

## • 实验研究 •

大鼠 CCL<sub>4</sub> 模型诱发的脂肪肝 Mn-DPDP 磁共振研究

范明霞, 周康荣, 沈继章, 陈财忠

**【摘要】 目的:**评价 Mn-DPDP 磁共振检查对大鼠脂肪肝的诊断价值。**方法:**选取 70 只体重为 200~250 g SD 健康大鼠,随机分为两组:对照组 10 只,给以正常饲料和饮用水喂养;处理组 60 只,制成 CCL<sub>4</sub> 脂肪肝纤维化模型。从处理组中每周随机抽取第 1~13 周末各 4~5 只,每只大鼠经尾静脉注射 25  $\mu$ mol/kg Mn-DPDP,对肝脏进行 FMPSPGR 和 SE T<sub>1</sub> WI 序列扫描,扫描延迟时间为 15 min、30 min、1、2、3 和 4 h。MRI 检查后取肝脏大体标本 HE 染色后进行病理学对照。**结果:**大鼠脂肪肝在 FMPSPGR 序列增强前平扫信号比正常对照组低,两组差异有显著性意义( $P<0.05$ ),不同程度脂肪肝之间差异无显著性意义( $P>0.05$ );增强后信号绝对值较对照组低,差异有极显著性意义( $P<0.001$ ),但相互之间差异无显著性意义( $P>0.05$ )。大鼠脂肪肝在 SE T<sub>1</sub> WI 序列增强前平扫信号较对照组高,中度和重度脂肪变比对照组和轻度脂肪变信号绝对值高,差异有显著性意义( $P<0.05$ ),二者之间差异无显著性意义( $P>0.05$ )。增强后轻度脂肪变信号绝对值较相同时间点对照组低;中度脂肪变在增强后 15 min 信号绝对值较对照组稍低,随后各时间点较对照组升高;重度脂肪变在增强后各时间点信号绝对值较对照组升高。**结论:**大鼠脂肪肝注射 Mn-DPDP 后采用 FMPSPGR 序列和 SE T<sub>1</sub> WI 序列进行不同时间点 MRI 检查,可以反映肝脏功能变化信息,但对脂肪肝程度分期尚有一定难度。

**【关键词】** 脂肪肝; 磁共振成像; 动物, 实验

**【中图分类号】** R445.2; R575.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2004)12-0860-04

**Mn-DPDP enhanced MR imaging in the evaluation of fatty liver in rats** FAN Ming-xia, ZHOU Kang-rong, CHEN Ji-zhang, et al. Department of Radiology, the Affiliated Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200433, P. R. China

**【Abstract】 Objective:** To evaluate the usefulness of Mn-DPDP enhanced MRI in the diagnosis of fatty liver of rats. **Methods:** A total of 70 male healthy Sprague Dawley rats weighing 200~250g were divided into two groups. The ten rats as the control group and other 60 rats induced with complex (CCL<sub>4</sub>, fat, alcohol) were studied with SE T<sub>1</sub> WI and FMP SPGR sequences, images were acquired before and after intravenous administration 25  $\mu$ mol/kg of Mn-DPDP with identical pulse sequences at 15m, 30m, 1h, 2h, 3h, 4h; in every week, 4~5 rats were randomly chosen and studied with similar MR imaging. Pathological examinations were correlated with MR imaging. **Results:** On the pre- and postcontrast FMP SPGR T<sub>1</sub> WI the mean signal intensity of fatty livers was lower than the normal livers, but there was no significant difference among different grades of fatty livers ( $P>0.05$ ). On the precontrast SE T<sub>1</sub> WI, the mean signal intensity of all fatty livers was higher than that in the controls, especially for the moderate and severe fatty livers. After Mn-DPDP administration, it decreased for the mild at all scanned time; decreased for the moderate at 15min, increased slightly at other delayed time; increased for the severe at all scanned time. **Conclusion:** Mn-DPDP is a potentially good contrast agent for obtaining prolonged enhancement of the liver, which has the ability to image fatty liver affecting hepatocellular metabolism; however, it may not demonstrate differences between grades of fatty liver damage.

