

肝脏脂肪变性的磁共振影像定量分析： 新技术方法与临床应用*

宋彬 叶铮 魏毅 曲亚莉

(四川大学华西医院放射科, 四川 成都 610041)

【摘要】 脂肪变性是常见的肝脏病理改变,与多种慢性弥漫性肝病相关。早期脂肪变性常可逆转,故肝脏脂肪变性早期检测和定量分析具有重要临床意义。目前,穿刺活检是诊断肝脏脂肪变性的金标准,但该检查手段有创且存在取样误差。近年来,多种磁共振成像(MRI)技术广泛应用于肝脏脂肪定量,其中质子密度脂肪分数(PDFF)技术准确性高、稳定性好、可重复性强,适用于脂肪肝治疗后的疗效评估等纵向研究,且有望取代肝穿活检成为无创量化肝脏脂肪的检查方法。本文就肝脏脂肪变性的磁共振定量分析新技术方法和临床应用作一述评。

【关键词】 肝脏脂肪变性;质子密度脂肪分数;磁共振成像;磁共振波谱成像

【中图分类号】 R445 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-3511.2020.04.006

Quantification of hepatic steatosis with MR: new methods and clinical applications

SONG Bin, YE Zheng, WEI Yi, QU Yali

(Department of Radiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Hepatic steatosis (HS) is one of the common liver pathological changes and is associated with various chronic diffuse liver diseases. Early HS is reversible with timely intervention, thus early diagnosis and precise quantification of HS is of great clinical significance. Liver biopsy is currently the reference standard for the diagnosis and grading of HS, but it is invasive and prone to sampling variability. Recently, magnetic resonance (MR) techniques have been increasingly applied to HS quantification and could possibly be a noninvasive alternative to liver biopsy, among which, proton density fat fraction (PDFF) is considered as the most accurate, reproducible and repeatable imaging biomarker for noninvasive assessment of HS and has shown great potential to monitor the changes in steatosis in longitudinal clinical trials. In this paper, we will review the methods and clinical applications of MR in quantification of HS.

【Key words】 Hepatic steatosis; Proton density fat fraction; Magnetic resonance imaging; Magnetic resonance spectroscopy

基金项目:国家自然科学基金(81771797);四川大学华西医院学科卓越发展 1.3.5 工程项目(ZYJC18008)

执行编委简介:宋彬,教授、主任医师、博士生导师,四川大学华西医院医学影像中心主任、放射科主任。中国医师协会放射医师分会副会长,中华医学会放射学分会常委兼副秘书长、国际交流工作委员会主任,中国医学影像技术研究会副会长;四川省学术与技术带头人,四川省放射医学质量控制中心业务主任,四川省医学会放射学专委会前任主委,四川省医师协会常务理事、放射医师分会名誉主委,四川省抗癌协会肿瘤影像专委会主任委员。以腹部影像学为亚专业方向。近 5 年来,作为课题负责人,先后承担了包括科技部、国家自然科学基金、四川省科技厅计划等在内的 8 项科研课题;参与十多本学术专著及国家级教材的编写工作;作为第一作者或通信作者在国内外公开刊物上发表学术论文 300 余篇,其中 SCI 论文 103 篇。

共同第一作者:叶铮, E-mail: zhengye_radiology@foxmail.com

肝脏脂肪变性是多种慢性弥漫性肝病共有的病理改变,可由非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、病毒性肝炎、酒精滥用等引起。其主要病理特征是肝细胞内脂滴异常、过量的堆积^[1],组织病理学上可根据含脂滴的肝细胞比例将肝脏脂肪变性分为以下四级:G₀(<5%肝细胞);G₁(5%~33%肝细胞);G₂(>33%~66%肝细胞);G₃(>66%肝细胞)^[2]。若未对其进行及时干预,疾病可能进展为肝硬化,甚至肝细胞癌^[3-4]。因此,肝脏脂肪变性的早期检测和脂肪含量的定量分析具有重要的临床意义。目前,临床上肝脏脂肪变性诊断及分级的金标准是组织病理学。但是穿刺活检属于有创性检查,存在并发症风险,不适用于肝脏脂肪变性的筛查

