

综 述

动态增强磁共振定量评估肝纤维化的研究进展*

西南医科大学附属医院放射科

(四川 泸州 646000)

卢欣 王皓 舒健

【关键词】肝纤维化; DCE-MRI; 定量参数

【中图分类号】R445.2; R575

【文献标识码】A

【基金项目】四川省卫生厅课题自然科学基金项目, 项目编号: 12090

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2017.12.045

通讯作者: 舒健

肝纤维化是由各种因素刺激肝细胞, 使以肝星状细胞为代表的肝内间质细胞被激活成为肌纤维母细胞, 并引起肝窦毛细血管化及胶原、蛋白多糖等大分子在细胞外基质增生并沉积^[1], 进而发生肝细胞变性、坏死、再生、纤维结缔组织增生, 肝纤维化形成, 病情进一步可发展为肝硬化, 甚至肝癌或肝衰竭^[2]。研究表明^[3-4]肝纤维化是动态变化的可逆性病变, 而肝硬化却是不可逆性病变, 因此早期诊断及治疗对肝纤维化的转归及预后具有积极意义。目前经皮肝穿刺活检被认为是肝纤维化诊断和分期的金标准, 但属于有创检查, 可能出现的出血、胆漏等并发症, 且存在明显的取材误差、不能反映肝脏动态过程, 因而不适合作为常规检查和随访监测方式。目前迫切需求可反复进行的无创性检查方法评估肝纤维化进展程度。随着影像技术的迅猛发展, 越来越多的磁共振技术可用于定量评估肝脏功能, 动态增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)作为功能成像的重要方法^[5-6], 可以在活体反映组织血管化程度和血流灌注情况, 不仅可以通过图像后处理得到一系列定量及半定量参数, 还具有无创伤、无辐射、可重复等特点, 近年来DCE-MRI定量评估肝纤维化已成为研究的热点。本文就DCE-MRI的成像原理、方法以及在肝纤维化中应用进行综述。

1 DCE-MRI 成像

1.1 DCE-MRI成像原理 顺磁性对比剂能缩短组织T1值, 导致局部信号强度发生变化, DCE-MRI可以反映病变的形态学特点。同时, 由于良恶性肿瘤、炎症及非炎症等病变的微血管组织在形态、功能及密度上存在一定差异, DCE-MRI基于这种差异, 计算扫描范围内所有像素点随时间-信号改变的时间-信号强度曲线(time-signal intensity curve, TIC), 结合不同的数学模型及计算方式, 利用获得的血流动力学信息直观反映病变组织的血流灌注情况, 因此DCE-MRI还可以从组织学角度判断病变性质。

1.2 DCE-MRI成像技术 目前尚无统一的肝脏DCE-MRI扫描方法。一般使用超快速、快速小角度激发梯度回波序列及回波平面成像序列, 高压注射器以匀速(Gd-DTPA 2.5~3.0mL/s, Gd-EOB-DTPA 1~2mL/s)注入对比剂, 再以生理盐水20~40mL冲管, 在注入对比剂后对感兴趣部位进行连续T1WI快速动态扫描, 分别在动脉期(15~30s), 静脉期(50~60s)和平衡期(80s)进行, 实现多方位全肝灌注成像, 通过后处理技术获得组织灌注、血管通透性、TIC等一系列半定量及定量参数, 可以更为客观地反映病变的病理生理特性。在使用Gd-EOB-DTPA时, 为获得肝胆期影像, 还应在注入对比剂15~20min后进行T1WI成像, 以此获得更加丰富的影像资料、增加病灶的检出率。

2 肝脏DCE-MRI常用对比剂

磁共振对比剂可以大体分为三类, 一类是细胞内、外对比剂, 比如应用最为广泛的钆类制剂就属于细胞外间隙对比剂; 二类是磁敏感性对比剂, 其中又可以分为顺磁性对比剂(如Mn-DPDP)、超顺磁性对比

