

· 腹部影像学 ·

3. 0T ^1H -MRS 联合梯度回波化学位移技术定量分析评估脂肪肝治疗效果

张羲娥, 黄子星, 袁放, 宋彬, 刘曦娇, 张威

【摘要】 目的:探讨在 3.0T MRI 上联合运用氢质子波谱成像(^1H -MRS)和梯度回波化学位移技术评估脂肪肝治疗效果的可行性。**方法:**搜集临床确诊的脂肪肝病例 26 例,于干预治疗前、干预治疗后 3 个月、6 个月各行 1 次磁共振化学位移抑脂成像(梯度回波 T_1 WI 同/去相位双回波)和氢质子波谱成像(^1H -MRS),测得同/去相位序列的信号强度值(SI_{IP} 和 SI_{OP}),计算双回波脂变指数(FI)。测得 ^1H -MRS 的水峰峰值(P_{water})和脂肪峰峰值(P_{lipid})、水峰峰下面积(A_{water})、脂肪峰峰下面积(A_{lipid}),计算肝细胞相对脂肪含量 1(RLC1)及相对脂肪含量 2(RLC2)。同期测量患者的血脂、谷氨酰转肽酶、腹围及身高体重指数(BMI),将其拟合成临床脂肪肝指数(FLI)。以 FLI 为参照标准,对不同时间点 MRI 所测得肝脏脂肪含量进行统计学分析。**结果:**FI、RLC1、RLC2 与 FLI 进行秩相关性分析,呈正相关性($r>0, P<0.05$)。干预治疗前后对照采用重复测量的方差分析,显示 FI、RLC1、RLC2、FLI 组间差异具有统计学意义($P=0.000$),对时间(time)变化趋势的对比 Polynomial 检验显示 $\text{time} \times \text{type}$ 有统计学意义($P=0.000$),提示 FI、RLC1、RLC2 在治疗前、治疗后 3 个月、治疗后 6 个月的变化是有差异的。可靠性分析显示,治疗前后组的 FI 和治疗前组的 RLC1、RLC2 的可重复性好,组内相关系数 $\text{ICC} \geq 0.75$ 。**结论:** ^1H -MRS 和梯度回波化学位移 MRI 可在一定程度上对脂肪肝进行定量测定,可作为脂肪肝动态监测、疗效评估和随访观察的有效手段。

【关键词】 脂肪肝; 磁共振成像; 磁共振波谱成像

【中图分类号】 R445.2; R575.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2012)06-0641-04

Quantification of liver fat content by ^1H -MR spectroscopy combined with chemical shift gradient-echo MR imaging at 3.0T for therapeutic evaluation of fatty liver—a preliminary study ZHANG Xi-e, HUANG Zi-xing, SONG Bin, et al. Department of Radiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

【Abstract】 Objective: To investigate the feasibility of proton magnetic resonance spectroscopy (^1H -MRS) and chemical shift gradient-echo imaging to quantitatively analyze liver fat content for therapeutic evaluation of fatty liver at 3.0T MR system. **Methods:** 26 patients diagnosed as fatty liver were examined with proton MRS and magnetic resonance chemical shift-based fat suppression sequences(Dixon and triple-echo Dixon) at 3.0T MR system before and 3,6 months after treatment respectively to calculate the fat index(FI) of Dixon, the water peak (P_{water}), fat peak (P_{lipid}) and water peak area (A_{water}), fat peak area (A_{lipid}) were for MRS to calculate relative lipid content 1(RLC1) and relative lipid content 2(RLC2). Fatty liver index(FLI) was referred to the standard which was calculated from triglycerides (TG), gamma-glutamyl-trans-ferase (GGT), waist circumference and body mass index(BMI). **Results:** Significant positive correlation ($r>0, P<0.05$) was demonstrated between MRI measured values(FI, RLC1, RLC2) and FLI. Significant positive correlation ($r>0, P<0.05$) was demonstrated in MRI measured values(FI, RLC1, RLC2) and FLI. Significant difference between groups was demonstrated in FI, RLC1, RLC2 and FLI. Significance in statistics was demonstrated in $\text{time} \times \text{type}$ in the Polynomial test for the comparison of time change trend which point out the significant difference of FI, RLC1, RLC2 between pre-treatment and post-treatment. Reliability analysis showed that FI in both pre-treatment and post-treatment groups and RLC1, RLC2 in pre-treatment group got significant repeatability while $\text{ICC} \geq 0.75$. **Conclusion:** ^1H -MRS combined with chemical shift gradient-echo techniques can quantitatively measure liver fat content. They can be reliably used for dynamic monitoring the therapeutic effects for fatty liver. Dixon technique is more stable, while ^1H -MRS is more accurate. Both ^1H -MRS and Dixon technique have good clinical application in dynamically monitoring the progression of fatty liver and evaluating the therapeutic effects of various treatments.

