

• 肝脏脂肪定量诊断影像学专题 •

单源双能能谱 CT 对大鼠脂肪肝定量分析的多参数研究

曹邱婷, 赵丽琴, 杨正汉, 李珊, 商书范, 王振常

【摘要】 目的:探讨能谱 CT 多参数成像对大鼠脂肪肝的定量评价价值。**方法:**随机选取 SD 大鼠 32 只, 其中实验组 24 只, 对照组 8 只。从饲养大鼠第 5 周开始, 每周随机取 3 只实验组及 1 只对照组大鼠进行能谱 CT 扫描。大鼠安乐死后观察脂肪肝的病理严重程度。获取 40~140 keV 间每隔 5 keV 的肝/脾 CT 值及肝脏的能谱曲线, 计算曲线斜率, 并进行统计学分析。**结果:**70 keV 肝/脾 CT 值、能谱曲线斜率在不同病理分级脂肪肝之间的差异均有统计学意义 (P 值均 < 0.05); 除 0 级与 1 级、2 级与 3 级脂肪肝组间的 70 keV 水平肝/脾 CT 值外, 余各组间的 70 keV 水平肝/脾 CT 值、能谱曲线斜率差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。相关性分析结果显示, 脂肪肝严重程度与 70 keV 肝/脾 CT 值、能谱曲线斜率的相关性较好 (相关系数分别为 -0.784 、 0.878 , P 值均 < 0.05)。**结论:**应用能谱 CT 的多参数成像, 可以对大鼠脂肪肝进行综合定量评价。

【关键词】 脂肪肝; 能谱 CT; 体层摄影术, X 线计算机; 肝脏脂肪含量

【中图分类号】 R575.5; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)05-0475-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.05.010

Quantitative analysis of fatty liver in rats with single-source dual-energy CT: a multi-parameter study CAO Qiu-ting, ZHAO Li-qin, YANG Zheng-han, et al. Department of Radiology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

【Abstract】 Objective: To evaluate the degree of fat content in a rat model of fatty liver by using multiple-parameter imaging on single-source dual energy CT (DECT). **Methods:** Thirty-two SD rats were randomly divided into two groups: experimental group ($n = 24$) and control group ($n = 8$). From the 5th week after being fed, 3 rats from experimental group and 1 rat from control group underwent DECT scanning weekly. The pathological degree of fatty liver was evaluated after taking euthanasia in rats. The ratio of liver to spleen CT value (liver/spleen CT value) at 5keV interval from 40 to 140keV, and the spectral curve slope were calculated, recorded and statistically analyzed. **Results:** There was statistical significant difference in CT value at 70keV and in the slope of the spectral curve between different degrees of fatty liver ($P < 0.05$). Except the liver/spleen CT value at 70keV between grade 0 and 1, and between grade 2 and 3, the differences in liver/spleen CT value at 70keV and in the slope of the spectral curve between each two groups were all statistically significant ($P < 0.05$). There were good correlations between the degree of fatty liver and the ratio of liver/spleen CT value at 70keV, and between that and the slope of the spectral curve, with a coefficient of -0.784 and 0.878 , respectively ($P < 0.05$). **Conclusion:** DECT with multi-parameter imaging can be used to quantitatively evaluate the degree of fatty liver in rat model.

【Key words】 Fatty liver; Dual energy CT; Tomography, X-Ray computed; Hepatic fat content

非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种以肝实质内脂肪异常沉积为特征的肝脏常见病, 与 2 型糖尿病、肥胖、高血脂、高血压、冠心病等代谢综合征密切相关, 可发展为非酒精性肝炎、肝硬化、肝细胞肝癌而危及患者生命^[1]。对脂肪肝采取早期干预措施, 可使得病变停止进展甚至逆转其发生。此外, 肝移植供体的选择亦与脂肪肝的严重程度有关。因此, 对脂肪肝进行定性及定量诊断至关重要。能谱 CT 近年来较多地应用于临床, 它具有多种定

性及定量诊断功能, 在测量不同 keV 单能水平组织 CT 值的同时, 还可定量测定组织的物质含量, 并获取能谱曲线^[2]。本研究应用能谱 CT 的多参数成像功能, 对大鼠脂肪肝模型的肝脏脂肪沉积程度进行综合定量评价。

