❖综述

Progresses of application of intravoxel incoherent motion DWI for vertebral lesions

ZHANG Chenying, GAO Sijia*
(Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China)

[**Abstract**] Based on traditional DWI, intravoxel incoherent motion (IVIM) DWI can obtain the dual-messages of diffusion and perfusion of characterized tissue, with the principles of selecting multiple b-values and using bi-exponential model, therefore can reveal pathophysiological changes of disease comprehensively. IVIM DWI has been gradually applied to diagnosis, differential diagnosis and therapeutic evaluation of whole body multiple systemic diseases. The progresses of IVIM DWI and the application progresses in vertebral diseases were reviewed in this article.

[**Key words**] Vertebral lesions; Intravoxel incoherent motion; Diffusion magnetic resonance imaging
DOI:10.13929/j.1003-3289.201802024

体素内不相干运动 DWI 在椎体病变中的应用进展

张晨颖 综述,高思佳* 审校
(中国医科大学附属第一医院放射科,辽宁 沈阳 110001)

[**摘 要**] 体素内不相干运动(IVIM)DWI 是基于传统 DWI 的新技术,其原理是通过选取多个扩散敏感系数(b 值)及采用双指数模型拟合,同时获得表征组织扩散和灌注的双重信息,可更全面地揭示疾病的病理生理改变。IVIM DWI 已逐步应用于全身多个系统疾病的诊断、鉴别诊断及疗效评价。本文就 IVIM DWI 的原理及在椎体病变中的应用进展进行综述。

[**关键词**] 椎体病变;体素内不相干运动;扩散磁共振成像
[**中图分类号**] R681.5; R445.2 [**文献标识码**] A [**文章编号**] 1003-3289(2018)09-1435-04

DWI 是一种可用于研究在体水分子扩散的功能 MRI 技术,通过定量测定水分子的自由扩散,来反映体内发生的微观变化,进而对疾病进行诊断。随着对 DWI 认识的深入及 MR 技术的不断发展,现已发现传统 DWI 定量化参数 ADC 值受体素内毛细血管微循环灌注的影响,并不能真实反映体素内水分子的扩散[1],有一定局限性。Le Bihan 等[2]最早提出体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM) DWI 的概念和成像原理,通过双指数模型拟合来获得体素内扩散与灌注的双重信息,以弥补 DWI 的不足。近年来 IVIM 已广泛应用于肝脏、肾脏、胰腺、头颈部等多个部位,但在脊柱病变中应用相对较少。本文就 IVIM DWI 在椎体病变的应用进展进行综述。

1 IVIM 基本成像原理

组织内微观运动包括水分子扩散和微循环灌注两部分,ADC 值不能准确反映生物体内水分子的扩散,根据 Le Bihan[3-4]提出的理论,IVIM 使用多个 b 值扫描将水分子扩散和微循环灌注这两部分微观运动形式分离且量化,双指数模型组织信号衰减的公式为:$S_b/S_0 = (1-f)\cdot\exp(-bD) + f\cdot\exp[-b(D+D^*)]$,b 为扩散敏感系数,S 为 b 取不同值时信号的强度,D 为真性扩散系数,D^* 为伪扩散系数,f 为灌注

[**第一作者**] 张晨颖(1990—),内蒙古呼和浩特人,在读硕士。研究方向:骨骼、神经影像学诊断。E-mail: cyzhangfsk@163.com
[**通信作者**] 高思佳,中国医科大学附属第一医院放射科,110001。E-mail: scarlettgao@126.com
[**收稿日期**] 2018-02-05 [**修回日期**] 2018-06-24

分数，表示灌注相关效应占总体扩散效应的百分比，与微循环血容量有关。其中 D^* 比 D 大 1 个数量级，所以低 b 值时获得灌注信息，高 b 值时获得扩散信息；同时 b 值的选取对图像质量有一定影响，虽然低 b 值时灌注效应明显，但参数的真实性受影响[5]；高 b 值时成像时间延长，图像 SNR 下降，故合理调配 b 值分布对图像质量至关重要。

