

· 普美显增强 MRI 专题 ·

Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 在肝脏局灶性病变中的应用进展

张薇薇, 刘曦娇, 李峥艳, 黄子星, 宋彬

【摘要】 肝脏局灶性病变是常见的肝脏疾病,常用的影像学检查方法包括超声、CT 及 MRI, MRI 因为具有良好的组织对比及可使用多种对比剂等优势,成为诊断肝脏局灶性病变的重要检查方法。Gd-EOB-DTPA 是通过肝细胞特异性摄取的对比剂, Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 对于肝脏局灶性病变的诊断、鉴别诊断、指导治疗等具有重要意义。本文就 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 在肝脏局灶性病变中的应用做一综述。

【关键词】 磁共振成像; Gd-EOB-DTPA; 肝脏病变

【中图分类号】 R575; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)01-0044-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.01.011

肝脏局灶性病变是常见的肝脏疾病,包括原发性局灶性结节增生(focal nodule hyperplasia, FNH)、肝腺瘤(hepatocellular adenoma, HCA)、肝癌、转移瘤等。早期发现病灶、定性诊断、指导临床治疗、判断预后等对临床非常重要。近年来,随着影像技术的飞速发展,肝脏局灶性病变的检出率明显提高,影像学检查在肝脏局灶性病变的诊断与鉴别诊断中发挥着重要作用^[1,2],包括超声、CT 及 MRI。MRI 具有软组织分辨率高,可多参数、多方位、多序列成像、无电离辐射等优点^[3],在肝脏疾病诊断方面具有重要作用。

目前临床上应用的 MRI 对比剂大致分为五类:①分布于细胞外的对比剂;②肝胆特异性对比剂(hepatobiliary-specific contrast agent, HSCA),是通过肝细胞选择性摄取的对比剂,能被肝细胞吸收并通过胆道系统排泄,因而适用于肝脏病变的检出;③分布于网状内皮系统或巨噬细胞-单核细胞吞噬系统的对比剂,即超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)颗粒,它适用于具有网状内皮系统的器官和组织的显示;④血管内或血池性对比剂,如超微粒超顺磁性氧化铁(USPIO)颗粒,其颗粒直径小,可逃避网状内皮系统的吞噬,且其血液半衰期延长,表现为短 T₁、短 T₂ 效应,适用于带有特定分子的细胞组织显示,可作为 MRI 分子影像研究的示踪剂;⑤其它对比剂^[4]。

Gd-EOB-DTPA 简介

Gd-EOB-DTPA,又名钆塞酸二钠(商品名普美显),属于肝胆特异性对比剂,经静脉注射后到达肝脏,快速渗透过肝内毛细血管网而分布于细胞外间隙内并迅速达到平衡状态,并经肾脏排泄。

Gd-EOB-DTPA 分子中 Gd 通过增加 T₁ 弛豫率缩短组织 T₁ 弛豫时间,可用作非特异性的细胞外对比剂,具有与其他对比剂效一致的动态增强效果^[4],从而有效显示病灶的血供情况;另一方面,其亲脂性的 EOB 基团使 Gd-EOB-DTPA 具有与血浆蛋白结合的能力,能被肝细胞膜上的有机阴离子转运系统

选择性摄取并经过胆道系统排泄。正常肝肾功能人体内约 50% 由肝细胞摄取并经胆道排泄, 50% 经肾脏代谢^[5]。因此在肝胆期成像中,具有正常功能肝细胞的实质因摄取对比剂而强化;肝细胞功能减退、正常肝细胞数量减少或缺失时,该病变部位因摄取较少或不摄取对比剂而表现为稍低或低信号,从而为病变的检出和鉴别诊断提供信息^[6]。

Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查既能反映肿瘤血供情况,也能反映肝细胞功能,从而提高肝脏局灶性病变的检出和诊断能力^[7,8]。既往研究显示,与超声、CT、传统动态增强 MRI 以及 SPIO 增强 MRI 等成像技术相比, Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查在诊断和鉴别诊断肝脏局灶性病变方面具有一定优势^[9,10]。