剂(SPIO)及铁磁性对比剂;三类是组织特异性对比剂,如肝细胞特异性对比剂(Gd-EOB-DTPA)、血池对比剂、淋巴结对比剂等。目前肝脏DCE-MRI常用对比剂包括有钆喷酸葡胺(gadopentetic acid dimeglumine, Gd-DTPA)和钆塞酸二钠(gadoxetic acid disodium, Gd-EOB-DTPA)。两者都属于顺磁性对比剂,具有线性药代动力学,在动态增强早期都可以作为细胞外间隙对比剂。在质子磁共振成像中使用T1加权扫描序列时,钆离子诱导处于激发状态的原子核,使其自旋-晶格弛豫时间缩短,导致信号强度增加,进而导致某些组织的图像对比增强。含钆对比剂(gadolinium-based contrast agents, GBCAs)会提高药物清除功能受损患者发生肾源性系统性纤维化(NFS)的危险度,所以对慢性重度肾功能损伤(肾小球滤过率 $GFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$)及急性肾功能损伤的患者严禁使用Gd-DTPA,虽然Gd-EOB-DTPA具有双重清除系统,但对此类患者使用时仍需谨慎^[7]。Gd-EOB-DTPA较Gd-DTPA而言,价格更为昂贵,所获得的影像学信息也更为丰富。

2.1 Gd-DTPA Gd-DTPA(商品名Magnevist,马根维显)的活性成分为钆喷酸二葡甲胺,成人用量为 0.1 mmol/kg ,相当于 0.2 mL/kg ,是目前应用最为广泛的顺磁性MR对比剂,经静脉内注射后,Gd-DTPA迅速分布于细胞外间隙,钆喷酸二葡甲胺在体内不被代谢,以原形的形式基本由肾脏肾小球滤过清除,最后经尿液排除。

2.2 Gd-EOB-DTPA Gd-EOB-DTPA(商品名Primovist,普美显)是Gd-DTPA的一种衍生物,由钆离子和乙氧基苯甲基二乙

烯三胺五乙酸(EOB-DTPA)组成的一种具有极高的体内和体外稳定性的离子型复合物。Gd-EOB-DTPA属于肝胆特异性对比剂(hepatobiliary-specific contrast agent, HSCA),其主要成分是钆塞酸二钠,成人静脉注射剂量为仅为Gd-DTPA的 $1/4$,即 0.025 mmol/kg ,相当于 0.1 mL/kg 。Gd-EOB-DTPA在正常人体内静脉推注后分布在细胞外间隙,大约有50%由肝细胞膜上表达的有机阴离子转运多肽1(organic anion transporting polypeptide OATP1)摄取^[8-9],然后经由肝脏毛细胆管细胞膜上的载体多药抵抗蛋白(multidrug resistance-associated proteins, MRPs)排泄入胆汁^[10],剩余约50%通过肾脏途径清除。

3 肝脏DCE-MRI分析模型

DCE-MRI计算数量大,数据分析需要各种专用软件,因此对设备及技术要求较高,目前普遍设备可以对半定量分析模型进行分析,但是定量分析模型需要特定的软件。

3.1 半定量分析 半定量分析不涉及药物动力学模型的应用,主要基于TIC曲线的分析,常用参数包括^[11]:①初始曲线下面积(initial area under the gadolinium concentration time curve, iAUC):反映初始状态下动态增强时间-浓度的曲线下面积;②信号上升最大斜率(wash in rate, WIR),直接反映微循环血流量;③最大相对强化程度(maximum relative enhancement, MRE),主要评价门静脉血流灌注;④达峰时间(time to peak, TTP),主要反映血管阻力的指标;⑤血流平均通过时间

