

肝纤维化磁共振定量研究

沈亚琪, 胡道予

【中图分类号】R445.2; R575.2 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2012)08-0923-03

肝纤维性增生疾病这一概念是著名肝病学家 Hans Popper 在 1984 年提出,现已知肝纤维化是一组临床病理综合征,多种机体内外致病因素作用下,均可导致异常和过量的细胞外基质(extra-cellular matrix, ECM)增生并沉积,其病理改变有胶原为主的过度沉积,引起血管受压微循环灌注减少,进一步发展可引起门静脉高压和肝细胞脂肪变性坏死,最后成为不可逆转的硬化,因此肝纤维化是各类肝实质损害转向肝硬化共同而基本的环节^[1]。现已知肝纤维化和早期肝硬化是可逆性^[2-4],而肝硬化是不可逆病变,因此进行临床干预有着积极意义。目前诊断肝纤维化的金标准仍然是经皮肝脏穿刺活检,该检查是一项侵袭性有创检查,难以反复进行以评价纤维化进展和对治疗的反应,且只能对纤维化进行大致的静态评估,不能反映其动态的过程,而了解肝纤维化与纤维溶解的动态过程对于其治疗效果评价非常重要。因此,寻求可反复使用的无创性方法来评价肝纤维化程度成为一种趋势。磁共振定量研究成为现在的热门趋势,可包含多种磁共振功能成像技术。本文针对可对微循环灌注、胶原沉积、物质代谢以及肝铁含量进行定量研究的磁共振功能成像技术原理及在肝纤维化中的应用进展进行综述。

微循环灌注

灌注加权成像(perfusion-weighted MR imaging, MR-PWI)通过静脉团注顺磁性对比剂,并同时启动快速扫描序列来观察区域组织器官微循环的血流动力学改变。当顺磁性对比剂首次通过受检部位微循环时,增加局部磁场的均匀,明显缩短组织 T_1 和 T_2^* 弛豫时间,其缩短时间程度与局部组织对比剂浓度成正比。MR-PWI 应用于腹部已证实能反映肝癌和癌前病变供血模式改变^[5-6],并帮助鉴别肝内常见占位性病变^[6],但是用于肝纤维化分级评价尚处于起步阶段。Ichikawa 等^[7]发现正常肝脏灌注时间信号曲线表现为先下降再逐渐恢复的模式,而肝硬化患者(Child B、C 级)时间信号曲线改变幅度不明显。Fujita 等^[8]对肝硬化患者的三期动态增强 MRI 发现,肝硬化患者肝实质增强率在延迟期较正常肝实质增加,但是肝硬化患者门静脉灌注指数较对照组明显降低。胡晓峰等^[9]的动物实验结果表明局部肝血容积在肝纤维化模型中有相对减少的趋势,但无统计学意义,而组织的最大信号下降百分比在对照组与肝纤维化组之间差异有统计学意义,但不能对纤维化分级进行有效评价。张皓等^[10]采用肝灌注系数来评价肝纤维化。这些研究均发现了肝纤维化和肝硬化患者中,血流灌注减少的情况,但是由于肝脏由两套血管供血,门脉供血减少的同时会引起动脉供血代偿性增多,而没有统一且科学评价肝脏血

流模式的数学模型量化肝微循环灌注,使其评价价值减弱。

扩散加权成像和扩散张量成像(DWI 和 DTI)原理是基于人体组织内的水分子运动也遵循微观分子运动规律进行着随机运动,在常规 T_2 成像序列基础上施加一对方向相反而强度和持续时间一样的梯度场强(也称为扩散梯度场强),自由水扩散不受限于信号衰减明显,而结合水运动受限信号衰减弱,在扩散图上呈高信号,除此 DTI 还通过施加不同方向的扩散梯度场强,可反映水分子扩散受限的方向。b 值反映的是扩散敏感梯度场的强度,其值越大组织信号衰减越明显,对水分子扩散运动越敏感,通过了两个不同 b 值扩散信号强度前后检测,可以对组织的扩散系数(diffusion coefficient, DC)进行定量评价。但由于活体组织中扩散系数受到微循环因素影响(液体流动、细胞渗透性、温度、毛细血管灌注和细胞膜通透性方向)和生理活动影响(呼吸、心跳、血管搏动、肠蠕动等),因此 DWI 所测的扩散系数常高于真实扩散系数,被称为表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC),而 DTI 测量的扩散系数是不同方向扩散梯度场强计算得到的 DC 平均值,更能准确真实的反映水分子扩散情况,除此得到部分各向异性分数(fractional anisotropy, FA)可以定量评价水分子向各个方向的扩散能力。

