

钆塞酸二钠增强MRI对原发性胆汁性胆管炎患者肝功能评估的可行性分析

罗 钧, 陈惠枚, 皮凤玲, 成彦霖, 王亚弟, 赵双全* (广东省深圳市宝安区人民医院放射科, 广东深圳 518101)

摘要:目的 分析钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)增强磁共振成像(MRI)评估原发性胆汁性胆管炎(PBC)患者肝功能的可行性。方法 21例PBC患者(PBC组)和21例肝炎后肝硬化患者(对照组)进行Gd-EOB-DTPA增强MRI检查, 比较两组肝脏相对增强度(RE)和胆总管对比噪声比(CNR)。结果 相同Child-Pugh分级的PBC患者肝脏RE和胆总管CNR随Gd-EOB-DTPA注射后时间延长而增加($P < 0.01$), 相同时间点肝脏RE和胆总管CNR随着Child-Pugh分级增加而降低($P < 0.01$)。不同Child-Pugh分级的PBC组和对照组患者在各时间点肝脏RE和胆总管CNR差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 Gd-EOB-DTPA增强MRI可用于评估PBC患者肝功能。

关键词: 钆塞酸二钠; MRI; 原发性胆汁性胆管炎; 肝硬化

中图分类号: R 657

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)04-0479-04

Feasibility of gadolinate enhanced MRI in evaluating liver function of primary biliary cholangitis

LUO jun, CHEH Hui-mei, PI Feng-ling, CHENG Yan-lin, WANG Ya-di, ZHAO Shuang-quan* (Department of Radiology, Bao'an District People's Hospital, Shenzhen 518101, China)

Abstract: Objective To investigate the feasibility of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI in evaluating the liver function of primary biliary cholangitis (PBC). Methods Twenty-one patients with PBC (PBC group) and 21 with posthepatic cirrhosis (control group) underwent Gd-EOB-DTPA enhanced MRI. The relative enhancement (RE) of liver and contrast noise ratio (CNR) of common bile duct were compared between two groups. Results Hepatic RE and common bile duct CNR were increased with Gd-EOB-DTPA injection time in PBC patients with same Child-Pugh grading, but they decreased with incremental Child-Pugh grading at same timepoint ($P < 0.01$). After injecting Gd-EOB-DTPA, there was no significant difference in hepatic RE and common bile duct CNR between PBC group with different Child-Pugh grading and control group ($P > 0.05$). Conclusion Gd-EOB-DTPA enhanced MRI is feasible to evaluate the liver function of PBC patients.

Key words: Gd-EOB-DTPA; MRI; primary biliary cholangitis; cirrhosis

原发性胆汁性胆管炎(PBC)是一种病因不明的自身免疫性疾病^[1]。肝移植是晚期PBC的唯一有效治疗方法。术前肝功能评估对手术成功至关重要。目前, 临床评估肝功能最常见的方法是Child-Pugh分类, 但是其只能评估整体肝功能^[2]。磁共振成像(MRI)通常用于肝脏解剖评估, 具有非侵入性和非电离的性质, 并且随着肝特异性造影剂的引入, 增强MRI用于肝功能的评估已成为可能^[3]。钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)是一种肝脏特异性造影剂, 经静脉给药后约50%由肝细胞摄取并排泄到胆汁中^[4]。因

此, Gd-EOB-DTPA增强MRI可用于评价肝实质、胆管的结构和功能完整性。此外, Gd-EOB-DTPA增强MRI可以反映局部肝功能, 克服了常规血清指标只能评价整体肝功能的局限性^[5]。目前将Gd-EOB-DTPA增强MRI应用于PBC患者肝功能评估中的研究并不多, 尚不清楚该法是否有助于区分同一Child-Pugh分级的PBC和肝炎后肝硬化患者。因此, 本研究通过Gd-EOB-DTPA增强MRI评估不同Child-Pugh分级PBC患者的肝功能, 并与肝炎后肝硬化患者进行比较, 现将结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2017年8月至2019年8月在本院接受治疗的

