



· 论 著 ·

同步辐射衍射增强成像技术检测人离体 乳腺癌的实验研究

李瑞敏, 张 汐, 王升平, 彭卫军

复旦大学附属肿瘤医院放射诊断科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] **背景与目的:** 同步辐射衍射增强成像(diffraction-enhanced imaging, DEI)是近年来发展起来的新技术, 具有极高的软组织分辨率, 比传统X线吸收成像分辨率高1 000倍。该研究旨在探讨DEI技术在人离体乳腺癌标本中的应用。**方法:** 15例乳腺癌标本经4%甲醛溶液固定后, 在北京同步辐射装置(Beijing synchrotron radiation facility, BSRF)的4W1A束线X射线成像站进行同步辐射DEI, 最后行病理学检查, 将所得影像学资料与病理学资料进行对比研究。**结果:** 15例标本均获得了良好的衍射增强图像, 均可清晰地显示病变组织与正常组织, 其中3例标本中可见钙化灶, 同一样品在摇摆曲线不同位置获得不同的图像, 所有的衍射增强图像均具有较高的空间分辨率和衬度分辨率。**结论:** 同步辐射DEI技术具有很高的衬度分辨率和空间分辨率, 可清晰观察肿瘤内部组织特征和空间分布, 而且其采用的折射成像机制, 可以有效地减少X射线对人体的辐射损伤, 具有良好的基础医学应用前景。

[关键词] 同步辐射; 相位对比成像; 衍射增强成像; X线; 乳腺癌

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2018.05.004

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)05-0342-05

Experimental study on detection of human breast cancer by diffraction-enhanced imaging LI Ruimin, ZHANG Xi, WANG Shengping, PENG Weijun (Department of Radiology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: PENG Weijun E-mail: cjr.pengweijun@vip.163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Diffraction-enhanced imaging (DEI) is a recently developed imaging technique, which is approximately 1 000 times more sensitive than conventional absorption contrast imaging when imaging the soft tissue. The aim of this study was to evaluate the application of the synchrotron radiation DEI in human breast cancer. **Methods:** Fifteen excised human breast specimens were studied. Monochromatic synchrotron radiation DEI was obtained at the beamline 4W1A of the Beijing synchrotron radiation facility in China with the energy of 15keV. Finally, the pathology results were confirmed. **Results:** Good DEI of the 15 samples were all obtained. The imaging clearly showed the lesions and the normal tissue. The images obtained with DEI had higher contrast and better resolution. **Conclusion:** Synchrotron radiation diffraction enhanced imaging can detect the characteristics and spatial distribution of human breast cancer, and its use of refraction imaging mechanism can effectively reduce the radiation damage of X-ray on the human body. It would be a great potential diagnostic tool in clinical application in the future.

[Key words] Synchrotron radiation; Phase-contrast imaging; Diffraction enhanced-imaging; X-ray; Breast cancer

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(11235007); 国家自然科学基金面上项目(81371550, 81272446, 81172073, 81271574, 81771829)。

通信作者: 彭卫军 E-mail: cjr.pengweijun@vip.163.com

传统X射线成像技术是目前临床上不可或缺的重要疾病诊断方法之一，但是传统X射线成像技术对软组织的分辨率及成像衬度均较低，而大部分肿瘤组织（如乳腺癌）属于软组织肿瘤，传统的X射线成像技术对该类肿瘤的诊断有一定的难度。近年来发展起来的X射线相位衬度成像是利用X射线透过样品后所携带的相位信息对样品的内部结构进行成像，其极高的软组织分辨率已被用来显示传统X线无法显示的组织如肌腱、软骨、韧带及神经等^[1]。目前主要的同步辐射相位衬度成像技术^[2-4]有4种：干涉法（interferometry）、衍射增强成像（diffraction-enhanced imaging, DEI）、光栅相衬成像（grating-based phase-contrast X-ray imaging, GB-PCI）和类同轴相衬成像（in-line phase-contrast imaging, ILPCI）；其中，DEI是利用分析晶体将X射线穿过样品时产生的透射光、折射光和散射光彼此分开，从而获得高衬度和高空间分辨率的图像。DEI具有成像原理简单、图像易于解读及实验技术要求不高等优点。本研究旨在利用同步辐射DEI技术对人离体乳腺癌标本进行成像，观察乳腺癌衍射增强的图像及肿瘤内部信息与特征。

1 材料和方法

1.1 标本选取

选取2013年9月—2016年9月复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科切除的标本15例，15例标本均经患者知情同意并满足临床病理诊断需要，单个标本大小为10 mm×5 mm×3 mm，标本切取后即刻放入4%甲醛溶液中进行固定并准备成

