

健康成人肝脏³¹P-MR 波谱研究

崔恩铭, 谭理连, 李志铭, 汪银玉, 刘克, 黄勇, 林凡

【摘要】 目的:探讨健康成人肝脏³¹P-MR 波谱及代谢生化信息特点。**方法:**分析 20 例健康志愿者³¹P-MR 波谱检查肝脏代谢化合物信息及细胞内 pH 值,并将本组研究对象按年龄分为 3 组,分别为青年组(20~34 岁)、中年组(35~49 岁)和老年组(50~65 岁),统计分析各年龄组间肝脏代谢物水平是否有差异。**结果:**20 例研究对象肝脏³¹P-MRS 均能显示磷酸单脂(PME)、无机磷(Pi)、磷酸双脂(PDE)、磷酸肌酸(PCr)、 γ -ATP、 α -ATP 和 β -ATP 共 7 种代谢产物峰(从左到右),其波峰化学位移分别为 0.7~1.9、0.44~-0.75、-1.45~-2.65、-4.81~-6.13、-7.3~-8.46、-12.7~-14.05 和 -21.45~-22.77 ppm,其峰下积分面积分别为 0.8 ± 0.57 、 0.97 ± 0.68 、 2.51 ± 1.59 、 0.61 ± 0.5 、 2.11 ± 0.99 和 1.14 ± 0.85 ,计算肝组织 PH 值为 7.35 ± 0.04 。经方差分析,各年龄组间 PME、Pi、PDE、 γ -ATP、 α -ATP 和 β -ATP 代谢物峰下面积和细胞内 PH 值均无统计学差异($P > 0.05$),肝脏代谢化合物含量、能量状况及细胞内 PH 值不随年龄改变而变化。**结论:**肝脏³¹P-MRS 能无创、直接检测肝代谢过程的生化信息及能量状况,对了解肝脏代谢情况具有重要临床价值。

【关键词】 磁共振波谱学; 磁共振成像; 肝脏

【中图分类号】 R445.2; R657.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2007)11-1189-04

Hepatic ³¹P-MR Spectroscopy Analysis of Normal Adults CUI En-ming, TAN Li-lian, LI Zhi-ming, et al. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, P. R. China

【Abstract】 Objective: To study the features of hepatic metabolic information of normal adults with ³¹P-MR spectroscopy in vivo. **Methods:** 20 healthy adults were selected and were divided into 3 groups, designated as youth group (20~34 years of age), middle aged group (35~49 years of age) and elderly group (55~65 years of age). Hepatic ³¹P-MRS was performed in all the adults in these 3 groups and hepatic metabolic compound information and the intracellular pH values of each aged group were respectively studied and statistically analyzed. **Results:** 6 metabolite peaks, namely PME, Pi, PDE, γ -ATP, α -ATP and β -ATP were all demonstrated on the hepatic ³¹P-MRS images in the adults of all groups. The chemical shifts of the peaks of these metabolic compounds were 0.7~1.9, 0.44~0.75, -1.45~-2.65, -4.81~-6.13, -7.3~-8.46, -12.7~-14.05 and -21.45~-22.77 ppm respectively, and the integrated areas beneath the relative peaks were 0.8 ± 0.57 , 0.97 ± 0.68 , 2.51 ± 1.59 , 0.61 ± 0.5 , 2.11 ± 0.99 and 1.14 ± 0.85 respectively. The pH of liver was measured as 7.35 ± 0.04 . Statistically, the differences of integrated areas beneath the relative peaks and the intracellular pH in the 3 different aged groups revealed no remarkable significance ($P > 0.05$). **Conclusion:** Hepatic ³¹P-MRS might non-invasively provided the metabolic biochemical information and the energy status of the liver, clinically, it was a valuable imaging examination modality for the understanding of the situation of liver metabolism.

