

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2016.02.016

SWI 检测肝性脑病患者脑内铁异常沉积*

狄 聪 综述 赵新湘 李迎春[△] 审校
(昆明医科大学第二附属医院,昆明 650101)

摘 要 肝性脑病(hepatic encephathy, HE)的发病机制目前尚不清楚,尤其是脑内铁离子的沉积在 HE 发生中扮演的角色依旧模糊,临床诊断尤其是亚临床型 HE 的诊断尚缺乏明确依据。本文对磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)的基本原理及近年来在检测 HE 患者脑内铁异常沉积方面的应用作一综述。

关键词 肝硬化;肝性脑病;磁敏感加权成像

中图分类号:R445 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2016)04-138-04

SWI research abnormal deposition of iron in brain in patients with hepatic encephalopathy detection

DI Cong, ZHAO Xinxiang, LI Yingchun
(Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China)

Abstract: The pathogenesis of hepatic encephalopathy is not clear, and especially the role of brain iron deposition in the diagnosis of clinical diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy is still obscure. In this paper, the basic principle and applications of SWI in the hepatic encephalopathy patients with brain iron deposition were reviewed.

Keywords: Cirrhosis; Hepatic encephalopathy; Susceptibility weighted imaging; Iron deposition

肝性脑病(hepatic encephathy, HE)的发病机制迄今尚未完全明了,特别是脑内铁离子的代谢异常对肝性脑病的发生、发展、转归及预后的研究更少,而单纯依靠临床手段对 HE 的检出率依然有待提高,尤其对于轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)的诊断仍缺乏金标准。近年来,随着分子影像学的发展,MR 技术作为一种无创性地检查,逐步应用于反映脑组织的功能和代谢情况,并越来越多的用于检测 HE。磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)是一种近年来发展起来的磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术,通过利用磁场中组织局部的磁敏感差异而产生磁共振影像对比。SWI 采用最小信号强度投影即可对不同组织中出血、钙化、铁沉积引起的磁敏感性差异进行诊断,尤其对 HE 患者脑内异常铁沉积的检测具有高度的敏感性^[1]。本

文就 SWI 在检测 HE 脑内铁异常沉积的研究作一综述。

1 SWI 技术及成像原理

SWI 实际上是以 GRE T₂*WI 为基础,利用体内不同物质的磁敏感性差异,采用完全流速补偿、三维、射频脉冲扰相、高分辨、3D 梯度回波扫描等产生图像对比的成像技术。

SWI 的基本原理^[2-3]是利用磁场中物质的不均匀性而引起的磁敏感性差异而成像。人体内可以引起磁敏感性差异的主要物质有:1)血红蛋白及其降解产物。血液以其氧合程度的不同,表现出不同的磁特性,完全氧饱和的血液为抗磁性,而去氧血红蛋白、正铁血红蛋白以及含铁血黄素均属于顺磁性物质。2)非血红蛋白铁。组织中另一个能引起明显磁敏感性改变的来源是非血红素铁,以铁蛋白常见,为高顺磁性。3)静脉结构。静脉内为含较多脱氧血红蛋白的缓慢流动血液,脱氧血红蛋白

* [基金项目] 云南省卫生科技计划项目(2014NS111)
△ [通信作者] 李迎春, E-mail: yc303@vip.sina.com

可引起 T_2^* 缩短,同时静脉血与周围结构相位差增大,使静脉在 SWI 上为低信号。

与传统的梯度回波采集技术不同,SWI 运用了分别采集强度数据和相位数据的方式,得到强度图像和相位图像,此后可在工作站上进行数据的进一步后处理,对相位数据进行高通滤波,形成校正的相位图像,用校正的相位图像作为相位加权因子,亦称为相位蒙片,叠加在强度数据上(如进行 4 次加权),形成最终的 SWI 图像,更加强调组织间的磁敏感性差异。强度图像和相位图像可以分别加以分析,也可分析融合后的图像。

SWI 的特性使其对静脉系统、血液产物以及铁含量的变化极其敏感,用 SWI 观察脑内出血特别是微小出血以及对脑内铁沉积的定量分析均有很大优势,并已经越来越多的应用在反映脑内铁的分布特点以及神经退行性病变时的铁沉积异常。

2 肝硬化并 HE 脑内铁异常沉积的病理基础

磁共振研究显示,HE 伴有或不伴有中枢神经系统并发症的患者的基底节区都发现有 T1 或 T2 信号异常^[4,6]。肝移植术后,肝硬化患者脑内异常信号消失,神经系统临床症状缓解^[7]。因此,研究认为肝脏功能异常所导致肝脏代谢或调节的顺磁性金属离子(铁、锰等)在脑内异常沉积可能是导致脑内异常信号和引起中枢神经系统并发症的原因之一^[4,5,8]。

