

磁共振 T2 mapping 成像对移植软骨的评估价值

陈 敏¹, 徐 贤¹, 韩邵军¹, 唐艳华¹, 张 君¹, 董天明¹, 左盼利², 安宁豫¹

¹中国人民解放军总医院放射科, 北京 100853

²西门子(中国)有限公司医疗业务领域磁共振事业部, 北京 100102

通信作者: 安宁豫 电话: 010-66876358, 电子邮件: anywlx@aliyun.com

摘要: 目的 探讨磁共振 T2 mapping 成像对基质诱导的自体软骨细胞移植 (MACI/MACT) 术后的评估价值。方法 4 例接受 MACI 治疗的膝关节软骨损伤患者 (10 处软骨损伤), 分别在术后 1、3、6 个月进行磁共振 T2 mapping 检查, 测量各时间点移植区与正常区软骨全层的 T2 值, 并进行统计学分析。各个时间点移植区与正常区 T2 值比较采用配对 t 检验, 移植区 T2 值的纵向对比采用单因素方差分析。结果 MACI 术后 1、3、6 个月移植区的 T2 平均值分别为 (82.40 ± 15.23) 、 (71.09 ± 13.06) 、 (53.80 ± 4.86) ms。术后 6 个月内移植区 T2 值均大于正常区, 1、3 个月组差异均有统计学意义 (P 均 <0.01), 6 个月组差异无统计学意义 ($P=0.196$)。术后 1、3、6 个月移植区 T2 值纵向变化差异有统计学意义 ($P=0.03$)。结论 磁共振 T2 mapping 成像能够无创、动态地监测移植软骨的修复过程, 可作为软骨修复术后评估的有力工具。

关键词: T2 值; 软骨; 膝关节; 基质诱导的自体软骨细胞移植

中图分类号: R445.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-503X(2014)01-0086-06

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2014.01.016

Quantitative T2 Mapping Evaluates the Repaired Articular Cartilage

CHEN Min¹, XU Xian¹, HAN Shao-jun¹, TANG Yan-hua¹, ZHANG Jun¹,
DONG Tian-ming¹, ZUO Pan-li², AN Ning-yu¹

¹Department of Radiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

²Division of Magnetic Resonance Imaging, Healthcare Business, Siemens Ltd. China, Beijing 100102, China

Corresponding author: AN Ning-yu Tel: 010-66876358, E-mail: anywlx@aliyun.com

ABSTRACT: Objective To evaluate the value of T2 mapping in monitoring the repaired cartilage after matrix-associated autologous chondrocyte implantation/transplantation (MACI/MACT). **Methods** Four patients (10 plug cartilages) were examined three times by T2 mapping at 1, 3, and 6 months using a 3.0 Tesla MR scan system. Quantitative mean (full-thickness) T2 values were calculated in the transplanted area and control cartilage. Paired t-tests were used to compare the T2 values between transplanted and control cartilage. For analysis of longitudinal T2 values, one-way analyses of variance were performed among 1, 3, and 6 months after MACI. **Results** The mean T2 values of the transplanted area at 1, 3, and 6 months after MACI were (82.40 ± 15.23) , (71.09 ± 13.06) , (53.80 ± 4.86) ms, respectively. There were significant differences between the transplanted and control cartilage at 1 and 3 months (both $P < 0.01$) after MACI, but not at 6 months ($P = 0.196$). There were significant differences among T2 values of 1, 3, and 6 months after MACI in transplanted area ($P = 0.03$). **Conclusion** T2 mapping provides a useful tool for monitoring the biochemical development of the transplanted cartilage and can be used to evaluate the cartilage repair noninvasively.

