

不同 MR 扫描序列在 SPIO 增强大鼠肝癌模型的对比研究

刘岷 许乙凯 黄其鏊

【摘要】 目的:比较多种扫描序列超顺磁氧化铁(SPIO)增强扫描对显示大鼠肝癌病灶的能力,找出最佳扫描方案。方法:制作二乙基亚硝胺诱发的大鼠肝癌模型,在注射 SPIO 对比剂增强前后,分别行 MR 扫描,扫描序列包括 SE T₁WI、TSE T₂WI、SE 双回波的 T₂WI+PDWI、GRE T₁WI、T₂*WI,分析增强前后大鼠肝癌病灶的强化特征,并进行病理学检查对照分析。结果:注射 SPIO 对比剂后,所有扫描序列均显示肝脏的信号强度较增强前有不同程度的下降,肝癌病灶 CNR 均分别高于平扫。增强后 GRE T₂*WI 中病灶的 CNR 明显高于其它序列,但增强后 TSE T₂WI 和常规 SE T₂WI 在显示病变的 SNR、CNR 方面没有显著性差异。结论: SPIO 增强后检测肝癌病灶的各种序列中,以 GRE T₂*WI 最为敏感,其次是双回波的 T₂WI+PDWI 序列。

【关键词】 磁共振成像 肝肿瘤 SPIO

【中图分类号】 R445.2, R735.7 【文献标识码】 A 【文章编号】 1000-0313(2002)05-0425-03

The comparison of different MR sequences in rat HCC model after superparamagnetic iron oxide enhancement LIU Xian, XU Yikai, HUANG Qiliu. Medical Imaging Center, Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510515

【Abstract】 **Objective:** To evaluate the different MR sequences in visualization of hepatocellular carcinoma (HCC) rat model after administration of superparamagnetic iron oxide(SPIO), and to seek the optimal scanning parameter. **Methods:** Experimental model of hepatocellular carcinoma was induced in 20 rats by feeding DEA. MR imaging was performed before and after SPIO injection using SE T₁W, TSE T₂W, T₂W+PDW of SE dual echo, GRE T₁W and T₂*W sequences. Their characteristics of MR enhancement were evaluated by calculating SNR and CNR of tumors and correlated to the pathological findings. **Results:** After SPIO enhancement, signal intensity of liver decreased in varying degree in all sequences; the contrast to noise ratio of HCC was greater than that before enhancement in all sequences; and the CNR in GRE T₂*WI was significantly greater than that in the other sequences, but there was no difference between Turbo SE and conventional SE sequence in the CNR and SNR. **Conclusion:** With SPIO enhancement, GRE T₂*W and T₂W+PDW of SE dual echo sequences are the most sensitive sequences.

【Key words】 MR imaging Neoplasms liver SPIO

材料与方 法

1. SPIO 对比剂

网状内皮系统特异对比剂超顺磁氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)由南方医院影像中心实验室制备,其外观呈棕黑色, pH 值为 8.0, 透射电镜下测得粒子直径为 19.1±9.3nm, 浓度为 11.2mg Fe/ml, 血浆半衰期为 15min, 性质与 Feridex 相似。

2. 肝癌动物模型

20 只清洁级 SD 雄性大鼠,全部饲养于恒温、恒湿的半屏障系统。将二乙基亚硝胺(N-Nitrosodiethylamine, NDEA)配制成 100ppm 的水溶液,让大鼠自由饮用,12 周后改饮用正常水,诱癌率 100%。

3. MR 扫描方法

每只大鼠经腹腔注射 2% 的戊巴比妥钠麻醉,经尾静脉穿刺并置留导管作为给药途径, SPIO 对比剂按照 0.05mmol/kg 给药。MR 扫描采用 1.5T 超导型磁共振扫描仪,线圈采用眼眶表面线圈,静脉给药后 10~12min 开始扫描,层厚 3mm,视野