肝脏是体内重要的铁调节及储存器官。研究显示,机体铁稳态主要受一种含有 25 个氨基酸的多肽 Hepcidin 调控^[9]。Hepcidin 主要由肝细胞合成和分泌,其作用于小肠黏膜细胞基底侧的胞膜、肝细胞和单核-吞噬细胞膜上铁转运蛋白 ferroportin,使后者降解从而减低铁从细胞内释放入血^[10]。当肝细胞破坏时,Hepcidin 合成和分泌减少,机体铁调节紊乱,过多的铁释放入血,使循环铁含量明显增加,并转运至各器官,从而造成铁的异常沉积。有研究证实,在乙肝肝硬化患者有血清铁代谢异常,外周铁代谢紊乱可能引起脑内铁异常沉积^[11-12]。

肝脏在机体凝血功能调节中起着重要作用,众多与凝血功能相关的蛋白均在肝脏合成。研究显示,肝硬化并发 HE 患者脑内往往伴有异常的微出血且集中在皮质下、基底节区,并与肝功能异常导致的机体凝血功能障碍呈正相关,表现为血管旁的

含铁血黄素的异常沉积。因此,有学者推测脑内异常的微出血也是 HE 的发病原因之一^[13]。

3 SWI 检测 HE 患者脑内铁异常沉积

磁共振及组织病理学研究都提示:健康人脑内铁含量以基底节区为最高,且与年龄呈正相关^[14-15]。Vymazal 的磁共振研究显示,肝脏功能异常患者脑内多个部位存在 T1 和 T2 弛豫时间缩短,以基底节区尤为明显^[5]。林冬等^[16]观察 70 例乙肝肝硬化患者和 40 例身体健康的志愿者,同时获得相位图及磁矩图,并将相位图上获取的相位值用于最后的数据分析之后发现,乙肝肝硬化患者在双侧黑质、红核及基底节区存在铁含量异常增多的现象,而且在左侧红核、双侧黑质、双侧丘脑及右侧尾状核头部和壳核,铁异常沉积尤为显著。同时,该研究对健康志愿者、肝硬化、HE 3 组之间的脑铁含量进行统计分析后发现,3 组之间的脑铁含量呈递增的趋势,相互之间有统计学差异。而且实验证实,这种 HE 脑部铁异常沉积与 Hepcidin 合成和分泌的减少,以及外周循环铁含量异常增高有相关性,这与 Kang 等^[17]报道一致。另外,在 Sawra 等^[18]进行的 1 项大规模临床研究中,把 HE 患者按照目前应用最广泛的 HE 分级标准分成 4 组,且 4 组病人并发 HE 的严重程度逐渐加重,应用 SWI 技术检测各组 HE 患者脑内黑质、红核及基底节区等特定部位的铁含量,发现 HE 的严重程度与上述部位铁沉积的含量呈正相关,提示脑内特定部位的铁的异常沉积与 HE 的发生机制及疾病的发生、发展密切相关。因此,SWI 可以作为一种诊断乙肝肝硬化和 HE 的手段,并且可以在评估疾病的严重程度上发挥作用。

研究表明,SWI 技术也可用于轻微型 HE 的研究。MHE 也称为亚临床型 HE,是指肝病患者没有明显的 HE 症状,精神和神经功能检查正常,但用特制的神经量表或者生物电检测可以发现异常。MHE 缺乏典型表现,临床发现非常困难,严重损害病人的工作、驾驶能力,危害患者健康,降低患者生活质量,对患者和社会都有非常大的危害^[19]。MHE 不进行任何治疗,超过 50% 的患者最终会发展为肝性脑病^[7]。因此早期发现并及时治疗 MHE 患者,可以提高患者的生活质量。目前,临床尚缺乏诊断 MHE 的可靠手段,而且现有对 MHE 的研究也不够深入。有研究^[16]对 18 例经数字连接实

验和数字符号实验证实的 MHE 患者行 SWI 检测,发现数字连接实验和数字符号实验的得分与患者脑内铁沉积的含量呈负相关,且患者脑内铁沉积的含量明显高于正常对照组,提示 SWI 可以用于 MHE 的早期诊断和临床发病机制的研究,并且可以指导肝硬化患者的治疗以及预后。但是,不足之处在于上述研究的病例数偏少,导致结果的准确性也受到质疑,所以目前仍需要大规模的临床研究加以证实。

