

# 增强影像学方法评估肝纤维化/肝硬化的研究进展

吴 涵 周显礼

**摘 要** 肝纤维化是各种肝病发展的共同病理改变,目前肝脏病理学检查作为诊断肝纤维化的“金标准”仍存在一定风险。近年来,增强影像学技术在评估肝纤维化程度和诊断肝硬化方面取得了一定进展,本文就此进行综述。

**关键词** 超声检查;造影剂;CT;MRI;肝硬化;肝纤维化

[中图法分类号]R575;R445.1

[文献标识码] A

## Review on the evaluation of liver fibrosis and cirrhosis by contrast-enhanced imaging

WU Han, ZHOU Xianli

Department of In-patient Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University,  
Harbin 150086, China

**ABSTRACT** Liver fibrosis is a common pathologic phase of many liver diseases. Pathologic examination remains the standard reference for liver fibrosis or cirrhosis diagnosis. Recently, the contrast-enhanced imaging was used more widely in evaluation on liver fibrosis and cirrhosis in clinic. This paper reviews the progresses of contrast-enhanced imaging application in liver fibrosis and cirrhosis diagnosis.

**KEY WORDS** Ultrasonography; Contrast agent; CT; MRI; Liver cirrhosis; Liver fibrosis

肝纤维化作为多种肝脏疾病的共同病理过程,如果原发病得到及时控制,肝纤维化甚至肝硬化也是可逆的<sup>[1]</sup>。目前肝脏病理学检查仍作为诊断肝纤维化的“金标准”,但肝活检在临床应用中也存在一定风险<sup>[2]</sup>。传统的超声、CT及MRI作为评估肝纤维化最常用的影像学检查,主要通过肝脏的形态学改变和血流动力学改变进行诊断<sup>[3-6]</sup>。文献<sup>[7]</sup>报道,传统检查方法对于明确诊断肝纤维化分级不够可靠。近年来,增强影像学技术在评估肝纤维化程度和诊断肝硬化方面也取得了一定进展。本文就CT灌注成像、MRI动态增强成像及超声造影评估肝纤维化和肝硬化的研究现状进行综述。

### 一、CT灌注成像技术对肝纤维化的评估

CT灌注成像是在静脉团注造影剂后对选定层面行同层动态扫描,从而在每一像素中获得其时间-密度曲线,利用数学模型计算相应的灌注参数,以此评价组织和器官的灌注状态,故肝纤维化的灌注成像技术主要是基于大量微血管的改变。因此,部分学者利用这一特征来诊断肝纤维化,Hashimoto等<sup>[8]</sup>证实肝脏动脉分数在无肝脏疾病患者中明显低于Child-Pugh分类B、C级的患者,故肝脏动脉分数对诊断中、重度纤维化有重要价值。有研究<sup>[9]</sup>对50只肝纤维化兔行CT灌注成像,证实门静脉灌注量随着肝纤维化程度加重而降低,这一发现对诊断肝纤维化十分重要,但因其为动物实验,并且实验样本量较少,故结论尚需大量临床数据进行验证。Ronot等<sup>[10]</sup>对52例丙肝患者行CT灌注成像扫描,观察指标包括门静脉灌注量、肝脏总灌注量及平均渡越时间,通过多因素回归分析发现仅平均渡越时间是与纤维化程度相关的独立因素,其敏感性为71%,特异性为65%。因

此,在今后的研究中门静脉灌注量和平均渡越时间是值得关注的指标。

虽然CT灌注成像应用较为广泛,但其也存在一定的局限性,如检查时间长、存在辐射等,且CT灌注成像需在工作站进行处理后才能得到结果,耗费时间较长<sup>[11]</sup>。目前CT灌注成像主要以诊断重度纤维化、肝硬化为主<sup>[12]</sup>,对早期肝纤维化的评估能力仍有待被证实。

