

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.14.002

磁共振 DWI 对慢性乙型肝炎肝纤维化程度和活动度的评价*

周应媛¹, 张继明²

(1. 浙江省长兴县中医院放射科, 浙江湖州 313100; 2. 复旦大学附属华山医院感染科, 上海 200040)

[摘要] **目的** 探讨磁共振弥散加权成像(DWI)评价慢性乙型肝炎肝纤维化程度和肝炎活动度的价值。**方法** 设置不同的弥散敏感系数 b 值对 102 例慢性乙型肝炎患者(肝炎组)和 26 例健康志愿者(对照组)进行磁共振 DWI 检查,测定并比较两组肝脏感兴趣区的表观弥散系数(ADC)值。肝炎组进一步分为纤维化组($n=74$)和无纤维化组($n=28$)。**结果** 设置 b 值为 100 和 200 s/mm^2 时,两组 ADC 值比较差异无统计学意义($P>0.05$);b 值为 400、600 和 800 s/mm^2 时,肝炎组 ADC 值低于对照组,肝纤维化组 ADC 值低于无纤维化组,差异有统计学意义($P<0.05$);b 值为 600 及 800 s/mm^2 时,肝纤维化组 S₃ 及 S₄ 期 ADC 值低于 S₀ 及 S₁ 期,差异有统计学意义($P<0.05$);b 值为 100、200 和 400 s/mm^2 时,不同肝纤维化程度分期 ADC 值间的差异无统计学意义($P>0.05$);b 值为 800 s/mm^2 时,不同炎症活动度组 G₁ 与 G₄ 级的 ADC 值的差异有统计学意义($P<0.01$),其余组间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 磁共振 DWI 技术在评价不同分期慢性乙型肝炎肝纤维化程度和活动度方面具有较好的应用价值,设置 b 值为 800 s/mm^2 时,效果最佳。

[关键词] 磁共振弥散加权成像;乙型肝炎;肝脏纤维化;表观弥散系数

[中图分类号] R512.6, R575

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)14-1876-03

Evaluation of liver fibrosis degree and activity in chronic hepatitis B by magnetic resonance diffusion weighted imaging*

Zhou Yingyuan¹, Zhang Jiming²

(1. Department of Radiology, Changxing County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huzhou, Zhejiang 313100, China;

2. Department of Infectious Diseases, Affiliated Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the value of magnetic resonance(MR) diffusion weighted imaging (DWI) for evaluating the degree of liver fibrosis and hepatitis activity in the patients with chronic hepatitis B. **Methods** A total of 102 cases of chronic hepatitis B and 26 healthy volunteers underwent MR DWI by setting up different diffusion sensitivity coefficients(b value), the apparent diffusion coefficient (ADC) values in the liver interest regions were determined and compared between the two groups. hepatitis group was further divided into fibrosis group($n=27$) and non-fibrosis group($n=28$). **Results** In the b values of 100, 200 s/mm^2 , ADC had no statistically significant differences between the two groups ($P>0.05$). In the b values of 400, 600, 800 s/mm^2 , the ADC value in the hepatitis group was significantly lower than that in the control group, which in the hepatic fibrosis group was significantly lower than that in the non-fibrosis group, the differences were statistically significant ($P<0.05$); in the b values of 600, 800 s/mm^2 , the ADC values of the stage S₃ and S₄ in the hepatic fibrosis groups was significantly lower than those of the stage S₀ and S₁, the difference was statistically significant ($P<0.05$); in the b values of 100, 200, 400 s/mm^2 , the ADC values of different stages of liver fibrosis had no statistically significant difference ($P>0.05$); in the b value of 800 s/mm^2 , the ADC values of the grade G₁ and G₄ had statistically significant differences among different inflammatory activity groups ($P<0.01$), the rests had no statistical difference between groups ($P>0.05$). **Conclusion** MR DWI technique has the better application value in the aspect of the evaluation of liver fibrosis degree and activity in the patients with chronic hepatitis B, by setting up the b value = 800 s/mm^2 , the effect is best.