4 SWI 检测 HE 患者脑部微出血

目前,对于 HE 脑内微出血研究虽然日益深入,但在发生机制上仍有较大争议。多数人认为其病理基础是脑内小血管周围含铁血黄素的沉积,或者是吞噬了含铁血黄素的单核细胞的沉积^[20]。此外,部分研究^[21-22]也发现,脑内微出血灶的周围脑组织有不完全缺血现象,并且其周围有明显的胶质增生,推测可能和脑内小血管的破裂出血有关。临床研究^[22]表明:脑内微出血可在有临床征象、有认知缺陷和机能障碍的患者中发现,微出血灶是否存在及数量多少与患者认知功能密切相关,尤其是计算能力和关注能力。因此,Haller 等^[23]在利用 SWI 技术观察肝硬化患者脑部变化的研究中,发现肝硬化并发 HE 患者脑内确实出现微出血灶,且主要集中在皮层-皮层下区及基底节-丘脑区,病灶在 SWI 图像上常表现为圆形或类圆形的低信号,提示脑内特定部位的微出血灶可能和 HE 的发生机制有关。而 SWI 是检测脑内微出血灶最敏感的方法,其灵敏度是常规 MRI 检测序列的 4~6 倍^[24],在检测脑内微出血灶方面具有很大优势。但是需要特别注意的是,经过加权处理之后的 SWI 图像对小钙化灶和微出血灶很难鉴别,两者都表现为低信号。而这时需要用相位图来区分。在 SWI 相位图上,因为钙离子是抗磁性物质,所以在相位图上表现为高信号,但是微出血灶在相位图上却表现为低信号。而且,现在的 SWI 技术可以对脑内微出血灶的部位、数量进行统计,并且对微血灶面积及含铁血黄素的含量进行精确测量,从而为进一步的研究提供强有力的技术支持。

5 不足与展望

综上所述,肝硬化患者脑内铁的异常沉积及微出血灶的出现和 HE 的发生、转归及预后密切相

关,而 SWI 在显示颅内及肝脏铁沉积等方面具有明显的优势,并且存在着较大的潜力。但是,SWI 在技术上仍有不足之处,人体内的多种物质均可影响 SWI 的图像质量,包括磁场强度、血浆蛋白、血流方向、分子扩散等。因此,SWI 技术对单一因素的评价有一定程度的误差。另外体内磁敏感差异过大的部位,如颅底含气结构与其他结构之间,磁化率差异极大,不适宜采用 SWI,因为局部伪影十分明显,而要解决这些难题,必须依靠滤过技术的进一步提高,这是目前 SWI 技术研究、发展的热门方向。我们还可以在 SWI 检查中应用对比剂,以此提高 SWI 图像的分辨率及信噪比,更好的显示细小病灶。目前对于 SWI 检查中对比剂的使用,在我国大部分地区尚属空白,一定程度上制约了 SWI 的发展。另外,磁共振成像序列的扫描时间过长,而部分 HE 患者病情较重,不能很好地配合以完成检查,因此,需要我们在保证图像分辨率的同时尽量缩短检查时间。目前在高场强的磁共振设备中(例如 3.0 T 磁共振),分辨率可以从常规的 1mm³ 提高到 0.25mm³,可以更加清晰地显示细小病灶的结构,并且回波时间可以从 40~50ms 缩短到 17~28ms,明显缩短了扫描时间。此外新的平面回木的应用,将会在不影响信噪比的情况下使得获取时间减少到原来的 1/5~1/4^[22-24]。相信随着高分辨扫描技术、高场设备及对比剂的联合应用,SWI 将在中枢神经系统疾病评价中发挥更大的作用。

参考文献:

- [1] Gilbert G, Savard G, Bard C, et al. Quantitative comparison between a multiecho sequence and a single-echo sequence for susceptibility-weighted phase imaging [J]. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(5): 722-730. DOI: 10.1016/j.mri.2012.02.008.
- [2] Haacke E M, Xu Y, Cheng Y C, et al. Susceptibility weighted imaging (SWI) [J]. *Magn Reson Med*, 2004, 52(3): 612 - 618. DOI: 10.1002/mrm.20198.
- [3] Sehgal V, Delproposito Z, Haacke E M, et al. Clinical application of neuroimaging with susceptibility-weighted imaging [J]. *Magn Reson Imaging*, 2015, 22(4): 439-450. DOI: 10.1002/jmri.20404.
- [4] Klos K J, Ahlskog J E, Josephs D A, et al. Neurologic spectrum of chronic liver failure and basal ganglia T1 hyperintensity on magnetic resonance imaging-Probable

