

❖ 实验研究

Evaluation of rat nonalcoholic fatty liver based on multi-echo liver interpolated volume excitation imaging

WANG Jia¹, YAO Feirong¹, HU Jingcheng², MAO Qing³,
FU Naiqi³, LI Hong⁴, HU Chunhong^{1*}

(1. Department of Radiology, 2. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China; 3. Suzhou Lonwin Medical System Co., Ltd, Suzhou 215126, China; 4. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Soochow University, Suzhou 215123, China)

[Abstract] **Objective** To observe the value of MR multi-echo liver interpolated volume excitation image (mLIVE) in diagnosis of rat nonalcoholic fatty liver. **Methods** Totally 64 female SD rats were selected and randomly divided into experiment group ($n=40$) and control group ($n=24$). Rats in experimental group were fed high-fat diet, while those in control group were fed normal diet. Five experimental and 3 control rats were selected for liver MR examination, histopathological examination and liver fat content determination every week after 4 weeks, respectively. Then the results of liver fat fraction (FF) obtained with mLIVE imaging, pathological and fat contents of the 2 groups were compared. **Results** The average FF value of control and experiment group was $(5.67 \pm 0.69)\%$ and $(10.48 \pm 3.24)\%$, respectively ($P < 0.05$). In experimental group, there were 11 rats with mild fatty liver, 16 with moderate fatty liver and 9 with severe fatty liver. The average FF value of different state of fatty liver in experiment group were $(7.99 \pm 1.48)\%$, $(10.38 \pm 1.70)\%$ and $(13.71 \pm 4.33)\%$, respectively ($P < 0.05$). The average liver fat contents of 2 groups was $(18.83 \pm 6.29) \text{ nmol/mg}$ and $(50.44 \pm 20.24) \text{ nmol/mg}$, respectively ($P < 0.05$). There was positive correlation between liver FF and liver fat contents ($r=0.74$, $P < 0.001$), and the linear regression equation was $y=4.22+0.13x$. **Conclusion** MR mLIVE imaging can be used for quantitative analysis of liver fat, and therefore the evaluation of fatty liver.

[Keywords] nonalcoholic fatty liver disease; rat; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2020.01.007

基于多回波肝脏内插容积激发成像评价大鼠非酒精性脂肪肝

王 佳¹, 姚飞荣¹, 胡竞成², 毛 青³, 付乃奇³, 李 红⁴, 胡春洪^{1*}

(1. 苏州大学附属第一医院放射科, 2. 内分泌科, 江苏 苏州 215006;
3. 苏州朗润医疗系统有限公司, 江苏 苏州 215126;
4. 苏州大学生物化学与分子生物学系, 江苏 苏州 215123)

[摘要] **目的** 观察多回波肝脏内插容积激发成像(mLIVE)诊断非酒精性脂肪肝大鼠的价值。**方法** 选取 64 只雌性 SD 大鼠, 随机分为实验组($n=40$)及对照组($n=24$), 实验组喂饲高脂饮食、对照组给予普通饲喂。于饲养 4 周后每周选

