

❖ 实验研究

## Correlation between ADC and pathologic findings of parotid gland radiation injury of miniature pigs with diffusion weighted imaging

JIN Guan-qiao<sup>1\*</sup>, SU Dan-ke<sup>1</sup>, ZHANG Wei<sup>2</sup>, LIU Li-dong<sup>1</sup>, ZHU Xu-na<sup>1</sup>, HUANG Xiang-yang<sup>1</sup>, LAI Shao-lv<sup>1</sup>, XIE Dong<sup>1</sup>, LI Qiang<sup>1</sup>

(1. Department of Radiology, Guangxi Cancer Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Graduate Education Institute, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the diagnostic value of DWI for parotid gland radiation injury in miniature pig by analyzing ADC and pathology changes before and after radiation therapy as well as correlation between them. **Methods** Eight miniature pigs underwent single dose radiation. Conventional MR and DWI were performed before and after radiation therapy. The pathological changes and ADC values of left and right pig parotid gland were recorded before and after radiation. **Results** There was no difference of salivary flow rates and ADC values between left and right parotid gland before radiation ( $P>0.05$ ). The flow rate and ADC value of left and right parotid gland decreased after radiation (both  $P<0.05$ ). There was correlation between ADC values and pathological classification ( $r_s=0.649$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** DWI may be a non-invasive method to survey parotid gland radio-sensitivity by measurement of ADC values.

**[Key words]** Parotid gland; Radiation effects; Diffusion magnetic resonance imaging; Models, animal

## DWI 观察乳猪腮腺放射治疗后 ADC 值变化与病理的相关性

金观桥<sup>1\*</sup>, 苏丹柯<sup>1</sup>, 张卫<sup>2</sup>, 刘丽东<sup>1</sup>, 朱旭娜<sup>1</sup>, 黄向阳<sup>1</sup>, 赖少侣<sup>1</sup>, 谢东<sup>1</sup>, 李强<sup>1</sup>

(1. 广西医科大学附属肿瘤医院影像中心, 广西南宁 530021;

2. 广西医科大学研究生学院, 广西南宁 530021)

**[摘要]** **目的** 分析乳猪腮腺放射治疗前、后的 ADC 值和病理变化及其相互关系, 探讨 DWI 诊断乳猪腮腺放射性损伤的价值。 **方法** 对 8 只乳猪行单剂量放疗, 放疗前、后行常规 MR 和 DWI 检查, 测量左、右侧腮腺的 ADC 值, 记录放疗前、后腮腺组织的病理改变。 **结果** 放疗前乳猪左、右侧腮腺的唾液流速和 ADC 值差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 放疗后左、右侧腮腺的唾液流速和 ADC 值均有不同程度下降 ( $P$  均  $<0.05$ )。 ADC 值与腮腺病理等级具有相关性 ( $r_s=0.649$ ,  $P<0.05$ )。 **结论** 通过测量 ADC 值, DWI 可能为腮腺放射性损伤提供一种无创的监测手段。

**[关键词]** 腮腺; 辐射效应; 扩散磁共振成像; 模型, 动物

**[中图分类号]** R445.2; R-332 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2013)02-0185-04

放射线诱导腮腺损伤的动物模型研究<sup>[1-2]</sup>发现, 腮腺遭受放射线损伤后, 主要表现为腺泡减少、腺体体积

缩小, 腮腺分泌功能受损。寻找能够实时监测放疗过程中腮腺组织改变的方法具有重要意义。目前 DWI 是唯一能反映活体内水分子运动的 MR 成像方法, 通过测量 ADC 值, 可对组织结构进行定量或半定量分析<sup>[3-4]</sup>。本研究利用 DWI 观察乳猪放射性损伤前、后的腮腺变化, 探讨其应用价值。