【Key words】 Magnetic resonance spectroscopy; Magnetic resonance imaging; Liver

肝脏内多种代谢中间产物均含有³¹P,它参与肝脏细胞膜的合成和分解,与能量代谢密切相关,因此,利用³¹P-MRS 可以有效地检测肝脏内生化信息和能量代谢状况,能广泛应用于疾病的诊断、治疗及随访。³¹P-MRS 技术尚属起步阶段,在国内临床研究报道较少,本研究旨在探讨正常肝脏的³¹P-MRS 表现和代谢生化特点。

材料与方法

1. 研究对象

选择健康志愿者 20 例,男 13 例,女 7 例,年龄 15~76 岁,平均 35 岁。健康志愿者纳入标准为无肝炎、肝硬化等肝脏疾病病史,临床实验室检查显示肝功能正常,行常规超声、CT 或 MRI 等影像学检查无明显异常者,且所有检查与³¹P-MRS 扫描时间间隔在 3 天以内。将本组研究对象按年龄分为 3 组,分别为青年组[20~34 岁,平均(28±5)岁]、中年组[35~49 岁,平均(39±3)岁]、老年组[50~65 岁,平均(55±4 岁)]。

2. 扫描参数和方法

要求所有研究对象在 MRI 扫描前禁食至少 5 小时。在扫描前指导研究对象平稳呼吸,尽可能减少呼吸对扫描过程的影响。使用 GE Signa TwinSpeed

作者单位:510260 广州,广州医学院第二附属医院 MR 室

作者简介:崔恩铭(1981-),男,四川重庆人,硕士研究生,主要从事胸部放射学诊断和研究。

通讯作者:谭理连, E-mail: liliantan@163.com

Excite 1.5T MR 扫描仪,使用能产生 ^1H 和 ^{31}P 频率的双共振特制表面线圈,置于接近肝脏表面的相应区域,患者取仰卧位,肝区置于磁场中心位置,呼吸限制板置于胸部以限制胸壁的运动,呼吸门控腹带置于呼吸最大起伏区域,利用呼吸门控软件控制扫描时相,使每次扫描均在呼气末平台期,尽可能减少呼吸运动对扫描结果的影响。

先使用体线圈行常规 MRI 扫描,包括横断面、矢状面和冠状面成像用于定位,将兴趣区中心置于肝脏最大层面,尽量避开大血管并且尽可能远离腹壁,采用 2D 化学位移成像行 MRS 检查。主要扫描参数:TR 3000 ms, TE 35 ms,激励次数 8,翻转角 60° ,视野 $8\text{ cm}\times 8\text{ cm}$,层厚 10 cm。同时对受检者大腿肌肉行 ^{31}P -MRS 检查,用于校正肝脏 ^{31}P -MRS 检查中肌肉信号的干扰,扫描参数:视野 $4\text{ cm}\times 4\text{ cm}$,层厚 10 cm,其余参数与肝脏 ^{31}P -MRS 扫描相同。总扫描时间 30~60 min。每次扫描均先自动匀场,然后进行波谱预扫描,调整增益至获得较好的预期结果。

3. 波谱及能量分析

每次扫描后均采用 GE SAGE 波谱分析软件对数据进行后处理。肝脏 ^{31}P -MRS 检查共可获得 7 种代谢物的谱线。包括磷酸单脂(phosphomonoesters, PME)、磷酸双脂(phosphodiester, PDE)、无机磷(inorganic phosphate, Pi)、 γ -ATP、 α -ATP、 β -ATP 和磷酸肌酸(PCr)。

由于腹壁肌肉信号的干扰(约占总肝脏信号的 5%以下),导致所得到的 ^{31}P -MRS 各代谢物峰内混杂了肌肉的信号,即出现了磷酸肌酸(PCr)峰,故为了数据的精确性,需利用同一研究对象大腿肌肉的 ^{31}P -MRS 信号对肝脏信号加以校正,校正公式^[1,2]:

$$\text{肝 Pc 校正值} = \text{肝 Pc 测量值} - \frac{\text{肝脏 PCr}}{\text{肌肉 PCr}} \times \text{肌肉 Pc 测量值} \quad (1)$$

Pc 为所求化合物,利用 SAGE 7 自带的 math 功能,只需指定原始曲线及校正曲线,然后输入相对系数(肝脏 PCr/肌肉 PCr),就能自动计算出校正后的各峰下积分面积。

