

◁腹部影像学▷

磁共振 mDixon-Quant 技术联合肝生化指标对
MAFLD 脂肪定量及肝脏功能评估研究

王国光,孟令平,胡明秀,杨海生,官兵

(上海市第六人民医院金山分院/上海健康医学院附属金山区中心医院,上海 201599)

[摘要] 目的:探讨 MR mDixon-Quant 技术联合肝生化指标对大鼠代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)进行肝脏脂肪定量分析及肝功能评估的可行性。方法:50 只清洁级 SD 大鼠,随机分为 2 组,模型组 n=40,对照组 n=10,模型组利用高脂饲料喂养,对照组代之以普通饲料,共 12 周。从第 4 周开始隔周取模型组 8 只,对照组 2 只,进行 MR mDixon-Quant 检查。检查结束后,剖腹取肝及心脏采血同步进行。测量各组大鼠的肝脏 MR 参数、肝指数、肝功、生化、血脂等指标,HE 染色观察大鼠病理改变情况。根据组织病理学进行脂肪肝分级,结合临床生化指标及影像学指标进行统计分析。结果:共有 49 只大鼠(实验组 n=39,对照组 n=10)成功进行 MR 检查,成功率 98%(49/50)。血清学指标检测结果中,脂肪肝组 AST、ALT、TG、TC、LDL-C 均与肝脏脂肪变性程度呈正相关,组间差异有统计学意义($P<0.05$);HDL-C 则与肝脏脂肪变性程度呈负相关,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。MRI 测量结果中,HFF、 R_2^* 随肝脏脂肪变性程度加深而逐渐增大。其中 HFF 与脂肪肝分级存在较高的相关性($r=0.809, P<0.05$), R_2^* 与脂肪肝分级存在弱相关性($r=0.409, P<0.05$)。结论:MR mDixon-Quant 技术对 MAFLD 肝脏的脂肪含量进行定量评估具有较高的准确性,在评估 MAFLD 肝脏铁沉积方面也有一定的价值。

[关键词] 脂肪肝;大鼠;磁共振成像**[中图分类号]** R575.5;R445.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1008-1062(2025)02-0109-04

DOI:10.12117/jccmi.2025.02.008

MR mDixon-Quant technology combined with liver biochemical indicators for
MAFLD fat quantification and liver function evaluation

WANG Guo-guang, MENG Ling-ping, HU Ming-xiu, YANG Hai-sheng, GUAN Bing

(Jinshan Branch of Shanghai Sixth People's Hospital/Jinshan District Central Hospital Affiliated to
Shanghai Health Medical College, Shanghai 201599, China)

Abstract: Objective: To explore the feasibility of using MR mDixon-Quant technology combined with liver biochemical indicators for quantitative analysis of liver fat and evaluation of liver function in rats with metabolic associated fatty liver disease(MAFLD). **Method:** Fifty clean grade SD rats were randomly divided into two groups: the model group(n=40) and the control group (n=10). The model group was fed with high-fat diet, while the control group was fed with regular diet for a total of 12 weeks. Starting from the fourth week, 8 mice from the model group and 2 mice from the control group were selected every other week for MR mDixon-Quant examination. After the examination completed, liver and heart blood samples were collected simultaneously through laparotomy. The liver MR parameters, liver index, liver function, biochemistry, blood lipids and other indicators of each group of rats were measured. The pathological changes of rats by HE staining were observed. Fatty liver was classified according to histopathology, and statistical analysis based on clinical biochemical and imaging indicators was conducted. **Results:** A total of 49 rats (model group n=39, control group n=10) were successfully subjected to MR examination, with a success rate of 98%(49/50). In the serological test results, AST, ALT, TG, TC, and LDL-C in the fatty liver group were positively correlated with the degree of liver steatosis, and the differences between the groups were statistically significant ($P<0.05$). HDL-C was negatively correlated with the degree of hepatic steatosis, and the difference between groups was statistically significant ($P<0.05$). In the MRI measurement results, HFF and R_2^* gradually increased as the degree of hepatic steatosis deepens. There was high correlation between HFF and fatty liver grading ($r=0.809, P<0.05$), and weak correlation between R_2^* and fatty liver grading($r=0.409, P<0.05$). **Conclusion:** MR mDixon-Quant technology has high accuracy in quantitatively evaluating the fat content of MAFLD liver and has certain value in assessing iron deposition in MAFLD liver.