### 1 材料与方法

1.1 模型制作 乳猪 8 只, 雌雄不限, 2~3 月龄, 体质

**[基金项目]** 广西自然科学基金青年基金项目(2011GXNSFB018089)。

**[作者简介]** 金观桥(1977—), 男, 江西余干人, 博士, 副主任医师。研究方向: 肿瘤综合影像诊断。

**[通讯作者]** 金观桥, 广西医科大学附属肿瘤医院影像中心, 530021。

E-mail: jgq8@sina.com

**[收稿日期]** 2012-08-31 **[修回日期]** 2012-12-18

量 7.82~13.51 kg, 中位体质量 10.34 kg。采用咪达唑仑(10 mg/2 ml)联合盐酸氯胺酮(100 mg/2 ml)麻醉乳猪, 麻醉满意后, 于外耳道、口角水平向切开皮肤, 分离浅深筋膜、颊部肌肉, 直至腮腺导管, 以细针穿刺抽出唾液或缓慢注入稀释亚甲蓝, 直至经口腔内溢出, 予以永久造瘘。全麻后行螺旋 CT 扫描, 扫描范围自头颅至上颈部, 层厚 2 mm。将所得图像传至立体定向治疗计划系统(treatment plans system, TPS), 制订楔野放疗计划。照射时采用相同麻醉方法和体位, 射野采用顶部与下颌对穿野, 5 Gy/次, 1 次/周, 4 周共 20 Gy。饲以均衡饮食, 收集腮腺的当日唾液总量。

1.2 MR 检查 采用 Siemens Avanto 1.5T MR 仪行 MR 平扫和 DWI, 采用头颈线圈。SE T1W 轴位扫描: TR 326 ms, TE 8.7 ms, 层厚 3 mm, 层间距 1 mm, NEX 4, 矩阵 384×256, 视野 16 cm×16 cm。TSE

T2W 轴位: TR 3080 ms, TE 103 ms, 层厚 3 mm, 层间距 1 mm, NEX 4, 矩阵 384×256, 视野 16 cm×16 cm。DWI: 轴位 DWI 采用单次激发、短 TI 翻转恢复 EPI 序列, 成像参数: TR 3400 ms, TE 103 ms, 层厚 3 mm, 层间距 1 mm, NEX 4, 矩阵 128×128, 视野 16 cm×16 cm, b 值分别为 0、1000 s/mm<sup>2</sup>, 扩散梯度分别施加于 x、y、z 3 个方向。

1.3 ADC 测量 ADC 计算公式:  $ADC = \ln(S_{b_0}/S_{b_1}) / (b_1 - b_0)$ , 其中,  $S_{b_1}$  和  $S_{b_0}$  分别为  $b_1 = 1000 \text{ s/mm}^2$ 、 $b_0 = 0$  时的 ROI 信号强度。利用 Siemens Syngo 软件测量包在 ADC 图像上测量 ADC 值。放疗前、后于乳猪左右侧腮腺各取 3 个 ROI, 测量 ADC 值, 取均值, 测量时避开出血、囊变或坏死区。将放射中心点定于乳猪右侧腮腺, 以左侧腮腺作为对照, 于放疗前和放疗结束后 4 个月各测量 1 次。