[基金项目] 江苏省数字创新诊疗装备应用示范研究项目(2017YFC0114300)。

[第一作者] 王佳(1993—), 男, 江苏淮安人, 在读硕士。研究方向: 消化系统影像。E-mail: 15862417362@163.com

[通信作者] 胡春洪, 苏州大学附属第一医院放射科, 215006。E-mail: hch5305@163.com

[收稿日期] 2019-04-08 **[修回日期]** 2019-11-13

取 5 只实验组和 3 只对照组大鼠行肝脏 MR、组织病理检查及测定脂肪含量,对 mLIVE 成像测得的 2 组大鼠肝脏脂肪分数(FF)与病理结果及肝脏脂肪含量进行比较。**结果** 对照组和实验组平均 FF 分别为 $(5.67 \pm 0.69)\%$ 和 $(10.48 \pm 3.24)\%$ ($P < 0.05$)。实验组 11 只轻度脂肪肝,16 只中度脂肪肝,9 只重度脂肪肝,平均 FF 分别为 $(7.99 \pm 1.48)\%$, $(10.38 \pm 1.70)\%$ 和 $(13.71 \pm 4.33)\%$,两两比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。2 组大鼠肝脏平均脂肪含量分别为 $(18.83 \pm 6.29) \text{ nmol/mg}$ 和 $(50.44 \pm 20.24) \text{ nmol/mg}$ ($P < 0.05$),肝脏 FF 与脂肪含量呈显著正相关($r = 0.74$, $P < 0.001$),直线回归方程为 $y = 4.22 + 0.13x$ 。**结论** mLIVE 成像可定量分析非酒精性脂肪肝大鼠肝脏脂肪含量,可用于评估脂肪肝。

[关键词] 非酒精性脂肪肝;大鼠;磁共振成像

[中图分类号] R575.5; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2020)01-0027-05

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精和其他明确因素引起的以肝细胞脂肪过度沉积和脂肪变性为特征的病理综合征。目前活体组织学检查仍是诊断、评定 NAFLD 分级的金标准,但有创性和取样误差限制了其临床应用。MR 检查安全无创,可用于早期诊断 NAFLD 和监测脂肪变性及铁负荷。MRS 是评估肝脏脂肪变性和铁负荷的最有价值的非侵入性检查方法^[1],但其扫描和后处理过程耗时长,更重要的是目前仍缺乏对 MRS 检测活体内脂肪含量准确性的共识,使得 MRS 用于脂肪肝尚停留在临床研究阶段。同/反相位法可在一次重复时间内同时重建正、反相位图,缩短扫描时间,使图像更清晰、更具可比性^[2]。研究^[3]表明同/反相位法 MRI 可用于诊断脂肪肝和判断其程度;但也有研究^[4]发现,受铁负荷的干扰,同/反相位法采集信号过程中会产生显著的 $T2^*$ 效应,导致水脂评估错误。基于最小二乘法估计和不对称回波迭代分解水脂成像(iterative decomposition of water and fat with asymmetry and least squares estimation quantitative fat imaging, IDEAL-IQ)技术通过采集多回波相位信号,可在脂肪定量分析过程中校正静磁场不均匀性及 $T2^*$ 衰减的影响,体外研究^[5-6]亦证明该技术分析结果与肝脂肪含量具有较高的相关性。本研究应用基于多梯度回波序列的肝脏内插容积激发(multi echo liver interpolated volume excitation, mLIVE)技术完全分离体素内水和脂肪,并通过动物实验验证其评估脂肪肝的可行性。

1 资料与方法

1.1 实验对象 选取 64 只雌性 SD (Sprague Dawley)大鼠(由苏州大学实验动物中心提供),体质量 $150 \sim 300 \text{ g}$,平均 $(260 \pm 22.44) \text{ g}$,按体质量编号后,以系统交替随机化法分为 2 组。对实验组($n=40$)采用高脂饲料喂养,建立 NAFLD 动物模型;对照组($n=24$)采用普通饲料喂养。于喂养 4 周后每周分别

选取实验组 5 只和对照组 3 只大鼠进行实验,实验期间对照组大鼠予维持普通饲料喂养,实验组大鼠予维持高脂饲料喂养。

1.2 仪器与方法 采用朗润万磁王 1.5T 超导 MR 系统,4 通道小动物线圈。使用 4%水合氯醛($0.3 \text{ ml}/100 \text{ g}$ 体质量)腹腔麻醉后,以俯卧位保定大鼠于线圈内,使其肝脏位于线圈中心位置,以弹性绷带包裹大鼠腹部减轻呼吸伪影。先后采集常规三平面定位图和轴位 mLIVE 图像。mLIVE 序列扫描参数:重复时间 378 ms,回波 3 个,回波时间分别为 2.2、4.4、6.6 ms,翻转角 12° ,层厚 1.00 mm,层数 26,采集矩阵为 160×128 ,视野为 $120 \text{ mm} \times 96 \text{ mm}$,平均次数 2,扫描时间 1 min 17 s。