Key words: T2 value; cartilage; knee; matrix-induced autologous chondrocyte implantation/transplantation

Acta Acad Med Sin, 2014, 36(1):86–91

关节软骨损伤是一种常见病，由于其内缺乏血管、淋巴和神经，损伤后自我修复的能力非常有限。基质诱导的自体软骨细胞移植技术（matrix-associated autologous chondrocyte implantation/transplantation, MACI/MACT）作为最新的软骨移植术可以达到接近于正常透明软骨修复的效果^[1-2]，临床应用前景广阔。磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）是评价关节软骨最敏感的无创性方法，在关节软骨成像中的重要应用价值已经被广泛认识与接受，但常规的磁共振成像主要是用来评估软骨的形态学变化。近年来，国内外采用最新的磁共振 T2 mapping 和软骨延迟增强成像（delayed gadolinium enhanced MRI of the cartilage, dGEMRIC）对移植软骨进行随访分析，结果显示在软骨移植修复初期，软骨形态未出现明确改变之前就已有生物力学指标（T2 值或 T1 值）的变化^[3]。目前，T2 mapping 用于关节软骨损伤及修复的评估研究多是大跨度、中远期的对比分析，而对于 MACI 术后的早期随访观察国内外尚无相关报道。本研究旨在通过对 MACI 术后 1、3、6 个月 T2 值随访比较，从生物力学角度探讨磁共振 T2 mapping 成像对移植软骨修复过程的评估价值。

对象和方法

对象 本研究纳入 4 例 MACI 患者（女 3 例，男 1 例），共 8 个膝关节 10 处软骨缺损（股骨内侧髁 2 处，股骨滑车 4 处，髌骨 4 处）。患者平均年龄（46.5 ± 4.5）岁（40~50 岁）。软骨缺损平均面积（1.959 ± 1.2098）cm²（0.8~5.0 cm², n = 10），按照国际软骨修复协会（International Cartilage Repair Society, ICRS）标准，缺损程度均为Ⅲ~Ⅳ 度。检查前所有受试者均签署知情同意书。

MR 检查 采用 Skyra 3.0 T 高场强磁共振扫描仪（Siemens Ltd., Germany）和 15 通道膝关节表面线圈。采用脚先进、仰卧位模式，扫描时尽量保持膝关节位于线圈中央。扫描序列包括矢状位 3D-VIBE，高分辨冠状位、矢状位和横轴位质子脂肪抑制序列（Fat Saturation Protein Density Weighted Imaging, FS-PDWI）以及矢状位 T2 mapping 序列。T2 mapping 扫描均在患者静卧 30 min 后进行。

成像参数：矢状位 3D-VIBE: TR 11.60 ms, TE

5.44 ms, FOV 150 × 150 mm, 矩阵 381 × 448, 扫描时间 5 min 27 s；高分辨冠状位 FS-PDWI: TR 2400.0 ms, TE 35.0 ms, FOV 140 × 140 mm, 矩阵 381 × 448, 扫描时间 4 min 42 s；高分辨矢状位 FS-PDWI: TR 3000.0 ms, TE 31.0 ms, FOV 140 × 140 mm, 矩阵 336 × 448, 扫描时间 4 min 44 s；高分辨横轴位 FS-PDWI: TR 3790.0 ms, TE 31.0 ms, FOV 140 × 140 mm, 矩阵 336 × 448, 扫描时间 4 min 27 s；T2 mapping: 采用 5 个回波 SE 序列矢状位扫描，TR 1921.3 ms, TE 13.8/27.6/41.4/55.2/69 ms, FOV 160 × 160 mm, 矩阵 384 × 384, 扫描时间 8 min 42 s。

图像处理 所有图像数据传输至 syngo workplace (Siemens Ltd., Germany) 后处理工作站，由两位经培训后的放射科医师进行双盲读片，完成数据测量及记录。对测量结果一致性好者，取其平均值作为最终结果，如果测量结果差异较大，则重新测量得出一致性结论。感兴趣区（region of interest, ROI）的选择：结合 3D-VIBE 及高分辨矢状位 FS-PDWI 图像，移植区 ROI 尽量包全修复组织全层（图 1）；正常区 ROI 为移植区旁 5 mm，且高分辨 FS-PDWI 图像上显示表面完整、内部无信号异常的软骨（图 2）。