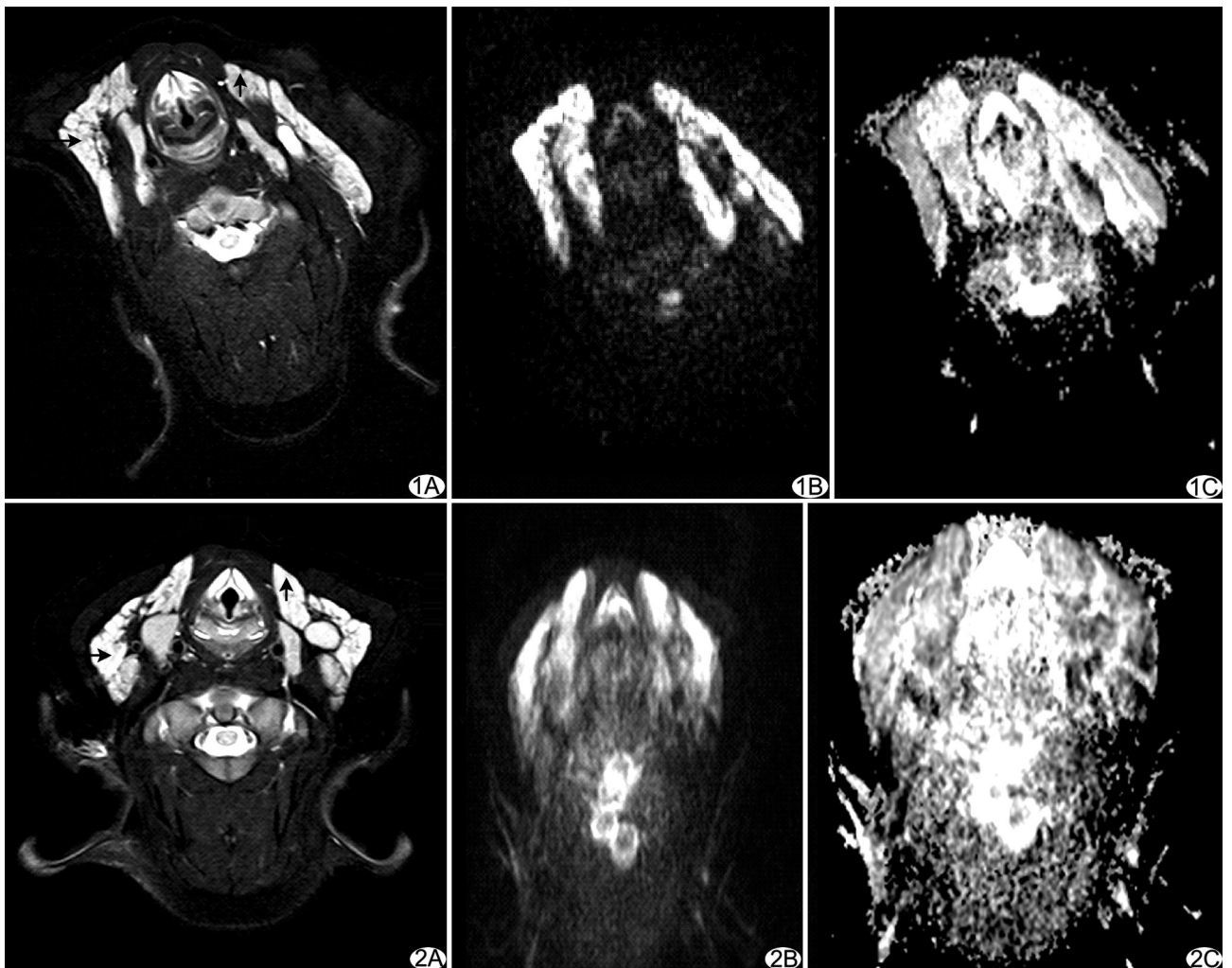


图 1 乳猪腮腺图像 A. 轴位 T2WI, 腮腺(长箭), 颌下腺(短箭); B、C. 轴位 EPI-DWI 和 ADC 值图像,  $ADC = 1.30 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  图 2 乳猪腮腺图像 A. 轴位 T2WI, 腮腺(长箭), 颌下腺(短箭); B、C. 轴位 EPI-DWI 和 ADC 值图像,  $ADC = 0.99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

1.4 病理检查 取乳猪腮腺标本切片置于 4% 甲醛溶液中,石蜡包埋、固定,行 HE 染色。记录放疗后乳猪腮腺内的坏死、腺泡和纤维组织成分,计算腮腺内腺泡区域与非腺泡区域(纤维化及坏死区)的比例,并将其半定量划分为低(<35%)、中(35%~65%)、高(>65%)3 个等级。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 16.0 统计软件包,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。两组间的比较采用独立样本 *t* 检验或  $\chi^2$  检验。利用 Spearman 等级相关检验 ADC 值与病理分级间的相关性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 放疗前、后乳猪腮腺唾液流速 放疗前乳猪左、右侧腮腺唾液流速分别为  $(293 \pm 93) \mu\text{l}/\text{min}$ 、 $(301 \pm 96) \mu\text{l}/\text{min}$  ( $P > 0.05$ );放疗后左、右侧腮腺唾液流速下降,分别为  $(225 \pm 67) \mu\text{l}/\text{min}$ 、 $(155 \pm 48) \mu\text{l}/\text{min}$  ( $P < 0.05$ )。

2.2 放疗前、后乳猪腮腺病理改变 放疗前乳猪腮腺腺体结构清晰,可见密度均匀的浆液性分泌腺泡,细胞核深染,位于基底膜侧,有许多半透明的分泌泡;放疗后腮腺腺体小叶面积、腺泡体积和数量减少,脂肪组织增生,间质纤维化,腺泡细胞萎缩和退化。放疗后 4 个月腮腺的病理半定量分级:左侧腮腺高等级 2 个,中等级 5 个,低等级 1 个;右侧腮腺高等级 1 个,中等级 2 个,低等级 5 个,两侧腮腺构成比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

