

肝纤维化的 MRI 评价研究进展

黄元发 综述 王奕 审核

【中图分类号】R575; R445.2 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2010)05-0575-03

肝纤维化是细胞外基质合成过多或降解不足,从而导致肝脏纤维组织过度积淀,是许多肝脏疾病尤其是慢性肝病的一个共同病理基础。早期诊断及量化肝纤维化对于及时干预和逆转其发展具有重要的临床意义。肝脏穿刺活检仍是诊断肝纤维化的“金标准”,然而它是一种创伤性检查,患者常难以接受,且取样误差易致对疾病程度的低估,误诊率达 33%^[1]。

由于肝纤维化的形态学改变不明显,以反映解剖结构为主的传统影像学提供的信息有限,肝纤维化的影像学研究尚刚刚起步。近年来,由于 MR 扫描技术和软件的飞速发展,特别是回波平面成像技术(echo planar imaging, EPI)的成熟,使得 MRI 各种功能成像技术在肝纤维化诊断及检测方面具有越来越重要的作用。笔者现就肝纤维化的 MRI 研究进展作一综述。

常规 MR 检查

常规 MRI 扫描技术包括 T₁WI、T₂WI 等,主要是从形态学上评价肝纤维化,但肝脏形态学发生改变时,肝纤维化已属于晚期,对早期评价意义不大。早年也有学者测量肝硬化时的肝脏 T₁ 值和 T₂ 值,如 Thomsen 等^[2]比较肝纤维化组与对照组的 T₁ 值,发现病变组 T₁ 弛豫时间较对照组要长。一部分学者认为,这些参数与肝纤维化的严重程度存在相关性,但也有部分学者持相反观点。仅仅利用常规 MRI 参数来评价肝脏纤维化缺乏特异性及敏感性,近年来已很少进行实验研究。

肝脏 MR 增强检查

肝脏增强检查主要涉及对比剂的应用研究,目前对比剂应用可分为 3 类:①非特异性细胞外液间隙对比剂,如钆维显(Gd-DTPA);②特异性网状内皮细胞对比剂——超顺磁氧化铁(SPIO);③Gd 和 SPIO 两种对比剂联合应用的“双增强”技术。肝纤维化的评估中对 SPIO 的研究较广泛,主要利用肝脏的 Kupfer 细胞对 SPIO 具有吞噬作用。正常肝实质行 SPIO 增强扫描,肝脏呈现均匀信号降低的负性增强,中至重度肝纤维化时肝内 Kupffer 细胞数目减少或吞噬能力降低,导致肝脏信号下降程度低于正常肝脏。因此可用于慢性肝病肝纤维化的分期检测和进展分析,但对轻度肝纤维化诊断并无明显优势。

“双增强”技术是指联合应用特异性网状内皮细胞对比剂(SPIO)和细胞外对比剂(Gd 剂)的 MR 成像技术,Gd 剂强化肝纤维化组织,而 SPIO 降低正常肝组织信号,从而使肝纤维化组织与正常肝组织的对比度进一步增加。Macarini 等^[3]分别获得 Gd 剂增强 MR、SPIO 增强 MR 及双增强 MR 对早期肝纤维化的敏感度为 57.3%, 67.6% 和 75%。Hughes-Cassidy 等^[4]分别获得 Gd 增强、SPIO 增强和对比剂联合应用增强的影像,分

析影像的信噪比(signal to noise ratio, CNR),结果表明对比剂联合应用后影像的 CNR 比单独使用 SPIO 或 Gd 增强时高 100%~130%。“双增强”技术的应用及其研究为早期肝纤维化的诊断提供了更好的评估途径^[5]。

磁共振功能成像

1. MR 扩散加权成像(DWI)的应用

DWI 是利用分子运动分析病变内部结构及组织成分的无创性功能成像。扩散是分子微观的随机的热运动,这种运动可通过测量扩散系数得到量化,而扩散加权成像,是通过测量表现扩散系数(ADC)来进行量化分析,扩散图像是将每个像素的扩散系数显示在图像中。近年来,随着快速平面回波成像(EPI)序列的应用使 MR 扩散加权成像在肝脏运用成为可能。La 等^[6]认为,肝平均 ADC 值为 $1.58 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,但由于纤维化的肝组织内有大量的纤维结缔组织增生,限制了水分子扩散运动,所以纤维化肝组织 ADC 值比正常要低,同时发现正常与慢性弥漫性肝损伤(无纤维化)的 ADC 值无明显差异,这与 Guan 等^[7]研究结果基本一致,认为肝硬化 ADC 值降低与肝内纤维增生限制了水分子的布朗运动有关。Girometti 等^[8]对 29 名志愿者及 28 例肝病患者进行 DWI 检查,同时测量肝脏 ADC 值,结果显示 ADC 值诊断肝纤维化的特异度及敏感度分别达 100%、92.9%,阳性预测值、阴性预测值及总体准确度分别为 100%、99.9% 及 96.4%,认为 ADC 值可作为评价肝纤维化的准确指标,并且得出诊断肝纤维化其 ADC 值的上限为 $1.31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。可见 MR 扩散加权成像所得 ADC 值与肝硬化的严重程度有关,并且 ADC 值降低与肝实质纤维化的严重程度密切相关。

