

# MR- $T_1\rho$ 成像原理及在肝纤维化中的研究进展

李清, 谢双双, 程悦, 沈文

**【摘要】**  $T_1\rho$  弛豫时间是旋转坐标中的自旋-晶格弛豫时间, 决定了自旋锁定脉冲场中横向磁化的衰减, 对低频运动敏感, 可以探查软组织中蛋白质等大分子的含量。肝纤维化是各种病因持续刺激导致胶原、蛋白聚糖等在细胞外基质中过量沉积的过程, 早期阶段可以逆转, 如不能给予有效的药物干预, 最终将发展为肝硬化甚至肝癌。因此肝纤维化的早期诊断及准确分级具有重要意义。本文就 MR- $T_1\rho$  的基本原理及其在肝纤维化中的研究进展予以综述。

**【关键词】** 磁共振成像; 肝纤维化; 肝硬化; 诊断

**【中图分类号】** R445.2; R575.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)07-0758-03

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.07.021

肝纤维化是各种病因持续刺激下肝脏损伤修复的结果, 是各种慢性肝脏疾病的共同病理改变过程<sup>[1]</sup>。进展期肝纤维化可发展为肝硬化甚至肝癌, 因而肝纤维化早期诊断及准确分期具有重要意义。目前肝穿刺活检仍被认为是诊断肝纤维化的“金标准”<sup>[2]</sup>, 但肝穿为有创性操作, 样本采集误差大<sup>[3-4]</sup>、可重复性差、病理评估存在主观性<sup>[5-6]</sup>, 而且可能发生并发症<sup>[7]</sup>, 不利于动态观察病情变化。目前研究报道中可用于无创评估肝纤维化的方法包括超声弹性成像、CT 灌注成像、MR 弹性成像、扩散加权成像(DWI)、磁共振波谱成像、双对比 MR 动态增强成像和核医学检查等, 但上述方法均存在一定的局限性和不足, 准确性及特异性有待进一步提高<sup>[8-13]</sup>。

肝纤维化的病理基础是胶原、蛋白聚糖等大分子物质在细胞外基质中过量沉积<sup>[1]</sup>。考虑到  $T_1\rho$  是旋转坐标中的自旋-晶格弛豫时间, 对低频运动敏感, 可以直接探查缓慢运动过程中大分子物质与水分子之间相互作用, 从而间接探查软组织中蛋白聚糖、蛋白质等大分子的含量<sup>[14]</sup>, 因此其有望在病理水平对肝纤维化进行评估。随着 MRI 技术的发展, MR- $T_1\rho$  已广泛应用于神经系统、骨关节系统等领域, 近年来在肝纤维化研究中的应用也逐渐增多, 本文就其成像原理及在肝纤维化中的研究进展予以综述。

## $T_1\rho$ 的基本原理及成像过程

### 1. $T_1\rho$ 的基本原理

在旋转坐标系中, 向横向平面施加自旋锁定脉冲后得到的自旋-晶格弛豫称为  $T_1\rho$  弛豫。在形成  $T_1\rho$  弛豫过程中, 首先同经典  $T_1$  弛豫或者  $T_2$  弛豫

一样施加 B1 将纵向磁化矢量翻转至横向平面, 紧接着施加自旋锁定脉冲与该横向磁化矢量方向保持一致, 在自旋锁定持续时间(time of spin lock length, TSL)内, 横向磁化矢量不能再以指数形式自由衰减, 而是被强制保持在该方向上弛豫, 此时横向磁化矢量不再依赖  $T_2$  弛豫而是依赖  $T_1\rho$  弛豫<sup>[15]</sup>。实现这种现象的自旋锁定脉冲是一种谐振而且连续的射频脉冲, 具有较长持续时间和较低能量。自旋锁定脉冲停止后再施加一个  $90^\circ$  脉冲, 将横向磁化矢量翻转回纵向平面。然后施加一个梯度场毁坏残存的横向磁化矢量。最后利用 2D/3D FSE<sup>[16]</sup>、2D/3D GRE<sup>[17]</sup>、平衡稳态自由进动<sup>[18]</sup>、及超短 TE(UTE)<sup>[19]</sup> 等序列读取所积累的纵向矢量。

