

◆ 综述

Application and research progresses of dynamic contrast-enhanced MRI in liver

LI Meiling^{1,2}, LU Jian^{1*}, CAO Peng³

(1. Department of Radiology, Nantong Third People's Hospital, Nantong University, Nantong 226000, China; 2. Medical School of Nantong University, Nantong 226000, China; 3. GE Healthcare, Shanghai 201203, China)

[Abstract] Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) is a MR imaging method based on contrast agent pharmacokinetics, which can investigate microvascular structure and function. Liver accepts dual blood supply, and is affected by nearby organs' movement. As a result, there are more challenges of the application of DCE-MRI in the liver. But with the development of technique, more and more researches of DCE-MRI are applied in the liver, including anti-angiogenesis targeted therapy drugs research, therapy monitor, prognosis evaluation, characterization and stage of masses, detection and grade of liver fibrosis and cirrhosis, evaluation of liver function, and so on. The application and research progresses of dynamic contrast-enhanced MRI in liver were reviewed in this article.

[Key words] Dynamic contrast-enhanced; Magnetic resonance imaging; Liver

DOI:10.13929/j.1003-3289.201606090

动态对比增强 MRI 在肝脏中的应用与研究进展

黎美玲^{1,2} 综述, 陆 健^{1*}, 曹 鹏³ 审校

(1. 南通大学附属南通市第三人民医院放射科, 江苏 南通 226000;
2. 南通大学医学院, 江苏 南通 226000; 3. 通用电气医疗集团, 上海 201203)

[摘 要] 动态对比增强 MRI(DCE-MRI)是一种基于对比剂药物代谢动力学的 MR 成像方法,可用于观察、分析组织微循环功能状态。肝脏接受双重血供,又受到周围器官运动的影响,因此将 DCE-MRI 用于肝脏面临更多挑战。但随着技术成熟与研究深入,肝脏 DCE-MRI 应用研究逐渐开展,主要包括抗血管靶向治疗药物研发、疗效反应监测与预后评估、肿瘤诊断与分级、肝纤维化诊断与分级、肝功能评估等。本文对 DCE-MRI 在肝脏中的应用和研究进展进行综述。

[关键词] 动态增强;磁共振成像;肝脏

[中图分类号] R322.47; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2017)01-0149-04

动态对比增强 MRI(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)是一种基于对比剂药物代谢动力学的 MR 成像方法,其采用快速 T1WI 序列追踪经静脉注射的低分子量对比剂,依据每个体素的信号改变提取组织血流动力学信息。与传统

MR 增强成像^[1]不同,DCE-MRI 可非侵入性地于分子水平观察、分析组织微循环功能状态^[2-4]。目前,DCE-MRI 已应用于全身多个系统、器官的疾病检查,有助于对疾病的诊断、预后评估、疗效反应监测等。肝脏接受双重血供,又受到周围器官运动的影响,因此 DCE-MRI 在肝脏的应用面临更多挑战。但随着成像技术的进步,肝脏 DCE-MRI 应用研究逐步迅速开展。本文对 DCE-MRI 在肝脏中的应用和研究进展进行综述。

1 DCE-MRI 数据处理分析方法

1.1 定性分析 定性分析是依据组织注射对比剂后

[第一作者] 黎美玲(1990—),女,广西梧州人,在读硕士。研究方向:腹部影像诊断。E-mail: limeiling0908@qq.com

[通信作者] 陆健,南通大学附属南通市第三人民医院放射科,226000。E-mail: whg678@sina.com

[收稿日期] 2016-06-19 **[修回日期]** 2016-09-30

随时间变化的信号强度改变,获取时间-信号强度曲线,并依据曲线形状特点分型,通常将曲线分为流入型、流出型和平台型,探讨曲线类型与组织特点的相关性。定性分析是最成熟的 DCE-MRI 分析方法,常用于肿瘤的定性诊断,但其客观性较差,良恶性肿瘤曲线类型存在重叠^[5]。

