

论 著

磁共振定量成像技术在肝纤维化分期诊断及评估中的应用*

吴 健¹ 麦盛始^{1,*} 赵气孟²

1.海南省三亚市人民医院放射科

(海南 三亚 572000)

2.海南省三亚市人民医院病理科

(海南 三亚 572000)

【摘要】目的 探究磁共振定量成像技术在肝纤维化分期诊断及评估中的应用。**方法** 回顾性分析2021年1月-2023年1月收治的86例慢性肝病患者的临床资料,根据穿刺活检结果将患者分为S0期(n=19)、S1期(n=21)、S2期(n=18)、S3期(n=14)、S4期(n=14),所有患者均进行磁共振定量成像并检测肝纤维化血清四项,采用Spearman相关性分析肝纤维化分期与磁共振定量成像指标、肝纤维化血清指标的相关性,采用受试者工作曲线(ROC)分析磁共振定量成像技术在肝纤维化分期诊断中的应用价值。

结果 不同肝纤维化分期患者表观扩散系数(ADC)比较差异具有统计学意义($P<0.05$);当 $b=600s/mm^2$ 时, S4期ADC与S0~S2期比较差异均有统计学意义($P<0.05$), S3期与S2期ADC与S0期、S1期比较差异均有统计学意义, S1期ADC与S0期比较差异有统计学意义($P<0.05$),其余比较差异无统计学意义($P>0.05$);当 $b=800s/mm^2$ 时,仅S2期与S3期之间不能鉴别,其余比较差异均有统计学意义($P<0.05$);不同肝纤维化分期患者肝纤维化血清四项比较差异具有统计学意义($P<0.05$); S4期透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、IV型胶原蛋白(IV-C)水平与S0期、S1期、S2期、S3期比较差异均有统计学意义($P<0.05$), S4期III型前胶原(PCIII)水平与S0期、S1期比较差异有统计学意义($P<0.05$),与S2期、S3期比较差异无统计学意义($P>0.05$); Spearman相关性分析显示: ADC($n=600/800s/mm^2$)与肝纤维化分期呈负相关,肝纤维化血清指标: HA、LN、PCIII、IV-C与肝纤维化分期呈正相关($P<0.05$);磁共振弹性成像与肝纤维化血清指标诊断肝纤维化分期时,以ADC($n=600s/mm^2$)的曲线下面积值(AUC)值最高,敏感度、特异度分别为77.61%、94.74%。**结论** 磁共振弹性成像ADC在肝纤维化分期中诊断价值较好,临床可将其与肝纤维化血清指标结合作为临床诊断肝纤维化分期的指标,反映肝纤维化严重程度,了解肝病进展及治疗情况,可用于临床推广。

【关键词】 慢性肝病; 磁共振定量成像; 磁共振扩散加权成像; 肝纤维化分期

【中图分类号】 R445.2

【文献标识码】 A

【基金项目】 三亚市高校及医疗机构专项科技计划拟立项项目(2021GXLY20)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.08.033

Application of Quantitative Magnetic Resonance Imaging in Staging Diagnosis and Evaluation of Hepatic Fibrosis*

WU Jian¹, MAI Sheng-shi^{1,*}, ZHAO Qi-meng².

1.Sanya People's Hospital of Hainan Province Radiology Department, Sanya 572000, Hainan Province, China