和疾病治疗或监测过程中的反复采样,且由于活检取材范围有限,可能受取样误差的影响而无法真实全面地反映肝实质情况^[5]。近年来,随着影像技术的发展,超声、计算机体层摄影(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等无创性检查方法逐渐应用于肝脏脂肪变性的早期诊断及定量分析中^[6]。超声检查虽然便捷、安全,但只能根据肝实质回声情况大致评估脂肪变性的严重程度,且操作者依赖性高。CT 检查可根据肝脏和脾脏的相对 CT 值以半定量评估肝脏脂肪变性程度,但无法从细胞分子水平进一步量化,且检查存在电离辐射。MRI 检查准确性高于 CT 技术,无电离辐射。目前,越来越多 MR 定量技术被应用于肝脏脂肪变性质量化的研究中^[7-8],其中质子密度脂肪分数(proton density fat fraction, PDFF)技术准确性高,可重复性好,是目前最佳组织脂肪定量的影像学指标,已有研究表明 PDFF 有望取代病理活检成为肝脏脂肪变性诊断及分级的金标准^[9]。

1 PDFF 的基本原理

PDFF 定义为脂肪中可移动质子密度占组织中水和脂肪可移动质子总密度的比例,测量范围为 0%~100%^[10]。在活体组织中,由于存在“电子屏蔽”效应,水质子与脂肪质子的磁共振频率不同,常温 1.5 T 场强下水质子进动频率约比脂肪质子快 3.5 ppm,即“化学位移”现象。基于此现象,利用 MR 水脂分离技术,在矫正 T₁ 偏倚、T₂ 弛豫、或 T₂^{*} 衰减、J 耦合、脂肪波谱的复杂性及噪声偏倚等混杂因素后,便可准确计算组织的 PDFF,且不受 MR 机型、场强及扫描参数的影响^[9-10]。目前,PDFF 的采集测量通常基于 MRI 和磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)两种技术。

2 PDFF 的采集技术及临床应用基础

2.1 MRS-PDFF

MRS 技术可提供组织的代谢信息,常用采集序列包括激励回波采集模式(stimulated echo acquisition mode, STEAM)和点分辨波谱(point-resolved spectroscopy, PRESS)^[11]。¹H-MRS 可根据采集信号将不同进动频率氢质子的含量转换成由一系列波峰组成的谱线图,其横坐标表示不同代谢产物中氢质子的进动频率,而每一个波峰的下面积则与某特定代谢产物的含量成正比关系,因此 MRS-PDFF 可由脂峰下面积占水峰与脂峰下总面积的比例表示,其测量范围为 0%~100%。由于 MRS 通常为单体素采集,常存在取样误差,不适用于多次随访的纵向研究。此外,由于临床使用的场强有限,有些脂肪波峰难以观察或与其他波

峰重叠而难以区分^[10],导致脂肪定量不准确。

2.2 MRI-PDFF

MRI-PDFF 主要由化学位移编码 MRI(chemical shift-encoded MRI, CSE-MRI)技术采集而得,该技术可利用两个或多个回波时间(echo time, TE)信号以进行水脂分离^[10]。并且可用于全肝脂肪量化,更加适用于脂肪肝治疗后改变、药物疗效评估等需要长期随访的研究。

2.2.1 幅值 CSE-MRI 法 幅值 CSE-MRI 是临床上最常用的脂肪定量方法,是基于快速梯度回波序列的同反相位水脂分离技术,即两点式 Dixon 法。该技术只利用幅度信息而未利用相位信息,因此不易受到系统不稳定性的影响,但成像信噪比(signal to noise ratio, SNR)较低,测量范围仅为 0%~50%^[9]。而且当肝内病变合并有出血、铁沉积、纤维化时,可能造成水与脂肪相位偏差^[7],因而无法对肝脏脂肪含量进行精准定量。