1.2 半定量分析 半定量分析是依据组织时间-信号强度曲线,或时间-药物浓度曲线提取半定量参数如斜率、达峰时间等进行分析。半定量参数计算简单,可客观描述组织的强化特点,在肿瘤良恶性鉴别、恶性程度分级等方面有较高的临床应用价值^[6]。研究^[2]显示,时间-浓度曲线下面积(area under the curve, AUC)具有较好的可重复性,但时间-浓度曲线反映的是组织灌注、渗透、血管间隙以及血管外间隙的综合情况,AUC 所代表的意义与生理状态下的具体灌注、渗透过程不能一一对应,且半定量参数对影像采集技术及成像系统依赖性大^[3]。

1.3 定量分析 定量分析是依据组织的实际生理或病理情况,将动态增强数据匹配适当的数学模型后进行处理分析,获取组织微循环状态如灌注、渗透等微观信息参数,评估组织微循环功能。不同模型获取的参数各异,Tofts 等^[7]分析了其中 3 个主要参数,并对参数代表的意义进行标准化,分别是:①容积转运常数(volume transfer constant, K^{trans}),指对比剂由血管内转移至血管外细胞外间隙(extravascular extracellular space, EES)的速度,该参数在高渗透性条件下反映组织灌注速度,在渗透受限的情况下反映组织渗透性,是组织灌注和渗透的综合反映;②反流速率常数(reflux rate constant between EES and plasma, K_{ep}),代表对比剂自 EES 回渗到血管内的速度;③EES 容积分数(volume fraction of EES, V_e),间接反映组织细胞密度($0 < V_e < 1$)。三者的关系为: $V_e = K^{trans} / K_{ep}$ 。通过定量参数分析可非侵入性定量观察、分析组织微循环功能状态。

2 肝脏 DCE-MRI 研究进展

肝脏是双重血供器官,同时又受呼吸运动、心脏搏动及肠道蠕动的影响,因此,DCE-MRI 用于对肝脏的检查,需要高时间及空间分辨率的扫描序列和稳健精确的图像配准技术,还需要恰当的数学模型。

2.1 成像技术 DCE-MRI 的成像技术多样,主要包括 3 部分图像数据的采集:①用于肿瘤定位并提供局部解剖信息的常规序列采集;②用于计算组织 T1 值的序列采集;③动态序列采集,目前多采用 T1W 三维

扰相梯度回波序列。该序列对对比剂敏感度高,具有良好的信噪比和足够的组织覆盖范围,且具备快速采集的能力,可满足动态数据采集的需求^[3]。肝脏 DCE-MRI 的研究涉及成像序列、是否采用屏气技术、组织 T1 值数据采集与计算方法、对比剂注射方法等,但目前临床和科研工作对于加快成像速度、提高可重复性和减少检查时间的需求更为突出^[3]。

2.2 图像配准技术 肝脏受周围器官运动影响较大,配准难度高。配准效果直接影响到定量分析的精确度。肝脏 DCE-MRI 配准技术主要包括刚性配准和非刚性配准两种类型,目前主要采用前者^[8]。但肝脏运动为非刚性运动,将刚性配准技术用于肝脏可能存在一定的偏差。研究^[9]表明,与刚性配准技术相比,非刚性配准技术可使配准率提高 8%。梁宏伟等^[10]研究显示,肝脏 DCE-MRI 应用 3D 非刚性配准技术可提高测量定量参数的可重复性,但仍需进一步研究。

2.3 数学模型 DCE-MRI 数学模型是对比剂在组织内转运的数学描述,基于不同的假设和简化处理过程构建,主要是线性腔室模型,分为集中参数和分布参数模型两大类^[11]。肝脏接受肝动脉和门静脉双重血液供应,理论上双输入模型更符合肝脏实际生理状态。正常肝血窦内皮为有窗孔内皮,血液可从血管内迅速渗透到 EES,可将血管间隙和 EES 视为同一间隙^[12]。因此,双输入单室模型广泛应用于肝脏 DCE-MRI。一方面,双输入模型符合正常肝脏的实际生理状态;另一方面,单室模型相对简单,其影响因素也较少,稳定性较高。目前多数肝脏 DCE-MRI 研究^[13-14]采用双输入单室模型。

