

防治指南

《2017年国际原发性硬化性胆管炎研究组立场声明: 原发性硬化性胆管炎MRI检查建议》摘译

朱奕舟,王颖,朱昌译,徐晓蓉 审校

(同济大学附属第十人民医院 消化内科,上海 200072)

关键词:胆管炎,硬化性;诊断显像;磁共振成像;胰胆管造影术,磁共振;诊疗准则

中图分类号:R575.7

文献标志码:B

文章编号:1001-5256(2018)01-0039-05

An excerpt of recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC – A position statement from the International PSC Study Group (2017)

ZHU Yizhou, WANG Ying, ZHU Chang, et al. (Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China)

Key words: cholangitis, sclerosing; diagnostic imaging; magnetic resonance imaging; cholangiopancreatography, magnetic resonance; practice guideline

1 介绍

原发性硬化性胆管炎(PSC)是一种少见的进行性疾病,以胆管炎症和纤维化引起胆管狭窄为特征,最终导致死亡,肝移植患者的平均生存期为15~20年。PSC与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)密切相关。PSC是一种癌前状态,与结直肠、肝胆肿瘤发生风险相关。

当怀疑PSC时,可选择磁共振成像(MRI)和磁共振胰胆管造影(MRCP)作为一种非侵入性的影像学检查方法。但是不同机构的MRI标准和操作流程大不相同。此外,影像学技术用于下列目的的需求尚未实现:(1)疾病的早期发现;(2)确定疾病的阶段、活动性和预后;(3)治疗反应的评估;(4)对胆管“明显狭窄”的临床定义;(5)胆管细胞癌(cholangiocarcinoma, CCA)的早期发现。MRI/MRCP作为一种快速发展的非侵入性检查技术,有满足上述需求的可能。然而PSC患者如何进行MRI/MRCP,目前为止没有明确的技术标准。

基于上述未满足的需求,国际PSC研究组召集PSC领域的肝病学家和放射学家,成立了工作组,旨

在评估不同国家PSC患者进行MRI/MRCP的实践情况,定义MRI/MRCP用于PSC的最低质量标准,将MRI在PSC诊断和管理中的作用归纳成文。此外,为改善患者关怀,避免不必要的健康相关成本,还明确阐述了一些关键问题。

由于现有临床试验无法提供强有力的证据,工作组决定基于对现有文献的回顾和分析以及工作组成员在领域内的临床经验,提出一个立场声明。根据GRADE系统进行证据质量及推荐强度分级,证据质量等级分为:A(高)、B(中)、C(低),推荐强度等级分为:1(强)、2(弱)。

2 MRI/MRCP概述

2.1 技术回顾 MRCP使用高强度磁场,利用胆汁相对于周围结构的T2加权像(T2-weighted imaging, T2WI)高信号强度,来呈现胆管和胰管的详细影像。这种成像方法取决于T2WI,所以不需要使用造影剂来获得胆管影像。进行检查前患者需要禁食以减少周围肠道内的液体,以免干扰胆管的成像。

应用MRI造影剂可加强肿块和炎症的检出与鉴别,以及肝功能的评估。大多数MRI造影剂基于钆(Gd),一种具有强顺磁性的元素。根据静脉注射后的生物分布,现有的MRI造影剂可分为单纯细胞外或细胞外兼肝脏特异性。类似于CT使用的含碘造影剂,MRI细胞外造影剂适用于评估血管系统,以及根

doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2018.01.008

收稿日期:2017-12-11;修回日期:2017-12-11。

作者简介:朱奕舟(1993-),男,主要从事胆胰疾病的相关研究。

通信作者:徐晓蓉,电子信箱:xuxr@tongji.edu.cn。

据肿瘤形态和灌注导致的非特异性增强表现,进行病变的检出与定性。

肝(肝胆)特异性造影剂也称为联合或双峰造影剂,可以提供常规的细胞外和肝特异性钆螯合物的成像特点。通过对亲脂侧链配合基的化学修饰,介导肝细胞的部分吸收和随后的胆道排泄,提高了 T1 加权像(T1-weighted imaging, T1WI)肝、胆管和肝细胞内病变的信号强度。因此病变的定性不仅取决于血管供应情况,还取决于肝细胞功能。肝特异性造影剂的双峰特性允许动态增强成像,以及在所谓的“肝胆期”采集图像,包括获得造影剂增强 T1WI 胆管成像。目前,有 2 种可用的肝特异性造影剂:钆贝葡胺和钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)。二者的肝吸收及胆道排泄量取决于肝功能情况。对于肝肾功能正常的患者,Gd-EOB-DTPA 和钆贝葡胺的肝吸收及胆道排泄量分别为约 50% 和 3%~5%。

使用基于钆的 MRI 造影剂时,应注意肾功能等禁忌证。除了肾源性系统性纤维化外,最近发现即使肾功能正常的患者,在反复进行增强 MRI 检查后,其大脑中也可检测到钆沉积物。这似乎与钆螯合物的稳定性有关。线性的钆螯合物稳定性差,与稳定的大环结构相比风险更大。不过这些沉积物的长期临床意义目前尚不明确。在此背景下,应该平衡增强 MRI 对 PSC 患者的潜在风险和益处,并遵守最新出版的关于 MRI 技术的共识建议。

2.2 功能性 MRI 回顾 肝功能的非侵入性检测方法(使用钆喷酸葡胺或 Gd-EOB-DTPA 进行动态增强 MRI)可用于肝灌注的评估。50% 左右的 Gd-EOB-DTPA 由肝细胞分泌到胆道系统中,据此可建立二室模型用于测量肝灌注和肝胆功能。临床前研究揭示了肝特异性动态增强 MRI 用于计算功能参数(如肝细胞摄取分数和相对输入血流)的可行性。在 PSC 患者中计算这些参数,肝段的肝细胞摄取分数和相对输入血流在肝内分布不均,似乎与节段性的胆道阻塞相关。这个方法有一定前景,但其需要外部软件进行后期处理,对于临床实践可能过于耗时。

在最近的一项 MRI 研究中,肝纵向弛豫时间定量成像被证实是评估总体肝功能的可行技术,也有可能用于推测 PSC 患者肝段水平的肝功能。T1 的下降与肝酶、疾病阶段和梅奥风险评分相关。肝实质造影剂增强相对指数作为一个新的可选方法,可能更适用于临床,其提供了关于造影剂吸收的定量信息,可作为

活动性炎症或结构改变的征象。

2.3 磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)回顾 肝纤维化的非侵入性检测方法——肝硬度是肝纤维化的一个替代指标,可以通过弹性成像测定。临床使用的弹性成像技术有 2 种:MRE 和基于剪切波的超声技术,如瞬时弹性成像(transient elastography, TE)。MRE 通过外部驱动器将剪切波传递给患者,该剪切波的传播可被一个特殊的 MRI 序列所显示,然后经软件算法将这些信息生成一个弹性图,放射科医师在图上可选择区域来确定平均硬度。TE 是一种基于剪切波的超声技术,可用于测量肝硬度。上述 2 种测量方法都被证实与 PSC 患者纤维化的组织学分级和预后相吻合。与 TE 相比,MRE 可能具有一些关键的优势。例如,首先 MRE 的表现不会受到肥胖或肋间隙狭窄等解剖限制的影响;第二,PSC 纤维化可以是分布不均衡的,而 MRE 能够评估的肝体积超过 TE 1000 倍;此外,进行 MRE 的同时可以进行 MRCP,不需要额外的时间或成本;MRE 还可识别严重的胆道狭窄,这一点十分重要,因为无论纤维化的程度如何,胆道梗阻都会增加肝硬度。到目前为止,尚无非安慰剂对照试验研究对 TE 或其他剪切波技术与 MRE 在 PSC 患者的表现进行比较,并且 MRE 在欧洲并未广泛使用。

