

论著

IVIM DWI评价肝细胞癌特征及Gd-EOB-DTPA增强前后差异的研究

1. 南方医科大学深圳医院影像中心

(广东 深圳 518100)

2. 广东省人民医院(广州 广东 510080)

苏瑾¹ 李景雷² 赵心竹¹

刘于宝¹

【摘要】目的 探讨正常肝组织、肝细胞癌 Gd-EOB-DTPA (gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA) 增强前后低b值IVIM DWI双指数模型D*、D、f值、单指数模型ADC值各参数特征, 比较肿瘤组织与正常肝组织各参数的差别。**方法** 40例肝细胞癌且肝功能正常患者, 肝细胞特异性对比剂Gd-EOB-DTPA增强扫描前及增强扫描后10min行低b值IVIM DWI检查 (b值为0, 20, 40, 60, 80, 100, 200, 400, 600sec/mm²), 分析比较肿瘤组织增强前后、增强前肿瘤组织与正常肝组织IVIM DWI双指数模型D*、D、f值, 单指数模型ADC值 (b值为0, 200, 400, 600sec/mm²) 特征。增强前后正常肝组织、肿瘤组织不同参数的比较采用重复测量资料方差分析。肿瘤组织与正常肝组织各参数的比较采用单向方差分析。**结果** 正常肝组织、肝细胞癌肿瘤组织Gd-EOB-DTPA增强前、增强后10min低b值IVIM DWI参数D*、D、f值, 单指数模型ADC值差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。增强前后正常肝组织及肿瘤组织D值低于ADC值 ($P > 0.05$)。37例肝细胞癌肿瘤组织D值低于正常肝组织, 3例肝细胞癌D值高于正常肝组织 ($P < 0.05$)。35例肝细胞癌肿瘤组织D*值高于正常肝组织, 5例肝细胞癌D*值低于正常肝组织 ($P > 0.05$)。34例肝细胞癌肿瘤组织f值高于正常肝组织, 6例肿瘤组织f值低于正常肝组织 ($P > 0.05$)。**结论** 肝脏Gd-EOB-DTPA增强前后低b值IVIM DWI各参数差异无统计学意义, 为优化检查方案、节省检查时间, 可于Gd-EOB-DTPA增强后行肝脏低b值IVIM DWI检查。肝脏低b值IVIM DWI各参数有助于进一步评价肝细胞癌。

【关键词】 肝细胞癌; 钆乙氧基苯甲基二乙烯五胺乙酸; 磁共振成像; 体素内不相干运动; 扩散加权成像

【中图分类号】 R445.2; R322.4+7

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2020.09.034

通讯作者: 刘于宝

IVIM DWI Evaluating the Differences of Hepatocellular Carcinoma Before and After Enhancement with Gd-EOB-DTPA

SU Jin, LI Jing-lei, ZHAO Xin-zhu, et al., Department of Radiology, Shenzhen Hospital, Southern Medical University, Shenzhen 518101, Guangdong Province, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the D*, D, f features of normal liver and HCC (hepatocellular carcinoma, HCC) with low b values during before and after enhancement Gd-EOB-DTPA(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA), and to compare the differences of the normal liver and the tumor tissue.