传统  $T_1$  弛豫中, 纵向磁化矢量通过与周围晶格中达到或者接近拉莫尔频率的进动进行能量交换, 在自旋锁定脉冲条件下, 横向磁化矢量能够与周围晶格中达到或者接近自旋锁定脉冲频率(spin lock frequency, FSL)的进动进行能量交换<sup>[15]</sup>。 $T_1\rho$  对自旋锁定脉冲频率的依赖与  $T_1$  对拉莫尔频率的依赖是一致的, 由于  $FSL = \gamma \cdot BSL$  (其中  $\gamma$  为氢质子的旋磁比(42.58 MHz/T), BSL 为自旋锁定脉冲的幅度), 与 BSL 呈正比, 通常为几百赫兹至几千赫兹的低频, 因此  $T_1\rho$  对低频运动敏感, 而晶格中的低频运动与大分子的存在有关, 从而  $T_1\rho$  可以提供缓慢运动过程中大分子相互作用的信息, 用于探查细胞外基质中大分子的组成及组织中的质子交换。简言之, 自旋锁定技术能提供极低磁场强度, 增加水与大分子间相互作用的弛豫效能, 从而  $T_1\rho$  加权像具有良好的软组织对比度, 可以应用于临床间接探查软组织中蛋白聚糖、蛋白质等大分子的含量。

$T_1\rho$  代表了组织在自旋锁定脉冲条件下的自旋-晶格弛豫特性, 其信号衰减模型如下:  $STSL = S_0 \cdot \exp(-TSL/T_1\rho)$ , 其中  $S_0$  为初始磁化强度,  $S_{TSL}$  为

作者单位: 300192 天津, 天津医科大学一中心临床学院(李清); 300192 天津, 天津市第一中心医院放射科(谢双双、程悦、沈文)  
作者简介: 李清(1990-), 女, 河北邢台人, 硕士研究生, 主要从事腹部诊断与研究。  
通讯作者: 沈文, E-mail: shenwen66happy@163.com  
基金项目: 国家自然科学基金(81671657)

一定 TSL 时的磁化强度, TSL 为自旋锁定脉冲持续时间。

## 2. T<sub>1</sub>rho 成像技术的改进

由于 B<sub>0</sub>、B<sub>1</sub> 磁场不均匀性的存在会影响自旋锁定脉冲场的有效方向和磁场强度, 最终产生条带状伪影。Sridhar 等<sup>[20]</sup>为补偿 B<sub>1</sub> 磁场不均匀性带来的伪影, 提出了旋转回波式自旋锁定脉冲, 这种自旋锁定脉冲分为两个持续时间相同、相位相反的部分, 可以矫正章动角度, 从而减小图像伪影。此外, 自旋锁定脉冲持续时间长、翻转角较大等还会导致较大的 SAR 值。Wheaton 等<sup>[21,22]</sup>采用部分 K 空间采集方式降低 SAR 值, 并采用锁眼采集方法缩短采集时间, 提高时间分辨力。Mark 等<sup>[23]</sup>采用平行采集技术, 通过减少相位编码数, 也达到了减少采集时间的目的。

