

# · 肝脏脂肪定量诊断影像学专题 · 影像学检查在肝脏脂肪定量中的应用进展

杜婧, 杨正汉

**【摘要】** 目前我国脂肪肝的发生率呈明显上升趋势,随着医学影像学的不断发展,利用影像学检查来无创性评估肝脏脂肪含量成为近年来的研究热点。本文就各种影像学检查方法在肝脏脂肪定量中的应用进展进行综述。

**【关键词】** 脂肪肝; 超声检查; 体层摄影术, X线计算机; 磁共振成像

**【中图分类号】** R575.5; R445.1; R445.2; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)05-0479-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.05.011

脂肪肝是临床常见病,对脂肪肝的准确定量有重要意义,已成为一个临床研究热点。目前,脂肪肝定量的金标准是病理穿刺活检,但穿刺活检为有创性检查且存在取样误差,传统的超声、CT检查可以无创性评估脂肪肝,但也存在很大局限性。随着MR技术的快速发展,MR脂肪定量技术的扫描及后处理不断简化,准确性不断提高,已经成为研究热点,本文就脂肪肝定量的意义、方法及MR肝脏脂肪定量的应用进展进行综述。

## 评价脂肪肝的意义

脂肪肝是一种常见的肝脏病理改变,表现为含脂囊泡在肝细胞的胞浆内异常、过量的堆积<sup>[1]</sup>。脂肪肝可出现在多种弥漫性肝病中,包括非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、酒精性肝病、病毒性肝炎、药物毒性或激素诱发性的肝脏损伤等。其中,NAFLD是一组非酒精性肝病的统称,包括自单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)至肝纤维化、肝硬化等不同阶段的肝脏病理改变<sup>[2]</sup>。相关研究表明30%的NAFLD患者为NASH,20%的NASH最终会进展为肝硬化,而NASH相关的肝硬化引起的十年死亡风险为30%~40%<sup>[3]</sup>,目前NASH已成为美国肝移植的第三常见原因<sup>[4]</sup>。

肝细胞内的脂肪沉积以甘油三酯为主,它是一种脂肪酸贮存分子,由三个酯化的脂肪酸链附着在甘油分子上形成。当肝细胞对脂肪酸的累积速率大于利用速率时,就会导致甘油三酯在肝细胞内的异常沉积。游离的脂肪酸具有脂毒性,会引起脂质过氧化,同时激活细胞炎症及细胞凋亡通路,导致肝细胞的炎症反应、肝细胞损伤及纤维化。除了直接肝损伤外,肝内脂肪沉积目前也是多种疾病的危险因素。相关研究表明,

NAFLD是2型糖尿病、心血管疾病的独立危险因素<sup>[5-6]</sup>,与多种肿瘤发生相关<sup>[7]</sup>,且在丙型肝炎中会加速疾病的进展过程<sup>[8]</sup>,脂肪肝的严重程度对肝移植受体及供体的预后也有很大影响<sup>[9]</sup>。因此,对于肝脏是否存在脂肪浸润及脂肪浸润程度的评估有重要的临床意义。

## 评价脂肪肝的方法

### 1. 肝脏穿刺活检

目前肝脏脂肪浸润评估的金标准为肝脏活检,即评估含有脂肪空泡的肝细胞占所有肝细胞的比例,并分为四个级别,即正常(含脂肪空泡的肝细胞比例<5%)、轻度(含脂肪空泡的肝细胞比例为6%~33%)、中度(含脂肪空泡的肝细胞比例为33%~66%)、重度(含脂肪空泡的肝细胞比例>66%)<sup>[10]</sup>,肝脏活检不仅可以观察到脂肪浸润的程度,同时可以观察肝细胞是否存在其他病理学异常,如NASH,肝纤维化等<sup>[2]</sup>;但肝脏活检为有创性检查且操作复杂,无法对所有脂肪肝患者进行检查,也无法在治疗或监测过程中对患者进行反复采样;且肝脏活检取材范围有限,无法全面反映肝实质情况,尤其在不均匀脂肪肝中难以反映其他部位的脂肪浸润情况。因此临床迫切需要结果准确、可重复性高的无创性检查方法来对肝脏脂肪浸润情况进行评估,以判断脂肪浸润严重程度、监测疾病进展、评价疗效及判断预后。

