

Research progresses of MRI evaluation on hepatic fibrosis based on Gd-EOB-DTPA

ZHANG Baoteng¹, ZHAI Yanan², XIANG Xiaorui¹, YUAN Zhifa¹, GUO Shunlin^{2*}

(1. The First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Radiology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] Gd-EOB-DTPA is a hepatocyte-specific contrast agent, which has been widely used in MRI of hepatobiliary system. The research progresses of evaluating the degree of hepatic fibrosis based on Gd-EOB-DTPA enhanced MRI, including hepatobiliary phase signal intensities, perfusion parameters, T1 mapping, radiomics and deep learning were reviewed in this article.

[Keywords] liver cirrhosis; magnetic resonance imaging; contrast media; radiomics; deep learning

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2021.09.037

基于钆塞酸二钠 MRI 评价肝纤维化研究进展

张宝腾¹, 翟亚楠², 向晓睿¹, 袁志发¹, 郭顺林^{2*}

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院放射科, 甘肃 兰州 730000)

[摘要] 钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)是肝细胞特异性对比剂, 广泛用于肝胆系统 MRI。本文针对基于 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 的肝胆期信号强度、灌注参数、T1 mapping、影像组学和深度学习评价肝纤维化程度研究进展进行综述。

[关键词] 肝硬化; 磁共振成像; 对比剂; 影像组学; 深度学习

[中图分类号] R575.2; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2021)09-1427-04

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是慢性肝病自然病程的关键环节, 为肝脏持续发生损伤-愈合反应导致肝组织内胶原异常堆积的结果^[1], 如不加以控制, 可进一步发展为肝硬化或肝细胞癌。随着抗纤维化和靶向药物的发展, 现已可逆转 HF 和部分早期肝硬化^[2]。肝脏活检是 HF 分期的金标准^[3], 但存在操作相关并发症、抽样误差、观察者间变异及不宜重复施行等局限性。血清学指标主要用于筛查肝硬化, 无法诊断早期 HF。MR 弹性成像可较好地评估 HF, 但对软、硬件均有较高要求。

钆塞酸二钠(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA)为肝细胞特异性对比剂, 可同时评价局灶性和弥漫性

肝病, 已广泛用于肝胆系统 MRI, 主要为肝细胞血窦膜上的有机阴离子转运体多肽(organic anion transporting polypeptide, OATP)1B1 和 OATP1B3 摄取, 并经小管膜上的多药耐药相关蛋白-2(multidrug resistance-associated protein 2, MRP2)排入胆道^[4]。肝损伤时, 肝细胞膜上的转运体数量减少、功能降低, 导致 Gd-EOB-DTPA 代谢减弱, 肝脏信号强度(signal intensity, SI)降低。静脉注射 Gd-EOB-DTPA 后 20 min 摄取达峰值, 此时为肝胆期(hepatobiliary phase, HBP), 正常肝实质 HBP SI 显著升高, 利用该特性可定量评估慢性肝病患者肝功能和 HF 程度。本文针对基于 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 的 HBP SI、灌注参数、T1 mapping、影像组学及

[第一作者] 张宝腾(1995—), 男, 福建莆田人, 在读硕士, 医师。研究方向: 腹部影像诊断。E-mail: zhangbt18@lzu.edu.cn

[通信作者] 郭顺林, 兰州大学第一医院放射科, 730000。E-mail: guoshul@lzu.edu.cn

[收稿日期] 2020-06-11 **[修回日期]** 2021-05-31

深度学习(deep learning, DL)评价 HF 程度研究进展进行综述。

1 HBP SI

FEIER 等^[5]与肝组织病理结果对比观察 HBP SI,发现 SI 随纤维化程度增加而下降,可能因肝细胞数量减少、转运体功能障碍和纤维组织堆积阻碍了对比剂吸收;但根据 SI 对 HF 分期效能不佳。HAKO 等^[6-7]进一步提出以肝肌信号比(liver to muscle ratio, LMR)、肝脾信号比(liver to spleen ratio, LSR)、相对强化率(relative enhancement, RE)和对比增强指数(contrast enhancement index, CEI)等衍生参数评价肝实质强化程度,其中 $RE = (SI_{HBP} - SI_{平扫})/SI_{平扫}$, $CEI = LMR_{HBP}/LMR_{平扫}$ 。

