

论 著

增强MRI对自身免疫性肝病肝小叶结构的研究*

黄梦月¹ 陈雅乐² 黄梦娜¹
高雪梅¹ 张 勇¹ 程敬亮¹
李彩霞³ 刘静静^{1,*}

1.郑州大学第一附属医院磁共振科

(河南 郑州 450052)

2.郑州市第七人民医院核磁共振室

(河南 郑州 450016)

3.河南理工大学第一附属医院磁共振室

(河南 焦作 454003)

【摘要】目的 探讨肝细胞特异性对比剂磁共振成像T1 mapping对自身免疫性肝病肝小叶结构破坏的评估价值。方法 搜集我院病理证实的自身免疫性肝病66例，分别于注射肝细胞特异性对比剂前、及后5分钟行T1 mapping扫描。根据病理结果分为肝小叶结构破坏组(47例)和肝小叶结构完整组(19例)。于近第一肝门水平测量增强前后肝实质T1弛豫时间(分别为T1_{pre}和T1_{post})，并计算 $\Delta T1 = (T1_{pre} - T1_{post})/T1_{pre}$ 。采用独立样本t检验分析参数的组间差异，并绘制受试者工作特征曲线。结果 在肝小叶结构完整组与破坏组间T1_{pre}、T1_{post}和T1 Δ 差异有统计学意义(所有P<0.05)。T1_{pre}、T1_{post}、T1 Δ 诊断肝小叶结构破坏的曲线下面积分别为0.828、0.826、0.740，临界值分别为894.37 ms、351.99 ms、60.53%，敏感度分别为75.00%、100.00%、93.75%，特异度分别为90.00%、49.00%、46.00%。T1_{pre}、T1_{post}、 $\Delta T1$ 联合诊断的AUC均大于其单一参数。结论 T1_{pre}、T1_{post}、 $\Delta T1$ 可预测肝小叶结构的完整性，其联合诊断价值大于单一参数。

【关键词】T1 mapping；自身免疫性肝病；肝小叶结构；肝细胞特异性对比剂

【中图分类号】R445.2；R575

【文献标识码】A

【基金项目】2021年度河南省医学科技攻关计划项目(SBGJ202102111)；2016年郑州大学第一附属医院院内青年创新基金项目(YNQN2017158)；2017年河南理工大学基本科研业务费专项项目(NSFRF170710)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.11.031

The Study of the Hepatic Lobular Structure Hepatocyte of Autoimmune Liver Diseases Using Enhanced MRI*

HUANG Meng-yue¹, CHEN Ya-le², HUANG Meng-na¹, GAO Xue-mei¹, ZHANG Yong¹,
CHENG Jing-liang¹, LI Cai-xia³, LIU Jing-jing^{1,*}

1.Department of Magnetic Resonance, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

2.Department of Magnetic Resonance, Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou 450016, Henan Province, China

3.Department of Magnetic Resonance, the First Affiliated Hospital of Henan Polytechnic University, Jiaozuo 454003, Henan Province, China

ABSTRACT

Objective To evaluate the damage of hepatic lobule structure in autoimmune liver disease by T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. **Methods** Sixty-six patients with autoimmune liver disease confirmed by pathology in our hospital underwent conventional upper abdominal T1 mapping before and after injecting Gd EOB DTPA 5 minutes. According to the pathological destruction of the hepatic lobular structure, the patients were divided into the destruction group (47 cases) and the complete group (19 cases). T1 relaxation time (T1_{pre}, T1_{post}) of the liver before and after enhancement (5min) were measured in the liver parenchyma near the first hepatic portal, and calculated $\Delta T1 = ((T1_{pre} - T1_{post}) / T1_{pre})$. The independent sample t-test was used to analyze the differences of T1_{pre}, T1_{post}, and $\Delta T1$ between the destruction group and the complete group. Statistically significant parameters were used to draw the subject's working characteristic curve. **Results** There were significant differences in T1_{pre}, T1_{post}, and $\Delta T1$ between the destruction group and the complete group (all P<0.05). The area under the curve (AUC) of T1_{pre}, T1_{post}, and $\Delta T1$ diagnosing hepatic lobular structural damage was 0.828, 0.826, 0.740, and the critical values were 894.37 ms, 351.99 ms, 60.53%, the sensitivity was 75.00%, 100.00%, 93.75%, and the specificity was 90.00%, 49.00%, 46.00%. The AUC of combined diagnosis in T1_{pre}, T1_{post}, and $\Delta T1$ is greater than its single parameter. **Conclusion** T1_{pre}, T1_{post}, $\Delta T1$ can predict the destruction of the hepatic lobular structure, and its combined diagnostic value is greater than a single parameter.

