

非酒精性脂肪肝病相关 MRI 诊断技术的应用进展

任浩 综述 杨正汉 审核

【摘要】 非酒精性脂肪肝病在我国发病率越来越高,常规技术无法对非酒精性脂肪肝病进行精确分期诊断,目前诊断需要有创的病理穿刺。随着 MRI 新技术的不断应用,多参数 MRI 相联合,有利于对非酒精性脂肪肝病精确诊疗,避免不必要的穿刺检查,在疾病早期诊断治疗促使患者的康复。

【关键词】 非酒精性脂肪肝病;磁共振成像;诊断

【中图分类号】 R445.2;R575.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2020)07-0928-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.07.019

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精和其他明确的肝损伤因素,主要以肝细胞内脂肪过度沉积为特征的临床病理综合征,NAFLD 患者通常有肥胖、糖尿病和血脂异常的代谢疾病。NAFLD 包括非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[1]。NAFLD 目前是 21 世纪全球最重要的公共健康问题之一。亚洲地区 NAFLD 的总合并患病率为 31%,中国的患病率为 31%,其中患病率最低的是日本为 24%,患病率最高的是伊朗为 36%^[2]。中国 NAFLD 的男性发病率高于女性,城市比例高于农村,NAFLD 的患病率已经达到了流行的比例,而且它的发病率正在增加,需要引起人们的重视^[3-4]。

NAFLD 发病机制简述

1958 年 Waster^[5]首次提出脂肪肝和脂肪性肝炎这一概念。在 1980 年 Ludwig 等^[6]提出 NASH 这一疾病。1998 年 Day 等^[7]提出 NAFLD 发病机制的二次打击学说,久坐的生活方式、高脂肪饮食、肥胖和胰岛素抵抗导致肝脏的脂肪堆积为第一次打击,第二次打击为脂质过氧化反应的形成,进而激活炎症级联和纤维生成^[7-8]。然而 NAFLD 发病机制是复杂的,后期出现多重打击学说替代了二次打击学说^[9]。多重打击涉及脂毒性、氧化应激、内质网应激、慢性炎症状态和线粒体功能障碍等机制。因此 NAFLD 的形成,包括了遗传、外部环境及细胞内外因素的改变。目前关于 NAFLD 有两种观点,第一个观点认为 NAFLD 是一

种组织学疾病谱,从 NAFL 进展到 NASH,继而肝脏纤维化及硬化,最终形成 HCC。第二个观点 NAFL、NASH 认为是两种疾病^[10]。第一个观点为主流观点,本文按照主流观点进行阐述分析。

NAFLD 是进展性的疾病,MRI 诊断 NAFLD 不同阶段对于临床有着重要意义。NAFLD 的评估包括定量肝脂肪变及纤维化程度、有无代谢和心血管危险因素及并发症、有无肝脏炎症损伤以及是否合并其他原因的肝病^[11]。以下就 MRI 对肝脂肪变、炎症程度评估及 NAFLD 相关纤维化的评估三方面来描述其进展。

相关 MRI 诊断进展

1. 肝脏脂变的 MRI 诊断

NAFL 早期阶段是可逆的,晚期可以进展为 NASH 相关纤维化及肝硬化,甚至演变为 HCC^[12],所以早期定量诊断十分重要。最近一项研究中,没有肝纤维化的 NAFLD 患者,脂肪含量越高,其纤维化进展的几率越高^[13]。目前 MRI 是定量检测肝脏脂肪含量的最佳无创检查方法。定量诊断肝脏脂变 MRI 技术主要有磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)和化学位移成像技术,两者都是利用脂肪组织中的氢质子和水分子的氢质子的进动频率差异来进行定量分析,通过选择不同的水-脂分离技术测定脂肪含量。

MRS 根据水和脂肪组织共振频率差异,在 MRS 谱线上两者将位于不同位置,进行谱线分析,计算出脂肪含量比例。目前 MRS 多采用单体素扫描,体素大小一般为边界 2cm 的正方体。但是肝脏脂肪变性大多是非均型分布,单体素块测量放置的区域不同将会造成很大的结果差异,往往多次选定区域扫描^[14]。多体素 MRS 虽然扫描范围变大,但是体素之间信号干扰较单体素 MRS 严重。有研究发现肝脏 V 段脂肪含

