

正常人肝脏单体素 1.5T ^1H -MRS 的研究

张丽, 胡道予, 饶晶晶, 夏黎明, 朱文珍, 王承缘

【摘要】 目的:用单体素氢质子磁共振波谱(^1H -MRS)技术研究正常人肝脏内化合物的含量及在不同年龄和性别人群中的差异。**方法:**利用 1.5T 磁共振仪对 50 例不同年龄和性别的正常人进行单体素 ^1H -MRS 研究,所用技术为定点分辨选择波谱技术(PRESS)。**结果:** ^1H -磁共振波谱能够检测出正常人肝脏中的许多化合物,如糖原和葡萄糖复合物(glycogen)、胆碱(choline)、谷氨酰胺和谷氨酸复合物(glutamine and glutamate complex)以及脂质(lipide)等。各化合物的含量在不同年龄和性别中存在着差异。正常人肝脏胆碱的含量与年龄呈负相关,在不同性别的人群中无显著差异。葡萄糖复合物、谷氨酰胺和谷氨酸复合物和脂质的含量在不同性别的人群中存在显著差异,谷氨酰胺和谷氨酸复合物以及脂质的含量与年龄呈正相关,葡萄糖复合物在不同年龄段人群中的含量无显著差异。**结论:** ^1H -MRS 能够检测出肝脏中与代谢相关的多种化合物,并可以定量测量,有助于研究生理和疾病时肝脏生化的改变,为疾病的早期诊断提供依据。

【关键词】 磁共振波谱学; 肝脏; 代谢

【中图分类号】R445.2 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1000-0313(2007)04-0391-04

Single-voxel 1.5T ^1H MR Spectroscopy for Normal Human Liver Among Different Age and Gender ZHANG Li, HU Dao-yu, RAO Jing-jing, et al. Department of Radiology, Tongji Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, P. R. China

【Abstract】 Objective: To study the single-voxel ^1H MR spectroscopy of normal human liver and to endeavor to have an initial understanding of the distinction of the concentration and distribution of main metabolites in different age and sex. **Methods:** Fifty health human livers were examined by GE Propell HD 1.5T MRI system in Prob-P. **Results:** In vivo a variety of metabolites in human liver were detected by proton MR spectroscopy. The main detectable metabolites were lipide (Lip; at 1.3ppm), glutamine and glutamate complex (Glx; at 3.35~3.9ppm), choline (Cho; at 3.2ppm) and glycogen (Glyu; at 2.10~2.49ppm). The metabolite concentration varied among different age and gender. The signal intensity calculation showed that; cho was negative correlated with age and there was no marked difference among genders. The glyu, glx and lip were variant significantly between different gender. The glx and lip were positive correlated with age. The glyu showed no marked difference among different age. **Conclusion:** A number of chemical compounds pertaining to metabolism in liver can be measured with ^1H -MRS quantitatively. It is useful to assess the hepatic biochemical changes both in healthy subjects and in patients, and it may provide evidence to early diagnosis.

【Key words】 Magnetic resonance spectroscopy; Liver; Metabolism

磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是一种无创性研究活体组织代谢、生化变化及化合物定量分析的方法。在许多疾病发生和发展的过程中存在化学成分的变化,利用 MRS 可以检测到这种变化,这一理论在中枢神经系统、乳腺、前列腺肿瘤的研究中已经有所体现并得到初步应用。动物实验也证实了 ^1H -MRS 在诊断肝脏疾病,包括肝癌^[1,2]、肝硬化、脂肪肝^[3,4]上的积极作用。但 MRS 在诊断临床肝脏疾病的研究方面尚处于探索阶段,因此了解正常人肝脏波谱特点及其影响因素至关重要。本研究通过对 50 例志愿者正常肝脏 MRS 的定量研究,测定不同性

