

基于碘对比剂的 Micro-CT 对离体鼠脑的三维成像

宋小金, 随力, 彭彬彬, 黄思佳

上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093

【摘要】目的:利用 Micro-CT 对使用福尔马林进行固定并浸泡了碘对比剂的鼠脑进行无损的离体成像, 以此来区分其灰质和白质, 甚至一些更细微的鼠脑部结构, 为后续鼠脑的研究提供一些实验依据。**方法:**成像之前, 分离出鼠脑的离体样本, 并分成两组, 将其中一组浸泡在福尔马林溶液中进行固定处理, 另外一组先浸泡福尔马林溶液(48h)后再浸泡入碘对比剂溶液中 (21d)。而后对鼠脑进行 Micro-CT 成像, 利用成像后的数据进行三维重建, 获得能从各个方向进行观察的 Micro-CT 三维离体鼠脑成像。**结果:**浸泡了碘对比剂的鼠脑成像相比于未经碘对比剂浸泡的鼠脑成像, 成像后脑的灰白质之间的对比度要好得多, 一些细微的鼠脑结构也更为清晰。其中, 碘对比剂对灰质的对比度增强效果最好, 对周围的白质对比度增强效果居中, 对密集的白质束纤维, 如胼胝体、扣带、外囊、前连合的增强效果最小。**结论:** Micro-CT 成像可以用于浸泡了碘对比剂后的离体鼠脑结构成像, 并最终获得直观、立体的三维鼠脑成像。

【关键词】碘对比剂; Micro-CT; 离体鼠脑; 三维成像

【DOI 编码】doi:10.3969/j.issn.1005-202X.2015.01.014

【中图分类号】R814.3

【文献标识码】A

【文章编号】1005-202X(2015)01-57-04

In Vitro Three-dimensional Imaging of Rat Brain Based on Iodine Contrast Medium by Micro-CT

SONG Xiao-jin, SUI Li, PENG Bin-bin, HUANG Si-jia

School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Abstract: Objective To distinguish the gray matter and the white matter of rat brain by nondestructive imaging of rat brain in vitro through micro-CT based on iodine contrast medium. **Methods** Before imaging, the rat brains were isolated and were divided into two groups. One group was post-fixed in formalin, the other group was post-fixed in the formalin for 48 hours then soaked in iodine contrast medium for 21 days. All rat brains were scanned by micro-CT and three-dimensional images of rat brain from all directions can be obtained. **Results** Compared with the rat brains without iodine contrast medium, the rat brains with iodine contrast medium can produce better contrasts between the gray and the white matters. Some tiny structures of the rat brains are more clear. More importantly, the contrast enhancement of the gray matter is the best and the white one would be in the middle. As for of the corpus callosum, cingulum, external capsule and anterior commissure, the contrast enhancements are least. **Conclusion** The present results demonstrate that micro-CT combined with iodine contrast medium can be used for three-dimensional imaging and the exploration of the structure of rat brain in vitro. And, the direct and three-dimensional images of rat brain can be obtained.

Key words: iodine contrast medium; micro-CT; in vitro rat brain; three-dimensional imaging

前言

脑是中枢神经系统的主要部分, 结构非常复杂,

功能相当完善。人脑是控制运动、产生感觉及实现脑高级功能的神经中枢。对脑结构的研究是人类有效预防和治疗脑部疾病的前提。现今对脑结构的研究主要有传统的组织学切片方法和脑成像方法等, 脑成像方法又可分为 MRI 成像、CT 成像等。

传统的脑组织学切片方法通过专用的染色剂对脑部组织进行染色, 可得到高分辨率图像。然而, 这种方法具有一定的组织破坏性, 并且只能获取二维图像, 难以获取三维立体的图像信息。同时, 组织的切

【收稿日期】2014-09-01

【基金项目】国家自然科学基金(11179015, 51173108); 上海市教委科研创新项目(12ZZ143)

【作者简介】宋小金 (1988-), 男, 硕士生, Tel: 13482508013; E-mail: sxj1079@126.com。

片和染色过程会导致组织的收缩和几何失真。核磁共振成像(MRI)具有良好的软组织对比度,非破坏性成像和可以提供真实的三维图像数据^[2-5],是研究组织标本的一个优质工具。但核磁共振的平面分辨率远不如组织学方法,并且几何失真一直是核磁共振成像的一个短板。同时,小孔径 MRI 的价格相对昂贵,机器摆放场地的要求也比较高。X 线 CT 成像系统相对便宜,设备维护成本低,成像具有几何校正等优点,^[2,6-7]因此 CT 成像得到了广泛的应用。但软组织各个部分间的密度差异较小,对 X 射线吸收的量的差异也较小,因此软组织的 CT 成像通常需要使用 X 线吸收对比剂^[8]。CT 成像所用的对比剂可分为离子型对比剂和非离子型对比剂,由于离子型对比剂的副反应发生率较高,一般情况下不选用。非离子型造影剂基本为碘造影剂,如碘海醇,碘佛醇,碘帕醇等^[2]。非离子型造影剂在介入治疗、血管造影、CT 图像对比增强方面都有广泛的应用。

