·实验研究·

兔肝脏缺血再灌注损伤的 3.0T MRI 表现

郭成伟，梁长虹，郑君惠，李新云，张忠林，谭绍恒

【摘要】 **目的**：探讨兔肝脏缺血再灌注损伤(IRI)的 3.0T MRI 表现。**方法**：将 35 只新西兰大白兔随机分成假手术组和 IRI 组(共计 7 组，每组 5 只)。建立肝缺血模型的方法为结扎肝左叶血供 60 min 后恢复血供，分别于恢复血供后 0.5、1.5、6.0、12.0、24.0 和 48.0 h 行 T_1WI、T_2WI 及增强扫描，并与病理检查结果进行对照分析。**结果**：在 T_2WI 上，IRI 早期(0.5 h、1.5 h)表现整个肝左叶信号增高，随着损伤程度的加重，6 h 和 12 h 肝内出现点片状高信号，且在 T_1WI 增强扫描时呈强化减低区；在 24 h 和 48 h，坏死区在 T_2WI 上呈显著高信号，与未坏死肝组织(无强化区)分界清楚。肝脏缺血再灌注损伤早期镜下表现为肝细胞弥漫性肿胀，肝窦内、汇管区、中央静脉及小动脉内红细胞淤积；随着损伤加重，肝窦肿胀，肝细胞核固缩凋亡，肝窦解离，最后发展为凝固性坏死。**结论**：3.0T MRI 能够动态反映肝脏缺血再灌注损伤的病理发展过程，尤其是缺血再灌注损伤的早期阶段(<2 h)，为临床诊断和治疗提供了一种可行性的评价方法。

【关键词】 磁共振成像；缺血再灌注损伤；肝脏；实验研究

【中图分类号】R445.2；R575 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2011)03-0271-04

Imaging findings of rabbit hepatic ischemia reperfusion injury at 3.0T MRI GUO Cheng-wei, LIANG Chang-hong, ZHENG Jun-hui, et al. Department of Radiology, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangdong General Hospital, Guangzhou 510080, P. R. China

【**Abstract**】 **Objective**: To explore the MRI features during the progress of hepatic ischemia reperfusion injury (IRI) in a rabbit model at 3.0T. **Methods**: Seven groups of New Zealand white rabbits were used (n=5, each): six IRI groups underwent 60min left lobar ischemia followed by 0.5, 1.5, 6, 12, 24 and 48h reperfusion, while the last group was used as the control group. T_2-weighted (T_2WI), T_1-weighted (T_1WI), and contrast-enhanced T_1WI were performed respectively with 3.0T magnetic resonance imaging scanner in each group. Liver samples underwent histological examination after every group had completed the scanning. **Results**: Compared with the contrast group, the signal of the whole left lobar in 0.5h and 1.5h groups increased obviously on the T_2WI and the enhancement of left lobe decreased significantly. With the progression of IRI, T_2WI revealed uneven spotty higher signal and showed relatively low enhanced regions at the edge (marginal areas) of the left liver in the 6h and 12h groups. The wedge-shaped and patchy necrotic areas showing high signal without enhancement had marked boundaries from uninfarcted areas on T_2WI from 24～48h of reperfusion. **Conclusion**: 3.0T MRI can monitor the pathological process of rabbit liver ischemia reperfusion injury dynamically, especially in the early phase (<2h), and provide a feasible imaging modality for follow-up IRI in clinical diagnosis and treatment.

【**Key words**】 Magnetic resonance imaging; Ischemic reperfusion injury; Liver; Experimental study

缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)是指缺氧器官的细胞损伤在恢复氧供之后损伤加重的病理过程。肝 IRI 是一个多细胞参与、多种介质共同发挥作用的。复杂的病理过程，包括两个阶段[1,2]。因此，对肝脏缺血再灌注损伤的早期准确诊断尤为重要。目前，临床常用肝酶、TNF-α 等生化指标监测。磁共振成像具有无创、组织分辨力高的优点，尤其近年来高场强 3.0T MR 机的应用，其具有成像速度快、信噪比高等优点，逐渐广泛应用于腹部脏器的检查[3,4]。但是，采用高场强 MR 成像设备对肝脏缺血再灌注损伤目前尚未见深入的研究。本研究旨在探讨 3.0T MR 上兔肝 IRI 的影像表现及其诊断价值。

