

磁共振功能成像在肝细胞肿瘤中的应用进展*

田海飞 综述, 曾 燕 审校(重庆医科大学附属第二医院放射科 400010)

【关键词】 肝细胞肿瘤; 磁共振功能成像; fMRI

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.09.051 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)09-1276-03

磁共振(MR)常规 T1WI、T2WI 序列联合 3 期增强对大部分肝肿瘤诊断已有较高敏感性,但对于部分小于 2 mm 小肝肿瘤敏感性和特异性较低,肝脏其他局灶性病变会对小肝肿瘤病灶检出造成干扰。磁共振功能成像(fMRI)可通过不同成像技术对病灶水分子运动、微循环、化合物成分及能量代谢、含氧量进行定量分析;fMRI 和肝脏特异性对比剂的运用会提高肝肿瘤诊断的敏感性,并在预后及指导临床治疗上有巨大应用前景。

1 fMRI 不同成像技术应用

1.1 扩散加权成像(DWI)应用 通过检测细胞内水分子扩散运动,间接反映水分子所在细胞生理状态和空间信息,将表观扩散系数(ADC)作为水分子扩散运动能力定量指标。肝肿瘤结节较肝脏良性结节有更高细胞密度。由于细胞膜去极化遭到破坏,因此大部分肝肿瘤组织内水分子弥散受限,在 DWI 上为高信号,肝肿瘤病灶 ADC 值低于良性病灶。有研究将肝脏良、恶性肿瘤鉴别诊断 ADC 值阈值设为 $1.63 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($b = 1\ 000 \text{ s}/\text{mm}^2$),诊断敏感性和特异性分别为 95.2%、91.0%^[1]。另有研究表明,STIR 结合层面选择梯度反转序列 SSGR 应用于高场强磁共振,能在不降低信噪比和增加采集时间的前提下显著减小化学位移伪影,较传统 DWI 显著提高肝局限性小病灶显出^[2]。DWI 在肝纤维化检测、肝肿瘤术后随访也有独特优势。虽然 DWI 易受周围运动器官影响,信噪比较低,但作为肝脏 MR 常规序列检查的补充,可提高小肝肿瘤的检出。

1.2 体素内不相干运动(IVIM)应用 常规 DWI 中组织信号与扩散敏感因子 b 呈单指数函数线性负相关关系,研究表明,虽然 DWI 信号很大程度取决于水分子扩散运动,但是还会受到微循环血流影响。IVIM 应用双指数函数模型,描述组织信号与 b 值关系。先进行多 b 值 DWI 扫描,对多 b 值的 DWI 数据进行双指数拟合,得到单纯水分子扩散相关系数(D)、微循环灌注相关系数(D^*)、灌注分数(f)等 3 个参数,分别反映单纯水分子扩散运动、灌注相关扩散运动。研究发现,肝脏恶性肿瘤 ADC 值、 D 值显著低于良性病变,但 D 值较 ADC 值对肝脏良、恶性病变鉴别有更高敏感性; D^* 值、 f 值鉴别富血供病变有更高优越性,尤其是 f 值能在不注射对比剂情况下较好反映病变血供^[3],因此 IVIM 还可为肾功能不全患者提供更安全的检查。Park 等^[4]在肝肿瘤患者肝动脉化疗栓塞(TACE)术前进行 MRI 增强检查和 IVIM 检查,术后进行 CT 检查作为对照。发现 MRI 增强 AER 和 IVIM D^* 值在碘油吸收率高的病灶中显著高于碘油吸收差的病灶,因此,AER、 D^* 可预测肝肿瘤 TACE 术后碘油吸收情况。

1.3 多期动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)应用 DCE-MRI 是利用对比剂首过灌注反映组织器官微循环血管分布和