Keywords: T1 Mapping, Autoimmune Liver Disease, Hepatic Lobular Structure, Gd-EOB-DTPA

自身免疫性肝病(autoimmune liver diseases, AILD)指的是一种免疫功能紊乱引起的肝胆系统受损的慢性疾病，包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cholangitis, PBC)以及其中两种或三种疾病的重叠综合征。肝纤维化和界面炎是其重要的病理改变。肝脏炎症活动度G4级病变内可见多数肝细胞坏死并累及多个小叶结构^[1]。在肝纤维化S分级标准中：S3期小叶结构出现紊乱、S4期小叶结构出现破坏。肝小叶结构的破坏代表AILD肝纤维化已进入终末期，或伴有严重的肝炎活动^[2]，此时肝脏结构破坏严重，病情严重恶化，因此对肝小叶结构状态的检测具有重要的临床意义。确诊肝小叶结构完整性的“金标准”是病理检查，病理穿刺取材的局限性及有创性限制其在临床的应用。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)广泛应用在腹部疾病的诊断、并在随访中发挥着关键作用。其中T1 mapping[或结合钆塞酸二钠(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA)]是一种磁共振定量测量序列，可通过组织的T1弛豫时间反映结构的变化^[3]。已有关于肝炎活动G分级、肝纤维化S分级、肝功能Child-Pugh分级的T1 mapping的研究报道^[4]，目前尚很少见关于T1 mapping技术对自身免疫性肝病肝小叶结构评估的报道，本研究拟初步探讨T1 mapping(结合Gd-EOB-DTPA)与AILD肝小叶结构完整性的相关性及其评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入我院经病理证实的66例AILD患者，年龄为52.63±11.51岁，其中男性5例，女性61例。

纳入标准：符合AIH、PBC或AIH-PBC其中一种疾病的诊断标准^[7]；年龄在18-70岁之间。排除标准：肝胆系统肿瘤、或有肝胆疾病手术史；其他原因(病毒、酒精、药物等)的肝炎、脂肪肝、胆道梗阻等其他肝脏疾病；严重心源性疾病、肝肾功能不全；孕妇、智力障碍、对比剂过敏史、听力障碍、幽闭恐惧症。根据病理结果分为肝小叶结构完整组(19例)和肝小叶结构破坏组(47例)。

1.2 检查方法 使用3.0 T磁共振机器(Siemens Prisma, 德国)及体部16通道线圈。患者在行磁共振检查前，需禁食、禁水4-6小时，进行专业的呼吸训练，扫描时体中线位于扫描台中轴线上、仰卧位，体线圈的范围和扫描范围均包括全部肝胆系统。扫描序列包括：注射Gd-EOB-DTPA(德国拜耳医药)前和注射后5 min的T1 mapping。注射对比剂流度为1.0 mL/s，剂量为0.025 mmol/kg，注射后用20 mL的生理盐水冲管。横轴位(近

【第一作者】黄梦月，女，主治医师，主要研究方向：腹部磁共振成像。E-mail: huangmengyue2008@163.com

【通讯作者】刘静静，女，副主任医师，主要研究方向：腹部磁共振成像。E-mail: liujingjing198631@126.com

第一肝门水平)T1 mapping序列参数: 扫描时间20 s, 层厚8.0 mm, 重复时间2.49ms, 回波时间1.29 ms, 反转角8°, 激励次数1, 矩阵98×288, 视野380.0 mm×380.0 mm。

1.3 图像分析 由具备5年以上工作经验且擅长腹部影像诊断的影像医师, 采用双盲的方法进行测量并处理数据, 采用德国西门子处理工作站(Syngo Via), 通过浏览界面在T1 mapping上于近第一肝门水平层面肝右叶勾画感兴趣区(regional of interest, ROI), 测量增强前T1弛豫时间(T_{1pre})及注射Gd-EOB-DTPA 5 min后T1弛豫时间(T_{1post}), 取其平均值, 计算 $\Delta T1=(T_{1pre}-T_{1post})/T_{1pre}$ 。勾画ROI时注意避开肝脏边缘、较大的血管、胆管, ROI面积约为100mm²。

1.4 统计学方法 统计学分析采用SPSS 22.0、MedCalc19.8。分类变量以总数计数表示, 用方差分析比较两组间的差异; 符合正态分布的连续变量以均值±标准差表示, 采用独立样本t检验比较两组间的差异, 并绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 获得曲线下面积(area under the

curve, AUC)、临界值、特异度、敏感度。当 $P<0.05$ 认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本信息 患者基本信息(性别、年龄)在肝小叶结构完整组和破坏组差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

