

肝纤维化的功能磁共振研究进展

王六红¹, 张敏鸣^{1,2}综述

(1. 浙江大学医学院附属第二医院放射科, 浙江 杭州 310009;

2. 浙江大学医学院国家传染病诊治重点实验室, 浙江 杭州 310003)

[摘要] 肝纤维化的准确诊断和分期对于监测肝脏疾病的进展和疗效是非常重要的。肝活检是评估肝纤维化的金标准,然而,因其有创性不能被用作人群筛查和监测疾病进展及观察疗效。磁共振功能成像作为一种无创的评估肝纤维化的手段,而成为当前的研究热点。磁共振弹力成像对肝纤维化分期诊断的价值最大,能够对肝纤维化病变作出分期诊断,磁共振弥散加权成像效果次之。当前,多数磁共振功能成像包括弥散加权成像和波谱成像及灌注成像,能对中晚期肝纤维化或肝硬化作出准确诊断,对于轻中度肝纤维化的鉴别效果尚不肯定。

[关键词] 肝硬化/诊断; 磁共振成像/方法; 功能磁共振; 肝纤维化; 综述[文献类型]

[中图分类号] R 816.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2010)02-0207-08

Functional MR study of hepatic fibrosis

WANG Liu-hong¹, ZHANG Min-ming^{1,2} (1. Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University; Hangzhou 310009, China; 2. National Key Laboratory of Infectious Diseases, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China)

[Abstract] The accurate diagnosis and staging of hepatic fibrosis is crucial for treatment and prognosis of liver disease. The current gold standard is liver biopsy, but it cannot be used in population-based screening, and has well known drawbacks if used for monitoring of disease progression or treatment results. Functional MR, as a non-invasive method, is increasingly used in hepatic fibrosis and became the current hot spot. Most recently available functional MR imaging techniques including diffusion weighted imaging, perfusion weighted imaging and MR spectroscopy can detect cirrhosis or fibrosis reasonably accurately. However, to date only MR elastography has been able to stage fibrosis or diagnose mild disease. MR diffusion weighted appears next most promising.

[Key words] Liver cirrhosis/diag; Magnetic resonance imaging/methods; Functional MR; Hepatic fibrosis; Review [Publication type]

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2010,39(2):207-214.]

收稿日期:2009-12-23 修回日期:2010-01-28

基金项目:传染病诊治国家重点实验室自主研究课题;浙江省卫生厅基金项目(2009A088)。

作者简介:王六红(1976-),男,博士在读。

通讯作者:张敏鸣(1957-),女,博士,教授,主任医师,博士生导师,从事分子及功能影像学 research; Email: ejr.zhangminming@vip.163.com

慢性肝病是一个世界性难题^[1,2],肝纤维化是慢性肝病的常见并发症,肝纤维化的准确分期是评估多种慢性肝病如慢性丙型肝炎、非酒精性脂肪性肝炎等严重程度和进展状况的重要依据^[3,4]。而且,目前越来越多的证据表明,肝纤维化早期阶段是可逆的可治疗的,如果发展为肝硬化则为不可逆病变^[5-10],因此,对肝纤维化程度作出准确的评估具有重要的临床意义。它既可以明确肝病的进展状况、监测治疗的效果和优化治疗的方案,又可以识别某些隐性肝病,从而更好地指导临床。

肝脏活检当前仍然是评估肝纤维化的金标准。然而,肝脏活检存在着明显不足,如高达 24% 的假阴性率^[11](取样误差,观察者自身以及观察者之间读片差异等),较高的住院费用,肝穿刺活检带来的患者身体和心理不适感以及约 0.3% 的死亡率^[12]。因此,对肝病人群用肝脏活检来诊断和分期,或监测疾病进展和治疗效果的应用是十分有限的,临床实践中需要一种无创的方法取代肝活检评估肝纤维化。血清肝纤维化相关指标如血清透明质酸(HA)、III 型前胶原(PCIII)、层粘连蛋白(LN)、IV 型胶原(IV-C)等的测定,可以间接地反映肝纤维化程度,但是其特异性和敏感性均不高,临床效果有待于进一步证实^[13]。近 10 年来,随着医学成像技术和造影剂的发展进步,尤其是功能磁共振成像序列的开发应用,影像医学在诊断和评估肝纤维化方面的研究越来越多,其优势也日益显现。为此,我们对功能磁共振成像(波谱成像、弥散加权成像、弹力成像和灌注成像)对肝纤维化研究的进展作一综述。

