

• 弥漫性肝疾病专题 •

DWI 和 ^1H -MRS 在肝纤维化中的诊断价值

王秋实, 梁长虹, 刘辉, 刘再毅, 张明辉, 曾琮新

【摘要】 目的:探讨扩散加权成像(DWI)与氢质子波谱分析(^1H -MRS)在肝纤维化中的诊断价值。**方法:**使用腹腔注射 CCl_4 溶液法诱导建立兔肝纤维化模型并进行 DWI 和 ^1H -MRS 检查。DWI 使用 SE-EPI 序列($b_1=0\text{ s/mm}^2$, $b_2=600\text{ s/mm}^2$), ^1H -MRS 使用单体素点分辨波谱分析(PRESS)序列($\text{TR } 1500\text{ ms}$, $\text{TE } 35\text{ ms}$), 测量表现扩散系数(ADC)值及胆碱(Cho)和脂质(lipid)波峰下面积的比值(Cho/lipid)。以病理学肝纤维化分期为基础, 将兔划分为无肝纤维化组(S_0)、轻度-中度纤维化组(S_1-S_2)和重度纤维化及肝硬化组(S_3-S_4), 比较不同组间 ADC 值和 Cho/lipid 变化规律。**结果:**随肝纤维化程度加重, ADC 值依次降低($P<0.01$), Cho/lipid 依次升高($P<0.05$); 重度纤维化及肝硬化组与另两组 ADC 值及 Cho/lipid 差异均具有统计学意义(P 均 <0.05)。**结论:** DWI 和 ^1H -MRS 具备一定的定量肝纤维化及检测重度纤维化及肝硬化的能力。

【关键词】 肝纤维化; 扩散加权成像; 磁共振波谱学

【中图分类号】 R445.2; R575.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2012)02-0136-04

Diffusion-weighted imaging and proton MR spectroscopy used in the diagnosis of liver fibrosis in rabbits WANG Qiu-shi, LI-ANG Chang-hong, LIU Hui, et al. Department of Radiology, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, P. R. China

【Abstract】 Objective: To investigate the value of diffusion-weighted imaging (DWI) and proton MR spectroscopy (^1H -MRS) in the diagnosis of liver fibrosis in rabbits. **Methods:** Rabbits with liver fibrosis induced with CCl_4 and controls underwent DWI and ^1H -MRS. Diffusion-weighted SE EPI single shot sequence ($b_1=0\text{ s/mm}^2$, $b_2=600\text{ s/mm}^2$) and ^1H -MRS PRESS technique ($\text{TR } 1500\text{ ms}$, $\text{TE } 35\text{ ms}$) were used to measure apparent diffusion coefficient (ADC) values and choline-to-lipid ratios (Cho/lipid). Rabbits were divided into groups of no fibrosis (stage 0), mild/moderate fibrosis (stage I and II) and severe fibrosis/cirrhosis (stage III and IV) based on histological examinations from resected liver. The mean ADC value and Cho/lipid among different groups of liver fibrosis were compared. **Results:** The mean ADC value decreased as the severity of liver fibrosis increased ($P<0.01$), while the mean Cho/lipid increased as the severity of liver fibrosis progressed ($P<0.05$). Both the mean ADC value and the Cho/lipid were statistically different between severe fibrosis/cirrhosis and the other groups of fibrosis ($P<0.05$). **Conclusion:** The preliminary experimental results demonstrate the potential usefulness of DWI and ^1H -MRS for diagnosis and quantification of liver fibrosis.