T2 值测量方法：图像数据经软件生成 T2 mapping 彩色图，对照高分辨矢状位 FS-PDWI 图像，同步描绘感兴趣区软骨边界，选择感兴趣区显示最好层面重复测量 3 次取平均值。尽量保持不同时间点移植区和正常区 ROI 在同一位置（图 3）。

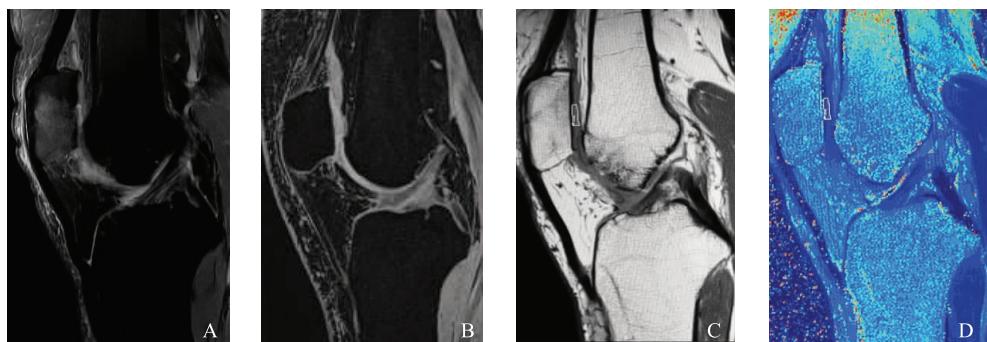
统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件，定量数据以均数 ± 标准差表示，各个时间点移植区与正常区的 T2 值比较采用配对 t 检验，移植区 T2 值的 1、3、6 个月纵向比较采用单因素方差分析，P < 0.05 为差异具有统计学意义。

结 果

磁共振 T2 map 图像定量测量结果显示，MACI 术后 1、3、6 个月移植区 T2 值分别为（82.40 ± 15.23）、（71.09 ± 13.06）、（53.80 ± 4.86）ms，均大于正常区的（52.77 ± 12.37）、（50.14 ± 6.43）、（50.43 ± 7.70）ms，其中术后 1 个月和 3 个月移植区与正常区的 T2 值差异有统计学意义（P 均 < 0.01），而术后 6 个月差异无统计学意义。

计学意义 ($P = 0.196$)。纵向对比研究发现, MACI 术后 1、3、6 个月移植软骨的 T2 值变化有统计学意义 ($P = 0.03$)。随着随访时间延长, T2 值逐渐下降, 并接近正常区 (图 4、5)。术后 6 个月移植区 T2 值明显

低于 1 ($P = 0.001$) 和 3 个月 ($P = 0.014$), 而 1 和 3 个月移植区 T2 值相比差异无统计学意义 ($P = 0.204$)。正常区 T2 值在术后各随访时间点差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

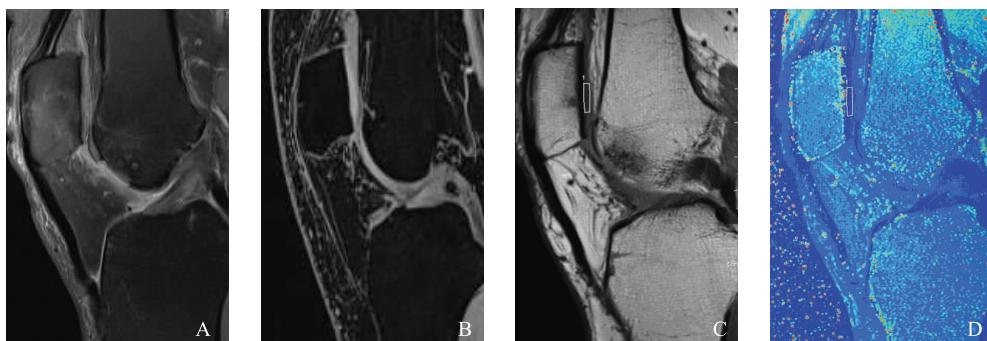


A. 高分辨矢状位 FS-PDWI 图像；B. 3D-VIBE 图像；C. T2 map 解剖图；D. T2 map 伪彩图

A. high-resolution FS-PDWI image; B. 3D-VIBE image; C. T2 map anatomical image; D. T2 map pseudocolor image

图 1 移植区感兴趣区 (白色方框所示区域)

