

论 著

MRI对血液肿瘤病患者肝脏铁过载的评估价值分析

王晓芳^{1,*} 严 敏² 曹季军³1.苏州大学附属太仓医院影像科
(江苏 苏州 215400)2.苏州大学附属太仓医院血液肿瘤科
(江苏 苏州 215400)3.苏州大学附属太仓医院检验科
(江苏 苏州 215400)

【摘要】目的 探究MRI对血液肿瘤病患者肝脏铁过载(IO)的评估价值。**方法** 本研究针对我院2019年7月至2020年3月收治的20例血液病患者及30例肿瘤患者采取回顾性研究分析,选取同期来我院健康体检人员18例为健康组。比较三组血清铁蛋白(SF)、肝脏弛豫率R2*值、肝铁浓度(LIC)指标;分析R2*、LIC指标对血液肿瘤患者IO的诊断价值;分析血清SF与R2*、LIC指标的相关性。**结果** 血液病组血清SF、R2*、LIC指标[(856.27±522.79) ng/mL、(253.91±220.45) Hz、(6.65±5.61) mg/g DW]明显高于肿瘤组[(523.76±437.42) ng/mL、(87.16±74.51) Hz、(2.42±1.89) mg/g DW]及健康组[(93.06±96.15) ng/mL、(40.01±7.99) Hz、(1.22±0.21) mg/g DW]($P<0.05$); IO组R2*、LIC指标[(350.56±243.77) Hz、(9.11±6.19) mg/g DW]明显高于非IO组[(91.18±65.72) Hz、(2.43±1.76) mg/g DW]。R2*临界值为114.11 Hz时评估肝脏IO的敏感度、特异性分别为92.31%、72.97%,曲线下面积(AUC)为0.835; LIC临界值为4.32 mg/g DW时评估肝脏IO的敏感度、特异性分别为76.92%、83.78%, AUC为0.833; 血液病组R2*、LIC指标与SF($r=0.706$ 、 0.693 , $P<0.05$)呈正相关,肿瘤组R2*、LIC指标与SF呈正相关($r=0.499$ 、 0.391 , $P<0.05$)。**结论** MRI检测R2*、LIC水平对评估血液肿瘤患者铁过载有较高的价值。

【关键词】 磁共振成像; 血液病; 肿瘤; 肝脏铁过载

【中图分类号】 R445.2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.12.044

Analysis of Evaluated Value of MRI on Liver Iron Overload in Patients with Hematological Tumors

WANG Xiao-fang^{1,*}, YAN Min², CAO Ji-jun³.

1.Imaging Department, Taicang Hospital Affiliated to Suzhou University, Suzhou 215400, Jiangsu Province, China

2.Hematology Oncology Department, Taicang Hospital Affiliated to Suzhou University, Suzhou 215400, Jiangsu Province, China

3.Laboratory Department, Taicang Hospital Affiliated to Suzhou University, Suzhou 215400, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the evaluated value of MRI on liver iron overload (IO) in patients with hematological tumors. **Methods** A retrospective analysis was performed on 20 patients with hematological diseases and 30 patients with tumors treated in the hospital between July 2019 and March 2020, and 18 patients who came to the hospital for physical examination during the same period were selected as healthy group. Serum ferritin (SF), liver relaxation rate R2* value and liver iron concentration (LIC) were compared among the three groups. The diagnostic value of R2* and LIC on IO in patients with hematological tumors was analyzed, and the correlation between serum SF and R2* and LIC was also analyzed. **Results** Serum SF, R2* and LIC of [(856.27±522.79) ng/mL, (253.91±220.45) Hz, (6.65±5.61) mg/g DW] in hematological disease group were significantly higher than [(523.76±437.42) ng/mL, (87.16±74.51) Hz, (2.42±1.89) mg/g DW] in tumor group and [(93.06±96.15) ng/mL, (40.01±7.99) Hz, (1.22±0.21) mg/g DW] in healthy group ($P<0.05$). R2* and LIC of [(350.56±243.77) Hz, (9.11±6.19) mg/g DW] in IO group were significantly higher than [(91.18±65.72) Hz, (2.43±1.76) mg/g DW] in non-IO group. When the critical value of R2* was 114.11 Hz, the sensitivity and specificity of evaluating liver IO were 92.31% and 72.97% and the area under the curve (AUC) was 0.835. When the critical value of LIC was 4.32 mg/g DW, the sensitivity, specificity and AUC of liver IO evaluation were 76.92%, 83.78% and 0.833 respectively. The R2* and LIC of hematological disease group were positively correlated with SF ($r=0.706$, 0.693 , $P<0.05$), and the R2* and LIC in tumor group were positively correlated with SF ($r=0.499$, 0.391 , $P<0.05$). **Conclusion** MRI detection of R2* and LIC is of high value in assessing iron overload in patients with hematological tumors.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging; Hematological Diseases; Tumors; Liver Iron Overload

