DOI:10.16016/j.1000-5404.201606142

磁共振非高斯弥散加权成像评价健康脑白质和脑胶质瘤水弥散微环境的可重复性研究

任 彦[1],冯晓源[1],庞浩鹏[1],邱天明[2],张佳文[1],刘涵秋[1],姚成军[2],陈 宏[3],张 泳[4],曲建勋[4],庄冬晓[1],吴劲松[2],姚振威[1] (200040 上海,复旦大学附属华山医院:放射科[1],神经外科[2],病理科[3];201203 上海,通用医疗磁共振科研部[4])

[**摘要**] **目的** 探讨磁共振22b值(0~5000 s/mm^2)非高斯弥散加权成像在健康成人脑白质和胶质瘤应用的可重复性。**方法** 12名健康志愿者和65名胶质瘤患者进行22 b值eDWI(enhanced diffusion weighted imaging)磁共振扫描。前者进行连续2次eDWI扫描,选取基底节层面和半卵圆中心层面深部白质为感兴趣区;后者进行单次eDWI扫描,由2名神经放射医师分别在肿瘤最大层面的肿瘤实质区放置感兴趣区,工作站进行双指数和拉伸指数模型后处理;前者对2次扫描双指数模型拟合的慢弥散系数Dslow(slow diffusion coefficient)、快弥散系数Dfast(fast diffusion coefficient)和快弥散容积分数PF(perfusion fraction of Dfast)以及拉伸指数模型拟合的分布弥散系数DDC(distributed diffusion coefficient)和不均质指数α进行配对t检验、计算变异系数(coefficient of variability,CV)和绘制Bland-Altman(B-A)散点图;后者对2次测量的Dslow、Dfast、PF、DDC和α进行观察者间一致性检验,并计算CV。**结果** 健康志愿者各参数2次测量配对比较差异均无统计学意义($P>0.05$),CV值均小于5%,B-A散点图绝大多数(≥11/12)测值均位于95%一致性范围内;胶质瘤各参数2次测量一致性系数均大于0.75($P<0.001$),Dfast和PF的CV值最大,范围在5.0%~11.5%之间,其次是DDC和Dslow,α最小,CV值小于2%,除α外,其余参数CV值均随胶质瘤级别增高而增大。**结论** 健康脑白质评价中非高斯弥散加权成像各参数均具有较好的可重复性;胶质瘤评价中拉伸指数模型α具有最好的可重复性。

[**关键词**] 磁共振成像;非高斯弥散加权成像;双指数模型;拉伸指数模型;可重复性;脑白质;胶质瘤

[**中图法分类号**] R445.2;R730.264 [**文献标志码**] A

Evaluation of water diffusion microenvironment in healthy brain white matter and gliomas using non-Gaussian diffusion MR imaging: a reproducibility study

Ren Yan[1], Feng Xiaoyuan[1], Pang Haopeng[1], Qiu Tianming[2], Zhang Jiawen[1], Liu Hanqiu[1], Yao Chengjun[2], Chen Hong[3], Zhang Yong[4], Qu Jianxun[4], Zhuang Dongxiao[1], Wu Jinsong[2], Yao Zhenwei[1] ([1] Department of Radiology,[2] Department of Neurosurgery,[3] Department of Pathology, Affiliated Huashan Hospital of Fudan University, Shanghai, 200040;[4] MR Research Department of GE Healthcare, Shanghai, 201203, China)

[**Abstract**] **Objective** To explore the reproducibility of non-Gaussian diffusion MR imaging using bi- and stretched-exponential models with 22 b-value (0~5 000 s/mm^2) in evaluation of water diffusion microenvironment in the healthy brain white matter and gliomas. **Methods** Twelve healthy volunteers and 65 patients with pathologically confirmed glioma were recruited for this study. For the healthy volunteers, 2 consecutive enhanced diffusion weighted imaging (eDWI) scans were performed and post-processed using bi- and stretched-exponetial models, respectively. The white matter located at the basal ganglion and semioval centrum was selected for the placement of region of interest (ROI), with each section containing 4 different ROIs. For the glioma group, eDWI scan was done once. The representative section showing the largest solid tumor was identified and the tumor ROIs were delineated manually twice by two neuroradiologists separately.

[**通信作者**] 冯晓源,E-mail:xyfeng@shmu.edu.cn;姚振威,E-mail:aocnhnr@126.com

[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20161021.1700.042.html

Mean values of slow- and fast-diffusion coefficients (Dslow and Dfast), perfusion fraction (PF), distributed diffusion coefficient (DDC) and intravoxel heterogeneity index α were calculated. The repeatability of these parameters obtained from 2 scans in healthy controls was analyzed by paired *t* test, coefficient of variability (CV) and Bland-Altman (B-A) plots. Analyses of intraclass correlative coefficient (ICC) and CV were used for testing the agreement of 2 scans of measurement in the same patient with glioma. **Results** For the 12 healthy volunteers, no significant differences in all diffusion parameters were shown between the 2 scans ($P<0.05$). The CV values of all parameters were below 5%. B-A plots illustrated a majority ($\geqslant 11/12$) of data points within 95% normalized difference for all parameters of eight ROIs in the 2 sections. For 65 cases of gliomas, satifactory agreements were acquired for all the parameters with the ICC value of more than 0.75 ($P<0.001$). Dfast and PF had higher CV values within a range of 5.0% ~ 11.5%, followed by DDC and Dslow. Their CV values were positively associated with the increasing gliomas grade. The α index had the smallest CV value of less than 2%. **Conclusion** Our study shows a good reproducibility of non-Gaussian derived diffusion parameters for the evaluation of water diffusion microenvironment in the healthy brain white matter, whereas the index α has the best reproducibility among the non-Gaussian derived diffusion parameters in the application of gliomas.

