

• 弥漫性肝疾病专题 •

梯度双回波和三回波技术定量分析肝脏脂肪含量的可行性研究

袁放, 宋彬, 徐纓龙, 阳琴

【摘要】 目的:探讨 3.0T MR 梯度双回波、三回波技术定量分析肝脏脂肪含量的可行性。**方法:**前瞻性纳入 42 例可通过手术获得肝脏病理标本的患者作为研究对象,并按体质指数(BMI)分为体重过轻组($BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$, 10 例)、体重正常组($18.5 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 24 \text{ kg/m}^2$, 24 例)及体重过重组($BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$, 8 例)3 组。所有患者术前均接受 MRI 扫描,并计算肝脏兴趣区(ROI)的相对脂肪含量(RLC)。以病理学结果(脂肪阳性面积率)为金标准,对梯度双回波、三回波测得的 RLC 进行统计学分析。**结果:**42 例患者病理学检查、梯度双回波及梯度三回波测得的肝脏 RLC 分别为 $(6.2 \pm 4.3)\%$ 、 $(18.8 \pm 8.2)\%$ 及 $(8.9 \pm 4.3)\%$ 。体重过轻组:梯度双回波测得的 RLC 与病理结果间无相关性($P > 0.05$),而梯度三回波与之呈正相关($r = 0.87, P < 0.01$);体重正常组:梯度双回波及梯度三回波测得的 RLC 与病理结果间均呈正相关($r = 0.66, P < 0.01$; $r = 0.92, P < 0.01$);体重过重组:梯度双回波测得的 RLC 与病理结果间无相关性($P > 0.05$),而梯度三回波与之呈正相关($r = 0.95, P < 0.01$);所有患者梯度双回波及梯度三回波测得的 RLC 与病理结果间均呈正相关($r = 0.70, P < 0.01$; $r = 0.94, P < 0.01$)。**结论:**3.0T MR 梯度双回波技术量化分析肝脏脂肪含量的应用价值有限,而梯度三回波技术是完全可行的,且优于前者;随着 BMI 的增高,梯度三回波技术测量准确性随之提升。

【关键词】 磁共振成像; 梯度回波; 病理学; 活组织检查; 肝脏病变; 脂肪含量

【中图分类号】 R445.2; R575.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2012)02-0128-04

Investigation of gradient dual-echo and triple-echo sequences in quantifying liver fat content YUAN Fang, SONG Bin, XU Ying-long, et al. Department of Radiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

【Abstract】 Objective: To investigate the value of 3.0T MR gradient dual-echo and triple-echo in quantifying liver fat content compared with biopsy. **Methods:** Forty-two patients in upcoming liver surgery were divided into 3 groups by BMI (Underweight: $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$, Normal: $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 24 \text{ kg/m}^2$, Overweight: $BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$) and examined to quantify liver relative lipid content (RLC) in region of interest (ROI) with same MR sequence at 3.0T MR scanner for statistical analysis, with biopsy as the reference standard. **Results:** Liver fat contents were $(6.2 \pm 4.3)\%$, $(18.8 \pm 8.2)\%$ and $(8.9 \pm 4.3)\%$ for biopsy, gradient dual-echo and triple-echo respectively in all patients. Significant positive correlation was demonstrated between gradient triple-echo and biopsy in each BMI group (Underweight: $r = 0.87, P < 0.01$ Normal: $r = 0.92, P < 0.01$ Overweight: $r = 0.95, P < 0.01$ All patients: $r = 0.94, P < 0.01$). Significant positive correlation was only demonstrated between gradient dual-echo and biopsy in normal BMI group ($r = 0.66, P < 0.01$) while no significant correlation for underweight ($P > 0.05$) and overweight ($P > 0.05$) BMI group. **Conclusion:** Gradient triple-echo is a more feasible method for quantifying liver fat content at 3.0T MR than gradient dual-echo especially for patients with cirrhosis. As BMI increases, the accuracy of MR gradient triple-echo is raised accordingly.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Gradient echo; Pathology; Biopsy; Liver diseases; Fat content

