

· 普美显增强 MRI 专题 ·

Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 定量评估肝脏储备功能的可行性研究

李莉, 唐鹤菡, 刘洋洋, 林丽丽, 陈国勇, 蔡磊, 袁放, 宋彬

【摘要】 目的:以吲哚氰绿(ICG)15、Child-Pugh 评分及终末期肝病模型(MELD)评分为金标准,评估 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 定量评估肝脏储备功能的可行性。**方法:**本研究纳入 15 例肝脏肿瘤患者及 12 例肝功能正常志愿者。所有受试者在术前(4 周内)均进行了 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查、ICG 清除试验、Child-Pugh 评分及 MELD 评分,以肝细胞摄取率(HUI)作为评估肝脏储备功能的指标。采用 Spearmanrank 相关检验分析 HUI 与 ICG15、Child-Pugh 评分及 MELD 评分的相关性。**结果:**HUI 与 ICG15 呈负相关($r=-0.718, P=0.003$);HUI 与 Child-Pugh 评分呈负相关($r=-0.663, P=0.007$);HUI 与 MELD 评分呈负相关($r=-0.711, P=0.003$)。12 例小肝癌患者不同部位(肝左叶、右叶、尾叶)的 HUI 差异有统计学意义($P<0.05$)**结论:**Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 可以定量评估肝脏储备功能,并且能对不同叶段的肝脏储备功能进行分别描述。

【关键词】 肝脏储备功能; 肝肿瘤; Gd-EOB-DTPA; 磁共振成像

【中图分类号】 R735.7; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)01-0019-07

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.01.006

Evaluation of hepatic functional reserve on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI LI Li, TANG He-han, LIU Yang-yang, et al. Department of Radiology, Sichuan Province Traditional Chinese Medicine Hospital, 610072, P. R. China

【Abstract】 Objective: Based on the gold standard of indocyanine green (ICG) clearance at 15min, Child-Pugh score and MELD score, to quantitatively evaluate the hepatic functional reserve on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. **Methods:** Fifteen patients with hepatic tumors and 12 normal volunteers underwent ICG clearance test, Child-Pugh score, MELD score and Gd-EOB-DTPA-enhanced MR examination for preoperative checkup. HUI, ICG15, Child-Pugh score and MELD score were evaluated with Spearman rank correlation analysis. **Results:** A significant negative correlation was observed between HUI and ICG15 ($r=-0.718, P=0.003$), between HUI and Child-Pugh score ($r=-0.663, P=0.007$), and between HUI and MELD score ($r=-0.711, P=0.003$). There was statistical significant difference of HUI among the different sites (left lobe, right lobe and caudat lobe) of the small liver cancer in 12 cases ($P<0.05$). **Conclusion:** Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI can quantitatively evaluate the hepatic functional reserve in different lobes or segments respectively.

【Key words】 Hepatic reserve function; Liver neoplasms; Gd-EOB-DTPA; Magnetic resonance imaging

随着现代外科手术技术的不断提高以及麻醉药和重症监护的迅速发展,复杂的肝切除成为可能。肝切除是治疗肝脏原发性及继发性肿瘤的首选治疗手段,患者可获得更长的生存时间^[1-3]。但是广泛的肝切除增加了术后发生肝功能衰竭的风险,与之伴随的是术后并发症的增多、病死率的提高、住院时间的延长^[4]。

目前对术后肝功能衰竭的定义尚无统一的标准,现在被临床广泛接受的是手术后出现的一系列并发症,包括凝血酶原时间延长、高总胆红素血症以及肝性脑病和/或腹水的出现^[5-7],术后肝功能衰竭与术后残存肝的体积与功能密切相关。

吲哚氰绿(the indocyanine green, ICG)15 清除试

验、Child-Pugh 评分及终末期肝病模型(the model for end-stage liver disease, MELD)评分是目前评价肝储备功能的金标准。但是这些评估肝储备功能的方法是对全肝储备功能的描述,在肝脏发生某些疾病,如酒精性肝硬化、非酒精性脂肪肝、原发性硬化性胆管炎、原发性胆源性肝硬化、肝内胆管结石时,会导致不同叶段间的肝储备功能不同。因此在这种情况下 ICG 清除试验、Child-Pugh 评分及 MELD 评分的结果需谨慎解读。

本研究以 ICG 清除试验、Child-Pugh 评分及 MELD 评分为金标准,探讨普美显(Gd-EOB-DTPA)增强 MRI 定量评估肝脏储备功能的可行性及其影响因素。

材料与方法

1. 研究对象

搜集 2013 年 11 月—2014 年 2 月在四川大学华西医院就诊的 17 例肝癌患者及 12 例肝功能正常志愿

作者单位: 610072 成都,成都中医药大学附属医院放射科(李莉); 610041 成都,四川大学华西医院放射科(唐鹤菡、刘洋洋、林丽丽、陈国勇、蔡磊、袁放、宋彬)

作者简介: 李莉(1979—),女,山西省太原市人,博士,讲师,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: 国家自然科学基金面上项目资助项目(81171338; 81471658)

