

✧腹部影像学

MRI in quantitative analysis of the volume and lipid content of liver and spleen in child and adolescent patients with gaucher disease

TAO Xiaojuan¹, PENG Yun^{1*}, LYU Yanqiu¹, SHI Kaining², DUAN Xiaomin¹

(1. Department of Imaging Center, Beijing Children Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China; 2. MR Imaging Systems Clinical Science, Philips Healthcare, Beijing 100600, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of MRI in quantitative analysis of the volume and lipid content of liver and spleen in child and adolescent patients with gaucher disease (GD). **Methods** Totally 42 patients with GD confirmed by bone marrow biopsy underwent abdominal MR examination. Twelve patients had undergone total splenectomy. All patients had undergone the enzyme replacement therapy. MRI was performed with coronal 3D FFE mDIXON and T2WI-STIR sequences. The volume of liver and spleen was measured on T2WI-STIR sequence images by home-made semi-automatic software. The differences and correlation in volume and lipid content of liver and spleen was analyzed. **Results** The mean corresponding volume index of total 42 liver was (33.66 ± 6.03) ml/kg, range of 25.15—48.99 ml/kg, and lipid content value range of 4.63%—10.09%, the average was (5.90 ± 1.10) %. The corresponding volume index of total 30 spleen was (16.36 ± 10.65) ml/kg, range of 4.48—56.04 ml/kg, and lipid content range of 4.78%—19.39%, the average was (6.63 ± 2.62) %. The lipid content of spleens was higher than that of livers ($t=2.16$, $P=0.04$). **Conclusion** It is feasible that MRI in quantitative analysis of the volume and lipid content of liver and spleen, and MRI can be used to monitor the progression and effect of the treatment for children and adolescent patients with GD.

[Key words] Magnetic resonance imaging; Gaucher disease; Liver; Spleen

DOI:10.13929/j.1003-3289.2016.07.025

磁共振定量测定儿童及青少年戈谢病肝脾脏体积及脂质含量

陶晓娟¹, 彭芸^{1*}, 吕艳秋¹, 史凯宁², 段晓岷¹

(1. 首都医科大学附属北京儿童医院影像中心, 北京 100045; 2 飞利浦医疗磁共振临床科研部, 北京 100600)

[摘要] **目的** 探讨 MRI 定量分析儿童及青少年戈谢病患者肝脏、脾脏体积及脂质含量的价值。**方法** 对经骨髓穿刺证实的 42 例戈谢病患者(其中 12 例已行脾脏切除)行腹部 MR 检查, 序列为冠状位三维梯度回波 Dixon 水脂分离(3D FFE mDIXON)和 T2WI-STIR 序列。所有患者均正在接受酶替代治疗。评估患者肝脏、脾脏脂质含量的差异及相关性。**结果** 42 个肝脏校正的体积值为 25.15~48.99 ml/kg, 平均 (33.66 ± 6.03) ml/kg, 脂质含量 4.63%~10.09%, 平均 (5.90 ± 1.10) %; 30 个脾脏校正的体积值为 4.48~56.04 ml/kg, 平均 (16.36 ± 10.65) ml/kg, 脂质含量 4.78%~19.39%, 平均 (6.63 ± 2.62) %。同一患者脾脏脂质含量高于肝脏($t=2.16$, $P=0.04$)。**结论** 采用 MRI 测量肝脾脏体积及脂质含量具有一定的可行性, 可用于监测儿童及青少年戈谢病患者的病情及治疗效果。

[第一作者] 陶晓娟(1977—), 女, 天津人, 博士, 副主任医师。研究方向: 儿科影像学。E-mail: taotaoxiaojuan@sina.com

[通信作者] 彭芸, 首都医科大学附属北京儿童医院影像中心, 100045。E-mail: ppengyun@yahoo.com

[收稿日期] 2015-12-02 **[修回日期]** 2016-05-09

[关键词] 磁共振成像;戈谢病;肝脏;脾脏

[中图分类号] R445.2; R589 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2016)07-1080-04

