

·临床研究·

糖耐量正常试验者及糖耐量异常患者的全肝脂肪 MRI 定量研究

蔡华崧,翟凤仪,杨 君,董 帆,郑可国,洪庆奋,李子平,冯仕庭*

(中山大学附属第一医院医学影像科,广东 广州 510080)

摘要:【目的】利用 MR 定量测定糖耐量正常(NGT)试验者及糖耐量异常(IGT)患者的全肝脂肪含量,分析该两类人群的全肝脂肪含量与临床指标之间的相关性。【方法】收集 NGT 及 IGT 患者共 63 例,行上腹部 MRI 检查,其中有 T1WI DIXON 序列,其中 42 例 NGT,21 例为 IGT 患者。NGT 组再根据体质指数(BMI)分为 NGT-Fat(BMI ≥ 25 , 18 例)和 NGT-Lean(BMI < 25 组, 24 例)。测量并计算每个受试者的全肝脂肪含量(FVF),并对全肝脂肪含量与相应临床及实验室检查结果进行统计相关性研究,同时对 IGT 组,NGT-Fat 组和 NGT-Lean 组之间的肝脏脂肪含量差异进行评价。【结果】所有受试者的 FVF 值范围从 4.2%到 28.8%。FVF 值与 BMI($P=0.005$),腰臀比(WHR, $P=0.044$),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C, $P=0.033$),空腹血浆胰岛素(FPI, $P=0.018$),胰岛素抵抗指数(HOMA-IR, $P=0.018$)及胰岛 β 细胞指数(HOMA β , $P=0.005$)呈正相关。IGT 组和 NGT-Fat 组的 FVF 值显著高于 NGT-Lean 组($P=0.003, 0.006$)。【结论】高 BMI、WHR 及 LDL-C 的个体全肝脂肪含量较高。BMI ≥ 25 的个体更有可能发展为 IGT。FVF 值较高的个体表现出更高的胰岛素抵抗性,具有更高的风险发展为 2 型糖尿病。

关键词:脂肪肝;MR 脂肪定量;糖耐量异常;糖耐量正常

中图分类号:R445.2

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2015)03-0396-07

MR Quantification of Total Liver Fat in Patients with Impaired Glucose Tolerance and with Normal Tolerance

CAI Hua-song, ZHAI Feng-yi, YANG Jun, DONG Zhi, ZHENG Ke-guo, HONG Qing-fen, LI Zi-ping, FENG Shi-ting*

(Department of Radiology, The First Affiliated Hospital Sun Yat-Sen University, Guangzhou, 510080, China)

Corresponding to: FENG Shi-ting, E-mail:fst1977@163.com

Abstract: 【Objective】 To measure the total liver fat in subjects with normal tolerance and the patients with impaired glucose tolerance (IGT) by using MR and to explore the correlations between liver fat content and clinical index in these two groups. 【Methods】 63 subjects were enrolled and each of them underwent upper-abdominal MRI examination that involved T1WI VIBE Dixon sequence. 21 was clinically diagnosed with IGT (collectively as IGT group) while 42 showed normal glucose tolerance, (collectively as NGT group). NGT group was further divided into NGT-Fat (BMI ≥ 25 , 18 subjects) and NGT-Lean (BMI < 25 , 24 subjects). The total liver fat contents was measured and compared with clinical findings and laboratory results in order to determine statistical correlations between these parameters. Differences among IGT, NGT-Fat and NGT-Lean groups were evaluated. 【Results】 For all the subjects, fat volume fractions (FVF) ranged from 4.2% to 28.8%, positive correlations was observed with BMI ($P=0.005$), waist hip ratio (WHR) ($P=0.044$), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) ($P=0.033$), fasting plasma insulin (FPI) ($P=0.018$), homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR) ($P=0.018$) and homeostasis model assessment (HOMA β) ($P=0.005$). FVF of IGT group ($P=0.003$) and NGT-Fat group ($P=0.006$) were significantly higher than those of NGT-Lean group. 【Conclusion】 People with higher BMI, WHR and LDL-C levels tend to have higher liver fat content. Patients with BMI ≥ 25 are more likely to develop to IGT. Patients with higher FVF showed higher resistance to insulin, thus obtained a higher risk of developing type 2 diabetes mellitus.

Key words: liver fat; MR quantification; impaired glucose tolerance; normal glucose tolerance.

