

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.19.004

文章编号: 1005-8982(2017)19-0017-05

3.0 T MRI 表观扩散系数诊断中度 肝纤维化价值的实验研究*

路洪剑¹, 战跃福², 李群³, 刘凡²

(1. 吉林油田总医院, 吉林, 松原 138000; 2. 中南大学湘雅医学院附属海口医院, 海南 海口 570208; 3. 海南医学院附属医院, 海南 海口 570102)

摘要:目的 探讨 3.0 T MRI 表观扩散系数(ADC)诊断中度肝纤维化的价值。**方法** 采用猪血清腹腔注射复制肝纤维化大鼠模型。采用 3.0 T MRI 行 DWI 检查, 计算 b 值 = 800 s/mm² 时 ADC 值。DWI 检查后快速处死大鼠, 行病理检查, 对照组(12 只)、轻度肝纤维化组(S₁ 期 18 只)和 中度肝纤维化组(S₂、S₃ 期共 22 只)比较采用单因素方差分析及 SNK 法多重比较。采用 ROC 曲线分析 ADC 值区分中度和轻度肝纤维化的效能。**结果** 中度肝纤维化组大鼠肝脏 ADC 值为 $(1.47 \pm 0.39) \times 10^{-3}$ mm²/s, 轻度肝纤维化组大鼠肝脏 ADC 值为 $(1.78 \pm 0.67) \times 10^{-3}$ mm²/s, 两组比较, 差异有统计学意义, 对照组与轻度肝纤维化组大鼠肝脏 ADC 值比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 与中度组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。ADC 值区分中度和轻度肝纤维化的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.79, 以 ADC 值 = 1.68×10^{-3} mm²/s 为界值时, 诊断的敏感性和特异性分别为 61% 和 100%。**结论** 3.0 T MRI 功能弥散加权成像能反映早期肝纤维化微观改变, 肝脏 ADC 值有助于中度肝纤维化的诊断。

关键词: 肝纤维化; 大鼠; 表观扩散系数; 3.0 T 磁共振

中图分类号: R-332

文献标识码: A

Experimental study of apparent diffusion coefficient from 3.0 T MRI in identification of moderate liver fibrosis*

Hong-jian Lu¹, Yue-fu Zhan², Qun Li³, Fan Liu²

(1. General Hospital of Jilin Oil Field, Songyuan, Jilin 138000, China; 2. Haikou Hospital Affiliated to Xiangya Medical College of Central South University, Haikou, Hainan 570208, China; 3. The Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570102, China)

Abstract: Objective To evaluate the value of apparent diffusion coefficient (ADC) from 3.0 T MRI DWI in identifying moderate liver fibrosis. **Methods** Rat model of hepatic fibrosis was established by intraperitoneal injection of porcine serum. The ADC values of the three groups were calculated when b value was 800 s/mm². The rats were sacrificed quickly after DWI examination and then pathological examination was performed. The results of the control group, the mild liver fibrosis group (18 rats in S₁ stage) and the moderate liver fibrosis group (22 rats in S₂ and S₃ stages) were compared by analysis of one-way ANOVA and SNK multiple comparison. ROC curve was used to determine the efficiency of ADC values in distinguishing moderate liver fibrosis from mild liver fibrosis. **Results** The ADC values of moderate and mild liver fibrosis were $(1.47 \pm 0.39) \times 10^{-3}$ mm²/s, $(1.78 \pm 0.67) \times 10^{-3}$ mm²/s respectively, significant difference was found between them. There was significant difference in the ADC value between the control group and the moderate liver fibrosis group, but no significant difference between the control group and the mild liver fibrosis group. The AUC of ADC in differentiating moderate liver fibrosis from mild liver fibrosis was 0.79, with the sensitivity of 61% and the specificity of 100% at the cut-off of 1.68×10^{-3} mm²/s.

收稿日期: 2017-01-10

* 基金项目: 海南省自然科学基金(No: 817390)

[通信作者] 战跃福, Email: zyfradiology@163.com

Conclusions 3.0 T MR DWI can reflect the microscopic changes of liver fibrosis in the early stage, the ADC value of the liver contributes to identification of moderate liver fibrosis.