2　IVIM 模型的验证

IVIM 理论被提出后，研究者采用相关实验及临床研究对其可靠性进行了验证。LeBihan 等[6]在其构建的扩散与灌注水模实验中发现，减少模型中的水流，则 ADC 值也相应减低，提示 DWI 对流动效应敏感。Federau 等[7]通过给志愿者吸入含有不同浓度 CO_2 和 O_2 的气体，观察受试者脑血流量变化，结果发现，当气体所含 CO_2 浓度升高时，D^* 值、f 值也随之升高；当气体所含 O_2 含量升高时，D^* 值、f 值相应降低，但 D 值始终保持不变，表明 IVIM 能够反映组织的灌注特性。随后 Lee 等[8]采用水流模型实验发现 f 值与模型中水流分数、D^* 值与水流量之间存在显著正相关，同样提示 IVIM 可对水分子的扩散与灌注进行近似的分割。此外，IVIM 灌注相关参数与通过引入对比剂获得的反映组织灌注的参数间具有较好的相关性。Shi 等[9]采用肺癌小鼠模型观察其对抗血管生成药物的反应，发现治疗后 IVIM 灌注参数 D^* 值、fD^*（二者乘积）减低，与动态对比增强 MR 扫描（dynamic contrast-enhanced MRI，DCE-MRI）参数之间具有很好的相关性。同样，Lai 等[10]在 IVIM 预测鼻咽癌患者的预后研究中发现，预后较好患者的 D^* 值、DCE-MRI 灌注参数均较低，提示 IVIM 灌注参数与 DCE -MRI 灌注参数具有较好的相关性。

3　IVIM DWI 在椎体病变中的应用

3.1　IVIM 对椎体病变的检出及良恶性鉴别　椎体的血液供应主要依靠周围毛细血管及 Batson 椎静脉丛，其血供丰富，且含有较多红骨髓，是转移瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生等疾病的好发部位[11]。椎体病变多首先侵犯骨髓，继而破坏骨质结构，甚至引发病理性骨折。因此，在脊柱形态结构尚未破坏之前，早期发现骨髓异常至关重要。DWI 能早期发现椎体骨髓异常。一般来说，正常骨髓脂肪组织丰富，其 ADC 值、D 值较低，既往研究[12]报道为 $0.2\sim0.6\times10^{-3}\ mm^2/s$ 和 $0.1\sim0.3\times10^{-3}mm^2/s$。骨髓发生病变时，骨髓中的脂肪成分被病变组织取代，水含量增多，导致 ADC 值、D 值增高[12-13]。因此，椎体骨髓异常时，通过对 ADC 值、D 值的量化分析可以检出病变；对于较小病灶，ADC 伪彩图的诊断敏感度更高[14]。IVIM 是基于 DWI 的延伸模型，其 D 值相对于 ADC 值诊断效能更高。部分椎体病变的 T1WI、T2WI 信号相似，增强方式相同，且 ADC 值重叠较大[15]，故常规 MRI、DWI 的鉴别诊断价值有限，难以确定病变性质。Baik 等[16]采用 IVIM 成像观察性质未定的局灶性骨髓异常，发现良性局灶性骨髓增生中脂肪含量较高，ADC 值、D 值明显低于恶性病变，提示 IVIM 对鉴别椎体良恶性病变具有一定价值；但灌注相关参数 f 值和 D^* 值在良恶性病变间差异无统计学意义。Park 等[13]对椎体结节性造血性骨髓增生（9 个）与椎体恶性病变（其中包括 39 个转移瘤和 10 个骨髓瘤）进行研究，结果显示良性骨髓增生的 ADC 值、D 值明显低于椎体恶性病变（P 均<0.001）；此外，该研究中良性病变与恶性病变间 D 值不存在重叠，D 值较 ADC 值具有更高的诊断效能（AUC＝1）。同时，研究认为良性骨髓增生的 f 值较高，这与以往经验不同，虽然恶性病变新生血管丰富，但新生血管不成熟，血管通透性较大，增强发生早、进展快、持续时间短，这可能是影响 f 值的原因。Bourillon 等[17]研究椎体多发性骨髓瘤，发现无论是弥漫性或局限性椎体病变，治疗前 DCE-MRI 最大增强值均增高，但 IVIM 灌注参数 f 值、D^* 值并不同步增加；而治疗后椎体局限性浸润病灶的 f 值与最大增强值的变化趋势相同。目前对于 IVIM 灌注参数 f 值、D^* 值与灌注检查间的相关性仍存在争议，虽然有学者[18]认为二者变化趋势相同，但是否可将 f 值、D^* 值用于鉴别病变还需要进一步深入研究[19]。有学者[20-21]将 IVIM 用于鉴别诊断椎体转移瘤与椎体良性病变（血管瘤、结核病、急性骨挫伤、嗜酸性肉芽肿等），结果显示双指数模型 DWI 具有鉴别诊断价值，其中转移瘤 ADC、D 值均低于良性病变（$P<0.001$）。

