

论 著

IVIM联合DKI成像技术在肝纤维化分级中的应用价值*

郭 景¹ 孙 勇^{2,*} 杨 敏³
杨 明²

1.新乡医学院 (河南 新乡 453000)
2.周口市中心医院磁共振室
(河南 周口 466000)
3.周口市中心医院放射科 (河南 周口 466000)

【摘要】目的 探讨体素内不相干运动成像(IVIM)联合扩散峰度成像(DKI)成像技术在肝纤维化分级中的应用价值。方法 选取我院2021年10月至2023年6月期间80例肝纤维化患者(F1期29例、F2期27例、F3-4期24例),纳入观察组,同时健康体检者50例,纳入对照组,均行肝脏MRI检查,获取IVIM、DKI参数。比较观察组与对照组以及观察组不同肝纤维化分级患者的IVIM、DKI参数,分析各参数与肝纤维化分级之间的相关性,分析肝纤维化分级≥F2期的独立相关因素,构建预测模型,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析模型的预测价值。结果 观察组IVIM参数ADC、D、D*、f值及DKI参数MD值均小于对照组(P<0.05),DKI参数MK、K值均大于对照组(P<0.05);F3-4期患者IVIM参数ADC、D、D*、f值及DKI参数MD值均小于F1期、F2期患者(P<0.05),DKI参数MK、K值均大于F1期、F2期患者(P<0.05);Spearman相关性分析显示,肝纤维化分级与ADC、D、D*、f、MD值均呈负相关(P<0.05),与MK、K值均呈正相关(P<0.05);Logistic多因素回归分析显示,ADC、D、D*、f、MD值均为肝纤维化分级≥F2期的独立相关因素(P<0.05);构建肝纤维化分级≥F2期的预测模型:Y=-4.512-2.819 X1-2.412 X2-1.763 X3-1.338 X4-1.582 X5,ROC曲线显示该模型预测肝纤维化分级≥F2期的ROC曲线下面积为0.926(95%CI=0.881-0.970, P<0.001),最佳截断值对应的敏感度、特异度、约登指数分别为89.20%、87.80%、0.770,拟合优度检验显示 $\chi^2=8.205$, P=0.084,调整后的R²=0.823。结论 IVIM与DKI在肝纤维化分级中具有一定应用价值,结合IVIM与DKI参数所构建的预测模型对于肝纤维化分级≥F2期的患者具有较高的预测精度。

【关键词】功能性磁共振成像;肝纤维化分级;体素内不相干运动成像;扩散峰度成像
【中图分类号】R445.2
【文献标识码】A
【基金项目】周口市科技计划项目(2022GG02422)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.01.032

The Application Value of IVIM Combined with DKI Imaging Technology in Liver Fibrosis Staging*

GUO Jing¹, SUN Yong^{2,*}, YANG Min³, YANG Ming².
1.Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, Henan Province, China
2.Magnetic Resonance Imaging Room, Zhoukou Central Hospital, Zhoukou 466000, Henan Province, China
3.Department of Radiology, Zhoukou Central Hospital, Zhoukou 466000, Henan Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the application value of intravoxel incoherent motion (IVIM) combined with diffusion kurtosis imaging (DKI) in liver fibrosis staging. **Methods** A total of 80 patients with liver fibrosis (29 cases of stage F1, 27 cases of stage F2 and 24 cases of stage F3-4) from October 2021 to June 2023 are included in the observation group, and 50 healthy physical examination patients during the same period were included in the control group. Liver MRI was performed to obtain IVIM and DKI parameters. The parameters between the observation group and the control group, as well as among different liver fibrosis stages within the observation group, were compared. The correlation between various parameters and liver fibrosis staging was analyzed. Independent related factors for liver fibrosis staging ≥F2 phase were explored, and a prediction model was constructed. The predictive value of the model was evaluated using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The IVIM parameters ADC, D, D*, f, and DKI parameter MD in the observation group were all lower than those in the control group (P<0.05), while the DKI parameters MK and K were higher than those in the control group (P<0.05). For F3-4 stage patients, the IVIM parameters ADC, D, D*, f, and DKI parameter MD were lower than those of F1 and F2 stage patients (P<0.05), whereas the DKI parameters MK and K were higher (P<0.05). Spearman correlation analysis indicated a negative correlation between liver fibrosis staging and ADC, D, D*, f, and MD values (P<0.05), and a positive correlation with MK and K values (P<0.05). Logistic regression analysis revealed that ADC, D, D*, f, and MD values were independent factors for liver fibrosis staging ≥F2 phase (P<0.05). The constructed predictive model for liver fibrosis staging ≥F2 phase was: Y=-4.512-2.819 X1-2.412 X2-1.763 X3-1.338 X4-1.582 X5. The ROC curve indicated that the area under the curve for the model in predicting liver fibrosis staging ≥F2 phase was 0.926 (95%CI=0.881-0.970, P<0.001). The optimal cutoff value corresponded to a sensitivity of 89.20%, specificity of 87.80%, and Youden's index of 0.770. The goodness of fit test showed $\chi^2=8.205$, P=0.084, and an adjusted R² of 0.823. **Conclusion** IVIM and DKI possess certain application value in liver fibrosis staging. The combined predictive model using IVIM and DKI parameters offers high predictive accuracy for patients with liver fibrosis staging ≥F2 phase.
Keywords: Functional Magnetic Resonance Imaging; Liver Fibrosis Staging; Intravoxel Incoherent Motion; Diffusion Kurtosis Imaging