1 磁共振波谱成像(Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS)

磁共振波谱成像是选择性地激励人体组织的一部分容积(体素)的质子如氢质子,在数据采集过程不进行空间编码,也就是说在信号采集过程中不需要相位编码梯度,对采集的数据资料只进行一维的傅里叶转换。由于没有附加梯度磁场,所激励的质子只是接受局部化学环境的影响,因此,磁共振波谱可以提供质子的化学结合状态和兴趣区内不同化合物分布的信

息。人体正常组织和异常组织代谢物具有不同的共振频率,可以通过波谱的峰值大小来确定不同化合物其分布量。化学位移成像可以测定兴趣区整个体素矩阵内所有不同体素的波谱,由于采集了每个体素的信息,因此可以做出体素矩阵内各种不同代谢物质的分布图,并将其显示在相应参照层面的磁共振图像上,即磁共振波谱成像。磁共振波谱可以对多种原子核进行分析,临床常用的为氢质子 H、磷原子 P。

在腹部 MRS 研究中,目前最常用的是³¹P MRS,多集中于有关肝脏能量代谢的试验和临床研究中。如诸多研究发现,在慢性肝炎和肝硬化患者中,磷酸单酯酶(PME)、合成代谢负荷[anabolic charge, AC, $AC = PME / (PME + PDE)$]增高,而磷酸二酯(PDE)、三磷酸腺苷(ATP)、无机磷(Pi)减少,PME/PDE 增高。一些学者认为,PME/PDE 和 AC 值是检测肝硬化的敏感指标,可以利用这些指标把轻度肝炎、中度肝炎和肝硬化区分出来^[14-15]。然而,目前关于肝纤维化的³¹P MRS 研究甚少。Noren 等^[16]用³¹P MRS 与肝脏纤维化分期作了相关性研究,发现 F0-I 和 F4 期肝纤维化之间磷酸二酯(PDE)浓度存在显著性差异,因此,他们认为可以用 PDE 这个指标,区分早期和晚期肝纤维化。

¹H MRS 目前在脑肿瘤中的应用比较成熟,可以无创地对肿瘤组织的代谢、生化及化合物成份定量分析,从而一定程度上对脑部肿瘤作出定性诊断。由于腹部脏器固有的生理运动如呼吸运动和肠道蠕动等引起的噪音,使得 MRS 在腹部的应用落后于中枢神经系统。为了减少生理运动引起的噪音,研究者们尝试了如屏气、俯卧位扫描等方法,其效果欠佳^[17-18]。目前,肝脏 MRS 扫描大多在快速成像序列基础上采用相对较长的重复时间(TR)和较短的回波时间(TE),因而患者无需屏气,在自由呼吸状态下即能完成波谱扫描。许多研究报道了人类正常肝脏的各种代谢物的化学位移(共振频率),并且研究结果相对比较一致^[17,19-20],如谷氨酰胺(glutamate),2.36 ppm;谷氨酸(glutamine),2.49 ppm;磷酸肌酸和肌酸(phosphocreatine 和 creatine),3.00 ppm;胆碱(choline),

3.09 ppm; 磷酸胆碱 (phosphocholine), 3.21 ppm; 水 (water), 4.77 ppm; 糖原 (glycogen), 3.2~4.0 ppm。