材料与方法

1. 兔肝 IRI 模型的建立及分组

健康成年、雄性新西兰大白兔 38 只，体重 2.5～3.0 kg，由南方医科大学实验动物中心提供(SCXK2006-0015)。所有实验兔术前禁食 12 h，不禁水。耳缘静脉留置 24G 留置针，20%乌拉坦静脉麻醉(2 ml/kg)，中上腹部剪毛，消毒，取上腹正中切口 10 cm。采用 half-Pringle 法阻断肝左叶血供(肝左动脉、门静脉左支及肝左胆管，10 号缝线“双活结”结扎)，无菌生理盐水纱布覆盖切口。阻闭前耳缘静脉给予肝素钠 100U 预防血栓形成。阻断血供 60 min 后，解开活结恢复血流，肝左叶由暗红色变为鲜红，表示再灌注成功，关闭腹腔。IRI 组按照再灌注时间分为

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(郭成伟、梁长虹、郑君惠、李新云、张忠林、谭绍恒)；510515 广州，南方医科大学研究生学院(郭成伟)

作者简介：郭成伟(1978－)，男，山东蒙阴人，博士研究生，主要从事腹部影像研究工作。

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

基金项目：国家自然科学基金(30800269，30970798)

0.5、1.5、6.0、12.0、24.0 和 48.0 h 组。假手术组：除不夹闭入左肝管道结构外，余操作同模型组。

2. MRI 检查及图像后处理

采用 GE 3.0T Signa Excite 扫描仪，8 通道头颅正交线圈，仰卧位，头先进，横轴面扫描。用自制腹带捆绑兔腹部以减轻呼吸运动的影响。实验兔均行 T_1WI、T_2WI 及增强扫描。扫描序列及参数如下。FSE T_2WI：TR 3200 ms，TE 85 ms，矩阵 288×224，层厚 4 mm，层数 8～10，激励次数 3，视野 18 cm×18 cm，Phase FOV 0.75，扫描时间 96 s；SPGR T_1WI：TR 8.5 ms，TE 4 ms，矩阵 288×192，层厚 4 mm，激励次数 3，视野 22 cm×22 cm，扫描层数 8～10，Phase FOV 为 1.0，扫描时间 55～74 s。增强扫描：对比剂 Gd-DTPA，剂量 0.2 mmol/kg 通过三通管手动注入，生理盐水 8 ml 采用高压注射器快速注入，注射流率 1.5 ml/s，注射对比剂后立即启动扫描，延迟 10 min 再次扫描。

3. 病理学检查

各组实验兔分别于 MRI 检查结束后立即经空气栓塞法处死，取肝左叶，切成 0.5 cm×0.5 cm 组织块，置于 10%福尔马林溶液中固定 24 h，逐级脱水，常规石蜡包埋。将石蜡组织块进行 5 μm 连续切片，常规 HE 染色。

结 果

1. 肝脏 IRI 模型的建立

38 只实验兔造模成功 35 只，死亡 3 只，其中麻醉意外死亡 1 只，术中大出血所致死亡 1 只，术后 30 h 死亡 1 只，解剖检查发现系腹腔出血、积血所致。

2. MRI 表现

与假手术组对比，0.5 h 组肝左叶在 T_2WI 上信号弥漫性增高，增强图像上表现为整个肝叶显著强化减低；1.5 h 组整个肝左叶在 T_2WI 上信号进一步不均匀增高，增强扫描时呈不均匀强化及延迟强化的特点；6 h组，T_2WI 上肝左叶内出现不均匀性点片状稍高信号，对应增强图像上强化减低区域，主要位于肝脏边缘区域；12 h 组，肝左叶内点片状高信号在 T_2WI 表现更为明显，增强图像上出现明显局灶性坏死区域，部分肝组织 T_2WI 及增强图像上基本恢复正常；24 h 及 48 h 组，未坏死和坏死区域分界明显，表现为片状、楔形或整个肝叶 T_2WI 高信号，增强扫描时呈无强化的坏死区域。T_1WI 上，0.5 h 和 1.5 h 组上与对照组对比，无特异性表现；在 6、12、24 及 48 h IRI 组主要表现为肝左叶内信号不均匀减低(图 1)。