材料与方法

1. 研究对象

选取 SD 大鼠 32 只, 全部为雄性, 体重 (200 ± 10) g, 分笼饲养, 自由取食饮水, 饲养温度 (20 ± 3) °C。大鼠适应饲养 1 周后, 随机分为实验组 24 只, 对照组 8 只。实验组喂养高脂饲料 (MD 60% 高脂饲料, 江苏美迪森生物医药有限公司提供), 对照组喂养常规饲料 (北京友谊医院动物实验中心提供)。从饲养第 5 周开始, 每周随机取 3 只实验组及 1 只对照组大鼠进行能

作者单位: 100050 北京, 首都医科大学附属北京友谊医院放射科 / 国家消化系统疾病临床医学研究中心 (曹邱婷、赵丽琴、杨正汉、商书范、王振常); 100069 北京, 首都医科大学药学院药剂学系 (李珊)

作者简介: 曹邱婷 (1990—) 女, 山西人, 硕士研究生, 主要从事腹部影像诊断工作。

通讯作者: 赵丽琴, E-mail: zhaolq0129@163.com

基金项目: 首都医科大学基础—临床科研合作基金 (17JL41); 科技北京百名领军人才培养工程 (Z141107001514002); 科技支撑计划项目 (2015BAI13B09)

谱 CT 扫描,全部扫描于第 12 周结束。本研究已获得我院伦理委员会批准。

2. 检查方法及数据测量

经腹腔内以 0.3 mL/100 g 的剂量注射 10% 水合氯醛以麻醉大鼠。

采用 GE HD750 宝石能谱 CT 机行 CT 扫描,采用 GSI 能谱 CT 平扫,大鼠取仰卧位,腹部加压固定,扫描范围从膈顶至双肾下极水平。扫描参数:管电压 80 kVp、140 kVp 瞬时切换,自动管电流,层厚 2.5 mm,层间距 2.5 mm,旋转时间 0.5 s。

将原始图像传输至 GE ADW4.6 工作站,采取如下方法,测量 40 ~ 140 keV 水平下每隔 5 keV (共 21 个 keV 单能量水平) 的肝脏、脾脏 CT 值:在剑突下约 5 mm 水平的肝脏平面,分别在左半肝及右半肝设立一个大小 6 ~ 10 mm² 的类圆形感兴趣区 (region of interest, ROI),以测量肝实质的 CT 值,ROI 的设置应尽量远离肝脏边缘,并避开肝内大血管,以保证测得数据的准确性;左、右半肝的 ROI 可通过复制、粘贴的方式以保证大小、形态的一致。同样,在脾实质内设置与肝内 ROI 大小、形态相同的 ROI 以测量脾脏 CT 值 (图 1)。并记录每个 ROI 到肝脏前缘及右侧缘的垂直距离,以便与病理切片位置相对应。

分别计算 40 ~ 140 keV 水平每隔 5 keV 的 21 个 keV 水平的肝 ROI 的肝、脾 CT 值比值 (肝 / 脾 CT 值)。绘制 21 个不同 keV 水平下肝脏 CT 值的能谱曲线图,预实验观察能谱曲线在 40 ~ 75 keV 水平间陡度较大,利用公式:曲线斜率 (Slope) = (CT 值 75keV - CT 值 40keV) / (75 - 40),分别计算出不同病理程度分级下脂肪肝的能谱曲线斜率。

3. 病理检查

能谱 CT 检查结束后,将大鼠行安乐死,剖开腹部,取出肝脏,对与能谱 CT 所设 ROI 相对应部位的肝组织,进行固定、脱水、透明、浸蜡后进行蜡块包埋,蜡块大小约 2.0 cm × 2.0 cm,制作肝脏病理切片并进行 HE 染色,在显微镜下观察肝脏的脂肪沉积程度。

