

Progresses of functional imaging in assessment of liver function reserve

QIU Tingting, MA Lin, LU Qiang, LING Wenwu, LUO Yan*

(Department of Ultrasound, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] Assessment of liver function reserve has important clinical significance, which can be used to decide the safe range of liver resection, to identify the potential liver injury early, to evaluate the treatment effect and to predict the prognosis of middle/end-stage liver diseases. There are a number of methods to assess liver function reserve. The indocyanine green (ICG) elimination test is the most commonly used and widely acknowledged approach for this assessment. With the development of functional imaging, evaluation of liver function reserve can be non- or minimal-invasive, more convenient and accurate. The application of imaging in assessment of liver function reserve and the relationship with ICG elimination test were reviewed in this article.

[Key words] Liver; Function reserve; Functional imaging; Indocyanine green

DOI:10.13929/j.1003-3289.201707075

功能影像学评估肝脏储备功能研究进展

邱婷婷, 马琳, 卢强, 凌文武, 罗燕*

(四川大学华西医院超声科, 四川 成都 610041)

[摘要] 评估肝脏储备功能具有重要的临床意义,可确定肝切除的安全范围,早期识别潜在的肝损伤,评价中晚期肝病的治疗效果并判断预后等。评估肝脏储备功能的方法多样,吲哚菁绿(ICG)清除试验是目前临床较常用的方法,其应用价值已得到广泛认可。随着功能影像学的发展,无创或微创,更便捷、准确、全面地评估肝脏储备功能成为可能。本文对影像学评估肝脏储备功能的研究进展及其与 ICG 清除试验的关系进行综述。

[关键词] 肝脏;储备功能;功能成像;吲哚菁绿

[中图分类号] R445; R657.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2018)02-0310-04

肝脏储备功能是指肝脏在受到各种致病因子损伤或在部分切除后,健存的肝实质细胞发挥正常功能的总和。肝脏储备功能的评估在肝脏内、外科均有重要意义。在外科领域,肝储备功能的评估有助于确定安全肝切除范围,从而降低术后肝功能不全等并发症的发生率^[1];在肝脏内科领域,有助于早期识别潜在的肝损伤,评价中晚期肝病的药物治疗效果、判断预后

等^[2]。评估肝脏储备功能的方法较多,如 Child-Turcotte-Pugh(CTP)分级、终末期肝病模型(model for end stage liver disease, MELD)评分、常规血生化指标(如人血白蛋白、丙氨酸氨基转移酶及胆红素)、影像学检查、药物代谢实验[吲哚菁绿清除试验(indocyanine green, ICG)、利多卡因代谢试验等]、能量负荷检测(动脉血酮体比测定)等。其中影像学分级和生化功能表现是评估肝脏储备功能的两个主要发展方向,且两者有效结合可更全面地反映肝脏的整体功能状况。ICG 清除试验评估肝脏储备功能的应用价值在肝脏外科领域已被认可,在肝脏内科、肝脏介入等领域的应用研究也在逐步深入。影像学,尤其是功能影像学,在评估肝脏储备功能的基础上结合了肝脏形态

