·腹部影像学·

MR 全肝增强灌注 Tofts 模型分析对肝癌微循环功能状态的影像生物学标记物的评价研究

宋琼，马静，饶圣祥，姚秀忠，陈财忠，曾蒙苏

【摘要】 **目的**：探讨 MR 全肝增强灌注 Tofts 模型分析对 HCC 微循环功能状态的影像生物学标记物的评估价值。**方法**：44 例经病理证实的 HCC 患者术前行全肝 DCE-MRI 成像，DCE-MRI 数据应用 Tofts 模型进行后处理分析。将所获的 HCC 影像生物学标记物 Ktrans、Kep、Ve 及灌注参数彩图与病理分级及微血管密度(MVD)进行对照研究。并将结果进行统计学分析。**结果**：HCC 的影像生物学标记物(Ktrans、Kep)与微血管密度呈明显正相关(r 值分别为 0.881 和 0.746，$P=0.000$)；参数 Ve 值与病理分级呈负相关($r=-0.411$，$P=0.006$)。**结论**：MR 全肝增强灌注成像 Tofts 模型分析的微循环灌注影像生物学标记物(Ktrans、Kep 及 Ve)能够对 HCC 微循环功能进行准确评价，为无创活体评价肝癌微循环功能状态提供可靠的诊断依据。

【关键词】 磁共振成像；图像增强；肝肿瘤

【中图分类号】R445.2；R735.7 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2013)06-0662-04

Study of microcirculation function status of HCC using 3D-DCE-MRI perfusion Tofts model SONG Qiong, MA Jing, RAO Sheng-xiang, et al. Department of Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, P. R. China

【**Abstract**】 **Obstract**: To investigate the diagnostic value of the imaging biomarkers evaluation capability for microcirculation function status of HCC using DCE-MRI with Tofts model. Methods: Fourty-four patients with HCC confirmed by pathology underwent 3D-DCE-MRI with 3.0T MR scanner before operation. Postprocessing was performed using a Tofts model. The MR imaging biomarkers included Ktrans, Ve and Kep. The correlation was analyzed between the MR imaging biomarkers and pathological grade and MVD of HCC. Wilcoxon comparison and Spearman correlation were performed for statistical analysis. **Results**: The MR biomarkers Ktrans, Kep were significantly positive correlatedwith MVD of HCC ($r=0.881$ and 0.746, $P=0.000$). The MR biomarker Ve was significantly negative correlated ($r=-0.411$, $P=0.006$) with pathological grade of HCC. **Conclusion**: 3D liver DCE-MRI using Tofts model can accurately correlated with the HCC microcirculation status in vivo using imaging biomarkers (Ktrans, Kep and Ve) and provide reliable diagnositic characteristics.

【**Key words**】 Magnetic resonance imaging; Image enhancement; Liver neoplasms

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma，HCC)是高复发转移的实体肿瘤，研究证实肿瘤的形成、生长、进展及转移等生物学行为过程中最重要的一步是肿瘤血管的生成[1]，对肝癌的微循环功能状态进行在体无创性评估非常重要，有利于引导临床对肝癌患者进行个体化治疗方案的选择，对治疗进行监测，以及疗效及预后评估，更有利于了解肝癌生物学行为的动态发展过程。

磁共振成像因其具有无辐射且软组织分辨力高的优势，已被临床广泛使用，最近出现的动态对比增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced，DCE-MRI)灌注成像定量分析方法，将 DCE-MRI 结合数学 Tofts 两室模型分析，不仅可获得动态直观灌注曲线，同时还可得到灌注量化参数值(容积转移常数 Ktrans，速率常数 Kep，血管外细胞外容积比 Ve)，可对微循环灌注进行在体评价[2]，已成为新的磁共振灌注成像方法，目前已有部分研究将这种方法成功应用于肝脏弥漫性病变的评价[3-5]。本研究将该方法应用于原发肝癌患者，通过对肝癌患者术后病理结果与灌注成像参数值进行对照，初步探讨其对肝癌微循环功能状态的量化评估应用价值。

材料与方法

1. 研究对象

2011 年 7 月－2013 年 2 月复旦大学附属中山医院肝外科进行手术治疗的 44 例 HCC 患者，包括男 37 例，女 7 例，年龄 31～69 岁，中位年龄 51 岁。术前行 DCE-MRI 检查，术前未行化疗、放疗及其他任何辅助抗肿瘤治疗。排除标准：①体内有金属物植入而不能磁共振成像者。②伴有其他呼吸系统疾病无法配合磁共振成像者。③同时伴有其他恶性肿瘤患者。

