

磁共振成像定量非酒精性脂肪性肝病可逆性病变的研究

路怡妹, 王彦姝, 李金凝, 汪登斌

【摘要】 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)可由单纯性脂肪肝进展为肝硬化甚至肝癌。诊断其早期可逆性病变,对疾病预后至关重要。目前磁共振影像技术在诊断脂肪肝和肝纤维化方面表现出巨大潜力,本文就磁共振成像技术对单纯性脂肪肝及肝纤维化的定量诊断做一综述。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病; 脂肪肝; 肝硬化; 磁共振成像

【中图分类号】 R575.5; R445.2; R575.2 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2019)10-1156-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.10.021

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精和其它明确的肝脏损伤因素所致的,以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征,是一种与代谢综合征密切相关的慢性肝病^[1]。其疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化和肝细胞癌。最新的指南根据病理指标将 NASH 分为早期 NASH、纤维化性 NASH 和 NASH 肝硬化^[2]。NAFL^[3]至纤维化性 NASH^[4]阶段为可逆性病变,但若损伤因素长期存在,最终会进展为不可逆肝硬化,故早期诊断并及时干预意义重大。

病理活检是诊断脂肪肝及肝纤维化的金标准,但其为有创检查,且活检组织标本有限,易漏诊非弥漫性病变,可重复性差不适用于筛查、随访。超声和 CT 诊断 NAFLD 在临床上也较为常用,但超声存在操作者误差,CT 有电离辐射且准确性欠佳^[5,6]。

与上述技术相比,磁共振成像作为一种无创、客观、可重复、准确性高的影像技术,在诊断脂肪肝及肝纤维化方面表现出独特优势,能辅助 NAFLD 的诊断,在 NAFLD 的分型、分级、定量及临床疗效追踪中均有较高的应用价值。本文就磁共振成像定量诊断单纯性脂肪肝及肝纤维化作一综述。

MRI 单纯性脂肪肝定量诊断

1. 磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)

当组织脂肪变时,局部化学成分的变化可以通过

MRS 来测定。MRS 基于所观察原子在不同化学成分中化学位移的差异,以数值形式给出定量的化学信息。¹H^[7]、¹³C^[8]、³¹P^[9]等均可作为肝脏脂肪变性的代谢标志。其中¹H-MRS 运用最广泛技术也最成熟。Kim^[10]团队应用¹H-MRS 量化肝脏代谢物诊断 NAFL 和 NASH,其结果在患者及动物模型中均有较高的准确性。Chabanova 等^[11]证实¹H-MRS 得到的肝脏脂肪含量(concentration of liver fat, LFC)临界值(1.5%)可用于诊断儿童及青少年 NAFL 并对肝脏脂肪进行定量。

MRS-PDFF 通过将水和甘油三酯两个波峰的面积进行比较得出质子密度脂肪分数(proton density fat fraction, PDFF),公式可表示为 $PDFF = \text{Lip} / (\text{Lip} + \text{水}) \times 100\%$ 。Qu 等^[7]利用 MRS-PDFF 定量评估不同程度的脂肪变性 S1~S3,对应的受试者工作曲线下面积分别为 0.930、0.974、0.976,并获得最佳诊断阈值分别为 5.14%、11.16%、16.7%。

虽然 MRS 定量诊断 NAFLD 的准确性较高,但其也具有一定的局限性。如其不能对整个肝脏进行测量,感兴趣区域受限于体素的大小,难以避免抽样误差,一定程度上限制了需要长期随访和筛查患者的应用。

2. 梯度回波化学位移成像

1984 年 Dixon 等^[12]首次采用梯度回波序列,利用同相位(in phase, IP)和反相位(out-of-phase, OP)图像上肝实质的信号差异将水和脂肪信号进行分离计算得到脂肪含量(fat fraction, FF)。同年 Lee^[13]将此方法用于弥漫性及非均匀性脂肪肝患者中,证实两点 Dixon 方法可以区分脂肪肝与正常肝脏。