代谢化合物及能量状况评价方法:每个研究对象谱线经过处理和校正后均能得到各峰下积分面积。再计算 6 种代谢物与 β -ATP、PDE 和总 MR 信号($P_{\text{总}}$)的比值,每个研究对象可以获得 16 个数据供研究。

PH 值评价方法:按如下公式计算肝细胞内 PH 值^[3]。

$$\text{PH} = 6.75 + \log \frac{\sigma - 10.85}{13.25 - \sigma} \quad (2)$$

σ 为 Pi 与 α -ATP 之间的化学位移差。由于化学

位移差需要手动测量,为了减少测量误差,每个研究对象均测 3 次取平均值。

4. 统计学分析

本研究统计分析采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,使用 SPSS 13.0 统计分析软件包。

结 果

波谱检查后经后处理和校正,20 例患者所获波谱曲线均能从左到右显示 7 个峰,各代谢物波峰化学位移分别为 PME 0.7~1.9 ppm、Pi 0.44~-0.75 ppm、PDE -1.45~-2.65 ppm、PCr -4.81~-6.13 ppm、 γ -ATP -7.30~-8.46 ppm、 α -ATP -12.70~-14.05 ppm、 β -ATP -21.45~-22.77 ppm(图 1)。其中 PCr 峰为肌肉信号干扰所致。正常肝脏各代谢物峰下积分面积和相对比值测量结果见表 1~3。

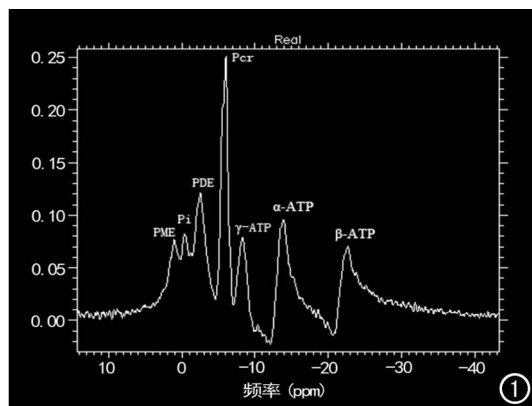


图 1 正常肝脏 ^{31}P -MRS 图显示从左到右分别为 PME、Pi、PDE、PCr、 γ -ATP、 α -ATP 和 β -ATP,其中 PCr 为腹壁肌肉信号干扰所致。

表 1 正常肝脏各代谢化合物峰下积分面积绝对值 (ppm)

代谢物	青年组 (n=9)	中年组 (n=6)	老年组 (n=5)	总体 (n=20)
PME	0.82±0.63	0.46±0.21	1.18±0.58	0.8±0.57
Pi	0.89±0.51	0.61±0.26	1.55±0.98	0.97±0.68
PDE	2.6±1.57	1.5±0.7	3.57±1.9	2.51±1.59
γ -ATP	0.66±0.49	0.34±0.12	0.86±0.68	0.61±0.5
α -ATP	2.29±1.01	1.5±0.71	2.52±1.07	2.11±0.99
β -ATP	1.07±0.64	0.65±0.36	1.84±1.19	1.14±0.85

注:经方差分析, $P > 0.05$,各组间差异无统计学意义。

表 2 正常肝脏各代谢化合物峰下积分面积相对比值

代谢物	青年组 (n=9)	中年组 (n=6)	老年组 (n=5)	总体 (n=20)
PME/PDE	0.29±0.07	0.32±0.05	0.33±0.03	0.31±0.06
PME/ β -ATP	0.71±0.24	0.77±0.26	0.7±0.14	0.73±0.22
PDE/ β -ATP	2.45±0.5	2.44±0.77	2.1±0.33	2.36±0.56
Pi/ β -ATP	0.85±0.25	0.99±0.37	0.83±0.085	0.89±0.26

注:经方差分析, $P > 0.05$,各组间差异无统计学意义。

表 3 肝脏各代谢化合物峰下积分面积百分比值 (%)