收稿日期: 2020-01-06; 修订日期: 2020-03-06

作者简介: 罗 钧(1982-), 男, 本科, 主治医师

通信作者: 赵双全(1980-), 男, 本科, 副主任医师

21例PBC患者(PBC组)和21例肝炎后肝硬化患者(对照组,包括甲、乙型肝炎重叠感染7例,乙型肝炎9例,丙型肝炎4例,丙型肝炎1例)为研究对象。其中PBC组男10例,女11例,年龄(53.4±6.2)岁;对照组男14例,女7例,年龄(55.8±6.6)岁。参照Child-Pugh分级标准^[5],PBC组Child-Pugh A、B和C级分别有12、5和4例,对照组分别有10、7和4例。PBC组的纳入标准为:(1)血清抗线粒体抗体AMA滴度≥1:40;(2)长期(超过24周)碱性磷酸酶异常升高>正常上限的1.5倍。PBC组的排除标准为:(1)多发灶性病变;(2)门静脉及其主要分支内血栓;(3)严重腹水、肝肾功能不全。对照组的纳入标准为:(1)急性肝炎病程半年以上,或原乙型、丙型、丁型肝炎患者,或HBsAg携带者,本次因同一病原体或与另一病原体重叠感染,再次出现肝炎症状、体征及肝功能异常;(2)肝组织的病理表现为肝纤维化和结节形成。对照组的排除标准为:(1)自身免疫性肝炎;(2)合并肝癌或其他严重肝胆疾病;(3)合并严重心、脑、肾或肺功能障碍。肝功能检查包括血清白蛋白、总胆红素、凝血酶原时间、腹水评估和肝性脑病,均在MRI检查后1周内进行,以评估Child-Pugh评分。所有参与研究的个体均知情同意。

1.2 MR扫描

使用带有八通道体部阵列线圈的3.0 T Skyra扫描仪(德国Siemens公司)进行MRI数据采集。MRI检查前,所有受试者禁食至少4 h。以1.0 mL/s的速率静脉内注射Gd-EOB-DTPA(德国Bayer Schering Pharma公司,0.1 mL/kg),然后以相同的速率立即推注20 mL生理盐水进行稀释,同时应用阵列空间灵敏度编码技术(ASSET)校准灵敏度,并在造影剂注射前和注射后5、20和40 min进行三维脂肪抑制快速扰相梯度回波序列(3D-FS-FSPGR)和肝脏容积加速(LAVA)采集。

1.3 图像定量分析

将感兴趣区(ROIs)置于肝门水平的4个肝段(左内侧、左外侧、右前、右后)的实质内(图1),计算Gd-EOB-DTPA注射后5、20和40 min的相对增强度(RE)。从轴向图像中提取胆总管中心的信号强度(SI)、同侧腰大肌中心的SI和同侧背景噪声的标准偏差,计算Gd-EOB-DTPA注射后40 min的总胆管对比噪声比(CNR)。

1.4 图像定性分析

由2名具有5 a以上腹部MRI诊断经验的主治放射科医生对MRI图像的可视化程度进行4点分级^[6]:4分为良好的肝实质和胆管腔增强,腔内完全被造影剂填充,边缘轮廓清晰,图像质量优良;3分为中等肝实质和胆管管腔增强,边缘稍模糊,图像质量好,无伪影,造影剂浓度不影响对肝实质和胆管的评价;2分为微小肝实质和胆管管腔增强,边缘模糊,伪影、噪声和造影剂浓度对图像影响较大,但能满足诊断要求;1分为图像质量差,不能满足诊断要求。两位医生对肝功能分类和肝硬化类型的资料并不知情,在评估MRI图像时的可视化评分分别为(3.57±0.05)和(3.60±0.04)分,Kappa=0.912,P<0.01,说明观察者之间的一致性较好。

