·论 著·

基于实验室X线光源光栅综合成像系统的小鼠结肠癌肝转移瘤暗场成像可行性研究

单 颖[1,2]， 陆锦成[3]， 吴虹霖[2]， 黄 琰[2]， 彭 琴[2]，王振天[3]，张 汐[2]

1. 复旦大学上海市影像医学研究所，上海 200032；
2. 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；
3. 清华大学工程物理系，教育部粒子技术与辐射成像重点实验室（清华大学），清华大学精准医学研究院，北京 100084

［摘要］ **背景与目的：**传统X线成像基于X线的吸收特性，对肝脏软组织肿瘤的识别存在一定局限。暗场成像和相衬成像利用X线的散射与折射特性，可提供额外的组织微观结构信息。本研究基于实验室X线光源光栅综合成像系统，初步探索吸收、暗场和相衬3种成像模式在离体小鼠结肠癌肝转移瘤模型中的图像特征及对比度差异，评估该技术的可行性与潜在应用价值。**方法：**使用3只免疫健全的BALB/c雄性小鼠，经脾注射CT26结肠癌细胞建立肝转移瘤模型，将离体肝脏标本福尔马林固定后，使用实验室X线光源光栅综合成像系统进行扫描，获取数字X线摄影（digital radiography，DR）及计算机断层扫描（computed tomography，CT）图像。由4位影像科医师（两位低年资、两位高年资）采用Likert量表独立评估3种CT图像的整体图像质量、肿瘤边缘清晰度以及伪影情况；并计算对比度-噪声比（contrast-to-noise ratio，CNR）。鉴于当前属初步探索性实验且有效样本量有限，本研究未进行组间假设检验，结果以描述性统计呈现数值趋势。**结果：**样本1因成像过程中发生变形未能进行CT重建，仅获得DR图像；样本2和样本3均获得DR及CT图像。吸收DR/CT图像上，肝转移瘤相对于正常肝实质呈等或略高密度，边界不清；暗场DR/CT图像上，肝转移瘤呈低信号，正常肝实质呈高信号，二者对比明显；相衬DR图像上，正常肝实质呈高-低混杂信号，肝转移瘤呈相对均匀信号，相衬CT图像上肝转移瘤显示不清。暗场CT的整体图像质量评分（3.63±0.52）、肿瘤边缘清晰度评分（3.75±0.46）均呈现出高于吸收CT（1.25±0.71；1.63±0.52）和相衬CT（0.38±0.74；0.38±0.52）的数值趋势，伪影评分（1.13±0.35）呈现出低于吸收CT（2.63±0.74）和相衬CT（3.38±0.74）的数值趋势，观察者间一致性处于中等至良好水平（两位低年资医师间κ=0.709，95% CI：0.512~0.950；两位高年资医师间κ=0.750，95% CI：0.613~0.887；不同年资医师间κ=0.527，95% CI：0.400~0.655）。样本2暗场CT的CNR（0.512 8）高于吸收CT（0.290 4）和相衬CT（0.324 1）；样本3暗场CT的CNR（0.526 0）亦高于吸收CT（0.198 0）和相衬CT（0.025 9）。**结论：**本研究成功在离体结肠癌肝转移瘤模型中实现暗场CT成像，首次证实其可清晰地区分肝转移瘤与正常肝实质。虽受限于样本规模，但暗场图像在整体图像质量、肿瘤边缘清晰度及伪影控制方面均呈现一致的数值优势，表明其突破传统吸收成像软组织分辨局限的潜力。为后续活体成像的参数优化及效应量估算提供了关键实验依据。

［关键词］ 暗场成像；相衬成像；计算机断层扫描；数字X线摄影；肝转移瘤；可行性研究

中图分类号：R735.3+5 **文献标志码：**A

基金项目：无。
利益冲突：作者声明无利益冲突。
伦理批件：20171097A038。
知情同意：不需要。
IIT备案：不需要。
引用本文：单颖, 陆锦成, 吴虹霖, 等. 基于实验室X线光源光栅综合成像系统的小鼠结肠癌肝转移瘤暗场成像可行性研究［J］. 中国癌症杂志, 2026, 36(9): 886-894.
CC协议：CC BY-NC-ND 4.0。

Funding: No.
Conflicts of interest: Authors declare no conflicts of interest.
Ethical approval: 20171097A038.
Informed consent: Not required.
IIT registration: Not required.
Cite this article: Shan Y, Lu J C, Wu H L, et al. Feasibility study of dark-field imaging for colon cancer liver metastases in mice based on a laboratory X-ray grating-based imaging system［J］. Chin J Oncol, 2026, 36(9): 886-894.
CC license: CC BY-NC-ND 4.0.

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2026.09.007

Feasibility study of dark-field imaging for colon cancer liver metastases in mice based on a laboratory X-ray grating-based imaging system

SHAN Ying[1,2], LU Jincheng[3], WU Honglin[2], HUANG Yan[2], PENG Qin[2], WANG Zhentian[3], ZHANG Xi[2] ［1. Shanghai Institute of Medical Imaging, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Radiology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Department of Engineering Physics, Tsinghua University, Key Laboratory of Particle & Radiation Imaging (Tsinghua University), Ministry of Education, Institute for Precision Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084, China］