本实验的目的是通过对浸泡过碘对比剂的离体鼠脑组织进行 Micro-CT 高分辨率^[10-11]成像来观察能否获得相对于未经对比剂浸泡之前进行的 Micro-CT 成像的更优质的软组织(灰白质)对比度,以及在不同成像时间和不同成像参数下对鼠脑脑组织成像质量的影响。

1 材料与方法

1.1 样品准备

将 SD 大鼠(体质量为 180 g~250 g)分成两组,一组不做对比剂浸泡处理,另一组进行碘对比剂浸泡处理。首先,我们对大鼠进行活体的 Micro-CT 成像来对未经碘对比剂浸泡大脑进行成像对比度评估。然后分离出 SD 大鼠脑,一组鼠的脑被浸泡在浓度为 4% 的多聚甲醛溶液中进行固定,另一组大鼠的脑先被浸泡在浓度为 4% 多聚甲醛溶液中进行固定处理(时间为 48 h),再取出浸泡入碘对比剂溶液,浸泡时间为 21 d。

1.2 Micro-CT

本实验使用的是尼康公司生产的一款 Micro-CT,型号 XT H225。数据采集后采用三维重建的软件是 CT Pro,重建后的三维显示及后处理软件使用的是 VG Studio Max 2.2。

CT 成像分辨率为 $39\ \mu\text{A} \times 39\ \mu\text{A} \times 39\ \mu\text{A}$,所用的管电压为 70 kV 和 90 kV,管电流为 140 mA,曝光时间分别为 30 min、60 min 和 120 min,来进行三维 Micro-CT 图像的扫描获取。使用三维成像软件获得层析图像,三维重建软件通过体绘制的方法对 Micro-CT 扫描的不同角度的二维图像进行重建,获得立体直观的三维鼠脑成像。

1.3 数据处理和统计分析

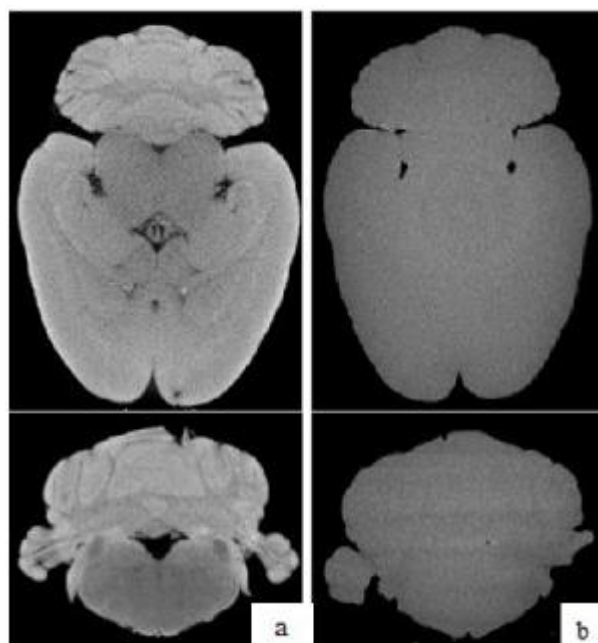
利用鼠脑 CT 图像感兴趣区域内的灰质和白质图像信息进行信噪比计算(即信号与噪声的比值 CNR),其中噪声信号被定义为扫描图像均匀的灰质

区域的标准偏差^[12]。信噪比通过对 CT 图像单元的计算而获得。所有的数据分析都是建立在是否使用对比剂,不同的扫描参数,不同的扫描时间的基础上进行的。

2 结果

2.1 有无浸泡对比剂的情况下离体鼠脑的 Micro-CT 成像观察

图 1 显示的是在相同管电压(90 kV),相同扫描时间(120 min)的条件下,经过了对比剂浸泡的鼠脑(图 1a)(CNR: 14.5 ± 0.3)相比于未经对比剂浸泡的普通鼠脑(图 1b)(CNR: 6.6 ± 0.5),从重建后三维 Micro-CT 扫描体数据中截取的同一层面的二维鼠脑图像,前者具有远胜于后者的信号对比度。前者可以观测到一些结构信息,如第四脑室、原裂、小脑等,而后者几乎没有任何可供观察的结构信息。