但是两点 Dixon 方法存在诸多局限性如扫描时间相对较长;在脂肪含量较高的肝组织中,反相位图像信号衰减不明显,故超过 50%脂肪浸润的肝脏准确性受

作者单位:200082 上海交通大学医学院附属新华医院放射科

作者简介:路怡妹(1993-),女,安徽蚌埠人,硕士,主要从事腹部影像学诊断工作。

通讯作者:汪登斌, E-mail:dbwang8@aliyun.com

限;采用单脂峰模型测得的结果存在一定的误差;脂肪定量结果还受到肝脏铁沉积、出血、纤维化等因素的影响,但是有研究表明^[14]在轻度铁超载的情况下,肝脏炎症及纤维化对脂肪定量的结果影响较小。

mDixon Quant^[15]序列在传统的 Dixon 方法上做了大量改进,一次扫描可获得 IP、OP、水相、脂相、FF、 T_2^* -mapping、 $R2^*$ -mapping 七幅图像。其中,FF 可用于肝脂肪定量,其结果准确且可重复性高, T_2^* -mapping 和 $R2^*$ -mapping 可用于推测铁含量^[16]。传统的脂肪抑制技术化学饱和法通常只针对一个 P2 脂肪峰(共有 9 个脂肪峰),约 80% 的脂肪在这个峰上,其准确性有待商榷;而 mDixon Quant 采用 7 个脂肪峰模型,对脂肪抑制和脂肪定量更加准确。Kukuk 等^[17]将双回波及六回波 Dixon, MRS 的脂肪定量结果同病理活检进行比较,结果六回波 Dixon 和 MRS 与病理结果的一致性更高,证实了 mDixon Quant 定量诊断脂肪肝的准确性,但在 FF 低于 5% 的情况下,六回波 Dixon 序列测得的 FF 会偏高。

与之类似的成像技术 IDEAL-IQ,它是基于最小二乘法非对称采集水脂分离技术改良的 3D 序列,一次屏气可获得 6 幅图像,较 mDixon Quant 少了 T_2^* -mapping。Serai 等^[18]研究了不同场强(1.5T 和 3.0T)、不同诊断医师、不同机器制造商测量 MRI-PDFF 的一致性和可重复性,结果表明采用 mDixon 技术测量 PDFF 在不同产商机器、不同诊断医师及不同场强时其一致性、可重复性均较高。

MRI 肝纤维化定量诊断

相比单纯性脂肪肝患者,伴有纤维化的 NAFLD 患者肝病死亡风险明显增加,且随着纤维化程度的加重而显著增加^[19]。因此,准确诊断 NAFLD 患者的纤维化程度对于预测患者的死亡风险、及时干预治疗至关重要。

1. 磁共振弹性成像(MR elastography, MRE)

纤维化的出现使肝脏弹性发生了变化,可通过测量肝脏硬度来监测纤维化。MRE 利用体外驱动器产生剪切波作用于人体组织,使用相位对比脉冲序列检测肝内剪切波速度,探测组织或病变受到剪切波作用后的弹性变化。研究表明^[20]在现有的磁共振成像技术中 MRE 诊断肝纤维化的效能最高。超声弹性成像方法如振动控制瞬时弹性成像(vibration-controlled transient elastography, VCTE)、声辐射力脉冲(acoustic radiation force impulse, ARFI)、横波弹性成像(shear wave elastography, SWE)等虽然检测成本低,但诊断准确性受多种因素的影响,MRE 不受声窗、体型及操作者技术限制,可全肝观测弹性值,诊断性能更

高。一项荟萃分析表明 MRE 诊断肝纤维化的准确性较高且不受性别、肥胖和并发炎症等影响^[21]。Morisaka 等^[22]认为 MRE 对肝纤维化的分级与病理分级具有较高的一致性。

3D-MRE 可以对整个肝脏进行三维成像。Loomba 等^[23]首次对 3D-MRE 诊断 NAFLD 的准确性进行了前瞻性的横断面研究,结果表明 3D-MRE 诊断效能更高。

总之,MRE 诊断肝纤维化已经标准化且可重复性较高^[20]。然而,MRE 的结果受多种因素的影响,如并发脂肪肝、炎症、胆汁淤积、肝静脉充血、右心衰竭等因素均可影响肝硬度;中至重度铁超载时,图像的信噪比(signal to noise ratio, SNR)会明显降低;各阶段肝纤维化定量的阈值也受到诸如纤维化的病因、信号采集方式等影响;MRE 还需要额外的硬件支持,其应用与普及受到极大的限制。

2. 扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)

在肝纤维化发生过程中,水分子的自由运动会受到限制,且与纤维化的严重程度相关,所以可以通过检测肝组织中水分子运动受限情况进行肝纤维化的定量。DWI 是一种能检测活体水分子扩散情况的无创性影像检查技术。