代谢物	青年组 (n=9)	中年组 (n=6)	老年组 (n=5)	总体 (n=20)
PME/P _总	8.94±3.64	9.07±1.72	10.28±1.23	9.32±2.74
Pi/P _总	10.94±1.61	12.08±1.82	12.55±1.47	11.68±3.5
PDE/P _总	30.08±2.27	29.19±3.17	30.88±2.01	30.01±5.52
γ-ATP/P _总	8.15±1.74	7.51±1.44	6.63±1.83	7.58±4.32
α-ATP/P _总	28.99±3.86	29.6±4.65	24.66±7.32	28.09±8.77
β-ATP/P _总	12.91±4.02	12.55±3.28	14.99±2.31	13.32±3.58

注:各組間各代謝物信號占肝臟總信號(P_总)的百分比,經方差分析各組間差異無統計學意義($P>0.05$)。

本組結果顯示,隨着年齡的增長,PME/PDE 升高,而 PDE/β-ATP 降低,但經方差分析, P 值均大於 0.05,說明各代謝物濃度、相對比值和百分比值在各年齡組之間的差異無顯著性意義。

本組結果顯示,青年組肝細胞內 pH 為 7.35±0.03,中年組為 7.32±0.03,老年組為 7.37±0.04,總體均值為 7.35±0.04,經方差分析, $P>0.05$,各組間差異無統計學意義。

討 論

許多疾病都會引起肝臟代謝和能量狀況的改變。臨床中常規肝功能檢測主要依賴實驗室檢查,但它是一種有創的、間接的檢查方法;³¹P-MRS 是一種無創的、直接的檢測肝臟代謝和能量狀況的技術,同時還能計算出細胞內 PH 值,這對於臨床的診斷和治療有重要意義。Lim 等^[4]將 C 型病毒性肝炎患者肝活檢結果和³¹P-MRS 作相關性研究,發現隨着肝炎的加重,PME/PDE 逐步增高,而且這項指標與 Ishak 纖維化評分和壞死炎症評分都有相關性,並且認為 PME/PDE>0.2 表示輕度肝炎,而>0.3 表示有肝硬化。Corbin 等^[5]認為 PME/PDE 的升高主要是因為 PDE 絕對值的下降,而不是因為 PME 絕對值的升高,其升高的意義並非細胞增殖,而是內質網池失調。

生物體內³¹P 的化學位移範圍較寬(約 30 ppm),便於 MR 檢測;其自然豐度高(100%),但敏感度較低,只有¹H 的 6%^[6]。因此,要獲得較好地信噪比就必須降低空間分辨力。在以往³¹P-MRS 掃描中,信號受到腹壁肌肉的污染而影響了數據的準確性,因此筆者利用同一研究對象的大腿肌肉³¹P-MRS 信號按比例對肝臟信號進行校正,尽可能去除肌肉的 PCr 信號以及少量的 PME、PDE、Pi 和 ATP 污染信號,從而得到相對更為準確的數據。

正常肝細胞新陳代謝旺盛,細胞營養、能量等狀態良好,因此內質網上的 PDE 和物質代謝所需的 ATP 濃度相對較高,在本組研究中,表現為譜線峰值高、峰下積分面積大。但由於正常人在不同生理狀態下肝細

胞代謝和能量狀況有所不同,因此肝內細胞含磷化合物濃度絕對值波動較大,導致標準差較大,但各含磷化合物之間的比值相對較穩定,標準差也較小。另外由於各研究所用測量計算方法的差異,導致各代謝物絕對值在不同研究者之間差異較大,但相互比值相差較小,因此利用比值來判斷肝臟代謝及能量狀況較絕對濃度更為準確^[7]。³¹P-MRS 經後處理和校正後,獲得如下波峰:①PME,主要由磷酸乙醇胺(PE)和磷酸胆鹼(PC)構成,與組成細胞膜的主要成分磷脂的合成代謝有關;②PDE,主要由甘油磷酰乙醇胺(GPE)、甘油磷酰胆鹼(GPC)組成,與磷脂分解代謝有關;③Pi,因為其信號多數來自細胞內,故可計算出細胞內的 PH 值;④ATP 有 α、β 和 γ 三個共振波峰,其中 α 和 γ 峰與 ADP 的 α 和 β 峰相重疊,只有 β-ATP 峰不與其他峰重疊,因此常用 β-ATP 峰下面積作為判斷 ATP 含量的參考值^[6]。