【Key words】 Fatty liver; Magnetic resonance imaging; Magnetic resonance spectroscopy

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院放射科(张羲娥、黄子星、袁放、宋彬、刘曦娇、张威); 610017 成都, 成都市第二人民医院放射科(张羲娥)

作者简介: 张羲娥(1973—), 女, 四川渠县人, 硕士, 副主任医师, 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)

脂肪肝发病率呈逐年上升趋势,明确本病诊断及早干预治疗甚为重要。通过无创的方法对肝脏脂肪含量定量进行干预治疗效果动态评价是目前关注的热点。本研究在 3.0T MRI 平台上,联合运用磁共振波

谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)和磁共振化学位移抑脂技术,旨在探讨其评价脂肪肝临床干预治疗价值的价值。

材料与方法

1. 一般资料

本研究获得医院伦理管理委员会批准,纳入对象为 2010 年 6 月—12 月本院临床和影像学检查(CT 检查、超声检查)确诊并进行治疗、自愿加入本研究的脂肪肝患者 26 例。于治疗前、治疗后 3 和 6 个月各行 1 次 MRI 检查,同期测量血液生化指标值、腹围和身高体重指数(body mass index, BMI),计算脂肪肝指数(the fatty liver index, FLI)^[1]。26 例中男 18 例,女 8 例,年龄 21~76 岁,平均(50.5±14.2)岁,所有患者均签署书面知情同意书。

2. MRI 检查方法

采用 Simens Trio Tim 3.0T 超导型磁共振成像系统、6 通道体部相控阵线圈及图像采集系统。扫描主要序列及参数: FSE T₂WI, TR 2000 ms, TE 8.0 ms, 翻转角 140°, 激励次数 2, 带宽 260 Hz/像素, 扫描视野(240~400) mm×(300~400) mm, 层厚 6 mm, 层间距 2 mm; 梯度回波化学位移同相位/去相位(in phase/out phase, IP/OP) 双回波 T₁WI 序列, TR 180 ms, TE 2.20 ms/3.57 ms, 翻转角 65°, 激励次数 1, 带宽 930~980 Hz/像素, 扫描视野(240~400) mm×(300~400) mm, 层厚 6 mm, 层间距 2 mm, 1 次屏气完成; ¹H-MRS 单体素点分辨选择波谱(point-resolved selective spectroscopy, PRESS), TR 4000 ms, TE 30 ms, 翻转角 90°, 激励次数 32, 带宽 1200 Hz/像素, 以 T₂WI 图像定位, 选取肝左右叶兴趣区 3~6 个, 兴趣区大小 20 mm×20 mm×20 mm, 尽量避开大的血管和胆管, 呼吸门控, 自动高阶匀场。

