

代谢相关脂肪性肝病 MRI 定量评估的技术进展

Advances in MRI quantitative evaluation of metabolism-associated fatty liver disease

蒋源秋^{1,2a,2b}, 刘黎^{1,2a,2b}, 印隆林^{1,2a,2b}△

JIANG Yuan-qiu, LIU Li, YIN Long-lin

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610056; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院) a. 放射科, b. 放射医学研究所, 四川 成都 610072

【摘要】 代谢相关脂肪性肝病(metabolism-associated fatty liver disease, MAFLD)是全球最常见的慢性肝病之一。MAFLD的病理进程包括单纯肝脏脂肪变性、脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌。早期、准确评估 MAFLD 的肝脏脂肪变性与纤维化严重程度及变化情况,对指导临床采用恰当治疗措施延缓甚至逆转其病理进程至关重要。尽管肝穿活检仍被视为 MAFLD 诊断和分期的金标准,但存在有创、取样误差以及可重复性差等缺陷。MRI 定量评估 MAFLD 具有无创、准确性高、可重复性高等优点,已在非侵入性评估 MAFLD 方面展现出良好的临床应用前景。本文现就 MRI 定量评估 MAFLD 的肝脏脂肪含量与纤维化的相关技术及进展作一综述。

【关键词】 磁共振成像;代谢相关脂肪性肝病;肝脏脂肪含量;肝纤维化

【中图分类号】 R445.2;R575.5

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2025)04-0193-05

代谢相关脂肪性肝病(metabolism-associated fatty liver disease, MAFLD)曾被命名为非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD),是一种以肝脏脂肪变性为主要特征,并与多器官功能或代谢紊乱相关的肝脏疾病^[1]。其致病机理较为复杂,主要与胰岛素抵抗、慢性炎症、氧化应激以及脂质代谢紊乱等因素密切相关。近年来,MAFLD 的发病率呈逐年上升趋势,最新文献报道全球患病率高达 38%^[2]。MAFLD 的主要病理进程包括:单纯肝脏脂肪变性、脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化及肝细胞癌等一系列疾病谱^[3]。研究表明 MAFLD 患者的脂肪变性水平与其病理进程密切相关,而肝纤维化严重程度又与患者死亡率紧密关联,MAFLD 相关死亡率随着肝纤维化分期增加而增加^[4]。鉴于早期、及时治疗可以有效阻止甚至逆转 MAFLD 的脂肪变性与纤维化病理进程^[5],因此准确评估患者肝脏脂肪变性与纤维化严重程度及其变化情况对指导治疗至关重要。目前,穿刺活检被认为是 MAFLD 确诊和分期的“金标准”,但其存在有创、取样误差以及可重复性差等缺陷。CT 检查也可用于 MAFLD 的定量评估,但其电离辐射的风险不容忽视。近年来,随着超声技术的快速发展,其在定量评估肝脏脂肪含量及纤维化方面展现出较高的准确性,但目前仍处于探索阶段,尚需多中心、大样本研究进行验证^[6]。MRI 定量评估 MAFLD 具有无创、准确性高、可重复性良好、无电离辐射等优点,已在

非侵入性评估 MAFLD 展现出了良好的临床应用前景。为此,本文现就 MRI 定量评估 MAFLD 的肝脏脂肪含量与纤维化的相关技术及进展作一综述。

1 肝脏脂肪含量 MRI 定量评估技术

肝脏脂肪变性是 MAFLD 的早期敏感指标^[7],因此精准量化肝组织脂肪含量对 MAFLD 患者的早期诊断和及时的临床干预至关重要。随着 MR 技术的不断发展与进步,肝脏脂肪含量评估已从传统的定性评估发展为无创定量评估。目前临床实践与研究中常用的 MR 评估技术主要包括化学位移选择饱和技术(chemical shift selective saturation, CHESS)、同/反相位技术(IP-OP)、基于质子密度脂肪分数(proton density fat fraction, PDFF)的氢质子磁共振波谱成像(hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)以及磁共振化学位移成像(chemical shift encoded MRI, CSE-MRI)等^[8]。

