

## 同步辐射类同轴成像技术在大鼠肝脏小叶结构微血管显微成像中的应用

刘骏桢<sup>1,2,3</sup> 林江<sup>1,2,3,Δ</sup> 严福华<sup>1,2,3,4</sup> 彭屹峰<sup>5</sup> 吕巍巍<sup>1,2,3</sup> 邓彪<sup>6</sup> 杨群<sup>6</sup>

(<sup>1</sup> 复旦大学附属中山医院放射科 上海 200032; <sup>2</sup> 上海市影像医学研究所 上海 200032;

<sup>3</sup> 复旦大学上海医学院影像学系 上海 200032; <sup>4</sup> 上海交通大学附属瑞金医院放射科 上海 200025;

<sup>5</sup> 同济大学附属上海市第十人民医院放射科 上海 200000; <sup>6</sup> 中科院上海应用物理研究所 上海 201800)

**【摘要】** 目的 利用同步辐射类同轴 X 线相位衬度成像技术对大鼠肝脏样本进行成像研究,旨在评价类同轴相衬成像技术在肝脏细微结构成像方面的意义。方法 随机将 6 只 C57BL 大鼠分为两组,一组麻醉后直接开腹取肝脏标本,另一组麻醉后经肠系膜上静脉插管,注入生理盐水置换肝脏血管内血液,结扎肝脏血管及胆管后取出肝脏标本,经 4% 甲醛溶液固定后在上海光源 X 射线成像及生物医学应用光束站线 BL13W1 上进行成像,并与病理图片比较,随后对两组血管成像图像质量进行评分,测量管径并进行统计学分析。结果 使用空间分辨率为 0.37 μm 的电荷耦合感光元件(charge coupled device, CCD),注入生理盐水置换肝脏血管内血液并经干燥后,同步辐射类同轴技术能清晰显示大鼠肝脏的肝小叶结构,能分辨肝小叶中央静脉、肝板、肝窦间隙等显微解剖结构。结论 同步辐射类同轴相衬成像技术能清晰显示大鼠肝脏血管及肝小叶显微解剖结构,对软组织脏器成像具有较大的应用价值,在肝纤维化及肝肿瘤早期血管成像研究上具有很大的潜力。

**【关键词】** 同步辐射; 类同轴成像技术; 相位成像; 肝小叶; 大鼠

**【中图分类号】** R 812 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2015.01.021

## Application of in-line holography imaging with synchrotron radiation in the imaging of microstructure and microvasculature of liver lobule in rat

LIU Jun-zhen<sup>1,2,3</sup>, LIN Jiang<sup>1,2,3,Δ</sup>, YAN Fu-hua<sup>1,2,3,4</sup>, PENG Yi-feng<sup>5</sup>,

LV Wei-wei<sup>1,2,3</sup>, DENG Biao<sup>6</sup>, YANG Qun<sup>6</sup>

(<sup>1</sup> Department of Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200032, China; <sup>2</sup> Shanghai Institute of Medical Imaging, Shanghai, 200032, China; <sup>3</sup> Department of Medical Imaging, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai, 200032, China; <sup>4</sup> Department of Radiology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200025, China;

<sup>5</sup> Department of Radiology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai, 200000, China;

<sup>6</sup> Shanghai Institute of Applied Physics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, 201800, China)

**【Abstract】 Objective** To evaluate the value of X-ray phase-contrast imaging based on in-line holography with synchrotron radiation in the imaging of microstructure and microvasculature of hepatic lobule in rats. **Methods** Six C57BL rats were divided into two groups randomly, one group of rats were selected for saline infusion into the liver via the superior mesenteric vein to replace the blood followed

国家自然科学基金(81371542, 81071154)

<sup>Δ</sup>Corresponding author E-mail: lin.jiang@zs-hospital.sh.cn

by ligation of the hepatic arteries, veins and common bile duct, the other group of rats were left untreated. All of the rats livers underwent in-line holography imaging. The experiments were performed in the BL13W1 of the Shanghai synchrotron radiation facility, after being soaked in 4% formalin solution. We compared the liver images with the pathological pictures, graded the image quality from the two groups, then the statistical analysis was performed in regards to the measured vessel diameter.