**【Key words】** Fatty liver; Magnetic resonance imaging; Animals, laboratory

脂肪肝是一种由多种病因引起肝细胞内脂质蓄积过多的病理状态,是肝细胞功能受损的常见原因之一。笔者根据正常 SD 大鼠肝脏的 Mn-DPDP 实验结果,在此基础上开展 CCL<sub>4</sub> 诱发的大鼠脂肪肝检查,以了解 Mn-DPDP 作为一种肝胆特异性对比剂对脂肪肝引起的肝脏功能受损的反映;并与病理检查结果相对照,进一步了解其对脂肪变程度的分期价值<sup>[1-5]</sup>。

## 材料与方法

### 1. MRI 检查

采用 GE 公司生产的 1.5T MRI 成像仪, Mn-DPDP 由挪威奈科明公司提供,商品名泰乐影 (TESLAS-CAN),制剂规格 50 ml 一瓶,浓度 0.01 mmol/ml。将体重为 200~250 g 的健康雄性大鼠 70 只,随机分为 2 组:对照组 10 只,给以正常饲料和饮用水喂养;处理组 60 只,单周以单纯玉米面作为饲料(前两周为 80% 玉米粉, 20% 猪油),双周喂以正常饲料, 5% 酒精作为唯

作者单位: 200433 上海, 复旦大学附属中山医院放射科

作者简介: 范明霞 (1970-), 女, 四川人, 博士, 主要从事影像医学诊断工作。

一饮料,制成脂肪肝模型。每周二、五背部皮下注射 50% CCL<sub>4</sub> 与 50% 橄榄油的混合液,首次皮下注射剂量为 0.6 ml/100 g 体重,以后注射剂量为 0.3 ml/100 g 体重。处理组中共死亡 9 只,其余均存活。每周从处理组中随机选取 4~5 只,使用浓度为 0.2 g/ml 的乌拉坦(1 ml/100 g 体重)进行腹腔麻醉后,仰卧位于膝关节线圈。每只大鼠经尾静脉注射 Mn-DPDP 对比剂 25 μmol/kg,扫描延迟时间点分别为 15 min、30 min、1、2、3 和 4 h,肝脏平扫和增强均采用 FMP-SPGR 和 SE T<sub>1</sub>WI 两个序列:TR 150 ms,TE 3.3 ms 和 TR 340 ms,TE 14 ms;层厚 4 mm;间距 1.5 mm;矩阵 256×160;扫描时间分别为 19 s 和 89 s;增强前后同一序列扫描及成像参数均相同。对照组给予同样 MRI 检查。

## 2. MRI 图像信号测定

测定肝脏信号强度(signal intensity, SI)和噪声强度标准误(SD)。兴趣区(ROI)放在肝脏内信号最均匀和最具有代表性的不少于 3 个扫描层面上,尽量避开大血管断面和伪影,在每个层面上随机取 2~3 个 ROI,每个大小不低于 40 mm<sup>2</sup>,计算平均值作为整个肝脏的 MRI 信号值;不同成像序列尽量选取解剖结构基本相同的位置区域上。SD 选择在相位编码方向上不低于 500 mm<sup>2</sup> 的腹壁右前方区域,不包括呼吸运动和血管搏动伪影。

计算肝脏的信噪比(S/N)公式为:

$$S/N = \frac{SI_{\text{肝脏}}}{SD_{\text{噪声}}}$$

计算各序列增强后肝脏信号净增加百分率(CEI)公式:

$$\text{肝脏信号净增加百分率(\%)} = \frac{\text{增强后 } S/N - \text{增强前 } S/N}{\text{增强前 } S/N} \times 100\%$$