作者单位:100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院放射科

作者简介:任浩(1990—),男,山东省潍坊市人,博士研究生,住院医师,主要从事胸腹部影像诊断研究。

通讯作者:杨正汉, E-mail:zhenghanyang@263.net

基金项目:国家自然科学基金(61871276)

量可以较好反应肝脏整体的脂肪含量。故用单次 MRS 扫描测量肝脏脂肪含量尽量采用肝 V 段^[15]。MRS 虽然可以较为客观的测定脂肪含量,但由于扫描时间长、操作及后处理较为复杂,与非对称回波的最小二程估算法迭代水脂分离技术(IDEAL-IQ)相比扫描成功率较低^[16]。Datz 等^[17]研究发现约 1/3 的 NAFLD 患者铁稳态紊乱,而 MRS 对主磁场的均匀性要求较高,铁异常沉积对其也会产生影响。

目前在临床较常用的脂肪含量测量方法是质子密度脂肪分数(proton-density fat fraction,PDFF),Dixon^[18]于 1984 年首次提出。该方法以不同速率处理水和脂肪分子,因此在正反相位交替中可以发现水和脂肪分子,从而量化脂肪。为了更准确量化脂肪测量,一种多点迭代重建算法被提出,称为水和脂肪迭代分解伴不对称回波和最小平方评估法(iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation, IDEAL 估计法),采集数据超过 3 个回波进行分析^[19]。此后改进的 IDEAL-IQ 序列扫描同时进行 T2 * 矫正减少铁沉积的影响。IDEAL-IQ 序列扫描时间短,操作简便,很少受 NASH 炎症及纤维化的影响^[20],有研究表明对比剂可以影响 R2 * 值,但有些研究表明注射 SPIO 及钆对比剂后 IDEAL-IQ 仍可以准确测量脂肪含量^[21-22]。多项研究发现 Dixon 技术对脂肪含量定量结果与病理结果高度相关^[23-24]。

在肝脏 NAFLD 脂肪变中,MRS 和 PDFF 技术测得脂肪含量与病理具有很高的一致性。有研究表明在儿童和成人 NAFLD 脂肪变中 MRS 和 PDFF 技术对脂肪的测量差异并无统计学意义,但 PDFF 技术对全肝脏的脂肪定量更有优势^[25-26]。MRS 由于各种影响因素限制,常应用于科学研究,仍未广泛应用于临床。PDFF 操作简单、扫描时间短,很少受其他因素影响,是目前临床理想无创性肝脏脂肪定量手段。

2. 肝脏炎症的 MRI 诊断

NASH 是 NAFL 进展至肝硬化和 HCC 的中间阶段,难以自愈,在 NAFLD 中诊断出 NASH 具有临床意义。NASH 定义为 5% 以上的肝细胞脂肪变合并小叶内炎症和肝细胞气球样变性^[27]。用相应 MRI 技术检测炎症损伤对 NAFL 和 NASH 鉴别非常重要。

磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)的原理是在普通 MR 设备增加剪切波装置对成像部位施加剪切波,在垂直波的传播途径上质点会产生周期移位,位移的幅度与质点的弹性相关,其质点位移幅度在运动敏感梯度的作用下获得 MR 相位图,进而计算出相应弹性值。目前 2D-MRE 测得横向传播的机械波,3D-MRE 可计算获得轴向传播机械

波^[28]。3D-MRE 基础上又衍生出了多频率 3D-MRE (multifrequency 3D-MRE, mf3D-MRE)可以获得储能模量、损耗模量、剪切刚度和阻尼系数的参数。阻尼系数可以用来评估小叶内炎症和肝细胞气球样变性。mf3D-MRE 对于 NASH 的统计交叉模型中达到了 0.73,相对 2D-MRE 的 0.61 有着明显提高^[29]。mf3D-MRE 在临床无创评估 NASH 方面非常具有前景。