脂肪肝是我国常见的慢性肝脏疾病,其发病率逐年升高^[1],不及时治疗则可能转化为脂肪性肝炎、肝硬化甚至肝细胞癌。同时,脂肪肝又与肥胖、糖尿病、营养及代谢失调等多种疾病相关^[2],因此准确测量肝脏脂肪含量并进行监控,对脂肪肝的早期治疗及相关疾病的防治具有重要的临床指导意义。目前,穿刺活检依然是测量肝脏脂肪含量的金标准^[3],但采样局限、操作复杂及有创等原因限制了此技术的应用。MRI 作为无创且无辐射的影像学诊断工具,已具备量化分析脂肪含量的能力。磁共振化学位移成像(chemical

shift imaging, CSI)应用于相关研究的文献报道较为多见^[4-5],其包括传统的梯度双回波技术,以及能够对因磁场不均匀性造成的测量误差进行校正的梯度三回波技术。既往多篇文献报道应对磁场不均匀性进行校正^[4,6-7],但目前对上述两种技术测量准确性的评估仍缺乏病理学结果的支持^[8]。因此本研究以病理学检查为金标准,并结合体质指数(body mass index, BMI)分级,采用 3.0T MRI 探讨梯度双回波、三回波技术定量分析肝脏脂肪含量的可行性。

材料与方法

1. 研究对象

2010 年 3 月—2011 年 2 月前瞻性纳入 42 例可通过手术获得肝脏病理标本的患者作为研究对象,其中

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院放射科(袁放、宋彬、阳琴),肝胆外科(徐纓龙)

作者简介:袁放(1985—),男,四川绵阳人,博士研究生,主要从事腹部影像诊断工作。

通讯作者:宋彬, E-mail: cjr. songbin@vip. 163. com

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30770622)

男 34 例,女 8 例,年龄 18~76 岁,平均 47.5 岁。按 BMI 将患者分为体重过轻组($BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$, $n=10$)、体重正常组($18.5 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 24 \text{ kg/m}^2$, $n=24$)和体重过重组($BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$, $n=8$)。所有研究对象均由医院伦理委员会审核通过。

2. MRI 检查方法

采用 Siemens Magnetom Trio Tim 3.0T 超导型磁共振仪,6 通道相控阵表面线圈。患者取仰卧位,并于扫描前进行呼吸训练,以最大限度减少呼吸伪影及采样误差。扫描参数:TR 192 ms,TE 2.46 ms、3.69 ms 和 4.92 ms,翻转角 20° ,矩阵 256×192 ,层厚 5.0 mm,层间距 1.0 mm,扫描时间 32 s,屏气 2 次完成。MRI 扫描全程由具有丰富 MRI 操作经验的技师完成,以保证数据的可靠性。

3. MRI 图像数据分析

所有图像分析均在 Siemens Leonardo 工作站进行。参考手术方案并分析图像,以尽量避开病灶组织及肝内血管为原则,在手术区周围可获得病理标本的区域选择 ROI(面积 $60 \sim 120 \text{ mm}^2$),依次获得 3 个不同回波图像上相同 ROI 的同相位 1(in-phase 1, IP1)、去相位(opposed-phase, OP)和同相位 2(in-phase 2, IP2)的信号强度值(signal intensity, SI),分别以 SI_{IP1} 、 SI_{OP} 、 SI_{IP2} 表示。其中 SI_{IP1} 及 SI_{OP} 用于梯度双回波技术下 ROI 脂肪含量的计算, SI_{IP2} 则用于对水和脂肪的 T_2^* 弛豫进行校正,并综合 SI_{IP1} 及 SI_{OP} 的梯度三回波技术下 ROI 的脂肪含量的计算。计算相对脂肪含量(relative lipid content, RLC)的公式源于经典的 Dixon 公式^[9],对其进行优化,加入对背景噪声的校正。计算公式如下:

$$RLC = \frac{(SI_{IP-c} - SI_{IPn}) - (SI_{OP} - SI_{OPn})}{2(SI_{IP} - SI_{IPn})} \times 100\% \quad (1)$$

$$SI_{IP-c} = SI_{IP} \times e^{(-\Delta TE / T_2^*)} \quad (2)$$

$$T_2^* = \frac{-2\Delta TE}{\ln \frac{SI_{IP2}}{SI_{IP1}}} \quad (3)$$

其中 RLC 为肝脏脂肪相对百分含量, SI_{IP-c} 为校正后同相位信号值, SI_{IPn} 以及 SI_{OPn} 为不同相位下的背景噪声值,我们将 SI_{IPn} 定义为 IP1 及 IP2 下背景噪声值的均值, SI_{OP} 为反相位信号值, ΔTE 在 3.0T 场强下取值 1.23 ms。所有数据由 1 位放射科医师在不知道任何临床数据及诊断结果的情况下进行测量。