HARADA 等^[7]基于 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 和弥散加权成像区别早期(F0~F2)和晚期(F3~F4) HF,发现 CEI 和 LMR 分期效果优于表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC),当 CEI 为 2.05、LMR 为 2.80 时,敏感度分别为 76.5%、82.4%,特异度均为 75.6%;但 LSR 在 HF 分期中表现不佳,可能因脾脏受门脉压力影响而表现出不同程度强化,而肌肉受肝脏病变的影响较小。FEIER 等^[5]报道,RE 与肝纤维化 Metavir 评分具有很好的相关性,但无法区分 F0 与 F1~F2 期 HF;VERLOH 等^[8]以 Ishak 评分系统作为金标准,同样实现了较高的诊断效能,且发现早期 HF(Ishak 1)患者 RE 明显低于 Ishak 0 者。

以 SI 评价 HF 无需增加额外扫描序列或对 MR 信号进行复杂处理,更易于临床推广;但 SI 可能受其他因素如肝脏组织炎症等的影响^[9],故选择同质队列可能更适用于以肝实质信号判断 HF 分期。此外,HBP SI 与 Gd-EOB-DTPA 的浓度呈非线性相关,造成 HF 分期结果存在一定程度的相互重叠,且肝实质 SI 易受放大器增益及 B1 场不均匀等外部因素的干扰而影响其诊断效能。

2 灌注参数

动态对比增强 MRI(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI)可通过动态监测靶组织中对对比剂含量而实现无创评价微血管灌注改变。Gd-EOB-DTPA 兼具血池性和肝细胞特异性对比剂双重属性,可反映肝脏灌注和肝细胞的功能信息。近年以 Gd-EOB-DTPA DCE-MRI 灌注参数评价 HF 程度的研究^[10-13]较多,所用灌注参数包括基于浓度-时间曲线的血管外细胞外间隙体积分数、转运常数(transfer constant,

K^{trans})、肝提取分数(hepatic extraction fraction, HEF)、速率常数、曲线下初始面积(initial area under the gadolinium concentration-time curve, iAUC)及基于强化-时间曲线的达峰时间(time to peak, TTP)、最大强化率(maximum enhancement, E_{max})和消除半衰期等;不同软件包和成像方案所用参数不尽相同。

2.1 动物实验 LAGADEC 等^[10]报道,晚期 HF 大鼠 E_{max} 、TTP、HEF 及平均滞留时间明显低于空白对照组,而消除半衰期明显延长;HEF 与 OATP1A1 和 MRP2 表达呈显著正相关,进一步证实了纤维化组织对比剂摄取减少且排泄延迟。目前对于 HF 状态下 K^{trans} 和 iAUC 的变化存在争议。ZHANG 等^[11]认为 K^{trans} 、iAUC 与 HF 分期呈显著正相关,因 HF 状态下肝窦压力增加使对比剂快速通过血管,且 Gd-EOB-DTPA 为低分子量对比剂,肝窦毛细血管化对其阻碍相对较小; K^{trans} 、iAUC 诊断 F3 及 F4 期 HF 的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.835 和 0.867。相反,徐佳等^[12]发现 K^{trans} 和 iAUC 随 HF 程度增加而下降,与 HF 状态下细胞外基质沉积造成肝窦毛细血管化而致血流缓慢、血管通透性降低,使进入肝脏的对比剂减少有关。一项针对兔 HF 模型的研究^[13]显示,随 HF 分期增加, K^{trans} 增加而 iAUC 减低。通过进一步深入研究 HF 的病理机制,或可对上述结果做出更为合理的解释。

2.2 临床试验 JULURU 等^[14]采用双输入、两室药代动力学模型进行研究,发现细胞内 Gd-EOB-DTPA 摄取率与 HF 分期呈明显相关,其区分 F0~F2 和 F3~F4 期 HF 的 AUC(0.84)高于 CEI(0.64),可作为 HF 分期的非侵入性标志物。XIE 等^[15]采用分段线性拟合方法计算流出时间和摄取率等灌注参数,结果显示 HF 程度、肝功能障碍程度与流出时间呈正相关,与摄取率呈负相关;该算法无需使用复杂的药代动力学模型估计对比剂浓度,便于临床应用,但其对于 HF 分期的价值有待继续观察。

