

• 综述 •

肝脏疾病磁共振波谱研究进展

王艳芝 宋震亚

摘要:磁共振分子影像是利用磁共振成像的方法研究活体条件下生物细胞内在正常或病理状态下的分子过程的无创技术^[1],磁共振波谱(MRS)作为一种新的磁共振分子影像技术,近年来正逐步应用于肝脏疾病的研究,如:定量分析脂肪肝的脂肪含量及其脂质组成;慢性肝病的早期诊断、严重程度评估及病因学鉴别诊断;肝脏肿瘤的诊断、良恶性鉴别诊断、疗效评价等。

关键词:磁共振波谱;脂肪肝;慢性肝病;肝脏肿瘤

Research progress of magnetic resonance spectroscopy in liver diseases WANG Yan-zhi, SONG Zhen-ya. Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital, Medical College of Zhejiang University, Hangzhou(310009), China

Abstract: Magnetic resonance molecular imaging is a noninvasive technique investigating cellular molecular events involved in normal and pathologic process in vivo by nuclear magnetic resonance. As a new branch of magnetic resonance molecular imaging, magnetic resonance spectroscopy (MRS) is being gradually applied to the research of liver diseases recently: quantitative analysis of fat contents and lipid composition in fatty liver; early diagnosis, assessment of severity degree and differential diagnosis about etiology in chronic liver disease; diagnosis, differential diagnosis about benign and malignancy, evaluation of therapeutic effect in hepatic tumors.

Key words: Magnetic resonance spectroscopy; Fatty liver; Chronic liver disease; Hepatic tumors

目前临床上常用的影像学检查方法如超声、CT、MRI 在肝脏疾病的诊断方面有重要的实用价值,但仍存在一定局限性;肝组织穿刺活检是诊断“金标准”,但存在有创性、取样少、取样误差以及不能用于某些特殊患者(如大量腹水)等缺点,因此限制了其在临床上的广泛应用。磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)作为一种新的磁共振分子影像技术,能在分子水平上定量分析肝脏代谢变化,且具有无创性等特点,近年来正逐步应用于肝脏疾病的研究。

MRS 是利用磁共振基本成像原理及其化学位移和自旋耦合现象,测定人体能量代谢和体内化学物质的一种检测技术。MRS 中不同共振峰面积的比值可代表各类核的相对数目,它既与产生波峰的物质浓度成正比,也与化合物的结构有关,这是利用 MRS 对相应化合物做结构推断和定量分析的基础^[2]。用于肝脏疾病研究的 MRS 有³¹P MRS、¹H MRS、¹⁹F MRS、¹³C MRS、²³Na MRS 等,其中以³¹P MRS 和 ¹H MRS 的研究最多,现就 MRS 在肝脏疾病中的研究进展作一综述。

1 脂肪肝

超声、CT 及 MRI 对脂肪肝的定性诊断有重要

价值,但均不能定量诊断。超声诊断脂肪肝的敏感性为 60%~94%,特异性为 84%~95%^[3],但其敏感性随肝脂肪变性程度的加重而升高:当脂肪含量为 10%~19%时,敏感性仅为 55%,当脂肪含量>30%时,敏感性可达到 80%^[4];且在肥胖患者其敏感性和特异性仅为 49%和 75%^[5]。CT 可半定量诊断脂肪肝,但因辐射性,使其在纵向研究中的应用受到限制。MRI 对诊断脂肪肝不敏感,主要用于超声及 CT 诊断困难者,特别是局灶性脂肪肝难以与肝脏肿瘤鉴别时。¹H MRS 可用于检测脂质(lipid, lip)、胆碱(choline, Cho)、谷氨酰胺及谷氨酸复合物(glutamate/glutamine, Glx)等多种含氢化合物的代谢变化,可以在分子水平上对肝脏的脂质代谢变化进行定量分析,因此常用于脂肪肝的研究。

