·腹部影像学·

Extended Tofts 双室模型在肝硬化 DCE-MRI 定量分析中的研究

张岚，郑妍，邢威，张刚，程敬亮

【摘要】 **目的**：探讨 Extended Tofts 双室模型在肝硬化动态对比增强磁共振(DCE-MRI)定量研究中的应用价值。**方法**：对符合入组标准和排除标准的 20 例肝硬化代偿期患者、15 例失代偿期患者和 15 例正常对照者行肝脏 DCE-MRI 扫描，由 2 名高年资 MRI 诊断医师分别使用 Extended Tofts 模型计算各组的定量参数，包括对比剂容积转运常数(Ktrans)、速率常数(Kep)、血管外细胞外间隙容积分数(Ve)、血管(血浆)间隙容积分数(Vp)、肝动脉灌注指数(HPI)、血容量(BV)、血流量(BF)、对比剂平均通过时间(MTT)。2 名医师所测数值分别记录为测量 1 和测量 2 两组。代偿期肝硬化组、失代偿期肝硬化组和正常对照组间定量参数的比较采用单因素方差分析，两两间的比较采用 LSD 检验。筛选出三组间具有统计学差异、且测量 1 和测量 2 的组内相关系数(ICC)较高的定量参数。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价 Ktrans、Ve、HPI、MTT 对肝硬化的诊断效能。应用 ICC 比较测量 1 和测量 2 两组结果的一致性。**结果**：测量 1 和测量 2 两组结果显示，肝硬化组 Ktrans 和 Ve 低于正常组，HPI 和 MTT 高于正常组，BF 低于正常组，差异均具有统计学意义(P 均<0.05)，HPI 和 MTT 在三组间两两比较，均具有统计学差异(P 均<0.05)。测量 1 和测量 2 两组的 Ktrans、Ve、HPI、MTT 的 ICC 值分别为 0.707、0.673、0.869、0.838。ROC 曲线分析显示：Ktrans 和 Ve 对失代偿期肝硬化诊断效能较高(敏感度均为 90%，特异度均为 80%)；HPI 和 MTT 对代偿期和失代偿期肝硬化均有较高的诊断效能(敏感度、特异度均$\geq$75%)。**结论**：Extended Tofts 模型在肝硬化的 DCE-MRI 定量分析中复测性良好，能够评价肝硬化的严重程度。

【关键词】 肝硬化；磁共振成像；血流动力学；Extended Tofts 模型

【中图分类号】R575.2；R445.2 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2018)02-0172-05

DOI：10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.02.013

The study on extended tofts two-compartment model of quantitative dynamic contrast-enhanced MRI in liver cirrhosis

ZHANG Lan, ZHENG Yan, XING Wei, et al. MRI Department, the First Affiliated Hospital of Henan University of TCM, Henan 450000, China

【Abstract】 **Objective**: To investigate the value of Extended Tofts two-compartment model of quantitative dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) in liver cirrhosis. **Methods**: 20 patients with compensatory liver cirrhosis, 15 patients with decompensatory liver cirrhosis and 15 healthy volunteers were enrolled and underwent liver DCE-MRI. Quantitative parameters of three groups were obtained as measure 1 group and measure 2 group by two with Extended Tofts model, including: volume transfer constant of the contrast agent (Ktrans), Reverse reflux rate constant (Kep), Volume fraction of EES (Ve), Volume fraction of plasma (Vp) and arterial perfusion index (HPI), blood volume (BV), blood flow (BF), mean transit time (MTT). The parameters of three groups were compared by ANOVA analysis and LSD test for every two groups. The diagnostic efficacy for liver cirrhosis of Ktrans, Ve, HPI and MTT was analyzed by ROC. Intraclass correlation coefficient (ICC) was used to evaluate the reproducibility of two groups. **Results**: The results of measure 1 and 2 group showed: The decrease of Ktrans and Ve was found significant among three groups; the increase of HPI and MTT and decrease of BF were found significant among three groups, as well as significant in HPI and MTT be-

作者单位：450000 郑州，河南中医药大学第一附属医院磁共振科(张岚、郑妍、邢威、张刚)；450052 郑州，郑州大学第一附属医院磁共振科(程敬亮)

作者简介：张岚(1977－)，女，河南郑州人，硕士，副主任医师，主要从事肝脏功能磁共振成像研究工作。

通讯作者：程敬亮，E-mail：cjr.chjl@vip.163.com

基金项目：河南省科技攻关项目基金资助项目(No 162102310104)

tween every two groups ($P<0.05$). The ICC value of Ktrans, Ve, HPI and MTT were 0.707, 0.673, 0.869, 0.838. Ktrans and Ve showed high efficiency in diagnosis of decompensatory liver cirrhosis, and HPI and MTT showed high efficiency in diagnosis of both compensatory and decompensatory liver cirrhosis according to ROC (both Sensitivity and specificity were over 75%). **Conclusion**: The reproducibility of quantitative DCE-MRI with Extended Tofts model was good, and could evaluate severity of liver cirrhosis.