按上述公式分别计算肝脏的信噪比及各序列的 CEI。

## 3. 肝脏组织病理学检查

典型脂肪肝:HE 染色,肝脏大体呈弥漫性肿大,表面光滑,色较苍白或略显灰黄,切面呈黄红或淡黄色,有油腻感。轻度:含脂肪 5%~10%或光镜下每单位面积见 1/3 以下肝细胞脂肪变,细胞内小空泡,少而小,或在中央静脉周围出现大空泡;中度:含脂肪 10%~25%或光镜下每单位面积见 1/3~2/3 的肝细胞呈弥漫性脂肪变,空泡大得多;重度:含脂肪 25%~50%或光镜下每单位面积 2/3 以上肝细胞脂肪变,可有假小叶形成。

## 4. 统计学分析

统计学处理:主要比较 Mn-DPDP 增强前后不同

程度肝脂肪变与正常对照组肝脏信号大小,信号净增加百分率,采用 Dunett's 检验。比较不同程度肝脂肪变增强后各相同时间点肝脏信号净增加百分率,并作序列间的比较,采用单因素方差分析,统计软件为 SPASS 10.0,  $P < 0.05$  有统计学意义。

## 结 果

参照病理学分级,将脂肪肝 MRI 检查结果亦分为正常、轻度、中度和重度四型。正常 10 例、轻度脂肪肝 18 例、中度脂肪肝 27 例和重度脂肪肝 6 例。

### 1. FMP SPGR 序列

脂肪肝平扫比正常对照组低,差异有显著性意义( $P < 0.05$ ),但不同程度脂肪肝之间差异无显著性意义( $P > 0.05$ );增强后各相同时间点上信号绝对值较正常肝脏低,差异有极显著性意义( $P < 0.001$ ),相互之间差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。轻度和中度脂肪变增强后 15 min、30 min 和 1 h 点信号净增加百分率较对照组低,2、3 和 4 h 点信号较对照组高;重度脂肪变增强后 3 h 点前均较对照组低,4 h 点较正常肝脏高。不同程度脂肪变在同一时间点上信号净增加百分率差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。

### 2. SE T<sub>1</sub>WI 序列

脂肪肝平扫信号强度均较对照组高,中度和重度脂肪变比正常和轻度脂肪变信号绝对值高,差异有显著性意义( $P < 0.05$ ),中度和重度之间差异无显著性意义( $P > 0.05$ );轻度脂肪变增强后信号绝对值较相同时间点对照组低,尤以增强后 5 min、15 min 明显( $P < 0.05$ );中度脂肪变在增强后 5 min、15 min 较对照组信号绝对值稍低,随后各时间点较对照组升高,与轻度脂肪变信号差异有显著性意义( $P < 0.05$ );重度脂肪变在增强后 15 min 以后各时间点信号绝对值较对照组升高,与轻度脂肪变在 15 min 信号差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。不同程度脂肪变在 SE T<sub>1</sub>WI 序列增强后各时间点上净信号增加百分率与 FMP SPGR 序列相似。

## 讨 论

CCL<sub>4</sub> 通过自由基脂质过氧化反应等途径导致大鼠肝细胞损伤,酒精和玉米粉可使肝细胞产生脂肪变或使脂肪变加重。在上述综合刺激因素的作用下,大鼠肝脏脂肪变逐渐加重;随持续作用时间延长,肝纤维化加重,脂肪变程度反而减轻<sup>[6,7]</sup>。这种病理改变必然会影响肝细胞对 Mn-DPDP 的吸收和代谢,因此,采用 Mn-DPDP 注射后多时点延迟检查,可能会更全面