肝纤维化的 ADC 值受很多因素影响。b 值的大小影响 DWI 的敏感性,并影响该技术对肝纤维化量化评定的准确性。Aube 等^[9]报道,增加 b 值能增加扩散的敏感性及减少灌注对扩散的影响,然而 b 值过大会导致 MR 信号的降低。Girometti 等^[10]对 29 例肝硬化患者和 29 名健康志愿者进行 DWI 扫描,采用 b 值分别为 0、150、250、400、600、800s/mm²,结果显示 b 值取 400s/mm² 时,ADC 值用于诊断和评价肝纤维化的准确性最高。

Taouli 等^[11]认为,肝实质内铁沉积(如肝含铁血黄素沉着症等)可引起 MR 磁场不均匀、显著缩短 T₂ 弛豫时间进而干扰水分子的扩散运动。Annet 等^[12]研究显示灌注对肝纤维化的 ADC 值有一定影响,造成 ADC 值大于实际扩散值。扫描序列对 ADC 值也有影响,如 Oner 等^[13]的研究认为采用平行采集序列能够明显缩短 TE,从而能够明显提高影像的信噪比,Chen 等^[14]还采用扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)序列进行肝脏 DWI 扫描。

总之, DWI 能从分子水平更早反映肝纤维化的情况, ADC

作者单位:337000 江西,萍乡市人民医院影像科
作者简介:黄元发(1965—),男,江西萍乡人,主治医师,主要从事影像学诊断及介入治疗工作。

值的动态观察可帮助了解肝纤维化的进展情况和治疗效果。

2. 磁共振波谱(MRS)分析

MRS分析是临床检测活体生理及生化代谢的无创方法之一,是一种非常有潜力的活体生化分析方法。Monika等^[15]对80例不同病因的肝硬化、肝纤维化患者做了MRS研究,他们通过对磷酸单酯酶(PME)、磷酸二酯酶(PDE)、磷脂酰肌醇(Pi)和三磷酸腺苷(ATP)绝对值的测量,发现肝纤维化组的PDE和ATP含量较正常对照组显著降低。他们认为,P-MRS作为一种无创性的方法有助于肝纤维化的诊断及鉴别诊断,并可推断肝纤维化的病因。Lim等对48例丙肝患者及15例健康者行P-MRS分析,认为PME/PDE是测定肝纤维化及肝硬化比较敏感的指标;同时还对轻度、中度肝纤维化及肝硬化患者进行统计学分析,发现差异有统计学意义,因此这项指标在一定程度上可代替肝脏活检。Orlacchio等^[16]使用3.0T MR设备,发现胆碱复合物/水、谷氨酸/水、脂质/水的值随肝硬化的进展而增加。Cho等^[17]应用H-MRS对75例慢性肝炎患者进行分析,发现谷氨酸复合物/脂质(Glx/Lipid)、谷氨酰胺/脂质(Glyu/Lipid)、磷酸单脂/脂质(PME/Lipid)与慢性肝炎及肝纤维化的组织学分期有相关性。但肝脏MRS技术目前尚不完善,如H化学位移范围较窄,化合物的波峰相互重叠难以区分;P化学位移范围较宽,但在人体含量远低于H;肝脏MRS检查中呼吸运动伪影也会影响波谱分析^[18]。因此,MRS技术尚需进一步研究与改善。

3. MR灌注成像

灌注成像(perfusion weighted MR imaging,PWI)是一种利用血管内造影技术对组织内分子的微观运动进行定量分析的成像技术。MR灌注成像可根据肝动脉和门静脉的入肝和出肝血流常数来计算肝动脉和门静脉的灌注量,从而进行准确定量来评估局部或全肝的纤维化程度。随着肝纤维化的进展,肝脏的平均通过时间(MTT)加快、肝血清除率增加、肝血容量下降^[19-20]。Kub等^[21]在大鼠实验中发现血浆进入肝组织的流入率与肝纤维化面积成正相关,而清除出肝的血浆的血流指数与肝纤维化面积无相关性,这说明了肝纤维化过程中,肝血流灌注改变以入肝血流最为重要。Annet等^[20]应用MR动态增强扫描发现肝脏的血流灌注情况与肝纤维化、门静脉高压程度显著相关,并且MR灌注成像能克服多普勒超声肝脏灌注的某些局限,更具有临床应用价值。Hagiwara等^[22]在研究三维灌注MRI的各项参数监测肝纤维化的敏感性和特异性的实验中发现,动脉灌注(完全动脉血流量、动脉分数)、分布容积(distribution volume,DV)和MTF随着肝纤维化程度的增加而增加,而门静脉灌注随肝纤维化程度的增加而减少。但由于肝脏拥有复杂的双重血供及MR肝脏灌注软件发展不足,目前肝纤维化的MR灌注成像尚处于研究和探索的起步阶段。