[Key words] magnetic resonance diffusion weighted imaging; hepatitis B; liver fibrosis; apparent diffusion coefficient

一般来说,由肝炎引起的肝纤维化在临床早期经过治疗可以康复,因此该病的早期诊断对患者来说极为关键^[1-2]。如果不能及时发现病情并控制,患者极有可能发展为肝硬化,进而危及生命。传统的肝活检组织病理学检查具有极大的缺陷,不仅创伤大,且准确性较差,而血清生化指标检测的灵敏度及特异性不高,因此找到一种合适的检测方法刻不容缓^[3-4]。目前磁共振弥散加权成像(DWI)技术由于其明显的无创、准确、快速的优势,在临床上得到广泛应用。虽然该方法成本较高,但是随着医学技术和医疗水平的提高,DWI 将作为无创检测方法得到广泛的普及。本文就这种新型的技术在评价不同分期慢性乙型肝炎肝纤维化的严重程度及活动度的应用进行研究,旨在寻找到能为临床提供早期诊断病变及评价病变程度的有

价值的参考指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 4 月至 2013 年 4 月浙江省长兴县中医院诊治的慢性乙型肝炎患者 102 例为研究对象。其中男 66 例,女 36 例,年龄 60~78 岁,平均(66.3±6.2)岁。患者诊断均符合 2005 年慢性乙型肝炎防治指南中的诊断标准^[5]。排除标准:(1)甲、丙、丁、戊型肝炎病毒重叠感染者。(2)合并巨细胞病毒、人类疱疹病毒、HIV 感染者。(3)无其他肝病。肝脏穿刺病理诊断显示,74 例患者存在肝纤维化,作为纤维化组;另外 28 例未发生肝纤维化,作为未纤维化组($n=28$)。同时选择 26 名健康志愿者作为对照组($n=74$),均身体健康,无肝脏病史、无肝功能异常,年龄 60~76 岁,平均(66.1±5.2)岁。

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81071354)。 作者简介:周应媛(1976—),本科,主治医师,主要从事 CT 及 MR 的腹部诊断工作。

表 1 不同 b 值时各组的 ADC 值 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)

组别	n	100 s/mm ²	200 s/mm ²	400 s/mm ²	600 s/mm ²	800 s/mm ²
对照组	26	3.24±0.19	2.24±0.31	1.78±0.21	1.49±0.09	1.41±0.05
肝炎组	102	3.21±0.31	2.19±0.29	1.65±0.18	1.43±0.20	1.32±0.09
无纤维化组	28	3.23±0.42	2.21±0.26	1.73±0.31	1.47±0.10	1.38±0.05
纤维化组	74	3.20±0.58	2.17±0.26	1.61±0.17 ^a	1.39±0.16 ^a	1.29±0.15 ^a

^a: $P < 0.05$, 与无纤维化组比较。

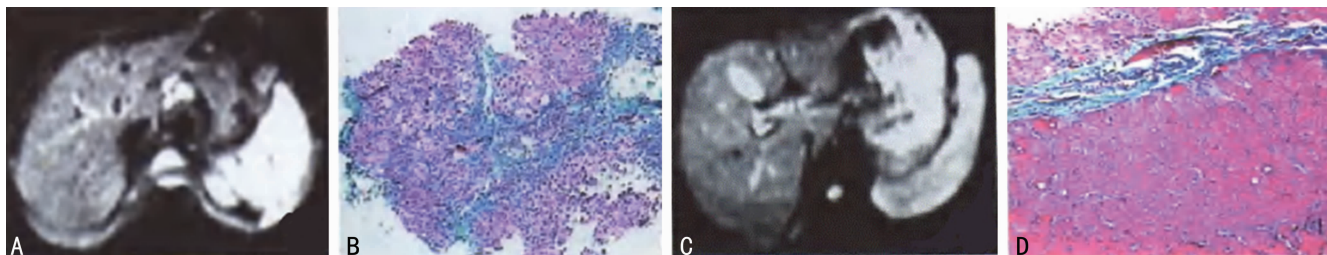


图 1 DWI 图像和病理图像
A: 肝纤维化 S₃ 期 DWI 图像, 信号不均匀增高; B: 肝纤维化 S₃ 期病理图像, 桥接样纤维化; C: 肝纤维化 S₁ 期 DWI 图像, 信号略增高, 且不均匀; D: 肝纤维化 S₁ 期病理图像, 汇管区纤维化。