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2015, 36(2):396-402]

收稿日期:2014-12-23

基金项目:国家自然科学基金青年(81000626);广东省自然科学基金(S2013010016004);珠江科技新星专项(2012J2200084);中央高校基本科研业务费专项资金(10ykpy11)

作者简介:蔡华崧,医学学士,主管技师,E-mail: huimiezhiyan@163.com; * 通信作者:冯仕庭,博士,副主任医师,E-mail:fst1977@163.com

异位脂肪沉积可见于多种疾病,尤其是各种代谢性疾病,如肥胖症、胰岛素抵抗和其他代谢综合征。异位脂肪沉积在非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发生和发展中起重要作用^[1-3]。随着肥胖症患者的数量越来越多,脂肪肝的发病率在全球不断增加^[4]。研究表明,约10%~20%的NAFLD患者可发展为非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH),约20%~30%的患者可发展为肝硬化及终末期肝病^[5-7]。肝脂肪含量是判断及监测NAFLD进展的一个重要指标^[8]。MRI Dixon技术具有无创性、无辐射性以及易于分析等优点,目前已成为最具前景的脂肪定量测定技术^[9-10]。临床和实验室检查,如体质量指数(body mass index, BMI)、腰臀比(waist hip ratio, WHR)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)等与肝内脂肪沉积的程度相关^[11-12]。因此,准确测定全肝的脂肪含量以及分析脂肪含量与临床指标之间的关系,可为将来的临床干预提供相关信息。目前国内外研究多针对肝脏某一感兴趣区进行脂肪定量测定,尚无研究对全肝的脂肪定量进行测定。本研究的目的在于检验Dixon技术对全肝脂肪含量测定的准确性,并分别探讨糖耐量异常患者及糖耐量正常试验者的肝脏脂肪含量与临床指标之间的相关性。

1 材料与方方法

1.1 体外模型

首先,建立并测量水脂肪体外模型的脂肪含量,对本方法的准确性进行评估。体外模型采用花生油和纯水,以0(纯水)、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000 mL/L(纯花生油)的比例,分别加入11个50 mL的密闭试管中,并加以琼脂凝胶(20 g/L)和二辛基磺基琥珀酸钠盐(15 mmol/L)作为稳定剂,于磁力搅拌器上加热搅拌至50℃,制备成均质的水脂乳化液^[13]。所有的试管均放置于37℃的水箱中(模拟人体的正常温度)。

体外模型采用3.0T的MR(SIEMENS 3.0T MAGNETOM Verio)扫描仪进行扫描,扫描采用T1WI VIBE Dixon序列,主要参数包括:TE=2.5 ms, 3.7 ms, TR=5.62 ms, 反转角度为5°,带宽=±504.0 kHz,层厚3.0 mm。扫描得到四个图像,分别为同相位、反相位、脂肪相和水相。

1.2 受试者及临床资料

受试者采用口服糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)确定是糖耐量正常或糖耐量异常。糖耐量正常的标准:空腹血糖浓度为3.9~6.1 mmol/L, 1 h血糖上升达高峰<11.1 mmol/L, 2 h血糖浓度下降至<7.8 mmol/L, 3 h下降至空腹值。糖耐量异常的标准是:口服葡萄糖耐量试验(OGTT)2 h血糖浓度在7.8~11.0 mmol/L之间。

本研究共募集63个受试者,均为2012年1月至2014年12月于我院就诊或体检的人群。其中21人经临床诊断为糖耐量异常(impaired glucose tolerance, IGT)患者(男4例,女17例,年龄45~59岁,平均年龄52岁),其他42名受试者为无症状的糖耐量正常人群,纳入正常糖耐量(normal glucose tolerance, NGT)组(男18例,女24例,年龄范围43~57岁,平均年龄50岁)。临床和实验室检查数据包括:体质量指数(body mass index, BMI),腰臀比(waist hip rate, WHR),体脂含量(body fat content, BFC),总胆固醇(cholesterol, CHOL),甘油三酯(triglyceride, TG),低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C),空腹血浆胰岛素(fasting plasma insulin, FPI),胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment insulin resistance, HOMA-IR),胰岛β细胞指数(homeostasis model assessment β, HOMAβ)。此外,根据BMI再将NGT组分为两组:NGT-Fat组, BMI≥25(正常范围上限),共18名受试者(BMI: 26.6±1.4); NGT-Lean组, BMI<25, 共24名受试者(BMI: 23.0±1.4)。IGT组的21例患者的体质量指数均大于25(BMI: 28.0±2.2)。