在早期的研究中,¹H MRS 主要用于非酒精性脂肪肝脂肪水平的研究。近来,¹H MRS 逐渐转向肝纤维化的研究中。Cho 等^[21]使用 1.5T MR 设备研究慢性肝炎肝纤维化,他们比较了谷氨酸/脂质 (Glx/lipid)、磷酸单脂/脂质 (PME/lipid)、糖原/脂质 (Glyn/lipid) 的比值与肝纤维化分期的关系后发现,这些比值随着肝纤维化程度的进展而增加。然而,在肝纤维化不同分期的比较中,0 期和 1 期,上述比值没有显著性差异,而 1~4 期之间两两比较均有显著性差异。Cho 等研究还发现,在波谱 3.9~4.1 ppm 处存在一个来源未知的波峰,其在 0 期无显示,而在 1~3 期均出现并各期之间存在显著性差异,因此,Cho 等认为综合 3.9~4.1 ppm 未知波/脂质和 Glx/lipid、PME/lipid、Glyn/lipid 等比值,可能能够对肝纤维化各期作出准确的判断。当然有必要对 3.9~4.1 ppm 未知波作进一步的研究,明确它的来源。Orlacchio 等^[22]用 3.0T MR 扫描机,进行了慢性丙型肝炎患者肝纤维化¹H MRS 的研究。他们比较的是胆碱复合物/水 (CCC/H₂O)、谷氨酸和谷氨酰胺复合物/水 (Glx/H₂O)、脂质/水 (Lipid/H₂O) 的比值,与轻、中、重度肝炎 (轻度肝炎 0≤F≤1,中度肝炎 2≤F≤3,重度肝炎 4≤F≤5,F 指肝纤维化的分期) 的相关性,研究发现,CCC/H₂O、Glx/H₂O 在正常对照组 vs 轻中度肝炎组、vs 重度肝炎组均存在显著性差异,而 Lipid/H₂O 仅在正常对照组 vs 中度肝炎组,和轻度肝炎组 vs 重度肝炎组存在显著差异。因此,他们认为使用高场强 MR 设备肝脏¹H MRS 能够区分轻中度和重度肝炎,却不能明确区分轻度和中度肝炎。

在现有的肝脏¹H MRS 研究中,存在着一个值得关注的现象,那就是肝脏脂质 (lipid) 的含量与肝纤维化严重程度的关系。Stanka 等^[23]和 Cho 等^[21]研究认为,慢性肝病的脂质波峰显著低于正常肝,而 Orlacchio 等^[22]认为,随着肝病的进展脂质含量呈明显的进行性的增加趋势。我国学者^[24]则认为脂质含量在慢性

肝病中的变化是:肝硬化前期的肝纤维化过程中,脂质含量随着肝纤维化的进展而显著上升;在肝硬化形成后,脂质含量随着肝纤维化进展而缓慢下降。Longo 等^[25]通过¹H MRS 测定慢性肝病的脂质含量,并与组织学脂肪变性程度进行比较研究,认为两者存在显著相关性。Thomasen 等^[26]也发现,¹H MRS 测得的脂质含量与通过肝脏活检样本化学检测的脂质含量存在相关性。慢性肝病肝纤维化过程中¹H MRS 脂质波峰的变化可能是一个复杂的过程,Cho 等^[21]解释了脂质波峰降低的原因:①随着慢性肝病进展,肝脏脂肪绝对含量可能会减少;②慢性肝病中铁、铜等金属物质的沉积增加,会缩短脂肪 T2 时间,脂肪信号强度因而下降。然而,Orlacchio 等^[22]对于脂质波峰增加的现象并没有给出相应的解释。因此慢性肝纤维化病变中脂质的变化目前还存在着争议,有待于进一步研究。而且,目前肝脏 MRS 诸多研究,其使用的 MR 设备、扫描的序列和参数以及比较的波峰比值均不一致,因而所得结论也存在一定的差异,可比性不高。

2 磁共振弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI)

DWI 是一种突出组织内水分子弥散的功能 MR 成像方法,在弥散序列中,氢质子在预设的时间间隔或 b 值范围内去相位,复相后相应组织测得一个弥散系数值,即标准 MR 脉冲序列与弥散序列之间的信号差异。然而,在实际测量中,肝脏弥散系数值受到温度等多种因素影响,因此,表观弥散系数值 (apparent diffusion coefficient, ADC) 就被用来描述肝脏的弥散情况。在肝脏纤维化病变中,胶原是肝纤维组织的主要成分^[27],其所含氢质子不多,且氢质子被紧密束缚在纤维组织中,而且,肝脏大量结缔组织的存在,肝窦的缩小以及血流的减少,这些都会导致肝脏水分子弥散受限,肝脏 ADC 值就会降低^[28-31]。从理论上,肝脏 ADC 值主要反映肝脏灌注 (微循环) 和弥散两个方面。在弥散序列中,采用低 b 值,则 ADC 值在很大程度上体现的是肝脏微循环的情况;采用高 b 值,则 ADC 值在很大程度上反映了肝脏弥散情况。因此,

