

# 去势 8 周大鼠松质骨定量 CT 与化学位移成像

李 瀛 赵江民<sup>△</sup> 张 蕾 刘 佳  
(同济大学附属东方医院医学影像科 上海 200120)

**【摘要】** 目的 检测 SD 大鼠松质骨定量 CT (quantitative computed tomography, QCT)、化学位移成像 (chemical shift imaging, CSI) 的定量指标在去势 8 周后的变化, 探讨这两项指标对去势后松质骨改变的监测意义。方法 12 周龄 SD 大鼠 38 只, 雌雄各半, 分为 4 组, 雌性去势组 (10 只), 雌性对照组 (9 只), 雄性去势组 (10 只), 雄性对照组 (9 只)。术后 8 周行 QCT 松质骨容积骨密度 (volumetric bone mineral density, VBMD) 检测和 CSI 计算化学位移率 (chemical shift rate, CSR), 影像学检查后进行髂骨区域松质骨取样, 病理光镜下分析细胞构成比, 计算脂肪含量 (fat fraction, %FF)。结果 去势 8 周后, 雌、雄大鼠去势组与对照组之间, 松质骨 QCT 差异有统计学意义 (雌性大鼠:  $P = 0.003 < 0.01$ ); (雄性大鼠:  $P = 0.011 < 0.05$ ); 雌性大鼠去势组与对照组之间, 松质骨 CSR 差异有统计学意义 ( $P = 0.001 < 0.01$ )。大鼠松质骨 QCT、CSR 均与松质骨骨髓脂肪含量呈负相关关系, CSR 与 QCT-VBMD 呈正相关关系。结论 去势 8 周, 大鼠松质骨脂肪含量增加, 骨密度减少, CSR 随着骨密度的降低而减少。

**【关键词】** 去势; 定量 CT; 磁共振成像; 化学位移成像

**【中图分类号】** R 445.2 **【文献标志码】** A

## The study of postoperative rats by quantitative computed tomography and chemical shift imaging

LI Ying, ZHAO Jiang-min<sup>△</sup>, ZHANG Lei, LIU Jia

(Department of Radiology, East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China)

**【Abstract】 Objective** To evaluate quantitative computed tomography (QCT) and chemical shift imaging (CSI) changes in the postoperative ovariectomized (OVM)/orchidectomy (ORM) SD rats, correlating with the fat content of bone marrow. **Methods** Nineteen female SD rats and 19 male SD rats at 12 weeks old were randomized to 4 groups: 10 ovariectomized (OVM) female rats, 10 orchidectomy (ORM) male rats, and 18 sham-operated (SHAM) rats. Eight weeks after operation, rats were examined by QCT and CSI. The bone of sacrificed rats were processed non-calcified sections and stained with HE stain, then were analyzed with grid in order to get marrow's histological characteristics. **Results** At the time of post-operation 8 weeks, the differences of QCT between the OVM and sham group were statistically significant ( $P < 0.01$  in female rats,  $P < 0.05$  in male rats). The CSR between the OVM and sham group was significantly different only in female rats ( $P < 0.01$ ). A negative correlation was found between QCT and %FF. A negative correlation was found between CSR and %FF. A positive correlation was found between CSR and QCT. **Conclusions** QCT could show the difference between the SHAM and the OVM/ORM rats 8 weeks later after the operation. In postoperative rats, the QCT and CSR value reduced with the increasing of bone %FF. The CSR value reduced as bone mineral content reduced.

**【Key words】** postoperative; quantitative computed tomography; magnetic resonance imaging; chemical shift imaging

<sup>△</sup>Corresponding author E-mail: johnmzhao@tongji.edu.cn

骨质疏松是一种以骨量减少,骨微结构破坏为特点,最终导致骨强度下降,骨折危险性增加的代谢性疾病。而随着老龄化社会的到来,骨质疏松症已成为全球关注的热点话题。目前骨质疏松主要以检测骨密度值为重要依据,但是难以在早期评价骨量丢失情况及病理改变,因此无法全面、及时地反映病变发展,不利于早诊断、早治疗。骨质疏松症时骨矿含量减少,骨小梁稀疏、断裂,而小梁间骨髓脂肪填充增加,而国内外对化学位移成像检测骨质疏松时骨髓脂肪含量变化方面报道较少,本研究通过检测大鼠去势后松质骨影像学指标的变化,结合松质骨骨髓脂肪含量的病理结果,探讨MR特征性变量化学位移率(chemical shift rate,CSR)与脂肪含量(fat fraction,%FF)及骨密度(bone mineral density,BMD)之间的关系。

