

Changes of quantitative parameters of dynamic contrast-enhanced MRI in normal uterus of women with different menstrual states and clinical significance

ZHANG Aijuan, CHEN Jiming*, ZHU Qing, LI Zhouli, YAN Xiufang, XING Tao
(Medical Imaging Center, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the changes and clinical significance of quantitative parameters of dynamic contrast-enhanced MRI in normal uterus of women during different menstrual states. **Methods** Totally 46 women with different menstrual states who underwent dynamic contrast-enhanced MRI were divided into premenopausal phase (proliferative phase [$n=16$], secretory phase [$n=16$]) and postmenopausal phase ($n=14$) according to different menstrual states. The quantitative parameters (K^{trans} , K_{ep} and V_e) of endometrium, junctional zone and myometrium were measured. One-way ANOVA or rank sum test was used to compare the quantitative parameters with different uterus structures and menstrual states. **Results** The K^{trans} value and K_{ep} value of endometrium between the same menstrual states were statistically significant (all $P < 0.05$). There were significant differences of K^{trans} , K_{ep} , in secretory phase, proliferative phase and postmenopausal phase, K_{ep} in secretory phase and proliferative phase ($P < 0.05$). There was statistically significant difference of V_e in junctional zone between proliferative phase and postmenopausal phase ($P < 0.05$). There were significant differences in K^{trans} , K_{ep} and V_e among endometrium, junctional zone and myometrium under the same menstrual state (all $P < 0.05$). The K^{trans} was statistically significant during the secretory phase (all $P < 0.05$). There was no significant difference in K_{ep} between the junctional zone and the myometrium except postmenopausal phase, and the K_{ep} were statistically significant between the structures in different menstrual states ($P < 0.05$). **Conclusion** The changes of K^{trans} , K_{ep} and V_e in different menstrual states should be considered when using the quantitative parameters of dynamic enhanced MRI to evaluate uterine diseases.

[Keywords] uterus; magnetic resonance imaging; menstruation

DOI:10.13929/j.1003-3489.201902003

不同月经状态女性正常子宫动态增强 MRI 定量参数变化特性及其临床意义

张爱娟, 陈基明*, 朱 晴, 李周丽, 颜秀芳, 邢 滔
(皖南医学院弋矶山医院医学影像中心, 安徽 芜湖 241001)

[摘要] **目的** 探讨不同月经状态女性正常子宫动态增强 MRI 定量参数值的特点及其临床意义。 **方法** 收集我院 46 例不同月经状态女性资料, 均行动态增强 MR 检查, 测量子宫内膜、结合带及肌层定量参数值, 包括体积转运常数 (K^{trans})、速率转运常数 (K_{ep}) 及体积分数 (V_e)。根据不同月经状态将受试者分为绝经前 [增殖期 ($n=16$)、分泌期 ($n=16$)] 和绝经

[第一作者] 张爱娟 (1991—), 女, 安徽颍上人, 在读硕士。研究方向: 泌尿生殖系统影像学。E-mail: 2278016451@qq.com

[通信作者] 陈基明, 皖南医学院弋矶山医院医学影像中心, 241001。E-mail: yjsyycjm@126.com

[收稿日期] 2019-02-01 **[修回日期]** 2019-09-04

后($n=14$)。采用单因素方差或秩和检验比较子宫不同层面、不同月经状态的定量参数。**结果** 相同子宫层面,不同月经状态子宫内膜 K^{trans} 、 K_{ep} 值及子宫结合带 V_e 值总体比较差异有统计学意义(P 均 <0.05);子宫内膜绝经后 K^{trans} 、 K_{ep} 值与分泌期和增殖期、分泌期 K_{ep} 值与增殖期差异均有统计学意义(P 均 <0.05);结合带增殖期 V_e 值与绝经后间差异有统计学意义($P<0.05$)。相同的月经状态,子宫内膜、结合带及肌层的 K^{trans} 值、 K_{ep} 值及 V_e 值差异均有统计学意义(P 均 <0.05);子宫各层面分泌期 K^{trans} 值两两比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05),子宫结合带和肌层的增殖期和绝经后 K^{trans} 值与子宫内膜同一月经状态差异有统计学意义(P 均 <0.05);除绝经后结合带与肌层间 K_{ep} 值差异无统计学意义,子宫各层面同一月经状态 K_{ep} 值两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 采用动态增强 MRI 定量参数评判子宫疾病时应考虑不同月经状态下 K^{trans} 、 K_{ep} 和 V_e 的变化。