像。本研究经复旦大学附属肿瘤医院伦理委员会批准。

1.2 同步辐射成像

1.2.1 DEI原理

DEI系统主要包括同步辐射光源、单色晶体、样品台、分析晶体和探测器组成。调节单色晶体的入射角可以获得不同能量的单色X线，在固定单色晶体的入射角后，调节分析晶体的入射角可以得到反射强度的变化曲线即摇摆曲线。同步辐射的白光经过单色器晶体后形成单色光，单色光透过样品后，样品中密度不同或结构不同的区域会以不同的折射角折射X射线，分析晶体通常调节接收角度，可以任意选择某一折射角度出射的折射光，从而最终获得样品的折射衬度像。

1.2.2 试验装置及成像方法

本研究在北京同步辐射装置（Beijing synchrotron radiation facility, BSRF）的形貌站（4W1A）中进行。同步辐射X线DEI装置见图1。形貌站建在Wiggler白光束线上，光束线出口距发光点43 m。其光源尺寸水平方向为2.2 mm，垂直方向为0.8 mm。4W1A光束线的X射线能量范围为3~22 KeV。物像距为0.3 m。分析晶体选择Si(111)晶面。单色光能量为15 KeV，电子束流强度 I_e 为60~100 mA，曝光时间在峰位为70 ms，左右半高位均为280 ms，探测器使用X射线CCD成像系统（Photonic Science X-ray FDI 18 mm成像系统，1 300 pixels×1 030 pixels，分辨率为10.9 μm ）。放置样品后获取摇摆曲线，然后分别在摇摆曲线的峰位和反射率为50%左右的半高宽位进行成像。

1.3 图像处理与分析

摄片结束后对图像进行后处理，应用Matlab 2012b软件（美国MathWorks公司）获得表观吸收

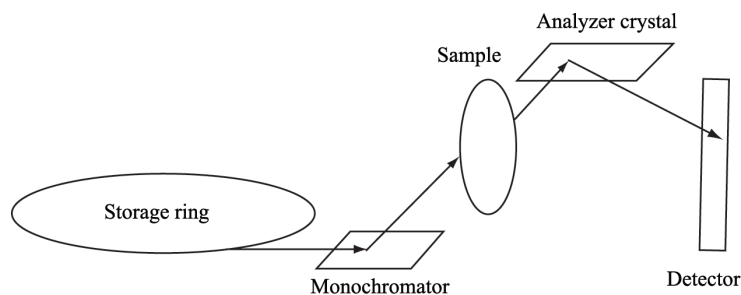


图1 BSRF 4W1A光束线实验线站DEI示意图

Fig. 1 Schematic DEI experimental set-up at 4W1A beamline of BSRF

图像和表观折射图像。数据的测量使用美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) Image J软件 (version 1.37)。

1.4 病理学分析

成像结束后, 所有标本经4%甲醛溶液固定至少24 h, 石蜡包埋、4 μm 连续切片, 进行H-E染色。

2 结 果

2.1 一般结果

15例标本均获得了良好的衍射增强图像, 均可清晰显示肿瘤组织与正常组织。其中, 3例标本中的肿瘤组织呈膨胀性生长, 12例标本中的肿瘤呈浸润性生长; 2例边缘清楚, 2例边缘小分叶, 11例边缘毛刺状。另有3例标本中可见钙化灶。

2.2 摇摆曲线各部位的图像

同一样品在摇摆曲线不同位置获得不同的图像。在摇摆曲线峰位时采集的图像叫做峰位像,

是分析晶体放置在摇摆曲线的峰位, 即分析晶体的接受角与单色晶体的出射角重合时形成的图像(图2A), 其图像类似于常规X线成像, 可清晰显示肿块中心的钙化及钙化灶下方的肿瘤血管; 当分析晶体偏离摇摆曲线峰位, X射线穿过样品时产生的微小折射将改变其经过分析晶体的强度, 从而产生折射衬度, 当分析晶体调节到摇摆曲线低角端和高角端最陡峭的点即左、右半腰处时, 穿过样品后偏离的X射线反射率为0.5, 可以获得折射衬度与吸收衬度叠加的最大衬度图像(图2B), 半高宽位图像衬度比较好, 立体感较强, 呈浮雕样改变。将边缘效应相反的左、右半腰图像叠加在一起, 获得含有吸收和消光信息的表观吸收图像(图2C), 从表观吸收图像中亦可清晰地看到钙化及钙化下方的血管分布, 但整个图像的分辨率不如峰位像高, 层次感也不如半高宽位图像。将左、右半腰图像相减, 获得只含有折射信息的折射图像(图2D), 本研究所得的折射图像边缘略模糊, 浮雕感亦低于半高宽位图像, 但图像的空间分辨率及称度分辨率仍高于常规X线检查。