(mean transit time, MTT):主要反映血管阻力。目前,WIR、TTP及MRE的应用较为广泛,WIR可以反映造影剂从初始强度时间到峰值强度时间之间的最大斜率,MRE是反映某个像素内强化后的最大信号强度相对于同一像素内强化前的最大信号强度的对比度,TTP反映了初始强度到峰值强度之间的时间。半定量分析参数能够对组织的强化特点进行客观描述且便于获取,但是由于半定量分析参数很大程度上依赖于信号强度,因此不同的成像序列及扫描参数、对比剂速率及剂量等均可以影响半定量参数的值,限制了半定量分析的可重复性,在临床运用中有明显局限性。

3.2 定量分析 定量分析需要选择与血流动力状态相匹配的药物动力学模型,目前DCE-MRI常用模型是由1997年^[12]报道的Tofts模型,主要是双输入双室模型和双输入单室模型。定量分析需要在特定的软件中输入动脉输入函数(arterial input function, AIF)及组织中对对比剂浓度等因素,计算出反映组织血管化程度和血流灌注的参数值。最常用的定量分析参数包括^[13]:①容量转移常数(transfer constant, K^{trans}):单位时间内单位体积组织中从血液进入血管外细胞外间隙(extravascular extracellular space, EES)的对比剂摄取,主要取决于渗透性和血流性;②组织间隙-血浆速率常数(interstitium-to-plasma rate constant, K_{ep}):单位体积组织内EES的体积百分比;③血管外细胞外间隙容积分数(extravascular extracellular space volume fraction, V_e):单位时间内由EES进入血管的对比剂量。以上三个参数存在数学关系^[14]: $K_{\text{ep}} = K^{\text{trans}} /$

V_e , 这意味着 K^{trans} 、 V_e 值的影响因素都有可能影响 K_{ep} 值。目前, 在肝脏内还可以测量的定量分析参数包括: 动脉分数(arterial fraction, ART), 门脉分数(portal venous fraction, PVF), 全肝灌注量(absolute total liver blood flow, Ft)及肝动脉灌注量(absolute arterial perfusion flow, Fa)等参数。在使用对比剂Gd-EOB-DTPA时, 还可以测量细胞内摄取分数及肝细胞内摄取率^[15]。

定量分析参数与半定量分析参数比较而言, 更能全面反映血管渗透性及血流灌注。然而定量分析参数不仅需要选择合适的药物动力学模型、测量AIF, 还需要特定的软件支撑复杂的数学计算, 在实际临床工作中更为复杂。

4 DCE-MRI在肝纤维化中的应用

肝脏具有双重血供, 正常肝脏血流系统约25%由肝动脉系统供血, 约75%由门静脉系统供血。在肝纤维化的发生发展过程中, 肝组织窦腔逐渐变窄甚至闭塞、窦周间隙胶原蛋白沉积, 造成肝脏血流速率下降, 随着门脉高压的发展, 门静脉流入肝实质的血流下降, 引起肝动脉血流相对增加, 注入对比剂后, 可以通过DCE-MRI评估血流通过时间及肝动脉、门静脉血流比值。此外, 肝细胞变性、坏死、再生及小叶结节形成, 结缔组织增生及纤维间隔形成, 肝细胞功能受损, 肝细胞膜上的OATP1数量减少以及正常肝细胞自身数量的减少, 造成肝细胞对Gd-EOB-DTPA的摄取减少^[14], 肝纤维化及肝硬化信号强化程度显著低于正常肝组织。

Chen等^[15]发现MSI和曲线下面积(area under curve, AUC)是评估肝脏纤维化严重程度的最佳灌注指标, 评估轻度纤维化的最佳指标是Fa(AUROC:0.701), 即可以通过DCE-MRI评估肝脏早期坏死性炎症灌注的变化, 预测慢性乙型肝炎患者肝功能情况。许尚文等^[16]发现根据TIC结合相关文献得出的肝动脉灌注指数(hepatic perfusion index, HPI)值与纤维化程度呈高度正相关($r=0.825$, $P=0.000$), 而对炎症程度及脂肪肝分级诊断价值不大。张沂等^[17]通过文献分析总结出Gd-EOB-DTPA增强MR能较好地检出中晚期肝纤维化($\geq F2$), 而对于早期肝纤维化($\geq F1$)组检出效能较低。这提示在临床工作中, 对于两种不同的对比剂在影像诊断思路及诊断标准应有不同。