在弥散序列中,采用 b 值越高,越能体现肝脏水分子的弥散,越能反映肝脏纤维化程度。然而,由于肝脏本身具有短 T_2 效应,慢性肝病中铁、铜等金属的沉积会缩短 T_2 ,肝脏生理运动的干扰以及高 b 值下弥散序列(如 echo-planar sequence, EPI)磁敏感伪影增加等因素的影响,增加 b 值就会降低信号强度,从而影响图像质量。因此,在肝脏 DWI 中,选择恰当的 b 值是接近真实的肝组织弥散值和获取高质量图像的一个重要参数。

在肝脏 DWI 研究中 b 值的选择经历了一段摸索的过程,学者们在 $b = 0 \sim 1\,000\text{ s/mm}^2$ 进行了大量的尝试。Aubé 等^[32]采用 $b = 200, 400\text{ s/mm}^2$ 进行了肝硬化的 DWI 研究,其结果表明相对于健康对照组,硬化肝 ADC 值显著降低,并且 ADC 值与肝纤维化 Child-Pugh 分级存在显著相关性,与血清透明质酸(一种纤维标志物)水平存在显著相关性。Müller 等^[33]、Taouli 等^[34]、Amano 等^[35]、Kim 等^[36]早期研究采用的 b 值各不相同,但其结果均是硬化肝 ADC 值显著低于正常肝。近来研究倾向于将 b 值设定于 $400 \sim 600\text{ s/mm}^2$ 。Girometti 等^[28]研究认为采用 $b = 400\text{ s/mm}^2$ 是可接受的,肝硬化的 ADC 值显著低于正常肝,其诊断的敏感性 90.9%,特异性 100%。Taouli 等^[39]认为采用 $b = 500\text{ s/mm}^2$ 或以上能够诊断和量化肝纤维化,认为 ADC 值随着肝纤维化程度的进展而降低,与纤维化的病理组织学分期呈显著(中等)负相关,肝纤维化分期 2 期及以上者 ADC 值显著低于 1 期及以下者,3 期及以上者显著低于 2 期及以下者。Taouli 等^[29]进一步用肝脏 ADC 值来判断肝纤维化分期和肝炎症分级,其敏感性和特异性分别为 88.5% ~ 73.7% 和 73.3% ~ 72.7%,以及 75.0% 和 78.6%。因此, DWI 被认为是肝纤维化有效的诊断方法,能够被用于预测中晚期肝纤维化病变。

尽管,肝纤维化的在体 DWI 研究均表明肝脏 ADC 值随着肝纤维化程度的增加而降低,但是,大多数作者将其原因解释为细胞外基质(氨基多糖、胶原等)的过多沉积限制了水分子的弥散所致。然而,Annet 等^[37]比较研究了肝纤维化鼠和正常鼠肝脏在三种状态下(在体、

离体及肝组织固定)ADC 值的变化,其研究发现,在体状态下肝脏 ADC 值与肝纤维化确实呈负相关性,发现在离体以及肝组织固定状态下肝脏 ADC 值与肝纤维化无明显相关性。因此,Annet 等认为,在肝纤维化病变中 ADC 值降低并不是因为水分子弥散受到细胞外基质(氨基多糖、胶原等)的限制,而是与肝纤维化有关的肝脏灌注(微循环)发生了改变所致。

显然,目前肝脏 DWI 的研究结论也不一致,笔者认为这可能与肝脏 DWI 的影响因素较多有关。① b 值的选择,现有研究还没有一个统一的 b 值设定,因而也就无法确定肝脏灌注对肝脏 DWI 研究的影响程度。②扫描序列的选择,腹部脏器的运动噪音是现有各种快速扫描序列无法克服的,因此,采用不同的扫描序列其信噪比(s/n)也不尽相同。③慢性肝病中铁、铜等金属物质的沉积可能会造成一些无法预知的影响。④人为因素的影响,如感兴趣区(ROI)的位置设定、范围大小等。

3 磁共振灌注成像(perfusion weighted imaging, PWI)

MR 灌注成像的概念最初是由 Villringer 等^[38]在 1988 年提出,报道了在脑部的 MR 血流灌注成像。该技术在中枢神经系统中已广泛运用。目前采用的快速 MR 成像序列可获得灌注成像各阶段增强改变,有望在早期肝脏疾病诊断中发挥重要的作用。MR 灌注成像主要有 3 种方法:①对比剂团注示踪法,顺磁性对比剂能缩短组织 T_1 和 T_2 值,通过团注顺磁性对比剂后,形成局部组织与周围组织之间磁化率的差别,并影响毛细血管外质子;通过动态扫描,根据强化时间特点,绘制对比剂通过正常或异常组织时的灌注时间-信号曲线,其变化反映的是对比剂在组织中的浓度变化;因对比剂在首过期间主要存在于血管内,血管外极少,血管内外浓度差别大;信号变化受扩散等因素影响很小,故能反映组织血液灌注的情况,间接反映组织的微血管分布情况,计算出局部的血流灌注参数,准确量化组织中对对比剂的量,可进行肝脏血流动力学变化评价,已成为目前最常用的灌注成像方法。②动脉血质子自旋标记法