[**Key words**] MRI; non-Gaussian diffusion weighted imaging; biexponential model; stretched-exponential model; reproducibility; white matter; glioma

correspondence authors: Feng Xiaoyuan, E-mail: xyfeng@shmu.edu.cn; Yao Zhenwei, E-mail: anchnor@126.com

磁共振弥散加权成像是唯一可用于活体观察组织水分子微观弥散运动的成像方式。自 1986 年 Le Bihan 等[1]成功地将该技术应用于人脑以来,基于水分子自由扩散的布朗运动原理(即高斯弥散)而发展起来的弥散加权成像技术已逐渐被应用于肿瘤的临床诊断、分级和治疗评价等各个领域[2]。然而,完全自由的水分子布朗运动在复杂的人体组织中是不存在的,水分子的扩散受到复杂组织微观结构的阻挡,其扩散方式并不呈高斯分布,因而基于水分子非高斯扩散的后处理模型不断被开发应用,其中就包括拉伸指数模型和基于体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion,IVIM)的双指数模型。同时,为了更大程度的探索组织微观结构的弥散特征,多 b 值序列(enhanced DWI,eDWI)被相应开发,使用的 b 值范围不断扩大,上限也不断被更新和突破。由最初的低 b 值(~200 s/mm^2)成像[3]发展到高 b 值(~2 000,s/mm^2)[4-5]和超高 b 值(2 000 ~ ,s/mm^2)成像[6-7];b 值个数也由最初的两个发展到十几个[2,8],再到几十个[9]。

然而,相对于单指数弥散加权成像在人脑使用的最佳 b 值通常为 0 和 1 000 s/mm^2[2],双指数及拉伸指数弥散加权成像的最佳 b 值个数和范围尚不确定,其对应的临床应用可重复性尚未见详尽的分析报道。尽管 Bisdas 等[4]在脑胶质瘤的 IVIM 成像中也对弥散和灌注相关参数进行了可重复性分析,但由于使用设备、参数及 b 值范围与其他研究[6-7,9-10]均不完全相同,不同研究间弥散参数的可重复性并不具可比性。因此,本研究探讨 3.0 T 磁共振非高斯弥散加权成像(22 个 b 值:0 ~ 5 000 s/mm^2)双指数和拉伸指数模型在评价正常大脑白质和胶质瘤水分子弥散微环境中应用的可重复性,为高宽 b 值非高斯弥散加权成像在脑胶质瘤中应用的可重复性提供依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料

1.1.1 正常大脑白质非高斯弥散加权成像 12 名健康志愿者,其中男性 8 例,女性 4 例;年龄 26 ~ 68 岁,中位年龄 47.5 岁,所有志愿者平素体健,扫描前均未有神经系统疾病病史。

1.1.2 胶质瘤非高斯弥散加权成像 112 例术前可疑胶质瘤患者执行了常规磁共振成像和多 b 值 eDWI 扫描。扫描时间均在术前 1 ~ 8 d,平均 3.2 d。其中 21 例病理诊断非胶质瘤被排除,1 例毛细胞星形细胞瘤因病例太少被排除,其他 25 例由于运动伪影($n=10$)、扫描中断($n=6$)、肿瘤实性部分小于 10 mm($n=4$)和薄壁肿瘤(壁厚小于 5 mm,$n=5$)被排除;65 例经病理确诊的胶质瘤患者,根据 2007 WHO 中枢神经系统分级和分类标准,分为Ⅱ级 35 例,Ⅲ级 8 例和Ⅳ级 22 例。年龄 18 ~ 64 岁,平均 42.3 岁。其中男 38 例,女 27 例,检查前均未进行过任何针对胶质瘤的手术和化、放疗治疗。肿瘤的位置,额叶 29 例(左 12,右 17),额颞叶 8 例(左 4,右 4),颞叶 11 例(左 7,右 4),侧脑室 4 例(左 4),额顶叶 2 例(左右各 1),基底节 5 例(左 4,右 1),顶叶 2 例(左右各 1),跨胼胝体

表 1 MRI 扫描参数

序列	TR/TE(ms/ms)	FA	矩阵	FOV(mm^2)	ST/IG(mm/mm)	采集时间(min:s)
T_1WI	3 195/24	111	256×256	240	4/0	1:27
T_2WI	9 185/108	142	256×256	240	4/0	1:41
T2Flair	9 491/140	111	256×256	240	4/0	2:33
eDWI	4 000/90.6	90	128×128	240	4/0	7:00
eDWI	4 000/90.6	90	128×128	240	4/0	7:00
T_1C+	8.2/3.2	12	256×256	240/256[a]	4/0;1/0[a]	1:40;3:45-4:20[a]

TR:重复时间;TE:回波时间;FA:翻转角;FOV:扫描野;ST:层厚;IG:层间距;a:表示术中磁共振导航扫描序列

4 例,所有病例均进行了术中 iMRI 导航下的手术切除和/或立体穿刺活检,其中穿刺 14 例,完整切除 37 例,次全切除 14 例,联合穿刺和手术切除病例 2 例。

1.2 MRI 成像

1.2.1 健康大脑白质 eDWI 成像 所有 12 名志愿者均在 3.0T MRI(GE discovery MR750)设备进行扫描,采用 8 通道线圈,横断位成像,扫描线平行于前后联合,扫描范围覆盖整个大脑,层厚 4 mm,层间距 0 mm,按照相同扫描 FOV 进行头颅横断位 T_2Flair、T_1WI、T_2WI 和 eDWI(22 b 值:0,10,20,30,50,100,150,200,300,400,500,600,800,1 000,1 500,2 000,2 500,3 500,4 000,4 500 和 5 000 s/mm^2;"NEX"值随着 b 值的增加,设定为从 1 到 4 成像,其中 eDWI 按照完全相同参数设置重复扫描 1 次,具体参数见表 1。

