

论著·临床研究

## 非酒精性脂肪肝病儿童、青少年的肝内脂肪定量评价

张洪锡<sup>1</sup> 傅君芬<sup>2</sup> 黄轲<sup>2</sup> 赖灿<sup>1</sup> 梁黎<sup>2</sup> 江克文<sup>3</sup>

(浙江大学医学院附属儿童医院 1. 放射科; 2. 内分泌科; 3. 神经内科, 浙江 杭州 310003)

**[摘要]** 目的 量化评估非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 儿童、青少年肝内脂肪的临床意义。方法 对 93 例肥胖儿童、青少年进行形体学参数、肝功能、血脂、血糖及胰岛素释放试验和肝脏 B 超等检查, 采用氢质子磁共振波谱定量测定肝内脂肪 (IHF) 含量, 并按传统诊断标准将其分为单纯性肥胖组 (31 例)、非酒精性脂肪肝病-1 组 (NAFLD-1, 33 例) (B 超示脂肪肝, 但不伴有肝损) 和 NAFLD-2 组 (B 超示脂肪肝, 且伴有肝损, 29 例)。20 例健康儿童、青少年作为正常对照组。观察 IHF 含量在组间的变化情况, 分析 IHF 含量与各临床生化指标的相关关系以及探寻 IHF 量化改变的影响因素。结果 正常对照组、单纯性肥胖组、NAFLD-1 组和 NAFLD-2 组 IHF 含量分别为 0.80% (0.4% ~ 1.0%)、2.9% (1.7% ~ 4.3%)、14.0% (7.2% ~ 17.5%)、18.8% (14.0% ~ 29.1%), 组间两两比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。单因素相关分析表明 IHF 含量与腰围、臀围、腰臀比、体重指数、收缩压、舒张压、丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶、空腹甘油三酯、低密度脂蛋白、口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 2 h 血糖、空腹胰岛素、2 h 胰岛素和胰岛素抵抗指数呈显著正相关, 与高密度脂蛋白呈显著负相关。进一步的多元线性回归分析发现增加的腰围、降低的高密度脂蛋白水平和增高的 OGTT 2 h 血糖是 IHF 含量升高的独立危险因素。结论 IHF 量化改变非常敏感, 早期已增高于单纯性肥胖儿童、青少年, 并随 NAFLD 的发生、发展进程而显著升高。量化的 IHF 与诸多临床生化指标相关, 其中腰围、高密度脂蛋白和 OGTT 2 h 血糖是 IHF 含量的独立影响因素。 [中国当代儿科杂志, 2012, 14(8): 598-603]

**[关键词]** 肝内脂肪; 氢质子磁共振波谱; 非酒精性脂肪肝病; 肥胖; 儿童; 青少年

**[中图分类号]** R725 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)08-0598-06

### Quantitative assessment of intrahepatic fat content in children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease

ZHANG Hong-Xi, FU Jun-Fen, HUANG Ke, LAI Can, LIANG Li, JIANG Ke-Wen. Department of Radiology, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China (Jiang K-W, Email: kenwenjiang@gmail.com)

**Abstract: Objective** To quantitatively evaluate clinical significance of intrahepatic fat (IHF) content in children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** Ninety-three obese children were enrolled in this study. Physical parameters, liver function, serum lipids, glycemic and insulin related parameters were measured. Liver B-mode ultrasound (US) examination was performed. IHF content was quantified by <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H MRS). Three subgroups were classified according to the conditional diagnostic criteria for obese children: simple obesity ( $n = 31$ ), NAFLD-1 (US fatty liver and normal alanine aminotransferase,  $n = 33$ ) and NAFLD-2 (US fatty liver and elevated alanine aminotransferase,  $n = 29$ ). Twenty healthy age- and sex-matched children served as a control group. IHF content among the four groups was compared. The relationship of IHF content with other common clinical laboratory parameters and independent factors influencing increased IHF content were investigated. **Results** IHF content measured by <sup>1</sup>H MRS was 0.80% (0.4%-1.0%), 2.9% (1.7%-4.30%), 14.0% (7.2%-17.5%) and 18.8% (14.0%-29.1%) respectively in the control, simple obese, NAFLD-1 and NAFLD-2 groups. There were significant differences in IHF content between the groups. Univariate correlation analysis demonstrated that IHF content was positively correlated with waist circumference, hip circumference, waist-to-hip ratio, body mass index, systolic blood pressure,

