

❖ 实验研究

Relative apparent diffusion coefficient in the differentiation of benign and malignant lymph nodes in rabbit models

CHEN Jie¹, XING Wei^{1*}, SHENG Jing², TIAN Jian-ming², CHEN Ming¹

(1. Department of Radiology, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213003, China;

2. Department of Radiology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To assess the value of relative apparent diffusion coefficient (rADC) in the differentiation of benign and malignant lymph nodes in rabbit models. **Methods** Twenty new zealand white rabbits were randomly divided into two groups with 10 rabbits in each group. According to the grouping, the inflammatory (benign group, totally 10 nodes) and metastatic (malignant group, totally 16 nodes) lymph nodes were established respectively. All the rabbits were examined with conventional MRI and diffusion weighted imaging (DWI). Apparent diffusion coefficient (ADC) values of the muscle were measured by two radiologists with three different sizes of region of interest (ROI) in order to evaluate the repeatability of muscles used as the reference organ. ADC values of benign, malignant lymph nodes and the contralateral quadriceps were obtained, and rADC values of benign nodes to muscles and malignant nodes to muscles were calculated. The statistical analysis was performed. **Results** Muscles revealed good repeatability when ROI included 5 pixels. Statistical differences of ADC and rADC values in nodes were found between benign and malignant groups (all $P < 0.05$). When using ADC value to differentiate benign and malignant nodes, the area under the ROC curve (AUC) was 0.82, and the threshold of ADC value was $0.88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, while the sensitivity, specificity and accuracy was 86.67%, 80.00% and 84.00%, respectively. When rADC value was used for differentiating, the AUC was 0.97, while the threshold was 0.64 and the sensitivity, specificity and accuracy was 93.33%, 90.00%, and 92.00%, respectively. **Conclusion** Muscles revealed good repeatability as a reference organ when appropriate ROI was selected. Using rADC values can differentiate benign and malignant lymph nodes more accurately than ADC values in rabbit models.

[Key words] Diffusion magnetic resonance imaging; Lymph nodes; Neoplasm metastasis; Relative apparent diffusion coefficient; Repeatability

相对表观弥散系数鉴别兔良、恶性淋巴结

陈杰¹, 邢伟^{1*}, 生晶², 田建明², 陈明¹

(1. 常州市第一人民医院影像科, 江苏 常州 213003; 2. 第二军医大学附属长海医院影像科, 上海 200433)

[摘要] **目的** 通过动物模型评价相对表观弥散系数(rADC)在良、恶性淋巴结鉴别中的价值。**方法** 20只新西兰大白兔随机分为两组, 每组10只, 分别建立炎性淋巴结模型(良性组, 共10个淋巴结)及VX2转移淋巴结模型(恶性组, 共16个淋巴结)。对所有实验兔均行常规MRI及弥散加权成像(DWI)。由2名医师以3种不同大小的感兴趣区(ROI)测量肌肉的表观弥散系数(ADC)值, 评价肌肉作为rADC值的参照脏器的可重复性。测量良性淋巴结、恶性淋巴结及淋巴结对侧股四头肌的ADC值, 计算良性淋巴结/肌肉及恶性淋巴结/肌肉的rADC值, 并进行统计学分析。**结果** 5个体素大小的ROI下测量肌肉的ADC值具有较好的可重复性。良、恶性淋巴结的ADC值及rADC值差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。利用ADC值鉴别良、恶性淋巴结的ROC曲线下面积(AUC)为0.82, 敏感度为86.67%, 特异度为80.00%, 准确率为84.00%; 利用rADC值进行鉴别的AUC为0.97, 敏感度为93.33%, 特异度为90.00%, 准确率为92.00%。**结论** 当ROI大小选择合适时, 肌肉作为rADC值的参照脏器显示出较好的可重复性。较之ADC值, 利用rADC值可更准确地鉴别良、恶性淋巴结。