[关键词] 子宫;磁共振成像;月经

[中图分类号] R339.2; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2019)11-1702-05

动态增强 MRI(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)利用动态增强图像和药代动力学模型特征,基于微循环水平,通过研究对比剂在组织中浓度随时间的变化规律及血管内外的交换过程,可提供体内组织和肿瘤的微血管灌注及血管生成特征。DCE-MRI 定量参数有助于早期检测子宫病变及鉴别良恶性病变,准确判断子宫内膜癌的分级、临床分期及患者预后^[1-3],但目前各参数尚无公认的诊断阈值。正常子宫随年龄及不同月经状态(尤其绝经后)其结构和功能变化较大,已有研究^[4-6]证明对子宫形态、结构和功能具有重要作用的血管内皮细胞标志物、子宫内膜血管调控因子及激素水平在不同月经状态子宫各结构间存在差异。目前,正常子宫不同月经状态的 DCE-MRI 定量研究较少。本研究探讨不同月经状态下正常子宫定量 DCE-MRI 参数的特点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 12 月—2018 年 12 月因盆腔其他病变行定量 MR 检查的 46 例患者资料,月经周期 28~32 天,中位时间 30 天。纳入标准:①月经周期规律的成年女性;②行超声或 MR 平扫均未发现明显子宫疾病;③无口服性激素类药物史;④既往无子宫手术史。排除标准:①有妇科疾病史;②对 MRI 或对比剂有禁忌证者;③图像质量不佳,影响观察分析。将本研究受试者分为绝经前[增殖期(月经来潮第 7~14 天)、分泌期(月经来潮第 15 天至下次月经期前)]和绝经后(月经自然消失超过 1 年)组;绝经前组 32 例(增殖期 16 例、分泌期 16 例),年龄 28~54 岁,中位年龄 44.0 岁;绝经后组 14 例,年龄 48~60 岁,中位年龄 54.0 岁。

1.2 仪器与方法 采用 GE Signa HDxt 3.0T MR 扫描仪,8 通道相控阵线圈。扫描序列:①轴位 T1W,TR 560 ms,TE 6.27 ms,层厚 5 mm,层间距 1 mm,FOV 38 cm×38 cm,矩阵 256×320;②轴位脂肪抑制 T2W,

TR 3 460 ms,TE 85.56 ms,层厚 5 mm,层间距 1 mm,FOV 38 cm×38 cm,矩阵 256×384;③矢状位、冠状位脂肪抑制 T2W,TR 3 360 ms,TE 88.56 ms,层厚 5 mm,层间距 1 mm,FOV 32 cm×32 cm~38 cm×38 cm,矩阵 320×256。动态增强扫描序列采用三维容积内插快速扰相 GRE T1W,TR 4.4 ms,TE 0.9 ms,FOV 40 cm×40 cm,矩阵 256×256,层厚 5 mm;先行 3°、6°、9°、12°、15° 翻转角扫描,获得 T1 mapping 参数,然后采用 12° 翻转角行动态增强扫描,双筒高压注射器于第 2 个周期将对对比剂 GD-DTPA 注入肘静脉,流率 2.5 ml/s,剂量 0.1 mmol/kg 体质量,后立即跟注 15~20 ml 生理盐水;共扫描 40 时相,扫描时间 320 s。

1.3 图像处理与分析 将原始图像导入图像后处理软件 GE Omni-Kinetics,选取双室 Extended Tofts 模型,以髂内动脉为动脉输入函数,获得定量参数体积转运常数(K^{trans})、速率转运常数(K_{ep})及体积分数(V_e)伪彩图。由 2 名影像科医师分别观察分析图像,参照轴位脂肪抑制 T2WI 图像,以轴位为主要测量平面,将大小一致的 ROI(20~40 mm²)置于子宫内膜、结合带、肌层进行测量,获得 K^{trans} 、 K_{ep} 及 V_e 参数值(图 1~3),均测量 3 次,取平均值,放置 ROI 时应尽量避开宫腔积液、血管等。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ (正态分布)或 $M(P_{25\%}, P_{75\%})$ (偏态分布)表示。以组间相关系数(interclass correlation coefficients, ICC)评价 2 名医师测量 DCE-MRI 定量参数值的一致性(0.75≤ICC≤0.95 代表一致性高)。采用单因素方差(方差齐性)或秩和检验(方差不齐)比较子宫内膜、结合带、肌层及不同月经状态的各参数,两两比较采用 SNK- q 检验或 Mann-Whitney U 检验。采用变异系数(coefficient of variance, CV)比较个体间不同月经状态子宫内膜、结合带、肌层各参数值的离散度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2 名医师测量 DCE-MRI 定量参数值的一致性较好 (ICC 均 ≥ 0.75), 取 2 名医师测量结果的均值。

