❖中枢神经影像学

Dynamic contrast-enhanced MRI for microvascular abnormality in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

*YIN Ping, LIU Yi, ZHOU Jinru, SHI Xiaoqing, ZENG Chun, WANG Jingjie, LIU Mengqi, LUO Tianyou, LYU Fajin, LI Yongmei**

(Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To quantification of the permeability, perfusion and histogram parameters and its correlation with expanded disability status scale (EDSS) and disease duration in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) using dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI). **Methods** Totally 27 patients with clinically definite RRMS underwent the conventional MRI and the DCE-MRI. Postprocessing was performed by using a Tofts model. The imaging biomarkers were quantitatively measured, including volume transfer constant (K^{trans}), cerebral blood flow (CBF) and cerebral blood volume (CBV) of the lesions and normal-appearing white matter (NAWM) regions. The correlation between imaging biomarkers and EDSS and disease duration were also analyzed. **Results** ①The K^{trans} of contrast-enhancing (CE) lesions were significantly higher than that of nonenhancing (NE) lesions and the NAWM regions both near and far from NE lesions (all $P<0.001$). The K^{trans} of NE lesions were significantly higher than that of NAWM regions ($P<0.05$). ②The CBF and CBV of CE lesions were significantly higher than NE lesions and the NAWM regions both near and far from NE lesions (all $P<0.001$). ③The histogram parameters showed that the skewness coefficient of NE lesions had no significant differences with CE lesions, but the latter were more close to normal distribution. The kurtosis prompts that the peak of MS lesions were lower than that of normal distribution. ④The K^{trans}, CBF and CBV were not significantly correlated with EDSS and disease duration (both $P>0.05$). **Conclusion** The DCE-MRI combined with Tofts model can be used to show the microvascular permeability, perfusion characteristic and the hemodynamic abnormalities of the lesions and NAWM in patients with RRMS. Moreover, the histogram may be helpful to distinguish different MS lesions.

[**Key words**] Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging; Tofts model; Multiple sclerosis; Histogram

DOI:10.13929/j.1003-3289.2016.07.004

动态对比增强磁共振成像观察复发缓解型多发性硬化微循环改变

尹　平,刘　义,周津如,时晓清,曾　春,王静杰,刘梦奇,罗天友,吕发金,李咏梅*

(重庆医科大学附属第一医院放射科,重庆　400016)

[**摘　要**] **目的**　应用动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)分析复发缓解型多发性硬化(RRMS)病灶的渗透、灌注及直方图参数及其与临床评分的相关性。**方法**　对 27 例 RRMS 患者行常规 MRI 和 DCE-MRI 检查并应用 Tofts 模型进行后处理,定量分析 MS 患者病灶及看似正常白质(NAWM)的容积转移常数 K^{trans}、脑血流量(CBF)和脑血容量(CBV),并与临床扩展残疾状态量表(EDSS)评分及病程进行相关性分析。**结果**　①强化病灶的 K^{trans} 值明显高于非强化病灶、病灶旁

[**基金项目**] 国家自然科学基金资助项目(81371523)、国家临床重点专科建设项目([2013]544)、重庆市卫生局资助项目(2011-1-031、2012-1-017)。

[**第一作者**] 尹平(1987—),男,四川武胜人,在读硕士。研究方向:神经影像学。E-mail: yinping915@163.com

[**通信作者**] 李咏梅,重庆医科大学附属第一医院放射科,400016。E-mail: lymzhang70@aliyun.com

[**收稿日期**] 2015-11-30　　[**修回日期**] 2016-03-03

NAWM 及远离病灶 NAWM（$\chi^2=24.771$，$P<0.001$）；非强化病灶的 K^{trans} 值明显高于病灶旁 NAWM 与远离病灶 NAWM（P 均<0.05）。②强化病灶的 CBF、CBV 明显高于非强化病灶及 NAWM，但非强化病灶的 CBF、CBV 与病灶旁、远离病灶 NAWM 的差异均无统计学意义（P 均>0.05）。③直方图结果显示非强化病灶的偏度值与强化病灶的差异无统计学意义，但后者分布更接近于正态分布；两者的峰度值均低于正态分布的峰值。④K^{trans}、CBF、CBV 与 EDSS 评分及病程均无相关性（$P>$均 0.05）。**结论**　DCE-MRI 结合 Tofts 模型可显示 MS 病灶及 NAWM 的微血管渗透及灌注异常，直方图可能对 MS 不同病灶类型的鉴别具有一定的帮助。

