

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.01.011

MRI 诊断代谢相关脂肪性肝病的研究进展

李璐杰 冯仕庭 王猛

【摘要】 代谢相关脂肪性肝病 (MAFLD) 已成为世界范围内慢性肝病的主要病因之一, 准确区分单纯脂肪肝、脂肪性肝炎以及 MAFLD 相关的肝硬化至关重要。由于肝活组织检查的有创性及存在采样误差, 无创诊断技术是理想的替代选择。该文对近年来 MRI 在 MAFLD 脂肪变性、炎症及纤维化的最新研究进展进行综述, 以期临床无创诊断 MAFLD 提供依据。

【关键词】 代谢相关脂肪性肝病; 非酒精性脂肪性肝炎; 磁共振成像

Research progress on MRI in diagnosis of metabolic-associated fatty liver disease Li Lujie, Feng Shiting, Wang Meng.
Department of Diagnostic Radiology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China
Corresponding author, Wang Meng, E-mail: wangm56@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) has become one of the major causes of chronic liver disease worldwide. It is crucial to accurately differentiate non-alcoholic fatty liver, steatohepatitis and MAFLD-associated liver cirrhosis. Due to the invasiveness and sampling error of liver biopsy, non-invasive diagnostic method of MAFLD is an ideal alternative. In this article, research progress on the application of magnetic resonance imaging (MRI) in the assessment of hepatic steatosis, inflammation and fibrosis in MAFLD patients were reviewed, aiming to provide evidences for non-invasive diagnosis of MAFLD in clinical practice.

【Key words】 Metabolic-associated fatty liver disease; Non-alcoholic steatohepatitis; Magnetic resonance imaging

代谢相关脂肪性肝病 (MAFLD), 旧称非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD), 是一类疾病谱的总称, 包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 以及 NASH 相关肝纤维化, 目前已成为世界范围内肝功能障碍的最常见原因之一。据统计, 全球范围内 MAFLD 的患病率约为 25%, NASH 的患病率为 1.50%~6.45%^[1]。在中国, 过去 20 年的 MAFLD 患病率约为 29.6%, 居于世界中上游水平, 且未来还可能进一步上升^[2]。鉴于 MAFLD 的疾病负担迅速增长, 寻找准确的非侵入性诊断方法成为一个亟待解决的重要问题。

NASH 即 MAFLD 伴有脂肪性肝炎, 其特点是脂质沉积的同时伴有肝细胞损伤和炎症浸润, 可以进一步发展至晚期纤维化甚至肝硬化^[3]。与正常人群或单纯性脂肪肝患者相比, NASH 患者的病死率更高^[4]。但是与纤维化不同, 多项研究证实 NASH 是可逆的, 及时干预可改善预后。因此, 为改善 MAFLD 患者的预后, 提高对 NASH 的认识和

诊断是很有必要的。

目前肝活组织检查 (活检) 依然是诊断 MAFLD 最主要的方法。然而, 活检手术具有侵入性, 且存在采样误差, 有时甚至会导致误诊^[5]。另外, MAFLD 的自然病程漫长, 通过多次活检来判断疾病进展情况也不是长期随访的理想选择。因此, 开发非侵入性诊断 MAFLD 的方法是很有必要的, 同时需要解决以下问题: ①定量肝脏脂肪变性程度; ②诊断炎症程度, 判断疾病活动情况; ③诊断纤维化程度, 尤其是区分出可以消退的早期纤维化和预后不良的晚期纤维化。为了解决上述问题, 新的方法、技术不断涌现, 包括 MRI、超声、血清学检查等^[6]。其中, MRI 具有无创、可重复性高、可以全面反映脏器情况的优点, 并且近年来研究开发的多种 MRI 技术, 在 MAFLD 诊断分期方面都展示出一定的应用价值。本文将对近年来 MRI 诊断分级 MAFLD 的性能、优点和局限性进行综述。

一、肝脏脂肪定量

传统的超声成像是最常用的无创性肝脂肪变性成像方式,检查成本低,便于推广,但是受限于操作者的水平,且灵敏度较低。因此,在临床实际应用,尤其是对 MAFLD 患者的纵向随访中,MRI 被认为是无创定量肝脏脂肪含量最准确的方法^[7]。

1. 氢-1 核磁共振波谱法 (¹H-MRS)