1.2.2 胶质瘤 eDWI 成像 所有脑胶质瘤患者均在 3.0T MRI 设备(Discovery MR750, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA)进行扫描,采用 8 通道线圈,均进行了常规横断位 MRI(包括 T_2Flair,T_1WI,T_2WI)、DWI(b 值:0 和 1 000 s/mm^2)和 eDWI,T1C+ 序列扫描(参数设置见表 1)。

1.3 双指数和拉伸指数模型

1.3.1 双指数模型 双指数函数计算方程如下:

$$S(b)/S_0 = [(1-PF)\times\exp(-bDslow)] + [PF\times\exp(-bDfast)]$$

双指数函数基于体素内不相干运动理论,其基本思想是假设组织内自由扩散水分子分为快和慢两种成分。S(b)和 S_0分别代表不同对应 b 值得信号强度,S_0 代表 b 值为 0 s/mm^2时的信号强度;Dslow 和 Dfast 代表慢和快成分的弥散系数; PF 代表快成分所占的分数;所有 22 b 值被用于拟合,采用分段法,b 值 200 s/mm^2 作为快慢成分界值,先用高 b 值部分计算 Dslow,然后移去高 b 值部分,用剩下的低 b 值部分计算 Dfast,然后再计算 PF。

1.3.2 拉伸指数模型 拉伸指数函数计算方程如下:

$$S(b) = S_0\exp\{-(b\times DDC)^{\alpha}\}$$

拉伸指数函数是基于每个体素都是由连续分布的若干运动质子组成的质子池。S(b)代表 DDC 相应 b 值的信号强度,S_0 代表 b 值为 0 时的信号强度,DDC(distributed diffusion coefficient)代表分布弥散系数;α 代表体素内水分子弥散不均质指数,用于描述弥散信号相对于单指数信号衰减过程的偏离行为,$0\leqslant\alpha\leqslant1$,α 越接近 1,代表越均质,α 越接近于 0,代表越不均质。

1.4 图像后处理和感兴趣区定义

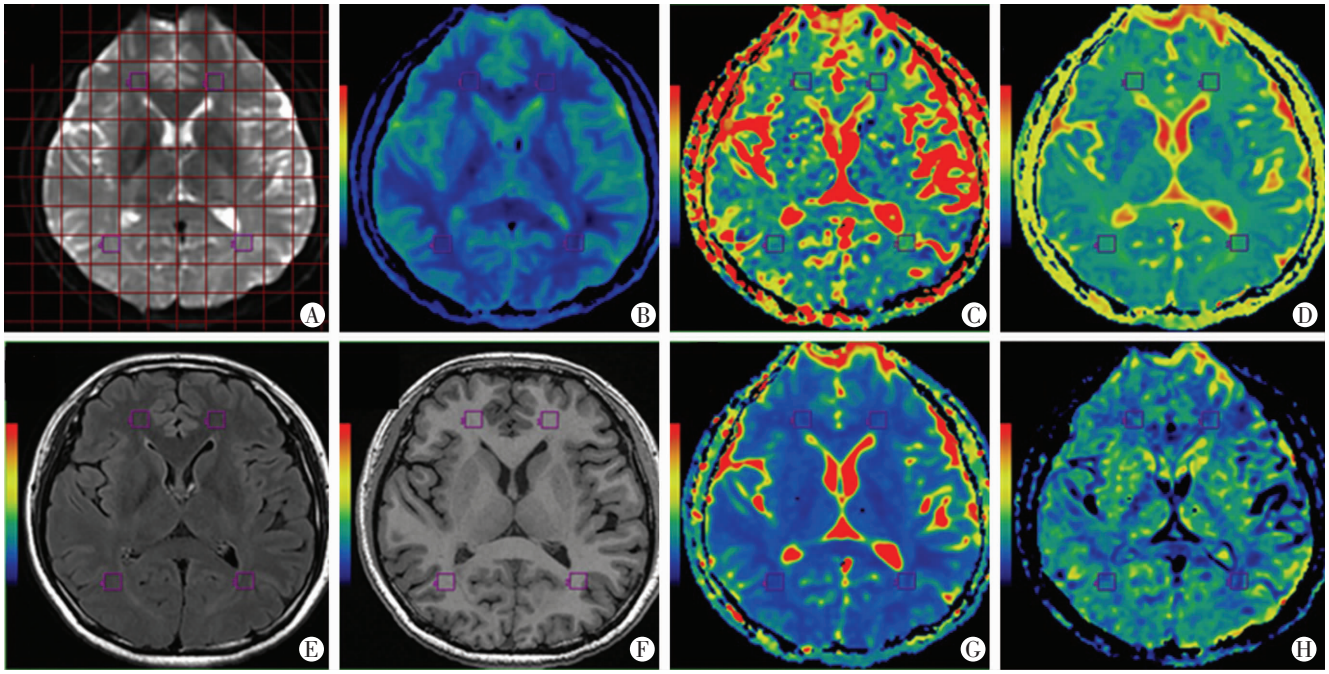
1.4.1 图像配准 12 例健康志愿者和 65 例胶质瘤 eDWI 原始数据导入工作站进行 MADC 计算前,先行导入 Matlab R2009a(The Mathworks, Inc., Natick, MA)程序,使用 SPM(statistical parametric mapping)8.0 软件包(Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, United Kingdom),执行 eDWI 序列内图像对齐,所有 21 个 b 值图像与 b_0对齐,对齐后的 Dicom 图像再导入 Aw4.6 工作站,应用 Functool 9.4.05 中的内置 MADC 程序分别计算 eDWI 伪彩图 Dslow,Dfast,PF, DDC 和 α,将各参数伪彩图及常规横断面序列同时选中导入工作站内置 IR(integrated registration)配准软件,进行层间配准。