### 二、MRI动态增强成像对肝纤维化的评估

MRI动态增强成像技术不仅可以很好地显示肝被膜情况,还能通过观测肝脏血流动力学的情况来评估肝纤维化。Goshima等<sup>[13]</sup>利用电脑辅助分析系统对增强肝脏的被膜轮廓进行分析,从而评估肝纤维化程度,结果表明若截断值为0.65,轮廓标准差对重度纤维化患者的诊断敏感性和特异性均可达到100%。此外,Ogura等<sup>[14]</sup>将腹腔镜技术与3D MRI动态增强成像技术结合,并将肝被膜的形态划分为光滑、不规则及结节状3个等级,结合对肝脏被膜的观察,诊断肝硬化的敏感性、特异性及阳性预测值均达到95%以上。但以上研究均是针对肝硬化患者,故对于早期肝纤维化的诊断并无帮助。

在观察肝脏血流动力学改变时,目前常规应用的造影剂为超顺磁性氧化铁颗粒(SPIO)和钆塞酸二钠(GD-EOB-DTPA)。SPIO已成为临床上应用较为广泛的肝脏MRI造影剂之一<sup>[11]</sup>,作为一种网状内皮系统特异性造影剂,SPIO可以被网状内皮系统的吞噬细胞摄取,导致肝脏在T2加权像上的增强信号降低。随着肝纤维化程度的加重,吞噬细胞数量及摄取能力可能有所下降,从而导致肝脏在T2加权像上的增强信号减低程度不明

显<sup>[6]</sup>,因此部分学者通过信号的增强程度来评估肝纤维化程度。Lucidarme 等<sup>[15]</sup>回顾性分析了 67 例慢性肝病或局灶性结节性增生患者的磁共振动态增强扫描(DCE-MRI)图像,将 SPIO 的信号增强水平与纤维化分级进行对比,发现肝脏纤维化区域均表现为一个高信号强度,其诊断重度纤维化的敏感性高达 88%。故利用 SPIO 作为造影剂的 DCE-MRI 可能成为一种分析肝脏纤维化分布情况的方法,在连续检查中可以更准确地描述纤维化的发展过程。但由于价格和诊断效能等影响,SPIO 在国内尚未广泛应用<sup>[6]</sup>。此外,有报道<sup>[16]</sup>对 19 只成年兔进行四氯化碳肝纤维化造模,观察造模前后 GD-EOB-DTPA 的肝脏提取率变化情况,发现肝纤维化后,肝脏提取率由 100%减少至 80%,从而定量评估肝功能的改变。目前采用的评估指标还包括肝胆期相对信号增强率、肝胆期对比度增强指数、相对信号强化率达峰值时间及最大相对强化率减半时间等。Tsuda 等<sup>[17]</sup>对非酒精性脂肪性肝纤维化大鼠进行研究发现,随着纤维化程度的增加,GD-EOB-DTPA 增强核磁的信号强度-时间曲线获得的相对信号强化率达峰值时间和最大相对强化率减半时间均较对照组明显延长,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。Watanabe 等<sup>[18]</sup>发现在行 GD-EOB-DTPA 造影后,其对比度增强指数与肝纤维化分级呈良好的相关性。

DCE-MRI 既可以通过肝脏形态学改变,也可以通过定量测量肝脏信号强度来评估纤维化程度,同时兼顾了肝脏形态和功能两方面的特征。此外,其无辐射的优点增加了 MRI 动态增强成像在临床中的应用范围,但对于早期肝纤维化的评估尚需要更多的研究进行证实。