戈谢病是一种常染色体隐性遗传性代谢疾病,由于巨噬细胞内缺乏 β -葡萄糖脑苷脂酶,单核巨噬细胞系统不能将被吞噬的代谢产物完全降解,使葡萄糖脑苷脂在网状内皮系统的巨噬细胞溶酶体内大量蓄积成为 Gaucher 细胞,导致细胞肿胀,正常功能受损;其最易累及的器官依次为脾、肝、骨髓,其次为皮肤、心肺等器官^[1]。脾脏、肝脏受累表现为肝脾增大,脂质含量增高,引起脾亢,贫血、血小板减少,甚至脾梗死和纤维化^[2]。研究^[3-4]认为 MRI 检出的肝脏脂质含量与肝脏活检得到的脂质含量具有高度的一致性,而后者被认为是检测脂质含量的金标准。相对于传统应用 MRS 对脂质进行定量^[5],基于 DIXON 技术的脂质定量方法可以快速获得大范围和高空间分辨率的脂质含量分布图,正逐渐成为脂质测量的主流方法。目前鲜有采用 MRI 测量儿童及青少年戈谢病肝脏、脾脏体积的报道,对戈谢病患者脂质含量的分析多集中在骨组织。本研究进一步了解戈谢病肝脏、脾脏的体积及脂质含量的特征,以期今后的临床治疗提供定量数据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 3 月—2015 年 5 月于我院集中随诊的 42 例戈谢病患者的肝脏、脾脏 MRI 资料,其中男 25 例,女 17 例,年龄 7~31 岁,中位年龄 16.0 岁。包括 I 型 39 例,III 型 3 例。所有患者均经骨髓穿刺检查,符合戈谢病的诊断标准^[6],即骨髓检查发现戈谢细胞、白细胞或皮肤成纤维细胞中 β -葡萄糖苷酶活性低于正常平均值的 20%。12 例患者切除了脾脏。所有患者均接受酶替代治疗,治疗时间 5~16 年,中位治疗时间 7.5 年。

1.2 仪器与方法 采用 Philips Ingenia 1.5T MR 仪,进行腹部冠状位三维梯度回波 Dixon 水脂分离序列(3D FFE mDIXON)和 T2WI-STIR 扫描。3D-mDIXON 成像参数:TR 5.8 ms,TE1/TE2=1.8 ms/4 ms,层厚 2 mm,FOV 300 mm×403 mm,SENSE factor 4,FA 5°。T2WI STIR 成像参数:TR 10 321 ms,TE 160 ms,TE 70 ms,层厚 6 mm/间隔 1 mm,FOV 300 mm×453 mm,SENSE factor 2。检查时间约 15 min。对不能合作的患儿给予口服 10% 水合氯醛,剂量为 0.5 ml/kg 体质量,待患儿熟睡后进行扫描。

1.3 肝脏/脾脏体积及脂质含量测定 体积:将患者腹部冠状位 T2WI-STIR 数据导入半自动软件,于每

一层图像上手工勾画肝脏/脾脏的边缘,软件自动给出肝脏/脾脏的容积(图 1、2),以校正的体积值(ml/kg)表示。

脂质含量:在 mDIXON 序列的脂像、水像上按照 Couinaud 肝脏分段标准将肝脏分成 9 段,在每个肝段相同的位置勾画 ROI,包括尽可能多的肝脏实质并避开大血管,ROI 大小为 5 cm²(图 3)得到相对应的脂像(fat)与水像(water)的信号强度值,根据计算公式:脂质含量(FF)=fat/(fat+water),得到每个肝段的脂质含量,然后取平均值,得到整个肝脏的脂质含量。于 mDIXON 序列的脂像、水像上在脾脏的上、中、下三极取 ROI(图 4),ROI 选取原则、ROI 大小以及脂质含量的计算方法同肝脏。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 Kolmogorov-Smirnov 检验方法进行正态性检验。采用配对 t 检验比较肝脏、脾脏的脂质含量。对肝脏/脾脏的体积、校正体积、脂质含量的相关性采用 Pearson 相关性检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 体积 42 个肝脏体积 870.38~3 243.46 ml,平均(1 679.96±513.34)ml,校正的体积值为 25.15~48.99 ml/kg,平均(33.66±6.03)ml/kg。30 个脾脏体积 227.46~1 681.15 ml,平均(745.52±398.51)ml,校正的体积值为 4.48~56.04 ml/kg,平均(16.36±10.65)ml/kg。

2.2 脂质含量 42 个肝脏脂质含量 4.63%~10.09%,平均(5.90±1.10)%。30 个脾脏脂质含量 4.78%~19.39%,平均(6.63±2.62)%。同一患者脾脏的脂质含量高于肝脏($t=2.16$, $P=0.04$)。

2.3 相关性分析 肝脏体积与其脂质含量呈正相关($r=0.46$, $P<0.01$);校正的肝脏体积与其脂质含量无明显相关性($r=-0.18$, $P=0.26$)。脾脏体积与其脂质含量无明显相关性($r=-0.17$, $P=0.36$);校正的脾脏体积与其脂质含量无明显相关性($r=-0.28$, $P=0.14$)。

