

MRI诊断大鼠肝癌形成的临床价值

李俊林¹, 王丽娜², 张雪峰¹, 孙磊³ (1. 内蒙古自治区人民医院影像医学科, 呼和浩特 010017; 2. 内蒙古自治区人民医院 超声医学科, 呼和浩特 010017; 3. 首都医科大学附属北京地坛医院 病理科, 北京 100015)

摘要: 目的 通过大鼠肝癌模型的建立, 评价MRI (magnetic resonance imaging) 在肝癌的发生发展过程中的影像学诊断价值, 为肝癌的早期诊断提供依据。方法 32只大鼠饮用DEN (diethylnitrosamine) 后成功建立大鼠肝癌模型, 在肝硬化基础上出现的肝细胞结节包括再生结节 (regenerative nodule, RN)、不典型腺瘤样增生结节 (dysplastic nodule, DN)、肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)、囊肿和血管瘤, 经过PROPELLER (periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction) MRI (弥散加权, T2、T1加权及部分增强) 扫描, 测量每个肿瘤的表面弥散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 值和T2值。每个类型的肝细胞结节测量ADC和T2值, 最后经组织病理学证实影像学诊断。结果 PROPELLER图像和结合参数图像是内在的相互配准, 无明显的图像失真或运动伪影。在常规的T1和T2加权图像上肝细胞结节的所有类型显示了复杂的影像特征。囊肿ADC和T2值分别是 $(4.04 \pm 0.28) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $(1459.8 \pm 312.9) \times 10^{-3} \text{ s}$, 显著高于RN、DN、HCC的ADC和T2值, 差异具有统计学意义 (6组 P 均 < 0.001); 血管瘤ADC和T2值分别是 $(3.57 \pm 0.44) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $(1377.9 \pm 228.5) \times 10^{-3} \text{ s}$, 也显著高于RN、DN、HCC的ADC和T2值, 差异具有统计学意义 (6组 P 均 < 0.001); 然而在HCC、DN和RN之间, ADC和T2值无显著性差异; 在囊肿和血管瘤之间, ADC和T2值无显著性差异。结论 DEN能够成功诱发大鼠从肝硬化到RN、DN及HCC的多阶段病变过程; 多次激发PROPELLER MRI对于定量腹部肿瘤学影像是一种可行的方法; 使用PROPELLER MRI技术, 定量的ADC和T2测量能够提供固有的互相配准多参数图, 图像无扭曲或明显的运动伪影; 利用PROPELLER MRI技术在肝癌的早期诊断、疗效评价及预后评估方面提供了理论依据。

关键词: PROPELLER MRI; 肝癌形成; 肝结节; DEN

Clinical value of MRI for diagnosing hepatocarcinogenesis in Wistar rat model

LI Jun-lin¹, Wang Li-na², ZHANG Xue-feng¹, Sun Lei³ (1. Department of Imaging Medicine, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, China; 2. Department of Ultrasonic Medicine, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, China; 3. Department of Pathology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To evaluate the imaging diagnosis value of magnetic resonance imaging in hepatocarcinogenesis to provide evidences for early stage of hepatocellular carcinoma diagnosis. **Methods** A liver tumor model of hepatocarcinogenesis model of rats were established after 32 rats drunk with diethylnitrosamine. Hepatic nodules on the basis of cirrhosis included regenerative nodule (RN), dysplastic nodule (DN), hepatocellular carcinoma (HCC), hamangioma and cyst, and PROPELLER (periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction) magnetic resonance imaging (MRI) (diffusion-weighted, T2 mapping, T1-weighted and some contrast enhances) were performed. Apparent diffusion coefficient (ADC) maps and T2 maps of each tumor were generated. ADC and T2 values for each type of hepatic nodule were measured, whose imaging diagnoses were confirmed finally by histopathology. **Results** PROPELLER images and resultant parametric maps were inherently mutual registration without image distortion or motion artifacts. All types of hepatic nodules displayed complex imaging characteristics within conventional T1- and T2-weighted images. The ADC and T2 value of cyst were $(4.04 \times 10^{-3} \pm 0.28 \times 10^{-3})$