**Results** The results showed that the liver lobule structure could be visualized clearly by using in-line holography with synchrotron radiation with  $0.37 \mu\text{m}$  spatial resolution charge coupled device (CCD), the microscopic anatomical structure of the central vein in hepatic lobule, hepatic plate and hepatic sinus could be distinguished especially after saline infusion and drying. **Conclusions** In-line holography imaging with synchrotron radiation has the ability to show the rat liver microvasculature, which has great application value for the soft tissue organ imaging and the potential in the study of the early liver fibrosis and liver tumor angiogenesis.

**【Key words】** synchrotron radiation; in-line holography imaging; phase contrast; liver lobule; rat

\* This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81371542, 81071154).

许多慢性肝病(如慢性乙型肝炎、脂肪性肝炎等)往往因治疗不及时而发展为肝纤维化,肝纤维化是肝脏纤维结缔组织异常增生的病理过程,是纤维增生和纤维分解不平衡的结果,25%~40%的肝纤维化会发展为肝硬化甚至肝癌。大量动物及临床研究表明,肝纤维化是一个动态的病理过程,是可以逆转的<sup>[1]</sup>。因此若能了解肝纤维化及肝硬化的发病机理,早期诊断并阻止或延缓肝纤维化的发生、发展,对肝病治疗有着重要意义。

目前,肝纤维化诊断有赖于临床评估、血清学指标、影像学检查和组织病理学诊断等。尽管近年来有关评估和监测肝纤维化的无创性诊断方法的研究对显著肝纤维化显示出很高的诊断价值,但经皮肝脏穿刺进行组织病理学检查(肝活检)仍是诊断肝纤维化的“金标准”<sup>[2]</sup>。然而,其毕竟是一项创伤性诊断技术,存在一定并发症,且其不能反复取材以动态观察了解疾病的进展和药物疗效,对较小的病变组织活检分析时还有可能发生采样误差<sup>[3-4]</sup>,因此临床需要可靠、简单及无创的方法来动态评估肝纤维化。

影像学诊断包括超声检查、计算机体层摄影(computed tomography, CT)和核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI),三者互为补充可提供肝脏表面、肝脏体积、肝脏实质、脾脏大小、门静脉管径等各项观察指标的数值,这些方法对检测伴门静脉高压的晚期肝纤维化具有较高的灵敏度和特异度<sup>[5-6]</sup>,但对罹患急性肝炎患者的轻或中度肝纤维化却不灵敏,无法清楚显像直径  $200 \mu\text{m}$  以下

的活体微血管等微小结构<sup>[7-9]</sup>。对于主要由轻元素组成的软组织来说,受组织衬度和空间分辨率所限, B超、CT、MRI等现代影像学技术均无法观察到肝脏的细微解剖结构。而软组织对 X射线的相位衬度(phase-contrast)要比吸收衬度(absorption-contrast)大  $100 \sim 1000$  倍<sup>[10-12]</sup>,因此若能利用软组织相位衬度来成像将大大提高对肝脏细微结构的成像质量,本研究利用上海光源第3代同步辐射光源的类同轴成像技术,按不同方法对肝脏血管作处理后对大鼠肝脏标本成像,初步评估其在肝脏显微结构成像方面的价值。

## 材料和方法

**样品制备与分组** 将正常清洁级大鼠(由复旦大学上海医学院动物实验中心提供, C57BL, 6周龄, 雌性,  $n=6$ )随机等分为 A、B 两组。A 组经 4% 水合氯醛麻醉后开腹, 经肠系膜上静脉插管, 注入生理盐水置换肝脏血管内血液, 随后分离结扎下腔静脉、肝总动脉及门静脉主干和胆管后取出肝脏, 立即置入甲醛溶液中固定。B 组大鼠麻醉后开腹, 直接结扎各进出肝血管和胆管后取肝, 置于 4% 甲醛溶液中固定作为对照。