血流灌注情况的 fMRI 技术。静脉团注顺磁性对比剂后,采用 3D T1WI 梯度回波序列和并行采集技术快速成像,检测对比剂首过组织时引起局部信号强度变化,计算组织 T1 或 T2 弛豫率,进行非参数分析和参数分析^[5]。传统 DCE 依靠组织信号强度改变和感兴趣区时间-信号曲线进行诊断,不能全面而真实地反映肿瘤微循环灌注情况。DCE 定量分析基于灌注成像采集数据,通过双室药代模型计算容积转运参数(K_{trans})、速率常数(K_{ep})、血管外细胞外容积分数(V_e)等参数,实现磁共振灌注定量分析。Zhang 等^[6]利用 DCE-MRI 对四氯化碳诱导兔肝纤维化进行分析发现, K_{trans} 可用于肝纤维化分级, K_{ep} 和 V_e 对肝纤维化分级无意义。宋琼等^[7]研究发现,肝肿瘤病灶 K_{trans} 和 K_{ep} 较健康肝组织增高,可能与肿瘤新生血管成熟度差、血管内皮细胞间隙增大引起肿瘤组织微循环渗透性较大相关。DCE-MRI 可用于肝肿瘤治疗后肿瘤组织内病理变化研究,但具体灌注参数数值尚无统一标准^[8]。

1.4 磁共振波谱成像(MRS) MRS 是无创检测活体组织内化合物水平和代谢情况的 1 种 fMRI 技术,目前主要是 ^1H MRS 和 ^{31}P MRS 运用于肝脏成像。肝 ^1H MRS 谱包括胆碱(Cho)、脂质(Lip)、肌酸(Cr)、谷氨酰胺和谷氨酸盐等。陈鹏等^[9]对健康人、肝硬化及肝硬化背景肝肿瘤患者进行 ^1H MRS 检查,结果显示,3 组 Lip 峰、Cho 峰、Cho/Lip 比值均存在差异,恶性肿瘤 Cho/Lip 大于良性病灶,认为 ^1H MRS 可为肝细胞肿瘤与肝硬化再生结节的鉴别诊断提供信息。Tang 等^[10]对家兔 VX2 肝脏移植瘤高强度聚焦超声(HIFU)治疗前及治疗后不同时间段进行 ^1H MRS 检查,试验发现 VX2 肝肿瘤 Cho 峰显著高于健康肝组织,Cho 峰和 Cho/Lip 比值在 HIFU 治疗后显著降低;局部消融病灶内 Cho 值高于完全消融病灶,Cho/Lip 比值则低于完全消融病灶。因此, ^1H MRS 可用于区分肝肿瘤 HIFU 治疗肿瘤残余。肝脏 ^{31}P MRS 谱主要包括磷酸单脂(PME)、磷酸二脂(PDE)、无机磷(PI)和 α -NTP、 β -NTP、 γ -NTP 峰。Leij-Halfwerk 等^[11]发现,肝脏肿块中 Lip 有助于肝肿瘤诊断, ^{31}P MRS 曲线上表现为 PME 峰上升、积分面积及 PME/PDE 比值增大,肝肿瘤组织代谢旺盛,三磷酸腺苷(ATP)消耗较多,故 ATP 峰值和积分面积显著降低。Zhang 等^[12]发现,慢性肝炎进行抗病毒治疗 6 个月后,PME/PDE 比值较治疗前显著升高,因此, ^{31}P MRS 可用于检测慢性肝炎抗病毒治疗效果。MRS 在肝肿瘤早期诊断、预后评估中应用前景将不可忽视。

1.5 磁敏感加权成像(SWI)应用 SWI 是 1 种利用组织内能引起局部磁场不均匀性物质,导致组织间磁敏感差异,产生特异对比的 fMRI 技术。多种肝脏慢性疾病会引起肝脏内源性铁质沉积,尤其是肝硬化。铁主要选择性沉积于肝硬化结节内,肝细胞内沉积铁多为铁蛋白,网状内皮系统内沉积铁多为

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会重点项目(2013-1-021)。

含铁血黄素,两者均为强顺磁性物质。Honda 等^[13]发现肝硬化结节癌变时,结节中沉积铁出现廓清现象,肝肿瘤病灶内铁水平显著低于肿瘤周围组织,SWI 图上铁沉积结节呈低信号,肿瘤结节因铁廓清现象表现为低信号背景上的相对高信号区,呈现“结节中的结节”。常规 MRI 联合 SWI 能提高肝硬化背景下小型肝肿瘤早期诊断,特别是小于 2 cm 的肝肿瘤病灶。Chang 等^[14]经试验发现,SWI 对肿瘤内引流静脉的显示显著优于常规 MRI 平扫以及增强检查,肿瘤内引流静脉分布与肿瘤动脉分布相关,SWI 无需对比即可获得肿瘤血供情况。此外,SWI 在显示肝肿瘤内钙化、出血、肿瘤边缘情况以及准确判断肿瘤是否存在包膜等方面也要显著优于常规 MRI^[15]。