mm^2/s , $(1459.8 \pm 312.9) \times 10^{-3} \text{ s}$, respectively, and significantly higher than ADC and T2 value of RN, DN, and HCC ($P < 0.001$). The ADC and T2 value of hemangioma were $(3.57 \pm 0.44) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $(1377.9 \pm 228.5) \times 10^{-3} \text{ s}$, respectively, and significantly higher than ADC and T2 value of RN, DN, and HCC ($P < 0.001$) too. However, there was no significant difference of ADC and T2 value between HCC, DN, and RN. Also, there was no significant difference of ADC and T2 value between cyst and hemangioma. **Conclusions** DEN can successfully induce cirrhosis, RN, DN, and HCC in rats, which include a multistep pathy process. Multishot PROPELLER MRI is a promising method for quantitative abdominal oncologic imaging. Using PROPELLER MRI techniques, quantitative measurements of ADC and T2 could provide inherently mutual registration parametric maps without image distortion or obvious motion artifacts. They provide the theoretical basis for early diagnosis, therapeutic evaluation, and prognosis of HCC by PROPELLER MRI techniques.

Key words: PROPELLER MRI; Hepatocarcinogenesis; Hepatic nodules; DEN

肝细胞癌的形成过程是在肝硬化基础上,由良性的RN进展为DN,最终成为HCC^[1-3]。这些病变的确诊依赖于肝活检或手术后病理学诊断。然而,影像学的诊断仍然是发现肝硬化、RN、DN及HCC首选的无创性手段。在肝硬化基础上形成的肝细胞结节的影像评估,对于患者的诊断、疗效观察、预后评估以及治疗反应的精确评估,对于及时调整所选择的治疗方案是相当重要的。最近,弥散加权MRI已经应用于肝肿瘤的检测^[4-6]和不同类型局灶性肝病^[7-10]特征的描述。良性肝病(包括囊肿和血管瘤)相对于恶性病变(包括HCC和转移瘤)来说表现为ADC值的增加^[7-9]。定量的DWI测量^[13]结合多参数(ADC + T2 + 质子密度)MRI测量已经显示了鉴别肿瘤内组织类型和描述治疗反应特征的可能^[12-13]。本研究是在成功建立大鼠肝癌模型的基础上,利用MR的影像学表现,为肝癌的早期诊断、疗效观察及预后评估提供影像学证据。

1 材料与方法

1.1 动物模型 选雄性8周龄Wistar大鼠40只(购于内蒙古大学动物实验中心),体质量(150 ± 10)g。分为:①实验组:32只,用灭菌食用水配置浓度99 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的二乙基亚硝胺(DEN)(sigma公司)溶液,供大鼠自由饮用,连续饮用5周后,改饮灭菌食用水3周,再继续饮用含DEN溶液9周停药,改饮灭菌食用水持续4周;②对照组:8只,整个实验过程中均饮用灭菌食用水。第1、6周随机抽取实验组与对照组各两只大鼠进行MRI扫描,7到21周每周抽取5到8只行MRI扫描;扫描后采用断颈法处死动物,快速取出肝脏进行肉眼观察及解剖取样。