- Manganese neurotoxicity [J]. Arch Neurol, 2005, 62 (9):1385-1390. DOI:10.1001/archneur.62.9.1385.
- [5] 张省亮,黄高忠,李跃华,等.磁敏感加权成像检测脑内铁沉积在老年认知障碍中的应用价值[J].中华老年多器官疾病杂志,2015,14(7):507-512. DOI:10.11915/j.issn.1671-5403.2015.07.117.
- [6] Krieger S, Jauss M, Jansen O, et al. Neuropsychiatric profile and hyperintense globus pallidus on T1-weighted magnetic resonance images in liver cirrhosis [J]. Gastroenterology, 1996, 111 (1): 147-155. DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8698193.
- [7] Lazeyras F, Spahr L, Dupasquier R, et al. Persistence of mild parkinsonism 4 months after liver transplantation in patients with preoperative minimal hepatic encephalopathy: a study on neuroradiological and blood Manganese changes [J]. Transpl Int, 2002, 15 (4): 188-195. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2002.tb00150.x.
- [8] Zhan T Z, Stremmel W. The diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy [J]. Dtsch Arztebl Int, 2012, 109 (10): U22-180. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0180.
- [9] Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hfeidin-central regulator of Iron metabolism [J]. Eur J Haematol, 2007, 78 (1): 1-10. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2006.00772.x.
- [10] Nemeth E, Tuttle M S, Powelson J, et al. Hfeidin regulates cellular Iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization [J]. Science, 2004, 306 (5704): 2090-2093. DOI: 10.1126/science.1104742.
- [11] 张静,周新民.肝性脑病的诊断与鉴别诊断[J].中华肝脏病杂志,2014,22(2):86-88. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.02.003.
- [12] Eng S C, Taylor S L, Reyes V, et al. Hepatic Iron overload in alcoholic end-stage liver disease is associated with Iron deposition in other organs in the absence of HFE-1 hemochromatosis [J]. Liver International, 2005, 25 (3): 513-517. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2005.01004.x.
- [13] Achiriloaie A F, Kido D, Wycliffe D, et al. White matter microsusceptibility changes in patients with hepatic encephalopathy [J]. J Radiol Case Rep, 2011, 5 (8): 1-7. DOI: 10.3941/jrcr.v5i8.393.
- [14] Aquino D, Bizzi A, Grisoli M, et al. Age-related Iron Deposition in the Basal Ganglia: Quantitative Analysis in Healthy Subjects [J]. Radiology, 2009, 252 (1): 165-172. DOI: 10.1148/radiol.2522081399.
- [15] Xu X, Wang Q, Zhang M A. Age, gender, and hemispheric differences in iron deposition in the human brain: an in vivo MRI study. [J]. Neuroimage, 2008, 40 (1): 35-42. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.11.017
- [16] 林冬.乙型肝炎肝硬化患者脑内铁含量检测及其与外周铁稳态的相关性研究[D].北京:复旦大学,2012.
- [17] Kang J H, Tsai M C, Lin C C, et al. Increased risk of parkinsonism among patients with cirrhosis: a 7-year follow-up study [J]. Liver International, 2011, 31 (5): 685-691. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02432.x.
- [18] Sawara K, Kato A, Yoshioka Y, et al. Brain glutamine and glutamate levels in patients with liver cirrhosis: assessed by 3.0-T MRS [J]. Hepatology Research, 2014, 30 (1): 18-23. DOI: 10.1016/j.hepres.2004.03.013.
- [19] Wang J Y, Zhang N P, Chi B R, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of Life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China [J]. World Journal of Gastroenterology, 2013, 19 (30): 4984-4991. DOI: 10.3748/wjg.v19.i30.4984.
- [20] Wei Chen, Zachary DelProposto, Wei Liu, et al. Susceptibility-Weighted Imaging for the Noncontrast Evaluation of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study with Histopathologic Correlation. PLoS One. 2014, 9 (5): e98303-e98303. DOI: org/10.1371/journal.pone.0098303.
- [21] Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis [J]. J Hepatol, 2014, 60 (1): 197-209. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.044.
- [22] Guo L F, Wang G, Zhu X Y, et al. Comparison of ES-WAN, SWISPGR, and 2 D T2 * -weighted GRE sequence for depicting cerebral microbleeds [J]. Clin Neuroradiol, 2013, 23 (2): 121-127. DOI: 10.1007/s00062-012-0185-7.
- [23] 邹翠洁,张玉,许跃奇,等.3.0T MR 磁敏感加权成像对脑微出血灶的诊断效能 [J]. 山东医药, 2015, 55 (47): 48-50. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2015.47.018.
- [24] 郭江渊,郭爱廷.磁共振磁敏感成像序列在脑微出血患者诊断中的应用价值 [J]. 中国当代医药, 2016, 23 (3): 64-66. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8034.2013.05.004.

(收稿日期 2016-02-09)