  谱线, 可见 Cho 峰, Cho/Cr 高于正常肌肉组织

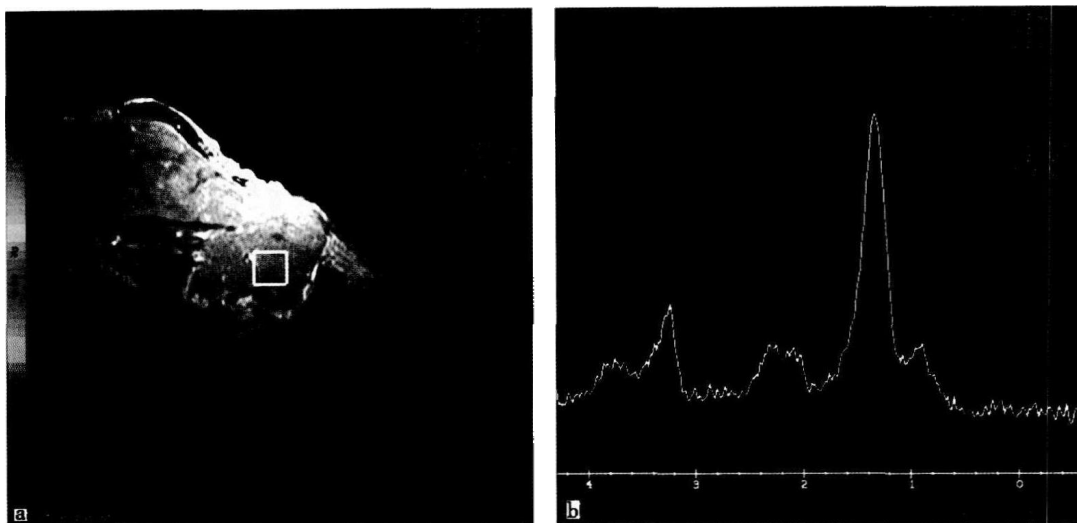


图 8-3 颈部淋巴瘤  $^1\text{H-MRS}$ , 可见 Cho 峰(b)

## 二、DWI 在颈部淋巴结病变中的应用

扩散加权成像 (SE-EPI DWI 序列) 扫描参数: 采用单次激发回波平面成像技术 (EPI)。全部使用自动匀场和脂肪抑制技术, TR 4000 毫秒, TE 47~79 毫秒, 矩阵  $128 \times 128$ , 视野  $42 \times 42\text{cm}$ , 采用轴面扫描, 层厚 5.0mm, 层间距 0mm, 选用 5 个不同的扩散梯度因子  $b$  值, 分别为 100、200、500、800、1000 $\text{s/mm}^2$ , 各扫描 1 次, 扩散梯度分别施加于 X、Y、Z 三个方向, 一次扫描可获得多层图像, 每层包含 3 帧沿 X、Y、Z 轴互相垂直方向的 DWI 像, DWI 合成像和 EPI- $T_2$  像, 扫描时间为 40~52 秒。

根据 Stejskal-Tanner 公式  $\text{ADC} = -\ln(SI_1/SI_2)/(b_1 - b_2)$ ,  $SI_1$ 、 $SI_2$  分别为 2 个不同  $b$  值时感兴趣区 (ROI) 的信号强度值。在 MR 操作台上, 取 DWI 合成像中病灶中心层面进行各淋巴结信号强度的测量, 计算三个 ROI 平均 ADC 值。若病灶中间有明显坏死液化区域, 则将感兴趣区置于病灶的周边部分。进行不同  $b$  值的 DWI 图像的清晰度、对比度以及明暗度的对比。

研究发现随着  $b$  值的增大, 图像的信号强度逐渐降低。当  $b$  值为 100、200 $\text{s/mm}^2$  时, 图像质量较好, 但由于  $b$  值较小, 较偏重于  $T_2$  像, 因而不是真正反映病灶的 DWI 图像; 当  $b$  值为 500 $\text{s/mm}^2$  时, DWI 图像的清晰度好, 对比度和明暗度适中, 图像质量佳; 而当  $b$  值为 800、1000 $\text{s/mm}^2$  时, 图像信号衰减明显, 背景噪声明显增加且对比度差, 图像质量显著下降, 不利于对病灶的观察。因此认为  $b$  值取 500 $\text{s/mm}^2$  有利于图像分析及诊断 (图 8-4)。

DWI 图像中颈部软组织及脂肪部分均呈低信号, 而良性和恶性淋巴结病变均为明显的高信号, 与常规 SE 序列扫描结果相比较, DWI 对淋巴结病变的检出率为 100%。

恶性淋巴结组的平均 ADC 值为  $(0.834 \pm 0.192) \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ , 良性淋巴结组为  $(1.687 \pm 0.252) \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ , 恶性淋巴结组平均 ADC 值明显小于良性淋巴结组 ( $P < 0.05$ ), 两者间差异有统计学意义 (图 8-5, 图 8-6)。而转移性淋巴结与非霍奇金淋巴瘤, 反应性增生性淋巴结与淋巴结结核的平均 ADC 值之间差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。因此, 通过 ADC 值的测定可以进行良性和恶性淋巴结病变的鉴别。

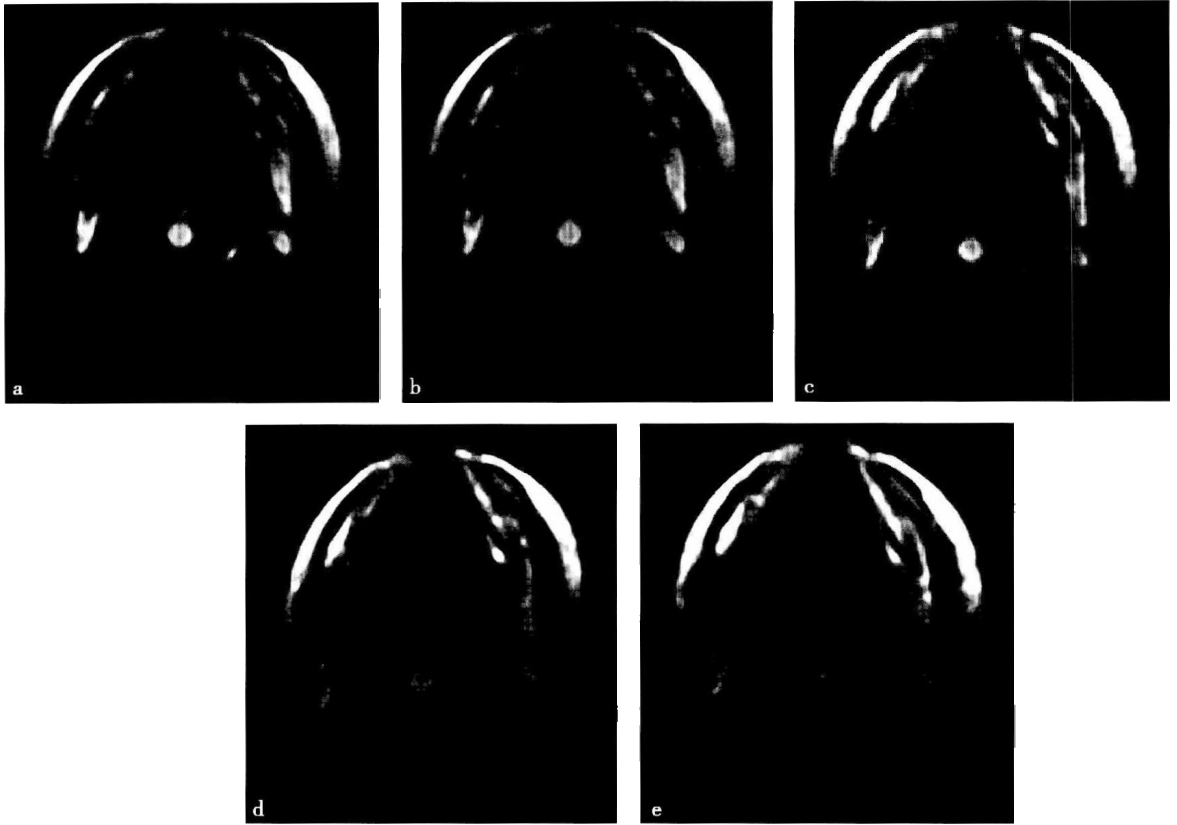


图 8-4 反应性增生性淋巴结炎

a~e 分别为  $b=100\text{s/mm}^2$ 、 $200\text{s/mm}^2$ 、 $500\text{s/mm}^2$ 、 $800\text{s/mm}^2$ 、 $1000\text{s/mm}^2$  时的 DWI 图像，慢性扁桃体炎患者，可见双侧颈部的数个增大的淋巴结，尤以左侧为多，随着  $b$  值的增大，病灶与软组织信号均衰减，病灶信号衰减较软组织小，病灶与软组织对比度较好，图像信噪比降低，图像质量下降。当  $b$  值为  $500\text{s/mm}^2$  时，DWI 图像的清晰度好，对比度和明暗度适中，图像质量佳。

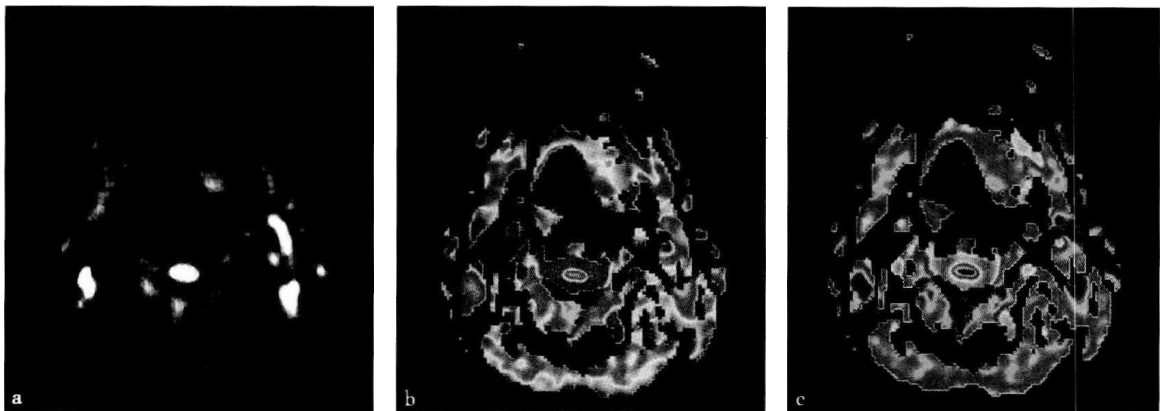


图 8-5 反应性增生性淋巴结炎

a~c 分别为当  $b=500\text{s/mm}^2$  时的 DWI 图像、ADC 图和 eADC 图，可见双侧颈部多个肿大淋巴结

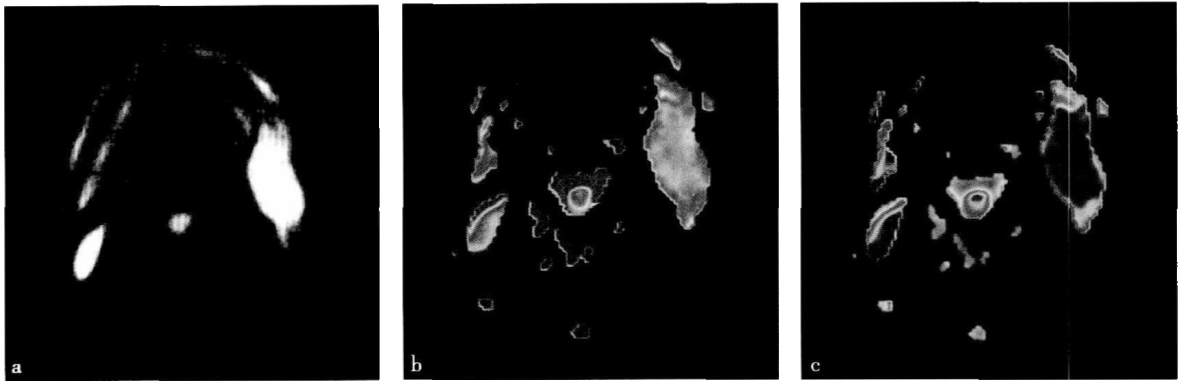


图 8-6 鼻咽癌所致淋巴结转移性低分化鳞癌

a~c 分别为当  $b=500\text{s}/\text{mm}^2$  时的 DWI 图像、ADC 图和 eADC 图, 可见双侧颈部的肿大淋巴结, 尤以左侧为大

### 三、动态增强 MRI 在淋巴结病变中的应用

随着 MR 水溶性对比剂的应用, 以及 MR 快速和超快速成像技术的发展, 动态增强 MRI (dynamic contrast-enhanced MR imaging, DCE-MRI) 已经开始应用于各系统病变的诊断和治疗评价, 但是较少被应用于淋巴结病变的研究。

#### (一) 良、恶性淋巴结病变增强后的形态学特征

反应性增生的淋巴结和淋巴结结核多为椭圆形, 而转移性淋巴结和恶性淋巴瘤则呈类圆形或球形。淋巴结病变在 T1WI 上呈与肌肉相似的信号, 在脂肪抑制的 T2WI 上呈稍高信号。转移性淋巴结由于中心坏死呈长 T1、长 T2 信号, 增强后表现为均匀的薄环状、不规则或锯齿状强化, 坏死灶无强化。淋巴结结核表现为周围炎性肉芽肿和中心干酪样坏死, 增强后呈厚环状或多房状强化征象。恶性淋巴瘤和反应性增生的淋巴结表现为均质的等 T1、等 T2 信号, 增强后仅有轻微强化。

慢性反应性增生的淋巴结表现为淋巴结周围水肿, 脂肪边缘模糊, 与周围软组织界限不清。结核性淋巴结炎表现为多个淋巴结增大, 边缘不清。而转移性淋巴结的轮廓一般较清晰, 笔者研究中发现鼻咽癌、甲状腺癌淋巴结转移的边缘多较清楚, 喉癌、喉咽癌则转移性淋巴结的边缘不清楚。

#### (二) 良、恶性淋巴结病变的各动态强化参数及时间 - 信号强度曲线类型

良、恶性淋巴结病变的各动态强化参数比较见表 8-1, 时间 - 信号强度曲线类型的分布见表 8-2。

表 8-1 良、恶性病变各动态强化参数比较

	$E_{\max}(\%)$	$T_{\max}(\text{s})$	$\text{Slope}_{\max}(\%/s)$
良性 (20)	$168.23 \pm 117.89$	$70.17 \pm 8.75$	$2.96 \pm 2.03$
恶性 (26)	$192.74 \pm 106.84$	$61.92 \pm 21.37$	$3.37 \pm 1.83$
$t$ 值	1.036	2.012	1.873
$P$ 值	>0.05	>0.05	>0.05

表 8-2 良、恶性病变时间 - 信号强度曲线类型的分布(例)

病理类型	时间 - 信号强度曲线类型			合计
	I	II	III	
良性	13(65)	4(20)	3(15)	20
恶性	2(7.7)	6(23.1)	18(69.2)	26
合计	15	10	21	46

注: 两组比较,  $\chi^2=8.1$ ,  $P<0.05$ ; 括号内为百分比

由表 8-1 可以得知, 良、恶性淋巴结病变动态增强 MRI 的峰值增强率、峰值时间及最大强化速率之间的差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。但上述参数反映了对比剂的流入情况, 恶性淋巴结病变动态增强的平均峰值时间  $T_{max}$  早于良性病变, 平均峰值增强率  $E_{max}$  及平均最大强化速率  $Slope_{max}$  均高于良性病变。这对于临床上良恶性淋巴结病变的鉴别诊断有一定的参考价值。

时间 - 信号强度曲线类型分析(见表 8-2): 良、恶性淋巴结病变曲线类型分布的差异具有统计学意义。良性淋巴结病变曲线类型多为 I 型(图 8-7), 而恶性淋巴结病变曲线类型多为 III 型(图 8-8), II 型曲线可见于良性和恶性淋巴结病变(图 8-9)。