(FOV)150mm(GRE T₁WI 为 300mm), 矩阵 128×256。平扫和增强扫描序列为 SE T₁WI(TR 390ms, TE 14ms, 90°)、TSE T₂WI(TR 4100ms, TE 90ms)、双回波 SE T₂WI+PDWI(TR 1800ms, TE 70ms/20ms)、GRE T₂*WI(TR 600ms, TE 15ms, 15°)、GRE T₁WI(TR 150ms, TE 14ms, 70°)。

4. 图像分析

为了避免部分容积效应,选取直径>3mm 的病灶,测量增强前后每种序列扫描图像上的病灶信号强度和正常肝脏的信号强度,并注意避免血管影的干扰。背景噪声通过在相位编码的方向上,在动物的腹侧设置感兴趣区测得,包括呼吸运动伪影。计算正常肝脏和病灶的信噪比(signal to noiseratio, SNR)、肝癌病灶的对比噪声比(contrast noise ratio, CNR)、增强前后肝脏信号强度降低的百分率(percentage of SI loss, PSIL)。公式如下:

$$SNR = SI_{\text{lesion}} / SI_{\text{noise}}$$

$$CNR = (SI_{\text{lesion}} - SI_{\text{liver}}) / SI_{\text{noise}} \times 100\%$$

$$PSIL = (SI_{\text{enhanced}} - SI_{\text{unenanced}}) / SI_{\text{unenanced}} \times 100\%$$

计算结果进行统计学处理,采用配对 t 检验、单因素方差分析。

5. 组织学分析

MR 扫描完成后,使用过量的戊巴比妥钠将动物处死,将肝

作者单位: 510515 广州,第一军医大学附属南方医院影像中心
作者简介: 刘岷(1974-),男,北京人,医师,博士研究生,主要从事 CT、MR 诊断工作。

脏解剖取出后,用 10% 等渗福尔马林固定 48h。与 MR 扫描图像相对照,将标本横断切为数片,肉眼观察病灶的大小、数目和形态,最后做 HE 染色和普鲁士兰铁染色,光镜下观察。

结 果

平扫、增强不同扫描序列对大鼠癌灶的显示情况经病理学检查和 MR 图像对照分析,20 只肝癌模型的大鼠中共找到 > 3mm 的癌灶共 76 个(每种序列均可显示),平均直径为 0.6cm (0.3~ 2.2cm)。对于 < 3mm 的病灶显示见表 1。

平扫的 SE、GRE(gradient echo) T₁WI 和 SE PDWI 上均未能显示 < 3mm 的癌灶。SPIO 增强后,以 GRE T₂^{*}WI 发现的病灶数目为最多。

注射 SPIO 对比剂后,正常肝脏的信噪比(SNR)在所有的扫描序列都下降,下降程度依次为 GRE T₂^{*}WI、SE T₂WI 和 TSE T₂WI,但是常规 SE T₂WI(TR 1800ms,TE 70ms)与 TSE T₂WI(TR 4100ms,TE 99ms)之间没有统计学意义的差别。在测量正常肝脏在增强前后的 PSIL 时,以梯度回波的 T₂^{*}WI 最为明显(平均下降 - 91.045%),分别高于双回波 SE 序列的 T₂WI(平均为 - 73.56%)和 Turbo SE T₂WI(平均为 - 69.55%)(*P* < 0.05),但是 SE T₂WI 和 TSE T₂WI 两者之间差异并无显著性意义(表 2)。

肝癌病灶在平扫 T₁WI 时多数表现为低信号,也有少数呈等信号或略高信号。注射 SPIO 对比剂后,肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在 T₁WI 扫描序列(包括常规 SE 和 GRE 序列)中,出现信号强度增高,多数表现为程度较均匀一致的正性强化,部分体积较大的病灶则呈环状强化或不均匀强化。增强后的 T₁WI(SE 和 GRE 序列)成像中,HCC 的 SNR 较增强前图像有所提高(*P* < 0.01),而在其它扫描序列中,HCC 的 SNR 在增强前后无明显差异,甚至出现了轻度下降的现象。这提示 SE 和 GRE T₁WI 是观察 SPIO T₁强化效果的最佳序列。

