



# Gd-EOB-DTPA 增强 $T_{1\rho}$ 成像 定量评价非酒精性脂肪肝的实验研究

陈发祥, 谢元亮, 张树桐, 王翔, 李惠

(华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院影像科, 湖北 武汉 430014)

**摘要:**目的 探讨钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)增强  $T_{1\rho}$  对非酒精性脂肪肝(NASH)严重性和炎症分级的诊断价值。方法 26 只成年大白兔以高脂-高胆固醇饲料喂养时长分别为 0、4、8 周和 12 周建立 NASH 模型;比较不同非酒精性脂肪性肝病活动度积分(NAS)和炎症分级(G0、G1、G2、G3)间  $T_{1\rho}$ 、肝胆期  $T_{1\rho}$ (HBP)、 $T_{1\rho}$  变化值( $\Delta\%$ )差异; $T_{1\rho}$  和  $T_{1\rho}$ (HBP)与 NAS 评分和炎症分级相关性分析采用 Spearman 相关性检验;采用 ROC 曲线分析评价  $T_{1\rho}$ 、 $T_{1\rho}$ (HBP)对 NASH 和进展期炎症的诊断价值;多元线性回归方程分析  $T_{1\rho}$ (HBP)的独立影响因子。结果  $T_{1\rho}$  和  $T_{1\rho}$ (HBP)值与 NAS 评分和炎症评分均呈正相关;NASH 组的  $T_{1\rho}$  (HBP)值与对照组、非酒精性脂肪肝(NAFL)均存在显著性差异( $P < 0.05$ ),G3 的  $T_{1\rho}$ (HBP)值与 G2、G1 和 G0 存在统计学差异( $P < 0.05$ ); $T_{1\rho}$ 、 $T_{1\rho}$ (HBP)诊断 NASH 的 AUC 分别为 0.849、0.949;诊断 G2-3 炎症的 AUC 分别为 0.925、0.922;纤维化和炎症是  $T_{1\rho}$ (HBP)主要独立影响因子。结论 Gd-EOB-DTPA 增强  $T_{1\rho}$  成像能反映 NASH 的严重性和炎症程度, $T_{1\rho}$ (HBP)在评价 NASH 活动性积分和炎症分级的诊断价值优于  $T_{1\rho}$ ,是更好的无创性影像标记物。

**关键词:**非酒精性脂肪肝;磁共振成像;定量评价

DOI:10.3969/j.issn.1002-1671.2019.03.034

中图分类号:R575.5;R445.2;R-332 文献标志码:A 文章编号:1002-1671(2019)03-0473-05

## The experimental study of Gd-EOB-DTPA enhanced $T_{1\rho}$ imaging in quantitative evaluation of nonalcoholic steatohepatitis

CHEN Faxiang, XIE Yuanliang, ZHANG Shutong, WANG Xiang, LI Hui

(Department of Radiology, Wuhan Central Hospital Affiliated to Tongji Medical College of  
Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China)