椎体恶性病变相对于良性病变具有更低的 ADC 值和 D 值，此结论适用于大多数椎体病变，其特异度、敏感度分别为 85%～97%、85%～100%[13]，但有些针对骨髓增生性疾病的研究[22]结果与此相反，原因可能为：①肿瘤生长所处不同时期对水分子扩散影响不同，初期骨髓中脂肪组织被取代时，水分子扩散能力增强，ADC 值、D 值增高；随着肿瘤细胞不断密集，细胞外间隙变小，水分子扩散能力降低，ADC 值、D 值相应降低；②恶性病变晚期生长速度过快，导致病变内部微小坏死，使 ADC 值、D 值增高；③不同采集技术和成像参数对 ADC 值、D 值的影响[13]。当骨髓 ADC

值＞0.77×10^{-3} mm^2/s时提示肿瘤性骨髓浸润，以此界值鉴别诊断的敏感度、特异度分别为 85%、90%[14]。综上所述，IVIM 可以在细胞水平上定量评估病变的特征，对鉴别良恶性椎体病变有较高价值。

3.2 IVIM 在椎体骨折中的应用 骨质疏松是引发椎体骨折最常见的原因。Ohno 等[23]观察 11 名健康志愿者，发现骨密度降低时，D^* 值也相应减小，提示椎体骨髓血流量减少可能与骨密度降低有关。IVIM 对骨质疏松具有一定诊断价值，或可提供一种新的骨密度测量方法，既能评估骨折发生的风险，也能避免患者接受过多辐射。采用单指数模型 DWI 观察椎体骨质疏松性骨折与恶性病变引起的椎体骨折的鉴别诊断价值的研究[23-25]结果显示，恶性椎体骨折的 ADC 值[(0.7～1.3×10^{-3} mm^2/s)]低于骨质疏松性骨折[(1.2～2.0×10^{-3} mm^2/s)]。其可能的病理生理学背景如下：骨质疏松时骨密度降低，骨髓水肿，水分子扩散不受限，ADC 值高；而恶性病变导致椎体骨折时，大量肿瘤细胞取代正常组织，细胞排列紧密，细胞外间隙变小，限制了水分子自由扩散，使 ADC 值低[26]。但是，由于 ADC 值受微循环灌注的影响，不能精确反映组织扩散的情况，诊断价值有限，对于 IVIM 对椎体骨折的诊断价值有待更深入的研究加以评判。

3.3 IVIM 在评估椎体病变疗效中的应用 IVIM 还可对椎体病变的疗效及患者预后进行评估。肿瘤病变治疗后会出现肿瘤细胞崩解、数量减少，胞膜完整性破坏，细胞外间隙扩大及病灶中血流减少的现象。Gaeta 等[27]对乳腺癌溶骨性转移放疗后的研究表明，病灶的 ADC 值、D 值治疗后明显上升，而 D^* 值明显下降，提示 IVIM 可作为一种不需引入对比剂的非侵入性方法用于评估治疗疗效。然而现有的研究结果不尽相同，治疗后病变对治疗应答的不同时间点可能是影响 IVIM 参数的主要因素。Niu 等[28]对椎体骨髓浸润的急性白血病患者的预后研究发现，诱导化疗前 D 值高及 f 值低的患者在治疗后可获得完全缓解；相反，D 值低及 f 值高的患者在治疗后未缓解，在控制了其他混杂因素的前提下，D 值、f 值或可作为预测急性白血病患者预后的潜在的独立指标。Filli 等[29]探讨全身 IVIM DWI 的可行性，对 8 名志愿者进行扫描，均获得了图像质量较好的参数图，且 IVIM 相关参数重复性均较好，较常规全身 DWI 稳定性更高，提示其有望成为评价全身转移性骨肿瘤疗效的补充方法；但扫描时间较长、SNR 相对较低限制了其临床应用，相信随着 MR 技术的发展，全身 IVIM 的应用将成为可能。