Keywords: liver fibrosis; rat; ADC; 3.0 T MRI

肝纤维化是各种慢性肝病发展至肝硬化乃至肝癌的必经阶段^[1],研究显示肝纤维化经过有效干预可逆转,RONOT 等^[2]认为中度肝纤维化是慢性肝病诊断和治疗的重要阶段,从轻度肝纤维化到中度肝纤维化也是影响慢性肝病预后的重要一步;美国肝脏疾病指南^[3]也指出肝纤维化 F2~F4 期具有重要的临床意义。因此,采用无创的方法对中度肝纤维化进行准确评估对临床确定治疗方案及判断预后至关重要。近年来,表观扩散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)值已广泛应用于肝纤维化和早期肝硬化的研究^[4-5],但由于研究结果仍存在一定的争议,在广泛应用于临床之前,尚需进行充分的实验研究。因此,笔者通过大鼠肝纤维化模型,分析轻、中度肝纤维化的 ADC 值,与病理组织分期对照,探讨 ADC 值对轻、中度肝纤维化量化分析的价值。

1 材料与方法

1.1 复制肝纤维化动物模型

健康雄性 SD 大鼠 60 只(购自广东省医学动物实验中心),笼养适应 1 周后开始复制模型。体重 170~210 g,腹腔注射猪血清(购自广州蕊特生物科技有限公司),剂量 0.5 ml/次,2 次/周,纯净水作为饮用水,直至第 16 周结束。对照组大鼠 12 只,腹腔注射生理盐水,剂量及用法同模型组,纯净水作为饮用水。大鼠给药后第 5 周开始,每周随机抽取模型组大鼠 4 只、对照组大鼠 1 只进行磁共振成像(MRI)检查,至第 16 周结束。

1.2 MRI 检查

1.2.1 MRI 扫描 MRI 检查采用 GE 3.0 T Signa HDx 磁共振扫描仪(美国通用电气医疗集团),配备相控阵实验动物线圈(大白鼠,5 cm 孔径;上海晨光公司)。扫描前 6 h 禁食、水,1%戊巴比妥钠腹腔麻醉,剂量 1.0 ml/100 g。腹部棉花加压包扎以降低呼吸运动幅度,肝脏位于相控阵实验动物线圈中央、磁体中心位置,行俯卧轴面 DWI 检查。b 值取 800 s/mm²^[4-6],自旋回波-回波平面成像(SE-EPI 序列)加脂肪抑制(SPAIR)。扫描参数为 TR 3 000 ms,TE 75.6 ms,FOV 100 mm×100 mm,层厚 3.0 mm,层间距 0 mm,NEX 8,矩阵 192×192。

1.2.2 图像后处理 DWI 扫描后利用 Function Tool (GE AW 4.4)进行后处理计算 ADC 值,在肝脏左、右叶各选取 1 个感兴趣区(region of interest,ROI),避开大血管、胆管及伪影,ROI 面积为 5 mm²,ROI 取肝左右叶各 2 点,取平均值。

1.3 HE、Masson 三色染色和网状纤维染色

所有存活大鼠 MRI 扫描完成后,以 4%的多聚甲醛经左心室灌注固定。根据 ROI 选定靶层面的相同区域,肝脏取材行苏木精-伊红(HE)染色、Masson 三色染色及网状纤维染色检查。由病理科两位副主任医师以上对肝纤维化程度进行分析、判定。肝纤维化分为 5 期^[7]。S₀期为无纤维化;S₁期为汇管区纤维化扩大,局限于窦周和小叶内纤维化;S₂期为汇管区周围纤维化,纤维间隔形成,小叶结构保留;S₃期为纤维间隔伴小叶结构紊乱,无肝硬化;S₄期为早期肝硬化。

1.4 统计学方法

采用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,对照组、轻度肝纤维化组及中度肝纤维化组之间的 ADC 值比较采用单因素方差分析及 SNK 法多重比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠肝纤维化模型复制结果

共纳入对照组大鼠 12 只,轻度肝纤维化组(S₁期)大鼠 18 只,中度肝纤维化组(S₂、S₃期)大鼠 22 只,DWI 扫描图像不符合分析要求的 4 只(扫描过程中 2 只死亡,2 只图像不符合分析要求;未成模的 4 只,复制模型及 DWI 成像成功率为 52:60),余大鼠肝脏 DWI 均符合分析要求。