**Abstract: Objective** To assess the value of Gd-EOB-DTPA enhanced  $T_{1\rho}$  imaging in evaluating the severity and inflammation grade in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) rabbits model. **Methods** NASH models were established in 26 adult rabbits by feeding with the high-fat, high-cholesterol diet in a varied durations (0, 4, 8, 12 weeks).  $T_{1\rho}$ ,  $T_{1\rho}$  in the hepatobiliary phase (HBP) and change of  $T_{1\rho}$  ( $\Delta\%$ ) were compared among the different groups which were determined by different non-alcoholic fatty liver disease activity score (NAS) and inflammation grades. Spearman correlation analysis was used to assess the correlations of  $T_{1\rho}$ ,  $T_{1\rho}$ (HBP) with NAS scores and inflammation grades. ROC curve was performed to evaluate the diagnostic value of  $T_{1\rho}$ ,  $T_{1\rho}$ (HBP) in predicting NASH and advanced inflammation. **Results**  $T_{1\rho}$  and  $T_{1\rho}$ (HBP) were positively associated with NAS and inflammation scores. The differences of  $T_{1\rho}$  (HBP) among NASH, nonalcoholic fatty liver (NAFL) and normal liver were statistically significant ( $P < 0.05$ ).  $T_{1\rho}$  (HBP) was significantly different in the rabbits with grade 3 inflammation from in the rabbits with grade 0, grade 1 and grade 2 inflammation ( $P < 0.05$ ). AUCs of  $T_{1\rho}$  and  $T_{1\rho}$ (HBP) for differentiating NASH were 0.849 and 0.949, respectively. AUC of  $T_{1\rho}$  and  $T_{1\rho}$ -HBP for diagnosing grade 2 and grade 3 inflammation were 0.925 and 0.922, respectively. Fibrosis and inflammation were the main independent factors affecting  $T_{1\rho}$  (HBP). **Conclusion** Gd-EOB-DTPA enhanced  $T_{1\rho}$  imaging can reflect the severity of NASH and degree of inflammation.  $T_{1\rho}$ (HBP) might be a more superior noninvasive imaging biomarker than non-enhanced  $T_{1\rho}$  for assessment of NASH activity and inflammation grading.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis; magnetic resonance imaging; quantitative evaluation

**作者简介:**陈发祥(1976-),男,江西省永丰县人,本科,主治医师,主要从事消化系统及骨骼肌肉系统影像诊断工作。

通信作者:王翔, E-mail: wangxiang385@aliyun.com

**基金项目:**湖北省卫生和计划生育委员会临床科研项目(WJ2017F019)。

非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)呈全球化流行趋势,国人的总体发病率 15%~30%<sup>[1-2]</sup>。NAFLD 与糖尿病、心脑血管病密切相

关<sup>[3]</sup>。非酒精性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)是 NAFLD 的一种严重类型,有进展为肝纤维化、肝硬化甚至肝癌的风险<sup>[4]</sup>。目前肝活检仍是诊断 NAFLD 的金标准,但其有创性和采样误差限制其广泛应用。超声、CT、常规 MRI 可以半定量或定量评价 NAFLD 的肝脏脂肪含量、进展期纤维化,但对于肝脏炎症诊断敏感性和准确性较差。本文拟用高脂-高胆固醇饮食诱导 NASH 兔模型,探讨钆塞酸二钠(gadolinium ethoxybenzyl-diethylenetriaminepentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA)增强的  $T_{1\rho}$  评价 NASH 的诊断表现。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 本实验方案得到武汉大学医学院医学实验动物伦理委员会批准(编号 02516102B)。26 只普通级雄性健康新西兰大白兔(体质量 2.2~2.4 kg/只)随机分成 2 组,即对照组(A 组 6 只)和实验组(20 只),实验组随机分为 B(6 只)、C(7 只)、D(7 只)3 个亚组。参考邓宇等<sup>[5]</sup>采用高脂-高胆固醇饮食(10%猪油+2%胆固醇+88%标准饲料)建立 NASH 模型, B、C、D 亚组完全高脂-高胆固醇饲料喂养时间分别为 4、8 周和 12 周。

**1.2 检查方法** 采用飞利浦 3.0T MR 成像仪(Ingenia 3.0)和 32 通道体部相控阵线圈。所有 MRI 采集采用自由呼吸模式。扫描序列依次为:(1)轴位快速自旋回波序列  $T_2$ WI, TR 1 000 ms, TE 80 ms, 反转角  $90^\circ$ , 层厚 4 mm, NSA 1;(2)轴位  $T_{1\rho}$ , TR 4.2 ms, TE 2.1 ms, 反转角  $10^\circ$ , 矩阵  $224 \times 224$ , 层厚 4 mm, NSA 4, 并行采集加速因子 2, 锁脉冲频率 500 Hz, 自旋锁时间 1、10、20、40、60 ms;(3)轴位 mDIXON, TR 4.9 ms, TE 1.71/3.2 ms, 反转角  $15^\circ$ , NSA 1, 生成脂肪图、正相位图、反相位图和水图;(4)动态增强轴位 THRIVE, TR 5.1 ms, TE 1.68/3.3 ms, 反转角  $15^\circ$ , 动态 4, NSA 2;(5)肝胆期  $T_{1\rho}$ (HBP), 动态增强 20 min 后扫描, 参数同  $T_{1\rho}$ 。增强扫描采用 Gd-EOB-DTPA 注射液(剂量 0.025 mmol/kg, 流率 2 mL/s)手推团注, 对比剂注射完成后使用 20 mL 生理盐水以同样流速跟踪注射。检查前兔禁食、禁水 12 h, 麻醉后使用自制扫描架, 取仰卧位, 将兔耳外露以利于静脉穿刺, 用腹带固定腹部抑制呼吸, 将四肢固定于扫描架。