脂肪肝的病理分级参照 Brunt 分级标准^[3],依据

单位面积内大泡性脂变细胞比例,对 NAFLD 进行如下病理分级:0 级,未见脂肪变的肝细胞;1 级,脂肪变肝细胞比例 ≤ 33%;2 级,脂肪变肝细胞比例为 34% ~ 66%;3 级,脂肪变肝细胞比例 ≥ 67%。

4. 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,采用单因素方差分析比较不同病理分级脂肪肝的能谱 CT 测量的 70 keV 肝 / 脾 CT 值、能谱曲线斜率的差异;采用 spearman 秩相关分析脂肪肝不同病理分级与肝 / 脾 CT 值 (40 ~ 140 keV 每隔 5 keV 的不同 keV 水平)、能谱曲线斜率的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 病理结果

实验组 24 只大鼠均诊断为脂肪肝,其中 1 级 7 只 (共 14 个 ROI),2 级 8 只 (共 16 个 ROI),3 级 9 只 (共 18 个 ROI),对照组 8 只均为 0 级 (共 16 个 ROI)。本研究病理结果显示,参照 Brunt 分级标准,同一只大鼠左、右半肝的脂肪沉积程度均处于同一级别。

2. 不同病理分级脂肪肝组间能谱 CT 参数的比较结果

不同病理分级脂肪肝组间的 70 keV 水平肝 / 脾 CT 值、能谱曲线斜率的计算结果见表 1,统计学分析显示各参数在不同组间的差异均有统计学意义 (P 值均 < 0.05)。不同病理分级组间上述各参数两两比较的结果显示除 0 级与 1 级、2 级与 3 级组间的 70keV 水平肝 / 脾 CT 值外,另外各组间的 70 keV 水平肝 / 脾 CT 值、能谱曲线 (图 2 ~ 5) 斜率差异均有统计学意义 (P 值均 < 0.05 ,表 2)。

3. 脂肪肝的病理分级与不同单能水平肝 / 脾 CT 值、能谱曲线斜率的相关性

采用 Spearman 秩相关分析不同病理分级与上述各参数的相关性,结果显示脂肪肝程度与不同单能 keV 肝 / 脾 CT 值呈负相关,与能谱曲线斜率呈正相关。对于不同 keV 水平的肝 / 脾 CT 值,随着单能量

表 1 不同病理分级脂肪肝的肝 / 脾 CT 值、能谱曲线斜率比较

指标	0 级	1 级	2 级	3 级	F 值	P 值
70keV 肝 / 脾 CT 值	0.997 ± 0.087	0.909 ± 0.115	0.652 ± 0.105	0.591 ± 0.160	21.502	< 0.001
Slope	-0.346 ± 0.099	0.069 ± 0.147	0.308 ± 0.063	0.496 ± 0.152	69.994	< 0.001

注: Slope 为能谱曲线的斜率。

表 2 不同病理分级脂肪肝组间的肝 / 脾 CT 值、能谱曲线斜率两两比较结果

指标	0 级与 1 级	0 级与 2 级	0 级与 3 级	1 级与 2 级	1 级与 3 级	2 级与 3 级
70keV 肝 / 脾 CT 值	0.194	< 0.001	< 0.001	0.001	< 0.001	0.334
Slope	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.002	< 0.001	0.006