## 材料和方法

**实验动物及分组** 12周龄SD大鼠38只(雄性19只,雌性19只)。购自中科院动物实验中心,饲养1周观察无异后备用。将大鼠分为4组,OVM组:雌性去势组10只;SHAM(F)组:雌性对照组9只;ORM组:雄性去势组10只;SHAM(M)组:雄性对照组9只。

**动物模型制备** 用1.5%复方氯胺酮0.5 mL/kg腹腔注射麻醉,无菌条件下分次切除大鼠双侧卵巢/睾丸,结扎,冲洗后闭合伤口(对照组只做切口,不切除性腺)。

### 影像学检查

**主要实验仪器及器材** GE Hispeed 16排螺旋CT扫描仪(配备QCT骨密度测定软件),Phillips 3.0T ACHIEVA型磁共振扫描仪。

**多层螺旋CT测定** 将大鼠仰卧位固定于QCT专用扫描垫上,扫描脊柱中段至骨盆层面,层厚8 mm。感兴趣区为椭圆形,分别定位于随机3个椎体及两侧髂前上棘松质骨区域,测取感兴趣区内的CT值,然后通过计算机软件(CT机原配件)计算出容积骨密度,结果取其平均值,单位以 $\text{mg}/\text{cm}^3$ 表示。

**MR化学位移成像** 成像取冠状位扫面。扫描范围为大鼠脊柱中段至髂前上棘区域,层厚3.0 mm,层间距0 mm,层数12~14层,矩阵 $256 \times 256$ ,信号激励次数为2。成像参数:In Phase序列:TR/TE 250/4.5 ms,Out Phase序列:TR/TE 250/6.7 ms,偏转角:90°。图像采集后,运用PmsDView软件进行分析。感兴趣区ROI为圆形,直径约5.0 mm,分别定位于随机3个腰椎椎体及两侧髂前上棘松质骨区域。

为避免视觉造成的误差,将In Phase和Out Phase序列信号采集的图象窗宽统一定位378,窗位定位于370。测量时仅在In Phase的脉冲序列图像上定义所测结构的椭圆形感兴趣区,再将其拷贝和粘贴到Out Phase序列的同一层面(图2),根据公式计算获得化学位移率 $\text{CSR} = \text{IOP}/\text{IIP}$ (IOP指在Out Phase序列上ROI的信号强度值,IIP指在In Phase序列上ROI的信号强度值。)

**松质骨标本取材** 处死后1 h内取出大鼠的髂前上棘,取出放入10%福尔马林中固定24 h后,放入95%的硝酸中脱钙48h,待骨质松软时,再放入10%福尔马林固定24 h后,进行常规石蜡包埋。将石蜡组织进行连续 $5 \mu\text{m}$ 切片,HE染色。标本由两名经验丰富的病理科医师在光镜下判定切片脂肪含量,首先在随机3个低倍视野(40倍)下评估不同骨髓细胞的构成及脂肪细胞所占百分比,将标本分为3类:(1)脂肪含量较低( $\%FF \leq 30$ );(2)脂肪含量中等( $30 < \%FF \leq 60$ );(3)脂肪含量较多( $60 < \%FF$ )。然后再随机在3个高倍视野下(100倍)记数评估脂肪百分比。

**统计分析** 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用SPSS 16.0统计包进行数据处理,分别在雌雄鼠中,对去势后8周与假手术大鼠的松质骨QCT、骨髓CSR进行成组 $t$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对QCT与%FF、CSR与%FF之间的关系分别进行Pearson相关分析和简单线性回归,以探讨QCT、CSR和%FF间是否有相关性。

## 结 果

**去势8周大鼠松质骨QCT值、CSR的改变情况** 影像学检查结束后,分别检测不同部位松质骨(椎体及髂骨)的CSR,发现在雌性组与雄性组的去势组、对照组间,配对 $t$ 检验表明:腰椎松质骨和髂骨松质骨区域之间CSR的差异无统计学意义(表1)。去势8周,成组 $t$ 检验表明:雌、雄去势组大鼠松质骨容积骨密度(QCT-VBMD)均低于对照组,差异有统计学意义;雌性大鼠去势组松质骨化学位移率低于对照组,差异有统计学意义(表2)。

**松质骨QCT值、CSR与松质骨骨髓脂肪含量的相关关系** Pearson检验表明大鼠松质骨QCT-VBMD与脂肪含量(%FF)呈负相关关系(相关系数 $R = -0.705$ ),松质骨脂肪含量增加QCT值下降。对两变量进行回归分析,得到回归方程为 $\text{QCT} = -0.705\%FF + 467.863$ 。CSR与松质骨脂肪含量呈负相关关系(相关系数 $R = -0.697$ ),随着松质骨脂