别、不同年龄段肝脏的正常代谢水平,旨在为进一步研究肝脏疾病诊断提供参考标准。

材料与方法

本院 2006 年 3 月~2006 年 9 月共行肝脏 MRS 87 例,符合观察正常肝脏代谢水平的健康志愿者 50 例,男 29 例,女 21 例。30 岁以下组(含 30 岁)20 例,年龄 10~30 岁,平均 20.6 岁;30 岁以上组 30 例,年龄 33~59 岁,平均 45.0 岁。纳入标准:既往无慢性肝病史,检查当时无明显肝脏疾病的症状和体征,肝功能 7 项(ALT、AST、TP、ALb、TB、DB、Chol)检查值均在正常范围,常规 MRI 检查经 2 位主治及以上资历放射科医师分别读片未见异常。

MR 机为 GE Propeller HDMR 1.5T 功能性磁共

作者单位: 430030 武汉,华中科技大学附属同济医院放射科

作者简介:张丽(1982-),女,湖北松滋人,硕士研究生,主要从事腹部影像诊断和研究工作。

振仪。受检对象检查前禁食 4 h 以上。检查用腹部 8 通道相控阵线圈,加呼吸门控,线圈外面用绑带固定以尽量减少呼吸运动的影响。肝脏 MRI 检查序列:轴面 FS PGR/ T_1 WI In phase (TR 1850 ms, TE 4.2 ms, 层厚 8 mm, 层距 1 mm, 视野 40 cm, 激励次数 12, 矩阵 256×160); 轴面 FSE T_2 WI (TR 3000 ms, TE 85 ms, 层厚 8 mm, 层距 1 mm, 视野 40 cm, 激励次数 4, 矩阵 288×224)。MRS 扫描先以体线圈快速梯度回波 SPGR 序列行 3 平面定位像扫描,检查线圈的位置。然后扫描轴位 T_1 WI (参数同前) 作为 MRS 检查的定位像。扫描序列为 Probe-P 序列 (TR 1500 ms, TE 35 ms, 视野 11 cm, 激励次数 8)。于肝右叶后上段避开胆管、血管进行定位,体素大小为 $20 \text{ mm} \times 20 \text{ mm} \times 20 \text{ mm}$ (图 1),使用 VSS 脉冲,在兴趣区边缘上下、左右、前后 6 个方向上添加饱和带以消除兴趣区内肝脏周围脂肪、空气和骨骼的影响。采集 MRS 数据前进行常规自动预扫描,包括自动匀场和抑水,要求线宽 < 15 ,抑水 $> 90\%$,方可进行 MRS 数据采集。MRS 检查时间 2 min 11 s,受检对象呼气末分段屏气扫描,尽量保持在同一水平进行屏气。

所有资料在 MR 扫描仪上以 SAGE 软件对扫描

数据进行后处理,然后以 SAGE 软件自带的测量和计算公式分别测量相关化合物平均峰值。可用波谱的标准是感兴趣区内未见明显大的血管和胆管,波谱没有受到未能抑制的水和脂肪信号的污染,主要化合物波谱的信噪比 > 5 。所有受检者分别测量糖原和葡萄糖复合物 (glyu)、胆碱 (cho)、谷氨酰胺和谷氨酸复合物 (glx)、脂质 (lip) 的峰高以及 cho/lip 的比值。

所有数据以 SPSS 11.5 软件包进行统计学处理。对不同年龄和性别的各组值的比较根据频数分布类型分别采用两个独立样本的 t 检验或两个独立样本的秩和检验,对各组值与年龄的相关性分析采用一元线性相关和回归分析,显著性水平为 0.05。