目前有 4 种常用的扩散模型,包括单指数模型 DWI、双指数模型体素内不相干运动扩散加权成像(intra-voxel incoherent motion, IVIM-DWI)、拉伸指数模型(stretched exponential models, SEM)以及扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)。研究^[4,24]表明 SEM 和 DKI 的相关定量参数用于肝纤维化分级比单指数模型 DWI 和 IVIM 更加精确。

DWI 无需额外的硬件支撑,扫描时间相对较快,在各个医院已较为普及。但是,DWI 用于纤维化的分级至今还未标准化,在多中心研究中的可重复性不高;图像 SNR 较低等诸多问题仍待解决;此外,DWI 结果可能受到患者肝脏铁超载的影响。

3. ^{31}P -MRS

NAFLD 与代谢综合征密切相关^[1],能量代谢变化是其主要的发病机制之一,肝脏炎症和纤维化会改变膜磷脂的代谢,因此 ^{31}P -MRS 是一种评估肝脏炎症和纤维化的有效方法。在 ^{31}P -MRS 中,磷酸单酯(phosphomonoesters, PME)信号主要代表肝细胞快速增殖状态如肝硬化结节再生,而磷酸二酯(phosphodiester, PDE)信号主要代表细胞膜降解并与 PME 呈负相关。

PME/PDE 值在 NASH 患者中升高,并随着疾病进展进一步升高;PDE 被认为是纤维化的标志物且甘

油磷酸胆碱 (glycerophosphocholine, GPC) 可能是更特异的纤维化标志物^[25]。Jeon 等^[26]的研究表明磷酸乙醇胺 (phosphoethanolamine, PE)、磷酸胆碱 (phosphocholine, PC)、甘油磷酸乙醇 (glycerophosphorylethanolamine, GPE)、GPC 和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 在高场强 (9.4T)³¹P-MRS 中可单独对肝纤维化进行分级。

虽然³¹P-MRS 具有定量肝纤维化的潜能,但是其受到严重光谱重叠和低信噪比的限制,且同样具有前述 MRS 的局限性,限制了其在临床和研究中的应用。

4. T1 ρ

T1 ρ 对组织内大分子组成及水分子交换敏感,故可探测肝纤维化过程中诸如胶原蛋白等的沉积^[27,28]。T1 ρ 不受肝脂肪变、肝静脉充血等因素的影响,且不需要额外的硬件支持。但是其对磁场的均匀性要求较高。T1 ρ 成像与 T₂WI、扩散加权成像及 SWE 等进行横向比较,发现 T1 ρ 在肝纤维化诊断^[31]及分期方面均具有较高的效能^[29,30]。但也有部分学者认为^[32] T1 ρ 仅能用于评估肝功能而与肝纤维化不相关。因此,笔者认为 T1 ρ 诊断肝纤维化的效能还需进一步研究进行验证。

5. 磁共振灌注加权成像 (magnetic resonance perfusion weighted imaging, MR-PWI)

肝纤维化进展过程伴随着门静脉灌注的减少,而肝动脉灌注及肝内分流逐渐增加^[33],PWI 可获得多种半定量及定量参数能够反映肝脏微血管灌注及血流动力学变化。根据成像原理的差异,PWI 主要包括对对比剂首过灌注、动脉血质子自旋标记技术及血氧水平依赖的磁共振功能成像 3 种类型^[34],目前第一种最常用。多项研究表明 PWI 在纤维化的定性诊断、分级诊断及肝细胞功能评估方面均具有较高的价值^[35-37]。

然而,肝脏灌注还受到诸如全身状态、肝脏淤血、炎症、肝脏肿瘤等多种因素的影响,而且患者需要注射对比剂,图像后处理的过程复杂、扫描时间也较长。

6. 多参数磁共振 (multiparametric MRI, mpMRI)

一项前瞻性的队列研究^[38]表明 mpMRI 能够精确诊断肝脂肪变性并准确的区分 NAFL 和 NASH,能够准确排除临床上显著的肝脏疾病 (NPV 高达 83.3%)。同时,多参数 MRI 的成本效益明显高于病理活检。但是,mpMRI 并不能定量肝纤维化的严重程度。Blake 等^[39]的研究表明瞬时弹性成像联合 mpMRI 筛查 NAFLD,肝活检数量将减少约 66%。单独使用 mpMRI 筛查 NAFLD,肝活检数量预计将减少 16%。目前 mpMRI 研究更多的关注点在其他慢性肝脏疾