4. 病理标本的采集及数据分析

术中严格按照 MRI 图像上选择的 ROI 进行病理标本取样,尽量避开病灶组织及血管结构,取样后标本立即放入液氮保存,术后将标本进行冰冻切片及油红 O 染色,肝细胞中细胞质被染为橘红色定义为阳性反应。采用 Image Pro-Plus 6.0 软件进行阳性面积率

(positive area rate, PAR) 分析,公式如下:

$$PAR = \frac{\text{总阳性面积}}{\text{图片总面积}} \times 100\% \quad (4)$$

5. 统计学方法

所有数据均以均数±标准差表示,以 ROI 病理结果(脂肪 PAR)为标准,对梯度双回波、梯度三回波技术所测得的各组 RLC 值进行 Spearman 相关性分析, $P < 0.05$ 为相关性有统计学意义;对测量结果绘制散点图,并计算回归方程,用于获得肝脏真实脂肪含量与 MRI 所测脂肪含量之间的函数关系。

结 果

42 例患者均成功获得 MRI 及病理学图像(图 1、2)。42 例患者病理学、梯度双回波及梯度三回波测得的肝脏脂肪含量分别为 $(6.2 \pm 4.3)\%$ 、 $(18.8 \pm 8.2)\%$ 及 $(8.9 \pm 4.3)\%$ 。体重过轻组:梯度双回波测得的 RLC 与病理结果间无相关性($P > 0.05$),梯度三回波与之呈正相关($r = 0.87$, $P < 0.01$);体重正常组:梯度双回波和梯度三回波测得的 RLC 与病理结果间均呈正相关($r = 0.66$, $P < 0.01$; $r = 0.92$, $P < 0.01$);体重过重组:梯度双回波测得的 RLC 与病理结果间无相关性($P > 0.05$),梯度三回波与之呈正相关($r = 0.95$, $P < 0.01$);42 例患者梯度双回波($r = 0.70$, $P < 0.01$)和梯度三回波($r = 0.94$, $P < 0.01$)测得的 RLC 与病理结果间均呈正相关(图 3、4)。BMI 与病理结果间呈正相关($r = 0.86$, $P < 0.01$)。肝脏脂肪含量病理结果(y)与梯度三回波测量结果(x)的回归方程为 $\hat{y} = -2.7 + 0.97x$ 。

讨 论

磁共振化学位移成像是目前常用于实质性器官脂肪含量检测的 MRI 技术,1984 年 Dixon^[9]首先提出了基于化学位移成像的自旋回波双回波技术,其利用水($-OH$)与脂肪($-CH_2$)内质子进动频率不同的特性进行成像,并通过不同相位的图像进行脂肪含量的计算^[10],然而自旋回波双回波技术除受磁场不均匀性影响较大以外,扫描时间长亦限制了其临床应用^[5]。随着 MRI 技术的发展,梯度回波逐渐代替自旋回波,成为双回波技术的载体。虽然梯度回波技术极大缩短了扫描时间,使屏气扫描成为可能,但其依然会受到磁场不均匀性的影响,造成水和脂肪的 T_2^* 衰减过快。通过图 5 可直观观察回波信号的衰减过程,只有当 IP 与 OP 都位于相同 TE 时,才能使 T_2^* 衰减对信号的影响减到最小,并得到可靠的测量结果。但事实上,在相同 TE 上同时得到 IP 与 OP 图像不可能实现,故本研究使用梯度三回波技术对磁场不均匀性造成的影响进行