1.1 CHESS CHESS 又称频率选择饱和法脂肪抑制技术,是目前最常用的脂肪抑制技术之一。其原理是基于脂肪和水分子间化学位移效应引起的质子进动频率差异性,实现对脂肪信号的选择性抑制,主要用于脂肪肝的定性评估。但 Cotler 等^[9]通过比较压脂处理前后肝脏信号强度值变化,指出其也可用于定量评估肝脏脂肪含量,且与病理学评估的肝脏脂肪含量呈现高度相关性($r=0.93$)。但 CHESS 技术对 MR 设备主磁场的依赖性较强,必须在高度均匀的磁场强度下进行;若磁场均匀性不够高可能导致脂峰和水峰识别偏差或错误,从而影响肝脏脂肪含量评估结果的准确性。

1.2 IP-OP IP-OP 是一种基于快速梯度回波的化学位移成像技术,由于水和脂肪在磁场中的进动

【基金项目】 四川省科技厅重点研发项目(编号:23ZDYF1685; 2021YF50375); 四川省干保局普及应用项目(编号:川干研 2023-215)

△通讯作者

频率存在差异性,在不同回波时间可获得不同相位差的图像。医师通过分析和测量肝实质同相位与反相位肝脏信号强度的变化,能够初步判断肝脏组织中的脂肪含量及其大致比例。IP-OP 技术在检测肝脏轻微脂肪变性方面具有一定的优势。但当肝脏脂肪变性伴随铁沉积或显著纤维化时会导致肝组织的 $T2^*$ 信号明显衰减,进而引起局部图像信号丢失,其评估肝脏脂肪变性的准确性可能受限^[10]。

1.3 $^1\text{H-MRS}$ MRS 是目前唯一能无创观察活体组织化合物组成成分及其含量的检测技术,当前临床应用最成熟的是 $^1\text{H-MRS}$,其利用氢原子在不同化合物中共振频率的化学位移现象,通过观察组织代谢物的改变来分析组织的病理生理变化,从而反映组织病理生理状态。MRS-PDF 为脂峰下面积与水峰和脂峰下总面积之比。

MRS 技术不受肝纤维化、铁过载和高脂饮食等因素的影响,能够精确检测活体肝组织的代谢及生化变化。 $^1\text{H-MRS}$ 目前被认为是量化肝脏脂肪含量最准确的无创性方法^[8]。有研究^[11]报道 $^1\text{H-MRS}$ 评估肝脏脂肪变性的敏感度为 72.7%~88.5%,特异度为 92.0%~95.7%。 $^1\text{H-MRS}$ 的主要缺陷是采用单像素分析,只能勾画局部感兴趣区,无法准确评估整体肝脏脂肪变性情况,在肝脏脂肪分布不均匀患者中存在采样误差,且耗时、分析步骤繁琐,同时还容易受呼吸运动伪影干扰,在临床上普及较困难。因此,目前 MRS-PDF 更多应用于科研。

1.4 CSE-MRI CSE-MRI 是通过 3 次或更多次回波时间获取图像,将 MR 信号分离为脂图和水图。CSE-MRI 的 PDF 定义为来自甘油三酯(即脂肪)的可见质子密度与来自甘油三酯和水的质子总密度之比,可直接量化肝脏脂肪含量。目前常用的 CSE-MRI 肝脏脂肪定量序列包括飞利浦公司的 mDIXON Quant、西门子的 Liver Lab、GE 公司的 IDEAL-IQ 以及国内联影公司的 FACT 序列。一项 Meta 分析^[12]结果显示 CSE-MRI 的 PDF 值在不同场强、设备制造商和图像重建方法中,均表现出良好的相关性、一致性和可重复性。

CSE-MRI 与 $^1\text{H-MRS}$ 相比,具有全面成像、扫描时间短、可重复性高且操作便捷等优点,目前已被视为无创检测和定量评估肝脏脂肪含量的最佳方法。Tang 等^[13]报道 CSE-MRI 技术区分不同程度肝脏脂肪变性(G1-G2、G2-G3、G3)的受试者工作特征曲线下面积(AUC)均大于 0.8,其定量评估肝脏脂肪含量准确性较高,且可对肝脏脂肪变性严重程度