病,对于 NAFLD 的诊断准确性仍需要大规模的临床实验及高质量的临床证据来证实。

小结与展望

MRI 具有无创、无电离辐射、可重复性高等优势,其中 mDIXON Quant 序列定量脂肪肝最准确,在众多定量诊断肝纤维化的 MRI 成像技术中,MRE 已经标准化且诊断效能最高,多参数 MRI 还可以对某些肝脏并发症(铁超载、胆道疾病、炎症等)进行评估。

参考文献:

- [1] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the study of liver diseases[J]. Hepatology 2018, 67(1):328-357.
- [2] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会.非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)[J]. 传染病信息, 2018, 31(5):393-402, 420.
- [3] Bae JC, Han JM, Cho JH, et al. The persistence of fatty liver has a differential impact on the development of diabetes: the Kangbuk Samsung Health Study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 135:1-6.
- [4] Seo N, Chung YE, Park YN, et al. Liver fibrosis: stretched exponential model outperforms mono-exponential and bi-exponential models of diffusion-weighted MRI[J]. Eur Radiology, 2018, 28(7):2812-2822.
- [5] Loomba R. Role of imaging-based biomarkers in NAFLD: recent advances in clinical application and future research directions[J]. Hepatol, 2018, 68(2):296-304.
- [6] Esterson YB, Grimaldi GM. Radiologic imaging in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. Clin Liver Dis, 2018, 22(1):93-108.
- [7] Qu HJ, Wang L, Jin PH, et al. Value of hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy in the determination of liver triglyceride in patients with fatty liver disease and its influencing factors[J]. Chinese J Hepatology, 2017, 25(11):858-863.
- [8] Moon CM, Oh CH, Ahn KY, et al. Metabolic biomarkers for non-alcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet: in vivo magnetic resonance spectroscopy of hyperpolarized [1-¹³C] pyruvate[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 482(1):112-119.
- [9] Hakkarainen A, Puustinen L, Kivisaari R, et al. Metabolic profile of liver damage in non-cirrhotic virus C and autoimmune hepatitis: A proton decoupled ³¹P-MRS study[J]. Eur J Radiol, 2017, 90:205-211.
- [10] Kim TH, Jun HY, Kim KJ, et al. Hepatic alanine differentiates nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis in humans and mice: a proton MR spectroscopy study with long echo time[J]. Magn Reson Imaging, 2017, 46(5):1298-1310.
- [11] Chabanova E, Fonvig CE, Bojsøe C, et al. ¹H-MRS assessment of hepatic fat content: comparison between normal- and excess-weight children and adolescents[J]. Acad Radiol, 2017, 24(8):982-987.
- [12] Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging[J]. Radiology,