1.5 评价指标

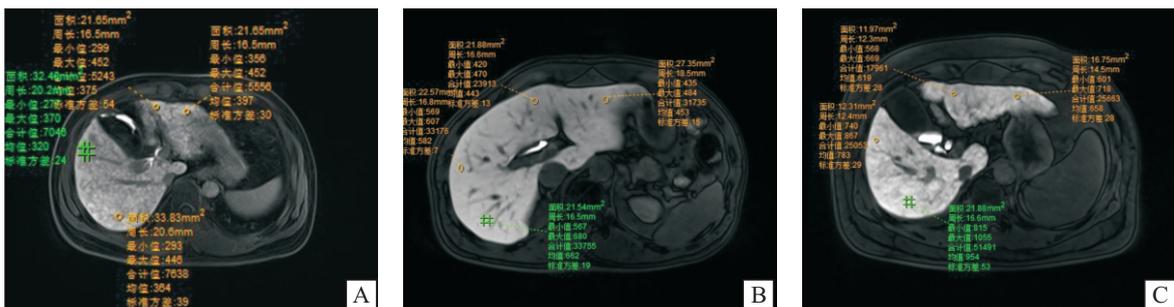
比较不同时间点(注射造影剂后5、20和40 min)PBC患者中所有Child-Pugh分级的RE和CNR,以及两组患者相同Child-Pugh分级的RE和CNR。

1.6 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验、单因素方差分析及q检验;有序分类资料采用秩和检验。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PBC患者注射造影剂后肝脏RE和胆总管CNR的变化



A: 男, 38岁, Child-Pugh A级; B: 男, 48岁, Child-Pugh B级; C: 女, 46岁, Child-Pugh C级

图1 定量分析图

同一Child-Pugh分级的PBC患者的肝脏RE和胆总管CNR均随着时间的延长而显著增加($P<0.01$); 相同时间点, 肝脏RE和胆总管CNR随着Child-Pugh分级的增加而显著降低($P<0.01$), 见表1。

2.2 两组患者肝脏RE和胆总管CNR的比较

注射Gd-EOB-DTPA后, 不同Child-Pugh分级的PBC组和对照组患者在各时间点的肝脏的RE和胆总管CNR差异均无统计学意义($P>0.05$), 见表2、3。

3 讨论

目前, PBC患者的肝功能评估影像学方法仍处于探索阶段, 随着肝胆系统特异性磁共振造影剂Gd-EOB-DTPA的引入, 使增强MRI在临床上应用于肝功能的评估成为可能。前期文献报道了Gd-EOB-DTPA增强MRI在评估PBC患者与健康人群肝功能表现的差异^[6], 但尚不清楚该法是否有助于区分同一Child-Pugh分级的PBC和肝炎后肝硬化患者。本研究

对此进行了探讨, 发现在PBC患者中, RE和CNR均随着Child-Pugh等级的增加而降低。然而, 同一Child-Pugh分级的不同病因肝硬化患者肝脏RE和胆总管CNR差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果提示Gd-EOB-DTPA增强MRI可用于评价PBC患者的肝功能, 但可能无法区分不同病因的肝硬化。当然, 这也可能与研究样本较少有关。

Gd-EOB-DTPA是一种顺磁造影剂, 来源于Gd-DTPA, 并且有一个额外的亲脂基团(EOB)连接到DTPA骨干, 极易被肝细胞吸收, 能缩短自旋晶格弛豫时间^[7-8]。静脉注射后, 约一半的Gd-EOB-DTPA通过有机阴离子转运多肽OATP1B1/OATP1B3转移到功能性肝细胞, 随后通过多药耐药相关蛋白2排泄到胆汁中; 其余部分则通过肾脏系统排出体外^[9]。Palmucci等^[10]研究发现, 造影剂注射后20 min肝实质峰值增强, 注射后40 min胆总管峰值增强。以此为依据, 本研究选取20、40 min作为主要的肝胆