3 讨论

戈谢病为常染色体隐性遗传疾病,由于 β -葡萄糖脑苷脂酶缺乏,导致葡萄糖脑苷脂在单核-巨噬细胞的溶酶体中蓄积形成典型戈谢细胞,引起肝脾肿大。研

究^[7]报道正常的校正肝脏体积 $<25\text{ ml/kg}$, 正常的校正脾脏体积 $<2\text{ ml/kg}$ 。本组 42 例患者校正的肝脏体积值为 $25.15 \sim 48.99\text{ ml/kg}$, 平均 $(33.66 \pm 6.03)\text{ ml/kg}$, 明显超过正常值。42 例患者中 12 例在本次检查前切除了脾脏, 剩余 30 例患者的校正脾脏体积值为 $4.48 \sim 56.04\text{ ml/kg}$, 平均 $(16.36 \pm 10.65)\text{ ml/kg}$, 约是正常值的 8 倍。本组患者校正的肝脏、脾脏体积比研究^[7-8]报道的偏高, 分析原因可能是研究报道的患者以成人为主, 而本组患者多为儿童及青少年, 中位年龄 16.0 岁, 明显小于研究^[7-8]报道的年龄。Beutler 等^[9]对 45 例成人戈谢病患者进行回顾性分析发现成人患者的肝脾脏体积、血液指标及骨骼病变无明显进展。其他研究^[8,10]也认为成人患者的症状体征、如肝脏、脾脏的体积比较稳定, 发病越早, 症状及体征越重^[2]。本组患者校正的脾脏体积值明显高于肝脏, 也进一步证实了戈谢病引起的肝脾肿大, 以脾脏肿大为主。

研究^[11]报道, 正常肝脏的脂质沉积为 $0.5\% \sim 3.5\%$, 平均 1.8% , 而非酒精性脂肪性肝病定义为肝脏脂质含量超过 5% 。本组肝脏脂质含量为 $4.63\% \sim 10.09\%$, 平均 $(5.90 \pm 1.10)\%$, 说明戈谢病患者肝脏脂质沉积明显增多。对比本组 30 例未切除脾脏患者的肝脏、脾脏的脂质含量, 同一患者脾脏的脂质含量高于肝脏, 差异均有统计学意义。由于 β -葡萄糖脑苷脂酶缺乏, 导致葡萄糖脑苷脂在单核-巨噬细胞的溶酶体中蓄积形成典型戈谢细胞, 戈谢细胞只聚集在库普弗细胞内并不聚集在肝细胞内^[12]。

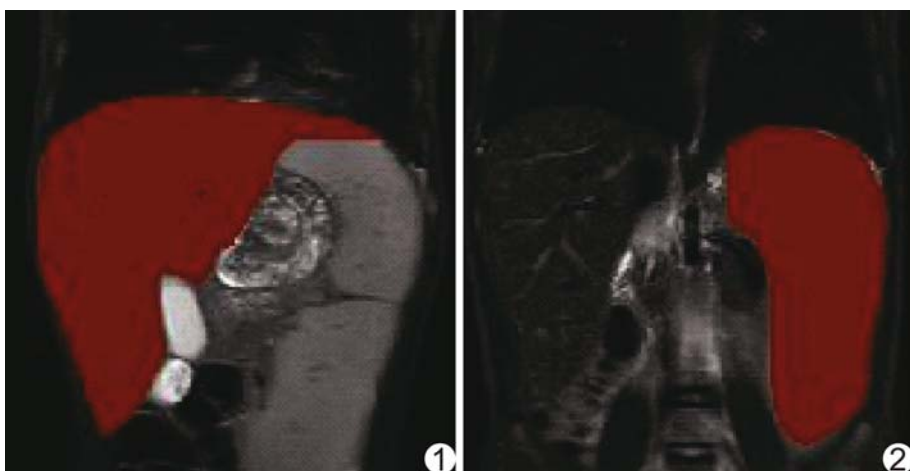


图 1 将患者腹部冠状位 T2WI-STIR 数据导入半自动软件, 于每一层手工勾画肝脏边缘, 软件自动识别肝脏范围(红色区域), 给出肝脏容积 图 2 将患者腹部冠状位 T2WI-STIR 数据导入半自动软件, 于每一层手工勾画脾脏边缘, 软件自动识别脾脏范围(红色区域), 给出脾脏容积