图 1 DWI 图像和病理图像

本研究通过医院伦理委员会审批, 向患者介绍研究目的及方法, 并均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 检查方法 所有研究对象均接受磁共振平扫及 DWI 检查, 空腹 6 h 以上, 检查前进行呼吸训练。磁共振检查设备选择 GE signa 1.5T 超导磁共振成像系统, 患者取头先进, 仰卧位, 八通道相控阵线圈。先进行磁共振常规扫描, 扫描范围自膈顶至肝或脾下极。屏气梯度回波 FSPGR 序列获得 T1W 图像, TE 2.3 ms, TR 205 ms; 呼吸门控 FSE 序列获得 T2W 图像, TE 88.1 ms, TR 6 000 ms。DWI 序列扫描线、层厚及间距同平扫, 弥散敏感系数 b 值为 100、200、400、600 和 800 s/mm² 时, 单次屏气时间为 16 s。所得图像采用 GE AW4.3 工作站进行处理, 并计算各感兴趣区的表现弥散系数(ADC)值。

1.2.2 分级标准^[6-7] 将肝脏穿刺病理切片常规 HE 染色, 采用 Knodell 等的组织学活动度指数积分系统进行炎症活动度分级和纤维化分期。炎症活动度分级为 4 级: 极重度(G₁)、轻度(G₂)、中度(G₃)和重度(G₄)。肝纤维化程度分为 4 期: 无纤维化(S₀)、汇管区纤维化(S₁)、桥接样纤维化(S₂)和肝硬化(S₄), 分期为 S₁、S₃ 和 S₄ 的肝脏定义为纤维化。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计分析软件进行数据分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析, 组间两两比较采用 LSD-q 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 b 值时各组 ADC 值的比较 b 值为 100 和 200 s/mm² 时, 各组 ADC 值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。b 值为 400、600 和 800 s/mm² 时, 肝炎组 ADC 值显著低于对照组, 肝纤维化组 ADC 值显著低于无纤维化组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1、图 1。

2.2 不同肝纤维化程度及不同炎症活动度的 ADC 值的比较 在 b 值为 600 及 800 s/mm² 时, 肝纤维化组 S₃ 及 S₄ 期 ADC 值显著低于 S₀ 及 S₁ 期, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。b 值为 100、200 和 400 s/mm² 时, 不同肝纤维化程度分期 ADC 值间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在 b 值为 800 s/mm² 时, 不同炎症活动度组 G₁ 与 G₄ 级的 ADC 值的差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 其余组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2、3。

表 2 不同肝纤维化程度的 ADC 值 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)

b 值(s/mm ²)	S ₀ (n=28)	S ₁ (n=46)	S ₃ (n=12)	S ₄ (n=16)
100	3.30±0.21	3.25±0.28	2.21±0.40	2.95±0.23
200	2.27±0.20	2.23±0.28	2.20±0.21	2.16±0.15
400	1.85±0.15	1.81±0.16	1.76±0.11	1.70±0.17
600	1.58±0.11	1.49±0.17	1.33±0.12 ^{ab}	1.29±0.18 ^{ab}
800	1.41±0.09	1.35±0.15	1.21±0.10 ^{ab}	1.19±0.13 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与 S₀ 期比较; ^b: $P < 0.05$, 与 S₁ 期比较。

表 3 不同肝炎炎症活动度的 ADC 值 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)

b 值(s/mm ²)	G ₁ (n=36)	G ₂ (n=26)	G ₃ (n=22)	G ₄ (n=18)
100	3.30±0.33	3.05±0.28	3.09±0.34	2.90±0.53
200	2.30±0.21	2.22±0.28	2.07±0.19	2.11±0.40
400	1.79±0.15	1.71±0.31	1.58±0.18	1.49±0.07
600	1.57±0.15	1.49±0.17	1.39±0.16	1.31±0.08
800	1.43±0.11	1.35±0.15	1.21±0.09	1.18±0.07 ^a