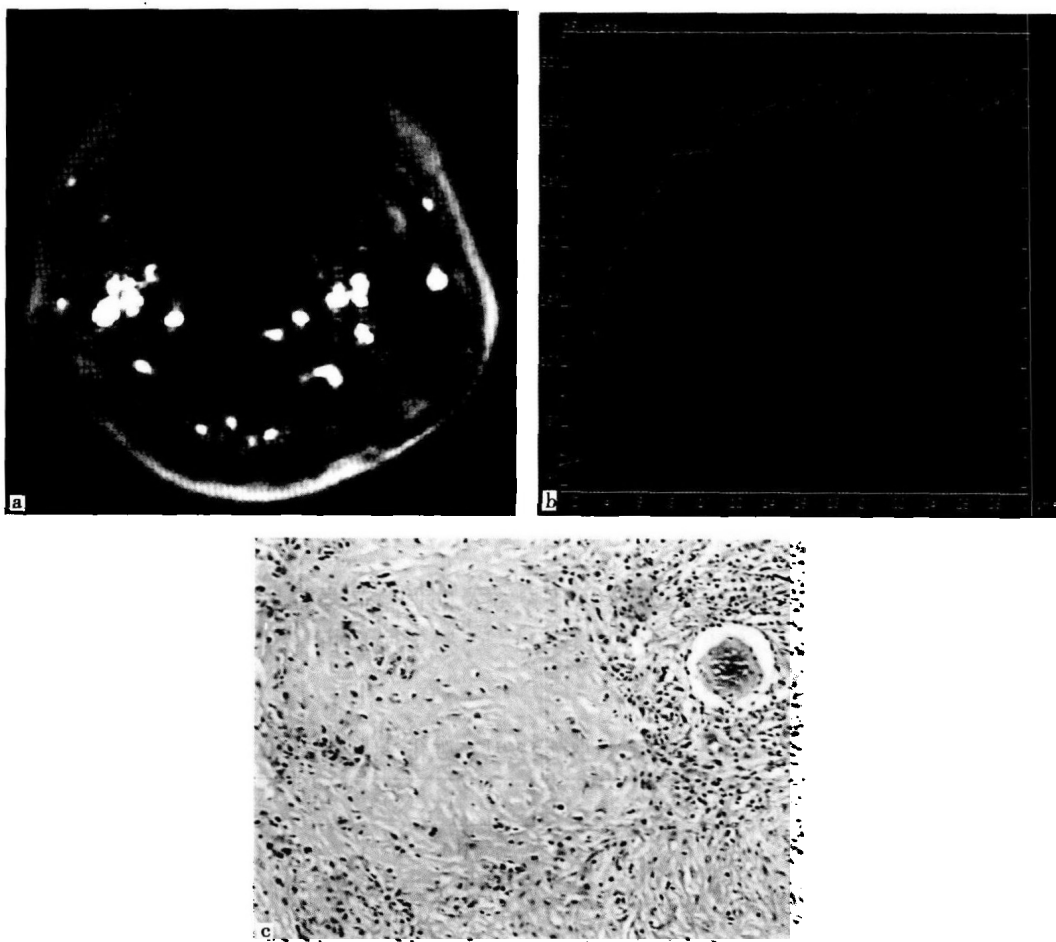


图 8-7 淋巴结结核

颈部淋巴结 ROI 的时间 - 信号强度曲线, 表现为 I 型曲线即早期快速强化后仍稳定强化或缓慢强化

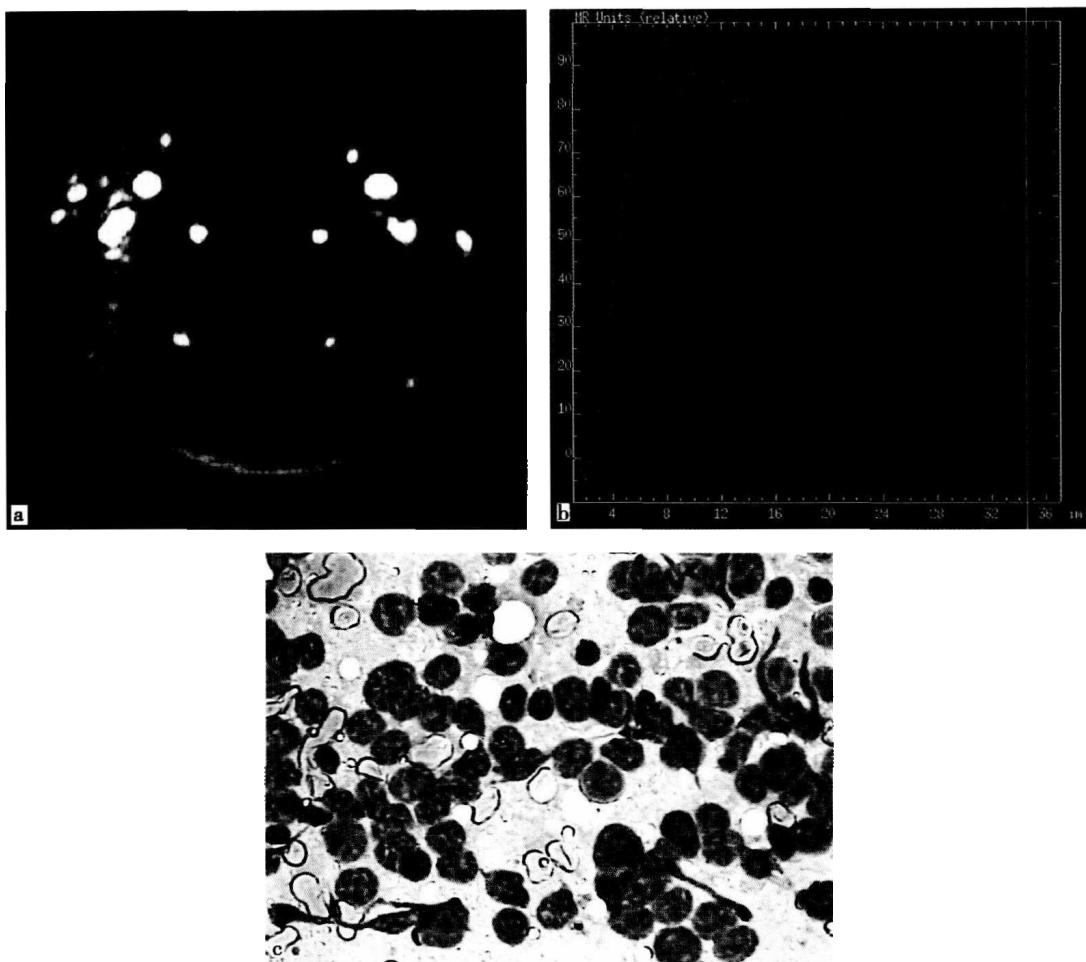


图 8-8 非霍奇金淋巴瘤

颈部淋巴结 ROI 的时间 - 信号强度曲线, 表现为 III 型曲线即早期快速强化后信号强度随即下降

曲线类型的差别主要反映的是动态增强中晚期的改变, 即对比剂的流出情况。若以 II 型及 III 型曲线作为标准诊断恶性淋巴结病变, I 型曲线作为标准诊断良性淋巴结病变, 则敏感性为 92.3%, 特异性为 65%, 准确性为 67.4%, 阳性预测值为 77.4%, 阴性预测值为 86.7%。引用这一标准, 发现其诊断的敏感性(92.3%)高, 但特异性(65%)和准确性(67.4%)较低。若以 III 型曲线作为标准诊断恶性淋巴结病变, I 型及 II 型曲线作为标准诊断良性淋巴结病变, 则敏感性为 69.2%, 特异性为 85%, 准确性为 76.1%, 阳性预测值为 85.7%, 阴性预测值为 68%。则诊断的敏感性(69.2%)有所下降, 但特异性(85%)和准确性(76.1%)有较大提高。

总之, MRI 是当今评价颈部淋巴结病变的一个主要且有效的手段, 能够检测出临床不能触及的淋巴结, 尤其是颈深部的淋巴结, 对淋巴结病变的诊断和鉴别诊断具有重要作用。DWI 可作为颈部良、恶性淋巴结病变鉴别诊断的一种快速可行的新方法, 具有一定的临床价值。淋巴结增强 MRI 不仅提供了病灶丰富的形态学信息, 而且还通过动态增强进一步揭示病变的血流动力学特征, 所以有助于对淋巴结病变作出准确的定性诊断, 更有效地鉴别诊断良、恶性淋巴结病变。

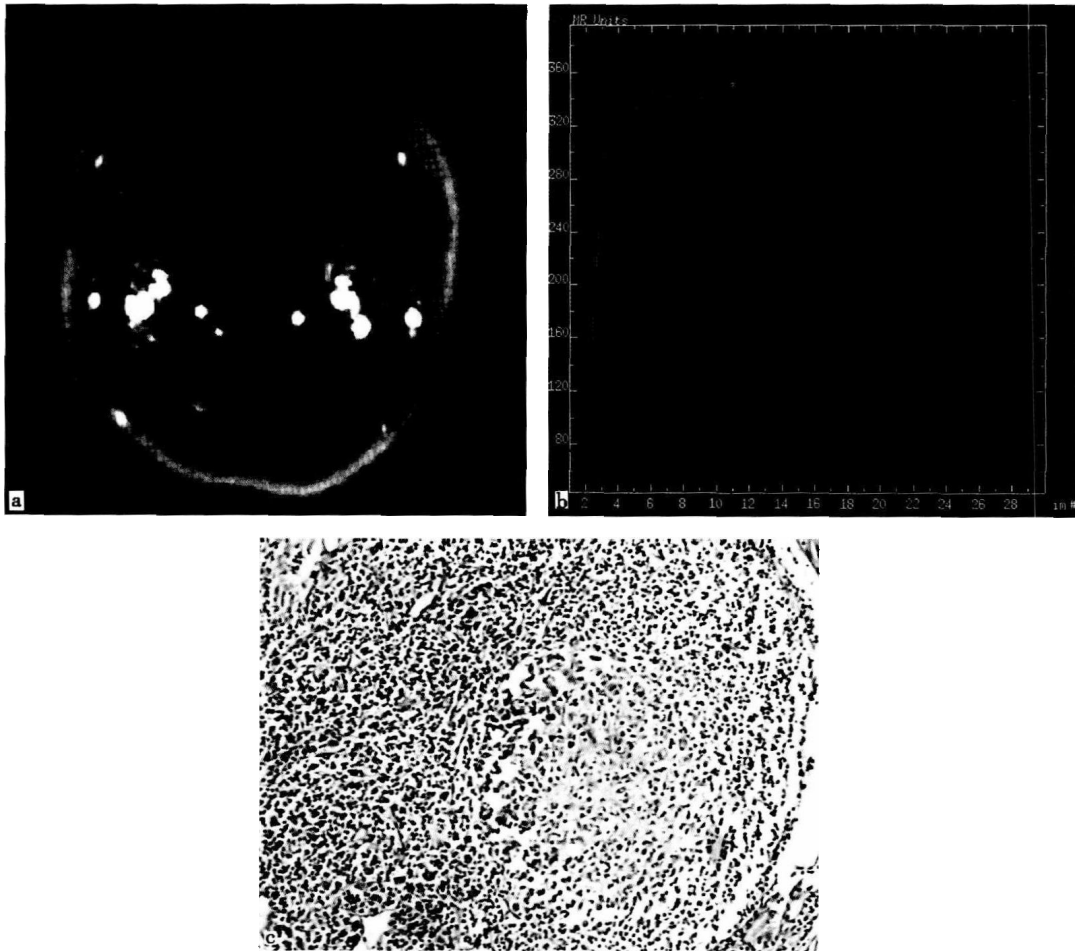


图 8-9 反应性淋巴结炎

颈部淋巴结 ROI 的时间 - 信号强度曲线, 表现为 II 型曲线即早期快速强化后出现平台期

(刘 妍 孙子燕 夏黎明)

### 参 考 文 献

1. Kvistad KA, Rydland J, Smethurst HB, et al. Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol*, 2000, 10(9): 1464-1471.
2. 安宁豫, 高元桂, 孟祥辉, 等. 急性脑梗塞弥散加权 MRI 与病理对照实验研究. *中国医学影像学杂志*, 1999, 7(4): 280-281.
3. Green HA, Pena A, Price CJ, et al. Increased anisotropy in acute stroke: A possible explanation. *Stroke*, 2002, 33(6): 1517-1521.
4. Lam WW, Poon WS, Metreweli C. Diffusion MR imaging in glioma: Does it have any role in the pre-operation determination of grading of glioma? *Clin Radiol*, 2002, 57(3): 219-225.
5. Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, et al. Diffusion weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology*, 2002, 58(4): 575-580.
6. 张春燕, 王霄英, 李飞宇, 等. 磁共振扩散加权成像对前列腺癌患者盆腔淋巴结诊断价值的初步研究. *中国医学影像技术*, 2005, 21(12): 1862-1865.



7. Misa S, Noriyuki S, Tadateru Si, et al. Discrimination of metastatic cervical lymph nodes with diffusion-weighted MR imaging in patients with head and neck cancer. *AJNR*, 2003, 24(9): 1627-1634.
8. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. Separation of diffusion and perfusion in intra-voxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*, 1988, 168(2): 497-500.
9. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, et al. Diffusion weighted MR imaging with single-shot echo-planar imaging in the upper abdomen: preliminary clinical experience in 61 patients. *Abdom Imaging*, 1999, 24(5): 456-461.
10. Muller MF, Prasad P, Siewert B, et al. Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo-planar system. *Radiology*, 1994, 190(3): 745-751.
11. Dean P, Kormano M. Intravenous bolus of  $^{125}\text{I}$  labeled meglumine diatrizoate: early extravascular distribution. *Acta Radiol Diag (Stockh)*, 1977, 18: 293-304.
12. Kormano M, Dean PB. Extravascular contrast material: the major component of contrast enhancement? *Radiology*, 1976, 121: 379-382.
13. Verstraete KL, De Deene Y, Roels H, et al. Benign and malignant musculoskeletal lesions: dynamic contrast-enhanced MR imaging parametric "first-pass" images depict tissue vascularization and perfusion. *Radiology*, 1994, 192: 835-843.
14. De Baere T, Vanel D, Shapeero L, et al. Osteosarcoma after chemotherapy: evaluation with contrast material-enhanced subtraction MR imaging. *Radiology*, 1992, 185: 587-592.
15. Moulton JS, Blebea JS, Dunco DM, et al. MR imaging of soft-tissue masses: diagnostic efficacy and value of distinguishing between benign and malignant lesions. *AIR*, 1995, 164(5): 1191-1199.
16. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, et al. Dynamic turbo FLASH subtraction technique for contrast-enhanced MR imaging of the prostate: correlation with histopathologic results. *Radiology*, 1997, 203(3): 645-652.

