

## MR T2\* imaging assessment of liver iron content in patients with multiple sclerosis

HUANG Fu-hong, LI Yong-mei\*, LV Fa-jin, HOU Huan-xin, ZENG Chun,  
WANG Jing-jie, DU Si-lin, MENG Ben, XIONG Hua

(Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** **Objective** To quantitatively measure the liver iron content in patients with multiple sclerosis (MS) by MR T2\* mapping, and to explore the differences of liver iron content between MS patients and healthy subjects. **Methods** Thirty-five MS patients (MS group) and 17 healthy volunteers (control group) underwent MR T2\* map scanning of the liver. The values of T2\* in each liver segment were measured, and the mean values were calculated. Then the iron load levels of MS patients were comprehensively assessed, combined with the serum iron and ferritin levels. **Results** The mean T2\* values of liver in MS group and control group was  $17.46 \pm 2.82$  and  $17.17 \pm 3.69$  ( $P > 0.05$ ). Nine patients (9/35, 25.71%) in MS group and 4 patients (4/17, 23.53%) in control group were iron overload, however, all were in the acceptable range (5.0—15.8 ms). The incidence of iron overload between the two groups showed no statistical difference ( $\chi^2 = 0.029$ ,  $P > 0.05$ ). There was no statistical differences between MS group and control group in serum iron and ferritin levels (both  $P > 0.05$ ). The values of T2\* were negatively correlated with ferritin (MS group:  $r = -0.448$ ,  $P = 0.032$ ; control group:  $r = -0.742$ ,  $P = 0.009$ ), but didn't correlate with serum iron (both  $P > 0.05$ ). **Conclusion** No significant difference of iron load was found between MS group and control group, indicating that the excessive iron deposition in MS brain is not caused by iron overload in the entire body.

**[Key words]** Multiple sclerosis; Magnetic resonance imaging; T2\*; Liver; Serum iron

## MR T2\* 成像无创评估多发性硬化患者肝脏铁含量

黄富洪, 李咏梅\*, 吕发金, 侯焕新, 曾春, 王静杰, 杜思霖, 梦奔, 熊华  
(重庆医科大学附属第一医院放射科, 重庆 400016)

**[摘要]** **目的** 通过 MR T2\* 技术定量测定多发性硬化 (MS) 患者肝脏的铁含量, 探讨 MS 患者肝脏铁含量是否与正常人存在差异。 **方法** 对 35 例 MS 患者 (MS 组) 及 17 名健康志愿者 (对照组) 分别进行肝脏 T2\* 扫描, 测量肝脏各段的 T2\* 值, 并计算其平均值。结合实验室检查检测血清铁、铁蛋白水平, 综合评估 MS 患者机体的铁负载水平。 **结果** MS 组与对照组肝脏平均 T2\* 值分别为  $17.46 \pm 2.82$  和  $17.17 \pm 3.69$  ( $P > 0.05$ )。MS 组中 9 例 (9/35, 25.71%)、对照组中 4 例 (4/17, 23.53%) 出现铁过载, 但均在可接受范围内 (5.0~15.8 ms), 两组铁过载发病率差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.029$ ,  $P > 0.05$ )。MS 组与对照组血清铁、铁蛋白水平差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。MS 组及对照组的 T2\* 值与铁蛋白水平均呈负相关 ( $r = -0.448$ ,  $P = 0.032$ ;  $r = -0.742$ ,  $P = 0.009$ ), 与血清铁未见相关性 ( $P$  均  $> 0.05$ )。 **结论** MS 患者机体中的铁负载水平与健康志愿者无明显差异, 提示 MS 患者脑内过度的铁沉积并非由整个机体的铁过载引起。

**[关键词]** 多发性硬化; 磁共振成像; T2\*; 肝脏; 血清铁

**[中图分类号]** R445.2; R744.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2013)06-0945-04

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (81171309)、重庆市卫生局资助项目 (2010-1-004、2011-1-031)、重庆市自然科学基金 (CSTC2011JJA1073)。