**类同轴实验装置及成像方法** 本实验在上海光源 X 射线成像及生物医学应用光束站线(BL13W1)上对大鼠肝脏样本行类同轴相位成像, 储存环电子束能量  $3.5 \text{ GeV}$ , 光子能量范围为  $8 \sim 72 \text{ keV}$ , 该线

站成像设备示意图如图1所示。本实验射线能量调节在18 keV,曝光时间4~6 s,样品台与探测器之间的距离为26 cm,先后使用分辨率分别为3.7和0.37  $\mu\text{m}$ 的CCD探测器(法国Optique Peter公司),视场大小分别为7.6 mm $\times$ 7.6 mm和0.76 mm $\times$ 0.76 mm。

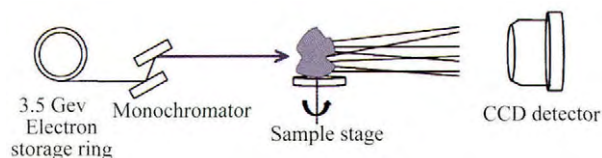


图1 BL13W1线站示意图

Fig 1 Schematic BL13W1 line station

每次对样品曝光后,立即改变样品台高度将样品移出光路外并使用相同的曝光时间来拍摄本底图像,利用Image-Pro软件(Media Cybernetics, Inc, Version 4.5)将前后两次获得的图像相减去除本底背景噪声,并调整动态范围和对比度后获得清晰的样品图像。

**图像分析** 获得血管图像后分别评价两组肝脏血管的图像质量,并测量血管管径。

将每一级血管分为近、中、远段,对每一段血管质量进行图像质量评分,按照血管显示情况评估,血管显示度采用0~3分评分:3,好(血管对比度好,显示清晰,无伪影);2,较好(血管对比度稍降低,显示欠清晰);1,一般(血管对比度降低,显示较模糊);0,未显示或显示不清。

对能显示的最细一级血管分近、中、远3段,分别进行测量。首先用Image-pro软件测得血管直径(单位为像素),再分别乘以每格像素的长度为3.7和0.37  $\mu\text{m}$ ,即可获得血管管径的数据。

**干燥和湿润标本的成像比较** 随机取A、B两组肝脏样本完整的肝脏一叶,厚约5 mm,分别从4%甲醛溶液中取出后直接置于样本台上成像,对同一标本在2、4、6及8 min时分别观察成像。

**两组标本成像的比较** 对A、B两组经不同方法处理的大鼠肝脏样本充分干燥,然后进行类同轴相衬成像,样本各取肝脏一叶,均保留肝脏远端边缘。成像后对两组图像质量进行评价,测量所显示的血管管径和分级,并进行统计学分析。

**统计学方法** 使用SPSS 20.0统计学软件分别对A、B两组每一级的血管图像质量评分,然后进行Wilcoxon分析,若 $P < 0.05$ 则证明两组间同一级的

血管图像质量评分的差异有统计学意义。

对A、B两组所测得的最细管径进行统计学分析,每组各9个数据,先进行方差分析,因为两组数据方差不齐,所以选择Mann-Whitney分析,若 $P < 0.05$ 则证明A、B两组能显示的最细管径能力的差异有统计学意义。

## 结 果

**干燥与湿润标本成像差异** 随机取A组某一标本,使用3.7  $\mu\text{m}$  CCD观察,同一标本从4%甲醛固定液中取出后间隔两分钟连续成像,分别在第2、4、6、8 min 4个不同时间点成像(图2),可以直观地观察到同一样本在干燥过程中血管显影的过程。随着时间推移,样本逐渐干燥,远端细小血管也逐步显影,可以见到的血管分级增加,能观察到的管径变细。随后随机取B组标本按同一方法观察,也可发现同样现象。