# 大范围扩散加权成像在恶性肿瘤中的应用

恶性肿瘤是威胁人类生命的严重疾病,已成导致死亡的第二常见原因,占全球死亡原因的12%以上。而肿瘤患者的预后主要取决于癌症的类型和是否出现转移,这对于疾病分期、选择治疗方案及预后判断具有重要意义。肿瘤患者放、化疗前后的相关全身多部位、多器官肿瘤侵犯状况的诊断目前还受到诸多因素的限制。例如CT具有射线辐射损伤及造影剂的过敏危害,而且不能同时进行全身扫描,B超的空间分辨率较低。此外,这些检查方法均缺乏大范围的部位覆盖。近几年,PET/CT用于恶性肿瘤的全身检查。成为恶性肿瘤诊断分期的“金标准”。但是PET/CT在所有葡萄糖代谢旺盛的组织(如心肌、神经、肾脏和膀胱)都会有显像剂浓聚,因而PET的特异性较低。同时由于PET显像剂使用的是短半衰期的核素,只能随需随做,因而其制作成本非常高,加之PET扫描仪价格昂贵,因而PET检查费用极高,还具有辐射损害的不利因素,诊断的准确性也有限。

近年来,随着磁共振(MRI)技术的迅速发展,扩散加权成像(DWI)应用于全身大范围扫描,DWI的应用使得快速的全身淋巴结成像成为可能。DWI能够一次性全身大范围成像,对于发现有无恶性肿瘤、肿瘤有无远处转移、肿瘤有无复发有较高的显示率,因此也有时被称为“类PET”成像。之所以称为类PET成像,是因为其对恶性肿瘤检测具有非常高的敏感性,可以获得类似PET的全身肿瘤成像,这一方面具有和PET相似的临床价值,类PET成像与PET相比具有一个极为明显的优势:检查费用远低于PET,因而可以实现在肿瘤患者的常规应用,尤其对于全身转移灶筛查,淋巴结转移筛查,发现明确恶性肿瘤指征寻找原发灶,术后放化疗后的疗效观察,恶性血液肿瘤的病情监控,体检等都具有很高的实用价值。

大范围DWI的技术关键是解决扫描时间问题,即让患者不需重复定位,而通过自动移床一次完成全身扫描。这就要求脉冲序列的中心频率一致,视野一致,各层面所用的扫描参数一致,所使用的b值一致,才能通过计算机后处理技术,将采集的原始图像重建为三维图像,直观地显示全身各系统结构。

DWI扫描技术包括常规的自旋回波、激励回波、快速自旋回波、梯度回波、回波平面成像和线性扫描扩散成像,每一种扫描技术都有其优点及局限性。DWI的扫描可分为屏气扫描和自由呼吸扫描。屏气扫描允许扫描范围较局限,如肝脏、肾脏或腹腔的其他部位,扫描快速。图像保持了良好的解剖细节,通常无呼吸伪影,小病灶的发现及ADC的测量在理论

上较自由呼吸为好。图像的获得在屏气 20~30 秒内,通常几次屏气即可完成图像的采集。但是屏气扫描的缺点是扫描层数受到限制,图像信噪比较多次采集平均为差,对搏动伪影敏感。而大范围 DWI 图像由于需要进行较大范围采集,只能自由呼吸扫描。较长时间内多层面激励和信号平均,保证了图像信噪比和对比噪声比。薄层扫描提高了空间分辨力,保证了多平面重组的图像质量。多通道线圈与 SENSE 技术的有机结合能加快扫描速度,有效降低单激发 EPI 所需要的回波链长度,降低伪影,减少图像扭曲,保证扩散加权成像的质量和 ADC 值的准确测量。

但是不论什么技术方法得到的 DWI 图像质量都比较有限,同时也受到很多因素的影响。例如扩散敏感梯度场的强度、持续时间、两个扩散敏感梯度场的间隔时间及组织中水分子的扩散自由度都影响 DWI 上组织信号衰减。扩散敏感梯度场强度越大,持续时间及间隔时间越长,组织信号衰减越明显,在扩散敏感梯度场施加方向上水分子扩散越自由,组织信号衰减越明显。b 值越高对水分子扩散运动越敏感,但 b 值增高,组织信号衰减越明显,伪影越明显,太高的 b 值使 DWI 图像信噪比降低。为了在诊断中保证检出率,又要最大限度地保证图像质量,一般采用从患者头部至腹股沟区进行轴面连续多次分段扫描,可以选用的扫描参数如下: TR/TE/TI=3500/最小值/160, FOV=36, NEX=8, 层厚 5.0mm, 层间隔 1.0mm。

大范围 DWI 图像的一个主要的应用是可显示肿大淋巴结。尤其是对肿瘤导致增大的淋巴结的显示更为敏感,对较小的淋巴结有着较好的效果。大范围 DWI 是目前临床上唯一的一种完全无创性的、无辐射的快速淋巴结扫描的方法。同时该项检查更重要的意义在于,对发现异常信号病变的部位进行 MR 常规扫描或进一步相关检查,从而达到及时诊断的目的。

Takahara 等在检测恶性肿瘤淋巴结转移患者时,应用 SE-EPI 序列加 STIR 技术,在自由呼吸状态下,运用并行扫描技术,将全身背景信号抑制,通过后处理技术将获得的横断图像重建成大范围 DWI 图像,其反相图类似于 PET 像,取得了良好的诊断效果。Takahara 还对接受化疗的淋巴瘤患者化疗前后利用大范围 DWI 进行评估,其中 3 例患者同时行 DWI 和 PET 检查,结果表明 DWI 图像上病变的清晰度甚至超过 PET。

笔者也对淋巴瘤的结内病变利用大范围 DWI 和大范围一体化 MRI(冠状面 T1、T2 和 STIR 扫描及重建)对不同大小,不同部位的淋巴结的检出率进行比较。结果显示,全组 23 例患者的大范围一体化 MRI 的各扫描序列均获得了清晰的图像。在大范围一体化 MRI 中,病变淋巴结表现为圆形或类圆形,较大的淋巴结为多枚淋巴结的聚集或融合而成。其中在 T1WI 序列上表现为与肌肉组织较一致的均匀略低或等信号(图 9-1a),在 T2WI 序列上表现为类似脂肪组织的不均匀略高信号和高信号混合(图 9-1b),在 STIR 序列上表现为显著高信号(图 9-1c)。大范围 DWI 中,病变淋巴结表现为高信号(图 9-2),而正常组织则表现为低信号。

大范围一体化 MRI 和大范围 DWI 对不同大小淋巴结的检出率比较发现,全组 23 例患者共检出长径 >1cm 淋巴结 417 枚,其中长径 1~2cm 淋巴结 182 枚,长径 2~3cm 淋巴结 141 枚,长径 >3cm 的淋巴结 94 枚;全身一体化 MRI 对不同大小淋巴结的总检出率均低于全身 DWI( $P < 0.01$ ),其中对长径为 1~2cm 和 2~3cm 的淋巴结的检出率有显著的统计学差异( $P < 0.01$ ),而对长径 >3cm 淋巴结的检出率无显著的差异( $P > 0.05$ )。

大范围一体化 MRI 和大范围 DWI 对不同部位淋巴结的检出率比较发现,大范围一体



图 9-1 非霍奇金淋巴瘤患者全身一体化成像的 T1WI、T2WI 和 STIR 序列图像

a. T1WI 序列; b. T2WI 序列; c. STIR 序列。T1WI 序列和 T2WI 序列显示双颈部、腋窝和纵隔淋巴结肿大为等 T1 等 T2 信号, STIR 序列表现为更高信号, 腹膜后和腹股沟未见明显肿大淋巴结

化 MRI 对不同部位淋巴结的检出率均低于大范围 DWI ( $P < 0.01$ ), 其中两种检查方法对颈部、锁骨上下、纵隔和腋窝淋巴结的检出率均较高, 均无明显统计学差异 ( $P > 0.05$ ), 但对腹膜后、盆腔和腹股沟淋巴结, 大范围一体化 MRI 检出率较低, 有明显统计学差异 ( $P < 0.01$ )。虽然大范围一体化 MRI 和大范围 DWI 对病变淋巴结都有较高的检出率, 但大范围 DWI 对病变淋巴结的显示更为敏感, 特别是对于长径为 1~2cm 的小淋巴结, 其检出率 (85.2%) 明显高于大范围一体化 MRI (70.1%,  $P < 0.01$ ), 这可能是由于受肿瘤侵犯的淋巴结的水分子扩散速度发生改变, 而 DWI 扫描对水分子的运动极其敏感所致, 也可能与本研究 DWI 扫描的层厚较薄有关。比较了大范围一体化 MRI 和大范围 DWI 对不同部位淋巴结的检出率后发现, 两种方法对颈部、锁骨上下区、纵隔和腋窝区淋巴结均有较高的检出率, 但对于腹膜后、盆腔和腹股沟区淋巴结, 大范围一体化 MRI 的检出率 (51.2%、43.8% 和 52.2%) 远低于 DWI (83.7%、71.9% 和 90.0%), 有显著的统计学差异 ( $P < 0.01$ )。究其原因可能与大范围一体化 MRI 采用的是冠状面扫描, 腹膜后、盆腔和腹股沟淋巴结处在扫描的首层和末层, 而且扫描层厚较厚, 易于遗漏小的淋巴结有关。大范围 DWI 还可以显示全身一体化 MRI 未能发现的腹膜后和腹股沟淋巴结肿大, 这与 Koh 等的研究结果相同。大范围一体化 MRI 能够较好地显示局部解剖结构, 并可对肿瘤淋巴结进行分组, 但对较小的淋巴结较易漏诊; 而大范围 DWI 对于淋巴结侵犯较为敏感, 但对解剖结构显示较差。

大范围 DWI 技术对实体性肿瘤本身也具有较高的敏感性。Bohlscheid 等研究结果显示, 在 64 例肿瘤患者中, 有 58 处恶性肿瘤区域显示高信号, 6 例显示为等信号。为了进一步确定 DWI 在肿瘤中的价值, Komori 把 DWI 与 PET-CT 进行了对照分析, 16 例肿瘤患者

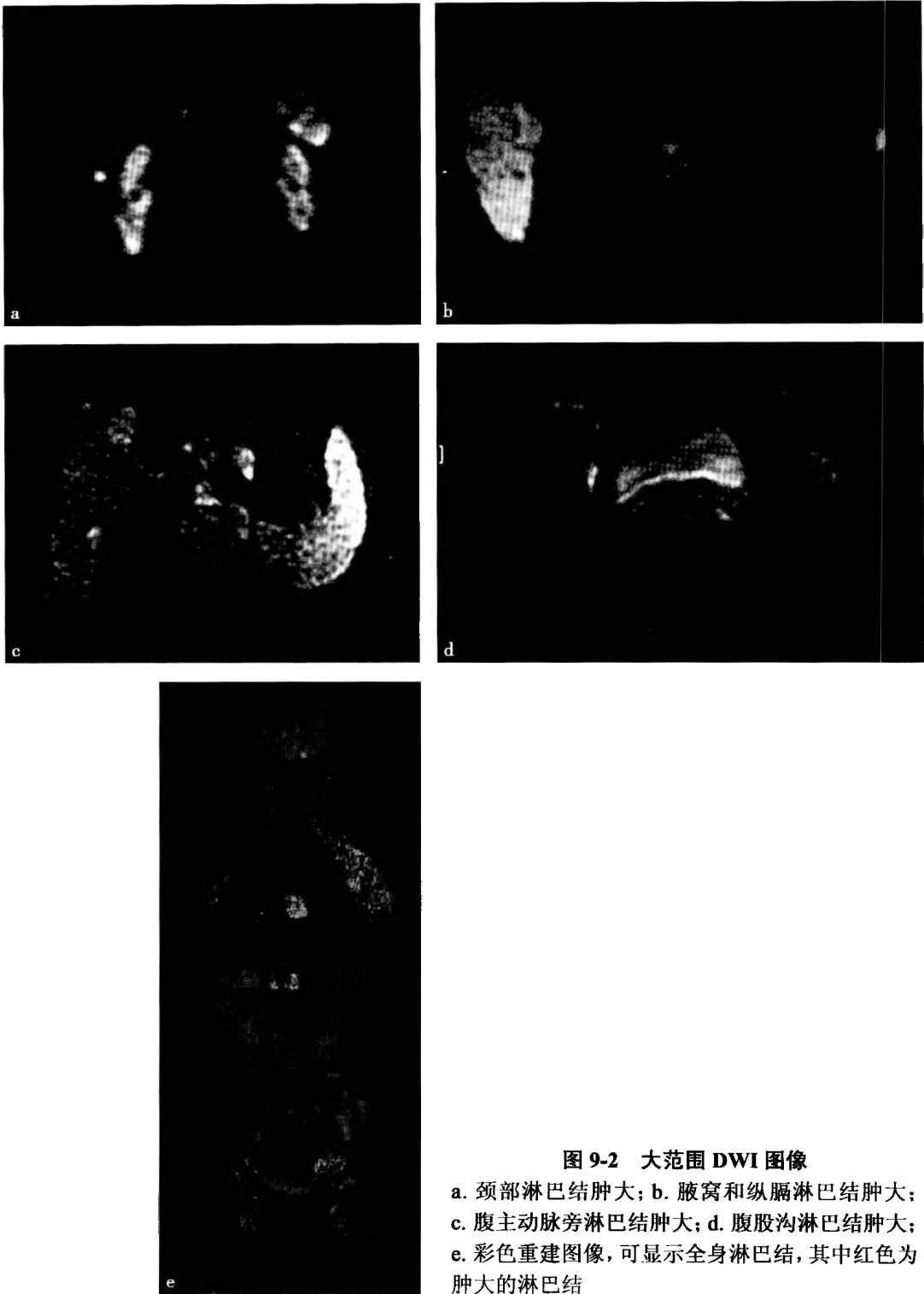


图 9-2 大范围 DWI 图像

- a. 颈部淋巴结肿大；b. 腋窝和纵膈淋巴结肿大；  
c. 腹主动脉旁淋巴结肿大；d. 腹股沟淋巴结肿大；  
e. 彩色重建图像，可显示全身淋巴结，其中红色为肿大的淋巴结

(共 27 个病灶)在同一天进行 DWI 及 PET-CT 检查，结果显示，在 27 个病灶中 DWI 发现了 25 个病灶 (92.6%)，PET-CT 仅显示了 22 个病灶 (81.5%)。

DWI 不仅能很好地显示原发性肿瘤病变，对转移性病变的显示效果也非常好。YANG 等对 56 位原发性肿瘤患者的转移灶进行了研究，根据转移灶的大小将患者分为 4 组：小于

1.0cm、1.0~1.9cm、2.0~2.9cm 和大于 3.0cm,对 DWI 发现病灶的敏感性和特异性进行分析, DWI 发现转移灶的敏感度分别为 38%、75%、97% 和 100%。DWI 对发现骨骼系统的转移敏感性和特异性最高。对于小于 1.0cm 的病灶检出敏感性较差。

DWI 用于观察肿瘤治疗的反应已越来越引起关注。有效的抗肿瘤治疗会导致肿瘤细胞的溶解,细胞膜完整性的缺失,细胞外间隙的增加,这些都会导致水分子的扩散增加。动物实验研究证实在最初的放疗化疗后,病变的 ADC 值会增加。由于细胞的水肿,在最初治疗的 24 小时后就可以观察到治疗的影响,而这表现为 ADC 值的短暂降低。很多研究显示,肿瘤治疗前 ADC 值较低,其对放化疗的效果比治疗前 ADC 值高的肿瘤效果好。原因可能是 ADC 值高的肿瘤坏死较明显。肿瘤坏死通常提示肿瘤含氧量低的、酸中毒、灌注不良,这些导致肿瘤对放化疗的敏感性降低。早期 ADC 值的增加常预示好的治疗效果。ADC 值的变化先于肿瘤大小的变化。

Koh 等对 20 例结直肠癌肝转移患者采用标准的化疗方案化疗 3 个月,并分别在化疗前 1 周和化疗后 3 周内行常规 MRI 及 DWI 检查。以转移灶化疗前后在 MRI 上最大径的变化作为评价肿瘤治疗效果的标准,即平均 ADC 值明显增高,而对照组肿瘤平均 ADC 值无明显变化。该研究结果表明, DWI 能用于评价肿瘤疗效,而且还有助于制定和调整治疗方案,尤其在临床医师判定患者是否需要进行下一个疗程的治疗以提高生存率方面具有积极的作用。

同时,大范围 DWI 也存在着的一系列的不足:首先,大范围 DWI 受其扫描范围的影响和 FOV 的限制,难以显示四肢远端的病灶。其次, DWI 的空间分辨率较差,图像质量有限,小的病变有可能因为自由呼吸而遗漏。由于颅脑高信号干扰,颅脑病灶显示差,同时胃肠道高信号的干扰导致邻近腹部淋巴结病灶的假阴性和假阳性。另外大范围 DWI 淋巴结显像特异性仍不高,难以鉴别良恶性。DWI 的敏感性较高,但特异性较差,对移动影响敏感,常常出现伪影,进而影响 ADC 值测量的准确性。自由呼吸信号平均可能导致像素记录失真,而这会导致空间分辨力的下降。由于 DWI 不能提供病变准确的解剖位置。对临床应用来说,图像融合是非常有必要的。如 DWI 与常规 MR 图像的融合。总之,这一技术的应用还有待进一步的改善和更大范围的研究。

大范围 DWI 是一种很有发展前景的技术,它可以广泛用于发现肿瘤、肿瘤分期、区分良恶性病变、估计疗效等。但是,由于其本身存在一系列的技术缺陷,和其他检查技术联合应用诊断更能够发挥其临床和研究价值。

(李震)

## 参 考 文 献

1. Vilanova JC, Barcelo J. Diffusion-weighted whole-body MR screening. *Eur J Radiol*, 2008, 67(3): 440-447.
2. Mürtz P, Krautmacher C, Träber F, et al. Diffusion-weighted whole-body MR imaging with background body signal suppression: a feasibility study at 3.0 Tesla. *Eur Radiol*, 2007, 17(12): 3031-3037.
3. Moon WJ, Lee MH, Chung EC. Diffusion-weighted imaging with sensitivity encoding (SENSE) for detecting cranial bone marrow metastases: comparison with T1-weighted images. *Korean J Radiol*, 2007, 8(3): 185-191.
4. Takahara T, Imai Y, Yamashita T, et al. Diffusion weighted whole body imaging with background body

- signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing. STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med*, 2004, 22: 4275-4282.
5. Ribrag V, Vanel D, Leboulleux S, et al. Prospective study of bone marrow infiltration in aggressive lymphoma by three independent methods: Whole-body MRI, PET-CT and bone marrow biopsy. *Eur J RadioI*, 2008, 66(2): 325-331.
  6. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 188(6): 1622-1635.
  7. Takahara T, Imai Y, Yamashita T, et al. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med*, 2004, 22(4): 275-282.
  8. Nael K, Fenchel M, Krishnam M, et al. High-spatial-resolution whole-body MR angiography with high-acceleration parallel acquisition and 32-channel 3.0-T unit: initial experience. *Radiology*, 2007, 242(3): 865-1272.
  9. Koc O, Paksoy Y, Erayman I, et al. Role of diffusion weighted MR in the discrimination diagnosis of the cystic and/or necrotic head and neck lesions. *Eur J Radiol*, 2007, 62(2): 205-213.
  10. Bohlscheid A, Nuss D, Lieser S, et al. Tumor search with diffusion weighted imaging. *Rofo*, 2008, 180(4): 302-309.
  11. Bolliger SA, Thali MJ, Ross S, et al. Virtual autopsy using imaging: bridging radiologic and forensic sciences. *Eur Radiol*, 2008, 18(2): 273-282.
  12. Jin ZY, Xue HD, Tao H. Whole body diffusion weighted imaging: a new era of oncological radiology. *Chin Med Sci*, 2008, 23(3): 129-132.