5 DCE-MRI的局限性及应用前景

DCE-MRI通过明确的定量值来评估病情的发展及治疗效果的评价, 有助于提高疾病诊断的准确性和可靠性。DCE-MRI可以反映血流灌注及微循环状态, 还可以更加早期、直观地评价肝纤维化程度, 期望在发生不可逆的晚期肝纤维化和肝硬化之前有效控制病情, 是一种无创性、动态评价肝脏微循环功能的影像学技术, 其研究和临床应用前景相当广阔, 发展潜力巨大, 有望成为肝脏纤维化评估、分级的重要指标。

参考文献

[1] Zhang W, Kong X, Wang ZJ, et al. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging with Gd-EOB-DTPA for the Evaluation

of Liver Fibrosis Induced by Carbon Tetrachloride in Rats[J]. PLoS one, 2015, 10(6):1-12.

- [2] Iredale JP, Thompson A, Henderson NC. Extracellular matrix degradation in liver fibrosis: Biochemistry and regulation[J]. Biochimica et biophysica acta, 2013, 1832(7):876-883.
- [3] Atta HM. Reversibility and heritability of liver fibrosis: Implications for research and therapy[J]. World journal of gastroenterology, 2015, 21(17):5138-5148.
- [4] Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story[J]. Gut, 2015, 64(5):830-841.
- [5] 王书健, 郑春生, 黄柿兵, 等. 前列腺癌磁共振动态增强联合波谱成像的诊断价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2017, 15(8):102-108.
- [6] 陈桂娥, 庞绍衡, 马海波等. MRI平扫联合应用DWI、MRS、DCE-MRI对前列腺病变诊断价值的研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2017, 15(6):124-126.
- [7] Gschwend S, Ebert W, Schultze-Mosgau M, et al. Pharmacokinetics and imaging properties of Gd-EOB-DTPA in patients with hepatic and renal impairment[J]. Investigative radiology, 2011, 46(9):556-566.
- [8] Narita M, Hatano E, Arizono S, et al. Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma[J]. Journal of gastroenterology, 2009, 44(7):793-798.
- [9] Shimizu A, Kobayashi A, Motoyama H, et al. Features of acute liver congestion on gadoxetate disodium-enhanced MRI in a rat model: Role of organic anion-transporting polypeptide 1A1[J]. JMRI, 2015, 42(3):828-836.
- [10] Choi Y, Huh J, Woo DC, et al. Use of gadoxetate disodium for functional MRI based on its unique molecular mechanism[J]. The British journal of radiology, 2016, 89(1058):20150666.

[11] Zhou L, Chen TW, Zhang XM, et al. Liver dynamic contrast-enhanced MRI for staging liver fibrosis in a piglet model [J]. JMRI, 2014, 39 (4): 872-878.

[12] Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging [J]. JMRI, 1997, 7 (1): 91-101.

[13] 白雪冬, 孙夕林, 王丹, 等. 动态对比增强MRI在鉴别胶质瘤复发及放射性脑损伤中的应用 [J]. 磁共振成像, 2014, 5 (1): 1-6.

[14] 宋媛, 丁爽, 贾文霄. DCE-MRI评价肿瘤血管生成的实验研究 [J]. 放射学实践, 2014, 29 (6): 640-643.

[15] Chen BB, Hsu CY, Yu CW, et al. Hepatic necro-inflammation and elevated liver enzymes: evaluation with MRI perfusion imaging with gadoxetic acid in chronic hepatitis patients [J]. Clinical radiology, 2014, 69 (5): 473-480.