［**关键词**］　动态对比增强磁共振；Tofts 模型；多发性硬化；直方图

［**中图分类号**］　R445.2；R745.1　［**文献标识码**］　A　［**文章编号**］　1003-3289(2016)07-1010-05

多发性硬化（multiple sclerosis，MS）是临床常见的中枢神经系统脱髓鞘疾病，好发于中青年，发病机制尚不清楚。动态增强磁共振成像（dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging，DCE-MRI）是近年来发展的一种能无创、可定量评估组织微循环特点的成像方法。目前对 MS 渗透和灌注特点的 DCE-MRI 研究仍较少[1-4]。本研究应用 DCE-MRI 结合 Tofts 模型进行后处理，定量分析 MS 病灶微血管渗透、灌注及直方图参数，探讨 MS 病灶及看似正常白质（normal-appearing white matter，NAWM）区病理生理改变。

1　资料与方法

1.1　一般资料　回顾性分析 2014 年 1 月—2015 年 6 月我院临床确诊的复发-缓解型 MS（relapsing-remitting MS，RRMS）27 例，均满足 2010 年 McDonald 临床诊断标准[5]；其中女 17 例，男 10 例，年龄 19～78 岁，平均（42.9±15.6）岁。临床扩展残疾状态量表（expanded disability status scale，EDSS）评分 0～5 分，中位数 1.0 分。病程 0.25～16.5 年，中位数 4.5 年。在接受 MR 检查时处于缓解期 22 例，临床症状复发 5 例，检查前 3 个月均未接受激素治疗。患者均无心脑血管疾病及颅内肿瘤等病变。所有患者检查前均签署知情同意书。

1.2　仪器与方法　采用 GE Signa HDxt 3.0T MR 系统及头部 8 通道相控阵线圈。成像方案包括平扫 T1WI FLAIR，T2WI FLAIR，T1WI DCE-MRI 以及 T1WI 常规增强。常规 MR 扫描后行 DCE-MRI 灌注扫描，采用 3D T1WI 快速扰相梯度回波（spoiled gradient recalled echo，SPGR）序列先行多翻转角（3°、6°、9°、12°、15°）扫描，再行对比增强扫描。前三期完成后采用 Spectris Solaris EP MR 专用高压注射器注射对比剂，对比剂采用钆双胺注射液（欧乃影），经肘前静脉团注，剂量 0.2 ml/kg 体质量，流率 2 ml/s，注射完毕后立即用 20 ml 生理盐水以相同速率冲洗连接管道及静脉，推注对比剂同时启动扫描。对比增强扫描参数：矩阵 256×160，NEX 1，TR/TE＝6.664 ms/2.8 ms，FOV 24 cm × 24 cm，层厚 5 mm，空间分辨率 1.5 mm×0.9 mm×5 mm，时间分辨率 0.1431 s，灌注时翻转角 12°。以侧脑室体部为中心，共扫描 12 层，对比增强扫描时间 4 min，每期 6 s，共 40 期，共采集 360 帧图像。以 T2WI FLAIR 像高信号病灶（直径＞5 mm）数作为本研究最终纳入病灶数，强化病灶的数量依据常规 T1WI 增强序列图像进行判断。

1.3　数据后处理　采用 Omni Kinetics 软件进行渗透、灌注参数分析：①采用 Tofts 模型，在上矢状窦内选择 ROI、绘制时间-浓度曲线。②分别选取脑内强化病灶、非增强病灶、病灶旁 NAWM 及远离病灶 NAWM 区域勾画多个 ROI，获取反映微循环渗透特点的容积转移常数（volume transfer constant，K^{trans}）及灌注参数，包括脑血流量（cerebral blood flow，CBF）、脑血流容积（cerebral blood volume，CBV）。③获取强化病灶、非增强病灶的直方图参数。④评估 DCE-MRI 各渗透、灌注、直方图参数与 EDSS 及病程的相关性。ROI 由 2 名工作 15 年以上的放射科医师手动勾画，意见不一致时协商讨论后判定。距病灶≤5 mm确定为病灶旁 NAWM 区域[6]，选取对侧相应大脑半球无病灶且避开血管的区域为远离病灶 NAWM 区域，以排除因生理性灌注差异导致的假阳性结果。病灶纳入标准：直径＞5 mm 病灶纳入研究，选择病灶最大中心层面进行勾画，ROI 的大小随病灶大小适当调整（范围 20～30 mm^2）。