### 2. 超声检查

超声检查安全、简便、无辐射,是用于发现和评估脂肪肝最常用的影像学检查方法。当出现脂肪浸润时,肝实质的回声增强,依据回声增强的情况可以大致评价脂肪肝的严重程度。但是超声检查有很多局限性:①超声检查对操作者依赖性高,不同的操作者之间的检查结果只有中等程度一致性<sup>[11]</sup>;②超声检查对于轻度的脂肪肝不敏感;③当肝脏发生纤维化时,肝脏回声增强,如果同时合并脂肪肝,超声检查无法准确评价脂肪浸润的程度;④超声检查对脂肪肝的评价需要与脾

作者单位: 100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院放射科

作者简介: 杜婧(1988—),女,山西临汾人,博士,住院医师,主要从事肝脏影像诊断工作。

实质或肾皮质进行对比,如受检者存在脾脏或肾脏疾病时,该部位的回声会发生改变,从而影响判断结果;⑤部分脂肪肝患者皮下脂肪层较厚,影响超声穿透效果,影响脂肪肝的评估。因此,目前超声检查主要用于体检发现脂肪肝,但在评价移植肝、短期评估药物疗效等需要对脂肪浸润程度进行精准评估的情况中,仍需进行更精准的检查。

### 3. CT 检查

传统平扫 CT 依赖 CT 值进行脂肪肝的评价,CT 值反映的是 X 射线对人体组织的穿透性。肝内脂肪的储积与肝脏 CT 值呈负相关,因此脂肪肝会引起 CT 值减低,通过测量肝实质 CT 值改变或比较肝 / 脾 CT 值可以评价脂肪肝, Lee 等<sup>[12]</sup>的研究结果显示对于脂肪浸润程度  $\geq 30\%$  的脂肪肝,CT 评价结果客观、可重复性高,且判断结果准确。但对于脂肪浸润程度轻的人体肝脏,其应用价值尚未见报道。而且,传统 CT 检查存在一定局限性:①CT 检查存在辐射,使其在随访应用中受限;②当脂肪肝与肝内铁沉积、肝纤维化、肝水肿、肝内铜沉积等一种或多种情况并存时,CT 值会发生相应改变,影响评价结果<sup>[12]</sup>;③不同厂家、不同 CT 机型之间 CT 值的结果存在一定差异,影响脂肪肝的分级及随访。因此,传统 CT 不是脂肪肝理想的影像学检查方法。

近年来许多学者尝试利用双能 CT 进行肝脏脂肪定量评价。双能 CT 成像的基本原理是利用不同 kVp(通常是 80 和 140 kVp)来同时采集两组数据,通过后处理及软件分析,可获得物质图像、能谱曲线等多种参数,目前通过多物质分解算法(multi-material decomposition, MMD 算法)可以得到脂肪容积分数图,实现对肝脏脂肪的定量评价<sup>[13]</sup>。Hyodo 等<sup>[14]</sup>通过比较病理活检与基于多期相双能 CT 的 MMD 算法及磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS),结果显示 MMD 算法得到的肝脏脂肪定量结果准确且稳定。施婷婷等<sup>[15]</sup>利用宝石 CT 对小鼠肝脏脂肪含量进行测定,结果显示脂 / 水配对脂含量与甘油三酯的相关性优于混合能量下的 CT 值;但 Artz 等<sup>[16]</sup>的研究结果显示宝石 CT 双能图像分析相对于传统 CT 值来讲,并未提高定量的准确性,且目前多数双能 CT 应用研究仍局限在体外及动物模型上,大样本人体肝脏的研究较少,因此其结果的有效性、准确性仍待进一步研究。

### 4. 磁共振检查

基于 MR 的脂肪定量技术包括 MRS 和 MRI,二者的原理相同,即利用脂肪组织中 H 质子和水分子中 H 质子的进动频率差异来进行脂肪定量,通过选择合适的水 - 脂分离技术将二者区分,分别采集来自水、脂的

信号,因为磁共振的信号强度与 H 质子的含量呈正比,因此水、脂的信号强度可以代表肝内水、脂的含量,据此可以计算出肝内的脂肪含量。

MRS 是最直接的水 - 脂分离方法。因为水、脂共振频率的差异,两者会出现在 MRS 谱线上不同的位置,依据已知的两者分布的规律,可以进行谱线分析,计算出脂肪含量的百分比。