Key words: Fatty Liver; Rats; Magnetic Resonance Imaging

代谢相关脂肪性肝病 (Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) 曾经被命名为

非酒精性脂肪性肝病 (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 是一种在无酗酒史的基础上, 与遗传

[收稿日期] 2024-11-29**[作者简介]** 王国光(1986-), 男, 山东青州人, 主治医师。E-mail: ekos26@163.com**[通信作者]** 孟令平, 上海市第六人民医院金山分院/上海健康医学院附属金山区中心医院放射科, 201599。E-mail: menglingping2004@163.com**[基金项目]** 上海健康医学院校级科研项目(自然一般, SSF-23-25-001)。

传、营养过剩、环境、代谢应激等密切相关的应激性肝损伤,包括非酒精性单纯性脂肪肝(Non-alcoholic fatty liver,NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(Non-alcoholic steatohepatitis,NASH)及其相关的肝纤维化、肝硬化等肝损伤变化^[1-2]。MAFLD 不仅能够导致心血管系统疾病、代谢性疾病的发生,还与肝外恶性肿瘤关系密切^[3]。早期诊断、干预 MAFLD,可有效地逆转肝脂肪变性、肝炎及肝纤维化。目前,肝穿刺活检是诊断 MAFLD 的金标准^[4],费用高但创伤大,且具有发生感染、出血、胆漏等潜在并发症的风险,患者接受度低;同时对于不均匀性脂肪肝,取样标本局限,不能精准地评价整体肝脏的脂肪变性状态。本文运用 MR mDixon-Quant 技术进行全肝脂肪含量测定,并与肝脏功能指标结合分析,为 MAFLD 的早期临床诊断、动态监测随访以及疗效评估提供有力的影像依据。

1 材料与方法

1.1 建模

大鼠 50 只,纯系清洁级 Sprague-Dawley(SD),雄性,鼠龄 7 周,体质量 200~220 g,由上海昇敞生物科技有限公司提供,动物许可证 SCXK(沪)2021-0002。在上海公共卫生中心动物实验中心按标准方法饲养,建模过程共计 12 周。本动物实验经过上海市公共卫生临床中心动物伦理委员会审查批准(批准号:2020-A057-01)。

将大鼠随机分为两组:模型组(n=40):高脂饲料喂养。高脂饲料配比:标准饲料 78.8 g,猪油 10 g,胆固醇 1 g,蛋黄粉 10 g,胆盐 0.2 g。对照组(n=10):正常喂饲。

实验过程中,观察并记录全部大鼠的精神状态、

毛发情况及体质量变化,包括死亡情况;于建模第 4 周隔周开始分批进行实验,每次取模型组 8 只、对照组 2 只大鼠进行 MR 检查。MR 检查结束后 6 h 内直接剖腹取肝、心腔内取血。

1.2 MRI 检查

3.0T MR 扫描仪(In-genia,Philips Healthcare, Best),小动物专用线圈(内径 3 英寸(1 英寸=2.54 cm)正交线圈),经腹腔推注麻醉剂(舒泰 50,40 mg/kg)进行麻醉。

磁共振序列:mDixon-Quant 序列参数:Scan mode 3D,TR 7.8 ms,TE 1.25 ms,6 个梯度回波,回波间隔 shortest,视野 100 mm×100 mm×40 mm,Flip angle 3°,体素 1.5 mm×1.47 mm×2 mm,灵敏度编码 SENSE:AP2,FH1,信号(叠加)平均次数 NSA 4,扫描时间 22 s,扫描范围覆盖全部肝脏。一次扫描呈现出 7 组 MR 图像:水相(W)、正相位(IP)、反相位(OP)、脂肪相(F)、T₂*、脂肪分数(FF)、R₂* 7 组图像,可自由选择其中 6 组图像(图 1)。