1.2 MRI测量 所有MRI研究使用美国GE Signa HDx 3.0T MR超导型扫描仪,采用3.0 T 8通道老鼠试验专用线圈。大鼠用10%水合氯醛腹腔注射(3 ml/kg)麻醉。以相同的、连续的轴位、层厚、位置覆盖全部

肝体积(层厚=3 mm)完成图像。常规参数包括:FOV(field of view) = $48 \times 48 \text{ mm}^2$, 矩阵= 192×192 , 空间分辨率= $0.6 \times 0.6 \times 3.0 \text{ mm}^3$, 带宽(band width, BW) = 400 Hz/pixel。T2W像参数是:TR(repetition time) = 3.4 s, TE(echo time) = $89.3 \times 10^{-3} \text{ s}$ 。T1W像的参数为:TR = $600 \times 10^{-3} \text{ s}$, TE = $14.0 \times 10^{-3} \text{ s}$, ETL(echo train length) = 3。层厚 = 3 mm, 层数 = 12, 层间距 = 0 mm, NEX(number of excitation) = 2。DWI参数: B = $500 \text{ s}/\text{mm}^2$, TR/TE = $(4950/69) \times 10^{-3} \text{ s}$, ETL = 15。增强扫描采用T1W-fs 3D LAVA(Liver Acquisition with Volume Acceleration)。

1.3 组织学评估 根据鼠肝的大体形态人为的分为5叶(图5)。在病变部位,每例选择2~5块样本,用10%的甲醛溶液固定后送病理学检查。经固定脱水后石蜡包埋,3~5 μm 切片,行HE(hematoxylin and eosin)染色。

1.4 图像分析 图像后处理通过图像处理软件Linux AW4.4工作站处理。AW4.4工作站可以自动计算ADC值和T2值。感兴趣区根据肿瘤的显著性和肿瘤的轮廓,通过手动选择DW图和T2图,然后在这些图中肿瘤的ROIs被转换到相应的ADC和T2图上。

1.5 结合病理结果对照MR影像分析 在大鼠肝癌的形成过程中,可以出现多种类型的结节性病变。本组主要基于T2WI和DWI上的表现确定观察重点,通过与新鲜肝脏样本的解剖对照,选择相应的组织块作病理检查,共对56个结节进行了对照观察。

1.6 统计学分析 应用SPSS 13.0统计学软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间计量资料比较用方差分析。检验的显著性水平设为0.01、0.05, $P < 0.01$ 差异有显著性统计学意义, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

共分析56个在肝硬化基础上形成的肝细胞结

节,经病理证实,包括27个HCC,6个DN,11个RN,6个囊肿和6个血管瘤。所有类型的肝结节在T1W和T2W图像上显示复杂的影像特征。在T2W、DW ($b = 0 \text{ s/mm}^2$) 图像上RN通常是低或等信号,在T1W图像上信号可以变化。DN的信号强度在T2W和T1W图像上是明显变化的。HCC在T1W图像上相对肝组织的背景显示信号可以变化。不同分期的HCC在T2W像上有不同的信号特征:小HCC倾向于等或轻微的高信号,而较大的HCC合并瘤内出血

显示为马赛克信号模式。

不同类型的肝结节的T2W、DWI、T1W、ADC图像、部分增强扫描及病理学图像显示见图1-4。

2.1 图1示肝2叶病灶20周时病理学证实为HCC,其图像分别为20周、17周、14周及9周时同一部位病灶在不同时期的影像学图像。图1为20周的一个层面上显示肿瘤(箭头所示)在T2W ($T_{20} = 0.1214 \text{ s}$) 像是轻微的高信号;DWI上,HCC较周围的肝组织显示为稍高信号,ADC图上HCC的