**1.3 数据处理**  $T_{1\rho}$  数据处理使用基于 IDL6.4(Research Systems, Boulder, CO)自行编写的图像后处理软件。采用 MRICron 软件(Chris Rorden's MRICron, version 4.0)呈现  $T_{1\rho}$  mapping 图和测量  $T_{1\rho}$  值。

$T_{1\rho}$  采用基于逐一体素法单指数数据拟合:

$$M(\text{TSL}) = M_0 \cdot \exp(-\text{TSL}/T_{1\rho})$$

其中,  $M_0$  表示平衡磁化, TSL 表示锁定脉冲的时间。

$T_{1\rho}$  变化率( $\Delta\%$ ):

$$(\Delta\%) = 100\% \times (T_{1\rho_{\text{pre}}} - T_{1\rho_{\text{post}}}) / T_{1\rho_{\text{pre}}}$$

其中  $T_{1\rho_{\text{pre}}}$  和  $T_{1\rho_{\text{post}}}$  分别表示肝脏 Gd-EOB-DTPA 增强前、后的  $T_{1\rho}$  值。

**1.4 组织学处理与分析** 肝组织标本组织学评价依据非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)<sup>[6]</sup>, 进行 NAFLD 活动度积分(NAFLD activity score, NAS)和肝纤维化分期。NAS 积分为半定量评分系统,  $\text{NAS} < 3$ , 排除 NASH;  $\text{NAS} > 4$ , 诊断 NASH; 介于两者之间为 NASH 可能。规定不伴有小叶内炎症、气球样变和纤维化但肝脂肪变  $> 33\%$  者为非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver, NAFL); 脂肪变达不到此程度者称为肝细胞脂肪变。肝脏炎症活动度分为 G0~4 级; 肝纤维化程度分为 S0~4 期。病理组织学由 1 名有 12 年肝活检病理诊断经验的病理科医师对所有切片进行分析。

**1.5 统计学分析** 统计学处理采用 SPSS19.0 和 MedCalc15.8 软件进行。Spearman 秩相关分析  $T_{1\rho}$ 、 $T_{1\rho}$ (HBP)和  $\Delta\%$ 与 NAFLD 活动度积分、炎症及纤维化分级的相关性。不同 NAS 评分、炎症分级间  $T_{1\rho}$ 、 $T_{1\rho}$ (HBP)和  $\Delta\%$ 采用 ANOVA 检验(方差齐性)或 Kruskal-Wallis test 检验(方差不齐性)。多重比较采用 Dunnett-t 检验和 Dunn's-T3 校正检验。采用 ROC 曲线分析  $T_{1\rho}$ 、 $T_{1\rho}$ (HBP)、 $\Delta\%$ 对 NASH、炎症和肝纤维化的诊断表现,  $P < 0.05$  为有统计学差异。