MR 扫描完成后,在 ISPV7 工作站(Philips Healthcare, Best)进行图像后处理及数据采集。无需后处理,FF 图上进行感兴趣区(ROI)的选择勾画,可直接得到肝脏脂肪分数(HFF,%);利用 Image 软件在 R₂ 图上进行 R₂* 值的测定。ROI 须避开脉管及肝缘,面积 5~10 mm²,每只大鼠肝脏取 3 个层面,每个层面按左右叶各选一个 ROI,共 6 个数据,取其平均值。

1.3 血清学及病理组织学检查

通过注射器针头活体左室取血,室温静置 30 min 后离心 15 min(3 000 r/min),分离血清。血清生化指标包括 AST、ALT、TC、TG、FFA、LDL-C、HDL-C。

活体取肝,生理盐水冲洗掉肝脏表面残余液体,滤纸将鼠肝表面液体擦干,直接称量肝脏质量,计算

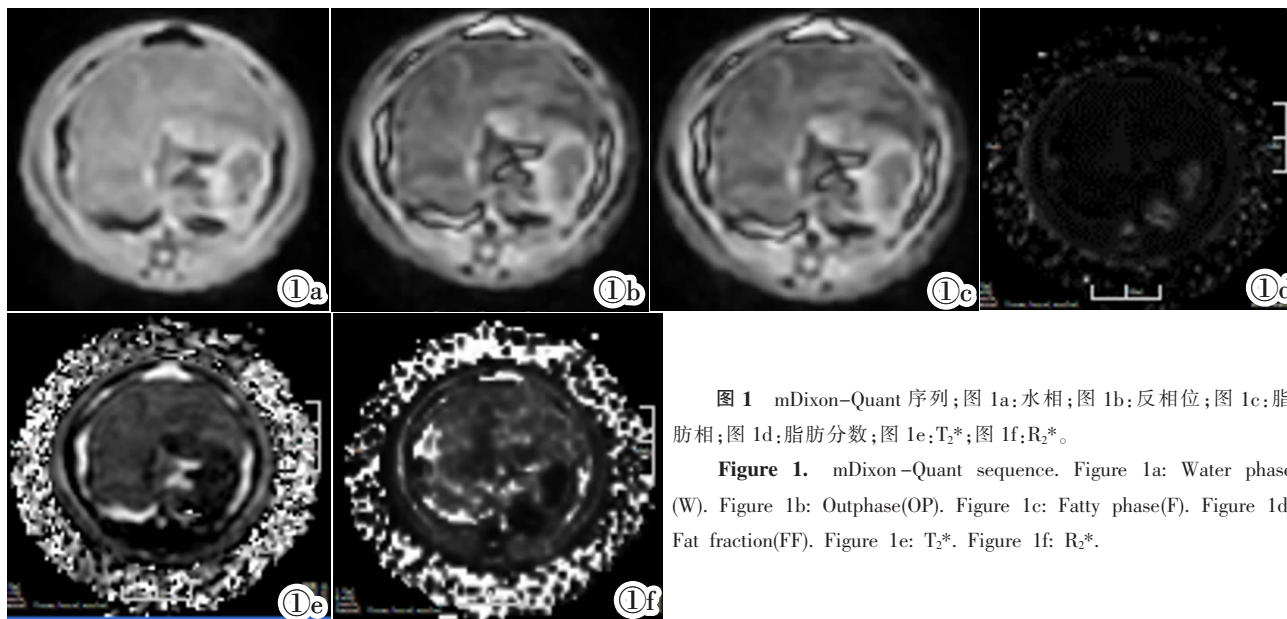


图 1 mDixon-Quant 序列;图 1a:水相;图 1b:反相位;图 1c:脂肪相;图 1d:脂肪分数;图 1e:T₂*;图 1f:R₂*。

Figure 1. mDixon-Quant sequence. Figure 1a: Water phase (W). Figure 1b: Outphase(OP). Figure 1c: Fatty phase(F). Figure 1d: Fat fraction(FF). Figure 1e: T₂*. Figure 1f: R₂*.

