

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.09.012

❖ 临床研究 ❖

基于肝细胞特异性 MRI 对比剂的肝硬化背景良恶性的鉴别诊断价值

黄海华, 何琛波

(郴州市第一人民医院影像医学中心, 湖南 郴州 423000)

【摘要】目的: 探讨基于肝细胞特异性磁共振成像 (MRI) 对比剂的肝硬化背景良恶性鉴别诊断价值。**方法:** 96 例肝硬化患者经影像学检查发现的肝脏结节均行肝细胞特异性对比剂钆塞酸二钠 (Gd-EOB-DTPA) 增强扫描, 根据手术或穿刺病理结果分为 RN 组、DN 组和 HCC 组。比较 3 组结节 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 扫描参数; 以病理诊断结果为“金标准”, 评价基于 Gd-EOB-DTPA 对比剂的 MRI 扫描诊断肝硬化背景下 HCC 的敏感度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值。**结果:** 96 例肝硬化患者经影像学检查共发现 110 个病灶, 病理诊断 RN 21 个、DN 40 个和 HCC 49 个。HCC 组、DN 组、RN 组 ADC 值依次升高, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); HCC 组 T1 值、T1 值增加率高于 DN 组和 RN 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 以病理诊断为“金标准”, Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 诊断 HCC 敏感度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值、Kappa 值分别为 90.48%、94.38%、93.64%、79.17%、97.67%、0.80。**结论:** 基于肝细胞特异性对比剂 Gd-EOB-DTPA 的 MRI 增强扫描可鉴别肝硬化背景下良恶性结节, 对 HCC 有较高诊断价值。

【关键词】 肝细胞特异性对比剂; 磁共振成像; 肝硬化; 结节; 肝细胞癌; 诊断效能

【中图分类号】 R445.2; R575.2 **【文献标志码】** A

Differential diagnosis of benign and malignant cirrhosis based on hepatocellular specific MRI contrast agent

HUANG Hai-hua, HE Chen-bo

(Center of Medical Imaging, Chenzhou First People's Hospital, Chenzhou 423000, Hunan, China)

【Abstract】Objective: To explore the value of liver cell-specific magnetic resonance imaging (MRI) contrast agent in the diagnosis of benign and malignant cirrhosis. **Methods:** 96 patients with cirrhosis were included, imaging examination revealed liver nodules, liver cell specific contrast agent GD-Eob-DTPA was used for MRI enhancement. They were divided into RN group, DN group and HCC group according to surgical or puncture pathological results, GD-Eob-DTPA enhanced MRI scan parameters of nodules in the three groups were compared. Pathological diagnosis as the “gold standard”, to evaluate the sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value of MRI scan based on GD-Eob-DTPA contrast agent in the diagnosis of HCC in the background of cirrhosis. **Results:** Among 96 patients, a total of 110 lesions were found by imaging examination, including 21 pathologically diagnosed RN, 40 DN and 49 HCC, they were included in RN group, DN group and HCC group. The ADC values of the HCC group, DN group and RN group increased successively, and the differences between the groups were statistically significant ($P < 0.05$). T1 value and the increase rate of T1 value in HCC group was higher than that in DN group and RN group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Taking pathological diagnosis as the “gold standard”, the sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value, negative predictive value and Kappa value of GD-Eob-DTPA enhanced MRI for HCC diagnosis were 90.48%, 94.38%, 93.64%, 79.17%, 97.67%, 0.80, respectively. **Conclusion:** Enhanced MRI scanning based on liver cell-specific contrast agent GD-Eob-DTPA can distinguish benign and malignant nodules in the background of liver cirrhosis, which has high diagnostic value for HCC.