铁过载(iron overload, IO)是铁元素在机体内沉积过多而引起心、肝、胰腺等重要脏器组织细胞损伤及功能障碍的一种现象,严重时表现为心力衰竭、肝纤维化、生长障碍甚至死亡^[1]。定期红细胞输注是血液肿瘤患者主要治疗措施,但由于红细胞输注量的增加及骨髓无效造血导致肠道吸收过量铁元素,产生继发性IO,增加死亡风险^[2]。临床用血清铁蛋白(serum ferritin, SF)含量来诊断IO及监控血液肿瘤患者的铁负荷情况,但此法易受患者并发症或酗酒等影响,具有一定局限性^[3]。随着影像学技术的发展,通过磁共振成像技术(Magnetic Resonance Imaging, MRI)检测肝脏弛豫率R2*值并计算肝铁浓度(liver iron concentration, LIC)的检查逐渐应用于临床中,有研究以地中海贫血患者为研究对象,发现此种无创测量技术不受患者并发症等因素影响,是一种准确评估手段^[4]。由于铁过载的监测对血液肿瘤患者的输血及去铁治疗具有重要意义,故本研究对MRI的磁共振定量技术进行分析,探究肝脏弛豫率R2*值及LIC对血液肿瘤患者铁过载的评估价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究针对我院2019年7月至2020年3月收治的20例血液病患者及30例肿瘤患者采取回顾性分析,随机抽取同期健康体检人员(肝铁代谢正常)资料18例作为健康组。病例纳入标准:诊断为血液病或恶性肿瘤^[5];均进行血液学指标检测及MRI成像检查;病例资料详细完整。排除标准:合并重度肝硬化患者;严重IO至长回波信号快速衰减无法定量者;MRI成像质量不佳无法满足测量要求者。根据疾病类型分为血液病组和肿瘤组,其中血液病组共20例,男12例,女8例;年龄23~79岁,平均年龄(59.03±15.09)岁;再生障碍性贫血5例(其中合并自身障碍性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿各1例、单纯再生障碍性贫血3例),纯红细胞再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征各3例,急性髓系白血病、急性早幼粒细胞性白血病、自身免疫性溶血性贫血、自体免疫性溶血性贫血综合征、遗传性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、免疫固定蛋白电泳阳性、噬血细胞综合征、巨幼红细胞性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿各1例。肿瘤组共30例,男15例,女15例;年龄41~76岁,平均年龄(63.91±10.02)岁;乳腺癌、卵巢癌、胃癌、肺癌各4例,肠癌9例,子宫颈癌2例,食管癌、汗腺癌、淋巴瘤各1例。两组

【第一作者】 王晓芳,女,副主任医师,主要研究方向:腹部盆腔MRI。E-mail: wangxiaofang197910@163.com

【通讯作者】 王晓芳

患者在性别、年龄间比较无明显统计学差异($P>0.05$)。

1.2 MRI检查方法 所有受试者检查前禁食4h,均采用GE公司HDxt 3.0T超导MRI成像仪,8通道相控阵高分辨Torso体部线圈,仰卧位进行肝脏扫描。常规T₂加权成像序列(T₂ weighted imaging, T₂WI),采用多回波快速梯度回波序列,设置扫描参数包括重复时间180.0ms,回波时间2~24.6ms,翻转角25°,带宽12kHz,层厚8.0mm,层距5.0mm,回波数12,矩阵224×224,激励次数1次,视野340mm×340mm,以肝门为中心采集图像,患者呼气末屏气扫描,时间20s^[6]。所得图像均由2名专业MRI诊断医师进行阅片并进行图像处理。

1.3 观察指标 ①血清SF:采集入院后清晨空腹外周静脉血3 mL,分离其血清,3000 r/min,离心10min,采用酶联免疫试剂盒(罗氏公司COBAS601电化学发光仪,试剂由罗氏公司提供)对SF进行电化学发光法检测含量。血清SF评估IO的诊断标准^[7]:排除活动性炎症、肝病、溶血及酗酒等影响后, SF>1000ng/mL诊断为IO,根据血清SF水平,将50例患者分为IO组13例和非IO组37例。②肝脏弛豫率R²*值:在肝脏上、中、下层面即第2肝门水平、门脉右支水平、胆囊以下层面肝S5、S6段水平,避开血管和胆管,各选取10个感兴趣区通过T₂WI序列成像扫描测定其R²*值,取平均值作为该患者肝脏R²*值。③肝铁浓度(liver iron concentration, LIC):采用FerriScan序列处理系统计算LIC值,计算公式为 $0.0254 \times R^{2*} + 0.202$ ^[8]。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行相关数据的整理与分析,性别、疾病类型等计数资料多组间对比用卡方(χ^2)检验;年龄、SF、R²*及LIC指标等计量数据资料给予正态分布及方差齐性检验满足要求,用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表达,采取单因素方差分析,组间行t检验;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估SF、R²*及LIC指标对血液肿瘤病患者肝脏IO的评估价值,评价指标为ROC曲线下面积(area under