肝纤维化是多种慢性肝病进展至终末期的共同病理过程,其主要特征是细胞外基质过度积累,病理进展过程中可致肝功能不全、门脉高压及相关并发症^[1]。肝纤维化的早期诊断和分级有助于指导临床医师制定合理的治疗方案,从而延缓患者疾病进展,改善预后。核磁共振(MRI)是目前研究和评估肝纤维化的重要工具,可提供关于肝脏微结构、血流动力学和生物化学特征的详细信息,在MRI的多个序列中,体素内不相干运动成像(IVIM)和扩散峰度成像(DKI)受到了广泛关注^[2]。这两种技术均基于水分子扩散原理,其中IVIM技术可同时评估组织的纯扩散性质和微循环血流,在肝纤维化的研究中具有很大潜力^[3];DKI是传统的扩散加权成像(DWI)的扩展,其考虑到非高斯性扩散过程,可提供更为丰富、准确的信息,从而有助于更好地了解肝脏的微结构复杂性和一致性^[4]。尽管IVIM和DKI技术在其他疾病中已得到广泛的应用,但二者联合在肝纤维化分级诊断中的应用尚缺少相关研究。本研究旨在探讨IVIM和DKI技术联合用于肝纤维化分级中的应用价值,详述如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2021年10月至2023年6月期间80例肝纤维化患者(F1期29例、F2期27例、F3-4期24例),纳入观察组,同时健康体检者50例,纳入对照组。

纳入标准:年龄18~70岁;(观察组)根据METAVIR分级系统^[5]诊断为F1、F2或F3-4期肝纤维化;(对照组)临床和实验室检查提示不存在肝病;知情同意且自愿配合相关检查。排除标准:有MRI扫描禁忌症;妊娠或哺乳期女性;存在严重的并发症或心肺功能障碍。观察组男45例,女35例;年龄32~68岁,平均(52.48±9.87)岁;酒精性32例,病毒性40例,药物或其他原因8例;谷丙转氨酶(ALT)20.2~68.5 U/L,平均(42.37±11.64) U/L;谷草转氨酶(AST)25.1~74.9 U/L,平均(46.52±14.53)U/L;总胆红素12.2~35.0 μmol/L,平均(20.54±6.21)μmol/L;肝纤维化分级F1期29例,F2期27例,F3~4期24例。对照组男27例,女23例;年龄33~65岁,平均(49.23±8.21)岁;ALT 15.2~34.8 U/L,平均(23.47±5.86)U/L;AST 14.1~29.9 U/L,平均(20.92±4.58);总胆红素

【第一作者】郭 景,女,住院医师,主要研究方向:腹部磁共振研究。E-mail: 18738325851@163.com
【通讯作者】孙 勇,男,主任医师,主要研究方向:神经系统影像学和磁共振介入技术。E-mail: sunyongsunyong@126.com

表2 不同纤维化程度患者IVIM和DKI参数比较

参数	F1期(n=29)	F2期(n=27)	F3-4期(n=24)	F	P
ADC (x10 ⁻³ mm ² /s)	1.32±0.23	1.23±0.21	1.07±0.19 ^{ab}	9.245	<0.001
D (x10 ⁻³ mm ² /s)	0.96±0.17	0.89±0.16	0.78±0.14 ^{ab}	8.554	<0.001
D* (x10 ⁻³ mm ² /s)	13.63±2.53	12.41±2.32	10.34±2.07 ^{ab}	13.221	<0.001
f (%)	19.27±3.41	17.63±3.22	15.42±2.83 ^{ab}	9.625	<0.001
MD (x10 ⁻³ mm ² /s)	1.29±0.22	1.18±0.20 ^a	1.02±0.18 ^{ab}	11.769	<0.001
MK	0.79±0.09	0.76±0.08	0.71±0.07 ^{ab}	6.449	0.003
K	1.53±0.24	1.58±0.25	1.72±0.21 ^{ab}	4.503	0.014