进行准确分期。另一研究^[14]结果发现,CSE-MRI 技术在量化评估肝脏脂肪含量纵向变化方面比病理组织学更敏感。因此,CSE-MRI 技术可用于准确评估干预反应与临床试验的肝脏脂肪含量变化。除了有助于 MAFLD 的诊断外,CSE-MRI 的 PDF 值还可反应疾病的活动性和进展。Xia 等^[15]的研究结果表明其在识别脂肪性肝炎方面也表现出较高的诊断效能。此外,Ajmera 等^[16]研究发现,肝脏 CSE-MRI 的 PDF 值水平的升高与患者的肝纤维化进展有关,提示其可能具有无创预测肝纤维化进展的潜力,但需要在更大的队列中进行验证。

2 肝纤维化 MRI 定量评估技术

肝纤维化是 MAFLD 向肝硬化发展过程中的关键环节,同时也是预测 MAFLD 患者不良结局最重要的危险因素。但通过早期干预和治疗可以使其逆转,因此早期诊断、及时治疗对改善患者预后至关重要。近年来,随着 MRI 技术的快速发展,如纵向弛豫时间成像($T1$ mapping)、磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)以及扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)等,使得 MRI 在观察肝脏形态学变化的同时,还能够准确定量评估肝纤维化的严重程度,提高了早期肝纤维化检出率及诊断准确性。

2.1 $T1$ mapping $T1$ mapping 是一种可以直接测定肝组织 $T1$ 纵向弛豫时间的定量 MRI 技术。由于其对细胞外水和细胞外基质重塑变化十分敏感,可用于监测肝炎和肝组织纤维化。Hoad 等^[17]的研究指出 $T1$ 值诊断进展期肝纤维化($F \geq 3$)和肝硬化($F4$)的 AUC 分别为 0.81、0.92,并且肝纤维化患者 $T1$ 弛豫时间随纤维化程度增加而延长。此外,还有研究^[18]认为 $T1$ 值与肝静脉压力梯度显著相关,可用于预测食管静脉曲张发生率和严重程度,但该结果还需要更多研究予以验证。

总之, $T1$ mapping 技术不仅能定量评估有无肝纤维化及其严重程度,还具有无创预测肝硬化及门静脉高压程度的潜力。然而,本技术测量结果的准确性同样受到肝脏脂肪变性、铁沉积等因素的影响^[17],尚需更多的研究与探索。

2.2 MRE MRE 的基本原理是将外部振动发生器在肝脏中产生的剪切模量的振动相位转换为质子的旋转相位,通过检测 MR 相位图像的相位差得到剪切模量,是一种评估组织机械特性(主要是组织刚度)的定量方法。目前,二维(2D)MRE 已成为诊断肝纤维化最准确的无创检查方法,其具有测量

结果稳定、准确性高、可重复性良好等优势,在观察者之间具有很高的 consistency,且在不同厂家或不同场强 MRI 设备之间无显著变化,同时不受肥胖、腹水等因素的影响,对操作者的依赖性较低^[19,20]。此外,近年来研究^[21]发现 MRE 能够非侵入性地预测 MAFLD 患者的肝功能失代偿、门静脉高压、静脉曲张等并发症,这有助于 MAFLD 患者的风险分层。当然,2D MRE 的应用也存在一些局限性:如 MRE 需要特定的软硬件设施,技术要求较高,费用较昂贵,检查耗时长;此外,急性炎症、胆道梗阻及肝内铁沉积等因素可能影响 MRE 所测肝弹性值的准确性。

由于 2D MRE 测量的肝脏硬度变化难以区分肝脏炎症活动与肝纤维化。近年来,三维(3D)多参数 MRE 技术的发展为提高肝纤维化诊断精确度以及探索新型生物标志物提供了可能,有望实现对炎症、纤维化和肝静脉充血等变化的独立评估^[22]。Wang 等^[23]研究发现,由 3D MRE 计算得出的粘弹性参数能够有效区分肝纤维化与炎症,其 AUC 超过 0.75。此外,3D MRE 还能提供其他生物标志物,如剪切波衰减、体积应变和局部剪切应变等^[24]。其中,体积应变反映了组织的可压缩性,有望成为评估间质组织压力和微血管膨胀的生物标志物^[25]。最新研究显示,这些生物标志物在表征炎症、估计慢性肝病中的组织间质压力,以及表征肝细胞癌的微血管浸润方面具有潜在的应用价值^[26~28]。

总之,基于 MRE 的无创肝纤维化定量评估已成为一种可靠的肝活检替代方法,可用于肝纤维化的诊断与分期。但 2D MRE 存在一定局限性,限制了其普及与临床应用,目前仍多用于科研工作中。3D MRE 等技术革新有望克服 2D MRE 的局限性,可以实现三维成像,并可提高图像质量、缩短成像时间等,但在真正应用于临床前还需要大量的研究进行验证。