## 第十章

# 磁共振分子成像及其应用

### 第一节 干细胞移植分子成像

细胞移植研究是一门新兴的学科,移植细胞的生物学研究与应用不仅在细胞治疗、器官移植、基因治疗具有重要作用,还将在新基因发掘与基因功能分析、新药开发、组织工程等领域发挥重大的影响。追踪细胞的活体移植,可为研究者提供基因工程细胞治疗的最优化信息。因此,将需要移植的细胞进行磁性对比剂标记,通过磁共振成像(MRI)技术对其进行可视化追踪,就能得知移植细胞在体内的运动信息以及未来命运。

#### 一、磁性对比剂概述

近几年来,磁共振对比剂的研究主要集中在超顺磁性纳米粒子(superparamagnetic nanoparticles)的性质和应用。超顺磁性纳米粒子由 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 、 $\gamma\text{Fe}_2\text{O}_3$  或其他的铁磁体的纳米晶体组成。粒子本身是非水溶性的。由于其体积很小,所以不像其他铁磁性的物质具有外部磁场。由于超顺磁性纳米粒子在 $T_2$  加权像和 $T_2^*$  加权像上有很强的负增强效应,所以常用来作为磁共振对比剂。这些纳米粒子进入体内后通常被单核巨噬细胞系统吞噬,主要集中于肝脏和脾脏。某些疾病会引起局部的巨噬细胞的激活和聚集,导致肝脾以外的其他区域的超顺磁性纳米粒子摄取,比如感染和退变性疾病。这也成为诊断这类疾病的MRI特点。

目前临床用来成像的超顺磁性纳米粒子根据水溶后粒子的大小不同而分两类:超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)纳米粒子,平均粒子大小超过50nm;超微超顺磁性氧化铁(ultrasmall superparamagnetic iron oxide, USPIO)纳米粒子,平均粒子大小低于20nm。有两种静脉注射用SPIO已商品化并获得临床使用许可,分别为Ferumoxides(Endorem<sup>®</sup> 欧洲, Feridex<sup>®</sup> 美国)和Ferucarbotran(Resovist<sup>®</sup> 欧洲),但是只用于肝脏肿瘤的诊断。这些氧化铁纳米粒子包裹着葡聚糖(ferumoxides)或羧基葡聚糖(ferucarbotran)。有些USPIO也有了用于人的成像研究报道,如ferumoxtran-10。

很多因素都可以影响这些对比剂的对比效果,如氧化铁晶体的大小,所带电荷,外包装的性质及水溶后的颗粒实际大小等。这些物理化学的特性不仅影响磁共振的对比效果,而且还与对比剂的稳定性,生物学分布,调理作用,代谢及血管内清除有关。超顺磁性纳米粒子外的化学性包裹物还可以允许其与某些分子探针结合从而具有向特定组织,病变部位或生物系统聚集的特性。因此,用氧化铁粒子标记前体细胞或干细胞后进行体内外的示踪研



究成为一个热门的领域,而且在其应用于临床之前还有很多问题需要解决。

### (一) 氧化铁纳米粒子理化特性

氧化铁纳米粒子是由  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (磁铁矿) 晶体和  $\gamma\text{Fe}_2\text{O}_3$  (磁赤铁矿) 晶体组成,金属铁在两种晶体结构中具有不同的结晶形式,这种晶体结构就产生了净磁化向量。这类磁体的特点是磁饱和在 300K (92emu/g 磁铁矿, 78emu/g 磁赤铁矿)。其中铁原子含有不成对的核外电子,核外电子高速旋转产生净磁化向量,因此具有很强的顺磁性,它干扰局部磁场的均匀度,水分子扩散穿过不均匀磁场时加速质子的去相位,使质子的横向弛豫时间 ( $T_2$ ) 和纵向弛豫时间 ( $T_1$ ) 缩短。氧化铁纳米粒子常用多聚体包裹,比如葡聚糖、氨基葡聚糖、羧基化葡聚糖、淀粉、阿拉伯半乳聚糖、有机硅氧烷、磺酸盐等。其中葡聚糖及其衍生物较为常用。

弛豫活性是评价对比剂效率的指标,它是指每单位浓度对比剂对质子弛豫率的提高能力。其公式为  $R = R^0 + rC$ ,  $r$  是弛豫活性 [单位:  $1/(s \cdot \text{mmol})$ ],  $R$  是使用对比剂后的质子 ( $T_1$ ,  $T_2$ ) 弛豫率 (单位:  $1/s$ ),  $R^0$  是无对比剂的质子 ( $T_1$ ,  $T_2$ ) 弛豫率,  $C$  是对比剂浓度 (单位:  $1/\text{mmol}$ )。弛豫率公式为  $R_{1/2} = 1/T_{1/2}$ ,  $T_{1/2}$  是质子弛豫时间 (单位:  $1/s$ )。

### (二) 药物代谢及细胞内代谢

纳米粒子通常会被富含巨噬细胞的肝脏 (Kupffer 细胞), 脾脏及骨髓所摄取。细胞摄取大分子物质的方式有几种: 胞饮作用、非特异性内吞、受体介导内吞等, 与内吞作用有关的细胞膜受体有很多, 而巨噬细胞膜上的清除受体可以介导内吞很多类的多聚氨基酸和纳米粒子。如果减少纳米粒子在肝脾的巨噬细胞摄取则可以延长其血浆半衰期, 从而可以使其有时间到达其他组织。各种对比剂的血浆半衰期有所差异, 例如 Endorem<sup>®</sup> 和 Feridex<sup>®</sup> 为 2 小时, 而 Ferumoxtran-10 为 24~36 小时。血浆半衰期和纳米粒子的颗粒大小及多聚体的包裹性质有关, 颗粒小得多的 USPIO 与 SPIO 相比更难被巨噬细胞吞噬, 所以有较长的半衰期。另外体外巨噬细胞吞噬试验表明离子型葡聚糖 (如羧基化葡聚糖) 包裹的纳米粒子的血浆半衰期短于非粒子型葡聚糖。当然, 血浆半衰期也与剂量有关, 如果剂量较大, 造成肝脾巨噬细胞摄取饱和, 也会延长血浆半衰期。目前的临床用量并无明显血浆半衰期延长。

氧化铁纳米粒子进入巨噬细胞后可以完全在溶酶体降解, 主要是在肝脏的 Kupffer 细胞内。使用放射性元素  $^{14}\text{C}$  标记葡聚糖及  $^{59}\text{Fe}$  标记 Ferumoxtran-10, 追踪发现葡聚糖包膜可以逐渐被细胞内的聚糖酶降解, 由于葡聚糖的分子量较低, 所以几乎只通过尿液排除 (56 天内排出 89%)。而 Ferumoxtran-10 中的铁成分则进入体内的铁储备, 且逐渐在血细胞的血红蛋白中发现。这部分铁与内源性铁一样被机体缓慢代谢。因此看来, 葡聚糖包裹的氧化铁纳米粒子可以被生物降解, 没有远期毒副作用。

有学者对铁及铁的衍生物的化学毒性也做了研究。含有铁或氧化铁存在于人体很多组织内, 如含铁血黄素、铁蛋白和转铁蛋白等。每克正常成人肝脏含有大约 0.2mg 铁, 整个人体铁储备大约 3500mg。与之相比, 用于影像诊断的氧化铁的量 (50~200mg Fe) 要小得多, 而每克肝脏铁含量超过 4mg 才能导致慢性铁中毒。

### (三) 氧化铁纳米粒子成像

由于氧化铁纳米粒子成分和大小不同会导致其生物分布的差异, 可能因此其临床应用领域也有不同。① SPIO 主要被富含 Kupffer 细胞的肝脏大量摄取, 多用来进行肝脏检查。正常肝脏组织摄取了大量 SPIO 在  $T_2$  或  $T_2^*$  序列上呈低信号而信号为减低的区域则见于缺少 Kupffer 细胞的病变, 较常见的如肿瘤。② USPIO 由于粒子小而肝脏 Kupffer 细胞摄取较少延长了血浆半衰期, 有机会进入淋巴结, 所以被用来对转移淋巴结成像。同样原理, 正常

淋巴结含有较多的巨噬细胞,在 T2 或 T2\* 序列上呈低信号,淋巴结转移区域则缺乏巨噬细胞,信号不减低。③由于 USPIO 具有较长的血浆半衰期,可以到达 SPIO 无法到达的组织,使其在感染和退变性病变等引起巨噬细胞聚集的疾病的诊断方面有很多优势。显然,感染和退变区 T2 或 T2\* 序列的信号要低于邻近组织。④USPIO 具有较长的血浆半衰期的特性可以用来做血池对比剂进行 T1 序列的血管造影。

1. 肝脏成像 氧化铁纳米粒子最早的临床应用是在肝脏成像方面。静脉注射后, SPIO 迅速地被肝脏的 Kupffer 细胞摄取导致肝脏信号明显减低,除了对比剂自身的弛豫活性的大小影响信号的减低程度,其他很多因素也对其有影响,包括对比剂的剂量和成像的序列, T2 磁敏感自旋回波序列和 T2\* 梯度回波序列则呈现明显的肝脏信号降低。SPIO 提高正常肝脏组织与病变之间的对比的基础是两者间的 Kupffer 细胞的多少,肿瘤本身不仅不含 Kupffer 细胞,而且还分泌一些物质抑制 Kupffer 细胞的活性,通过使用 SPIO 可以发现 2~3mm 的肝脏原发肿瘤及转移瘤,与不增强图像比,明显提高了病变的显示和发现率。

2. 胃肠道应用 与 X 线检查中口服钡剂提高对比一样,氧化铁对比剂也开发了一种特殊的可以口服的对比剂用于成像。如 Ferumoxsil (AMI-121),氧化铁纳米粒子外包有惰性硅,直径大约 300nm,一次口服 600~700ml。可以清晰地显示组织的边缘。

3. 淋巴结转移 肿瘤是否有淋巴结的转移是评价其良恶性的一个指标,这对于外科大夫决定是手术切除还是保守治疗很重要。通常是根据淋巴结的大小来确定转移的,而使用 USPIO 可以更明确地显示转移。正常的淋巴结或炎性肿大的淋巴结含有的巨噬细胞可以摄取 USPIO 而呈低信号,淋巴结转移则缺少巨噬细胞在对比前后呈等信号。该研究对 80 位不同分期的前列腺癌患者进行了对比增强前后的 MR 扫描,将影像学诊断与手术切除或活检后的病理结果证实为转移的 63 个淋巴结(来自 33 位患者)对照。结果使用常规成像只能诊断其中 18 (28.6%) 个淋巴结为转移,而 USPIO 增强后成像则可以正确地将全部 63 个淋巴结诊断为转移,其最小可以发现 5~10mm 的淋巴结转移。另外还有在诊断食管癌淋巴结转移、头颈部淋巴结转移及盆腔直肠癌、膀胱癌淋巴结转移方面的应用报道,都有很好的效果。

4. 脑缺血及梗死 局部的脑缺血导致血管内的粒细胞及单核巨噬细胞的渗出及激活,并产生细胞因子。脑缺血导致的炎症反应在缺血脑损伤中扮演重要角色,因此对亚急性脑缺血病变进行氧化铁纳米粒子的增强对比成像可以很好地对炎症反应进行评估,并对细胞保护药物的应用提供指导。动物试验结果:永久性大脑中动脉梗死模型鼠缺血后 5 天注射 Ferumoxtran-10, 24 小时后 MR 扫描,显示缺血周围的环形低信号,并与组织学结果一致。

5. 动脉粥样硬化 动脉粥样硬化斑块的成分及分期有时比血管的狭窄程度对产生急性缺血的风险评估价值更为重要。动脉粥样硬化基本上也是一个炎症过程:血管中的单核细胞在损伤血管壁处附着后进入血管内膜并分化成巨噬细胞。在不稳定性心绞痛和非 Q 波心肌梗死患者的血管壁内常可以发现大量巨噬细胞的聚集,这说明巨噬细胞是不稳定性粥样硬化斑块的一个特征,对巨噬细胞的检测有助于对斑块的易碎性进行评价。动物试验显示对动脉粥样硬化模型兔的 USPIO 对比增强扫描后可以在主动脉壁发现局灶性的信号降低。

其他产生炎症反应导致巨噬细胞激活的疾病如肾脏的损伤,骨关节炎,感染性疾病等也进行了相应的氧化铁纳米粒子的对比研究,其都是基于巨噬细胞摄取氧化铁纳米粒子的原理。

6. 分子成像 分子医学为一些难治性疾病的治疗开启了一个新的领域。在其临床广泛应用前,需要发展一种无创性的成像技术对其进行监测及评价,而 MR 由于具有很高的空间分辨率使其在这一领域有很好的发展前景。用于治疗目的的药物分子或细胞须用 MR 对比剂标记以使其在 MRI 上具有不同于机体内未标记组织的信号强度。很多药用物质都进行了分子成像研究,被标记物质包括抗体、蛋白、肽等。如用 USPIO 标记结肠癌细胞表面抗原的单克隆抗体成像,通过特异性免疫反应机制对结肠癌定位及诊断; SPIO 标记可以与丝氨酸磷脂结合的蛋白用以发现凋亡的细胞。利用这些机制,可以将治疗作用的药物与其形成复合物,使其可以特异性地发挥治疗作用,从而减少对机体的损害。

7. 细胞成像 干细胞的研究表明其可以分化并取代体内缺陷细胞而起治疗作用。这方面的研究很多,包括中枢神经系统疾病(脑缺血、脊髓损伤、Parkinson 病等),心肌及肝肾疾病等。对于细胞在体内的活性及分布同样可以用 MR 监测。

## 二、磁性对比剂标记细胞方法

近几年来,随着分子影像学的发展,采用磁性对比剂标记细胞的方法有:

1. 用抗原特异性单克隆抗体连接葡聚糖包被,离体细胞在保持其活性的条件下能被磁性标记。也可将 SPIO 微粒与特定受体结合,通过细胞表面相应的受体使其与细胞结合并进入细胞内,从而使细胞得以标记。

2. 通过交联葡聚糖 (CLIO) 和连接人免疫缺陷病毒反式作用物蛋白 (MION-Tat 或 CLIO-Tat) 来制备超小型 SPIO 微粒(如一种实验用对比剂 MION-46L),使之易于标记细胞,例如, Dodd 等将 CLIO-Tat 标记来源于 C57BL/6 型小鼠的 T 细胞,该细胞被从静脉输注后进入其归巢组织脾脏,其细胞活性不受影响,3 天内使用 MRI 技术证实活体脾组织中聚集着标记细胞。