通過定量測量 α、β 及 γ-ATP,可以獲得肝臟能量代謝信息,從而判斷肝臟細胞代謝活躍程度及其能量狀態。通過計算,還能獲得細胞內游離鎂離子濃度、胞漿中的磷酸化作用電位[ATP/(ATP·Pi)]以及 ATP 水解的自由能△GATP 等信息^[8]。隨着年齡的增長,機體開始衰老,肝臟的代謝及能量狀況會逐漸下降。本組結果顯示,隨着年齡的增長 PME/PDE、PME/P_总、Pi/P_总 升高,而 PDE/β-ATP、γ-ATP/P_总 及 β-ATP/P_总 降低;但經方差分析,差異無明顯統計學意義。筆者認為這可能受目前 MR 掃描儀的分辨力限制,或者隨年齡增長而導致的肝代謝及能量狀況的改變非常微小,未能在³¹P-MRS 信號中加以區分;另外本組研究例數不多也可能会影響到統計結果。

肝³¹P-MRS 中的 Pi 大部分來自細胞內,因此利用 Pi 與 α-ATP 之間的化學位移差可以計算出肝細胞內的 PH 值,同時反映肝細胞的狀態。有學者^[9,10]研究發現,肝臟腫瘤組織 PH 值與正常人類似或稍偏鹼性,化疔栓塞後 24 h 內可輕微下降。本研究中健康志願者肝臟 PH 值約 7.35±0.04,與大多數學者^[11,12]研究結果一致。

³¹P-MRS 可以無創、直接對人體肝臟中的含磷化合物定性、定量分析,其結果真實可靠,可以檢測肝臟代謝及能量狀況,還能計算出細胞內 PH 值,從而了解肝功能整體情況。隨着高場強 MR 掃描儀的應用和技術的發展,相信³¹P-MRS 技術對肝臟病變診斷及評價有較大的臨床應用價值。

參考文獻:

[1] Jalan R, Sargentoni J, Coutts GA, et al. Hepatic Phosphorus-31

- Magnetic Resonance Spectroscopy in Primary Biliary Cirrhosis and its Relation to Prognostic Models[J]. Gut, 1996, 39(1): 141-146.
- [2] Chu WC, Lam WW, Lee KH, et al. Phosphorus-31 MR Spectroscopy in Pediatric Liver Transplant Recipients: a Noninvasive Assessment of Graft Status with Correlation with Liver Function Tests and Liver Biopsy[J]. AJR, 2005, 184(5): 1624-1629.
- [3] Malloy CR, Cunningham CC, Radda GK. The Metabolic State of the Rat Liver in Vivo Measured by ^{31}P -NMR Spectroscopy[J]. Biochim Biophys Acta, 1986, 885(1): 1-11.
- [4] Lim AK, Patel N, Hamilton G, et al. The Relationship of in Vivo ^{31}P -MR Spectroscopy to Histology in Chronic Hepatitis C[J]. Hepatology, 2003, 37(4): 788-794.
- [5] Corbin IR, Ryner LN, Singh H, et al. Quantitative Hepatic Phosphorus-31 Magnetic Resonance Spectroscopy in Compensated and Decompensated Cirrhosis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004, 287(2): 379-384.
- [6] Cox IJ, Sharif A, Cobbold JF, et al. Current and Future Applications of in Vitro Magnetic Resonance Spectroscopy in Hepatobiliary Disease[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(30): 4773-4783.
- [7] Sijens PE, Dagnelie PC, Halfwerk S, et al. Understanding the Discrepancies between ^{31}P MR Spectroscopy Assessed Liver Metabolite Concentrations from Different Institutions[J]. Magn Reson Imaging, 1998, 16(2): 205-211.
- [8] Ruiz-Cabello J, Cohen JS. Phospholipid Metabolites as Indicators of Cancer Cell Function[J]. NMR Biomed, 1992, 5(2): 226-233.
- [9] Cox IJ. Development and Applications of in Vivo Clinical Magnetic Resonance Spectroscopy[J]. Prog Biophys Mol Biol, 1996, 65(1-2): 45-81.
- [10] Schilling A, Gewiese B, Berger G, et al. Liver Tumors: Follow-up with P-31 MR Spectroscopy after Local Chemotherapy and Chemoembolization[J]. Radiology, 1992, 182(3): 887-890.
- [11] Kiyono K, Shibata A, Sone S, et al. Relationship of ^{31}P MR Spectroscopy to the Histopathological Grading of Chronic Hepatitis and Response to Therapy[J]. Acta Radiol, 1998, 39(3): 309-314.
- [12] Mann DV, Lam WW, Magnus Hjelm N, et al. Biliary Drainage for Obstructive Jaundice Enhances Hepatic Energy Status in Humans: a 31 -phosphorus Magnetic Resonance Spectroscopy Study[J]. Gut, 2002, 50(1): 118-122.