者。2 例肝癌患者因不能屏气而产生呼吸运动伪影被排除,其余 15 例肝癌患者纳入试验,男 6 例,女 9 例,年龄 38~68 岁,平均年龄(51.3 ± 5.9)岁。所有纳入试验的肝癌患者在术前(4 周内)均进行了 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 扫描、ICG 清除试验、Child-Pugh 评分及 MELD 评分。MRI 增强扫描作为常规术前检查确诊原发性小肝癌 12 例,胆管细胞癌 2 例,结肠癌肝转移 1 例。肝癌患者从 MRI 检查到 ICG 清除试验、Child-Pugh 评分及 MELD 评分的平均间隔时间为 8 天(范围 2~16 d)。12 例肝功能正常志愿者中男 7 例,女 5 例,年龄 19~56 岁,平均年龄(33.1 ± 3.8)岁,所有志愿者血清肌酐均 >2.0 mg/dL,所有志愿者均进行了 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查,志愿者从 MRI 检查到 ICG 清除试验、Child-Pugh 评分及 MELD 评分的平均间隔时间为 5 天(范围 1~11 d)。MRI 检查前准备情况符合四川大学华西医院磁共振安全扫描规范,扫描前禁食、禁饮 6~8 h。本研究获得华西医院伦理委员会批准。

2. 检查方法

MRI 检查均采用 Siemens Trio Tim 3.0T MRI 扫描仪,体部相控阵线圈。受检者取仰卧位,行上腹部扫描,扫描范围包括整个肝脏及脾脏。增强扫描动态期包括动脉期及肝胆期,扫描时间分别是注射对比剂后 15 s、20 min。对比剂采用 Gd-EOB-DTPA,剂量 0.025 mmol/kg,注射流率 2 mL/s。注射对比剂后立即用 40 mL 生理盐水以同样流率进行冲洗,以保证所有对比剂全部进入患者体内。

扫描序列及参数:①二维快速扰相梯度回波同相或反相位(2D fast spoiled gradient recalled ech imphase/opposed-phase,2DFSPGR IP/O) T_1 WI 轴面,TR 180 ms,TE 4.76 ms,翻转角 75° ,矩阵 256×224 ,并行采集因子 2,层厚 6 mm,层间距 1.2 mm,采集时间 13 s;②TSE 轴面 T_2 WI 序列(施加导航条门控),TR 3000 ms,TE 80 ms,矩阵 320×240 ,层厚 5 mm,层间距 1 mm,并行采集因子 2,采集时间 14 s;③半傅立叶采集单次激发快速自旋回波(half Fourier acquisition single shot turbo-SE, HASTE) T_2 WI 冠状面,TR 1000 ms,TE 90 ms,矩阵 320×256 ,层厚 6 mm,层间距 1 mm,并行采集因子 2,采集时间 15 s;④容积式内插值法屏气检查(three-dimensional volumetric interpolated breath-hold examination, 3D-VIBE) T_1 WI 轴面,TR 4.03 ms,TE 1.43 ms,翻转角 15° ,矩阵 256×218 ,并行采集因子 2,层厚 2 mm,层厚 1 mm,采集时间 20 s。

动脉期扫描采用轴面 3D-VIBE 序列,扫描参数同 3D-VIBE T_1 WI 序列,于注射对比剂后 15 s 开始扫描。

肝胆期扫描采用轴面 VIBE 序列,扫描参数同 3D-VIBE T_1 WI 序列,于注射对比剂后 20 min 开始扫描。

3. 肝细胞摄取率(Hepatocellular uptake index, HUI)的计算

整个肝脏的肝细胞摄取率的计算公式为:

$$HUI = V_L \times \frac{L_{20}}{S_{20}}$$

肝叶/段的肝细胞摄取率的计算公式为:

$$rHUI = rV_L \times \frac{rL_{20}}{rS_{20}}$$

(上述公式由 EDDA 科技曾小兰博士提供,HUI 指肝细胞对 Gd-EOB-DTPA 的摄取率)

其中 V_L 为肝脏体积, L_{20} 为肝实质 ROI 区域的平均信号强度, S_{20} 为脾的平均信号强度, L_{20} 及 S_{20} 为上述肝脏及脾脏的平均信号强度在注射 Gd-EOB-DTPA 后 20min 所测的值。

本研究采用 IQQA-3D 三维影像解读分析系统中(EDDA 科技提供)的肝脏局部功能分析工具和自动化的工作流程,先采用即时交互的三维方法分割和确认全肝并进一步划分出肝左、右叶及尾状叶,系统即时自动计算肝左、右叶及尾状叶的体积、平均信号强度值。脾脏的平均信号强度也采用即时交互的三维界面进行用户定义和确认。采用 IQQA-3D 三维影像解读分析系统进行典型病例的处理、输出(图 1)。由两位放射科医生进行图像分析,其从业经验分别为 4 年和 5 年。

4. 肝储备功能的计算

同一肝癌患者不同叶段间肝储备功能的计算:在同一患者(共 15 例)的肝左叶、右叶及尾叶分别选取 8 个 ROI,计算 ROI 的 L_{20} ,在脾脏选取 1 个 ROI,计算 S_{20} ,计算同一患者的肝左叶、右叶及尾叶 ROI 的肝细胞增强指数(L_{20}/S_{20})。ROI 的选取:在延迟 20 min 的图像上选取 ROI,分别在肝右叶、左叶、尾叶及脾脏连续三个层面勾画 ROI,再分别测量 ROI 区域内信号值,计算其平均值,以减小误差,ROI 面积为 $40 \sim 60$ mm²,尽量避开周围血管及胆管。