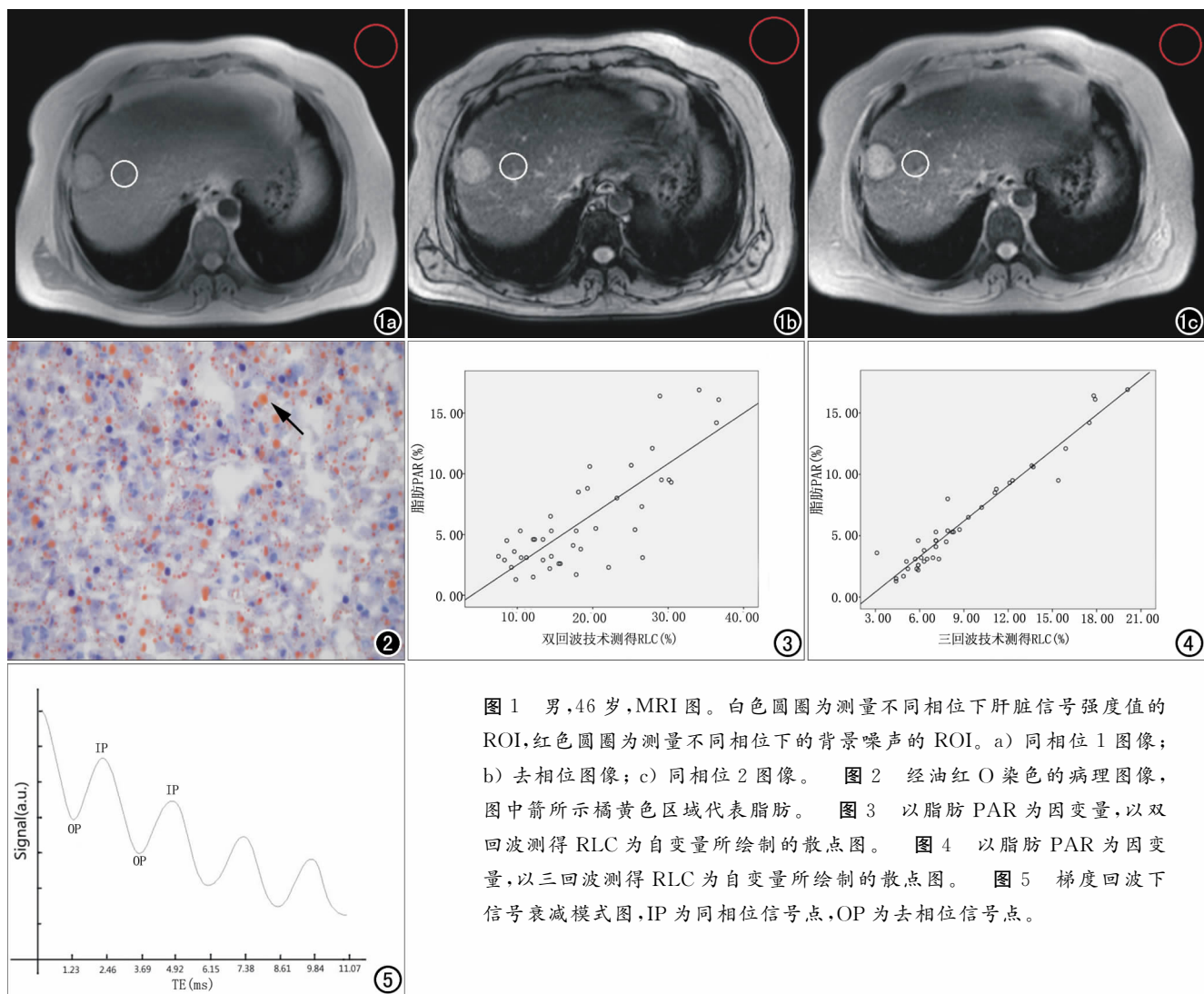


图1 男,46岁,MRI图。白色圆圈为测量不同相位下肝脏信号强度值的ROI,红色圆圈为测量不同相位下的背景噪声的ROI。a)同相位1图像;b)去相位图像;c)同相位2图像。图2 经油红O染色的病理图像,图中箭所示橘黄色区域代表脂肪。图3 以脂肪PAR为因变量,以双回波测得RLC为自变量所绘制的散点图。图4 以脂肪PAR为因变量,以三回波测得RLC为自变量所绘制的散点图。图5 梯度回波下信号衰减模式图,IP为同相位信号点,OP为去相位信号点。