(ASL),采用反转脉冲标记动脉血中的质子,并将标记前后采集的图像进行对比,从而获得能够反映组织灌注情况的检查方法。根据标记的方式分连续和脉冲式 ASL。③血氧水平依赖(BOLD)对比增强技术。后两种方法在肝脏灌注成像中运用较少^[39-41]。

目前,关于 MR 灌注的肝纤维化研究甚少。Hagiwara 等^[42]对慢性肝病患者行 3-D 全肝 MR 灌注成像研究,通过比较晚期肝纤维化($F \geq 3$)和非晚期肝纤维化($F \leq 2$)的各项参数,他们发现肝动脉灌注量、肝动脉灌注指数、对比剂平均通过时间及分布容积等均存在显著差异,在晚期肝纤维化组呈上升趋势,而门脉灌注量下降,全肝灌注量没有明显改变。因此,他们认为,肝动脉灌注量、对比剂平均通过时间及分布容积等参数,是诊断晚期肝纤维化的最佳指标。

然而,肝脏的 MR 灌注操作技术复杂,所得的灌注图像质量目前不是很理想,而且,由于目前临床应用的 MRI 扫描技术,尚不能准确计算通过局部组织的对比剂总量,如钆对比剂浓度和信号强度之间的关系复杂(与磁场强度、使用的序列及组织内的浓度、组织内异常沉积物如铁、铜等金属物质等有关),尽管在特定的成像条件下可近似线性关系,但要精确地测量肝动脉和门静脉等灌注指数尚需进一步实践。

4 磁共振弹力成像(Magnetic resonance elastography, MRE)

磁共振弹力成像是一种评估软组织粘弹性的诊断手段。健康志愿者和慢性肝病患者 MRE 对照研究表明^[45],肝脏的剪切粘弹值随着肝纤维化分期的增加而增加,FO-F1 vs F2-F3, F3 vs F4, FO-1 vs F4 等均存在显著性差异(F 表示肝纤维化分期)。他们认为肝脏弹力是鉴别肝纤维化分期的有效指标。而且,肝脏的粘弹力图随着肝纤维化进展而不均质,磁共振弹力成像测定组织弹力和粘性具有很好的可重复性,因此,磁共振弹力成像被认为在评价肝硬化前慢性肝病的疗效和疾病进展方面是非常有效的。然而弹力波产生设备目前市场上还无法获得,关于 MRE 肝纤维化方面的研究也不尽相同,需要更多的研究包括更大样本的研究来确

定 MRE 的敏感性和特异性,需要统一的扫描技术使各种研究结果具有可比较性。当然,也需要进一步的研究来优化图像质量^[46-47]。

5 肝脏铁沉积

现有研究表明,原发性血色素沉积症、慢性病毒性肝炎、酒精性肝病,以及非酒精性脂肪肝变性疾病等疾病的肝纤维化、肝硬化和肝细胞性肝癌的发生,均与肝内铁的沉积相关^[48-54]。此外,肝内铁的沉积也会降低干扰素治疗慢性病毒性肝炎的效果,降铁(或铁的螯合)治疗则可以改善干扰素的疗效^[54-58]。因此,肝内铁沉积的诊断和量化将是肝纤维化研究的重要延伸,对临床,尤其是慢性病毒性肝炎的治疗具有重要的意义。Chandarana 等^[56]利用 MRI 的多回波 T2* 序列,对 45 例慢性肝病患者肝脏铁的沉积进行了初步研究。其研究表明,肝脏 T2* 值与组织病理学铁的分级存在显著负相关($r = -0.849; P < 0.0001$),认为利用 MRI 能够准确快速的评估肝脏铁的沉积。肝内铁沉积对肝纤维化的发展具有协同作用^[45-51],因此,利用日新月异的 MRI 新技术,对肝纤维化和肝内铁沉积进行合并研究,也许会成为慢性肝病研究的一个重要方向。