[基金项目] 国家自然科学基金(81371556)。

[第一作者] 邱婷婷(1990—),女,四川自贡人,在读博士。研究方向:腹部与血管超声。E-mail: qttusdoc469@163.com

[通信作者] 罗燕,四川大学华西医院超声科,610041。

E-mail: luoyanddoc@163.com

[收稿日期] 2017-07-17 **[修回日期]** 2017-09-19

学的改变,可更全面、准确、便捷地评估肝脏储备功能。因此,本文对影像学评估肝脏储备功能的研究进展及其与 ICG 清除试验的关系进行综述。

1 ICG 清除试验

ICG 清除试验是一种动态、定量评估肝脏储备功能的检查方法,具有微创、简便、快速、敏感度及特异性均较高等优点。ICG 是一种水溶性、带负电荷的三碳花菁类红外感光深蓝色染料,经静脉注入机体后与血浆蛋白结合,再选择性地被肝细胞摄取后排入胆汁,经肠道通过粪便以原形排出,不参与生物转化、肝肠循环,也不被肝外组织摄取或排出^[3]。因此,ICG 是反映肝脏储备功能较为理想的物质。影响 ICG 清除试验的因素有肝血流量、功能性肝细胞数、胆道通畅情况及血浆蛋白含量等^[3]。ICG 安全无毒,目前 ICG 相关不良反应罕见,但由于其含有碘成分,碘过敏或甲状腺功能亢进者慎用。ICG 清除试验中常用于反映肝储备功能的参数有:① ICG 血浆消失率(ICG-plasma disappearance rate, ICG-PDR)指静脉团注 ICG 1 min 后血浆中 ICG 消失的百分比;② ICG 清除率(clearance-ICG, CI-ICG)指单位时间内清除 ICG 的血浆容积;③ ICG 15 min 滞留率(ICG-Retention 15, ICGR 15)指静脉团注 ICG 15 min 后血液中滞留的 ICG 百分比。上述参数的测量方法有:①分光光度法,为经典测量法,但需定时采血,操作较复杂^[4];②脉搏色素密度测定法,利用肝脏储备功能分析系统(如 DDG-3300K)及鼻翼或手指感光探头获取 ICG 清除试验各参数,无需反复采血,操作简便,创伤轻微^[5]。ICGR 15 < 10%,肝储备功能良好;10% < ICGR 15 ≤ 20%,肝脏储备功能轻度受损;20% < ICGR 15 ≤ 40%,肝储备功能中度受损;ICGR 15 > 40%,肝储备功能重度受损^[1,5]。在肝脏外科领域 ICG 清除试验有助于指导术式的选择及安全肝切除范围。《原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)》提到^[6]:ICGR 15 在正常范围内是肝切除的适应证之一,如 ICGR 15 < 14%,可进行肝大块切除。《日本东京大学肝脏切除安全限量的评估标准》^[7]认为 ICGR 15 > 40% 是肝脏切除手术的禁忌证,此时肝脏代偿功能较差。在肝脏内科领域 ICG 清除试验较常规肝功能血生化指标可更早地发现肝功能不全,有利于对疾病进行早期治疗,也有助于对肝病患者进行疾病转归预测及治疗效果评判^[2,6]。

2 影像学检查评估肝脏储备功能

2.1 CT 基于 MSCT 的三维重建技术及肝脏体积与

肝脏功能的相关性,通过测量肝脏总体积、肿瘤体积及残肝体积评估手术风险,预测术后并发症并指导手术治疗已被广泛应用^[8]。虽然其他影像学技术如 MRI 等也可实现肝脏体积的测量,但 CT 最为常用,准确率相对较高^[9]。CT 计算的肝脏体积是形态学水平的评估,与肝储备功能有一定的相关性,但无法确切反映肝细胞实质的储备功能。有研究^[10]将 MSCT 所测得的标准残肝比(残肝体积/标准肝体积)与 ICGR 15 相结合,认为标准残肝比 > 25% 的无肝硬化患者,或残肝比 ≥ 25% 且标准残肝比与 ICGR 15 之比 > 1.9 的肝硬化患者,可耐受大肝癌切除术。国内也有研究^[11]将 ICGR 15 联合标准残肝比分析 110 例接受精准肝切除的巨大肝癌患者,发现 ICGR 15 联合标准残肝比可较好地预测肝功能不全。此外,采用 CT 灌注成像、双能 CT 的碘定量、氩 CT 等获取的肝血流动力学参数也可用于评估慢性肝脏疾病,尤其肝硬化时肝脏储备功能的改变^[12-13]。Takahashi 等^[13]采用氩 CT 对 35 例酒精性肝硬化患者进行肝血流动力学参数分析,发现门静脉血流量(portal vein tissue blood flow, PVTBF)与 ICGR 15 呈负相关($r = -0.468, P < 0.01$)。采用 CT 获取肝脏血流动力学参数主要存在以下问题:①动脉期开始扫描时间的选择对血流动力学参数影响较大;②碘对比剂可经血管弥散至间质,影响血流动力学参数测量的准确性;③电离辐射。