2.3 放疗前、后乳猪腮腺 ADC 值 放疗左、右侧腮腺的 ADC 值分别为  $(1.36 \pm 0.11) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $(1.34 \pm 0.09) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  ( $P > 0.05$ );放疗后,乳猪腮腺的 ADC 值下降,左、右侧分别为  $(1.19 \pm 0.10) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $(1.02 \pm 0.06) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (图 1、2),差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

2.4 ADC 值与病理等级相关性 放疗结束后,双侧腮腺的病理半定量分级中,高、中、低等级分别为 3、7、6 个,病理半定量级别高,ADC 值相对高(图 3),二者呈正相关 ( $r = 0.694, P = 0.003$ )。

## 3 讨论

DWI 通过检测施加扩散敏感梯度场前、后组织发生的信号强度变化来判断组织中水分子扩散状态(自由度及方向),间接反映组织微观结构特点及其变化。DWI 中施加的扩散敏感梯度场参数称为 *b* 值,扩散敏感梯度场的强度越大,组织信号衰减越明显。行 DWI 时,为避免温度、体液流动、细胞膜通透性、毛细血管灌

注、呼吸及搏动等对弥散距离测量的影响,通常利用 ADC 描述组织中水分子弥散的速度。目前 DWI 已广泛用于鉴别良、恶性肿瘤、判断放化疗的疗效以及勾画放疗中的病灶<sup>[5-6]</sup>,却鲜见于头颈放疗后腮腺损伤研究的报道。

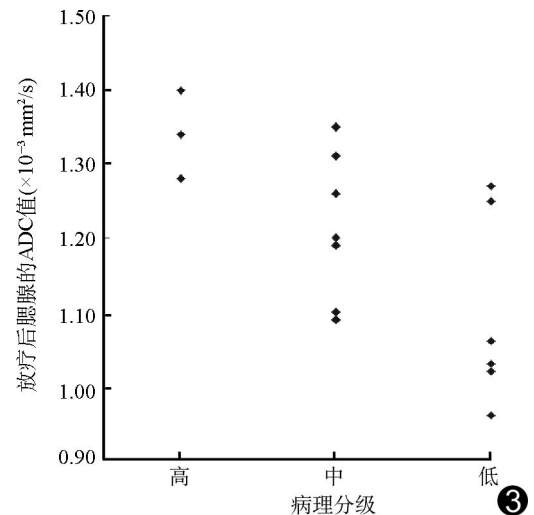


图 3 8 只乳猪放疗后双侧腮腺的不同病理等级 ADC 值分布情况

对头颈部肿瘤施加放射治疗,不可避免地会对邻近正常组织(尤其是腮腺)造成不同程度的放射性损伤;评价腮腺放射性损伤情况对于评估预后具有重要意义。以乳猪制作动物模型具有简便易行、适于 MR 检查等优点,广泛用于制作腮腺损伤模型<sup>[7-9]</sup>。乳猪的唾液腺主要包括三对大的唾液腺:腮腺、颌下腺和舌下腺,与人类唾液腺基本类似。腮腺位于下颌骨后方,淡红褐色,呈略长的三角形,腮腺管开口于与第 5 上臼齿相对的颊黏膜上,乳猪的腮腺埋于耳根腹侧和下颌骨后缘;颌下腺比腮腺大,部分被腮腺覆盖,呈黄色,长条形,从寰椎翼之下向前向下伸达下颌间隙,解剖位置与人类有所不同。

本研究结果显示,放疗前乳猪左、右侧腮腺唾液流速有所不同,但差异无统计学意义;放疗后两侧腮腺唾液流速明显下降,以放疗中心位置的右侧腮腺改变更为明显,左、右侧腮腺唾液流速较前分别下降 23.20% 和 48.50% ( $P < 0.05$ )。单剂量照射后,乳猪腮腺生理反应包括急性反应和慢性反应,急性反应主要包括唾液流速减少,腺体重量损失,损失腺泡面积减少,原因是浆液性腺泡细胞约占腮腺体积的 80%,负责腮腺的水和蛋白质的分泌,放射线诱导的浆液性腺泡细胞损失,导致放疗后乳猪腮腺唾液流速明显下降;而慢性反

应主要表现为腮腺唾液分泌功能持续丧失,浆液性腺泡细胞严重萎缩并被结缔组织纤维化取代,而浆液性腺泡细胞的再生能力缺乏<sup>[9-10]</sup>。本研究放疗中心侧腮腺唾液流速下降比例与 Li 等<sup>[9]</sup>的研究结果类似。