1.4.2 感兴趣区放置

1.4.2.1 健康脑白质 ROI 放置 选取基底节层面(basal ganglion level, BG)和半卵圆中心层面(semiovale centrum level,SO),由两名放射科医师共同决定 ROI 放置。在 MADC 程序内将 T_2Flair 作为解剖参考图与各参数伪彩图进行融合,根据 T_2Flair 图像,在基底节层面双侧侧脑室前角前方和后角后方白质内分别放置大小约 50 mm^2正方形 ROI,共 4 个,ROI 按顺时针方向,从左向右依次标记为 BG_A_ROI_1 至 BG_A_ROI_4(A 代表第 1 次 eDWI 扫描后处理成像),BG_B_ROI_1 至 BG_B_ROI_4(B 代表第 2 次 eDWI 扫描后处理成像)(图 1);在半卵圆中心层面,选取健康白质中央区域,在左、右侧分别放置前、后 2 个大小约 50 mm^2正方形 ROI,按顺时针方向,从左向右依次标记 SO_A_ROI_1 至 SO_A_ROI_4 和 SO_B_ROI_1 至 SO_B_ROI_4(图 2);所有 ROI 放置需结合常规 MRI 横断

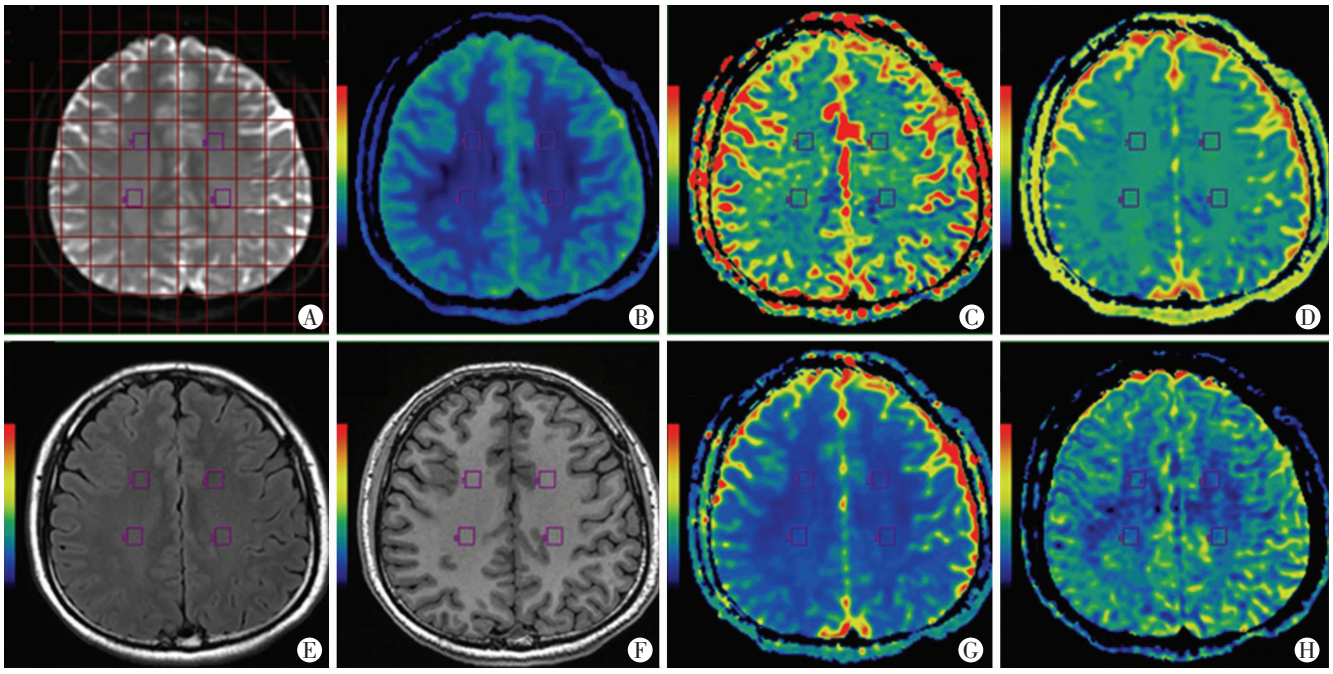
位成像,避开白质内 T_2Flair 异常信号区域。

1.4.2.2 脑胶质瘤 ROI 放置 两名放射科医师(均不知道病理诊断结果)分别进行 ROI 放置[2,9]。ROI 放置标准:不强化肿瘤以 T_2Flair 作为参考,选择肿瘤最大面积层面对 T_2Flair 高信号区域进行肿瘤 ROI 勾画[2]。结合 T_1WI 及 T_1C+序列,尽量避开囊变及大血管区域(图3);强化肿瘤将 T_1C+作为参考,选择肿瘤强化最大面积层面对 T_1C+强化肿瘤区域进行肿瘤 ROI 勾画,结合 T_2Flair,避开囊变及大血管区域(图4),所有肿瘤 ROI 分别勾画2次,计算平均值。