[收稿日期] 2012-01-21; [修回日期] 2012-03-04

[基金项目] 浙江省医学重点学科 (创新学科) (11-CX24); 浙江省重点科技创新团队 (2010R50050); 十一五国家科技支撑计划 (2009BAI80B01)。

[作者简介] 张洪锡, 男, 硕士研究生。

[通信作者] 江克文, 教授。

diastolic blood pressure, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase,  $\gamma$ -glutamic acid transaminase, triglyceride, low-density lipoprotein, OGTT 2-hour plasma glucose, fasting insulin, 2-hour insulin and insulin resistance, and negatively correlated with high-density lipoprotein. Multivariate linear regression analysis demonstrated three independent risk factors for increased IHF content: increased waist circumference, increased 2-hour plasma glucose and decreased high-density lipoprotein levels. **Conclusions** IHF content determined by  $^1\text{H}$  MRS can reflect early hepatic fatty infiltration and is closely related to the occurrence and progress of NAFLD in obese children and adolescents. There is a significant correlation between most of common clinical laboratory parameters and IHF content, and waist circumference, high-density lipoprotein and OGTT 2-hour plasma glucose are independent factors impacting IHF content.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(8):598-603]

**Key words:** Intrahepatic fat;  $^1\text{H}$  Magnetic resonance spectroscopy; Nonalcoholic fatty liver disease; Obesity; Child; Adolescent

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指包含有单纯性脂肪浸润、非酒精性脂肪肝炎及肝硬化等病理改变的一组疾病谱<sup>[1]</sup>,其发病的最初病理基础是肝细胞甘油三酯过量贮积。研究表明,肝内甘油三酯浸润的严重程度(包括脂质的量与持续时间)在肝脏随后发生的进一步不可逆的变化(肝小叶的重组),特别是在与炎症有关的病变中发挥重要的作用<sup>[2-3]</sup>,而儿童 NAFLD 的病理改变恰以肝内脂肪浸润为主<sup>[3]</sup>。因此,定量检测并评价肝细胞内脂肪(intrahepatic fat, IHF)含量对儿童 NAFLD 的早期诊断、病情判断及干预治疗显得至关重要。

既往,活组织检查、B超、CT和磁共振同反相位成像等方法可显示肝脏脂肪异位浸润,但均为定性或半定量分析IHF,无法精确其含量。最近,氢质子磁共振波谱( $^1\text{H}$  magnetic resonance spectroscopy,  $^1\text{H}$  MRS)作为目前唯一的无创伤性量化检测体内代谢、生化变化的方法,能提供真正意义的IHF定量评估。本研究在国内首次采用 $^1\text{H}$  MRS对较大样本量的肥胖儿童、青少年IHF进行测定,旨在分析IHF含量在儿科NAFLD发生、发展(炎症进程)中的变化规律,以及其与常见的临床生化指标之间的量化关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

2010年7月至2011年2月共有96例肥胖儿童、青少年按入院治疗时间的先后顺序依次入选本研究,纳入标准包括肥胖[体重指数(BMI)  $\geq$  中国2~18岁儿童肥胖、超重筛查BMI界值点标准<sup>[4]</sup>],年龄18周岁以下,平素体健(无内分泌及遗传代谢疾病引发的继发性肥胖),近期无降血糖、降脂及有肝损作用药物服用史,无酒精饮用史。所有患儿常规检测肝炎指标以排除甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒感染。另