1.4　统计学分析　采用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行正态分布检验及方差齐性分析检验，结果显示数据不符合正态分布。对 K^{trans}、CBF、CBV 以 $M(Q_L \sim Q_u)$表示，用 SAS 9.2 统计学软件对研究指标分别进行 *Kruskal-Wallis H* 秩和检验，再用 *Nememyi* 法行组间的两两比较。对 MS 患者强化病灶与非强化病灶的偏度值及峰度值比较采用 *Mann-Whitney* U 非参数检验。相关性分析采用 *Spearman* 秩相关。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

27 例 RRMS 患者平扫 T2 FLAIR 共发现＞5 mm 的病灶 127 个，最大者直径约 2 cm，病灶主要位于额顶颞叶，其中侧脑室旁病灶最多，部分病灶融合。2 例患者 T1WI 增强图像上显示增强病灶共 19 个，其中环形强化 3 个、结节状强化 16 个。

2.1　微血管渗透参数　强化病灶 K^{trans} 明显高于非强化病灶、病灶旁 NAWM 及远离病灶 NAWM（P 均＜0.001）；非强化病灶的 K^{trans} 明显高于病灶旁及远离病灶 NAWM（P＜0.05），但病灶旁与远离病灶 NAWM 的 K^{trans} 的差异无统计学意义（P＞0.05），见表 1、图 1。

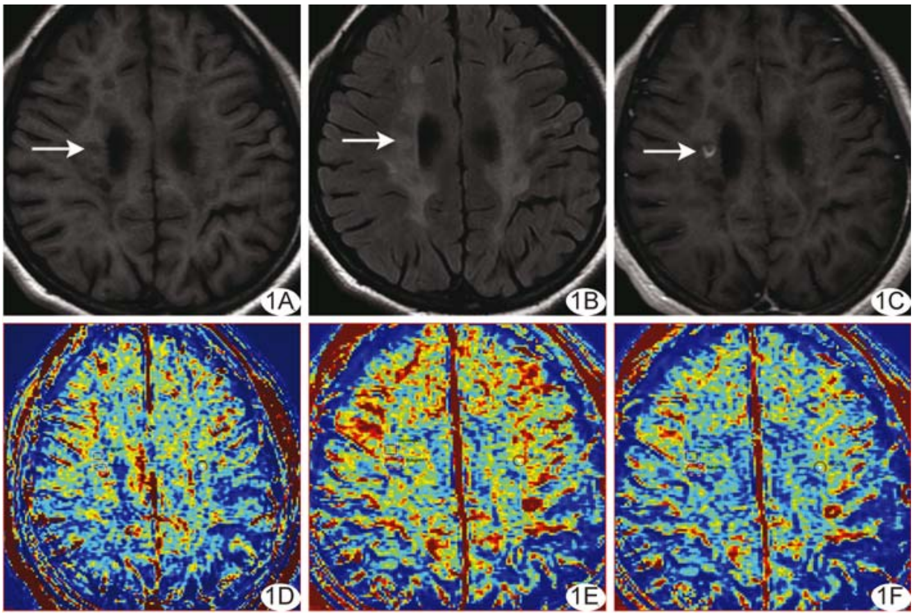

图 1　RRMS 患者，女，34 岁　T1WI FLAIR 图（A）、T2WI FLAIR 图（B）、T1WI 常规增强扫描图像（C）示病灶（箭）；K^{trans} 图（D）、CBF 图（E）、CBV 图（F）上不规则型 ROI 1 示病灶区，方型 ROI 2 示病灶旁 NAWM，圆型 ROI 3 示远离病灶 NAWM；强化病灶（红黄色）的渗透、灌注均高于病灶旁及远离病灶 NAWM（蓝绿色为主），病灶区血管扩张

2.2　微血管灌注参数　强化病灶的 CBF、CBV 明显高于非强化病灶及 NAWM（P 均＜0.001），但非强化病灶的 CBF、CBV 与病灶旁、远离病灶 NAWM 的差异无统计学意义（P 均＞0.05）。病灶旁 NAWM 的 CBF、CBV 值均与远离病灶 NAWM 的差异无统计学意义（P 均＞0.05），见表 1、图 1。