肝左叶肝储备功能的计算(12 例肝癌患者的小肝癌都发生在肝右叶);在每一受试者(12 例肝癌患者及 12 例肝功能正常志愿者)的肝左叶分别选取 8 个 ROI,计算 ROI 区域的 L_{20} ,并在同一患者的脾脏选取 1 个 ROI,计算 S_{20} ,计算每位受试者肝左叶 ROI 的肝细胞增强指数(L_{20}/S_{20})。ROI 的选取:在延迟 20 min 的图像上选取 ROI,分别在肝左叶及脾脏连续三个层面勾画 ROI,再分别测量 ROI 区域内信号值,计算其平均值,以减小误差,ROI 面积为 $40 \sim 60$ mm²,尽量避开周围血管及胆管。

肝右叶肝储备功能的计算(12 例肝癌患者的小肝

癌都出现在肝右叶):在每一肝癌患者(共 12 例肝癌患者)的肝右叶、左叶、尾叶分别选取 8 个 ROI,计算 ROI 区域的 L_{20} ,并在同一患者的脾脏选取 1 个 ROI,计算 S_{20} ,分别计算 12 例肝癌患者 ROI 的肝细胞增强指数(L_{20}/S_{20})。ROI 的选取:在延迟 20 min 的图像上选取 ROI,分别在肝右叶、肝左叶、尾叶及脾脏连续三个层面勾画 ROI,再分别测量 ROI 区域内信号值,计算其平均值,以减小误差,ROI 面积为 40~60 mm²,尽量避开周围血管及胆管。

5. ICG-15 排泄试验

患者入院后测量重量和身高,取患者空腹外周静脉血检测 Hb(单位:g/L),将上述所得的指标输入脉冲式色素浓度图像分析仪(DDG)计算 ICG 的给药量(0.5 mg/kg),患者在空腹安静状态下平卧于床上,将 DDG 分析仪连接于患者鼻翼处,在 6~9 s 内将配置好的 ICG 溶液从患者的肘正中静脉快速注入,测量 ICG 15 min 时的停滞率和 ICG 血浆清除率(K)值。

6. Child-Pugh 评分

由两位临床医生(非作者,其从业经验分别为 4 年及 5 年)在术前依据每个患者的临床指标进行 Child-Pugh 评分,评分标准见表 1。

表 1 Child-Pugh 评分标准

指标	1 分	2 分	3 分
凝血酶原时间(s)	<4	4~6	>6
总胆红素(mg/dL)	<2.0	2.0~3.0	>3.0
白蛋白(g/dl)	>3.5	2.8~3.5	<2.8
肝性脑病分期	0	I / II 期	III / IV 期
腹水程度	无	轻度	中量

A 级为 5~6 分,B 级为 7~9 分,C 级为 10~15 分。

7. MELD 评分

由两位临床医生(非作者,其从业经验分别为 4 年及 5 年)在术前依据每个患者的临床指标进行 MELD 评分。

MELD 评分的计算公式为:

$$MELD=10\times(0.957\times\ln \text{血肌酐}+0.378\times\ln \text{总胆红素}+1.12\times\ln \text{凝血酶原时间})+0.643$$

为避免 MELD 评分出现负数,血肌酐、总胆红素及凝血酶原时间的值低于 1 时,矫正为 1。MELD 评分≤10 时,提示肝储备功能正常;MELD 评分>10 时,提示肝储备功能异常。

8. 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。采用 Spearmanrank 相关检验分析 HUI 与 ICG15、Child-Pugh 评分及 MELD 评分的相关性。分析同一患者的肿瘤所累及的肝叶与其余肝叶肝储备功能的差异,以评估肿瘤对所累及肝叶的肝储备功能的影响。对 15 例患者受累肝叶与其余肝叶的肝储备功能进行方差分析,如方差分析提示差异有统计学意义,进一步采用 q 检验法(Student-Newman-Keuls test)进行两两比较。分析 12 例小肝癌患者及 12 例肝功能正常志愿者肝左叶的肝储备功能的差异,以评估肝硬化对肝储备功能的影响。对 12 例小肝癌患者及 12 例肝功能正常志愿者肝左叶的肝储备功能差异进行方差分析。分析 12 例小肝癌患者间肝储备功能的差异,以评估不同的肝硬化程度对肝储备功能的影响。对 12 例肝癌患者的肝脏不同部位(包括肝右叶、左叶、尾叶)的肝储备功能差异进行方差分析,如方差分析提示差异有统计学意义,进一步采用 q 检验法进行两两比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 15 例患者的肝脏特征及不同肝叶的 L_{20}/S_{20} 值