2.2 MRI 近年来,钆塞酸二钠增强 MRI 定量评估肝脏储备功能成为研究热点^[14]。钆塞酸二钠经静脉注射后,可选择性地被肝细胞摄取并经胆汁和肾脏排泄,其代谢途径与 ICG 相似。因此,钆塞酸二钠不仅可作为一种显像剂,且可在一定程度上反映肝脏的储备功能,有研究^[14-15]表明肝细胞对钆塞酸二钠的摄取率与 ICGR 15 有较好的相关性。钆塞酸二钠增强扫描无辐射、可同时实现结构和功能的评估,但较昂贵,目前仍处于研究阶段。磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)是一种非侵入性地评价器官硬度的技术,可有效地评估肝纤维化^[16]。MRE 不受患者肥胖、腹腔积液等因素的影响,可获得全部或局部肝脏的硬度值,但费用较高,检查时需患者长期屏气。Li 等^[17]采用 MRE 测量 32 例肝癌患者非肿瘤肝组织的硬度值,并探讨其与 ICGR 15 之间的相关性,发现肝细胞癌患者非肿瘤肝组织的平均硬度值与 ICGR 15 呈显著正相关($r = 0.746, P < 0.01$)。

2.3 SPECT 去唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)是哺乳动物肝细胞所特有的一种半乳糖受体,其数量和功能

可直接反映肝细胞的功能状态。肝细胞受损时, ASGPR 的表达及功能会不同程度降低^[18]。核医学利用锝标记的半乳糖化人血白蛋白通过 SPECT 检测 ASGPR 的数量和功能, 获取功能性肝脏体积、肝摄取率及肝摄取密度等参数, 用于定量评估肝脏功能^[19], 但其与 ICG 清除试验的相关性还有待研究。SPECT 设备价格昂贵, 有辐射, 目前其应用还较局限。

2.4 超声检查评估肝脏储备功能

2.4.1 弹性超声 近年来, 弹性超声发展迅速, 瞬时弹性超声(transient elastography, TE)、点剪切波弹性超声(point shear-wave elastography, pSWE)和实时剪切波弹性超声(real time shear wave elastography, 2D-SWE)等可快速、简便、无创、定量地评估肝脏硬度。随着肝纤维化程度的加重, 肝脏硬度逐渐升高, 剪切波在肝内的传播速度增快, 剪切波传播速度与肝纤维化程度间表现出较强的相关性^[20-21]。但弹性超声反映肝脏的物理学性质, 其改变与肝脏储备功能改变的关系尚未明确。Feng 等^[22]采用 2D-SWE 测量肝纤维化动物模型的肝脏硬度, 并采用利多卡因代谢试验评价肝脏储备功能, 发现肝脏硬度值与利多卡因代谢产物 30 min 血浆浓度等参数呈负相关($r = -0.642, P = 0.013$)。

2.4.2 多普勒超声 彩色及频谱多普勒超声有助于评估血流动力学的改变。Yang 等^[23]建立兔肝纤维化模型, 认为随着肝纤维化的进展, 肝循环指数逐渐减低, 并与 ICGR 15 呈负相关($r = -0.890, P < 0.01$)。彩色及频谱多普勒超声可快速、无创地检测血管直径、流速、阻力指数及搏动指数等血流动力学参数, 但敏感度较低; 且受检查者操作经验、患者本身的条件等因素影响较大, 测量标准也尚未统一。

2.4.3 CEUS 基于血池显像及实时显像等特点, 目前 CEUS 主要用于定性诊断肝脏局灶性病变, 且敏感度和特异度均较高。CEUS 在反映肝脏局灶性病变的血流灌注特点与增强 CT 或 MRI 相当, 甚至更优^[24-25]。而对于肝脏弥漫性病变, 如常见的肝纤维化肝硬化, 采用 CEUS 时间-强度曲线比较不同程度肝纤维化的渡越时间(transit time, TT)评估肝纤维化程度, 认为随着肝纤维化的加重, TT 缩短, 可能与肝内血管动脉化, 肝内肝动脉、门静脉和肝静脉间短路、分流等有关^[26]。TT 在一定程度上可鉴别肝硬化与正常肝脏, 但仍较难鉴别不同程度的肝纤维化。此外, 肝动脉到达时间、门静脉到达时间、肝实质峰值强度等参数也曾用于评估不同程度的肝纤维化, 但研究结果尚存