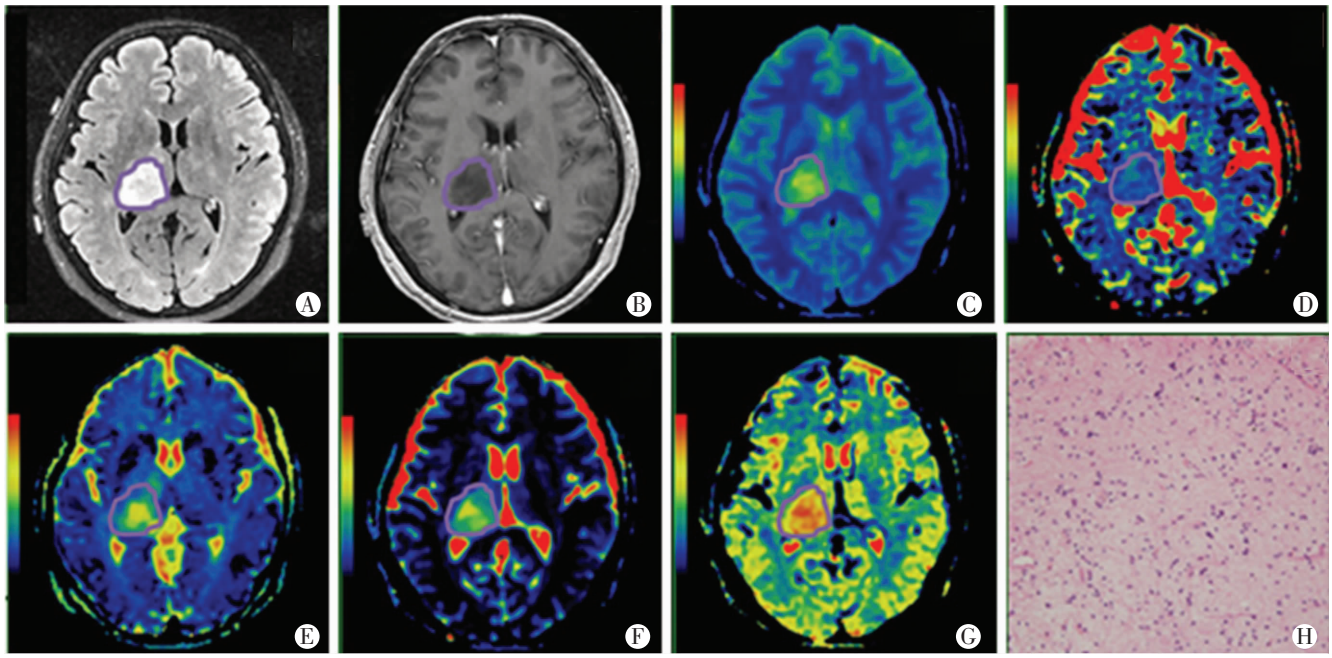
A-H 分别表示横断面成像 b0 图、Dslow、Dfast 和 PF 伪彩图、T_2Flair、T_1WI、DDC 和 α 伪彩图,粉色方框代表 ROI

图1 基底节层面健康白质 ROI 放置示意图



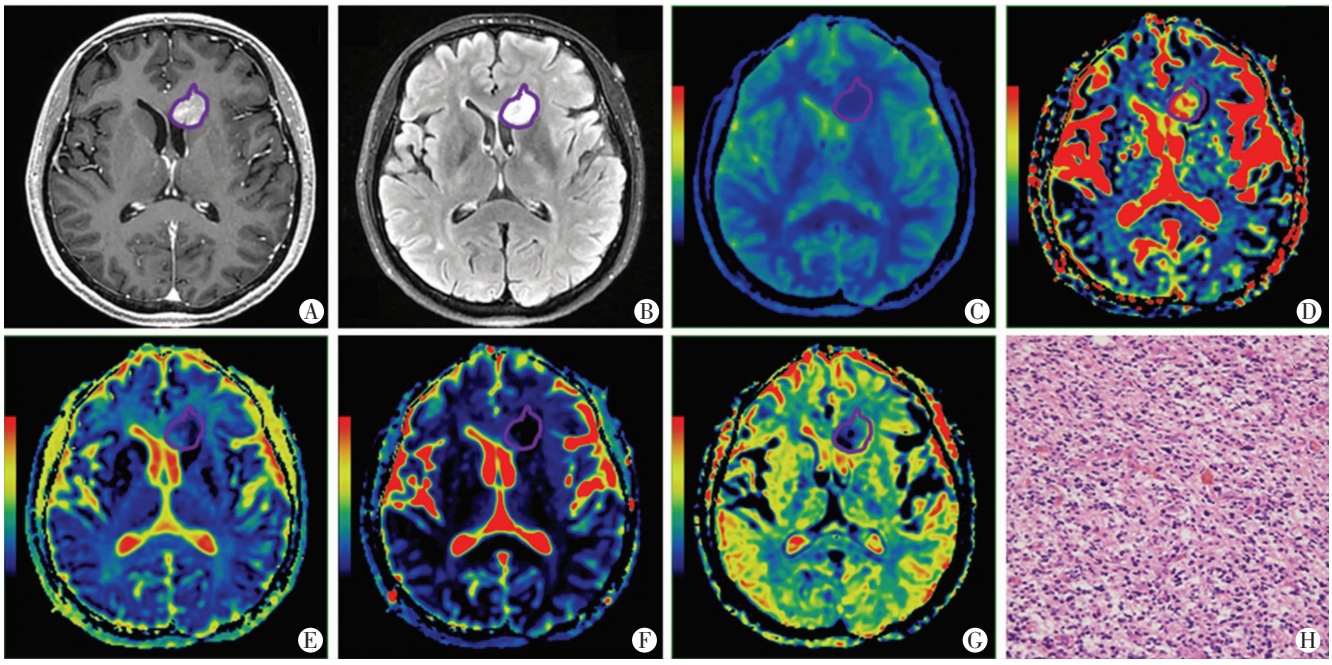
A-H 分别表示横断面成像 b_0 图、Dslow、Dfas、PF 伪彩图、T_2Flair、T_1WI、DDC 和 α 伪彩图,粉色方框代表 ROI

图2 半卵圆中心层面健康白质 ROI 放置示意图



A:横断面 T_2Flair 为解剖参考;B－H 分别表示横断位 T1C＋、Dslow 伪彩图、Dfast 伪彩图和 PF 伪彩图、DDC 和 α 伪彩图以及 HE 病理切片(弥漫型星形胶质瘤 WHOⅡ级)

图 3 不强化肿瘤实质 ROI 勾画方法



A:横断面 T1C＋ 为解剖参考;B－H 分别表示横断位 T_2Flair、Dslow 伪彩图、Dfast 伪彩图、PF 伪彩图、DDC 和 α 伪彩图以及 HE 病理切片(弥漫型星形细胞瘤 WHO Ⅲ级)