## T<sub>1</sub>rho 在肝纤维化中的研究

### 1. 动物实验

早期, Wang 等<sup>[24]</sup>对 8 只胆管结扎术后小鼠肝脏的 T<sub>1</sub>rho 值进行观察, 发现随着肝纤维化的进展, T<sub>1</sub>rho 值逐渐增加, 且 T<sub>1</sub>rho 值的增加与肝脏内胶原的沉积水平相一致, 推测 T<sub>1</sub>rho 值的增加可能与肝纤维化过程中胶原的沉积量有关。随后 Zhao 等<sup>[25]</sup>对腹膜内连续注射四氯化碳制作的小鼠肝纤维化模型进行研究, 发现在注射的 6 周内 T<sub>1</sub>rho 值随着四氯化碳注射次数的增加而不断升高, 且在注射停止后第 1 周、第 4 周对实验鼠进行复查观察到 T<sub>1</sub>rho 值又有所降低, 证实了 T<sub>1</sub>rho 在肝纤维化严重程度及逆转情况评估中的潜能。另外, 该研究还发现 T<sub>1</sub>rho 值会受到细胞水肿及急性炎症的轻微影响。Hu 等<sup>[26]</sup>同样对四氯化碳中毒肝纤维化模型小鼠进行了 T<sub>1</sub>rho 扫描研究, 并获取肝纤维化病理分级, 发现除了 F1 与 F2, 其余肝纤维化分级 F0~F4 两组组合间 T<sub>1</sub>rho 值差异均具有统计学意义, 且 T<sub>1</sub>rho 值与肝纤维化级别呈正相关 ( $r=0.863, P<0.001, CI:0.779\sim0.911$ ), 同时发现 T<sub>1</sub>rho 的诊断效能较理想 (AUC: F0 vs. F1~F4 = 0.976, F0~F1 vs F2~F4 = 0.920, F0~F2 vs F3~F4 = 0.938, F0~F3 vs F4 = 0.931)。因此认为 T<sub>1</sub>rho 成像能够用于肝纤维化的检测, 并在肝纤维化的分级诊断中具有重要价值。

### 2. T<sub>1</sub>rho 在人体肝脏的研究

Deng 等<sup>[27]</sup>通过对 15 名正常志愿者重复扫描研究, 发现两次重复扫描具有良好的相关性, 组内相关系数为 0.764, 并且 T<sub>1</sub>rho 值不受空腹及餐后状态的影响。同样 Singh 等<sup>[28]</sup>通过 5 名正常志愿者 T<sub>1</sub>rho 重复扫描实验, 发现正常志愿者同一天间隔 5min 重复扫描的变异系数为 (0.83±0.8)%, 不同天重复扫描的

变异系数为 (5.4±2.7)%, 提示正常人肝脏 T<sub>1</sub>rho 成像具有很好的稳定性。以上研究表明 T<sub>1</sub>rho 成像技术在正常人肝脏中具有较佳的可行性及可重复性。然而, 不同研究得到的正常人肝脏 T<sub>1</sub>rho 值存在着一定差异, Deng 等<sup>[27]</sup>在 3.0T MR 扫描下测得正常人肝脏 T<sub>1</sub>rho 值为 38.6~48.3ms, 而 Singh 等<sup>[28]</sup>、Rauscher 等<sup>[29]</sup>及 Allkemper 等<sup>[30]</sup>利用 1.5T MR 进行扫描得到正常人肝脏 T<sub>1</sub>rho 值分别为 (51.04±3.06)ms、(47.8±4.2)ms 及 (40.9±2.9)ms, 推测这些差异可能与扫描设备不同有关; 并且在图像采集时 Singh 等<sup>[28]</sup>选取了 4 个 TSL, 分别为 0、10、20 及 30 ms, Rauscher 等<sup>[29]</sup>选取了 5 个 TSL, 分别为 4、8、16、32 及 48 ms, Allkemper 等<sup>[30]</sup>选取 10、20、40 及 80ms 4 个 TSL, 因此推测这些差异可能为图像采集时使用的 TSL 不同所致。在 TSL 选择上, 肝脏 T<sub>1</sub>rho 扫描的最佳 TSL 组合尚未见文献探讨, 因此优化 T<sub>1</sub>rho 扫描参数尚需进一步探索。