相同子宫层面, 不同月经状态子宫内膜 K^{trans} 、 K_{ep} 值及子宫结合带 V_e 值总体比较差异有统计学意义 (P 均 < 0.05); 子宫内膜绝经后 K^{trans} 、 K_{ep} 值与分泌期和增殖期、分泌期 K_{ep} 值与增殖期差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05); 结合带增殖期 V_e 值与绝经后差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

相同的月经状态, 子宫内膜、结合带及肌层的 K^{trans} 、 K_{ep} 及 V_e 值差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05); 子宫各层面分泌期 K^{trans} 值两两比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 子宫结合带和肌层的增殖期和绝经后 K^{trans} 值与子宫内膜同一月经状态差异有统计学意义 (P 均 < 0.05); 除绝经后结合带与肌层间 K_{ep} 值差异无统计学意义, 子宫各层面同一月经状态 K_{ep} 值两两比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 结合带和肌层与子宫内膜的绝经后、肌层与子宫内膜增殖期、肌层与结合带的分泌期和绝经后 V_e 差异均有统计学意义。见表 1 和图 1~3。

子宫各层面在增殖期、分泌期及绝经后 K^{trans} 值、 K_{ep} 值及 V_e 值的 CV 值见表 2。

表 2 各子宫层面在不同月经状态各参数的 CV 值 (%)

子宫层面	K^{trans} 值	K_{ep} 值	V_e 值
子宫内膜			
增殖期	30.43	40.00	42.86
分泌期	19.54	27.14	49.06
绝经后	36.36	53.85	45.83
子宫结合带			
增殖期	50.00	47.17	67.80
分泌期	40.47	35.09	78.82
绝经后	34.78	45.83	45.45
子宫肌层			
增殖期	47.62	60.78	76.12
分泌期	29.66	48.13	77.37
绝经后	36.67	43.75	50.00

表 1 各子宫层面在不同月经状态的 DCE-MRI 定量参数值比较 ($\bar{x} \pm s$)

子宫层面	K^{trans} (min^{-1})	K_{ep} (min^{-1})	V_e
子宫内膜			
增殖期	0.23 ± 0.07	0.87 ± 0.17	0.22 ± 0.08
分泌期	0.20 ± 0.08	$0.70 \pm 0.19^*$	0.26 ± 0.14
绝经后	$0.14 \pm 0.06^{*\&}$	$0.53 \pm 0.26^{*\&}$	0.24 ± 0.09
F/H 值	6.231	9.538	0.548
P 值	0.004	< 0.001	0.582
子宫结合带			
增殖期	$0.56 \pm 0.28^\#$	$2.57 \pm 1.04^\Delta$	0.23 ± 0.08
分泌期	$0.53 \pm 0.25^\Delta$	$2.28 \pm 0.80^\Delta$	0.24 ± 0.11
绝经后	$0.59 \pm 0.40^\#$	$2.03 \pm 1.60^\#$	$0.33 \pm 0.15^\Delta^\blacktriangle$
H 值	0.136	0.798	3.563
P 值	0.873	0.457	0.037
子宫肌层			
增殖期	$0.38(0.27, 0.50)^\#$	$1.49(1.04, 1.71)^\Delta\Box$	$0.30 \pm 0.11^\Delta$
分泌期	$0.47(0.28, 0.65)^\Delta\Box$	$1.47(0.95, 2.08)^\Delta\Box$	$0.32 \pm 0.14^\Box$
绝经后	$0.52(0.21, 1.14)^\#$	$1.57(0.70, 2.92)^\#$	$0.38 \pm 0.19^\Delta\Box$
H 值	1.253	0.044	1.164
P 值	0.535	0.978	0.322

注: * : 与子宫内膜增殖期比较, $P < 0.05$; & : 与子宫内膜分泌期比较, $P < 0.05$; # : 与子宫内膜相同月经状态比较, $P < 0.05$; Δ : 与同期子宫内膜比较, $P < 0.05$; \Box : 与同期子宫结合带比较, $P < 0.05$; \blacktriangle : 与子宫结合带增殖期比较, $P < 0.05$