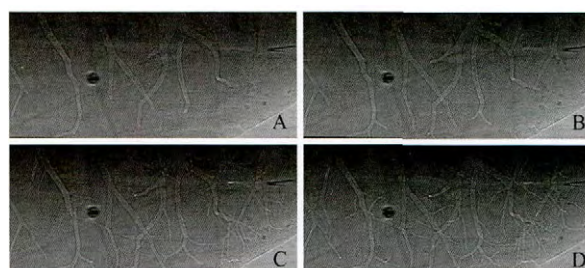


图2 自标本从固定液取出后间隔两分钟连续成像(3.7  $\mu\text{m}$  CCD)

Fig 2 Continuous imaging (3.7  $\mu\text{m}$  CCD) at two minutes interval since the specimens left the formalin solution  
A: 2 min; B: 4 min; C: 6 min; D: 8 min.

**血管不同处理方法对成像的影响** 图3为A、B两组标本远端边缘的图像对比,A组为生理盐水置换肝脏血管内血液后的标本,B组为直接结扎肝门脉管后的标本。经过相同时间的干燥处理后成像,在远离肝门的肝脏边缘可以观察到B组显示的远端血管分支较少,未能显示末端更细的血管,空间分辨率不如A组。

随后对经过不同处理方法的A、B两组共6个样本所示各级分支的每一段血管进行图像质量评分及管径测量。首先对两组显示血管的图像质量进行评分(表1)。结果表明第1~4级A、B两组图像质量评分一致,而从第5级开始,除第6及13级血管图像质量的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )外,其余7级分支

血管图像质量均为 A 组显示更好( $P < 0.05$ )。

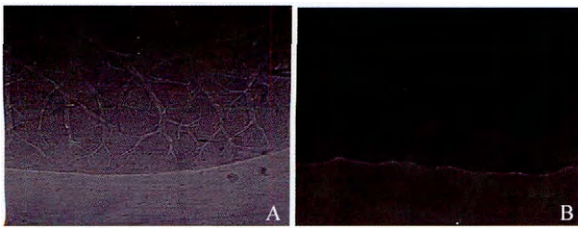


图 3 A、B 两组标本远端边缘的图像对比  
Fig 3 The image contrast between A and B group of specimens on the edge of the distal

表 2 所示为 A、B 两组所能观察到的最大血管分级及最细血管管径, A 组分别能显示第 12 和 13 级分支, 所能测得最细管径分别为 19.61、8.51 和 8.14  $\mu\text{m}$ , 而 B 组则分别显示了第 10 级、5 级和 8 级分支, 所能测得最细管径分别为 34.04、96.94、141.71  $\mu\text{m}$ , 证明 A 组较 B 组能显示更多分级及更细的血管( $P = 0.00$ )。结果表明 A 组显示远端最细血管管径的能力高于 B 组, A、B 两组样本所能显示的最细管径对比差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。

微血管和肝小叶显微成像 A 组标本经生理盐水置换肝内血液后并干燥处理, 先使用 3.7  $\mu\text{m}$  CCD 成像, 能清晰显示肝脏血管结构, 呈弥漫分布的以小血管为中心的网格状、索条状结构, 远端最小管径约为 15  $\mu\text{m}$ 。白色箭头所示肝小叶中央静脉(图 4A)。

在观察到以小血管为中心的网格状、索条状结构后再使用分辨率为 0.37  $\mu\text{m}$  的 CCD 对感兴趣区进一步成像(图 4B), 可显示肝小叶中央静脉(弯箭头), 肝窦(长箭头所示白色索条影), 肝板(短箭头所示灰色索条影), 测得小叶中央静脉管径最细约 8.63  $\mu\text{m}$ 。



图 4 分辨率为 3.7  $\mu\text{m}$  CCD 成像获得的肝脏图像及病理切片  
Fig 4 Liver image by 3.7  $\mu\text{m}$  CCD and the pathological picture

A: The white arrow indicated the hepatic lobule central vein; B: The bent arrow, long arrow and short arrow indicated the hepatic lobule central vein, hepatic sinus and hepatic plate, respectively.