除了 MRE 之外,弥散加权像(diffusion-weighted imaging, DWI)也可用于定量检测肝纤维化以及炎症,还有可能加强检出肝肿瘤。然而,DWI 对纤维化分级的区分能力不如 MRE 和 TE,同样未应用于临床实践。

3 建立 MRI/MRCP 对 PSC 的诊断

3.1 临床需要和证据总结 胆管造影对大胆管型 PSC 的诊断是必需的。所有主要学会的实践指南均支持 MRCP 作为怀疑 PSC 患者的首选诊断方法。大胆管型 PSC 的胆管造影经典特征包括肝内和(或)肝外胆管的多灶性狭窄、局部扩张以及胆管壁增厚。T1WI、T2WI 和造影剂增强的 T1WI 能够显示较大胆管壁的增厚和胆管周围炎症的征象,还可以观察到外周肝内胆管闭塞(称为剪枝征)。需要注意的是,肝外胆管不受累极其罕见,当遇到这种情况时,应考虑进一步检查。MRCP 还可观察到十二指肠乳头的回缩。这些胆管造影特征并不能确诊 PSC,也无法区分原发性与继发性硬化性胆管炎,尤其在不伴有 IBD 时,诊断更为困难。例如,当未累及胰腺等 IgG4 相关的器官时,IgG4 相关胆管炎的表现可与 PSC 十分相似。

PSC 还可能观察到肝实质的改变,例如慢性胆管梗阻引起的肝节段或小叶萎缩伴随代偿性肥大。据报道,早期 PSC 可表现出分布不均衡的周围实质增强和胆囊增大,但这些特征对 PSC 诊断的敏感度和特异度尚不明确。

MRCP 的诊断准确度接近内镜逆行胰胆管造影(ERCP),准确度分别为 83% 和 85%。一项对 2000 年-2006 年间研究的荟萃分析显示,MRCP 诊断 PSC 的敏感度为 86%,特异度为 94%。此外,首选 MRCP (而非 ERCP)已被证明是具有成本效益的诊断方法。而且 MRI/MRCP 是非侵入性、无辐射的,还可用于肝实质和周围结构的评估。

应用于 IBD 人群(无论症状或肝功能指标)时,MRCP 有助于发现亚临床 PSC,增加了 3 倍的 PSC 检出率。因此,MRCP 具有能够发现早期 PSC 的潜力。在将来,发现早期 PSC 可以帮助选择有效的治疗措施,在抗炎或抗纤维化药物仍然有效的时点,及早识别这些患者并纳入临床研究,从而帮助延长患者的非移植生存期。然而,即便使用先进的 3T 磁共振技术,MRI 对远端胆总管的评估和更小的外周胆管微小的病理改变检测仍具有局限性。事实上,约 10% 的 PSC 患者具有正常的胆管造影(小胆管型 PSC),需要肝活组织检查来明确诊断。

MRI 扫描仪和成像方法的差异可能导致不同机构间影像的异质性。讨论建立 PSC 进行 MRI 的通用最低标准时,工作组考虑了技术能力、扫描方法的成本和时间、诊断 PSC 的第 1 年内增加诊断 CCA 的风险以及在将来的研究中各中心间成像比较的需要。这些建议并非基于强有力的证据,但都经过多学科专家的讨论,代表了参加研讨会和随后讨论的肝病学家和放射学家的多数意见。关于 MRI 技术方面的更多信息,可参考欧洲胃肠道和腹部放射学学会的最新共识声明。

3.2 指导声明

(1)对怀疑 PSC 的患者,MRCP 应作为首选的影像诊断方法。(1A)

(2)对怀疑 PSC 患者的诊断可以选择单独应用最低标准或应用包括使用造影剂在内的更完善的检查。(2C)

建议诊断怀疑 PSC 患者的最低标准:

1)应用磁场强度至少 1.5T 的 MRI 扫描仪。3T 扫描仪可展示出更高的空间分辨率,在可行的情况

下,则首选 3 T 扫描仪。(1C)