3. 利用 SPIO 微粒表面电荷的作用。树枝石 (dendrimer) 包被的 SPIO,称为磁性树枝石 (MD-100),当 MD-100 用于标记干细胞,树枝石充当转染物 (TA) 的作用,它能以非特异方式将 SPIO 微粒摄入需要移植的细胞内。带负荷的 SPIO 微粒与表面带阳离子的树枝石-多聚赖氨酸复合物 (TA-PLL) 通过静电作用能有效标记细胞。Frank 等将 3 种转染物 (TA) 以不同比例分别与 Ferumoxides、Nmion-46L 混合,然后置于大鼠少突胶质前体 CG-4 细胞、人间充质干细胞中孵育 2~48 小时,结果表明:使用复合物 Ferumoxides-TA、MION-46L-TA 时,借助普鲁士蓝染色在所有孵育的细胞胞浆中均发现有标记物;而仅仅将 Ferumoxides、MION-46L 加入的孵育细胞则摄入有限的标记物或不摄入。可见上述复合物更容易使 SPIO 微粒通过融合进入细胞内。

## 三、磁性标记细胞移植

移植磁性标记的细胞,可达到替代病变细胞而具有治疗目的潜力,同时可解决移植细胞在活体内被 MRI 示踪的一个难题。分子影像学是目前可以在活体状态下在细胞和分子水平对生物过程进行定性和定量研究的唯一手段,它在移植细胞的功能研究中发挥独特的作用,目前有关这方面的研究还仅处于初级动物试验阶段。

磁性标记细胞移植的研究大体上经历了 3 个阶段:

第 1 阶段:是萌芽期,把结合的 SPIO 的某种组织直接移植给动物的相应部位以观察组织学变化。1992 年 Norman 等报道,将与麦胚凝集素结合的 SPIO 与大鼠胎脑组织共同

培养,然后将其移植到成年大鼠的纹状体,术后6天和3周在MRI T1加权相可以清楚地看到移植区呈对比明显的低信号,组织学检查表明铁粒子大部分限于移植区域内,并且不影响细胞的形态,由此作者认为SPIO能作为MRI对比剂来标记被移植的细胞。

第2阶段:在体外用SPIO微粒对细胞进行磁性标记,这种标记物可以标记哺乳动物细胞,包括少突胶质前体细胞、人类的神经干细胞和间质干细胞。磁性SPIO微粒通过非特异性膜表面吸收过程进入细胞内,标记细胞的增殖、分化能力不受影响。所应用的SPIO微粒具有优异的顺磁性质,每毫升组织培养基中至少有 $1\mu\text{g}$ 铁即可以引起足够强度的MRI信号的改变。当细胞内铁浓度达 $9\sim 14\mu\text{g/ml}$ 时,被标记的细胞体外磁共振弛豫率( $1/T_2$ )高达 $24\sim 39/(s\cdot\text{mmol})$ 。

1999年Franklin等报道,多发性硬化的动物模型可用于磁性标记细胞移植试验,由于少突胶质前体细胞能增加髓鞘再生,故他们先使用葡聚糖包被的磁性粒子来标记少突胶质前体细胞(CG-4),然后将磁性标记细胞植入成年大鼠脑内,术后第 $1\sim 7$ 天内借助于MRI可观察到在移植部位有明显的1个信号降低区,同时透射电镜观察到脑组织标本标记物仍存在于移植细胞内。Bulte等已设计合成了一种含SPIO的多能磁性微粒,然后将其标记人神经干细胞和间质干细胞,并将标记的细胞移植到脱髓鞘动物模型的中枢神经系统内。组织化学染色表明被标记的神经干细胞在体内可以正常分化为神经元,标记后至少6周仍可以在体内探测到移植的细胞。

转铁蛋白受体在许多神经系统细胞内有很高的表达,而转铁蛋白受体的抗体OX-26已被证明能很有效地将其携不定期的药物通过完整的血脑屏障转入细胞。Bulte等将葡聚糖包被的 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 粒子连接到OX-26上,通过少突胶质前体细胞表面的转铁蛋白受体结合后,被细胞吞入胞内。磁性标记后细胞移植入脱髓鞘动物模型的脊髓后,MRI可以发现标记的细胞从移植区域向周围组织迁徙,组织化学检查表明移植的前体细胞分化为成熟的少突胶质细胞,而铁粒子只存在于移植细胞内,只是由于细胞的分裂,其内的铁浓度逐渐降低。

Hoehn等将含USPIO微粒的MR对比剂SINEREM( $2\sim 14\text{mg/ml}$ ,相当于 $400\sim 2800\mu\text{g Fe/ml}$ )与脂肪转染物FuGENE( $1\mu\text{g/ml}$ )在无血清的DMEM培养基中共同孵育30分钟,使FuGENE包裹在SINEREM表面,这种复合物SINEREM-FuGENE更容易使USPIO微粒通过融合进入细胞内,而不需要抗体、受体的参与。Hoehn用这种复合物来标记鼠胚胎干细胞,将胚胎干细胞植入脑缺血2周模型的大鼠健侧半球,3周内MRI上观察到了移植细胞向对侧半球的缺血部位进行靶向移行,这一非侵入性技术适用于观察移植细胞的植入部位、迁徙和动态分化过程,为临床上中枢神经系统移植研究提供了新视野。

第3阶段:对干细胞进行基因修饰后,把基因工程细胞进行磁性标记,并将标记的转基因细胞移植到中枢神经系统内。2001年Bulte等将SPIO标记了转LacZ基因少突胶质前体细胞,发现磁共振示踪结果与 $\beta\text{-gal}$ 表达有密切相关性。

#### 四、SPIO标记神经干细胞移植于脑缺血模型后细胞迁徙及分化的分子磁共振成像研究

1. 神经干细胞原代培养及鉴定 从SD新生大鼠海马及脑室下区分离神经干细胞,制成单细胞悬液,用含有bFGF( $20\text{ng/ml}$ )(Gibco公司)及EGF( $20\text{ng/ml}$ )(Gibco公司)并添加了B27(Gibco公司)的DMEM/F12(Gibco公司)培养基在 $5\%\text{CO}_2$ 培养箱培养,3天半量换液,7天传代。3代后行nestin(BDPharmingen公司)免疫细胞化学染色鉴定所培养的细胞。

采用悬浮法培养神经干细胞。刚接种时细胞以类圆形为主,呈单个悬浮状态,细胞折光性强。6小时后见少量细胞贴壁生长。24~48小时后,聚集成由2~6个细胞组成的球形,继续培养,随着神经干细胞不断克隆,球体不断增大,细胞数目不断增多,7天后已形成由数十至上百个细胞组成的悬浮神经球,大者直径可达150~200nm。机械吹打传代后可见大量单个细胞及少量未完全吹散的小神经球。继续培养见多个小的克隆球形成且不断增殖,同时有少量单个细胞贴壁,可见突起长出。

免疫细胞化学染色的结果 培养得到的神经球经 Nestin 免疫荧光 FITC 染色,呈绿色强荧光(图 10-1-1)。

## 2. 神经干细胞磁共振对比剂标记及弛豫活性的测量

(1) 神经干细胞 SPIO 标记及 Brdu 标记: 将 Endorem (SPIO, 11.2mgFe/ml, 法国 Guerbet 公司惠赠)用神经干细胞培养基稀释成 50 $\mu$ gFe/ml, 加入 PLL (Sigma 公司)(按 Fe:PLL 为 1:0.03 比例)。37 $^{\circ}$ C 孵育 1 小时制成含“Fe-PLL”复合物的标记培养基。提取传代(第 3 代)后第二天增殖较活跃的神经干细胞,调整细胞浓度为 4 $\times 10^6$ /ml, 等体积加入标记培养基吹散悬浮,细胞培养瓶培养 12 小时(最终标记浓度:细胞为 2 $\times 10^6$ /ml, Fe 为 25 $\mu$ g/ml, PLL 为 0.7 $\mu$ g/ml)后提取细胞,用 D-Hanks 液洗涤两遍,更换为含 10 $\mu$ mol/L Brdud 的无铁的神经干细胞培养基继续培养 2 天,供进一步试验用。

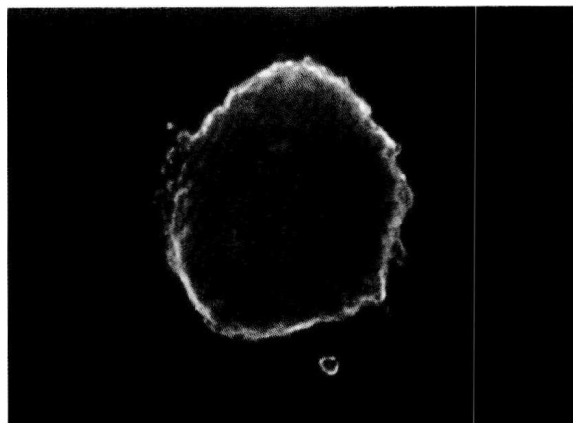


图 10-1-1 神经球 nestin (FITC) 染色呈强绿色荧光( $\times 200$ )

神经干细胞在 25 $\mu$ gFe/ml 的标记培养基中培养 12 小时,此期间经机械吹散的单个细胞仍能形成多个由 2~8 个细胞组成的神经球,折光性强,略呈褐色。SPIO 标记后的神经干细胞继续培养 2 天,仍可不断增殖。

(2) 神经干细胞普鲁士蓝染色: 将标记神经干细胞移入六孔板培养,放入 100 $\mu$ g/ml PLL 包被的盖玻片,一小时后待细胞充分贴壁后,取出盖玻片, D-Hanks 液洗涤三遍,固定 20 分钟,蒸馏水洗涤 2 遍, Perls 反应液(等体积 20% 盐酸与 10% 亚铁氰化钾临时混合)作用 20 分钟,蒸馏水洗涤 2 遍, 0.5% 伊红复染 3 分钟,蒸馏水洗去多余的伊红,显微镜下观察。

将标记细胞行普鲁士蓝染色,光学显微镜下观察,几乎每个标记细胞的胞浆内见多少不等的蓝染铁颗粒,标记率 100%,而对照组未标记 SPIO 的细胞胞浆呈红色,其内未见蓝色铁颗粒(图 10-1-2)。

(3) 神经干细胞标记后体外磁共振成像: 提取标记干细胞及同批未标记神经干细胞,均调整细胞浓度为 5 $\times 10^5$  个 /ml, 另外用 25 $\mu$ gFe/ml 含铁培养基、无铁培养基、蒸馏水作为对照。以上五组分别置入 5 个 1.5ml Ependoff 管,行 4.7T 磁共振仪扫描。

扫描条件: 轴面 T1WI 采用 SE 序列, TR/TE 300/11 毫秒, 层厚 / 间距: 1.5/1mm, 矩阵 64 $\times$ 64, 激励次数 3, 视野 6cm; T2WI 采用 FSE 序列, TR/TE 4400/80 毫秒, 层厚 / 间距 1.5/1mm, 矩阵 64 $\times$ 64, 激励次数 4; 测量 T2 弛豫时间时使用 6 个回波, 其 TE 分别为 20、40、60、80、100 及 120 毫秒。T2\*WI 采用 GEFI 序列, TR/TE 500/35 毫秒, 翻转角 30 $^{\circ}$ , 余参数同 T2WI。测量 T2\* 弛豫时间时使用 6 个回波, 其 TE 分别为 4、14、24、34、44、54 毫秒。

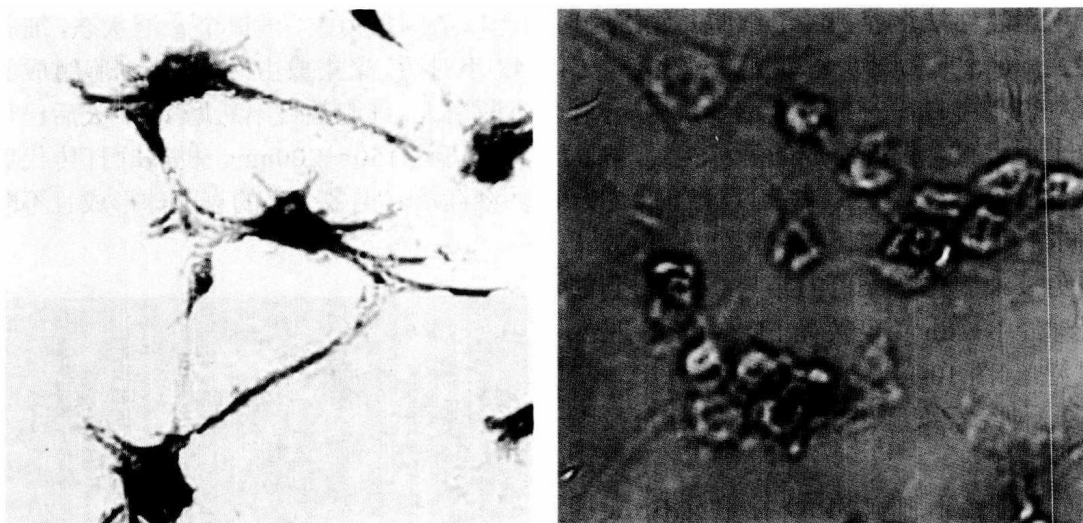


图 10-1-2 细胞标记后普鲁士蓝染色, 见胞质内多少不等的蓝染铁颗粒, 标记率 100%。对照组未标记细胞普鲁士蓝染色, 胞质呈红色, 未见蓝染铁颗粒( $\times 400$ )

扫描序列包括: T1WI、T2WI 及 T2\*WI 三种, 比较不同序列上标记细胞与未标记细胞的信号强度及其变化。计算信号强度变化率( $\Delta SI$ )的公式为:  $\Delta SI = (SI_{\text{标}} - SI_{\text{未}}) / SI_{\text{未}} \times 100\%$ 。其中  $SI_{\text{标}}$  及  $SI_{\text{未}}$  分别为标记及未标记神经干细胞的信号强度。T2 弛豫时间的拟合公式:  $y = A + C \cdot \exp(-t/T2)$ , 其中  $y$  是时间为  $t$  时测量的信号强度,  $A$  是背景噪声,  $C$  是质子密度信号强度,  $t$  是回波时间。弛豫率的计算  $R2 = 1/T2$  (1/s),  $R2^* = 1/T2^*$  (1/s)。

T1WI 序列: 未标记的细胞、无铁培养基及蒸馏水均呈低信号, 标记细胞及含铁培养基信号与对照组比较均轻度升高, 而 T2WI 及 T2\*WI 序列信号变化一致: 未标记的细胞、无铁培养基及蒸馏水均呈显著高信号, 以蒸馏水信号最高, 标记细胞及含铁培养基的信号均明显降低, 呈不同程度的低信号(图 10-1-3)。

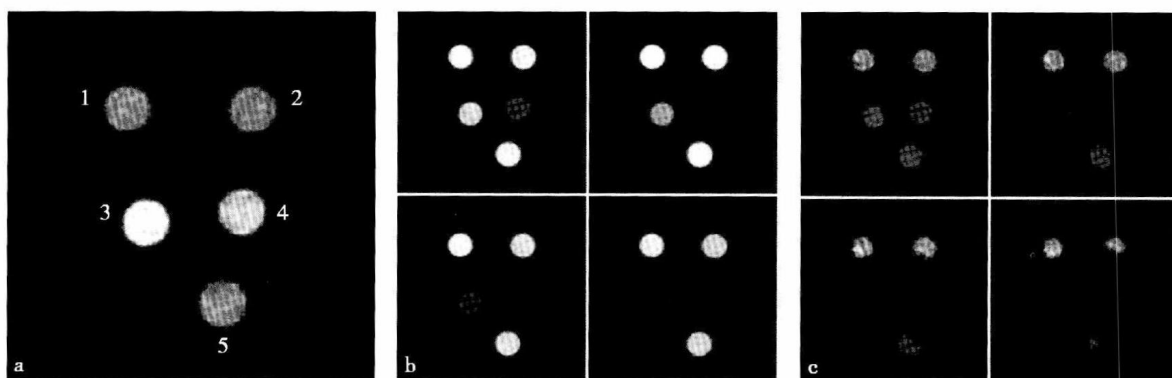


图 10-1-3 4.7T MRI

1. 蒸馏水; 2. 无铁培养基; 3.  $5 \times 10^5$ /ml SPIO 标记的神经干细胞; 4.  $25 \mu\text{gFe/ml}$  含铁培养基; 5.  $5 \times 10^5$ /ml 未标记的神经干细胞

a. T1WI 见标记细胞信号轻度升高; b. 多回波 T2WI, 回波时间分别为 20、40、60、80 毫秒, 见标记细胞信号明显降低; c. 多回波 T2\*WI, 回波时间分别为 4、14、24、34 毫秒。见标记细胞信号显著下降, 并见磁敏感效应所致的变形。此外, 含铁培养基也见相似的信号改变