外,根据病史及相应的免疫学指标检测,除外全胃肠道外营养和自身免疫性肝病。

剔除3例因不配合致 $^1\text{H}$  MRS波谱图像不符合诊断标准的肥胖儿数据,余93例肥胖儿年龄范围5.5~15.5岁,平均年龄 $10.7 \pm 2.6$ 岁,平均BMI  $26.1 \pm 6.0$ ,其中男孩65例,女孩28例。参照2006年2月修订的NAFLD诊疗设定的诊断标准<sup>[5]</sup>,将本研究肥胖儿分成3组:(1)单纯性肥胖组,共31例,其中男21例,女10例;平均年龄 $10.5 \pm 2.5$ 岁;(2)NAFLD-1组,共33例,其中男23例,女10例;平均年龄 $10.6 \pm 2.4$ 岁;(3)NAFLD-2组,共29例,其中男21例,女8例;平均年龄 $11.0 \pm 1.8$ 岁。单纯性肥胖组是指严格按上述肥胖纳入标准入选的肥胖儿童、青少年,经肝脏B超、肝肾功能、血脂、血糖与胰岛素各项检查,表现为除肥胖以外无任何并发症;NAFLD-1组是指肝脏B超表现符合弥漫性脂肪肝诊断标准,但丙氨酸氨基转移酶(ALT)正常;NAFLD-2组是指肝脏B超表现符合弥漫性脂肪肝诊断标准,且ALT超过正常上限1.5倍以上。另设正常对照组,为2011年7月至2011年8月来我院儿童保健科要求体检的健康儿童、青少年20例,其BMI在中国2~18岁儿童肥胖、超重筛查BMI界值点标准以下<sup>[4]</sup>,并除外心、肝、肾、肺等疾病,年龄范围6.1~14.9岁,平均年龄 $10.0 \pm 2.4$ 岁,平均BMI  $16.5 \pm 2.2$ ;其中男孩14例,女孩6例。各组性别、年龄差异无统计学意义。

该研究已通过我院医学伦理委员会批准,且在检查前获得所有参与儿童及其家属的知情同意。

### 1.2 方法

1.2.1 形体学参数的获取 受检者脱鞋帽、穿单衣,由专人使用标准方法测量其体重、身高、腰围(平髂前上嵴水平)、臀围、血压等,分别精确到0.1 kg、0.1 cm、0.1 cm、0.1 cm、1 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 Kpa),并计算BMI和腰臀比。

1.2.2 生化检测 受检者于检查前一天晚上十  
点前进清淡饮食后,禁食禁水 10 h,于次日清晨取血  
液 5 mL,以测定肝功能和血脂全套、空腹血糖、空腹  
胰岛素。并进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)(葡萄  
糖氧化酶法)和胰岛素释放试验(化学发光法)。胰  
岛素抵抗指数用稳态模型评估方法(HOMA)来  
表示<sup>[6]</sup>。

1.2.3 肝脏 B 超检查 采用 GE 公司 LOGIG 500  
型超声诊断仪(探头频率 3.5~5.0 MHz)行肝脏 B 超  
检查。弥漫性脂肪肝表现:(1)肝区近场回声弥漫性  
增强(强于脾脏和肾脏);(2)肝内管道结构显示不  
清;(3)肝脏轻至中度肿大,边缘变钝;(4)肝内血流  
信号减少或不易显示;(5)肝右叶包膜及横膈回声  
显示不清或不完整,远场回声衰减。同时具备上述  
第(1)项和第(2)~(5)项中一项或一项以上即可诊  
断为脂肪肝。

1.2.4 <sup>1</sup>H MRS 检查 使用德国生产的 Siemens  
Avanto 1.5T 超导 MR 扫描仪,内置体线圈(发射线  
圈)和 8 通道相控阵线圈(接收线圈)。对每位受检  
者首先获得肝右叶层面的冠状位、矢状位和横断位  
定位图像,然后定位波谱感兴趣区(ROI)于肝右叶中  
后部,避开大血管、胆囊和皮下脂肪组织。ROI 大小  
选择为 2 cm × 2 cm × 2 cm。