2.2 T1 mapping定量参数 AILD患者肝小叶结构破坏组 T_{1pre} 、 T_{1post} 高于完整组(所有 $P<0.001$), $\Delta T1$ 低于完整组($P=0.002$)(表1, 图1)。

2.3 ROC曲线参数 ① T_{1pre} 、 T_{1post} 、 $\Delta T1$ 诊断肝小叶结构破坏的AUC分别为0.828、0.826、0.740, 临界值分别为893.705 ms、350.66 ms、60.53%, 敏感度分别为75.00%、100.00%、93.75%, 特异度分别为90.0%、52.00%、46.00%。② T_{1pre} 、 T_{1post} 、 $\Delta T1$ 联合诊断的AUC均大于其单一参数, 其中 $T_{1pre}+\Delta T1$ 、 $T_{1pre}+T_{1post}+\Delta T1$ 的AUC最大, 其AUC和敏感度均相同, 但 $T_{1pre}+\Delta T1$ 的特异度(92.00%)高于 $T_{1pre}+T_{1post}+\Delta T1$ (90.00%)(表2、图2)。

表1 自身免疫性肝病(autoimmune liver diseases, AILD)患者的性别、年龄、 T_{1pre} 、 T_{1post} 、 $\Delta T1$ 在肝小叶结构完整组、破坏组间的比较

组别	性别		年龄	$T_{1pre}(ms)$	$T_{1post}(ms)$	$\Delta T1(\%)$
	男	女				
破坏组(19例)	2	17	55.44±11.94	910.81±86.78	452.03±74.27	49.92±9.84
完整组(47例)	3	44	52.98±11.62	835.42±60.92	346.25±78.76	58.56±8.96
X/t	0.322		0.090	1.469	0.020	0.002
P	0.565		0.467	<0.001	<0.001	0.002

表2 T_{1pre} 、 T_{1post} 、 $\Delta T1$ 及其联合对AILD患者肝小叶结构是否破坏的鉴别诊断效能

参数	AUC	95%置信区间	阈值	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数	P
$T_{1pre}(ms)$	0.828	0.715-0.909	893.705	75.00	90.00	0.65	<0.001
$T_{1post}(ms)$	0.826	0.713-0.908	350.66	100.00	52.00	0.52	<0.001
$\Delta T1(\%)$	0.740	0.617-0.840	60.53	93.75	46.00	0.40	<0.001
$T_{1pre}+T_{1post}$	0.850	0.741-0.926		68.75	92.00	0.61	<0.001
$T_{1pre}+\Delta T1$	0.899	0.800-0.959		75.00	92.00	0.67	<0.001
$T_{1post}+\Delta T1$	0.829	0.716-0.910		100.00	52.00	0.52	<0.001
$T_{1pre}+T_{1post}+\Delta T1$	0.899	0.800-0.959		75.00	90.00	0.65	<0.001