【Key words】 Hepatocyte-specific contrast agent; Magnetic resonance imaging; Liver cirrhosis; Nodule; Hepatocellular carcinoma; Diagnostic performance

肝硬化是消化系统常见疾病, 为不同原因引起的进行性肝损害所致肝细胞广泛性坏死及结缔组织纤维型增生进展引起。数据显示, 多数肝细胞癌

(hepatocellular carcinoma, HCC) 是在肝硬化结节基础上发展而来^[1]。肝硬化发展过程中的不典型增生结节 (dysplastic nodule, DN) 为 HCC 的癌前病变,

是再生结节 (regenerative nodule, RN) 进展为 HCC 的重要阶段^[2]。我国是 HCC 发病率较高的国家,早期准确诊断并积极治疗可在一定程度上改善预后^[3]。准确识别肝硬化结节病灶的性质,鉴别结节良、恶性病变,对于提高 HCC 的早期诊断率,提高生存率,改善患者预后具有重要意义^[4]。MRI 是一种安全、无创的检查手段,是检测肝脏病变常用的影像学方法,但目前 DN 与 HCC 的临床鉴别仍然较为困难^[5]。钆塞酸二钠 (Gd-EOB-DTPA) 是一种新型肝脏特异性对比剂,具有普通细胞外造影剂三期增强的特点,又可被正常肝胆细胞摄取而呈现高、等信号,HCC 细胞不吸收而呈低信号,已被证实可提高 HCC 诊断效率^[6]。本研究旨在探讨基于 Gd-EOB-DTPA 的 MRI 检查对肝硬化背景下良恶性病变的鉴别效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 3 月至 2022 年 3 月郴州市第一人民医院收治的 96 例肝硬化患者为研究对象。其中,男性 72 例,女性 24 例;年龄 27 ~ 76 岁,平均(52.07 ± 7.95)岁。纳入标准:(1)明确诊断为肝硬化^[7];(2)造影、彩超或增强 CT 检查发现无法明确性质的肝脏结节;(3)均行 MRI 平扫描及 Gd-EOB-DTPA 增强扫描;(4)临床资料、影像学资料、随访资料完整清晰;(5)对本研究知情同意且自愿配合。排除标准:(1)典型肝癌、肝囊肿、血管瘤、FNH 等明确性结节;(2)存在 MRI 检查禁忌证、对造影剂过敏、无法配合检查者。

1.2 方法

1.2.1 MRI 扫描 采用美国 GE HDXT3.0T 磁共振扫描仪,8 通道相控阵线圈。患者取仰卧位,头先进,身体纵轴垂直于扫描线。经肘前静脉注射 Gd-EOB-DTPA 对比剂,注射剂量 0.1 mL/kg,注射速率 2 mL/s。扫描序列及参数设置:冠状面 T2WI (TR 1 800 ms,TE 95 ms);半傅里叶单次激发快速自旋回波面 T2WI (TR 2 930 ms,TE 89 ms);脂肪抑制序列 T2WI (TR 2 930 ms,TE 89 ms),133°翻转角;二维反转恢复快速梯度回波 T1WI (TR 171 ms,TE 2.31 ms)。视野 (field of view, FOV) 350 mm × 350 mm,矩阵 224 × 320,层间距 1.2 mm,层厚 6 mm。DWI (TR 9 200 ms,TE 66 ms),FOV 420 mm × 420 mm,矩阵 118 × 148,层厚 6 mm。分别于注射对比剂后 30 s、60 s 及 120 s 进行扫描。

1.2.2 图像分析 由两名具有 10 年以上经验的影像医师进行盲法独立阅片诊断。将扫描得到的 T1

mapping 图像传送至工作站,在 T1 mapping 伪彩图中,绘制 ROI 面积 0.5 ~ 1.2 cm³,测量 T1 弛豫时间,参照增强前后动脉期、门静脉期、肝胆期肿瘤及周围肝实质对应的解剖位置进行测量。测量病灶 T1 时,ROI 置于病灶最大切面的三个不同位置处,同时尽可能每次 ROI 大小一致。测量肝实质 T1 时,在病灶对应 T1 mapping 图像相应层面距离肿瘤边缘超过 2 cm 处的正常肝实质进行测量。分别在病灶及周围肝实质 ROI 区域计算 ADC 值,测量时避开出血处、脂肪、囊变、坏死区域、胆管、血管伪影,各测量 3 次,取平均值。