波谱扫描前行常规预扫描、自动匀场,不采用抑水  
处理。波谱数据采集应用单体素点分辨选择波谱成  
像序列(PRESS 序列)。每位受检者的 PRESS 序列主  
要参数如下:TR/TE/AVERAGE = 1500 s/30 ms/128,  
Bandwidth = 1000 Hz,时间点(time points) = 1024。  
原始波谱图像采用 Siemens MR 扫描系统自带的专  
用波谱后处理软件进行后处理,得到水和脂质峰波  
谱[水峰位于 4.7 ppm(百万分之一)处,甘油三酯脂肪  
酸链的亚甲基峰位于 1.3 ppm 处],最后经函数拟  
合积分得到水和脂肪的峰下面积。IHF 含量由下述  
方法计算获得:脂质峰下面积 × 100% / (脂质峰下  
面积 + 水峰下面积),并通过校准程序<sup>[7]</sup>换算成甘  
油三酯重量百分数(mg/g 湿重)表示。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析。计数  
资料以构成比及率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。  
计量资料符合正态分布及方差齐性的用均数 ± 标准  
差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,  
组间两两比较采用 LSD 方法分析。偏态资料以中  
位数(四分位间距)表示,无法转换成正态的资料采  
用非参数检验(Kruskal-Wallis 法)。单因素相关性  
分析采用 Spearman 检验。多因素分析采用多元线  
性回

归分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肥胖儿童、青少年的 IHF 含量分布

总计 116 例儿童、青少年接受了 <sup>1</sup>H MRS 检查以  
测定其 IHF 含量,其中 3 例因检查中不合作,致最  
后得到的波谱结果不能满足诊断需要。余 113 例(其  
中肥胖儿 93 例,正常对照 20 例)取得满意波谱图  
形,纳入本研究。结果显示肥胖儿童、青少年 IHF 含  
量的分布呈现明显的正偏态(图 1),其重量百分数  
(mg/g 湿重)变化范围为 0.3%~46.1%,中位数为  
10.6%。

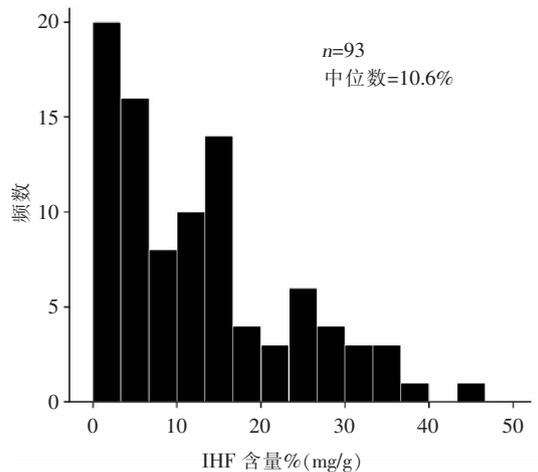


图 1 IHF 在本研究肥胖儿童、青少年人群中的分布状况

### 2.2 IHF 含量在各组间的变化情况

对照组、单纯性肥胖组、NAFLD-1 组和  
NAFLD-2 组间比较发现 IHF 含量呈逐步上升之  
势( $P < 0.01$ ),组间两两比较差异均有统计学意  
义( $P < 0.05$ )。肥胖各组与对照组相比,体重指  
数、腰围、臀围、腰臀比、收缩压、舒张压、丙氨  
酸氨基转移酶、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶、高密度脂蛋白、  
低密度脂蛋白、OGTT 2 h 血糖、空腹胰岛素、2 h 胰  
岛素和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均显著增高  
( $P < 0.05$ );NAFLD-1 组与单纯性肥胖组比较,腰  
围、臀围、收缩压、丙氨酸氨基转移酶、 $\gamma$ -谷氨  
酰转肽酶、空腹甘油三酯有显著增高( $P < 0.05$ );  
NAFLD-2 组与单纯性肥胖组比较,腰围、丙氨酸  
氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶、 $\gamma$ -谷氨酰  
转肽酶、空腹甘油三酯有显著增高( $P < 0.05$ );  
与 NAFLD-1 组相比,NAFLD-2 组丙氨酸氨基  
转移酶、门冬氨酸氨基转移酶、 $\gamma$ -谷氨酰转肽  
酶有显著升高( $P < 0.05$ )。空腹胆固  
醇、糖化血红蛋白和空腹血糖在各组间差异均  
无统计学意义。见表 1。

表1 组间各项指标的比较 [  $\bar{x} \pm s$  或中位数(四分位间距) ]