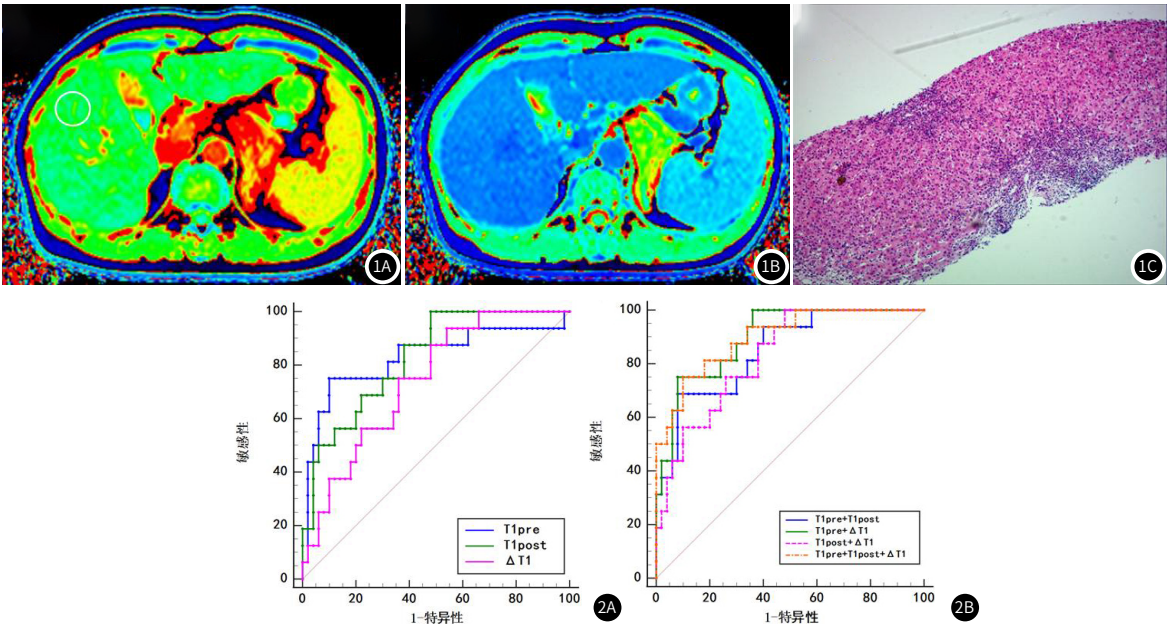


图1A-图1C 女, 52岁, AIH-PBC患者, 图1A: 增强前T1 mapping, ROI选取示意图, T_{1pre} 为971.63ms; 图1B: 增强后 T_{1post} 为557.61ms, $\Delta T1$ 为42.61%; 1C: 病理学检查示: 肝小叶结构轻度破坏, 肝细胞灶状及碎片状坏死(HE×10)。
图2A-图2B 2A: T_{1pre} 、 T_{1post} 、 $\Delta T1$ 在诊断肝小叶结构破坏的ROC曲线, AUC分别为0.828、0.826、0.740。2B: $T_{1pre}+T_{1post}$ 、 $T_{1pre}+\Delta T1$ 、 $T_{1post}+\Delta T1$ 、 $T_{1pre}+T_{1post}+\Delta T1$ 诊断肝小叶结构破坏的ROC曲线, AUC分别为0.850、0.899、0.829、0.899。

3 讨论

患者的临床表现、实验室检查、病理检查及影像学特征在AILD的临床诊断与治疗中均发挥着重要作用^[5]。AILD患者随着肝细胞坏死数量的增加,纤维组织的堆积,最终导致肝小叶结构破坏,发展为肝硬化^[6],其中肝小叶结构的完整性,可直接反映肝脏结构的破坏程度,是评估病情发展程度不可或缺的指标。病理学检查是评估肝小叶结构完整性的“金标准”,然而其采样具有一定的局限性(发生采样误差),并且其具有有创性,不适合重复检查^[7]。MRI作为一种无创的检查方法在AILD的应用已有相关文献报道,常规MRI研究显示AIH和PBC可表现为肝脏体积弥漫性增大,门脉周围片状长T2信号,肝内门静脉周围晕征(见于PBC),肝门淋巴结肿大^[8-9]。然而这些影像学特征特异性不高,且不能直接反映肝脏病理学结构。目前研究表明T1 mapping及Gd-EOB-DTPA对肝纤维、肝功能、肝炎活动度均有一定程度的相关性,故本研究进一步探讨了T1 mapping(结合Gd-EOB-DTPA)对病理学肝小叶结构完整性的评估价值。

T1 mapping是一种非侵袭性定量测试技术,可以通过对组织纵向弛豫时间测量从而间接反映出组织病理结构变化。Janowski K曾报道,矫正过的T1值与AIH的小叶炎症、纤维化程度存在显著相关性^[10]。而本研究发现,AILD肝小叶结构破坏组的T1_{pre}高于完整组($P<0.001$),这可能与肝小叶结构破坏组肝细胞大量坏死并不规则再生、纤维严重堆积、肝组织正常结构遭到破坏有关。由于Gd-EOB-DTPA可使T1弛豫时间缩短,所以注射Gd-EOB-DTPA后肝脏的T1_{post}、 $\Delta T1$ 均可反映肝组织对对比剂的摄取代谢能力^[11],从而评估肝脏结构与功能的变化。其中Friedrich-Rust报道注射特Gd-EOB-DTPA 10min以后的相对增强率(relative enhancement ratio, RE)与PBC患者的肝纤维化程度呈负相关^[12]。除此之外在病毒性肝炎患者的研究中发现,T1_{post}、 $\Delta T1$ 、RE与肝纤维化程度、肝功能(Child-Pugh)存在高度正/负相关^[3,13]。而本研究发现肝小叶结构破坏组T1_{post}高于完整组、 $\Delta T1$ 低于完整组,且差异有统计学意义,可能因为AILD肝小叶结构破坏组纤维化已到S4期或肝脏炎症活动进入G4,此阶段肝细胞大量坏死再生(细胞数量减少),纤维组织增生造成肝组织结构紊乱、肝脏内胆管、血管受压^[14],所以肝小叶结构破坏组对Gd-EOB-DTPA的代谢能力降低。另外,本研究发现当T1_{pre}、T1_{post}高于894.37 ms、351.99 ms、 $\Delta T1$ 低于60.53%时,患者可能发生肝小叶结构破坏,预示着病变已进展至肝病晚期。进一步研究利用Gd-EOB-DTPA的肝细胞特异性及肝脏的T1弛豫时间综合诊断发现T1_{pre}、T1_{post}、 $\Delta T1$ 联合诊断的AUC均大于其单一参数,在联合诊断中T1_{pre}+ $\Delta T1、T1_{pre}+T1_{post}+ $\Delta T1$ 的AUC最大,且AUC、敏感度相同,但T1_{pre}+ $\Delta T1$ 的特异度(92.00%)高于T1_{pre}+T1_{post}+ $\Delta T1$ (90.00%),故T1_{pre}+ $\Delta T1$ 的诊断效能最好。$