结 果

1. 正常人肝脏 MRS 表现

正常人肝脏 MRS 可见到 4 个主要的化合物波峰,其化学位移分别为:脂质 (lip),位于 1.3 ppm;谷氨酰胺和谷氨酸复合物 (glx),位于 2.10 ~ 2.49 ppm;胆碱 (cho),位于 3.2 ppm;糖原和葡萄糖复合物 (glyu),位于 3.35 ~ 3.90 ppm (图 2)。4 个波峰并不恒定出现在所有受检对象中,本实验脂质峰出现率为 100% (50/50),谷氨酰胺和谷氨酸复合物峰出现率为 90% (45/50),胆碱峰出现率为 96% (48/50),糖原和葡萄糖复合物峰出现率为 60% (30/50)。4 个波峰一般脂质峰最高,其余各峰高度有较大个体差异性 (图 3)。

2. 性别对肝脏内化合物含量的影响

正常男性组和女性组肝脏化合物含量的比较 (表 1), cho 在男性组和女性组间差异不存在显著性意义 ($P = 0.339 > 0.05$), glyu、glx 和 lip 在两组之间差异均存在显著性意义 (P 值分别为 0.015、0.002 和 0.01), glyu 含量男性组低于女性组, glx、lip 含量男性组高于女性组;计算 cho/lip 值发现,男女之间差异存在显著性意义 ($P = 0.004$),男性组比值低于女性组。不同性别人群 glyu、cho、glx、lip 含量 (以峰高计算) 以及 cho/lip 值的 95% 参考值范围见表 2。

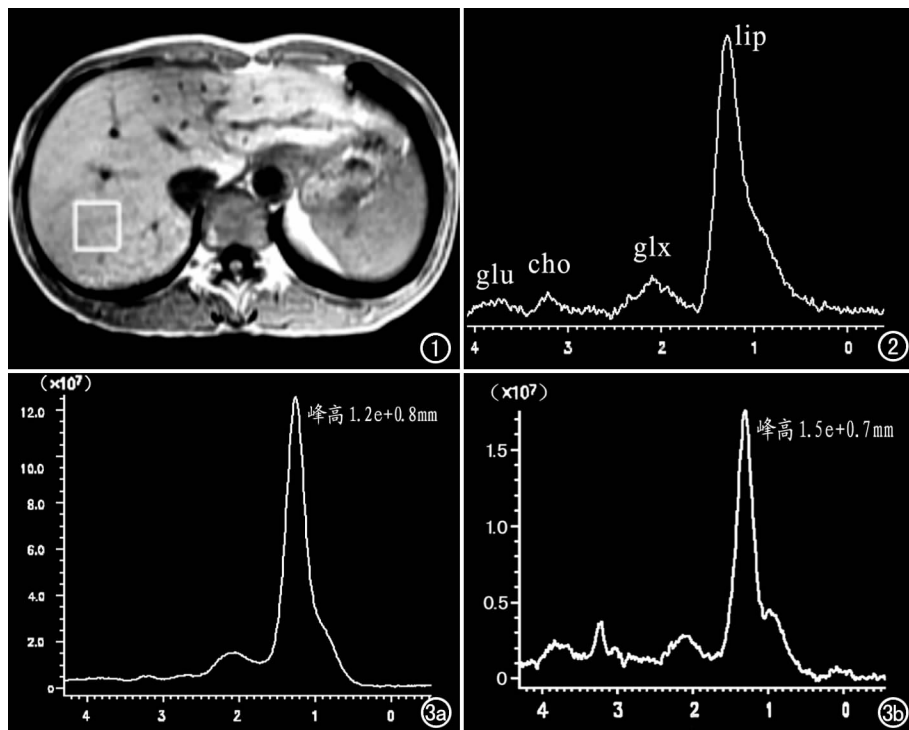


图 1 于 T_1 WI 上进行 MRS 定位,兴趣区位于肝右叶后上段,避开胆管、血管进行定位,体素大小为 $20 \text{ mm} \times 20 \text{ mm} \times 20 \text{ mm}$ 。图 2 肝脏 MRS 可观测到 4 个峰。lip 位于 1.3 ppm, glx 位于 2.10 ~ 2.49 ppm, cho 位于 3.2 ppm; glyu 位于 3.35 ~ 3.90 ppm。