### 三、超声造影对肝纤维化的评估

传统超声检查常以肝脏形态、大小、回声及血流动力学指数等作为评估肝脏损伤的指标,但检查结果常受仪器调节及人为主观因素的影响,而且对早期肝纤维化的诊断特异性较低<sup>[19]</sup>。随着超声技术的进步和造影剂的更新,应用超声造影诊断肝纤维化和早期肝硬化的报道越来越多。Sugimoto 等<sup>[20]</sup>通过测量造影剂到达肝动脉、门静脉及肝静脉的时间来评估肝纤维化的程度,但是测量肝动脉到达时间存在一定难度,有时找不到合适的声窗进行观察,尤其在肝硬化的患者中,肝动脉的内径变细、走行迂曲均为观察肝动脉带来不便,最终该研究结果显示仅有肝静脉到达时间对肝硬化的诊断有意义。Strader 等<sup>[21]</sup>测量了造影剂的肝内循环时间,即造影剂到达肝静脉和肝动脉的时间差,发现随着纤维化程度的增加,肝内循环时间在纤维化 1 级与 3、4 级中有显著差异。丁红等<sup>[22]</sup>应用二代造影剂声诺维对 79 例慢性乙型肝炎患者进行超声造影检查,测量多种超声造影相关指标,发现门静脉-肝静脉渡越时间是评估肝纤维化程度的最佳指标,其在轻、中、重度纤维化组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );Shi 等<sup>[23]</sup>应用声诺维对肝动脉-肝静脉通过时间(HA-HVTT)及门静脉-肝静脉通过时间(PV-HVTT)进行测量,发现 HA-HVTT 和 PV-HVTT 显著缩短,这种现象可能是由于在早期肝硬化中出现血流动力学改变,因此以上两项指标在今后的临床工作中可能成为诊断早期肝硬化的指标。

由于第一代造影剂 Levovist 的内部气体为空气,在体内持续时间短,容易破裂,尽管早期被许多学者应用于评估肝纤维化程度<sup>[24]</sup>,但这类微泡的结构特点仍限制其临床应用。而第二代造影剂 Sonazoid 内部包裹的惰性气体使其具有更稳定的微泡结构,其优势在于在合适的超声强度作用下,气泡能够产生非线性

震动而不破裂,从而延长观察时间。有文献<sup>[25]</sup>报道应用 Sonazoid 对正常及肝纤维化大鼠行超声造影检查,发现在尾静脉注射造影剂 5~10 min 后,正常大鼠肝脏的增强水平要高于纤维化和肝硬化大鼠( $P < 0.05$ ),分析发生这种现象的原因是 Kupffer 细胞的功能在纤维化或硬化过程中受损。

随着超声造影微血管显像技术的出现,超声造影也可以追踪描绘微泡造影剂的再灌注情况,提高了对微血管的观测能力。Sugimoto 等<sup>[20]</sup>利用超声微血管显像技术对肝纤维化程度进行评估,发现这种方法可以发现早期肝纤维化。

### 四、总结及展望

目前增强影像学诊断肝纤维化的方法有很多,尤其是对肝硬化的诊断,大部分诊断方法的敏感性、特异性及准确率均可达到 80%以上<sup>[25]</sup>。在动物实验中,CT 灌注成像技术在诊断肝硬化方面已取得阶段性进展,但由于其检查时间长、辐射量大,临床应用受到一定限制。MRI 动态增强成像不仅能更好地观察肝脏的形态学改变,还能通过功能成像对肝纤维化程度进行分级,但目前其对早期肝纤维化的诊断准确率尚有待提高。超声造影较常规超声提高了诊断肝纤维化的准确性,且其作为一种简便易行、无辐射的检查方法,可能更适合用于对肝纤维化的动态观察。目前增强影像学仅是对传统影像学检查的一个重要补充,尚无一种影像学手段可以代替病理学检查来诊断肝纤维化程度。随着影像学技术的不断发展,期待将来可以通过联合多种影像学方法早期发现、准确诊断肝纤维化程度,为降低肝硬化、肝癌的发生率提供帮助。