3. 病理表现

肝左叶血供阻断后，早期肝脏充血水肿，肝脏颜色

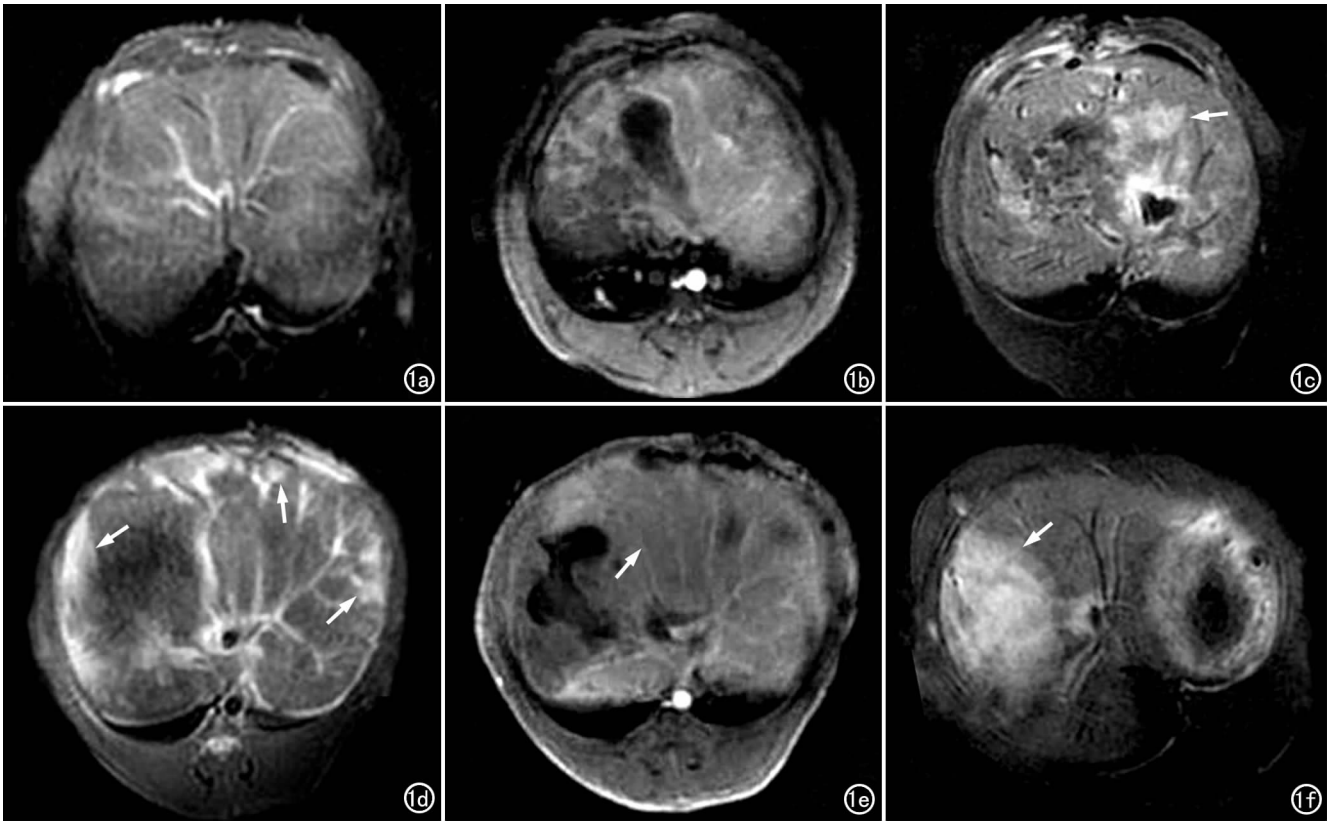

图 1 兔肝左叶 IRI。a) 0.5 h 时 T_2WI 示肝左叶信号增高；b) 增强扫描示肝左叶强化程度显著降低；c) 1.5 h 时 T_2WI 示肝左叶信号进一步不均匀增高(箭)；d) 12 h 时 T_2WI 示肝脏边缘出现斑片状高信号(箭)；e) 24 h 时增强扫描示肝左叶不均匀强化程度减低(箭)；f) 48 h 时 T_2WI 示肝左叶出现楔形高信号灶(箭)。