2.3 DWI DWI 是检测活体组织中水分子弥散情况的无创方法,可定量评估 MAFLD 的不同病理改变。目前,由 DWI 为基础衍生的多种 MR 成像序列,如体素内不相干运动(intro-voxel incoherent movement, IVIM)、弥散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)、拉伸指数模型(stretched exponential model, SEM)等,在评估肝纤维化及肝硬化方面发挥着重要作用。

DWI 利用单指数模型获得表观扩散系数(ADC),用以评估水分子在组织中的扩散过程。然

而,除了水分子扩散外,组织中也存在微循环灌注相关的扩散,从而影响 ADC 值。为了克服这一局限性,有学者提出双指数模型的 IVIM-DWI,该技术可以同时纯水分子的扩散和组织微循环进行单独定量分析,从而更准确真实地反映组织的结构特征和病理变化。IVIM 相关参数包括与微灌注相关的快速扩散系数(D^*)、灌注分数(PF)和与纯分子扩散相关的慢扩散系数(D)。目前,IVIM-DWI 成像已被应用于肝纤维化的评估。最近的几项研究^[29,30]发现,IVIM 成像区分显著肝纤维化比 ADC 具有更高的诊断效能。但不同纤维化阶段的 IVIM 派生参数的范围有很大重叠,因此 IVIM 区分肝纤维化阶段的准确性尚待探讨。

SEM-DWI 能更准确地描述不同环境区间内水分子连续分布的扩散信号衰减,计算体素内不均质运动成像。SEM 相关参数包括代表分布弥散系数的体素内平均扩散率(DDC)和与体素内弥散成分异质性有关的拉伸系数(α)。有研究发现 DDC、 α 与肝脏纤维化分级呈负相关,在区分纤维化分级方面,SEM-DDC 较 ADC 和 IVIM- D^* 更准确,且较 IVIM 模型所需 b 值更少,扫描时间更短^[31],但目前使用 SEM 模型评估肝纤维化的研究相对较少,还需大量研究证实。

DKI 模型通过引入更高的 b 值来更真实地反映非高斯分布下的水分子弥散运动。其常用的参数包括平均峰度(MK)、各向异性分数(FA)和平均扩散度(MD),这些参数可用于描述肝纤维化、肝硬化等病理改变。目前,使用 DKI 模型评估肝纤维化的研究相对较少。Xie 等^[32]研究发现,在区分轻度和重度纤维化患者与健康志愿者方面,DKI 比传统 DWI 具有更高的诊断效能。Yoshimaru 等^[33]研究也显示,MK 和 MD 值与肝纤维化分级显著相关,MK 值评估无纤维化(F0)、纤维化($\geq F1$)、晚期纤维化($\geq F2$)和肝硬化的 AUC 均大于 0.9,其诊断效能较高。

总之,DWI 无需额外的硬件,操作较简单,对纤维化的诊断效能较高,但目前缺乏统一的标准和规范。今后随着 IVIM、DKI 及 SEM 技术的改进,以及与其他 MRI 参数联合应用,将会在肝纤维化诊断、分级和疗效评估中发挥更广泛的作用。

3 定量评估 MAFLD 的 MRI 技术进展

近年来,随着 MRI 软硬件技术的飞速发展,新的 MRI 采集技术不断涌现,定量评估 MAFLD 的肝脏脂肪含量与纤维化变得更加便捷,如近年新推出

的磁共振指纹成像(MR Fingerprinting, MRF)技术。MRF 是一种快速定量成像的 MR 新技术,由独特的数据采集、处理、可视化和解释步骤组成。MRF 最初主要应用于中枢神经系统,目前已拓展应用于腹部器官,其可以实现单次图像采集同时获得肝脏的 T1、T2、T2* 和 PDFF 等参数值,这些参数值是肝脏纤维化、炎症、铁黄素沉着和脂肪变性等的成像生物标志物。有文献报道^[34]MRF 测量得到的肝实质 T1、T2、T2* 和 PDFF 值与参考定量方法具有相似的临床价值。最近,Fujita 等^[35]通过与参考定量方法比较,不仅发现 MRF 测量结果与参考定量方法具有较高的重复性;还通过与组织病理学对比,发现 MRF 参数值在区分肝脏纤维化、炎症、脂肪变性和铁黄素沉着中度及以上病变与轻度或无病变方面表现出较高的诊断效能(AUC 分别为 0.62、0.92、0.97 和 0.74)。但目前 MRF 用于肝脏的研究尚少,要实现 MRF 的临床转化,还需进行大规模的多中心研究更广泛验证 MRF 的准确性和临床价值。