和 Gd-DTPA 及其它传统细胞外对比剂相比, Gd-EOB-DTPA 的 T₁ 弛豫效应更强。相比于 Gd-DTPA 0.1 mmol/kg 的剂量, Gd-EOB-DTPA 仅需要 0.025 mmol/kg (0.1 mL/kg) 的剂量即可达到临床诊断需要^[11]。Gd-EOB-DTPA 经静脉注射流率为 1~2 mL/s,对比剂注射后需用生理盐水 20 mL 以相同注射流率冲洗,以优化动脉期扫描^[12,13]。Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查扫描序列包括同、反相位的 T₁ WI、自旋回波序列(SE) T₂ WI、注射对比剂后应用 3D 梯度回波序列 T₁ WI 或容积式内插值法屏气检查(volumetric interpolated breath-hold examination, VIBE)序列轴面 T₁ WI。推荐的肝胆期采集时间为注射对比剂后 10~20 min,有学者提出对于肝硬化或血清胆红素水平升高者,延迟 20 min 以上更合适。

Gd-EOB-DTPA 的不良反应用不常见,且绝大多数为轻度到中度,包括头痛、头晕、发热、面部潮红、注射部位反应(包括对比剂渗漏,注射部位冷感、疼痛等)等。对于严重的急性肾损伤患者,注射 Gd-EOB-DTPA 可能会发生肾源性系统纤维化;但由于 Gd-EOB-DTPA 注射剂量低,且具有双通道排泄机制,理论上其发生肾源性系统纤维化的概率较其它钆对比剂低,目前尚无相关报道。Gd-EOB-DTPA 禁用于孕妇及哺乳期妇女。

诊断与鉴别诊断

1. 原发性肝癌

原发性肝癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一,其发病率逐年增长,居于恶性肿瘤的第 5 位,年死亡人数接近 60 万^[14,15]。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是原发性肝癌中最主要的类型。HCC 的发生与肝硬变基础上产生的肝细胞结节密

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院放射科

作者简介:张薇薇(1981-),女,山西人,主治医师,主要从事腹部影像诊断研究工作。

通讯作者:宋彬, E-mail: cjr_songbin@vip.163.com

基金项目:国家自然科学基金面上项目资助项目(81171338; 81471658)

切相关,发现这些结节并准确诊断和鉴别诊断,对 HCC 的诊断、治疗、监测和预后均具有重要价值^[16,17]。

HCC 在 MRI 图像上多表现为 T₂WI 高信号,增强扫描往往具有典型的“快进快出”征象,即动脉期强化,门静脉期或平衡期强化减弱。由于大部分 HCC 病灶对 Gd-EOB-DTPA 摄取减少,在肝胆期多表现为低信号。众多文献报道,Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 肝胆期对 HCC 尤其是小肝癌(直径<2.0 cm)的诊断具有重要价值,特别是结合扩散灌注成像扫描时,在诊断和鉴别诊断肝硬化相关结节及小肝癌病灶上优于其他检查技术,应作为首选检查方法^[18-21]。Sugimoto 等^[22,23]研究认为 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 和增强超声对乏血供 HCC 具有相似的诊断效能,但增强超声对富血供病灶的诊断准确度更高。与 MSCT 相比,Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 对 HCC,尤其是小肝癌的诊断敏感度和准确度优于 CT^[22,24,25]。数项研究比较 Gd-EOB-DTPA 和 Gd-DTPA 增强 MRI 对小肝癌的诊断效能^[26,27],认为前者更敏感。Kim 等^[28]报道 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 对直径<3.0 cm HCC 的诊断敏感度明显高于 SPIO 增强 MRI。Park 等^[29]研究比较 Gd-EOB-DTPA 与 Gd-BOPTA 增强 MRI 对 HCC 的诊断效能,结果显示前者发现了 59 例病灶中的 51 例,而后者仅发现了 38 例。