病例编号	肝脏肿瘤	肝硬化程度	肿瘤累及的肝叶	ICG15 (100%)	HUI* (cm ³)	Child-Pugh 评分	MELD 评分	肝右叶 L_{20}/S_{20} 值	肝左叶 L_{20}/S_{20} 值	肝尾叶 L_{20}/S_{20} 值
1	小肝癌	肝硬化	肝右叶	1.9	2446.90	5	5.71	0.734	0.732	0.729
2	小肝癌	肝硬化	肝右叶	2.1	3178.72	5	6.05	1.072	1.073	1.075
3	小肝癌	肝硬化	肝右叶	2.3	3012.57	5	5.90	1.028	1.029	1.029
4	小肝癌	肝硬化	肝右叶	3.9	2893.34	6	6.79	0.912	0.915	0.914
5	小肝癌	肝硬化	肝右叶	4.5	2790.12	5	7.34	0.791	0.795	0.794
6	小肝癌	肝硬化	肝右叶	5.4	3019.78	5	7.51	1.045	1.043	1.047
7	结肠癌肝转移瘤	无肝硬化	肝右叶	6.1	2918.14	5	7.21	0.987	0.990	0.991
8	小肝癌	肝硬化	肝右叶	6.6	2599.71	5	8.90	0.740	0.738	0.737
9	小肝癌	肝硬化	肝右叶	7.5	2490.56	6	9.17	0.729	0.730	0.732
10	胆管细胞癌	无肝硬化	肝左叶	7.8	2367.10	5	9.42	0.681	0.208	0.601
11	小肝癌	肝硬化	肝右叶	8.1	2627.39	5	10.95	0.747	0.749	0.728
12	小肝癌	肝硬化	肝右叶	10.3	2517.55	6	13.63	0.732	0.734	0.735
13	胆管细胞癌	无肝硬化	肝左叶	11.9	2018.45	7	15.41	0.609	0.213	0.613
14	小肝癌	肝硬化	肝右叶	14.0	1848.29	8	17.45	0.591	0.592	0.594
15	小肝癌	肝硬化	肝右叶	15.3	1517.37	8	19.23	0.547	0.550	0.552

注: * HUI 为整个肝脏的值。

结 果

15 例肝癌患者的肿瘤特征、HUI 值、ICG15 值、Child-Pugh 评分、MELD 评分及不同肝叶的 L_{20}/S_{20} 值见表 2。12 例肝功能正常志愿者不同肝叶的 L_{20}/S_{20} 值见表 3。

经统计学分析, HUI 与 ICG-15 呈负相关($r = -0.718, P = 0.003$) (图 2); HUI 与 Child-Pugh 评分呈负相关($r = -0.663, P = 0.007$, 图 3); HUI 与 MELD 评分呈负相关($r = -0.711, P = 0.003$, 图 4)。

有 2 例患者出现肝叶间功能不均一, 受累肝叶的 (L_{20}/S_{20}) 与其余肝叶 (L_{20}/S_{20}) 的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。12 例肝癌患者与 12 例肝功能正常志愿者肝左叶的 (L_{20}/S_{20}) 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。12 例肝癌患者肝脏不同部位 (包括肝右叶、左叶、尾叶) 的 (L_{20}/S_{20}) 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 12 例肝功能正常志愿者不同肝叶的 L_{20}/S_{20} 值

病例 编号	肝右叶 L_{20}/S_{20} 值	肝左叶 L_{20}/S_{20} 值	肝尾叶 L_{20}/S_{20} 值
1	1.345	1.340	1.342
2	1.072	1.073	1.074
3	1.256	1.258	1.258
4	1.107	1.020	1.108
5	1.466	1.464	1.463
6	1.040	1.040	1.042
7	1.351	1.347	1.347
8	1.299	1.298	1.299
9	1.578	1.578	1.601
10	1.114	1.117	1.116
11	1.267	1.265	1.267
12	1.431	1.430	1.433

讨 论

肝脏具有代谢、合成、分泌、免疫等许多功能, 包括碳水化合物、脂质、蛋白质、维生素、胆汁的代谢。肝储备功能是指肝脏的代谢、合成、分泌、免疫潜在能力。肝脏切除是治疗肝脏原发性及继发性肿瘤的金标准, 但是当肝实质被大范围切除后, 发生术后肝功能衰竭

的风险将增加, 肝功能衰竭会导致蛋白合成障碍、胆红素的堆积、凝血失常及易于感染, 随之而来的是术后并发症的增多、病死率的上升和住院时间的延长。术后肝功能衰竭与术后残存肝的体积和功能密切相关。因此术前准确评价肝储备功能对于选择治疗方式至关重要, 它不仅关系到患者是否可以耐受手术, 并且外科医生可以根据患者的肝储备功能的情况, 制定恰当的手术切除范围。目前评估肝脏储备功能的主要方法是 ICG 清除试验、Child-Pugh 评分及 MELD 评分, 但这些方法是对全肝功能的评估, 当患者伴有酒精性肝硬化、原发性胆源性肝硬化等疾病时, 会导致不同叶段间的肝储备功能不同。在这种情况下, 需要一种新的方法来评估肝脏储备功能, 它需要兼具形态、功能成像两方面的优势, 既可以计算肝脏体积, 又可以对肝叶段的功能分别进行描述。