2.2 病理组织学结果

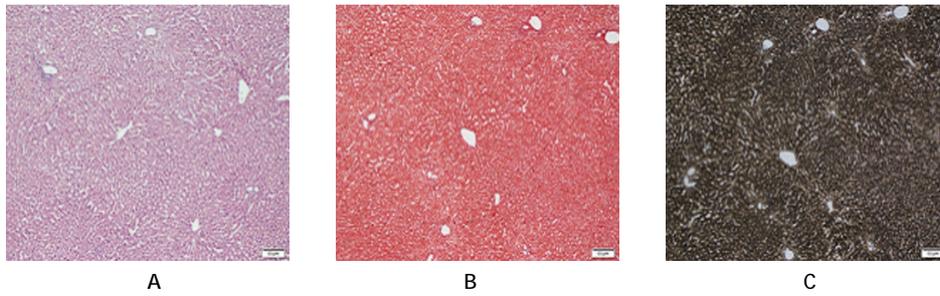
对照组大鼠肝脏 HE 染色、Masson 染色和网状纤维染色均未见异常纤维增生(见图 1);轻度肝纤维化组 HE 染色见汇管区纤维增生(见图 2A),Masson 染色见胶原纤维呈蓝色(见图 2B),网状纤维染色见网状纤维呈黑褐色(见图 2C);中度肝纤维化组 HE 染色汇管区出现桥接纤维化(见图 3A),Masson 染色蓝染的纤维组织增多(见图 3B),网状纤维染色

黑褐色网状纤维增厚(见图 3C)。

2.3 各组大鼠肝脏 ADC 值

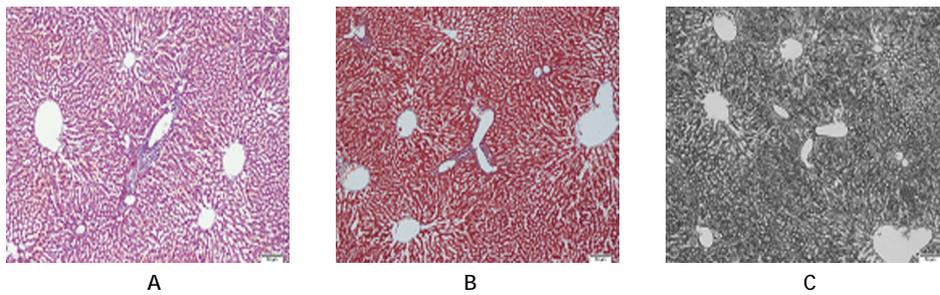
对照组(见图 4)与轻度肝纤维化组大鼠肝脏 ADC 值(见图 5)差异无统计学意义($P>0.05$),对照组及轻度组与中度肝纤维化组大鼠肝脏 ADC 值

(见图 6)比较,均差异有统计学意义($P<0.05$)(见附表)。ADC 值区分中度肝纤维化和轻度肝纤维化的 ROC 曲线下面积为 0.79,以 $ADC=1.68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 为界值时,诊断的敏感性和特异性分别为 61%和 100%(见图7)。



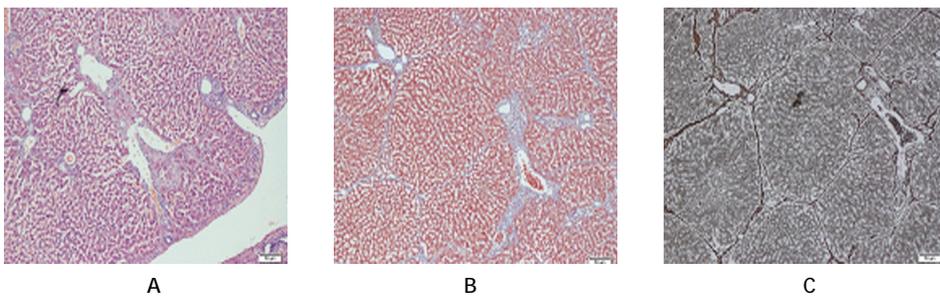
A: HE 染色($\times 100$);B: Masson 三重染色($\times 100$);C: 网状纤维染色($\times 100$)

图 1 对照组病理图



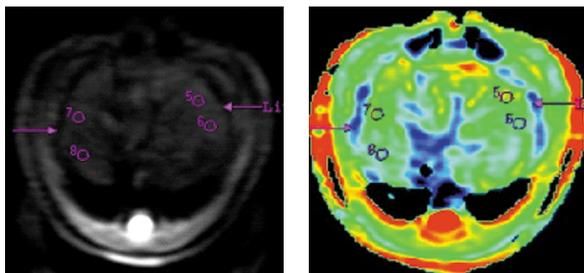
A: HE 染色($\times 100$);B: Masson 染色($\times 100$);C: 网状纤维染色($\times 100$)