对三个序列中标记细胞与未标记细胞信号强度变化计算的结果显示 T1WI 序列信号强度平均上升 24.06%，T2WI 序列信号强度平均下降 50.66%，T2\*WI 序列信号强度平均下降 53.70%，显示 T2\*WI 信号强度变化最明显(图 10-1-4)。T2 弛豫时间的计算采用 Multiple-Slice-Multiple-echo 多回波序列，6 个回波。拟合出弛豫时间衰减曲线(图 10-1-5)，结果无铁培养基与含铁培养基(25 $\mu\text{gFe/ml}$ )的 T2 弛豫时间分别为 486 毫秒及 25.9 毫秒，其弛豫率 R2(1/T2)分别为 2.05/秒及 38.61/秒，T2\* 弛豫时间分别为 710 毫秒及 17.1 毫秒，其弛豫率 R2\*(1/T2)分别为 1.41/s 及 58.48/s；未标记细胞和标记细胞的 T2 弛豫时间分别为 516 毫

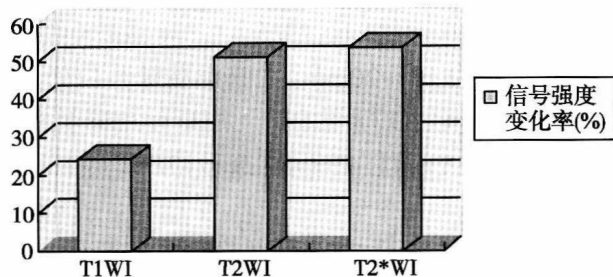


图 10-1-4 三个序列中标记细胞与未标记细胞信号强度率

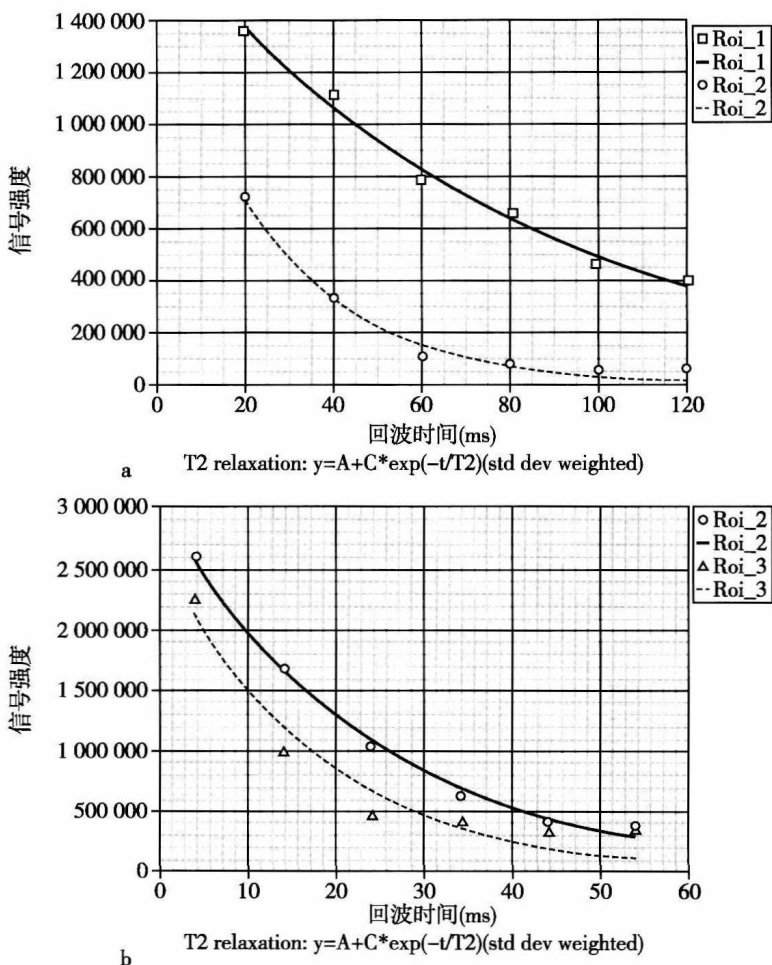


图 10-1-5 横轴为回波时间，纵轴为信号强度，右上为未标记细胞的弛豫时间衰减曲线，左下为标记细胞的弛豫时间衰减曲线。a 为 T2WI 序列衰减曲线图；b 为 T2\*WI 序列衰减曲线图

秒及 77 毫秒,其弛豫率  $R_2(1/T_2)$  分别为 1.94/s 及 12.98/s,  $T_2^*$  弛豫时间分别为 109 毫秒及 22.9 毫秒,其弛豫率  $R_2^*(1/T_2^*)$  分别为 9.17/s 及 43.67/s,可见标记细胞的  $T_2$  及  $T_2^*$  弛豫时间显著下降,相应的弛豫率  $R_2$  及  $R_2^*$  则显著升高,因此  $T_2WI$  及  $T_2^*WI$  标记细胞的信号强度明显下降。

3. 大脑中动脉闭塞局灶缺血再灌注模型(MCAO)制作 线栓法 MCAO 模型制作:SD 大鼠(220g±10g),氯氨酮 80mg/kg(生理盐水稀释)腹腔注射麻醉,术中维持动物肛温  $36.6^\circ\text{C}\pm 0.5^\circ\text{C}$ 。仰卧固定,常规消毒颈中切开,分离右侧颈总动脉(CCA)、颈外动脉(ECA)、颈内动脉(ICA),结扎并游离 ECA 主干近端,沿 ICA 向远端分离翼颞动脉,在 CCA 主干近 ECA、ICA 分叉处见开一小口,顺血管向远端插入一 30mm 长线栓(涂以硅胶的 4-0 尼龙线),深度为距 ECA、ICA 分叉处约 18~20mm(大脑中动脉开口处),缺血 60 分钟后拔出线栓进行再灌注。术后单笼饲养。MCAO 模型术后一周后使用磁共振  $T_2WI$  扫描筛选。扫描参数为:眼线圈,  $T_2WI$ , FSE 序列, TR/TE 4400/82 毫秒,层厚/间距 3/0mm,矩阵  $320\times 256$ ,激励次数 4。

模型术后一周后 1.5T MR 扫描显示 50% 模型鼠脑未见梗死,为阴性,剔除出实验。还可见仅有纹状体或大脑皮质少量梗死的模型鼠,由于损伤面积小,产生的细胞迁徙动力可能不足,也将剔除出实验。选择大脑皮质较大面积的梗死模型鼠(图 10-1-6a)(另附 4.7T MRI 结果,见图 10-1-6b~d)进行下一步实验。

#### 4. 标记神经干细胞脑梗死模型移植及磁共振动态监测

(1) 神经干细胞移植前标记:除了进行前述 SPIO 标记外,还需加入 Brdu(20 $\mu\text{mol/L}$ )(Sigma 公司)与神经干细胞共同孵育 48 小时进行双标。

(2) 双标记的神经干细胞脑梗死模型移植:MCAO 鼠氯氨酮 80mg/kg(生理盐水稀释)腹腔注射麻醉,俯卧固定于立体定位仪上。消毒头顶皮肤,切开皮肤暴露矢状缝、冠状缝及前囟,前囟后 3.0mm,于梗死对侧中线旁 3.0mm 钻 1mm 孔。以颅骨外板为基线,微量进样器刺入深度 4.2mm 固定,5 分钟缓慢注射含  $2\times 10^6$  个/ml 标记神经干细胞的悬液 3 $\mu\text{l}$ 。留针 10 分钟后缓慢拔出,骨蜡封孔。术区消毒缝皮。

(3) 磁共振动态监测:活体移植鼠术后 1、2、3、4、6 周 4.7T MRI 监测。4.7T 磁共振仪扫描,扫描序列:  $T_2WI$ : TR 2500 毫秒 TE 80 毫秒 FOV 3cm,层厚 0.8mm,间距 0.8mm,矩阵  $256\times 256$ , NEX 8;  $T_2WI^*$ : TR 1000, TE 30, 翻转角  $40^\circ$ 。

活体移植鼠术后 1、2、3、4、6 周使用 4.7T MR 进行  $T_2WI$ ,  $T_2^*WI$  扫描,  $T_2^*WI$  序列成像较  $T_2WI$  清晰且敏感。3 周后开始看到移植点附近的胼胝体低信号(图 10-1-7a),随后 4 周(图 10-1-7b)及 6 周(图 10-1-7c)见低信号沿胼胝体向中线延伸。同时可以看到扩大的侧脑室和对侧萎缩的大脑皮质。

#### 5. 制作鼠脑切片标本行铁染色及免疫组织化学染色

(1) 移植后第六周取出鼠脑标本,行冰冻切片(厚 10 $\mu\text{m}$ ),4% 多聚甲醛固定脑组织切片,行普鲁士蓝染色(具体方法同前)。

(2) 脑组织切片免疫组织化学检测:4% 多聚甲醛后固定 20 分钟, PBS 洗 3 遍,50% 甲酰胺  $65^\circ\text{C}$  水浴 2 小时,  $2\times \text{SSC}$  液室温孵育 10 分钟终止反应,2N 盐酸室温孵育 30 分钟,抗体封闭液封闭 2 小时。单克隆抗大鼠 Brdu 抗体(1:100)(Sigma 公司)  $4^\circ\text{C}$  孵育过夜,加生物素化马抗小鼠二抗(1:100)(北京中杉公司)室温孵育 2 小时, PBS 洗 3 遍,辣根酶标记链亲和素(1:200)(北京中杉公司)室温 45 分钟, DAB(北京中杉公司)显色,脱水透明,中性



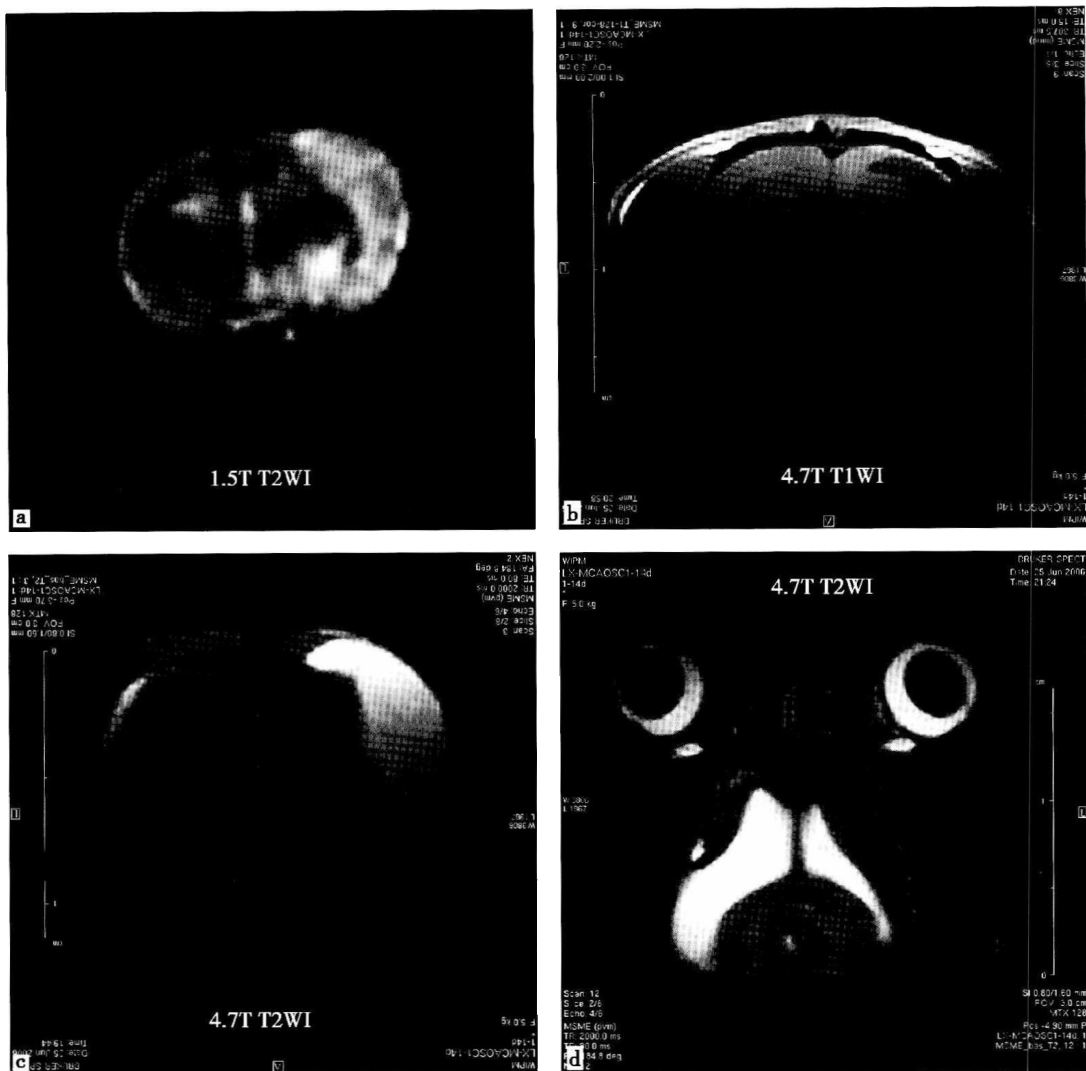


图 10-1-6 缺血再灌注损伤模型 1.5T MR (a) 冠状面及 4.7T MR (b、c、d) 冠状面、轴面示右侧脑皮质大面积长 T1 长 T2 信号。右侧侧脑室扩大

树胶封片，光镜下观察，阳性细胞呈棕褐色。

**BrdU 与 GFAP/MAP2 双标：**BrdU 二抗采用 FITC 标记羊抗大鼠抗体 (Pierce 公司) 室温孵育 1 小时，PBS 洗 3 遍，兔抗 GFAP/MAP2 (NeoMarker 公司) 4℃ 过夜，加 Cy3 标记羊抗兔二抗 (Pierce 公司) 1 小时，荧光显微镜观察，BrdU 阳性细胞呈绿色，GFAP/MAP2 阳性细胞呈红色。

普鲁士蓝染色显示沿移植点附近的胍胝体走行的胞浆内含蓝染颗粒的细胞 (图 10-1-8)，BrdU DAB 显色显示沿移植点附近的胍胝体走行具有棕褐色核形的细胞 (图 10-1-9)，两者显示的阳性位置与 MRI 显示的低信号区一致。

**BrdU 与 GFAP/MAP2 双标：**BrdU 为移植细胞的核标记物，免疫荧光显示沿移植点附近的胍胝体走行的绿色 BrdU 阳性细胞 (图 10-1-10b，图 10-1-11b)，GFAP 为星形胶质细胞的特异性标记物，免疫荧光显示细胞迁徙处及附近的红色 GFAP 阳性细胞 (图 10-1-10a)，BrdU 及 GFAP 双阳性细胞 (图 10-1-10c) 说明移植的神经干细胞在迁徙过程中部分分化为星形胶