每位受试者均进行了上腹部MR扫描,包括定位图像扫描及T1 VIBE Dixon序列扫描,扫描参数与体外模型研究中相似,其中:TE=2.5 ms, 3.7 ms, TR=5.47 ms。受试者均采用仰卧位进行扫描检查,并于检查前接受呼吸训练,以确保受试者每次吸气末屏气幅度尽可能一致。每位受试者一次屏气呼吸即可同时获得四幅图像,同相位、反相位、脂肪相及水相。

脂肪相和水相由以下公式得到:

$$W = \frac{SIP+SOP}{2}$$

$$F = \frac{SIP+SOP}{2}$$

(W :水相; F :脂肪相; SIP :同相位信号; SOP :反向位信号)

1.3 MR 图像后处理和分析

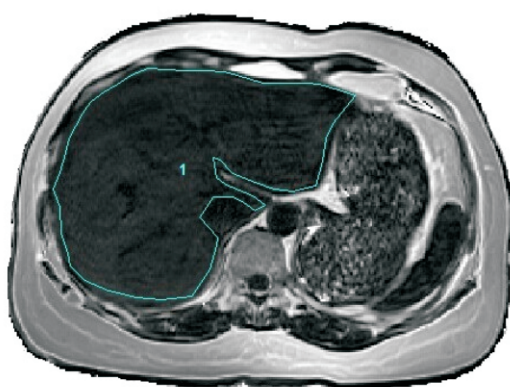
脂肪体积分数 (FVF) 图是利用每位受试者 MR 检查所获得的原始图像(脂肪相和水相),通过最新设计的基于 MATLAB (MATLAB r2011b, Math Works, America)平台的插入软件进行计算并生成相应图像,以下为生成图像公式:

$$FVF = \frac{F}{W+F} \times 100\%$$

(FVF:脂肪体积分数; F :脂肪含量; W :水含量)

对于体外模型试验,由两名有临床诊疗经验的放射科医师分别于体外模型 MR 图像上的每支试管内选取感兴趣区域(ROI),并记录 FVF 值。所选 ROI 的直径为试管横截面的直径(3 cm)。最后分别计算出两者所测各试管的 FVF 值平均值。

对于在体试验,分别由两名有临床诊疗经验的放射科医师,以肝脏最大面积的层面为中心,在连续的 21 个层面中选取覆盖全肝的不规则形 ROI (图 1),并计算出每个受试者的平均肝脏 FVF 值。



Irregular-shaped Regions of Interest (ROI) (1) covering the entire liver was placed in 21 consecutive slices (max-area centered) on the fat volume fraction (FVF) map of a typical patient.

图 1 脂肪分数图像

Fig.1 Fat fraction map

1.4 统计分析

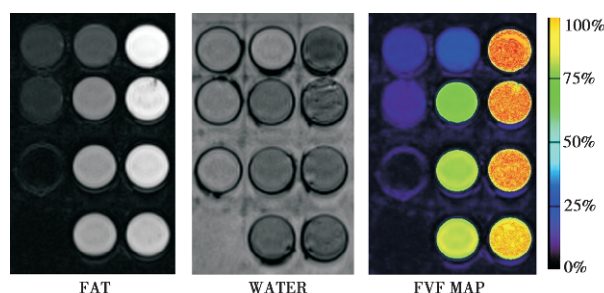
利用线性回归对 MR Dixon 技术计算得出的 FVF 值与体外模型的真实脂肪含量进行比较。对于在体试验,通过 Spearman 秩相关检验对 FVF 值与临床及实验室检查结果之间的相关性进行验证。同时,采用秩和检验对 IGT 组、NGTF 和 NGTL 三组间差异进行检验。 $P < 0.05$ 被认为具有统计学

意义。所有的统计学分析均使用 SPSS (SPSS, Version 13.0, Chicago, IL, USA) 系统进行分析。

2 结 果

2.1 体外模型试验结果

脂肪相图像中,试管内的脂肪含量越高,信号强度则越高。在水相图像中,脂肪含量越高则信号强度越低(图 2)。通过线性回归图显示了体外模型实际的脂肪含量与 MR Dixon 技术测得的 FVF 之间具有良好的相关性 ($R^2 = 0.994$, $P = 0.000$, 图 3)。上述结果表明,MR Dixon 技术可用于对肝脏实际脂肪含量的测定。