【Key words】 Liver fibrosis; Diffusion weighted imaging; Magnetic resonance spectroscopy

肝纤维化是各种慢性肝损伤导致肝硬化的必经过程, 目前认为肝纤维化是一种可逆性病变, 而肝硬化则不可逆, 因此, 肝纤维化的早期诊断及程度判断在慢性肝病的诊疗中具有重要意义。影像学检查方法是无创性评价肝纤维化的重要手段, 然而, 各方法在基于肝纤维化的形态学研究中始终未发现比较敏感和特异的指标。扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)和氢质子磁共振波谱(proton magnetic resonance spectroscopy, ^1H -MRS)是两种 MR 功能成像方法, 可非侵袭性提供肝脏结构和代谢改变的信息, 为肝纤维化的诊断提供新的方法^[1-4]。本研究对兔肝纤维

化模型进行 DWI 和 ^1H -MRS 检查, 旨在探讨两者在肝纤维化中的诊断价值及定量评价肝纤维化的能力。

材料与方法

1. 动物模型制作

健康新西兰大白兔 45 只(由中山大学医学动物实验中心提供), 雄性, 3 个月龄, 体质量 $2.0\sim3.0\text{ kg}$, 随机分为 6 个组: 第 1~5 组为实验组, 每组 8 只, 共 40 只兔; 第 6 组为对照组, 5 只兔。实验组每周腹腔注射 1 次 CCl_4 溶液, 对照组每周腹腔注射 1 次生理盐水, 剂量均为 0.1 ml/kg 。在给药第 8、12、16、20 和 24 周末分别选择对照组 1 只兔及 1 组实验组兔行 MRI 检查后并处死。

2. MR 检查

采用 GE Signa Twinspeed 1.5 T 双梯度超导 MR 仪, 膝关节线圈。兔晨起停饲, 检查前以 5 ml/kg 经耳

作者单位: 510080 广州, 广东省医学科学院/广东省人民医院放射科

作者简介: 王秋实(1974-), 女, 辽宁人, 博士, 副主任医师, 主要从事腹部影像诊断工作。

通讯作者: 梁长虹, E-mail: dr_liang62@hotmail.com

基金项目: 广东省医学科研基金课题(A2009026)、广东省科技计划项目(2010B060900062)

缘静脉注射 20% 氨基甲酸乙酯进行麻醉。兔取仰卧位,腹部加压固定,将肝脏置于线圈中心。常规序列(横轴面 FSE T₂WI、FSE T₂WI 压脂、FSE T₁WI)扫描后行 DWI 和 ¹H-MRS 检查。

DWI 扫描及图像后处理:采用 SE-EPI 序列, b 值施加在 X、Y、Z 轴三个方向上,取 $b_1 = 0 \text{ s/mm}^2$, $b_2 = 600 \text{ s/mm}^2$ 。其它主要扫描参数:TR 3700 ms, TE 68.2 ms,层厚 3 mm,层间距 1 mm,矩阵 128×128 ,视野 $160 \text{ mm} \times 160 \text{ mm}$,激励次数 12。使用 AW 4.0 Functool 软件对 DWI 图像进行后处理,软件自动产生 ADC 伪彩图。每只兔在肝左叶和肝右叶共选 3 个代表性层面设置 ROI(面积 $> 60 \text{ mm}^2$),避开肝内大血管及伪影,记录 ADC 值。

¹H-MRS 扫描及图像后处理:应用单体素点分辨波谱(point resolved spectroscopy, PRESS)序列,TR 1500 ms,TE 35 ms,视野 $160 \text{ mm} \times 160 \text{ mm}$,激励次数 8。ROI 容积大小为 $10 \text{ mm} \times 10 \text{ mm} \times 10 \text{ mm}$,分别置于肝左叶和右外叶,避开肝内大血管、肝周脂肪和气体,并在其上下、前后、左右加饱和带以消除周围脂肪及气体的影响。采集 MRS 数据前先进行自动预扫描(包括匀场和抑水),观察水峰的半高全宽(full width at half maximum, FWHM)和抑水率(water suppression, WS),在 $\text{FWHM} \leq 15 \text{ Hz}$ 、 $\text{WS} \geq 95\%$ 时行波谱采集。在 MR 扫描仪上使用 GE Sage 7.0 软件对扫描数据进行后处理,软件可自动完成图像滤过重建、零填充、相位校正、基线校正程序,将波谱原始数据转化为标准的波谱图像。对于基线平稳、重要波峰可以辨认、无明显重叠的波谱图像进行分析,可用波峰的标准为信噪比 $> 3^{[5]}$ 。手动标记波谱图像中位于 3.2 ppm 处的胆碱(Cho)峰和位于 1.4 ppm 处的脂质(lipid)峰,软件自动计算出两者的波峰下面积。计算 Cho 峰和 lipid 波峰下面积的比值 Cho/lipid。