Traussnigg 等^[30]用 7T 高场强 MRI 对³¹P 分析,通过饱和转移技术揭示了 NASH 中能量代谢的变化,包括炎症和纤维化过程中 ATP 的动态通量,计算无机磷酸盐(inorganic phosphate, Pi)和三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)反应的化学汇率常数 k 和单向正向交换通量(FATP),NASH 患者的 k 值和 FATP 值均低于 NAFL 患者,k 值和 FATP 值和小叶炎症呈强相关性,然而并不能检测细胞气球样变。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)与总磷(total phosphorus, TP)比值与气球样相关。

半定量磁共振成像(quantitative MRI, QMRI)的多组分弛豫法(multi-component relaxometry, MCR)技术可以获得细胞外水分分数(extracellular water fraction, ECWF)和细胞内外水的横向弛豫率比值(the ratio of the transverse relaxation rate between intra and extra-cellular water, R2_{I/E})之间的横向弛豫率(R2)的比值,R2_{I/E}评估对炎症,区分正常实质和轻度小叶炎症,然而对于纤维化程度严重的 NASH 识别能力减弱^[31]。

在 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 中,虽然研究发现 NASH 增强比例低于 NAFL,但是对于炎症并不能很好地进行识别^[32-33]。Smits 等^[34]用 USPIO 增强 MRI 鉴别 NASH 和 NAFL,发现 NASH 的炎症会影响 R2* 值改变,具有较高的敏感度,特异度较差,但是可以反应肝脏的生物学功能,这是很多 MRI 技术所不具有的。

NASH 早期炎症是局灶的,这会导致组织学诊断不准确。病理学专家在判别小叶内炎症和肝细胞气球样变性时一致性并不高,说明病理学家对 NAS 分级疾病严重程度的共识同样不完善。由于金标准的不完善可能导致目前 MRI 技术对 NASH 炎症诊断减弱。MRI 技术在诊断 NASH 炎症方面 mf3D-MRE 具有较高的特异性,USPIO 增强 MRI 具有较高的敏感性,两者相结合或许对 NASH 炎症具有更好的诊断效能。

3. 肝脏 NASH 相关纤维化的 MRI 诊断

肝脏 NASH 相关纤维化分级通常可采用 Metavir 分级:F0,未发生纤维化;F1,肝门束扩大但无纤维间隔形成;F2,肝门束扩大并伴少量纤维间隔形成;F3,

产生大量纤维间隔,汇管区与中央静脉间形成桥接;F4,已形成肝硬化。级别越高,表示肝纤维化程度越高,患者预后越差^[35]。NASH 分级为早期 NASH 为无肝纤维化或有轻度纤维化,等级为 F0~F1,纤维化性 NASH 有显著肝纤维化或间隔纤维化,等级为 F2~F3,NASH 肝硬化,肝脏合并肝硬化,等级为 F4^[27]。NASH 的 F3 纤维化也称为桥接纤维化。对于 NASH 早期纤维化(F1 和 F2 期),临床经过治疗可以逆转,F3 期经过治疗可以延缓疾病的发展为肝硬化的过程。所以识别早期的 NASH 纤维化十分重要。

在 AASLD 指南的肝脏纤维化无创评估中,MRE 非常适合于识别 NAFLD 患者不同程度的纤维化^[36-37]。Loomba 等^[37]发现 MRE 区分早晚期 NASH 相关纤维化准确度较高^[38]。MRE 测量 NAFLD 患者准确值较高^[39]。在早期研究中炎症因素是否影响 MRE 测量肝脏的硬度值具有争议。最近发现 NASH 炎症也可以提高 MRE 硬度值^[40]。随着 mf3D-MRE 应用,40Hz 可以识别炎症,60Hz 可以较好的识别 NASH 相关性纤维化。