目前波谱扫描多采用单体素,体素的大小一般为  $2\text{ cm} \times 2\text{ cm} \times 2\text{ cm}$ ,操作者将其放置于肝实质内,避开周围的大血管、胆管及肝脏边缘;为了避免对体素内测量造成影响,周围不推荐使用饱和带,水和脂肪抑制的选项均关闭;首先进行匀场,然后再进行扫描。常用的波谱列有两种,即激励回波采集模式(stimulated echo acquisition mode, STEAM)和点解析波谱采集模式(point resolved spectroscopy, PRESS)。STEAM 采用 3 个连续的  $90^\circ$  脉冲( $90^\circ - 90^\circ - 90^\circ$ )进行扫描,与 PRESS 的脉冲模式( $90^\circ - 180^\circ - 180^\circ$ )存在差异。扫描完成后,通过特定的后处理方式进行谱线分析。

以四甲基硅烷作为频率参照标准,则水和脂肪内的 H 质子因共振频率的差异,会出现在谱线不同的位置。水分子内两个 H 质子的共振频率相同,在  $37^\circ\text{C}$  时出现在谱线的 4.70 ppm 处;而脂肪分子中各基团 H 质子所处的化学微环境不同,共振的频率存在一定差异,会出现多个波峰,一般将 2.10 ppm、1.30 ppm、0.90 ppm 3 个中心频率处的脂肪峰纳入计算,或仅纳入最主要的亚甲基峰(1.30 ppm)进行计算。分别计算脂峰、水峰的峰下面积,利用公式脂肪百分比 = 脂 / (脂 + 水),计算得出体素内的脂肪百分比。

脂肪组织中 H 质子所处的化学微环境复杂,导致不同基团中 H 质子的进动频率存在差异,因此在 MRS 成像中可以出现 6 个不同的脂肪峰(5.3 ppm、4.2 ppm、2.7 ppm、2.1 ppm、1.3 ppm 和 0.9 ppm),其中 5.3 ppm 和 4.2 ppm 处的脂肪峰与水峰(4.7 ppm)距离较近,难以测量,但脂肪组织中 90% 以上的信号来自于其他 4 个脂肪峰,因此在脂肪定量中需考虑到脂肪峰的复杂性,尽可能包括所有脂肪峰,并对结果进行校正,以保证测量结果的准确性<sup>[17]</sup>。

利用 MRS 技术可以对不同程度脂肪含量(0% ~ 100%)进行定量测量,但是单体素 MRS 肝脏脂肪定量一次扫描只能得到单个体素内的脂肪含量,且容易受到周围结构的干扰;多体素 MRS 虽然扫描范围较单体素大,但仍无法完成全肝的扫描,且体素间的信号干扰较单体素 MRS 更严重,上述缺点限制了 MRS 在脂肪肝定量评估中的临床应用,目前主要应用于研究方面,作为其他 MR 脂肪定量技术的无创性参考指标<sup>[18]</sup>。

脂肪饱和技术:利用脂肪饱和技术进行肝脏脂肪定量时,先进行常规扫描,获得无脂肪饱和的图像;然后根据已知的脂肪和水中H质子的进动频率,通过选择性的饱和脂肪组织中的H质子获得脂肪饱和图像。在这种脂肪定量技术中,定义无脂肪饱和的图像中肝脏信号来自脂肪和水中H质子信号的总和,脂肪饱和图像中肝脏的信号来自水分子中的H质子,前后两次图像进行对比,计算得出肝脏脂肪含量的百分比。这种技术早期应用于肝脏脂肪定量中<sup>[19]</sup>,但这种方法要求两次扫描的参数一致,对图像脂肪饱和的均匀度要求很高,且两次扫描耗时长,随着多种新技术的开展,这种方法目前已经不再用于脂肪定量。

基于MR化学位移法的脂肪定量:基于水-脂中H质子进动频率的差异,采用双回波技术,在水-脂同相位及水-脂反相位时分别采集信号。水-脂同相位时信号强度代表水分子中H质子和脂肪分子中H质子的信号强度之和,而反相位时信号强度代表水分子中H质子和脂肪分子中H质子的信号强度之差,通过计算可以得出脂肪信号强度的百分比,以代表肝脏内的脂肪百分比。

在不同的场强下,脂肪和水中H质子的进动频率存在差异,在1.5T磁场中两者相差217 Hz,而在3.0T场强中两者相差434 Hz,因此不同的场强需要选择不同的回波时间进行信号采集。双回波序列扫描时间短,目前多采用单次屏气完成扫描。因为同反相位图像是同一次扫描获得,所以进行结果分析时,可以直接将两者的信号强度进行比较。结果分析时通常采用采集到的第一个双回波信号来进行计算,以获取最大的信噪比,并减少 $T_2^*$ 衰减的影响。但很多早期的3.0T机器因设备硬件限制,无法采集到第一个双回波信号,导致脂肪定量结果不准确;而且基于幅值数据的化学位移技术只能对脂肪含量 $< 50\%$ 的脂肪浸润进行定量, $> 50\%$ 的严重脂肪浸润情况测量结果不准确。