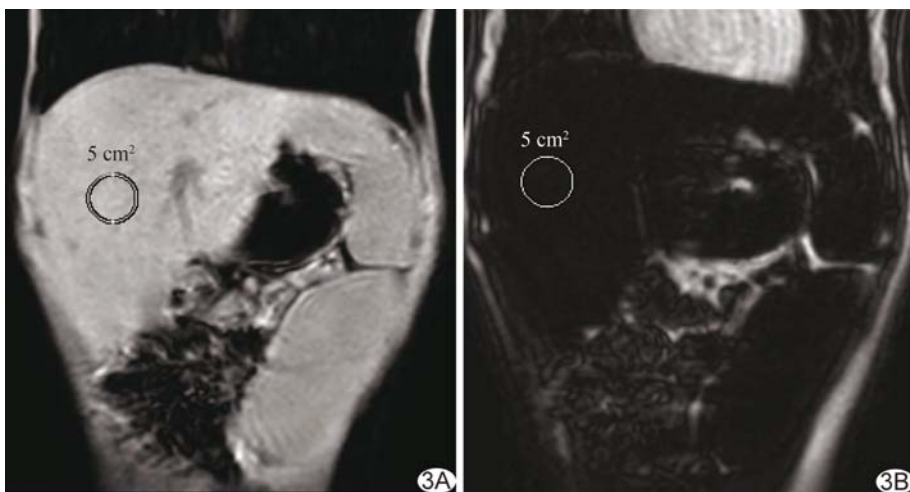


图 3 于肝脏水像(A)、脂像(B)相同位置取相同大小的 ROI

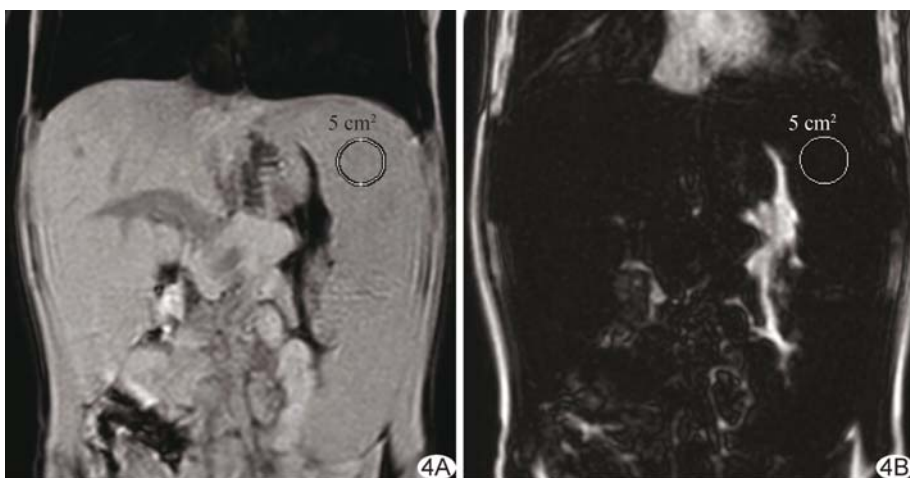


图 4 于脾脏水像(A)、脂像(B)相同位置取相同大小的 ROI

研究^[1,13]报道戈谢病引起多系统脂质沉积,脾脏受累较肝脏重,本研究结果亦证实了这个观点。脾脏是人体的正常破血器官,衰老的红细胞大多在脾内破裂分解,脾肿大至一定程度会出现脾功能亢进。以往对戈谢病仅进行对症输血、支持、抗感染治疗,合并脾功能亢进、年龄>4岁可行脾脏切除。脾脏切除虽然可显著改善脾功能亢进导致的贫血和血小板减少,但患者骨痛、肝脏肿大等仍继续进展,同时也加速葡萄糖脑苷脂在骨髓、肝脏、肺脏等器官的蓄积,还增加了暴发严重感染的机会,以致多数患者死于各种合并症^[14]。因此目前主要应用酶替代治疗。本研究发现,肝脏的脂质含量与其体积呈正相关,而与校正的肝脏体积无相关性,脾脏的脂质含量与其体积及校正的体积均无相关性。此结果是否受到酶替代治疗的影响,尚需要大样本研究证实。脂质含量的研究方法较多,既主要采用 MRS,本研究所采用的 mDIXON 序列的水脂像信号强度比反映脂质含量,是近年来新兴的脂肪定量方法^[15-18]。影响该值准确性的因素一般包括 T1 和 T2* 等。本研究采用了小翻转角以减小 T1 的影响^[19],同时使用了最短的 TE 以降低 T2* 的影响,入组病例未见明显的铁沉积现象,表明得到的脂质含量数值具有较高的可信性。