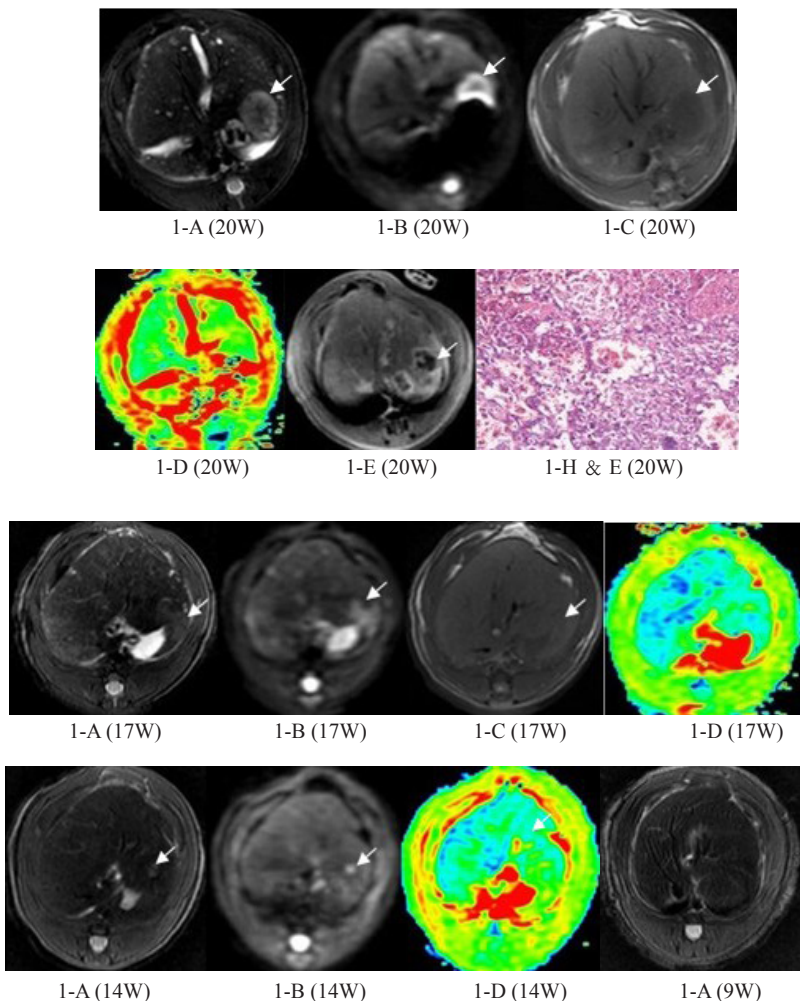


图1 HCC(箭头所示)的动态进展

注: 1-A (20W、17W、14W、9W) 分别为同一位置病灶在 20、17、14 和 9 周时的 T2 图; 1-B (20W、17W、14W) 分别为同一位置病灶在各个对应时期的 DWI; 1-C (20W、17W) 为同一位置病灶各个对应时期的 T1W 图; 1-D (20W、17W、14W) 为同一位置病灶各个对应时期的 ADC 图; 1-E (20W) 为 20 周时注射钆喷酸葡胺对比剂后病灶的 TIWI 抑脂图像; 1-H & E (20W) 为 20 周时病灶的 ($\times 20$) H & E 图证实为 HCC。

表 1 不同病变类型肝结节的 ADC 值及 T2 值 ($\bar{x} \pm s$)

	HCC (27 例)	DN (6 例)	RN (11 例)	囊肿 (6 例)	血管瘤 (6 例)
ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	1.83 ± 0.25	2.21 ± 0.80^a	1.71 ± 0.37^b	4.04 ± 0.28^c	3.57 ± 0.44^d
T2 值 ($\times 10^{-3} \text{ s}$)	113.2 ± 49.6	90.1 ± 17.1^e	75.8 ± 12.3^f	1459.8 ± 312.9^g	1377.9 ± 228.5^h

注: 与 HCC 组比较, $^a t = -1.138$, $^a P = 0.305$; $^b t = 1.054$, $^b P = 0.310$; $^c t = -18.812$, $^c P = 0.000$; $^d t = -6.571$, $^d P = 0.000$; $^e t = 1.950$, $^e P = 0.063$; $^f t = 3.646$, $^f P = 0.056$; $^g t = -11.454$, $^g P = 0.000$; $^h t = -17.919$, $^h P = 0.000$; 与 DN 组比较, $^b t = 1.800$, $^b P = 0.092$; $^c t = -5.273$, $^c P = 0.000$; $^d t = -1.477$, $^d P = 0.000$; $^e t = 2.003$, $^e P = 0.064$; $^f t = -11.666$, $^f P = 0.000$; $^g t = -8.973$, $^g P = 0.000$; 与 RN 组比较, $^c t = -13.367$, $^c P = 0.000$; $^d t = -4.804$, $^d P = 0.001$; $^e t = -11.801$, $^e P = 0.000$; $^f t = -13.048$, $^f P = 0.000$; 与囊肿组比较, $^d t = 3.393$, $^d P = 0.013$; $^e t = 0.469$, $^e P = 0.066$