1.3 观察指标

(1)病灶检出情况:包括影像检查和病理检查;(2)不同类型结节 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 扫描参数;(3)Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 对 HCC 的诊断效能:敏感度 = 真阳性例数 / (真阳性 + 假阴性) 例数 × 100%;特异度 = 真阴性例数 / (真阴性 + 假阳性) 例数 × 100%;准确度 = (真阳性 + 真阴性) 例数 / (真阳性 + 假阳性 + 假阴性 + 真阴性) 例数 × 100%;阳性预测值 = 真阳性例数 / (真阳性 + 假阳性) 例数 × 100%;阴性预测值 = 真阴性例数 / (假阴性 + 真阴性) 例数 × 100%。

1.4 统计学分析

采用 SPSS22.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用单因素方差分析或 LSD 法;计数资料以 [n (%)] 表示,采用 χ^2 检验。一致性采用 Kappa 分析,Kappa 值 < 0.4 提示一致性较差;0.4 ~ 0.75 提示一致性一般;> 0.75 提示一致性良好。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病灶检出情况

96 例肝硬化患者经影像学检查共发现 110 个病灶,病理诊断 RN 21 个, DN 40 个, HCC 49 个,分别纳入 RN 组、DN 组及 HCC 组。

2.2 不同类型结节 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 扫描参数比较

HCC 组、DN 组、RN 组 ADC 值依次升高,组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$);HCC 组 T1 值、T1 值增加率高于 DN 组和 RN 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 对 HCC 的诊断效能

以病理诊断为“金标准”,Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 诊断 HCC 敏感度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值、Kappa 值分别为 90.48%、94.38%、93.64%、79.17%、97.67%、0.80。见表 2 及表 3。

表 1 不同类型结节 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 扫描参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	T1 值(ms)	T1 值增加率 (%)
HCC 组 (n=21)	1.22 ± 0.19 *#	540.07 ± 80.25 *#	227.49 ± 69.83 *#
DN 组 (n=40)	1.60 ± 0.32 *	320.64 ± 52.09	115.21 ± 32.14
RN 组 (n=49)	2.23 ± 0.49	311.42 ± 44.28	110.75 ± 27.89
F 值	58.365	139.678	68.456
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与 RN 组相比; # $P < 0.05$, 与 DN 组相比。

表 2 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 与病理诊断结果 [n(%)]

Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 诊断	病理诊断		合计
	阳性	阴性	
阳性	19 (17.27)	5 (4.55)	24 (21.82)
阴性	2 (1.82)	84 (76.36)	86 (78.18)
合计	21 (19.09)	89 (80.91)	110 (100)

表 3 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 对 HCC 的诊断效能

敏感度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	Kappa 值
90.48	94.38	93.64	79.17	97.67	0.80

2.4 典型病例影像学特征

患者, 女性, 57 岁, 有乙肝病史, 发现肝硬化异常结节 1 年余, Gd-EOB-DTPA MRI 增强扫描检查肝脏 S6 结节。见图 1。

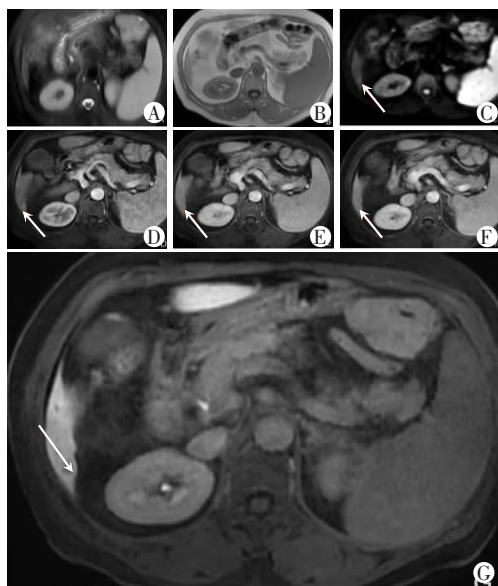


图 1 典型病例影像学特征

A. T2WIFS 肝脏 S6 结节显示不清; B. T1WI 肝脏 S6 结节显示不清; C. DWI 肝脏 S6 结节轻度受限; D. 动脉期肝脏 S6 结节明显强化 (箭头示); E. 门脉期肝脏 S6 结节强化未退去 (箭头示); F. 可见延迟期肝脏 S6 结节稍微退去; G. 肝胆期肝脏 S6 结节未摄取造影剂 (箭头示)。