争议。Haimerl 等^[27]比较 ICG-PDR $\leq 16\%$ 肝脏储备功能受损患者组和 ICG-PDR $> 16\%$ 肝储备功能正常患者组门静脉及肝实质的 CEUS 定量参数峰值强度(peak enhancement, PE)、上升时间(rise time, RT)及流入相比率(the wash-in rate, WiR), 发现 2 组门静脉的 PE、RT、WiR 及肝实质的 PE 差异有统计学意义, 而肝实质的 RT、WiR 差异无统计学意义。造影剂的种类、剂量及推注方式, 不同的成像方式及取样部位均可影响 CEUS 定量分析结果^[28-29], 因此采用 CEUS 定量评估不同程度的肝纤维化还需更加深入、系统地研究。

目前, 采用靶向超声造影剂进行肝靶向显影并用于评估肝脏储备功能的研究少见。余进洪等^[30]以 ASGPR 为受体, 制备以半乳糖化多聚赖氨酸为配体的靶向纳米造影剂, 并建立了不同程度的急性肝损伤大鼠模型; 采用肝靶向超声显像检测大鼠模型 ASGPR 的含量变化, 但未进行 ICG 清除试验。采用靶向超声显像评估肝储备功能的关键在于靶点的选择和优化、靶向造影剂与靶点结合的牢固性、靶向造影剂自身的稳定性及粒径的大小, 与其评估他肝储备功能的方法比较, 该领域还有待更深入的研究。

综上所述, 肝脏储备功能的评估日益重要, 而功能影像学的发展使肝脏储备功能的评估也日益便捷、准确、全面、安全。近年来 CT、MRI、超声等影像学技术不断发展, 各具优势, 尤其超声无辐射, 价格较低, 设备便携, 且近年来弹性超声、CEUS 等技术发展迅猛, 在评估肝脏储备功能方面有良好的发展前景。此外, 功能影像学 with ICG 清除试验相辅相成, 可实现更便捷、准确、全面、无创或微创地评估肝脏储备功能。

[参考文献]

- [1] Yamamoto Y, Ikoma H, Morimura R, et al. Clinical analysis of anatomical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma based on the stratification of liver function. *World J Surg*, 2014, 38(5):1154-1163.
- [2] 唐宽银, 单静, 田方圆, 等. 吲哚菁绿清除试验联合终末期肝病评分对 HBV 相关性慢加急性肝衰竭短期预后的评估. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(3):190-194.
- [3] Ott P. Hepatic elimination of indocyanine green with special reference to distribution kinetics and the influence of plasma protein binding. *Pharmacol Toxicol*, 1998, 83(2):7-48.
- [4] 郝燕勤, 邹继红. 分光光度法测定肝病患者血浆中吲哚菁绿的滞留率. *赤峰学院学报: 自然科学版*, 2012, 28(1):57-58.
- [5] DeGasperi A, Mazza E, Prosperi M. Indocyanine green kinetics