1. HUI 评估肝储备功能的机制及本研究中关于 HUI 公式的解读

经静脉注射后, Gd-EOB-DTPA 与血液中的白蛋白相结合, 但是它们的结合相对较弱, 因此对比剂在血液中只作短暂停留后, 被肝细胞特异性摄取^[8]。进入肝细胞内的 Gd-EOB-DTPA 大约以相同比例经胆汁 (43.1% ~ 53.2%) 及经肾小球排泄 (41.6% ~ 51.2%)^[9]。大量文献报道 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 肝胆期最佳扫描时间是 20 min, 此时肝细胞对 Gd-EOB-DTPA 的吸收与排泄达到平衡^[9]。

有学者发现肝胆期的信号强度不仅反映肝细胞摄取 Gd-EOB-DTPA 的程度, 而且还包括 Gd-EOB-DTPA 在细胞外间隙的分布的量; 达到平衡时, Gd-EOB-DTPA 在细胞外间隙分布的量与细胞外间隙的容积有关。有学者证实正常肝脏及脾脏细胞外间隙的体积相似^[10], 因而可以应用注射 Gd-EOB-DTPA 后 20 min 时脾脏的信号强度 (S_{20}) 来矫正 Gd-EOB-DTPA 在细胞外间隙分布的影响^[11]。本研究定义 L_{20}/S_{20} 为肝细胞增强指数, 肝脏的体积 (V_L) 被认为是预测术后肝功

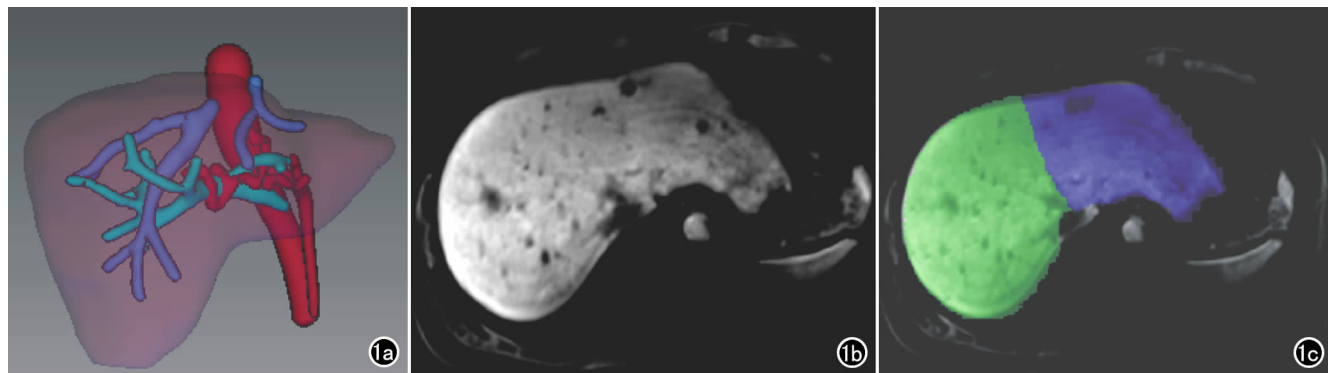


图 1 IQQA-3D 三维影像解读分析系统对典型病例处理的输出。a) 全肝分割的三维显示; b) 延迟 20 min 时肝脏某层面的影像; c) 左右肝划分结果在对应图像的融合叠加显示。