指标	对照组 (n=20)	单纯性肥胖组 (n=31)	NAFLD-1组 (n=33)	NAFLD-2组 (n=29)	统计量	P值
肝内脂肪含量(%)	0.8(0.4~1.0)	2.9(1.7~4.3) <sup>a</sup>	14.0(7.2~17.5) <sup>a,b</sup>	18.8(14.0~29.1) <sup>a,b,c</sup>	H=84.47	<0.0001
收缩压(mm Hg)	90±13	111±17 <sup>a</sup>	122±14 <sup>a,b</sup>	118±15 <sup>a</sup>	F=21.46	<0.0001
舒张压(mm Hg)	63±5	67±8 <sup>a</sup>	71±7 <sup>a</sup>	70±8 <sup>a</sup>	F=6.46	0.0005
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	16.5±2.2	27.1±4.3 <sup>a</sup>	29.1±4.6 <sup>a</sup>	28.1±3.8 <sup>a</sup>	F=47.72	<0.0001
腰围(cm)	56±7	85±11 <sup>a</sup>	91±11 <sup>a,b</sup>	91±10 <sup>a,b</sup>	F=57.87	<0.0001
臀围(cm)	65±8	90±10 <sup>a</sup>	96±12 <sup>a,b</sup>	94±9 <sup>a</sup>	F=46.43	<0.0001
腰臀比	0.86±0.03	0.94±0.05 <sup>a</sup>	0.95±0.04 <sup>a</sup>	0.96±0.05 <sup>a</sup>	F=19.26	<0.0001
丙氨酸氨基转移酶(U/L)*	17(14~23)	19(16~36) <sup>a</sup>	45(35~54) <sup>a,b</sup>	126(92~187) <sup>a,b,c</sup>	F=69.79	<0.0001
门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	28(26~33)	24(21~31)	29(27~39)	60(48~100) <sup>a,b,c</sup>	H=50.44	<0.0001
γ-谷氨酰转肽酶(U/L)	12(11~14)	19.0(13~24) <sup>a</sup>	23(21~28) <sup>a,b</sup>	52(42~78) <sup>a,b,c</sup>	H=69.94	<0.0001
空腹甘油三酯(mmol/L)*	0.8(0.7~1.3)	1.0(0.8~1.4)	1.5(1.1~1.8) <sup>a,b</sup>	1.4(0.9~1.8) <sup>a,b</sup>	F=7.12	0.0002
空腹胆固醇(mmol/L)	4.2±0.7	4.4±0.8	4.3±0.8	4.8±0.9	F=2.30	0.0816
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.6±0.4	1.2±0.4 <sup>a</sup>	1.0±0.3 <sup>a</sup>	1.1±0.3 <sup>a</sup>	F=13.89	<0.0001
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.0±0.5	2.4±0.6 <sup>a</sup>	2.5±0.6 <sup>a</sup>	2.6±0.5 <sup>a</sup>	F=4.29	0.0067
糖化血红蛋白(%)	5.9±0.5	5.9±0.4	5.8±0.4	5.9±0.4	F=0.68	0.5654
空腹血糖(mmol/L)	5.5±0.6	5.5±0.6	5.5±0.3	5.7±0.4	F=1.00	0.3942
OGTT 2 h 血糖(mmol/L)	4.9±0.6	6.8±0.8 <sup>a</sup>	7.2±1.1 <sup>a</sup>	7.1±1.4 <sup>a</sup>	F=24.04	<0.0001
空腹胰岛素(μIU/L)	10.3(7.2~11.1)	16.6(12.9~19.7) <sup>a</sup>	19.2(14.5~28.6) <sup>a</sup>	21.1(12.2~30.3) <sup>a</sup>	H=31.38	<0.0001
2 h 胰岛素(μIU/L)	14.4(12.3~16.2)	37.8(21.0~60.4) <sup>a</sup>	47.4(26.5~117.2) <sup>a</sup>	79.3(32.5~129.4) <sup>a</sup>	H=22.84	<0.0001
胰岛素抵抗指数	2.4(1.9~2.7)	4.2(3.2~4.8) <sup>a</sup>	5.0(3.5~6.9) <sup>a</sup>	5.3(3.7~7.4) <sup>a</sup>	H=32.50	<0.0001

a: 与对照组比较,  $P < 0.05$ ; b: 与单纯性肥胖组比较,  $P < 0.05$ ; c: 与 NAFLD-1 组比较,  $P < 0.05$