注: ^a: 与F1期比较, P<0.05; ^b: 与F2期比较, P<0.05。

表3 P肝纤维化分级与IVIM、DKI参数的相关性分析

参数	肝纤维化分级	
	r值	P值
ADC	-0.738	<0.001
D	-0.722	<0.001
D*	-0.634	<0.001
f	-0.616	<0.001
MD	-0.690	<0.001
MK	0.311	0.005
K	0.589	<0.001

表4 肝纤维化分级≥F2期的多因素Logistic回归分析

因素	β	OR	95%CI	P
ADC	-2.819	0.060	0.045-0.079	<0.001
D	-2.412	0.089	0.065-0.123	<0.001
D*	-1.763	0.172	0.140-0.211	<0.001
f	-1.338	0.262	0.200-0.342	<0.001
MD	-1.582	0.206	0.157-0.269	<0.001
MK	0.152	1.164	0.942-1.442	0.162
K	0.184	1.202	0.976-1.478	0.082

2.5 肝纤维化分级≥F2期的预测模型构建 根据表4中的影响因素构建肝纤维化分级≥F2期的预测模型: $Y = -4.512 - 2.819 X_1 - 2.412 X_2 - 1.763 X_3 - 1.338 X_4 - 1.582 X_5$, Y为肝纤维化分级≥F2期的回归系数, X1~X5分别表示ADC (x10⁻³mm²/s)、D(x10⁻³mm²/s)、D* (x10⁻³mm²/s)、f (%)、MD (x10⁻³mm²/s)。ROC曲线(图1)显示, 该模型预测肝纤维化分级≥F2期的ROC曲线下面积为0.926(95%CI=0.881-0.970, P<0.001), 最佳截断值对应的敏感度、特异度、约登指数分别为89.20%、87.80%、0.770, 拟合优度检验显示, $\chi^2=8.205$, P=0.084, 调整后的R²=0.823, 提示拟合水平较好。

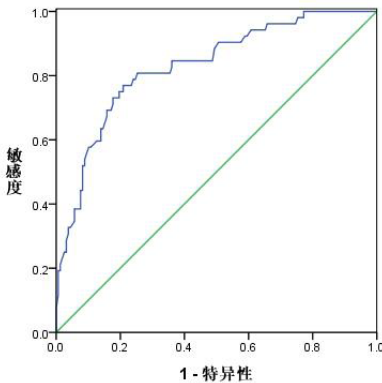


图1 肝纤维化分级≥F2期预测模型ROC曲线

10.1~24.6μmol/L, 平均(16.43±4.15)μmol/L。观察组与对照组年龄、性别比较差异无统计学意义(P>0.05)。

1.2 检查方法 采用联影3.0T uMR790磁共振成像系统进行MRI扫描, 设备配备24通道腹部相控阵线圈, 为确保图像质量, 减少呼吸造成的伪影, 对患者进行多次呼吸训练。

1.2.1 IVIM扫描: 参数设置: 重复时间(TR): 3000ms, 回波时间(TE)75.1ms, 矩阵: 300×128, 视野: 380mm×300mm, 层厚: 6mm, 层间距: 20mm, 激发次数: 2, b值: b=0, 25, 50, 100, 150, 200, 400, 600, 800, 1000, 1500, 2000, 2500s/mm²。工作站上的专用软件, 基于多b值信号强度对每个像素进行曲线拟合, 计算出纯扩散系数(D)、血流扩散系数(D*)、灌注分数(f), 表观弥散系数(ADC)计算公式为: $ADC = -\ln[(S_b - S_0)/S_0]/b$, 其中S_b是b值下的信号强度, S₀是b=0下的信号强度。

1.2.2 DKI扫描: 参数设置: TR: 8000ms, TE: 55ms, 层厚: 6mm, 层间距: 20mm, 视野: 380mm×310mm, 矩阵310×128, 激发次数: 1, b值: b=0, 200, 500, 1000, 1500, 2000s/mm²。采用工作站专用软件, 对每个像素进行DKI模型曲线拟合, 得到参数值: 平均扩散系数(MD)、平均扩散速率(MK)以及扩散速率(K)值。

1.3 图像处理及分析 将所有受检者图像传输至联影后处理工作站, 进行弥散分析。感兴趣区(Regions of Interests, ROI)的设置: 手动选择受心脏搏动及膈肌呼吸运动影响较小的平面、ROI放于肝右叶, ROI大小约50-300mm², 避开肉眼可见的血管及伪影, 选取三个平面, 取平均值为参考数据。