图 3 不同年龄正常人 MRS。a) 52 岁男性; b) 29 岁男性。

表 1 正常人肝脏波谱各化合物峰高值 (ppm)

各代谢物	按性别分组		按年龄分组	
	男性组	女性组	≤30 岁组	>30 岁组
glyu	1.61±2.03	2.84±1.42	2.45±1.96	1.98±1.83
cho	4.26±2.29	4.81±1.46	5.25±1.30	3.98±2.22
glx	7.51±6.63	4.23±3.72	4.41±2.93	7.28±4.47
lip	44.16±33.93	19.26±14.25	21.46±18.22	41.85±33.69
cho/lip	0.19±0.16	0.32±0.15	0.32±0.13	0.19±0.17

表 2 不同性别人群肝脏各化合物含量的 95% 参考值范围

各化合物	男性组	女性组
glyu	0~5.30	2.24~3.44
cho	3.94~5.40	3.94~5.40
glx	5.82~9.20	1.13~16.41
lip	31.81~56.51	8.26~66.43
cho/lip	0.12~0.24	0.26~0.38

3. 30 岁以下组和 30 岁以上组的代谢差异

30 岁以下组和 30 岁以上组肝脏各化合物含量的比较(表 1), glyu 在两组之间差异无显著性意义($P=0.322>0.05$), cho, glx 和 lip 在两组之间差异有显著性意义(P 值分别为 0.026、0.015 和 0.008), cho 值 30 岁以上组低于 30 岁以下组, glx、lip 值 30 岁以上组高于 30 岁以下组; 计算 cho/lip 值发现, 30 岁以下组和 30 岁以上组之间差异有显著性意义($P=0.004$), 前者明显高于后者。

分析肝脏内各化合物及 cho/lip 值与年龄的相关性发现, glyu 含量与年龄无明显的相关性($P=0.379$); cho 含量与年龄呈负相关($r=-0.043, P=0.03$); glx 与年龄呈正相关($r=0.104, P=0.011$); lip 含量与年龄呈正相关($r=0.744, P=0.012$); cho/lip 值与年龄呈负相关($r=-0.005, P=0.001$)。三者均与年龄成一元线性关系(图 4)。

讨 论

1. 关于肝脏单体素 ^1H -MRS 扫描及后处理

肝脏 MRS 作为一种无创性检测肝脏内化合物的方法, 由于它能够从代谢方面对疾病进行定性, 受到了广泛的关注。但是目前还存在一些问题。就扫描技术而言, 本研究发现, 除扫描序列本身的影响外, 体素的大小、兴趣区的选择、自动预扫描的使用、VSS 脉冲

(very selective suppression pulses) 的应用以及呼吸的控制都与波谱的质量有较大的关系。本研究认为, 对于肝脏单体素 MRS, 最理想的体素值为 $20\text{ mm}\times 20\text{ mm}\times 20\text{ mm}$, 在选择兴趣区时一定要尽量避开胆管、血管, 同时应在兴趣区边缘添加饱和带以消除兴趣区内肝脏周围脂肪、空气和骨骼的影响。采集 MRS 数据前一定要进行常规自动预扫描, 包括自动匀场和抑水, 要求线宽 <15 , 抑水 $>90\%$, 方可进行 MRS 数据采集, 由于扫描时间较长, 受检对象需呼气末分段屏气扫描, 尽量保持在同一水平进行屏气。对于波谱中各化合物的相对含量, 可以通过计算峰高和峰下面积两种方法来估算, 由于肝脏诸波偶有相互融合, 分界不清, 本研究发现, 计算峰高更能客观的反映各化合物的相对含量。