1.3 数据测量及分析 将原始数据导入万磁王工作站,软件自动重建肝脏脂肪分数图。由 2 名具有 3 年和 5 年以上腹部影像学诊断经验的医师于肝门水平肝右叶中央区域分别选取 3 个面积 $0.10 \sim 0.20 \text{ cm}^2$ 的圆形 ROI,避开主要血管,软件自动显示每个 ROI 内脂肪分数(fat fraction, FF)的平均值(图 1),以 3 个 ROI 内所测平均值作为大鼠肝脏 FF。

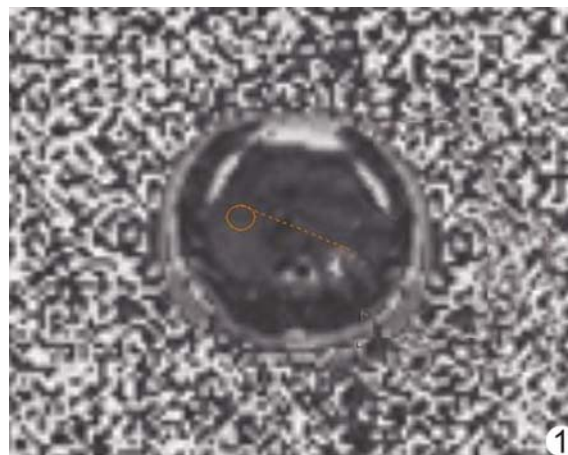


图 1 大鼠肝脏 FF 测量示意图 于脂肪分数图上选取 ROI,系统自动显示 FF,图示 11 周实验组大鼠 FF 为 18.47%

1.4 病理检查 MR 检查结束处死大鼠,取肝右叶中央区域尽可能接近放置 ROI 的组织标本,经 10% 中性甲醛固定、脱水、石蜡包埋等处理后行 HE 染色及油红 O 染色。依据《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)》^[1]肝脂肪变性病理分级标准分析结果: < 5% 为无脂肪变性, 5% ~ 33% 为轻度, 34% ~ 66% 为中度, > 66% 为重度。切取 20 mg 剩余大鼠肝脏组织行气相质谱分析测定中性脂肪酸含量,以中性脂肪酸/湿重代表肝脏组织脂肪含量。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用组内相关系数 (intraclass correlation coefficient, ICC) 评估 2 名医师测量 FF 结果的一致性。ICC ≥ 0.75 为一致性良好, $0.40 < \text{ICC} < 0.75$ 为一致性一般。组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 Bonferroni 法。采用 Pearson 相关分析 FF 与脂肪含量的相关性,并拟合回归方程。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

实验组共 36 只大鼠成功建立 NAFLD 模型,对照组共 20 只大鼠完成实验过程。

2.1 病理结果 实验组中,11 只轻度脂肪肝,16 只中度脂肪肝,9 只重度脂肪肝;5 周后大鼠肝脏出现轻度脂肪变性,7 周后脂肪变性比例增大,多见点性坏死,8 周后可见纤维组织增生(图 2)。对照组均为正常肝组织。

饲喂 5 周后实验组大鼠肝脏出现点状脂肪沉积,且随着时间延长,单个脂滴体积及脂肪沉积范围增大(图 3)。对照组大鼠肝脏未见脂肪沉积。

2.2 FF 与病理等级的关系 2 名医师测量 FF 的 ICC 值为 0.81[95%CI(0.68,0.89)],具有良好的一致性,将 2 名医师测得的 FF 平均值纳入最终分析。对照组正常肝脏及实验组轻、中、重度脂肪肝的平均 FF 分别为 $(5.67 \pm 0.69)\%$ 、 $(7.99 \pm 1.48)\%$ 、 $(10.38 \pm 1.70)\%$ 和 $(13.71 \pm 4.33)\%$,组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);经 Bonferroni 法两两比较,不同病理级别肝脏 FF 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$,图 4)。