图 2 肝纤维化 1 期病理图



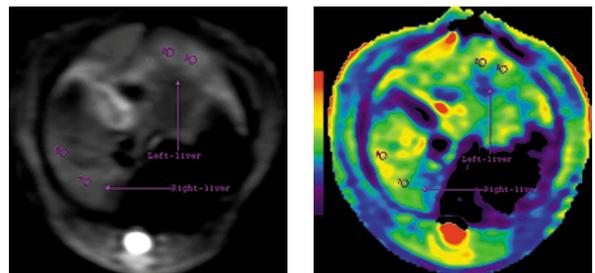
A: HE 染色($\times 100$);B: Masson 染色($\times 100$);C: 网状纤维染色($\times 100$)

图 3 肝纤维化 3 期病理图



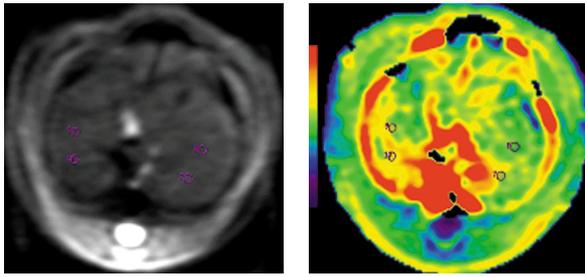
平均 ADC 值为 $2.01 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

图 4 对照组 DWI 及 ADC 伪彩图



平均 ADC 值为 $1.92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

图 5 肝纤维化 1 期 DWI 及 ADC 伪彩图



平均 ADC 值为 $1.44 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$

图 6 肝纤维化 3 期 DWI 及 ADC 伪彩图

附表 各组大鼠肝脏 ADC 值

组别	动物数 / 只	ADC 值 ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, $\bar{x} \pm s$)
对照组	12	1.89 ± 0.36
轻度组 (S ₁)	18	1.78 ± 0.67
中度组 (S ₂ /S ₃)	22	1.47 ± 0.39
F 值		53.27
P 值		0.019

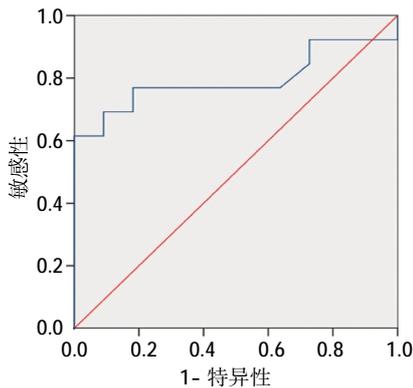


图 7 ADC 值区分轻、中度肝纤维化 ROC 曲线

3 讨论

从轻度肝纤维化到中度肝纤维化是影响慢性肝病预后的重要一步,但目前无创性评估肝纤维化分期方法中,功能影像学应用较为广泛,超声弹性成像对操作者要求较高且目前应用较少^[9];CT 灌注成像辐射剂量仍是制约其全面推广的主要原因^[9],磁共振功能成像,包括 DWI、MRS、MRE 及 PWI 多种方法^[8,10],其中 DWI 应用最为广泛,随着技术的发展,高场强磁共振的出现,ADC 值对肝纤维化分期评估具有突出优势。ADC 值虽已广泛应用于肝纤维化和早期肝硬化的研究^[4-5],但由于研究结果仍存在一定的争议,在广泛应用于临床之前,尚需进行充分的实验研究。