3. MRI 图像测量分析

图像测量: ¹H-MRS 利用 MRI 工作站自带软件, 自动算出各兴趣区的水峰峰值(P_{water})、脂肪峰峰值(P_{lipid})、水峰峰下面积(A_{water})和脂肪峰峰下面积(A_{lipid}), 绘制出波谱图, 计算肝细胞相对脂肪含量(RLC1, RLC2), 计算公式如下:

$$RLC1 = \frac{A_{lipid}}{A_{water} + A_{lipid}} \quad (1)$$

$$RLC2 = \frac{P_{lipid}}{P_{water}} \quad (2)$$

在梯度回波双回波序列图像上, 手动勾画各兴趣区, 测量同相位和去相位的信号值(SI_{IP}和 SI_{OP}), 计算肝脏脂肪变指数(FI), 计算公式为:

$$FI = \frac{SI_{IP} - SI_{OP}}{2SI_{IP}} \quad (3)$$

利用同期测得的血液生化指标值、腹围和 BMI 值计算 FLI^[1]。计算公式为:

$$FLI = \frac{e^{0.953 \times \log(\text{甘油三酯}) + 0.139 \times \text{体重指数} + 0.718 \times \log(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{腹围} - 15.745}}{1 + e^{0.953 \times \log(\text{甘油三酯}) + 0.139 \times \text{体重指数} + 0.718 \times \log(\text{GGT}) + 0.053 \times \text{腹围} - 15.745}} \times 100 \quad (4)$$

其中甘油三酯单位为 mg·dL⁻¹, 体重指数 BMI 单位为 kg·m⁻², GGT 单位为 U·L⁻¹, 腹围单位为 cm。

4. 统计分析

采用 SPSS 13.0 统计学软件。MRI 测得的 FI、RLC1、RLC2 与 FLI 进行相关性分析, 干预治疗前后组间 MRI 各指标的差异性比较采用重复测量的方差分析, 可靠性分析用组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)表示。以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 脂肪肝的 MRI 表现

T₂WI 上脂肪肝无明显特征性表现, 呈等信号改变。梯度回波化学位移 T₁WI 上同相位和去相位图像上肝脏的信号差异明显加大, 同相位上呈稍高或等信号, 去相位上肝脏实质信号降低, 呈低信号或稍低信号, 可低于或等于同层面脾脏的信号值(图 1、2)。¹H-MRS 得到了左高右低的拟合波谱曲线, 水峰位置在 4.7 ppm 附近, 脂峰位置在 1.3 ppm 附近, 并且随着脂肪肝严重程度的加重, 脂峰逐渐升高, 脂峰峰下面积逐渐增大(图 3)。

2. MRI 测得值与 FLI 的统计分析

治疗前后 FLI、FI、RLC1 和 RLC2 值见表 1。

表 1 治疗前后 FLI、FI、RLC1、RLC2 值

名称	干预治疗前		干预治疗后 3 个月		干预治疗后 6 个月	
	均值	标准差	均值	标准差	均值	标准差
FLI	60.7	25.9	56.9	24.9	53.1	23.9
FI	0.148	0.071	0.138	0.063	0.126	0.067
RLC1	0.081	0.061	0.064	0.044	0.061	0.047
RLC2	0.138	0.116	0.112	0.091	0.106	0.090

治疗前后 FI、RLC1、RLC2 呈逐渐下降趋势。MRI 测得的各脂变指数与 FLI 进行相关性分析, 显示 FI、RLC1、RLC2 与 FLI 呈正相关关系, r 值分别为 0.408、0.476 和 0.475 (P 均<0.001)。对于干预治疗前后各 MRI 测量值进行重复测量的方差分析, 显示 FI、RLC1、RLC2、FLI 组间差异具有统计学意义(F=161.738, P<0.001), 提示其测量效能比较是有意义的, 而对时间(time)变化趋势的对比 Polynomial 检验显示, time * type 有统计学意义(F=8.491, P<0.001), 提示 FI、RLC1、RLC2 在治疗前、治疗后 3 和 6 个月的差异具有统计学意义。