【Key words】 Liver cirrhosis; Magnetic resonance imaging; Hemodynamics; Extended Tofts model

肝硬化起病隐匿，病程进展缓慢，晚期常伴有多种并发症，预后差且死亡率高。目前，对肝硬化的诊断及其分级主要依据实验室、影像学检查综合评判，故采用精准、无创性的检查方法对肝硬化进行评价具有重要的临床意义。动态对比增强磁共振成像（dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging，DCE-MRI）通过血流动力学模型模拟血管内外对比剂分布的情况并获得定量参数[1]。Extended Tofts 模型的 DCE-MRI 定量研究能够客观地反映肝脏的血流灌注特点及微血管环境变化，较好地应用于肝脏疾病的评价[2]。然而，在实际应用中，结果的稳定性非常重要。本研究拟探讨 DCE-MRI 定量评估肝硬化的可行性，并通过重复测量参数评价 Extended Tofts 模型的复测性，为模型的选择提供较准确的参考依据。

材料与方法

1. 一般资料

收集 2015 年 8 月－2016 年 12 月河南中医药大学第一附属医院肝病科收治的肝硬化住院患者。纳入标准：①经临床、生化、影像学检查及肝脏穿刺活检病理诊断为肝硬化；②门静脉及腹主动脉无血栓、斑块形成等；③无酒精、精神类药物成瘾史。排除标准：肝、脾内占位，肾功能不全，患严重心、脑、肺、血液系统疾病。经筛选，共 35 例肝硬化患者纳入研究组，采用 Child-Pugh 评分标准[3]对患者进行分级（表 1）。Child A 为代偿期肝硬化组，Child B 和 C 为失代偿期肝硬化组。代偿期肝硬化组：共 20 例，男 12 例，女 8 例；年龄35～73 岁，平均（48.9±13.7）岁；Child-Pugh 评分 4 分 8 例，5 分 7 例，6 分 5 例。失代偿期肝硬化组：共 15 例，男 10 例，女 5 例；年龄 45～69 岁，平均（55.7±8.6）岁；Child-Pugh 评分 8 分 3 例，9 分 3 例，10 分 3 例，11 分 4 例，12 分 2 例。选取 15 名健康志愿者为对照组，男 10 例，女 5 例，年龄 36～60 岁，平均（47.4±8.8）岁。本研究获得河南中医药大学第一附属医院伦理委员会批准，所有入组者均签署知情同意书。

表 1 Child-Pugh 评分系统

临床或生化指标	评分		
	1 分	2 分	3 分
肝性脑病（级）	无	1～2	3～4
腹水	无	轻度	中重度
总胆红素（μmol/L）	＜34	34～51	＞51
白蛋白（g/L）	≥35	28～35	≤ 28
凝血酶原时间延长（s）	1～3	4～6	＞6

注：Child A≤6 分，Child B 7～9 分，；Child C≥10 分。

2. 检查方法

采用荷兰 Philip Ingenia 3.0T 超导型 MR 扫描仪，腹部 8 通道线圈。扫描序列包括：①正反相位 T_1WI：正相位 TR 10 ms，TE 2.3 ms，反相位 TR 10 ms，TE 4.6 ms，层厚 5 mm，层间距 0.5 mm，视野 400 mm×352 mm，矩阵 160×160，激励次数 1 次，翻转角 10°；②轴位 T_2WI：TR 887 ms，TE 80 ms，层厚 5 mm，层间距 0.5 mm，视野 400 mm×352 mm，矩阵 160×160，激励次数 1 次，翻转角 10°；③T_1 高分辨各向同性容积激发序列（T_1 high resolution isotropic volume excitation，THRIVE）：TR 3.8 ms，TE 1.8 ms，层厚 4 mm，层间距 0.4 mm，视野 400 mm×400 mm，矩阵 160×160，翻转角 10°。前两期动态扫描后，利用高压注射器经肘正中静脉以 4 mL/s 的流速团注对比剂钆双胺（欧乃影），剂量 0.2 mL/kg，注射对比剂后用 20 mL 生理盐水以相同流率冲洗，连续扫描 50 期，每个动态采集时间 6 s，每期采集 30 层，总时长 5 min。