## 2 结果

**2.1 动物模型及病理学改变** 高脂-高胆固醇饮食 4 周即有形成轻度脂肪肝。4 周后根据组织学所见, NAFLD 实验组 19 只兔(有 1 只显示肝脏正常)中, 8 只兔(D 组 5 只和 C 组 3 只)诊断为 NASH; 6 只兔(D 组 2 只、C 组 3 只、B 组 1 只)诊断为 NASH 可能; 其余 5 只诊断为 NAFL。6 只白兔(D 组 3 只、C 组 3 只)形成 G3 炎症; 6 只白兔(D 组 3 只、C 组 2 只、B 组 1 只)形成 G2 炎症; 7 只白兔(D 组 1 只、C 组 2 只、B 组 4 只)形成 G1 炎症; 7 只白兔(A 组 6 只、B 组 1 只)无炎症。4 只 D 组白兔形成 S2 级纤维化; 8 只白兔(D 组 3 只、C 组 5 只)形成 S1 级纤维化; 其余兔未见纤维化表现。肝细胞脂肪变, 3 分 11 只, 2 分 7 只, 1 分 1 只, 0 分 6 只白兔。

**2.2  $T_{1\rho}$  值在 NASH 的改变** Spearman 相关分析,  $T_{1\rho}$  和  $T_{1\rho}$ (HBP) 值与 NAS 评分呈正相关( $T_{1\rho}: r = 0.658, P < 0.001; T_{1\rho}$ (HBP):  $r = 0.750, P < 0.001$ ),  $\Delta\%$  与 NAS 评分呈良好负相关( $r = -0.631, P < 0.001$ )。NASH 组  $T_{1\rho}$ (HBP) 值高于非 NASH 各个亚组(表 1; 图 1)。 $T_{1\rho}$  和  $T_{1\rho}$ (HBP) 值与炎症评分呈良好正相关

( $T_{1\rho}: r = 0.790, P < 0.001; T_{1\rho}$ (HBP):  $r = 0.812, P < 0.001$ ),  $\Delta\%$  与炎症评分呈一般性负相关( $r = -0.538, P < 0.01$ )。G3 炎症的  $T_{1\rho}$ (HBP) 均高于 G2、G1 和 G0 炎症,  $\Delta\%$  则显著减低( $P < 0.05$ ), 比  $T_{1\rho}$  明显(表 2)。