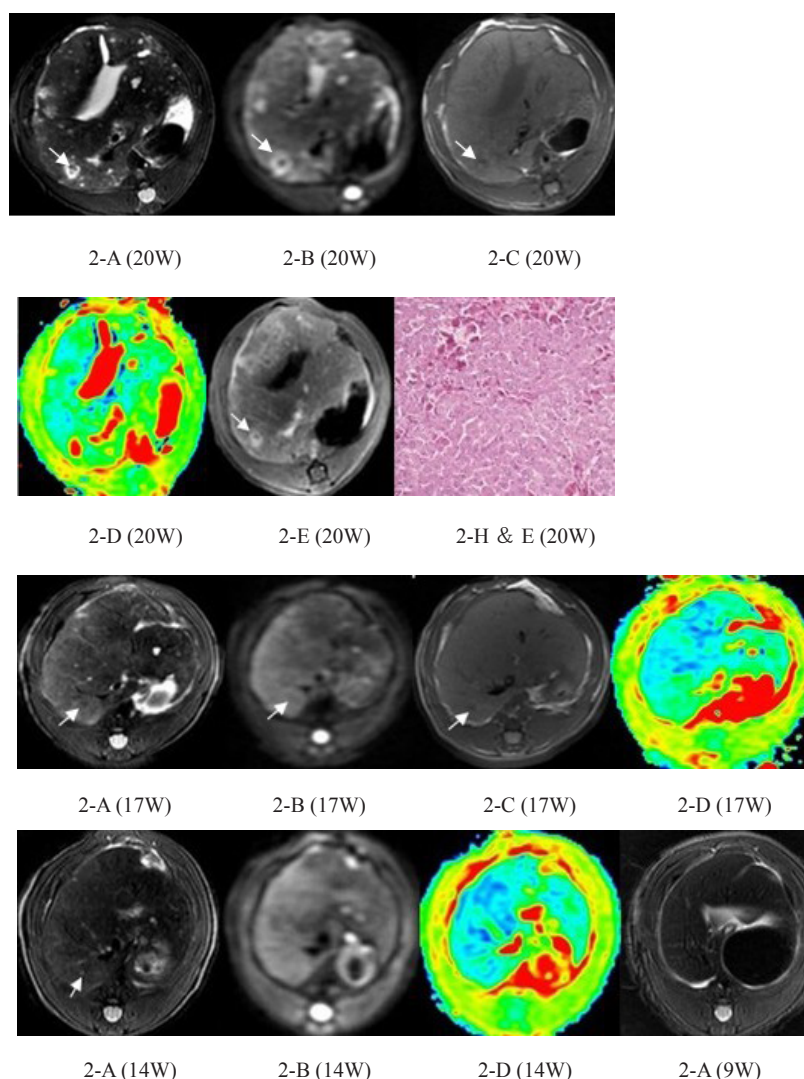


图2 RN(箭头所示)的动态进展

注: 2-A(20W、17W、14W、9W)分别为同一位置病灶在20、17、14和9周时的T2图; 2-B(20W、17W、14W)分别为同一位置病灶在各个对应时期的DWI; 2-C(20W、17W)为同一位置病灶各个对应时期的T1W图; 2-D(20W、17W、14W)为同一位置病灶各个对应时期的ADC图; 2-E(20W)为20周时注射钆喷酸葡胺对比剂后病灶的T1抑脂图像; 2-H & E(20W)为20周时病灶的(×20)H & E图证实为RN。