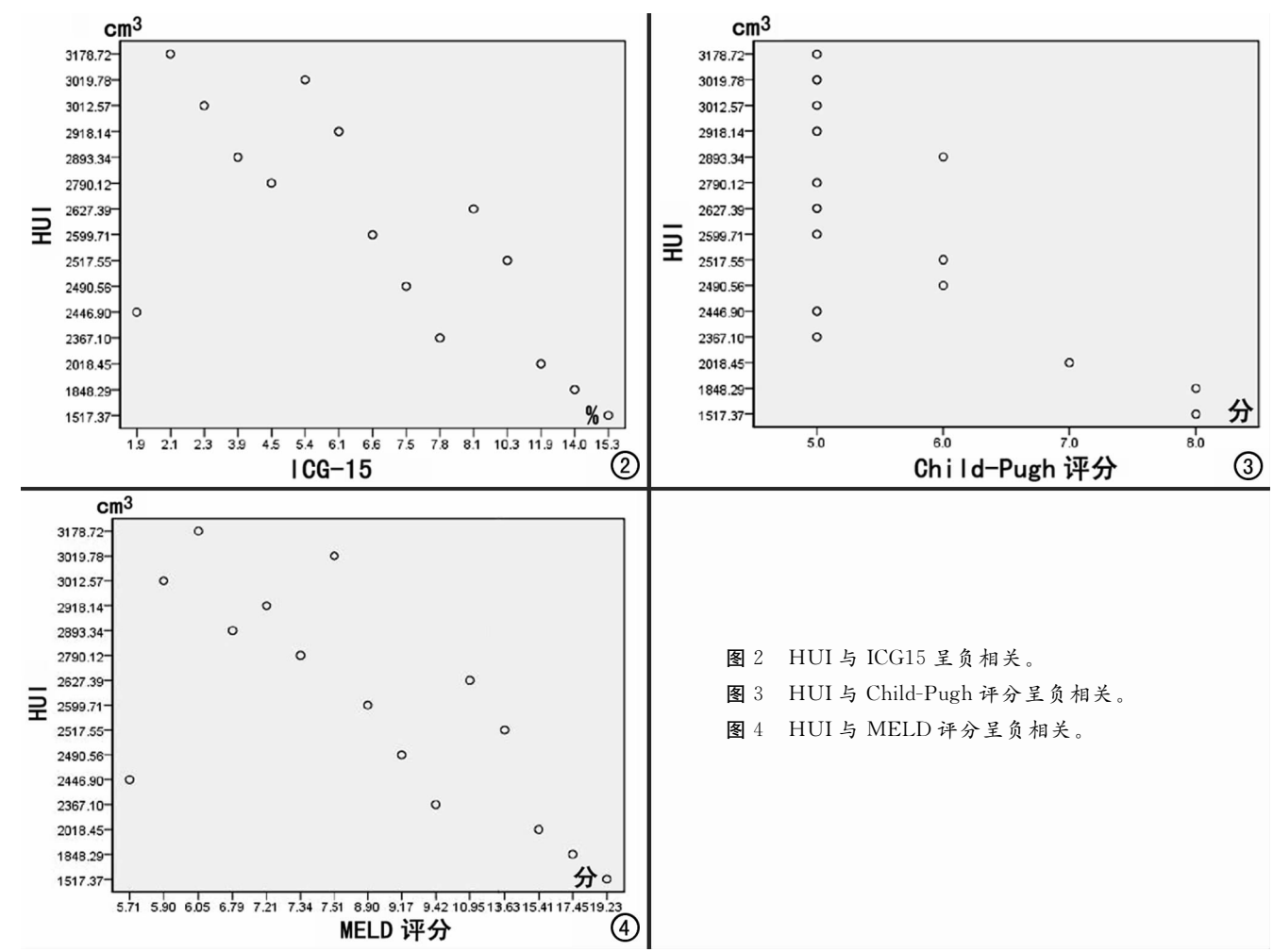


图 2 HUI 与 ICG15 呈负相关。
图 3 HUI 与 Child-Pugh 评分呈负相关。
图 4 HUI 与 MELD 评分呈负相关。

衰竭以及病死率的重要指标^[11]。

最初 Gd-EOB-DTPA 的药物动力学模型来源于大鼠实验^[12,13]，证实肝细胞通过阴离子转运多肽(OATP1)摄取 Gd-EOB-DTPA，随后通过多重耐药性相关蛋白(MRP2)将对对比剂排泄到毛细胆管。肝细胞也通过 OATP1 摄取胆红素，肝细胞通过同样的转运机制(有机阴离子)摄取 Gd-EOB-DTPA 与 ICG^[11]，由此可以推测 Gd-EOB-DTPA/Gd-BOPTA 增强 MRI 可以用于检测肝储备功能。本研究中 HUI 与 ICG15、Child-Pugh 评分及 MELD 评分呈负相关，表明 HUI 可以作为评估肝脏储备功能的指标。本研究首次同时应用 ICG15、Child-Pugh 评分及 MELD 评分作为金标准。

2. 肝硬化损害肝功能的机制及其对 HUI、ICG 清除试验、Child-Pugh 评分及 MELD 评分的影响

疾病、药物以及化学物质等会损伤肝脏储备功能，可能的原因是上述因素会引起过度的炎症反应并最终导致肝纤维化及肝硬化。肝硬化时，细胞外基质的增加和血管空间的减少会导致肝细胞的血流灌注减少，影响肝细胞的代谢及再生，从而损害肝脏储备功能。有学者认为患者发生肝硬化时，肝细胞的生长因子及

其他转录因子低水平表达，导致 DNA 合成减少，从而再生的肝体积减少^[14]。肝硬化还可以增加缺血再灌注损伤的风险^[15]。肝脏肿瘤本身很少引起肝储备功能的损害，除非在肿瘤数目众多或肝血管和/或胆管被阻塞时才会发生^[16]。

本研究 12 例原发性小肝癌患者中，肿瘤均位于肝右叶，所有患者均有肝硬化病史。12 例肝癌患者与 12 例肝功能正常志愿者肝左叶的 L_{20}/S_{20} 值差异有统计学意义，表明肝硬化会损害患者的肝储备功能。12 例小肝癌患者间肝脏的 L_{20}/S_{20} 差异有统计学意义，可能的解释是不同程度的肝硬化对肝脏储备功能的损害是不同的，但是肝储备功能的差异与肝硬化程度间的关系本文没有涉及，值得进一步研究。

本研究中 1 例结肠癌肝转移患者，其转移瘤位于肝右叶，没有出现肝脏储备功能不均一的现象。可能的解释是患者肝右叶转移瘤体积较小，受累的肝细胞数目较少。结肠癌肝转移患者在肝脏切除术后部分会发生肝功能衰竭，目前公认最重要的原因是化疗引起的肝毒性^[16]。