The bottle on the lower left side was filled with pure water (fat content: 0%), and the upper right one was filled with 100% peanut oil. In the fat phase image, the higher the fat content was, the higher signal intensity could be seen. But in the water phase, the signal intensity of each bottle turned opposite to that of fat phase. The fat volume fraction (FVF) map demonstrated differences in the fat content from 0% to 100% by the change of color.

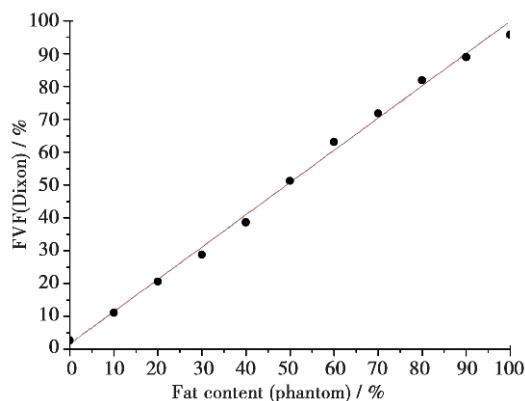
图 2 外模型试验结果

Fig.2 Phantom study

2.2 在体试验结果

每个受试者行 MR 扫描所得到的脂肪相和水相图像均通过软件生成了 FVF 图(图 4)。两组的肝脏脂肪的分布均匀。所有受试者的 FVF 值在 4.2% 至 28.8% 范围内,并且分别与 BMI ($P = 0.005$), WHR ($P = 0.044$), TG ($P = 0.019$), LDL-C ($P = 0.033$), FPI ($P = 0.018$), HOMA-IR ($P = 0.018$) 和 HOMA β ($P = 0.005$) 呈正相关(表 1, Spearman 秩相关检验)。在 IGT 组中, FVF 值分别与 FPI ($P = 0.018$), HOMA-IR ($P = 0.018$), HOMA β ($P = 0.005$) 呈正相关;而在健康人组中, FVF 值与上述临床参数没有显著相关性。

IGT 组与 NGT-Lean 组的 FVF 值具有显著性差异 ($P = 0.003$), 而 IGT 组和 NGT-Fat 组间则没



The linear regression figure shows the correlation between the actual fat volume fraction (FVF) and the FVF computed from Dixon technique ($R^2 = 0.994$, $P = 0.000$).

图3 体外模型试验结果的线性回归图

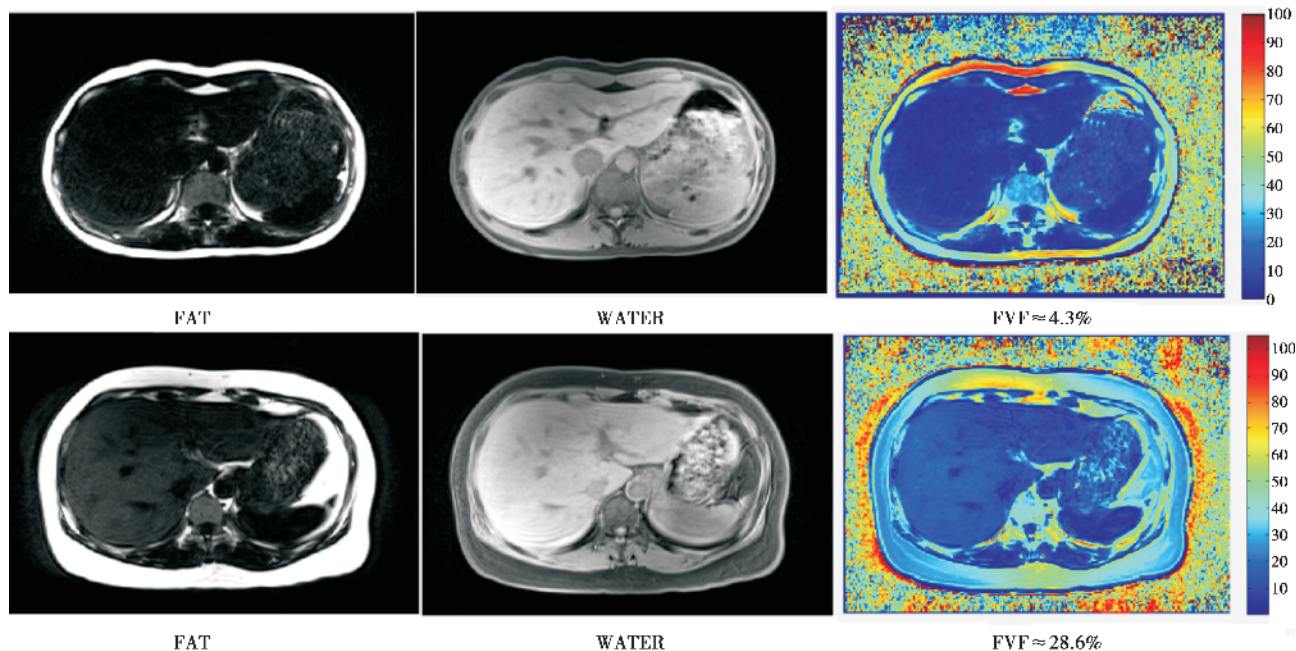
Fig.3 Linear regression analysis of phantom study