在肝硬化或肝纤维化患者 T<sub>1</sub>rho 研究中, Rauscher 等<sup>[29]</sup>比较 10 名正常人与 21 名肝硬化患者在 1.5T MR 扫描下的肝脏 T<sub>1</sub>rho 值, 发现肝硬化患者的平均 T<sub>1</sub>rho 值 (57.4±7.4 ms) 明显高于正常志愿者 (47.8±4.2 ms,  $P=0.0007$ )。Allkemper 等<sup>[30]</sup>通过 25 名正常志愿者及 34 名肝硬化患者全肝 T<sub>1</sub>rho 成像, 同样发现肝硬化患者的平均 T<sub>1</sub>rho 值明显高于正常志愿者, 且肝硬化 Child-pugh 分级越高, T<sub>1</sub>rho 值越高, Child-pugh A 与 B ( $P<0.002$ )、B 与 C ( $P<0.009$ )、A 与 C ( $P<0.001$ ) 间差异均具有统计学意义。Singh 等<sup>[28]</sup>通过对比健康志愿者与肝纤维化患者肝脏 T<sub>1</sub>rho 值, 发现 T<sub>1</sub>rho 值与肝纤维化等级间存在相关性。以上研究表明 T<sub>1</sub>rho 可以用于肝硬化及肝纤维化的诊断, 并且有望用于肝硬化的分级中。此外, Allkemper 等<sup>[30]</sup>还发现 T<sub>1</sub>rho 值不受年龄因素的影响, 且与组织的炎症活动、脂肪变性及铁沉积无关, 这与 Zhao 等<sup>[25]</sup>的动物实验结果有轻度偏差, 结果有待更多研究来证实。然而, Takayama 等<sup>[31]</sup>通过对慢性肝病患者进行 T<sub>1</sub>rho 扫描研究, 发现肝脏 T<sub>1</sub>rho 值与血清总胆红素、直接胆红素及吲哚菁绿保留率呈正相关, 与血清蛋白及  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶呈负相关, 提示 T<sub>1</sub>rho 可以用来评估肝脏功能, 但 T<sub>1</sub>rho 值与肝纤维化及肝脏炎症坏死程度并无相关性, 推测其不能反映肝纤维化的严重程度。

目前研究发现 T<sub>1</sub>rho 成像在正常人肝脏扫描中具有较佳的稳定性, 并与空腹及餐后状态无关。但扫描技术上还存在着一些不足, 扫描时长和序列的稳定性需要进一步优化。基于成像原理, T<sub>1</sub>rho 成像对评估肝纤维化及肝硬化存在巨大潜能, 动物实验及临床

研究已对此进行了证实,但仍有少数研究持相反态度。并且  $T_1\rho$  值是否会受到肝脏组织的炎症活动、脂肪变性及铁沉积等的影响还有待进一步探索。综上, $T_1\rho$  成像在肝纤维化诊断及分级中的价值,仍需要更多的研究来进一步证实。