另一方面,现有 MR 设备及各种图像后处理软件等存在差异,对不同研究结果间的比较造成一定障碍^[16];随着用于系统校准的灌注体模、新的图像处理方案的出现及成像协议的标准化,Gd-EOB-DTPA DCE-MRI 有望成为定量评价 HF 和肝功能的有效影像学方法。

3 T1 mapping 相关参数

T1 mapping 可量化组织纵向弛豫时间,其基本原理是在 T1 恢复过程中的不同时间点采集多幅不同

T1WI,并将图像的 SI 拟合至 T1 弛豫时间方程,得到每个像素点的 T1 值^[17];T1 值不受成像参数的影响,且与体内的 Gd-EOB-DTPA 浓度成正比,可更准确、客观地反映肝内钆对比剂含量。

3.1 T1 值及衍生参数 既往研究^[18]认为由于肝脏炎症和铁沉积对 T1 值存在影响,T1 可能随炎症进展而增加、随铁沉积而降低,导致无法根据平扫 MR T1 值可靠地评估 HF 程度或肝功能。随后部分学者针对 T1 值衍生参数进行研究。SHENG 等^[19]的动物实验结果显示,HBP T1 值($T1_{HBP}$)、T1 减低值($\Delta T1$)与 HF 分期具有显著相关性($r=0.960/-0.952$)。张涛等^[20]的临床研究获得了类似结果,且 $T1_{HBP}$ 、 $\Delta T1$ 较 ADC 的价值更高。YANG 等^[21]对比 T1 值衍生参数与血清学指标,发现 $\Delta T1$ 、 $\Delta R1(1/T1$ 增加值)、对比剂摄取率与组织学 HF 评分呈显著负相关,且 $\Delta R1$ 识别显著纤维化、晚期纤维化和肝硬化的 AUC 大于 $\Delta T1$ 、对比剂摄取率、谷草转氨酶/血小板比值以及基于 4 因子的纤维化指数(fibrosis index based on the four factors, FIB-4),故认为 $\Delta R1$ 可作为影像学 HF 分期的潜在参数,且联合以上指标可更好地预测 HF 程度并辅助监测抗纤维化治疗。邱天等^[22]的前瞻性研究同样验证了 $T1_{HBP}$ 、 $\Delta T1$ 和 $\Delta R1$ 用于 HF 分期的价值。

3.2 灌注参数 PAN 等^[23]发现根据 T1 值计算得出的肝细胞分数(hepatocyte fraction, HepF)对区分不同 HF 阶段具有一定价值。CUI 等^[24]研究发现,HepF 区分 $\geq S1$ 、S2、S3 和 S4 期 HF 的效能较高,AUC 分别为 0.87、0.79、0.92 和 0.85;结合 ADC 后诊断效能进一步增高;尽管如此,除 $\geq S3$ 外,不同 HF 分期间仍存在重叠,因此 HepF 及 ADC 鉴别晚期 HF(S3~S4)的价值更高。

4 影像组学与 DL

生物学图像可反映疾病的潜在病理生理学信息,通过定量分析图像可加以揭示。影像组学将数字化医学图像转换为可挖掘的高维数据,进而建立诊断或预后模型,以辅助临床决策^[25]。DL 是机器学习的重要分支之一,善于发现高维数据中的复杂联系^[26];其中的深度卷积神经网络(deep convolutional neural network, DCNN)算法普遍用于识别图像,并成功用于医学领域^[27]。

4.1 影像组学 随 HF 进展,肝细胞与结构扭曲的纤维组织混杂存在。CHOI 等^[28]假设 Gd-EOB-DTPA 可改善图像中增强肝细胞和未增强纤维组织之间的对比度,使非纤维化肝脏组织均匀明亮,而纤维化肝脏因