Correspondence to: ZHANG Xi E-mail: zhangxi0009@163.com

［**Abstract**］**Background and purpose:** Conventional X-ray imaging based on absorption has limitations in identifying soft-tissue tumors in the liver. Dark-field and phase-contrast imaging, utilizing X-ray scattering and refraction, can provide additional information on tissue microstructure. This study, based on a laboratory X-ray grating-based integrated imaging system, preliminarily explored the image features and contrast differences among absorption, dark-field, and phase-contrast imaging modes in *ex vivo* mouse models of colon cancer liver metastases, aiming to assess the feasibility and potential application value of this technique. **Methods:** Three male BALB/c mice were injected via the spleen with CT26 colon cancer cells to establish liver metastasis models. The excised liver specimens were fixed in formalin and then scanned using the laboratory X-ray grating-based integrated imaging system to obtain digital radiography (DR) and computed tomography (CT) images. Four radiologists (two junior and two senior) independently evaluated the overall image quality, tumor edge sharpness, and artifacts of the three CT modes using a Likert scale, and the contrast-to-noise ratio (CNR) was calculated. Given that this was a preliminary exploratory experiment with a limited effective sample size, no intergroup hypothesis testing was performed; results are presented as descriptive statistics showing numerical trends. **Results:** Sample 1 could not undergo CT reconstruction because of deformation during imaging, and only DR images were obtained; Samples 2 and 3 both yielded DR and CT images. On absorption DR/CT images, liver metastases showed iso- or slightly high density relative to normal liver parenchyma, with unclear boundaries. On dark-field DR/CT images, liver metastases showed low signal, while normal liver parenchyma showed high signal, with clear contrast between them. On phase-contrast DR images, normal liver parenchyma showed high-low mixed signal, and liver metastases showed relatively uniform signal; On phase-contrast CT images, liver metastases were poorly visualized. The overall image quality score (3.63±0.52) and tumor margin clarity score (3.75±0.46) of dark-field CT showed a numerical trend higher than those of absorption CT (1.25±0.71; 1.63±0.52) and phase-contrast CT (0.38±0.74; 0.38±0.52), while the artifact score (1.13±0.35) showed a numerical trend lower than those of absorption CT (2.63±0.74) and phase-contrast CT (3.38±0.74). Inter-observer agreement was moderate to good (between the two junior radiologists, κ=0.709, 95% CI: 0.512-0.950; between the two senior radiologists, κ=0.750, 95% CI: 0.613-0.887; between radiologists of different seniority, κ=0.527, 95% CI: 0.400－0.655). The CNR of dark-field CT in Sample 2 (0.5128) was higher than that of absorption CT (0.2904) and phase-contrast CT (0.3241); the CNR of dark-field CT in Sample 3 (0.5260) was also higher than that of absorption CT (0.1980) and phase-contrast CT (0.0259). **Conclusion:** This study successfully achieved dark-field CT imaging in *ex vivo* models of colon cancer liver metastases, demonstrating for the first time that it can clearly distinguish liver metastasis from normal parenchyma. Although limited by sample size, dark-field images consistently showed numerical advantages in overall image quality, tumor edge sharpness, and artifact control, suggesting its potential to overcome the soft-tissue resolution limitations of conventional absorption imaging. This provides key experimental evidence for parameter optimization and effect size estimation in future in vivo imaging studies.

［**Key words**］Dark-field imaging; Phase-contrast imaging; Computed tomography; Digital radiography; Liver metastases; Feasibility study

肝肿瘤的早期诊断对改善患者预后具有重要意义。然而，当前基于X线吸收特性的影像技术，如数字X线摄影（digital radiography，DR）和计算机断层扫描（computed tomography，CT），在软组织成像中对比度较低，限制了其在诊断软组织病变，尤其是早期肿瘤方面的应用。X线穿过组织时，不仅会发生吸收，还会发生折射和散射；相衬成像和暗场成像分别利用X线的折射与散射特性。软组织引起的X线相位变化远大于其吸收[1-2]，而暗场成像对物质内部的不均匀性较为敏感，能够识别细微的结构差异[3]。以往研究中，基于同步辐射光源的相衬成像已成功用于无造影剂条件下显示或评估肝血管、肝纤维化、肝肿瘤及胆管阻塞反应等[4-11]。然而，同步辐射光源体积庞大、成本高昂且可及性有限，限制了其在临床环境中的常规应用。基于实验室X线光源的光栅综合成像系统克服了上述局限，该技术由F. Pfeiffer于21世纪初开发，可使用低亮

度X线源，具有潜在的临床应用价值[3, 12]，它融合了3种成像模式：吸收成像、暗场成像和相衬成像，3种模式的图像互为补充，有助于物质识别并提高定量分析的精度。少数研究已应用该成像系统对肝脏标本进行成像[13-14]，但这些研究仅涉及人体肝脏标本的局部组织，缺乏整体性视角，且仅关注吸收成像与相衬成像，忽略了暗场成像。已有研究证明，暗场成像在某些肺部疾病[15-21]、乳腺微钙化[22-23]、骨小梁结构变化[24-25]以及脑白质神经纤维的特征分析中具有优势[26]。目前生物医学领域对暗场成像的研究主要集中在肺部，这是因为肺组织内含大量肺泡，气-组织界面可产生强烈的X线散射信号，从而获得高对比度的暗场图像。对于缺乏类似气腔结构的器官（如肝脏），暗场成像长期以来被认为诊断价值有限，因而相关研究投入较少。然而，肝脏内高度有序的微观结构（如肝小叶和肝血窦网络）可能通过组织界面散射产生可检测的暗场信号。此外，暗场成像具备识别肿瘤性病变所致微结构紊乱的潜力，提示其在肝脏肿瘤特征分析中仍有待深入探索的应用价值。在模型选择方面，本研究采用BALB/c小鼠经脾注射CT26结肠癌细胞建立肝转移瘤模型，该模型具有以下优势：首先，CT26细胞系来源于N-亚硝基-N-甲基氨基甲酸酯诱导的BALB/c小鼠结肠癌，与同系BALB/c小鼠具有完全的免疫相容性，适用于免疫完整小鼠的肿瘤学研究，能够更真实地反映肿瘤-宿主免疫微环境的相互作用；其次，经脾注射的CT26细胞通过门静脉系统播散至肝脏，形成多发转移灶，其病理学特征（包括细胞排列、血供模式及转移微环境）与人结肠癌肝转移具有高度相似性，是肝转移瘤研究中应用最广泛的模型之一；第三，该模型成瘤周期稳定、肝脏转移率高，便于影像学研究的标准化采集和比较。本研究旨在评估并比较吸收成像、暗场成像与相衬成像在基于实验室X线光源光栅综合成像系统下对小鼠结肠癌肝转移瘤进行无损可视化的能力。

1 材料和方法

1.1 样品准备

3只6~8周龄SPF级雄性BALB/c小鼠，体重18~23 g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司［生产许可证号：SCXK（京）2021-0011；实验动物使用许可证号：SYXK（京）2022-0052］。所有小鼠均为野生型，免疫系统完整，健康状况良好。小鼠经检疫适应后，委托上海南方模式生物科技股份有限公司［实验动物使用许可证号：SYXK（沪）2023-0005］在SPF级屏障环境中完成造模及饲养，饲养温度（22±2）℃，相对湿度40%~70%，12 h/12 h明暗交替光照，自由进食饮水。经异氟烷吸入麻醉后，打开腹腔暴露脾脏，使用胰岛素注射器将CT26结肠癌细胞悬液（2×10^5个/100 μL PBS）经脾注射，注射当日记为第0天。第23天，小鼠在异氟烷深度麻醉下采用颈椎脱臼法实施安乐死，取出肝脏，用生理盐水冲洗后置于10%中性福尔马林固定液中固定。3份肝脏标本分别命名为样本1、样本2和样本3。为防止成像过程中样本变形，在成像前采用梯度乙醇脱水干燥法对样本进行处理。动物造模、取材、固定及脱水处理均由固定的技术人员按标准化操作规程完成。