2.2.2 复合 CSE-MRI 法 复合 CSE-MRI 技术基于 3D 梯度回波序列,采用三个及以上的回波时间信号,充分利用幅度和相位信息以实现水脂信号的完全分离,即多点式 Dixon 法。通过 IDEAL-IQ 和 VARPRO 等算法重建^[12-14],可获得全肝脂肪分数图,成像信噪比较好,测量范围为 0%~100%^[10]。

2.3 临床应用基础 大量研究表明,PDFF 不仅与肝脏脂肪变性诊断“金标准”病理分级高度相关而且技术可重复性较好^[15-16]。1.5 T 与 3.0 T 场强下 PDFF 的相关系数可达 0.992^[17]。Serai 等^[18]也发现,不同机型、不同场强、不同阅片者之间所测量的 PDFF 一致性较高,组内相关系数均大于 0.9。

3 PDFF 的临床应用

3.1 脂肪肝的早期诊断及分级 PDFF 在肝脏脂肪变性的早期检测及精准定量方面显示出优异的诊断价值。近期一项荟萃分析结果显示,PDFF 在鉴别 G₀、G₁、G₂、G₃ 四个分级中的合并受试者工作特征曲线下面积均大于 0.90^[19],且多项研究也证实了 PDFF 在儿童 NAFLD 患者中的诊断可行性^[20-21]。此外,多个研究团队发现在 NAFLD 患者中,PDFF 的诊断效能及参数稳定性均显著高于超声 FibroSan 的受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)^[22-23]。然而,目前尚未建立标准化的 PDFF 诊断阈值。Szczepaniak 等^[24]通过对 2349 例实验对象的综合分析后,提议将 5.56% 为诊断肝脏脂肪变性的 PDFF 阈值,但该研究缺乏“金标准”组织病理学的支撑。此外,该研究的采集技术 PRESS 序列可能高估 PDFF 的测值,因此真实诊断阈值可能低于 5.56%。Tang 等^[25]以组

织病理学作为参考标准,对 77 例 NAFLD 患者的 MRI-PDFF 图像进行分析,研究表明当 6.4% 作为肝脏脂肪变性的阈值时,诊断敏感性、特异性和准确性分别为 97%、100% 和 97%,然而该研究仅纳入了 6 例 G₀ 期受试者,结论还需要大样本研究验证。近期一项研究表明,将肝脏脂肪变性 PDFF 诊断阈值由 5% 降低至 3% 后,诊断敏感性显著提高而特异性未降低^[26]。上述多名学者的研究表明,标准化及最优化的 PDFF 诊断阈值仍存在争议,因此在其应用于临床实践之前,还需要更多研究来探索和建立标准化的 PDFF 诊断阈值及临床参考值范围。

3.2 脂肪肝药物的疗效评估 近年来,越来越多的研究表明 PDFF 肝脏脂肪定量结果与病理学结果具有良好相关性,并建议将 PDFF 作为实验金标准或终点指标^[9]。Jayakumar 等^[27]发现,非酒精性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 患者经过二期 selonsertib 药物治疗后的组织病理学改变与 MRI-PDFF 的脂肪定量结果呈显著相关,相关系数为 0.59。在评估伊折麦布 (ezetimibe) 的抗脂肪肝疗效时,PDFF 比组织病理学更能动态反应肝脏脂肪含量的变化^[28]。Le 等^[29]发现,PDFF 能够检测出组织病理学无法发现的微小脂肪含量改变,因此更适合用于药物疗效评估等纵向研究。

3.3 与其他疾病进展的相关性 近期多项研究表明,PDFF 可能与其他疾病病理过程存在潜在联系。Ajmera 等^[30]在一项 95 例 NAFLD 患者的随访研究中发现,基线无纤维化的患者若初始 MRI-PDFF 大于等于 15.7%,则更容易发生肝纤维化进展,发生率为 38.1%;而 MRI-PDFF 小于 15.7% 的患者发生纤维化进展的概率仅为 11.8%。Brouha 等^[31]发现,合并 NAFLD 的糖尿病患者的肝脏 PDFF 与心外膜脂肪组织含量呈显著正相关,并且是其独立预测因素。因此研究人员认为糖尿病 NAFLD 患者的高 PDFF 可能提示更高的心血管疾病风险。