¹H-MRS 既往被认为是非侵入性定量评估患者肝脏脂肪含量的“金标准”。磁共振波谱 (MRS) 可以测量肝细胞中水和甘油三酯的质子信号,通过测定脂峰与水峰的比值来定量肝脂肪变性的程度。此外,¹H-MRS 还可以进一步区分饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸的含量,有助于评估脂质组成与发病率和预后的关系^[8]。但是 MRS 需要复杂的后处理程序,且采集时间长,不适合临床筛查。此外,肝脏脂肪分布不均匀,而 MRS 难以了解整个肝脏脂肪的空间分布,也对其诊断的准确性造成了影响。

2. 质子密度脂肪分数 (PDFF)

PDFF 目前已广泛应用于肝脂肪变性的分级和肝脏脂肪含量的定量研究^[7]。以化学位移为基础,PDFF 反映游离甘油三酯的质子密度占水及甘油三酯质子密度的百分比,与病理脂肪变性分级存在高度相关性。PDFF 采集时间较短,一次扫描即可获得全肝脂肪含量的分布情况。PDFF 可以准确、敏感地评估肝脏脂肪的变化情况。McDonald 等 (2018 年) 研究证实,即使是轻度脂肪变性也可以被检测出,为 MAFLD 的早期诊断提供了一种有效的方法,而 Lv 等 (2018 年) 研究进一步表明其准确性不受年龄、性别或 BMI 的影响。因此,PDFF 有望作为结局指标,代替肝活检,用于评估临床患者肝脏脂肪含量的改变^[9]。

PDFF 仍存在一定的不足之处。随着肝脏脂肪含量的增加,PDFF 诊断的灵敏度和特异度降低,区分中、重度脂肪肝时的诊断效能不如区分轻度与中重度脂肪肝,且纤维化及铁沉积也会降低 PDFF 与病理评级的相关性^[10]。

二、NASH 的诊断

目前肝活检仍然是最终诊断 NASH 的唯一方法^[4]。尽管已经有许多无创性诊断 NASH 的发表,例如基于血清学检查的 CK-18、脂肪因子等,但是大多数方法成本高、程序复杂,灵敏度及特异度

欠佳,且难以反映整个肝脏的具体情况^[11]。近年来有许多基于 MRI 的技术得到开发,已在动物实验或临床试验中用于诊断 NASH,有一定的临床应用潜力。

1. 校正 T₁ (cT₁)

NASH 的病理学特征是脂肪变性合并炎症和肝细胞损伤,可伴有纤维化。这些特征均可以引起 T₁ 值的改变,而仅利用 T₁ 值难以评估肝脏的炎症情况。

cT₁ 是近几年开发的技术,在识别高风险 NASH 患者方面表现出巨大的潜力。基于炎症和纤维化可以使 T₁ 值延长,而铁沉积会使 T₁ 值缩短,Banerjee 等 (2014 年) 利用 T₂^{*} 校正 T₁ 得到 cT₁,来校正铁沉积对 T₁ 值的影响。Pavlidis 等 (2017 年) 研究结果显示,cT₁ 值与肝细胞气球样变程度相关性较高,可以用于区分是否有高风险 NASH,灵敏度和特异度分别为 84% 和 82%,结合 cT₁ 和 PDFF 建立双变量 logistic 回归模型,诊断效能可以进一步提高^[12]。一些研究也证明 cT₁ 可以预测慢性肝病患者的肝脏相关不良预后^[13]。目前,已有一些临床研究将 cT₁ 作为终点,用于评估多种慢性肝病的治疗效果,并且可以与遗传学结合,探究 MAFLD 发生的潜在机制^[14-15]。但是由于炎症和纤维化都会引起 T₁ 值增加,当纤维化程度较高时,cT₁ 能否用于 NASH 的诊断和炎症活动性评估尚存在疑问^[16]。