有统计学差异 ($P > 0.05$)。此外,NGT-Lean 组与 NGT-Fat 组的 FVF 值同样具有显著性差异 ($P = 0.006$;图 5)。

3 讨论

肝脏脂肪含量的测定对 NAFLD 的进展监测

具有重要意义,并可能成为提示代谢紊乱疾病的潜在指标^[14]。目前已有许多技术和方法应用于脂肪肝的诊断和肝脏脂肪含量的定量评估,如肝穿刺活检、计算机断层扫描 (computed tomography, CT)、超声和磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)等。然而,这些技术和方法都存在一些局限性。例如,肝穿刺活检是定量评估肝脏脂肪含量的金标准,但它是一种有创检查,并且存在抽样误差^[15-18]。常规的超声检查及 CT 通常只用于脂肪肝的定性诊断而非定量诊断。此外,CT 检查具有较多的电离辐射,不利于对病例的长期追踪复查。MRI 无生物学损害,目前广泛应用于无创性肝脏脂肪定量测定。MR 波谱(MRS)检查是目前较为广泛应用的肝脏脂肪定量检查方法,它具有较高的准确性;然而,进行 MRS 检查较为耗时,且该检查仅针对肝内的某一点的脂肪含量进行评估,难以对全肝的脂肪含量进行定量研究^[19-20]。MR Dixon 技术是最先于 1984 年由 Dixon 提出,是一种以两点法化学位移为基础的水脂分离技术^[21]。通过该方法可分离出同一体素中的水和脂肪的信号,并同时获得的两个具有不同回波时间(TE)的图像(同相位和反向位图像)。利用该技术,不仅可以直观地显示脂肪在肝脂内的分布,而且可以测



FVF maps of two typical subjects from IGT group (A) and NGT-Lean group (B). The color of the liver in Figure 4B (fat phase FVF map) was much lighter than that in Figure 4A, indicating a much higher fat content.

图4 两个具代表性受试者的脂肪分数图

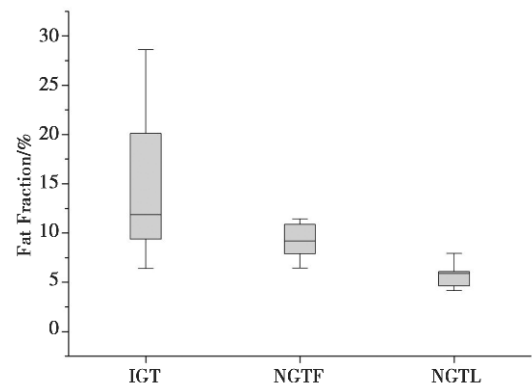
Fig.4 FVF map of two typical subject

表 1 Spearman 秩相关检验受试者 FVF 值与临床指标的
相关性

Table 1 The correlation between the FVF value and
clinical index of subjects by spearman rank correlation test

Variables	Correlation Coefficient	P
BMI	0.597	0.005
BFC	-0.024	0.915
WHR	0.433	0.044
CHOL	0.352	0.108
TG	0.689	0.019
LDL-C	0.455	0.033
FPI	0.887	0.018
HOMA-IR	0.887	0.018
HOMAβ	0.943	0.005