2.Sanya People's Hospital of Hainan Province Pathology Department, Sanya 572000, Hainan Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the application of quantitative magnetic resonance imaging in staging diagnosis and evaluation of hepatic fibrosis. **Methods** The clinical data of 86 patients with chronic liver diseases admitted to the hospital from January 2021 to January 2023 were retrospectively analyzed. According to the results of biopsy, the patients were divided into S0 stage (n=19), S1 stage (n=21), S2 stage (n=18), S3 stage (n=14), and S4 stage (n=14). All patients underwent quantitative magnetic resonance imaging and detection of four indicators of hepatic fibrosis. Spearman correlation analysis was performed to analyze the correlation between the stages of hepatic fibrosis and the parameters of quantitative magnetic resonance imaging and serum indicators of hepatic fibrosis. The receiver operator characteristic (ROC) was used to analyze the application value of quantitative magnetic resonance imaging in staging diagnosis of hepatic fibrosis. **Results** The apparent diffusion coefficient (ADC) values of patients with different stages of hepatic fibrosis were significantly different ($P<0.05$). When b value was $600s/mm^2$, the ADC value in S4 stage was significantly different from those in S0-S2 stages ($P<0.05$). The ADC values in S2 stage and S3 stage were significantly different from those in S0 stage and S1 stage. The ADC value in S1 stage was significantly different from that in S0 stage ($P<0.05$). The other differences were not statistically significant ($P>0.05$). When b value was $800s/mm^2$, the difference between S2 stage and S3 stage could not be identified, but the other differences were statistically significant ($P<0.05$). There were statistically significant differences in the four serum indicators among patients with different stages of hepatic fibrosis ($P<0.05$). The levels of hyaluronic acid (HA), laminin (LN) and type IV collagen (IV-C) in S4 stage were significantly different from those in S0 stage, S1 stage, S2 stage and S3 stage ($P<0.05$). The level of type III procollagen (PC III) in S4 stage was significantly different from that in S0 stage and S1 stage ($P<0.05$), but there was no statistically significant difference, compared with S2 stage and S3 stage ($P<0.05$). Spearman correlation analysis found that ADC ($n=600/800s/mm^2$) was negatively correlated with the stage of hepatic fibrosis. HA, LN, PC III and IV-C were positively correlated with the stage of hepatic fibrosis ($P<0.05$). For staging diagnosis of hepatic fibrosis, the area under the curve (AUC) of ADC ($n=600s/mm^2$) was the largest, and the sensitivity and specificity were 77.61% and 94.74%. **Conclusion** The ADC of magnetic resonance imaging is helpful for staging diagnosis of hepatic fibrosis. Clinically, it can be combined with serum indicators of hepatic fibrosis to help diagnose the stage of hepatic fibrosis, reflect the severity of hepatic fibrosis, and understand the progression of liver disease and effect of treatment.

Keywords: Chronic Liver Disease; Quantitative Magnetic Resonance Imaging; Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging; Staging of Hepatic Fibrosis

肝纤维化指致病因子导致肝内结缔组织异常增生,肝内弥漫性细胞外基质过度沉积的一种病理过程,为慢性肝病所共同具备的特征,因此对肝纤维化进行早期诊断与严重程度评估对于慢性肝病的治疗及预后具有重要意义^[1]。临床用于评估肝纤维化的金标准为肝组织穿刺活检,虽效果显著但易导致患者产生各种不良反应且不适于随访与动态观察,因此现阶段需寻求一种更加有效的肝纤维化分期诊断及评估方式^[2]。磁共振成像(MRI)可对肝脂肪含量进行评估,临床常用于对酒精性与非酒精性脂肪肝病进行定量评估,具备无创、准确性高等优势^[3],磁共振扩散加权成像(DWI)技术可通过水分子弥散运动成像检测肝组织内水分子运动状况以判断患者是否存在纤维组织增生情况^[4]。基于此,本研究回顾性分析2021年1月至2023年1月医院收治的86例慢性肝病患者临床资料,探究磁共振定量成像技术在肝纤维化分期诊断及评估中的应用,具体如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2021年1月至2023年1月收治的86例慢性肝病患者临床资料。

纳入标准: 诊断符合中华医学会制定的《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》^[5]中的诊断标准;肝炎活动期为G2-G3期;患者年龄在15-80岁;有明确穿刺活检病理诊断结果。排除标准:肝组织活检较少而病理诊断不确定者;影响肝纤维化四项疾病:结缔组织病、肾小球肾炎等。86例患者肝病患者中S0期(肝细胞内未见纤维化)19例、S1期(局限窦周、汇管区和小叶纤维化)21例、S2期(纤维间隔形成且汇管区周围纤维化,但小叶结构尚保留)18例、S3期(纤维间隔形成且小叶结构发生紊乱,但无肝硬化发生)14例、S4期(早期肝硬化)14例,其中S0期男11例,女8例,年龄:37~69岁,平均(47.26±5.27)岁;S1期男14例,女7例,年龄:35~66岁,平均(46.72±5.31)岁;S2期男10例,女8例,年龄:37~71岁,平均(48.68±5.39)岁;S3期男7例,女7例,年龄:36~69岁,平均(47.96±5.46)岁;S4期男9例,女5例,年龄:37~73岁,平均(49.72±5.53)岁,不同肝纤维化分期患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