(收稿日期: 2007-03-08 修回日期: 2007-06-25)

• 病例报道 •

胸椎棘突骨软骨瘤

郭永强, 杜军辉

【中图分类号】R814.42 【文献标识码】D 【文章编号】1000-0313(2007)11-1192-01

病例资料 患者,男,23岁。6年前偶然发现背部肿块,约鸭蛋大,不活动,无疼痛及其它不适,病程中无发热、盗汗,既往身体健康。

X线片示 Th_7 椎体后缘可见软组织明显突出,其内可见皂泡样钙化与棘突重叠。CT扫描示第7胸椎棘突处见与骨皮质相连续的大小约为 $6.0\text{ cm} \times 3.1\text{ cm}$ 的骨性密度影,其内可见高低混杂密度影,形态不规则,边缘可见硬化圈,周围软组织明显受压推移(图1)。

术中见 Th_7 棘突内灰白骨样及软骨样组织,范围约 $7\text{ cm} \times 7\text{ cm} \times 3\text{ cm}$,切面灰白、暗红,软骨帽厚度 $0.2 \sim 0.6\text{ cm}$ 。镜下示软骨细胞增生活跃(图2)。病理诊断: (Th_7 椎体) 骨软骨瘤。

讨论 骨软骨瘤又称骨软骨性外生骨疣,病变的特征为位于骨外表面、有软骨帽的骨性突起。为最常见的良性骨病变,并在患者30岁以前得以诊断。骨软骨瘤有自己的生长板,常在骨骼成熟时停止生长。最常见的受累部位为长骨的干骺端,特别是膝关节周围区域和肱骨近端^[1]。

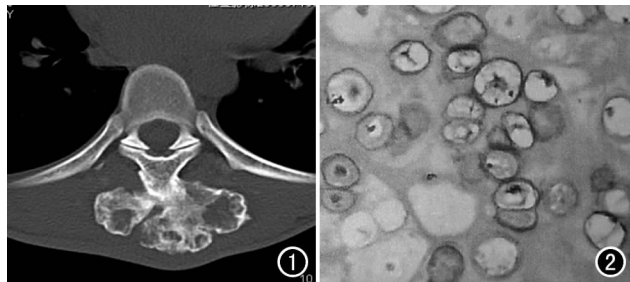


图1 CT平扫示 Th_7 棘突处有与骨质相连续的骨性密度影,边缘可见硬化带。图2 镜下示软骨细胞增生活跃。

本例骨软骨瘤原发于胸椎棘突,为骨软骨瘤的少见发生部位,该病变常需与皮质旁骨瘤、皮质旁骨肉瘤、软组织骨肉瘤、皮质旁骨化性肌炎相鉴别。

参考文献:

- [1] Adam Greenspan, 唐光健. 骨放射学(第3版)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003. 580-581.

(收稿日期: 2007-06-08)

作者单位: 212002 江苏, 江苏大学附属第一人民医院放射科(郭永强); 212002 江苏, 扬州市人民医院产科(杜军辉)

作者简介: 郭永强(1979-), 男, 山西忻州人, 住院医师, 主要从事放射诊断工作。