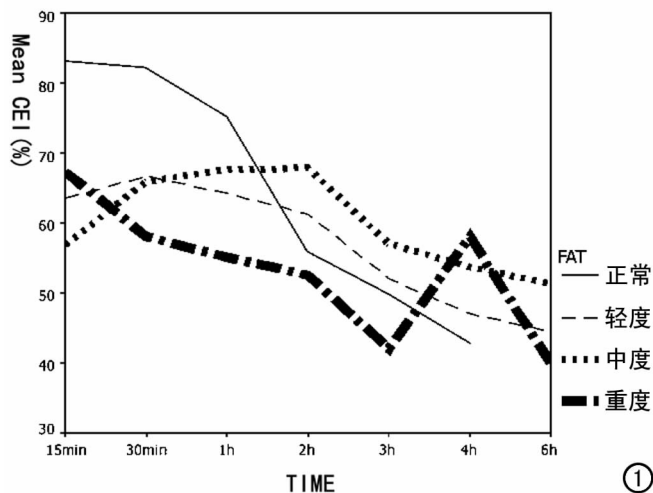


图 1 正常和不同程度脂肪肝 Mn-DPDP 注射后不同延迟时间扫描 CEI 比较。

地反映肝细胞功能受损状态<sup>[4,5,8-10]</sup>。

### 1. 脂肪肝在 FMPSPGR 序列上的 MR 表现

轻度脂肪肝:18 例轻度脂肪肝增强后 1 h 期间比正常肝脏信号增加强度下降,说明肝细胞对 Mn-DPDP 的摄取功能降低;但 2 h 点以后信号净增加百分率(CEI)均比同一时间点正常肝脏高,同时也说明功能下降的肝细胞对 Mn-DPDP 的排泄延迟(图 1)。值得一提的是,其中合并有 4 级肝纤维化的 7 例轻度脂肪肝 2 h 点以后 CEI 均比同一时间点正常肝脏低,可能肝硬化(第 4 级肝纤维化)阶段,虽合并轻度脂肪变,但主要是肝细胞变性坏死数量大大减少,同时肝细胞

再生结节功能不全及周围纤维组织分隔围绕,肝细胞功能严重不全导致对 Mn-DPDP 摄取功能严重下降,故 Mn-DPDP 检查表现为肝脏 CEI 随时间延长而呈逐渐下降。

中度脂肪肝:增强后 30 min 点以前 CEI 比轻度脂肪肝进一步降低,与脂肪变性和坏死肝细胞进一步加重,造成摄取 Mn-DPDP 比轻度脂肪肝减少有关。而 CEI 在 1 h 点以后均比轻度脂肪肝高,肝细胞表现为排泄功能障碍为主,我们推测可能与大泡样脂肪变肝细胞的排泄功能障碍及对周围毛细胆管的压迫致使对 Mn-DPDP 的排泄功能进一步降低有关(图 1、2)。

重度脂肪肝:增强后信号净增加百分率明显下降,一直持续到增强后 3 h 点,因为重度脂肪肝出现在刺激因素持续作用 5~10 周,该期随 CCL<sub>4</sub> 的持续作用增强,病理提示肝细胞变性坏死进一步加重,正常肝细胞明显减少,造成肝细胞摄取功能进一步降低。而其中 2 例肝脏的信号净增加百分率在 4 h 点与正常肝脏相比突然明显升高,说明重度脂肪肝仍存在明显肿大的脂肪变细胞排泄障碍和对周围毛细胆管压迫、增生胆管功能不全及胆汁淤积等几方面因素,导致对 Mn-DPDP 的排泄受阻。

由此可见,Mn-DPDP 注射后磁共振多时点检查可以反映不同程度脂肪变对 Mn-DPDP 的吸收下降和排泄延缓的功能变化。另外,增强后各时间点病变肝脏平均信号绝对值大小均比正常肝脏降低(图 3),除了与病变肝脏对 Mn-DPDP 摄取下降有关外,也与