[基金项目] 江苏省卫生厅科技计划资助项目(H200647)、上海市科委2008年国际科技合作基金项目(08210707600)。

[作者简介] 陈杰(1979—), 男, 江苏苏州人, 硕士, 主治医师。研究方向: MRI影像诊断。E-mail: slqyuer@126.com

[通讯作者] 邢伟, 常州市第一人民医院影像科, 213003。E-mail: suzhxingwei@126.com

[收稿日期] 2010-05-04 **[修回日期]** 2010-06-17

【关键词】 扩散磁共振成像;淋巴结;肿瘤转移;相对表观弥散系数;可重复性

【中图分类号】 R-332; R445.2 【文献标识码】 A 【文章编号】 1003-3289(2010)10-1819-04

鉴别淋巴结的良恶性对肿瘤患者的治疗具有重要意义。磁共振弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)可在活体内进行水分子弥散测量和成像,反映小分子物质在组织内的布朗运动,使微观观察肿瘤病理状态成为可能;但诸多研究中表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值差异较大,往往无法进行横向比较。如何选择一种可重复性高的脏器作为相对 ADC 值(relative apparent diffusion coefficient, rADC)的参照脏器是提高 rADC 值临床应用价值的关键因素之一。本文利用不同大小的感兴趣区(region of interest, ROI)评价肌肉作为参照脏器的可重复性,探讨利用 rADC 值鉴别良、恶性淋巴结的价值。

1 材料与方法

1.1 实验动物 纯种健康新西兰大白兔 20 只(长海医院实验动物中心提供),雌雄不限,2~3 月龄,平均 2.4 月龄,体重 1.80~2.23 kg,平均(2.03±0.14)kg。另取 VX2 荷瘤兔 2 只。

1.2 模型的建立 20 只实验兔随机分为两组,每组 10 只。良性组:经左侧足垫注射完全弗氏佐剂 0.5 ml,建立炎性淋巴结模型。恶性组:于 VX2 荷瘤兔大腿处的 VX2 瘤取部分含瘤细胞丰富的瘤块,制成浓度 1×10⁷/ml 的单细胞悬液,经右侧股四头肌注射 VX2 瘤细胞悬液 0.5 ml,建立 VX2 转移淋巴结模型。

1.3 影像学检查 采用 Siemens Avanto 1.5T MR 扫描仪,腹部线圈。对两组实验兔在 3%戊巴比妥钠(1 ml/kg 体重)静脉麻醉后,行常规 MRI 及 DWI。兔俯卧位保定,足先进。扫描范围包括双侧腋窝及髂窝。常规 MRI 包括冠状位定位扫描、轴位快速自旋回波(TSE)序列 T1WI(TR 640 ms, TE 11 ms)及轴位 TSE 序列 T2WI(TR 3000 ms, TE 91 ms);扫描参数:层厚 4 mm,间隔 0.4 mm,FOV 20 cm×16 cm,矩阵 256×192, NEX 6。DWI 采用平面回波成像(EPI)序列,TR 5000 ms, TE 81 ms,层厚 4 mm,间隔 0.4 mm,FOV 20 cm×16 cm,矩阵 128×128, NEX 6。在相互垂直的 x、y、z 轴 3 个方向上施加弥散敏感梯度场, b 值为 0 和 1000 s/mm²。通过 b 值不同的两帧 DWI 图像点对点计算,得到淋巴结的 ADC 值,计算公式为 $ADC = [\ln(S_{低}/S_{高})]/(b_{高} - b_{低})$,式中 S_低和 S_高分别代表 b 值为 0 和 1000 s/mm² 时的弥散图像信号强度。

1.4 影像学分析 由 2 名影像科医师分别独立测量肌肉的 ADC 值。对每只实验兔避开肌间隙脂肪组织及周围骨组织,在淋巴结对侧股四头肌选取圆形 ROI。ROI 大小分别为 5 个体素、10 个体素及 21 个体素。每种 ROI 分别测量 3 次 ADC 值,取平均

值。由第 3 名影像医师根据上述结果,避开血管、坏死、囊变区域,在肌肉及淋巴结内各选取 3 个不同的 ROI,分别计算淋巴结及肌肉的平均 ADC 值,并计算淋巴结 ADC 值与肌肉 ADC 值之比,即 rADC 值。

1.5 病理检查 影像学检查完成后,取淋巴结组织行病理学检查。

1.6 统计学分析 应用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析,ADC 值及 rADC 值以 $\bar{x} \pm s$ 表示。使用组间相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)对 2 名医师测量不同 ROI 大小下肌肉 ADC 值的一致性进行评价,ICC>0.80 认为具有良好的致一致性^[1]。对两组淋巴结的 ADC 值及 rADC 值进行独立样本 t 检验, P<0.05 为差异有统计学意义。应用 MedCalc 10.4.5 软件建立 ROC 曲线,比较利用 ADC 值与 rADC 值鉴别良、恶性淋巴结的 ROC 曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)、阈值及在相应阈值下鉴别良、恶性淋巴结的敏感度、特异度及准确率。