同一标本的病理切片(图 4C)中所见的肝脏小叶中央静脉、肝板、肝窦等结构均能在类同轴相衬成像中观察到。

表 1 两组各级血管显示质量的评分

Tab 1 The quality ratings display at all blood vessels levels of the two groups

Vascular grade	Group A		Group B		P
	Average score	Vascular grade	Average score	Vascular grade	
1	3	1	3	—	
2	3	2	3	—	
3	3	3	3	—	
4	3	4	3	—	
5	3	5	2.56	0.046	
6	3	6	1.89	0.059	
7	3	7	1.67	0.024	
8	3	8	1.33	0.024	
9	3	9	0.67	0.006	
10	3	10	0.67	0.006	
11	2.44	11	0	0.006	
12	2.33	12	0	0.006	
13	1	13	0	0.083	

表 2 两组显示的最大血管分级及最细血管管径  
Tab 2 The final vessels classification and the finest vascular caliber of the two groups

Parameters	Group A			Group B		
	1	2	3	1	2	3
The final vessels classification	12	12	13	10	5	8
The finest vascular caliber ( $\mu\text{m}$ )	20.72	11.47	8.88	39.22	103.23	148.37
	19.98	11.47	8.88	36.63	100.64	143.56
	19.61	8.51	8.14	34.04	96.94	141.71

$P = 0.00$ .

## 讨 论

同步辐射类同轴相衬成像技术的比较优势 类同轴 X 线相衬成像基于菲涅耳衍射的原理,利用同步辐射光源的相干性,在样品和探测器拉开一定距离时,可以使样品的折射和衍射光与直射光发生干涉,产生样品的相位衬度,因其具有高空间分辨率(微米量级)和高密度分辨率等优点<sup>[12-13]</sup>,可以观察到软组织内部传统 X 线吸收成像观察不到的微结构信息。类同轴全息相位衬度对时间相干性则要求不高,而且对实验设备及光路要求相对简单,不需要特别的样品准备和复杂的光学器件(如单色器、干涉仪等),而其他相位衬度成像技术(如干涉法<sup>[14]</sup>、衍射增强法<sup>[15]</sup>)除要求 X 射线源具有良好的空间相干性外,对光源的时间相干性、单色性也有较高要求,因此相比之下类同轴相衬技术具有更大的应用前景<sup>[16]</sup>。

大鼠肝脏类同轴相衬成像技术的优化和分析 决定类同轴相衬成像图像质量的因素有 X 射线能量、曝光时间、成像距离等<sup>[17]</sup>。较大的 X 射线能量能穿透较厚的样本,适当增大成像距离能获得相衬图像,曝光时间不足或过长会使图像因欠曝或过曝而无法显示细节,所以成像时须优化各项参数,以期获得最佳成像质量<sup>[18]</sup>。本研究使用的成像条件为: X 射线能量 18 keV,使用 3.7 及 0.37  $\mu\text{m}$  CCD 时成像距离为 26 cm。曝光时间与样品厚度有关:样品厚度越大,需要的曝光时间越长,本实验曝光时间在 4~6 s。

成像实验时发现当样品处于不同干燥状态时,相位衬度成像的效果也不同。从 4% 甲醛溶液中即刻取出的肝叶湿润样本血管成像效果很差,无法观察或仅能观察到近肝门处较为粗大的血管,最多显示 1~2 级分支。而对湿润样本进行超过 6 min 的持续观察时追踪到血管分支由近肝门端向远端显示越来越多、成像越来越清晰的动态过程。分析其原因在于刚从 4% 甲醛溶液取出的肝脏血管内充满液体,管壁与管腔间折射率相似,因此光线在血管壁边界不能产生足够的偏折,无法观察到血管结构。而随着液体的蒸发,管腔内逐步充满空气,空气与管壁间折射率差距足以显像。