$ADC_{20} = 1.54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。T1W显示为稍低信号, 注射Gd-DTPA后病灶呈不规则环状对比强化。17周肿瘤(箭头所示)在T2W像上是轻微的稍高信号($T_{217} = 0.1032 \text{ s}$), 较20周时信号强度低; DWI显示为稍高信号, 但信号强度较20周时亦低, ADC值($ADC_{17} = 1.53 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)较20周时大致接近; T1W显示为等或轻微的稍低信号。14周时病灶(箭头所示)的范围明显小, 信号强度T2W和DWI均显示为稍高信号, 较17周时ADC及T2W值均低($ADC_{14} = 1.17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $T_{214} = 0.0892 \text{ s}$)。9周时相应部位未见异常信号。HCC的进展由小到

大, T2值及ADC值持续升高。

2.2 图2示在同一只大鼠另一个层面上同一位置病灶在20周、17周、14周及9周时图像。20周图像显示肝1叶病变(箭头所示)病理学证实为RN。病灶在T2像上是等或稍低信号($T_{220} = 0.0705 \text{ s}$), 周边见高信号环绕, 病理证实此高信号为胆管扩张; 在DWI上, 病灶为低信号, 周边扩张的胆管为高信号, ADC图上RN的ADC值($ADC_{20} = 1.51 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)。T1显示病灶为稍高信号, 周边扩张的胆管为低信号。注射Gd-DTPA后扩张的胆管旁异常强化, 病灶边缘轻微强化。17周病灶(箭头所示)在T2W像上