6 结语与展望

尽管目前肝纤维化的功能磁共振研究还处于初级阶段,且不同学者的研究结论还存在差异,甚至互相矛盾,但是,在区分肝硬化和较低程度的肝纤维化方面,功能磁共振如 DWI 和 PWI 等均显示出了一定的优势。未来的研究应该旨在确定一个肝纤维化分期的诊断标准,确定一种能够常规应用于临床的可以进行持续性评估的检查方法。此外,活体组织铁的定量测量技术的发展,将在肝纤维化、肝硬化等慢性肝病的研究和诊治中具有非常广阔的前景。相信在不久的将来,随着 MRI 扫描速度的进一步增快,腹部影像质量的提高,功能 MR 成像在肝纤维化的诊治中将发挥重要的作用。

References:

- [1] FOSTER G R, GOLDIN R D, MAIN J, et al.

- Management of chronic hepatitis C; clinical audit of biopsy based management algorithm [J]. *BMJ*, 1997, 315(7106):453-458.
- [2] POYNARD T, RATZIU V, BENHAMOU Y, et al. Natural history of HCV infection [J]. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2000, 14(2): 211-228.
- [3] BATTS K P, LUDWIG J. Chronic hepatitis: an update on terminology and reporting [J]. *Am J Surg Pathol*, 1995, 19(12):1409-1417.
- [4] CASTERA L. Non-invasive diagnosis of steatosis and fibrosis [J]. *Diabetes & Metabolism*, 2008, 34(6 pt 2):674-679.
- [5] POYNARD T, MCHUTCHISON J, DAVIS G L, et al. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C [J]. *Hepatology*, 2000, 32(5):1131-1137.
- [6] SHIRATORI Y, IMAZEKI F, MORIYAMA M, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy [J]. *Ann Intern Med*, 2000, 132(7):517-524.
- [7] DIXON J B, BHATHAL P S, HUGHES N R, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss [J]. *Hepatology*, 2004, 39(96):1647-1654.
- [8] FARCI P, ROSKAMS T, CHESSA L, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis [J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(7):1740-1749.
- [9] FOWELL A J, IREDALE J P. Emerging therapies for liver fibrosis [J]. *Dig Dis*, 2006, 24(1-2):174-183.
- [10] FRIEDMAN S L, BANSAL M B. Reversal of hepatic fibrosis - fact of fantasy [J]? *Hepatology*, 2006, 43(2 suppl 1):S82-S88.
- [11] NORD H J. Biopsy diagnosis of cirrhosis: blind percutaneous versus guided direct vision techniques; a review [J]. *Gastrointest Endosc*, 1982, 28(2):102-104.
- [12] REDDY K R, SCHIFF E R. Complications of liver biopsy [M]. In: Taylor MB, Gollan JL, Steer ML, et al, eds. *Gastrointestinal Emergencies*. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins, 1997: 959-968.
- [13] IMBERT-BISMUT F, RATZIU V, PIERONI L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection; a prospective study [J]. *Lancet*, 2001, 357(9262):1069-1075.
- [14] LIM A K, PATEL N, HAMILTON G, et al. The relationship of in vivo ³¹P MR spectroscopy to histology in chronic hepatitis C [J]. *Hepatology*, 2003, 37(4):788-794.
- [15] CHU W C, LAN W W, LEE K H, et al. Phosphorus-31 MR spectroscopy in pediatric liver transplant recipients: a noninvasive assessment of graft status with correlation with liver function tests and liver biopsy [J]. *AJR*, 2002, 184(5):1624-1629.
- [16] NOREN B, DAHLQVIST O, LUNDBERG P, et al. Separation of advanced from mild fibrosis in diffuse liver disease using ³¹P magnetic resonance spectroscopy [J]. *Euro J Radiol*, 2008, 66(2):313-320.
- [17] BARANY M, LANGER B G, GLICK R P, et al. *In vivo* ¹H spectroscopy in humans at 1.5 T [J]. *Radiology*, 1988, 167(3):839-844.
- [18] THOMSEN C, BECKER U, WINKLER K, et al. Quantification of liver fat using magnetic resonance spectroscopy [J]. *Magn Reson Imaging*, 1994, 12(3):487-495.
- [19] BARANY M, SPIGOS D G, MOKE E, et al. High resolution proton magnetic resonance spectroscopy of human brain and liver [J]. *Magn Reson Imaging*, 1987, 5(5):393-398.
- [20] BELL J D, COX I J, SARGENTONI J, et al. A ³¹P and ¹H-NMR investigation in vitro of normal and abnormal human liver [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1993, 1225(1):71-77.
- [21] CHO S G, KIM M Y, KIM H J, et al. Chronic hepatitis: in vivo proton MR spectroscopic evaluation of the liver and correlation with histopathologic findings [J]. *Radiology*, 2001, 221(3):740-746.
- [22] ORLACCHIO A, BOLACCHI F, ANGELICO M, et al. *In vivo*, high-field, 3-Tesla ¹H MR spectroscopic assessment of liver fibrosis in HCV-correlated chronic liver disease [J]. *Radiol med*, 2008, 113(2):289-299.
- [23] STANKA M, RUMMENY E, REIMER P, et al.