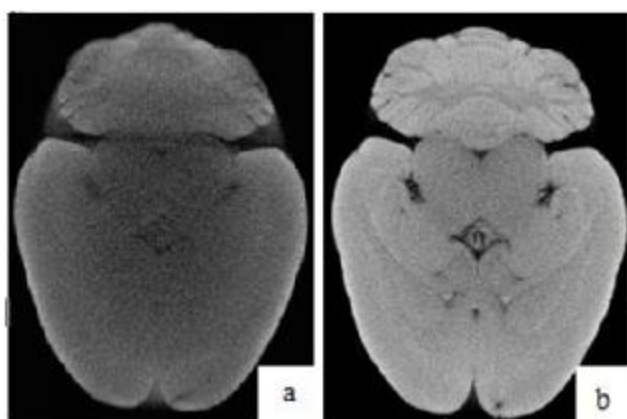
(a) Images of Rat Brain with Iodine Contrast Agent (b) Images of Rat Brain without Iodine Contrast Agent

图 1 是否浸泡对比剂的鼠脑 micro-CT 成像

Fig.1 Micro-CT Images of Rat Brain with iodine Contrast Agent

2.2 不同管电压下离体鼠脑的 Micro-CT 成像观察

图 2 显示的是一组在浸泡一定天数(21 d)碘对比剂,不同管电压(a: 70 kVp; b: 90 kVp)的条件下,经过相同扫描时间获取的鼠脑成像。从三维 Micro-CT 扫描体数据中截取的同一层面的二维鼠脑图像。浸泡对比剂后的鼠脑(图 2a)在 90 kVp 管电压下(CNR: 14.5 ± 0.3)获得的图像相对于鼠脑(图 2b)在 70 kVp 管电压下(CNR: 8.5 ± 0.4)获得的图像,具有更良好的信号对比度,信噪比提高了大约 70%。可见,选择合适的 kV 成像值对成像质量的影响尤为关键。



(a) Micro-CT Images of Rat Brain at 70 kV. (b) Micro-CT Images of Rat Brain at 90 kV.

图 2 不同管电压下鼠脑的 micro-CT 成像

Fig.2 Micro-CT Images of Rat Brain with Different X-ray Peak Potentials

2.3 不同成像时间下离体鼠脑的 Micro-CT 成像观察

图 3 显示的是在浸泡一定天数(21 d)碘对比剂,不同扫描时间(a:30min;b:60min;c:120min)的条件下,经过相同扫描参数获取的鼠脑成像。从三维 Micro-CT 扫描体数据中截取的同一层面的二维鼠脑图像。浸泡对比剂后的鼠脑 b 在扫描时间为 60 min 的情况下(CNR: 13.4 ± 0.2)获得的成像相对于扫描时间为 30 min 的鼠脑 a(CNR: 12.2 ± 0.2)具有更清晰的信号对比度,信噪比提高了大约 9.8%。而扫描时间为 120 min 时鼠脑 c 图像的信噪比(CNR: 14.5 ± 0.3)要比扫描时间为 60 min 时的鼠脑 b 高 8.2%,比扫描时间为 30 min 时的鼠脑 a,更是提高了 18.8%。可见扫描时间的增加可以有效提高图像的信噪比,但只要能够达到所需要的图像信噪比即可。过长的扫描时间对机器的性能和和样品本身的稳定性也是一种考验。

3 讨论

研究表明, Micro-CT 可用于检测经过对比剂浸

泡后的鼠脑的结构,其中,经过对比剂浸泡后的 CT 成像能够产生相对于浸泡前 CT 成像具有更清晰的鼠脑灰白质对比信息;其次,合适的扫描千伏值对图像的成像质量至关重要,本实验中成像参数在 90 kV 和 140 μ A 的条件下成像效果较好;再者,在合理的范围内增加扫描时间也可以改善成像质量,考虑到机器对长时间成像的承受能力以及样品本身在冷却环境下的稳定性,成像时间受到一定限制。