有文献比较了不同 b 值测量结果,发现较小 b 值测量的 ADC 值受到微循环灌注影响较大,而较大 b 值时,ADC 值更接近 DC 值,但是 b 值增大后,图像易变形,信噪比明显下降,采用合适的 b 值可以在保证图像质量基础上,使 ADC 值更接近真实 DC 值^[11-12]。国外研究推荐使用 b 值取 $400 \sim 700 \text{ s/mm}^2$ 较为合适。而张丽等^[13]通过不同中心研究均证实 b 值取 500 s/mm^2 能取得较好扩散图。Taouli 等^[12]比较正常和局灶肝病变肝实质扩散方向,认为肝脏内的扩散是各向同性,采用多方向的扩散梯度在研究中不必要,但是国内研究结果表明采用 DTI 比较正常人和 Child 分级肝硬化患者,FA 值存在差异且能帮助区分不同 Child 级别^[13]。文献报道多使用 DWI 对肝纤维化患者和动物模型进行研究,众多学者均观察到在弥漫性肝病变患者中 ADC 值减低表现^[14-15],但结论仍有较多争议。部分学者认为 ADC 值较正常肝组织减低的程度有统计学意义^[15],能帮助判断肝纤维化和肝硬化程度;也有学者认为其差别无统计学意义。多数学者认为 ADC 值下降是因为增生的胶原纤维限制水分子运动的原因,而杨正汉等^[16]动物实验结果认为 ADC 值下降更多是因为肝纤维化后微循环灌注减少的原因。

胶原纤维沉积

磁化传递(magnetization transfer, MT)利用磁化传递饱和脉冲选择性饱和大分子质子池,使结合池质子纵向磁化接近零,通过两池相互作用,由结合池传递到自由池的磁化量很少,造成水质子池磁化降低,成像组织信号强度降低,反映了组织内结合水和自由水之间交换,形成一种新的组织器官对比度,

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科

作者简介:沈亚琪(1982-),女,湖北荆州人,博士,主治医师,主要从事腹部磁共振研究工作。

通讯作者:胡道予, E-mail: dyhu@tjh. tjmu. edu. cn

又称为磁化传递对比(magnetization transfer contrast, MTC)。而将施加 MT 的图像与未施加 MT 图像相除,可以得到一个定量指标,称为磁化传递率(magnetization transfer ratio, MTR)^[17]。MTR 值的大小反映了组织中大分子的密度,降低提示组织内大分子含量的减少。最初 MT 和 MTR 用于中枢神经系统,评价脱髓鞘病变,而体部应用较少。Chen 等^[18]和 Hollett 等^[19]将其应用于肝脏病变,其 MT 效应随着病理类型而各异, MTC 并未增加肿瘤与肝硬化组织之间对比,但是硬变组织的 MT 效应与其他组织差别较大。马国林等^[20]期待 MTR 能反应肝纤维化胶原沉积程度,初步结果显示正常人、肝纤维化和肝硬化患者之间 MTR 差别无统计学意义,但是 MTR 与透明质酸(HA)呈正相关。

磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)采用外部激发装置产生低频率剪切波在组织内传播,组织的弹性与所传播的剪切波的波长相关,从而可量化和显示介质的弹性模量^[21-23]。由于硬件设备限制,目前 MRE 尚处于起步阶段。国外前期应用均发现肝纤维化患者肝脏弹性较正常健康人弹性增加,且差异具有统计学意义^[24-25], Huwart 等^[26]还发现肝脏平均剪切弹性随着肝纤维化程度的升高而升高,且各组之间的弹性值的差别有统计学意义。