2. 肝脏 MRS 各波峰的意义

脂质(lip): 在 ^1H -MRS 上 lip 位于 1.3 ppm 处。它的含量反映了肝脏脂质代谢的情况。本组 50 例受检对象均出现了脂质峰, 这与肝脏作为多种物质代谢的场所, 具有利用脂肪酸、糖及某些氨基酸合成脂肪的功能有关。在本研究中, lip 男性组高于女性组, 此种差异可能由于男、女饮食习惯有关, 具体原因有待进一步研究, 30 岁以上组 lip 明显高于 30 岁以下组, 且与年龄呈正相关。Thomas 等^[3,4]在动物实验中研究发现, lip 峰在反映肝脏脂肪浸润方面具有积极意义, 有

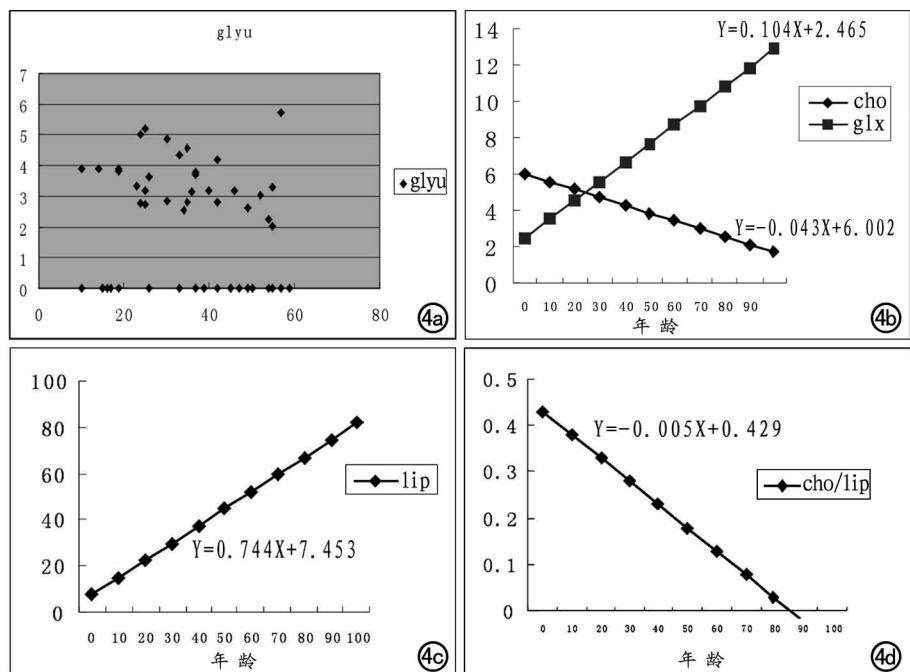


图 4 各化合物含量与年龄的关系。a) 为 glyu 的散点分布图, 它与年龄无线性关系; b) cho 和 glx 与年龄的线性关系图; c) lip 与年龄的线性关系图; d) cho/lip 值与年龄的线性关系图。

助于脂肪肝的早期诊断,本研究建立了 lip 与年龄的线性关系函数,并且获得了 95% 参考值范围,为肝脏疾病的诊断提供参考。

谷氨酰胺和谷氨酸复合物(glx):在¹H-MRS 上 glx 位于 2.10~2.49 ppm 处。glx 峰由 gln 和 glu 共同形成的,在目前用于临床的磁场强度下,两者不能分开;glx 在维持线粒体的代谢中具有重要功能。在颅脑肿瘤的研究中发现,glx 与加速恶性肿瘤细胞的恶性增殖有关,并认为肿瘤实质部分谷氨酸的过多积聚可作为恶性脑肿瘤预后不良的重要判定指标之一^[5]。本组实验中,glx 在人群中的出现率为 90%,其含量男性组高于女性组,30 岁以上组高于 30 岁以下组,且与年龄呈正相关,glx 在肝脏中的具体意义尚有待于进一步研究。