数学模型是以局部组织结构和血供模式为选择依据,在充分考虑不同疾病的特点后,匹配恰当的数学模型,才能准确反映局部组织的微循环功能状态。在肝纤维化/硬化过程中,肝动脉和门静脉供血比例改变,同时肝血窦毛细血管化,血液自血管间隙渗透到 EES 的速度减慢^[15],因此 Li 等^[16]在采用 DCE-MRI 评估肝纤维化程度的研究中选用双输入双室模型。肝脏肿瘤的血供系统和组织结构也不同于正常肝实质,将肿瘤组织 EES 与血管间隙视为同一间隙不符合实际病理生理状态,此时更适用双输入双室模型。Koh 等^[12,17]的两项关于肝转移瘤的 DCE-MRI 研究均选用双输入双室模型。Banerji 等^[18]充分考虑肿瘤和肝实质不同的血供模式与组织结构,对肝转移瘤的 DCE-MRI 研究采用单输入双室模型分析肿瘤数据,而肝实质则采用双输入单室模型分析。此外,分布参数模

型^[19]以及针对肝脏特异性对比剂的模型^[20]也在研究中。总之,目前各研究者关于肝脏 DCE-MRI 数学模型选择的意见不尽相同,仍需进一步探讨。

3 DCE-MRI 在肝脏的应用进展

目前,DCE-MRI 已广泛应用于肝脏,主要包括抗血管靶向治疗药物研发、疗效监测及预后评估、肿瘤诊断与分级、肝纤维化诊断与分级、肝功能评估等。

3.1 新药研发、疗效监测与预后评估 抗血管靶向治疗药物对包括肝脏肿瘤在内的多种恶性肿瘤有较好的疗效。不同于传统化疗药物,抗血管靶向治疗药物通过影响血管生成信号传导通路等最初的细胞生长运动,抑制肿瘤新生血管形成,从而抑制肿瘤生长与转移,达到治疗目的^[2]。传统实性肿瘤反应评估标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)是基于肿瘤形态学改变的疗效评估标准,形态学改变往往滞后于生理学变化,对肿瘤抗血管靶向治疗后早期反应的敏感度低,因此 RECIST 往往低估抗血管靶向治疗药物的疗效^[3]。DCE-MRI 被广泛应用于抗血管靶向治疗药物研发的各期临床试验,结果证实 DCE-MRI 可有效评估该类药物的疗效^[21],其中定量参数 K^{trans} 稳定性好,可作为评价肿瘤治疗反应性的独立预测因子^[22],有望弥补 RECIST 的不足。

有研究^[3]发现,渗透性更高的肿瘤对放化疗更敏感,且预后较好,认为可能因渗透性越大越有助于治疗药物的渗透与扩散,且肿瘤渗透性越大局部供氧越好。提示治疗前分析 DCE-MRI 参数以预估治疗后反应及预后情况具有可行性。Hsu 等^[22]对索拉菲尼(一种抗血管靶向治疗药)治疗进展期肝细胞癌疗效进行研究,结果表明 K^{trans} 可作为治疗预后的独立预测因子。Jarnagin 等^[23]研究发现,治疗后早期 K^{trans} 、 K_{ep} 的下降程度与肝细胞癌和肝内胆管细胞癌患者接受经动脉灌注化疗后的疗效与预后相关,治疗后 K^{trans} 、 K_{ep} 的下降程度大者具有更长的中位生存时间,提示 DCE-MRI 可指导治疗方案选择,为个体化治疗提供依据。