3 讨论

肝硬化患者肝脏密度和形态发生显著改变, 给肝脏内部结节样病变的鉴别诊断增加了难度^[8]。

HCC 多为肝硬化发展而来, 其癌变过程是由 RN 至 DN, 再发展到 HCC 的病理过程^[9]。HCC 早期介入治疗预后良好, 故准确判断肝硬化背景下结节性质, 可提高早期诊断率, 有助于临床治疗方案的制定, 进而降低病死率, 改善预后^[10]。

MRI 检查无创伤, 无辐射, 且具有较高的软组织分辨率, 在腹部病变的诊断中具有一定优势^[11]。因 RN 与 HCC 结节的供血情况不同, 导致二者表现出相反的信号相位, 当供血量减少时, 门静脉血流量增加, MRI 信号减弱, 反之供血量增加时, 门静脉血流量减少, MRI 信号增强^[12]。HCC 以肝动脉为主要供血动脉, 故动脉期可见明显强化^[13]。Gd-EOB-DTPA 为肝细胞特异性对比剂, 是脂溶性 EOB 与 Gd-DTPA 结合而成, 注射后可与机体血浆蛋白结合, 部分经肾脏代谢排出, 其余转运至肝脏, 被肝脏选择性吸收, 使组织粘滞度改变, 使 T1WI 产生高信号, 再经胆管排出^[14]。HCC 不吸收 Gd-EOB-DTPA, 故呈现低信号, 与肝组织信号形成对比, 呈现出明显清晰的边界^[15]。本研究结果显示, DN 与 HCC 组患者 ADC 值低于 RN 组 ($P < 0.05$), 原因可能是 HCC 结节增生较为活跃, 内部血管与细胞密度增加, ADC 值随之降低, 同时, 良恶性结节内部水分子扩散情况不同, RN 内部水分子扩散运动不受影响, 而 HCC 及 DN 结节内部水分子扩散受限。注射 Gd-EOB-DTPA 后, HCC 组织对比剂浓度在短时间内高于正常肝组织, 信号增强, 表现为动脉期充填, 待肝组织经门静脉摄取对比剂后, HCC 组织内部的对比剂浓度开始下降, 信号开始减低, 整体表现为快进快退^[16]。随着 b 值升高, RN、DN 结节由高信号变为低信号, 而后逐渐消失, 而 HCC 仍表现为高信号, 故可区分出 RN 与 DN 结节。

组织的 T1 弛豫时间与 Gd-EOB-DTPA 对比剂浓度有关, 随着肝细胞分化程度降低, 有机阴离子转运肽 (OATP) 表达减少, 导致 Gd-EOB-DTPA 摄取情况不同, 故 T1 弛豫时间有所差异, 肝细胞分化较好的 DN 对 Gd-EOB-DTPA 的摄取与正常肝细胞接近^[17-18]。DN 的 T1 弛豫时间明显短于 HCC, 故可鉴别区分 HCC 与 DN 结节。肝硬化下, T1 值受到肝纤维化程度的影响, 采用 Gd-EOB-DTPA 增强 T1 mapping 参数 T1 值增加率, 可消除肝脏实质对检查结果的影响, 客观反映结节性质^[19]。本研究中, DN 的 T1 值增加率低于 HCC ($P < 0.05$), 原因是 DN 病灶 T1 值与周围肝实质无明显差异, 而 HCC 病灶与周围肝实质差异较大。以病理诊断为“金标准”, Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 诊断 HCC 敏感度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值、Kappa 值分别为

90.48%、94.38%、93.64%、79.17%、97.67%、0.80,证实 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 鉴别结节肝硬化背景下良恶性结节与病理诊断一致性良好。

综上,肝硬化背景下性质难辨的结节可采用基于肝细胞特异性对比剂 Gd-EOB-DTPA 的 MRI 增强扫描进行鉴别诊断,准确鉴别良恶性结节,对于 HCC 有较高的诊断效能。