**[作者简介]** 黄富洪 (1984—), 男, 四川南充人, 在读硕士。研究方向: 神经影像学。E-mail: fuhong\_huang@163.com

**[通讯作者]** 李咏梅, 重庆医科大学附属第一医院放射科, 400016。E-mail: lymzhang70@yahoo.com.cn

**[收稿日期]** 2012-10-16 **[修回日期]** 2012-12-31

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)为中枢神经系统自身免疫性疾病。近年来国内外广泛报道 MS 患者脑内有过度铁沉积,尤其是在脑深部灰质核团中<sup>[1-3]</sup>,对其机制尚存在广泛争论。本研究通过 MR T2\* 技术定量测量 MS 患者肝脏铁含量(liver iron concentration, LIC),并结合实验室血清铁、铁蛋白检测综合评估 MS 患者与正常人铁负载水平的差异。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 收集 2011 年 10 月—2012 年 8 月我院临床确诊为 MS 的 35 例患者(MS 组),均排除肝脏疾病、血液系统疾病、肿瘤及近期感染病史;其中男 14 例,女 21 例,年龄 15~75 岁,中位年龄 40 岁,病程 0.2~10.5 年,平均(3.4±1.9)年;急性期 16 例,缓解期 19 例。收集性别、年龄相匹配的 17 名健康志愿者作为对照组,男 7 名,女 10 名,年龄 18~69 岁,中位年龄 36 岁。MR 检查当日或第二日晨对所有受检者空腹抽血 3 ml,检测血清铁及铁蛋白。检查前受检者均签署知情同意书。

**1.2 MRI 数据采集** 应用 GE Signa HDxt 3.0T MR 系统,采用心脏线圈对肝脏行 T2\* 扫描,检查前反复进行呼吸屏气训练,尽量减少呼吸伪影。T2\* 为 8 回波梯度回波序列,采用呼吸门控于呼气末采集数据,单次屏气完成扫描,共采集 4 个层面,根据肝脏形态、大小设置不同的层间距,确保所采集的 4 个层面包含肝脏各段,肝脏分段参照 Couinaud 分段法。扫描参数:TR 120 ms,TE 1.956~24.13 ms,回波间隔 3.17 ms,矩阵 256×192,NEX 1,FOV 35 cm×35 cm,层厚 5 mm,层间距 8~15 mm,带宽 62.5 kHz,FA 30°。

**1.3 T2\* 数据处理及测量** 于 GE AW 4.4 工作站通过 Functool 软件对 T2\* 图像进行后处理,得到 R2\*、T2\* 伪彩图,避开血管、胆管区域确定 ROI,分别测量肝脏各段的 T2\* 值(图 1),取均值。部分呼吸配合欠佳、伪影较重者不纳入分析。参照 Melo-

ni 等<sup>[4-5]</sup>提出的肝脏铁负载水平分级,T2\* 值<1 ms 为重度,1.0~1.9 ms 为中度,2.0~4.9 ms 为轻度,5.0~15.7 ms 表示在可接受范围内,≥15.8 ms 表示无铁沉积,15.8 ms 为正常值下限。

**1.4 实验室检查** 采用 FerroZine 法检测血清铁,检测仪器为 Roche Modular DDPP,本实验室参考值范围:男性 8.1~28.6 μmol/L,女性 5.4~28.6 μmol/L;采用电化学发光法检测铁蛋白,检测仪器为 Roche E170,试剂选择 Roche 铁蛋白体外诊断试剂盒,本实验室参考值范围:男性 20~300 ng/ml,女性 20~250 ng/ml。

**1.5 统计学分析** 应用 SPSS 18.0 统计学软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。采用独立样本 *t* 检验比较 MS 组与对照组间肝脏平均 T2\* 值、血清铁、铁蛋白的差异;对 MS 组与对照组间肝脏铁过载的发病率比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Pearson 相关分析评价肝脏 T2\* 值与血清铁、铁蛋白水平的相关性,P<0.05 为差异有统计学意义。