【第一作者】 吴 健,男,主治医师,主要研究方向:放射诊断学。E-mail: wujian8789@163.com

【通讯作者】 麦盛始,男,主治医师,主要研究方向:放射诊断学。E-mail: maishis752@163.com

1.2 方法 所有患者均进行磁共振定量成像：采用西门子VIDA3.0T磁共振仪扫描，受试者检查时仰卧于扫描床上，扫描范围隔顶至肝下缘。常规扫描序列包括轴位双回波脂肪抑制T₁WI、T₂WI序列，T₁WI+抑脂动态增强扫描，冠状位FIESTA序列；DWI采用自旋回波—平面回波(SE-EPI)，扫描参数：TR/TE1200ms/76.9ms，层厚/层间距8mm/2mm，FOV35cm×35cm，矩阵128×128，b值为600、800s/mm²，Ne×4次，采用呼吸触发，单次屏气，扫描时间为13-16s。在FATSTA去除化学位移伪影，通过加饱和带消除肺部气体、胃肠道气体及心脏搏动、胃肠道气体及心脏搏动、胃肠道对图像质量的影响，饱和带主要加在肝脏上、下方。

1.3 观察指标 (1)肝脏表观扩散系数(ADC)：使用西门子工作站Function软件图像后处理器对DWI图像ADC进行测量。观察肝实质信号强度(SI)，设置感兴趣(ROI)选择三个层面，感兴趣主要避开肝脏局灶性病灶(如囊肿，小血管瘤等)及可见大血管、胆管分支和伪影等，ROI为直径约10mm的左右的圆形，ADC为ROI平均值，计算公式： $ADC = \ln(S0/S1) / (b1 - b0)$ ，b₀=0s/mm²，b₁=600s/mm²，S₀及S₁分别代表b₀值及b₁值对应的DWI信号强度。(2)肝纤维化血清四项：在肝脏穿刺活检前，抽取研究对象空腹外周静脉血10mL，采用全自动化学发光免疫

分析仪(CHEMCLIN600)检测肝纤维化四项指标，北京科美生物有限公司提供试剂盒，并严格按照说明书操作。肝纤维化四项指标参考值：透明质酸(HA)为0-120ng/mL，层粘连蛋白(LN)为0-140ng/mL，III型前胶原(PCIII)为0-120ng/mL，IV型胶原蛋白(IV-C)为0-120ng/mL。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0进行数据统计与分析，计量资料采用(x±s)描述，行t检验或方差分析；计数资料采用频数(%)表示，行χ²检验。采用Spearman相关性分析肝纤维化分期与ADC、肝纤维化血清指标的关系，采用受试者工作特征(ROC)曲线分析磁共振成像技术对肝纤维化分期的诊断效能。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 不同肝纤维化分期患者ADC比较 S₀期、S₁期、S₂期、S₃期、S₄期患者ADC比较差异具有统计学意义(P<0.05)；当b=600s/mm²时，S₄期ADC与S₀~S₂期比较差异均有统计学意义(P<0.05)，S₃期与S₂期ADC与S₀期、S₁期比较差异均有统计学意义，S₁期ADC与S₀期比较差异有统计学意义(P<0.05)，其余比较差异无统计学意义(P>0.05)；当b=800s/mm²时，仅S₂期与S₃期之间不能鉴别，其余比较差异均有统计学意义(P<0.05)，见表1。DWI及ADC图，见图1A-图1D。

2.2 不同肝纤维化分期患者肝纤维化血清四项比较 不同肝纤维化分期患者肝纤维化血清四项比较差异具有统计学意义(P<0.05)；S₄期HA、LN、IV-C水平与S₀期、S₁期、S₂期、S₃期比较差异均有统计学意义(P<0.05)，S₄期PCIII水平与S₀期、S₁期比较差异有统计学意义(P<0.05)，与S₂期、S₃期比较差异无统计学意义(P>0.05)，见表2。

2.3 肝纤维化分期与ADC、肝纤维化血清指标的相关性分析 Spearman相关性分析结果显示：ADC(n=600/800s/mm²)与肝纤维化分期呈负相关(r=-0.840、-0.680，P<0.001)，肝纤维血清指标：HA、LN、PCIII、IV-C与肝纤维化分期呈正相关(r=0.670、0.687、0.274、0.634，P均<0.05)。