Fig 1 The region of interest of the transplanted area (denoted by the white box)



A. 高分辨矢状位 FS-PDWI 图像；B. 3D-VIBE 图像；C. T2 map 解剖图；D. T2 map 伪彩图

A. high-resolution FS-PDWI image; B. 3D-VIBE image; C. T2 map anatomical image; D. T2 map pseudocolor image

图 2 正常区感兴趣区 (白色方框所示区域)

Fig 2 The region of interest of the control cartilage (denoted by the white box)



A、B、C 图分别为同一例患者 MACI 术后 1、3、6 个月的 T2 map 图, 感兴趣区保持在同一位置 (彩色)

A, B, and C images are T2 map images at 1, 3 and 6 months after MACI of the same patient, with region of interest remaining in the same position (color-coded)

图 3 MACI 术后 1、3、6 个月移植区感兴趣区

Fig 3 The region of interest of the transplanted area at 1, 3 and 6 months after MACI

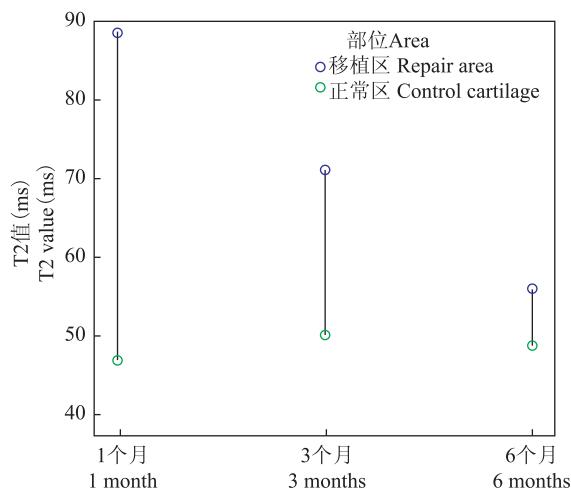


图 4 MACI 术后 1、3、6 个月移植区与正常区 T2 值的比较

Fig 4 Comparison of T2 values (ms) in the transplanted and control cartilage at 1, 3, and 6 months after MACI

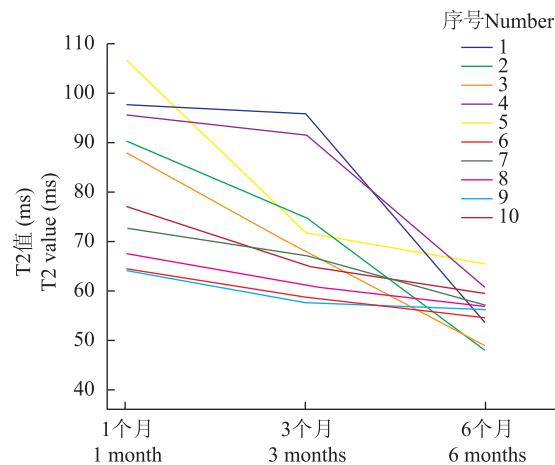


图 5 10 处软骨缺损移植区术后 1、3、6 个月 T2 值变化 (n = 10)

Fig 5 T2 values of the transplanted area at 1, 3, and 6 months after MACI (n = 10)

讨 论

目前，常用的软骨 MRI 生物学检测技术主要包括 dGEMRIC 和 T2 mapping 成像，dGEMRIC 根据软骨内负电荷密度成像间接反映软骨组织中的糖胺聚糖 (glycosaminoglycan, GAG) 含量，该方法需要注射对比剂，且对比剂静脉注射后至少需要等待 90 min (注射后患者需行走 15 min) 方可行 T1 mapping 扫描^[4-5]。而 T2 mapping 因无需对比剂，扫描时间较短，已经成为关节 MRI 生化成像中的主要序列。国内外大量的研究已经证实 MR T2 mapping 是目前评价软骨最有效的无创性技术之一，但现有的 T2 mapping 研究只对 MACI