本研究所涉及的所有动物实验方案均经复旦大学实验动物科学部动物福利和伦理小组审查批准（审批号：20171097A038），并遵循《实验动物管理条例》及相关国家法规进行。实验中动物饲养及处理均遵循动物福利“3R”原则（替代、减少、优化）。

1.2 实验装置

主要实验装置包括焦斑尺寸为20 μm的X线源（L12161-07，日本Hamamatsu公司）、像素尺寸为16.4 μm的探测器（sCMOS 16MP_95，英国Photonic Science公司），以及由G0、G1和G2组成的Talbot-Lau光栅干涉仪（图1）。3个光栅的周期均为4.8 μm，其中G1光栅产生π的相移。采用三阶Talbot距离，相邻光栅之间的间距约为0.417 m。

1.3 数据采集

成像扫描由固定的成像工程师在统一参数设置下完成。样品置于定制容器中，该容器在成像过程中牢固安装于光栅G1与G2之间的旋转平台上。容器经专门设计，使其中心轴垂直于旋转平面，并精确对准平台的旋转中心。

所有图像均在管电压53 kVp、管电流500 μA条件下采集，探测器曝光时间为10 s。扫描时的几何放大倍数约为1.53倍。以1°为间隔，在360°完整旋转范围内共采集360个角度投影。在每个角度位置，均执行五步相位步进程序。整个扫描持续时间约为5 h。扫描前后分别采集两组背景相位步进图像。

1.4 数据处理和图像重建

采用传统的傅里叶分析方法从相位步进数据集中分别提取吸收、暗场和相衬投影图像[3, 12]，

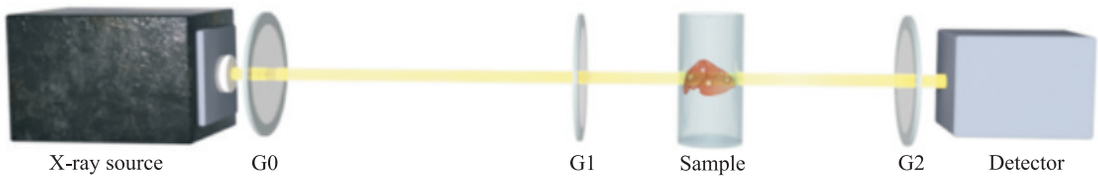


图1 主要实验装置

Fig. 1 The main experimental setup

随后利用ASTRA工具箱实现的Feldkamp-Davis-Kress（FDK）算法重建相应的CT[27-28]。为提升重建质量，在重建前使用联合小波-傅里叶滤波方法减少环状伪影[29]。

1.5 图像分析

所有图像的定性评估和定量分析均通过Fiji（ImageJ 2.14.0/1.54f）和MATLAB（R2025b）完成。定性评估由4名影像科医师独立完成（2名经验超过3年的低年资医师和2名经验超过10年的高年资医师）。评估前进行统一培训，确保对评分标准的理解一致。所有图像在评估前去除文件名及编号等显式标识，但医师凭借图像自身视觉特征可识别成像模式。

1.6 定性分析

每位医师分别对吸收CT、暗场CT和相衬CT在整体图像质量、肿瘤边缘清晰度及伪影三个方面进行独立评分。评分标准参照既往影像学研究中Likert量表的评估框架，并结合本研究中吸收、暗场和相衬3种成像模式的特点制定，具体如下：

整体图像质量：0分=无诊断价值；1分=差；2分=一般；3分=好；4分=极佳。

肿瘤边缘清晰度：0分=无法识别；1分=边缘不清晰，无明确解剖边界；2分=边缘可辨识但模糊；3分=边缘区分良好，仅存在轻微缺陷；4分=病变边界区分极佳。

伪影：0分=无伪影；1分=轻微伪影，不影响诊断评估；2分=中等伪影，对诊断评估略有影响；3分=严重伪影，对诊断评估有显著影响；4分=非常严重的伪影，导致无法对病灶进行诊断评估。

1.7 定量分析

通过以下公式分别计算吸收CT、暗场CT和相衬CT的对比度-噪声比（contrast-to-noise ratio，CNR）：

$$CNR = \frac{|\mu_1 - \mu_2|}{\sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}}$$

其中，μ_1和σ_1分别表示第一类的$\bar{x}$和s，μ_2和σ_2对应第二类的$\bar{x}$和s。在本研究中，第一类和第二类分别代表肿瘤和正常肝实质。

采用ImageJ软件在CT图像上勾画肿瘤及正常肝实质的感兴趣区（region of interest， ROI），并导出各ROI的数据。针对每个肝转移瘤，在其最大横截面上勾画ROI，且ROI边界完全位于肿瘤内部，以减少部分容积效应对信号值的影响。在每个肝脏标本上，勾画4个互不相邻的正常肝实质ROI。鉴于病理切片与CT切片无法完全对应，对于无法明确归类为肿瘤或正常肝实质的区域，不予选取为ROI。此外，ROI的选择应尽量避开伪影明显区域及大血管走行区。采用MATLAB软件将同一肝脏标本内所有肿瘤ROI的数据合并，同时将该标本内4个正常肝实质ROI的数据合并，代入公式计算CNR。

1.8 病理学检查

将肝脏标本石蜡包埋、切片，行苏木精-伊红（Haematoxylin and Eosin， HE）染色，然后采用全切片扫描仪获取电子图像。

1.9 统计学处理

采用IBM SPSS 20.0软件进行统计分析。所有变量以$\bar{x}\pm s$表示。观察者间一致性采用线性加权κ系数进行评估。κ值≤0.20、0.21~0.40、0.41~0.60、0.61~0.80及>0.80分别表示一致性较差、一般、中等、良好和极佳。分别分析了2名低年资医师之间、2名高年资医师之间以及不同年资医师之间的κ值。