图 4 强化肿瘤实质 ROI 勾画方法

1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 (SPSS institute, Chicago, IL, USA) 和 Medcalc (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) 统计学软件。各参数测量结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对基底节层面和半卵圆中心层面的 8 个 ROI 内所有参数两次测量差异行配对 t 检验,计算 CV(%)和绘制 B-A 散点图。65 例肿瘤区域参数两次测量行观察者间一致性检验,相关系数 ICC (intraclass correlative coefficient)用来评价观察者间测量的一致性(相关性评价 ICC:~0.4 差或无;>0.4 ~ <0.7 中等;>0.7 ~ 良好)[16],并计算 CV 值,$P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

表 2 健康脑白质基底节层面弥散参数测量可重复性

ROI		Dslow	Dfast	PF	DDC	α
BG_ROI_1	第 1 次	0.36 ± 0.03	2.30 ± 0.18	0.40 ± 0.03	0.65 ± 0.08	0.72 ± 0.03
	第 2 次	0.36 ± 0.04	2.29 ± 0.19	0.40 ± 0.03	0.65 ± 0.08	0.72 ± 0.02
	P 值	0.713	0.91	0.8603	0.72	0.7
	CV	1.30	3.49	0.81	1.56	1.32
	B-A	−7.4	−19.6	−4.7	−8.9	−7.7
BG_ROI_2	第 1 次	0.38 ± 0.03	2.11 ± 0.14	0.41 ± 0.03	0.66 ± 0.07	0.74 ± 0.03
	第 2 次	0.38 ± 0.03	2.11 ± 0.14	0.40 ± 0.03	0.66 ± 0.07	0.73 ± 0.02
	P 值	0.817	0.91	0.892	0.361	0.661
	CV	1.76	3.41	2.06	1.1	1.41
	B-A	−9.8	−19.8	−11.8	−6	−8.2
BG_ROI_3	第 1 次	0.36 ± 0.03	2.21 ± 0.10	0.40 ± 0.04	0.64 ± 0.08	0.72 ± 0.02
	第 2 次	0.36 ± 0.03	2.23 ± 0.10	0.40 ± 0.04	0.64 ± 0.08	0.72 ± 0.02
	P 值	0.689	0.97	0.622	0.47	0.781
	CV	1.87	4.46	1.29	1.55	1.72
	B-A	−11.4	−25.1	−7.7	−9.2	−10
BG_ROI_4	第 1 次	0.37 ± 0.03	2.08 ± 0.23	0.39 ± 0.03	0.63 ± 0.05	0.75 ± 0.04
	第 2 次	0.37 ± 0.02	2.08 ± 0.19	0.38 ± 0.03	0.63 ± 0.05	0.75 ± 0.03
	P 值	0.447	0.845	0.209	0.938	0.496
	CV	3.09	4.68	2.46	1.96	1.99
	B-A	−18.5	−29	−13.6	−11.6	−11

表 3 健康脑白质半卵圆中心层面弥散参数测量可重复性

ROI		Dslow	Dfast	PF	DDC	α
SO_ROI_1	第 1 次	0.34 ± 0.02	2.19 ± 0.14	0.39 ± 0.02	0.60 ± 0.04	0.72 ± 0.02
	第 2 次	0.34 ± 0.02	2.22 ± 0.15	0.39 ± 0.02	0.60 ± 0.04	0.71 ± 0.02
	P 值	0.55	0.424	0.866	0.803	0.855
	CV	1.8	3.45	1.46	1.54	1.23
	BA-LA	−10.3	−18.8	−8.4	−8.8	−6.9
SO_ROI_2	第 1 次	0.35 ± 0.02	2.22 ± 0.07	0.38 ± 0.02	0.61 ± 0.05	0.72 ± 0.01
	第 2 次	0.34 ± 0.02	2.19 ± 0.12	0.38 ± 0.02	0.58 ± 0.06	0.73 ± 0.02
	P 值	0.126	0.35	0.165	0.86	0.227
	CV	3.96	2.55	2.37	4.56	1.65
	BA-LA	−18.2	−14.4	−12.7	−26.3	−7.6
SO_ROI_3	第 1 次	0.33 ± 0.03	2.22 ± 0.11	0.38 ± 0.03	0.58 ± 0.07	0.71 ± 0.02
	第 2 次	0.33 ± 0.03	2.21 ± 0.08	0.38 ± 0.02	0.58 ± 0.06	0.71 ± 0.02
	P 值	0.18	0.78	0.32	0.88	0.47
	CV	0.94	2.49	1.8	1.33	0.96
	BA-LA	−5.1	−14.3	−9.6	−7.7	−5.5
SO_ROI_4	第 1 次	0.34 ± 0.03	2.24 ± 0.09	0.38 ± 0.02	0.60 ± 0.07	0.71 ± 0.02
	第 2 次	0.35 ± 0.04	2.23 ± 0.15	0.38 ± 0.03	0.60 ± 0.07	0.72 ± 0.03
	P 值	0.151	0.706	0.213	0.728	0.124
	CV	3.65	3.18	2.58	3.95	1.54
	BA-LA	−19.5	−18.3	−13.9	−23.5	−7.9

2 结果

2.1 健康脑白质 eDWI 可重复性、B-A 散点图及变异系数

2.1.1 基底节层面 参数 2 次测量结果见表 2,各参数 Dslow、Dfast、PF、DDC 及 α 配对 *t* 检验结果差异均无统计学意义($P>0.05$)。所有参数变异系数均小于 5%,其中 Dfast 变异系数最大,在 3.41% ~4.68% 之间。B-A 散点图各个 ROI 两次测量差值绝大部分(≥11/12)均位于两次测量差值的 95% 一致性范围内。

2.1.2 半卵圆中心层面 参数 2 次测量结果见表 3,配对 *t* 检验各弥散参数在 4 个 ROI 差异均无统计学意义($P>0.05$);所有参数各 ROI 的 CV 均小于 5.0%,其中 α 变异最小,所有 ROI 均小于 2.0%,Dfast 的 CV 最大,在 2% ~5% 之间波动;B-A 图各个参数测值绝