4 总结与展望

近年来,随着 MRI 技术的持续发展与优化,MRI 已成为无创性定量评估 MAFLD 的肝脏脂肪含量及纤维化的重要工具,已在科研与临床实践中获得广泛应用。每种 MRI 技术各有其优缺点,其衍生参数值的临床价值也各有不同,针对不同技术的临床应用价值,有必要进行深入研究探讨。未来多参数 MRI 联合应用有望显著提升 MAFLD 定量评估的准确性,为临床提供更加丰富和有价值的诊断及预后信息。

【参考文献】

- [1] Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement[J]. J Hepatol, 2020, 73(1):202-209.
- [2] Wong VW, Ekstedt M, Wong GL, et al. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD[J]. J Hepatol, 2023, 79(3):842-852.
- [3] Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease[J]. Lancet, 2021, 397(10290):2212-2224.
- [4] Stine JG, Munaganuru N, Barnard A, et al. Change in MRI-PDFF and Histologic Response in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(11):2274-2283.
- [5] Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story [published correction appears in Gut[J]. Gut, 2015, 64(5):830-841.
- [6] Jung J, Han A, Madamba E, et al. Direct Comparison of Quantitative US versus Controlled Attenuation Parameter for Liver Fat Assessment Using MRI Proton Density Fat Fraction as the Reference Standard in Patients Suspected of Having NAFLD[J]. Radiology, 2022, 304(1):75-82.
- [7] Bril F, Barb D, Portillo-Sanchez P, et al. Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2017, 65(4):1132-1144.
- [8] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2016, 64(6):1388-1402.
- [9] Cotler SJ, Guzman G, Layden-Almer J, et al. Measurement of liver fat content using selective saturation at 3.0 T[J]. J Magn Reson Imaging, 2007, 25(4):743-748.
- [10] Idilman IS, Aniktar H, Idilman R, et al. Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy[J]. Radiology, 2013, 267(3):767-775.
- [11] Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, et al. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis[J]. Eur Radiol, 2011, 21(1):87-97.
- [12] Yokoo T, Serai SD, Pirasteh A, et al. Linearity, Bias, and Precision of Hepatic Proton Density Fat Fraction Measurements by Using MR Imaging: A Meta-Analysis[J]. Radiology, 2018, 286(2):486-498.
- [13] Tang A, Tan J, Sun M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: MR imaging of liver proton density fat fraction to assess hepatic steatosis[J]. Radiology, 2013, 267(2):422-431.
- [14] Nouredin M, Lam J, Peterson MR, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials[J]. Hepatology, 2013, 58(6):1930-1940.
- [15] Xia T, Du M, Li H, et al. Association between Liver MRI Proton Density Fat Fraction and Liver Disease Risk [published correction appears in Radiology[J]. Radiology, 2023, 309(1):e231007.
- [16] Ajmera V, Park CC, Caussy C, et al. Magnetic resonance imaging proton density fat fraction associates with progression of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2018, 155(2):307-310.
- [17] Hoad CL, Palaniyappan N, Kaye P, et al. A study of T₂ relaxation time as a measure of liver fibrosis and the influence of confounding histological factors[J]. NMR Biomed, 2015, 28(6):706-714.
- [18] Palaniyappan N, Cox E, Bradley C, et al. Non-invasive assessment of portal hypertension using quantitative magnetic resonance imaging[J]. J Hepatol, 2016, 65(6):1131-1139.
- [19] Loomba R, Adams LA. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis[J]. Gut, 2020, 69(7):1343-1352.
- [20] Garteiser P, Doblas S, Van Beers BE. Magnetic resonance elastography of liver and spleen: Methods and applications[J]. NMR Biomed, 2018, 31(10):e3891.
- [21] Kim BK, Bergstrom J, Loomba R, et al. Magnetic resonance elastography-based prediction model for hepatic decompensation in