$T_1\rho$ 技术亦称为 $T_1\rho$, $T_1\rho$ 是在持续自旋锁射频脉冲下的横向弛豫,主要用于研究大分子物质与水质子间的低频相互交换作用^[41]。因为肝纤维化过程中,可有胶原、蛋白多糖等多种大分子物质在肝脏内的沉积,所以此项技术用于检测肝脏的纤维化有无。 $T_1\rho$ 不受炎症和脂肪的影响^[42]。有研究表明 $T_1\rho$ 技术对纤维化程度的分级并不敏感^[43]。所以 $T_1\rho$ 技术往往用在肝硬化患者纤维化的诊断上。最近的 NASH 动物实验,在 $T_1\rho$ 基础上应用了 Gd-EOB-DTPA 增强,称之为 $T_1\rho$ -HBP,在此基础上研究发现 $T_1\rho$ -HBP 可以对早期的 NASH 相关性纤维化进行识别,但是本次动物模型设计限制缺乏高级别 NASH 相关纤维化^[44]。

扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)通过梯度自旋回波技术,反应活体生物组织内水分子的布朗运动,测量水分子运动过程受限的程度和方向。IVIM 理论旨在将水分子布朗运动与非布朗运动的扩散区分开来,采用多 b 值 DWI 分析,对组织内水分子运动和血液在毛细血管流动测量,可以获得两者信息。IVIM 的双指数模型函数为 $S(b) = S(0)[(1-f) \cdot e^{-bD} + f \cdot e^{-b(D+D^*)}]$,D 反映的是体素内真性水分子扩散情况;D* 反映的是体素内微循环灌注效应;f 是 D* 占总体扩散效应的容积率,称为灌注分数。Braz 等^[45]研究发现 D 值及 D* 值在识别 NASH 相关性纤维化(F1、F2)有显著差异,f 值无显著差异但是具有相应趋势,这项研究受限于 F3、F4 患者较少,只是部分进行了验证。Murphy 等^[46]研究也

是具有同样缺陷,并且没有 D* 值计算,D 值和 f 值与 NASH 纤维化具有显著差异。之后有研究发现 f 值在不同纤维化患者确实有差异,但是在识别纤维化分期能力不够精确,D 值和 D* 值可能受到炎症及脂肪变的影响^[47]。Hu 等^[48]在 IVIM 研究中,将大鼠肝纤维化模型按病理为 F0~F4 五组,发现 D 值在 F0~F2 逐渐减低,在 F2~F4 间高低不定,D* 值、f 值及 ADC 值随肝纤维化程度的进展呈降低趋势,各组间的参数均有显著差异,其中 f 值及 D* 值的诊断效能优于 ADC 值。最近一项儿童 NASH 相关纤维化的研究发现 D 值对识别纤维化并无价值,NASH 相关纤维化组的 D* 值和 f 值与无纤维化组具有显著差异^[49]。

Cassinotto 等^[50]研究 T_1 -mapping、 T_2 -mapping 及 DWI 的诊断效能,发现 T_2 -mapping 不是可靠的指标, T_1 -mapping 诊断效能优于 DWI, T_1 -mapping 有望成为新的技术手段。最近也有相应研究在 T_1 -mapping 基础上加入 Gd-EOB-DTPA 增强^[51],增强前后 T_1 弛豫时间改变在 NASH 不同纤维化分组上有显著差异,可以对不同 NASH 相关纤维化进行识别。 31P MRS 在不同纤维程度分级时候检测磷酸单脂和磷酸二酯中的含 P 成分比例发生变化^[34],本研究局限在 MRS 所测范围不能和肝脏穿刺区域相一致,而且高场强研究比较少,结果需要进一步大规模验证。MCR 技术测量 ECWF 可以进行 F1 纤维化判别^[33],在 F3~F4 间无法判别,具有局限性。

在 NASH 相关性纤维化识别,还有一些技术比如磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI),但是这项技术只能检测中度和晚期肝纤维化,缺乏大量临床实践证明^[52]。 T_1 -mapping 可能受到炎症和铁的影响^[53]。 $T_1\rho$ 技术受限于其对磁场不均匀的高敏感和能量沉积过高,需要更多临床实验来确定稳定性和应用性。还有 Gd-EOB-DTPA 增强识别肝脏纤维化,有研究发现 MRE 准确度要高于此项技术^[54]。IVIM 技术目前可能对 NASH 相关纤维化精确识别能力欠佳。和其他技术相比,MRE 目前是最精确评估肝脏纤维化的无创成像技术^[55]。