2 结果

2.1 接种 2 周后,良性组共获得 10 个炎性淋巴结,均位于接种同侧腋窝。恶性组共获得 16 个转移淋巴结,位于接种同侧腋窝者 3 个,位于接种同侧髂窝内动脉旁者 13 个。镜下见良性组淋巴窦扩张,间质水肿,可见嗜酸性粒细胞及中性粒细胞浸润(图 1);恶性组淋巴结结构破坏,被瘤细胞取代,核大深染,有明显的异型性,可见残存的淋巴结成分(图 2)。

2.2 两组淋巴结 T1WI 信号均与肌肉相仿, T2WI 信号均高于肌肉组织,两组淋巴结信号无明显差别。良性组淋巴结信号均匀,无明显坏死;恶性组 16 个淋巴结中 8 个可见坏死。

5 个体素、10 个体素、21 个体素大小的 ROI 下,2 名医师以测量肌肉 ADC 值的 ICC 分别为 0.82、0.74、0.02。ROI 为 5 个体素时 ICC 最高,随着 ROI 的增大, ICC 逐渐减低。

两组淋巴结的实质部分在 DWI 上为高信号,在 ADC 图上为低信号(图 3、4)。恶性组淋巴结坏死区 DWI 呈低信号,在 ADC 图上为高信号。两组淋巴结的 ADC 值及 rADC 值见

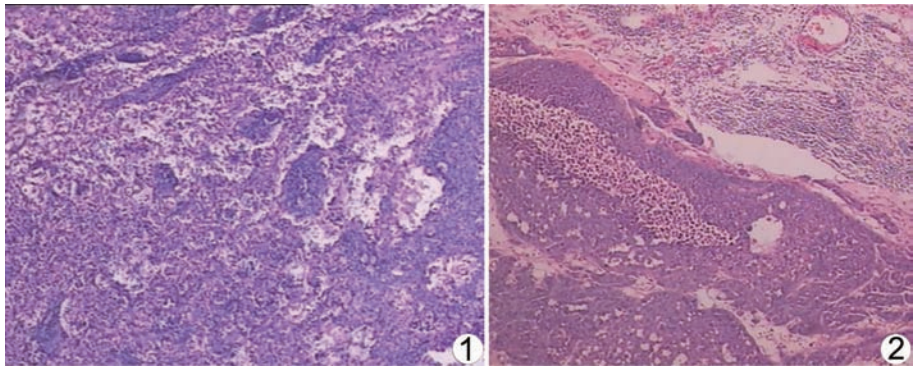


图 1 兔良性淋巴结病理图 淋巴窦扩张,间质水肿,可见炎性粒细胞浸润(HE, ×40) 图 2 兔恶性淋巴结病理图 淋巴结结构破坏,被瘤细胞取代,核大深染,有明显的异型性,可见残存的淋巴结结构(HE, ×40)

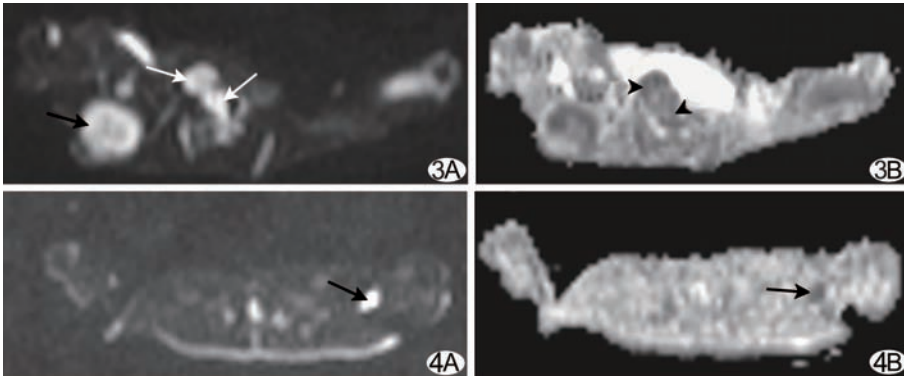


图 3 兔恶性淋巴结 DWI 及 ADC 图 A. 肿瘤组织 DWI 呈高信号, 其中央为较低信号(黑箭), 右侧膈内动脉旁转移淋巴结 DWI 呈高信号(白箭); B. ADC 图上淋巴结呈低信号(箭头) 图 4 兔良性淋巴结 DWI 及 ADC 图 A. 左侧膈窝炎性淋巴结 DWI 呈高信号(箭); B. ADC 图上淋巴结呈低信号(箭)

3 讨论

以往鉴别良、恶性淋巴结主要依赖于形态学特征, 如大小、形态及有无坏死等^[2-3]。但单纯依靠形态学诊断往往无法同时兼顾敏感度和特异度, 尤其是一些较小的淋巴结, 其内部可能已经存在微小的转移灶。