鉴于本研究属于初步技术可行性探索，有效CT重建样本量有限（n=2），且同一标本的多次测量及多名医师评分不满足统计学独立性假设，本研究未进行组间假设检验（未计算P值）。所有图像质量评分及CNR结果均以描述性统计呈现，仅用于报告数值趋势，不用于统计学推断。

2 结　果

图2~图4为3例离体小鼠肝脏的图像。样本1和样本2可见多发弥漫性肝转移灶，样本3仅见

少量散在的小转移灶。3例样本均采集了DR及CT数据；但由于样本1在成像过程中发生变形，无法进行CT重建，仅获得DR图像，而样本2和样本3则同时获得了DR及CT图像。

2.1　吸收、暗场和相衬DR

在吸收DR图像上，肿瘤呈等密度表现，仅部分位于肝包膜下的肿瘤因导致肝脏轮廓改变而可被观察，其余肿瘤难以识别，肝实质与肿瘤之间的界面亦未能显示（图2A）。在暗场DR图像上，正常肝组织呈高信号，肿瘤呈低信号，两者之间信号差异明显，肝实质与肿瘤的界面清晰可见（图2B），对于同一标本，暗场DR可显示的肿瘤数量多于吸收DR和相衬DR。在相衬DR图像上，正常肝组织呈现高-低混杂信号，肿瘤则表现为相对均匀的信号（图2C），部分肿瘤与正常肝实质的界面可被显示，但其显示效果不及暗场DR。样本1的大体标本及组织病理学切片（图2D~2F）进一步验证了其DR所显示的肝内多发转移瘤。

2.2　吸收、暗场和相衬CT

在吸收CT图像上，肿瘤密度略高于或等于正常肝实质，肿瘤边界不清晰（图3A，图4A）。在暗场CT图像上，肿瘤呈低信号，正常肝实质呈高信号，二者信号差异明显（图3B，图4B）。在相衬CT图像上，肿瘤显示不清（图3C，图4C）。与吸收CT和相衬CT相比，暗场CT图像上可识别的病灶数量更多，部分小病灶在吸收CT和相衬CT上未能清晰显示。样本2和样本3的大体标本及组织病理学切片（图3D~3F、图4D~4F）分别验证了其CT所显示的肝内转移瘤。

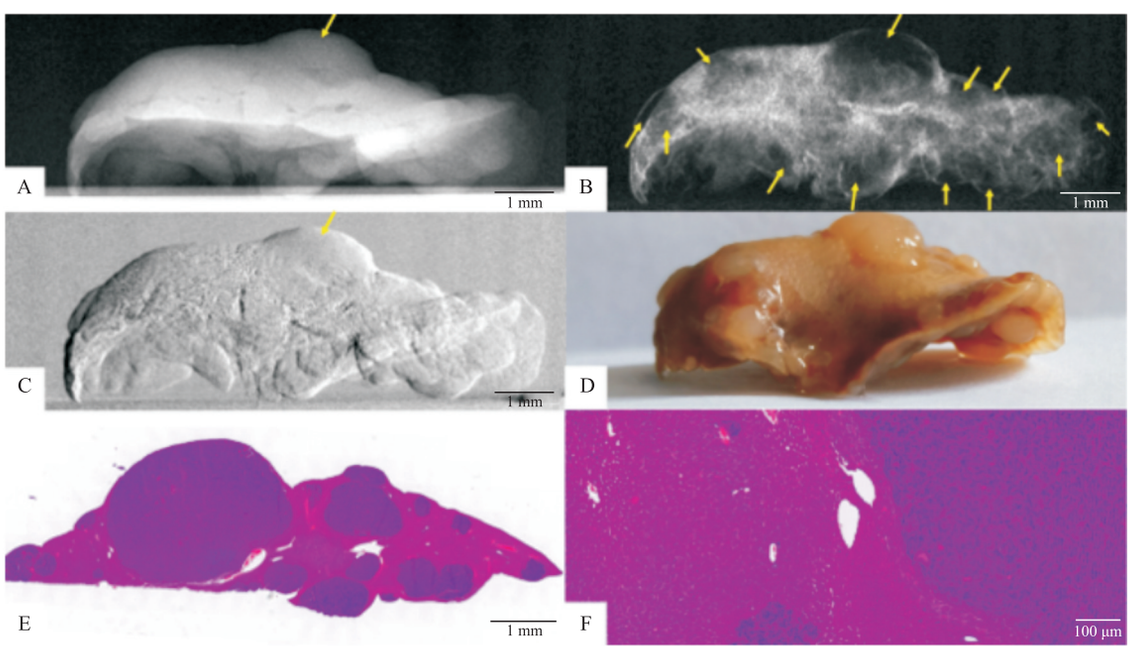


图2　样本1的DR图像、大体标本照片及HE染色切片

Fig. 2　DR images, gross specimen photograph and HE-stained section of sample 1

A: Tumors are iso-intense on absorption DR. Only the tumors located under the hepatic envelope can be seen from the altered contour of the liver; the remaining tumors are not visible. Yellow arrow indicates the tumor. B: Normal liver tissue has high signal on dark-field DR, whereas tumors have low signal, and the difference in signal strength between them is obvious. Yellow arrows indicate tumors. C: Normal liver tissue has mixed high and low signals on phase-contrast DR, whereas tumors have relatively homogeneous signals. Yellow arrow indicates the tumor. D: The gross specimen photograph is shown in a view corresponding to A-C. Multiple tumors can be observed on the surface of the liver. E: HE-stained section showing multiple tumors located not only on the surface of the liver but also deep in the liver. F: Magnified image of E showing hepatic sinusoids within normal liver tissue and tightly packed cancer cells within the tumors.