4 小结与展望

PDFF 是迄今为止肝脏脂肪量化最准确的检测手段之一,主要基于 MRI 和 MRS 两种技术进行采集测量。目前,大量研究正在探索 PDFF 在肝脏脂肪变性无创评估量化、治疗疗效评价及病情监测中的价值。我们相信,随着 PDFF 采集技术的不断完善及标准化阈值的建立,定将有更广阔的研究和临床应用前景。

【参考文献】

[1] ELIZABETH M, BRUNT. Pathology of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology Research*, 2005,33(2): 68-71.

[2] KLEINER D E, BRUNT E M, VAN N M, *et al.* Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2005, 41(6): 1313.

[3] Naga C M D, FACG, ZOBAIR YOUNOSS I M D, *et al.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association [J]. *Hepatology*, 2012, 55(6): 2005-2023.

[4] SINGH, SIDDHARTH, ALLEN, *et al.* Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(4): 643-654.

[5] ROCKEY D C, CALDWELL S H, GOODMAN Z D, *et al.* Liver biopsy[J]. *Hepatology*, 2009, 49(3): 1017-1044.

[6] 杜婧, 杨正汉. 影像学检查在肝脏脂肪定量中的应用进展[J]. *放射学实践*, 2017, 32(5): 479-482.

[7] 郭达, 杨陈. 脂肪肝的 MRI 研究进展[J]. *西部医学*, 2017, 29(4): 574-581.

[8] HARALD K, PERRY J P, MARK A K, *et al.* Accuracy of Liver Fat Quantification With Advanced CT, MRI, and Ultrasound Techniques: Prospective Comparison With MR Spectroscopy [J]. *Ajr American Journal of Roentgenology*, 2017, 208(1): 92.

[9] CAUSSY C, REEDER S B, SIRLIN C B, *et al.* Non-invasive, quantitative assessment of liver fat by MRI-PDFF as an endpoint in NASH trials[J]. *Hepatology*, 2018, 68(2): 763-772.

[10] SCOTT B R, IRENE C, GAVIN H, *et al.* Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy[J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2011, 34(4): 729-749.

[11] GAVIN H, TAKESHI Y, MARK B, *et al.* In vivo characterization of the liver fat 1H MR spectrum[J]. *NMR in Biomedicine*, 2011, 24(7): 784-790.

[12] SCOTT B R, CHARLES A M, ANGEL R P, *et al.* Water-fat separation with IDEAL gradient-echo imaging [J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2007, 25(3): 644-652.

[13] HERNANDO D, HALDAR J P, SUTTON B P, *et al.* Joint estimation of water/fat images and field inhomogeneity map[J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2008, 59(3): 571-580.

[14] SCOTT B R, WEN ZHIFEI, YU HUANZHOU, *et al.* Multi-coil Dixon chemical species separation with an iterative least-squares estimation method [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2004, 51(1): 35-45.

[15] PERMUTT ZACK, LE THUY ANH T, PETERSON MICHAEL R, *et al.* Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease-MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD[J]. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2012, 36(1): 22-29.

[16] MAZEN N, JESSICA L, MICHAEL R, *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.

声造影的临床应用领域必将更加拓宽,定会对心血管疾病精准诊断和治疗产生巨大影响。

【参考文献】

[1] SENIOR R, BECHER H, MONAGHAN M, *et al.* Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017 [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017, 18(11): 1205.

[2] PORTER TR, MULVAGH SL, ABDELMONEIM SS, *et al.* Clinical application of ultrasonic enhancing agents in echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography guidelines update [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2018, 31(3): 241-274.

[3] 中文翻译:谢峰,吴爵非,钱丽君.中文校对:叶清,张鹏飞,张运.超声增强剂在超声心动图中的临床应用:2018 美国超声心动图指南更新[J].中华超声影像学杂志,2019,28(7):553-580.

[4] 朱天刚,靳文英,张梅,等.心脏超声增强剂临床应用规范专家共识[J].中华医学超声杂志(电子版),2019,16(10):731-734.