2.3　病灶直方图特点　直方图结果显示强化病灶的偏度值及峰度值与非强化病灶的差异均无统计学意义（P 均＞0.05），但强化病灶的偏度值更接近于正态分布；两者的峰度值均低于正态分布的峰值（表 2）。

2.4　相关性分析　MS 强化病灶的 K^{trans}、CBF、CBV 与 EDSS 评分及病程均无相关性（P 均＞0.05）。

表 1　MS 强化病灶及 NAWM 的渗透、灌注参数［$M(Q_L \sim Q_u)$］

项目	K^{trans}	CBF［ml/(100 g・min)］	CBV(ml/100 g)
强化病灶	0.31(0.24～0.38)	29.96(23.26～39.80)	31.92(25.62～45.99)
非强化病灶	0.18(0.10～0.28)	9.66(6.16～14.07)	5.94(4.07～10.55)
病灶旁 NAWM	0.14(0.08～0.25)	8.74(4.98～14.81)	5.95(3.61～10.88)
远离病灶 NAWM	0.15(0.09～0.25)	7.92(5.28～19.07)	5.75(4.03～11.02)
χ^2 值	24.77	36.31	50.02
P 值	＜0.001	＜0.001	＜0.001

表 2　MS 强化病灶及非强化病灶直方图特点［$M(Q_L \sim Q_u)$］

项目	K^{trans}		CBF［ml/(100 g・min)］		CBV(ml/100 g)	
	偏度值	峰度值	偏度值	峰度值	偏度值	峰度值
强化病灶	0.14 (−0.19～0.60)	−0.79 (−1.23～0.24)	0.04 (−0.13～0.65)	−0.62 (−0.74～0.56)	0.11 (−0.14～0.59)	−0.72 (−1.13～0.30)
非强化病灶	0.27 (−0.22～0.55)	−0.65 (−1.16～−0.25)	0.17 (−0.26～0.65)	−0.57 (−0.99～−0.18)	0.34 (−0.10～0.65)	−0.70 (−1.13～−0.06)
Z 值	−0.06	−0.08	−0.12	−0.35	−0.71	−0.13
P 值	0.95	0.94	0.91	0.72	0.48	0.9

3　讨论

DCE-MRI 是先通过多翻转角求出 T1 值。对小分子量对比剂摄取前后组织器官进行一系列动态成像，观察对比剂在组织中的渗透能力，通过结合血流动力学模型，计算反映局部组织渗透及灌注量化参数，从而反映局部组织的微循环特征。DCE-MRI 结合各种数学模型，可更准确地对灌注特点进行定量分析[2]。采用不同的模型分析可能会出现不同的问题，且各种模型适用的部位各异[7]。Tofts 模型是最经典的线性模型，已广泛应用于分析各种微血管化的组织。Tofts 两室模型是将血管及血管外细胞外液间隙(extravascular extracellular space，EES)作为两腔，可获得 K^{trans}、CBF、CBV 等渗透、灌注参数值，准确反映组织中对比剂在两腔中的变化，从而无创地评价组织微循环功能状态[8]。

MS 是临床最常见的中枢神经系统脱髓鞘疾病，主要病理过程包括炎性脱髓鞘、轴突消失及胶质细胞再生[9-10]。MS 不同病灶的病理学改变不同，研究[10-11]显示活动病灶主要病理改变包括病灶中心轴索破坏、胶质细胞增生、脱髓鞘及缺血性改变，而病灶周围血管则可能出现代偿性扩张，形成侧支循环。本组研究结果显示强化病灶的 K^{trans}、CBF 及 CBV 明显高于非强化病灶、病灶旁 NAWM 与远离病灶 NAWM，与 Ingrisch 等[4]的研究结果一致。这可能与强化病灶存在血管炎性扩张，导致血管通透性增加有关。非活动期病灶存在两种病理改变，一是胶质细胞增生，胶原纤维增殖而形成血管闭塞；二是损伤后炎症活动的重建导致部分血管扩张[6]。本组结果显示非强化病灶的渗透值明显高于 NAWM，非强化病灶存在一定的代偿性血管扩张；但非强化病灶的灌注值差异均无统计学意义，提示非强化病灶病理改变还包括胶质细胞增生而形成部分血管闭塞。由于病灶对周围白质的影响，NAWM 也存在增大的小胶质细胞的增多及炎性细胞浸润等病理改变。研究[12-13]显示 MS 患者 NAWM 也存在血脑屏障的破坏，其灌注特点与病灶急性炎症的程度有关。Moll 等[6]认为 NAWM 的病理改变与离病灶的距离有关。本组前期研究[14]也显示非强化病灶旁 NAWM 与远离非强化病灶的 NAWM 渗透灌注值存在一定的差异。但本研究结果显示病灶旁 NAWM 的渗透、灌注值与远离病灶 NAWM 的差异无统计学意义，可能与本研究未将强化病灶与非强化病灶的病灶旁 NAWM 区分开分析有关。