本研究尚存在一些不足,第一,样本量较少,且仅纳入病理学证实的病例,可能存在一定的偏倚;第二,未探讨注射Gd-EOB-DTPA后20min的T1弛豫时间,下一步需进一步完善研究;第三,未探讨T1 mapping(结合Gd-EOB-DTPA)与肝小叶结构破坏严重程度的相关性;第四,磁共振定量参数测量时ROI位置的放置不能预先预测病理活检的精确位置。

综上所述,肝细胞特异性对比剂磁共振成像T1 mapping定量技术可预测AILD患者肝脏的病理学改变,对肝小叶结构的完整性评估有一定的价值,间接反映AILD患者疾病的进展严重程度。

参考文献

- [1] 富鹏. Gd-EOB-DTPA增强MRI对肝硬化病理分级的诊断价值研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2018, 16(12): 97-99.
- [2] 闫静静, 朱清静, 杨玲. 瞬时弹性成像技术在自身免疫性肝病中的应用进展[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(6): 425-428.
- [3] 刘宏, 郭顺林, 杜富会, 等. CT和MRI对慢性肝纤维化的研究进展[J]. 中国CT和MRI杂志, 2012, 10(1): 74-76.
- [4] Yoshimaru D, Takatsu Y, Suzuki Y, et al. Diffusion kurtosis imaging in the assessment of liver function: its potential as an effective predictor of liver function[J]. Br J Radiol, 2019, 92(1094): 20170608.
- [5] 韩英. 献礼建党百年, 助力健康中国-我国第一部自身免疫性肝病诊治指南正式发布[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(12): 1017-1018.
- [6] 叶桂林, 黄河, 凌文武, 等. 实时二维剪切波弹性成像诊断自身免疫性肝病肝纤维化程度[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(3): 401-405.
- [7] 周细银, 黄清芳. 研究CT诊断自身免疫性肝炎的价值及护理干预措施[J]. 中国CT和MRI杂志, 2015(3): 60-62, 70.
- [8] 孟占鳌, 彭令荣, 张可. 自身免疫性肝炎核磁共振成像的临床价值[J]. 中国医学物理学杂志, 2017, 34(8): 816-819.
- [9] 赵宏伟, 祝佳, 张国良, 等. 原发性胆汁性胆管炎患者磁共振检查肝脏表现特点分析[J]. 肝脏, 2021, 26(8): 903-906.
- [10] Janowski K, Shumbayawonda E, Lin C, et al. Quantitative multiparametric MRI as a non-invasive stratification tool in children and adolescents with autoimmune liver disease[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 15261.
- [11] Li J, Cao B, Bi X, et al. Evaluation of liver function in patients with chronic hepatitis B using Gd-EOB-DTPA-enhanced T1 mapping at different acquisition time points: a feasibility study[J]. Radiol Med, 2021, 126(9): 1149-1158.
- [12] Friedrich-Rust M, Müller C, Winckler A, et al. Assessment of liver fibrosis and steatosis in PBC with FibroScan, MRI, MR-spectroscopy, and serum markers[J]. J Clin Gastroenterol, 2010, 44(1): 58-65.
- [13] Hoffman D H, Ayoola A, Nickel D, et al. T1 mapping, T2 mapping and MR elastography of the liver for detection and staging of liver fibrosis[J]. Abdom Radiol (NY), 2020, 45(3): 692-700.
- [14] Jang HJ, Min JH, Lee JE, et al. Assessment of liver fibrosis with gadoxetic acid-enhanced MRI: comparisons with transient elastography, ElastPQ, and serologic fibrosis markers[J]. Abdom Radiol (NY), 2019, 44(8): 2769-2780.

(收稿日期: 2023-08-10)

(校对编辑: 江丽华)