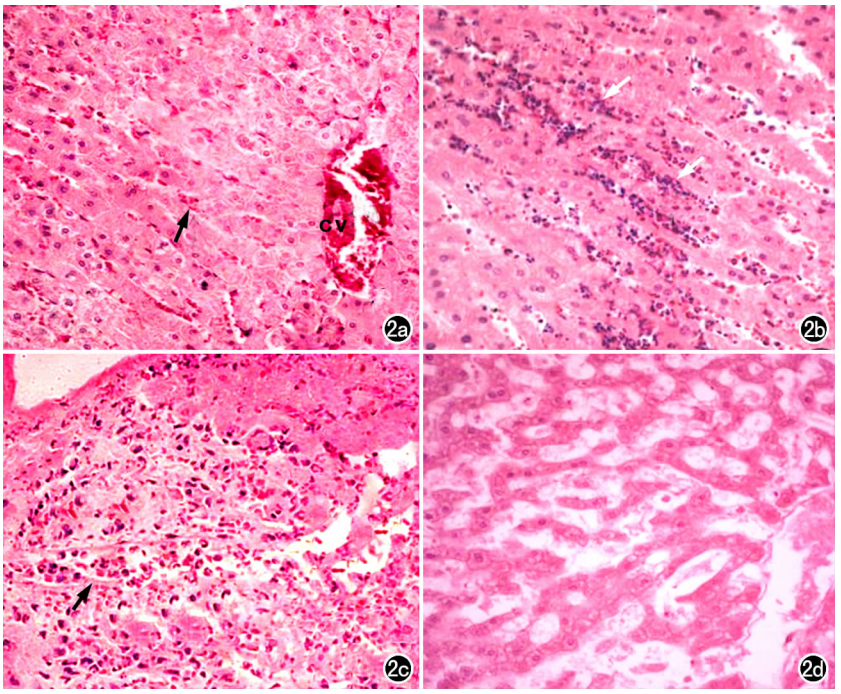

图 2　兔 IRI 病理图(×400, HE)。a) 0.5 h 镜下示肝细胞弥漫性肿胀,肝窦(箭)及中央静脉内(CV)大量红细胞淤积; b) 12 h 镜下示肝窦内及肝实质内中性粒细胞聚集(箭),肝细胞出现坏死(大量固缩红染肝细胞核); c) 24 h 镜下示肝脏边缘出现局灶性坏死(箭)并大量中性粒细浸润; d) 48 h 镜下示凝固性坏死出现,肝细胞结构消失,少量中性粒细胞浸润。

随着缺血再灌注时间的延长,逐渐变淡、灰暗,并出现墨绿色地图样改变。

0.5 h 组镜下示肝细胞弥漫性肿胀,肝窦、汇管区、中央静脉、小动脉内大量红细胞淤积;1.5 h 组:汇管区中性粒细胞大量聚集,肝窦稍有萎缩,肝窦间及汇管区红细胞淤积,并出现少量炎性细胞,部分肝细胞核肿胀;6 h 组:坏死区肝窦排列紊乱,中性粒细胞肝窦内大量聚集,部分肝细胞核固缩红染;12 h 组:肝窦及肝细胞内中性粒细胞聚集进一步增多,细胞凋亡坏死明显加重;24 h 和 48 h 组,肝窦解离、稀疏、塌陷,逐步出现凝固性坏死(图 2)。

讨　论

1. 肝脏 IRI 机制及模型的建立

肝 IRI 在经过缺血再灌注病理过程后,出现持续性、渐进性的肝脏损伤。早期(<6 h)主要表现为肝窦内皮血管收缩、中性粒细胞的聚集、血小板的聚合以及毛细血管通透性的改变,而后(>48 h)表现为持续、渐进爆发性的炎性反应以及不断加重的肝细胞肿胀、坏死等[1,2,5]。在 IRI 发展过程中,肝细胞内外水肿和微循环障碍,使肝脏微观组织形态发生改变,所以理论上 MRI 能够反映肝 IRI 病理生理动态变化过程。

2. MRI 对肝脏 IRI 的诊断价值

本研究表明,肝脏缺血再灌注各时间段总的变化特点是从最初的整个肝左叶 T_2WI 信号弥漫性增高,到特征性的边缘清楚局灶性凝固性坏死表现为 T_2WI 高信号,以及相对应的增强图像上整个肝左叶的强化减低及点片状的无强化坏死区域。

但是在 IRI 发生的不同阶段,T_2WI 及增强扫描时肝脏的信号变化特点及机制是不同的。在肝脏缺血再灌注早期阶段(0.5 h),其 T_2WI 信号弥漫性增高,随着时间的推移(1.5 h 组)这一现象更加明显。这是与病理变化相对应的:在本实验中 0.5 和 1.5 h 时镜下示肝细胞弥漫性肿胀,肝窦、小动脉和中央静脉内血液淤积,使肝组织 T_2WI 呈信号增高改变。再者,由于在 IRI 早期肝脏微循环障碍、灌注量显著减低,肝窦"无回流"现象发生[2,6],所以在增强图像上表现为肝脏强化弥漫性减低以及延迟强化的特点。