FMP SPGR 序列的降低脂肪信号作用有关;但不同程度脂肪变之间的信号差异并无显著性意义,说明采用测定信号绝对值大小不能对脂肪变程度进行分级。

### 2. 脂肪肝在 SE T<sub>1</sub>WI 序列上的 MR 表现

Mn-DPDP 增强后随时间延长的信号净增加百分率变化规律与在 FMP SPGR 序列上相似,该序列也可以反映脂肪肝对 Mn-DPDP 的吸收下降和排泄延迟的过程。由于该序列对脂肪信号无抑制作用,在 SE T<sub>1</sub>WI 序列上增强后随时间不同的信号变化可能更全面地表现了 Mn-DPDP 对脂肪肝功能状态的反映,但选择 SE T<sub>1</sub>WI 序列增强后 5~60 min 肉眼观察

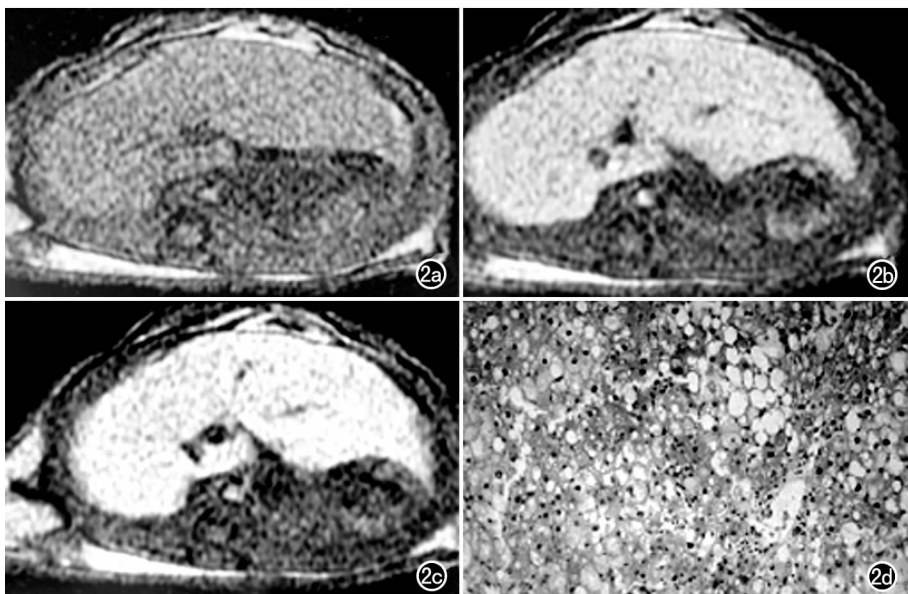


图 2 中度脂肪肝 FMPSPGR 序列 Mn-DPDP 增强前后图像。a) 增强前 FMPSPGR 图像; b) 增强后 30min 肝脏中度均匀强化; c) 增强后 2h 肝脏强化程度不降低; d) 肝细胞弥漫性脂肪变(HE 染色)。

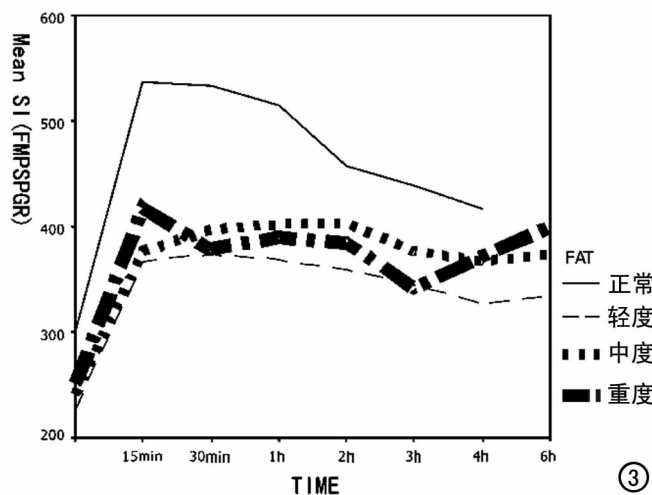


图3 正常和不同程度脂肪肝 Mn-DPDP 增强前后信号强度大小比较(FMPSGR 序列)。

脂肪变情况的实际应用价值并不大,因为增强后 SE T<sub>1</sub> WI 序列上肝脏信号增加幅度比 FMPSGR 序列低,肉眼观察肝脏增强前后信号差别对比不如后者明显。