在每种扫描序列中,HCC 的对比噪声比(CNR)都较增强前的图像有明显增高,以 GRE T₂^{*}WI 最为显著,与其它扫描序列有明显的差异(表 3)。

讨 论

SPIO 属于网状内皮系统特异性对比剂,注射入体内后主要分布在肝脏的 Kupffer 细胞内(约 80%),以缩短 T₂弛豫时间为主,目前临床上主要用于肝脏的 T₂WI 成像^[1,2]。

本次实验结果显示,注射 SPIO 对比剂后,肝脏的信号强度在所有序列出现下降。对于 < 3mm 病灶的检出能力、肝脏 PSIL、CNR 等指标的评价,以 GRE T₂^{*}WI 为佳,其次是常规 SE T₂WI 序列,这是因为由 SPIO 引起的质子去相位能受 180°脉冲的作用而再聚焦,而梯度回波使用极性相反的去相位梯度场和再聚焦梯度场使横向弛豫再聚焦,不使用 180°脉冲,故对 SPIO 的磁敏效应更为敏感^[3],肝脏组织的信号强度也就下降更明显,这样就使一些小病变很好地勾画出来。

尽管 TSE 序列的 T₂加权程度要大于常规的 SE 序列,但在注射 SPIO 后我们发现肝脏信号强度的下降程度反而没有常规 SE 序列明显,病灶在 TSE 序列中的 CNR 并没有得到明显改善。Schwartz 等使用回波链长度为 16 的 FSE 序列进行 SPIO 增强 T₂WI 也发现,肝癌病灶的 CNR 与常规 SE 相比没有明显改善^[4],这是由于快速自旋回波序列中使用多个 180°偏振再聚焦脉冲,削弱了 SPIO 粒子导致的局部磁场不均匀性,使正常肝组织的信号下降程度减弱,故病变肝脏的对比减弱^[5-7]。Outwater 认为快速自旋回波序列中出现的磁化传递效应(magnetization transfer effect, MT)是影响病变信号丢失的另一个因素^[8]。正常肝脏组织和一些良性病变如囊肿、血管瘤在经历适量磁化传递效应的情况下,其信号强度没有改变,但恶性病变则受影响较大,所以病变肝脏的对比下降。同时由于肝脏生理性含脂,TSE 序列中连续的 180°脉冲造成的 MT 增加了肝脏内的脂肪信号,使肝脏实质信号普遍增高,从而降低了肝实质病

表 1 各种扫描序列显示 < 3mm 癌灶的数目(单位:个)

	SE 390ms/ 14ms	TSE 4 100ms/99ms	D-Echoes		GRE 130ms/ 14ms/ 70°	GRE 600ms/ 15ms/ 15°
			1 800ms/ 70ms	1 800ms/ 20ms		
平扫	-	6	6	-	-	6
增强	10	13	13	12	6	16

表 2 SPIO 增强前后肝脏、HCC 的 SNR 及正常肝脏的 PSIL(%)

扫描序列	正常肝脏			肝癌病灶	
	平扫 SNR	SPIO 增强 SNR	PSIL	平扫 SNR	SPIO 增强 SNR
SE 390ms/ 14ms	30.35 ± 4.14	19.70 ± 4.71*	- 42.85 ± 8.74	24.70 ± 2.48	35.64 ± 2.71*
TSE 4100ms/ 99ms	10.62 ± 1.91	2.07 ± 1.37*	- 69.55 ± 7.63	22.16 ± 7.62	24.19 ± 7.88
D-Echoes					
1800ms/ 70ms	12.82 ± 2.11	2.75 ± 0.68*	- 73.56 ± 8.34	29.39 ± 1.68	28.83 ± 3.19
1800ms/ 20ms	83.12 ± 7.89	58.85 ± 3.57*	- 57.90 ± 8.19	85.34 ± 6.82	83.26 ± 13.14
GRE					
600ms/ 15ms/ 15°	19.27 ± 4.04	1.91 ± 0.59*	- 91.05 ± 3.33*	37.54 ± 3.32	36.34 ± 5.62
GRE					
130ms/ 14ms/ 70°	18.77 ± 3.00	10.09 ± 3.89*	- 61.56 ± 5.42	16.13 ± 2.91	24.73 ± 5.10*