3 讨论

本研究结果显示, 相同的月经状态下, 子宫内膜、结合带及肌层的 K^{trans} 、 K_{ep} 及 V_e 值差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 在增殖期、分泌期结合带 K^{trans} 值最高, 不同的月经状态结合带 K_{ep} 值均最高, 肌层 V_e 值均最高。 K^{trans} 、 K_{ep} 及 V_e 值可定量评价子宫各层面微循环的生理特征, 组织微血管生成、细胞增殖程度及细胞外空间等均会对其造成影响^[7-9]。 K^{trans} 值表示对比剂从血浆向血管外细胞外组织间隙 (extravascular extracellular space, EES) 的转运速率, 由组织血容量、内皮细胞表面积和渗透性共同决定; K_{ep} 由 K^{trans} 衍生而来, 代表对比剂从 EES 向血浆的转运速率, 同样反映血管渗透性和组织灌注; V_e 是组织灌注达到平衡后渗透到 EES 的对比剂占血管外细胞外间隙的百分比^[10-12]。 子宫内膜由黏膜上皮及其下方的固有层组成, 结合带由黏膜下肌层、血管肌层组成, 子宫肌层由中间层和浆膜下层组成, 平滑肌束排列相对松散及肌束间的纤维较多, 有更大的细胞外空间^[13], 结合带的血液灌注高于内膜和肌层, 是子宫壁血管最丰富的区域; Aitken 等^[14] 研究发现血管内皮细胞标记物 CD31 在子宫肌层血管表达增加, 提示子宫结合带血管密度高于肌层。 因此子宫壁各区带间 K^{trans} 值、 K_{ep} 值及 V_e 值存在差异。