2. MR 弹性成像 (MRE)

Qu 等^[17] 研究显示,在已知或疑似 MAFLD 且无肝纤维化的患者中,中重度小叶炎症与肝脏剪切刚度升高和损耗模量升高相关。但是由于 NASH 可合并不同程度的纤维化,在有纤维化的 NASH 患者中,MRE 诊断 NASH 的效能受到了影响。尽管 Yin 等 (2017 年) 的动物研究显示测量阻尼比可以用来区分疾病早期的炎症和纤维化,但是尚未在 MAFLD 模型中得到验证。Alsaqal 等^[18] 结合 MRE、PDFF 及生化标志物 (细胞角蛋白 18、ALT 和 AST) 建立诊断模型,比单独应用 MRE 的诊断效能更佳,灵敏度和特异度分别达到 74% 和 87%,具备区分 NASH 和 NAFL 的潜在应用价值。

3. 其他方法

Bastati 等 (2014 年) 通过注射钆塞酸二钠并获取肝胆特异期与平扫的 T₁ 信号强度比值,发现 NASH 患者的相对增强率明显低于单纯脂肪变性患者,但该方法特异度较低。

NASH 患者的肝细胞存在 ATP 恢复受损、细

胞膜分解代谢增加以及能量稳态紊乱等改变。Abrigo 等 (2014 年) 利用磷谱 (^{31}P -MRS) 评估了 NASH 患者肝细胞代谢情况, 其中 α - 核苷三磷酸 / 总磷酸盐比值诊断 NASH 的曲线下面积最高, 为动态监测肝细胞代谢的改变提供了一种可能的方法。但是 ^{31}P -MRS 需要专门的设备和复杂的后处理程序, 目前还难以在临床中推广。

体素内不相干运动 (IVIM) 扩散加权 MRI 可以同时反映分子扩散和微灌注情况。Troelstra 等^[19] 研究显示, IVIM 与 MAFLD 活动度具有中等程度的相关性。通过 IVIM 得到的灌注分数有助于单纯脂肪变性与早期 NASH 的鉴别。这可能是因为肝细胞气球样变使肝细胞体积增大, 从而使肝窦腔缩小, 同时血管周围纤维化也可以缩小肝窦腔, 最终导致肝窦灌注减少。

PDFF 除有助于评估 MAFLD 患者肝脂肪含量外, 也可能与疾病活动和进展相关。研究显示, PDFF 相对下降 $\geq 30\%$ 与 MAFLD 活动评分改善有关^[20]。当干预措施可能有抗脂肪变性作用时, PDFF 可被用作 NASH 临床试验的终点。但是 PDFF 并不能直接反映炎症等病理改变, 因此不适用于直接评估 NASH。

Smits 等 (2016 年) 利用超顺磁性氧化铁 MRI 可以在动物和人类中检测到库普弗细胞摄取功能受损, 从而反映 NASH 的情况。但目前的方案要求在给药 72 h 后重复扫描, 操作复杂, 因此尚不适合实际应用。

Donners 等^[21] 利用多参数预测建模算法, 对来自常规 MRI 的定量测量数值进行分析, 以此建立多因素预测模型, 有助于区分正常肝实质、肝脂肪变性、NASH 和肝硬化。但是尚未经过多中心大规模研究的验证。

三、MAFLD 肝纤维化的诊断

随着肝纤维化的进展, MAFLD 患者肝脏相关死亡的风险呈指数增加。因此, 纤维化是评估 MAFLD 患者预后的重要因素。基于超声的瞬时弹性成像对排除进展期纤维化具有良好的阴性预测价值, 但对进展期纤维化的阳性预测价值不大, 同时扫描的成功率也会受患者体型的影响^[22]。而 MRI 在诊断肝纤维化方面有许多优势, 尤其是 MRE。

1. MRE

MRE 利用特殊的装置产生剪切波, 通过测量

剪切波在肝实质中的传播, 得到肝脏的波形图及弹性图。MRE 扫描的成功率比超声瞬时弹性成像高, 观察者间一致性好, 且受肥胖、腹水的影响较小。

MRE 检测纤维化的准确性很高, Park 等 (2017 年) 研究表明 MRE 可以区分各个阶段的纤维化。特别是对早期纤维化的患者, 也有较高的诊断准确性, 有助于识别那些具有明显纤维化风险的患者, 以指导临床进行下一步的干预^[23]。

而 3D-MRE 的表现比 2D-MRE 更加优异, 能够对肝脏进行更全面的评估, 诊断晚期肝纤维化的准确性更高。虽然 3D-MRE 的处理时间更长, 但仍然是一个非常具有前途的工具, 目前还需要进一步研究来确定其在常规临床实践中的优势。