[5] HOFFMANN R, BARLETTA G, VON BARDELEBEN S, *et al.* Analysis of left ventricular volumes and function—a multi-

center comparison of cine ventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast enhanced 2D and 3D echocardiography [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014, 27(3): 292-301.

[6] HOFFMANN R, VON BARDELEBEN S, BARLETTA G, *et al.* Analysis of regional left ventricular function using 2D and 3D unenhanced and contrast enhanced echocardiography in comparison to cine ventriculography and cardiac magnetic resonance. A multicenter comparison of methods [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113: 395-401.

[7] UENISHI EK, CALDAS MA, TSUTSUI JM, *et al.* Evaluation of cardiac masses by real-time perfusion imaging echocardiography [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2015, 13: 23.

[8] WEI K, PETERS D, BELCIK T, *et al.* A predictive instrument using contrast echocardiography in patients presenting to the emergency department with chest pain and without ST-segment elevation [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010, 23(6): 636-642.

(收稿日期:2019-12-05;编辑:郭翠)

(上接第 491 页)

[17] GERALDINE H K, IRENE C, MASOUD S, *et al.* Reproducibility of MRI-determined proton density fat fraction across two different MR scanner platforms[J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2011, 34(4): 928-934.

[18] SERAI S D, DILLMAN J R, TROUT A T. Proton Density Fat Fraction Measurements at 1.5- and 3-T Hepatic MR Imaging: Same-Day Agreement among Readers and across Two Imager Manufacturers[J]. *Radiology*, 2017, 284(1): 244-254.

[19] QU YALI, LI MOU, HAMILTON, *et al.* Diagnostic accuracy of hepatic proton density fat fraction measured by magnetic resonance imaging for the evaluation of liver steatosis with histology as reference standard: a meta-analysis[J]. *European radiology*, 2019, 29(10): 5180-5189.

[20] SCHWIMMER J B, MIDDLETON M S, BEHLING, *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.

[21] MIDDLETON M S, MARK L VAN NATTA, HEBA E R, *et al.* Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging hepatic proton density fat fraction in pediatric nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2018, 67(3):858-872.

[22] RUNGE J H, SMITS L P, VERHEIJ J, *et al.* MR spectroscopy-derived proton density fat fraction is superior to controlled attenuation parameter for detecting and grading hepatic steatosis [J]. *Radiology*, 2018, 286(2):547-556.

[23] CHARLIE C, PARK P N, CAROLYN H, *et al.* Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(3): 598-607.

[24] SZCZEPANIAK LS, LEONARD D, BROWNING JD, *et al.* Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population

[J]. *American Journal of Physiology Endocrinology & Metabolism*, 2005, 288(2): e462-468.

[25] TANG AN, TAN JUSTIN, SUN MARK, *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.

[26] CYRIELLE C, MOSAB H A, PHIRUM N, *et al.* Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis[J]. *Hepatology*, 2017, 152(3): 598-607.

[27] JAYAKUMAR, MIDDLETON M S, LAWITZ E J, *et al.* Longitudinal Correlations Between MRE, MRI-PDFF, and Liver Histology in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis: Analysis of Data from a Phase 2 Trial of Selonsertib[J]. *Journal of Hepatology*, 2019, 70(1):133-141.

[28] ROHIT L, CLAUDE B S, BRANDON A, *et al.* Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial)[J]. *Hepatology*, 2015, 61(4):1239-1250.

[29] LE T, CHEN J, CHANGCHIEN C, *et al.* Effect of colesvelam on liver fat quantified by magnetic resonance in nonalcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial[J]. *Hepatology*, 2012, 56(3): 922-932.

[30] AJMERA, VEERAL, PARK, *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): S0016508518304475.

[31] BROUHA, SHARON S, NGUYEN, *et al.* Increased severity of liver fat content and liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease correlate with epicardial fat volume in type 2 diabetes: A prospective study [J]. *European Radiology*, 2017 (285-290): 1-11.

(收稿日期:2020-02-10;编辑:郭翠)