2. 肝脏转移瘤

肝脏是转移性肿瘤好发部位之一,约占所有实质性器官转移瘤的 25%^[30]。结直肠癌、食管癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、肺癌等均易发生肝脏转移。转移性肝癌可单发或多发,属于肿瘤晚期,预后差,及时发现肝转移瘤,明确其数目和位置,对于原发灶的寻找、治疗方式的选择及预后都有重要意义^[31]。

在增强 MRI 图像上,肝脏转移瘤多表现为环形强化或边缘强化。由于不含肝细胞,转移瘤在肝胆期表现为低信号,这与周围强化的肝实质形成对比,从而提高检出率。有时转移瘤在肝胆期表现为周边强化,这可能是由于肿瘤增大后压迫邻近正常肝实质,其仍具有正常肝功能,能够摄取 Gd-EOB-DTPA,但排泄延迟所致^[32]。有文献指出,常规平扫 MRI 序列已能发现绝大多数肝脏转移瘤,Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 肝胆期成像还能有助于某些疾病如肝脏嗜酸性粒细胞浸润等与肝转移瘤的鉴别^[33]。与扩散加权成像相比,Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 对肝脏转移瘤的检出率更高,不过扩散加权成像对微小转移灶的检出率更高^[34,35]。Nielke 等^[36,37]比较 CT、MRI、PET 及 PET/CT 对结肠癌肝转移瘤的诊断能力,提出 MRI 是结肠癌肝转移瘤的首选检查方法,亚组分析结果显示 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 的诊断敏感度为 94%。

3. 胆管细胞癌

胆管细胞癌组织学包含胆管细胞和纤维成分,不含肝细胞,Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 显示其动态期强化表现与常规 MRI 类似,动脉期、门脉期及平衡期表现为进行性强化;肝胆期由于周围肝实质强化明显,表现为相对低信号。胆管细胞癌影像学上与肝细胞癌鉴别有时较困难,细胞学检查或组织病理学检查是鉴别两者的金标准^[38]。

4. 肝血管瘤

肝血管瘤是肝脏最常见的良性肿瘤,以海绵状血管瘤多见,其组织学改变为畸形扩张的血窦,不含正常肝细胞。典型血管瘤的诊断并不困难,MRI 常规序列即可对其进行较准确地

定位、定性诊断,典型征象包括 T₂WI 高信号,动脉期边缘结节样强化,随时间推移强化进一步向中心推进,呈“快进慢出”表现;在 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 肝胆期表现为低信号。

文献报道普遍认为肝血管瘤 Gd-EOB-DTPA 肝胆期图像并不能为诊断提供更多有价值的信息,且肝胆期的某些征象可能增加诊断难度^[39]。小的血管瘤可能在动脉期表现为快速均一强化,而在肝胆期表现为低信号,表现为“假廓清征”,与富血供肿瘤较难鉴别^[40]。Tamada 等^[41]发现约 47% 的肝血管瘤在 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 肝胆期表现为病变周围低信号,这与转移瘤等恶性病灶的肝胆期表现难以鉴别,因此出现这一征象的病灶还需结合其他扫描序列图像和临床表现进行综合诊断。考虑到存在上述问题,目前对于怀疑肝血管瘤的患者并不推荐行 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查^[42]。

5. FNH

FNH 是肝内常见的良性肿瘤,多好发于女性。FNH 是肝细胞对先天性血管发育异常的一种增生性反应,由正常肝细胞异常排列形成,内可见小胆管,但不与大胆管相通。FNH 最大的病理特点是以星状纤维瘢痕组织为核心向周围呈辐射状分布的纤维分隔,星状瘢痕组织内通常含一条或多条动脉。

FNH 在 T₁WI、T₂WI 图像上多与正常肝实质信号相近,增强扫描呈明显强化,伴中心瘢痕延迟强化^[43,44]。Grazioli 等^[45]研究显示,68% 的 FNH 在肝胆期表现为高信号,28.9% 表现为等信号。Zech 等^[44]分析 59 例 FNH 在注射对比剂后 20 min 时采集的肝胆期图像,发现大多数 FNH 表现为相对于正常肝实质的高信号、等信号或混杂信号;之所以部分 FNH 在肝胆期表现为等信号,一种可能的解释是病灶内含有正常肝细胞和胆管;表现为高信号是因为肝细胞内小胆管并未与大胆管连通,导致对比剂残留;也有少数病灶在肝胆期表现为相对低信号,其机制目前尚不清楚。