4 IVIM 技术的优势与不足

近年来，IVIM 以其独特优势逐渐受到临床关注，可在检出病变、鉴别良恶性、病理分级、疗效评估等方面提供更准确的信息，较传统 DWI 更有价值。然而 IVIM 技术也存在一些不足：①扫描方式和参数计算方法对图像质量及参数稳定性的影响仍未获确切评估，现有研究尚未形成统一标准；②b 值的选择及分布一直以来是困扰该技术的难题，为了提取灌注相关的信息，需要低 b 值，但若低 b 值个数过多，会影响参数的真实性；若高 b 值较多，则图像 SNR 下降，影响图像质量。一般认为应最少选择 4 个 b 值[30]，但所得结果的重复性仍有待进一步深入评估；③IVIM 参数的可重复性、准确性受到多方面因素的影响，当病变中囊变坏死较多或血供较少时，ROI 内难免会包括这些部位，使参数的准确性降低[31]。同时还需注意，f 值除受灌注效应的影响外，还与腺体等的分泌活动有关，导致 f 值与 D^* 值的不匹配，所以有学者[32]提出 f 与 D^* 乘积的概念，认为其准确性更高。

相信随着 MR 技术的不断发展以及硬件设备的进一步优化，IVIM 可以在椎体病变的检出、鉴别诊断及疾病疗效评估中发挥更大作用。

[参考文献]

[1] Le Bihan D. Diffusion, confusion and functional MRI. Neuroimage, 2012,62(2):1131-1136.

[2] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: Application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology, 1986, 161(2): 401-407.

[3] Le Bihan D. Intravoxel incoherent motion imaging using steady-state free precession. Magnet Reson Med, 1988,7(3):346-351.

[4] Le Bihan D. Magnetic resonance imaging of perfusion. Magnet Reson Med, 1990,14(2):283-292.

[5] 罗马，张卫东. 体素内不相干运动双指数模型的技术现况. 磁共振成像，2017,8(4):265-269.

[6] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. Radiology, 1988,168(2):497-505.

[7] Federau C, Maeder P, O′Brien K, et al. Quantitative measurement of brain perfusion with intravoxel incoherent motion MR imaging. Radiology, 2012,265(3):874-881.

[8] Lee JH, Cheong H, Lee SS, et al. Perfusion assessment using intravoxel incoherent motion-based analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging: Validation through phantom experiments. Invest Radiol, 2016,51(8):520-528.

[9] Shi C, Liu D, Xiao Z, et al. Monitoring tumor response to antivascular therapy using non-contrast intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI. Cancer Res, 2017,77(13):3491-3501.

[10] Lai V, Lee VHF, Lam KO, et al. Intravoxel incoherent motion MR imaging in nasopharyngeal carcinoma: Comparison and correlation with dynamic contrast enhanced MR imaging. Oncotarget, 2017,8(40):68472-68482.

[11] 姚婧,周建军.脊柱转移瘤的研究进展与影像学评价.临床放射学杂志,2017,36(3):435-438.

[12] Dietrich O, Geith T, Reiser MF, et al. Diffusion imaging of the vertebral bone marrow. NMR Biomed, 2017, 30(3). doi: 10.1002/nbm.3333. Epub 2015 Jun 26.

[13] Park S, Kwack KS, Chung NS, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted magnetic resonance imaging of focal vertebral bone marrow lesions: Initial experience of the differentiation of nodular hyperplastic hematopoietic bone marrow from malignant lesions. Skeletal Radiol, 2017,46(5):675-683.

[14] Mahajan A, Deshpande SS, Thakur MH. Diffusion magnetic resonance imaging: A molecular imaging tool caught between hope, hype and the real world of "personalized oncology". WorldJ Radiol, 2017,9(6):253-294.