* 增强前后有显著性差异(*P* < 0.05)

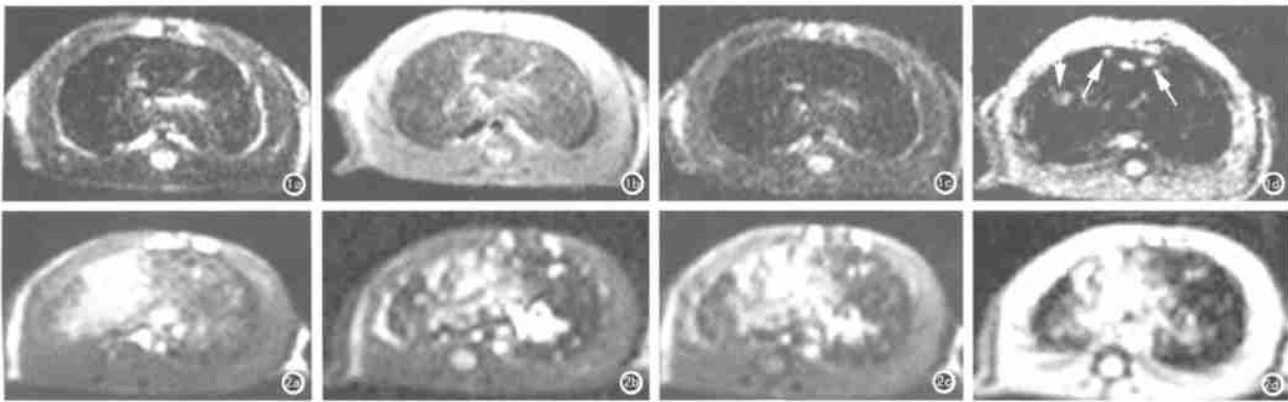


图 1 应用不同 T₂WI 序列显示小病灶的差异。a)、b)、c) 分别为 TSE T₂WI、SE PDWI 和 SE T₂WI, 未能显示病灶; d) 为 GRE T₂* WI, 显示肝内多个小病灶(箭)。图 2 注射 SPIO 对比剂后, HCC 的表现。a) SE T₁WI 示病灶出现强化, 肝脏的信号强度下降; b) TSE T₂WI; c) SE T₂WI; d) GRE T₂WI 中, 病灶呈高信号, GRE T₂* WI 显示病灶-肝脏对比最强。

表 3 注射 SPIO 后正常肝脏的 CNR(%)

扫描序列	平扫	增强
SE 390/14	- 6.58 ± 4.26	16.63 ± 4.88*
TSE 4100/99	11.35 ± 9.97	23.78 ± 4.68*
D-Echoes		
1800/70	12.15 ± 3.50	25.01 ± 3.11*
1800/20	1.34 ± 1.91	22.97 ± 2.42*
GRE 600/15/15	12.10 ± 3.94	32.29 ± 7.49*
GRE 130/14/70	- 2.48 ± 1.13	14.47 ± 3.17*

* 增强前后有显著性差异 (P < 0.05)

灶的 CNR。Hamm 等则认为中等程度 T₂ 加权的 SE 序列更适于肝脏的 SPIO 增强显像, 而重 T₂ 加权适于脾脏疾病的 SPIO 增强显像^[9]。

此外, 在 SPIO 增强后双回波的 PD 加权成像中, 病灶的 CNR 也较高, 并能清楚显示病灶的解剖结构, 图像的背景噪声也较小, 对 SPIO 增强后病灶的显示也有重要价值。