6. HCA

HCA 是罕见的肝脏良性肿瘤,组织学上 HCA 细胞内有大量糖原和脂质沉积,但缺乏胆管结构。

在 MRI 图像上,HCA 多表现为 T₁WI 等信号或稍高信号,动脉期呈均匀或不均匀明显强化,门脉期和平衡期呈等信号。Grazioli 等^[45]发现 32 例 HCA 在肝胆期均表现为相对正常肝实质的低信号。另一篇文献发现 3 例 HCA 在 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 肝胆期表现为低信号^[46]。Sakamoto 等^[47]报道了 1 例糖原贮积症男性患者多发 HCA,肝胆期表现为高、低混杂信号。

HCA 和 FNH 均为富血供病变,常规影像学检查对其鉴别诊断存在一定困难,有学者尝试用 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 肝胆期成像鉴别两者,结果显示,肝腺瘤在肝胆期多表现为低信号,而 FNH 多表现为等信号或高信号,因此肝胆期图像能为两者的鉴别诊断提供相关依据^[48-50]。

评价肿瘤分化程度

评价 HCC 的恶性程度、病理分级对临床制定治疗方案及评价预后至关重要。现有的 HCC 肿瘤分化程度评估手段存在局限性,如病理组织学或细胞学检查是目前已知的金标准,但其为有创性检查,难以广泛应用。因此,需要寻找新的评估

HCC 肿瘤分化程度的检查方法。

有研究认为肝胆期 HCC 的强化程度与其分化程度相关, Lee 等^[51]报道了 4 例肝胆期表现为高信号的 HCC, 其病理分级均为高分化肿瘤。Kogita 等^[52]计算不同分化程度的 HCC 在肝胆期的强化率与分化程度的关系, 认为病灶强化程度低者分化程度更差, 但该强化率在 HCC 和退变结节间差异无统计学意义。Kim 等^[53]研究认为 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 能预测肝功能 CTP 分级 A 级患者的肝癌分化程度。Frericks 等^[54]通过对比分析有肝硬化基础的 HCC 患者 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 图像和术后病理结果, 发现 HCC 在动脉期和肝胆期的强化程度与病理分级不存在相关性。Kobayashi 等^[55]提出仅考虑病灶在肝胆期的强化程度, 相对于正常肝实质呈等信号或高信号的病灶进展为 HCC 的概率与低信号病灶间差异无统计学意义。因此, HCC 肝胆期表现与肿瘤病理学恶性程度及预后之间的关系尚不明确。

HCC 微血管生成及微血管侵犯

肿瘤是典型的血管依赖性病变, 血管生成不仅能促进肿瘤的生长, 还与肿瘤浸润、转移及复发密切相关。HCC 是富血供肿瘤, 血管生成在 HCC 的生长与转移过程中起着重要作用, 其中微血管密度 (microvessel density, MVD) 是评价肿瘤新生血管的有效指标, 但其表达需通过免疫组化显示, 限制了其在临床中的应用。目前, 随着 MRI 技术的飞速发展, 使影像学无创评价肿瘤血管生成成为可能。Frouge 等分析了 Gd-DTPA 动态增强 MRI 与乳腺肿瘤 MVD 的关系。Buadu 等^[56]将 73 例乳腺病变的 MRI 时间-强度曲线分成四型, 发现曲线的类型和最大对比增强率与组织学 MVD 的高低有关。也有研究提示 HCC 动态增强 MRI 与肿瘤 MVD 相关, HCC 的 MR 对比增强率与 MVD 值呈正相关, 快速上升型曲线肿瘤的 MVD 值高, 缓慢上升型曲线肿瘤的 MVD 值低^[57-59]。但目前还没有 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 与 MVD 的相关研究, 尚需进一步探讨。