- 1984,153(1):189-194.
- [13] Lee JK,Dixon WT,Ling D,et al. Fatty infiltration of the liver; demonstration by proton spectroscopic imaging. Preliminary observations[J]. Radiology,1984,153(1):195-201.
- [14] Hayashi T,Saitoh S,Takahashi J,et al. Hepatic fat quantification using the two-point Dixon method and fat color maps based on non-alcoholic fatty liver disease activity score[J]. Hepatol Res, 2017,47(5):455-464.
- [15] Ma X,Holalkere N,Kambadakone RA,et al. Imaging-based quantification of hepatic fat; methods and clinical applications [J]. Radiographics,2009,29(5):1253-1277.
- [16] Zhang Y,Wang C,Duanmu Y,et al. Comparison of CT and magnetic resonance mDIXON-quant sequence in the diagnosis of mild hepatic steatosis[J]. Br J Radiology,2018,91(1091):20170587.
- [17] Kukuk GM,Hittatiya K,Sprinkart AM,et al. Comparison between modified Dixon MRI techniques,MR spectroscopic relaxationometry,and different histologic quantification methods in the assessment of hepatic steatosis[J]. Eur Radiology,2015,25(10): 2869-2879.
- [18] Serai SD,Dillman JR,Trout AT,et al. Proton density fat fraction measurements at 1.5- and 3T hepatic MR imaging; same-day agreement among readers and across two imager manufacturers [J]. Radiology,2017, 284(1):244-254.
- [19] Dulai PS,Singh S,Patel J,et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease:systematic review and meta-analysis[J]. Hepatology,2017,65(5):1557-1565.
- [20] Petitsclerc L,Gilbert G,Nguyen BN,et al. Liver fibrosis quantification by magnetic resonance imaging[J]. Top Magn Reson Imaging,2017,26(6):229-241.
- [21] Singh S,Venkatesh SK,Loomba R,et al. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease;a diagnostic accuracy systematic review and individual participant data pooled analysis[J]. Eur Radiology,2016,26(5): 1431-1440.
- [22] Morisaka H,Motosugi U,Ichikawa S,et al. Magnetic resonance elastography is as accurate as liver biopsy for liver fibrosis staging[J]. Magn Reson Imaging,2018,47(5):1268-1275.
- [23] Loomba R,Cui J,Wolfson T,et al. Novel 3D magnetic resonance elastography for the noninvasive diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD;a prospective study[J]. Am J Gastroenterol,2016,111 (7):986-994.
- [24] Hu G,Liang W,Wu M,et al. Staging of rat liver fibrosis using monoexponential, stretched exponential and diffusion kurtosis models with diffusion weighted imaging- magnetic resonance[J]. Oncotarget,2018,9(2):2357-2366.
- [25] Abrigo JM,Shen J,Wong VW,et al. Non-alcoholic fatty liver disease;spectral patterns observed from an in vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopy study [J]. Hepatol, 2014, 60 (4):809-815.
- [26] Jeon MJ,Lee Y,Ahn S,et al. High resolution in vivo ³¹P-MRS of the liver;potential advantages in the assessment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Acta Radiol,2015,56(9):1051-1060.
- [27] Allkemper T,Sagmeister F,Cicinnati V,et al. Evaluation of fibrotic liver disease with whole-liver T1rho MR imaging;a feasibility study at 1.5T[J]. Radiology,2014,271(2):408-415.
- [28] 李清,谢双双,程悦,等. MR-T1rho 成像原理及在肝纤维化中的研究进展[J]. 放射学实践,2017,32(7):758-760.
- [29] Li RK,Ren XP,Yan FH,et al. Liver fibrosis detection and staging;a comparative study of T1rho MR imaging and 2D real-time shear-wave elastography[J]. Abdominal radiology (New York), 2018,43(7):1713-1722.
- [30] Zhang H,Yang Q,Yu T,et al. Comparison of T2,T1rho,and diffusion metrics in assessment of liver fibrosis in rats[J]. Magn Reson Imaging,2017,45(3):741-750.
- [31] Singh A,Reddy D,Haris M,et al. T1rho MRI of healthy and fibrotic human livers at 1.5T[J]. J Translational Medicine,2015, 13:292.
- [32] Takayama Y,Nishie A,Asayama Y,et al. T1 rho relaxation of the liver;a potential biomarker of liver function[J]. Magn Reson Imaging,2015,42(1):188-195.
- [33] Zheng T,Duan T,Chen J,et al. Non-invasive imaging grading of liver fibrosis[J]. J Clinical and Translational Hepatology,2018,6 (2):198-207.
- [34] 王国光,孟令平,胡明秀,等. 磁共振灌注成像在鼠肝纤维化、肝硬化病理分级中的价值[J]. 放射学实践,2017,32(11):1117-1121.
- [35] Dumortier J,Pilleul F,Beuf O. 3D-liver perfusion MRI with the MS-325 blood pool agent;a noninvasive protocol to asses liver fibrosis[J]. J Magnetic Resonance Imaging, 2012, 35 (6): 1380-1387.
- [36] Rusinek H,Lee VS,Losada M,et al. Advanced liver fibrosis;diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging——initial experience[J]. Radiology,2008,246(3):926-934.
- [37] Daire JL,Pastor CM,Deltenre P,et al. Quantification of hepatic perfusion and hepatocyte function with dynamic gadoxetic acid-enhanced MRI in patients with chronic liver disease[J]. Clinical science (London,England;1979),2018,132(7):813-824.
- [38] Eddowes PJ,McDonald N,Davies N,et al. Utility and cost evaluation of multiparametric magnetic resonance imaging for the assessment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther,2018,47(5):631-644.
- [39] Blake L,Duarte RV,Cummins C. Decision analytic model of the diagnostic pathways for patients with suspected non-alcoholic fatty liver disease using non-invasive transient elastography and multiparametric magnetic resonance imaging [J]. BMJ Open, 2016,6(9):e010507.

(收稿日期:2018-09-02 修回日期:2019-01-04)