curve, AUC)和95%可信区间(95%CI);采用Pearson相关分析SF与R²*、LIC的相关性, $P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清SF、R²*、LIC指标比较 血液病组、肿瘤组患者血清SF、R²*、LIC指标均明显高于健康组,血液病组血清SF、R²*、LIC明显高于肿瘤组,比较有明显差异,具备统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 IO与非IO组SF、R²*、LIC水平比较 IO组SF、R²*、LIC水平均高于非IO组,比较有明显差异,具备统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 R²*、LIC指标对血液肿瘤病患者肝脏IO的评估价值 R²*值对血液肿瘤病患者肝脏IO的评估价值较高,约登指数最大时对应截点值114.11 Hz, AUC为0.835,评估肝脏IO的敏感度为92.31%、特异性为72.97%; LIC指标对血液肿瘤病患者肝脏IO的评估价值较高,约登指数最大时对应截点值4.32 mg/g DW, AUC为0.833,评估肝脏IO的敏感度为76.92%、特异性为83.78%,见表3及图1。

2.4 血液病组及肿瘤组SF水平与R²*、LIC指标的相关性分析 R²*、LIC指标均与血液病组及肿瘤组SF水平呈正相关($P<0.05$),见表4。

2.5 典型病例分析 见下图2,患者女,59岁,再生障碍性贫血, IDEAL-IQ得到的R²*影像图2A~图2D上,于肝脏的上、中、下层面,各勾画10个感兴趣区,测量R²*值(Hz),分别为①527.68、②468.59、③617.81、④503.47、⑤568.08、⑥548.89、⑦488.07、⑧496.83、⑨503.26、⑩519.89,取其平均值作为结果,即R²*均值≈524.26 Hz,通过FerriScan数据处理系统计算其LIC≈13.52 mg Fe/g DW。

表1 各组血清SF、R²*、LIC指标比较

组别	n	SF(ng/mL)	R ² *(Hz)	LIC(mg /g DW)
血液病组	20	856.27±522.79 ^{ab}	253.91±220.45 ^{ab}	6.65±5.61 ^{ab}
肿瘤组	30	523.76±437.42 ^a	87.16±74.51 ^a	2.42±1.89 ^a
健康组	18	93.06±96.15	40.01±7.99	1.22±0.21
F		16.489	15.127	15.059
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康组相比, ^a $P<0.05$;与肿瘤组相比, ^b $P<0.05$ 。

表2 IO与非IO组SF、R²*、LIC指标比较

组别	n	SF(ng/mL)	R ² *(Hz)	LIC(mg /g DW)
IO组	13	1442.01±230.76 ^a	350.56±243.77 ^a	9.11±6.19 ^a
非IO组	37	436.81±287.64	91.18±65.72	2.43±1.76
t		11.356	5.980	6.005
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与非IO组相比, ^a $P<0.05$ 。

表3 R²*、LIC指标对血液肿瘤病患者肝脏IO的评估价值

指标	截点值	AUC	95%CI	P	约登指数	敏感度(%)	特异性(%)
R ² *	114.11 Hz	0.835	0.703~0.925	<0.001	0.652	92.31	72.97
LIC	4.32 mg/g DW	0.833	0.700~0.923	<0.001	0.607	76.92	83.78

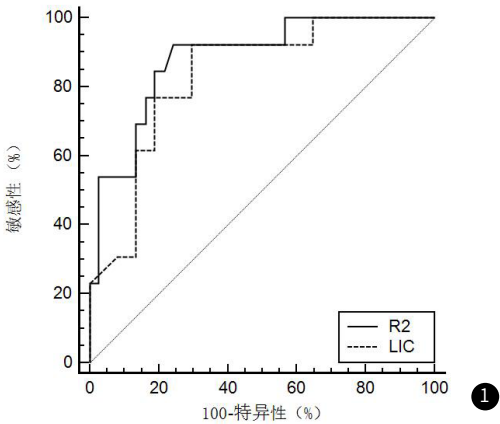


图1 R²*、LIC指标对血液肿瘤病患者肝脏IO的评估价值

表4 血液病组及肿瘤组SF水平与R²*、LIC指标的相关性分析

指标	R ² *		LIC	
	r	P	r	P
血液病组SF	0.706	<0.001	0.693	<0.001
肿瘤组SF	0.499	0.011	0.391	0.027