3. 数据分析和处理

将原始数据导入 Omni Kinetics 软件（GE Healthcare）。首先对原始图像进行三维非刚性运动校正，完成图像校正后，拟合腹主动脉和门静脉内的对比剂时间-浓度曲线作为肝脏的双血供血管输入函数（vascular input function，VIF），然后选择 Extended Tofts 模型，获取各定量参数的功能性彩图（图 1～6）。由 2 名高年资 MRI 诊断医师分别手动勾画感兴趣区（region of interest，ROI），每个肝脏选取 6 个 ROI，ROI 距肝脏边缘约 1 cm，避开囊肿和血管区，面积约 30 mm^2。记录各个 ROI 测量的数值，每组重复测量 3

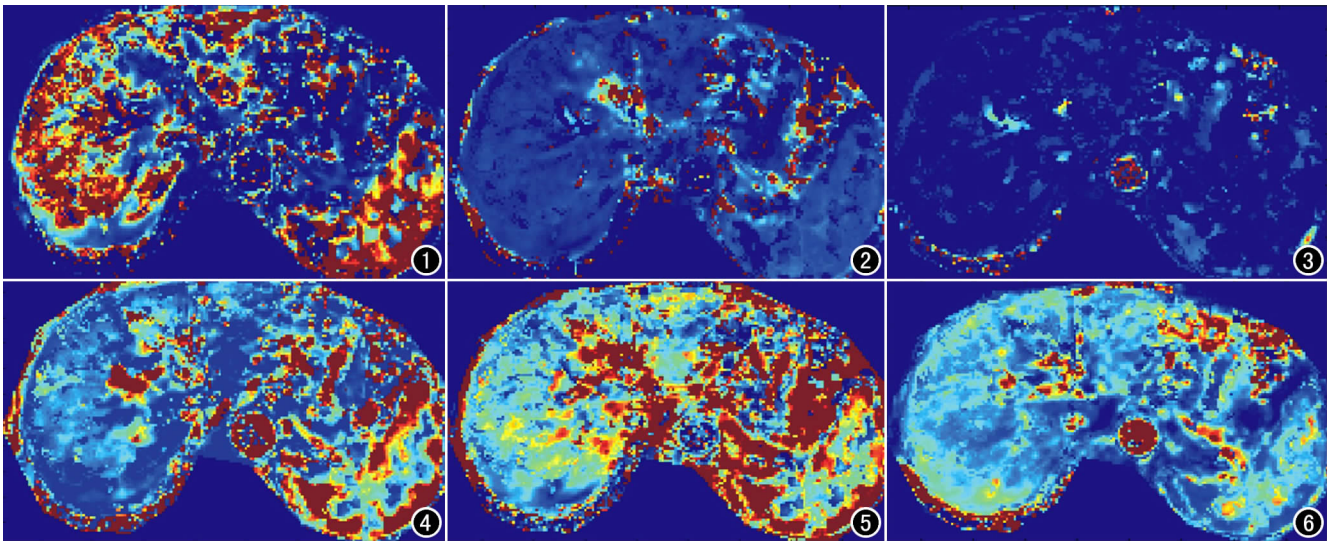

图 1 肝脏 DCE-MRI 功能性定量参数 Ktrans 伪彩图。 **图 2** 肝脏 DCE-MRI 功能性定量参数 Ve 伪彩图。 **图 3** 肝脏 DCE-MRI 功能性定量参数 Vp 伪彩图。 **图 4** 肝脏 DCE-MRI 功能性定量参数 HPI 伪彩图。 **图 5** 肝脏 DCE-MRI 功能性定量参数 MTT 伪彩图。 **图 6** 肝脏 DCE-MRI 功能性定量参数 BF 伪彩图。

次取平均值，计算得出各组定量参数。2 名医师的测量结果分别记录为测量 1 和测量 2。定量参数包括：对比剂容积转运常数(Ktrans)、速率常数(Kep)、血管外细胞外间隙容积分数(Ve)、血管(血浆)间隙容积分数(Vp)、肝动脉灌注指数(hepatic arterial perfusion index，HPI)、血容量(blood volume，BV)、血流量(blood flow，BF)、对比剂平均通过时间(mean transit time，MTT)。