表1 PBC患者注射造影剂后肝脏RE和胆总管CNR的变化

$\bar{x} \pm s, n=21$

时间/min	RE			CNR		
	A级	B级	C级	A级	B级	C级
5	0.63±0.05	0.36±0.04	0.20±0.06	10.72±0.42	8.62±0.20	2.50±0.28
20	0.84±0.07 ^a	0.48±0.02 ^a	0.33±0.05 ^a	15.83±0.45 ^a	10.54±0.27 ^a	3.64±0.21 ^a
40	0.86±0.07 ^a	0.49±0.02 ^a	0.34±0.04 ^a	18.31±0.63 ^{ab}	12.60±0.59 ^{ab}	5.15±0.29 ^{ab}

与5 min比较: ^a $P<0.01$; 与20 min比较: ^b $P<0.01$

表2 两组患者注射造影剂后第5、20和40 min肝脏RE的变化

$\bar{x} \pm s, n=21$

分组	Child-Pugh分级	5 min	20 min	40 min
PBC组	A级	0.65±0.05	0.86±0.07	0.86±0.07
	B级	0.36±0.04	0.47±0.02	0.49±0.02
	C级	0.23±0.06	0.33±0.05	0.34±0.04
对照组	A级	0.66±0.04	0.87±0.05	0.88±0.05
	B级	0.36±0.03	0.47±0.01	0.48±0.02
	C级	0.23±0.02	0.32±0.01	0.33±0.01

同一时间、同一级别与对照组比较均 $P>0.05$

表3 两组注射造影剂后第5、20和40 min胆总管CNR的变化

$\bar{x} \pm s, n=21$

分组	Child-Pugh分级	5 min	20 min	40 min
PBC组	A级	10.72±0.42	15.83±0.45	18.31±0.63
	B级	8.62±0.20	10.54±0.27	12.60±0.59
	C级	2.50±0.28	3.64±0.21	5.15±0.29
对照组	A级	10.67±0.14	15.71±0.26	18.49±0.57
	B级	8.60±0.33	10.62±0.35	12.82±0.67
	C级	2.50±0.02	3.53±0.30	5.18±0.61

同一时间、同一级别与对照组比较均 $P>0.05$

期,以期对肝功能进行最佳评估。

目前多数应用增强MRI评估肝功能的研究主要集中在分析造影剂注射后SI的变化^[11],但是SI可能不是一个完全客观的变量,因为它会受到各种因素的影响,包括磁场、射频脉冲、重复时间和回波时间的不均匀性等。我们根据Zhou等^[12]研究方法,在注射造影剂后5、20、40 min对肝脏RE和胆总管CNR进行了分析。其中,RE是SI增强的比值,而CNR表示胆总管和腰大肌之间的SI差与相邻背景噪声标准差的比值。这两个参数都倾向于通过最小化不同模型和不准确SI的影响提高评估的可靠性。考虑到MRI信号可能受PBC慢性病理变化而在不同的肝节段中表现不同,因此本研究选取了在肝门水平上4个肝节段的平均SI代表整体肝功能。结果表明,PBC患者的肝脏RE和胆总管CNR随Child-Pugh分级的增加而降低,这一发现与Liang等^[13]研究一致,表明Gd-EOB-DTPA增强MRI可用于肝功能评估。Child-Pugh评分本质上反映了肝功能障碍的程度,这可能是OATP1B3下调的结果^[14]。下调的OATP1B3也会损害Gd-EOB-DTPA的摄取和排泄,从而降低Gd-EOB-DTPA的浓度,这也反映在PBC患者RE和CNR降低的典型表现中。然而,在每一个Child-Pugh级别的PBC患者中,注射造影剂后20、40 min的RE差异无统计学意义($P>0.05$),提示Gd-EOB-DTPA可使肝细胞饱和,因此,20 min的延迟足以评估肝功能,这一发现与Liang等^[13]研究一致。本研究中,同一Child-Pugh分级的PBC患者的胆总管CNR随造影剂注射后的时间增加而出现增加的趋势,在40 min时观察到胆总管的峰值增强,结果与陈国勇等^[15]研究一致。