在缺血再灌注 6～12 h,在 T_2WI 及增强图像上肝脏的边缘出现斑片状高信号以及相对应的强化减低区,提示 IRI 的继续进展,抗炎因子与炎性因子两者之间的不平衡。虽然,在肝脏缺血再灌损伤的早期就有大量中性粒细胞聚集,超氧化物、炎性因子的释放等造成肝实质损害,只是在后期阶段的聚集中性粒细胞,这已在大量的动物实验和临床实践中已经证实。各种抗 TNF-a 和补体因子的抗体只有在后期阶段起作用,也很好地证明这一点[7]。肝窦内大量聚集的中性粒细胞不仅阻碍肝脏微循环的血流,而且诱导炎性反应对肝实质造成损伤。此病理过程与 T_2WI 及增强图像上肝脏信号变化相对应。

IRI 是一个动态发展的过程,在 24 和 48 h 时肝内出现边缘清楚的 T_2WI 高信号灶。且在增强扫描时呈无强化区,这一表现与肝细胞坏死加重,并逐渐出现液化坏死密切相关[8]。

本实验表明 3.0T MRI 对肝脏缺血再灌注损伤的诊断具有高敏感性,能够动态反映肝脏缺血再灌注损伤的病理变化,并能间接反映 IRI 早期阶段肝脏微循环状况。因此,肝脏 MRI 可以作为一种敏感的无创性检测肝 IRI 的方法,在其实验和临床研究中具有极高的应用前景。

参考文献:

[1] Kollmar O, Corsten M, Scheuer C, et al. Portal branch ligation induces a hepatic arterial buffer response, microvascular remodeling,

normoxygenation, and cell proliferation in portal blood-deprived liver tissue[J]. Am J Physiol, 2007, 292(6): 1534-1542.

[2] Langdale LA, Hoagland V, Benz W, et al. Suppressor of cytokine signaling expression with increasing severity of murine hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. J Hepatology, 2008, 49(2): 198-206.

[3] Sun XJ, Quan XY, Huang FH, et al. Quantitative evaluation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging of focal hepatic lesions[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(41): 6535-6537.

[4] 曹开明，郝楠馨，常时新，等. 3T MR 扩散加权成像对肝脏转移瘤的诊断价值初探[J]. 放射学实践，2007，22(10)：1052-1054.

[5] Teoh NC, Farrell GC. Hepatic ischemia reperfusion injury: pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2003, 18(8): 891-902.

[6] Hakamada K, Sasaki M, Takahashi K, et al. Sinusoidal flow block after warm ischemia in rats with diet-induced fatty liver[J]. J Surgical Res, 1997, 70(1): 12-20.

[7] Pannen BH. New insights into the regulation of hepatic blood flow after ischemia and reperfusion[J]. Anesth Analg, 2002, 94(6): 1448-1457.

[8] Kamel IR, Bluemke DA, Ramsey D, et al. Role of diffusion-weighted imaging in estimating tumor necrosis after chemoembolization of hepatocellular carcinoma[J]. AJR, 2003, 181(3): 708-710.

（收稿日期：2010-09-16 修回日期：2010-12-09）

·病例报道·

阑尾黏液性囊腺瘤癌变一例

陶健，王伯胤，王华

【中图分类号】R814.42；R735.3 【文献标识码】D 【文章编号】1000-0313(2011)03-0274-01

病例资料 患者，女，61 岁，反复右上腹痛 2 年，B 超示胆囊多发结石，以慢性结石性胆囊炎入院。查体偶然发现右下腹包块，边界不清，无触痛。B 超示右下腹及盆腔内低回声、混合性包块，实验室检查血尿常规正常，肿瘤标志物：癌胚抗原(17.61 ng/ml)升高，糖类抗原 199(1876.96 U/ml)明显升高。CT 平扫示右下腹回盲部囊实性肿块，边界清，CT 值约 20 HU，其内可见多发斑点状钙化(图 1、2)；增强后肿块内实性部分中度不均匀强化(图 3)。

手术所见：阑尾处胶冻样肿块，高度肿胀，与周围组织黏液样附着，有细小新生血管形成。病理诊断：阑尾粘液性囊腺瘤伴局部癌变，灶性肿瘤细胞呈印戒状，免疫组化分析：CA125(－)，CEA(＋)，CKpan(＋)，EMA(＋)，Ki-67(＋)80%，P53 灶性(＋)。