- to assess liver function: Ready for a clinical dynamic assessment in major liver surgery? *World J Hepatol*, 2016, 8(7):355-367.
- [6] 中华人民共和国卫生部.原发性肝癌诊疗规范(2011年版).临床肝胆病杂志, 2011, 27(11):1141-1159.
- [7] Imamura H, Sano K, Sugawara Y, et al. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: Decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2005, 12(1):16-22.
- [8] 孙春娟, 贺文.多层螺旋 CT 对肝硬化患者肝脏体积变化的研究.中国医学影像技术, 2007, 23(4):566-569.
- [9] Karlo C, Reiner CS, Stolzmann P, et al. CT-and MRI-based volumetry of resected liver specimen: Comparison to intraoperative volume and weight measurements and calculation of conversion factors. *Eur J Radiol*, 2010, 75(1):107-111.
- [10] Kim HJ, Kim CY, Park EK, et al. Volumetric analysis and indocyanine green retention rate at 15 min as predictors of post-hepatectomy liver failure. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(2):159-167.
- [11] 汤地, 李勋, 姜春林, 等.术前 ICGR15 联合标准残肝体积对巨大肝细胞癌精准肝切除术后肝功能不全的预测价值.中华肝脏外科手术学电子杂志, 2015, 4(4):222-226.
- [12] 倪敬中, 周胜利, 刘雨成, 等.部分脾动脉栓塞术后肝脏血流改变的 CT 灌注成像.中国介入影像与治疗学, 2009, 6(3):203-206.
- [13] Takahashi H, Shigefuku R, Yoshida YA, et al. Correlation between hepatic blood flow and liver function in alcoholic liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(45):17065-17074.
- [14] 李莉, 唐鹤菡, 刘洋洋, 等. Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 定量评估肝脏储备功能的可行性研究.放射学实践, 2016, 31(1):19-25.
- [15] Saito K, Ledsam J, Sourbron S, et al. Measuring hepatic functional reserve using low temporal resolution Gd-EOB-DTPA dynamic contrast-enhanced MRI: A preliminary study comparing galactosyl human serum albumin scintigraphy with indocyanine green retention. *Eur Radiol*, 2014, 24(1):112-119.
- [16] 刘莹, 石喻, 于兵, 等.磁共振弹性成像与 DWI 诊断肝纤维化分期.中国医学影像技术, 2016, 32(9):1386-1390.
- [17] Li B, Min J, Liang WR, et al. Use of magnetic resonance elastography for assessing liver functional reserve: A clinical study. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(24):7522-7528.
- [18] Cheng PC, Chiang PF, Lee KM, et al. Evaluating the potential of a new isotope-labelled glyco-ligand for estimating the remnant liver function of schistosoma-infected mice. *Parasite Immunol*, 2013, 35(3-4):129-139.
- [19] Wakamatsu H, Nagamachi S, Kiyohara SA, et al. Predictive value of Tc-99m galactosyl human serum albumin liver SPECT on the assessment of functional recovery after partial hepatectomy: A comparison with CT volumetry. *Ann Nucl Med*, 2010, 24(10):729-734.
- [20] Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography, Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med*, 2013, 34(2):169-184.
- [21] Lu Q, Lu CL, Li JW, et al. Stiffness value and serum biomarkers in liver fibrosis staging: Study in large surgical specimens in patients with chronic hepatitis B. *Radiology*, 2016, 280(1):290-299.
- [22] Feng YH, Hu XD, Zhai L, et al. Shear wave elastography results correlate with liver fibrosis histology and liver function reserve. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(17):4338-4344.
- [23] Yang YL, Di L, Duan YY, et al. A prospective experimental study of liver fibrosis with ultrasound and its correlation with hepatic reserve function and hemodynamics. *BMC Gastroenterol*, 2012, 12(1):168.
- [24] Westwood M, Joore M, Grutters J, et al. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*, 2013, 17(16):1-243.
- [25] 时静祥, 王毅军, 经翔, 等.超声造影与增强螺旋 CT 诊断肝细胞癌的对比如研究.天津医药, 2017, 45(6):643-647.
- [26] Kim G, Shim KY, Baik SK. Diagnostic accuracy of hepatic vein arrival time performed with contrast-enhanced ultrasonography for cirrhosis: A systematic review and Meta-analysis. *Gut Liver*, 2017, 11(1):93-101.
- [27] Haimerl M, Jung EM, Beyer LP, et al. Chronic liver disease: Correlation of CEUS-based microperfusion and indocyanine green clearance. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2015, 61(2):195-204.
- [28] Lim A, Patel N, Eckersley RJ, et al. Hepatic vein transit time of SonoVue: A comparative study with Levovist. *Radiology*, 2006, 240(1):130-135.
- [29] 李娜, 丁红, 王本刚, 等.肝纤维化超声造影定量分析中不同形状及不同部位感兴趣区的差异性研究.中华医学超声杂志(电子版), 2009, 6(4):661-665.
- [30] 余进洪, 王志刚, 李奥, 等.肝靶向性聚集超声分子显像的实验研究.中华超声影像学杂志, 2011, 20(4):363-364.