2)理想状况下,MRCP 应在干预治疗或支架植入之前进行。(1C)

3)建议 MRCP 前禁食至少 4 h。抑制胃和十二指肠内容物的信号会有所帮助,例如,口服稀释的静脉钆造影剂(1 ml 加 200 ml 水)或菠萝汁。(1C)

4)MRCP:MRCP T2WI 对二、三级胆管的成像优于 T1WI;3D-MRCP(建议分层厚度 1 mm)优于 2D-MRCP,因为使用更薄的分层可显示出更高的分辨率。若 3D 成像有伪影,患者无法持续屏气,或者呼吸门控不可用时,可能无法获得良好的 3D-MRCP 影像,出现这些情况时应考虑使用 2D-MRCP 单次激发序列。(1C)

5)正交冠状面成像覆盖了从前到后的大部分肝脏,是充分评估外周胆管的首选方法。(1C)

6)MRI:应使用 T2WI 轴向序列。应考虑 T1WI,可增加肝实质的信息。应优先考虑脂肪抑制序列。(1C)

对怀疑 PSC 患者首次进行 MRI/MRCP 诊断时建议应用下列完整的检查方法。该检查方法包括了 MRI 造影剂的使用:

1)MRCP:参见上文中的最低标准建议(A)。如果使用肝胆特异性造影剂,应该在注射之前先获得高分辨率的 3D-MRCP 序列。(1C)

2)没有足够的数据来推荐 2 种造影剂的选择,因此下列 2 种方法都可选择:

①细胞外造影剂的 MRI 应使用以下序列:使用基于钆的细胞外造影剂的 T1WI(增强前、动脉期、门静脉期、3~5 min 后实质期、脂肪抑制)。轴位和冠状位 T2WI。(1C)

②肝胆特异性造影剂的 MRI 应使用以下序列:使用 Gd-EOB-DTPA 的 T1WI[增强前、动脉期、门静脉期、延迟期、肝胆期(脂肪抑制)],以及轴位和冠状位 T2WI。(1C)

3)应考虑 DWI。(2C)

4)如果可用的话,应考虑 MRE。(1C)

(3)怀疑 PSC 的患者应在有经验的中心进行评估,包括进行 MRI 检查 and 解读。患者无法前往专业中心时,应该将 MRI/MRCP 影像和病程呈现给具有诊断和治疗 PSC 经验的多学科团队。(1C)

4 MRI/MRCP 应用于有症状 PSC

4.1 临床需要和证据总结 患者表现出胆汁淤积或

胆管炎等症状,或者实验室检查结果恶化提示胆道梗阻时,内镜介入治疗可以改善症状,可能对疾病发展起到积极的影响。术前MRI/MRCP可以提供有价值的信息以更好地指导内镜或经皮介入治疗。这一点可以在PSC患者治疗中常见的几个临床场景中体现。首先,术前MRI/MRCP可以通过以下方式提供一个路线图以更好地促进胆汁引流:不需要在胆道中注射造影剂即可识别狭窄的位置和程度;发现萎缩的肝段的存在和位置,以避免在萎缩的肝段植入支架(对改善黄疸无益,且易发感染);识别与脓肿相关的狭窄部位;评估胆道解剖变异(发生率约为40%);评估术后解剖情况(比如移植后吻合口狭窄)。第二,T1WI还可以帮助检出胆管结石;胆管结石通常在T1WI显示出更高的信号强度,在PSC中可能有更高的发现率,尤其是在狭窄部位前和扩张的胆管中。第三,考虑恶性肿瘤时,可以帮助进行更有针对性的刷检和活组织检查。最后,MRI/MRCP还可以用于判断是否应该避免ERCP。