2. MR 扫描方法及参数

MR 检查采用 Siemens Magnetom Verio 3.0T

作者单位：200032 上海，复旦大学附属中山医院影像诊断科；310014 杭州，浙江省人民医院放射科
作者简介：宋琼(1976－)，女，湖北武穴人，硕士，主治医师，主要从事腹部磁共振影像诊断工作。
通讯作者：曾蒙苏，E-mail：zengmengsu@gmail.com

MR 超导型扫描仪成像，成像线圈为联合体部 12 通道相控阵表面线圈与脊柱线圈。所有患者检查前 6 h 禁食，检查前进行呼吸训练，嘱其在成像过程中听医生指令于呼气末屏气，平静呼吸时保持呼吸幅度及频率均匀一致。

扫描序列均采用常规腹部 MRI 及 DCE-MR 扫描，常规腹部扫描序列包括横断位 T_1WI、T_1WI 抑脂、T_2WI、DWI 及冠状面 T_2WI、MRCP 扫描序列。DCE-MRI 灌注扫描使用双管高压注射器，经肘前静脉团注对比剂钆喷酸葡胺(Gd-DTPA)，剂量 0.1 mmol/kg，注射速率 3 ml/s，最后以 0.9%生理盐水 20 ml 冲管，推注对比剂同时启动扫描。

灌注成像选取冠状面扫描，扫描参数一致。具体参数：TR 2.84 ms，TE 1.02 ms，可变翻转角 9°，视野 420 mm，矩阵 134×256，层厚 5 mm；40 层覆盖整个肝脏，矩阵 380×332，半高带宽 750 Hz；并行采集技术(GRAPPA) 及加速因子 R=2，全肝扫描 1 次为 1 个单位扫描，每单位扫描时间 3.7 s，共扫描 32 个单位，采用间歇屏气法，方法为首次扫描 1 个单位，扫描与对比剂推注同步，给予 12 s 的换气时间，然后 5 个单位为一组间断扫描 3 次，中间换气 8 s；再 4 个单位为一组间断扫描 4 次，中间换气 12 s，总共扫描 32 个单位，总扫描时间 3 分 14 秒。

3. 病理学检查方法及评价指标

手术切除标本经福尔马林固定，石蜡包埋，厚 4 μm连续切片，选取肝癌实质及部分癌周组织，进行 HE 及免疫组织化学方法染色。肝癌病理分级采用 Edmondson-Steiner 分级法[6]，根据肿瘤形态、分化程度将肝细胞癌分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ及Ⅳ级。微血管密度 MVD 以 CD34 为比较进行计数，参照 Weidner 等的方法[7]：先在低倍视野(×40)下扫视整个切片，选取肿瘤微血管密度最高区(热区)，再于高倍视野(×400)下计数由以内皮细胞表面标志物 CD34 进行标记，计算染成棕色的血管数目，

由 2 名病理科高年资医生(工作 15 年以上)采用双盲法分别对同一切片进行诊断评估，对同一切片意见不一致时，讨论后做出结论。

4. 磁共振图像后处理及图像分析

所有数据上传至 Siemens 工作站用商业软件 Tissue 4D (Tissue 4D, Syngo MR B17, Siemens Healthcare)进行灌注参数计算。采用 Tofts 模型，选择评价 ROI 的动脉输入功能(arterial input function, AIF)模型，获取各灌注参数值以及参数伪彩图。

兴趣区 ROI 的选择由两名工作 15 年以上有丰富腹部影像诊断经验的高年资放射科医生手动设置，ROI 参考 T_2WI、DWI 图选取肝癌实质部分，因其是全肝三维扫描，因此可选取 HCC 实质区多个兴趣区 ROI，避开囊变坏死及可见血管影，最后取其平均值。

HCC 在 DCE-MRI 上各参数值(Ktrans、Kep 及 Ve)与病理分级以及微血管密度的相关性。

5. 统计分析

统计学分析应用软件 SSPS 16.0 进行分析，所有数值用均值±标准差表示，首先对数据行正态分布检验及方差齐性检验。本研究中两组数据间采用 Wilcoxon 秩和检验。相关性分析采用 Spearman 秩相关，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. DCE 中 HCC 各灌注参数与病理分级的相关性

44 例 HCC 患者病理分级Ⅰ型 6 例，Ⅱ型 24 例，Ⅲ型 14 例，未见Ⅳ型。以 CD34 标记的 MVD 数目在 400 倍光镜下跨度为 21～91，CD34 标记的微血管形态在 HCC 各病理分级上无明显差异性改变，主要以点、线状多见，环形管状 III 级稍多见，但不具有统计学意义。HCC 的 DCE 参数 Ve 值与病理分级呈负相关，$P<0.05$，其余灌注参数 Ktrans 值及 Kep 值与病理分级没有相关性(表 1)。