比较观察组与对照组以及观察组不同肝纤维化分级患者的IVIM、DKI参数, 分析各参数与肝纤维化分级之间的相关性, 分析肝纤维化分级≥F2期的独立相关因素, 构建预测模型, 分析模型的预测价值。

1.4 统计学方法 采用统计学软件SPSS 22.0专业统计学软件分析数据, 计数资料采用n(%)表示; 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 三组间比较采用单因素方差分析; 采用Spearman等级相关系数进行相关性分析; 多因素分析采用Logistic回归分析; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 获取ROC曲线下面积、敏感度、特异度等参数信息。均以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组IVIM和DKI参数比较 观察组IVIM参数ADC、D、D*、f值及DKI参数MD值均小于对照组(P<0.05), DKI参数MK、K值均大于对照组(P<0.05), 见表1。

表1 观察组与对照组IVIM和DKI参数比较

参数	观察组(n=80)	对照组(n=50)	t	P
ADC (x10 ⁻³ mm ² /s)	1.11±0.18	1.49±0.24	10.280	<0.001
D (x10 ⁻³ mm ² /s)	0.83±0.16	1.11±0.20	8.805	<0.001
D* (x10 ⁻³ mm ² /s)	10.87±2.33	14.93±2.64	9.180	<0.001
f (%)	16.42±3.05	22.38±3.71	9.950	<0.001
MD (x10 ⁻³ mm ² /s)	1.09±0.19	1.47±0.25	9.806	<0.001
MK	0.75±0.12	0.65±0.10	4.919	<0.001
K	1.62±0.30	1.42±0.26	3.888	<0.001

2.2 不同纤维化程度患者IVIM和DKI参数比较 F3-4期患者IVIM参数ADC、D、D*、f值及DKI参数MD值均小于F1期、F2期患者(P<0.05), DKI参数MK、K值均大于F1期、F2期患者(P<0.05), 见表2。

2.3 肝纤维化分级与IVIM、DKI参数的相关性分析 Spearman相关性分析显示, 肝纤维化分级与ADC、D、D*、f、MD值均呈负相关(P<0.05), 与MK、K值均呈正相关(P<0.05), 见表3。

2.4 肝纤维化分级≥F2期的多因素Logistic回归分析 Logistic多因素回归分析显示, ADC、D、D*、f、MD值均为肝纤维化分级≥F2期的独立相关因素(P<0.05), 见表4。

3 讨论

肝纤维化是多种慢性肝病进展的终末路径，早期诊断并及时干预可预防并发症，还可能实现病情逆转。MRI具有无创、高分辨率的特点，尤其是在肝纤维化微结构和血流动态变化评估方面，可作为肝纤维化诊断和评估的重要工具^[6]。

IVIM是一种评估微循环血流和细胞外水分子扩散的DWI技术，可反映细胞外扩散与微血管血流动态信息。其中，ADC是DWI中最常用的参数，反映水分子的总体扩散能力，本研究显示，肝纤维化患者ADC值显著小于对照组，与既往研究^[7]一致。分析其原因是肝纤维化进展会导致细胞结构破坏和纤维化增生，限制水分子在肝脏内的扩散，从而降低ADC值，F3-4期ADC值显著低于F1期、F2期，提示这种限制在F3-4期中更为明显。D值反映纯扩散性质，与细胞间隙大小和形态有关，D*、f值则更多地与微循环血流有关，当纤维化逐渐形成，细胞结构受损，细胞间隙减小，导致纯扩散受到限制，从而使D值下降^[8]。此外，随着肝纤维化的发展，微血管数量和质量都会受到影响，导致微循环减慢，从而使D*和f值降低^[9]。f值反映微循环血流分数，在肝纤维化背景下，微循环的变化与正常肝脏相比可能存在一定差异，正常肝脏中微循环血流充足，而在纤维化肝脏中，由于肝细胞结构破坏和纤维化增生，微循环血流可能受到限制，故f值下降^[10]。本研究结果显示，观察组f值低于对照组，且F3-4期患者f值低于F1、F2期患者，进一步的Spearman相关性分析显示，肝纤维化分级与ADC、D、D*、f值均呈负相关，提示IVIM参数可为肝纤维化程度的评估提供有力证据。