4. 磁共振弹性成像

磁共振弹性成像(MR elastography,MRE)是应用于肝纤维化较新的研究方法,它是一种无创的相位对比技术,可与微米级或更小振幅的谐波切变波对应,将弹性模量转变成剪切模量,从而对人体组织的剪切硬度进行空间绘图并测量位移图而进行定量。肝脏的MRE是在体表持续应用低频声波激励肝脏,并在任选图像层面获取剪切波场的特异性成分来进行肝脏的弹性成像^[23]。这种检查方法既能显示肝组织的硬度,又可量化

组织弹性,因而比传统的触诊更客观、更敏感,同时对肝纤维化的评估也更准确。近年来,在动物模型和人体上均发现弹性成像对肝纤维化诊断评价具有高度的可行性^[24-26]。Yin等^[27]发现肝纤维化患者的肝弹性值高于志愿者,正常人的肝脏剪切硬度的均值为(2.0±0.3)kPa,而肝纤维化患者的均值为(5.6±5.0)kPa。Huwart等^[28]对25例肝纤维化患者及5名正常志愿者进行了MRE研究,发现肝纤维化组的肝弹性系数和黏滞系数较正常对照组显著增高,且肝纤维化程度与弹性系数和黏滞系数密切相关。他们认为,MRE可用于肝纤维化的诊断和分级。从目前的状况来看,各医疗设备公司尚未推出有关MRE技术的装置、序列和图像软件,少数科研机构正在从事该技术的研究。尽管尚处于起步阶段,但已显示出良好的应用前景。

参考文献:

- [1] Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis[J]. *Hepatology*, 2006, 43(2): 113-120.
- [2] Thomsen C, Christoffersen P, Henriksen O. Prolonged T1 in patients with liver cirrhosis: an in vivo MRI study[J]. *Magn Reson Imaging*, 2000, 8(5): 599-604.
- [3] Macarini L, Marini S, Milillo P. Double-contrast MRI (DC-MRI) in the study of the cirrhotic liver: utility of administering Gd-DT-PA as a complement to examinations in which SPIO liver uptake and distribution alterations (SPIO-LUDA) are present and in the identification and characterisation of focal lesions[J]. *Radiol Med*, 2006, 111(8): 1087-1102.
- [4] Hughes-Cassidy F, Chavez AD, Sehlang A, et al. Super paramagnetic iron oxides and low molecular weight gadolinium chelates are synergistic for direct visualization of advanced liver fibrosis[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2007, 26(3): 728-737.
- [5] Guiu B, Loffroy R, Ben Salem D, et al. Combined SPIO-gadolinium magnetic resonance imaging in cirrhotic patients: negative predictive value and role in screening for hepatocellular carcinoma[J]. *Abdom Imaging*, 2008, 33(5): 520-528.
- [6] Laghi A, Ca ano C, Assael FG, et al. Diffusion-weighted echo-planar sequences for the evaluation of the upper abdomen: technique optimization[J]. *Radiol Med*, 2001, 101(4): 213-218.
- [7] Guan S, Zhou KR, Zhao WD, et al. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging in the diagnosis of diffuse liver disease in rats[J]. *Chin Med J*, 2005, 18(8): 639.
- [8] Girometti R, Furlan A, Bazzocchi M, et al. Diffusion-weighted MRI in evaluating liver fibrosis: a feasibility study in cirrhotic patients[J]. *Radiol Med*, 2007, 112(3): 394-408.
- [9] Aube C, Racineux PX, Lebigot J, et al. Diagnosis and quantification of hepatic fibrosis with diffusion weighted MR imaging: Preliminary Results[J]. *J Radiol*, 2004, 85(3): 30.
- [10] Girometti R, Furlan A, Esposito G, et al. Relevance of b-values in evaluating liver fibrosis: a study in healthy and cirrhotic subjects using two single-shot spin-echo echo-planar diffusion-weighted sequences[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2008, 28(2): 411-419.
- [11] Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, et al. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo planar MR imaging sequences: Prospective study in 66 patients[J]. *Radiology*, 2003, 226(1): 7.
- [12] Annet L, Peeters F, Abarca-Quinones J, et al. Assessment of dif-