2.3 FF 与脂肪含量的关系 对照组及实验组大鼠肝脏平均脂肪含量分别为 $(18.83 \pm 6.29) \text{ nmol/mg}$ 和 $(50.44 \pm 20.24) \text{ nmol/mg}$,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。Pearson 相关分析示:实验组肝脏 FF 与脂肪含量呈正相关 ($r = 0.74, P < 0.001$),直线回归方程 $y = 4.22 + 0.13x$ (y 代表 FF, x 代表脂肪含量)(图 5)。

3 讨论

早期脂肪肝常无明显特异性症状,易被忽视,若不早期干预,可从单纯性脂肪肝进展为脂肪性肝炎和肝硬化,甚至肝功能衰竭、肝癌。因此,早期筛查对诊治脂肪肝有重要意义^[4]。

目前已有不同影像学检查技术在肝脂肪变性方面的比较研究^[7]。超声是最常用和最简便的非侵入性检

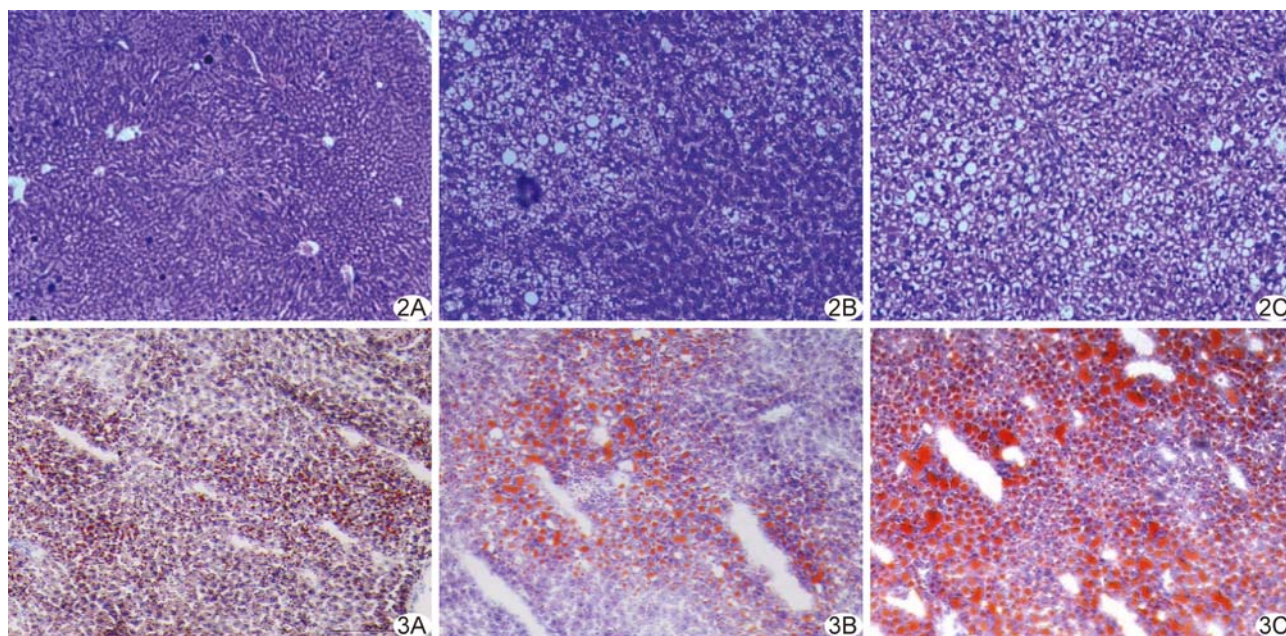


图 2 不同时间点实验组大鼠肝组织病理表现(HE, $\times 100$) A. 饲喂 5 周后出现轻度脂肪变性; B. 7 周后脂肪变性比例增大,多见点性坏死; C. 8 周后见纤维组织增生 图 3 不同时间点实验组大鼠肝组织病理表现(油红 O, $\times 100$) A. 饲喂 5 周后出现点状脂质沉积; B. 7 周后单个脂滴体积增大; C. 8 周后脂肪沉积范围增大