未行放疗前,本组乳猪左、右侧腮腺的 ADC 值差异无统计学意义,提示腮腺造瘘并未造成两侧腮腺的组织学差异。放疗后双侧腮腺 ADC 值均下降,以右侧腮腺更明显,原因可能是放疗导致腮腺浆液性腺泡细胞的胞膜、核膜及胞浆内细胞器发生改变,同时浆液性腺泡细胞的细胞密度、细胞膜通透性、细胞外间隙以及弥散介质的黏滞性均影响水分子布朗运动改变,而腮腺内的纤维化同样导致 ADC 下降<sup>[11-12]</sup>。本研究中放疗前、后乳猪腮腺半定量病理等级与 ADC 值呈正相关,与部分研究<sup>[13-14]</sup>报道不同;推测腮腺放疗损伤后浆液性腺泡细胞的细胞密度下降,同时伴有腮腺组织纤维化,纤维化是否是导致 ADC 下降的主要原因尚需进一步研究证实。

总之,DWI 可通过测量 ADC 值而对放射性损伤引起的腮腺病理改变进行量化分析,能在一定程度上监测腮腺放射性损伤过程中的变化。

#### [参考文献]

- [1] Konings AW, Coppes RP, Vissink A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(4):1187-1194.
- [2] Muhvic-Urek M, Bralic M, Curic S, et al. Imbalance between apoptosis and proliferation causes late radiation damage of salivary gland in mouse. *Physiol Res*, 2006, 55(1):89-95.
- [3] Thoeny HC, De Keyzer F, King AD. Diffusion-weighted MR imaging in the head and neck. *Radiology*, 2012, 263(1):19-32.
- [4] Vandecaveye V, Dirix P, De Keyzer F. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging early after chemoradiotherapy to monitor treatment response in head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(3):1098-1107.
- [5] Maeda M, Maier SE. Usefulness of diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient in the assessment of head and neck tumors. *J Neuroradiol*, 2008, 35(2):71-78.
- [6] Vandecaveye V, De Keyzer F, Vander Poorten V, et al. Head and neck squamous cell carcinoma: Value of diffusion-weighted MR imaging for nodal staging. *Radiology*, 2009, 251(1):134-146.
- [7] 刘英杰, 胡国清, 郑有合, 等. 单侧腮腺放射性损伤动物模型的建立. *医学信息*, 2006, 19(10):1801-1804.
- [8] 单兆臣, 李钧, 欧广飞, 等. 单一剂量单侧腮腺放射损伤对双侧腮腺结构和功能的影响. *华西口腔医学杂志*, 2006, 24(1):83-88.
- [9] Li J, Shan Z, Ou G, et al. Structural and functional characteristics of irradiation damage to parotid glands in the miniature pig. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(5):1510-1516.
- [10] 单兆臣, 王松灵, 李钧. 小型猪腮腺放射损伤唾液流速和血常规及生化动态观察. *华西口腔医学杂志*, 2003, 11(4):191-194.
- [11] Ichikawa Y, Sumi M, Sasaki M, et al. Efficacy of diffusion-weighted imaging for the differentiation between lymphomas and carcinomas of the nasopharynx and oropharynx: Correlations of apparent diffusion coefficients and histologic features. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33(4):761-766.
- [12] Berrak S, Chawla S, Kim S, et al. Diffusion weighted imaging in predicting progression free survival in patients with squamous cell carcinomas of the head and neck treated with induction chemotherapy. *Acad Radiol*, 2011, 18(10):1225-1232.
- [13] King AD, Mo FK, Yu KH, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: Diffusion-weighted MR imaging for prediction and monitoring of treatment response. *Eur Radiol*, 2010, 20(9):2213-2220.
- [14] Boulanger Y, Amara M, Lepanto L, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the liver of hepatitis C patients. *NMR Biomed*, 2003, 16(3):132-136.

## 中国学术期刊影像因子年报(自然科学与工程技术 2012 版) ——《中国介入影像与治疗学》2011 年的相关数据

中国学术期刊(光盘版)电子杂志社,中国科学文献计量评价研究中心近期发布了中国学术期刊影像因子年报(自然科学与工程技术 2012 版)。《中国介入影像与治疗学》杂志 2011 年的相关数据为:

- 1 复合总被引:738;
- 2 复合影响因子:0.764;
- 3 基金论文比:0.23;
- 4 总下载量(万次):3.23。