HCC 恶性程度高, 常呈浸润性生长。HCC 血管侵犯是肿瘤肝内播散及转移的重要信号, 也与术后复发密切相关, 包括肉眼可见的大血管侵犯及镜下微血管侵犯。随着诊断技术的进步, 直径 ≤ 3.0 cm 的肝癌 (小肝癌) 的检出率日益提高, 由于其治疗可获得较好的临床疗效, 目前已经成为临床研究的重点。肝切除术是治疗 HCC 的有效方法, 但由于原发肿瘤的肝内转移和多中心发生, 患者术后较高的复发率严重影响远期疗效, 其中绝大多数患者的死亡与复发相关。微血管侵犯是小肝癌肝内转移的直接证据, 是影响术后复发和患者预后最重要的危险因素。目前也有部分关于 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 与微血管侵犯相关的研究报道。Kim 等^[60]研究了 58 例 HCC 患者 (病灶直径均 ≤ 2.0 cm), 结果表明具有典型 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 表现且直径为 1.1~2.0 cm 的小肝癌多数有微血管侵犯。Kim 等^[61]的研究表明, 肝胆期呈高信号改变的 HCC 病灶, 微血管侵犯比例较低信号病灶低。肝胆期 HCC 病灶周围低信号则提示微血管侵犯可能, 其诊断敏感度较低 (38.3%), 但特异性较高 (93.2%)^[62]; 以上研究结果提示 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 对 HCC 微血管侵犯有一定的诊断价值。

术后评价

HCC 术后随访复查对患者疗效评价及预后非常重要。目

前也有不少关于 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 在这方面的研究报道。Yoon 等^[63]对经射频消融治疗的 HCC 患者进行随访, 发现 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 对存活和复发病灶的诊断优于 MSCT。但也有研究者发现, 一些良性病变在肝胆期表现为低信号, 容易与存活灶或肿瘤复发转移灶混淆^[64]。Seidensticker 等^[65]对接受放射治疗的肝癌患者进行随访研究, 将 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 肝胆期图像与其接受放射治疗的三维立体数据进行分析, 以 MRI 信号为桥梁, 探索照射剂量与病灶周边肝实质损伤之间的关系, 结果发现肝胆期图像对 HCC 病灶边界显示更为清晰, 肿瘤直径及体积的测量更精确, 对侵犯、包绕血管的判断更明确, 有利于评估疗效和病情。

综上所述, Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 在肝脏局灶性病变的诊断、鉴别诊断、预后及疗效评价方面均具有重要作用, 并显示出其相对于其他检查方法的优势。既往研究已经明确了肝脏局灶性病变 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 的典型影像学表现, 而对于不典型病灶的影像学表现及其发生机制是未来的研究方向之一。需要补充的是, 尽管一再强调 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 肝胆期成像的诊断价值, 病灶的定性诊断还需结合其它序列及临床进行综合判断。

参考文献:

- [1] Low RN. Abdominal MRI advances in the detection of liver tumours and characterisation[J]. Lancet Oncol, 2007, 8(6): 525-535.
- [2] Furlan A, Marin D, Cabassa P, et al. Enhancement pattern of small hepatocellular carcinoma (HCC) at contrast-enhanced US (CEUS), MDCT, and MRI: intermodality agreement and comparison of diagnostic sensitivity between 2005 and 2010 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) guidelines [J]. Eur J Radiol, 2012, 81(9): 2099-2105.
- [3] Hussain SM, Zondervan PE, JN IJ, et al. Benign versus malignant hepatic nodules: MR imaging findings with pathologic correlation [J]. Radiographics, 2002, 22(5): 1023-1039.
- [4] Kuhn JP, Hegenscheid K, Siegmund W, et al. Normal dynamic MRI enhancement patterns of the upper abdominal organs: gadoxetic acid compared with gadobutrol [J]. AJR, 2009, 193(5): 1318-1323.
- [5] Reimer P, Schneider G, Schima W. Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications [J]. Eur Radiol, 2004, 14(4): 559-578.
- [6] Van Beers BE, Pastor CM, Hussain HK. Primovist, Eovist: what to expect? [J]. J Hepatol, 2012, 57(2): 421-429.
- [7] Huppertz A, Haraida S, Kraus A, et al. Enhancement of focal liver lesions at gadoxetic acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT—initial observations [J]. Radiology, 2005, 234(2): 468-478.
- [8] Kudo M. Will Gd-EOB-MRI change the diagnostic algorithm in hepatocellular carcinoma? [J]. Oncology, 2010, 78(Suppl 1): 87-93.
- [9] Bluemke DA, Sahani D, Amendola M, et al. Efficacy and safety of MR imaging with liver-specific contrast agent: U. S. multicenter phase III study [J]. Radiology, 2005, 237(1): 89-98.
- [10] Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, et al. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a

- therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions[J]. *Eur Radiol*, 2008, 18(3):457-467.
- [11] Rohrer M, Bauer H, Mintonovitch J, et al. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths[J]. *Invest Radiol*, 2005, 40(11):715-724.
 - [12] Ringe KI, Husarik DB, Sirlin CB, et al. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 1, protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver[J]. *AJR*, 2010, 195(1):13-28.
 - [13] Kudo M, Matsui O, Sakamoto M, et al. Role of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in the management of hepatocellular carcinoma: consensus at the Symposium of the 48th Annual Meeting of the Liver Cancer Study Group of Japan[J]. *Oncology*, 2013, 84(Suppl 1):21-27.
 - [14] Bosch FX, Ribes J, Diaz M, et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 Suppl 1):S5-S16.
 - [15] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2003, 362(9399):1907-1917.
 - [16] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2005, 42(5):1208-1236.
 - [17] Ahn SS, Kim MJ, Lim JS, et al. Added value of gadoxetic acid-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Radiology*, 2010, 255(2):459-466.
 - [18] Sano K, Ichikawa T, Motosugi U, et al. Imaging study of early hepatocellular carcinoma: usefulness of gadoxetic acid-enhanced MR imaging[J]. *Radiology*, 2011, 261(3):834-844.
 - [19] Di Martino M, De Filippis G, De Santis A, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR imaging[J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(4):887-896.
 - [20] 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.
 - [21] Haradome H, Grazioli L, Tinti R, et al. Additional value of gadoxetic acid-DTPA-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of early-stage hepatocellular carcinoma: comparison with dynamic triple-phase multidetector CT imaging[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 34(1):69-78.
 - [22] Sugimoto K, Moriyasu F, Shiraishi J, et al. Assessment of arterial hypervascularity of hepatocellular carcinoma: comparison of contrast-enhanced US and gadoxetate disodium-enhanced MR imaging[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(6):1205-1213.
 - [23] Takahashi M, Maruyama H, Shimada T, et al. Characterization of hepatic lesions (≤ 30 mm) with liver-specific contrast agents: a comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging[J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(1):75-84.
 - [24] Kim SH, Lee J, Kim MJ, et al. Gadoxetic acid-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma[J]. *AJR*, 2009, 192(6):1675-1681.
 - [25] Di Martino M, Marin D, Guerri A, et al. Intraindividual comparison of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging and 64-section multidetector CT in the Detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis[J]. *Radiology*, 2010, 256(3):806-816.
 - [26] Mita K, Kim SR, Kudo M, et al. Diagnostic sensitivity of imaging modalities for hepatocellular carcinoma smaller than 2cm[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(33):4187-4192.
 - [27] Hammerstingl R, Zangos S, Schwarz W, et al. Contrast-enhanced MRI of focal liver tumors using a hepatobiliary MR contrast agent: detection and differential diagnosis using Gd-EOB-DTPA-enhanced versus Gd-DTPA-enhanced MRI in the same patient[J]. *Acad Radiol*, 2002, 9(Suppl 1):S119-S120.
 - [28] Kim YK, Kim CS, Han YM, et al. Comparison of gadoxetic acid-enhanced MRI and superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI for the detection of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Radiol*, 2010, 65(5):358-365.
 - [29] Park Y, Kim SH, Jeon YH, et al. Gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced MRI versus gadobenate dimeglumine (Gd-BOP-TA)-enhanced MRI for preoperatively detecting hepatocellular carcinoma: an initial experience[J]. *Korean J Radiol*, 2010, 11(4):433-440.
 - [30] Centeno BA. Pathology of liver metastases[J]. *Cancer Control*, 2006, 13(1):13-26.
 - [31] Qian J. Interventional therapies of unresectable liver metastases[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(12):1763-1772.
 - [32] Zech CJ, Grazioli L, Jonas E, et al. Health-economic evaluation of three imaging strategies in patients with suspected colorectal liver metastases: Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI vs extracellular contrast media enhanced MRI and 3-phase MDCT in Germany, Italy and Sweden[J]. *Eur Radiol*, 2009, 19(Suppl 3):S753-S763.
 - [33] Lee MH, Kim SH, Kim H, et al. Differentiating focal eosinophilic infiltration from metastasis in the liver with gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging[J]. *Korean J Radiol*, 2011, 12(4):439-449.
 - [34] Lowenthal D, Zeile M, Lim WY, et al. Detection and characterisation of focal liver lesions in colorectal carcinoma patients: comparison of diffusion-weighted and Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging[J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(4):832-840.
 - [35] Shimada K, Isoda H, Hirokawa Y, et al. Comparison of gadolinium-EOB-DTPA-enhanced and diffusion-weighted liver MRI for detection of small hepatic metastases[J]. *Eur Radiol*, 2010, 20(11):2690-2698.
 - [36] Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment[J]. *Radiology*, 2010, 257(3):674-684.
 - [37] Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, et al. Diagnosis of colorectal hepatic metastases: comparison of contrast-enhanced CT, contrast-enhanced US, superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI, and gadoxetic acid-enhanced MRI[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 34(2):326-335.
 - [38] Rimolia J, Forner A, Reig M, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatology*, 2009, 50(3):791-798.
 - [39] Goshima S, Kanematsu M, Watanabe H, et al. Hepatic hemangioma and metastasis: differentiation with gadoxetate disodium-enhanced 3T MRI[J]. *AJR*, 2010, 195(4):941-946.