一般情况下,正常鼠脑 CT 成像灰白质之间的对比度差异较小。实验中,离体 Micro-CT 成像的对比度的增强是由于软组织吸收的非离子碘化造影剂在组织中的被动扩散导致的。进行灌注固定的啮齿动物的大脑经过钆喷酸葡胺浸泡后能够获取很好的灰白质之间的对比。而我们的研究中,通过浸泡非离子碘对比剂并进行 Micro-CT 成像获取的图像具有比浸泡过钆喷酸葡胺的核磁共振成像具有更高的成像对比度。当然,这个实验方法也有一定的局限性,它显然无法取代常规的组织学方法,常规组织病理学上 5 mm~10 mm 的切片能够提供给我们这种方法所无法获取的细胞形态学上的详细信息,然而在很多情况下,它可应用于较厚组织的整体测量。例如,测量病变器官的病变范围。我们的这种方法可以节省时间,通过数十分钟的无损扫描即可实现。先前的一份报告表明,对使用轴承固定的鼠脑神经胶质瘤进行离体的 Micro-CT 成像,测量到的肿瘤体积接近于通过对组织学切片进行扫描(扫描时间为 5 h,远多于 Micro-CT 的扫描时间)后得出的结果。组织学方法可以提供图像更详细的信息。然而,我们可以通过几十分钟的鼠脑扫描就可获得其结构信息。

实验中,CT 图像的信噪比在管电压为 90 kVp 时要显著高于在 70 kVp 时的。在扫描时间为 120 min 时也显著高于在 30 min 时的,今后的研究将致力于通过选择更合适的成像参数和扫描时间来改善 SD 鼠脑灰白质之间的对比度。

实验结果表明, Micro-CT 机可用于检测浸泡对比剂后的固定 SD 大鼠脑的结构。其中,对灰质的对

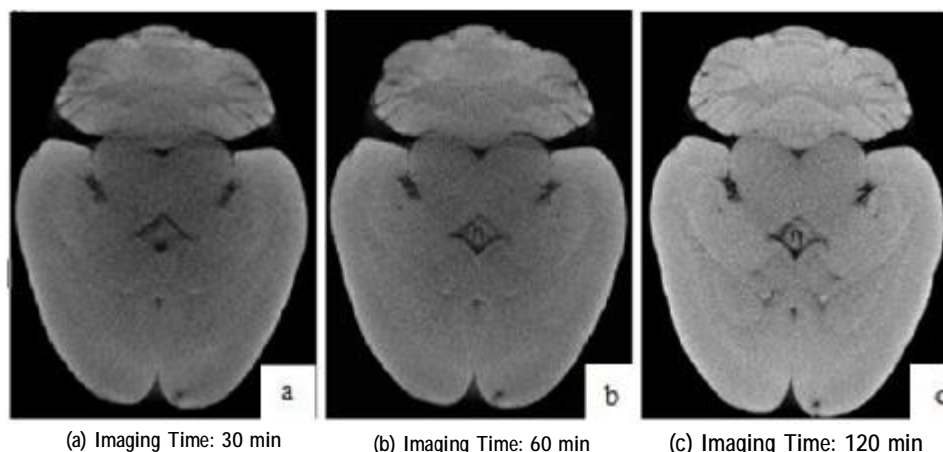


图 3 不同成像时间下鼠脑的 micro-CT 成像

Fig.3 Micro-CT Images with Different Imaging Times

- 2014, (9): 1062-1064.
- [3] 杨淑群, 陈晓毅, 詹文伟, 等. 纽曼系统护理模式对原发性高血压患者血压及遵医行为的影响[J]. 现代临床护理, 2011, 10(6): 49-50.
Yang SQ, Chen XY, Zhan WW, et al. Nursing mode of blood pressure in patients with essential hypertension and Newman system according to the medical behavior [J]. The Influence of Modern Clinical Care, 2011, 10(6): 49 -50.
- [4] 孙萍. 纽曼系统护理模式对冠脉造影患者术前焦虑及术后并发症的影响[J]. 中华现代护理杂志, 2013, 19(23): 2790-2793.
Sun P. Newman system nursing mode of preoperative anxiety and postoperative complications in patients with coronary angiography effect [J]. Chinese Journal of Modern Nursing, 2013, 12 (23): 2790-2793.
- [5] 姚爱君. 纽曼保健系统模式在高血压患者护理中的应用[J]. 中国实用护理杂志, 2012, 28(12): 34-35.
Yao AJ. Newman care system model in the application of hypertension patient care[J]. Chinese Journal of Practical Nursing, 2012, 28(12): 34 -35.
- [6] 杜惠兰, 肖迎光, 王秀兵等. 纽曼系统模式在肝硬化失代偿期患者护理中的应用[J]. 中华现代护理杂志, 2013, (35): 4327-4330.
Du HL, Xiao YG, Wang XB, et al. Newman system pattern in patients with cirrhosis of the liver decompensation period nursing application [J]. Chinese Journal of Modern Nursing, 2013, (35): 4327-4330.
- [7] 罗震, 张文. 纽曼保健系统模式在老年高血压病患者中的护理效果观察[J]. 护理实践与研究, 2011, 8(13): 6-8.
Luo Z, Zhang W. Newman model of health care system in elderly hypertensive patients nursing effect observation [J]. Journal of nursing Practice and Research, 2011, 8(13): 6-8.
- [8] 夏丹萍. 纽曼系统模式对胃癌根治术患者心理和生存质量的影响[J]. 护理实践与研究, 2012, 9(12): 136-137.
Xia DP. Newman system model on the psychology and the quality of survival of patients with gastric cancer radical[J]. Journal of Nursing Practice and Research, 2012, 9(12): 136-137.
- [9] 钟春花, 符霞. 纽曼护理模式缓解诱导期血液透析患者压力的效果观察[J]. 现代临床护理, 2012, 11(3): 40-42.
Zhong CH, Fu X. Newman, alleviate the pressure of the induction period of hemodialysis patients nursing mode effect observation [J]. Modern Clinical Care, 2012, 11(3): 40 - 42.
- [10] 李函函. 循证护理在 3.0T 磁共振动态增强扫描过程中的应用研究[J]. 中华全科医学, 2014, 12(3): 472-474.
Li HY. nce-based nursing in the process of 3.0 T mri dynamic enhancement scanning application study [J]. Journal of the Chinese General Medicine, 2014, 12(3): 472-474