2.4 ADC与肝纤维化血清指标对肝纤维化分期的诊断价值 ADC与肝纤维化血清指标诊断肝纤维化分期时，以ADC(n=600s/mm²)的曲线下面积值(AUC)值最高，敏感度、特异度分别为77.61%、94.74%，见表3、图1E。

表1 不同肝纤维化分期患者ADC比较(×10⁻³mm²/s)

分期	例数	ADC(b=600s/mm ²)	ADC(b=800s/mm ²)
S ₀ 期	19	2.17±0.11	1.56±0.16
S ₁ 期	21	2.06±0.16 ^a	1.43±0.14 ^a
S ₂ 期	18	1.71±0.18 ^{ab}	1.31±0.11 ^{ab}
S ₃ 期	14	1.66±0.12 ^{ab}	1.28±0.15 ^{ab}
S ₄ 期	14	1.59±0.08 ^{abc}	1.13±0.19 ^{abcd}
F		60.631	19.335
P		<0.001	<0.001

注：与S₀期比较，^aP<0.05；与S₁期比较，^bP<0.05；与S₂期比较，^cP<0.05；与S₃期比较，^dP<0.05。

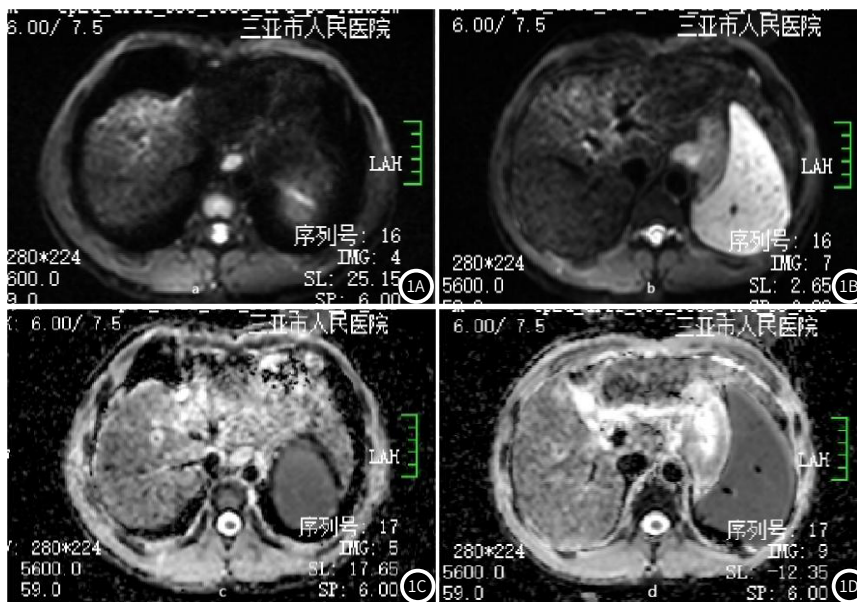


表2 不同肝纤维化分期患者肝纤维化血清四项比较(ng/mL)

分期	例数	HA	LN	PCIII	IV-C
S ₀ 期	19	77.82±51.73	92.38±40.27	100.37±84.21	46.91±35.72
S ₁ 期	21	78.15±53.61	115.72±33.42	98.61±53.49	58.17±44.53
S ₂ 期	18	144.31±115.42	120.46±35.18	161.34±122.75	96.37±71.34
S ₃ 期	14	203.45±102.84 ^{ab}	137.46±44.92 ^a	158.31±91.05	112.37±100.22 ^a
S ₄ 期	14	448.61±196.72 ^{abcd}	216.14±46.07 ^{abcd}	231.82±140.88 ^{ab}	188.62±134.91 ^{abcd}
F		30.235	21.997	4.893	7.815
P		<0.001	<0.001	0.001	<0.001