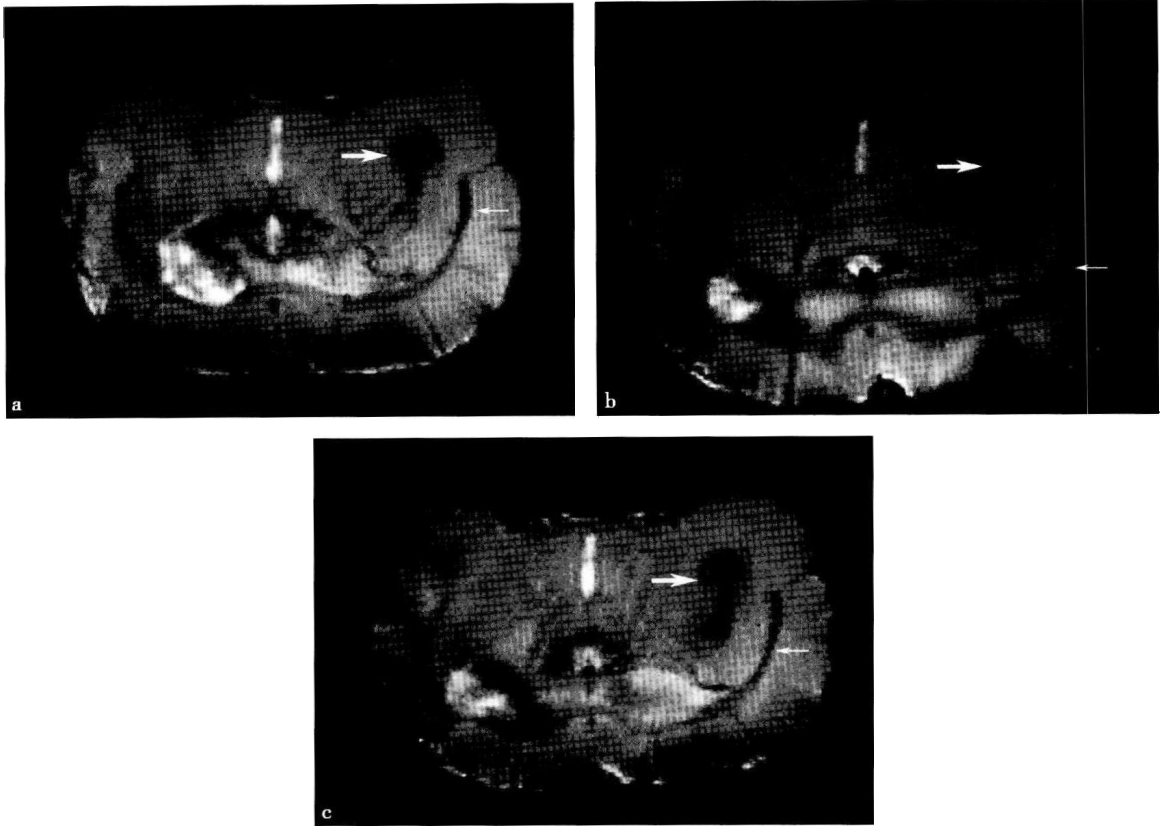


图 10-1-7 4.7T MRI 移植四周后开始看到移植点(粗箭)附近的胼胝体低信号(细箭)(a), 随后移植后四周(b)及移植后六周(c)显示低信号沿胼胝体向对侧缺血区延伸

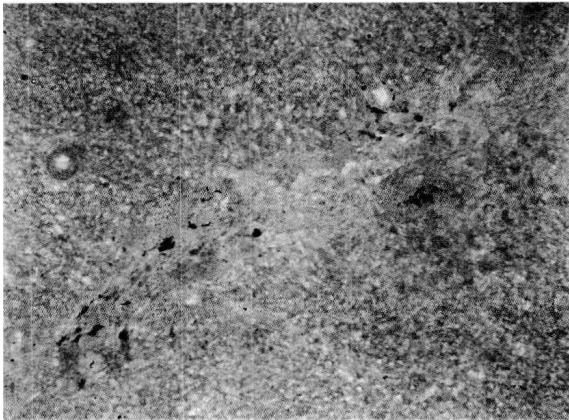


图 10-1-8 普鲁士蓝染色显示沿移植点附近的胼胝体走行的胞质内含蓝染颗粒的细胞( $\times 200$ )

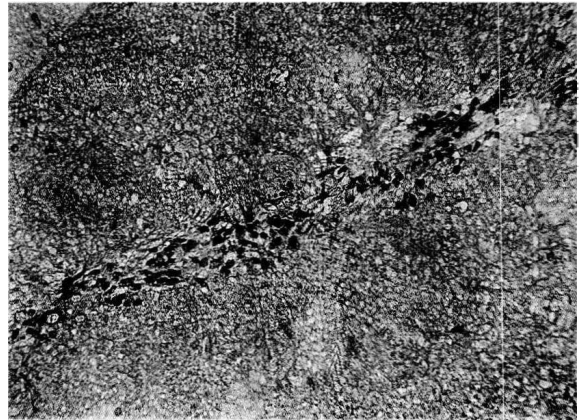
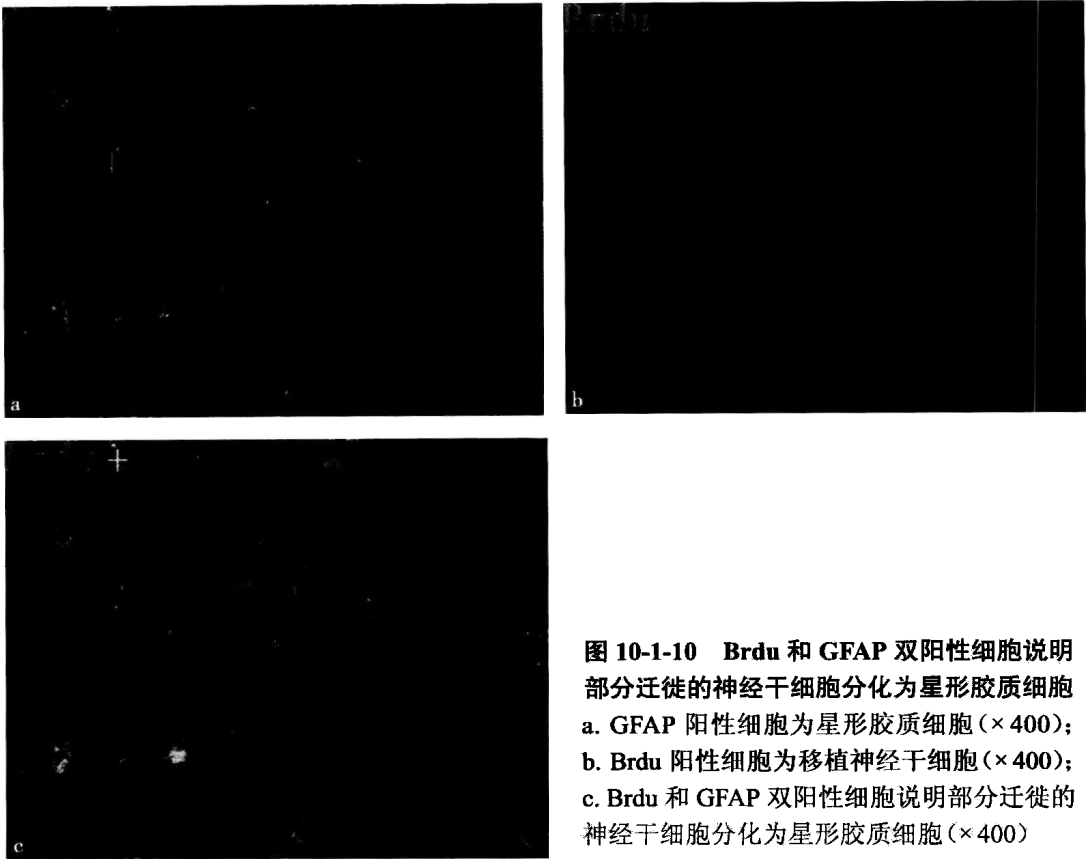
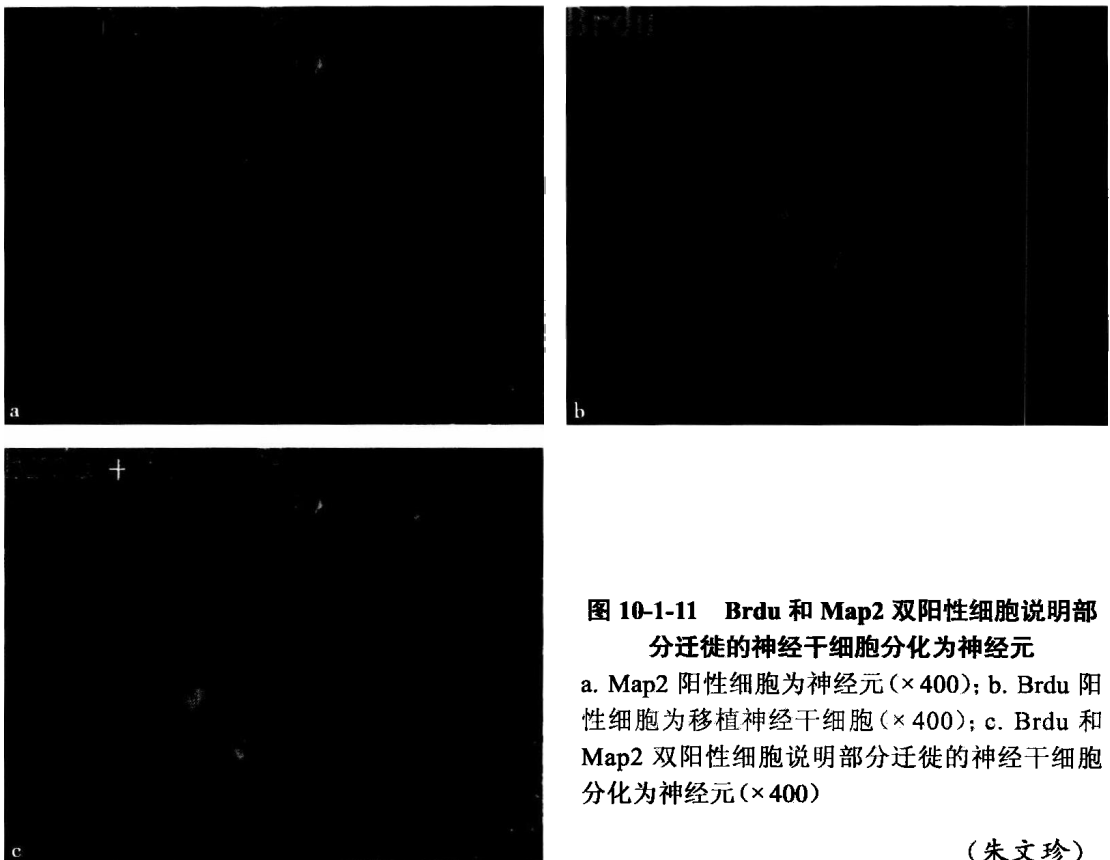


图 10-1-9 Brdu DAB 显色显示沿移植点附近的胼胝体走行的具有棕褐色核形的细胞( $\times 200$ )

质细胞; Map2 为神经元特异性的标记物, 免疫荧光显示细胞迁徙处及附近的红色 Map2 阳性细胞(图 10-1-11a), Brdu 和 Map2 双阳性细胞(图 10-1-11c)说明移植的神经干细胞在迁徙过程中部分分化为神经元。免疫荧光结果显示移植的神经干细胞在迁徙过程中分化为星形胶质细胞的数量要高于分化为神经元的数量。



**图 10-1-10 Brdu 和 GFAP 双阳性细胞说明部分迁徙的神经干细胞分化为星形胶质细胞**  
 a. GFAP 阳性细胞为星形胶质细胞( $\times 400$ );  
 b. Brdu 阳性细胞为移植神经干细胞( $\times 400$ );  
 c. Brdu 和 GFAP 双阳性细胞说明部分迁徙的神经干细胞分化为星形胶质细胞( $\times 400$ )



**图 10-1-11 Brdu 和 Map2 双阳性细胞说明部分迁徙的神经干细胞分化为神经元**  
 a. Map2 阳性细胞为神经元( $\times 400$ ); b. Brdu 阳性细胞为移植神经干细胞( $\times 400$ ); c. Brdu 和 Map2 双阳性细胞说明部分迁徙的神经干细胞分化为神经元( $\times 400$ )

(朱文珍)

## 第二节 动脉粥样硬化功能磁共振研究

### 一、前言

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是发生于弹性血管管壁的系统性炎性疾病, 其基本病理改变是动脉内膜中有脂质蓄积, 单核巨噬细胞浸润, 平滑肌细胞增殖和细胞外基质增多, 随着病变发展, 逐渐形成隆起样病变。该疾病主要累及大、中型动脉, 其中以冠状动脉和脑动脉罹患最多, 肢体各动脉、肾动脉和肠系膜动脉次之。在我国, 随着生活水平的提高, 其发病呈上升趋势, 由此引起的心脑血管疾病已成为全球首位死亡原因之一。

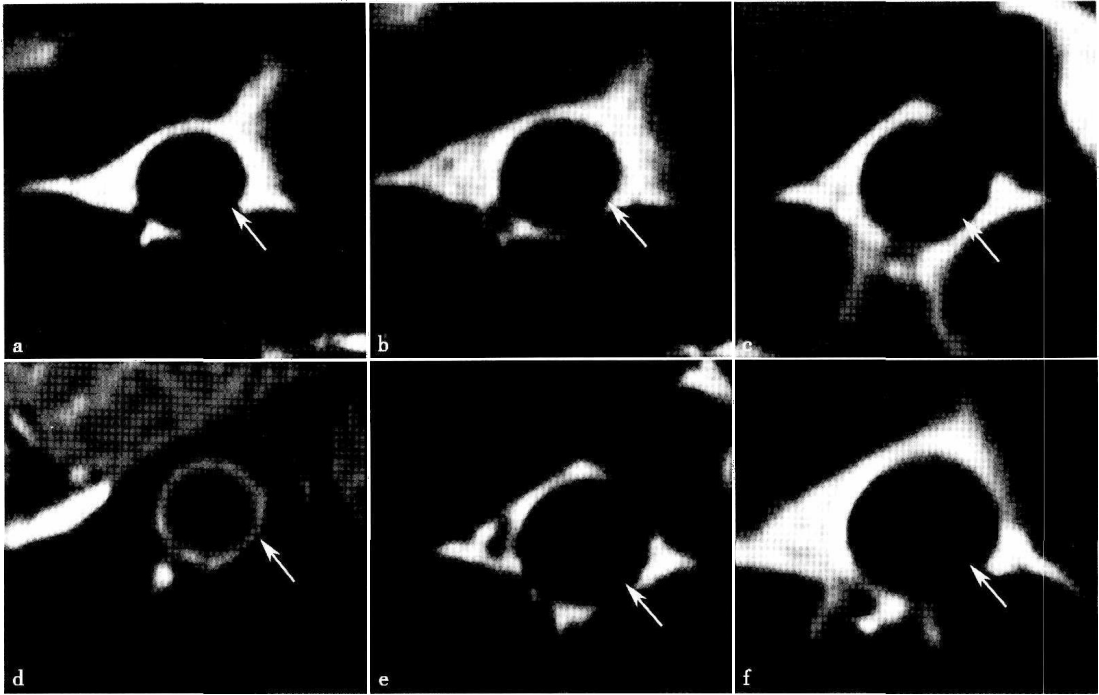
磁共振由于其多参数、多序列的特点, 使组织不同成分, 如脂肪、钙化、纤维及血栓等能够进行区分。超高场 9T 高分辨率 MR 能大大提高对纤维帽厚度精度识别, 并借助血栓中的高铁血红素作为天然对比剂, 实现了 T1WI 的直接血栓显像, 借以区分不同阶段的血栓。但是, 传统临床型 MR 扫描仪受软硬件设备限制, 图像分辨率有限, 而对粥样斑块成分的观察要求图像分辨率达到毫米以下, 才能分辨斑块内成分。随着硬件设备性能提高和表面线圈技术的改良, 颈动脉斑块的图像分辨力已达到了  $0.25\text{mm} \times 0.25\text{mm}$ 。Yuan 等采用三维时间飞跃法 ToF 和 T1WI 图像联合分析, 对区分脂质核心的坏死和斑块内出血, 敏感性和特异性可达到 90% 以上, 并能对斑块纤维帽厚薄和是否破裂做出评估。Clarke 等对患者颈动脉粥样硬化斑块旋切术后标本采用相素 - 相素逐一自动分析法与病理对照研究, 证实该方法能够高效客观区分 MR 图像上斑块不同成分, 其特异度及精确度均接近 80%, 并认为扩散加权 (DWI) 在区分坏死脂质核心上优于 T2 加权相, 但也提出该结果基于离体标本, 推广至活体仍有一定问题。而采用血管内线圈, 也能大大提高图像分辨力, 体外研究显示这种技术对冠状动脉腔内斑块大小和内膜厚度的测值与病理结果的一致性达 80%。

斑块内不同成分在 MR 上信号, 已得到初步认识。斑块内的脂质核心部分在 T1WI 上为高或稍高信号, 而 T2WI 为稍低或等信号, 不同于一般脂肪在 T1WI 与 T2WI 上均呈高信号, 主要原因是其构成为胆固醇和含固体结晶或液晶态的胆固醇酯, 可缩短 T2 值, 使 T2WI 上信号减低 (图 10-2-1a、b)。纤维帽在 T1WI 及 T2WI 上可为稍高、等、稍低信号 (图 10-2-1e)。病理学研究发现, 斑块内的钙化主要是以胆固醇为核心, 表面包裹形态不规整的羟基磷灰石, 因此斑块内钙化在 T1WI 和 T2WI 上信号可出现多变。现已知, 动脉粥样硬化所导致的管腔狭窄程度并不能作为预测不良预后的唯一因素, 斑块破裂及血栓形成引发的急性心、脑缺血性疾病及外周血管、器官缺血性疾病极其平常, 而斑块是否破裂取决于斑块的易损性。