表 1 DCE-MRI 各参数值及 MVD 与 HCC 病理分级关系

病理分级	Ⅰ级 (n=6)	Ⅱ级 (n=24)	Ⅲ级 (n=14)	t 值	P 值
Ktrans 值	0.34±0.17	0.60±0.57	0.33±0.39	1.895	0.388
Kep 值	1.81±0.83	4.64±6.10	4.02±5.53	0.937	0.626
Ve 值	0.20±0.04	0.18±0.08	0.13±0.08	7.269	0.026
MVD	50.33±14.98	53.54±21.04	46.29±21.16	0.955	0.620

注：HCC 不同病理分级各参数值均数±标准差，P 值为 Wilcoxon 秩和检验结果。

2. DCE 中 HCC 各灌注参数与微血管密度相关性

DCE 中 HCC 的灌注参数(Ktrans、Kep)与微血管密度呈明显正相关，参数 Ve 与 MVD 无相关性(表 2)。DCE-MRI 两室模型灌注参数图显示，HCC 的血流灌注强度及血管渗透性越高，在 Ktrans 参数图及 Kep 参数图上显示红色程度越高，典型的 HCC 高灌注参数 Ktrans、Kep、Ve 彩图以及其相对应的 MVD 图像见图 1。

表 2 DCE-MRI 各参数及 MVD 与 HCC 病理分级的相关性

参数	MVD 相关系数	P 值
Ktrans 值	0.881	0.000
Kep 值	0.746	0.000
Ve 值	0.187	0.223

讨 论

1. 全肝动态增强 MR 灌注成像(DCE-MRI)两室模型分析原理

DCE-MRI 两室模型分析主要反映微血管渗透性(permeability)的 MR 成像方法[8]。磁共振成像的

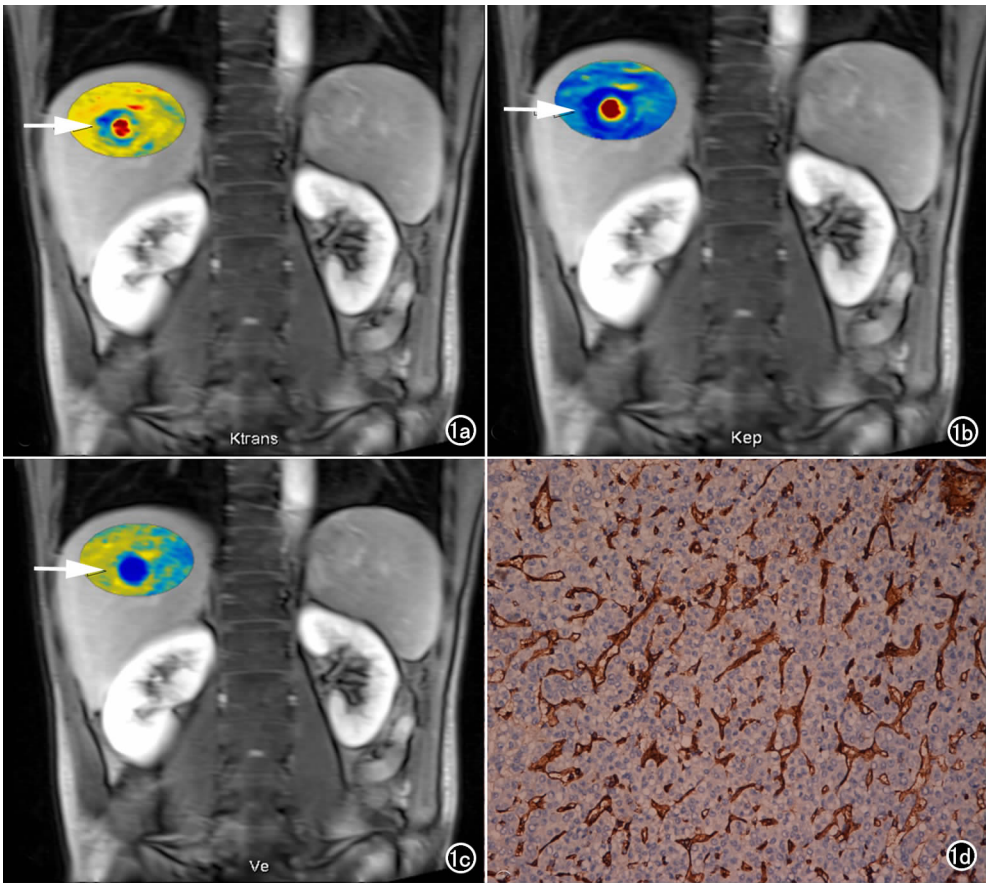

图 1 男，40 岁，HCC 患者，病理证实Ⅱ级。a) Ktrans 图；b) Kep 图；c) Ve 图；d) 免疫组化病理图 MVD×200，其内条片状深棕色为微血管。DCE-MRI 灌注参数各值显示呈明显高灌注，彩图 Ktrans 及 Kep 显示病灶（箭头）呈深红色强灌注表现，Ve 呈均匀深蓝色改变。MVD 病理图片显示其微血管密度较高。

T_1WI 序列对组织血管外细胞外间隙（extravascular extracellular space，EES）的对比剂对比很敏感，当注入对比剂后，对比剂从血管内扩散到 EES 时，磁共振信号明显增高，增高的信号强度与对比剂的浓度两者呈非线性放大效应。因此它可通过血流动力学模型对对比剂的渗透能力进行评估，反映血浆流速及血管渗透表面积。因此，对低分子量对比剂摄取前后的组织器官进行一系列 T_1WI 的成像，观察对比剂从进入器官组织中，在血管内、渗透至 EES、以及再次回流入血管内的整个动力学过程，可通过数学模型计算出多个量化的灌注参数，从组织微血管水平对生物组织微循环功能状态进行观测评价。