注: \* 丙氨酸氨基转移酶和空腹甘油三酯数值经对数转换后为正态性分布, 故用方差分析。

### 2.3 IHF 含量与各指标间的单因素直线相关分析

直线相关分析显示, IHF 含量与丙氨酸氨基转移酶、γ-谷氨酰转肽酶呈高度正相关( $r > 0.7, P < 0.01$ ), 与腰围、臀围、腰臀比、体重指数、收缩压、门冬氨酸氨基转移酶、空腹甘油三酯和 OGTT 2 h 血糖呈中度正相关( $0.4 < r < 0.7, P < 0.01$ ), 与舒张压、低密度脂

蛋白、空腹胰岛素、2 h 胰岛素和胰岛素抵抗指数呈低度正相关( $r < 0.4, P < 0.01$ ), 与高密度脂蛋白呈中度负相关( $r = -0.478, P < 0.0001$ )。IHF 含量与空腹胆固醇、糖化血红蛋白和空腹血糖无显著相关。见表2。

表2 IHF 含量与各项指标间的相关关系

变量	体重指数	腰围	臀围	腰臀比	收缩压	舒张压	丙氨酸氨基转移酶	门冬氨酸氨基转移酶	γ-谷氨酰转肽酶
r 值	0.486	0.554	0.53	0.49	0.425	0.288	0.757	0.57	0.733
P 值	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.002	<0.0001	<0.0001	<0.0001

续表 2

变量	空腹甘油三酯	空腹胆固醇	高密度脂蛋白	低密度脂蛋白	空腹血糖	OGTT 2 h 血糖	糖化血红蛋白	空腹胰岛素	2 h 胰岛素	胰岛素抵抗指数
r 值	0.448	0.165	-0.478	0.296	0.067	0.536	0.01	0.382	0.399	0.398
P 值	<0.0001	0.0813	<0.0001	0.0016	0.4808	<0.0001	0.8903	<0.0001	<0.0001	<0.0001

### 2.4 IHF 含量的多因素回归分析

因腰围、臀围与体重指数三者间及空腹胰岛素与胰岛素抵抗指数二者间两两分析各呈高度正相关( $r > 0.7, P < 0.05$ ), 为减少这些变量间多重共线性的影响, 选择与 IHF 含量更为相关的腰围和胰岛素抵抗指数进入进一步的多元回归分析。最后除肝酶等与 IHF 具有明显相关性的变量外, 以 IHF 含量为因

变量, 与 IHF 含量具有直线相关统计学意义且为潜在影响因素的其他指标, 如腰围、腰臀比、收缩压、舒张压、空腹甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、OGTT 2 h 血糖、2 h 胰岛素和胰岛素抵抗指数为自变量, 建立了多元线性回归模型。结果发现腰围、OGTT 2 h 血糖和高密度脂蛋白进入模型, 该方程为:  $Y = -8.54 + 0.17X_1 + 1.85X_2 - 5.88X_3$ , 决定系数

$R^2 = 0.310$ 。其中 Y 代表 IHF 含量,  $X_1$  代表腰围,  $X_2$  代表 OGTT 2 h 血糖,  $X_3$  代表高密度脂蛋白。见表 3。

表 3 IHF 含量的多因素回归分析结果

自变量	偏回归系数	标准误	t 值	P 值
常数项	-8.54	8.05	-1.06	0.2910
腰围	0.17	0.06	2.65	0.0094
OGTT 2 h 血糖	1.85	0.76	2.44	0.0163
高密度脂蛋白	-5.88	2.76	-2.13	0.0354