### 参考文献

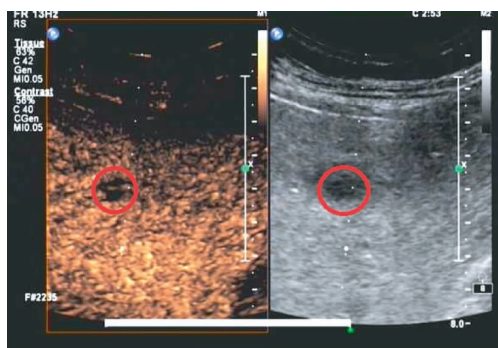
- [1] Friedman SL. Mechanisms of disease: mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications [J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2004, 1(2): 98-105.
- [2] Blanc JF, Bioulac-Sage P, Balabaud C, et al. Investigation of liver fibrosis in clinical practice [J]. *Hepatol Res*, 2005, 32(1): 1-8.
- [3] Hori M, Okada T, Higashiura K, et al. Quantitative imaging: quantification of liver shape on CT using the statistical shape model to evaluate hepatic fibrosis [J]. *Acad Radiol*, 2015, 22(3): 303-309.
- [4] Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, et al. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection—analysis of 300 cases [J]. *Radiology*, 2003, 227(1): 89-94.
- [5] Hughes-Cassidy F, Chavez AD, Schlang A, et al. Superparamagnetic iron oxides and low molecular weight gadolinium chelates are synergistic for direct visualization of advanced liver fibrosis [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2007, 26(3): 728-737.
- [6] Elizondo G, Weissleder R, Stark DD, et al. Hepatic cirrhosis and hepatitis: MR imaging enhanced with superparamagnetic iron oxide [J]. *Radiology*, 1990, 174(3): 797-801.
- [7] Kudo M, Zheng RQ, Kim SR, et al. Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis [J]. *Intervirology*, 2008, 51(Suppl 1): 17-26.
- [8] Hashimoto K, Murakami T, Dono K, et al. Assessment of the severity of liver disease and fibrotic change: the usefulness of hepatic CT perfusion imaging [J]. *Oncol Rep*, 2006, 16(4): 677-683.
- [9] Wang L, Fan J, Ding X, et al. Assessment of liver fibrosis in the early stages with perfusion CT [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 15276-15282.
- [10] Ronot M, Asselah T, Paradis V, et al. Liver fibrosis in chronic hepatitis

- C virus infection: differentiating minimal from intermediate fibrosis with perfusion CT[J]. *Radiology*, 2010, 256(1): 135-142.
- [11] 张水兴, 刘于宝, 梁长虹. 肝脏磁共振对比剂的未来, 现在和过去[J]. *磁共振成像*, 2012, 3(1): 56-60.
- [12] Van Beers BE, Leconte I, Materne R, et al. Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease: dynamic CT measurements correlated with disease severity[J]. *Am J Roentgenol*, 2001, 176(3): 667-673.
- [13] Goshima S, Kanematsu M, Kobayashi T, et al. Staging hepatic fibrosis: computer-aided analysis of hepatic contours on gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid-enhanced hepatocyte-phase magnetic resonance imaging[J]. *Hepatology*, 2012, 55(1): 328-329.
- [14] Ogura S, Saitoh S, Kawamura Y, et al. Magnetic resonance laparoscopy: a new non-invasive technique for the assessment of chronic viral liver disease[J]. *Hepatol Res*, 2013, 43(8): 836-845.
- [15] Lucidarme O, Baleston F, Cadi M, et al. Non-invasive detection of liver fibrosis: is superparamagnetic iron oxide particle-enhanced MR imaging a contributive technique? [J]. *Eur Radiol*, 2003, 13(3): 467-474.
- [16] Ryeom HK, Kim SH, Kim JY, et al. Quantitative evaluation of liver function with MRI using Gd-EOB-DTPA[J]. *Korean J Radiol*, 2004, 5(4): 231-239.
- [17] Tsuda N, Okada M, Murakami T. New proposal for the staging of nonalcoholic steatohepatitis: evaluation of liver fibrosis on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI[J]. *Eur J Radiol*, 2010, 73(1): 137-142.
- [18] Watanabe H, Kanematsu M, Goshima S, et al. Staging hepatic fibrosis: comparison of gadoxetate disodium-enhanced and diffusion-weighted MR imaging—preliminary observations[J]. *Radiology*, 2011, 259(1): 142-150.
- [19] 庄园, 丁红. 超声新技术评估肝纤维化进程的临床应用进展[J]. *肿瘤影像学*, 2015, 24(1): 67-70.
- [20] Sugimoto K, Shiraishi J, Moriyasu F, et al. Analysis of intrahepatic vascular morphological changes of chronic liver disease for assessment of liver fibrosis stages by micro-flow imaging with contrast-enhanced ultrasound: preliminary experience[J]. *Eur Radiol*, 2010, 20(11): 2749-2757.
- [21] Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2004, 39(4): 1147-1171.
- [22] 丁红, 李娜, 林希元, 等. 超声造影评估肝纤维化程度的可行性及定量参数筛选[J]. *复旦学报(医学版)*, 2010, 37(3): 265-268.
- [23] Shi Y, Wang XH, Xia GC, et al. Quantitative diagnosis of early-stage liver cirrhosis with contrast-enhanced ultrasound—a clinical study [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2012, 21(3): 385-390.
- [24] Gasparini C, Bertolotto M, Crocè SL, et al. Evaluation of liver parenchymal blood flow with contrast-enhanced US: preliminary results in healthy and cirrhotic patients[J]. *Acad Radiol*, 2003, 10(8): 869-876.
- [25] Liu GJ, Ji Q, Moriyasu F, et al. Value of contrast-enhanced ultrasound using perflubutane microbubbles for diagnosing liver fibrosis and cirrhosis in rats[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(11): 2158-2165.