DCE-MRI 的药代动力学两室模型原理是将血管及 EES 作为两腔[9]。它的主要参数包括：Ktrans、Kep 及 Ve。在 Tofts 两室模型里组织中对比剂浓度在两室间的变化，可用公式表示：

$$dC_t/dt = K^{trans}C_p - k_{ep}C_t$$

Cp 和 Ct 分别代表血浆和组织中的对比剂浓度，容积转移常数 Ktrans 代表血浆和血管外细胞外间隙的容积转移常数，主要反映血流速度及血管表面渗透性；速率常数 Kep，代表 EES 与血浆间的转移常数，主要反映组织间对比剂重新回到血管内的速度常数。血管外细胞外容积比 Ve，主要是血管外细胞外间隙内对比剂浓度占整个体素内对比剂量的百分比，可反映细胞密度。

2. 全肝 DCE 成像 Tofts 模型 HCC 各参数与病理分级的关系

本研究表明 DCE-MRI 两室模型分析的各参数在与病理分级相关性的比较发现，除了 HCC 的 Ve 值与病理分级呈负相关外，另两个参数值，Ktrans 值和 Kep 值与病理分级并没有统计学上的相关性。Ve 值反映的是体素中 EES 中对比剂浓度占整个体素中含量的多少，与对比剂从微血管内渗透到血管外量的多少有关，同时可以间接反映局部细胞密度及渗透压的大小。在本研究中，Ve 与病理分级呈负相关。HCC 随着病理级别升高，肝癌细胞排列更紊乱且更紧密，血管外细胞外细胞间隙更狭小，而微血管的形态也发生改变，从无形状的点线状更多向完整环形管状改变，推测微血管的渗透性会随之下降，因此这两个因素可能导致体素中 EES 空间的对比剂浓度相对变少，导致 Ve 值随着病理分级的增高反而变小，间接反映这一病理转变现象。因此，Ve 值可作为评价肝癌病理分级的影像生物学标记物。

3. 全肝 DCE 成像 Tofts 模型 HCC 各参数与微血管密度的关系

本研究表明 HCC 的 Ktrans 值、Kep 值以及 Ve 值与微血管密度显著性正相关，MVD 越高，这 3 个参数值亦相应越高。三者相关度的高低顺序为 Ktrans、Kep 至 Ve。由此可通过对 HCC 进行 DCE-MRI 两室模型分析对其 MVD 数目多少进行活体量化评价，在一定程度上可代替组织学检查，成为评价 HCC 的 MVD 的检查方法。

Ktrans 主要通过表达对比剂从微血管内到 EES 的转移速率，来反映肿瘤局部微血管血流状态及其表

面渗透面积，而 Kep 相反，从 EES 回流入微血管内的转移速率，两者都升高，说明局部血管表面渗透面积大以及血流速度快，因此可推断肝癌局部微循环的血管渗透性较大，进一步推断肝癌局部血管内皮细胞间隙增大或者血管成熟度较差。而 Ve 主要反映在 EES 中对比剂浓度占整个体素的百分比，在本研究中 HCC 中 Ve 值同时也增大，进一步提示局部 HCC 中微血管渗透性高，使得 EES 空间对比剂浓度较高。这些参数的变化进一步从功能方面反映肝癌微循环功能状态的变化。