**2.3 ROC 曲线分析**  $T_{1\rho}$ 、 $T_{1\rho}$ (HBP) 和  $\Delta\%$  值诊断 NASH 和 G2~3 级炎症的诊断表现见表 3。

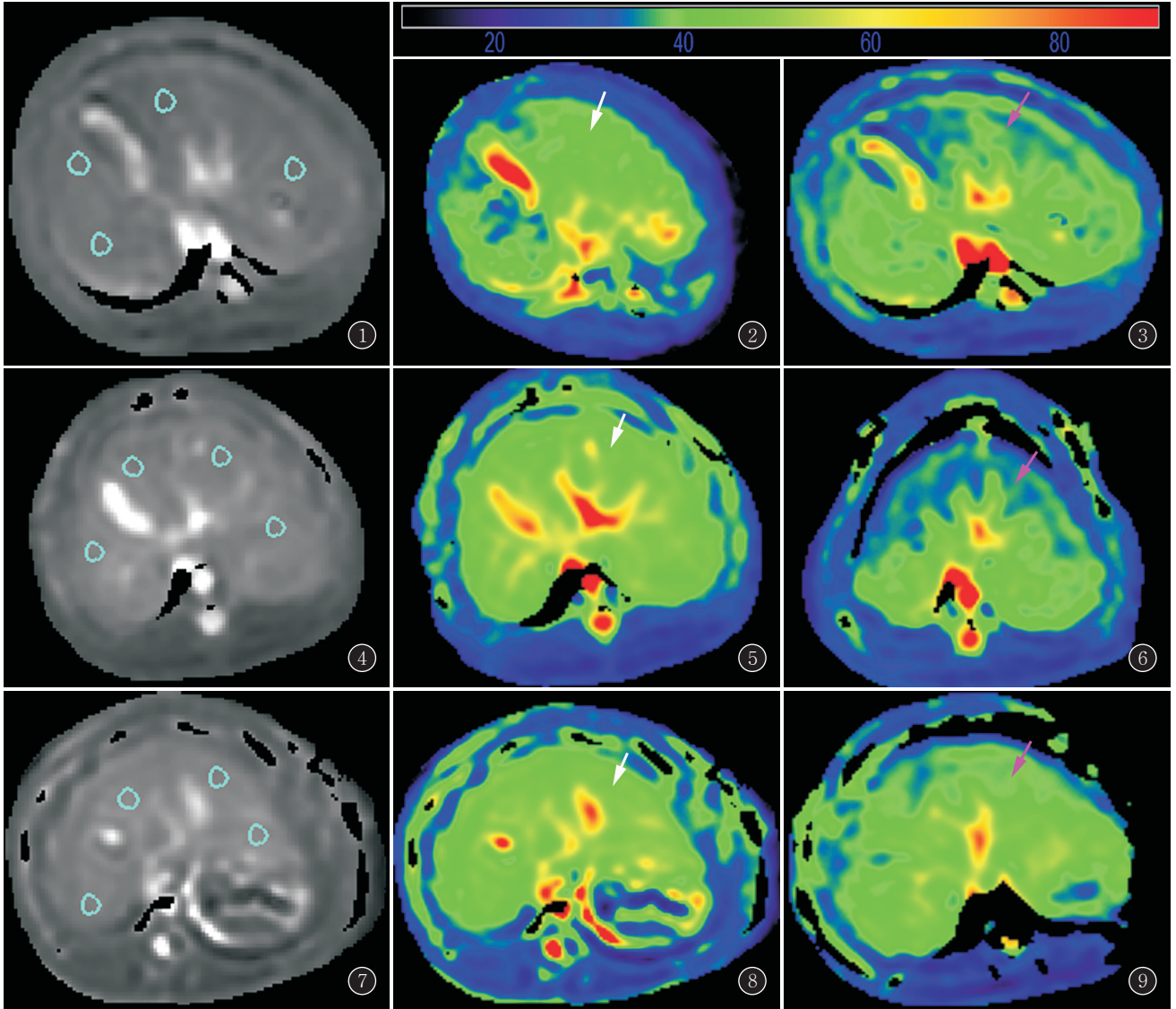


图 1~9 Gd-EOB-DTPA 增强前(白箭)、增强后(紫红箭) $T_{1\rho}$ mapping。对照组 ROI 示意 A(TSL 20 ms)、增强前(B)、增强后(C); NAFLD 组 ROI 示意 D(TSL 20 ms)、增强前(E)、增强后(F); NASH 组 ROI 示意 G(TSL 20 ms)、增强前(H)、增强后(I); 增强前 NASH 组  $T_{1\rho}$  值高于对照组; 正常和 NAFLD 较 NASH 肝脏增强后的  $T_{1\rho}$  值下降明显, 伪彩图显示由绿色变为蓝色, 而 NASH 增强后  $T_{1\rho}$ (HBP) 值下降程度减低

表 1 不同 NAS 评分的  $T_{1\rho}$ 、 $T_{1\rho}$ (HBP) 和  $\Delta\%$  值

	正常( $n=6$ )	NAFLD( $n=5$ )	可能( $n=6$ )	NASH( $n=8$ )
$T_{1\rho}$ (ms)	40.50±1.34	42.48±2.08	43.33±3.45	45.48±2.40 <sup>a</sup>
$T_{1\rho}$ (HBP) (ms)	34.37±1.74 <sup>b</sup>	36.62±2.34 <sup>b</sup>	36.92±3.51 <sup>b</sup>	42.31±3.07
$\Delta\%$ (IQR)	14.4(11.2~23.1)	12.3(11.2~19.9)	14.8(10.9~20.8)	7.8(1.9~11.6)

注: a, 表示对照组与 NASH 存在统计学差异( $P < 0.05$ ); b, 表示与 NASH 比较存在统计学差异( $P < 0.05$ )