每个像素的 SI 不同而不均匀;并根据直方图特征分析 ROI 中每个像素 SI 的分布,发现无纤维化和肝硬化患者之间变异系数(coefficient of variation, CV)存在显著差异。KIM 等^[29]得到相似研究结果,认为可根据直方图特征进行 HF 分期,其中校正 CV 是反映 SI 异质性的特征,其区分 F0~F3 和 F4 期 HF 的 AUC 为 0.857;但直方图特征仅能反映 ROI 内 SI 的整体分布,却无法反映区域的纹理模式。为此 PARK 等^[30]自 HBP 图像中提取直方图和纹理特征,开发了影像组学纤维化指数(radiomics fibrosis index, RFI)模型,包括 3 个纹理特征(长游程低灰度优势、最大概率、熵)及 RE,不包含任何直方图特征;经验证其诊断效能优于 RE 和血清学指标(谷草转氨酶/血小板比值、FIB-4),提示纹理特征的诊断效能优于直方图特征。综上,结合 HBP SI 的影像组学分析或为能够有效评估 HF 的非侵入性方法,基于 T1 mapping 的纹理分析可能表现更佳。

4.2 DL 算法 纹理分析通过选择最优特征组合建立模型,仅利用部分图像信息,而 DCNN 算法可充分利用完整图像。现有基于 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 的 DL 评价 HF 程度的研究较少。YASAKA 等^[31]通过输入 HBP 图像、MR 场强和乙型肝炎病毒/丙型肝炎病毒感染信息建立 DCNN 模型进行 F_{DL} 评分,其对 HF 进行分期的 AUC 为 0.84,对缺少肝炎病毒信息患者进行分期的 AUC 为 0.83,初步证实了 DCNN 模型评价 HF 的可行性。

5 小结与展望

Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 现已成为非侵入性评估弥漫性肝胆疾病的有价值的影像学方法。肝脏 SI 衍生参数可为 HF 分级提供有效信息,T1 mapping 相关参数的价值更高,而基于 T1 mapping 的影像组学和 DL 方法评价肝纤维化的价值有待观察。但目前就以何种参数评估 HF 最佳尚无明确共识。相信未来随着庞大数据库的建立与分享,基于 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 的 DL 结合临床数据有望开发出能够准确评估 HF 的模型,达到虚拟活检的效果。

[参考文献]

- [1] 汪苍,张香梅,王俊萍.磁共振 T1 mapping、T2 mapping 评估大鼠肝纤维化和肝脂肪变性[J].中国医学影像技术,2020,36(2):210-214.
- [2] SCHUPPAN D, ASHFAQ-KHAN M, YANG A T, et al. Liver fibrosis: Direct antifibrotic agents and targeted therapies [J].