脂肪肝¹H MRS 成像,主要采集的是水峰、脂质峰以及其他少量化合物杂峰,通过软件校正和图像函数滤过,在特定化学位移点上得到水峰和脂质峰,因为水峰相对稳定,测得水峰和脂质峰下面积的相对比值,即可得到脂质含量的量化值。国内外研究^[6-7]均表明¹H MRS 可以定量分析肝内脂质含量,脂肪肝的¹H MRS 主要表现为三酰甘油(TG)含量的增加,且不同程度脂肪变性的肝脏¹H MRS 表现与组织病理学分级高度相关,这表明¹H MRS 还可以对肝脂肪变性的严重程度进行量化分级。但

作者单位:310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院消化内科

目前尚无统一的脂肪肝 MRS 定量诊断标准。

美国达拉斯心脏中心对 2 349 例患者的肝脏 TG 含量 (HTGC) 进行 ^1H MRS 定量分析, 并以其 345 位非脂肪肝受试者 HTGC 的 P_{95} (5.56%) 作为阈值 (接近于脂肪肝病理诊断标准: 肝内脂肪含量 $\geq 5\%$ 肝湿重), 估算出美国达拉斯市的脂肪肝流行率为 33.6%, 高于超声、CT 对脂肪肝流行率的估计, 这表明 MRS 诊断脂肪肝的敏感度高^[8]。

肝脏在维持脂质代谢动态平衡方面起重要作用, 正常肝脂质组成约 3/4 为磷脂, 1/4 为 TG, 脂肪肝主要为 TG 沉积, 而磷脂则相对减少。MRS 可根据脂质波峰组成及波峰下面积来定量分析肝内脂质的不同组成成分, 监测脂肪肝的脂质代谢变化。Ling 等^[9]对 ^1H MRS 研究发现, 酒精性脂肪肝小鼠肝内 TG、胆固醇、磷脂分别增加 7.7 倍、4 倍、3.3 倍。Johnson 等^[10]研究发现, 肥胖相关的肝脂肪变性以多不饱和脂质成分减少为特征。

2 肝炎、肝纤维化、肝硬化

目前临床上对肝炎、肝纤维化的诊断多依赖于实验室检查及肝活检; 影像学检查如超声、CT 对肝硬化的诊断有重要价值, 但不能进行炎性反应活动度分级, 及肝纤维化程度分期, 不能明确评估病情严重程度。

^{31}P MRS 可以对肝内含磷化合物做结构推断和定量分析, 肝脏 ^{31}P MRS 的共振峰依次是: 磷酸单酯 (PME)、无机磷 (Pi)、磷酸二酯 (PDE) 和 3 个三磷酸核苷 ($\alpha\text{-NTP}$ 、 $\beta\text{-NTP}$ 、 $\gamma\text{-NTP}$)。磷酸胆碱和磷酸乙醇胺构成 PME 峰的主要成分, 两者为细胞膜主要成分磷脂合成代谢的前体物质, 故 PME 被认为与细胞膜的合成代谢有关。磷脂降解产物 (包括甘油磷脂酰胆碱和甘油磷脂酰乙醇胺) 和甘油磷酸二酯构成 PDE 峰的主要成分, 故 PDE 被认为与细胞膜的分解代谢有关。从 Pi 和 3 种 NTP 共振峰可以得到肝组织的分子能量学信息。慢性肝病在分子水平上主要表现为磷脂代谢和能量代谢的异常, 故 ^{31}P MRS 常用于肝炎、肝纤维化、肝硬化的研究。

肝损伤的修复反应表现为细胞膜的合成代谢增加和分解代谢降低, Lim 等^[11]对 48 例丙肝患者 (按照活检结果分为轻、中重型肝炎、肝硬化 3 组) 和 15 例健康志愿者进行 ^{31}P MRS 研究发现: $\text{PME}/\text{PDE} \leq 0.2$ 提示有轻度肝炎, $\text{PME}/\text{PDE} \geq 0.3$ 提示有肝硬化, 其敏感度和特异度均可达 80%。另有研究^[12]表明 PDE 和 AC [anabolic charge, $\text{AC} = \text{PME}/$

$(\text{PME} + \text{PDE})$] 是肝纤维化分期的重要指标, 若以 10.5 mM 的 PDE 作为区分轻度和中重度肝纤维化的临界值, 其敏感性和特异性分别是 81% 和 69%, $\text{AC} = 0.27$ 作为其临界值的敏感性和特异性分别是 93% 和 54%。