- [40] Doo KW, Lee CH, Choi JW, et al. "Pseudo washout" sign in high-flow hepatic hemangioma on gadoxetic acid contrast-enhanced MRI mimicking hypervascular tumor[J]. AJR, 2009, 193(6): W490-496.
- [41] Tamada T, Ito K, Ueki A, et al. Peripheral low intensity sign in hepatic hemangioma: diagnostic pitfall in hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI of the liver[J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 35(4): 852-858.
- [42] Goodwin MD, Dobson JE, Sirlin CB, et al. Diagnostic challenges and pitfalls in MR imaging with hepatocyte-specific contrast agents[J]. Radiographics, 2011, 31(6): 1547-168.
- [43] Marin D, Brancatelli G, Federle MP, et al. Focal nodular hyperplasia: typical and atypical MRI findings with emphasis on the use of contrast media[J]. Clin Radiol, 2008, 63(5): 577-585.
- [44] Zech CJ, Grazioli L, Breuer J, et al. Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial[J]. Invest Radiol, 2008, 43(7): 504-511.
- [45] Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, et al. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study[J]. Radiology, 2005, 236(1): 166-177.
- [46] Giovanoli O, Heim M, Terracciano L, et al. MRI of hepatic adenomatosis: initial observations with gadoxetic acid contrast agent in three patients[J]. AJR, 2008, 190(5): 290-293.
- [47] Sakamoto A, Hayashi H, Sakamoto I, et al. Multiple hepatocellular adenomas in a patient with glycogen storage disease type I: various enhancement patterns in MRI with Gd-EOB-DTPA[J]. Abdom Imaging, 2012, 37(2): 239-243.
- [48] Mohajer K, Frydrychowicz A, Robbins JB, et al. Characterization of hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia with gadoxetic acid[J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 36(3): 686-696.
- [49] Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, et al. Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis[J]. Radiology, 2012, 262(2): 520-529.
- [50] Bieze M, van den Esschert JW, Nio CY, et al. Diagnostic accuracy of MRI in differentiating hepatocellular adenoma from focal nodular hyperplasia: prospective study of the additional value of gadoxetate disodium[J]. AJR, 2012, 199(1): 26-34.
- [51] Lee SA, Lee CH, Jung WY, et al. Paradoxical high signal intensity of hepatocellular carcinoma in the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI: initial experience[J]. Magn Reson Imaging, 2011, 29(1): 83-90.
- [52] Kogita S, Imai Y, Okada M, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading and portal blood flow[J]. Eur Radiol, 2010, 20(10): 2405-2413.
- [53] Kim HY, Choi JY, Kim CW, et al. Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging predicts the histological grade of hepatocellular carcinoma only in patients with Child-Pugh class A cirrhosis[J]. Liver Transpl, 2012, 18(7): 850-857.