笔者观察到在本研究群体中，部分分化程度较高，体积较小的 HCC，其灌注参数 Ktrans 及 Kep 亦很高，呈现明显的高灌注高渗透状态，这对临床经常会发现分化程度尚好的小肝癌术后很快就发生肝内转移提供了更有说服力的评价依据。

综上所述，本研究通过对肝癌患者进行 DCE-MRI 全肝灌注运用 Tofts 模型分析，对照病理结果研究，显示动态对比增强灌注 MR 的 Tofts 模型分析，其影像生物学标记物 Ktrans 及 Kep 可对微血管密度 MVD 进行较准确的活体量化评估，而 Ve 能对肝癌病理分级进行很好的评估，为肝癌微循环功能状态的活体准确评估提供了新的影像生物学标记物。

参考文献：

[1] Herbert SP, Stainier DY. Molecular control of endothelial cell behaviour during blood vessel morphogenesis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2011, 12(9): 551-564.

[2] Vriens D, van Laarhoven HW, van Asten JJ, et al. Chemotherapy response monitoring of colorectal liver metastases by dynamic Gd-DTPA-enhanced MRI perfusion parameters and ^{18}F-FDG PET metabolic rate[J]. J Nucl Med, 2009, 50(11): 1777-1784.

[3] Marti-Bonmati L, Sanz-Requena R, de Gracia BP, et al. Magnetic resonance pharmacokinetic imaging clusterization of hepatocellular carcinomas as a means to grade tumor aggressiveness[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 6(6): 711-716.

[4] Heye T, Davenport MS, Horvath JJ, et al. Reproducibility of dynamic contrast-enhanced MR imaging. Part I. Perfusion characteristics in the female pelvis by using multiple computer-aided diagnosis perfusion analysis solutions[J]. Radiology, 2013, 266(3): 801-811.

[5] 高紫红，王玉梅，于德新. DCE-MRI 在评估肝硬化血流动力学与肝功能关系中的应用[J]. 放射学实践，2012，27(8)：885-888.

[6] Kenmochi K, Sugihara S, Kojiro M. Relationship of histologic grade of hepatocellular carcinoma (HCC) to tumor size, and demonstration of tumor cells of multiple different grades in single small HCC[J]. Liver, 1987, 7(1): 18-26.

[7] Weidner N. Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density within breast carcinoma and other solid tumors[J]. Breast Cancer Research and Treatment, 1995, 36(2): 169-180.

[8] Paldino MJ, Barboriak DP. Fundamentals of quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging[J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2009, 17(2): 277-289.

[9] Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T_1-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols[J]. J Magn Reson Imaging, 1999, 10(3): 223-232.

（收稿日期：2013-04-11　修回日期：2013-05-09）

2013 年《实用放射学杂志》征订启事

《实用放射学杂志》是国内外公开发行的医学影像学学术期刊，创刊于 1985 年，月刊。中国标准连续出版物号：ISSN 1002－1671 CN 61－1107/R 。本刊坚持以学术性为前提，注重理论与实践相结合，学术性与实用性相结合，面向基层，突出实用的办刊宗旨，全面报道 X 线、计算机 X 线摄影（CR）、数字 X 线摄影（DR）、DSA、CT、MRI、介入放射学、影像技术学等方面的新知识、新成果，是医学影像学发展和学术交流的良好平台。本刊为中国期刊方阵双效期刊，中国科技论文统计源期刊（中国科技核心期刊），中国科学引文数据库收录期刊，《中文核心期刊要目总览》收录期刊，中国科技期刊精品数据库收录期刊，万方数据数字化期刊全文数据库收录期刊，美国《剑桥科学文摘》收录期刊，美国《化学文摘》收录期刊，美国《乌利希期刊指南》收录期刊，《日本科学技术振兴机构数据库》收录期刊，波兰《哥白尼索引》收录期刊，WHO 西太平洋地区医学索引来源期刊。

本刊为月刊，大 16 开本，彩色印刷。每册 12 元，全年 144 元。订户可随时到当地邮局订阅，邮发代号：52－93；也可向本刊编辑部直接订阅，免邮寄费。

编辑部地址：710068 陕西省西安市环城南路西段 20 号海联大厦 605 室

联系电话：029－82122004　029－82122003（传真）

网址：www.syfsxzz.com.cn　电子信箱：syfsxzz@sina.com