ATP 水平能反映肝脏的能量状态及有功能肝细胞的比例, Corbin 等^[13]用硫代乙酰胺、四氯化碳、胆总管结扎 3 种方法诱导大鼠肝硬化模型, 分析在肝硬化形成过程中的 ^{31}P MRS 演变情况及其与肝活检的关系, 结果发现在慢性肝病向肝硬化进展过程中, 肝脏 ATP 水平进行性减低, 且与肝细胞减少的程度 (LCAR) 相关。临床研究发现, 肝硬化失代偿期患者与代偿期患者、正常对照组相比, 其 ATP 水平均显著降低, PME/PDE 较正常对照组显著增高, 这提示失代偿期肝硬化的能量和磷脂代谢已发生明显异常^[14]。

上述研究表明 ^{31}P MRS 有助于慢性肝病的早期诊断及其严重程度评估。此外, ^{31}P MRS 对肝硬化的病因学鉴别诊断也有一定的参考价值, Dezortova 等^[15]的 ^{31}P MRS 研究发现, 酒精性和病毒性肝硬化患者的 PDE 和 ATP 均显著低于正常对照组; 但胆汁性肝硬化患者和正常对照组无显著差异; 三组患者中仅酒精性肝硬化的 Pi 显著低于正常对照组。

3 肝脏肿瘤

肝癌作为一种常见的消化系统恶性肿瘤, 死亡率高, 其远期疗效及预后取决于能否早诊断, 早治疗。超声和 CT 平扫一般可显示直径 2 cm 以上的肝脏肿瘤; CT 增强扫描对 1 cm 以下肿瘤的检出率可达 80% 以上; 肝动脉造影可显示 0.5~1.0 cm 的微小肿瘤, 但有创伤性。

MRS 能从分子水平上更早探测出肿瘤组织代谢异常。肝细胞癌 ^{31}P MRS 表现^[16]是以 PME 增高、PDE 降低和 PME/PDE 升高为特征的高水平磷脂代谢。PME 增加表明肝细胞膜修复合成增强, 与肿瘤组织细胞生长过盛有关, PDE 降低可能标志着肿瘤细胞膜降解物的耗竭。由于肝癌细胞对正常细胞的侵蚀破坏, 使大量无机磷析出, 组织中 Pi 明显增加, 故三种 NTP 的峰值和积分面积明显减小。动物肝细胞癌模型的 ^{31}P MRS 显示 $\text{PME}/\beta\text{-NTP}$ 显著增加, 表明恶性肿瘤的细胞增生旺盛^[17]。 ^1H MRS 的动物和临床研究均表明, 肝细胞癌的 Lip 减少, Cho 增加, Cho/Lip 显著增加^[18-19]。

MRI 对肝细胞癌与肝血管瘤、囊肿、局灶结节性增生等良性病变的鉴别诊断有重要价值, 但仅体

现在组织空间结构层次上。Kuo 等^[20]对较大肝脏肿瘤(3cm 以上)的¹H MRS 研究发现,恶性肿瘤的 Cho/Lip 显著高于良性肿瘤,这表明¹H MRS 可以进一步在组织代谢水平上对肝脏良、恶性肿瘤进行鉴别诊断,但尚不能明确区分。

在疗效评价方面,对肝细胞癌肝动脉栓塞化疗(TACE)前后的¹H MRS 研究发现,TACE 后约一周 Cho/Lip 显著下降,提示¹H MRS 可用来监测肝细胞癌 TACE 后的早期代谢改变^[20]。另有研究显示,¹⁹F MRS 可通过监测 5-FU 在大肠癌肝转移患者的药代动力学变化来反映其疗效^[21]。³¹P MRS 可通过检测代谢物变化来鉴别正常和肿瘤组织、存活和坏死组织,因此对于疗效监测也具有意义^[16]。

4 小结

综上所述,MRS 作为一种新的磁共振分子影像技术,正逐步应用于脂肪肝、肝炎、肝硬化、肝细胞癌等肝脏疾病的研究,虽然目前 MRS 在技术上还不成熟,尚处于动物及临床研究阶段,且大部分是小样本研究,大样本研究有待进行,但随着技术改进及研究的深入,MRS 在临床上的推广应用将是非常有前景的。