1.6 血氧水平依赖功能磁共振成像(BOLD-fMRI) BOLD-fMRI 以内源性血红蛋白作为天然对比剂,通过检测组织内去氧血红蛋白量获得组织氧水平,间接反映组织器官血流动力学改变。顺磁性去氧血红蛋白具有缩短 T_2^* 作用,横向弛豫率 R_2^* 与去氧血红蛋白直接相关,常以 R_2^* 为定量评价局部组织含氧量。肝脏 BOLD 在预测肝脏病变的血管形成有潜在价值, Park 等^[16]对不同肝脏肿瘤进行 BOLD 检查,发现肝血管瘤 T_2^* 最高,其次为肝细胞肿瘤、肝转移瘤、胆管肿瘤。于德新等^[17]分别对肝脏良、恶性肿瘤患者治疗前后进行 BOLD 检查,发现恶性肿瘤 T_2^* 、病灶/肌比值、病灶/脾较良性病灶小,表明 T_2^* 相关参数有助于肝脏局灶病变良、恶性鉴别。罗银灯等^[18]采用 BOLD-fMRI 对肝肿瘤患者接受 HIFU 治疗前后进行检查,发现治疗后 2 周内病灶 R_2^* 较治疗前显著升高, T_2^* 显著降低,表明 BOLD-fMRI 可用于肝肿瘤治疗后疗效评估。

1.7 磁共振弹性成像(MRE) MRE 通过对组织施加 1 个正应力或剪切应力后,检测组织产生反作用力大小、性质,判断组织弹性。MRE 主要应用于无创评估肝脏纤维化程度。对比研究发现,MRE 肝脏硬度对肝纤维化分级敏感性高于 DWI D^* 、 f 和 ADC 值^[19]。Shi 等^[20]发现,炎性坏死会引起早期肝纤维化 MRE 所测肝硬度增加。Motosugi 等^[21]回顾性分析 301 例慢性肝病患者,所有患者进行磁共振 MRE 和增强检查,对性别、肝硬度、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、甲胎蛋白进行多变量分析发现,肝组织硬度是慢性肝病、肝肿瘤发生的独立危险因素。肝脏恶性肿瘤平均剪切弹性显著高于健康肝组织、纤维化肝组织或肝脏良性肿瘤,MRE 有助于鉴别肝脏良、恶性肿瘤。

2 fMRI 和肝脏特异性对比剂的运用

肝脏特异性对比剂主要包括肝细胞特异性对比剂(Mn-DPDP、Gd-BOPTA、Gd-EOB-DTPA)和网状内皮系统特异性对比剂超顺磁性氧化铁(SPIO)。肝脏局限增生结节和肝硬化结节可摄取肝细胞特异性对比剂呈高信号,大多数肝脏恶性肿瘤不摄取而呈低信号。Gd-EOB-DTPA 是 1 种新型肝脏特异性对比剂,可在多期动态增强成像基础上增加肝胆期成像,Esterson 等^[22]发现,3.0 T 磁共振延迟 30 min,较延迟 20 min 更有助于提高肝脏实质性病变显示。叶枫等^[23]发现,慢性肝病背景下应用 Gd-EOB-DTPA 肝胆期图像肝肿瘤检出率优于 DWI,尤其是对小于或等于 1 cm 微小肝肿瘤的检出。肝肿瘤早期患者 Gd-EOB-DTPA 增强肝胆期出现低信号结节有更高复发率和更低生存率^[24],Gd-EOB-DTPA 增强比常规 Gd 制剂在检测肝肿瘤术后复发具有更高敏感性。SPIO 可被肝 Kupffer 细胞特异性摄取,健康肝组织在 T2WI 上呈均匀低信号,而肝肿瘤组织因没有或仅有少量 Kupffer 细胞而信号显著高于周围肝组织。SPIO-MRI 中组织强化程度与 Kupffer 细胞

数量密切相关,有助于预测肝肿瘤分化程度。随着分子影像的发展,可将 SPIO 颗粒与其他材料制备成纳米粒,利用载体(如间充质干细胞)达到对肝炎、肝肿瘤等疾病更高效、安全的诊断^[25]。未来磁共振对比剂发展方向将是集靶向显像及治疗于一体的多模态对比剂。