#### 参考文献:

- [1] Wallace K, Burt AD, Wright MC. Liver fibrosis[J]. *Biochem J*, 2008, 411(1):1-18.
- [2] Mani H, Kleiner DE. Liver biopsy findings in chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2009, 49(5 Suppl):S61-S71.
- [3] Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR, et al. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis[J]. *Gastrointest Endosc*, 1996, 43(6):568-571.
- [4] Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2003, 38(6):1449-1457.
- [5] The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 1994, 20(1):15-20.
- [6] Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(7):495-500.
- [7] Myers RP, Fong A, Shaheen AA. Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies[J]. *Liver Int*, 2008, 28(5):705-712.
- [8] Foucher J, Castéra L, Bernard PH, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 18(4):411-412.
- [9] 石喻, 郭启勇, 富西湖, 等. 3.0T MR 标准化表观扩散系数值评价肝纤维化程度的研究[J]. *中华放射学杂志*, 2012, 46(4):322-326.
- [10] 龙莉玲, 黄仲奎, 丁可, 等. 多层螺旋 CT 肝脏灌注成像评价慢性肝纤维化、肝硬化的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2012, 46(4):317-321.
- [11] 王可, 李玮, 彭泽, 等. MR 弹性成像对肝纤维化的初步评价: 参数测量的可重复性研究[J]. *放射学实践*, 2016, 31(8):752-755.
- [12] 张铁亮, 李彩英. 肝纤维化 MRI 研究新进展[J]. *放射学实践*, 2010, 25(4):454-457.
- [13] Faria SC, Karthik G, Irene M, et al. MR imaging of liver fibrosis: current state of the art[J]. *Radiographics*, 2009, 29(6):1615-1635.
- [14] Sepponen RE, Pohjonen JA, Sipponen JT, et al. A method for  $T_1\rho$  imaging[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 1985, 9(6):1007-1011.
- [15] Wang L, Regatte RR.  $T_1\rho$  MR Imaging of Human Musculoskeletal System[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 41(3):586-600.
- [16] Duvvuri U, Charagundla SR, Kudchodkar SB, et al. Human knee: in vivo  $T_1(\rho)$ -weighted MR imaging at 1.5T—preliminary experience[J]. *Radiology*, 2001, 220(3):822-826.
- [17] Borthakur A, Wheaton A, Charagundla SR, et al. Three-dimensional  $T_1\rho$ -weighted MRI at 1.5 Tesla[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2003, 17(6):730-736.
- [18] Witschey WR, Borthakur A, Elliott MA, et al.  $T_1\rho$ -prepared balanced gradient echo for rapid 3D  $T_1\rho$  MRI[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2008, 28(3):744-754.
- [19] Du J, Carl M, Diaz E, et al. Ultrashort TE  $T_1\rho$  (UTE  $T_1\rho$ ) imaging of the Achilles tendon and meniscus[J]. *Magn Reson Med*, 2010, 64(3):834-842.
- [20] Charagundla SR, Borthakur A, Leigh JS, et al. Artifacts in  $T_1\rho$ -weighted imaging: correction with a self-compensating spin-locking pulse[J]. *J Magn Reson*, 2003, 162(1):113-121.
- [21] Wheaton AJ, Borthakur A, Corbo M, et al. Method for reduced SAR  $T_1\rho$ -weighted MRI[J]. *Magn Reson Med*, 2004, 51(6):1096-1102.
- [22] Wheaton AJ, Borthakur A, Reddy R. Application of the keyhole technique to  $T_1\rho$  relaxation mapping[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2003, 18(6):745-749.
- [23] Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, et al. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA)[J]. *Magn Reson Med*, 2002, 47(6):1202-1210.
- [24] Wang YX, Yuan J, Chu ES, et al.  $T_1\rho$  MR imaging is sensitive to evaluate liver fibrosis: an experimental study in a rat biliary duct ligation model[J]. *Radiology*, 2011, 259(3):712-719.
- [25] Zhao F, Wang YX, Yuan J, et al. MR  $T_1\rho$  as an imaging biomarker for monitoring liver injury progression and regression: an experimental study in rats with carbon tetrachloride intoxication [J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(8):1709-1716.
- [26] Hu G, Zhang X, Liang W, et al. Assessment of liver fibrosis in rats by MRI with apparent diffusion coefficient and  $T_1$  relaxation time in the rotating frame[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 43(5):1082-1089.
- [27] Deng M, Zhao F, Yuan J, et al. Liver  $T_1\rho$  MRI measurement in healthy human subjects at 3T: a preliminary study with a two-dimensional fast-field echo sequence [J]. *Br J Radiol*, 2012, 85(1017):590-595.
- [28] Singh A, Reddy D, Haris M, et al.  $T_1\rho$  MRI of healthy and fibrotic human livers at 1.5 T[J]. *J Transl Med*, 2015, 13:292.
- [29] Rauscher I, Eiber M, Ganter C, et al. Evaluation of  $T_1\rho$  as a potential MR biomarker for liver cirrhosis: Comparison of healthy control subjects and patients with liver cirrhosis[J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(6):900-904.
- [30] Allkemper T, Sagmeister F, Cicinnati V, et al. Evaluation of fibrotic liver disease with whole-liver  $T_1\rho$  MR imaging: a feasibility study at 1.5 T[J]. *Radiology*, 2013, 271(2):408-415.
- [31] Takayama Y, Nishie A, Asayama Y, et al.  $T_1\rho$  Relaxation of the liver: A potential biomarker of liver function[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 42(1):188-195.

(收稿日期:2016-07-25)