3 讨论

由于血液肿瘤患者依赖于定期红细胞输注,易导致过量铁沉积,使肝脏、心脏等脏器功能受损,增加感染风险,因此,监测血液肿瘤患者铁负荷量并及时行去铁治疗是控制IO、保护器官功能、改善患者生存质量的必要手段^[9]。近年来,除血清SF生化检测、肝穿刺活检、检测LIC等传统手段外, MRI无创性检测方式逐渐成为临床诊断IO的手段之一^[10]。

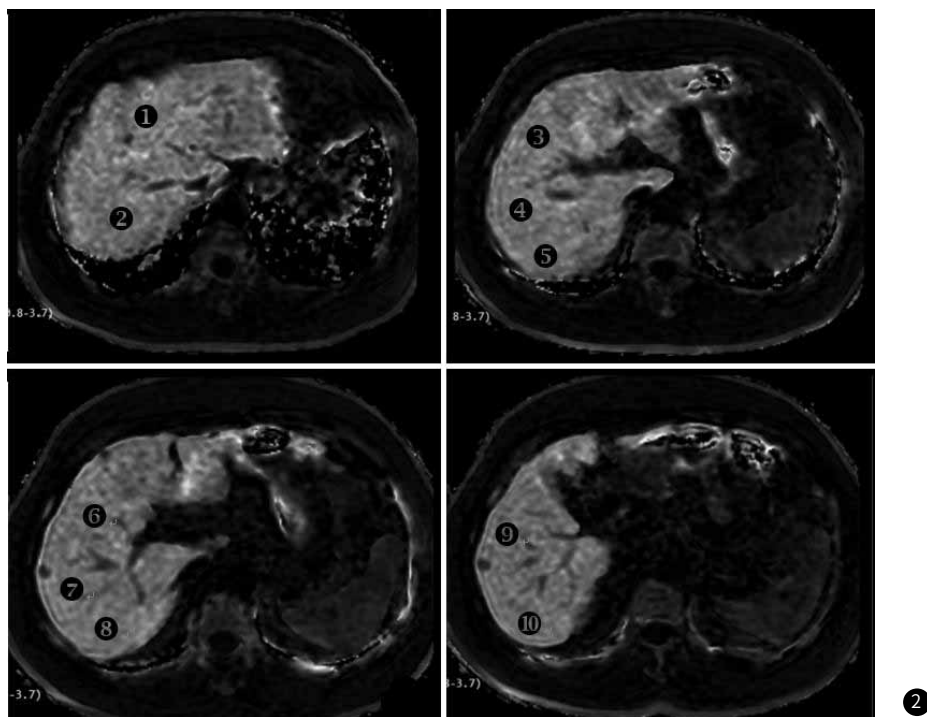


图2 再生障碍性贫血患者MRI成像。

血清SF是体内铁的主要储存形式，在铁的转运、代谢调节中具有重要作用，SF水平可成为诊断IO的敏感指标^[11]。本研究结果显示：血液病组、肿瘤组患者血清SF、R2*、LIC均高于健康组，血液病组血清SF、R2*、LIC高于肿瘤组，说明血液病患者与肿瘤患者间的SF、R2*、LIC值有明显差异，血液病患者铁负荷量比肿瘤患者高。究其原因可能为：血液病患者长期输注红细胞后血液内发生铁沉积；肿瘤患者可通过自身肿瘤细胞分泌异构铁蛋白且炎症因子刺激机体产生He素阻碍铁代谢继而增加铁负荷^[12]，尽管肿瘤患者需要红细胞输注治疗，但其输血治疗过程及用量相对较少，因此血液病患者铁负荷量相对较多。