物质代谢

磁共振波谱分析(MRS)技术是利用磁共振现象和化学位移效应,使体内含奇数质子的原子核经外加磁场的作用产生磁共振信号,经傅立叶公式转换成波谱,不同代谢物共振频率上的差异经磁共振扫描仪采集后转化为数据波谱,并代表相应代谢物浓度。目前体内用于磁共振波谱分析的含奇数质子的原子核有¹H、¹³C、³¹P、¹⁵N、¹⁹F等,其中¹H和³¹P最为常用。

¹H-MRS 上可以显示人类正常肝脏的代谢物包括谷氨酸及谷氨酸复合物、胆碱、糖原复合物、脂质峰等。其中,¹H-MRS 用于评价肝脏内脂肪浸润和脂肪含量的价值已在众多研究中得到证实,其结果与组织真实含量间有较好相关性^[26]。而用于肝纤维化的研究尚不多,结论也不一致,Orlacchio 等^[27]在 3.0T 研究结果以水峰下面积为参考,发现显示胆碱、谷氨酸及其复合物以及脂质与之比与肝硬化级别相关,并随着肝硬化程度升高而升高。Cho 等^[28]以脂质峰作为参考,发现谷氨酸及其复合物以及糖原复合物与之比与肝纤维化级别相关。国内研究直接观察比较各代谢物峰高,发现谷氨酸及谷氨酸复合物、胆碱随着肝硬化程度升高而升高^[13]。可见,¹H-MRS 对肝纤维化分级有一定潜在价值,尚需要统一参考物标准。

³¹P-MRS 主要反应肝脏内含磷代谢物情况,可以显示人类正常肝脏的代谢物包括磷酸单脂酶(PME)、磷酸二脂(PDE)、无机磷(Pi)、核苷三磷酸盐(NTP),能够反映肝脏内能量代谢和磷脂代谢的情况。PME 峰主要由磷酸胆碱和磷酸乙醇胺构成,两者为细胞膜主要成分磷脂合成代谢的前体物质,因此 PME 反映细胞膜合成代谢;PDE 由甘油磷脂酰胆碱、甘油磷脂酰乙醇胺和甘油磷酸二脂构成,主要为磷脂降解产物,因此 PDE 反映细胞膜的分解代谢;而 Pi 和 NTP 与肝脏能量代谢相关。国内外学者均发现肝纤维化和肝硬化患者中 PME 及其相关参数增高,而 PDE、NTP、Pi 减少,提示胶原沉积增多分解减少,并与肝硬化分级之间有一定相关性^[29-31]。但是, Menon 等^[32]提出

不同病因导致的肝硬化³¹P-MRS 波谱表现有差别,主要是 Pi 及 NTP 表现不同,肝炎相关肝硬化者为升高表现,而胆汁性肝硬化则为降低表现。因此,³¹P-MRS 的价值尚需要分病种进一步研究。

肝铁含量

目前研究认为肝铁负荷与肝炎病毒复制、肝纤维化和肝硬化病程进展有着密切关系^[33]。临床研究表明采用去铁治疗能提高病毒性肝炎患者对于干扰素治疗的应答率。因此,评估肝铁含量对临床有着积极意义。

T₂ 及 T₂* 弛豫时间测定法由于组织具有特定的 T₂ 及 T₂* 弛豫时间,而铁可以明显缩短弛豫时间,并且与其浓度有一定依赖性,因此 T₂ 及 T₂* 减低程度与组织顺磁性物质的量呈正比,因此常用 R₂ (1/T₂) 和 R₂* (1/T₂*) 来衡量脏器内铁含量。现在多采用多回波梯度回波序列测定法,通过在固定回波时间内采集一系列不同 TE 时间的梯度回波信号,进行曲线拟合计算出一张 T₂ 或 T₂* 图,可以检测组织的 T₂ 或 T₂* 值。文献报道 R₂ 和 R₂* 与铁含量呈直线相关关系^[34]。对于两种方法测定效能尚有争议, R₂ 受到外周磁场不均匀度的影响较小,但是对铁含量浓度变化不敏感,而 R₂* 对铁含量变化敏感^[35],但是容易受到外周磁场的影响。在临床应用上 T₂* 测定可以在一次成像获得,而 T₂ 测定常需要多序列较长成像时间获得。R₂ 和 R₂* 与肝纤维化的关系尚不确定,有研究者认为肝硬化和肝炎不会影响弛豫率的测定^[36],但是也有学者研究认为肝硬化的炎性浸润会影响测定结果^[34]。但是,现有研究中均发现肝铁能加重酒精性肝纤维化^[33],因此肝铁负荷与肝纤维化,两者的关系尚需要进一步研究。