Methods 40 patients with HCC were included in this study between December 2011 and July 2013, all the patients with normal liver function, and all the patients underwent IVIM DWI(b value was 0, 20, 40, 60, 80, 100, 200, 400, 600sec/mm²)examination before and 10 min after enhancement with Gd-EOB-DTPA, comparing the D*, D, f, ADC(b value was 0, 200, 400, 600sec/mm²) features of normal liver and HCC before and after enhancement with Gd-EOB-DTPA. Analysis of variance repeated measures were performed in analyzing the differences of the parameters of different tissues before and after enhancement with Gd-EOB-DTPA. One-way analysis of variance was performed in analyzing the differences of the parameters between the normal liver tissue and tumor tissue. **Results** Before and 10min after enhancement with Gd-EOB-DTPA, the differences of ADC, D, D*, f values between the normal liver tissues and tumor tissues were not significant ($P > 0.05$). The D values of the normal liver tissues and tumor tissues were lower than the ADC values of the same tissues($P > 0.05$). The D values of the tumor tissues were lower than those of the normal liver tissues in 37 patients, the D values of the tumor tissues were higher than those of the normal liver tissues in 3 patients($P < 0.05$). The D* values of the tumor tissues were higher than those of the normal liver tissues in 35 patients, the D values of the tumor tissues were lower than those of the normal liver tissues in 5 patients($P > 0.05$). The f values of the tumor tissues were higher than those of the normal liver tissues in 34 patients, the D values of the tumor tissues were lower than those of the normal liver tissues in 6 patients($P > 0.05$). **Conclusion** There were no significant differences of the parameter features of IVIM DWI with low b value between before and 10min after enhancement with Gd-EOB-DTPA, for the optimization of scanning proposal, and for saving the scanning time, IVIM DWI scan can be performed after 10min enhancement with Gd-EOB-DTPA. The parameter features of low b value IVIM DWI is useful for evaluating HCC.

[Key words] Hepatocellular Carcinoma; Gadolinium Ethoxybenzyl Diethylenetriamine Pentaacetic Acid; Magnetic Resonance Imaging; Intravoxel Incoherent Motion; Diffusion-Weighted Imaging

随着MR梯度场、多通道表面接收线圈及平行采集等技术的改进, 使获得多b值高质量肝脏DWI图像成为可能^[1], 通过MRI信号与b值之间单一的单指数关系计算出的ADC值不能完全体现组织生理学行为。近年来肝脏较精确的分析方法IVIM(intravoxel incoherent motion)逐渐为人们所认识^[2]。IVIM用更精确的双指数模型通过定量参数分别评价组织的扩散系数及组织微血管灌注。由于IVIM采集时间相对较长, 随着Gd-EOB-DTPA(商品名Primovist, 普美显)肝细胞特异性MRI对比剂应用的日益广泛, 对同时行Gd-EOB-DTPA增强及IVIM DWI检查病例, 假设增强前后IVIM无差异, 可在增强后行IVIM DWI检查, 对优化检查方案具有重要意义。本研究拟分析低b值IVIM DW-MRI肝细胞癌肿瘤组织低b值IVIM DW-MRI相关参数特征, 揭示在肝细胞特异性对比剂增强前后是否存在差

别。

1 材料与方法

1.1 病例选择及纳入标准

本研究经本医院伦理评审委员会同意，所有MR检查均经患者知情同意并签字。40例肝细胞癌患者，男26例，女14例，年龄41岁~72岁，中位数年龄52岁。纳入标准：所有患者实验室检查肝功能正常，无明显肝硬化影像学表现，所有肿瘤病灶大于20mm(20mm~80mm，平均32mm)，手术病理证实21例，经皮肝脏穿刺病理证实17例。通过CT、MRI检查追踪复查、结合AFP及其他临床、实验室检查资料诊断2例。

1.2 MRI常规检查 采用GE Signa超导磁共振扫描仪。8通道体部相控阵线圈。患者取仰卧位。检查前4~6h禁食，扫描时尽量将肝脏置于磁体中心。扫描序列及参数：行横断面T₂WI/FS(FRFSE-XL序列)、T₁WI(FSE-XL序列)、冠状面T₂WI(FRFSE-XL序列)扫描及横断面LAVA、冠状面T₁WI/FS增强扫描，增强扫描分动脉期25s~30s，门静脉期60s，延迟期3min、5min，10min，20min。对比剂采用钆乙氧基苯甲基二乙烯五胺乙酸(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid, gadofosf acid, Primovist, 普美显)，注射剂量10mL。