- [54] Frericks BB, Loddenkemper C, Huppertz A, et al. Qualitative and quantitative evaluation of hepatocellular carcinoma and cirrhotic liver enhancement using Gd-EOB-DTPA[J]. AJR, 2009, 193(4): 1053-1060.
- [55] Kobayashi S, Matsui O, Gabata T, et al. Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic Acid-enhanced magnetic resonance imaging findings of borderline lesions at high risk for progression to hypervascular classic hepatocellular carcinoma[J]. J Comput Assist Tomogr, 2011, 35(2): 181-186.
- [56] Buadu LD, Murakami J, Murayama S, et al. Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis[J]. Radiology, 1996, 200(3): 639-649.
- [57] Lu JP, Wang J, Wang T, et al. Microvessel density of malignant and benign hepatic lesions and MRI evaluation[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(12): 1730-1734.
- [58] 潘平, 刘爱连, 宋清, 等. 动态增强磁共振在评价肝细胞癌微血管密度中的意义[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2001, 7(5): 326-330.
- [59] 卫静, 邹利光, 廖翠薇, 等. 肝细胞癌 MRI 动态增强表现的血供基础研究[J]. 中国医学影像技术, 2004, 20(4): 506-509.
- [60] Kim MJ, Lee M, Choi JY, et al. Imaging features of small hepatocellular carcinomas with microvascular invasion on gadoxetic acid-enhanced MR imaging[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(10): 2507-2512.
- [61] Kim JY, Kim MJ, Kim KA, et al. Hyperintense HCC on hepatobiliary phase images of gadoxetic acid-enhanced MRI: correlation with clinical and pathological features[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(12): 3877-3882.
- [62] Kim KA, Kim MJ, Jeon HM, et al. Prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: usefulness of peritumoral hypointensity seen on gadoxetate disodium-enhanced hepatobiliary phase images[J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 35(3): 629-634.
- [63] Yoon JH, Lee EJ, Cha SS, et al. Comparison of gadoxetic acid-enhanced MR imaging versus four-phase multi-detector row computed tomography in assessing tumor regression after radiofrequency ablation in subjects with hepatocellular carcinomas[J]. J Vasc Interv Radiol, 2010, 21(3): 348-356.
- [64] Shinagawa Y, Sakamoto K, Fujimitsu R, et al. Pseudolesion of the liver observed on gadoxetate disodium-enhanced magnetic resonance imaging obtained shortly after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Jpn J Radiol, 2010, 28(6): 483-488.
- [65] Seidensticker M, Seidensticker R, Mohnike K, et al. Quantitative in vivo assessment of radiation injury of the liver using Gd-EOB-DTPA enhanced MRI: tolerance dose of small liver volumes[J]. Radiat Oncol, 2011, 17(6): 40.

(收稿日期: 2015-10-23 修回日期: 2015-12-04)