发生肝硬化时，肝细胞摄取 Gd-EOB-DTPA 及 ICG 的量减少，可能的原因是肝细胞减少和肝纤维组

织增多^[17]。肝硬化患者 ICG-15 升高的原因可能是当肝血流量减少时, ICG 由循环系统运输至肝脏的量随之减少;肝细胞从血窦中摄取 ICG 的量减少。在肝硬化背景下, 肝脏血流量减少, 并出现肝内门静脉分流和肝血窦毛细管化。与其他器官的毛细血管不同, 肝血窦的独特之处在于代谢物质(包括蛋白质)可以在肝血窦与肝细胞间自由扩散。经静脉注射后, ICG 完全与白蛋白及 b-脂蛋白结合。肝血窦毛细管化导致蛋白质扩散受到限制^[18], 肝细胞摄取 ICG 的量随之减少。因此, 肝硬化时肝细胞摄取 ICG 的量不仅反映肝脏的储备功能, 而且与肝脏血流有关^[19]。Gd-EOB-DTPA 在肝脏的代谢途径与 ICG 相似^[11], 由此可以推断, 肝硬化时 Gd-EOB-DTPA 也可以反映肝血窦毛细管化和肝内门静脉分流的程度, 并在一定程度反映肝血流情况。

Child-Pugh 评分并不直接反映肝硬化的病理过程, 而是反映肝脏的储备功能。Child-Pugh 评分指标包括凝血酶原时间、总胆红素及血清白蛋白水平、肝性脑病分期、腹水程度。凝血酶原时间和国际标准化比值是实时反映肝储备功能的指标。血清白蛋白和胆红素水平是分别反映肝脏合成功能和分泌功能的指标。MELD 评分纳入了血肌酐水平、血总胆红素水平及凝血酶原时间^[20,21]。MELD 评分也不直接反应肝硬化的病理过程, 它的优势在于可对终末期肝病的患者进行肝储备功能的评估, 当 MELD 评分小于 10 时, 意味着患者病情比较稳定, 外科手术可进行; 当患者的 MELD 评分介于 10~15 之间时, 外科手术应慎用; 当患者的 MELD 评分高于 15 时, 外科手术应禁用。

本研究中有 2 例胆管细胞癌患者出现肝叶间储备功能不均一, 提示 HUI 可以对肝叶段功能进行分别评估。由此推测, 外科医生可以根据不同叶段的 HUI 值, 选择恰当的手术切除范围, 从而预防肝功能衰竭。

4. 高胆红素血症损害肝功能的机制及其对 HUI、ICG 清除试验、Child-Pugh 评分及 MELD 评分的影响

胆管细胞癌患者会出现高胆红素血症, 高胆红素血症损害肝脏储备功能的可能原因包括: ①在肝脏胆汁淤积的情况下进行肝切除会抑制增殖基因及转录因子的表达, 这些因子与肝细胞增殖有关^[22]; ②扩张的胆管压迫肝门区血管, 导致肝门静脉血流减少, 肝动脉血流会代偿性增加, 这时进行肝切除会进一步加剧肝门静脉血流的减少, 从而抑制肝脏的再生。因此与非胆汁淤积患者相比, 胆汁淤积的患者肝切除术后会增加发生并发症的风险。

HUI 与 ICG-15、Child-Pugh 及 MELD 评分的相关性可能会受到高胆红素血症的影响。胆红素水平是 Child-Pugh 评分及 MELD 评分中的一项。高

胆红素可能导致 Child-Pugh 评分及 MELD 评分偏高。Gd-EOB-DTPA、ICG 及胆红素在肝脏代谢途径大致相同, 并竞争同一载体^[11], 发生高胆红素血症时肝细胞摄取 Gd-EOB-DTPA 及 ICG 的量会减少, 在这种情况下 HUI、ICG 清除试验及 Child-Pugh 评分的结果需谨慎解读。

健康志愿者的胆总管开始强化出现于对比剂注射后 10 min, 20 min 后胆总管内对比剂的量已足够进行胆道评价。在胆道阻塞或肝功能降低患者中 Gd-EOB-DTPA 静脉注射 20~30 min 后胆管树不显影或显影程度减低。由此可见, Gd-EOB-DTPA 增强 MR 胆管成像可以提供胆汁流体动力学的可靠信息, 但是 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 用于评估由于胆道恶性梗阻引起的局域性肝功能损伤的程度尚未建立, 需要进一步研究^[23]。

本研究采用的 IQQA-3D 三维影像解读分析系统可以实时、快速、智能分割肝脏/肝段及测量容积、信号强度, 也可以测量脾脏的上述参数。IQQA-3D 三维影像解读分析系统可以对不同叶段的肝脏 HUI 进行分别描述, 同时可以实时准确评估整肝及不同叶段肝脏的体积, 因此可以更加准确地评估肝脏储备功能。

综上所述, 以 ICG 清除试验、Child-Pugh 评分及 MELD 评分为金标准, Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 可以用于评估肝脏的储备功能, 同时计算肝脏体积。因此, Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 是一种具有潜力的定量评估肝脏储备功能的方法。

参考文献:

- [1] Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years[J]. *Ann Surg*, 2001, 234(1): 63-70.
- [2] Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, et al. Single and multiple resections of multiple hepatic metastases of colorectal origin[J]. *Surgery*, 2004, 135(5): 508-517.
- [3] Choi SB, Kim KS, Choi JY, et al. The prognosis and survival outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma following surgical resection: association of lymph node metastasis and lymph node dissection with survival[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(11): 3048-3056.
- [4] Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection[J]. *J Gastrointest Surg*, 2003, 7(3): 325-330.
- [5] Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade[J]. *Ann Surg*, 2002, 236(4): 397-406.
- [6] van den Broek MA, Olde Damink SW. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment[J]. *Liver Int*, 2008, 28(6): 767-780.
- [7] Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years[J]. *Arch Surg*, 2003, 138(11): 1198-1206.