多参数 MRI 技术对 NAFLD 联合诊断

NAFLD 病变是一个连续进展的病变,包含了脂肪变、炎症及纤维化等复杂因素形成,单一的 MRI 技术很难将其区分出来,需要多参数的 MRI 技术联合诊断。目前 MRI 的 PDFF 技术对脂肪的定量测量已经广泛应用临床,对脂肪变的诊断与病理一致性较高,如果对饱和及不饱和脂肪的比率识别则需要联合 MRS 技术,两者联合可能会有更好的临床意义。对 NASH 炎症的 MRI 识别,目前病理取样的误差及病理专家的

诊断一致性并不是很高,导致 MRI 在炎症识别的上限存在,MRE 联合 USPIO 等技术可能提高现有的诊断水平。NASH 相关纤维化可以用 MRE 技术进行量化,目前 3D-MRE 对纤维化识别准确率较高,随着 T1rho 及 MRS 等技术不断提升及临床实践应用,多参数结合将对 NAFLD 纤维化分期更加精确。

总结和展望

目前,NAFLD 发病机制仍未明确,还有很多地方值得探讨。在 MRS 研究中发现脂肪变性与基因型 CC 呈负相关,肥胖人群多元不饱和脂肪与单一不饱和脂肪比率明显高于正常人群,PNPLA3 基因型 GG 人群会有更高的多元不饱和脂肪,目前文献中对基因易感性分类的影像学统计分类较少,不同基因易感性的影像诊断临界值有变化尚不可知。儿童 NAFLD 与成人 NAFLD 的病理变化并不完全一致,目前研究多关注于成人 NAFLD,对儿童 NAFLD 的研究较少,而且影像在此方面的对比研究较少,目前儿童 NAFLD 的发病率不断提升,儿童 NAFLD 也值得进一步研究。随着医学水平提高,不断完善 NAFLD 疾病的发病机制,MRI 原有技术的改进与新技术的开发将会提高 NAFLD 准确分期。多参数 MRI 联合诊断有望实现一站式评估 NAFLD 的脂肪变性、炎症及纤维化程度,进而更有效的指导临床的精确治疗。

参考文献:

- [1] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 328-357.
- [2] Jie L, Zou B, Fujii H, et al. Su1517-prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Asia: a systematic review and meta-analysis of 195 studies and 1,753,168 subjects from 15 countries and areas[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(6): S1165.
- [3] Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in China[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(1): 204-210.
- [4] Li ZZ. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China: A meta-analysis of published studies[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(1): 42-51.
- [5] Westwater JO, Fainer D. Liver impairment in the obese[J]. *Gastroenterology*, 1958, 34(4): 686-693.
- [6] Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease[J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 1980, 55(7): 434.
- [7] Day CP. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? [J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(4): 842-845.
- [8] Leamy AK, Egnatchik RA, Young JD. Molecular mechanisms and the role of saturated fatty acids in the progression of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Prog Lipid Res*, 2013, 52(1): 165-174.
- [9] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Metabolism*, 2016, 65(8): 1038-1048.
- [10] Yilmaz Y. Review article: is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions? [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 36(9): 815-823.
- [11] Chitturi S, Wong VW, Chan WK, et al. The Asia-Pacific working party on nonalcoholic fatty liver disease guidelines 2017 Part 2: management and special groups[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 33(1): 86-98.
- [12] Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2006, 43(2 Suppl 1): S99-S112.
- [13] Ajmera V, Park CC, Caussy C, et al. Magnetic resonance imaging proton density fat fraction associates with progression of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(2): 307-310.
- [14] Kramer H, Pickhardt PJ, Kliever MA, et al. Accuracy of liver fat quantification with advanced CT, MRI, and ultrasound techniques: prospective comparison with MR spectroscopy[J]. *AJR*, 2017, 208(1): 92-100.
- [15] Regnell SE, Peterson P, Trinh L, et al. Magnetic resonance imaging reveals altered distribution of hepatic fat in children with type 1 diabetes compared to controls[J]. *Metabolism*, 2015, 64(8): 872-878.
- [16] 黄梦月, 程敬亮, 吕晓婷, 等. IDEAL-IQ 与 MRS 定量测量肝脏脂肪含量的可行性及相关性[J]. *放射学实践*, 2017, 32(5): 447-450.
- [17] Datz C, Müller E, Aigner E. Iron overload and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Minerva Endocrinol*, 2017, 42(2): 173-183.
- [18] Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging[J]. *Radiology*, 1984, 153(1): 189-194.
- [19] Lu W, Hargreaves BA. Multiresolution field map estimation using golden section search for water-fat separation[J]. *Magn Reson Med*, 2010, 60(1): 236-244.
- [20] An Tang. Nonalcoholic fatty liver disease: MR imaging of liver proton density fat fraction to assess hepatic steatosis[J]. *Radiology*, 2013, 267(2): 422-431.
- [21] Liao J, Shiehorteza M, Girard OM, et al. Evaluation of MRI fat fraction in the liver and spine pre and post SPIO infusion[J]. *Magn Reson Imaging*, 2013, 31(6): 1012-1016.
- [22] Ge M, Zhang J, Wu B, et al. Effect of gadolinium on hepatic fat quantification using multi-echo reconstruction technique with T₂* correction and estimation[J]. *Eur Radiol*, 2015, 26(6): 1913-1920.
- [23] Sofue K, Mileto A, Dale BM, et al. Interexamination repeatability and spatial heterogeneity of liver iron and fat quantification using MRI-based multistep adaptive fitting algorithm[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 42(5): 1281-1290.
- [24] Idilman IS, Tuzun A, Savas B, et al. Quantification of liver, pancreas, kidney, and vertebral body MRI-PDFF in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Abdom Imaging*, 2015, 62(6): S731-S731.
- [25] Zhao YZ, Gan YG, Zhou JL, et al. Accuracy of multi-echo Dixon sequence in quantification of hepatic steatosis in Chinese children and adolescents[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(12): 1513-1523.
- [26] Idilman IS, Keskin O, Celik A, et al. A comparison of liver fat content as determined by magnetic resonance imaging-proton