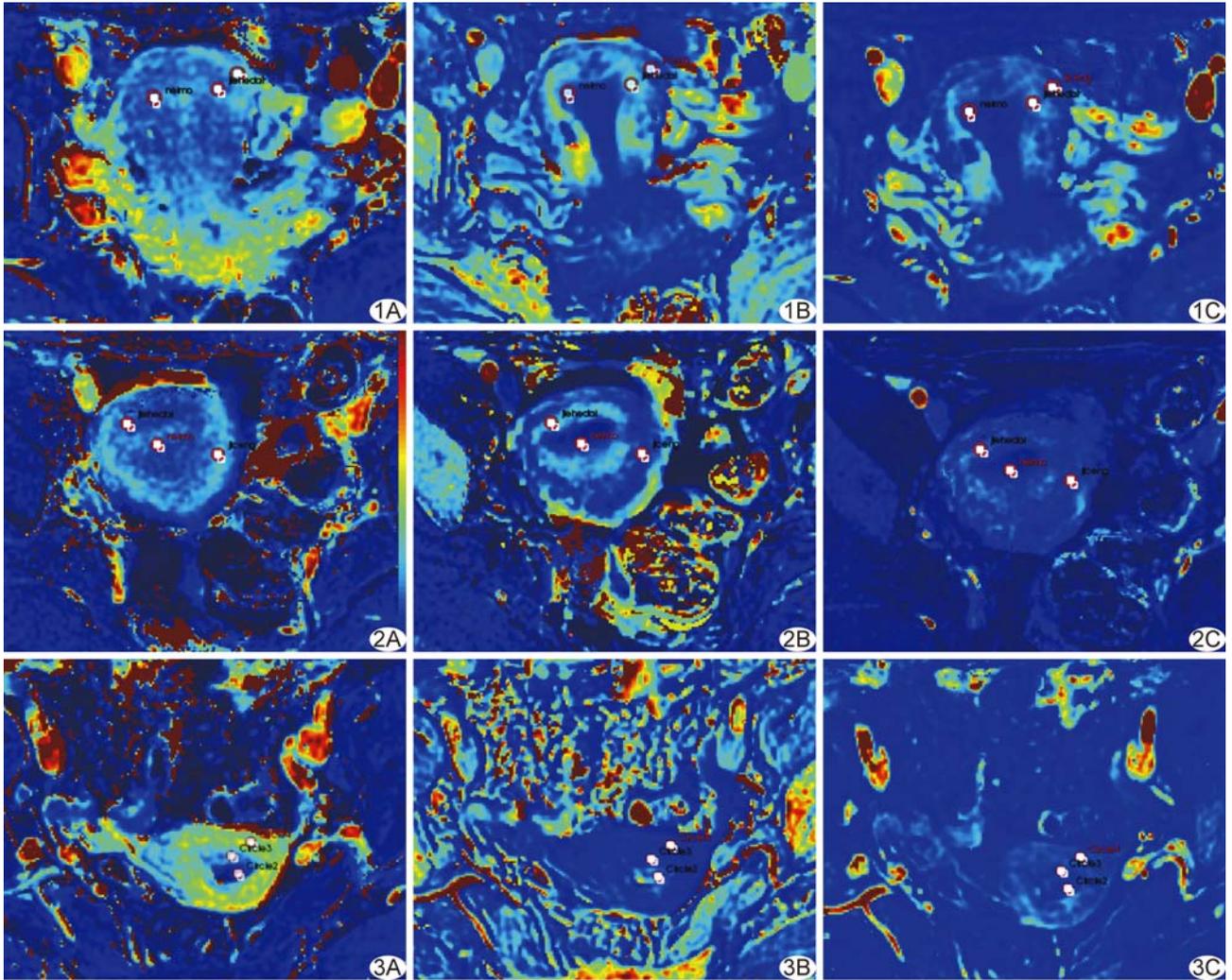


图 1 患者 34 岁,增殖期 A. V_e 伪彩图,子宫内膜、结合带及肌层 V_e 分别为 0.24、0.26、0.34; B. K_{ep} 伪彩图,子宫内膜、结合带及肌层 K_{ep} 分别为 0.91 min^{-1} 、 2.3 min^{-1} 、 1.1 min^{-1} ; C. K^{trans} 伪彩图,子宫内膜、结合带及肌层 K^{trans} 分别为 0.22 min^{-1} 、 0.60 min^{-1} 、 0.37 min^{-1}

图 2 患者 43 岁,分泌期 A. V_e 伪彩图,子宫内膜、结合带及肌层 V_e 分别为 0.21、0.21、0.36; B. K_{ep} 伪彩图,子宫内膜、结合带及肌层 K_{ep} 分别为 0.80 min^{-1} 、 2.4 min^{-1} 、 1.0 min^{-1} ; C. K^{trans} 伪彩图,子宫内膜、结合带及肌层 K^{trans} 分别为 0.17 min^{-1} 、 0.51 min^{-1} 、 0.36 min^{-1}

图 3 患者 60 岁,绝经后 A. V_e 伪彩图,子宫内膜、结合带及肌层 V_e 分别为 0.17、0.27、0.46; B. K_{ep} 伪彩图,子宫内膜、结合带及肌层 K_{ep} 分别为 1.2 min^{-1} 、 0.53 min^{-1} 、 0.41 min^{-1} ; C. K^{trans} 伪彩图,子宫内膜、结合带及肌层 K^{trans} 分别为 0.19 min^{-1} 、 0.14 min^{-1} 、 0.19 min^{-1}

本研究结果显示,同一层面不同月经状态之间子宫内膜 K^{trans} 、 K_{ep} 值差异有统计学意义 ($P < 0.05$),结合带增殖期 V_e 值与绝经后间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), K^{trans} 、 K_{ep} 值在增殖期最高,绝经后最低。因在不同月经周期雌激素水平变化较大,增殖期和分泌期雌激素逐渐升高。雌激素能够提高子宫内膜血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 含量,并与血管通透性增加有关;有研究^[15-17]表明,VEGF 在增殖期晚期到分泌期早期含量较高,而分泌期中晚期最低。绝经后性激素的分泌明显减少,子宫螺旋动脉萎缩以及血管壁通透性减低。有研

究^[13]显示绝经后子宫内膜 K^{trans} 、 K_{ep} 值低于增殖期及分泌期, V_e 值在绝经前后差异无统计学意义,与本研究结果一致。

本研究结果显示,各子宫层面在不同月经状态定量参数值的个体之间差异的变化幅度均较大,子宫内膜 K^{trans} 、 K_{ep} 值在绝经后 CV 最大,子宫内膜、结合带分泌期及肌层分泌期 V_e 值 CV 最大。郭咏梅等^[18]采用 DCE-MR 研究子宫内膜癌分化程度,发现分化程度最高的肿瘤 K^{trans} 、 K_{ep} 及 V_e 值与本研究子宫肌层增殖期 K^{trans} 值、子宫内膜绝经后 K_{ep} 值、子宫肌层绝经后 V_e 值大致相仿。因此当运用定量参数值作为子宫肿瘤诊