3 小结

虽然磁共振功能成像检查技术存在各自局限型,距离广泛用于肝肿瘤诊断和评估还有一定距离,但是为肝肿瘤影像诊断及随访提供更多思路,笔者相信随着磁共振成像设备和技术不断改进完善,不同功能成像技术、新多模态对比剂联合运用将为肝肿瘤诊断和治疗评估提供更全面、精准信息,不仅能提高肝肿瘤,特别是不典型肝肿瘤诊断,还能较准确地对肿瘤进行组织学分型,指导临床治疗。

参考文献

- [1] Erturk SM, Ichikawa T, Sano K, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for characterization of focal liver masses; impact of parallel imaging (SENSE) and b value [J]. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 2008, 32(6): 865-871.
- [2] Lee JS, Kim YK, Jeong WK, et al. Diffusion-weighted imaging of the liver at 3 T using section-selection gradient reversal; emphasis on chemical shift artefacts and lesion conspicuity [J]. *Clinical Radiology*, 2015, 70(4): 408-415.
- [3] Yoon JH, Lee JM, Yu MH, et al. Evaluation of hepatic focal lesions using diffusion-weighted MR imaging; comparison of apparent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion-derived parameters [J]. *Magnetic Resonance Imaging*, 2014, 39(2): 276-285.
- [4] Park YS, Lee CH, Kim JH, et al. Using intravoxel incoherent motion (IVIM) MR imaging to predict lipiodol uptake in patients with hepatocellular carcinoma following transcatheter arterial chemoembolization; a preliminary result [J]. *Magnetic Resonance Imaging*, 2014, 32(6): 638-646.
- [5] Khalifa F, Soliman A, El-Baz A, et al. Models and methods for analyzing DCE-MRI; a review [J]. *Medical Physics*, 2014, 41(12): 124301-124334.
- [6] Zhang W, Kong X, Wang ZJ, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with Gd-EOB-DTPA for the evaluation of liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats [J]. *PLoS ONE*, 2015, 10(6): e0129621.
- [7] 宋琼, 马静, 饶圣祥, 等. MR 全肝增强灌注 Tofts 模型分析对肝肿瘤微循环功能状态的影像生物学标志物的评价研究 [J]. *放射学实践*, 2013, 28(6): 662-665.
- [8] Yang RM, Zou Y, Huang DP, et al. In vivo assessment of the vascular disrupting effect of M410 by DCE-MRI biomarker in a rabbit model of liver tumor [J]. *Oncology Reports*, 2014, 32(2): 709-715.
- [9] 陈鹏, 赵卫东, 张红宇. 肝细胞肿瘤患者 1.5T 氢质子磁共振波谱分析 [J]. *中国癌症杂志*, 2010, 20: 55-58.
- [10] Tang ZY, Zhao JN, Zhong WJ, et al. The value of proton magnetic resonance spectroscopy in high-intensity focused ultrasound treatment of experimental liver cancer [J]. *Translational Oncology*, 2015, 8(3): 163-168.

[11] Leij-Halfwerk S, Agteresch HJ, Sijens PE, et al. Adenosine triphosphate infusion increases liver energy status in advanced lung cancer patients: an in vivo ³¹P magnetic resonance spectroscopy study[J]. *Hepatology*, 2002, 35(2):421-424.

[12] Zhang CY, Zhang Q, Zhang HM, et al. 3.0 T ³¹P MR spectroscopy in assessment of response to antiviral therapy for chronic hepatitis C[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(8):2107-2112.

[13] Honda H, Kaneko K, Kanazawa Y, et al. Imaging of hepatocellular carcinomas: effect of Cu and Fe contents on signal intensity[J]. *Abdominal Imaging*, 1997, 22(1):60-66.

[14] Chang SX, Li GW, Chen Y, et al. Characterizing venous vasculatures of hepatocellular carcinoma using a multi-breath-hold two-dimensional susceptibility weighted imaging[J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(6):e65895.

[15] Chen W, DelProposto Z, Liu W, et al. Susceptibility-weighted imaging for the noncontrast evaluation of hepatocellular carcinoma: a prospective study with histopathologic correlation[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(5):e98303.

[16] Park HJ, Kim YK, Min JH, et al. Feasibility of blood oxygenation level-dependent MRI at 3T in the characterization of hepatic tumors[J]. *Abdominal Imaging*, 2014, 39(1):142-152.