(上接第 59 页)

比度增强效果最好,对周围的白质对比度增强效果居中,对密集的白质束纤维,如胼胝体^[13]、扣带、外囊、前连合的增强效果最小。

【参考文献】

- [1] Bruno DM, Samit B. Distance-driven projection and backprojection in three dimensions[J]. Phys Med Biol, 2004, 49(11): 2463-2475.
- [2] 林修焮. micro-ct 成像技术及其应用分析[D]. 西安: 西安电子科技大学大学生命科学学院, 2012.
Lin XD. Micro - Ct Imaging Technology and its Application[D]. Xi'an: Xidian University of Life Sciences, 2012.
- [3] Boyko OB, Alston SR, Fuller GN, et al. Utility of postmortem magnetic resonance imaging in clinical neuropathology [J]. Arch Pathol Lab Med, 1994, 118: 219-25.
- [4] Aggarwal M, Zhang J, Miller MI, et al. Magnetic resonance imaging and microcomputed tomo-graphy combined atlas of developing and adult mouse brains for streotaxic surgery[J]. Neuroscience, 2009, 162: 1339-50.
- [5] 常旂旒, 鲁雯, 聂生东. 医学图像三维可视化技术及其应用[J]. 中国医学物理学杂志, 2012, 29(2): 3254-3258.
Chang YN, Lu W, Nie SD. Three-dimensional visualization technology of medical image and its application[J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2012, 29(2): 3254-3258.
- [6] 李昊. 基于 X 射线的小动物成像 micro-CT 系统[J]. 清华大学学报, 2009, 49(6): 884-887.
Li H. Small animal imaging based on X-ray using Micro-CT [J]. Journal of Tsinghua University, 2009, 49(6): 884-887.
- [7] 朱小洁. X 射线显微 CT 的应用现状及发展[J]. 化工新型材料, 2011, 39(4): 5-10.
Zhu XJ. The Application status and development of X-ray microscopy CT[J]. New Chemical Materials, 2011, 39(4): 5-10.
- [8] 桂建保. 高分辨显微 CT 技术进展 [J]. CT 理论与应用研究, 2009, 18(2):106-116.
Gui JB. The progress of high resolution Micro-CT technology [J]. CT Theory and Application Research, 2009, 18(2):106-116.
- [9] Badea CT, Drangova M, Holdsworth DW, et al. In vivo small-animal imaging using Micro-CT and digital subtraction angiography[J]. Phy Med Biol, 2008, 53(19): 319-350.
- [10] Haddad WS, McNulty I, Trebes JE, et al. Ultrahigh resolution X-ray tomography[J]. Science, 1994, 266: 1213-1215.
- [11] Paulus MJ, Gleason SS, Easterly ME, et al. A review of high-resolution X-ray computed tomo-graphy and other imaging modalities for small animal research[J]. Lab Animal, 2001, 30: 36-45.
- [12] 董歌. Micro-CT 投影图像噪声的去除[J]. 研究论著, 2009, 30(2): 7-10.
Dong G. Denoising of micro-CT projection images [J]. Research works, 2009, 30(2):7-10.
- [13] Weng JC, Chen JH, Kuo LW, et al. Maturation-dependent microstructure length scale in the corpus callosum of fixed rat brains by magnetic resonance diffusion-diffraction[J]. Magn Reson Imaging, 2007, 25:78-86.