2. 扩散加权成像 (DWI)

由于胶原蛋白沉积, 分子扩散受到限制, 纤维化肝组织的表观弥散系数 (ADC) 通常明显低于正常肝组织, ADC 值随纤维化评分的增加而减小。有研究将 DWI 用于纤维化分期、检测治疗反应以及患者随访中, 但是仍然存在一些不足之处。首先, DWI 用于肝纤维化分期的诊断效能一般^[24]。其次, b 值的选择会对 DWI 的诊断效能造成影响, 而不同中心采用的扫描方案可能不同, 而导致不同研究报道的 ADC 诊断截断值不同, 正常范围和异常范围有一定重叠。另外, 除了纤维化可以影响 ADC 值, 还存在很多其他的混杂因素 (如脂肪变性、水肿、炎症等) 都影响了 DWI 在 MAFLD 患者纤维化分期诊断中的进一步应用^[24]。

3. 旋转坐标系下自旋 - 晶格弛豫时间 ($T_{1\rho}$)

$T_{1\rho}$ 对蛋白质溶液和生物组织中的大分子 - 水相互作用十分敏感。肝纤维化的病理改变特点为胶原蛋白、蛋白聚糖等大分子的沉积, 可能影响游离质子的运动, 从而导致组织弛豫时间的改变, 因此, $T_{1\rho}$ 有潜力成为评价肝纤维化的生物标志物。Xie 等 (2017 年) 的研究也证实 $T_{1\rho}$ 在检测肝功能、肝纤维化和肝硬化方面的潜力。但是, Wang 等 (2017 年) 认为 $T_{1\rho}$ 延长可能不是由纤维化本身引起的, 而是由纤维化伴行的其他因素引起, 如胆汁淤积、细胞损伤和炎症等, 各种因素的组最终导致了 $T_{1\rho}$ 的变化, 而这些过程如何导致 $T_{1\rho}$ 升高还需要进一步研究。Zhao 等^[25] 在一项动物实验中发现, $T_{1\rho}$ 的缩短可能与脂肪含量有关。Xie 等 (2018 年) 在 NASH 兔模型中发现肝脏 $T_{1\rho}$ 值与炎症活动之间存在高度相关性, 但 Li 等

(2018 年)在人类研究中没有观察到相关性。由于 MAFLD 中病理变化复杂,因此,还需要更多的研究来明确肝纤维化和炎症活动对 T₁ρ 值的影响。

四、小 结

综上所述,近年来 MRI 在无创性评估 MAFLD 方面取得了显著进展,为 MAFLD 患者的诊断和分期提供了多种方法。与肝活检相比,MRI 具有定量评价全脏器、取样变异性小、重复性好、无创等优点。当用于评价肝脏脂肪含量时,¹H-MRS 和 PDFF 都具备很高的灵敏度和特异度,尤其是 PDFF,其更适合用于患者肝脂肪变性的评估和随访。而在诊断和分级 NASH 方面,尽管有多种技术都显示出一定的可行性,但是仍然存在诊断效能欠佳、难以区分混杂因素的问题,其中 cT₁ 展示出巨大的应用潜力,可以较好地筛查出高风险 NASH 患者,但仍然需要进一步研究来评估 cT₁ 区分纤维化和炎症的能力。MRE 在肝纤维化的检测和分期方面具有较高的准确性,但是额外的装置和后处理软件使其较难常规用于临床,目前更适用于筛查出哪些需要肝活检的患者。此外,结合多种成像技术进行评估,可能是指导管理 MAFLD 患者更好的方法,未来还需要进一步的研究来明确这些多参数 MRI 方法的灵敏度和特异度,以及评估预后的潜力。