同样是干燥的样本,对样本以不同方法处理后的成像效果也不同,未经生理盐水冲洗血管后的肝

脏样本血管成像效果较差,而经肠系膜上静脉灌注生理盐水将肝脏血管内血液置换后的样本所显示的肝脏血管分级更多,而且也能更清晰地显示肝小叶结构。分析其原因在于血液滞留于肝脏后部分凝固,与血管壁之间的相衬衬度变化不大,得到的血管相衬图像对比度不高,甚至无法显影。有些未经处理的肝脏样本也能显示部分血管,可能是取材后肝脏未结扎,组织内血液部分流出,置入 4% 甲醛溶液浸泡时,部分溶液经开放脉管进入组织,干燥后流空的部分血管就能显影。因此为获得最佳的图像效果,需要对肝脏进行生理盐水灌注,置换肝血管内血液后取材、固定,并对肝脏样本进行干燥处理。

对上述处理之后的样本,利用分辨率为 0.37  $\mu\text{m}$  的 CCD,在经显微放大处理的类同轴相衬成像下能观察到直径约 10  $\mu\text{m}$  的微小血管,并清晰显示了以小血管为中心,黑白相间的放射状索条样组织结构。通过与病理切片比对,证实显示的是肝小叶中央静脉以及沿小叶中央静脉放射状排列的肝索及肝窦间隙。而类同轴成像的肝窦间隙较宽,考虑干燥后肝实质细胞萎缩,肝板收缩后造成肝窦相对增宽。病理切片中显示的汇管区结构在类同轴成像上未显示,推测是因为小叶间动静脉及胆管结构更为微小,相位对比不明显所致。

大鼠肝小叶显微结构成像对肝纤维化诊断的应用价值 肝小叶结构是肝脏的基本单位,肝脏有着复杂的血供系统。肝脏受各种致病因子侵袭时,纤维结缔组织增生伴肝小叶结构变化及肝内血管受压扭曲、闭锁或动脉与静脉之间出现“短路”吻合,其他现代影像学手段,如 B 超、MRI、以及以 X 线为基础的应用 CT 技术受空间分辨率所限,不能对早期肝纤维化肝显微结构作出诊断<sup>[7-9]</sup>。肝脏血管成像对于了解肝纤维化及肝肿瘤血管改变机制十分重要,但是由于各种不同软组织的 X 线吸收衬度差异不大,因此如不注射含重元素的对比剂,几乎不可能观察到血管影像,而注入对比剂可能带来不良反应(如产生过敏反应),介入的导管也可能造成血管损伤。因此如何采用医学影像学检查手段实现肝纤维化及早期肝癌无创性诊断是当前临床诊断面临的挑战。上海同步辐射光源具有高准直性、高亮度、宽能谱范围和偏振性等优异特性,非常适合软组织相衬成像<sup>[19]</sup>。本研究在上海光源生物医学应用光束站线(BL13W1)上,对大鼠肝脏样本初步开展了同步辐射类同轴相衬成像技术对肝脏血管及肝小叶显微结

构的形态学研究,我们发现,利用该技术对经注射生理盐水并作干燥处理的肝脏样本成像时,不但能显示直径约  $10\ \mu\text{m}$  的微细血管,还能清晰显示肝小叶显微结构,与病理切片显示吻合。这为开展肝纤维化早期发生、发展规律及微细血管形态改变的机制研究及肝纤维化早期非创伤性诊断提供新的理论依据和新方法。

虽然组织病理学能通过显微镜镜下观察组织结构和细胞病变特征而作出疾病诊断,但利用同步辐射类同轴技术观察脏器省略了取材染色切片等繁琐的步骤。另外,在同步辐射类同轴成像基础上,通过滤波反投影算法已能获得样本的二维断层图像,使用表面绘制方法能重构肝脏血管的三维模型<sup>[20]</sup>,再现肝脏大血管之间复杂的空间毗邻关系,随着同步辐射光源技术进步,光源实验参数不断改进,结合二维断层或三维重建成像,则有可能直接在活体上观察到肝脏显微结构,而病理学切片只能取活检或术后切除标本观察。这对早期病变的发病机制有较好的研究价值,可以建立病变模型动态了解肝脏硬化、纤维化的过程。目前已有利用类同轴成像技术对小鼠肝脏血管行三维重建,显示了小鼠肝脏门静脉和肝静脉<sup>[21]</sup>以及离体肿瘤新生血管结构<sup>[22-23]</sup>。