(收稿日期: 2016-09-30)

(上接 678 页)

肝右前叶见一大约 1.1 cm×0.8 cm 低回声结节, 边界清楚, 边缘欠规则, 内部回声欠均质; CDFI: 结节内未探及血流信号。超声造影显示病灶在动脉相、门脉相及延迟相均未见明显造影剂填充(图 2), 不排除局灶性坏死可能。1 个月后患者随访腹部超声, 未发现既往肝右前叶结节, 故未进一步行超声造影。



红色标记处为病灶, 未见明显造影剂充填。

图 2 肝脏局灶性病变超声造影图

讨论: 肝脏局灶性病变多在常规检查中偶然发现, 且大多数为良性病变。在非肝硬化患者中, 超声造影检查的首要目的是确定占位性病变的良恶性。研究<sup>[1]</sup>显示超声造影在肝细胞癌诊断中有较高的准确率, 但美国肝脏疾病研究联盟仍将超声造影从最新版的诊疗指南中移除, 原因是 Vilana 等<sup>[2]</sup>研究表明约半数肝内胆管细胞癌患者的超声造影表现与肝细胞癌有相似表现, 故超声造影存在将肝细胞癌患者误诊为肝内胆管细胞癌的可能; 另外, 对于硬化性肝脏出现的小结节(直径<2 cm), 超声造

影在动脉相缺少对比增强, 并不能除外肝细胞癌<sup>[3]</sup>。就本病例而言, CT 和 MRI 在诊断过程中得出相反结果, 分析原因为增强 CT 和 MRI 为机器预设静态间断摄片, 不同患者间循环存在个体差异, 且不同的注射部位也会影响造影剂到达肝脏的时间, 因此增强 CT 和 MRI 可能会漏扫病灶某一典型的时刻。而超声造影可以动态实时显示造影剂在 3 个时相的变化过程, 本例患者超声造影未见病灶有造影剂充填。虽然超声造影最终也未明确其性质, 但该患者否认既往慢性硬化性肝脏疾病病史, 肿瘤标记物筛查也未见明显异常, 故建议密切随访, 随访中未发现该结节。

总之, 超声造影对肝脏局灶性病变有一定的诊断价值, 当其不足以明确病变性质时可考虑进一步行 CT 或 MRI 检查。

#### 参考文献

- [1] Strobel D, Seitz K, Blank W, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions—diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial) [J]. *Ultraschall Med*, 2008, 29(5): 499-505.
- [2] Vilana R, Forner A, Bianchi L, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound[J]. *Hepatology*, 2010, 51(6): 2020-2029.
- [3] Forner A, Vilana R, Bianchi L, et al. Lack of arterial hypervascularity at contrast-enhanced ultrasound should not define the priority for diagnostic work-up of nodules <2 cm [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1): 150-155.

(收稿日期: 2016-12-25)