注：与S₀期比较，^aP<0.05；与S₁期比较，^bP<0.05；与S₂期比较，^cP<0.05；与S₃期比较，^dP<0.05。

表3 ADC与肝纤维化血清指标对于肝纤维化分期的诊断价值

指标	AUC		95%CI	Z、P	约登指数	临界值	敏感度(%)	特异度(%)
	上限	下限						
ADC(b=600s/mm ²)	0.879	0.791	0.939	10.520/<0.001	0.724	1.98×10 ⁻³ mm ² /s	77.61	94.74
ADC(b=800s/mm ²)	0.847	0.754	0.916	7.228/<0.001	0.573	1.40×10 ⁻³ mm ² /s	83.58	73.68
HA	0.735	0.629	0.825	4.387/<0.001	0.478	159.38ng/mL	47.76	100.00
LN	0.830	0.734	0.903	6.573/<0.001	0.552	118.97ng/mL	65.67	89.47
PCIII	0.627	0.516	0.729	1.828/0.068	0.327	129.79ng/mL	53.73	78.95
IV-C	0.778	0.675	0.860	5.760/<0.001	0.574	98.66ng/mL	62.69	94.74

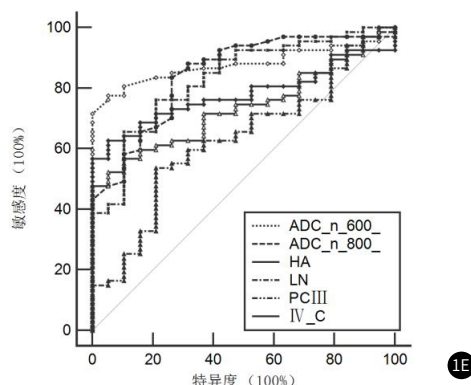


图1B ADC与肝纤维化血清指标对于肝纤维化分期的ROC曲线

3 讨论

各种慢性肝病向肝硬化发展的必经病理阶段即肝纤维化, 指肝细胞受损后坏死或产生炎症时, 肝细胞外基质中的相关成分之间的平衡被打破, 导致肝脏内异常纤维结缔组织增生沉积^[6]。近年来, 越来越多的研究证实肝纤维化患者经加速降解过程、病因消除或诱导肝星状细胞(HSC)凋亡等有效的抗纤维化治疗后其病程得以逆转^[7], 因此, 早期发现肝纤维化对临床治疗有重要的意义。目前评估肝纤维化的金标准为穿刺活检, 但与穿刺活检相比, 影像具备无创、简单、全面等多种优势^[8], 基于此, 本研究将磁共振定量成像技术应用于肝纤维化分期诊断及评估, 结果如下。

不同肝纤维化分期患者ADC与肝纤维化血清四项比较结果显示: 不同肝纤维化分期患者ADC、肝纤维化血清四项比较差异具有统计学意义; 当b=600s/mm²时, S4期ADC与S0~S2期比较差异均有统计学意义, S3期与S2期ADC与S0期、S1期比较差异均有统计学意义, S1期ADC与S0期比较差异有统计学意义, 其余比较差异无统计学意义; 当b=800s/mm²时, 仅S2期与S3期之间不能鉴别, 其余比较差异均有统计学意义; S4期HA、LN、IV-C水平与S0期、S1期、S2期、S3期比较差异均有统计学意义, S4期PCIII水平与S0期、S1期比较差异有统计学意义, 与S2期、S3期比较差异无统计学意义, 提示不同肝纤维化分期患者其ADC(n=600/800s/mm²)与肝纤维化血清四项存在差异。Spearman相关性分析结果显示: ADC(n=600/800s/mm²)与肝纤维化分期呈负相关, 提示肝纤维化分期越高, 患者ADC越低, 分析其原因可能为随着肝纤维化程度的不断增加, 肝脏组织水分子运动受到限制, 弥散程度减弱, 同时并病理学中可观察到网状纤维数量及肝内胶原纤维增多^[9-10]。结合不同肝纤维化分期患者的ADC, 表明通过磁共振定量成像技术-DWI诊断肝纤维化分期具有一定诊断价值, 肝脏ADC(n=800s/mm²)除S2与S3之外, 其余分期均可准确区分, 适用于临床检测各级肝纤维化的诊断。HA衍生于间质细胞, 可在一定程度上显示肝脏损害情况与肝纤维化增长程度, 相关研究显示^[11-14], 随着肝纤维化的不断发展, HA水平呈上升趋势; LN反映基底膜异常情况, 肝功能情况、肝窦毛细血管等可通过LN水平进行判定; PCIII由HSC合成, 其合成速度随着肝纤维化分期的增加而减慢, 可有效对肝纤维化程度进行反映; IV-C水平随着肝血窦基底膜的形成速度的加快而升高, 不同肝纤维化分期患者肝纤维血清指标结果显示: HA、LN、PCIII、IV-C与肝纤维化分期呈正相关, 提示肝纤维化分期越高, 肝纤维血清指标水平越高, 与2022年李定富等^[15]的研究结果一致, 故临床可结合肝纤维血清指标对患者肝纤维化分期进行综