- fusion-weighted MR imaging in liver fibrosis[J]. J Magn Reson Imaging, 2007, 25(1):122-128.
- [13] Oner AY, Celik H, Oktar SO, et al. Single breath-hold diffusion-weighted MRI of the liver with parallel imaging; initial experience [J]. Clin Radiol, 2006, 61(11):959-965.
- [14] Chen F, De Keyser F, Wang H, et al. Diffusion weighted imaging in small rodents using clinical MRI scanners[J]. Method, 2007, 43(1):12-20.
- [15] Monika, Pavel, Antonin, et al. Etiology and functional status of liver cirrhosis by P MR spectroscopy[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(44):6926.
- [16] Orlacchio A, Bolacchi F, Angelico M, et al. In vivo, high-field, 3T ¹H-MR spectroscopic assessment of liver fibrosis in HCV-corelated chronic liver disease[J]. Radiol Med, 2008, 113(2):289-299.
- [17] Cho SG, Kim MY, Kim HJ, et al. Chronic hepatitis; in vivo proton M R spectroscopic evaluation of the liver and correlation with histopathologic findings[J]. Radiology, 2001, 221(3):740-746.
- [18] Iim AK, Patel N, Hamilton G, et al. The relationship of in vivo 31P MR spectroscopy to histology in chronic hepatitis[J]. Hepatology, 2003, 37(4):788-794.
- [19] Kubo H, Harada M, Ishikawa M, et al. Hemodynamic changes with liver fibrosis measured by dynamic contrast-enhanced MRI in the rat[J]. Magn Reson Med Sci, 2006, 5(2):65-71.
- [20] Annet I, Materne R, Danse E, et al. Hepatic flow parameters measured with MR imaging and doppler US; correlations with degree of cirrhosis and portal hypertension[J]. Radiology, 2003, 229(2):409-414.
- [21] Pandharipande PV, Krinsky GA, Rusinek H, et al. Perfusion imaging of the liver; current challenges and future goals[J]. Radiology, 2005, 234(3):661-673.
- [22] Hagiwara M, Rusinek H, Lee VS, et al. Advanced liver fibrosis; diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging-initial experience[J]. Radiology, 2008, 246(3):926-934.
- [23] Ringleb SI, Chen Q, Lake DS, et al. Quantitative shear wave magnetic resonance elastography; comparison to a dynamic shear material test[J]. Magn Reson Med, 2005, 53(5):1197-1201.
- [24] Rouvire O, Yin M, Dresner MA, et al. MR elastography of the liver; preliminary results[J]. Radiology, 2006, 240(2):440-448.
- [25] Grenier D, Milot L, Peng X, et al. A magnetic resonance elastography (MRE) approach for liver investigation[J]. Cord Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2007, 2007(10):2607-2610.
- [26] Johnson NA, Walton DW, Sachinwalla T, et al. Noninvasive assessment of hepatic lipid composition; advancing understanding and management of fatty liver disorders[J]. Hepatology, 2008, 47(5):1513-1523.
- [27] Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(10):1207.
- [28] Huwart L, Peeters F, Sinkus R, et al. Liver fibrosis; non-invasive assessment with MR elastography[J]. NMR Biomed, 2006, 19(2):173-182.

(收稿日期:2010-01-29 修回日期:2010-03-19)

· 外刊摘要 ·

MSCT 与微 CT 在体成像中的对照研究

Schwarz M, Engelhorn T, Eyupoglu IY, et al

目的:通过与组织学的对照研究,探讨 MSCT 和一种新型的 μ CT 系统对评价恶性脑肿瘤体积的诊断准确性。**方法:**14 只小鼠通过立体定向术植入 GFP 标记的 98F-胶质瘤细胞。植入术后第 10 天所有小鼠行双倍剂量对比增强 μ CT 和 MSCT 检查。将 2 种检查方法测量的肿瘤体积与组织病理学结果进行对照分析。**结果:** μ CT 测量的肿瘤体积 $[(69 \pm 23) \text{ mm}^3]$ 与组织病理学测量结果 $[(81 \pm 14) \text{ mm}^3]$ 有很好的相关性($P > 0.14$)。而 MSCT 测量的肿瘤体积 $[(55 \pm 25) \text{ mm}^3]$ 比组织病理学的测量结果小,差异有显著性意义($P < 0.01$),但仍可用于测

量所有动物的肿瘤体积。**结论:** μ CT 增强扫描能较准确地评价试验性脑胶质瘤并与组织学有高度一致性。虽然 MSCT 对评价肿瘤体积的准确性不及 μ CT,但它可准确检出小鼠肿瘤。由于较高的空间分辨力, μ CT 机在形成融合图像方面可发挥重要作用,例如采用 μ CT/PET 或 μ CT/MRI 诊断试验性脑胶质瘤。

华中科技大学同济医学院附属同济医院 杨岷译 夏黎明校
摘自 Fortschr Röntgenstr, 2010, 182(4):322-326