- Characterization of chronic liver diseases by localized ^1H -MR-STEAM-spectroscopy (abstr). In: Proceedings of the Fifth Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Berkeley, Calif: International Society for Magnetic Resonance in Medicine. 1997; 1272. cell damage [J]. *Eur J Histochem*, 1995, 39: 221-236.
- [24] DENG H W, FAN M X, LI J Q (邓惠文, 范明霞, 李建奇, 等), et al. MR study of hepatic fibrosis in rats [J]. *Chemical Journal of Chinese University* (高等学校化学学报), 2006, 27(12): 2329-2333.
- [25] LONGO R, RICCI C, MASUTTI F, et al. Fatty infiltration of the liver Quantification by ^1H localized magnetic resonance spectroscopy and comparison with computed tomography [J]. *Invest Radiol*, 1993, 28(4): 297-302.
- [26] THOMSEN C, BECKER U, WINKLER K et al. Quantification of liver fat using magnetic resonance spectroscopy [J]. *Magn Reson Imaging*, 1994, 12(3): 487-495.
- [27] GRIMAUD J A, DRUGUER M, PEYROL S, et al. Collagen immunotyping in human liver: light and electron microscope study [J]. *J Histochem Cytochem*, 1980, 28(11): 1145-1156.
- [28] GIROMETTI R, FURLAN A, BAZZOCCHI M, et al. Diffusion-weighted MRI in valuating liver fibrosis: a feasibility study in cirrhotic patients [J]. *Radiol med*, 2007, 112(3): 394-408.
- [29] TAOULI B, CHOULI M, MARTIN A J, et al. Chronic hepatitis: role of diffusion-weighted imaging and diffusion tensor imaging for the diagnosis of liver fibrosis and inflammation [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2008, 28(1): 89-95.
- [30] TAOULI B, TOLIA A J, LOSADA M, et al. Diffusion-weighted MRI for quantification of liver fibrosis: preliminary experience [J]. *AJR*, 2007, 189(4): 799-806.
- [31] KOINUMA M, OHASHI I, HANAFUSA K, et al. Apparent diffusion coefficient measurements with diffusion-weighted magnetic resonance imaging for evaluation of hepatic fibrosis [J]. *Magn Reson Imaging*, 2005, 22(1): 80-85.
- [32] AUB C, RACINEUX P X, LEBIGOT J, et al. Diagnosis and quantification of hepatic fibrosis with diffusion weighted MR imaging: preliminary results [J]. *J Radiol*, 2004, 85(3): 301-306.
- [33] MILLER M, PRASAD P, SIEWERT B, et al. Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo-planar system [J]. *Radiology*, 1994, 190(2): 475-478.
- [34] TAOULI B, VILGRAIN V, DUMONT E, et al. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients [J]. *Radiology*, 2003, 226(1): 71-78.
- [35] KIM T, MURAKAMI T, TAKAHASHI S, TSUDA K, Nakamura H. Diffusion-weighted single-shot echoplanar mr imaging for liver disease [J]. *AJR*, 1999, 173(2): 393-398.
- [36] AMANO Y, KUMAZAKI T, ISHIRHARA M. Single-Shot diffusion-weighted echo-planar imaging of normal and cirrhotic livers using a phased-array multicore [J]. *Acta Radiologica*, 1998, 39(4): 440-442.
- [37] ANNET L, PEETERS F, ABARCA-QUINONES J, et al. Assessment of diffusion-weighted MR imaging in liver fibrosis [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2007, 25(1): 122-128.
- [38] VILLRINGERA R, OSENB R, B ELIVESUJ W, et al. Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects [J]. *Magn Reson Med*, 1988, 6(2): 164-117.
- [39] TAOULI B, LOSADA M, HOLLAND A, et al. Magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 suppl 1): S144-152.
- [40] KEOGAN M, EDELMAN R. Technologic advances in abdominal MR imaging [J]. *Radiology*, 2001, 220(2): 310-320.
- [41] WANG J, ZHANG Y, WOLF R L, et al. Amplitude-modulated continuous arterial spin-labeling 3.0-T perfusion MR imaging with a single coil: feasibility study [J]. *Radiology*, 2005, 235(1): 218-228.
- [42] HAGIWARA M, RUSINEK H, LEE V S, et al. Advanced Liver Fibrosis: Diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging-initial experience [J]. *Radiology*, 2008, 246(3): 926-934.
- [43] NIEDERAU C, FISCHER R, SONNENBERG A, et