术后中远期疗效进行观察，并未对其术后早期变化进行密切追踪随访。本研究采用 T2 mapping 技术，通过对软骨移植患者术后 6 个月内的定期随访，评估移植软骨的早期生化修复过程。

T2 值主要反映软骨内胶原的含量、构象及水含量的变化，在软骨的修复过程中可以监测胶原的重构^[3]。关节软骨主要由 II 型胶原 (15% ~ 22%)、蛋白多糖 (proteoglycan, PG) (4% ~ 7%) 和水 (60% ~ 85%) 组成，PG 是由蛋白核心和大量负电荷的 GAG 复合而成^[6]。软骨内胶原含量、胶原纤维各向异性和水含量是软骨 T2 值变化的主要决定因素，PGs 含量的变化对 T2 值影响不大^[7]。本研究中，MACI 术后 6 个月内移植区 T2 值均高于正常区，且以 1 个月和 3 个月尤为显著，提示移植区内水含量、胶原纤维含量及构象发生了变化。有研究表明关节软骨损伤时，胶原网状结构的破坏和胶原纤维排列改变能够使水的通透性增加；同时胶原网断裂使积聚的 PG 分散展开，暴露更多的阴离子，从而进一步增加软骨内的水含量，使软骨 T2 值升高^[8]。MACI 术后早期，软骨基质尚未形成，胶原纤维排列杂乱也可使 T2 值增高。此外，手术创伤造成表面软骨水肿、关节液渗入也是 T2 值增高的影响因素^[3,9]。

本研究发现 MACI 术后 6 个月内随着时间的进展，移植软骨的 T2 值逐渐下降，并趋于正常。Zheng 等^[1]研究 MACI 术后软骨的组织及生化特性时发现：术后 48h 移植物内软骨细胞从胶原膜上游离，散乱分布于纤维胶中，无明确的软骨基质形成；术后 21d 时，结构紊乱的软骨样基质形成，软骨细胞散在分布于其中。Loeulle 等^[10]报道在老鼠软骨发育成熟过程中，随着老鼠年龄的增长，胶原含量增加，T2 值呈现逐渐下降趋势。因此，在软骨的修复过程中，随着胶原的形成（含量增多、排列趋于规整）T2 值逐渐下降。此外，手术创伤的恢复和渗液吸收也会促使 T2 值进一步下降。

随访至术后 6 个月时，移植区 T2 值与正常区无明显差别，提示随着修复组织成熟，移植软骨内水含量和胶原含量及排列方向基本接近正常。本研究中患者所行均是最新的自体软骨移植技术 (autologous chondrocyte transplantation, ACI) ——MACI，它以生物材料为支架，最终形成透明或透明样软骨修复^[1-2,11-12]。术前从患者软骨非负重区取出正常自体关节软骨，体外分离出软骨细胞，培养扩增后种植在 I / III 型双层胶原膜上；手术时修剪成与缺损部位相似的形状，用

生物蛋白胶将其粘贴在缺损处^[13-14]。MACI 使患者免去了再次手术的创伤，且术后并发症（如软骨细胞脱落、移植块过度增生）的发生率较其他软骨移植术明显下降^[14-16]。动物实验发现，MACI 术后随着软骨的修复其 T2 值逐渐减低，并接近于正常区，且经病理证实为透明软骨修复^[12]。Domayer 等^[11]采用 T2 mapping 对比微骨折术 (microfracture, MFX) 和 MACI 术后正常区与移植区 T2 值变化 (relative T2, rT2)，提示 rT2 越接近于 1 表示修复组织的胶原和水含量越接近正常组织。本研究 rT2 随着随访时间延长也逐渐接近 1。Zheng 等^[1]研究发现 MACI 术后 6 个月 75% 再生为透明样软骨。本研究中 6 个月时移植区 T2 值与正常区差别无统计学意义，提示移植物在不断塑形过程中，软骨胶原及自由水含量向正常靠近逐渐形成透明软骨样的修复组织。