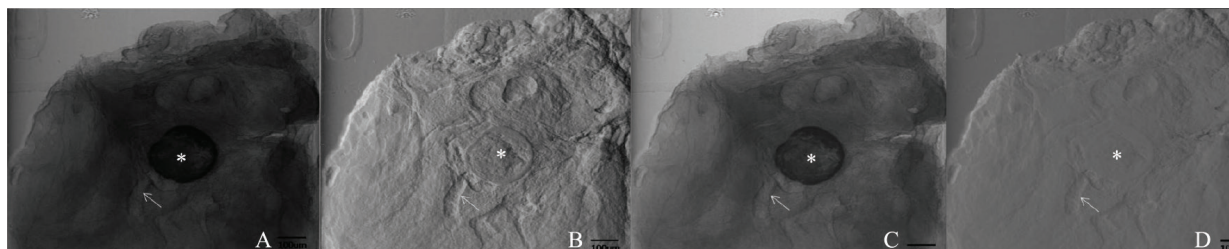


图2 DEI图像

Fig 2 The images of DEI

A: Image at the peak of rocking curve; B: Half maximum position of rocking curve on the left; C: Absorption image; D: Refraction image. All of those images showed the details of calcification and tumor vessels

2.3 肿瘤内部信息的显示

DEI可以显示肿瘤内部不均质的细节, 衍射增强峰位图及半高宽位图显示出肿瘤所在区域呈蜂窝状改变, 形态不规则, 峰位图表现为局部融合成团的透亮影(图3A), 半高宽位图显示局部呈浮雕样改变(图3B)。对照H-E染色(图3C), 证实为融聚成团的癌巢组织, 衍射增强图

像与病理切片图有着较高的一致性。

2.4 病理学分析

H-E染色可见正常组织与癌组织分界清楚, 癌巢呈集群样分布(图3C), 部分癌巢中可见囊性变坏死, 部分伴钙盐沉积, 间质中见肿瘤细胞浸润及新生血管形成。

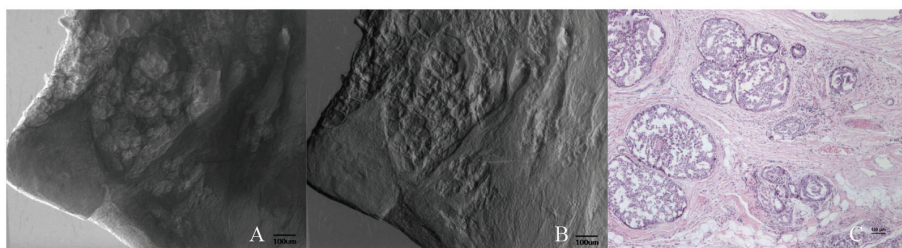


图3 浸润性乳腺癌Ⅲ级

Fig 3 Invasive breast cancer grade III

A: Peak image; B: At the half maximum position of rocking curve on the left; C: H-E staining ($\times 40$), proved to be cancer nest tissue

3 讨 论

乳腺癌已成为近年来女性常见的恶性肿瘤之一，严重威胁着女性的健康和生命。目前世界上公认有效的乳腺癌筛查方法是乳腺X线摄影，但是乳腺X线摄影也存在着不足：乳腺X线摄影主要利用X线穿过腺体后不同组织的吸收差异进行成像，而乳腺组织主要由软组织构成，各成分之间的密度差异不大，导致拍摄图像对比度不高。DEI是利用X射线在不同组织折射率的差异进行成像，与X射线的吸收无关^[5-6]，可以将传统X射线吸收成像无法显示的弱吸收组织的分辨率大大提高，因此，探讨DEI技术用于人离体乳腺癌的成像具有重要意义。

本研究中的15例标本均获得了DEI的峰位像、半高宽位像、表观吸收图像及折射图像，但这4种图像包含的信息不同，表现形式也不一样：峰位像的成像结果类似于常规X线成像，但在传统X线吸收成像中，小角散射是无法从投射光中分离出来的，即常规吸收像中没有消光衬度^[7-8]，而DEI中的峰位像由于使用了单色光源并且通过分析晶体滤除了小角散射的X射线，由此产生了增强的消光衬度，因此峰位像的衬度较常规X线吸收成像大很多，可以显示很多常规成像无法显示的信息，另外峰位图的图像清晰度高，能直接显示病变的轮廓、钙化的形态及微细血管的走行等结构。表观吸收图像是将边缘效应相反的左、右半腰图像叠加在一起获得的含有吸收信息和消光信息的图像^[8]，其图像清晰度亦较好，但层次感不够，并且由于表观吸收图像对