参 考 文 献

- 1 雷皓. 磁共振分子影像技术. 波谱学杂志, 2003, 20: 173-185.
- 2 樊树峰, 顾伟中. 肝脏磁共振波谱的研究现状. 同济大学学报(医学版), 2001, 22: 58-60.
- 3 Joseph AE, Savarymattu SH, al-Sam S, et al. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. Clin Radiol, 1991, 43: 26-31.
- 4 Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, et al. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. Liver Transpl, 2002, 8: 1114-1122.
- 5 Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. Obes Surg, 2004, 14: 635-637.
- 6 Vuppalanchi R, Cummings OW, Saxena R, et al. Relationship among histologic, radiologic, and biochemical assessments of hepatic steatosis: a study of human liver samples. J Clin Gastroenterol, 2007, 41: 206-210.
- 7 白亮彩, 郭顺林, 周怀琪, 等. ¹H MRS 在定量分析脂肪肝中的初步研究. 中国医学影像技术, 2006, 22: 529-531.
- 8 Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content; prevalence of hepatic steatosis in the general population. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005, 288: E462-E468.
- 9 Ling M, Brauer M. Ethanol-induced fatty liver in the rat examined by in vivo ¹H chemical shift selective magnetic resonance imaging and localized spectroscopic methods. Magn Reson Imaging, 1992, 10: 663-677.
- 10 Johnson NA, Walton DW, Sachinwalla T, et al. Noninvasive assessment of hepatic lipid composition: advancing understanding and management of fatty liver disorders. Hepatology, 2008, 47: 1513-1523.
- 11 Lim AK, Patel N, Hamilton G, et al. The relationship of in vivo ³¹P MR spectroscopy to histology in chronic hepatitis C. Hepatology, 2003, 37: 788-794.
- 12 Noren B, Dahlqvist O, Lundberg P, et al. Separation of advanced from mild fibrosis in diffuse liver disease using ³¹P magnetic resonance spectroscopy. European Journal of Radiology, 2008, 66: 313-320.
- 13 Corbin IR, Buist R, Peeling J, et al. Hepatic ³¹P MRS in rat models of chronic liver disease: assessing the extent and progression of disease. Gut, 2003, 52: 1046-1053.
- 14 Corbin IR, Ryner LN, Singh H, et al. Quantitative hepatic phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in compensated and decompensated cirrhosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004, 287: G379- G384.
- 15 Dezortova M, Taimr P, Skoch A, et al. Etiology and functional status of liver cirrhosis by ³¹P MR spectroscopy. World J Gastroenterol, 2005, 11: 6926-6931.
- 16 Bell JD, Cox IJ, Sargentoni J, et al. A ³¹P and ¹H-NMR investigation in vitro of normal and abnormal human liver. Biochim Biophys Acta, 1993, 1225: 71-77.
- 17 McKenzie EJ, Jackson M, Sun J, et al. Monitoring the development of hepatocellular carcinoma in woodchucks using ³¹P MRS. MAGMA, 2005, 18: 201-205.
- 18 Towner RA, Foley LM, Painter DM, et al. Hepatocarcinogenesis tumor grading correlated with in vivo image-guided ¹H NMR spectroscopy in a rat model. Toxicol Appl Pharmacol, 2005, 207: 237-244.
- 19 Li CW, Kuo YC, Chen CY, et al. Quantification of choline compounds in human hepatic tumors by proton MR spectroscopy at 3T. Magn Reson Med, 2005, 53: 770-776.
- 20 Kuo YT, Li CW, Chen CY, et al. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of large focal hepatic lesions and metabolite change of hepatocellular carcinoma before and after transcatheter arterial chemoembolization using 3.0-TMR scanner. J Magn Reson Imaging, 2004, 19: 598-604.
- 21 Kamm YJ, Heerschap A, van den Bergh EJ, et al. ¹⁹F-magnetic resonance spectroscopy in patients with liver metastases of colorectal cancer treated with 5-fluorouracil. Anticancer Drugs, 2004, 15: 229-233.

(收稿日期:2008-07-09)

(本文编辑:周骏)