肪含量的增加 CSR 降低(表 3、图 1)。对两变量进行回归分析,得到回归方程为  $CSR = -0.697\%FF + 316.124$ 。CSR 与 QCT 呈正相关关系(图 1),随着 QCT-VBMD 的增加 CSR 增加(相关系数  $R = 0.885$ )。对两变量进行回归分析,CSR 与 QCT 回归方程为  $CSR = 0.885 \times QCT + 193.136$ 。

**髌骨松质骨病理检查** 去势 8 周,髌骨松质骨病理检查结果显示,与对照组比较,去势组骨髓腔扩大,骨小梁变细,分布稀疏,可见骨小梁断裂现象,骨髓腔内可见大量脂肪细胞及少量造血细胞,而对照组骨小梁粗细一致,分布均匀,无断裂现象,脂肪细胞数量较去势组少,脂肪细胞体积较小(图 3)。

表 1 大鼠椎体及髌骨区域松质骨 CSR 的配对检验

Tab 1 Comparison of CSR between lumbar and iliac bone

Sex	Group	n	IOR	CSR	T value	P
Female	OVM	10	Lumbar vertebral	$0.79 \pm 0.027$	-6.04	0.561
			Iliac bone	$0.81 \pm 0.027$		
	SHAM	9	Lumbar vertebral	$0.92 \pm 0.014$	1.85	0.102
			Iliac bone	$0.89 \pm 0.014$		
Male	ORM	10	Lumbar vertebral	$0.85 \pm 0.032$	-0.56	0.590
			Iliac bone	$0.81 \pm 0.023$		
	SHAM	9	Lumbar vertebral	$0.89 \pm 0.030$	0.78	0.458
			Iliac bone	$0.86 \pm 0.030$		

vs. SHAM group,  $P > 0.05$ .

表 2 各组大鼠术后 8 周 QCT 值、CSR 的变化

Tab 2 Comparison of QCT/CSR between OVM/ORM and SHAM

Examination techniques	Sex	Group	n	Mean $\pm$ Std. deviation	T value	P
QCT ( $\text{mg}/\text{cm}^3$ )	Female	OVM	10	$432.030 \pm 10.27$	-4.455	0.003 <sup>(1)</sup>
		SHAM	9	$451.300 \pm 8.33$		
	Male	ORM	10	$440.870 \pm 6.31$	-2.856	0.011 <sup>(1)</sup>
		SHAM	9	$448.850 \pm 5.80$		
CSR	Female	OVM	10	$0.808 \pm 0.021$	-4.093	0.001 <sup>(1)</sup>
		SHAM	9	$0.857 \pm 0.030$		
	Male	ORM	10	$0.839 \pm 0.015$	-2.070	0.054
		SHAM	9	$0.861 \pm 0.030$		

vs. SHAM group, <sup>(1)</sup> $P < 0.05$ .

表 3 松质骨 QCT 值、CSR 与松质骨髓脂肪含量的相关性及其回归分析

Tab 3 Correlation and regression analysis between QCT/CSR and %FF

Examination techniques	R	B	T value	Sig.
QCT	-0.705	467.863	6.622	0.000 1 <sup>(1)</sup>
CSR	-0.697	316.124	6.824	0.000 5 <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> $P < 0.05$ , independent variable %FF.

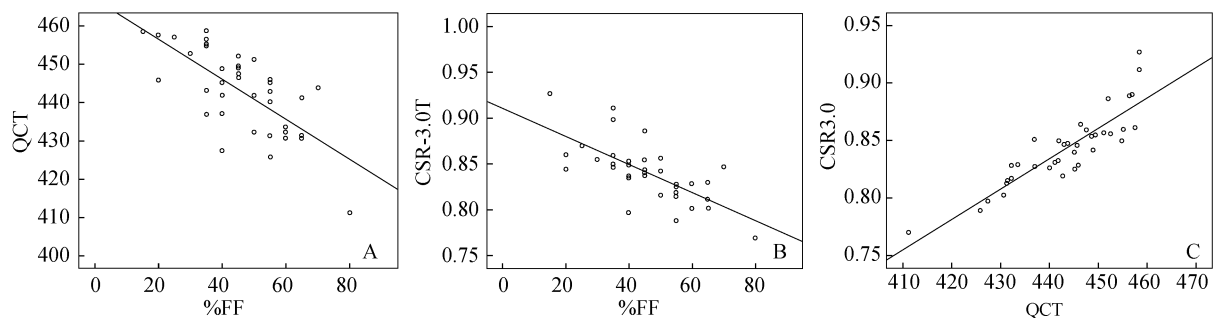


图 1 不同检测结果(QCT、CSR、%FF)两两之间关系的散点图

Fig 1 Scatter diagram between QCT, CSR and %FF

A: A negative correlation was found between QCT and %FF; B: A negative correlation was found between CSR and %FF; C: A positive correlation was found between CSR and QCT.