1.3 IVIM DWI功能成像

采用SE-EPI序列，b值为0、20、40、60、80、100、200、400、600sec/mm²，采用呼吸触发(respiratory-triggered, RT)模式横断面扫描，扫描时间4min10sec~5min40sec。TR9000msec，TE52.2msec。带宽：250kHz，层厚6mm，层间距1mm，矩阵128×128，视野(field of view, FOV)：40cm×40cm，激励次数：3。

1.4 MRI图像分析及后处理

本研究中计算双指数模型IVIM DWI参数有D、D*、f值，单指数模型参数有ADC值(b值为0, 200, 400, 600sec/mm²)。D、D*、f值、ADC值4个参数通过同一分析软件计算分析得出。所有图像传输至工作站由Functool 9.4.04MADC软件处理，本研究中双指数模型IVIM DWI参数计算公式为：S_b/S₀=(1-f)×exp(-bD)+f×exp[-b×(D+D*)]^[3]。单指数模型公式为：S_b/S₀=exp(-b×ADC)^[4]，因D*明显大于D，当b值>200sec/mm²，D*信号衰减可忽略，双指数模型公司简化为S_b/S₀=exp(-b×ADC)，当b值为200, 400, 600sec/mm²时，优先以单指数模型公司计算ADC值。在b值为0sec/mm² IVIM DW图像设置感兴趣区(region of interest, ROI)，正常肝组织避开大血管及胆管，病灶区结合T₁WI、T₂WI及增强扫描序列动脉期或门静脉期及平衡期明显强化区域，每一兴趣区重复测量三次取平均值。

图像处理在Matlab R2009a

(Mathworks, Natick, MA)中进行，自行编写Matlab处理脚本。程序采用拉凡格氏(Levenberg-Marquardt)算法，设定各参数初始值：D=1.0×10⁻³mm²/sec，D*=60×10⁻³mm²/sec，f=0.30，接着将所有b值图像按照IVIM双指数模型进行非线性拟合。选择b值为0、200、400、600sec/mm²计算单指数模型ADC值，通过系统分析软件获得ADC值、D值、D*值、f值数据。

全部数据利用IBM SPSS19.0统计软件进行处理。DWI图像ADC值以($\bar{x} \pm s$)表示。b值选择600sec/mm²时射频消融治疗前不同级别HCC ADC值的比较采用单向方差分析。射频消融治疗后同一时间不同组织间ADC值比较、同一组织不同时间ADC值比较采用重复测量资料方差分析。组间两两比较用最小显著差法(least-significant difference, LSD)，P<0.05作为有统计学意义判断标准。

2 结 果

穿刺及手术病例，所有肝细胞癌病理结果均为肝细胞癌II-III级(同一病例以所见最高级别为判断标准，如同一病例同时所见既有I级，也有II级，则病理报告为II级)。所有Gd-EOB-DTPA增强扫描延迟10min、20min肿瘤病灶均无强化。

Gd-EOB-DTPA增强前后正常肝组织单指数模型ADC值(b值=0,

表1 正常肝组织、肿瘤组织Gd-EOB-DTPA增强前后双指数模型IVIM DWI参数D、D*、f值，单指数模型ADC值比较

参数	增强前		P值		增强后		P值		增强前后	
	正常肝	肿瘤组织	正常肝	肿瘤组织	正常肝	肿瘤组织	正常肝P值	肿瘤P值	正常肝P值	肿瘤P值
ADC(×10 ⁻³ mm ² /sec)	1.10±0.35	0.78±0.61	0.02	1.17±0.42	0.89±0.18	0.03	0.14	0.25		
D(×10 ⁻³ mm ² /sec)	1.05±0.43	0.62±0.76	0.00	1.02±0.51	0.74±0.28	0.04	0.45	0.58		
D*(×10 ⁻³ mm ² /sec)	63.14±17.01	71.45±20.18	0.69	65.26±21.54	70.37±18.57	0.53	0.23	0.37		
f(%)	29.37±4.84	33.72±6.25	0.74	27.68±5.35	35.63±5.81	0.93	0.17	0.62		