### 3 讨论

$^1\text{H}$  MRS 能量化检测 IHF, 其原理是 MRS 通过射频脉冲激励肝脏水和甘油三酯脂肪酸链的亚甲基 ( $\text{CH}_2$ ) 各自的氢质子, 将 MR 信号经傅立叶变换, 在水和  $\text{CH}_2$  的固有频率的位置 [水峰 4.7 ppm (百万分之一), 甘油三酯脂肪酸链的  $\text{CH}_2$  峰 1.3 ppm] 上分别显示出波峰予以表示。谱线中水和  $\text{CH}_2$  峰下面积直接反映了各自氢质子在肝内的浓度。换言之, 其分别与被测化合物的含量呈正比。实践中以  $\text{CH}_2$  脂质峰下面积相对于水峰加脂质峰下面积表示肝内甘油三酯的信号百分数, 并通过相应的校准公式换算成重量百分数 (mg/g 湿重)<sup>[7]</sup>, 以此来表达 IHF 含量。因其具有安全 (利用磁场而非电离辐射成像)、定量、敏感<sup>[8]</sup> 和准确 (与活检结果高度一致)<sup>[9]</sup> 的优点, 在成人肝内脂肪测定的检查中常取代活组织检查作为一项无创性的“金标准”, 在国外已被用于 NAFLD 的大规模人群研究<sup>[10-11]</sup>。但遗憾的是, 迄今为止国内外儿科业界仅有少量相关研究报告, 尚只涉及  $^1\text{H}$  MRS 定量测定儿童 IHF 的可行性研究<sup>[12]</sup> 和疗效性判断<sup>[13]</sup>, 而且样本量较小。本研究是国内首次对 100 例以上儿童、青少年进行  $^1\text{H}$  MRS 的 IHF 检测并以此定量评估儿科 NAFLD。

本研究发现肥胖患儿 IHF 蓄积的分布特征呈现明显的正偏态, 即大部分肥胖对象的 IHF 含量集中在 0.3% ~ 18% 之间。而且与成人相似<sup>[10]</sup>, 其高值甚至亦可达 46.1%, 即每克肝脏重量中含有甘油三酯 461 毫克, 几近整个活体肝脏湿重的一半。可见肥胖患儿的 IHF 含量也可达非常严重的程度, 这应该引起家长及儿科医务工作者的高度重视, 因为已有研究表明儿童 IHF 浸润程度与肝脏炎症显著正相关<sup>[3]</sup>。

NAFLD 形成的主要病理生理特征是肝细胞内的甘油三酯过量堆积, 炎症细胞浸润及肝细胞最终

变性坏死。本研究在组间分析 IHF 的量化改变中, 发现了非常有意义的结果。与对照组相比, 单纯性肥胖儿童 IHF 显著增高, 并且随着 NAFLD 的发生、发展 (炎症进程) 而进一步升高。B 超作为 IHF 传统检测方法, 具有经济、快速、可连续动态观察等优点<sup>[14]</sup>, 但存在不同仪器之间及操作者之间的差异而造成的客观和主观性偏移。另外, 因其本身敏感性缺陷, 尚不能反映 IHF 的微量改变<sup>[8]</sup>。本研究的单纯性肥胖儿童, 虽然 B 超诊断脂肪肝阴性, 但  $^1\text{H}$  MRS 定量检测显示其 IHF 含量相比正常对照组已开始升高, 表明该人群已不是真正意义的单纯性肥胖, 而具有进一步发展成为 NAFLD 的潜在危险。本研究中依照正常对照组、单纯性肥胖组、NAFLD-1 组、NAFLD-2 组顺序, IHF 出现逐步上升之势, 且组间两两比较差异均具有统计学意义, 这情况在除丙氨酸氨基转移酶、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶 (肝酶是分组变量之一) 以外的其他临床生化指标中是观察不到的。这同样表明 IHF 不但是 NAFLD 的发病基础, 而且是该病演变的最关键因素之一。所以, 量化的 IHF 可成为儿科 NAFLD 病情评估中敏感而又可靠的一项代谢指标。

本研究的单因素的相关分析结果表明, IHF 含量与多数常见的形体学参数和实验室指标呈显著意义的相关关系, 从另一角度充分证实 IHF 可成为评价儿童、青少年 NAFLD 的一大核心指标。在进一步的多元线性回归分析中, 以 IHF 为因变量, 除肝酶等具有明显相关性的变量以外的与 IHF 其他相关的临床生化指标为自变量, 建立回归模型。结果发现腰围、OGTT 2 h 血糖和高密度脂蛋白最后进入回归方程, 成为 IHF 含量的独立影响因素。Thomas 等<sup>[15]</sup> 认为相对身体的其他部位脂肪组织, 唯有腹型肥胖与肝脏脂肪浸润相关最密切, 腰围恰为腹型肥胖的最重要指标, 其增粗将加大腹部游离脂肪酸进入肝脏和升高血浆甘油三酯浓度的机会, 两者作用增加肝内脂肪的异常蓄积。本研究显示作为糖代谢改变的敏感指标, OGTT 2 h 血糖成为肝内脂肪含量升高的一个独立危险因子, 这表明随着葡萄糖耐量的早期改变, 糖脂正常代谢已受影响, 进而能敏感地引起肝内脂肪的异常蓄积。该两者的密切关系也已得到先前研究<sup>[16]</sup> 的验证。单因素分析中诸多临床生化指标中唯一与 IHF 含量呈负相关的高密度脂蛋白, 经过多因素矫正最后也进入回归方程, 表明其对 IHF 含量具有独立保护作用, 也从另一方面证明儿童 NAFLD 与成人期的心血管疾病间存在关联<sup>[17-18]</sup>。