- [8] Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, et al. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths[J]. Invest Radiol, 2005, 40(11): 715-724.
- [9] Reimer P, Schneider G, Schima W. Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications[J]. Eur Radiol, 2004, 14(4): 559-578.
- [10] Kötzt B, West C, Saleem A, et al. Blood flow and Vd (water); both biomarkers required for interpreting the effects of vascular targeting agents on tumor and normal tissue[J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8(2): 303-309.
- [11] Yamada A, Hara T, Li F, et al. Quantitative evaluation of liver function with use of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging[J]. Radiology, 2011, 260(3): 727-733.
- [12] Ringe KI, Husarik DB, Sirlin CB, et al. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver. I. Protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver[J]. AJR, 2010, 195(1): 13-28.
- [13] Lorusso V, Pascolo L, Ferneti C, et al. In vitro and in vivo hepatic transport of the magnetic resonance imaging contrast agent B22956/1: role of MRP proteins[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 293(1): 100-105.
- [14] Tiberio GA, Tiberio L, Benetti A, et al. IL-6 promotes compensatory liver regeneration in cirrhotic rat after partial hepatectomy[J]. Cytokine, 2008, 42(3): 372-378.
- [15] Corpechot C, Barbu V, Wendum D, et al. Hepatocyte growth factor and c-Met inhibition by hepatic cell hypoxia: a potential mechanism for liver regeneration failure in experimental cirrhosis[J]. Am J Pathol, 2002, 160(2): 613-620.
- [16] Fan ST. Liver functional reserve estimation: state of the art and relevance for local treatments; the Eastern perspective[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010, 17(4): 380-384.
- [17] Malhi H, Gores GJ. Cellular and molecular mechanisms of liver injury. Gastroenterology, 2008, 134(6): 1641-1654.
- [18] van Beers BE, Materne R, Annet L, et al. Capillarization of the sinusoids in liver fibrosis; noninvasive assessment with contrast-enhanced MRI in the rabbit[J]. Magn Reson Med, 2003, 49(4): 692-699.
- [19] Nanashima A, Yamaguchi H, Shibasaki S, et al. Relationship between indocyanine green test and technetium-99m galactosyl serum albumin scintigraphy in patients scheduled for hepatectomy: clinical evaluation and patient outcome[J]. Hepatol Res, 2004, 28(4): 184-190.
- [20] Paes-Barbosa FC, Ferreira FG, Szutan LA. Hepatectomy preoperative planning[J]. Rev Col Bras Cir, 2010, 37(5): 370-375.
- [21] Verloh N, Haimerl M, Zeman F, et al. Assessing liver function by liver Enhancement during the hepatobiliary phase with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI at 3 Tesla[J]. Eur Radiol, 2014, 24(5): 1013-1019.
- [22] Nakano K, Chijiwa K, Tanaka M. Lower activity of CCAAT/enhancer binding protein and expression of cyclin E, but not cyclin D1, activating protein-1 and p21(WAF1), after partial hepatectomy in obstructive jaundice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 280(3): 640-645.
- [23] Lee NK, Kim S, Lee JW, et al. Biliary MR imaging with Gd-EOB-DTPA and its clinical applications[J]. Radiographics, 2009, 29(6): 1707-1724.

(收稿日期: 2015-09-23 修回日期: 2015-10-24)

《请您诊断》栏目征文启事

《请您诊断》是本刊 2007 年新开辟的栏目, 该栏目以临床上少见或容易误诊的病例为素材, 杂志在刊载答案的同时配发专家点评, 以帮助影像医生更好地理解相关影像知识, 提高诊断水平。栏目开办 8 年来受到广大读者欢迎。《请您诊断》栏目荣获第八届湖北精品医学期刊“特色栏目奖”。

本栏目欢迎广大读者踊跃投稿, 并积极参与《请您诊断》有奖活动, 稿件一经采用稿酬从优。

《请您诊断》来稿格式要求: ①来稿分两部分刊出, 第一部分为病例资料和图片; 第二部分为全文, 即病例完整资料(包括病例资料、影像学表现、图片及详细图片说明、讨论等); ②来稿应提供详细的病例资料, 包括病史、体检资料、影像学检查及实验室检查资料; ③来稿应提供具有典型性、代表性的图片, 包括横向图片(X 线、CT 或 MRI 等不同检查方法得到的影像资料, 或某一检查方法的详细图片, 如 CT 平扫和增强扫描图片)和纵向图片(同一患者在治疗前后的动态影像资料, 最好附上病理图片), 每帧图片均需详细的图片说明, 包括扫描参数、序列、征象等, 病变部位请用箭头标明。

具体格式要求请参见本刊(一个完整病例的第一部分请参见本刊正文首页, 第二部分请参见 2 个月后的杂志最后一页, 如第一部分问题在 1 期杂志正文首页, 第二部分答案则在 3 期杂志正文末页)

栏目主持: 石鹤 联系电话: 027-83662875 15926283035