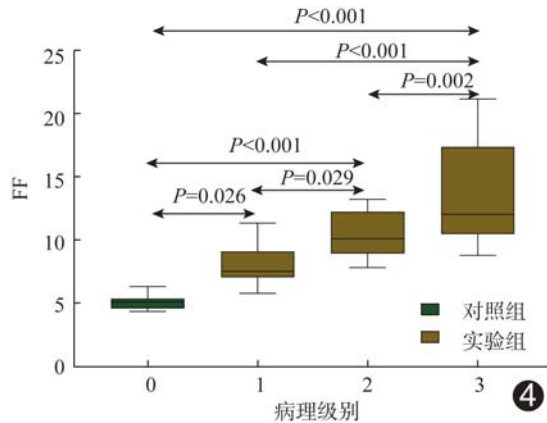


图4 不同级别脂肪肝大鼠 FF 结果图(1、2 和 3 分别为实验组轻、中、重度脂肪肝)

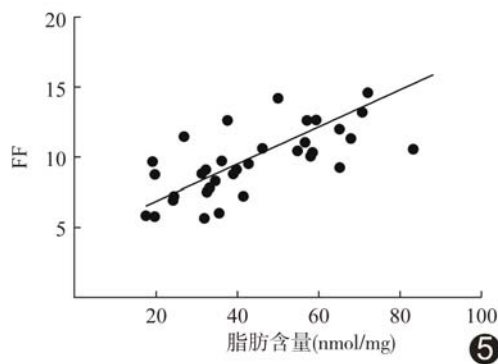


图5 实验组大鼠肝脏 FF 与脂肪含量相关性散点图,图示 FF 与脂肪含量呈正相关, $r=0.74$

查方法,可用于诊断中重度脂肪变性,但无法精确定量分析脂肪变性程度及比较单纯性脂肪肝和脂肪性肝炎^[8]。CT 通过测量肝脏和脾脏的灰度等级,可定量肝细胞脂肪浸润比例;对于 $>33\%$ 的肝组织脂肪变性,CT 成像的敏感度和特异度分别为 64.0% 和 96.4% ^[9],其缺点之一在于不可避免的 X 线辐射。近年来 MR 技术的发展,如水脂分离成像等技术,为无创定性、定量分析人体脂肪代谢及诊断相关代谢性疾病,监测和预后评估提供了可能^[10-11]。水脂分离成像技术主要包括 Dixon 和 IDEAL 技术,其原理均为化学位移,即组织中水和脂肪中氢质子所处的分子环境不同,共振频率也存在差异;通过分别采集水和脂肪的同相位和反相位回波信号,可得到纯水和纯脂肪的图像。mLIVE 成像技术是由 Dixon 技术发展而来的多回波水脂分离算法,可在短时间内精确计算 $T2^*$ 的分布,校正回波之间的信号衰减,进一步获得基于多峰水脂模型的定量分析图像。本研究通过动物模型获得清晰的肝脏脂肪含量分布图像,证明 MR 脂肪定量分析

结果与肝脏组织学及生化结果具有相关性。

已有研究^[12]证实 mLIVE 序列测得的 FF 与水脂模型中脂肪含量呈高度正相关。胡竞成等^[13]采用 mLIVE 序列分析糖尿病和正常健康人群胰腺,发现组间胰腺 FF 差异具有统计学意义,且胰腺 FF 与糖尿病相关临床指标具有相关性,提示胰腺脂肪含量增加可能对 2 型糖尿病的发生具有重要意义。本研究表明,MR mLIVE 测得的 FF 与肝脏脂肪含量具有较高相关性,可反映脂肪肝严重程度。

本研究的主要不足之处:①为动物实验结果,有待进一步验证;②建立大鼠脂肪肝模型过程未观察动物日常生活变化,且未监测其体质量及血液生化学指标如甘油三酯、总胆固醇等;③理论上 MR mLIVE 技术能够准确估计 $T2^*$ 分布,校正回波间信号衰减,但组织学检查未评估铁沉积情况。