表 2 不同炎症分级的  $T_{1\rho}$ 、 $T_{1\rho}$ (HBP) 和  $\Delta\%$  值

炎症	$T_{1\rho}$ (ms)	$T_{1\rho}$ (HBP) (ms)	$\Delta\%$ (IQR)
G0(n=7)	40.50±1.34 <sup>a</sup>	34.37±1.74 <sup>a</sup>	14.40(10.63~19.60) <sup>a</sup>
G1(n=7)	41.89±1.98 <sup>a</sup>	36.16±2.59 <sup>a</sup>	12.25(10.05~17.32)
G2(n=6)	44.38±2.88	38.62±2.56 <sup>a</sup>	13.60(8.33~17.55)
G3(n=6)	46.53±1.63	43.45±2.59	6.68(3.0~10.36)

注:a,表示与 G3 比较存在统计学差异( $P<0.05$ )

表 3  $T_{1\rho}$ 、 $T_{1\rho}$ (HBP)和  $\Delta\%$ 值诊断 NASH 和 G2~3 级炎症 ROC 曲线分析

	AUC	Cut-off	敏感性(%)	特异性(%)
NASH				
$T_{1\rho}$ (ms)	0.849(0.650~0.960)	43.80	75.00(34.9~96.8)	88.24(63.6~98.5)
$T_{1\rho}$ (HBP)(ms)	0.949(0.780~0.997)	38.60	100.00(63.1~100.0)	82.35(56.6~96.2)
$\Delta\%$ (IQR)	0.971(0.813~1.000)	8.70	87.50(47.3~99.7)	100.00(80.5~100.0)
G2~3 炎症				
$T_{1\rho}$ (ms)	0.925(0.747~0.992)	42.60	90.91(58.7~99.8)	85.71(57.2~98.2)
$T_{1\rho}$ (HBP)(ms)	0.922(0.743~0.991)	35.80	100.00(71.5~100.0)	71.43(41.9~91.6)
$\Delta\%$ (IQR)	0.740(0.528~0.893)	8.70	54.55(23.4~83.3)	92.86(66.1~99.8)

注:括号中数据表示为 95%CI

**2.4 多元线性回归分析**  $T_{1\rho}$ (HBP)主要由炎症( $R^2 = 0.746, P = 0.002$ )与纤维化( $R^2 = 0.624, P = 0.002$ )决定。纤维化(X1)和炎症(X2)是  $T_{1\rho}$ (HBP)主要独立影响因子(标化  $\beta = 0.791, 0.504$ ),肝脂肪含量未进入方程( $Y = 2.749X1 + 1.778X2 + 34.198$ )。X1 和 X2 容差为 0.562 和 0.562,方差膨胀因子(VIF)为 1.780 和 1.780,说明不存在多重共线性。

### 3 讨论

本研究采用改变高脂-高胆固醇饮食的喂养时间成功复制了 NASH 模型,4 周完全性高脂-高胆固醇饮食后渐渐形成不同程度的 NAFL、脂肪性肝炎及轻度纤维化,个体间肝脏改变与喂养时长不尽相同。

$T_{1\rho}$  弛豫指的是在质子旋转的坐标系中向 X、Y 平面施加的自旋锁脉冲后得到的自旋-晶格弛豫<sup>[7]</sup>。自旋锁定脉冲频率通常为数百至数千 Hz 的低频,因此  $T_{1\rho}$  对低频运动敏感,晶格中的低频运动与大分子存在相关,反映质子与大分子的能量交换,可应用于探查组织中的蛋白质、蛋白多糖等大分子变化。有动物和人体研究表明, $T_{1\rho}$  值随着肝脏纤维化程度的增加而增加<sup>[8-9]</sup>。采用黑血  $T_{1\rho}$  成像可以检测出 S1~2 级的肝纤维化<sup>[10]</sup>。肝纤维化时,细胞外间隙(中央静脉周围、门静脉周围)大量胶原及其他大分子物质沉积,降低了水分子与大分子的质子交换速率, $T_{1\rho}$  值延长。