既往研究[15-16]主要将直方图应用于肿瘤的分级以及疗效评估，目前仍无将直方图用于区分 MS 病灶类型的研究。本研究结果显示非强化病灶的偏度值与强化病灶的差异无统计学意义，但后者的偏度值更接近于 0，提示强化病灶区的分布更接近于正态分布；另外，两者的峰度值均低于正态分布的峰值。

本研究显示强化病灶渗透、灌注参数与 EDSS 评分及病程无明显相关性，可能与本组研究中 RRMS 患者大部分处于稳定期，临床症状不明显有关；另外，本组研究纳入的强化病灶较少，也可能导致这一结果。

本研究的局限性：本组纳入的研究对象为 RRMS，病灶主要处于非活动期，活动期病灶较少，可能影响研究结果，有待于进一步研究。另外，本组研究属于横向研究，而临床治疗等是否会对 MS 微循环产生影响，还需进一步纵向研究。

总之，本研究应用 DCE-MRI 结合 Tofts 模型显示 MS 病灶及 NAWM 的灌注、渗透及直方图特点，可以准确反映 MS 病灶的微循环改变；直方图可能对 MS 不同病灶类型的鉴别提供帮助。

[参考文献]

[1] Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain-barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental-concepts. Magn Reson Med, 1991,17(2):357-367.

[2] Yuan J, Chow SK, Zhang Q, et al. The use of dynamic tracer concentration in veins for quantitative DCE-MRI kinetic analysis in head and neck. PLoS One, 2013,8(3):e59885.

[3] Cramer SP, Larsson HB. Accurate determination of blood-brain barrier permeability using dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI: A simulation and in vivo study on healthy subjects and multiple sclerosis patients. J Cereb Blood Flow Metab, 2014,34(10):1655-1665.

[4] Ingrisch M, Sourbron S, Morhard D, et al. Quantification of perfusion and permeability in multiple sclerosis: Dynamic contrast-enhanced MRI in 3D at 3T. Invest Radiol, 2012,47(4):252-258.

[5] Selchen D, Bhan V, Blevins G, et al. MS, MRI, and the 2010 McDonald criteria: A Canadian expert commentary. Neurology, 2012,79(23 Suppl 2):S1-S15.

[6] Moll NM, Rietsch AM, Thomas S, et al. Multiple sclerosis normal-appearing white matter: Pathology-imaging correlations. Ann Neurol, 2011,70(5):764-773.

[7] Khalifa F, Soliman A, El-Baz A, et al. Models and methods for analyzing DCE-MRI: A review. Med Phys, 2014,41(12):124301.

[8] Sourbron SP, Buckley DL. On the scope and interpretation of the Tofts models for DCE-MRI. Magn Reson Med, 2011,66(3):735-745.

[9] 熊华，李咏梅，曾春，等.功能磁共振成像观察复发缓解型多发性硬化患者运动相关脑区的局部一致性.中国医学影像技术，2015，31(3):327-330.

[10] 曾春，李咏梅，罗天友，等.动态磁敏感对比 MR 灌注成像对多发

性硬化的研究.临床放射学杂志,2010,29(8):1009-1013.

[11] Stadelmann C, Wegner C, Brück W. Inflammation, demyelination, and degeneration—Recent insights from MS pathology. Biochim Biophys Acta, 2011,1812(2):275-282.

[12] Lund H, Krakauer M, Skimminge A, et al. Blood-brain barrier permeability of normal appearing white matter in relapsing-remitting multiple sclerosis. PLoS One, 2013,8(2):e56375.