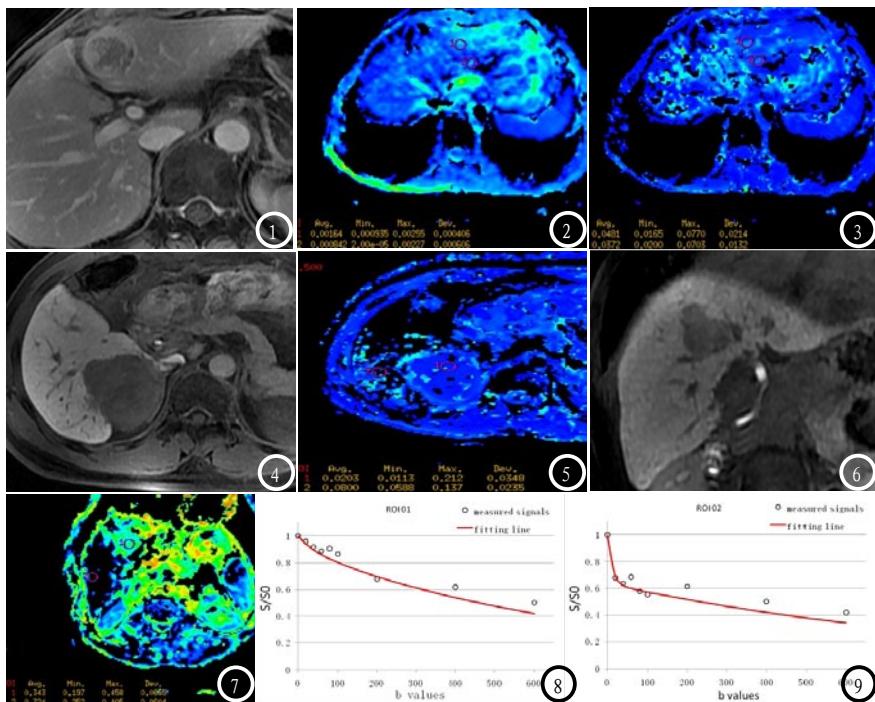


图1-3 HCC 图1 Gd-EOB-DTPA增强扫描门静脉期，可见部分无强化坏死区；图2 肝细胞癌D值($1.64 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$)高于正常肝组织($0.842 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$)；图3 肝细胞癌肿瘤组织D*值($48.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$)高于正常肝组织($37.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$)；**图4-5** HCC 图4 Gd-EOB-DTPA增强扫描延迟20min, HCC无强化；图5 肝细胞癌D*值($20.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$)低于正常肝组织($80.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$)；**图6-7** HCC 图6 Gd-EOB-DTPA增强扫描延迟20min, HCC无强化；图7 肝细胞癌肿瘤组织f值(34.3%)高于正常肝组织(32.4%)；**图8-9** HCC, 与图4-5同一病例。b值接近0时，信号衰减斜率较陡直，反映组织灌注特征；b>100sec/mm²时，信号衰减斜率降低，反映组织扩散特征(图8代表肿瘤组织曲线，图9代表正常肝组织曲线)。

200, 400, 600sec/mm²)、双指数模型(b值=0, 20, 40, 60, 80, 100, 200, 400, 600sec/mm²)参数D、D*、f值见表1。

正常肝组织、肝细胞癌肿瘤组织Gd-EOB-DTPA增强前、增强后10min低b值IVIM DWI参数D*、D、f值、单指数模型ADC值差异无统计学意义($P>0.05$)。

增强前后正常肝组织及肿瘤组织D值低于ADC值，但差异无统计学意义($P>0.05$)。

37例肝细胞癌肿瘤组织D值低于正常肝组织，3例肝细胞癌D值高于正常肝组织(图1-2)，差异具有统计学意义($P<0.05$)。35例肝细胞癌肿瘤组织D*值高于正常肝组织(图3)，5例肝细胞癌D*值低于正常肝组织(图4-5)，差异无统计学意义($P>0.05$)。34例肝细胞癌肿瘤组织f值高于正常肝组织(图6-7)，6例肿瘤组织f值低于正常肝组织，差异无统计学意义($P>$