断、分级及预测复发等指标时,有必要考虑不同月经状态造成定量参数值的差异。

本研究的局限性:样本量较少;DCE-MRI 定量采用何种模型最优也值得进一步研究;未动态观察同一个研究对象不同月经状态影像;考虑到月经期经血对测量结果准确性的影响,正常女性月经期未纳入研究对象。

总之,本研究发现不同月经状态正常子宫内膜、结合带和肌层 K^{trans} 、 K_{ep} 和 V_e 值存在一定差异,采用动态增强 MRI 定量参数评判子宫疾病时应考虑不同月经状态下各参数的变化。

[参考文献]

- [1] Bredholt G, Mannelqvist M, Stefansson IM, et al. Tumor necrosis is an important hallmark of aggressive endometrial cancer and associates with hypoxia, angiogenesis and inflammation responses. *Oncotarget*, 2015, 6(37):39676-39691.
- [2] Haldorsen IS, Stefansson I, Grüner R, et al. Increased microvascular proliferation is negatively correlated to tumour blood flow and is associated with unfavourable outcome in endometrial carcinomas. *Br J Cancer*, 2014, 110(1):107-114.
- [3] Beddy P, Moyle P, Kataoka M, et al. Evaluation of depth of myometrial invasion and overall staging in endometrial cancer: Comparison of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*, 2012, 262(2):530-537.
- [4] Biswas Shivhare S, Bulmer JN, Innes BA, et al. Endometrial vascular development in heavy menstrual bleeding: Altered spatio-temporal expression of endothelial cell markers and extracellular matrix components. *Hum Reprod*, 2018, 33(3):399-410.
- [5] 陈天佑, 强金伟, 李若坤, 等. MR DCE-PWI 及 IVIM-DWI 定量绝经前后正常子宫内膜微循环改变. *实用放射学杂志*, 2016, 32(2): 232-235.
- [6] Takeuchi M, Matsuzaki K, Nishitani H. Manifestations of the female reproductive organs on MR images: Changes induced by various physiologic states. *Radiographics*, 2010, 30(4):1147.
- [7] Fasmer KE, Bjørnerud A, Ytre-Hauge S, et al. Preoperative quantitative dynamic contrast-enhanced MRI and diffusion-weighted imaging predict aggressive disease in endometrial cancer. *Acta Radiol*, 2018, 59(8):1010-1017.
- [8] Leach MO, Morgan B, Tofts PS, et al. Imaging vascular function for early stage clinical trials using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*, 2012, 22 (7): 1451-1464.
- [9] Khalifa F, Soliman A, El-Baz A, et al. Models and methods for analyzing DCE-MRI: A review. *Med Phys*, 2014, 41 (12):124301.
- [10] Haldorsen IS, Grüner R, Husby JA, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in endometrial carcinoma identifies patients at increased risk of recurrence. *Eur Radiol*, 2013, 23 (10): 2916-2925.
- [11] Ippolito D, Cadonici A, Bonaffini PA, et al. Semiquantitative perfusion combined with diffusion weighted MR imaging in pre-operative evaluation of endometrial carcinoma: Results in a group of 57 patients. *Magn Reson Imaging*, 2014, 32 (5): 464-472.
- [12] Ippolito D, Minutolo O, Cadonici A, et al. Endometrial cancer: diagnostic value of quantitative measurements of microvascular changes with DCE-MR imaging. *MAGMA*, 2014, 27 (6): 531-538.
- [13] Boodhwani M, Sellke FW. Myometrium: Another candidate for cell-based myocardial angiogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(5):H2039-H2040.
- [14] Aitken E, Khaund A, Hamid SA, et al. The normal human myometrium has a vascular spatial gradient absent in small fibroids. *Hum Reprod*, 2006, 21(10):2669-2678.
- [15] Jiménez-Ayala M, Jiménez-Ayala B. Cytology of the normal endometrium-cycling and postmenopausal adenocarcinoma: Prevention and early diagnosis. [2018-02-14]. <https://www.karger.com/Article/Pdf/117494>.
- [16] Dutta M, Talukdar KL. A histological study of uterus in reproductive and postmenopausal women. *National Journal of Clinical Anatomy*, 2015, 4(1):17-25.
- [17] Maas JW, Groothuis PG, Dunselman GA, et al. Endometrial angiogenesis throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod*, 2001, 16(8):1557-1561.
- [18] 郭永梅, 尹进学, 江新青, 等. DCE-MRI 定量参数分析子宫内膜癌影像与病理特征相关性研究. *临床放射学杂志*, 2016, 35(10): 1546-1550.