由此可见, IHF 在儿童单纯性肥胖及 NAFLD 中

量化变化非常敏感,而且与诸多常见临床生化指标相关,可作为肥胖儿童 NAFLD 早期诊断、病情评估和疗效判断的可靠指标;同时,腰围和 OGTT 2 h 血糖浓度及高密度脂蛋白水平可独立影响肥胖儿童、青少年 IHF 含量的升高,三者对预测 IHF 含量的变化具有重要意义,可对它们进行适当干预,进而影响儿童 NAFLD 的发生和进展。

[参 考 文 献]

[1] Grant LM, Lisker-Melman M. Nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Ann Hepatol*, 2004, 3(3): 93-99.

[2] Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years[J]. *Hepatology*, 1990, 11(1): 74-80.

[3] Carter-Kent C, Brunt EM, Yerian LM, Alkhoury N, Anqulo P, Kohli R, et al. Relations of steatosis type, grade, and zonality to histological features in pediatric nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011, 52(2): 190-197.

[4] 李辉, 季成叶, 宗心南, 张亚钦. 中国 0~18 岁儿童、青少年体块指数的生长曲线[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(7): 493-498.

[5] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和非酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪肝诊疗指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14(3): 161-163.

[6] Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(6): 1487-1495.

[7] Longo R, Pollesello P, Ricci C, Masutti F, Kvam BJ, Bercich L, et al. Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis [J]. *J Magn Reson Imaging*, 1995, 5(3): 281-285.

[8] Metha SR, Thomas EL, Patel N, Crofton ME, McCarthy J, Eliahoo J, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy and ultrasound for hepatic fat quantification [J]. *Hepatol Res*, 2010, 40(4): 399-406.

[9] Cowin GJ, Jonsson JR, Bauer JD, Ash S, Ali A, Osland EJ, et al. Magnetic Resonance Imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2008, 28(4): 937-

945.

[10] Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 288(2): E462-E468.

[11] Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Berg-holm R, Johansson LM, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(3): 865-872.

[12] Larson-Meyer DE, Newcomer BR, VanVrancken-Tompkins CL, Sothern M. Feasibility of assessing liver lipid by proton magnetic resonance spectroscopy in healthy normal and overweight prepubertal children [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2010, 12(3): 207-212.

[13] Zhang H, Peng Y, Liu Z, Li S, Lv Z, Tian L, et al. Effects of acupuncture therapy on abdominal fat and hepatic fat content in obese children: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study [J]. *J Altern Complement Med*, 2011, 17(5): 413-420.

[14] Ma X, Holalkere NS, Kambadakone RA, Mino-Kenudson M, Hahn PF, Sahani DV. Imaging-based quantification of hepatic fat: methods and clinical applications [J]. *Radiographics*, 2009, 29(5): 1253-1277.

[15] Thomas EL, Hamilton G, Patel N, O'Dwyer R, Doré CJ, Goldin RD, et al. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study [J]. *Gut*, 2005, 54(1): 122-127.

[16] Cali AM, De Oliveira AM, Kim H, Chen S, Reyes-Mugica M, Escalera S, et al. Glucose dysregulation and hepatic steatosis in obese adolescents: is there a link? [J]. *Hepatology*, 2009, 49(6): 1896-1903.

[17] Pacifico L, Nobili V, Anania C, Verdecchia P, Chiesa C. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(26): 3082-3091.

[18] Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Circulation*, 2008, 118(3): 277-283.

(本文编辑:邓芳明)