^a: $P < 0.01$, 与 G₁ 级比较。

3 讨论

据统计资料显示, 我国乙型肝炎携带者约占总人口的十分之一, 慢性肝炎患者 5 年后出现肝硬化的比例接近 1/6, 且发病率还有逐年增高的趋势^[7-8]。肝纤维化是肝炎病情进展过程中的常见病理变化, 如果在这个时期进行治疗尚有恢复的可能。随着影像学技术的发展, 功能影像学已经广泛应用于临床, 磁共振 DWI 就是其中一种。该技术最大的特点就是无创伤, 当前主要用于对脑组织的病变检测, 效果显著。随着技术的逐渐成熟, 该法已逐步应用到全身其他系统和器官, 特别是近年来在肝脏的研究应用日益增多^[8]。

磁共振 DWI 可以通过水分子的微观情况, 判断机体组织的生理及病理特征^[9]。正常肝细胞形态及排列规则有序, 实质细胞与细胞基质稳定。当慢性肝病患者出现肝脏纤维化时, 肝脏内纤维细胞增生, 胶原纤维沉积在肝脏细胞间质中, 水分子活动受到限制, 从而引起病变组织 ADC 值降低。虽然 ADC 值可以较准确地地区分较严重的肝纤维化病变, 但在初期肝纤维化病变中, ADC 值的敏感性较低, 可能与病变初期肝内细胞外基质沉积较少, 胶原纤维分布稀疏, 对水分子运动限制不明显等有关。b 值被用于衡量弥散敏感梯度脉冲程度^[10-11]。在低 b 值时, 弥散作用主要是由微循环灌注引起的, 因此实际的 ADC

值比得到的数值低^[12]。当 b 值增大时,微循环灌注的信号强度迅速衰减,b 值越大,ADC 值越小,越接近真实弥散值,因此磁共振 DWI 扫描时推荐选择较大的 b 值。当然,b 值也不是越高越好,当它达到一定值时,图像的质量就会下降^[13]。本研究随着 b 值从 100 s/mm² 逐渐过渡到 800 s/mm²,ADC 值明显降低,逐渐接近真实弥散值。故本研究认为 b 值为 800 s/mm² 是磁共振 DWI 技术检测肝纤维化的最佳值。本研究在 b 值较大时,纤维化组和无纤维化组的 ADC 值差异较大,表明间质纤维化限制了水分子的弥散运动,从而使 ADC 值降低。进一步评估 ADC 值与肝脏炎症活动度分级和纤维化分期的关系。结果显示炎症活动度分级和纤维化分期越高,ADC 值越低。在 b 值为 800 s/mm² 时,各个分级及分期的 ADC 值差异较大,说明 ADC 值与乙型肝炎患者肝脏的炎症坏死程度和纤维化程度均密切相关。

综上所述,磁共振 DWI 技术在检查不同分期肝纤维化方面具有极大的优势,其中,在 b 值为 800 s/mm² 时,不同分期肝纤维化 ADC 值差异较大,值得在临床上推广应用。

参考文献

- [1] 蒲永莉,王丹,李勇华,等. 肝炎后肝硬化代偿期不同证型肝纤维化指标的研究[J]. 重庆医学,2011,40(20):2005-2007.
- [2] 杨静. 肝纤维化的磁共振研究应用进展[J]. 重庆医学,2012,41(10):1006-1009.
- [3] 张冬艳,薛雁山. 磁共振扩散成像肝脾 ADC 比值评价肝纤维化程度的研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2012,10(3):46-49.
- [4] 张兰,石喻,卞胜昕,等. 氧气刺激的 BOLD 磁共振成像 ΔR_2^* 值评估鼠肝纤维化的初步实验研究[J]. 中国临床医学影像杂志,2013,24(3):174-177.
- [5] 孙骏,施裕新,张志勇,等. 肝纤维化磁共振 ADC 值与病理学分期的相关性研究[J]. 实用放射学杂志,2010,26

(11):1609-1612.