本研究的局限性:本组患者初诊时均未行 MR 检查,缺乏原始肝脏/脾脏的体积值及最初的肝脏/脾脏脂质含量。今后需完善初诊病例的 MR 检查,并进行随访,比较上述参数的变化。理论上采用 3D 序列测得的体积更为精准,实际操作中,由于需要手动勾画肝脏/脾脏轮廓,3D 序列层数过多,工作量大,效率低,故本研究应用 2D 序列进行体积测量,因测量算法中已考虑到层间隔的影响,故降低了测量误差。

总之,采用 MRI 测量肝脾脏体积及脂质含量具有一定的可行性,由于儿童及青少年戈谢病治疗中,患者仍存在肝脏、脾脏体积增大,脂质含量增高,MRI 可用于监测其病情及治疗效果。

[参考文献]

- [1] Mchugh K, Olsen E ØE, Vellodi A. Gaucher disease in children: Radiology of non-central nervous system manifestations. *Clin Radiol*, 2004,59(2):117-123.
- [2] 溶酶体贮积病医疗协作组《中国戈谢病诊治专家共识》编委会. 中国戈谢病诊治专家共识. *中华医学杂志*, 2011,91(10):665-668.
- [3] Månsson S, Peterson P, Johansson E. Quantification of low fat contents: A comparison of MR imaging and spectroscopy methods at 1.5 and 3 T. *Magn Reson Imaging*, 2012,30(10):1461-1467.
- [4] Hines CD, Agni R, Roen C, et al. Validation of MRI biomarkers of hepatic steatosis in the presence of Iron overload in the ob/ob mouse. *J Magn Reson Imaging*, 2012,35(4):844-851.
- [5] 魏春晓,万凯明,吴强,等. NAFLD 血清肝纤维化指标与¹H-MRS 测定肝内脂肪含量的相关性研究. *医学影像学杂志*, 2015,25(6):1017-1021.
- [6] 胡亚美,江载芳. *实用儿科学*. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2002:2151-2154.
- [7] Pastores GM, Petakov M, Giraldo P, et al. A phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with gaucher disease previously treated with imiglucerase. *Blood Cells Mol Dis*, 2014,53(4):253-260.
- [8] Boomsma JM, Van Dussen L, Wiersma MG, et al. Spontaneous regression of disease manifestations can occur in type 1 Gaucher disease; results of a retrospective cohort study. *Blood Cells Mol Dis*, 2010,44(3):181-187.
- [9] Beutler E, Demina A, Laubscher K, et al. The clinical course of treated and untreated Gaucher disease. A study of 45 patients. *Blood Cells Mol Dis*, 1995,21(2):86-108.
- [10] Piran S, Roberts A, Patterson MA, et al. The clinical course of untreated Gaucher disease in 22 patients over 10 years: Hematological and skeletal manifestations. *Blood Cells Mol Dis*, 2009,43(3):289-293.
- [11] Regnell SE, Peterson P, Trinh L, et al. Magnetic resonance imaging reveals altered distribution of hepatic fat in children with type 1 diabetes compared to controls. *Metabolism*, 2015,64(8):872-878.
- [12] James SP, Stromeyer FW, Stowens DW, et al. Gaucher disease: Hepatic abnormalities in 25 patients. *Prog Clin Biol Res*, 1982,95:131-142.
- [13] Grabowski GA, Hopkin RJ. Enzyme therapy for lysosomal storage disease: Principles, practice, and prospects. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2003,4:403-436.
- [14] Simpson WL, Hermann G, Balwani M. Imaging of Gaucher disease. *World J Radiol*, 2014,6(9):657-668.
- [15] Smith AC, Parrish TB, Abbott R, et al. Muscle-fat MRI: 1.5 Tesla and 3.0 Tesla versus histology. *Muscle Nerve*, 2014,50(2):170-176.
- [16] Dong Z, Luo Y, Zhang Z, et al. MR quantification of total liver fat in patients with impaired glucose tolerance and healthy subjects. *PLoS One*, 2014,9(10):e111283.
- [17] Fischer MA, Pfirrmann CW, Espinosa N, et al. Dixon-based MRI for assessment of muscle-fat content in phantoms, healthy volunteers and patients with achillodynia: Comparison to visual assessment of calf muscle quality. *Eur Radiol*, 2014,24(6):1366-1375.
- [18] 刘伟,赖云耀,洪楠,等. 3.0T 水脂分离梯度回波成像定量分析肝脏脂肪含量的可行性. *中国医学影像技术*, 2014,30(3):457-461.
- [19] Kühn JP, Jahn C, Hernando D, et al. T1 bias in chemical shift-encoded liver fat-fraction: Role of the flip angle. *J Magn Reson Imaging*, 2014,40(4):875-883.