DWI 作为一种新技术, 通过反映组织内水分子弥散能力的变化对病变进行成像, 目前已广泛应用于淋巴结病变的研究^[4-8]。人体组织中水分子的弥散是一个复杂的过程, 细胞间隙的大小可影响间隙中水分子的弥散运动。局部淋巴结内转移灶的异常增殖影响了细胞间隙和淋巴结的微循环,

为 DWI 对病灶的显示提供了病理基础。

Sumi 等^[4]通过测量 ADC 值鉴别良、恶性淋巴结, 结果显示恶性淋巴结的 ADC 值高于良性淋巴结。李烁等^[9]通过动物实验也发现良性淋巴结的 ADC 值高于恶性淋巴结。而吴冰等^[10]研究发现良、恶性淋巴结 ADC 值的差异无统计学意义。本研究结果显示兔良性淋巴结的 ADC 值小于恶性淋巴结, 各研究的结果有所不同的原因可能与不同研究所选取的 b 值、主磁场强度等存在差别有关。此外, 部分反应性增生淋巴结以纤维增生为主, 极大限制了水分子的弥散^[4]。

多数现有研究中 b 值选择不一, ADC 值差异较大^[4-8]。b 值是检测水分子弥散运动能力的指标, b 值的选择对 DWI 十分重要。b 值越大图像对水分子的弥散越敏感, 但 b 值过大会使图像的信噪比降低; 而 b 值过小时图像对水分子的弥散运动不敏感。近年研究^[11-13]认为, 较大 b 值下, DWI 可同时反映水分子在细胞内外的运动状态, 而较小 b 值有利于反映限制水分子运动的因素, 如相对体积分数、细胞外间隙迂曲等。因此, 本研究选用相对大的 b 值。

本研究发现兔良、恶性淋巴结 ADC 值的差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但良、恶性淋巴结间存在一定的重叠, 易造成假阳性或假阴性的结果。ADC 值通过评价组织弥散能力的差异对兔良、恶性淋巴结进行鉴别, 其技术本身并不能特异地检测肿瘤细胞。很多病理条件, 如缺血、炎症等同样能引起 ADC 值的降低。此外, 不同 b 值、ROI 的位置及面积、年龄及体温的差异对组织弥散能力均有不同程度的影响^[14]。Park 等^[1]研究发现肾皮质作为 rADC 值的参照脏器具有良好的可重复性。肌肉组织是体内分布最广的组织, 其作为 rADC 值的参考脏器的临床应用范围较肾皮质更广。本组研究以接种部位对侧股四头肌作为参照脏器, 避免了肌肉受到肿瘤或炎症的影响。在选择 ROI 时避开脂肪组织及肌肉的边缘部分, 结果显示在 5 个体素大小的 ROI 下测量肌肉的 ADC 值具有较好的可重复性; 分析其原因可能为 EPI 序列对磁敏感伪影和运动伪影十分敏感, 肌肉内磁敏感伪影和化学位移伪影均较显著, ROI 越大伪影越明显^[15]。本研究以肌肉作为参照脏器, 结果显示利用 rADC 值鉴别兔良、恶性淋巴结

表 1. 两组淋巴结 ADC 值及 rADC 值差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。

表 1 良、恶性淋巴结 ADC 值及 rADC 值比较

组别	ADC 值 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	rADC 值
良性组 ($n=10$)	0.86 ± 0.19	0.59 ± 0.08
恶性组 ($n=16$)	1.06 ± 0.15	0.73 ± 0.13
P 值	0.007	0.010

利用 ADC 值鉴别良、恶性淋巴结的 AUC 为 0.82, 阈值为 $0.88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 敏感度为 86.67%, 特异度为 80.00%, 准确率为 84.00%; 利用 rADC 值进行鉴别的 AUC 为 0.97, 阈值为 0.64, 敏感度为 93.33%, 特异度为 90.00%, 准确率为 92.00% (图 5)。