为解决上述问题,出现了3点Dixon技术,即采集幅值数据的同时采集相位信息,解决了基于幅值数据只能测量 $0\% \sim 50\%$ 脂肪含量的限制,可以对 $0\% \sim 100\%$ 不同程度的脂肪含量进行定量测量。

### 影响基于MR化学位移法脂肪定量的技术因素

虽然MR化学位移脂肪定量技术可以对肝脏脂肪含量进行定量测定,但结果仍受到很多因素的影响,包括的技术因素如不同的采集参数、后处理方法、噪声等;包括的生物学因素如正常组织与病理组织的百分比差异等,其中最主要的影响因素包括 $T_1$ 偏倚、 $T_2^*$ 衰减、脂肪波谱的复杂性、噪声偏倚等。

$T_1$ 偏倚在 $T_1$ WI图中出现,因为脂肪组织中H质

子的 $T_1$ 值短,会造成信号的放大,影响脂肪和水的信号,从而影响脂肪定量结果<sup>[20]</sup>。目前在化学位移成像中,主要采用小翻转角来解决此问题。Johnson等<sup>[21]</sup>研究发现在 $TR = 7 \text{ ms}/TE = 6 \text{ ms}$ 时,翻转角为 $2^\circ$ 或 $3^\circ$ 时脂肪定量结果最准确,当 $TR = 14 \text{ ms}/TE = 12 \text{ ms}$ 时, $1^\circ \sim 5^\circ$ 小翻转角脂肪定量结果均准确。

同反相位图像采集时,回波内的 $T_2^*$ 衰减会影响测量结果;部分脂肪肝患者同时合并肝脏铁沉积<sup>[2]</sup>,肝脏内铁沉积会影响H质子的弛豫,出现 $T_2^*$ 效应,进而影响脂肪定量结果。目前,MR厂家已经推出了可以同时 $T_2^*$ 矫正的脂肪定量技术,如GE公司的IDEAL-IQ序列、飞利浦公司的mDixon-Quant序列,在脂肪定量扫描的同时采集 $T_2^*$ 信息,以进行结果矫正,确保脂肪定量结果的准确性。

噪声偏倚也是不能忽略的一个因素,当肝脏脂肪含量较小,如对移植肝进行脂肪定量时,噪声会影响脂肪定量的结果。Liu等<sup>[20]</sup>采用幅度识别和相位限制两种重组方法,可将噪声明显减低。Sofue等<sup>[22]</sup>的研究结果显示,利用Dixon技术进行脂肪定量时,当脂肪百分比变化大于 $1.7\%$ 时,可以认为不是由于误差引起的。

MR在肝脏脂肪定量中,获得的是脂肪分子中H质子的信号强度占脂肪分子和水分子中H质子信号强度之和的百分比,通过不断的序列完善和矫正,目前得到的脂肪百分比在不断接近真实的脂肪分子中H质子浓度的百分比,如GE公司的IDEAL-IQ序列,飞利浦公司的mDixon-quant序列等测量结果的准确性较高,Sofue等<sup>[22]</sup>、Idilman等<sup>[23]</sup>、Schwimmer等<sup>[24]</sup>通过将Dixon水脂分离脂肪定量技术定量结果与病理学结果进行对照,发现该技术脂肪定量结果与病理学结果高度相关。Artz等<sup>[25]</sup>对不同场强机器上该技术的定量结果进行比较,发现结果稳定,可重复性高。目前,IDEAL-IQ,mDixon-quant等序列均已商用化,扫描时间 $12 \sim 20 \text{ s}$ ,通过一次屏气即可完成全肝扫描,后处理方便,可直接得出肝脏任意部位的脂肪百分比。因此,新的MR脂肪定量技术是目前最理想的无创性肝脏脂肪定量手段。

随着脂肪肝发病率的不断升高和人们对脂肪肝认识的不断加强,临床对脂肪肝的精确诊断及其定量分级的要求也越来越迫切。病理活检、超声检查、CT检查因各自的局限性,限制了其在脂肪肝诊断、监测、随访中的应用,MRI脂肪定量技术有无创性、结果准确、扫描时间短、无辐射、患者接受度好等多重优势,在肝脏脂肪定量分析方面有其独到的应用价值和广阔的应用前景,应作为临床脂肪肝定量评价的常规检查进行广泛推广和应用。