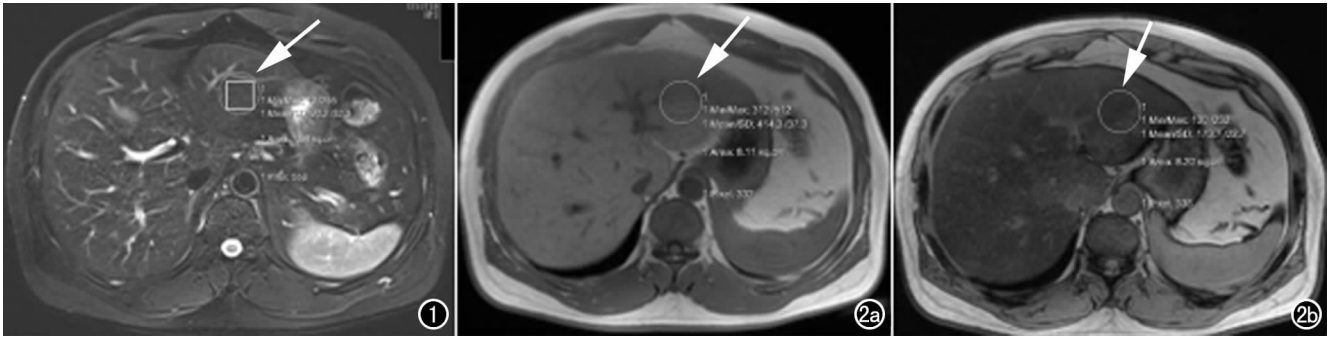


图 1 TSE-T₂WI 呈等信号改变, 箭代表所取 ROI。 图 2 双回波 T₁WI。a) 同相位, 呈等信号, 箭代表所取的与 T₂WI 相同的 ROI; b) 去相位, 呈明显低信号, 箭为选取的与 T₂WI 相同的 ROI。

3. 各时间点 FI、RLC1、RLC2 可靠性分析用 ICC 表示测量对象个体差异的方差占总方差的比例, 各时期测得的 ICC 值见表 2, 按照 ICC≥0.75 说明测量结果的可重复性好的标准, 显示治疗前后组的 FI 的可重复性好, 而 RLC1、RLC2 在治疗前组中可重复性好, 在治疗后组中可重复性略差。

表 2 治疗前后 ICC 值

指标	干预治疗前		干预治疗后 3 个月		干预治疗后 6 个月	
	ICC	P	ICC	P	ICC	P
FI	0.818	0.000	1	0.000	1	0.000
RLC1	0.778	0.000	0.158	0.031	0.5	0.000
RLC2	0.754	0.000	0.064	0.218	0.517	0.000

讨 论

脂肪肝由各种原因引起的肝内脂肪蓄积过多而导致, 具有多种患病风险^[1-3], 其发病率逐年上升, 且逐渐趋于年轻化^[4]。如果在早期及时进行干预治疗, 可使本病逆转, 避免其向脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化、甚至肝功能衰竭发展^[5-6], 并可降低与之相关的心脑血管疾病的患病风险。

临床上对脂肪肝的定性诊断主要根据超声、CT、MRI 等影像学检查, 并结合血生化指标及临床指标来

综合评判。在定量诊断方面, 各种诊断标准不一, 肝穿活检、超声、CT 都各具优点, 但同时受有创性、主观经验、设备和仪器性能、个体差异等影响, 故而限制其定量研究^[7-11]。目前用于肝脂肪定量的 MRI 技术主要有¹H-MRS 和梯度回波化学位移同相位/去相位技术^[12-14]。国内外研究相关报道较多, 也存在一些不足: ①采用 3.0T 高场强 MRI 应用研究的较少; ②多单独使用¹H-MRS 法或梯度回波化学位移序列, 两者联合运用研究的极少; ③动物实验较多, 人体研究较少; ④在脂肪肝干预治疗前后用 MRI 作为研究随访手段的较少; ⑤对照标准多为生化指标或肝穿活检结果。本组研究在 3.0T MRI 平台上采用联合这两种方法对脂肪肝进行临床相关性研究和治疗前后的脂肪含量变化的对照研究, 对照标准为脂肪肝指数, 属于较新颖的研究方法。