[13] Bester M, Forkert ND, Stellmann JP, et al. Increased perfusion in normal appearing white matter in high inflammatory multiple sclerosis patients. PLoS One, 2015,10(3):e0119356.

[14] 尹平,曾春,王静杰,等.复发缓解型多发性硬化患者脑内病灶动态对比增强 MR 灌注及渗透特点.中华放射学杂志,2015,49(10):1-5.

[15] Just N. Improving tumour heterogeneity MRI assessment with histograms. Br J Cancer, 2014,111(12):2205-2213.

[16] Peng SL, Chen CF, Liu HL, et al. Analysis of parametric histogram from dynamic contrast-enhanced MRI: Application in evaluating brain tumor response to radiotherapy. NMR Biomed, 2013,26(4):443-450.

Neuroendocrine carcinoma of the sacrum: Case report

骶骨神经内分泌癌 1 例

李　飞[1],任翠萍[1],程敬亮[1],李道明[2]

(1.郑州大学第一附属医院磁共振科,2.病理科,河南 郑州　450052)

[**Key words**]　Neuroendocrine carcinoma; Sacrum; Diagnostic imaging　[**关键词**]　神经内分泌癌;骶骨;诊断显像

DOI:10.13929/j.1003-3289.2016.07.005

[**中图分类号**]　R445; R681.58　[**文献标识码**]　B　[**文章编号**]　1003-3289(2016)07-1014-01

图 1　骶骨神经内分泌癌　A.CT 骨窗示骶骨右份密度均匀的软组织肿块(箭),骨质破坏吸收;B.平扫 MR T2WI 轴位图像示骶骨右份占位,呈稍长 T2 信号(箭);C.病理图,细胞呈巢状、片团状分布,局部可见腺样结构,细胞中等大小,细胞核呈圆形、椭圆形,少数呈梭形,核染色质粗大,核分裂象较多见(HE,×400)

患者男,58 岁,骶尾部伴右下肢疼痛 1 个月,加重并活动受限 5 天。骶尾部 CT 平扫示骶骨右份占位性病变(图 1A)。MRI:平扫示 S2～4 椎体右份团块状长 T1 稍长 T2 信号,压脂像呈高信号,DWI($b=800\ s/mm^2$)示明显弥散受限,ADC 图呈低信号;增强扫描示病灶呈轻度渐进性强化,范围 46 mm×47 mm×69 mm(图 1B)。CT 和 MRI 均诊断脊索瘤可能性大。行骶骨肿瘤切除并内固定术。术后病理:细胞中等大小,呈巢状、片团状分布,局部可见腺样结构,诊断为骶骨大细胞神经内分泌癌(图 1C)。免疫组化:CK(+),EMA 灶(+),Syn(+),Ki-67(约 90%+),CKL(+),CD99(+)。建议患者进一步放化疗治疗,患者要求回家休养。术后 2 个月行全身骨显像(显像剂为 Tc-亚甲基二膦酸盐)示骶骨骨代谢异常活跃,考虑术后改变。

讨论　神经内分泌肿瘤是起源于弥散神经内分泌系统的一组异质性肿瘤群,可发生于人体的任何部位,多发生于胃、肺、胰腺、甲状腺等,少见于骨组织;大细胞神经内分泌癌最常发生于肺部,原发于骨组织者更为罕见,本例根据肺部 X 线检查、排除肺部大细胞神经内分泌癌骶骨转移,且术后全身骨显像无转移癌多发转移病灶的一般特征,故推测为原发肿瘤。肺外神经内分泌癌分为典型类癌、不典型类癌、小细胞及大细胞内分泌癌。神经内分泌癌的确诊依靠病理及免疫组化。电镜下神经内分泌颗粒的发现对神经内分泌癌的诊断具有决定性意义,由于条件限制,本例未行电镜观察。骶骨神经内分泌癌影像学表现不典型,需与骶骨常见肿瘤,如脊索瘤、骨巨细胞瘤、动脉瘤样骨囊肿、神经源性肿瘤、转移瘤等鉴别。

[**第一作者**] 李飞(1990—),女,河南南阳人,在读硕士。

E-mail: 382463086@qq.com

[**收稿日期**] 2015-11-26　[**修回日期**] 2016-05-07