MRI/MRCP也可以检测疾病相关的并发症。其中最主要的是CCA。MRI/MRCP也可以检测其他与PSC相关的恶性肿瘤,如肝细胞癌和胆囊癌。MRI/MRCP鉴别肝脓肿与恶性肿瘤的准确度超过95%,尤其是在使用DWI时。此外,还可以评估胆道狭窄的进展。内镜或经皮扩张经常被用于“明显狭窄”的情况,当患者出现细菌性胆管炎征象以及新发的或恶化的胆汁淤积的症状,如瘙痒和黄疸时,应进行内镜或经皮扩张,这一点已达成共识。“明显狭窄”这一术语来源于ERCP研究,定义为胆总管狭窄直径 $<1.5\text{ mm}$ 和左、右肝管或肝总管狭窄直径 $<1\text{ mm}$ 。然而,应用MRI/MRCP时,“明显狭窄”这一定义的适用性以及不同评估者之间的一致性尚未阐明。

4.2 指导声明 在患者出现加重的胆汁淤积、胆管炎等症状,或者实验室检查(包括CA19-9水平)提示恶化的胆道梗阻时,建议在ERCP或经皮胆管造影前进行增强MRI/MRCP。(1C)

5 MRI/MRCP诊断和筛查CCA的作用

5.1 临床需要和证据总结 CCA发生在10%~20% PSC患者中,是最主要的死亡原因。CCA的年发病率为0.5%~2.0%,约30%的CCA在PSC确诊后的第1年内被检出,提示恶性胆道狭窄的发展是一个预警事件,应当引起临床医师的关注。当出现黄疸以及恶性胆道狭窄的其他表现时,CCA常常已处于晚期,无

法治愈。例如,一项对CCA相关的明显狭窄的研究显示,其中位存活期只有6个月。诊断为PSC的老年患者与年轻患者相比有更高的CCA发病率。在高危人群中早期发现CCA十分重要。新辅助放化疗、近程放疗以及最终的肝移植等措施为伴有早期CCA的PSC患者提供了潜在的治愈性疗法。延迟静脉强化的肿块对CCA的诊断特异度接近100%。肿瘤包埋血管也有可能出现。横断面成像对于描述肿瘤的大小和范围至关重要,可以帮助决定患者接受治愈性疗法的资格。事实上,MRI/MRCP的敏感度高于CT和超声(分别为89%、75%、57%)。前瞻性研究也明确了MRI/MRCP在PSC患者中检出CCA的敏感度和特异度(88%、85%)高于CT(79%、79%)。与平扫MRI相比,使用造影剂增加了10%的CCA检出敏感度,同时不降低特异度。因此,考虑CCA时,增强MRI/MRCP应作为首选。早期CCA通常不能发现肿块,因此鉴别良恶性狭窄十分困难。存在下列影像特征时应怀疑CCA:胆管壁增厚、不规则或有强化;明显的胆管扩张;出现所谓的“明显狭窄”;局灶性胆管扩张伴同侧小叶萎缩。出现这些特征时,应该行进一步检查,包括ERCP胆道刷检和活组织检查。

没有证据支持或反对任何用于CCA筛查的检查方法能够改善预后或节约成本。无论如何,MRI/MRCP具有明确诊断胆管狭窄的突出能力,应作为评估CCA的首选影像学检查。因此,许多临床医师应用实验室检查和影像学检查等合理的方法进行胆道恶性肿瘤的筛查。事实上,大多数的大型中心将每年或每隔1年的MRI/MRCP作为随访检查。该策略的基本原理是监视可疑的胆管狭窄、新发肿块或者胆囊息肉,以早期检出恶性肿瘤,确定有资格接受治愈性疗法的患者。日后应进行前瞻性、多中心研究来评估MRI/MRCP随访用于CCA筛查的作用。

5.2 指导声明

(1)如果怀疑PSC患者发生CCA,应在ERCP或经皮胆管造影之前进行增强MRI/MRCP。(1C)

(2)如果诊断PSC时最初进行的MRI/MRCP没有使用造影剂增强,应该在确诊后的6个月内进行增强MRI/MRCP,因为发现PSC后,发生CCA的风险更高。(1C)