肝指数。肝指数=肝脏质量/体质量×100%。肝脏大体标本置于 10%的福尔马林溶液中固定,供组织病理学检查。依据《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)》^[6]肝脂肪变性病理分级标准分析结果:<5%为无脂肪变性,5%~<34%为轻度,34%~<67%为中度,≥67%为重度。病理科两位高年资主治医师在双盲状态下对 HE 染色病理切片进行诊断,对于诊断结果不一致的病例,再次进行双盲复诊,直至结果一致。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 20.0 统计学软件包对结果进行统计分析。首先对所有数据进行方差齐性检验(单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验)验证数据是否符合正态分布,符合者用 $\bar{x} \pm s$ 表示,并采用单因素方差分析(ANOVA), P 值<0.05 为有统计学意义;相关性分析采用进行 Pearson 相关, P 值<0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 建模结果

建模第 4 周已有鼠肝出现点状脂肪沉积,且随着建模实验的进展,单个脂滴体积及脂肪沉积范围增大,主要为大泡性脂肪肝;第 6 周出现中度脂肪肝表现,部分大鼠出现脂肪性肝炎改变,表现为肝细胞气球样变、小叶内中性粒细胞为主的混合性炎症细胞浸润,部分脂肪性肝炎伴有马洛里小体和细胞周围纤维化及中央静脉周围纤维化。第 10 周出现重度脂肪肝改变,部分大鼠表面稍皱缩,汇管区扩大,出现少量成纤维细胞及少量胶原纤维的增生,呈现 S₁ 期肝纤维化病理表现。对照组大鼠肝脏未见脂肪沉积(图 2)。

共有 49 只大鼠(对照组 n=10,轻度脂肪肝 n=15,中度脂肪肝 n=20,重度脂肪肝 n=14)成功进行 MR 检查。

2.2 肝生化指标比较

血清学检测结果中,脂肪肝组 AST、ALT、TG、TC、LDL-C 均与肝脏脂肪变性分级呈正相关,组间差异有统计学意义($P<0.05$);HDL-C 则与肝脏脂肪

变性分级呈负相关,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 MRI 检查结果

见表 1。MRI 测量结果分析,HFF、R₂* 随肝脏脂肪浸润程度加重而逐渐增大,HFF 与脂肪肝分级存在较高的相关性($r=0.809,P<0.05$),R₂* 与脂肪肝分级存在弱相关性($r=0.409,P<0.05$)。

3 讨论

随着生活水平提高、脂肪代谢障碍及肥胖症的流行,MAFLD 的患者越来越多。据报道,全球范围内成人 MAFLD 发病率高达 25.2%^[6],2018 年中国范围发病率为 29.2%^[7],已超越病毒性肝炎跃居中国慢性肝病发病率首位^[8]。目前多种影像检查技术均可诊断脂肪肝,超声首选,简便且无创,基本可确切诊断中重度肝脏脂肪变性,但无法精确定量分析脂肪变性程度,也无法区分单纯性脂肪肝和脂肪性肝炎^[9]。CT 通过计算肝脏 CT 值/脾脏 CT 值,可半定量测定肝细胞脂肪浸润程度,有报道称对于>33%的肝组织脂肪变性,CT 成像的敏感度和特异度分别为 64.0%和 96.4%^[10],但 CT 的缺点在于辐射性强。与 B 超和 CT 比较,MRI 同时具有无辐射、高敏感性等优势^[11-12],尤其是近年来水脂分离成像等 MR 功能技术的出现,可以准确测定肝脏脂肪沉积及铁沉积水平,适用于 MAFLD 病人检查、肝脏脂肪浸润程度评估、临床进展追踪的纵向研究^[13],但在评估肝功能方面的价值有待进一步研究。血清学指标可以反映血脂或肝脏功能水平,但不能判定脂肪肝的存在^[14]。本动物实验研究,结合肝脏生化指标探讨 MR mDixon-Quant 在评估肝功能方面的实用价值。

Dixon 技术作为一种非侵入性的脂肪定量成像生物标记技术,其原理为化学位移,水分子和脂肪分子中的氢质子所处的分子环境不同,导致氢质子的

表 1 HFF 对不同级别 MAFLD 的诊断性能分析

脂肪肝分级	HFF 阈值	AUC	敏感度	特异度
正常 vs 轻/中/重	6.25%	0.901(0.853-0.929)	0.871	0.824
正常/轻 vs 中/重	14.52%	0.851(0.808-0.812)	0.862	0.774
正常/轻/中 vs 重	20.04%	0.965(0.912-0.981)	1	0.898