参考文献

- [1] 谢丽娟,关鉴,王刚.肝硬化结节恶变患者超声,CT,MRI 的诊断价值分析[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2021,19(4):75-77.
- [2] 曹怡,方向军,代月黎.普美显 MRI 增强扫描鉴别肝硬化结节与肝癌应用价值[J].中南医学科学杂志,2020,31(14):1109-1112.
- [3] 杨健,柏玉涵,时昭红,等. Gd-EOB-DTPA 多模态 MRI 对常规 MRI 不典型强化肝硬化结节的诊断价值[J].中国医学影像学杂志,2019,14(28):897-900.
- [4] Verloh N, Probst U, Utpatel K, et al. Influence of hepatic fibrosis and inflammation; Correlation between histopathological changes and Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging[J]. PLOS ONE, 2019, 14(5):215-218.
- [5] Schulz A, Joelsen-Hatlehol ES, Brudvik KW, et al. Preoperative detection of colorectal liver metastases; DWI alone or combined with MDCT is no substitute for Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI[J]. Acta Radiologica, 2019, 61(3):284-288.
- [6] 朱鹭翔,赵森,任文妍,等.小肝癌与肝硬化结节 MRI 表观扩散系数值与 $R2^*$ 值差异分析[J].医学影像学杂志,2021,31(1):51-54.
- [7] 中华医学会肝病学会.肝硬化诊治指南[J].中华肝脏病杂志,2019,27(11):846-865.
- [8] Yuan X, Wang S, Shi W, et al. Dual Plasma Sampling Method to Determine the Hepatic and Renal Clearance of the 2 Diastereoisomers of Gd-EOB-DTPA [J]. Investigative Radiology, 2020, 55(3):168-173.
- [9] 曹怡,方向军,代月黎.普美显 MRI 增强扫描鉴别肝硬化结节与肝癌应用价值[J].中南医学科学杂志,2020,48(1):76-79.
- [10] Stief JD, Haase M, Lüdemann L, et al. Combined morphological and functional liver MRI using spin-lattice relaxation in the rotating frame ($T1\rho$) in conjunction with Gadoteric Acid-enhanced MRI [J]. Scientific Reports, 2019, 9(1):309-312.
- [11] 中华医学会影像技术分会国际交流学组.肝胆特异性对比剂钆塞酸二钠增强 MRI 扫描方案专家共识[J].中华放射学杂志,2019,53(12):1040-1044.
- [12] 母青林,胡琼,黄文光,等.钆贝葡胺 MRI 增强在肝硬化结节与小肝癌诊断鉴别中的应用[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2020,18(4):94-96.
- [13] Rao SX, Wang J, Wang J, et al. Chinese consensus on the clinical application of hepatobiliary MR imaging contrast agent-Gd-EOB-DTPA[J]. Journal of Digestive Diseases, 2019, 19(21):385-388.
- [14] 庞勇,潘力平,唐煌,等.基于 Gd-EOB-DTPA 增强磁共振的肝硬化不典型增生结节和小肝癌鉴别诊断的可行性分析[J].中国医学装备,2020,17(8):87-90.
- [15] Liu HF, Wang Q, Du YN, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI with Gd-EOB-DTPA for the quantitative assessment of early-stage liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rabbits[J]. Magnetic Resonance Imaging, 2020, 70(11):904-907.
- [16] Nakajima K, Seki M, Hatakeyama S, et al. Visual liver assessment using Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging of patients in the early post-Fontan period[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1):184-188.
- [17] Espina S, Gonzalez-Irazabal Y, Sanz-Paris A, et al. Amino Acid Profile in Malnourished Patients with Liver Cirrhosis and Its Modification with Oral Nutritional Supplements; Implications on Minimal Hepatic Encephalopathy[J]. Nutrients, 2021, 13(11):3764-3769.
- [18] Shi Z, Cai W, Feng X, et al. Radiomics Analysis of Gd-EOB-DTPA Enhanced Hepatic MRI for Assessment of Functional Liver Reserve [J]. Academic Radiology, 2021, 31(3):270-275.
- [19] Crane HG, Davison SA, Levy MT. Editorial; the emergence of non-hypervascular hypointense nodules on Gd - EOB - DTPA - enhanced MRI in patients with chronic hepatitis C [J]. Alimentary Pharmacology And Therapeutics, 2020, 51(1):168-169.

(收稿日期:2022-04-19

修回日期:2022-05-21)