大部分(≥11/12)均位于95%一致性范围内。

2.2 胶质瘤eDWI观察者间测量一致性及变异系数

各参数Dslow、Dfast、PF、DDC及α肿瘤区域观察者间ICC值均大于0.75($P<0.001$);Dfast和PF较其他参数CV值高,并且在Ⅳ级胶质瘤最高,均大于10%;其次是DDC,CV值由Ⅱ级至Ⅳ级逐渐增大;Dslow和α较其他参数CV值小,α在所有参数中CV值最小,在Ⅱ~Ⅳ级胶质瘤中CV值均小于2%;其次为Dslow,变化范围在3%~5%之间,见图5。

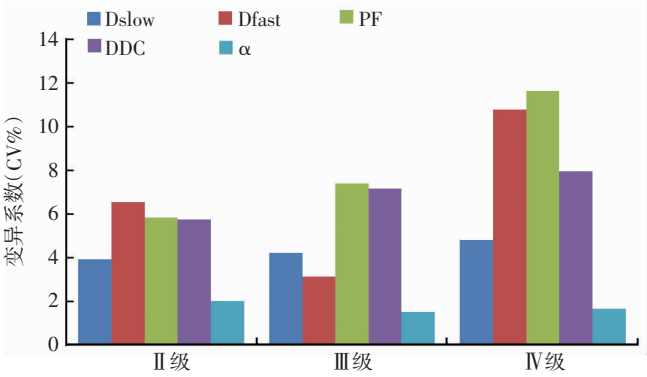


图5 胶质瘤观察者之间变异系数测量

3 讨论

磁共振多b值加权成像近年来在胶质瘤的研究逐渐增多,以基于IVIM理论的双指数模型应用最多[4,6,11-12],合理的b值选择是双指数函数应用成功的关键。通常,IVIM的拟合以200 s/mm²为界,将全部弥散信号分为快弥散(~200 s/mm²)和慢(真)弥散(200~ s/mm²)两部分。超高b值(2 000~ s/mm²)的使用和持续突破[6-7],使得慢弥散能探测到的组织水分子的扩散距离不断缩短,弥散相关的微观组织结构观察范围也从细胞、细胞间隙延伸至亚细胞结构,如细胞膜和细胞内蛋白结构对水分子的吸附[2]。同时,快弥散部分b值的合理选择也是毛细血管灌注信息成功评价的关键。尤其是0~50 s/mm²范围,较少的b值个数不足以探测组织毛细血管灌注信息[4,8,10]。因此,本研究设计了更宽范围(22个b值,包含200 s/mm²以下8个b值:0,10,20,30,50,100,150,200;200~2 000 s/mm²之间8个b值:300,400,500,600,800,1 000,1 500和2 000以及2 000~5 000之间6个b值:2 500,3 000,3 500,4 000,4 500和5 000)和更高上限值(b=5 000 s/mm²)的eDWI序列和相应优化的参数设计,双指数和拉伸指数模型在健康大脑白质和胶质瘤的可重复性被相应评价。

人类大脑健康白质IVIM双指数模型在不同的研究间使用完全相同的eDWI参数设计几乎没有。Bisdas等[4]应用eDWI序列(b值范围:0,5,10,20,30,40,60,80,90,100,200,700,1 000,1 300 s/mm²)对8例脑胶质瘤病人两天内在同一台磁共振设备上进行了重复扫描,健康白质的变异系数Dslow,Dfast和PF都在8%以下。而本研究结果显示所有参数变异系数均在5%以下,明显小于前者。原因可能是两项研究eDWI序列重复扫描的时间间隔不同,本研究的两次扫描时间间隔只有几分钟,影响快速弥散的生理参数变化可能相对较小;另外,本研究两次扫描的空间位置参数实行了运动校正和严格配准,空间位置误差引起的参数变异相对较小。同时,结果显示在不同的ROI白质的变异系数并不完全相同,靠近侧脑室后角和半卵圆中心偏后方白质变异系数要大于侧脑室前角旁和半卵圆中心偏前方白质;不同的参数变异系数也不相同,其中Dfast变异系数较其他参数偏大。这与Iima等[9]动物研究的结果相似,Dfast的标准差较大,准确性也较其他参数差。而关于拉伸指数模型在健康人脑中应用的研究较少,本研究DDC和α测值变异系数均小于5%,具有很好的可重复性。理论上DDC和α是所有b值参与拟合,相对于双指数函数的分段拟合,尤其是Dfast,不容易受到脑脊液快弥散成分的干扰,因此对于ROI内少量质子池受到相邻弥散成分的干扰不如Dfast或者其他参数那样敏感。

磁共振多b值弥散加权成像相对于人体其他部位,最早应用于人类大脑,头颅相对于其他部位如肝脏[13]、肾脏[14]及胰腺[15]等不容易受到呼吸等相干运动的影响,因而可靠性相对较高。然而eDWI序列,由于扫描b值个数增多扫描时间也相应延长,对于不能耐受或者重症胶质瘤患者相对于健康成人扫描成功率会相应降低。然而,尽管eDWI序列延长了扫描时间,可能导致数据采集的失败,但Kim等[16]对肝脏恶性肿瘤的研究提示多b值弥散技术比传统双b值可重复性更好。

尽管各级胶质瘤Dfast和PF变异系数均大于5.0,甚至在GBM中PF变异系数达到11.5,但相对于人体其他部位的肿瘤,如肝脏恶性肿瘤Dfast达到67.7(6.1~173.1),即使正常肝脏仍然高达50.3(0.9~157.2),而相应瘤区PF也高达50.2(15.4~118.8),相应正常肝实质也达30.6(1.9~104.2)[16],脑胶质瘤Dslow,Dfast和PF可重复性要远高于肝脏。在脑胶质瘤相似研究中,Bisdas等[4]采用最高上限1 300 s/mm²,共14个b值(0,5,10,20,30,40,60,80,90,100,200,700,1 000,1 300)对胶质瘤实质区域进行了IVIM研究,变异系数PF(f)为16.1,Dfast(D*)为13.8,Dslow(D)为7.0,较本研究结果稍大,这可能与较小的样本、不同的磁共振设备以及扫描参数设置等多个因素有关[17-18]。不均质指数α在所有参数中变