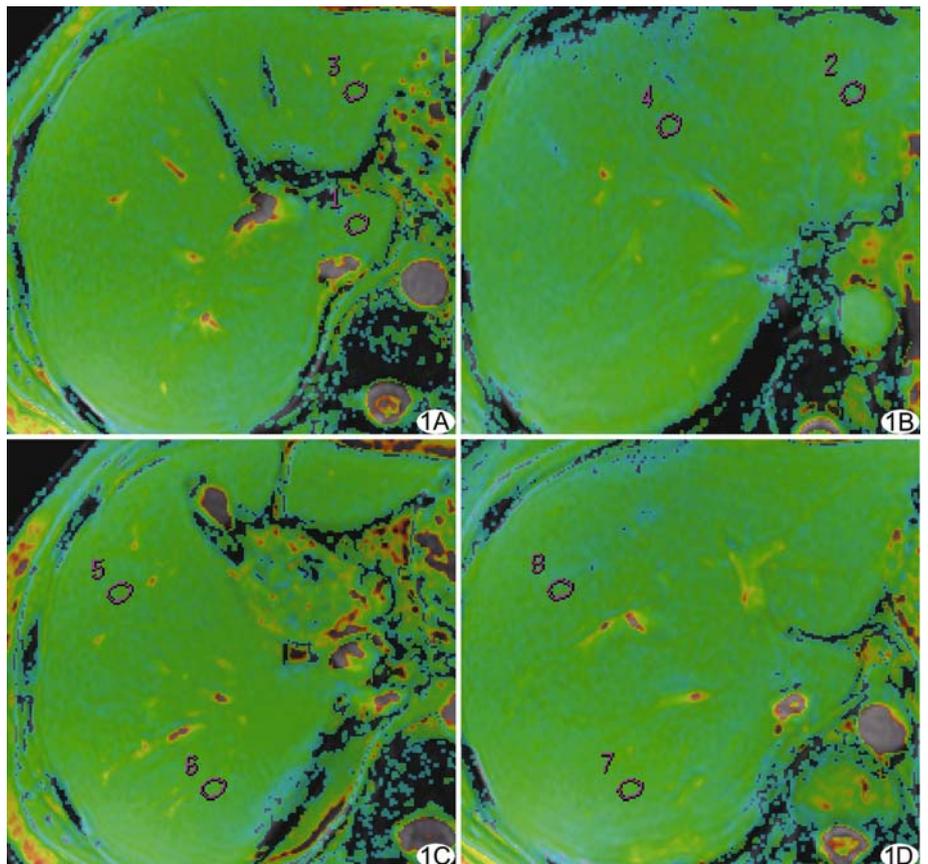


图 1 MS 患者肝脏的 T2\* 伪彩图 A~D. 分别表示在不同层面上测量肝脏的 T2\* 值 (1~8 分别代表肝脏 I~Ⅷ段的 ROI)

## 2 结果

2.1 MS 组与对照组间肝脏的平均 T2\* 值、血清铁及铁蛋白水平的差异均无统计学意义 ( $P$  均  $>0.05$ , 表 1)。

表 1 MS 组与对照组肝脏 T2\* 值、血清铁、铁蛋白比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | T2* 值(ms)        | 血清铁( $\mu\text{mol/L}$ ) | 铁蛋白(ng/ml)          |
|-------|------------------|--------------------------|---------------------|
| MS 组  | 17.46 $\pm$ 2.82 | 19.30 $\pm$ 6.28         | 189.22 $\pm$ 131.97 |
| 对照组   | 17.17 $\pm$ 3.69 | 16.49 $\pm$ 8.66         | 167.12 $\pm$ 109.05 |
| $t$ 值 | 0.307            | 1.126                    | 0.515               |
| $P$ 值 | 0.760            | 0.268                    | 0.610               |

2.2 MS 组 9 例 (9/35, 25.71%)、对照组 4 例 (4/17, 23.53%) T2\* 值在 5~15.8 ms 之间, 余均  $>15.8$  ms, 两组间肝铁过载发病率的差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.029, P > 0.05$ )。

2.3 MS 组及对照组的 T2\* 值与铁蛋白水平均呈负相关 (MS 组:  $r = -0.448, P = 0.032$ ; 对照组:  $r = -0.742, P = 0.009$ ), 与血清铁无显著相关 (MS:  $r = -0.145, P > 0.05$ ; 对照组:  $r = -0.291, P > 0.05$ )。

## 3 讨论

铁是机体内必需的微量元素之一, 对维持细胞的生长和代谢起着重要作用。正常情况下机体的铁保持动态平衡。肝脏是储存铁的主要器官, 也是铁过载最早累及的器官<sup>[6]</sup>。当铁过载时, 超过 70% 的铁沉积于肝脏<sup>[7]</sup>。因此, 通过检测肝脏的铁含量, 能准确地预测机体的总铁储量<sup>[8]</sup>。血清铁及铁蛋白是衡量机体循环铁含量的理想指标。本研究选择肝脏作为靶器官, 并结合血清铁及铁蛋白水平, 综合评估 MS 患者机体的铁负载水平。