3. 病理学检查

MRI 扫描后立即取兔肝脏,10% 甲醛固定,取材尽量与 MRI 检查中 ROI 设置层面相对应,行 HE、Masson 胶原纤维和网状纤维染色。肝纤维化程度分期判定采用 5 分期: S_0 为无肝纤维化; S_1 为无汇管区扩大纤维化及局限窦周纤维化; S_2 为汇管区周围纤维化或纤维间隔形成,小叶结构保留; S_3 为大量纤维间隔形成伴小叶结构紊乱,无肝硬化; S_4 为可能的或肯定伴有肝硬化形成。

4. 统计学分析

所有测量结果以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,利用 SPSS 13.0 统计软件进行处理。根据病理结果将兔分为无纤维化组(S_0)、轻度—中度纤维化组($S_1 - S_2$)、重度纤维化和肝硬化组($S_3 - S_4$)。对不同分组间 ADC 值及 Cho/lipid

进行单因素方差分析,组间两两比较用最小显著差法(LSD), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况及病理改变

造模期间对照组无死亡,实验组死亡 18 只,共 27 只兔完成实验。兔分组情况及各组肝纤维化分布:无纤维化组(7 只,包括对照组 5 只及实验组 2 只)、轻度—中度纤维化组(9 只, S_1 期 4 只、 S_2 期 5 只)、重度纤维化及肝硬化组(11 只, S_3 期 5 只、 S_4 期 6 只)。随纤维化分期进展,镜下观察见肝内胶原纤维和网状纤维数量增多、范围扩大,肝细胞变性、坏死、增生及炎细胞浸润逐渐加重(图 1),肝内脂肪浸润及铁沉积等其它病理改变在本组研究中表现不明显。

2. DWI 及 ¹H-MRS 完成情况

27 只兔均顺利完成 DWI 扫描并获得 DWI 图、ADC 伪彩图。DWI 图像信噪比较高,无明显伪影及变形,肝脏轮廓清晰,肝内管道系统可以显示;ADC 图中肝脏轮廓显示良好,肝实质与肝内管道系统对比明显。27 只兔均行 ¹H-MRS 检查。肝左叶 MRS 扫描成功率为 92.6%(25/27),肝右外叶扫描成功率为 100%(27/27)。所得 52 帧波谱图像中 3 帧因波谱基线不稳、噪声过大而被排除,3 帧因主要波峰重叠过大而未作进一步分析,所得波谱图像合格率为 88.5%(46/52)。

3. DWI 及 ¹H-MRS 结果

随纤维化严重程度进展,Cho 峰相对升高, lipid 峰相对降低(图 2)。无纤维化组、轻度—中度纤维化组、重度纤维化及肝硬化组 ADC 值及 Cho/lipid 见表 1。随纤维化严重程度进展,各组 ADC 值依次降低, Cho/lipid 依次升高(P 均 < 0.05),且 ADC 值与 Cho/lipid 在重度纤维化及肝硬化组与无纤维化组、轻度—中度纤维化组间差异均有统计学意义($P = 0.001$ 和 0.003 ; $P = 0.015$ 和 0.030),但在无纤维化组与轻度—中度纤维化组间差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

讨 论

1. DWI 在肝纤维化中的应用价值

DWI 是以突出水分子的扩散效应作为图像对比的一种成像方法,它将 MRI 信号与组织内氢质子或水分子不连贯的微观运动联系起来,通过检测组织内水分子的运动状态来反映组织的结构特点。ADC 值是 DWI 最常用的量化指标,其计算公式:

$$\text{ADC} = \frac{\ln(S_0/S_1)}{b_1 - b_0} \quad (1)$$

其中 S_0 、 S_1 分别代表使用低、高 b 值得到的 DWI

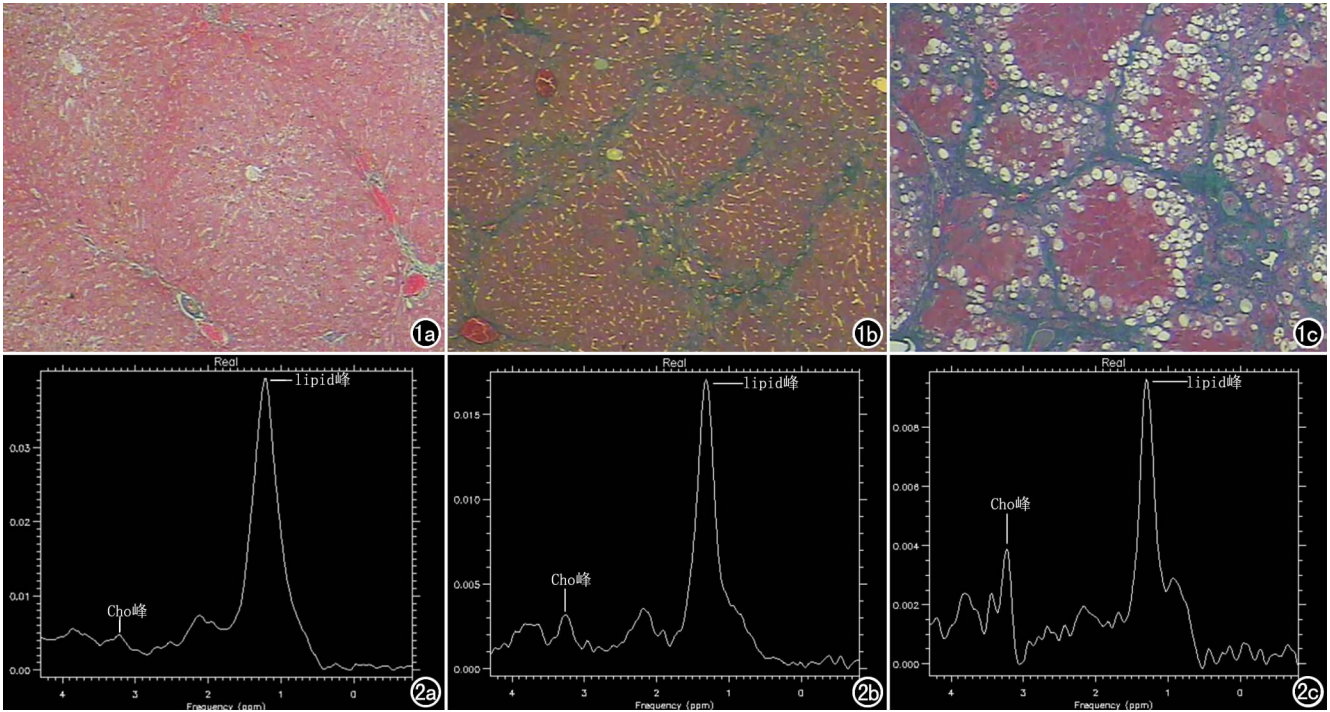


图 1 不同组别肝纤维化病理片镜下示随纤维化程度的加重,肝内胶原纤维逐渐增多,肝细胞损伤及炎性细胞浸润逐渐加重(×40,Masson 染色)。a) 无纤维化组(S₀ 期); b) 轻度-中度纤维化组(S₂ 期); c) 重度纤维化及肝硬化组(S₄ 期)。图 2 不同组别肝纤维化¹H-MRS 图示随纤维化程度进展,Cho 峰相对升高,lipid 峰相对降低。a) 无纤维化组(S₀ 期); b) 轻度-中度纤维化组(S₂ 期); c) 重度纤维化及肝硬化组(S₄ 期)。