3.2 肿瘤鉴别诊断与分级 血管生成被认为是肿瘤生长超过一定大小后发生的主要事件^[3],新生肿瘤血管不成熟,内皮间隙宽,渗透性大,DCE-MRI 参数可识别肿瘤内异常的微循环状态,进而检出、鉴别恶性肿瘤。Abdullah 等^[24]研究显示,肝细胞癌的分布容积(distribution volume, DV)、总血流量(total blood flow, FT)、动脉血流量(arterial blood flow, FA)及门静脉血流量(portal blood flow, FP)高于结肠癌肝转移瘤,而平均通过时间(mean transit time, MTT)

明显低于后者,提示 DCE-MRI 可用于诊断、鉴别肝细胞癌和结肠癌肝转移瘤。肝细胞癌是肝脏最常见的恶性肿瘤,肝硬化再生结节—不典型增生结节—肝细胞癌是一个连续发展的过程,伴随着肝动脉血供逐渐增加、门静脉血供逐渐减少的血供变化,DCE-MRI 有望用于各类型肝硬化结节的诊断与鉴别^[25]。此外,DCE-MRI 分析手段如直方图分析、纹理分析等可以评估肿瘤异质性^[26],以期能够用于肝脏恶性肿瘤病理分型以及恶性程度分级。

3.3 肝纤维化诊断与分级、肝功能评估 在肝纤维化/硬化过程中,门静脉供血逐渐减少,肝动脉供血相对增加;同时肝血窦毛细血管化,局部微循环功能状态改变。DCE-MRI 参数分析有助于肝纤维化/硬化的检出与诊断。Hagiwara 等^[14,16]研究证实 DCE-MRI 可以无创性检出和评估肝纤维化程度, K^{trans} 和 V_e 随肝纤维化程度的加重而减低,ROC 曲线分析显示 K^{trans} 是肝纤维化诊断与分级的一个良好的预测因子。Sourbron 等^[27]研究表明应用双输入双室模型可在一次检查中同时完成肝动脉灌注、门静脉灌注以及肝功能分析,提示 DCE-MRI 评估肝脏功能具有可行性。

综上所述,DCE-MRI 在肝脏具有良好的应用前景,但同时也面临很多挑战,涉及成像技术能否满足数据分析的需要、数学模型的选择是否恰当、配准技术是否可靠等多方面因素。随着技术成熟和研究深入,DCE-MRI 在肝脏的应用将越来越广泛,涉及药物研发、疗效监测、预后评估、疾病诊断与分级、功能评估等多方面,有望为临床肝脏疾病诊断与治疗提供强有力的信息。

[参考文献]

- [1] Choyke PL, Dwyer AJ, Knopp MV. Functional tumor imaging with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*, 2003,17(5):509-520.
- [2] Goh V, Gourtsoyianni S, Koh DM. Functional imaging of the Liver. *Semin in Ultrasound CT MR*, 2013,34(1):54-65.
- [3] O'Connor JP, Jackson A, Parker GJ, et al. DCE-MRI biomarkers in the clinical evaluation of antiangiogenic and vascular disrupting agents. *Br J Cancer*, 2007,96(2):189-195.
- [4] Chen BB, Shih TT. DCE-MRI in hepatocellular carcinoma-clinical and therapeutic image biomarker. *World J Gastroenterol*, 2014,20(12):3125-3134.
- [5] 王丽,翟仁友,蒋涛,等.乳腺疾病动态增强 MRI 半定量参数与微血管密度的相关性. *中国医学影像技术*, 2007,23(3):388-392.
- [6] 余永强,李小虎.动态增强磁共振成像在肿瘤中的研究进展. *临床*