- Matrix Biol, 2018, 68-69:435-451.
- [3] BRAVO A A, SHETH S G, CHOPRA S. Liver biopsy[J]. N Engl J Med, 2001, 344(7):495-500.
- [4] WEINMANN H J, BAUER H, FRENZEL T, et al. Mechanism of hepatic uptake of gadoxetate disodium[J]. Acad Radiol, 1996, 3 Suppl 2:S232-S234.
- [5] FEIER D, BALASSY C, BASTATI N, et al. Liver fibrosis: Histopathologic and biochemical influences on diagnostic efficacy of hepatobiliary contrast-enhanced MR imaging in staging [J]. Radiology, 2013, 269(2):460-468.
- [6] HAKO R, KRISTIAN P, JARČUŠKA P, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B or C by contrast-enhanced magnetic resonance imaging [J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2019, 2019:3024630.
- [7] HARADA T L, SAITO K, ARAKI Y, et al. Prediction of high-stage liver fibrosis using ADC value on diffusion-weighted imaging and quantitative enhancement ratio at the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI at 1.5 T [J]. Acta Radiol, 2018, 59(5):509-516.
- [8] VERLOH N, UTPATEL K, HAIMERL M, et al. Liver fibrosis and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: A histopathologic correlation [J]. Sci Rep, 2015, 5:15408.
- [9] VERLOH N, PROBST U, UTPATEL K, et al. Influence of hepatic fibrosis and inflammation: Correlation between histopathological changes and Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging [J]. PLoS One, 2019, 14(5):e0215752.
- [10] LAGADEC M, DOBLAS S, GIRAUDEAU C, et al. Advanced fibrosis: Correlation between pharmacokinetic parameters at dynamic gadoxetate-enhanced MR imaging and hepatocyte organic anion transporter expression in rat liver [J]. Radiology, 2015, 274(2):379-386.
- [11] ZHANG W, KONG X, WANG Z J, 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):e0129621.
- [12] 徐佳, 王莹, 游燕, 等. 钆赛酸二钠增强磁共振灌注与多期肝胆期成像定量评价大鼠肝纤维化 [J]. 中国医学科学院学报, 2018, 40(6):809-816.
- [13] JI Y, ZHANG C, HUANG Z, et al. Gd-EOB-DTPA DCE-MRI biomarkers in a rabbit model of liver fibrosis [J]. Am J Transl Res, 2018, 10(9):2949-2957.
- [14] JULURU K, TALAL A H, YANTISS R K, et al. Diagnostic accuracy of intracellular uptake rates calculated using dynamic Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for hepatic fibrosis stage [J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 45(4):1177-1185.
- [15] XIE S, SUN Y, WANG L, et al. Assessment of liver function and liver fibrosis with dynamic Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI [J]. Acad Radiol, 2015, 22(4):460-466.
- [16] KIM H. Variability in quantitative DCE-MRI: Sources and solutions [J]. J Nat Sci, 2018, 4(1):e484.
- [17] TAYLOR A J, SALERNO M, DHARMAKUMAR R, et al. T1 Mapping: Basic techniques and clinical applications [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2016, 9(1):67-81.
- [18] HOAD C L, PALANIYAPPAN N, KAYE P, et al. A study of T1 relaxation time as a measure of liver fibrosis and the influence of confounding histological factors [J]. NMR Biomed, 2015, 28(6):706-714.
- [19] SHENG R F, WANG H Q, YANG L, et al. Assessment of liver fibrosis using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance [J]. Dig Liver Dis, 2017, 49(7):789-795.
- [20] 张涛, 陆健, 张学琴, 等. Gd-EOB-DTPA 增强 T1 mapping 成像对肝纤维化分期的评估价值 [J]. 临床放射学杂志, 2019, 38(11):2096-2099.
- [21] YANG L, DING Y, RAO S, et al. Staging liver fibrosis in chronic hepatitis B with T relaxation time index on gadoxetic acid-enhanced MRI: Comparison with aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index and FIB-4 [J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 45(4):1186-1194.
- [22] 邱天, 张占卿, 陈伟波, 等. 钆塞酸二钠增强 MR T1 mapping 成像定量评估乙型肝炎肝纤维化的价值 [J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(12):1081-1085.
- [23] PAN S, WANG X Q, GUO Q Y. Quantitative assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and C: T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(18):2024-2035.
- [24] CUI E, LI Q, WU J, et al. Combination of hepatocyte fraction and diffusion-weighted imaging as a predictor in quantitative hepatic fibrosis evaluation [J]. Abdom Radiol (NY), 2020, 45(11):3681-3689.
- [25] GILLIES R J, KINAHAN P E, HRICAK H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data [J]. Radiology, 2016, 278(2):563-577.
- [26] LECUN Y, BENGIO Y, HINTON G. Deep learning [J]. Nature, 2015, 521(7553):436-444.
- [27] LEE J H, KIM D H, JEONG S N, et al. Detection and diagnosis of dental caries using a deep learning-based convolutional neural network algorithm [J]. J Dent, 2018, 77:106-111.
- [28] CHOI J Y, KIM H, SUN M, et al. Histogram analysis of hepatobiliary phase MR imaging as a quantitative value for liver cirrhosis: Preliminary observations [J]. Yonsei Med J, 2014, 55(3):651-659.
- [29] KIM H, PARK S H, KIM E K, et al. Histogram analysis of gadoxetic acid-enhanced MRI for quantitative hepatic fibrosis measurement [J]. PLoS One, 2014, 9(12):e114224.
- [30] PARK H J, LEE S S, PARK B, et al. Radiomics analysis of gadoxetic acid-enhanced MRI for staging liver fibrosis [J]. Radiology, 2019, 290(2):380-387.
- [31] YASAKA K, AKAI H, KUNIMATSU A, et al. Liver fibrosis: Deep convolutional neural network for staging by using gadoxetic acid-enhanced hepatobiliary phase MR images [J]. Radiology, 2018, 287(1):146-155.