总体而言, 常规 MR 成像对于判断斑块内成分尚存在一定局限, 并且不能对影响斑块易损性最重要的因素——炎性浸润程度进行估测判断。而随着分子影像技术的引入和应用, 靶向的显示炎性细胞, 使对斑块易损性的研究有了新的认识, 随着研究深入, 其应用不再局限于结构的显示, 而向新药物的开发方向进展。

### 二、分子成像的病理基础

已知易损斑块的病理特征为薄的纤维帽, 大的脂质核心及大量的炎性细胞 (以巨噬细胞为主) 浸润, 其形成是一个损伤与抗损伤、局部与系统的慢性炎症过程, 涉及炎症、免疫、



**图 10-2-1 动脉粥样硬化兔主动脉斑块成分 MR 图像及 USPIO 增强、Gd-DTPA 增强图像**  
 a. 轴面平扫 T1WI; b. 轴面平扫 T2WI; c. 轴面 USPIO 增强 24 小时 T1WI; d. 轴面 Gd-DTPA 增强 T1WI 示同一模型兔斑块内脂质 T1WI 呈高信号, T2WI 呈等信号, 增强后摄取 USPIO 区域高信号减低, Gd-DTPA 增强后, 血管壁及周边组织强化, 腹主动脉处病变显示不如平扫, 血管周围脂肪信号被压低; e. 轴面平扫 T1WI; f. 轴面 USPIO 增强 24 小时 T1WI, 同一模型兔纤维帽 T1WI 呈稍高信号, 增强后纤维帽显示更加清楚

代谢、凝血等多个环节。其破裂的触发因素中, 以内因起着更重要的作用, 主要为斑块纤维帽的厚度、斑块纤维骨架中胶原纤维的数量、管腔狭窄的程度、脂核的大小、巨噬细胞的含量和斑块内炎症活化的程度等, 而外因如周围动脉压、冠状动脉内的舒张压和心率等多为诱因。斑块破裂的机制尚不明确。现有观点认为, 巨噬细胞的浸润在 AS 发生及进展中起着重要的作用, 与其他因素相互促进, 加剧斑块向易损性进展。针对巨噬细胞的受体, 代谢活性进行的分子成像已经从动物实验研究阶段, 逐渐过渡到临床研究。而在炎症过程中起重要作用的一些分子, 如炎性细胞黏附分子、组织蛋白酶、金属蛋白酶、髓过氧化物酶等, 也成为分子影像研究的切入点。

### 三、USPIO 成像原理

具有巨噬细胞特异性摄取的磁共振造影剂——超小超顺磁性氧化铁颗粒 (ultra-small superparamagnetic iron oxide, USPIO) 成为分子影像研究易损斑块最佳的载体。USPIO 由直径为 4~6nm 的氧化铁核心外包被低分子的葡聚糖构成, 水合后分子直径大小为 18~30nm。当其进入体内后, 与血浆蛋白结合, 在调理素作用下被单核-吞噬细胞系统识别吞噬细胞摄取, 存留于网状内皮细胞丰富的组织和器官中, 其超顺磁性表现为微粒可按外加磁场磁极方向排列, 产生强烈的磁化效应, 而当外加磁场撤除时, 微粒的磁极重新分布, 引起组织中局部磁场不均匀, 使水分子扩散穿过不均匀磁场时, 加速质子的失相位, 同时使组织的横向弛豫时间 (T<sub>2</sub>) 及纵向弛豫时间 (T<sub>1</sub>) 缩短, 因而可在 MR 图像上观察到相

应的 T1、T2 信号改变。除此, USPIO 在血管内均匀分布时缩短组织 T2 时间作用较弱,而在细胞器内簇状分布时效应明显。因此 USPIO 被用于标记包括多种炎性疾病中的巨噬细胞并在 MR 上活体观察,同时也为活体观察斑块内炎性细胞提供可能。

#### 四、USPIO 对动脉粥样硬化的价值

初期的研究者应用 USPIO 检查遗传性高脂蛋白血症的模型兔,发现早期 AS 病变能在 USPIO 增强后被显现,主要表现为增强后 T2 加权相上动脉壁内皮下信号缺失(信号缺失局限在动脉壁靠管腔面且向管壁深部发展),而未给予 USPIO 及给予钆类对比剂检查,管壁显示光滑,无任何粥样斑块的表现。有研究者将 USPIO 用于拟行颈动脉内膜剥离术的患者,在 1.5T 高分辨 MR 上,运用四通道的相位阵列颈动脉线圈,发现注射 USPIO 后 24 小时即可观察到 T2 加权相上病灶局部信号强度明显降低。动物实验及人体实验术后标本的病理分析,均发现光镜下斑块内有铁染阳性反应,电镜显示为 USPIO 颗粒主要集中在活化的巨噬细胞内(MAC387/CD68 阳性),而内皮组织内则没有,且 MR 影像所显示的信号降低区与铁染色阳性的铁聚集区相对应。本研究中心,对动脉粥样硬化兔模型的研究,也观察到一致的表现。Tang 等对 20 名有症状高危 AS 患者双侧颈内动脉进行 USPIO 增强 MR 对比研究,结果显示无症状侧的斑块已可观察到斑块内摄取 USPIO 引起的 T2 加权相上的信号减低,尽管其狭窄程度尚未达到手术指征,但证实 AS 是一全身性疾病,且 USPIO 增强 MR 能够用于随访观察或早期发现尚未出现症状的患者。

除了能显示炎症细胞的浸润,USPIO 对斑块内不同成分的显示也有其独特价值。Schmitz 等对血栓形成不同时期的动物模型研究中,发现采用 USPIO 增强前后血栓 T1 与 T2\* 加权相上信号发生一系列改变,可帮助推测血栓形成的时间,主要机制是 USPIO 可被新鲜血栓内的嗜铁细胞吞噬,而随着血栓发生机化被内皮覆盖而吞噬的量发生改变,而机化过程末期侵入的嗜铁细胞又能重新吞噬 USPIO,从而可以影响 T2\* 加权相上信号变化。而 Tang 等研究中观察到,USPIO 增强后 24 小时扫描 T1WI 上纤维帽较平扫显示更为清楚,推测是由于 USPIO 的缩短 T1 效应使纤维帽得到增强。本中心研究也观察到相似的表现(见图 10-2-1e、f),但是病理结果显示,纤维帽中并不含有活性巨噬细胞,且 USPIO 的缩短 T1 为短时效应,因此 USPIO 增强纤维帽信号不会发生变化。除此之外,在平扫时高信号的脂质核心,在 USPIO 增强后 T1WI 上也出现了信号的降低,而传统磁共振造影剂增强反而不能显示(见图 10-2-1a~d),结合这两项推测,应该是斑块内巨噬细胞摄取 USPIO 后 T1 信号减低,因背景降低而使未摄取 USPIO 的纤维帽被凸现出来,这也与脂质核心在 USPIO 增强 MR 上 T1WI 上高信号消失相吻合。而组织内铁的长期慢性沉积,可以使局部组织信号减低的表现,在肝豆状核变性和帕金森病的研究也观察到,众多学者认为基底节区 T1 信号的减低是由于重金属的沉积引起的局部磁场不均匀造成,铁是其中原因之一。

除此之外,USPIO 在体内的较长循环时间及其缩短 T1 效应,使其易于成为血池型造影剂,用于 MRA 检查中显示血管及其分支,众多研究表明 USPIO 显示动脉以及冠脉等末支细节上均优于钆类造影剂。

#### 五、USPIO 增强的技术问题

由于目前 USPIO 的剂型和名称较多,国外不同研究者使用不同公司产品,因此使用剂量及观察时间窗不能较好一致。Trivedi 通过在注射 USPIO 前后多个时间点(24、36、48、

72、96 小时)行多序列 MR 检查,发现 24~36 小时巨噬细胞显像最佳,48 小时后下降,但直到 96 小时仍可见较清楚的显像。这一结果为大多数研究者所采用。Herborn 对遗传性高蛋白血症模型兔采用两种不同剂型的 USPIO,提出使用 0.25molFe/kg 的剂量较合适。

## 六、小 结

综上所述,USPIO 增强 MRI 检查可为 AS 病变的检出、评估斑块易损性提供重要信息。第一,作为巨噬细胞特异性的 MRI 对比剂,利用 AS 的组织学特性,结合 AS 病变炎症性损害的功能特点,为斑块易损性的评估提供了直观而可靠的手段。第二,USPIO 增强 MR 对靶血管的细节显示更丰富,同时也能辅助判断斑块内的不同成分,在对病变早期检出及随访观察患者都有较大的价值。因此,USPIO 在 MRI 检查 AS 病变中的应用将具有广阔的前景。除此,国内也有研究者制造 USPIO,并在动物实验中证实其性质,故 USPIO 增强 MR 推广到临床应用于 AS 患者具有巨大潜力。

(沈亚琪)

## 参 考 文 献

1. Fayad ZA, Fuster V. The human high-risk plaque and its detection by magnetic resonance imaging. *AmJ Cardiol*, 2001, 88: 42-45.
2. Willinek WA, von Falkenhausen M, Born M, et al. Noninvasive Detection of Steno-Occlusive Disease of the Supra-Aortic Arteries With Three-Dimensional Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Angiography. *Stroke*, 2005, 36(1): 38.
3. 刘祖黎,杜玉卿,胡道予,等.超小型超顺磁性氧化铁磁共振对比剂的制备及性能研究. *功能材料*, 2005, 36(3), 350-352, 356.
4. Clarke SE, Weinmann HJ, Dai E, et al. Comparison of Two Blood Pool Contrast Agents for 0.5-T MR Angiography: Experimental Study in Rabbits. *Radiology*, 2000, 214(3): 787-794
5. Tombach B, Reimer P, Bremer C, et al. First-pass and equilibrium-MRA of the aortoiliac region with a superparamagnetic iron oxide blood pool MR contrast agent (SHU-555 C): results of a human pilot study. *NMR Biomed*, 2004, 17(7): 500-506.
6. Allkemper T, Bremer C, Matuszewski L, et al. Contrast-enhanced Blood-Pool MR Angiography with Optimized Iron Oxides: Effect of Size and Dose on Vascular Contrast Enhancement in Rabbits. *Radiology*, 2002, 223(2): 432-438.
7. 罗健君,李晓兵,许建铭,等.磁共振对比增强血管三维成像技术的方法探讨. *中国医学影像技术*, 2004, 20(6): 891-893.
8. Klein C, Schalla S, Schnackenburg B, et al. Improvement of image quality of non-invasive coronary artery imaging with magnetic resonance by the use of the intravascular contrast agent Clariscan (NC100150 injection) in patients with coronary artery disease. *J Magn Reson Imaging*, 2003, 17(6): 656-662.
9. Stillman AE, Wilke N, Li D, et al. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide to enhance MRA of the renal and coronary arteries: studies in human patients. *J Comput Assist Tomogr*, 1996, 20(1): 51-55.
10. Ruehm SG, Corot C, Vogt P, et al. Magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaque with ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in hyperlipidemic rabbits. *Circulation*, 2001, 103(3): 415-422.
11. Allkemper T, Walter H, Hendrik K, et al. Effect of Field Strengths on Magnetic Resonance Angiography:

- Comparison of an Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide Blood-Pool Contrast Agent and Gadopentetate Dimeglumine in Rabbits at 1.5 and 3.0 Tesla. *Investigative Radiology*, 2006, 41 (2), 97-104.
12. 徐亮, 郭启勇. 超顺磁性氧化铁的研究现状及其在肝增强磁共振成像的临床应用及前景. *国外医学: 临床放射学分册*, 2000, (1): 31.
  13. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation*, 2003, 108 (14): 1664-1672.
  14. Litovsky S, Madjid M, Zarrabi A, et al. Superparamagnetic Iron Oxide-Based Method for Quantifying Recruitment of Monocytes to Mouse Atherosclerotic Lesions In Vivo. *Circulation*, 2003, 107: 1545.
  15. Ruehm SG, Corot C, Vogt P, et al. Magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaque with ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in hyperlipidemic rabbits. *Circulation*, 2001, 103 (3): 415-422.
  16. 罗丰, 王朝晖. 罗格列酮对动脉粥样硬化血脂和组织总抗氧化能力的影响. *临床心血管病*. 2006, 5 (22), 295-297
  17. 袁立, 夏黎明. 磁共振对动脉粥样硬化斑块的实验研究. *放射学实践*, 2005, 20: 818-821.
  18. 刘祖黎, 杜玉卿, 胡道予, 等. 超小型超顺磁性氧化铁磁共振对比剂的制备及性能研究. *功能材料*, 2005, 3, 350-352, 356.
  19. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature*, 1993, 362: 801-809.
  20. 左芳, 赵玉霞. ECM、MMPs 与易损斑块及斑块破裂的关系. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2005, 3 (7): 626-628.
  21. Lemainte V, Soloway PD, D'Armiento J. increased medial degradation with pseudo-aneurysm formation in apolipoprotein E-knockout mice deficient in tissue inhibitor of metalloproteinases-1. *Circulation*, 2003, 107: 333-338.
  22. Geng YJ. Biological effect and molecular regulation of vascular apoptosis in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*, 2001, 3 (3): 234-242.
  23. 李崇剑, 高润霖, 杨跃进, 等. 易损斑块的病理生理机制及其检测的研究进展. *中华心血管病杂志*, 2004, 32 (6): 570-573.
  24. Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Strategy for ensuring a better future for the vessel wall. *Eur Heart J*, 2002, 4: A31.
  25. McConnell MV, Aikawa M, Maier SE, et al. MRI of rabbit atherosclerosis in response to dietary cholesterol lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19: 1956-1959.
  26. Zhao XQ, Yuan C, Hatsukami TS, et al. Effects of prolonged intensive lipid-lowering therapy on the characteristics of carotid atherosclerotic plaque in vivo by MRI: a case control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21: 1623-1629.
  27. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circ*, 2001, 104: 249-252.
  28. Tanimoto A, Pouliquen D, Kreft BP, et al. Effects of spatial distribution on proton relaxation enhancement by particulate iron oxide. *J Magn Reson Imaging*, 1994, 4 (4): 653.
  29. Lutz AM, Seemayer C, Corot C, et al. Detection of Synovial Macrophages in an Experimental Rabbit Model of Antigen-induced Arthritis: Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide-enhanced MR Imaging. *Radiology*, 2004, 233: 149-157.



30. Johnstone MT, Botnar RM, Perez AS, et al. In vivo magnetic resonance imaging of experimental thrombosis in a rabbit model *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21: 1556-1560.
31. Gold GE, Pauly JM, Glover GH, et al. Characterization of atherosclerosis with 1.5T imaging system. *Magn Reson Imaging*, 1993, 3: 399-407.
32. Clarke SE, Beletsky V, Hammond RR, et al. Validation of Automatically Classified Magnetic Resonance Images for Carotid Plaque Compositional Analysis. *Stroke*, 2006, 37(1): 93-97.
33. Kramer CM, Cerilli LA, Berr SS, et al. MRI can distinguish plaque components including inflammation in abdominal aortic aneurysm circulation, 2001, 104: 375-376.
34. Tang T, Howarth SP, Miller SR, et al. Assessment of Inflammatory Burden Contralateral to the Symptomatic Carotid Stenosis Using High-Resolution Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide-Enhanced MRI. *stroke*, 2006, 37(9): 2266-2270.
35. Wolf RL, Wehrli SL, Popescu AM, et al. Mineral Volume and Morphology in Carotid Plaque Specimens Using High-Resolution MRI and CT. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2005, 25(8): 1729.
36. Henkelman RM, Watts JF, Kucharczyk W. High signal intensity in MR images of calcified brain tissue. *Radiology*, 1991, 179: 199-206.
37. Schmitz SA, Winterhalter S, Schiffler S, et al. USPIO-enhanced Direct MR Imaging of Thrombus: Preclinical Evaluation in Rabbits. *Radiology*, 2001, 221(1): 237-243.
38. Trivedi RA, Mallawarachi C, U-King-Im J, et al. Identifying Inflamed Carotid Plaques Using In Vivo USPIO-Enhanced MR Imaging to Label Plaque Macrophages. *Arterioscler Thromb vasc Biol*, 2006, 26(7): 1601-1606.