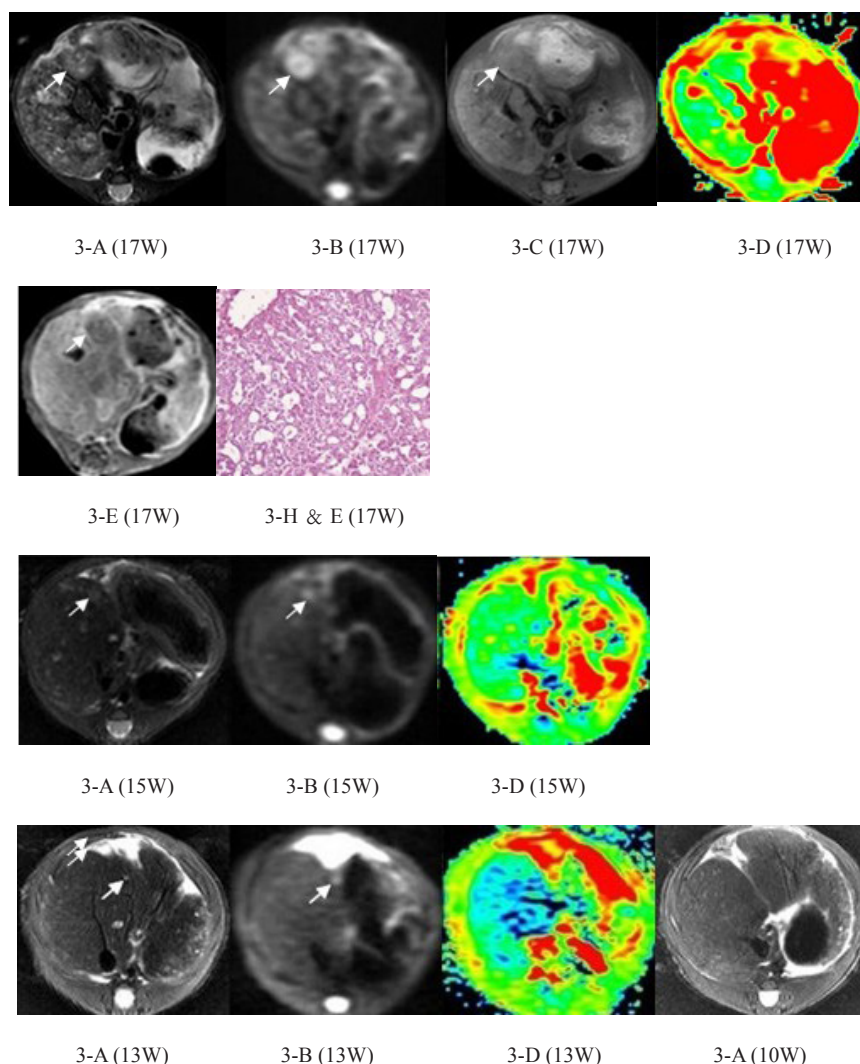


图3 DN(箭头所示)的动态进展

注: 3-A(17W、15W、13W、10W)分别为同一位置病灶在17、15、13和10周时的T2图; 3-B(17W、15W、13W)分别为同一位置病灶在各个对应时期的DWI; 3-C(17W)为同一位置病灶17周时的T1图; 3-D(17W、15W、13W)为同一位置病灶各个对应时期的ADC图; 3-E(17W)为17周时注射钆塞酸二钠对比剂后病灶在动脉期T1抑脂图像; 图3-H & E(17W)为17周时病灶的($\times 20$)H & E图证实为DN。

是等稍低信号($T_{217} = 0.0684\text{ s}$); DWI显示为等信号; T1显示为低信号, 中央点状高信号; ADC值: $ADC_{17} = 1.44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。14周时病灶(箭头所示)T2W显示为点状稍高信号($T_{217} = 0.0671\text{ s}$), DWI显示为等信号; ADC值: $ADC_{17} = 1.43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。9周时相应部位未见异常信号。

2.3 图3为另一只大鼠同一位置病灶在17周、15周、13周及10周时的影像学图像。17周的层面上显示肝1叶前部病变(箭头所示)病理学证实为DN局灶癌变。病灶在T2像上是等或稍高混杂信号($T_{217} = 0.0856\text{ s}$); 在DWI上, 病灶为稍高信号, 在相应的ADC图上DN的ADC值: $ADC_{17} = 1.93 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。T1显示病灶为低稍高混杂信号。注射钆塞酸二钠

对比剂后, 病灶内部见散在点状强化, 但较周围的肝组织为低信号。15周肿瘤(箭头所示)在T2W像上是稍高信号($T_{215} = 0.0702\text{ s}$), 较17周病变范围小; DWI显示为稍高信号, ADC值($ADC_{15} = 1.87 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)较17周稍低。13周时病灶T2显示为点状稍高信号($T_{213} = 0.06912\text{ s}$), DWI显示为点状稍高信号, ADC值($ADC_{13} = 2.04 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)较15周稍高。10周时相应部位未见异常信号。

2.4 图4为第三只大鼠同一位置病灶在20周的层面上显示为多发大小不等的结节。肝2叶病变(左细箭头所示)病理学证实为血管瘤。病灶在T2W($T_{220} = 1.3503\text{ s}$)像上是明显高信号; 在DWI上, 病灶亦为不均匀明显高信号, 在相应的ADC图上血管瘤显示