**局限性** 由于成像样品较厚,硬 X 射线穿透样品时,多层组织同时成像,最终的图像由多层组织的图像迭加在一起,因而产生影像重叠。若能利用高分辨率 CCD 进行断层重建,重构肝脏血管及肝小叶三维结构模型,则能避免因动物体表及内部组织重叠造成的图像混杂及精细结构的被掩盖。本文样本量虽小,但是通过对逐级血管分支的评价,能从一定程度上体现其价值。本文并未对肝动脉的细微结构进行分析,因为肝脏小叶微血管结构主要由门脉、肝窦和小叶静脉等组成。

**结语** 本文通过同步辐射类同轴相位衬度成像,对大鼠肝脏样本进行成像分析,发现经生理盐水对肝脏血管冲洗后并作干燥处理的大鼠肝脏样本最适宜于进行相位衬度成像。它不仅能显示肝脏的细微血管,而且能清晰显示肝小叶结构,为观察肝脏微循环提供了新的方法,有可能用于肝纤维化早期病变及微细血管形态改变的机制研究,从而为肝纤维化早期非创伤性诊断提供新的方法和理论依据。

## 参 考 文 献

[1] 王宝恩. 阻断及逆转肝纤维化的实验与临床研究[J]. 医

学研究通讯,2001,30(7):18-19.

- [2] 王宝恩. 当前肝纤维化研究的若干动向[J]. 中华肝脏病杂志,2006,14(3):167-168.
- [3] Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2003,38(6):1449-1457.
- [4] Cadranet JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey[J]. *Hepatology*, 2000,32(3):477-481.
- [5] Yoshioka K, Kawabe N, Hashimoto S. Transient elastography: applications and limitations[J]. *Hepatology Research*, 2008,38(11):1063-1068.
- [6] Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, et al. Transient elastography for patients with chronic hepatitis B and C virus infection: Non-invasive, quantitative assessment of liver fibrosis[J]. *Hepatol Res*, 2007,37(12):1002-1010.
- [7] Tokiya R, Umetani K, Imai S, et al. Observation of microvasculatures in athymic nude rat transplanted tumor using synchrotron radiation microangiography system[J]. *Acad Radiol*, 2004,11(9):1039-1046.
- [8] Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, et al. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage[J]. *Hepatology*, 2008,47(2):592-595.
- [9] Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography[J]. *Hepatology*, 2008,47(2):380-384.
- [10] Lewis RA, Hall CJ, Hufton AP, et al. X-ray refraction effects: application to the imaging of biological tissues[J]. *Br J Radiol*, 2003,76(905):301-308.
- [11] Momose A, Takeda T, Itai Y, et al. Phase-contrast X-ray computed tomography for observing biological soft tissues[J]. *Nat Med*, 1996,2(4):473-475.
- [12] 孙伟, 李子荣, 张念非, 等. 兔股骨头软骨缺损同步辐射 X 线相衬成像研究[J]. 中国医学影像技术, 2004,20(3):3682-3701.
- [13] 姜庆军, 肖湘生, 刘士远, 等. 相干 X 线相衬成像的初步研究: 离体大白鼠肝脏、肺脏成像实验[J]. 中国医学影像技术, 2003,19(9):1116-1117.
- [14] 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):2982-3011.
- [15] Pisano ED, Johnston RE, Chapman D, et al. Human breast cancer specimens: diffraction enhanced imaging with histology correlation improved conspicuity of lesion detail compared with digital radiography[J]. *Radiology*, 2000,214(3):8952-9011.
- [16] Xu J, Stevenson AW, Gao D, et al. The role of radiographic phase contrast imaging in the development of intracochlear electrode arrays[J]. *Otol Neurotol*, 2001,22(6):8622-8681.
- [17] Wu XZ, Liu H. Clinical implementation of x-ray phase-contrast imaging: Theoretical foundations and design considerations[J]. *Med Phys*, 2003,30(8):2169-2179.