注: Slope 为能谱曲线的斜率。

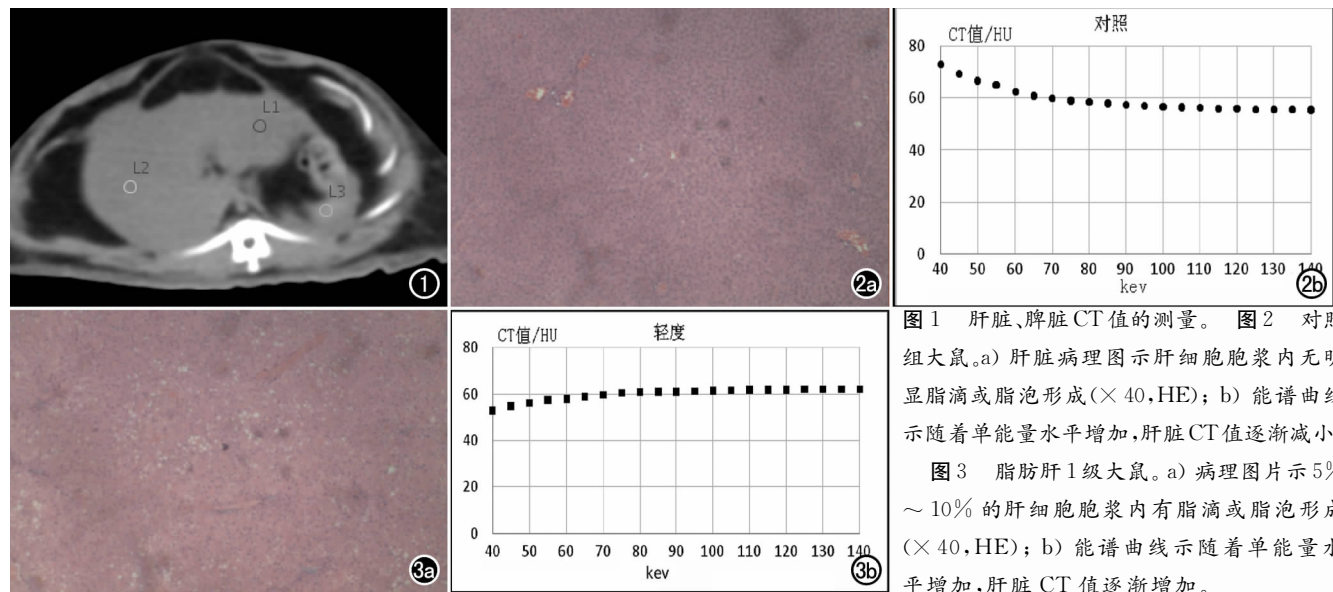


图 1 肝脏、脾脏 CT 值的测量。图 2 对照组大鼠。a) 肝脏病理图示肝细胞胞浆内无明显脂滴或脂泡形成(× 40, HE); b) 能谱曲线示随着单能量水平增加, 肝脏 CT 值逐渐减小。

图 3 脂肪肝 1 级大鼠。a) 病理图片示 5% ~ 10% 的肝细胞胞浆内有脂滴或脂泡形成(× 40, HE); b) 能谱曲线示随着单能量水平增加, 肝脏 CT 值逐渐增加。

水平的增加, 相关系数绝对值减小, 单能量水平越低, 肝 / 脾 CT 值与病理分级的相关性越好, 40 keV 下肝 / 脾 CT 值与病理分级间的相关性最好(表 3)。

表 3 不同单能量水平肝 / 脾 CT 值、Slope 的相关分析

指标	相关系数	P 值
不同单能量水平(keV) 肝 / 脾 CT 值		
40	-0.880	< 0.001
65	-0.815	< 0.001
70	-0.784	< 0.001
75	-0.750	< 0.001
140	-0.620	< 0.001
Slope	0.878	< 0.001

注: Slope 为能谱曲线的斜率。

讨 论

随着人们饮食结构发生变化及生活水平的提高, NAFLD 的发病率在我国乃至全世界呈逐年上升的趋势。脂肪肝的定性及定量诊断, 在疾病的早期治疗、严重程度评估及肝移植供体的选择中具有重要价值^[3]。

目前病理活检是脂肪肝诊断和分级的金标准, 但其为有创检查, 且存在取样误差及发生并发症的可能^[4-5], 限制了其在临床的广泛应用。B 超、传统 CT 及 MRI 为最常用的诊断脂肪肝的有效手段^[5-8], B 超操作简单、经济、无辐射, 但对于轻度脂肪肝的诊断敏感度较低, 并且受操作者的影响较大^[5]。MRI 也是诊断脂

肪肝的一种比较好的检查方法, 常用的技术包括磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)、化学位移成像(chemical-shift imaging, CSI)和脂肪饱和成像^[5-6], 但是大部分仅适用于定性或半定量诊断, 而且容易受铁沉积影响。