T2\* 序列为多回波梯度回波序列, 铁蛋白及含铁大分子物质的顺磁性作用能使组织的 T2 及 T2\* 值缩短。Zamani 等<sup>[9]</sup>认为与铁蛋白相比, T2\* 值能更准确地评估机体的铁含量。R2\* 值与 LIC 之间的换算公式为:  $\text{LIC}(\text{mg/g}) = 0.0254 \times \text{R2}^* + 0.202$ <sup>[8]</sup>,  $\text{R2}^*(\text{Hz}) = 1000/\text{T2}^*(\text{ms})$ , 通过测得的 T2\* 值可以定量计算 LIC。虽然肝穿刺活检被认为是测量 LIC 的金标准, 但肝铁总负荷超过一定范围后, 其测量值并不准确<sup>[10]</sup>。既往研究<sup>[9,11-13]</sup>证实, 通过 MR R2\*、T2\* 测量 LIC 与肝活检结果具有明显的相关性。活组织检查往往受所取样本量较小及铁分布不均的影响, 不仅有创且重复性差。作为一种无创、可重复的方法, MRI 相比肝穿刺活检具有明显优越性。本组通过一次肝脏

MR T2\* 扫描, 同时获得 4 个层面的图像, 分别测量肝脏各段的 T2\* 值, 相比先前的研究于一个层面上进行测量更具代表性, 可避免肝内铁分布不均对结果的影响。

本研究结果显示, MS 组与对照组肝脏平均 T2\* 值均在正常范围内, 两组间比较差异无统计学意义; 两组中分别有 9 例 (25.71%) 和 4 例 (23.53%) T2\* 值在可接受范围内, 余均无铁过载, 两组间铁过载发病率的差异亦无统计学意义, 提示 MS 患者与正常人群 LIC 无明显差异。既往研究<sup>[1-3]</sup>证实 MS 患者脑内有过度铁沉积, 如果其是由整个机体的铁过载引起的, 由于肝是体内铁沉积最早受累的器官, 那么首先应表现出肝铁过载; 然而本组中 MS 组与对照组间 LIC 的差异无统计学意义, 并不支持“MS 患者脑内铁过载是由整个机体的铁过载引起的”这一假说。关于 MS 患者脑内过度铁沉积的机制有很多学说, 如慢性脑脊髓静脉引流不足<sup>[14]</sup>; 髓鞘溶解, 轴索断裂, 铁运输通路障碍; 血脑屏障破坏, 红细胞外渗<sup>[3]</sup>; 伴随病程进展的一种产物<sup>[15]</sup>, 有待进一步研究。

本研究中 MS 组与对照组血清铁、铁蛋白水平的差异亦无统计学意义。铁蛋白虽为反映机体铁负载水平的敏感指标, 但只能代表体内铁池中 1% 的铁含量, 而且铁蛋白是一种时相蛋白, 在急慢性肝损伤、感染、溶血、肿瘤等情况下特异性降低。因此, 应结合反映机体铁含量的其他指标进行综合评估, 如总铁结合力、转铁蛋白饱和度、血清可溶性转铁蛋白受体及可溶性转铁蛋白受体与铁蛋白的比值等。受试验条件的限制, 本研究未能对这些指标进行检测, 但纳入标准已排除了上述疾病的干扰。

本研究中 MS 组及对照组肝脏的 T2\* 值均与铁蛋白呈负相关, 与既往研究<sup>[9,16]</sup>结果一致。2012 年, Tony 等<sup>[17]</sup>在应用 T2\* 对长期接受输血治疗的地中海贫血患者 LIC 的研究中发现, 血清铁蛋白不能反映肝脏的铁含量, 与肝的 T2\* 值无相关性。考虑这种差异可能与研究人群的差异有关; Tony 等<sup>[17]</sup>的研究对象长期接受输血治疗, LIC 相对较多, 铁负载大多在中重度水平, 而本组研究对象铁过载相对较轻或无铁过载。

Lynch 等<sup>[18]</sup>对 MS 患者进行铁螯合治疗, 效果尚不肯定, 而且铁螯合剂价格昂贵, 不良反应亦较大。本研究未发现 MS 患者与对照组间机体铁含量存在显著差异, 虽然有少量患者出现了铁过载, 但程度均较轻, 因此, 不提倡对 MS 患者进行铁螯合治疗。