[17] 于德新, 马祥兴, 宋吉慧, 等. MR 血氧水平参数 R2*, T2* 值在肝脏良、恶性占位性病变中的诊断价值[J]. *实用放射学杂志*, 2011, 27(11):1681-1684.

[18] 罗银灯, 赵建农, 钟维佳, 等. 磁共振血氧水平依赖成像观察原发性肝细胞肿瘤高强度聚焦超声治疗前后氧摄取变化特点[J]. *中国医学影像技术*, 2011, 27(12):992-996.

[19] Ichikawa S, Motosugi U, Morisaka H, et al. MRI-based

staging of hepatic fibrosis: comparison of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging with magnetic resonance elastography[J]. *Magnetic Resonance Imaging*, 2015, 42(1):204-210.

[20] Shi Y, Guo Q, Xia F, et al. MR elastography for the assessment of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection: does histologic necroinflammation influence the measurement of hepatic stiffness[J]. *Radiology*, 2014, 273(1):88-98.

[21] Motosugi U, Ichikawa T, Koshiishi T, et al. Liver stiffness measured by magnetic resonance elastography as a risk factor for hepatocellular carcinoma: a preliminary case-control study[J]. *European Radiology*, 2013, 23(1):156-162.

[22] Esterson YB, Flusberg M, Oh S, et al. Improved parenchymal liver enhancement with extended delay on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in patients with parenchymal liver disease: associated clinical and imaging factors[J]. *Clinical Radiology*, 2015, 70(7):723-729.

[23] 叶枫, 宋颖, 余小多, 等. 慢性肝病背景下钆塞酸二钠肝胆期成像对肝肿瘤的检出与定性[J]. *中国医学影像技术*, 2015, 32(4):571-575.

[24] Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Non-hypervascular hypointense nodules on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI as a predictor of outcomes for early-stage HCC[J]. *Hepatology International*, 2015, 9(1):84-92.

[25] Zhao J, Vykoukal J, Abdelsalam M, et al. Stem cell-mediated delivery of SPIO-loaded gold nanoparticles for the theranosis of liver injury and hepatocellular carcinoma[J]. *Nanotechnology*, 2014, 25(40):405101-405109.

(收稿日期:2015-10-25 修回日期:2015-12-24)

• 综 述 •

SRSF1 在肿瘤中的研究进展*

吕自兰, 郭变琴 综述, 吴立翔[△]审校(重庆市肿瘤研究所检验科 400030)

【关键词】 富含丝氨酸/精氨酸剪接因子 1(SRSF1); 选择性剪接; 肿瘤

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.09.052 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)09-1278-03

人类基因中约有 94% 发生选择性剪接,使同一前体 mRNA 分子产生不同基因型,编码不同蛋白质,极大增加了基因表达复杂程度和蛋白质多样性^[1]。不同组织出现疾病时显示特定模式剪接变体,这些剪接模式依赖于剪接因子在细胞核中的相对表达,包括表达量或翻译后修饰^[2]。富含丝氨酸/精氨酸剪接因子 1(SRSF1),是 1 个典型富含丝氨酸/精氨酸 SR 蛋白家族成员,参与基因组成性剪接和选择性剪接^[3]。SRSF1 通过调节基因选择性剪接参与肿瘤形成发展。

1 SRSF1 结构与功能

SRSF1 最初作为剪接因子为人们所发现,其在 S100 HeLa

细胞提取物中促进剪接体召集和前体 mRNA 组成性剪接,并可体外调节 SV40 前体 mRNA 早期选择性剪接^[4]。

SRSF1 定位于染色体 17q23,包含 2 个 RNA 结合基序:假 RRM 基序后 N 末端 RRM 结构域和 C 末端相对短富含精氨酸/丝氨酸 RS 结构域。剪接召集体中,富含精氨酸/丝氨酸结构域介导蛋白质相互作用。通过交联免疫沉淀和高通量测序技术研究发现,假 RRM 结构域偏向于结合富含 GA 外显子增强子(ESE)序列,从而诱导 SRSF1 靶基因的选择性剪接改变^[5-6]。C 末端 RS 结构域通过丝氨酸残基磷酸化和去磷酸化在 SRSF1:ESE 复合物形成中起调节作用。N 末端包含 RRM

* 基金项目:重庆市自然科学基金项目(cstc2014jcyjA1633)。

[△] 通讯作者, E-mail: wlx124610@aliyun.com。