2.3　定性分析

两位低年资医师之间（κ=0.709，95% CI：0.512~0.950）及两位高年资医师之间（κ=0.750，95% CI：0.613~0.887）均表现出较高的观察者间一致性；不同年资医师之间的观察者间一致性为中等（κ=0.527，95% CI：0.400~0.655）。上述结果表明，3种成像模式间的图像质量差异在视觉上具有足够的区分度，能够被不同经验水平的医师稳定识别，主观评分结果具有良好的可重复性。

在3种CT成像模式的定性评分中，暗场CT的整体图像质量评分（3.63±0.52）、肿瘤边缘清晰度评分（3.75±0.46）及伪影评分（1.13±0.35）均呈现出优于吸收CT（1.25±0.71；1.63±0.52；2.63±0.74）和相衬CT（0.38±0.74；0.38±0.52；3.38±0.74）的数值趋势（表1）。

2.4　定量分析

图5展示了样本2及样本3各一个代表性层面的ROI，CNR计算结果见表2。在本研究纳入的样本中，暗场CT的CNR数值高于吸收CT和相衬CT。

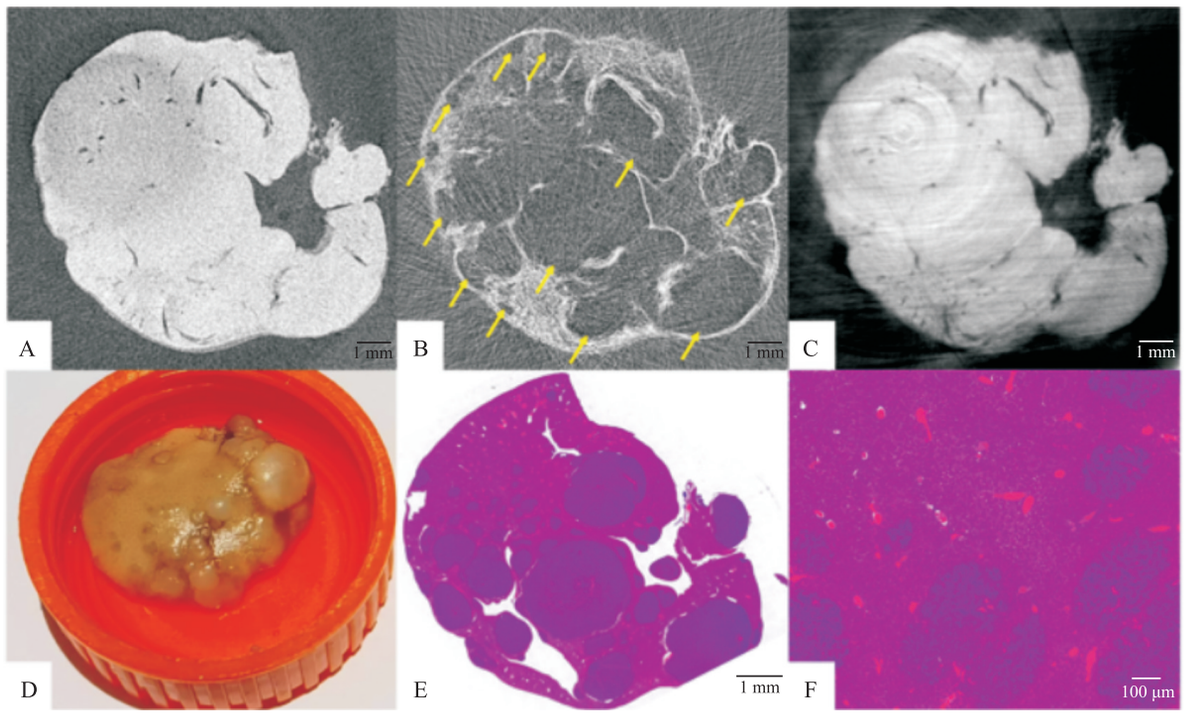


图3　样本2的CT图像、大体标本照片及HE染色切片

Fig. 3　CT images, gross specimen photograph and HE-stained section of sample 2

A: The density of the tumors is slightly greater than or equal to that of normal liver tissue, and the borders of the tumors are poorly visible on absorption CT. B: The tumors show low signal, the normal liver parenchyma shows high signal, and the signal difference between them is obvious on dark-field CT. Yellow arrows indicate tumors. C: Tumors are invisible on phase-contrast CT. D: The gross specimen photograph shows multiple tumors located on the surface of the liver. E: An HE-stained section shows multiple tumors located not only on the surface of the liver but also deep in the liver. F: Magnified image of E showing hepatic sinusoids within normal liver tissue and tightly packed cancer cells within the tumors.