总之, MS 患者与对照组间 LIC、血清铁、铁蛋白

的差异均无统计学意义,不支持“MS 患者脑内铁过度沉积是由整个机体的铁过载引起的”这一假说。本研究的不足主要在于未对急性期及缓解期的患者独立进行分析,今后将对患者进行随访,通过纵向对比稳定期、急性期的血清铁、铁蛋白水平进一步研究观察;另外,肝脏铁过载分级参照国外的分级标准,可能并不能很好地适用于国人。因此,通过大样本对照研究、建立国内铁过载的分级标准是必要的。

### [参考文献]

- [1] Chen X, Zeng C, Luo T, et al. Iron deposition of the deep grey matter in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica: A control quantitative study by 3D-enhanced susceptibility-weighted angiography (ESWAN). *Eur J Radiol*, 2012, 81(4): e633-e639.
- [2] Habib CA, Liu M, Bawany N, et al. Assessing abnormal Iron content in the deep gray matter of patients with multiple sclerosis versus healthy controls. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33(2): 252-258.
- [3] Williams R, Buchheit CL, Berman NE, et al. Pathogenic implications of Iron accumulation in multiple sclerosis. *J Neurochem*, 2012, 120(1):7-25.
- [4] Meloni A, Luciani A, Positano V, et al. Single region of interest versus multislice T2\* MRI approach for the quantification of hepatic Iron overload. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 33(2): 348-355.
- [5] Ramazzotti A, Pepe A, Positano V, et al. Multicenter validation of the magnetic resonance T2\* technique for segmental and global quantification of myocardial iron. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 30(1):62-68.
- [6] 冯志强,沈志祥,谭诗云.酒精性脂肪肝的发病机制研究进展. *世界华人消化杂志*, 2002, 10(3):346-348.
- [7] Argyropoulou MI, Astrakas L. MRI evaluation of tissue Iron burden in patients with beta-thalassaemia major. *Pediatr Radiol*, 2007, 37(12):1191-1200.
- [8] Deng J, Rigsby CK, Schoeneman S, et al. A semiautomatic post-processing of liver R2\* measurement for assessment of liver Iron overload. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(6):799-806.
- [9] Zamani F, Razmjou S, Akhlaghpour S, et al. T2\* magnetic resonance imaging of the liver in thalassemic patients in Iran. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(4):522-525.
- [10] 钟小梅,沈君,段小慧,等.重型 $\beta$ 地中海贫血肝脏铁沉积的MRI与病理学相关分析. *中国医学影像技术*, 2009, 25(3):456-458.
- [11] Mccarville MB, Hillenbrand CM, Loeffler RB, et al. Comparison of whole liver and small region-of-interest measurements of MRI liver R2\* in children with Iron overload. *Pediatr Radiol*, 2010, 40(8):1360-1367.
- [12] Hankins JS, Mccarville MB, Loeffler RB, et al. R2\* magnetic resonance imaging of the liver in patients with Iron overload. *Blood*, 2009, 113(20):4853-4855.
- [13] Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, et al. MRI R2 and R2\* mapping accurately estimates hepatic Iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood*, 2005, 106(4):1460-1465.
- [14] Zivadinov R, Schirda C, Dwyer MG, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility-weighted imaging in patients with multiple sclerosis: A pilot case-control study. *Int Angiol*, 2010, 29(2):158-175.
- [15] Khalil M, Langkammer C, Ropele S, et al. Determinants of brain iron in multiple sclerosis: A quantitative 3T MRI study. *Neurology*, 2011, 77(18):1691-1697.
- [16] Kolnagou A, Natsiopoulou K, Kleanthous M, et al. Liver Iron and serum ferritin levels are misleading for estimating cardiac, pancreatic, splenic and total body Iron load in thalassemia patients: Factors influencing the heterogenic distribution of excess storage Iron in organs as identified by MRI T2\*. *Toxicol Mech Methods*, 2013, 23(1):48-56.
- [17] Tony S, Daar S, Elshinawy M, et al. T2\* MRI in regularly transfused children with thalassemia intermedia: Serum ferritin does not reflect liver Iron stores. *Pediatr Hematol Oncol*, 2012, 29(6):579-584.
- [18] Lynch SG, Fonseca T, Levine SM. A multiple course trial of desferrioxamine in chronic progressive multiple sclerosis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2000, 46(4):865-869.