4. 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析，计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。对 3 组参数先进行正态性分布检验，结果显示所有数据均满足正态性分布；然后进行 Levene 方差齐性检验，如满足方差齐性，则采用单因素方差分析(ANOVA)，多重比较采用 Bonferroni 检验；如方差不齐则采用 Welch 修正值，多重比较采用 Dunnett's T3 检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用受试者工作特征(receiver operator characteristic，ROC)曲线分析 Ktrans、Ve、HPI、MTT 对肝硬化的诊断效能，计算曲线下面积(area under the curve，AUC)，获得敏感度和特异度。对测量 1 和测量 2 两组结果的一致性采用组内相关系数(intra-class correlation coefficient，ICC)分析，ICC>0.75 表示可信度良好，ICC<0.40 表示可信度较差。

结 果

测量 1 和测量 2 两组结果均显示：肝硬化组 Ktrans、Ve 均较正常组低，且失代偿期肝硬化组 Ktrans 较代偿期肝硬化组和正常组均具有统计学差异(P 均<0.05)，失代偿期肝硬化组 Ve 较正常组具有统计学差异($P<0.05$)；肝硬化组 HPI 和 MTT 均较正常组高，且三组间两两比较差异均具有统计学意义(P 均<0.05)；肝硬化组 BF 较正常组低，且失代偿期肝硬化组 BF 较代偿期肝硬化组和正常组均具有统计学差异(P 均<0.05)；三组之间的 Kep、Vp、BV 均无统计学差异(P 均>0.05，表 2、3)。测量 1 和测量 2 的 Ktrans、Ve、HPI、MTT 的 ICC 值分别为 0.707、

表 2 测量 1 的正常组、代偿期和失代偿期肝硬化组定量参数的比较

指标	正常组	代偿期肝硬化组	失代偿期肝硬化组	F 值	P 值
Ktrans(/min)	0.85±0.24	0.69±0.26	0.40±0.18*#	14.092	0.0000
Kep(/min)	5.57±2.74	4.15±2.64	3.50±1.71	2.862	0.0671
Ve	0.47±0.26	0.35±0.12	0.16±0.05*	26.496	0.0000
Vp	0.27±0.06	0.26±0.05	0.23±0.08	1.240	0.2990
HPI	0.35±0.09	0.57±0.17*	0.76±0.16*#	27.725	0.0000
MTT(s)	17.38±12.83	34.26±11.37*	57.33±16.73*#	32.721	0.0000
BF(mL/min/100g)	97.22±36.29	69.30±34.22	24.64±20.24*#	20.426	0.0000
BV(mL/100g)	15.66±3.20	14.27±2.83	12.68±3.81	3.144	0.0523

注：* 与正常组比较，$P<0.05$；# 与代偿期肝硬化组比较，$P<0.05$。

表 3　测量 2 的正常组、代偿期和失代偿期肝硬化组定量参数的比较

指标	正常组	代偿期肝硬化组	失代偿期肝硬化组	*F* 值	*P* 值
Ktrans(/min)	0.81±0.28	0.65±0.29	0.39±0.20*#	9.767	0.0000
Kep(/min)	5.23±2.31	4.06±2.09	3.85±1.44	2.145	0.1283
Ve	0.49±0.26	0.37±0.17	0.17±0.07*	18.712	0.0000
Vp	0.26±0.05	0.23±0.07	0.21±0.08	2.056	0.1393
HPI	0.32±0.18	0.56±0.12*	0.80±0.25*#	25.345	0.0000
MTT(s)	15.66±11.23	31.87±12.53*	53.28±12.68*#	35.909	0.0000
BF(mL/min/100g)	93.66±29.74	72.50±32.68	26.84±25.39*#	19.887	0.0000
BV(mL/100g)	14.57±2.93	13.58±2.64	11.93±3.69	2.841	0.0684