在本研究中,笔者发现在 NASH 和 G3 级炎症的  $T_{1\rho}$  值与正常肝脏有显著性增大,但在 NAFL 及 G1~

2 级炎症阶段并无显著性增大。 $T_{1\rho}$ (HBP)比  $T_{1\rho}$  在不同 NAS 评分组和炎症分级组间的差异更加显著。其可能的原因是:(1)在正常人,静脉注射 Gd-EOB-DTPA 后大约 50%对比剂为肝细胞摄取并经胆道排泄,剩下的 50%经肾脏排泄,在 20 min 肝细胞摄取达到峰值<sup>[11]</sup>,而 NAFLD 中,随着炎症和纤维化的进展,细胞外炎性细胞浸润和少许胶原物质导致  $T_{1\rho}$  值有一定程度的延长;(2)NASH 时肝脏细胞受损,细胞膜阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptide, OATP)功能下调<sup>[12]</sup>,进入肝细胞的 Gd-EOB-DTPA 减少,导致增强后  $T_{1\rho}$  值下降不明显,而 NAFL 未受损的肝细胞保留摄入 Gd-EOB-DTPA 功能,增强后的  $T_{1\rho}$  值则明显下降,这样 NASH 与非 NASH 之间的差异更加明显。最近一项研究对 NASH 肝脏进行静脉团注 Gd-EOB-DTPA 连续动态增强扫描,发现 NASH 肝脏的达峰时间和廓清半衰期均延长,最大强化程度下降,进一步证实了 NASH 肝细胞存在 Gd-EOB-DTPA 转运失调<sup>[13]</sup>。

多种影像无创性影像学方法应用于 NAFLD 评价,但结果差异较大。弹性成像,包括瞬时弹性成像(transient elastography, TE)、声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)和磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE),可用于诊断肝纤维化<sup>[14]</sup>。TE 因为操作方便、费用低被临床广泛接受,但是 TE 和 ARFI 操作者依赖性强,尤其是肥胖患者,由于腹壁脂肪对超声的反射导致其评

估 NAFLD 的准确性下降。Cui 等<sup>[15]</sup>比较了 MRE 和 ARFI 技术对 NAFLD 的诊断价值,在肥胖患者(BMI 35.0~39.9 kg/m<sup>2</sup>),AFRI 的 AUC 为 0.534,而 MRE 可达 0.914。MRE 操作复杂,尚未广泛进入临床应用。IVIM 是基于水分子扩散运动和血液微循环的双指数模型,理论上比单指数模型的 DWI 准确性更高。Murphy 等<sup>[16]</sup>对 89 例 NAFLD 成人患者进行 IVIM 成像,结果显示 f、D、ADC 值与炎症无显著性相关。另一项采用 3.0T MR 设备进行 IVIM 成像研究显示脂肪变性的肝脏 D 和 D\* 值均下降, f 值升高<sup>[17]</sup>。这些研究矛盾的结果一方面是因为 IVIM 成像参数和拟合模型不同,还与肝脏运动、肝铁质沉积对参数测量的影响有关<sup>[18]</sup>。因此,用 IVIM 模型评价 NAFLD 的 NAFL 至 NASH 早期阶段仍需谨慎。

本研究有一定局限性:(1)本研究 NAFLD 动物模型病理组织学结构不均衡,肝纤维化比例小,没有形成 S3~4 级纤维化和肝硬化;(2)T<sub>1</sub>ρ 扫描采用自由呼吸模式成像,尽管采用了深度麻醉减小呼吸的幅度与频数及用束缚带固定腹部,但肝脏运动不能完全克服;(3)20 min T<sub>1</sub>ρ (HBP)扫描是基于人体对 Gd-EOB-DTPA 的药代动力学经验,兔肝的最大强化尚不确定。

综上所述,Gd-EOB-DTPA 增强的肝 T<sub>1</sub>ρ 成像对 NASH 的严重性和炎症具有很高的诊断价值,有望将 NAFLD 的无创性诊断前移至炎症阶段。

#### 参考文献:

[1] WONG V W, WONG G L, YEUNG D K, et al. Incidence of non-alcoholic fatty liver disease in Hong Kong: a population study with paired proton-magnetic resonance spectroscopy [J]. *J Hepatol*, 2015, 62 (1): 182-189. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.041.