综上所述,磁共振功能成像多参数多对比成像,能够对肝纤维化微循环灌注、胶原沉积、代谢物含量改变以及肝铁含量提供定量评价指标,部分尚处于起步阶段,其评价效果有限但是与肝纤维化病理进程改变一致,而某些单一指标对肝纤维化分级有一定帮助价值。随着磁共振技术的发展,相信联合多指标应当能为临床提供更丰富信息。

参考文献:

- [1] 高春芳, 陆伦根. 纤维化疾病的基础和临床[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 592.
- [2] Okazaki I, Watanabe T, Hozawa S, et al. Molecular mechanism of the reversibility of hepatic fibrosis: with special reference to the role of matrix metalloproteinases[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2000, 15(Suppl): D26-D32.
- [3] Okazaki I, Watanabe T, Hozawa S, et al. Reversibility of hepatic fibrosis: from the first report of collagenase in the liver to the possibility of gene therapy for recovery[J]. Keio J Med, 2001, 50(2): 58-65.
- [4] McCrudden R, Iredale JP. Liver fibrosis, the hepatic stellate cell and tissue inhibitors of metalloproteinases[J]. Histol Histopathol, 2000, 15(4): 1159-1168.
- [5] 管生, 赵卫东, 周康荣, 等. 原发性肝细胞癌前病变血液动力学的 MR 实验研究[J]. 中华放射学杂志, 2006, 40(3): 231-234.
- [6] 张铁宁, 张皓, 缪竞陶. MR 灌注成像在肝脏常见占位性病变诊断及鉴别诊断中的价值初探[J]. 中国医学影像技术, 2006, 22(12):