FVF:fat volume fraction;BMI;body mass index;BFC;body fat content; WHR;waist hip rat;CHOL;cholesterol;TG;triglyceride; LDL-C;low density lipoprotein;FPI;fasting plasma insulin;HOMA-IR;homeostasis model assessment insulin resistanc; HOMAβ; homeostasis model assessment β. FVF values have positive correlations with BMI, WHR, TG, LDL-C, FPI, HOMA-IR and HOMAβ,but no significant correlation is found between FVF and BFC, CHOL.



Significant differences were found between IGT group and NGT-Lean group ($P = 0.004$), as well as the NGT-Fat group and NGT-Lean group ($P = 0.006$). But there was no significant difference between IGT group and NGT-Fat group ($P = 0.359$).

图 5 IGT、NGT-Lean、NGT-Fat 组的箱形图

Fig.5 Box plot of IGT,NGT-Lean, and NGT-Fat groups

量肝脏整体的脂肪含量。MR Dixon 检查相对 MRS 更容易实施,且仅需一次屏气即可获得水脂分离图像,其后期图像分析也较 MRS 简单。此外,通过 MR Dixon 技术,还可获得脂肪在肝脏内的空间分布信息。虽然,过往已有研究利用 MR Dixon 技术测定肝脏脂肪含量^[22-26],但这些研究通常只选取

肝脏内的某一个类圆形 ROI 进行脂肪测定,因此不能够准确地反映全肝的脂肪含量。

本研究利用计算软件自动将分离的脂肪相和水相图像生成出整个腹部的三维体素脂肪分布图,清楚显示异位脂肪在肝内沉积的空间分布,并且计算出整个肝脏平均 FVF 值。在每个受试者的连续 21 层面(以肝脏最大面积层面为中心)的 FVF 图上绘制覆盖全肝的 ROI,并且计算平均值,所得的平均 FVF 值可反映受试者真实的全肝脂肪含量。经过体外模型试验验证,MR Dixon 技术测得的 FVF 近似于实际全肝脏脂肪含量。

在正常情况下,肝脏在人体的脂质代谢活动中起重要作用。它摄取血液中的游离脂肪酸进行甘油三酯(TG)合成。同时,它可将不同种类的脂质与载脂蛋白连接,在体内脂蛋白运输中亦起重要作用。当 TG 的合成效率超出脂蛋白运输效率,TG 及其他类型的脂质则会积聚于肝脏,从而导致脂肪肝,或称为异位脂肪沉积^[1-2]。与炎症引起的脂肪沉积不同,代谢障碍所引起的脂肪沉积往往倾向于均匀分布^[27],FVF 图则可以直观地显示肝内脂肪沉积分布情况。这是由于急性肝炎可引起局部肝细胞坏死和纤维结缔组织增生,进而增加了局部的脂肪含量。而代谢紊乱所引起的脂肪堆积是一个系统的过程,没有特定的区域倾向。因此,可以从 FVF 图显示的肝内脂肪分布情况大致判断引起脂肪沉积的可能的原因。

本研究显示 FVF 值与许多临床和实验室检查结果呈正相关关系,如 BMI、WHR、TG 和 LDL-C,与过去一些报道相一致^[11-12]。此外,IGT 组的 FVF 值较 NGT-Lean 组的 FVF 高,而 IGT 组和 NGT-Fat 组的 FVF 并无显著差异。这表明,肥胖人群($BMI \geq 25$)的肝脏脂肪含量较体质量正常的人群较高。这可能由于肥胖人群($BMI \geq 25$)血液中的自由脂肪酸增多,当其含量超出了肝脏处理脂肪酸的最大负荷时,则会导致肝内脂肪的逐渐积聚,继而引起脂肪肝。此外,血浆游离脂肪酸含量过高会减少血浆葡萄糖的利用并刺激胰岛素的分泌。长期保持高水平血糖和胰岛素分泌将会削弱胰岛素受体的敏感性,最终可能导致 IGT。因此,相对于 BMI 正常的人群, $BMI \geq 25$ 的肥胖人群可能有更高的风险发展为 IGT 患者。此外,本研究中 IGT 组与 NGT-Fat 组的 FVF 之间没有显著性统计学差异,进一步验证了上述观点。