图像信号强度值。ADC 值的大小反映了组织水分子运动的快慢,即扩散速度快的组织具有较高的 ADC 值^[1]。

肝纤维化时肝内纤维结缔组织异常增生和沉积,其主要成分是胶原,这种物质内质子不丰富且紧密结合,将限制组织内水分子的运动。因此,理论上与正常肝实质比较,肝纤维化中水分子扩散应该减少。近年来已有较多关于肝纤维化时 ADC 值变化的文献报道,多数学者报道纤维化肝组织中水分子扩散减弱,ADC 值小于正常肝脏^[6-8]。本研究结果亦证实了这种观点。当 b 取 600 s/mm² 时,随肝纤维化程度加重,ADC 值依次降低,说明随肝纤维化的出现及程度增加,肝脏组织内水分子运动受限、扩散减弱。这与病理学观察到的肝内胶原纤维和网状纤维数量增多、范围扩大相一致,提示 DWI 具有定量评价肝纤维化严重程度的能力。而且利用 ADC 值可进一步对重度纤维化/肝硬化与无纤维化和轻中度纤维化进行区分,说明 DWI 有助于检测重度肝纤维化和早期肝硬化。然而,

ADC 值在无纤维化组与轻中度纤维化组间差异不显著,说明利用 DWI 检测轻中度肝纤维化尚有局限性。本组光镜标本显示,轻中度纤维化时,肝组织结构变化不明显,肝小叶结构完整,肝内纤维散在、稀疏、数量较少,提示在轻中度纤维化时,细胞外基质的异常沉积量少、范围局限,对肝组织内水分子的扩散运动尚未起到明显限制作用^[9]。

2. ¹H-MRS 在肝纤维化中的应用价值

¹H-MRS 可检测出生物体细胞内的许多代谢物,在肝脏主要有 lipid、Cho 等,其中 lipid 峰中位于 1.4 ppm 处的甘油三酯波峰最高,可用来监测肝内脂质代谢变化。Cho 波峰与细胞膜的合成、分解以及磷脂代谢有关,其强度的增加认为是细胞更新的一个有效指标^[10-11]。正常肝脏和病变组织上述代谢物的组成和含量存在差异,根据¹H-MRS 谱线变化和曲线下面积的计算可以定性、定量分析肝内代谢物变化。

本研究中,Cho/lipid 随肝纤维化的加重而升高,与以往文献报道的随纤维化分期进展代谢物/脂质逐

表 1 不同组别肝纤维化平均 ADC 值及 Cho/lipid

指标	无肝纤维化组 (S ₀)	轻度-中度纤维化组 (S ₁ -S ₂)	重度纤维化及肝硬化组 (S ₃ -S ₄)	F 值	P 值
ADC(×10 ⁻³ mm ² /s)	1.330±0.160 [*]	1.270±0.150 [#]	1.090±0.180 ^{*#}	8.292	0.001
Cho/lipid	0.066±0.036 [*]	0.100±0.081 [#]	0.164±0.091 ^{*#}	4.364	0.020

注:相同上标符号的纤维化分组间两两比较差异存在统计学意义(P<0.05)。

渐升高相同^[3,12]。结合以往文献及本组研究病理结果,笔者认为,纤维化肝内的代谢物含量变化主要与两方面因素有关:一方面纤维化时伴随的肝细胞不同程度的损伤会引起代谢物数量减少;另一方面随纤维化程度加重,细胞外基质沉积增多引起代谢物排出受阻;两者共同作用影响肝内代谢物的检测。

本研究同时发现,随纤维化进展肝细胞丢失和活性肝再生导致细胞更新活跃,而肝内脂肪浸润表现并不明显,说明随肝纤维化程度的加重,Cho 的含量较 lipid 相对有增加。Cho/lipid 在重度纤维化/肝硬化组与另外两组比较差异有统计学意义,但尚不能从无纤维化组中有效地检出轻中度纤维化病例,提示¹H-MRS 具备一定的检测重度肝纤维化的能力,但对于早期纤维化的检出同样具有局限性。由于肝纤维化的划分是以病理形态学改变为依据,而¹H-MRS 反映的是功能层面肝脏代谢的变化情况,代谢的改变往往先于形态变化,可能是导致¹H-MRS 无法有效检出早期肝纤维化的原因。