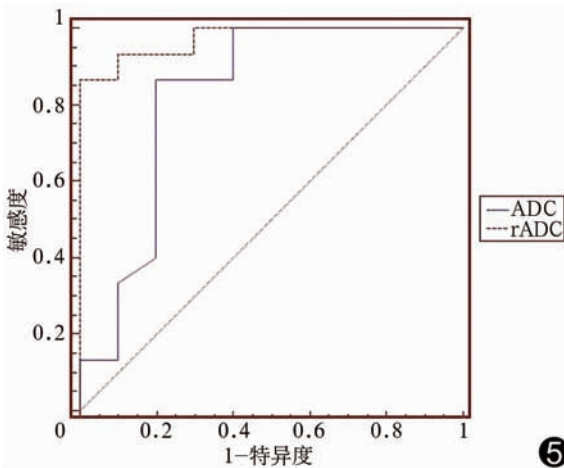


图 5 利用 ADC 值和 rADC 值鉴别兔良、恶性淋巴结的 ROC 曲线 ADC 值的 AUC 为 0.82, 阈值为 $0.88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 敏感度为 86.67%, 特异度为 80.00%, 准确率为 84.00%; rADC 值的 AUC 为 0.97, 阈值为 0.64, 敏感度为 93.33%, 特异度为 90.00%, 准确率为 92.00% (AUC: ROC 曲线下面积)

的敏感度、特异度、准确率均高于利用 ADC 值进行鉴别,这可能与肌肉组织作为参照脏器间接起到标准化作用有关。

本研究的不足之处:①仅选取兔股四头肌作为参照脏器,其他肌肉作为参照脏器的价值有待进一步研究;②样本量相对较小。

总之,使用 rADC 值有助于提高对兔良、恶性淋巴结的鉴别能力,为相关领域的进一步研究提供了新的思路。

[参考文献]

- [1] Park SO, Kim JK, Kim KA, et al. Relative apparent diffusion coefficient: determination of reference site and validation of benefit for detecting metastatic lymph nodes in uterine cervical cancer. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 29(2):383-390.
- [2] 汪秀玲,吴笑松.各种影像检查在乳腺癌诊治中的应用. *中国介入影像与治疗学*, 2009, 6(5):489-493.
- [3] 杨洁,杨亚英.颈部淋巴结病变的影像学诊断进展. *实用放射学杂志*, 2008, 24(10):1421-1425.
- [4] Sumi M, Sakihama N, Sumi T, et al. Discrimination of metastatic cervical lymph nodes with diffusion-weighted MR imaging in patients with head and neck cancer. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003, 24(8):1627-1634.
- [5] 刘妍,夏黎明,邹明丽,等.磁共振扩散加权成像及 ADC 测量在淋巴结病变鉴别诊断中的价值. *中国医学影像技术*, 2006, 22(5):730-733.
- [6] 张赞,梁碧玲,高立,等.磁共振弥散加权成像诊断颈部淋巴结的临床价值. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29(1):70-73.
- [7] Abdel Razek AA, Soliman NY, Elkhamary S, et al. Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy. *Eur Radiol*, 2006, 16(7):1468-1477.
- [8] King AD, Ahuja AT, Yeung DK, et al. Malignant cervical lymphadenopathy: diagnostic accuracy of diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*, 2007, 245(3):806-813.
- [9] 李烁,薛华丹,金征宇,等.磁共振扩散成像用于动物模型淋巴结病变的实验研究. *临床放射学杂志*, 2008, 27(7):952-956.
- [10] 吴冰,刘婧,王霄英.扩散加权成像鉴别炎性及转移性淋巴结肿大的实验研究. *中华放射学杂志*, 2009, 43(7):759-761.
- [11] Niendorf T, Dijkhuizen RM, Norris DG, et al. Biexponential diffusion attenuation in various states of brain tissue: implications for diffusion-weighted imaging. *Magn Reson Med*, 1996, 36(6):847-857.
- [12] García Santos JM, Ordóñez C, Torres del Río S. ADC measurements at low and high b values: insight into normal brain structure with clinical DWI. *Magn Reson Imaging*, 2008, 26(1):35-44.
- [13] Lin G, Ho KC, Wang JJ, et al. Detection of lymph node metastasis in cervical and uterine cancers by diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T. *J Magn Reson Imaging*, 2008, 28(1):128-135.
- [14] Yanagisawa O, Shimao D, Maruyama K, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of human skeletal muscles: gender-, age- and muscle-related differences in apparent diffusion coefficient. *Magn Reson Imaging*, 2009, 27(1):69-78.
- [15] 邓德茂,孟俊非,马玲,等.正常人小腿肌肉 3.0T 磁共振扩散张量成像初步研究. *临床放射学杂志*, 2008, 27(5):663-667.

《中国介入影像与治疗学》被数据库收录情况

《中国介入影像与治疗学》杂志是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办,中国工程院医药卫生工程学部协办的国家级学术期刊,被以下数据库收录:

- 中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)
- 中国科学引文数据库核心期刊
- 中国期刊全文数据库全文收录期刊
- 荷兰《医学文摘》收录源期刊
- 俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊
- 波兰《哥白尼索引》收录源期刊