不同物质折射率的分辨能力不如峰位图，因此表观吸收图像的边界信息也没有峰位图的边界丰富。半高宽位图像与折射图像^[9]与临床常见的影像学图像所表达信息的方式不太一样，两者图像的衬度比较好，浮雕感比较明显，图像的立体感亦较强，不同组织之间的边界效应也更加明显，使生物组织的微观结构和特征更加突出，但本研究显示，乳腺癌标本的半高宽位图像衬度优于折射图像，这与以往的研究不同，Hang等^[10]和张汐等^[10-11]的研究显示，肝癌标本的折射图像衬度最高，刘成林等^[12]的研究显示，不同软组织折射图像的折射衬度不完全相同，但该研究并未涉及到人的乳腺癌标本，因此乳腺癌与肝癌或其他软组织的衬度差异，可能与病变本身组织成分的不同有关，亦可能与标本在空气中曝光时间的长短有关，两者的鉴别有待进一步的研究。

DEI在显示肿瘤内部细节方面显示出了极大的优越性，本研究中衍射增强图像可以显示出肿瘤癌巢的结节样结构，与病理切片图有着较高的一致性，这为将来进一步探讨不同病理类型、不同分子分型间的肿瘤影像学表现与病理学相关性的研究奠定了基础。

综上所述，DEI具有较高的衬度分辨率和空间分辨率，而且同步辐射技术独特的成像原理可以有效地解决目前影像技术辐射剂量较大的问题，可以极大地拓展传统放射医学的应用范围。

致谢：感谢中国科学院北京高能物理研究所同步辐射装置成像站朱佩平老师、张凯老师及线站其他老师在本实验中提供的帮助。

[参 考 文 献]

- [1] LI J, ZHONG Z, LIDTKE R, et al. Radiography of soft tissue of the foot and ankle with diffraction enhanced imaging [J]. *J Anat*, 2003, 202(5): 463-470.
- [2] KAO T, CONNOR D, DILMANIAN F A, et al. Characterization of diffraction-enhanced imaging contrast in breast cancer [J]. *Phys Med Biol*, 2009, 54(10): 3247-3256.
- [3] TAKEDA T, MOMOSE A, HIRANO K, et al. Human carcinoma: early experience with phase contrast X-ray CT with synchrotron radiation comparative specimen study with optical microscopy [J]. *Radiology*, 2000, 214(1): 298-301.
- [4] KEYRILAINEN J, BRAVIN A, FERNANDEZ M, et al. Phase-contrast X-ray imaging of breast [J]. *Acta Radiol*, 2010, 51(8): 866-884.
- [5] 李瑞敏, 张 汐, 彭卫军, 等. 人离体乳腺癌肿瘤新生血管的同步辐射成像实验研究 [J]. *肿瘤影像学*, 2016, 25(2): 156-159.
- [6] ARFELLI F, BONVICINI V, BRAVIN A, et al. Mammography with synchrotron radiation: phase-detection techniques [J]. *Radiology*, 2000, 215(1): 286-293.
- [7] METTIVIER G, FEDON C, DI LILLO F, et al. Glandular dose in breast computed tomography with synchrotron radiation [J]. *Phys Med Biol*, 2016, 61(2): 569-587.
- [8] ANTONIASSI M, CONVEICAO A L, POLETTI M E. Study of electron densities of normal and neoplastic human breast tissues by Compton scattering using synchrotron radiation [J]. *Appl Radiat Isot*, 2012, 70(7): 1351-1354.
- [9] MALLIORI A, BLIZNAKOVA K, SPELLER R D, et al. Image quality evaluation of breast tomosynthesis with synchrotron radiation [J]. *Med Phys*, 2012, 39(9): 5621-5634.
- [10] HANG X, YANG X R, CHEN Y, et al. Visualising liver fibrosis by phase-contrast X-ray imaging in common bile duct ligated mice [J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(2): 417-423.
- [11] 张 汐, 陈绍亮, 杨欣荣, 等. 同步辐射相位对比X线成像技术的初步研究 [J]. *中国放射医学与防护杂志*, 2009, 329(3): 317-320.
- [12] 刘成林, 季双双, 黄 曦, 等. 不同软组织衍射增强图像的比较研究 [J]. *生物医学生物研究*, 2010, 29(4): 233-236.

(收稿日期: 2018-01-22 修回日期: 2018-03-09)