图 2 同相位/去相位图像及感兴趣区放置位置

Fig 2 IOR of In Phase/Out of Phase

A:IOR of In Phase; B:IOR of Out of Phase.

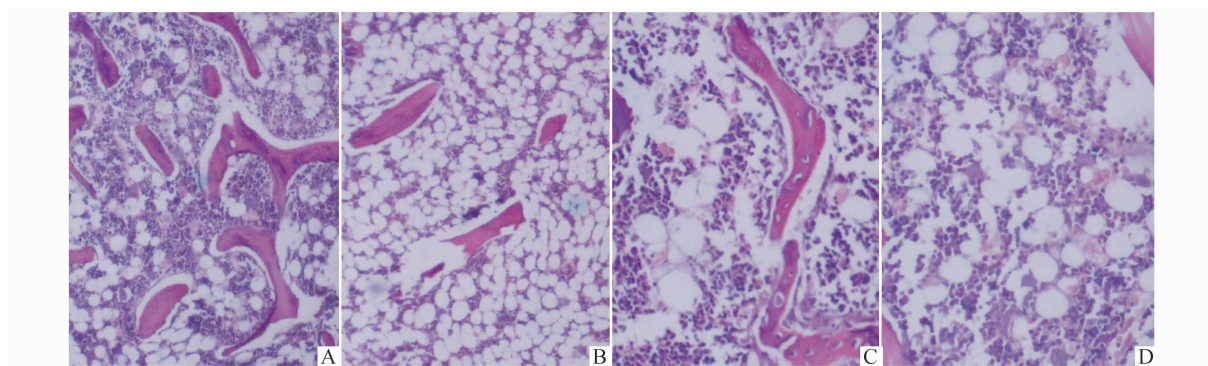


图 3 髂骨松质骨髓病理结果

Fig 3 Pathological result of the ilium bone marrow

A:In SHAM groups, the trabecula Bone is integrity and containing less fat cells ( $\times 40$ ); B:In OVM/ORM groups, the trabecula Bone is fracture and containing more fat cells ( $\times 40$ ); C:In SHAM groups, the volume and number of fat cells are less ( $\times 100$ ); D:In OVM/ORM groups, the volume and number of fat cells are more ( $\times 100$ ).

## 讨 论

化学位移成像(chemical shift imaging, CSI)是基于脂肪中氢质子与水中氢质子的化学位移效应,属于脂肪抑制技术中的一种。射频脉冲有聚相位作用,当其关闭后,随时间推移,由于进动频率存在恒定差别,水和脂肪的氢质子将周期性出现相位差  $180^\circ$  和相位差  $0^\circ$ 。如果一个像素内既有脂肪成分又有自由水,那么在反相位(out phase, OP)上这两种成分的信号相互抵消,信号强度降低;而在同相位(in phase, IP)上这两种成分的信号相互叠加,信号强度相对增高<sup>[1]</sup>。因此 CSI 对检查含有脂肪成分较少组织较敏感,最早用于肾上腺肿瘤的鉴别诊断<sup>[2]</sup>,而在对腰椎椎体楔形变的研究中发现,CSI 能够很好的鉴别骨质疏松所致楔形变与肿瘤所致的椎体楔形变<sup>[3-4]</sup>。

松质骨的代谢比皮质骨要快,而且对治疗的反应也较皮质骨早。腰椎松质骨含量大且较均匀,其形态变异小、影像学定位准确、测量该部的敏感度

高,准确率好,常用于监测骨密度的变化,而髂嵴在临床上取骨髓病理活检较腰椎更为可行,且临床髂嵴骨髓活检能够提供最理想的骨髓分期<sup>[5]</sup>,因此本实验对腰椎和髂骨进行联合测量,并这两区域的 CSR 进行配对比较,结果显示两区域 CSR 差异无统计学意义。