研究对象按照临床上关于脂肪肝相对风险性因素的评估, 利用同期测得的血液生化指标值、腹围和 BMI 值计算出的 FLI 来作为评判脂肪肝的一个相对参考标准。文献认为 FLI 综合考虑了多种对脂肪肝有重要作用的危险因素的影响, 是一个简单可行的可准确评判脂肪肝的一个指数^[1]。

通过同相位和去相位图像上肝实质的信号差异计

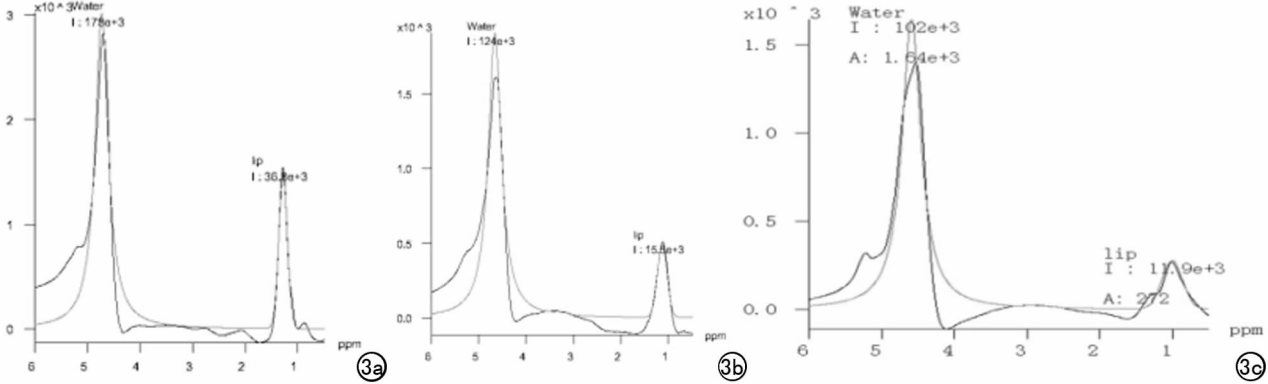


图 3 男, 38 岁。a) 干预治疗前的 MRS 图像, 其 FLI=71.24, 测得 FI=0.345, RLC1=0.183, RLC2=0.508; b) 干预治疗后 3 个月 MRS 图像, 其 FLI=67.92, 测得 FI=0.314, RLC1=0.126, RLC2=0.286; c) 干预治疗后 6 个月 MRS 图像, 其 FLI=64.75, 测得 FI=0.281, RLC1=0.099, RLC2=0.159。

算肝脂变指数,测得的 FI 值在与临床 FLI 的相关性分析中,显示两者呈正相关关系。FI 值越大,反映脂肪肝越严重。故在定性和定量上可以很简洁、直观、快速的表达。Hussain 等^[15]研究证实,双回波图像的脂肪肝定量检测结果与肝穿刺活检相符。本研究显示在治疗前后的组间对照中,干预治疗前的 FI 值高于干预治疗后 3 个月和 6 个月的 FI 值,总体上呈下降趋势,其组间差异有统计学意义,3 组间时间趋势差异有统计学意义,说明双回波可以反映治疗前后脂肪含量的变化,在评价脂肪肝严重程度和作为随访手段是可行和有效的。

¹H-MRS 是目前公认的可较好定量分析脂肪肝的一种方法,信号最强的是水和脂肪,通过测量水峰和脂肪峰的峰值及峰下面积,利用两者的比值可反映肝脏的脂肪含量。本组 26 例均较好地获得拟合的波谱图像,可见明显的脂肪峰显示,且随着脂肪肝的严重度增加,脂肪峰值和峰下面积增高;而且测得的 RLC1、RLC2 与临床 FLI 呈正相关,故在定性和定量上¹H-MRS 可以作为一种较好的方法。在治疗前后的组间对照中,本研究显示治疗干预前的 RLC1、RLC2 值高于治疗干预后 3 个月和 6 个月,呈下降趋势,其组间差异有统计学意义,3 组间时间趋势差异有统计学意义,说明¹H-MRS 在评价脂肪肝治疗前后的变化和作为随访手段是可行和有效的。但¹H-MRS 受磁场强度、梯度场强度、匀场技术、检查参数等多方面影响,在技术优化上需进一步探讨,同时其扫描时间较长,影响了患者的舒适度和依从性。