传统 CT 为最常用的诊断弥漫性脂肪肝的有效手段之一, 常用的方法有通过与肝血管密度、脾脏密度比较等方法, 有研究显示 NAFLD 患者的肝 / 脾 CT 值与肝脏病理学结果具有较高的相关性^[7]; 但是对于轻度脂肪肝(< 30%) 脂肪含量测量的准确性仍存在一定不足。此外, 肝脏 CT 值测量结果易受到铁及脾脏病变的影响^[8], 且脾的 CT 值变化较大, 使得定量分析脂肪肝的准确性受

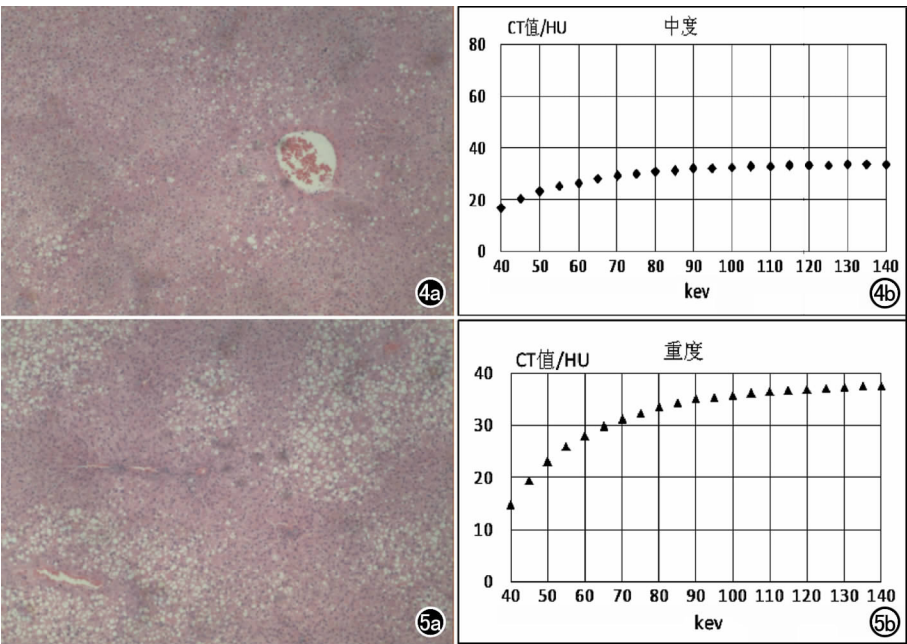


图 4 脂肪肝 2 级大鼠。a) 病理图示 35% ~ 40% 的肝细胞胞浆内有脂滴或脂泡形成(× 40, HE); b) 能谱曲线示随着单能量水平增加, 肝脏 CT 值增加, 曲线斜率较图 3 大。

5 脂肪肝 3 级大鼠。a) 病理图示 35% ~ 40% 的肝细胞胞浆内有脂滴或脂泡形成(× 40, HE); b) 能谱曲线示随着单能量水平增加, 肝脏 CT 值明显增加, 曲线斜率较图 3、4 大。

到了一定影响。

随着 CT 技术的发展,能谱 CT 逐步应用于临床及科研工作,GE 的单源顺时切换宝石能谱 CT,可以在 0.5 ms 内实现 80、140 kVp 的瞬时切换,因而在一次扫描后,可以获得单能量、基物质图、能谱曲线等多参数信息^[2]。既往研究证实,单能图像可以提高对病变的显示效果^[9-10]。本研究应用动物实验证实,在 70 keV 水平,不同脂肪肝病理分级间的肝/脾 CT 值的差异具有统计学意义($P < 0.05$),但是,在对照组与 1 级、2 级与 3 级脂肪肝间的差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。此外,本研究对不同单能量(keV)水平肝/脾 CT 值与脂肪肝病理分级进行了相关性分析,结果显示不同 keV 水平肝/脾 CT 值均与脂肪肝病理分级有一定相关性;但是随着单能水平的提高,相关性呈递减趋势;其中,以 40 keV 单能水平测得的肝脾 CT 值比值与脂肪肝的病理分级的相关性最好。本研究所选用的几个单能水平具有代表性,其中 40 及 140 keV 为能谱 CT 单能范围内的最小及最大的 keV 水平,70 keV 图像为本院用于 CT 诊断的单能图像,65 keV 图像则相当于传统 CT 扫描常用的 120 kVp 图像,而 75 keV 为本研究中用于计算能谱曲线斜率的单能水平。