骨量减少或骨质疏松者的骨髓脂肪含量明显比正常骨密度者要高,这可能和某些机制有关:(1)骨小梁的变薄就需要骨髓脂肪含量的增加进行代偿;(2)骨量减少,椎体的脆性增加导致有较大可压缩性的黄骨髓替代具有高静水压和较少的可压缩性的红骨髓;(3)成骨细胞和脂肪细胞在红骨髓中具有共同的起源,成骨活动的减少导致脂肪形成的增加<sup>[6]</sup>。因此有研究<sup>[7]</sup>假设任何骨组织都是由骨质和骨髓两种物质以不同比例组成的立体骨模型,这样就可以研究松质骨 QCT(主要由骨小梁决定)和松质骨骨髓脂肪含量(%FF)与松质骨 CSR 之间的相互相关关系。由于本实验所用 CT 测量的是椎体和髂骨两区域松质骨的平均 QCT,再加上这两个区域的 CSR

基本一致,所以进行 CSR 和 QCT-VBMD 相关性比较时,取椎体及髌骨区域 CSR 的平均进行比较。统计结果表明,CSR 随着松质骨 QCT-VBMD 的增加而增大,并呈“ $CSR = 0.885 \times QCT + 193.136$ ”的关系。

理论上“ $CSR \propto I_{out\ phase} / I_{in\ phase}$ ”。 $I_{out\ phase}$  为骨髓区域内脂肪信号( $I_f$ )和水信号( $I_w$ )相减的信号强度, $I_{in\ phase}$  为同一区域内脂肪信号( $I_f$ )和水信号( $I_w$ )相加的信号强度,经数学转换得到“ $CSR \propto 1 - 2 \times I_f / (I_f + I_w)$ ”。 $I_f / (I_f + I_w)$  为脂肪信号在脂水总信号中所占的比率,也可反映了骨髓脂肪含量( $I_f / (I_f + I_w) \propto \%FF$ ),即在理论上 CSR 能够反映出活体骨组织脂肪含量的变化。有学者对 Gaucher 病骨髓脂肪定量研究中<sup>[8]</sup>发现, Gaucher 病骨髓脂肪分数为 0.20,12 例病例经治疗随访 40 个月后 CSI 成像发现其脂肪分数平均增加 0.17,认为 CSI 能半定量监测 Gaucher 病骨髓脂肪含量变化。本研究结果表明去势 8 周大鼠松质骨 CSR 随着松质骨脂肪含量(%FF)的增加而降低,并呈  $CSR = -0.697\%FF + 316.124$ ”的关系。

目前,对骨质疏松的药物疗效评估主要根据骨密度增加、自觉症状(腰背痛的缓解)的改善和生活质量的提高,但对于骨量增加到何种程度可以减少骨折发生率,目前尚无明确的研究报道,而通过本实验初步研究可见,松质骨脂肪含量增加,容积骨密度降低,CSR 随着 QCT 的减少而降低,因此 CSR 有望作为监测骨髓脂肪化改变的一种新的影像学指标,在骨质疏松发生的早期于分子水平反映骨量丢失的情况,并对骨质疏松药物的疗效评价提供客观

依据。

#### 参 考 文 献

- [1] Maas M, van Kuijk C, Stoker J, *et al.* Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging—initial experience[J]. *Radiology*, 2003, 229(2):554-561.
- [2] 杨正汉,郑建军,赵伟峰,等. 平衡稳态自由进动反相位成像序列在上腹部含脂病变中的初步应用[J]. *临床放射学杂志*, 2006, 25(10):288-290.
- [3] 姚伟武,沈艳,李明华,等. MR 化学位移成像技术对脊柱压缩骨折病因的研究[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2005, 11(3):194-197.
- [4] Zajick DC Jr, Morrison WB, Schweitzer ME, *et al.* Benign and malignant processes: normal values and differentiation with chemical shift MR imaging in vertebral marrow[J]. *Radiology*, 2005, 237(2):590-596.
- [5] 武刚,张蕾,丁小龙,等. MR 化学位移成像对血液病骨髓监测的初步研究[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2008, 14(4):337-340.
- [6] Poliseti N, Chaitanya VG, Babu PP, *et al.* Isolation, characterization and differentiation potential of rat bone marrow stromal cells[J]. *Neurol India*, 2010, 58(2):201-208.
- [7] 汪家旺,王德杭,张廉良,等. 骨组织 CT 值与骨结构成分间的关系研究[J]. *中国医学影像技术*, 2004, 20(9):1328-1330.
- [8] Maas M, Hollak CE, Akkerman EM, *et al.* Quantification of skeletal involvement in adults with type I Gaucher's disease: fat fraction measured by Dixon quantitative chemical shift imaging as a valid parameter[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2002, 179(4):961-965.

(收稿日期:2010-04-06;编辑:王蔚)