0.05)。

信号强度曲线衰减特征：低b值($b \leq 100 \text{ sec/mm}^2$)，尤其b值接近0时，信号衰减斜率较陡直； $b > 100 \text{ sec/mm}^2$ 时，信号衰减斜率降低，反映组织扩散特征(图8-9)。

3 讨 论

肝脏MR扩散包括单纯分子扩散(D, slow ADC)及毛细血管灌注(D*, fast ADC)两部分。当 $b < 100 \text{ sec/mm}^2$ 时更能反映灌注(D*, fast ADC)特征。IVIM用更精确的双指数模型通过定量参数分别评价组织的扩散系数及组织微血管灌注，但IVIM在肝脏研究尚处于初步阶段，尚需进一步从技术的优化等方面进行深入全面的研究。

IVIM技术的优化：呼吸模式的选择，本研究采用呼吸触发(respiratory triggered, RT)

模式，扫描时间约4min20sec-5min40sec，文献报道RT模式图像质量优于自由呼吸(free breathing, FB)模式($P=0.02$)，RT模式具有较好的图像质量及可重复性^[5]。参数设置中本研究TE时间选择为50.2msec，不同于其他文献报道的123msec、79msec。b值大小及其数量的确定：为获得基于IVIM DW-MRI与灌注敏感的信息，采用低b值($b \leq 100 \text{ sec/mm}^2$)极为重要。最少b值数应在4个以上以便确定双指数信号衰减特征，b值太多(大于10个)将延长处理时间，实际解决方案为采用6~8个b值，采用多个信号平均，本研究采用0、20、40、60、80、100、200、400、600sec/mm² 9个b值，增加100sec/mm²以下的b值数，以便获得更为准确、敏感的灌注信息。

本研究结果表明：Gd-EOB-DTPA增强前、增强后10min开始扫描低b值IVIM DWI参数D*、D、f值、单指数模型ADC值差异无统计学意义($P>0.05$)，与文献报道Gd-EOB-DTPA增强扫描延迟4min、20min DWI(单指数模型)与增强前差异无统计学意义的结果一致，本研究与文献不同在于扫描参数(如本研究TE值为52msec，文献为66msec)、扫描设备不同(本研究为3.0T，文献为1.5T)、延迟扫描时间等不同(本研究为增强后10min行DWI检查，文献为延迟4min、20min扫描)，DWI模型不同(本研究为双指数模型IVIM DWI，文献为单指数模型DWI)，但结果一致^[6]。因此在进行Gd-EOB-DTPA增强扫描过程中，为节省扫描时间，可将IVIM DWI扫描可和单指数模型DWI一样放在注射对比剂后进行。

本研究中增强前后肝细胞癌双指数模型D值(slow ADC, ADC

slow, 扩散系数) 低于正常肝组织, 并低于单指数模型ADC值。但其中3例肝细胞癌D值高于正常肝组织, 虽然本研究中尽可能将ROI放置在动脉期或门静脉期及平衡期明显强化区域(尽可能选择肿瘤实性部分, 避开坏死、出血区), 但不可避免会包括周围局部囊变坏死或出血区, 另外可能与肿瘤细胞排列紧密程度、血供转化特点不同(部分肿瘤完全由动脉供血, 部分肿瘤尚未转化成完全由动脉供血)等有关。