另一方面,我们的研究显示,肝脂肪含量与全身脂肪含量(BFC)没有统计学相关性。这可能是由于高 BFC 并不意味着高内脏脂肪含量,而后者对于脂肪肝的形成更具重要意义。相反,腰臀比(WHR)可以反映身体的脂肪分布;WHR 高的人群倾向于有更多的腹部内脏脂肪沉积;因此,WHR 越高,内脏脂肪含量越高,在肝脏中的脂肪沉积含量则越高。

此外,根据本研究显示,FVF 值与 FPI、HOMA-IR 和 HOMA β 呈正相关。这表明肝脏脂肪含量越高的人群往往有较高 FPI、HOMA-IR 和 HOMA β 水平。FPI 反映了身体对胰岛素的敏感性。机体 FPI 越高,对胰岛素的敏感性越低。HOMA-IR 可由 FPI 计算得出,它代表了机体对胰岛素抵抗性。因此,HOMA-IR 水平越高,机体对胰岛素的抵抗性越高。胰岛素抵抗被认为是多种代谢性疾病主要危险因素之一,特别是增加 2 型糖尿病的患病风险^[28]。根据我们的研究结果,IGT 组的 FVF 值与 FPI 与 HOMA-IR 呈正相关,这表明 IGT 患者相对于正常人群具有更高的胰岛素抵抗性,并且可能有更高的发展为 2 型糖尿病的风险。因此,利用 MR Dixon 技术进行肝脏脂肪测定和监测,可能成为 IGT 患者的预后评估指标。

本研究验证了 MR Dixon 技术是测定全肝脂肪含量的准确的、无创的且易于实施的测量方法。通过该技术计算得出的 FVF 值可反映了实际的全肝脂肪含量。FVF 值与一系列相关临床参数之间的统计学相关性表明,肝脏脂肪测定对 NAFLD 的流行病学和病理生理以及其他代谢性疾病的进一步研究是非常必要的。

参考文献

- [1] Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults[J]. J Clin Gastroenterol, 2006, 40: S5-10.
- [2] Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors [J]. Gastroenterology, 2009, 137(9): 865-872.
- [3] Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome[J]. Hepatology, 2003, 37(7): 917-923.
- [4] Vernon G, Baranova A, and Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34(6): 274-285.
- [5] Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanding clinical entity [J]. Gastroenterology, 1994, 107(12): 1103-1109.
- [6] Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease[J]. N Engl J Med, 2002, 346(7): 1221-131.
- [7] Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future [J]. Hepatology, 2007, 46(8): 582-589.
- [8] Ligabue G, Besutti G, Scaglioni R, et al. MR quantitative biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease: technical evolutions and future trends [J]. Quant Imaging Med Surg, 2013, 3(1): 192-195.
- [9] Guin B, Petit JM, Loffroy R, et al. Quantification of liver fat content: comparison of triple-echo chemical shift gradient-echo imaging and in vivo proton MR spectroscopy[J]. Radiology, 2009, 250(16): 95-102.
- [10] Meisamy S, Hines CD, Hamilton G, et al. Quantification of hepatic steatosis with T1-independent, T2-corrected MR imaging with spectral modeling of fat: blinded comparison with MR spectroscopy [J]. Radiology, 2011, 258(15): 767-775.
- [11] Petta S, Amato MC, Di Marco V, et al. Visceral adiposity index is associated with significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35(6): 238-247.
- [12] Monteiro PA, Mota J, Silveira LS, et al. Morphological and metabolic determinants of nonalcoholic fatty liver disease in obese youth: a pilot study [J]. BMC Res Notes, 2013, 2013(6): 89.
- [13] Bernard CP, Liney GP, Manton DJ, et al. Comparison of Fat Quantification Methods: A Phantom Study at 3.0T [J]. J Magn Reson Imaging, 2008, 27(3): 192-197.
- [14] Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, et al. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy[J]. J Magn Reson Imaging, 2011, 34(7): 729-49.
- [15] Fernández-Salazar L, Velayos B, Aller R, et al. Percutaneous liver biopsy: patients' point of view [J]. Scand J Gastroenterol, 2011, 46(5): 727-31.
- [16] El-Badry AM, Breitenstein S, Jochum W, et al. Assessment of hepatic steatosis by expert pathologists: the end of a gold standard [J]. Ann Surg, 2009, 250