磁共振扩散加权成像是以组织细胞间水分子的布朗运动为成像基本原理,ADC 值能反映水分子扩散运动的速度和范围,ADC 值越大,水分子间相位

离散越重,水分子运动越自由,信号降低越明显。肝纤维化本质是由于细胞外基质的过度沉积,尤其是 I、III 型胶原纤维沉积增加,胶原中质子不丰富并紧密结合,将限制组织内的水分子运动,随着肝纤维化程度的不断加重,胶原沉积较多,水分子弥散运动受限,ADC 值降低。本文研究结果显示中度肝纤维化组和轻度肝纤维化组肝脏 ADC 值比较,差异有统计学意义,前者 ADC 值低于后者,这一结果与 ADC 值评估肝纤维化程度的理论相符,也与范国华等^[9]研究结果相似,但本研究各组 ADC 值均高于范国华等^[9]的研究结果,分析可能是由于磁共振机型、扫描参数不同有关。ROC 曲线分析结果显示 ADC 值区分中度、轻度肝纤维化的 AUC 为 0.79,诊断敏感性和特异性分别为 61% 和 100%,提示肝脏 ADC 值有助于诊断中度肝纤维化。FEIER 等^[11]联合应用 DWI、磁敏感成像 (susceptibility-weighted imaging, SWI)、肝脏动态增强成像,得出 ADC 值、肝脏 / 肌肉信号 (liver-to-muscle ratio, LMR)、相对增强 (relative enhancement, RE) 多模态参数研究指出,ROC 曲线显示 ADC+LMR+RE 诊断 F0、1 和 F2、3、4 期的 AUC 为 0.95,敏感性和特异性分别为 86% 和 94%,而单独 ADC 值诊断 F0、1 和 F2、3、4 期的 AUC 为 0.78,敏感性和特异性分别为 71% 和 80%,提示多参数诊断肝纤维化准确性明显提高,但实际临床工作中利用多参数诊断肝纤维化,一是增加患者费用,二是扫描时间长且要求患者制动,患者很难配合,临床实际推广价值有限。RONOT 等^[12]研究利用 CT 灌注成像显示 MTT 区分轻度 (F1 期)、中度 (F2、3 期) 肝纤维化效能最高,当 MTT 为 13.4 s 时,诊断轻、中度肝纤维化敏感性和特异性分别为 71% 和 65%,与本文基本相似,但由于 CT 灌注成像较高的辐射剂量不利于临床推广。因此 ADC 值评价肝纤维化程度临床应用前景广泛,因其操作简便,诊断效能高,临床实用性较强。

由于难以实现影像上 ROI 与组织病理标本的精确对照,并且 ADC 值本身容易受到多种因素的影响和干扰,如不同 b 值选择、仪器场强等均可能使 ADC 值发生改变,ADC 值在评价肝纤维化程度方面仍存在局限性。

综上所述,肝脏 DWI 值有助于区分轻、中度肝纤维化,虽然 ADC 值在评价肝纤维化程度方面仍存在一定局限性,但 ADC 值在临床慢性肝病的评估上仍是未来比较有前途的功能影像学指标。

参 考 文 献:

- [1] TACKE F, TRAUTWEIN C. Mechanisms of liver fibrosis resolution[J]. *J Hepatol*. 2015, 63(4): 1038-1039.
- [2] RONO M, ASSELAH T, PARADIS V, et al. Liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection: differentiating minimal from intermediate fibrosis with perfusion CT[J]. *Radiology*, 2010, 256(1): 135-142.
- [3] GHANY M G, STRADER D B, THOMAS D L, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update[J]. *Hepatology*. 2009, 49(4): 1335-1374.
- [4] DO R K, CHANDARANA H, FELKER E, et al. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis with diffusion-weighted imaging: value of normalized apparent diffusion coefficient using the spleen as reference organ[J]. *Am J Roentgenol*, 2010, 195(3): 671-676.
- [5] 范国华, 龚建平, 沈钧, 等. MR 扩散加权成像在大鼠肝纤维化诊断中的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2013, 47(2): 172-177.
- [6] 石喻, 郭启勇, 廖伟, 等. MR 扩散加权成像评价慢性病毒性肝炎肝纤维化的临床研究[J]. *中华放射学杂志*, 2010, 44(1): 65-69.
- [7] 中华肝脏病学会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识[J]. *中华肝脏病杂志*, 2002, 10(5): 327-328.
- [8] STASI C, MILANI S. Non-invasive assessment of liver fibrosis: Between prediction/prevention of outcomes and cost-effectiveness[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(4): 1711-1720.
- [9] 战跃福, 韩向君. CT 灌注成像在肝纤维化中的应用进展[J]. *中华放射学杂志*, 2014, 48(6): 521-523.
- [10] VAN BEERS B E, DAIRE J L, GARTEISER P. New imaging techniques for liver diseases[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(3): 690-700.
- [11] FEIER D, BALASSY C, BASTATI N, et al. The diagnostic efficacy of quantitative liver MR imaging with diffusion-weighted, SWI, and hepato-specific contrast-enhanced sequences in staging liver fibrosis—a multiparametric approach [J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(2): 539-546.

(张蕾 编辑)