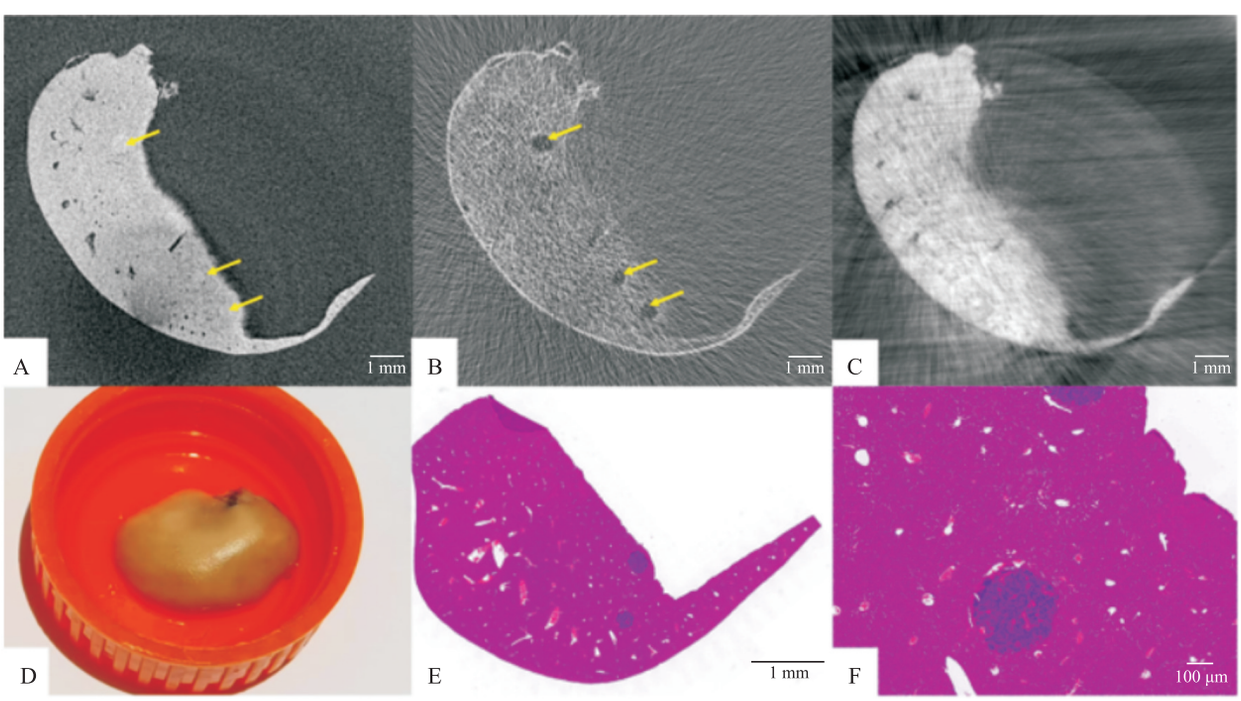


图4　样本3的CT图像、大体标本照片及HE染色切片

Fig. 4　CT images, gross specimen photograph and HE-stained section of sample 3

A: The tumors are slightly denser than or equal to normal liver tissue. Yellow arrows indicate tumors. B: The tumors have low signal, the normal liver parenchyma has high signal, and the signal difference between them is obvious on dark-field CT. Yellow arrows indicate tumors. C: The tumors are invisible on phase-contrast CT. D: The gross specimen photograph shows no obvious liver metastasis. E: The HE-stained section shows several tumors. F: Magnified image of E showing the hepatic lobular structure and hepatic sinusoids within normal liver tissue and the tightly packed cancer cells within the tumors.

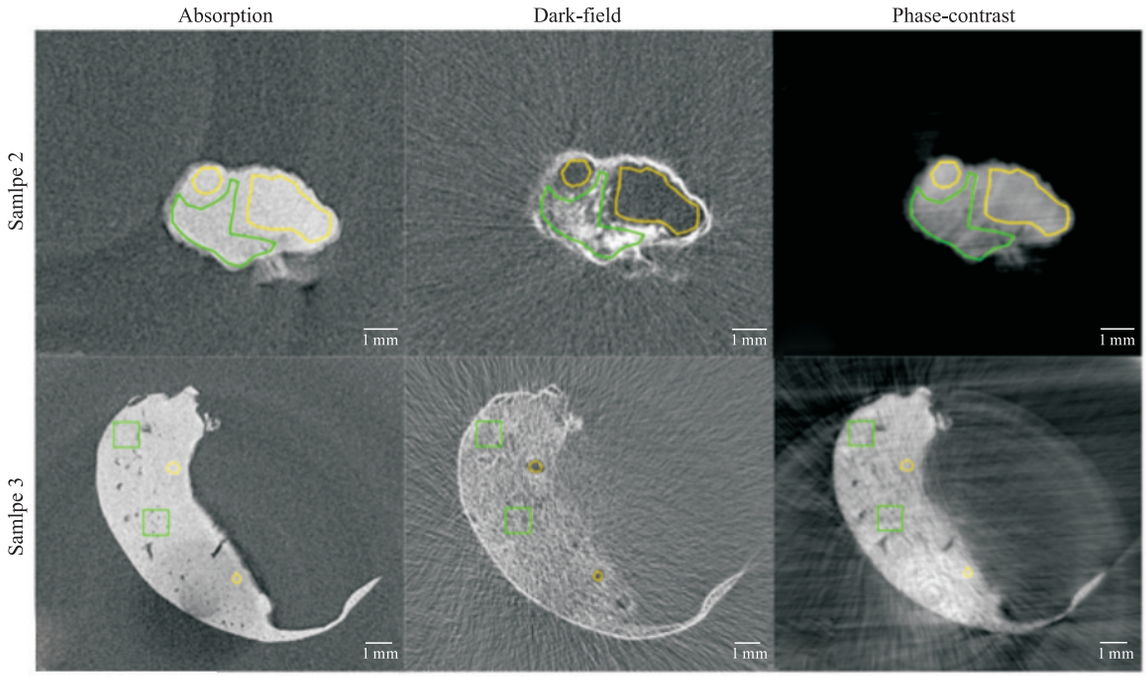


图5　样本2及样本3代表性层面的ROI

Fig. 5　ROI on representative slices of samples 2 and 3

For each sample, yellow or green markers were drawn on absorption, dark-field and phase-contrast CT slices at the same place to mark the ROI. The green ROI indicate the normal hepatic parenchyma, whereas the yellow ROI indicate the tumors.

表1　吸收CT、暗场CT和相衬CT的定性评估

Tab. 1　Qualitative evaluation of absorption CT, dark-field CT and phase-contrast CT

($\bar{x}\pm s$)

Parameter	Absorption CT	Dark-field CT	Phase-contrast CT
Overall image quality	1.25±0.71	3.63±0.52	0.38±0.74
Tumor edge sharpness	1.63±0.52	3.75±0.46	0.38±0.52
Artifacts	2.63±0.74	1.13±0.35	3.38±0.74

表2　样本2和样本3的吸收CT、暗场CT和相衬CT的CNR

Tab. 2　CNR values of absorption CT, dark-field CT and phase-contrast CT for samples 2 and 3

Sample	CNR		
	Absorption	Dark-field	Phase-contrast
Sample 2	0.290 4	0.512 8	0.324 1
Sample 3	0.198 0	0.526 0	0.025 9

3　讨　　论

本研究基于实验室X线光源光栅综合成像系统，在离体小鼠结肠癌肝转移瘤模型中初步探索了吸收、暗场及相衬3种成像模式的图像特征差异，重点分析了暗场图像在肝转移瘤显示方面的对比度特点。据我们所知，本研究是对暗场成像应用于肝转移瘤离体成像的初步探索。既往暗场成像在肺部疾病领域已展现出良好潜力，其通过探测小角X线散射可反映组织的微观结构信息。本研究将该技术拓展至肝脏转移瘤，初步证实了其在软组织肿瘤显示方面的可行性。

本研究采用的实验室X线光源光栅综合成像系统的显著优势在于，单次成像采集的原始数据可直接重建出吸收、暗场和相衬3种模式的图像，因此这3种模式的图像具有较好的空间配准性和可比性，这为客观比较不同成像模式的图像特征消除了位置偏移的混杂因素。

本研究发现，暗场图像上结肠癌肝转移瘤呈低信号，而正常肝实质呈高信号，二者对比明显，推测这一信号差异可能与正常肝组织富含肝血窦而肿瘤组织破坏该微结构有关。HE染色显示，小鼠正常肝组织内存在大量直径5~10 μm的肝血窦，本研究所用成像系统的自相关长度约为2.9 μm。既往研究表明，组织内部微结构尺寸越接近自相关长度，暗场信号越强[30]。据此推测，肿瘤区域因破坏正常肝血窦结构（图6），导致其散射信号减弱，在暗场图像上呈现为相对低信号。这一结果与既往肺部疾病暗场成像研究的发现具有一致性：肺气肿、肺纤维化及肺肿瘤等导致肺微观结构破坏的病变，其暗场信号均较正常肺组织降低。上述现象提示，暗场信号的变化可能反映组织微结构完整性的改变，而非单纯依赖于密度差异。