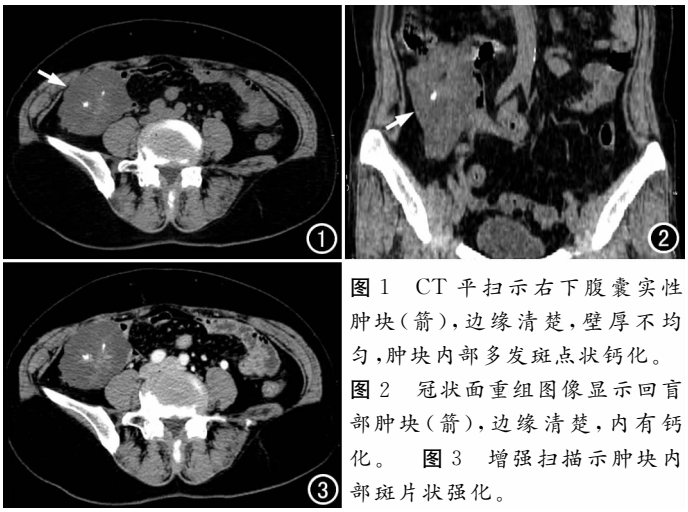

图 1 CT 平扫示右下腹囊实性肿块(箭)，边缘清楚，壁厚不均匀，肿块内部多发斑点状钙化。图 2 冠状面重组图像显示回盲部肿块(箭)，边缘清楚，内有钙化。 图 3 增强扫描示肿块内部斑片状强化。

讨论 阑尾黏液性囊腺瘤少见，发生率仅为 0.2%～0.3%，是由于肿瘤细胞分泌大量黏液而使腺管高度扩张呈囊状而形成[1]。组织学上，它是一种低度恶性、低细胞异形性的黏液蛋白肿瘤[2]。阑尾黏液性囊腺瘤最常见的症状表现为急性阑尾炎的症状和体征，有时可触及腹部包块，但有少数患者可无任何临床症状[3]。腹部 CT 检查有利于阑尾黏液性囊腺瘤的诊断，可以明确肿块的位置、形状、大小、病变的累及范围及与周围组织的关系。阑尾黏液性囊腺瘤在 CT 上多为低密度肿块，呈管状，内可有分隔，轮廓光整，囊壁可见点状或弧形钙化[4]。壁的点状钙化被认为是此病的典型征象，但只有不到 50%的患者出现钙化[5]，此例内部可见多发斑点状钙化，比较具有特征性。阑尾黏液性囊腺瘤和囊腺癌的鉴别尚未见报道，一些研究者认为肿瘤壁结节的强化和壁不对称增厚有助于提示阑尾黏液性囊腺瘤癌变的可能[5]。本例中肿块不对称的壁增厚及内部实性部分有强化应考虑到癌变的可能。本病的诊断应与急性阑尾炎、肠道淋巴瘤、卵巢的囊腺类肿瘤等相鉴别。

参考文献：

[1] Gonzalez Moreno S, Shmookler BM, Sugarbaker PH. Appendiceal mucocele: contraindication to laparoscopic appendectomy[J]. Surg Endosc, 1998, 12(9): 1177-1179.

[2] Misdraji J, Yantiss RK, Graeme-Cook FM, et al. Appendiceal mucinous neoplasms-a clinicopathologic analysis of 107 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2003, 27(8): 1089-1103.

[3] 林建生，王和良，吴建安. 阑尾粘液性囊腺瘤 1 例[J]. 中国临床医学影像杂志，2005，16(11)：607.

[4] ZHOU Mei-ling, YAN Fu-hua, XU Peng-ju, et al. Mucinous cystadenoma of the appendix: CT findings[J]. Chin Med J, 2006, 119(15): 1300-1303.

[5] Kim SH, Lim HK, Lee WJ, et al. Mucocele of the appendix: ultrasonographic and CT findings[J]. Abdom Imaging, 1998, 23(3): 292-296.

（收稿日期：2010-07-16）

作者单位：312000 浙江，绍兴市人民医院放射科
作者简介：陶健(1986－)，男，安徽阜南人，硕士研究生，主要从事 CT 和 MRI 影像诊断工作。
通讯作者：王伯胤，E-mail：wangboyin@sohu.com