[2] HU X, HUANG Y, BAO Z, et al. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in Shanghai work-units [J]. *BMC Gastroenterol*, 2012, 12: 123. DOI: 10.1186/1471-230X-12-123.

[3] ABDEL DYEM S M, GODA T, KHODEIR S A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with acute ischemic stroke is associated with more severe stroke and worse outcome [J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(4): 915-919. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.04.115.

[4] EKSTEDT M, HAGSTRÖM H, NASR P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up [J]. *Hepatology*, 2015, 61(5): 1547-1554. DOI: 10.1002/hep.27368.

[5] 邓 宇, 李新春, 何建勋, 等. 高脂饮食诱导实验兔非酒精性脂肪肝病模型的建立 [J]. *中华生物医学工程*, 2016, 22(1): 31-36. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1927.2016.01.006.

[6] 中华医学会肝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(2010 年修订版) [J]. *中华肝病杂志*, 2010, 18 (3): 163-166. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2010.01.006.

[7] WANG Y X, YUAN J, CHU E S, et al. T<sub>1</sub>rho MR imaging is sensitive to evaluate liver fibrosis: an experimental study in a rat biliary duct ligation model [J]. *Radiology*, 2011, 259 (3): 712-719. DOI: 10.1148/radiol.11101638.

[8] 史 达, 李师思, 李静宇, 等. MRI T<sub>1</sub>rho 值在诊断大鼠肝纤维化分期中的应用 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2016, 24 (9): 645-649. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2016.09.002.

[9] XIE S, LI Q, CHENG Y, et al. Impact of liver fibrosis and fatty liver on T<sub>1</sub>rho measurements: a prospective study [J]. *Korean J Radiol*, 2017, 18(6): 898-905. DOI: 10.3348/kjr.2017.18.6.898.

[10] KOON C M, ZHANG X, CHEN W, et al. Black blood T<sub>1</sub>rho MR imaging may diagnose early stage liver fibrosis: a proof-of-principle study with rat biliary duct ligation model [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2016, 6(4): 353-363. DOI: 10.21037/qims.2016.08.11.

[11] Gadoxate disodium; gadolinium EOB DTPA, gadoteric acid, Gd-EOB-DTPA [J]. *Drugs R D*, 2004, 5(4): 227-230.

[12] FISHER C D, LICKTEIG A J, AUGUSTINE L M, et al. Experimental non-alcoholic fatty liver disease results in decreased hepatic uptake transporter expression and function in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 613(1/2/3): 119-127. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.04.002.

[13] YAMADA T, OBATA A, KASHIWAGI Y, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced-MR imaging in the inflammation stage of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in mice [J]. *Magn Reson Imaging*, 2016, 34(6): 724-729. DOI: 10.1016/j.mri.2016.03.009.

[14] 张 敏, 王 敏, 贾守强, 等. 3D-DIXON 定量诊断非酒精性脂肪肝的价值 [J]. *实用放射学杂志*, 2017, 33(11): 1692-1695. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2017.11.011.

[15] CUI J, HEBA E, HERNANDEZ C, et al. Magnetic resonance elastography is superior to acoustic radiation force impulse for the diagnosis of fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study [J]. *Hepatology*, 2016, 63 (2): 453-461. DOI: 10.1002/hep.28337.

[16] 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. DOI: 10.1002/jmri.24755.

[17] GUIU B, PETIT J M, CAPITAN V, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging in nonalcoholic fatty liver disease: a 3.0-T MR study [J]. *Radiology*, 2012, 265(1): 96-103. DOI: 10.1148/radiol.12112478.

[18] 岳丽娜, 高梅梅, 胡慧玲, 等. 兔肝脏 3.0T MR 多模态定量成像扫描技术探讨 [J]. *实用放射学杂志*, 2017, 33(6): 944-947. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2017.06.034.

(收稿日期: 2018-05-12; 修回日期: 2018-06-18)