异最小,与先前大脑正常白质研究结果相似,同时在胶质瘤观察者间一致性检验中,观察者间一致性最好。DDC 变异度介于快慢弥散成分之间,由于体素内所有质子池均参与 DDC 的拟合,所以不像变异度较大的 Dfast,因为只拟合低 b 值部分,更容易受到血流及脑脊液等快弥散成分的干扰。随着胶质瘤级别增加,各参数尽管一致性表现良好,但是除不均质指数 α 以外,其他参数变异系数均逐渐增大,尤其是灌注相关参数 Dfast 和 PF,这可能是由于高级别胶质瘤的新生肿瘤血管丰富、大量微囊变以及坏死成分导致肿瘤实性区域成分复杂,这些成分均是影响 Dfast 和 PF 的重要因素。因此,尽管各参数在健康脑白质的可重复性均表现良好,但在脑胶质瘤表现不尽相同,相对于其他参数,α 测量可重复性不易受胶质瘤级别的影响,具有较好的临床应用前景。

参考文献:

[1] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, *et al*. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders[J]. Radiology, 1986, 161(2): 401-407. DOI: 10.1148/radiology.161.2.3763909

[2] Le Bihan D. Apparent diffusion coefficient and beyond: what diffusion MR imaging can tell us about tissue structure[J]. Radiology, 2013, 268(2): 318-322. DOI: 10.1148/radiol.13130420

[3] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, *et al*. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging[J]. Radiology, 1988, 168(2): 497-505. DOI: 10.1148/radiology.168.2.3393671

[4] Bisdas S, Koh T S, Roder C, *et al*. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of gliomas: feasibility of the method and initial results[J]. Neuroradiology, 2013, 55(10): 1189-1196. DOI: 10.1007/s00234-013-1229-7

[5] Bennett K M, Schmainda K M, Bennett R T, *et al*. Characterization of continuously distributed cortical water diffusion rates with a stretched-exponential model[J]. Magn Reson Med, 2003, 50(4): 727-734. DOI: 10.1002/mrm.10581

[6] Hu Y C, Yan L F, Wu L, *et al*. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of gliomas: efficacy in preoperative grading[J]. Sci Rep, 2014, 4: 7208. DOI: 10.1038/srep07208

[7] Bai Y, Lin Y, Tian J, *et al*. Grading of Gliomas by Using Monoexponential, Biexponential, and Stretched Exponential Diffusion-weighted MR Imaging and Diffusion Kurtosis MR Imaging[J]. Radiology, 2016, 278(2): 496-504. DOI: 10.1148/radiol.2015142173.

[8] Bisdas S, Braun C, Skardelly M, *et al*. Correlative assessment of tumor microcirculation using contrast-enhanced perfusion MRI and intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI: is there a link between them?[J]. NMR Biomed, 2014, 27(10): 1184-1191. DOI: 10.1002/nbm.3172

[9] Iima M, Reynaud O, Tsurugizawa T, *et al*. Characterization of glioma microcirculation and tissue features using intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging in a rat brain model[J]. Invest Radiol, 2014, 49(7): 485-490. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000040

[10] Federau C, Meuli R, O'Brien K, *et al*. Perfusion measurement in brain gliomas with intravoxel incoherent motion MRI[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2014, 35(2): 256-262. DOI: 10.3174/ajnr.A3686

[11] Woo S, Lee J M, Yoon J H, *et al*. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with enhancement degree and histologic grade[J]. Radiology, 2014, 270(3): 758-767. DOI: 10.1148/radiol.13130444

[12] Togao O, Hiwatashi A, Yamashita K, *et al*. Differentiation of high-grade and low-grade diffuse gliomas by intravoxel incoherent motion MR imaging[J]. Neuro Oncol, 2016, 18(1): 132-41. DOI: 10.1093/neuonc/nov147

[13] Kakite S, Dyvorne H, Besa C, *et al*. Hepatocellular carcinoma: short-term reproducibility of apparent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion parameters at 3.0T[J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 41(1): 149-156. DOI: 10.1002/jmri.24538

[14] Rheinheimer S, Stieltjes B, Schneider F, *et al*. Investigation of renal lesions by diffusion-weighted magnetic resonance imaging applying intravoxel incoherent motion-derived parameters—initial experience[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(3): e310-e316. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.10.016

[15] Klauss M, Lemke A, Grunberg K, *et al*. Intravoxel incoherent motion MRI for the differentiation between mass forming chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma[J]. Invest Radiol, 2011, 46(1): 57-63. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181fb3bf2

[16] Kim S Y, Lee S S, Park B, *et al*. Reproducibility of measurement of apparent diffusion coefficients of malignant hepatic tumors: effect of DWI techniques and calculation methods[J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 36(5): 1131-1138. DOI: 10.1002/jmri.23744

[17] Cui Y, Ma L, Chen X, *et al*. Lower apparent diffusion coefficients indicate distinct prognosis in low-grade and high-grade glioma[J]. J Neurooncol, 2014, 119(2): 377-385. DOI: 10.1007/s11060-014-1490-6

[18] Rydhog A S, van Osch M J, Lindgren E, *et al*. Intravoxel incoherent motion (IVIM) imaging at different magnetic field strengths: what is feasible?[J]. Magn Reson Imaging, 2014, 32(10): 1247-1258. DOI: 10.1016/j.mri.2014.07.013

(收稿:2016-06-23;修回:2016-09-18)

(编辑 汪勤俭)