[16] 许尚文, 陈自谦, 夏加林, 等. 3.0T磁共振动态增强扫描对乙肝肝纤维化的评估 [J]. 功能与分子医学影像学, 2015, 4 (4): 778-784.

[17] 张沥, 雷军强, 王寅中. 钆塞酸二钠增强MR评价肝纤维化分级的Meta分析 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2013, 24 (7): 476-480.

(本文编辑: 谢婷婷)

【收稿日期】2017-05-24

(上接第 132 页)

[6] 谭仲伦, 郭晓婷, 张子钦. 螺旋CT及重组技术在桡骨头骨折分型的应用价值 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2015, 13 (3): 104-106.

[7] Atighechi S, Baradaranfar M H, Karimi G, et al. Diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of nasal fractures. [J]. Journal of Craniofacial Surgery, 2014, 25 (1): 51-53.

[8] 徐方元. 多层螺旋CT后处理技术在胫骨平台骨折诊断中的应用价值 [J]. 医学影像学杂志, 2013, 23 (1): 120-123.

[9] 姜兵, 黄祖平, 张伟, 等. MSCT重建在四肢关节隐匿性骨折诊断中的应用价值 [J]. 中国现代手术学杂志, 2015, 19 (2): 150-154.

[10] 万华, 张旭辉, 周鹰飞, 等. MSCT三维重建对复杂骶髂关节脱位骨折的诊断价值 [J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2012, 10 (6): 562-563.

[11] Guler I, Odev K, Kalkan H, et al. The value of magnetic resonance imaging in the diagnosis of penile fracture. [J]. International Braz J Urol Official Journal of the Brazilian Society of Urology, 2015, 41 (2): 325-328.

[12] 路洋, 秦忠. 多层螺旋CT后处理技术在肋骨隐匿性骨折诊断中的应用价值 [J]. 医学综述, 2015, 21 (2): 379-380.

[13] 韩云学, 徐方元. 多层螺旋CT后处理技术对隐匿性骨折的诊断价值 [J]. 医学影像学杂志, 2015 (2): 316-318.

(本文编辑: 黎永滨)

【收稿日期】2017-06-08

(上接第 146 页)

参考文献

[1] 周细银, 黄清芳. 研究CT诊断自身免疫性肝炎的价值及护理干预措施 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2015, 13 (3): 60-62.

[2] 李媛媛. 全程心理护理在CT增强扫描中的应用 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15 (16): 214-216.

[3] 戴燕雪. 心理护理预防和减小CT增强扫描的应激反应 [J]. 医用放射技术杂志, 2002, 204 (8): 32.

[4] 夏昭勇. 浅谈心理学在放射线检查中的应用 [J]. 医用放射技术杂志, 2004, (4): 10-11.

[5] 余逢跃. 放射科CT扫描及增强检查时心理护理的体会 [J]. 医学信息·下旬刊, 2011, 24 (5): 203-204.

[6] 洪卫青. 心理护理对CT增强扫描患者心理状态及检查成功率的影响 [J]. 国际护理学杂志, 2013, 32 (10): 2247-2248.

[7] 曾彩媚. CT增强检查中的护理干预 [J]. 中国医药科学, 2012, 2 (7): 121-123.

[8] 梁改琴, 周威, 张倩. 心理疏导及行为干预对CT增强扫描患者降低造影剂不良反应发生率的对比研究 [J]. 卫生职业教育, 2011, 29 (11): 143-144.

[9] 徐春华, 廖玉梅, 高敏, 等. 精细化管理在腹膜透析患者护理中的应用 [J]. 罕少疾病杂志, 2016, 23 (4): 36-37.

[10] 付晓蓉, 孙明沂. 运用高压注射器CT增强扫描的护理 [J]. 实用放射学杂志, 2002, 1 (18): 69.

[11] 何义改. 心理干预在CT增强扫描患者中的应用 [J]. 当代医学, 2010, 16 (22): 134-135.

(本文编辑: 黎永滨)

【收稿日期】2017-06-06