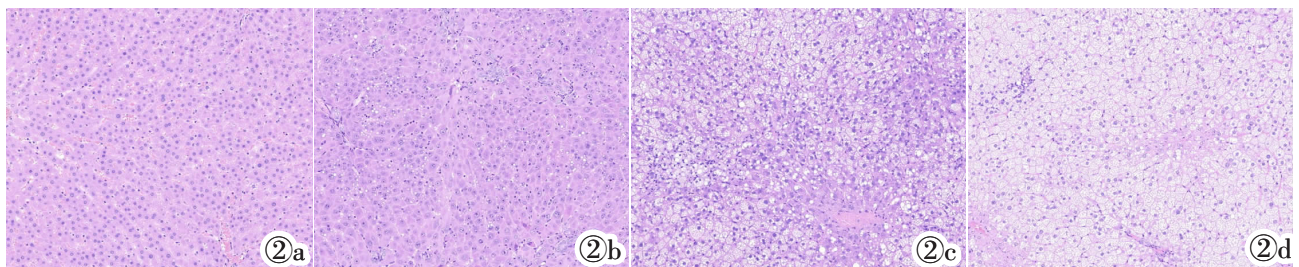


图 2 肝病理切片(HE 染色,10×10);图 2a:对照组;图 2b:轻度脂肪肝;图 2c:中度脂肪肝;图 2d:重度脂肪肝。

Figure 2. Liver pathological section(HE staining, 10×10). Figure 2a: Control group. Figure 2b: Mild fatty liver. Figure 2c: Moderate fatty liver. Figure 2d: Severe fatty liver.

共振频率不一致,利用这种差异施加同相位和反相位回波信号,可得到纯水和纯脂肪的图像。MR mDixon-Quant 是传统 Dixon 的衍生技术,主要优点有:①是一种多梯度回波技术,一次成像可以产生 IP、OP、W、F、FF 图、 T_2^* 、 R_2^* 7 种图像(只能选择 6 种)^[15-16],FF 图能直接提供肝脏脂肪含量的百分比;②可以对 T_2^* 效应、 T_1 偏倚、噪声等影响 MR 信号强度的因素进行校正,更为准确的评价肝内脂质含量;同时图像后处理操作简单,无需专门软件;③扫描时间少,在本研究中,全肝扫描仅需 22 s,精确测量全肝脂肪含量;④无射线损伤,可以进行大规模筛查和病情长期监测随访。

有文献报道,多回波 Dixon 序列测得的质子密度脂肪分数(PDFF)、 T_2^* 值与肝细胞组织活检测定的脂肪含量及铁沉积量均具有良好的相关性^[17]。Tang 等^[18]的研究表明,MRI-PDFF 诊断肝脂肪变性有较高的灵敏度及特异性。本实验结果显示:HFF 值均随着脂肪肝的严重程度呈上升趋势,与脂肪肝分级均呈显著正相关($r=0.809, P<0.05$)。对于诊断脂肪肝,阈值为 6.25, AUC 为 0.901, 敏感度为 0.871, 特异性为 0.824;区分轻中度脂肪肝,阈值为 14.52, AUC 为 0.851, 敏感度为 0.862, 特异性为 0.774;区分中重度脂肪肝,阈值为 20.04, AUC 为 0.965, 敏感度为 1, 特异性为 0.898。有研究发现,MAFLD 患者肝内铁过载的发生率接近 40%^[19]。铁超负荷会使肝脏组织局部磁场不均匀,质子去相位的时间缩短,在组织交界处进行脂肪预饱和时容易失败^[20-21],造成信号缺失,早期 Dixon 技术及 IP-OP 技术无法勘校 T_2^* 弛豫效应,所测得 FF 值较肝脏实际脂肪含量会产生一定程度的偏差^[22]。mDixon-Quant 使用更多的回波采集图像,尽最大程度勘校 T_2^* 弛豫效应,所得肝脏脂肪含量测量结果更接近病理结果^[23]。同时肝脏脂肪浸润越严重, R_2^* 值($1/T_2^*$)也就越高^[24], R_2^* 值与脂肪肝分级存在弱相关性($r=0.409, P<0.05$),说明在 MAFLD 病例中,不仅存在铁含量过载,而且铁过载程度与肝脏脂肪浸润程度存在一定程度的正相关。