- [6] Hayashi T, Miyati T, Takahashi J, et al. Diffusion analysis with triexponential function in liver cirrhosis[J]. J Magn Reson Imaging,2013,38(1):148-153.
- [7] Sandrasegaran K, Tahir B, Patel A, et al. The usefulness of diffusion-weighted imaging in the characterization of liver lesions in patients with cirrhosis[J]. Clin Radiol,2013,68(7):708-715.
- [8] Cece HS, Ercan A, Yildiz S, et al. The use of DWI to assess spleen and liver quantitative ADC changes in the detection of liver fibrosis stages in chronic viral hepatitis[J]. Eur J Radiol,2013,82(8):E307-312.
- [9] Chandarana H, Do RK, Mussi TC, et al. The effect of liver Iron deposition on hepatic apparent diffusion coefficient values in cirrhosis[J]. AJR Am J Roentgenol,2012,199(4):803-808.
- [10] 范国华,龚建平,沈钧康,等. MR 扩散加权成像在大鼠肝纤维化诊断中的价值[J]. 中华放射学杂志,2013,47(2):172-177.
- [11] 程悦,沈文,祁吉. MR 扩散加权成像和 CT 灌注成像对肝纤维化诊断价值的比较[J]. 中国医学影像技术,2010,26(2):297-300.
- [12] Klasek J, Lanzman RS, Wittsack H, et al. Diffusion-weighted imaging (DWI) of the spleen in patients with liver cirrhosis and portal hypertension[J]. Magn Reson Imaging,2013,31(7):1092-1096.
- [13] 石喻,郭启勇,廖伟,等. MR 扩散加权成像评价慢性病毒性肝炎肝纤维化的临床研究[J]. 中华放射学杂志,2010,44(1):65-69.

(收稿日期:2014-12-15 修回日期:2015-02-26)

(上接第 1875 页)

- [5] Lu G, Haider HK, Jiang SJ, et al. Sca-1(+) stem cell survival and engraftment in the infarcted heart dual role for Preconditioning-Induced connexin-43 [J]. Circulation,2009,119(19):2507-2587.
- [6] Phillips MI, Tang YL. Genetic modification of stem cells for transplantation[J]. Adv Drug Deliv Rev,2008,60(2):160-172.
- [7] Zhao YL, Zhang S, Zhou JY, et al. The development of a tissue-engineered artery using decellularized scaffold and autologous ovine mesenchymal stem cells[J]. Biomaterials,2010,31(2):296-307.
- [8] Zhang ZY, Teoh SH, Chong MS, et al. Neo-vascularization and bone formation mediated by fetal mesenchymal stem cell tissue-engineered bone grafts in critical-size femoral defects[J]. Biomaterials,2010,31(4):608-620.
- [9] Psaltis PJ, Zannettino AC, Worthley SG, et al. Concise review: mesenchymal stromal cells: potential for cardiovascular repair[J]. Stem Cells,2008,26(9):2201-2210.
- [10] Vause CV, Durham PL. Calcitonin gene-related peptide differ-

entially regulates gene and protein expression in trigeminal glia cells: Findings from array analysis[J]. Neurosci Lett,2010,473(3):163-167.

- [11] Deng WW, St Hilaire RC, Chattergoon NN, et al. Inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation in vitro by genetically engineered marrow stromal cells secreting calcitonin gene-related peptide[J]. Life Sci,2006,78(16):1830-1838.
- [12] Bullen ML, Miller AA, Andrews KL, et al. Nitroxyl (HNO) as a vasoprotective signaling molecule[J]. Antioxid Redox Signal,2011,14(9):1675-1686.
- [13] Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2⁻($\Delta\Delta C_T$) method[J]. Methods,2001,25(4):402-408.
- [14] 徐格,许建中,周强,等. CGRP 对人骨髓间充质干细胞增殖影响的研究[J]. 华南国防医学杂志,2008,(2):21-24.

(收稿日期:2014-12-10 修回日期:2015-02-16)