胆碱(cho):在¹H-MRS 上 cho 位于 3.2 ppm 处,cho 峰包括多种具有胆碱的化合物,如胆碱、乙酰胆碱、磷酸胆碱等,参与体内的膜磷脂代谢。cho 峰的高度与细胞的代谢程度有关,细胞代谢越活跃,cho 的峰值越高。体外研究表明^[6],原发性肝癌 cho 峰值明显高于肝硬化和正常肝脏,并认为 cho 峰的高低可以作为肿瘤细胞增值的指标。Li 等^[7]在 3.0T MR 仪上对正常人和肝癌患者进行了比较研究,发现两者之间存在显著差异。在本研究中,cho 峰的高低与年龄呈正相关,这与随着年龄的增长,人体机能减退,代谢缓慢有关。

糖原和葡萄糖复合物(glyu):在¹H-MRS 上 glyu 位于 3.35~3.90 ppm 处。在本组实验中,glyu 的出现率为 60%,这与肝脏参与糖原的合成和分解有关,个人血糖浓度不同,检查时饥饱状态不同导致肝脏中葡萄糖的含量不一,从而致使 glyu 在 MRS 上表现为或有或无,或高或低,其在疾病发展中的重要作用有待于进一步研究。

Cho/lip 值:此比值排除了个体因素的影响,更加客观的反映肝脏的代谢情况。本组研究中,cho/lip 的比值范围为 0.07~0.41,此值与年龄呈负相关,且为线性关系。研究发现,在 3.0T MRI 仪上,肝癌患者经动脉栓塞前后肝脏波谱 cho/lip 值有显著差异,但是恶性肿瘤组织、瘤旁组织及良性肿瘤组织之间无显著的差异^[8]。此比值在 1.5T 磁共振仪上的差别尚待进一步研究。

4. 目前尚待解决的问题

在扫描技术方面:MRS 扫描时间较长;呼吸运动以及由于扫描时间较长而引起的人为移动^[9]常常导致基线不稳和谱线漂移;尚不能完全排除水峰及周围组织对谱线的“污染”等等。

在诊断方面:由于各家所用的 MR 仪的不同以及扫描参数的区别使得对谱线的认识尚未达成共识,此外,部分结论尚属于实验性质,有待于临床的进一步检验。

参考文献:

- [1] Towner RA, Foley LM, Painter DM. Hepatocarcinogenesis Tumor Grading Correlated with in Vivo Image-guided ¹H-NMR Spectroscopy in a Rat Model[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2005, 207(2S): 237-244.
- [2] Zhao WD, Guan S, Zhou KR, et al. In Vivo Detection of Metabolic Changes by ¹H-MRS in the DEN-induced Hepatocellular Carcinoma in Wistar Rat[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2005, 131(9): 597-602.
- [3] Thomas EL, Brynes AE, Hamilton G, 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.
- [4] Thomas EL, Brynes AE, Hamilton G, et al. Effect of Nutritional Counselling on Hepatic, Muscle and Adipose Tissue Fat Content and Distribution in Non-alcoholic Fatty Liver Disease[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(36): 5813-5819.
- [5] Ishimaru H, Morikawa M, Iwanaga S, et al. Differentiation between High-grade Glioma and Metastatic Brain Tumor Using Single-voxel Proton MR Spectroscopy[J]. Eur Radiol, 2001, 11(9): 1784.
- [6] Soper R, Himmelreich U, Painter D, et al. Pathology of Hepatocellular Carcinoma and its Precursors Using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy and a Statistical Classification Strategy[J]. Pathology, 2002, 34(): 417-422.
- [7] Li CW, Kuo YC, Chen CY, et al. Quantification of Choline Compounds in Human Hepatic Tumors by Proton MR Spectroscopy at 3T[J]. Magn Reson Med, 2005, 53(4): 770-776.
- [8] 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): 5982604.
- [9] Katz-Brull R, Rofsky NM, Lenkinski RE. Breathhold Abdominal and Thoracic Proton MR Spectroscopy at 3T[J]. Magn Reson Med, 2003, 50(3): 461-467.

(收稿日期:2006-10-30)