在定性定量方面,文献认为 FI 值 $>9\%$ 、RLC1 $>5.5\%$ 、RLC2 $>20\%$ 可作为脂肪肝的诊断标准^[16-17]。而本研究中治疗前后组其双回波 FI 均值均在 $10\%\sim 20\%$,与之相符;本组中 RLC1 各组均值均 $>5.5\%$,与之吻合,而 RLC2 均值 $10\%\sim 20\%$,与之不符,是否这一标准过高还是本组样本量偏小,还需进一步探讨。

在方法的可靠性和稳定性分析上,本组统计显示治疗前后组的 FI 的可重复性好,而 RLC1、RLC2 在治疗前组中可重复性好,在治疗后组中可重复性略差。提示用双回波方法测量的可靠性和稳定性更好,而 MRS 在本组研究中可靠性和稳定性略差,分析原因可能有双回波目前已广泛应用于临床常规检查,技术成熟,多是优化后的序列,其结果可靠;而 MRS 受影响因素众多,血管、胆管、设备本身状态等都可能影响测量结果,由于采用单体素法测量,选择的兴趣区有限,评价可能不全面,需多点选择才能综合评判全肝的脂

肪浸润程度。再者,本组研究中例数偏少,可能造成测量误差干扰影响,还需扩大样本量进一步研究。

参考文献:

- [1] Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population[J]. BMC Gastroenterol, 2006, 6(1): 33.
- [2] 范建高, 李新建, 朱军, 等. 上海市成人代谢综合征与脂肪肝关系分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(4): 306-309.
- [3] 向国卿, 孟宪云, 张浩, 等. 脂肪肝相关危险因素的评估[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(10): 1038-1041.
- [4] Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 25(8): 883-889.
- [5] 倪燕君, 刘厚钰, 胡德昌, 等. 脂肪肝临床病理分析[J]. 中华消化杂志, 2001, 21(2): 98-101.
- [6] Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis[J]. Semin Liver Dis, 1999, 19(2): 221-229.
- [7] 盛明洪, 吕斌, 周兴祥, 等. 二维超声图像定量诊断脂肪肝病变程度的应用研究[J]. 临床超声医学杂志, 2005, 7(1): 18-20.
- [8] Kodama Y, NG CS, Wu TT, et al. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver[J]. AJR, 2007, 188(5): 1307-1312.
- [9] 刘云霞, 王洁贞, 刘建平, 等. 脂肪肝影像学诊断性试验的系统评价[J]. 中国医学科学院学报, 2004, 26(5): 580-584.
- [10] 许骅, 王嵩, 耿道颖, 等. CT 定量分析脂肪肝的临床应用初探[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2004, 10(4): 250-253.
- [11] Martin J, Sentis M, Puig J, et al. Comparison of in-phase and opposed-phase GRE and conventional SE MR pulse sequences in T₁-weighted imaging of liver lesions[J]. J Comput Assist Tomogr, 1996, 20(6): 890-897.
- [12] 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.
- [13] Rinella ME, McCarthy R, Thakrar K, et al. Dual-echo, chemical shift gradient-echo magnetic resonance imaging to quantify hepatic steatosis: implications for living liver donation[J]. Liver Transpl, 2003, 9(8): 851-856.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Fishbein MH, Mogren C, Gleason T, et al. Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2006, 42(1): 83-88.
- [17] Ricci PE, Pitt A, Keller PJ, et al. Effect of voxel position on single-voxel MR spectroscopy findings[J]. AJNR, 2000, 21(2): 367-374.

(收稿日期: 2011-11-28 修回日期: 2012-02-01)