综上所述,基于 MR mLIVE 技术对非酒精性脂肪肝大鼠肝脂肪定量分析与组织学结果和生物化学获得的脂肪含量相关性良好,用于评估脂肪肝具有可行性,可非侵入性地评估脂肪肝程度、监测药物治疗等干预措施的效果。

[参考文献]

- [1] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2010, 2(4): 43-48.
- [2] 庄碧梅, 韩成坤, 陈识, 等. 双回波序列和 ^1H -MRS 检测非酒精性脂肪肝大鼠肝内脂肪含量[J]. 中国医学影像技术, 2015, 31(6): 812-815.
- [3] 史长征, 张平平, 夏明汉, 等. 同、反相位 MRI 诊断大鼠非酒精性脂肪肝[J]. 中国医学影像技术, 2013, 29(6): 853-856.
- [4] 王敏, 元开, 贾守强, 等. 一种新的评价非酒精性脂肪肝的影像学指标[J]. 临床放射学杂志, 2018, 37(6): 954-956.
- [5] 刘伟, 邸强, 赖云耀, 等. 采用 3.0T MR 不同分析方法进行体外模型脂肪定量分析的价值[J]. 中华放射学杂志, 2014, 48(12): 1033-1037.
- [6] 韩成坤, 韩海伟, 陈识, 等. MR 三回波序列在大鼠非酒精性脂肪肝模型中的应用[J]. 中国医学影像技术, 2014, 30(2): 189-193.
- [7] QAYYUM A, CHEN D M, BERIMAN R S, et al. Evaluation of diffuse liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging: which modality is best? [J]. Clin Imaging, 2009, 33: 110-115.
- [8] FERRAIOLI G, SOARES MONTEIRO L B. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(40): 6053-6062.
- [9] BYUN J, LEE S S, SUNG Y S, et al. CT indices for the diagnosis of hepatic steatosis using non-enhanced CT images:

development and validation of diagnostic cut-off values in a large cohort with pathological reference standard [J]. Eur Radiol, 2019, 29(8): 4427-4435.

- [10] DIJKSTRA H, HANDAYANI A, KAPPERT P, et al. Clinical implications of non-steatotic hepatic fat fractions on quantitative diffusion-weighted imaging of the liver [J]. PLoS One, 2014, 9: e87926.
- [11] DI M M, PACIFICO L, BEZZI M, et al. Comparison of

magnetic resonance spectroscopy, proton density fat fraction and histological analysis in the quantification of liver steatosis in children and adolescents [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22: 8812-8819.

- [12] 李振玉, 王娟, 刘斌, 等. 多回波肝脏内插容积激发评价水脂模型脂肪含量的可行性 [J]. 中国医学物理学杂志, 2017, 34(5): 468-471.
- [13] 胡竞成, 许虹, 黄亚楠, 等. 胰腺脂肪含量与 2 型糖尿病的相关性 [J]. 中华糖尿病杂志, 2017, 9(12): 770-773.

Pulmonary papillary adenoma: Case report

肺乳头状腺瘤 1 例

邓娟, 刘显旺, 薛彩强, 李昇霖, 柴彦军, 周俊林

(兰州大学第二医院放射科 兰州大学第二临床医学院 甘肃省医学影像重点实验室, 甘肃 兰州 730030)