校正,并通过建立数学模型,模拟出相同TE下的IP、OP信号。Guin等^[11]认为在3.0T场强下($\Delta TE = 1.23$ ms),IP和OP分别取2.46和3.69 ms可最大程度减少信号的损失,因此本研究中将IP1、OP和IP2分别设定为2.46、3.69和4.92 ms,同时这组参数也被Guin等^[6]证明是行之有效的。另外,在梯度三回波成像中, T_1 加权效应同样会降低测量结果的可靠性^[12],因此本研究采用 20° 的翻转角来最大程度地减少 T_1 加权效应的影响^[13]。同时,考虑到扫描过程中的背景噪声,对梯度双回波和三回波下脂肪含量的计算公式进行优化。

本研究结果显示,无论是不同BMI组患者还是全部患者,梯度三回波技术的测量结果与病理结果间均呈正相关,由此可见梯度三回波技术定量分析肝脏脂肪含量是可行的,并且随着BMI的增高,不同组别的相关系数也逐渐增高,尤其是正常组和体重过重组,相关系数均 >0.9 。笔者认为这是由于随着BMI的增高,肝内脂肪含量也随之升高($r=0.86, P<0.01$),而升高的脂肪含量提高了信噪比,增加了测量结果的准确性。梯度双回波研究结果显示,在正常组以及全部

患者中,梯度双回波的测量结果与病理结果间具有相关性,但相关性较低,而在体重过轻组和过重组中两者无相关性,即说明梯度双回波技术对测量肝脏脂肪的应用价值是有限的,且准确性并不高。

通过对梯度三回波所测数据的分析,得出结论:随着BMI的增高,肝脏脂肪含量随之增高,信噪比及测量结果准确性亦随之提高。虽然梯度双回波成像时,体重过轻组的测量结果与病理结果无相关性这一点与此结论无冲突,但体重过重组的测量结果理应与病理结果具有相关性,且相关性应高于正常组,但本研究结果却与之不符。通过对所有扫描图像的回顾研究,笔者发现在体重过轻组、正常组和体重过重组中具有肝硬化征象的患者分别为2例、4例和4例,分别占3组总例数的20%、16%和50%,体重过重组的肝硬化患者比例明显高于另外2组。有研究者指出,肝硬化会增加肝内铁的沉积^[14],而铁沉积会极大影响局部磁场的均匀性,最终导致水和脂肪的 T_2^* 衰减加速^[15],因此,经过分析笔者认为,肝硬化是导致梯度双回波无法准确测量体重过重组肝脏脂肪含量的主要原因。而对于体重过轻组,可能是信噪比低下与肝硬化所致磁场

不均共同作用的结果。上述结论亦证明应用梯度三回波技术对磁场不均匀性进行校正的必要性。

对于病理学数据分析部分,本研究采用脂肪 PAR 分析法取代常用的脂变细胞计数法。因为就三回波脂肪含量计算公式而言,其计算所需数据来自于脂肪和水所产生的信号,这仅与脂肪和水的相对含量比值有关,与脂变细胞的数量无关^[16]。因此笔者认为脂肪 PAR 分析法更适合本研究,但当使用其计算肝脏脂肪含量时,临床常用的脂肪肝诊断标准将不再适用,本研究以肝脏粗脂肪含量超过 5% 为临界值来定义脂肪肝^[17],通过此临界值并结合回归方程,笔者推荐:当使用本研究中梯度三回波方法进行肝脏脂肪含量测量时,8.2% 为脂肪肝临界值,即当计算结果超过 8.2% 时,提示脂肪肝的存在。

本研究存在一些不足:首先,因病理标本采集区域受限,本研究仅对肝脏局部脂肪含量进行了测量,结果代表性欠佳;其次,体重过轻组和过重组的样本量偏小,在今后的研究中,笔者将继续扩大样本量以减小样本量不足造成的影响;再次,本研究为简化数学模型,将水和脂肪的 T_2^* 衰减认为是一致的,这会对测量结果的真实性造成一定影响;最后,受梯度三回波技术成像原理的限制,当组织内真实脂肪含量超过 50% 时,测量结果会出现明显误差^[4],这提示我们在今后的研究中,需对 MRI 序列和数学模型进行优化,如不对称回波重复分辨与最小平方评估法 (IDEAL) 模型的建立^[18-20],以扩大梯度三回波成像的适用范围。