Trattnig 等^[17]利用 T2 mapping 技术定量测定 MACI 术后患者不同时期移植区 T2 值结果显示，在术后早期阶段组 (3~13 个月) 移植区 T2 值明显高于邻近的正常软骨，长期随访组 (19~42 个月) 移植区 T2 值降低至接近正常软骨。该研究中 6 个月时移植区与正常区 T2 值有区别，与本研究结果存在一定差异，可能的原因：(1) 本研究随访时间较短，未追踪 6 个月以后 T2 值的变化；(2) Trattnig 等^[17]研究中早期阶段组时间跨度较大，且各时间点病例数单一（每个时间点仅 1 例患者），造成选样误差。因此，有待更大样本量、更长时间的随访观测。

为了排除个体间差异，本研究均选择同例患者的邻近正常软骨作为内对照以进行比较研究；由于移植区周围形态正常的软骨 T2 值与远处正常的软骨 T2 值也存在差异^[18]，本研究正常区 ROI 选择的是旁开移植区 5 mm 以外的形态和信号正常的软骨。此外，运动对软骨的 T2 值也存在影响^[19-20]。研究发现无论是正常志愿者还是软骨移植的患者，运动后软骨 T2 值均明显下降，尤其是表层软骨^[6,21-22]。Kaab 等^[23]研究运动对软骨结构改变时，发现动物在休息 30 min 后运动导致软骨结构改变完全恢复。因此，本研究所有受试者在进行 MRI 检查前 3 h 内均无剧烈运动，且均静卧 30 min 后行 T2 mapping 扫描，旨在消除运动对软骨的影响。

本研究还存在一定局限性。首先，样本量相对较少、随访时间相对较短，进行大样本量、更长时间的随访评估将更有助于证实这一结果的准确性。其次，MR 随访无病理组织学对照，是因为本研究中患者术

后的临床症状改善明显，均未达到关节镜检查的标准，且关节镜作为一种有创检查技术，其患者接受性较低。今后本课题组将会补充动物实验内容，进行 T2 mapping 与病理结果的对照研究，更全面地评估 MRI 技术对监测移植软骨修复过程的随访价值。最后，本研究未对移植软骨的 T2 值空间分布进行比较，由于此研究中部分患者的移植软骨较薄且厚度不均匀，无法对其进行精确的分层比较。

综上，本研究结果显示，磁共振 T2 mapping 成像可以定量分析移植软骨内组织成分的变化。MACI 术后 6 个月内移植软骨 T2 值均高于正常区，但移植区 T2 值随着随访时间延长逐渐接近正常透明软骨，提示移植物在不断塑形过程中形成透明软骨样的修复组织。因此，T2 mapping 能够无创、动态监测移植软骨的修复过程，并提供修复组织的生化信息，可作为软骨移植术后评估的有力工具。

参 考 文 献

- [1] Zheng MH, Willers C, Kirilak L, et al. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI): biological and histological assessment [J]. *Tissue Eng*, 2007, 13 (4): 737-746.
- [2] Briggs TW, Mahroof S, David LA, et al. Histological evaluation of chondral defects after autologous chondrocyte implantation of the knee [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2003, 85(7): 1077-1083.
- [3] Welsch GH, Mamisch TC, Marlovits S, et al. Quantitative T2 Mapping during follow-up after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation (MACT): full-thickness and zonal evaluation to visualize the maturation of cartilage repair tissue [J]. *J Orthop Res*, 2009, 27(7):957-963.
- [4] Roos EM, Dahlberg L. Positive effects of moderate exercise on glycosaminoglycan content in knee cartilage: a four-month, randomized, controlled trial in patients at risk of osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(11):3507-3514.
- [5] Shirai T, Kobayashi M, Nakamura S, et al. Longitudinal evaluation of cartilage after osteochondral autogenous transfer with delayed gadolinium-enhanced MRI of the cartilage (dGEMRIC) [J]. *J Orthop Res*, 2012, 30(2):221-225.
- [6] 唐艳华, 徐贤, 江波, 等. 3.0T 磁共振成像上健康青年膝关节软骨 T2 值及厚度值的定量分析研究 [J]. 中国医学科学院学报, 2013, 35(2):131-135.
- [7] Nieminen MT, Rieppo J, Töyräs J, et al. T2 relaxation reveals spatial collagen architecture in articular cartilage: a comparative quantitative MRI and polarized light microscopic