除了单能量图像外,能谱曲线为能谱 CT 的另一大重要工具,为依据某种特定物质的 X 线衰减系数,得到的该物质在不同单能量(40 ~ 140 keV)水平的 CT 值变化的衰减曲线,可以反映不同组织的特性^[2]。吴维等^[11]研究表明,能谱曲线斜率可用于鉴别肺内孤立结节与肿块。另有文献报道能谱曲线可用于鉴别肝脂肪浸润与肝内低密度病变^[12]。对于不同病理分级的脂肪肝,其肝实质内的脂肪含量不同,因而可以通过能谱曲线的斜率表现出来。施婷婷等^[13]的动物实验研究亦显示,不同脂肪肝程度的能谱曲线形态不同。本研究进一步证实,不同病理程度大鼠脂肪肝的能谱曲线不同,能谱曲线斜率间的差异具有统计学意义($P < 0.05$);且与病理程度分级的相关性较高,优于 70 keV 水平的肝/脾 CT 值。

本研究具有一定的局限性,每只 SD 大鼠左、右半肝各选择了一个 ROI,虽然左、右半肝的脂肪肝病理程度均处于同一分级,但是本研究未对左、右肝的数据进行对比分析;此外,本研究未能对传统 CT 测量结果与单能 keV 进行比较,将在后期工作中进一步进行研究。

综上所述,CT 能谱成像的单能量图像、能谱曲线可以评估脂肪肝的严重程度;且能谱曲线斜率与脂肪

肝病理分级的相关性优于单能肝/脾 CT 值,而低 keV 水平的单能图像上的肝/脾 CT 值优于常规的 65、70 keV。应用能谱 CT 的多参数成像,可以为定量评价脂肪肝提供更多、更有效的信息,并有望今后应用于脂肪肝的定量评价。

参考文献:

- [1] Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes[J]. *Hepatology*, 2006, 44(4): 865-873.
- [2] Morgan DE. Dual-energy CT of the abdomen[J]. *Abdom imaging*, 2014, 39(1): 108-134.
- [3] Limanond P, Raman SS, Lassman C, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living related liver donors: correlation between CT and histologic findings[J]. *Radiology*, 2004, 230(1): 276-280.
- [4] Straub BK, Schirmacher P. Pathology and biopsy assessment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Dig Dis*, 2010, 28(1): 197-202.
- [5] Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, et al. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and ¹H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis[J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(1): 87-97.
- [6] Guin 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] Kan H, Kimura Y, Hyogo H, et al. Non-invasive assessment of liver steatosis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(14): 420-427.
- [8] De Maria M, De Simone G, Laconi A, et al. Gold storage in the liver: appearance on CT scans[J]. *Radiology*, 1986, 159(2): 355-356.
- [9] Yamada Y, Jinzaki M, Tanami Y, et al. Virtual monochromatic spectral imaging for the evaluation of hypovascular hepatic metastases: the optimal monochromatic level with fast kilovoltage switching dual-energy computed tomography[J]. *Invest Radiol*, 2012, 47(5): 292-298.
- [10] Shuman WP, Green DE, Busey JM, et al. Dual-energy liver CT: effect of monochromatic imaging on lesion detection, conspicuity, and contrast-to-noise ratio of hypervascular lesions on late arterial phase[J]. *AJR*, 2014, 203(3): 601-606.
- [11] 吴维, 张进华, 万维佳, 等. 能谱 CT 诊断孤立性肺结节/肿块的初步研究[J]. *放射学实践*, 2014, 29(9): 998-1002.
- [12] Wang Q, Shi G, Qi X, et al. Quantitative analysis of the dual-energy CT virtual spectral curve for focal liver lesions characterization[J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(10): 1759-1764.
- [13] 施婷婷, 何健, 史炯, 等. 宝石 CT 能谱成像定量测定脂肪肝小鼠肝脏脂肪含量[J]. *实用放射学杂志*, 2014, 30(12): 2079-2083.

(收稿日期: 2017-03-20 修回日期: 2017-04-10)