注：* 与正常组比较，$P<0.05$；# 与代偿期肝硬化组比较，$P<0.05$。

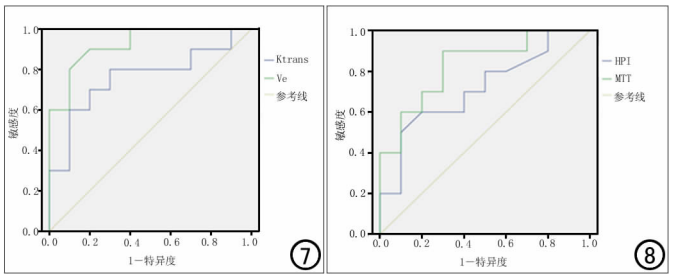

图 7　Ktrans 和 Ve 诊断失代偿期肝硬化的 ROC 曲线。
图 8　HPI 和 MTT 诊断失代偿期肝硬化的 ROC 曲线。

0.673、0.869，0.838。Ktrans、Ve、HPI、MTT 诊断失代偿期肝硬化的 ROC 曲线见图 7、8。Ktrans、Ve、HPI、MTT 对代偿期和失代偿期肝硬化的诊断效能见表 4。

讨　论

DCE-MRI 定量技术是基于顺磁性对比剂进入血管引起组织 T_1 弛豫时间缩短的原理，记录组织信号强度的变化，跟踪对比剂随时间扩散到周围组织的情况，并通过血流动力学模型的处理得到定量参数[4]。不同的血流动力学模型能够计算出不同的功能性参数，应针对组织血供特征选择最适宜的模型。由于肝脏为肝动脉和门静脉双重供血，所以作为一个双血供器官必须采用双血供 VIF 才能客观地反映肝脏病理生理状态。传统的单室模型 Tofts 或 Patlak 等计算出的参数值不能反映肝脏的真实生理功能[5]，而 Extended Tofts 为双室双血流模型，拟合肝脏双血供 VIF，能客观的反映肝脏的病理生理改变，从而更适用于肝脏疾病的评估[6]。本研究 3.0T DCE-MRI 的图像信噪比和时间分辨率能更好地满足 Extended Tofts 模型的算法，获取肝脏血流动力学变化的信息，对肝硬化的严重程度进行量化和精确化，呈现出良好的临床应用潜力。

本研究结果显示，肝硬化组的 Ktrans 和 Ve 值较正常组低，且失代偿期肝硬化组 Ktrans 较代偿期肝硬化组和正常组均具有统计学差异。Ktrans 指对比剂从血管内扩散到血管周围间隙的速度常数，反映组织内微血管的通透性[7]。随着肝硬化的进展，肝窦毛细血管化加重，细胞外间隙变小，钆对比剂从肝血窦自由交换至血管周围间隙的速率下降。本研究结果亦显示，Ve 值仅在失代偿期肝硬化组与正常组间具有统计学差异，可能是因为失代偿期大量的肝硬化再生结节形成及肝小叶结构破坏，导致肝脏正常结构改变，从而使血管外细胞外间隙减小。因此，与 Ve 相比，Ktrans 能更早、更敏感地检测到肝硬化。本研究中，Ktrans 和 Ve 对失代偿期肝硬化的诊断效能均较高（敏感度均为 90%，特异度均为 80%），提示可利用 Ktrans 和 Ve 这两个参数监测肝硬化的进展程度。

本研究中，随着肝硬化的进展，HPI 增加且代偿期和失代偿期肝硬化组均较正常组有统计学差异，这与以往 CT 灌注研究结果相一致[8]。肝硬化组织学上表现为肝细胞坏死、肝小叶结构紊乱、纤维组织和再生结节增生，从而导致一系列改变：肝内微循环结构剧烈变化、血液循环途径被改建、动静脉间形成广泛的交通支、门静脉回流受阻、肝动脉血流量在肝脏总循环的比重逐渐增大（HPI 升高）。龙莉玲等[9]的 CT 灌注成像研究显示肝硬化组的 HPI 值达到（42.6±11.1）%。许尚文等[10]通过 DCE-MRI 定量分析认为 HPI 适用于慢性肝病患者的临床随访。本研究中，HPI 诊断肝硬化代偿期和失代偿期的敏感度分别为 85%和 95%，失代偿

表 4　Ktrans、Ve、HPI、MTT 对代偿期和失代偿期肝硬化的诊断效能

参数	代偿期肝硬化				失代偿期肝硬化			
	AUC	临界值	敏感度（%）	特异度（%）	AUC	临界值	敏感度（%）	特异度（%）
Ktrans(/min)	0.66	0.55	60	60	0.86	0.415	90	80
Ve	0.61	0.12	60	60	0.925	0.283	90	80
HPI	0.79	0.54	85	75	0.915	0.695	95	80
MTT(s)	0.76	29	85	75	0.88	52.8	90	80