D^* 值(fast ADC或ADC fast), 又称假扩散系数/灌注参数, 代表毛细血管血流流率。正常肝组织 D^* 值一般大于D值10倍以上。本组肝细胞癌 D^* 值高于正常肝组织, 但差异无统计学意义, 其中5例肝细胞癌 D^* 值低于正常肝组织, 可能与ROI的选择, 以及肿瘤组织供血血管转化程度(部分尚未完全转化为动脉供血)与其他病例不同有关。

f 值又称血容量分数-灌注特征, 代表血容量(blood volume, BV)。本研究中肿瘤组织 f 值高于正常肝组织, 但差异无统计学意义, 6例肿瘤组织 f 值低于正常肝组织。可能原因为: f 值与回波时间有关, TE越长, 低 b 值信号衰减越明显, f 值增加可能与 T_2 弛豫时间增加有关, 机制为肝组织信号横向弛豫快, 导致血管(血流)信号分数增加, 而肝组织和血液 T_2 时间完全不同。另一方面, 也可能与上述提及的ROI选择, 肿瘤组织供血血管转化程度(部分尚未完全转化为动脉供血)与其他病例不同有关。除此之外, 还需考虑肝铁沉积等因素影响^[7-9]。

信号强度曲线衰减特征: 低 b

值($b \leq 100 \text{ sec/mm}^2$) 尤其 b 值接近0时, 信号衰减斜率较陡直, 其机制为微血管灌注所致, 其将更能体现组织灌注。较大 b 值对微血管灌注不敏感, 因为质子灌注的信号衰减基本完成。大 b 值如 $b > 100 \text{ sec/mm}^2$ 时, 信号衰减斜率降低, 但将更能反映出组织扩散。

本研究缺陷: 本研究中, 只是测量了实性肿瘤组织区域ADC值, 尽可能避开了坏死、出血区, 由于不同肿瘤供血血管转化程度, 部分肿瘤尚未完全转化为动脉供血, 导致 D^* 、 f 值出现与理论不符的偏差, 因此尚需进一步进行如微血管密度与兴趣区点对点的深入研究。本研究未进行3.0T与1.5T的对照研究, 3.0T与1.5T研究结果可能存在差异。

总之, 基于低 b 值IVIM DW-MRI分析可用于评价组织的灌注及扩散系数, 低 b 值对微血管灌注敏感, 采用多个 b 值采集高质量的原始数据, 选择合适的数学模型, 可获得准确的反映肝脏不同组织的灌注及单纯扩散的参数特征, 这些参数对病变尤其对肿瘤的评价具有潜在价值。

参考文献

- [1] 范国华, 龚建平, 沈钧康. MR扩散加权成像在大鼠肝纤维化诊断中的价值[J]. 中华放射学杂志, 2013, 47(2): 172-177.
- [2] 杨正汉, 叶慧义. MR扩散加权成像技术在肝脏检查中的应用[J]. 中华放射学杂志, 2013, 47(2): 107-111.
- [3] Lewin M, Poujol-Robert A, Boelle PY, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2007, 46(3): 658-665.
- [4] Bruegel M, Holzapfel K, Gaa J, et al. Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique[J]. Eur Radiol, 2008, 18(3): 477-485.
- [5] Dyvorne H A, Galea N, Nevers T, et al. Diffusion-weighted imaging of the liver with multiple b values: effect of diffusion gradient polarity and breathing acquisition on image quality and intravoxel incoherent motion parameters-a pilot study[J]. Radiology, 2013, 266(3): 920-929.
- [6] Saito K, Araki Y, Park J, et al. Effect of Gd-EOB-DTPA on T_2 -weighted and diffusion-weighted images for the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. J Magn Reson Imaging, 2010, 32(1): 229-234.
- [7] Lemke A, Laun FB, Simon D, et al., An in vivo verification of the intravoxel incoherent motion effect in diffusion-weighted imaging of the abdomen[J]. Magn Reson Med, 2010, 64(6): 1580-1585.
- [8] Luciani A, Vignaud A, Cavet M, et al. Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging-pilot study[J]. Radiology, 2008, 249(3): 891-899.
- [9] Patel J, Sigmund EE, Rusinek H, Oei M, Babb JS, et al., Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion MRI and dynamic contrast-enhanced MRI alone and in combination: preliminary experience. J Magn Reson Imaging[J], 2010, 31(3): 589-600.

(本文编辑: 刘龙平)

【收稿日期】 2019-05-25