参考文献:

- [1] Brunt EM, Tiniakos DG. Pathology of steatohepatitis[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2002, 16(5): 691-707.
- [2] Levene AP, Goldin RD. The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty liver disease[J]. Histopathology, 2012, 61(2): 141-152.
- [3] McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Clin Liver Dis, 2004, 8(3): 521-533.
- [4] Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the united states[J]. Gastroenterology, 2011, 141(4): 1249-1253.
- [5] Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes[J]. Hepatology, 2006, 44(4): 865-873.
- [6] Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(10): 646-650.
- [7] Bugianesi E. Review article: steatosis, the metabolic syndrome and cancer[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 22(s2): 40-43.
- [8] Leandro G, Mangia A, Hui J, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data[J]. Gastroenterology, 2006, 130(6): 1636-1642.
- [9] Chen CL, Cheng YF, Yu CY, et al. Living donor liver transplantation: the Asian perspective[J]. Transplantation, 2014, 97(8): S3-S6.
- [10] Brunt EM, Janney CG, Di BA, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions[J]. Am J Gastroenterology, 1999, 94(9): 2467-2474.
- [11] Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, et al. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver[J]. AJR, 2012, 189(6): W320-323.
- [12] Lee SW, Park SH, Kim KW, et al. Unenhanced CT for assessment of macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: comparison of visual grading with liver attenuation index[J]. Radiology, 2007, 244(244): 479-485.
- [13] Hur BY, Lee JM, Hyunsik W, et al. Quantification of the fat fraction in the liver using dual-energy computed tomography and multicomponent decomposition[J]. J Comput Assist Tomogr, 2014, 38(6): 845.
- [14] Hyodo T, Yada N, Hori M, et al. Multicomponent decomposition algorithm for the quantification of liver fat content by using fast-kilovolt-peak switching dual-energy CT: clinical evaluation[J]. Radiology, 2017, 283(1): 108-118.
- [15] 施婷婷, 何健, 史炯, 等. 宝石 CT 能谱成像定量测定脂肪肝小鼠肝脏脂肪含量[J]. 实用放射学杂志, 2014, 30(12): 2079-2083.
- [16] Artz NS, Hines CD, Brunner ST, et al. Quantification of hepatic steatosis with dual-energy computed tomography: comparison with tissue reference standards and quantitative magnetic resonance imaging in the ob/ob mouse[J]. Invest Radiol, 2012, 47(10): 603-610.
- [17] 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(6): 1332.
- [18] Kramer H, Pickhardt PJ, Kliever MA, et al. Accuracy of liver fat quantification with advanced CT, MRI, and ultrasound techniques: prospective comparison with MR spectroscopy[J]. AJR, 2016, 208(1): 92-100.
- [19] Qayyum A, Goh JS, Kakar S, et al. Accuracy of liver fat quantification at MR imaging: comparison of out-of-phase gradient-echo and fat-saturated fast spin-echo techniques—initial experience[J]. Radiology, 2005, 237(2): 507-511.
- [20] Liu CY, McKenzie CA, Yu H, et al. Fat quantification with IDEAL gradient echo imaging: correction of bias from  $T_1$  and noise[J]. Magn Reson Med, 2007, 58(2): 354-364.
- [21] Johnson BL, Schroeder ME, Wolfson T, et al. Effect of flip angle on the accuracy and repeatability of hepatic proton density fat fraction estimation by complex data-based,  $T_1$ -independent,  $T_2^*$ -corrected, spectrum-modeled MRI[J]. J Magn Reson Imaging, 2014, 39(2): 440-447.
- [22] Sofue K, Mileto A, Dale BM, et al. Interexamination repeatability and spatial heterogeneity of liver iron and fat quantification using MRI-based multistep adaptive fitting algorithm[J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 42(5): 1281-1290.
- [23] Idilman IS, Tuzun A, Savas B, et al. Quantification of liver, pancreas, kidney and vertebral body MRI-PDFF in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Abdom Imaging, 2015, 40(6): 1512.
- [24] Schwimmer JB, Middleton MS, Behling C, et al. Magnetic resonance imaging and liver histology as biomarkers of hepatic steatosis in children with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2015, 61(6): 1887-1895.
- [25] Artz NS, Haufe WM, Hooker CA, et al. Reproducibility of MR-based liver fat quantification across field strength: same-day comparison between 1.5T and 3T in obese subjects[J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 42(3): 811-817.

(收稿日期: 2017-03-18 修回日期: 2017-04-06)