[15] Rathore R, Parihar A, Dwivedi DK, et al. Predictive models in differentiating vertebral lesions using multiparametric MRI. AJNR Am J Neuroradiol, 2017,38(12):2391-2398.

[16] Baik JS, Jung JY, Jee WH, et al. Differentiation of focal indeterminate marrow abnormalities with multiparametric MRI. J Magn Reson Imaging, 2017,46(1):49-60.

[17] Bourillon C, Rahmouni A, Lin C, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging of multiple myeloma lesions: Correlation with whole-body dynamic contrast agent - enhanced MR imaging. Radiology, 2015,277(3):773-783.

[18] Fujima N, Yoshida D, Sakashita T, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging in head and neck squamous cell carcinoma: Assessment of perfusion-related parameters compared to dynamic contrast-enhanced MRI. Magn Reson Imaging, 2014,32(10):1206-1213.

[19] Federau C. Intravoxel incoherent motion MRI as a means to measure in vivo perfusion: A review of the evidence. NMR Biomed, 2017, 30(11). doi: 10.1002/nbm.3780. Epub 2017 Sep 8.

[20] 史燕杰,李晓婷,张晓燕,等.3.0T 磁共振体素内不相干运动扩散加权成像鉴别诊断脊柱不典型血管瘤与溶骨性转移瘤.中国医学影像技术,2017,33(2):276-280.

[21] 韩瑞,夏黎明,孙子燕,等.双指数表观扩散系数鉴别诊断椎体良、恶性病变.中国医学影像技术,2012,28(3):566-569.

[22] Messiou C, Giles S, Collins DJ, et al. Assessing response of myeloma bone disease with diffusion-weighted MRI. Br J Radiol, 2012,85(1020):e1198-e1203.

[23] Ohno N, Miyati T, Kasai H, et al. Evaluation of perfusion-related and true diffusion in vertebral bone marrow: A preliminary study. Radiol Phys Technol, 2015,8(1):135-140.

[24] 卢莹莹,吴春根,申玉兰,等.探讨磁共振扩散加权成像在鉴别良恶性椎体骨折中的诊断价值.临床放射学杂志,2017,36(6):861-865.

[25] Geith T, Schmidt G, Biffar A, et al. Comparison of qualitative and quantitative evaluation of diffusion-weighted MRI and chemical-shift imaging in the differentiation of benign and malignant vertebral body fractures. AJR Am J Roentgenol, 2012,199(5):1083-1092.

[26] Geith T, Biffar A, Schmidt G, et al. Physiological background of differences in quantitative diffusion-weighted magnetic resonance imaging between acute malignant and benign vertebral body fractures: Correlation of apparent diffusion coefficient with quantitative perfusion magnetic resonance imaging using the 2-compartment exchange model. J Computer Assist Tomogr, 2015,39(5):643-648.

[27] Gaeta M, Benedetto C, Minutoli F, et al. Use of diffusion-weighted, intravoxel incoherent motion, and dynamic contrast-enhanced MR imaging in the assessment of response to radiotherapy of lytic bone metastases from breast cancer. Acad Radiol, 2014,21(10):1286-1293.

[28] Niu J, Li W, Wang H, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging of bone marrow in patients with acute myeloid leukemia: A pilot study of prognostic value. J Magn Reson Imaging, 2017,46(2):476-482.

[29] Filli L, Wurnig MC, Luechinger R, et al. Whole-body intravoxel incoherent motion imaging. Eur Radiol, 2015,25(7):2049-2058.

[30] Dyvorne H, Jajamovich G, Kakite S, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion imaging of the liver: Optimal b-value subsampling and impact on parameter precision and reproducibility. Eur J Radiol, 2014,83(12):2109-2113.

[31] Andreou A, Koh DM, Collins DJ, et al. Measurement reproducibility of perfusion fraction and pseudodiffusion coefficient derived by intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging in normal liver and metastases. Eur Radiol, 2013,23(2):428-434.

[32] Yu XP, Hou J, Li FP, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion weighted magnetic resonance imaging for differentiation between nasopharyngeal carcinoma and lymphoma at the primary site. J Comput Assist Tomogr, 2016,40(3):413-418.