- study [J]. Mag Resonan Med, 2001, 46(3):487-493.
- [8] Mosher TJ, Dardzinski BJ. Cartilage MRI T2 relaxation time mapping: overview and applications [J]. Semin Musculoskeletal Radiol, 2004, 8(4):355-368.
- [9] Welsch GH, Mamisch TC, Domayer SE, et al. Cartilage T2 assessment at 3-T MR imaging: *in vivo* differentiation of normal hyaline cartilage from reparative tissue after two cartilage repair procedures-initial experience [J]. Radiology, 2008, 247(1):154-161.
- [10] Loeuille D, Olivier P, Watrin A, et al. The biochemical content of articular cartilage: an original MRI approach [J]. Biorheology, 2002, 39(1-2):269-276.
- [11] Domayer SE, Kutscha-Lissberg F, Welsch G, et al. T2 mapping in the knee after microfracture at 3.0T: correlation of global T2 values and clinical outcome-preliminary results [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2008, 16(8):903-908.
- [12] Watrin-Pinzano A, Ruaud JP, Cheli Y, et al. Evaluation of cartilage repair tissue after biomaterial implantation in rat patella by using T2 mapping [J]. Magma, 2004, 17(3-6):219-228.
- [13] 张仲文, 侯世科, 杨造成, 等. 基质诱导的自体软骨细胞移植术修复膝关节软骨缺损 10 例术后 2 年的随访 [J]. 中华关节外科杂志, 2010, 4(6):734-741.
- [14] Dai XS, Cai YZ. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation addressing focal chondral defect in adolescent knee [J]. Chin Med J, 2012, 125(22):4130-4133.
- [15] Micheli LJ, Browne JE, Ergenlet C, et al. Autologous chondrocyte implantation of the knee: multicenter experience and minimum 3-year follow-up [J]. Clin J Sport Med, 2001, 11(4):223-228.
- [16] Basad E, Ishaque B, Bachmann G, et al. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: 2-year randomised study [J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2010, 18(4):519-527.
- [17] Trattnig S, Mamisch TC, Welsch GH, et al. Quantitative T2 mapping of matrix-associated autologous chondrocyte transplantation at 3 Tesla: an *in vivo* cross-sectional study [J]. Invest Radiol, 2007, 42(6):442-448.
- [18] Chang G, Xia D, Sherman O, et al. High resolution morphologic imaging and T2 mapping of cartilage at 7 Tesla: comparison of cartilage repair patients and healthy controls [J]. Magn Reson Mater Phy, 2013, 26(6):539-548.
- [19] Mosher TJ, Smith HE, Collins C, et al. Change in knee cartilage T2 at MR imaging after running: a feasibility study [J]. Radiology, 2005, 234(1):245-249.
- [20] Rubenstein JD, Kim JK, Morova-Protzner I, et al. Effects of collagen orientation on MR imaging characteristics of bovine articular cartilage [J]. Radiology, 1993, 188(1):219-226.
- [21] Mamisch TC, Trattnig S, Quirbach S, et al. Quantitative T2 mapping of knee cartilage: differentiation of healthy control cartilage and cartilage repair tissue in the knee with unloading-initial results [J]. Radiology, 2010, 254(3):818-826.
- [22] Mosher TJ, Smith HE, Collins C, et al. Change in knee cartilage T2 at MR imaging after running: a feasibility study [J]. Radiology, 2005, 234(1):245-249.
- [23] Kaab MJ, Ito K, Clark JM, et al. Deformation of articular cartilage collagen structure under static and cyclic loading [J]. J Orthop Res, 1998, 16(6):743-751.

(收稿日期: 2013-08-23)