该动物脂肪肝模型 Mn-DPDP 增强研究主要具有以下意义:①笔者在对大鼠正常肝脏 Mn-DPDP 研究发现,大鼠肝脏采用 25  $\mu$ mol/kg 注射剂量后 1 h 期间检查,正好在肝脏强化峰值平台期。但是,在该期间对大鼠脂肪肝和/或脂肪肝合并肝纤维化病变扫描,肝脏强化峰值平台期消失,肝实质强化程度均比正常肝脏降低。这对运用 Mn-DPDP 临床检查类似性质病变,或需要全面了解肝脏局灶性病变周围肝实质的强化表现特征具有极大的参考指导作用。②Mn-DPDP 注射

1 h 以后,进一步延长多时点检查可以更加全面反映病变肝脏摄取和排泄功能变化,在一定程度上可以反映脂肪变严重程度,但对脂肪变明确分期尚有一定限度。

#### 参考文献:

- [1] Mortelet KJ, Ros PR. Imaging of diffuse liver disease[J]. Semin Liver Dis, 2001, 21(2): 195-212.
- [2] Clement O, Siauve N, Lewin M, et al. Contrast agents in magnetic resonance imaging of the liver: present and future[J]. Biomed Pharmacother, 1998, 52(2): 51-58.
- [3] Ji H, Ros PR. Magnetic resonance imaging liver-specific contrast agents[J]. Clin Liver Dis, 2002, 6(1): 73-90.
- [4] Murakami T, Baron RL, Federle MP, et al. Cirrhosis of the liver: MR imaging with Mangafodipir Trisodium (Mn-DPDP) [J]. Radiology, 1996, 198(2): 567-572.
- [5] Coley BD, Mattrey RF, Baker KG, et al. MR imaging assessment of experimental hepatic dysfunction with Mn-DPDP[J]. JMIR, 1995, 5(1): 11-16.
- [6] 韩德伍, 马学惠. 肝硬化动物模型的研究[J]. 山西医药杂志, 1979, 4(1): 1-4.
- [7] 范建高, 曾民德, 王国良. 脂肪肝的发病机制[J]. 世界华人消化杂志, 1999, 7(1): 75.
- [8] Ni Y, Marchal G. Enhanced magnetic resonance imaging for tissue characterization of liver abnormalities with hepatobiliary contrast agents: an overview of preclinical animal experiments[J]. Top Magn Reson Imaging, 1998, 9(3): 183-195.
- [9] Slater GJ, et al. Mn-DPDP enhanced MR imaging of the liver: analysis of pulse sequence performance. Clin Radiol, 1996, 51(7): 484-486.
- [10] Sahani DV, O'Malley ME, et al. Contrast-enhanced MRI of the liver with mangafodipir trisodium: imaging technique and results [J]. J Comput Assist Tomogr, 2002, 26(2): 216-222.

(收稿日期: 2004-01-12 修回日期: 2004-03-02)

## 《放射学实践》精品栏目介绍

“图文讲座”是本刊已有数年历史的精品栏目。该栏目与专家讲座和继续教育园地报道主题相类似,以普及和提高见长,深受广大读者欢迎。“图文讲座”栏目图与文占有同样重要的位置,通常图有 20 余幅,与文密切配合,互为补充(类似 AJR 中的 Pictorial assay),使读者更易系统地理解影像医学专业知识。

“研究生展版”是专为影像学界硕士和博士研究生开辟的栏目,字数 6000 字以内。该栏目要求以论著形式投稿,讲求学术性、创新性。一经评审通过即可发表。

“有问有答”栏目是编辑部与广大读者互动的平台。读者朋友们在放射学实践中如遇疑难问题,欢迎来函咨询。本刊热忱为您服务,并请专家作答以飨读者。

欢迎投稿,欢迎订阅!