- [18] 刘丽想,杜国浩,胡雯,等. X射线同轴轮廓成像中影响成像质量的若干因素研究[J]. 物理学报,2007,56(8):4556-4564.
- [19] 陈荣昌,杜国浩,谢红兰,等. 上海光源 X射线成像实验站相位衬度 CT 初步结果[J]. 核技术,2009,32(4):241-245.
- [20] Gao D, Pogany A, Stevenson AW, *et al.* Phase-contrast radiography [J]. *Radiographics*, 1998, 18(5): 1257-1267.
- [21] 张璐,李冬月,石宏理,等. 小鼠肝脏样本在不同状态下的相位衬度成像及三维重建[J]. 中国医疗器械研究与论著,2010,34(2):86-88.
- [22] 顾翔,刘晓霞,孙建奇,等. 同步辐射成像技术应用于肿瘤新生血管的实验初探[J]. 核技术,2009,32(7):487-491.
- [23] 李蓓蕾,周波,吴伟忠,等. 同步辐射成像技术应用于 HCCLM3 细胞裸鼠肝脏移植瘤新生血管形态学研究的初步实验[J]. 中华肝脏病杂志,2013,21(9):684-687.

(收稿日期:2014-05-16;编辑:王蔚)

(上接第 107 页)

- [8] Yamaguchi H, Eishi K, Yamachika S, *et al.* Mitral valve repair in patients with infective endocarditis[J]. *Circ J*, 2006,70(2):179-183.
- [9] Feringa HH, Bax JJ, Klein P, *et al.* Outcome after mitral valve repair for acute and healed infective endocarditis[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006,29(3):367-373.
- [10] Doukas G, Oc M, Alexiou C, *et al.* Mitral valve repair for active culture positive infective endocarditis[J]. *Heart*, 2006,92(3):361-363.
- [11] 黄信生,谢进生,尤斌,等. 瓣膜成形术治疗原发性感染性心内膜炎二尖瓣关闭不全[J]. 中华外科杂志,2009,47(16):1236-1238.
- [12] Dreyfus G, Serraf A, Jebara VA, *et al.* Valve repair in acute endocarditis[J]. *Ann Thorac Surg*, 1990,49(5):706-711.
- [13] Iung B, Rousseau-Paziaud J, Cormier B, *et al.* Contemporary results of mitral valve repair for infective endocarditis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004,43(3):386-392.
- [14] Ruttman E, Legit C, Poelzl G, *et al.* Mitral valve repair provides improved outcome over replacement in active infective endocarditis[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005,130(3):765-771.
- [15] Byrne JG, Rezai K, Sanchez JA, *et al.* Surgical management of endocarditis: The society of thoracic surgeons clinical practice guideline[J]. *Ann Thorac Surg*, 2011,91(6):2012-2019.
- [16] Habib G, Hoen B, Tornos P, *et al.* Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): The task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the european society of cardiology (esc). Endorsed by the european society of clinical microbiology and infectious diseases (escmid) and the international society of chemotherapy (isc) for infection and cancer[J]. *Eur Heart J*, 2009,30(19):2369-2413.
- [17] 王鹏,卢静海,王贺玲,等. 感染性心内膜炎 368 例临床分析[J]. 中华心血管病杂志,2014,42(2):140-144.
- [18] 鲍家银,陈海宇,翁国星,等. 232 例感染性心内膜炎的外科治疗[J]. 中国循环杂志,2012,27(5):376-378.

(收稿日期:2014-08-07;编辑:王蔚)