(3)是否选择MRI/MRCP作为无症状PSC患者的胆道恶性肿瘤的筛查取决于个人。没有高质量证据支持或反对进行CCA筛查。PSC领域的众多专家均推

荐将定期MRI/MRCP用于CCA的筛查。(1C)

6 MRI/MRCP作为疾病严重程度的预后指标

6.1 临床需要和证据总结 临床上需要能够反映PSC严重程度、作为临床试验的替代性终点和分层工具的标志物。尽管没有充分的证据支持,但MRI/MRCP可能具有通过提供结构和功能信息而作为PBC预后指标的潜力。

一项研究应用MRI/MRCP观察了PSC的影像学进程,发现60%的受试者在4年后出现了影像学上的恶化。与影像学进程相关的因素包括肝形态改变(如肝萎缩)、肝内胆管扩张和门静脉高压的表现(不使用造影剂),或者形态改变和实质强化不均(使用造影剂)。尚不清楚这些发现能否被重复或者预测临床预后。门静脉高压的表现往往可以在横断面成像上识别,是一个普遍接受的判断疾病严重程度的标志。如果检测到门静脉高压,临床医生应该进行筛查静脉曲张等评估措施。与其他阶段相比,动脉期胆管周围出现明显强化及其程度与更高的梅奥PSC风险评分相关,也许可作为活动性胆道炎症的标志。多项对Gd-EOB-DTPA动态增强MRI的研究表明,PSC患者与健康对照相比,具有不均匀分布的肝功能和延迟的造影剂肝胆排泄。造影剂的延迟排泄与肝功能指标、梅奥PSC风险评分和下游的胆道梗阻密切相关。由MRE测得的肝硬度已被证实可以预测PSC肝功能失代偿,其预测肝硬化的最佳阈值是4.9 kPa。该值与PSC的TE

研究所报道的几乎一致(MRE测量值 \approx 基于杨氏模量的TE测量值 $\div 3$)。

虽然MRI/MRCP具有作为预后指标的潜在价值,但目前缺乏已发表的关于影像变量与临床预后的信息,从而限制了其在临床试验中作为替代性终点的应用。

6.2 指导声明

(1)目前没有足够的证据建议常规应用MRI/MRCP检查作为PSC的预后指标。(1C)

(2)MRI/MRCP提示晚期肝病(表现出肝硬化、门静脉高压的特征或MRE提示肝硬度 >4.9 kPa)的患者应接受预防性健康测评,如胃镜筛查静脉曲张等。(1C)

[本文首次发表于Hepatology, 2017, 66(5): 1675 - 1688]

引证本文:ZHU YZ, WANG Y, ZHU C, et al. An excerpt of recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC - A position statement from the International PSC Study Group (2017) [J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(1): 39 - 43. (in Chinese)

朱奕舟,王颖,朱昌,等.《2017年国际原发性硬化性胆管炎研究组立场声明:原发性硬化性胆管炎MRI检查建议》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(1): 39 - 43.

(本文编辑:林 姣)

· 消息 ·

《临床肝胆病杂志》入选第4届中国精品科技期刊

近日,中国科学技术信息研究所于北京召开“2017年中国科技论文统计结果发布会”。

《临床肝胆病杂志》入选第4届“中国精品科技期刊”暨“中国精品科技期刊顶尖学术论文(F5000)”项目来源期刊。本次入选的消化病学类期刊共有3种。

第4届“中国精品科技期刊”包括300种中文出版的中国精品科技期刊和15种英文出版的中国国际化精品科技期刊。是中国科学技术信息研究所从2008种中国出版的自然科学领域科技核心期刊中遴选出的,是中国各学科领域中重要且能反映本学科发展水平的科技期刊。

《临床肝胆病杂志》入选第4届中国精品科技期刊,标志着本刊学术质量和影响力实现跨越式提升,跻身于中国科技核心期刊第一方阵!本刊愿乘此东风,与中国肝胆胰领域广大科研工作者携手前行,共同领跑中国科技进步新时代!

《临床肝胆病杂志》编辑部
2018年1月20日