合诊断。磁共振弹性成像与肝纤维化血清指标诊断肝纤维化分期时, 以ADC(n=600s/mm²)的AUC值最高, 敏感度、特异度分别为77.61%、94.74%, 提示磁共振成像ADC在诊断肝纤维化分期中诊断效能较好, 具备较高特异度, 但由于本研究所用样本量较少且受ADC测量部位、范围等因素的影响导致结果存在一定误差, 后续将通过扩大样本量与选取准确的测量范围对结果作进一步探究。

综上所述, 磁共振弹性成像ADC在肝纤维化分期中诊断效能较高, ADC、肝纤维化血清四项分别与肝纤维化分期呈负相关、正相关, 故临床可将其与肝纤维化血清指标结合对诊断肝纤维化分期进行临床诊断, 以准确判断肺纤维化病变程度, 为临床治疗提供依据。

参考文献

- [1] Cheng D, Chai J, Wang H, et al. Hepatic macrophages: Key players in the development and progression of liver fibrosis[J]. Liver Int, 2021, 41(10): 2279-2294.
- [2] Wu L, Shen Y, Li F. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis: A review of current imaging modalities[J]. Gastroenterol Hepatol, 2020, 43(4): 211-221.
- [3] 张谋, 张晨, 王立非. 磁共振影像学在肝纤维化评估中的应用进展[J]. 磁共振成像, 2022, 13(3): 162-165.
- [4] 曾红春, 依巴努·阿布都热合曼, 刘文亚, 等. 基于磁共振扩散加权成像及超声造影评价肝泡球蚴病活性状态[J]. 中国医学影像学杂志, 2022, 30(1): 8-11.
- [5] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(12): 938-961.
- [6] Meng Y, Zhao T, Zhang Z, et al. The role of hepatic microenvironment in hepatic fibrosis development[J]. Ann Med, 2022, 54(1): 2830-2844.
- [7] 顾宏图, 桂红莲, 徐列明, 等. 扶正化瘀片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎纤维化的效果观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(2): 309-313.
- [8] 刘兴利, 芮茂萍, 周尚彪, 等. 影像学无创评估肝纤维化研究进展[J]. 中国介入影像与治疗学, 2022, 19(5): 310-313.
- [9] 胡国翠, 许永生, 赵小菊, 等. 全肝ADC直方图及T2WI肝脏信号强度指标在大鼠肝纤维化分期中的价值[J]. 临床放射学杂志, 2021, 40(1): 152-157.
- [10] 张宝腾, 郑悠, 黎金葵, 等. 基于表观扩散系数图的影像组学模型评价肝纤维化分期的价值[J]. 中国医学影像学杂志, 2021, 29(4): 362-366, 371.
- [11] 李广平, 张红心, 张蕾, 等. 透明质酸、IV型胶原、APRI及纤维蛋白原-4对乙型肝炎后肝纤维化的诊断价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(13): 1385-1388.
- [12] 曹海丹, 罗晓蓉, 吴县斌. 肝纤维化指标、TIMP-1在慢性乙型肝炎纤维化中的诊断效能及与肝硬化的关联性分析[J]. 重庆医学, 2021, 50(6): 991-995.
- [13] 李广平, 张红心, 张蕾, 等. 胆道闭锁患儿血清microRNA-21水平的表达及与肝纤维化的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(13): 77-82.
- [14] 季春艳, 王瑜, 刘明春, 等. 超声弹性成像定量参数与血吸虫病患者肝纤维化程度及病情转归的相关性分析[J]. 山东医药, 2022, 62(29): 66-69.
- [15] 李定富, 唐焕灵, 黄健, 等. 血清P1IIP、LN、HA水平与慢性肝炎程度、肝纤维化分期及炎症活动度分级的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(10): 1119-1120, 后插1.

(收稿日期: 2023-02-28)

(校对编辑: 谢诗婷)