- (24):691-697.
- [17] Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C [J]. *Hepatology* 2003, 38(8):1449-1457.
- [18] Ratzl V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(13):1898-1906.
- [19] Bydder M, Yokoo T, Hamilton G, et al. Relaxation effects in the quantification of fat using gradient echo imaging[J]. *Magn Reson Imaging*, 2008, 26(6):347-359.
- [20] Reeder SB, Robson PM, Yu H, et al. Quantification of hepatic steatosis with MRI: the effects of accurate fat spectral modeling[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 29(8):1332-1339.
- [21] Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging [J]. *Radiology*, 1984, 153(12):189-194.
- [22] D'Assignies G, Martin R, Abdesslem K, et al. Noninvasive quantitation of human liver steatosis using magnetic resonance and bioassay methods [J]. *Eur. Radiol*, 2009, 19(6):2033-40.24.
- [23] Hu HH, Kim HW, Nayak KS, et al. Comparison of fat-water MRI and single-voxel MRS in the assessment of hepatic and pancreatic fat fractions in humans [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 18(6):841-847.
- [24] Leporq B, Ratiney H, Pilleul F, et al. Liver fat volume fraction quantification with fat and water T1 and T2 * estimation and accounting for NMR multiple components in patients with chronic liver disease at 1.5 and 3.0 T [J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(6):2175-2186.
- [25] Yokoo T, Shiehorteza M, Hamilton G, et al. Estimation of hepatic proton-density fat fraction by using MR imaging at 3.0 T [J]. *Radiology*, 2011, 258(8):749-759.
- [26] Kammen BF, Pacharn P, Thoeni RF, et al. Focal fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence and CT findings in children and young adults [J]. *Am J Roentgenol*, 2001, 177(16):1035-1039.
- [27] Yokoo T, Bydder M, Hamilton G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and fat grading accuracy of low-flip-angle multiecho gradient-recalled-echo MR imaging at 1.5 T[J]. *Radiology*, 2009, 251(18):67-66.
- [28] Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2009, 16(7):141-149.

(编辑 刘清海)

(上接第395页 from page 395)

- Parkinson's disease models[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(36): 14430-14435.
- [10] Seiler S, Pollini D, Di Santo S, et al. Antagonizing Nogo-receptor 1 promotes the number of cultured dopaminergic neurons and elongates their neuritis [J]. *Neuroreport*, 2013, 24(18): 1047-1052.
- [11] Chen MS, Huber AB, van der Haar ME, et al. Nogo-A is a myelin-associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1 [J]. *Nature*, 2000, 403(6768): 434-439.
- [12] GrandPré T, Li S, Strittmatter SM. Nogo-66 receptor antagonist peptide promotes axonal regeneration [J]. *Nature*, 2002, 417(6888): 547-551.
- [13] Yang Y, Liu Y, Wei P, et al. Silencing Nogo-A promotes functional recovery in demyelinating disease [J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(4): 498-507.
- [14] Wang Y, Gu J, Feng X, et al. Effects of Nogo-A receptor antagonist on the regulation of the Wnt signaling pathway and neural cell proliferation in newborn rats with hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(3): 883-886.
- [15] Tong S, Xiong N, Shen J. RNA interference suppression of Nogo-66 receptor prevents Nogo-66-mediated inhibition of invasion and adhesion and simultaneously increases cell apoptosis in C6 cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(5): 2171-2178.
- [16] Mi YJ, Hou B, Liao QM, et al. Amino-Nogo-A antagonizes reactive oxygen species generation and protects immature primary cortical neurons from oxidative toxicity[J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(7): 1175-1186.
- [17] Zhu Y, Zhang J, Zeng Y. Overview of tyrosine hydroxylase in Parkinson's disease [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2012, 11(4): 350-358.
- [18] Yagnik RM, Benzeroual KE. Tigecycline prevents LPS-induced release of pro-inflammatory and apoptotic mediators in neuronal cells[J]. *Toxicol In Vitro*, 2013, 27(2): 686-693.
- [19] Zarrindast MR, Javadi-Paydar M, Delphi L, et al. Morphine-induced nitric oxide production in PC12 cells [J]. *Arch Iran Med*, 2012, 15(7): 404-408.

(编辑 孙慧兰)