本组研究同时发现,ADC 值和 Cho/lipid 随肝纤维化程度进展变化规律相反,两者在定量评价肝纤维化程度和检测重度肝纤维化/肝硬化方面能力相似。然而,因为两个指标分别具有不同的意义,那么,两者之间是否存在相关性,这种相关性能否提示超微结构和功能代谢改变中某种内在联系的存在,这一点为我们课题的进一步研究提出了任务,需要在今后对肝纤维化的超微病理改变、生理生化过程等方面进行深入探讨。

对兔肝纤维化模型的 DWI 和¹H-MRS 初步研究表明,MR-DWI 和¹H-MRS 均具备一定的定量评价肝纤维化程度及检测重度纤维化/肝硬化的能力,可为从分子水平评价肝纤维化时的结构和功能改变提供新的有价值信息。

参考文献:

[1] Laghi A, Catalano C, Assael FG, et al. Diffusion-weighted echopla-

nar sequences for the evaluation of the upper abdomen: technique optimization[J]. Radiol Med, 2001, 101(4): 213-218.

[2] Aube C, Racineux PX, Lebigot J, et al. Diagnosis and quantification of hepatic fibrosis with diffusion weighted MR imaging: preliminary results[J]. J Radiol, 2004, 85(3): 301-306.

[3] Cho SG, Kim MY, Kim HJ, et al. Chronic hepatitis: in vivo proton MR spectroscopic evaluation of the liver and correlation with histopathologic findings[J]. Radiology, 2001, 221(3): 740-746.

[4] Lim AK, Hamilton G, Patel N, et al. ¹H MR spectroscopy in the evaluation of the severity of chronic liver disease[J]. Radiology, 2003, 226(1): 288-289.

[5] Kuo YT, Li CW, Chen CY, et al. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of large focal hepatic lesions and metabolite change of hepatocellular carcinoma before and after transcatheter arterial chemoembolization using 3.0T MR scanner[J]. J Magn Reson Imaging, 2004, 19(5): 598-604.

[6] Koinuma M, Ohashi I, Hanafusa K, et al. Apparent diffusion coefficient measurements with diffusion-weighted magnetic resonance imaging for evaluation of hepatic fibrosis[J]. J Magn Reson Imaging, 2005, 22(1): 80-85.

[7] Zhu NY, Chen KM, Chai WM, et al. Feasibility of diagnosing and staging liver fibrosis with diffusion weighted imaging[J]. Chin Med Sci J, 2008, 23(3): 183-186.

[8] 周梅玲, 严福华, 徐鹏举, 等. 磁共振弥散加权成像评价肝纤维化的临床病理对照研究[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(25): 1757-1761.

[9] 王秋实, 邹艳, 刘辉, 等. 肝纤维化 MR 弥散加权成像与病理的对照研究[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(10): 1965-1968.

[10] Thomas EL, Hamilton G, Patel N, et al. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study[J]. Gut, 2005, 54(1): 122-127.

[11] 吴坚, 叶慧义, 孙非, 等. 肝细胞癌 3.0T MR 氢质子波谱的初步研究[J]. 中国医学影像技术, 2006, 22(12): 1856-1859.

[12] Tarasów E, Wiercińska-Drapalo A, Jaroszewicz J, et al. Metabolic disturbances in liver ¹H-MR spectroscopy in HIV and HCV co-infected patients as a potential marker of hepatocyte activation[J]. Acta Radiol, 2004, 45(8): 803-809.

(收稿日期: 2011-11-28 修回日期: 2012-01-16)

下期要目

能谱 CT 影像学专题

一组房间隔病变的 CT 诊断

原发纵隔内胚窦瘤的 CT 诊断

鞍区囊性病变的 MRI 计量诊断初探

原发性肝血管肉瘤的多层螺旋 CT 表现

妊娠滋养细胞疾病的 MRI 诊断及病理对照

毛细胞性星形细胞瘤的 MRI 表现

脑内胚胎发育不良性神经上皮瘤与低级别星形细胞瘤的

MRI 对照研究

钙化积分扫描缩短冠脉 CTA 扫描范围及降低辐射剂量的作用

弥漫性泛细支气管炎的多层螺旋 CT 诊断价值

椎板下棘 64 层螺旋 CT 三维重建和 1.5T MRI 的影像学研究