[Keywords] lung neoplasms; adenoma; tomography, X-ray computed

[关键词] 肺肿瘤; 腺瘤; 体层摄影术, X 线计算机

DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2020.01.008

[中图分类号] R734.2; R814.42 [文献标识码] B [文章编号] 1003-3289(2020)01-0031-01

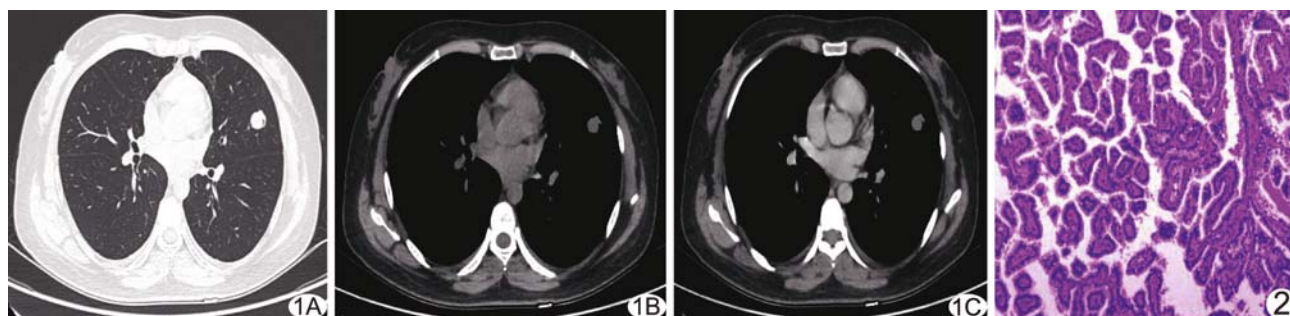


图 1 肺乳头状腺瘤的 CT 表现 A. 平扫肺窗窗图; B. 平扫纵隔窗窗图; C. 增强扫描静脉期图像 图 2 病理图(HE, $\times 200$)

患者女, 36 岁, 因“无明显诱因咳嗽 1 月余, 不伴咳痰, 偶有胸闷、气短症状”入院。患者 1 周前于外院接受对症治疗后干咳有好转, 外院胸部 CT 检查提示左肺上叶占位性病变。入院查体及实验室检查未见异常。胸部 CT: 平扫肺窗示左肺上叶舌段高密度结节影, 大小约 $1.9\text{ cm} \times 1.5\text{ cm} \times 1.3\text{ cm}$, 边缘光整, 无分叶及毛刺, 近边缘可见条带状气体密度影(图 1A), 纵隔窗示结节密度均匀, CT 值约 15 HU(图 1B); 增强扫描静脉期结节呈轻度强化, CT 值约 31 HU(图 1C)。CT 诊断: 左肺上叶结节, 多考虑良性肿瘤。行胸腔镜下肺楔形切除术, 术中见肿瘤位于左肺上叶舌段, 大小约 $2.0\text{ cm} \times 1.5\text{ cm} \times 1.3\text{ cm}$, 质硬, 与局部胸膜无粘连。术后病理: 镜下见瘤组织呈小乳头状排列, 被覆柱状上皮细胞(图 2); 免疫组织化学染色: CKp(+), Vim(+), TTF-1(+), CEA(-), Syn(-), Ki-67(阳性细胞数

2%)。病理诊断: 肺乳头状腺瘤。

讨论 肺乳头状腺瘤是一种罕见的肺部肿瘤, 其发生机制尚不明确, 可能与肺部炎症刺激有关, 其可能起源于细支气管肺泡上皮的干细胞。本病可发生于任何年龄, 男性略多于女性, 患者一般无临床症状, 多为胸部影像学检查偶然发现。本病影像学上多表现为肺外带边缘光滑的类圆形软组织结节或肿块, 无分叶及毛刺, 无胸膜牵拉等征象; 肿瘤直径多为 2~3 cm, 密度均匀, 增强后可强化或不强化。本例肿瘤边缘光滑, 密度均匀, 呈轻度强化, 符合典型乳头状腺瘤影像学表现。本病手术切除肿瘤后预后良好, 但不排除有恶性可能。肺乳头状腺瘤难以与肺硬化性血管瘤、错构瘤、肺泡性腺瘤等肺部良性肿瘤相鉴别, 确诊主要依靠病理学检查。

[第一作者] 邓娟(1993—), 女, 安徽亳州人, 在读硕士。E-mail: 2377052591@qq.com

[收稿日期] 2019-03-01 [修回日期] 2019-06-21