- density fat fraction and MRS versus liver histology in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Acta Radiol*, 2015, 57(3): 271.
- [27] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21(2): 177-186.
- [28] Loomba R, Cui J, Wolfson T, et al. Novel 3D magnetic resonance elastography for the noninvasive diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD: a prospective study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(7): 986-994.
- [29] Allen AM, Shah VH, Thorneau TM, et al. The role of three-dimensional magnetic resonance elastography in the diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis in obese patients undergoing bariatric surgery[J]. *Hepatology*, 2020, 71(2): 510-521.
- [30] Traussnigg S, Kienbacher C, Gajdoík M, et al. Ultra-high-field magnetic resonance spectroscopy in non-alcoholic fatty liver disease: novel mechanistic and diagnostic insights of energy metabolism in non-alcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis[J]. *Liver Int*, 2017, 37(10): 1544-1553.
- [31] Filho HML, Chua-Anusorn W, Oliveira CP, et al. Novel mapping of fibrosis and hepatic inflammation in NASH patients with dual R2 MRI relaxometry[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(1): S243-S244.
- [32] Wu Z. Usefulness of Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging in the evaluation of simple steatosis and nonalcoholic steatohepatitis[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2013, 37(5): 1137-1143.
- [33] Bastati N, Feier D, Wibmer A, et al. Noninvasive differentiation of simple steatosis and steatohepatitis by using gadoxetic acid-enhanced MR imaging in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a proof-of-concept study[J]. *Radiology*, 2014, 271(3): 739-747.
- [34] Smits LP, Coolen BF, Panno MD, et al. Noninvasive differentiation between hepatic steatosis and steatohepatitis with mr imaging enhanced with uspiops in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a proof-of-concept study[J]. *Radiology*, 2015, 278(3): 782-791.
- [35] Gaggini MCR, Navarro RS, Stefanini AR, et al. Correlation between METAVIR scores and Raman spectroscopy in liver lesions induced by hepatitis C virus: a preliminary study[J]. *Lasers Med Sci*, 2015, 30(4): 1347-1355.
- [36] Kim D, Kim WR, Talwalkar JA, et al. Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography[J]. *Radiology*, 2013, 268(2): 411-419.
- [37] Loomba R, Wolfson T, Ang B, et al. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 1920-1928.
- [38] Batheja M, Vargas H, Silva AM, et al. Magnetic resonance elastography (MRE) in assessing hepatic fibrosis: performance in a cohort of patients with histological data[J]. *Abdom Imaging*, 2015, 40(4): 760-765.
- [39] Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(3): 440-451.
- [40] Costa-Silva L, Ferolla SM, Lima AS, et al. MR elastography is effective for the non-invasive evaluation of fibrosis and necroinflammatory activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Eur J Radiol*, 2018, 98: 82-89.
- [41] Chen EL, Kim RJ. Magnetic resonance water proton relaxation in protein solutions and tissue: $T_1\rho$ dispersion characterization[J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8565.
- [42] Xie S, Li Q, Cheng Y, et al. Impact of liver fibrosis and fatty liver on $T_1\rho$ measurements: a prospective study[J]. *Korean J Radiol*, 2017, 18(6): 898-905.
- [43] Takayama Y, Nishie A, Asayama Y, et al. $T_1\rho$ Relaxation of the liver: a potential biomarker of liver function[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 42(1): 188-195.
- [44] Xie Y, Zhang H, Jin C, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced $T_1\rho$ imaging vs diffusion metrics for assessment liver inflammation and early stage fibrosis of nonalcoholic steatohepatitis in rabbits[J]. *Magn Reson Imaging*, 2018, 48: 34-41.
- [45] Braz PD, Fernandes PF, Araújo ONJ, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion weighted MR imaging at 3.0T: assessment of steatohepatitis and fibrosis compared with liver biopsy in type 2 diabetic patients[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125653.
- [46] Murphy P, Hooker J, Ang B, et al. Associations between histologic features of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and quantitative diffusion-weighted MRI measurements in adults[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 41(6): 1629-1638.
- [47] França M, Marti-Bonmati L, Alberich-Bayarri Á, et al. Evaluation of fibrosis and inflammation in diffuse liver diseases using intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging[J]. *Abdom Radiol*, 2017, 42(2): 468-477.
- [48] Hu G, Chan Q, Quan X, et al. Intravoxel incoherent motion MRI evaluation for the staging of liver fibrosis in a rat model[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 42(2): 331-339.
- [49] Shin HJ, Yoon H, Kim MJ, et al. Liver intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging for the assessment of hepatic steatosis and fibrosis in children[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(27): 3013-3020.
- [50] Cassinotto C. MR relaxometry in chronic liver diseases: Comparison of T_1 -mapping, T_2 -mapping, and diffusion-weighted imaging for assessing cirrhosis diagnosis and severity[J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(8): 1459-1465.
- [51] Sheng RF, Wang HQ, Yang L, et al. Assessment of liver fibrosis using T_1 -mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance[J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(7): 789-795.
- [52] Balassy C, Feier D, Peckradosavljevic M, et al. Susceptibility-weighted MR imaging in the grading of liver fibrosis: a feasibility study[J]. *Radiology*, 2014, 270(1): 149.
- [53] Hoad CL, Palaniyappan N, Kaye P, et al. A study of T_1 relaxation time as a measure of liver fibrosis and the influence of confounding histological factors[J]. *NMR Biomed*, 2015, 28(6): 706-714.
- [54] Choi YR, Lee JM, Yoon JH, et al. Comparison of magnetic resonance elastography and gadoxetate disodium-enhanced magnetic resonance imaging for the evaluation of hepatic fibrosis[J]. *Invest Radiol*, 2013, 48(8): 607-613.
- [55] Venkatesh SK, Talwalkar JA. When and how to use magnetic resonance elastography for patients with liver disease in clinical practice[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(7): 923-926.