

磁共振特异性对比剂在原发性肝癌诊断中的应用

钟玉凤 综述 唐作华 审校

【摘要】 原发性肝癌(HCC)的发病率居于全球恶性肿瘤第 5 位,随着我国乙型肝炎和肝硬化发生率的增加,原发性肝癌的发生率亦随之不断地增加。如果能早期发现小肝癌,将大大提高原发性肝癌患者的 5 年生存率。虽然 Gd-DTPA 增强磁共振(MRI)检查技术在肝癌诊断上有较高的敏感性和特异性,但在小肝癌诊断上仍存在一些不足。近几年,随着越来越多的新型对比剂(如细胞特异性对比剂)应用于肝癌的磁共振检查,为早期发现肝癌(尤其是小肝癌),进行及时治疗及提高生存率发挥了重要的作用。本文拟对近几年来肝癌磁共振检查的细胞特异性对比剂应用及其进展做一简单综述。

【关键词】 肝肿瘤;磁共振成像;诊断

【中图分类号】 R735.7; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2015)10-1056-03

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2015.10.020

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一,其发病率居于全球恶性肿瘤第 5 位。在我国,原发性肝癌主要由乙型肝炎引起,近几年随着病毒性肝炎和肝硬化发生率的增加,肝癌的发生率亦随之增加^[1]。全球每年约有 60 万人死于肝癌,占癌症死亡原因第三位,仅次于肺癌和胃癌。我国每年约有 30 万人死于肝癌,发病人数约占全球的 55%^[2]。原发性肝癌发病隐匿,侵袭性强,恶性程度高,因此早期诊断及治疗是提高 5 年生存率的关键。目前临床上肝癌的诊断主要依赖血清学和常规影像学检查如动态对比增强 CT 或 MRI^[3],肝癌筛查主要依据 AFP 水平和超声检查^[4],但是超声查出小病灶的敏感性欠佳,尤其是对有肝硬化的患者^[5,6]。

目前临床上 MRI 检查原发性肝癌所用的对比剂多为细胞外对比剂(Gd-DTPA),Gd-DTPA 作为非特异性细胞外对比剂在临床应用时间较长,已经积累了非常丰富的临床应用经验,并且 Gd-DTPA 增强磁共振比动态对比增强 CT 在诊断肝癌上有一定的优势,但是仍然存在一些不足:研究表明 GD-DTPA 动态对比增强磁共振扫描对于所有肝癌的整体检出敏感度为 77%~80%,对于 1~2cm 的病灶 MRI 敏感度降至 45%~80%,而对于<1cm 的小病灶, MRI 敏感性更低^[3,7]。而超顺磁性氧化铁(supraparamagnetic iron oxide, SPIO)、钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)、钆贝葡胺(Gd-BOPTA)、Mn-DPDP 是近年来逐渐应用于临床的细胞特异性对比剂,能够被不同的细胞摄取,针对不同的肝脏局灶性病变的细胞成分(比如 Kupffer 细胞或肝细胞),通过增强病灶与周围正常肝实质之间的对比来诊断肝癌,这些细胞特异性对比剂能够显著提高小肝癌诊断的特异性及准确性^[7-9]。

超顺磁性氧化铁(SPIO)

超顺磁性氧化铁(SPIO)是含有直径为 30~150nm 铁颗粒的网状内皮细胞特异性对比剂,现在被应用于临床的主要有非立磁(Ferumoxides, Feridex, 颗粒直径 120~180nm)和铁羧葡

胺(ferucarbotran, resovist, 颗粒直径约 60nm)^[10]。SPIO 颗粒能被来自肝和脾的网状内皮细胞摄取,从而反映功能性 Kupffer 细胞的数量, SPIO 作为 MR 阴性对比剂,虽然能同时缩短 T₁ 和 T₂ 弛豫时间,但在 SPIO 颗粒被 Kupffer 细胞摄取时,主要是 T₂ 和 T₂* 被影响,因磁敏感效应使正常肝组织在 T₂WI 上呈低信号。网状内皮系统功能下降的肝组织(Kupffer 细胞缺乏或 Kupffer 细胞的吞噬活性低下)如发生转移性肝癌或原发性肝癌,病灶中大部分的 Kupffer 细胞功能下降,不能摄取 SPIO 颗粒,所以在 T₂WI 上表现为高信号,与正常肝实质低信号对比明显,从而能够更敏感地检出小的肝癌病灶^[7,8]。