本研究表明在 3.0T 场强下,梯度三回波技术量化分析肝脏脂肪含量是可行的,且优于双回波技术;随着 BMI 的增高,其测量准确性明显提高。综上所述,梯度三回波技术,作为一种无创、稳定、精确的量化分析肝脏脂肪含量的影像学手段,将会在临床肝脏脂肪含量的监测以及相关疾病的防治工作中起着重要的指导作用。

参考文献:

- [1] 周康荣. 中华影像医学肝胆胰脾卷[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002. 106.
- [2] Borra RJ, Salo S, Dean K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: rapid evaluation of liver fat content with in-phase and out-of-phase MR imaging[J]. Radiology, 2009, 250(1): 130-136.
- [3] Clark JM, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis[J]. JAMA, 2003, 289(22): 3000-3004.
- [4] Cassidy FH, Yokoo T, Aganovic L, et al. Fatty liver disease: MR imaging techniques for the detection and quantification of liver

- steatosis[J]. RadioGraphics, 2009, 29(1): 231-260.
- [5] Ma X, Holalkere NS, Kambadakone RA, et al. Imaging-based quantification of hepatic fat: methods and clinical applications[J]. RadioGraphics, 2009, 29(5): 1253-1277.
- [6] Guiu B, Petit JM, Loffroy R, et al. Quantification of liver fat content: comparison of triple-echo chemical shift gradient-echo imaging and in vivo proton MR spectroscopy[J]. Radiology, 2009, 250(1): 95-102.
- [7] Hussain HK, Chenevert TL, Londy FJ, et al. Hepatic fat fraction: MR imaging for quantitative measurement and display——early experience[J]. Radiology, 2005, 237(3): 1048-1055.
- [8] Jingfei Ma. Dixon techniques for water and fat imaging[J]. J Magn Reson Imaging, 2008, 28(3): 543-558.
- [9] Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging[J]. Radiology, 1984, 153(1): 189-194.
- [10] Pilleul F, Chave G, Dumortier J, et al. Fatty infiltration of the liver: detection and grading using dual T_1 gradient echo sequences on clinical MR system[J]. Gastroenterol Clin Biol, 2005, 29(11): 1143-1147.
- [11] Guiu B, Loffroy R, Ben Salem D, et al. Liver steatosis and in-out of phase MR imaging: theory and clinical applications at 3T[J]. J Radiol, 2007, 88(12): 1845-1853.
- [12] Fishbein MH, Gardner KG, Potter CJ, et al. Introduction of fast MR imaging in the assessment of hepatic steatosis[J]. Magn Reson Imaging, 1997, 15(13): 287-293.
- [13] Hussain HK, Chenevert TL, Londy FJ, et al. Hepatic fat fraction: MR imaging for quantitative measurement and display——early experience[J]. Radiology, 2005, 237(3): 1048-1055.
- [14] Queiroz-Andrade M, Blasbalg R, Ortega CD, et al. MR imaging findings of iron overload[J]. RadioGraphics, 2009, 29(6): 1575-1589.
- [15] Yu H, McKenzie CA, Shimakawa A, et al. Multiecho reconstruction for simultaneous water-fat decomposition and T_2^* estimation[J]. J Magn Reson Imaging, 2007, 26(4): 1153-1161.
- [16] Guiu B, Loffroy R, Petit JM, et al. Mapping of liver fat with triple-echo gradient echo imaging: validation against 3.0T proton MR spectroscopy[J]. Eur Radiol, 2009, 19(7): 1786-1793.
- [17] 倪燕君, 刘红燕. 脂肪肝的发病机制和诊断治疗研究进展[J]. 国外医学. 消化系疾病分册, 1997, 17(3): 158-162.
- [18] Hu HH, Kim HW, Nayak KS, et al. Comparison of fat-water MRI and single-voxel MRS in the assessment of hepatic and pancreatic fat fractions in humans[J]. Obesity, 2010, 18(4): 841-847.
- [19] Liu CY, McKenzie CA, Yu H, et al. Fat quantification with IDEAL gradient echo imaging: correction of bias from T_1 and noise[J]. Magn Reson Med, 2007, 58(2): 354-364.
- [20] Reeder SB, McKenzie CA, Pineda AR, et al. Water-fat separation with IDEAL gradient-echo imaging[J]. J Magn Reson Imaging, 2007, 25(3): 644-652.

(收稿日期: 2011-11-28 修回日期: 2012-01-16)