- al. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis [J]. *N Engl J Med*, 1985, 313(20):1256-1262.
- [44] KOWDLEY K V. IRON, Hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 suppl 1):S79-S86.
- [45] HUWART L, PEETERS F, SINKUS R, et al. Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography [J]. *NMR Biomed*, 2006, 19: 173-179.
- [46] KLATT D, ASBACH P, RUMP J, et al. In vivo determination of hepatic stiffness using steady-state free precession magnetic resonance elastography [J]. *Invest Radiol*, 2006, 41: 841-848.
- [47] RUMP J, KLATT D, BRAUN J, et al. Fractional encoding of harmonic motions in MR elastography [J]. *Magn Reson Med*, 2007, 57: 388-395.
- [48] TSUKAMOTO H, HORNE W, KAMIMURA S, et al. Experimental liver cirrhosis induced by alcohol and iron [J]. *J Clin Invest*, 1995, 96(1): 620-630.
- [49] BEINKER N K, VOIGT M D, ARENDSE M, et al. Threshold effect of liver iron content on hepatic inflammation and fibrosis in hepatitis B and C [J]. *J Hepatol*, 1996, 25(5): 633-638.
- [50] ANGELUCCI E, MURETTO P, NICOLUCCI A, et al. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation [J]. *Blood*, 2002, 100(1): 17-21.
- [51] FACCHINI F S, HUA N W, STOOHS R A. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2002, 122(4): 931-939.
- [52] RAMM G A, RUDELL R G. Hepatotoxicity of iron overload: mechanism of iron-induced hepatic fibrogenesis [J]. *Semin Liver Dis*, 2005, 25(4): 433-449.
- [53] ALLA V, BONKOVSKY H L. Iron in nonhemochromatotic liver disorders [J]. *Semin Liver Dis*, 2005, 25(4): 461-472.
- [54] ALEXANDER J, TUNG B Y, CROGHAN A, et al. Effect of iron depletion on serum markers of fibrogenesis, oxidative stress and serum liver enzymes in chronic hepatitis C: results of a pilot study [J]. *Liver Int*, 2007, 27(2): 268-273.
- [55] FUJITA N, SUGIMOTO R, URAWA N, et al. Hepatic iron accumulation is associated with disease progression and resistance to interferon/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(11): 1886-1893.
- [56] FONTANA R J, ISRAEL J, LECLAIR P, et al. Iron reduction before and during interferon therapy of chronic hepatitis C: results of multicenter, randomized, controlled trial [J]. *Hepatology*, 2000, 31(3): 730-736.
- [57] BAYRAKTAR Y, SAGLAM F, TEMIZER A, et al. The effect of interferon and desferrioxamine on serum ferritin and hepatic iron concentrations in chronic hepatitis B [J]. *Hepatoenterology*, 1998, 45(24): 2300-2327.
- [58] CARLO C, DANIELA P, GIANCARLO C. Iron depletion and response to interferon in chronic hepatitis C [J]. *Hepatoenterology*, 2003, 50(53): 1467-1471.
- [59] CHANDARANA H, LIM R P, JENSEN J H, et al. Hepatic iron deposition in patients with liver disease: preliminary experience with breath-hold multiecho T2*-weighted sequence [J]. *AJR*, 2009, 193(5): 1261-1267.

[责任编辑 张荣连]