期的 AUC 为 0.915，诊断效能较高。因此，尽管 HPI 是一个相对值，但对于肝硬化分期诊断具有较大价值。由于纤维索条和再生结节的双重作用，肝内门静脉和肝静脉分支狭窄、闭塞，开放直接通路引起肝内、外分流，导致对比剂通过肝脏所需时间延长（即 MTT 延长），本文结果与 Chen 等[11]的研究结果一致。本研究中肝硬化代偿期 BF 降低不明显，但至失代偿期降低显著，说明肝硬化代偿期门脉灌注量虽然降低，但全肝循环血流量还能维持正常的生理机能，这可能与肝脏血管独特的代偿机制及肝脏“自身调节”机制有关[12]。然而，随着肝内血管阻力逐步升高，肝脏逐步转变为肝动脉供血为主，肝动脉的代偿性增加并不能完全弥补门脉血流量的持续下降，最终结果是肝脏总灌注指标 BF 降低。

Extended Tofts 模型拟合计算的过程受 T_1 mapping、AIF 位置的选择等因素的影响，且不同测量者之间可能产生偏差。测量的可重复性是定量分析的基础，是衡量一个血流动力学模型是否可以重复使用的重要标准，且模型的复测性良好与否对研究结果至关重要。本研究中，两个测量者的测量参数 Ktrans、Ve、HPI 和 MTT 的 ICC 值均大于 0.60，且 HPI 和 MTT 的 ICC 值大于 0.75，提示 Ktrans、Ve、HPI 和 MTT 的可重复性良好，同时表明 Extended Tofts 模型的复测性较好，可应用于肝脏的 DCE-MRI 研究。本研究亦存在不足之处，如样本量偏小，今后需扩大样本量进行深入研究；测量者较少可能导致 ICC 值偏高；对原始图像的三维非刚性运动校正尚无明确统一的标准[13]等。

综上所述，Extended Tofts 双室模型在肝硬化的 DCE-MRI 定量分析中具有良好的复测性，能够在一定程度上反映肝硬化的血流动力学改变及血管微环境变化，进而评价肝硬化的严重程度并对其进行分级。

参考文献：

[1] Aronhime S, Calcagno C, Jajamovich GH, et al. DCE-MRI of the liver: effect of linear and non-linear conversions on hepatic perfusion quantification and reproducibility[J]. J Magn Reson Imaging, 2014, 40(1): 90-98.

[2] 章俞，赵振华，赵丽，等. Extended Tofts 和 Exchange 模型的动态对比增强 MRI 参数鉴别诊断肝细胞癌和肝转移瘤的价值[J]. 中华放射学杂志，2015，49(9)：656-660.

[3] Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension[J]. Major Probl Clin Surg, 1964, 1: 1-85.

[4] 宋媛，丁爽，贾文霄. DCE-MRI 评价肿瘤血管生成的实验研究[J]. 放射学实践，2014，29(6)：640-643.

[5] Gaens ME, Backes WH, Rozel S, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of carotid atherosclerotic plaque: model selection, reproducibility, and validation[J]. Radiology, 2013, 266(1): 271-279.

[6] 宋琼，马静，饶圣祥，等. 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[J]. 放射学实践，2013，28(6)：662-665.

[7] Li Z, Sun J, Chen L, et al. Assessment of liver fibrosis using pharmacokinetic parameters of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. J Magn Reson Imaging, 2016, 44(1): 98-104.

[8] 战跃福，吴烨华，陈建强，等. 256-CT 肝灌注成像评价肝硬化的价值[J]. 中南大学学报（医学版），2016，41(1)：44-50.

[9] 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.

[10] 许尚文，陈自谦，夏加林，等. 3.0T 磁共振动态增强扫描对乙肝肝纤维化的评估[J]. 功能与分子医学影像学（电子版），2015，4(4)：778-784.

[11] Chen ML, Zeng QY, Huo JW, et al. Assessment of the hepatic microvascular changes in liver cirrhosis by perfusion computed tomography[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(28): 3532-3537.

[12] Bultman EM, Brodsky EK, Horng DE, et al. Quantitative hepatic perfusion modeling using DCE-MRI with sequential breath-Holds[J]. J Magn Reson Imaging, 2014, 39(4): 853-865.

[13] Wang H, Cao Y. Correction of arterial input function in dynamic contrast enhanced MRI of the liver[J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 21(2): 411-421.

（收稿日期：2017-01-16 修回日期：2017-05-31）