在本研究中，相衬CT未观察到肿瘤与正常肝实质之间的明确信号差异，仅可见因肿瘤压迫导致血管结构变形的间接征象。然而，既往研究显示相衬成像在显示肝脏肿瘤方面具有一定优势[13-14]。造成这一差异的可能原因有：首先，相

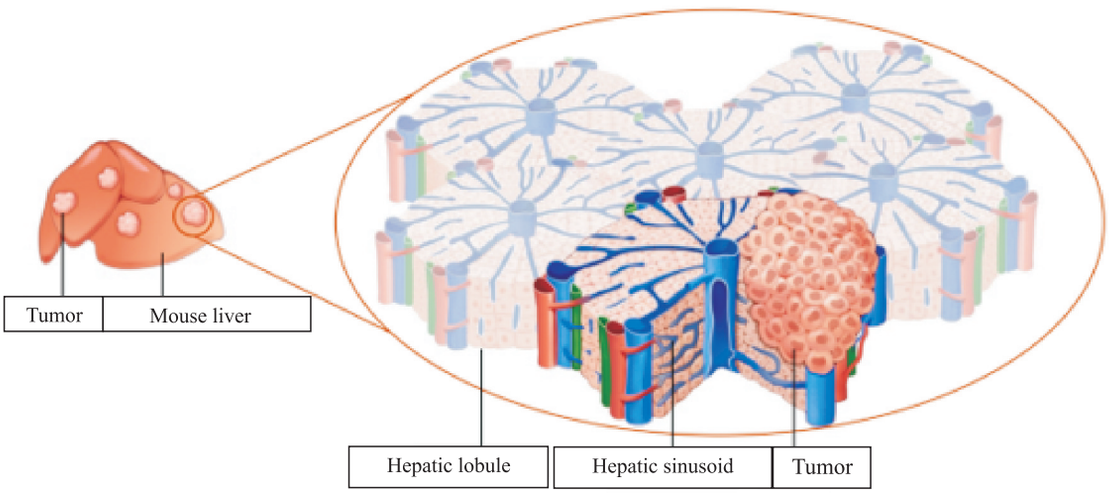


图6　肝脏微观结构示意图

Fig. 6　Schematic illustration of liver microstructure

The unrestrained proliferation of neoplastic cells induces architectural compression within tumor masses, concurrently contributing to structural damage to the histologically ordered hepatic lobules and sinusoids.

衬成像的灵敏度与光子数量相关[31]，本研究采用微焦点X线源且成像时间较短，可能导致相衬成像的软组织分辨率未能充分发挥；其次，对于低剂量相衬CT，迭代重建算法可能优于本研究中所使用的FDK算法。因此，本研究可能低估了相衬成像对肝脏肿瘤的显示效果，未来需通过优化成像参数和重建算法进一步验证，不宜基于当前结果否定相衬成像在肝脏肿瘤成像中的潜在价值。

在伪影方面，暗场CT的伪影程度轻于吸收CT和相衬CT。暗场CT仅存在少量放射状伪影，对正常肝组织及肿瘤的显示影响有限；而吸收CT和相衬CT均存在明显的环状伪影，显著干扰了图像的判读。这些伪影可能由多种因素引起，包括探测器响应不均匀、肝脏标本各向异性散射、相位步进抖动以及X线焦点漂移等。暗场CT伪影相对较少的具体机制尚不完全明确，可能与其信号提取方式不同于传统吸收成像有关，但这有待进一步研究证实。

本研究存在一定局限性。首先，样本量有限是本研究的核心局限，DR分析纳入3份标本，CT定量分析因1份标本组织变形导致重建失败，仅纳入2份有效标本，难以支撑稳健的统计学推断。其次，本研究未设置正常对照组，无法比较肿瘤组织与正常肝脏在暗场信号上的基线差异。第三，本研究采用离体标本，排除了血流灌注、呼吸运动等生理因素，无法反映活体状态下的成像表现。第四，在影像-病理对照方面，鉴于标本固定、包埋及切片过程中的组织形变，未实现CT图像与病理切片之间的精确空间配准，亦未对肝血窦面积比例、细胞密度等微结构参数进行定量测量，因此暗场信号与具体微结构参数之间的定量关系尚待后续严格设计的影像-病理对照研究予以证实，本研究所提出的信号机制解释应视为基于现有组织学特征的合理推测，而非定论；同时，由于缺乏精确的影像-病理空间对应，本研究亦无法以病理为金标准进行逐病灶对应分析，无法评估各成像模式的病灶检出率、漏诊率及假阳性率，亦无法确定最小可检出病灶尺寸。本研究所报告的“显示优势”反映的是图像对比度层面的视觉差异，能否转化为实际病灶检出能力的提升，尚有待在活体大样本研究中予以验证。

综上所述，本研究作为一项初步技术可行性探索，成功在离体小鼠结肠癌肝转移瘤模型中实现了暗场CT成像，首次证实了暗场信号可清晰地区分肝转移瘤与正常肝实质。尽管受限于样本规模及离体实验条件，无法得出关于病灶检出效能的确切结论，但暗场图像在整体质量、肿瘤边缘清晰度及伪影控制方面均呈现出优于传统吸收成像和相衬成像的一致数值趋势。这一发现表明，暗场成像所反映的组织微结构对比机制，可能为肝脏肿瘤的成像提供有别于传统密度对比的新维度信息。后续研究需在扩大样本量、建立活体模型及优化成像参数的基础上，以病理学检查结果作为金标准系统性评估暗场成像对肝脏肿瘤的实际检出能力。

第一作者：

单颖（ORCID: 0009-0009-7934-4749），硕士，住院医师。

通信作者：

张汐（ORCID: 0000-0003-1775-1946），博士，主任医师，硕士研究生导师，E-mail: zhangxi0009@163.com。

作者贡献声明：

单颖：完成实验，获取数据，撰写并修改论文；陆锦成：参与实验，获取数据，参与论文修改；吴虹霖：参与图像分析及评分；黄琰：参与图像分析及评分；彭琴：参与图像分析及评分；王振天：研究构思与实验方案设计，实验指导；张汐：提出研究方案和设计思路，设计论文框架，撰写和修改论文，审核论文最终发表版本。

[参 考 文 献]

[1] Momose A, Takeda T, Itai Y. Phase-contrast X-ray computed tomography for observing biological specimens and organic materials[J]. Rev Sci Instrum, 1995, 66(2): 1434-1436.