虽然有些研究显示在诊断肝局灶性病变方面, SPIO 增强 T₂WI 扫描比常规的对比增强 MRI 具有更高的准确性,然而,由于肝癌病灶的 Kupffer 细胞的数量和功能存在显著变异性,如缺乏 Kupffer 细胞但低分化的 HCC 在 SPIO 增强磁共振 T₂和 T₂* 上和平扫磁共振上表现的信号强度没有明显变化^[11]。即表明单一的 SPIO 增强 MRI 对于诊断肝癌具有一定的局限性。最近的研究发现利用双对比剂增强 MRI 技术,即在同一患者行 MRI 检查时,将 SPIO 和细胞外非特异性对比剂相结合,可以克服单一对比剂增强 MRI 在 HCC 诊断上的局限性^[8], Christina Heilmann 等^[12]通过对 36 例肝癌患者行双对比 MRI 扫描,患者在获得 MRI 平扫图像后,静脉推注 1.4mL 铁羧葡胺(ferucarbotran)并接着注射 20mL 生理盐水,给药 10min 后进行横向 T₂ 和 T₂* 加权序列扫描,随后静脉注射细胞外非特异性对比剂钆布醇(Gadobutrol)0.1mmol/kg 加 20mL 生理盐水,注射速率为 2mL/min,随后可获得动脉期,门脉期和延迟期图像,检查结果发现双对比磁共振技术诊断肝癌的准确性高于单一使用铁羧葡胺(ferucarbotran)增强磁共振或钆布醇(Gadobutrol)增强磁共振扫描。从而提示我们双对比剂增强 MRI 能够提高肝癌的诊断率。此外,双对比剂增强 MRI 技术还能够帮助将 HCC 与肝脏其他疾病进行鉴别,如血管瘤、动静脉分流、肝硬化再生结节(RN)和异性增生结节(DN)^[13]。在肝硬化患者中,双对比剂增强 MR 成像对于小肝癌的诊断非常敏感, Golfieri 等^[14]通过对 54 例肝硬化肝癌患者(直径≤3cm)分别行双对比剂增强磁共振扫描和多相位螺旋 CT 扫描,结果发现双对比剂增强磁共振在对于肝癌诊断的准确度为 88.9%,而敏感度达

作者单位: 200031 上海, 复旦大学附属金山医院放射科; 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院

作者简介: 钟玉凤(1990-), 女, 江西九江人, 硕士研究生, 主要从事影像学临床诊断工作。

到了 100%，准确度和敏感度比单独行 SPIO 增强磁共振、动态对比增强磁共振以及多相位螺旋 CT 扫描均有大幅提高，说明双对比剂增强磁共振对于准确检出小肝癌具有较大价值。此外 Golfieri 等还发现在 54 例患者中，对于 $>1.5\text{cm}$ 的病灶，SPIO 增强磁共振的敏感性高于动态对比增强磁共振，这可能是因为肿瘤的动脉血管没有完全成形，而此时已有相当一部分的 Kupffer 细胞数量减少所引起，而此结果也提示了 SPIO 增强磁共振作为对比增强磁共振的补充应用，能够弥补彼此的不足，从而增加肝癌诊断的阳性率。

钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)