- 1849-1852.
- [7] Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, et al. Perfusion-weighted MR imaging in the upper abdomen: preliminary clinical experience in 61 patients[J]. AJR, 1997, 169(4): 1061-1066.
 - [8] Fujita T, Ito K, Honjo K, et al. Hepatic parenchymal enhancement in the cirrhotic liver: evaluation by triple-phase dynamic MRI[J]. Abdom Imaging, 2002, 27(1): 29-33.
 - [9] 胡晓峰, 刘斌, 钱银锋, 等. 磁共振灌注成像对肝纤维化的实验性研究[J]. 放射学实践, 2008, 23(10): 1071-1075.
 - [10] 张皓, 顾爱华, 缪竞陶, 等. 晚期肝硬化肝脏 MR 灌注成像的灌注量化分析[J]. 放射学实践, 2006, 21(12): 1236-1239.
 - [11] 管生, 赵卫东, 周康荣, 等. 磁共振功能扩散成像对肝脏早期弥漫性病变诊断价值的实验研究[J]. 中华肝病杂志, 2005, 13(7): 524-527.
 - [12] Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, et al. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients[J]. Radiology, 2003, 226(1): 71-78.
 - [13] 张丽, 胡道予, 胡学梅, 等. MRS 和 MR-DTI 对肝硬化诊断、分级效果的比较[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(3): 459-461.
 - [14] Koinuma M, Ohashi I, Hanafusa K, et al. Apparent diffusion coefficient measurements with diffusion-weighted magnetic resonance imaging for evaluation of hepatic fibrosis[J]. J Magn Reson Imaging, 2005, 22(1): 80-85.
 - [15] 王秋实, 郭启勇, 梁长虹, 等. MR 扩散加权成像评价肝纤维化的初步实验研究[J]. 解剖学研究, 2007, 29(3): 212-216.
 - [16] 杨正汉, 谢敬霞, 胡碧芳, 等. 肝硬化组织表观扩散系数改变及其可能机制的实验研究[J]. 中国医学影像技术, 2002, 18(9): 849-851.
 - [17] 王宏伟. 磁化传递成像技术与神经系统疾病[J]. 国外医学临床放射学分册, 2002, 25(3): 144-148.
 - [18] Chen JH, Chai JW, Shen WC. Magnetization transfer contrast imaging of liver cirrhosis[J]. Hepatogastroenterology, 1999, 46(29): 2872-2877.
 - [19] Hollett MD, Aisen AM, Yeung HN, et al. Magnetization transfer contrast imaging of hepatic neoplasms[J]. Magn Reson Imaging, 1994, 12(1): 1-8.
 - [20] 马国林, 沈文, 张学滨, 等. 肝纤维化和肝硬化磁化传递成像与血清学指标相关性研究[J]. 实用放射学杂志, 2009, 25(6): 816-818.
 - [21] Bieri O, Maderwald S, Ladd ME, et al. Balanced alternating steady-state elastography[J]. Magn Reson Med, 2006, 55(2): 233-241.
 - [22] Suga M, Matsuda T, Minato K, et al. Measurement of in vivo local shear modulus using MR elastography multiple-phase patchwork offsets[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2003, 50(7): 908-915.
 - [23] Manduca A, Oliphant TE, Dresner MA, et al. Magnetic resonance elastography: non-invasive mapping of tissue elasticity[J]. Med Image Anal, 2001, 5(4): 237-254.
 - [24] Rouviere O, Yin M, Dresner MA, et al. MR elastography of the liver: preliminary results[J]. Radiology, 2006, 240(2): 440-448.
 - [25] Huwart L, Peeters F, Sinkus R, et al. Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography[J]. NMR Biomed, 2006, 19(2): 173-179.
 - [26] 田艳, 范竹萍, 顾海燕. 磁共振技术对脂肪性肝病诊断的进展[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(24): 2626-2630.
 - [27] Orlacchio A, Bolacchi F, Angelico M, et al. In vivo, high-field, 3-Tesla ^1H -MR spectroscopic assessment of liver fibrosis in HCV-correlated chronic liver disease[J]. Radiol Med, 2008, 113(2): 289-299.
 - [28] Cho SG, Kim MY, Kim HJ, et al. Chronic hepatitis: in vivo proton MR spectroscopic evaluation of the liver and correlation with histopathologic findings[J]. Radiology, 2001, 221(3): 740-746.
 - [29] Noren B, Dahlqvist O, Lundberg P, et al. Separation of advanced from mild fibrosis in diffuse liver disease using ^{31}P magnetic resonance spectroscopy[J]. Eur J Radiol, 2008, 66(2): 313-320.
 - [30] 于德新, 马祥兴, 李笃民, 等. ^{31}P -MRS 在评估肝硬化及其分级中的价值[J]. 临床放射学杂志, 2009, 28(7): 950-952.
 - [31] Dezortova M, Taimr P, Koch A, et al. Etiology and functional status of liver cirrhosis by ^{31}P MR spectroscopy[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(44): 6926-6931.
 - [32] Menon DK, Harris M, Sargentoni J, et al. In vivo hepatic ^{31}P magnetic resonance spectroscopy in chronic alcohol abusers[J]. Gastroenterology, 1995, 108(3): 776-788.
 - [33] 黄聪武, 白岚, 蔡俊杰, 等. 血清铁和铁蛋白与肝病患者肝纤维化指标的关系[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(5): 466-468.
 - [34] Alexopoulou E, Stripeli F, Baras P, et al. R2 relaxometry with MRI for the quantification of tissue iron overload in beta-thalassemic patients[J]. J Magn Reson Imaging, 2006, 23(2): 163-170.
 - [35] Tanimoto A, Oshio K, Suematsu M, et al. Relaxation effects of clustered particles[J]. J Magn Reson Imaging, 2001, 14(1): 72-77.
 - [36] Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI[J]. Lancet, 2004, 363(9406): 357-362.

(收稿日期: 2011-05-27 修回日期: 2011-08-19)