综上所述,Gd-EOB-DTPA增强MRI对PBC患者的肝功能评估是可行的,但这种方法在区分不同病因肝硬化中的能力和准确性需要进一步研究。

参考文献:

- [1] 王璐,韩易宸,韩英.原发性胆汁性胆管炎与胆汁酸代谢[J].中华肝脏病杂志,2017,25(11):874-877.
- [2] 吴磊,姚群立,祖茂衡,等.布加综合征患者侧支循环类型与肝功能Child分级的相关性研究[J].中华普通外科杂志,2018,32(2):118-121.
- [3] GETZIN T, GUELER F, HARTLEBEN B, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for quantitative assessment of liver organ damage after partial hepatic ischaemia reperfusion injury: correlation with histology and serum biomarkers of liver cell injury[J]. Eur Radiol, 2018, 28(10): 4455-4464.
- [4] PECORELLI A, ORSIN E B, FAMULARO S, et al. Assessing liver function: diagnostic efficacy of parenchymal enhancement and liver volume ratio during hepatobiliary phase, of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriaminepentaacetic acid (Gd-EOB DTPA) enhanced magnetic resonance imaging (MRI) studies[J]. J HEPATOL, 2018, 68(1): S651-S652.
- [5] NILSSON H, KARLGREN S, BLOMQVIST L, et al. The inhomogeneous distribution of liver function: possible impact on the prediction of post-operative remnant liver function[J]. HPB, 2015, 17(3): 272-277.
- [6] NILSSON H, BLOMQVIST L, DOUGLAS L, et al. Assessment of liver function in primary biliary cirrhosis using Gd-EOB-DTPA enhanced liver MRI[J]. HPB, 2010, 12(8): 567-576.
- [7] 蔡泳仪,陈智毅,毛涓,等.高频超声与MRI对膝骨性关节炎诊断价值的比较[J].广东医科大学学报,2018,36(3):272-275.
- [8] 徐佳,王莹,游燕,等.钆赛酸二钠增强磁共振灌注与多期肝胆期成像定量评价大鼠肝纤维化[J].中国医学科学院学报,2019,40(6):809-816.
- [9] 翟亚楠,雷军强,郭顺林,等.钆塞酸二钠多期动态增强扫描和磁共振弥散成像对早期肝纤维化评估价值的对比研究[J].临床放射学杂志,2018,37(10):38-42.
- [10] PALMUCCI S, ROCCASALVA F, PICCOLI M, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography: practical tips and clinical indications for biliary disease management[J]. Gastroenterol Res Pract, 2017, 2017: 1-11.
- [11] 杨睿,张洪波,樊中营,等. Gd-EOB-DTPA 肝脏 MRI 动态增强扫描评估肝功能的可行性[J].医学影像学杂志,2019,32(6):969-972.
- [12] ZHOU Z P, LONG L L, QIU W J, et al. Evaluating segmental liver function using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI with a 3.0 Tesla[J]. BMC Med Imaging, 2017, 17(1): 20.
- [13] LIANG M, ZHAO J, XIE B, et al. MR liver imaging with Gd-EOB-DTPA: The need for different delay times of the hepatobiliary phase in patients with different liver function[J]. Eur J Radiol, 2016, 85(3): 546-552.
- [14] 张长坤,张龙辉,王东,等.术前肝功能Child-Pugh评分与白蛋白-胆红素评分对肝癌患者肝切除术后肝衰竭和预后的预测价值[J].中华消化外科杂志,2018,17(5):474-482.
- [15] 陈国勇,唐鹤菡,刘洋洋,等.探讨Gd-EOB-DTPA在磁共振胆道成像中的最佳延迟时间[J].放射学实践,2016,31(1):30-34.