Gd-EOB-DTPA 属于肝细胞特异性磁共振阳性对比剂，能够缩短 T_1 弛豫时间^[15]。除了与常规细胞外对比剂相同的灌注性能，Gd-EOB-DTPA 在注射 20min 后，因为有一部分对比剂经胆汁排出，剩余约 50% 的对比剂由正常肝细胞摄取，即可得到延迟 T_1 WI 图像，使肝实质和胆管表现高度持续强化，即同时显示肝实质与胆管^[16]，临床上称此扫描期为延迟肝实质期。根据上述特性，Gd-EOB-DTPA 可聚集于肝细胞来源病变的病灶内，如腺瘤、局灶性结节性增生、肝硬化再生结节(RN)、异形性增生结节(DN)、肝癌等均可在延迟肝实质期强化，因此，能够与不含肝细胞的病变如转移瘤、肝囊肿、血管瘤、肝脓肿等相鉴别^[7]。在 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查中，肝细胞来源的病变在肝延迟肝实质期上表现的强化程度与肿瘤分化程度有关，分化较好的病变吸收对比剂，表现为等或高于肝实质的信号，而多数肝癌往往分化程度较差，不摄取肝胆管对比剂，从而在肝实质期上表现为低信号^[16,17]并以资与肝细胞病变相鉴别。Choi 等^[18]通过对 304 例肝癌患者行 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查，发现 90.8% 的患者在肝实质期上表现为低信号，说明肝癌的特征性表现即为肝实质期低信号，此外 Choi 还指出在动脉期不强化肝癌患者中，96.6% 肝实质期表现为低信号，提示肝实质期低信号可以作为肝癌的特征性影像表现，从而大大提高小肝癌和早期肝癌的诊断敏感性。总而言之，Gd-EOB-DTPA 的双重特性，既可以进行动态增强扫描了解肝癌的血供特征，又可以进行延迟肝实质期扫描，增加病灶与肝实质间对比，从而了解病灶的细胞来源及功能情况^[19]。另外，Akai 等^[20]通过对 34 例小肝癌患者(病灶 $<2\text{cm}$)分别行 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查和多相位螺旋 CT 检查，发现在诊断直径 $<1\text{cm}$ 的小肝癌病灶时，两种检查的敏感度分别为 75% 和 56.3%，说明 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查可以检出在多相位螺旋 CT 检查中漏诊的微小病灶。因此，Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查在小肝癌的诊断具有很高的临床应用价值。

锰福地匹三钠

锰福地匹三钠[manganese(III) N, N'-dipyridoxylethlenediamine-N, N'-diacetate 5, 5'-bisc(phosphate), 简称 Mn-DPDP] 是一种阴离子锰螯合物，并属于肝细胞特异性磁共振阳性对比剂，由肝细胞摄取并由胆囊排出。Mn-DPDP 能够产生 Mn^{2+} ， Mn^{2+} 具有顺磁性，从而能够缩短 T_1 弛豫时间，正常肝实质可摄取 Mn^{2+} ，故在 T_1 WI 上，正常肝实质表现为高信号，从而提高肝实质和肝癌病灶的信号对比，以提高肝癌病灶的检出^[21]。

尽管目前有许多的特异性对比剂应用于肝癌的磁共振检查，但是没有一种对比剂能够对肿瘤进行病理分级，而 Sutcliffe 等^[22]将 Mn-MRI 检查应用于 86 例原发性肝癌患者，结果发现在 128 处病灶中，其中 105 处分化良好肝癌有 101 处表现为锰滞留(96%)，表明分化良好的肝癌在 24h 后锰滞留，从而说明原发性肝癌 Mn-MRI 延迟相的强化程度与组织分化程度相关，锰延迟扫描可以预测肝癌的组织学分级，从而评价肿瘤的恶性程度，为指导临床制定合适的治疗方案和手术切除范围提供可靠依据。

综上所述，肝癌的诊断越来越依靠于影像诊断，常规动态对比增强磁共振在诊断肝癌上具有一定的敏感性和特异性，但是在诊断小肝癌方面仍存在不足。随着磁共振技术的发展，越来越多的对比剂应用于临床，细胞特异性对比剂增强磁共振针对肝脏局灶性病变的不同细胞成分，不但能够提高肝癌诊断的特异性及准确性，并且能克服常规动态对比增强磁共振在诊断小肝癌时阳性率低的局限性，即提高小肝癌的诊断准确率。此外，细胞特异性对比剂增强磁共振在肝癌分级上亦具有重要价值，能够评价肝癌的恶性程度，为临床制定最佳治疗方案提供有力依据。

参考文献:

- [1] Venook AP, Papandreou C, Furuse J, et al. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective[J]. *Oncologist*, 2010, 15(suppl 4): 5-13.
- [2] Ferenci P, Fried M, Labrecque D, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective[J]. *J Clinical Gastroenterology*, 2010, 44(4): 239-245.
- [3] Ronot M, Vilgrain V. Hepatocellular carcinoma: diagnostic criteria by imaging techniques[J]. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2014, 28(5): 795-812.
- [4] Oprita R, Diaconescu I, Lupu G, et al. Hepatocellular carcinoma among cirrhotics-Utility of screening and surveillance programs-review article[J]. *J Med Life*, 2014, 7(4): 477-480.
- [5] You MW, Kim SY, Kim KW, et al. Recent advances in the imaging of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2015, 21(1): 95-103.
- [6] Forner A, Vilana R, Bianchi L, et al. Lack of arterial hypervascularity at contrast-enhanced ultrasound should not define the priority for diagnostic work-up of nodules $<2\text{cm}$ [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1): 150-155.
- [7] Bolog N. CT and MR imaging of hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastrointestinal and Liver Diseases*, 2011, 20(2): 181-189.
- [8] Teerasamit W, Saiviroonporn P, Pongpaibul A, et al. Benefit of double contrast MRI in diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver diseases[J]. *J Med Assoc Thai*, 2014, 97(5): 540-547.
- [9] Yu MH, Kim JH, Yoon JH, et al. Small ($\leq 1\text{cm}$) hepatocellular carcinoma: diagnostic performance and imaging features at gadoteric acid-enhanced MR imaging[J]. *Radiology*, 2014, 271(3): 748-760.
- [10] Wang YX. Superparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: current status of clinical application[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2011, 1(1): 35-40.
- [12] Heilmaier C, Lutz AM, Bolog N, et al. Focal liver lesions: detec-

- tion and characterization at double-contrast liver MR imaging with ferucarbotran and gadobutrol versus single-contrast liver MR imaging[J]. Radiology, 2009, 253(3): 724-733.
- [13] Seale MK, Catalano OA, Saini S, et al. Hepatobiliary-specific MR contrast agents: role in imaging the liver and biliary tree[J]. Radiographics, 2009, 29(6): 1725-1748.
- [14] Golfieri R, Marini E, Bazzocchi A, et al. Small (≤ 3 cm) hepatocellular carcinoma in cirrhosis: the role of double contrast agents in MR imaging vs multidetector-row CT[J]. La Radiologia Medica, 2009, 114(8): 1239-1266.
- [15] Iannicelli E, Di Pietropaolo M, Marignani M, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI for hepatocellular carcinoma and hypointense nodule observed in the hepatobiliary phase[J]. Radiol Med, 2014, 119(6): 367-376.
- [16] Burke C, Alexander Grant L, Goh V, et al. The role of hepatocyte-specific contrast agents in hepatobiliary magnetic resonance imaging[J]. Seminars in Ultrasound, CT and MRI, 2013, 34(1): 44-53.
- [17] Ronot M, Vilgrain V. Hepatocellular carcinoma: diagnostic criteria by imaging techniques[J]. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2014, 28(5): 795-812.
- [18] Choi JW, Lee JM, Kim SJ, et al. Hepatocellular carcinoma: imaging patterns on gadoteric acid-enhanced MR images and their value as an imaging biomarker[J]. Radiology, 2013, 267(3): 776-786.
- [19] 梁亮, 陈财忠, 饶圣祥, 等. 肝胆特异性磁共振对比剂 Gd-EOB-DTPA 在肝脏局灶性病变诊断中的应用研究[J]. 放射学实践, 2012, 27(7): 765-770.
- [20] Akai H, Kiryu S, Matsuda I, et al. Detection of hepatocellular carcinoma by Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MRI: comparison with triple phase 64 detector row helical CT[J]. Eur J Radiology, 2011, 80(2): 310-315.
- [21] Koh DM. Liver-specific contrast agents[J]. Cancer Imaging, 2012, 12(2): 363-364.
- [22] Sutcliffe RP, Lewis D, Kane PA, et al. Manganese-enhanced MRI predicts the histological grade of hepatocellular carcinoma in potential surgical candidates[J]. Clinical Radiology, 2011, 66(3): 237-243.
- (收稿日期: 2015-04-27)

《实用放射学杂志》2016 年征订启事

《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, 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, 中国生物医学文献数据库收录期刊, 中国科技期刊精品数据库收录期刊, 万方数据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收录期刊。

主要栏目: 中枢神经放射学、头颈部放射学、胸部放射学、乳腺放射学、腹部放射学、骨骼肌肉放射学、泌尿生殖放射学、血管放射学、小儿放射学、介入放射学、影像技术学、实验研究、综述、述评、计算机在医学影像学中的应用、继续教育、讲座、短篇论著、经验交流、病例报道等。本刊载文信息量大、内容新颖、实用性强, 对临床工作指导意义大, 读者对象主要为从事医疗、教学及科研的广大医学影像学工作者。

本刊为月刊, 大 16 开本, 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)

投稿网站: www.syfsxzz.com.cn