本研究结果显示：IO与非IO患者R2*、LIC有明显差异，提示R2*、LIC指标可能反映血液肿瘤患者铁负荷量。为此，本研究采用ROC曲线继续探讨了R2*、LIC指标对血液肿瘤患者铁过载的评估价值。结果显示：R2*、LIC对血液肿瘤患者铁过载有较好的评估价值，且R2*、LIC水平与血清SF呈正相关，说明R2*、LIC指标可反映血液肿瘤患者铁过载情况。原因可能为：细胞组织具有磁化性质，给予机体外加磁场时，细胞组织可表达磁敏感物质的受磁化度，机体组织细胞中的脱氧血红蛋白及血黄素均含有铁元素，且都属于顺磁性物质，信号强度可反映磁化程度，故测量磁化信号强度可以体现机体组织细胞中的铁含量^[13]。肝脏R2*值由梯度回波序列产生，此序列受顺磁性低分子量铁元素及铁蛋白影响，其周围氢质子的T₂弛豫时间缩短，T₂弛豫时间与R2*值成反比，故当肝脏铁负荷量过多时，R2*值明显增大^[14-15]。有研究表明，MRI检测通过分次屏气，重建时去除主磁场对相位的影响直接定量肝脏弛豫率，且基于LIC换算公式，弛豫率与LIC值呈显著正相关，进一步提高了评估IO的准确率^[16]。

综上所述，通过MRI检测R2*、LIC水平对血液肿瘤患者铁过载的评估价值较高，临床治疗应密切关注的R2*、LIC水平变化情况，及时进行去铁治疗，延长患者生存期。

参考文献

- [1] 孙瑞, 赵明峰. 骨髓增生异常综合征的铁过载及其对骨髓造血影响[J]. 中华医学杂志, 2018, 98 (38): 3119-3122.
- [2] 俞颖, 朱琳超, 李强, 等. 铁过载对再生障碍性贫血患者外周血淋巴细胞亚群的影响[J]. 浙江医学, 2020, 42 (8): 766-769.

- [3] 齐宁霞, 韦丽娟. 慢性乙型肝炎肝硬化患者血清铁蛋白(SF)水平变化及其临床价值[J]. 肝脏, 2019, 24 (4): 471-472.
- [4] Padeniya P, Siriwardana S, Ediriweera D, et al. Comparison of liver MRI R2 (FerriScan®) VS liver MRI T2* as a measure of body iron load in a cohort of beta thalassaemia major patients[J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15 (1): 26-29.
- [5] 段瑞. WHO造血与淋巴组织肿瘤分类(2016) [J]. 诊断病理学杂志, 2017, 24 (12): 956-958.
- [6] Craft M L, Edwards M, Jain TP, et al. R2 and R2* MRI assessment of liver iron content in an undifferentiated diagnostic population with hyperferritinaemia, and impact on clinical decision making[J]. Eur J Radiol, 2021, 135 (1): 1094-1097.
- [7] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 铁过载诊断与治疗的中国专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32 (8): 572-574.
- [8] Jhaveri K S, Kannengiesser S A R, Ward R, et al. Prospective evaluation of an R2* method for assessing liver iron concentration (LIC) against FerriScan: derivation of the calibration curve and characterization of the nature and source of uncertainty in the relationship[J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 49 (5): 1467-1474.
- [9] 汤如, 李承君, 吴燕明. 铁代谢参数判断骨髓增生异常综合征和再生障碍性贫血患者铁负荷过载的临床价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20 (11): 1181-1185.
- [10] 吴瑶媛, 陈玉兰, 方昕, 等. 肝脏铁过载的MRI特征及其IDEALIQ定量评估的可行性[J]. 实用放射学杂志, 2019, 35 (6): 922-926.
- [11] 袁丹亮, 胡安群, 刘海燕, 等. 血清中部分生化指标检测对恶性血液病诊断的意义[J]. 安徽医药, 2019, 23 (2): 304-307.
- [12] 王兵, 刘艳慧, 王圆圆, 等. 血清铁蛋白在不同疾病中表达水平的回顾性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28 (7): 1115-1120.
- [13] 江广斌, 胡必富, 苏大军, 等. 定量磁敏感加权图联合水脂分离技术在肝脏铁及脂肪定量中的可行性研究[J]. 放射学实践, 2018, 33 (11): 1187-1190.
- [14] Sussman M S, Ward R, Kuo K H, et al. Impact of MRI technique on clinical decision-making in patients with liver iron overload: comparison of FerriScan-versus R2*-derived liver iron concentration[J]. Eur Radiol, 2020, 30 (4): 1959-1968.
- [15] 许桂晓, 何浩强, 彭康强, 等. 应用磁共振IDEAL-IQ技术评估肝脏铁沉积[J]. 临床放射学杂志, 2019, 38 (11): 2200-2204.
- [16] Henninger B, Plaikner M, Zoller H, et al. Performance of different Dixon-based methods for MR liver iron assessment in comparison to a biopsy-validated R2*relaxometry method[J]. Eur Radiol, 2021, 31 (4): 2252-2262.

(收稿日期: 2021-10-14)

(校对编辑: 何镇喜)