DWI是利用水分子自由扩散能力的一种MRI技术，传统的DWI技术主要依赖扩散张量成像，该技术假设生物组织中的水分子扩散遵循高斯行为，但在复杂的微组织结构中，水分子扩散行为往往呈非高斯分布^[11-12]。与扩散张量成像不同，DKI可量化水分子扩散的非高斯行为，通过三个或以上b值计算出关键参数MD和MK。MD反映水分子的总体扩散能力^[13]。随着肝纤维化进展，细胞之间和纤维之间的空间逐渐减少，水分子的自由移动受到限制，导致MD值下降，正如本研究显示，观察组MD值低于对照组，F3-4期患者的MD值进一步降低。与此同时，由于纤维化导致的组织结构复杂性增加，水分子的扩散行为更倾向于非高斯分布，从而导致MK值和K值增加。观察组中，尤其是F3-4期的患者，MK和K值均显著高于对照组和F1、F2期的患者，与既往研究^[14]结果相吻合。Spearman相关性分析显示，MD值与肝纤维化分级呈负相关，而MK和K值与肝纤维化分级呈正相关，进一步证明了DKI技术在描述和量化肝纤维化中的微结构变化方面的价值。Logistic多因素回归分析显示，ADC、D、D*、f、MD均为肝纤维化分级 $\geq$ F2期的独立相关因素。通过回归分析可更直观地理解和量化这些参数对肝纤维化分级的影响，比如ADC每增加一个单位，肝纤维化严重性的预测值将下降2.819个单位，本研究据此建立了预测模型，以更好的指导临床实践。ROC曲线显示，该模型的敏感度、特异度较高，ROC曲线下面积为0.926，且拟合优度检验结果显示拟合水平良好，提示该模型可较准确地识别肝纤维化分级 $\geq$ F2期的患者。

综上所述，IVIM及DKI参数与肝纤维化分级有一定相关性，本研究通过多因素回归分析构建了一个与肝纤维化分级 $\geq$ F2期显著相关的预测模型，对于识别肝纤维化分级 $\geq$ F2期的患者具有较高的准确性，可为肝纤维化程度评估提供一种相对可靠的非侵入性评估工具。本研究也存在一些不足，样本量有限、样本来源单一，未来还需通过多中心、大样本的临床研究，进一步验证该模型在实际临床中的应用价值。

参考文献

- [1] Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(12): 1113-1124.
- [2] 彭静, 陈志远, 周瑾晶, 等. 肝脏脂肪含量对超声瞬时弹性成像肝纤维化诊断效能的影响[J]. *中国医学影像学杂志*, 2022, 30(8): 797-802, 808.
- [3] 王航宇, 魏书堂, 杨文义, 等. MRI-DWI不同模型参数评估CHB肝纤维化分级的价值观察[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2021, 19(4): 48-51.
- [4] 赵新光, 关辉, 马茜, 等. 基于磁共振和血清学指标的肝纤维化诊断模型的建立与评估[J]. *中国医师杂志*, 2022, 24(1): 79-83, 89.
- [5] Sebastiani G, Vario A, Guido M, et al. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(4): 525-31.
- [6] 解琴, 梁艳平, 张引, 等. 多种无创诊断模型诊断慢性肝病肝纤维化的效能[J]. *昆明医科大学学报*, 2021, 42(7): 115-120.
- [7] 吴燕, 周健涛, 史纯纯, 等. MR单、双指数DWI对乙肝肝纤维化的诊断价值[J]. *空军医学杂志*, 2021, 37(6): 485-488.
- [8] 龚秀茹, 彭晓林, 朱婷婷, 等. 多模态影像技术评估肝纤维化的研究进展[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2022, 27(8): 1038-1042.
- [9] Sanyal AJ, Williams SA, Lavine JE, et al. Defining the serum proteomic signature of hepatic steatosis, inflammation, ballooning and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(4): 693-703.
- [10] Shen W, Middleton MS, Cunha GM, et al. Changes in abdominal adipose tissue depots assessed by MRI correlate with hepatic histologic improvement in non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(2): 238-246.
- [11] Geng Y, Shao WQ, Lin J. Spleen to non-cancerous liver volume ratio predicts liver cirrhosis in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2023, 48(2): 543-553.
- [12] Maria A, Lal BB, Khanna R, et al. Rotational thromboelastometry-guided blood component use in cirrhotic children undergoing invasive procedures: randomized controlled trial[J]. *Liver Int*, 2022, 42(11): 2492-2500.
- [13] 刘瑞瑞, 郑建军, 张景峰, 等. 磁共振多参数成像联合血清学模型在肝纤维化分期中的应用[J]. *中国医学影像学杂志*, 2022, 30(2): 116-122.
- [14] 陆婧, 陈文, 陈悦, 等. 多参数功能性MRI技术定量评估肝纤维化分级的研究[J]. *生物医学工程与临床*, 2021, 25(6): 730-737.

(收稿日期: 2023-08-17)

(校对编辑: 孙晓晴)