参 考 文 献

- [1] Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2019, 69 (6): 2672-2682.
- [2] Zhou J, Zhou F, Wang W, et al. Epidemiological features of NAFLD from 1999 to 2018 in China. *Hepatology*, 2020, 71 (5): 1851-1864.
- [3] Cohen J C, Horton J D, Hobbs H H. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science*, 2011, 332 (6037): 1519-1523.
- [4] Sheka A C, Adeyi O, Thompson J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a review. *JAMA*, 2020, 323 (12): 1175-1183.
- [5] Ratzliff V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2005, 128 (7): 1898-1906.
- [6] Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2019, 156 (5): 1264-1281.
- [7] Younossi Z M, Nouredin M, Bernstein D, et al. Role of noninvasive tests in clinical gastroenterology practices to identify patients with nonalcoholic steatohepatitis at high risk of adverse outcomes: expert panel recommendations. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116 (2): 254-262.
- [8] Roumans K H M, Lindeboom L, Veeraiah P, et al. Hepatic saturated fatty acid fraction is associated with de novo lipogenesis and hepatic insulin resistance. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 1891.
- [9] Harrison S A, Bashir M R, Guy C D, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 2019, 394 (10213): 2012-2024.
- [10] Gu J, Liu S, Du S, et al. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur Radiol*, 2019, 29 (7): 3564-3573.
- [11] Masoodi M, Gastaldelli A, Hyötyläinen T, et al. Metabolomics and lipidomics in NAFLD: biomarkers and non-invasive diagnostic tests. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18 (12): 835-856.
- [12] Andersson A, Kelly M, Imajo K, et al. Clinical utility of magnetic resonance imaging biomarkers for identifying nonalcoholic steatohepatitis patients at high risk of progression: a multicenter pooled data and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 7: S1542-3565 (21) 01056-9.
- [13] Dillman J R, Serai S D, Trout A T, et al. Diagnostic performance of quantitative magnetic resonance imaging biomarkers for predicting portal hypertension in children and young adults with autoimmune liver disease. *Pediatr Radiol*, 2019, 49 (3): 332-341.
- [14] Harrison S A, Rossi S J, Paredes A H, et al. NGM282 improves liver fibrosis and histology in 12 weeks in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2020, 71 (4): 1198-1212.
- [15] Parisinos C A, Wilman H R, Thomas E L, et al. Genome-wide and Mendelian randomisation studies of liver MRI yield insights into the pathogenesis of steatohepatitis. *J Hepatol*, 2020, 73 (2): 241-251.
- [16] Eddowes P J, McDonald N, Davies N, et al. Utility and cost evaluation of multiparametric magnetic resonance imaging for the assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47 (5): 631-644.
- [17] Qu Y, Middleton M S, Loomba R, et al. Magnetic resonance elastography biomarkers for detection of histologic alterations in nonalcoholic fatty liver disease in the absence of fibrosis. *Eur Radiol*, 2021, 31 (11): 8408-8419.
- [18] Alsaqal S, Hockings P, Ahlström H, et al. The Combination of MR elastography and proton density fat fraction improves diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis. *J Magn Reson Imaging*, 2022, 56 (2): 368-379.
- [19] Troelstra M A, Witjes J J, van Dijk A, et al. Assessment of imaging modalities against liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease: the Amsterdam NAFLD-NASH cohort. *J Magn Reson*

- Imaging, 2021, 54 (6): 1937-1949.
- [20] Stine J G, Munaganuru N, Barnard A, et al. Change in MRI-PDFF and histologic response in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19 (11): 2274-2283.
- [21] Donners R, Zaugg C, Gehweiler J E, et al. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) of diffuse liver disease: a multiparametric predictive modelling algorithm can aid categorization of liver parenchyma. Quant Imaging Med Surg, 2022, 12 (2): 1186-1197.
- [22] Hsu C, Caussy C, Imajo K, et al. Magnetic resonance *vs* transient elastography analysis of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and pooled analysis of individual participants. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17 (4): 630-637.
- [23] Jang W, Jo S, Song J S, et al. Comparison of diffusion-weighted imaging and MR elastography in staging liver fibrosis: a meta-analysis. Abdom Radiol, 2021, 46 (8): 3889-3907.
- [24] Son Y, Park J, Lee J M, et al. Comparison of the effects of hepatic steatosis on monoexponential DWI, intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging and diffusion kurtosis imaging. Acad Radiol, 2021, 28 (Suppl 1): S203-S209.
- [25] Zhao F, Zhou N, Wang J L, et al. Collagen deposition in the liver is strongly and positively associated with T1rho elongation while fat deposition is associated with T1rho shortening: an experimental study of methionine and choline-deficient (MCD) diet rat model. Quant Imaging Med Surg, 2020, 10 (12): 2307-2321.
- (收稿日期: 2022-06-17)
(本文编辑: 杨江瑜)