综上所述,MR mDixon-Quant 技术是一种经过验证能够实现肝脏脂肪含量精确测量的检查方法,且方便省时,同时能够对 MAFLD 的早期诊断、脂肪浸润程度的动态监测、预后评估提供重要的参考,具有较高的临床应用价值。但也存在一定的不足:①本实验为动物实验结果,样本量较少,会造成一定程度的统计学结果偏倚,也会存在动物实验和临床研究之间的偏差;②短时间内连续高脂饮食,脂肪肝模型较为成功,但部分病例存在脂肪性肝炎征象,血液生化学指标可能受影响;③理论上 mDixon-Quant 使用

了更多的回波采集图像,最大程度上校正了 T_2^* 弛豫效应,但 Dixon 技术采用的是化学位移成像,翻转角越大, T_1 校正的效果就越差,相对会出现高估肝脏脂肪分数的现象^[9],同时组织学检查未评估铁沉积情况。今后,应结合临床病例对照研究,提高磁共振成像对脂肪肝的精确定量水平。

【参考文献】

- [1]刘艳民,曾静,范建高. 2017 亚太地区非酒精性脂肪性肝病指南简介[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(5): 649-651.
- [2]蒋宇婷,张帆,李春平,等. 非酒精性脂肪肝心肌损伤的影像学研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2021, 44(1): 39-43.
- [3]Tariq R, Axley P, Singal AK. Extra-hepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease: A review [J]. J Clin Exp Hepatol, 2020, 10(1): 81-87.
- [4]郭茜,尚全良,张帅,等. MR 脂肪定量技术在肝脏疾病中的应用进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2023, 46(2): 192-196.
- [5]中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2010, 2(4): 43-48.
- [6]Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology, 2019, 69(6): 2672-2682.
- [7]Zhou F, Zhou J, Wang W, et al. Unexpected rapid increase in the burden of MAFLD in China from 2008 to 2018: A systematic review and meta-analysis [J]. Hepatology, 2019, 70(4): 1119-1133.
- [8]包静文,朱宇莉,王文平. 代谢相关脂肪性肝病的影像学无创评估研究进展[J]. 肿瘤影像学, 2022, 31(2): 208-213.
- [9]Ferraioli G, Monteiro SL. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(40): 6053-6062.
- [10]Byun J, Lee SS, Sung YS, et al. CT indices for the diagnosis of hepatic steatosis using non-enhanced CT images: development and validation of diagnostic cut-off values in a large cohort with pathological reference standard[J]. Eur Radiol, 2019, 29(8): 4427-4435.
- [11]高明艳,张丽萌,李坤,等. 磁共振扩散峰度成像在肝脏病变中的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2020, 44(4): 243-247.
- [12]袁杰,詹松华. 磁共振弹性成像技术在肿瘤中的应用及研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2019, 43(2): 171-175.
- [13]Michele Di Martino LPMB. Comparison of magnetic resonance spectroscopy, proton density fat fraction and histological analysis in the quantification of liver steatosis in children and adolescents[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(39): 8812-8819.
- [14]Ke Z, Fan C, Li J, et al. Nobiletin intake attenuates hepatic lipid profiling and oxidative stress in HFD-induced nonalcoholic-fatty-liver-disease mice [J]. Molecules, 2023, 28(6): 2570.
- [15]张勇,于爱红,闫东,等. MR mDIXON-Quant 技术精确测量 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者的肝脏脂肪含量 [J]. 放射学实践, 2017, 32(5): 451-455.
- [16]Debra EH, Hernando D, Reeder SB. Quantification of liver fat in the presence of iron overload [J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 45(2): 428-439.
- [17]Verlhac S, Morel M, Bernaudin F, et al. Liver iron overload assessment by MRI R_2^* relaxometry in highly transfused pediatric patients: an agreement and reproducibility study [J]. Diagn Interv Imaging, 2015, 96(3): 259-264.