- 放射学杂志, 2016, 35(4):642-644.
- [7] Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusible tracer: Standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging*, 1999, 10(3):223-232.
- [8] Aronhime S, Calcagno C, Jajamovich GH, et al. DCE-MRI of the liver: Effect of linear and nonlinear conversions on hepatic perfusion quantification and reproducibility. *J Magn Reson Imaging*, 2014, 40(1):90-98.
- [9] Noterdaeme O, Brady M. Contrast enhanced magnetic resonance imaging of the liver. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2008, 2008:831-834.
- [10] 梁宏伟, 胡春洪, 邢飞, 等. 三维非刚性配准提高肝脏动态增强 MR 测量可重复性的初步研究. *临床放射学杂志*, 2016, 35(4):534-538.
- [11] Koh TS, Bisdas S, Koh DM, et al. Fundamentals of tracer kinetics for dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 34(6):1262-1276.
- [12] Koh TS, Thng CH, Hartono S, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of neuroendocrine hepatic metastases: A feasibility study using a dual-input two-compartment model. *Magn Reson Med*, 2011, 65(1):250-260.
- [13] Chen BB, Hsu CY, Yu CW, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with Gd-EOB-DTPA for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis patients. *Eur Radiol*, 2012, 22(1):171-180.
- [14] Hagiwara M, Rusinek H, Lee VS, et al. Advanced liver fibrosis: Diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging—initial experience. *Radiology*, 2008, 246(3):926-934.
- [15] Elpek Gö. Angiogenesis and liver fibrosis. *World J Hepatol*, 2015, 7(3):377-391.
- [16] Li Z, Sun J, Chen L, et al. Assessment of liver fibrosis using pharmacokinetic parameters of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 44(1):98-104.
- [17] Koh TS, Thng CH, Lee PS, et al. Hepatic metastases: In vivo assessment of perfusion parameters at dynamic contrast-enhanced MR imaging with dual-input two-compartment tracer kinetics model. *Radiology*, 2008, 249(1):307-320.
- [18] Banerji A, Naish JH, Watson Y, et al. DCE-MRI model selection for investigating disruption of microvascular function in livers with metastatic disease. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 35(1):196-203.
- [19] Jajamovich GH, Huang W, Besa C, et al. DCE-MRI of hepatocellular carcinoma: Perfusion quantification with Tofts model versus shutter-speed model—initial experience. *MAGMA*, 2016, 29(1):49-58.
- [20] Nilsson H, Nordell A, Vargas R, et al. Assessment of hepatic extraction fraction and input relative blood flow using dynamic hepatocyte-specific contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 29(6):1323-1331.
- [21] Yopp AC, Schwartz LH, Kemeny N, et al. Antiangiogenic therapy for primary liver cancer: Correlation of changes in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with tissue hypoxia markers and clinical response. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(8):2192-2199.
- [22] Hsu CY, Shen YC, Yu CW, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging biomarkers predict survival and response in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib and metronomic tegafur/uracil. *J Hepatol*, 2011, 55(4):858-865.
- [23] Jarnagin WR, Schwartz LH, Gultekin DH, et al. Regional chemotherapy for unresectable primary liver cancer: Results of a phase II clinical trial and assessment of DCE-MRI as a biomarker of survival. *Ann Oncol*, 2009, 20(9):1589-1595.
- [24] Abdullah SS, Pialat JB, Wiart M, et al. Characterization of hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastasis by means of perfusion MRI. *J Magn Reson Imaging*, 2008, 28(2):390-395.
- [25] Taouli B, Johnson RS, Hajdu CH, et al. Hepatocellular carcinoma: Perfusion quantification with dynamic contrast-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 201(4):795-800.
- [26] Yang X, Knopp MV. Quantifying tumor vascular heterogeneity with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: A review. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 2011:732848.
- [27] Sourbron S, Sommer WH, Reiser MF, et al. Combined quantification of liver perfusion and function with dynamic gadoteric acid-enhanced MR imaging. *Radiology*, 2012, 263(3):874-883.

致谢

科研工作的顺利完成离不开他人的帮助,在正文的最后应向对本研究提供过帮助的人致以谢意。致谢的对象包括:对研究工作提出指导性建议者,论文审阅者,资料提供者,技术协作者,帮助统计者,为本文绘制图表者,提供样品、材料、设备以及其他方便者。

致谢必须实事求是,应防止剽窃掠美之嫌,也勿强加于人,如未经允许写上专家、教授的名字,以示审阅来抬高自己。致谢一般要说明被谢者的工作的内容,如“技术指导”、“收集资料”、“提供资料”等。