[2] Takeda T, Momose A, Itai Y, et al. Phase-contrast imaging with synchrotron X-rays for detecting cancer lesions [J]. Acad Radiol, 1995, 2(9): 799-803.

[3] Pfeiffer F, Bech M, Bunk O, et al. Hard-X-ray dark-field imaging using a grating interferometer[J]. Nat Mater, 2008, 7(2): 134-137.

[4] Li B L, Zhang Y Q, Wu W Z, et al. Neovascularization of hepatocellular carcinoma in a nude mouse orthotopic liver cancer model: a morphological study using X-ray in-line phase-contrast imaging[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 73.

[5] Xin X H, Xu H F, Jian J B, et al. A method of three-dimensional branching geometry to differentiate the intrahepatic vascular type in early-stage liver fibrosis using X-ray phase-contrast CT [J]. Eur J Radiol, 2022, 148: 110178.

[6] Tao Q, Li D Y, Zhang L, et al. Using X-ray in-line phase-contrast imaging for the investigation of nude mouse hepatic tumors[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e39936.

[7] Zhang L, Luo S Q. Micro soft tissues visualization based on X-ray phase-contrast imaging [J]. Open Med Inform J, 2011, 5(Suppl 1): 19-25.

[8] Zhang 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.

[9] Fu Y, Peng H J, Zhang X, et al. Assessment of fibrotic tissue and microvascular architecture by in-line phase-contrast imaging in a mouse model of liver fibrosis [J]. Eur Radiol, 2016, 26(9): 2947-2955.

[10] Duan J H, Hu C H, Qiu Q T, et al. Characterization of microvessels and parenchyma in in-line phase contrast imaging CT: healthy liver, cirrhosis and hepatocellular carcinoma [J]. Quant Imaging Med Surg, 2019, 9(6): 1037-1046.

[11] Lv W J, Zhao X Y, Hu D D, et al. Insight into bile duct reaction to obstruction from a three-dimensional perspective using *ex vivo* phase-contrast CT[J]. Radiology, 2021, 299(3): 597-610.

[12] Pfeiffer F, Weitkamp T, Bunk O, et al. Phase retrieval and differential phase-contrast imaging with low-brilliance X-ray sources[J]. Nature Phys, 2006, 2(4): 258-261.

[13] Kimm M A, Willner M, Drecoll E, et al. Grating-based phase-contrast CT (PCCT): histopathological correlation of human liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma specimen[J]. J Clin Pathol, 2020, 73(8): 483-487.

[14] Herzen J, Willner M S, Fingerle A A, et al. Imaging liver lesions using grating-based phase-contrast computed tomography with bi-lateral filter post-processing [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e83369.

[15] Velroyen A, Yaroshenko A, Hahn D, et al. Grating-based X-ray dark-field computed tomography of living mice[J]. EBioMedicine, 2015, 2(10): 1500-1506.

[16] Willer K, Fingerle A A, Noichl W, et al. X-ray dark-field chest imaging for detection and quantification of emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a diagnostic accuracy study [J]. Lancet Digit Health, 2021, 3(11): e733-e744.

[17] Urban T, Gassert F T, Frank M, et al. Qualitative and quantitative assessment of emphysema using dark-field chest radiography[J]. Radiology, 2022, 303(1): 119-127.

[18] Gassert F T, Burkhardt R, Gora T, et al. X-ray dark-field CT for early detection of radiation-induced lung injury in a murine model[J]. Radiology, 2022, 303(3): 696-698.

[19] Guo P Y, Zhang L, Lu J C, et al. Grating-based X-ray dark-field CT for lung cancer diagnosis in mice[J]. Eur Radiol Exp, 2024, 8: 12.

[20] Hellbach K, Yaroshenko A, Willer K, et al. Facilitated diagnosis of pneumothoraces in newborn mice using X-ray dark-field radiography[J]. Invest Radiol, 2016, 51(10): 597-601.

[21] Urban T, Sauter A P, Frank M, et al. Dark-field chest radiography outperforms conventional chest radiography for the diagnosis and staging of pulmonary emphysema [J]. Invest Radiol, 2023, 58(11): 775-781.

[22] Scherer K, Braig E, Ehn S, et al. Improved diagnostics by assessing the micromorphology of breast calcifications via X-ray dark-field radiography[J]. Sci Rep, 2016, 6: 36991.

[23] Rauch T, Rieger J, Pelzer G, et al. Discrimination analysis of breast calcifications using X-ray dark-field radiography [J]. Med Phys, 2020, 47(4): 1813-1826.

[24] Gassert F T, Urban T, Kufner A, et al. Dark-field X-ray imaging for the assessment of osteoporosis in human lumbar spine specimens[J]. Front Physiol, 2023, 14: 1217007.

[25] Liebi M, Georgiadis M, Menzel A, et al. Nanostructure surveys of macroscopic specimens by small-angle scattering tensor tomography[J]. Nature, 2015, 527(7578): 349-352.

[26] Wieczorek M, Schaff F, Jud C, et al. Brain connectivity exposed by anisotropic X-ray dark-field tomography[J]. Sci Rep, 2018, 8: 14345.

[27] Feldkamp L A, Davis L C, Kress J W. Practical cone-beam algorithm[J]. J Opt Soc Am A, 1984, 1(6): 612-619.

[28] van Aarle W, Palenstijn W J, De Beenhouwer J, et al. The ASTRA Toolbox: a platform for advanced algorithm development in electron tomography[J]. Ultramicroscopy, 2015, 157: 35-47.

[29] Münch B, Trtik P, Marone F, et al. Stripe and ring artifact removal with combined wavelet: Fourier filtering[J]. Opt Express, 2009, 17(10): 8567-8591.

[30] Spindler S, Etter D, Rawlik M, et al. The choice of an autocorrelation length in dark-field lung imaging[J]. Sci Rep, 2023, 13: 2731.

[31] Rawlik M, Pereira A, Spindler S, et al. Increased dose efficiency of breast CT with grating interferometry [J]. Optica, 2023, 10(7): 938-943.

（收稿日期：2026-06-09 修回日期：2026-09-28）

（责任编辑：李广涛）