SPIO 对 T₁ 弛豫时间也有影响, 其原理与 Gd- DTPA 相似, 也是通过“质子-电子、偶极子-偶极子弛豫增强 (PEDDPRE)”起作用。本次实验中, 在 T₁WI 上, 肝癌病灶出现正性强化, 而正常肝脏信号强度下降, 这是由于 SPIO 的半衰期较长, 血液中低浓度 SPIO 导致的 T₁ 增强和 SPIO 粒子在 Kupffer 细胞中聚集产生 T₂* 效应的联合作用结果^[10]。此外, SPIO 的 T₁ 增强也与 T₁ 加权程度也有关。理论上, GRE T₁WI 中的病灶强化程度要高于常规的 SE 序列 (由于 TR 短), 但是本次研究中, GRE T₁ 加权序列的 CNR 要低于常规 SE 序列, 这可能是由于实验动物的限制, 与呼吸运动伪影较大有关。

对于 SPIO 增强后是否需要使用脂肪抑制技术存在着争议。支持者认为使用该技术可以提高靠近肝脏表面病变的检出率, 改善病变-肝脏的对比 (特别是对于 TSE 序列) 及减少由近场效应产生的伪影^[11]。但也有人认为脂肪抑制使 SPIO 增强后的肝脏信号不均匀降低, 不利于病灶的发现^[5]; 缺乏脂肪组织的衬托, 肝脏与周围脏器的边界也变得不清楚。本次实验没有使用考虑到一些肝癌病灶内可能存在脂肪变性会降低病变的发现率。

参考文献

- 1 van Beers BE, Gallez B, Pringot J, et al. Contrast-enhanced MR imaging of the liver[J]. Radiology, 1997, 203(7): 297-306.
- 2 Taylor PM, Hawmaur JM, Hutchinson CE. Superparamagnetic iron oxide imaging of focal liver disease[J]. Clin Radiol, 1995, 50(4): 215-219.
- 3 van Beers BE, Lacrosse M, Jamart J, et al. Detection and segmental location of malignant hepatic tumors: comparison of ferumoxide enhanced gradient-echo and T₂-weighted spin-echo MR imaging[J]. AJR, 1997, 168(3): 713-717.
- 4 Schwartz LH, Seltzer SE, Tempny CM, et al. Superparamagnetic iron oxide hepatic MR imaging: efficacy and safety using conventional and fast-spin echo pulse[J]. Magn Reson Imaging, 1995, 5(5): 566-570.
- 5 Ward J, Chen F, Guthrie J, et al. Hepatic lesion detection after superparamagnetic iron oxide enhancement: comparison of five T₂-weighted sequences at 1.0T by using alternative-free-response receiver operating characteristic analysis[J]. Radiology, 2000, 214(1): 159-166.
- 6 Blakeborough A, Ward I, Wilson D, et al. Hepatic lesions detection at MR imaging: a comparative study with four sequences[J]. Radiology, 1997, 203(3): 759-763.
- 7 Kanematsu M, Hoshi H, Murakami T, et al. Focal hepatic lesion detection: comparison of four T₂-weighted MR imaging pulse sequences [J]. Radiology 1998, 206(1): 167-175.
- 8 Outwater E, Schnall MD, Bratman LE, et al. Magnetization transfer of hepatic lesions: evaluation of a novel contrast technique in the abdomen[J]. Radiology, 1992, 182(2): 535-540.
- 9 Hamm B, Stakes T, Taupitz M, et al. Contrast enhanced MR imaging of liver and spleen: first experience in human with a new superparamagnetic iron oxide[J]. Magn Reson Imaging, 1994, 4(5): 659-668.
- 10 Oudkerk M, van den Heuvel AG, Wielopolski PA, et al. Hepatic lesions detections with ferumoxide enhanced T₂-weighted MR imaging[J]. Radiology, 1997, 203(2): 449-456.
- 11 Lu DSK, Sarni S, Hahn PF, et al. T₂-weighted MR imaging of the upper part of the abdomen: should fat suppression be used routinely [J]. AJR, 1994, 162(5): 1095-1100.

(2001-11-06 收稿 2002-03-28 修回)