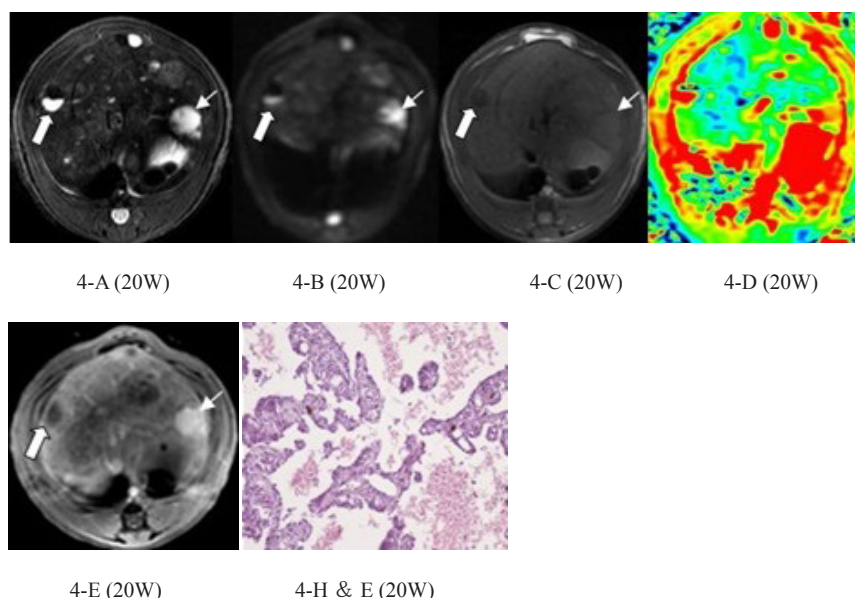


图4 血管瘤(细箭头所示)和囊肿(粗箭头所示)的影像图

注: 4-A (20W) 为20周时病灶的T2图; 4-B (20W) 为病灶在20周时的DWI; 4-C (20W) 为病灶在20周时的T1W图; 4-D (20W) 为病灶在20周时的ADC图; 4-E (20W) 为20周时注射钆塞酸二钠对比剂后病灶的T1W抑脂图像; 4-H & E (20W) 为20周时病灶(细箭头所示)的($\times 20$) H & E图像证实为血管瘤。

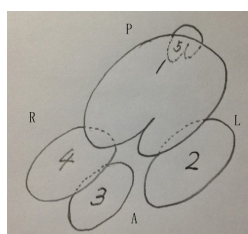


图5 肝分叶示意图

为相对高的ADC值($ADC_{20} = 3.51 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)。T1显示病灶为等信号。注射钆塞酸二钠对比剂后, 病灶明显强化。在该层面上, 肝1叶病灶(右粗箭头所示)诊断为囊肿, 囊肿有较大的ADC值($ADC_{20} = 4.01 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)和T2W值($T2_{20} = 1.6203 \text{ s}$), 在T1W像上是低信号, T2W显示为明显高信号, 信号强度一致; DWI显示为高信号; 注射钆塞酸二钠对比剂后, 未见异常对比强化。

每一类型的肝结节的ADC和T2W值见表1。囊肿和血管瘤的ADC值明显高于HCC、DN和RN, 差异有显著性统计学意义(P 值均小于0.001); 然而, 在HCC、DN和RN之间ADC值没有明显的差别($P = 0.305$ 、 0.310 、 0.092); 在囊肿和血管瘤之间ADC值没有明显的差别($P = 0.103$)。与ADC的测量值相似, 囊肿和血管瘤的T2值是明显的高于HCC、DN和RN三种类型, 差异有显著性统计学意义(P 值均小于0.001); 然而, 在HCC、DN

和RN之间T2值无明显差别($P = 0.063$ 、 0.056 、 0.064); 在囊肿和血管瘤之间T2值没有明显的差别($P = 0.066$)。在增强扫描显示, HCC会发生明显的不均匀对比强化; DN表现为中等程度的点状对比强化; RN不发生对比强化或轻微的强化; 囊肿表现为不强化; 血管瘤表现为明显强化, 相对于HCC显示为比较均质。但DN和HCC的强化方式部分有重叠(因样本小, 未做统计学分析)。

3 讨论

在本项研究中, 在DEN诱导肝癌形成的小鼠模型中, 对于肝结节的多参数定量MRI, 能够对肝细胞病变的性质做出较为准确的无创性筛查。

HCC参与的多步骤路径的发展始于良性再生结节和癌前发育不良的结节过程到明显的恶性HCC。组织学上, RNs形成了局部肝细胞周围有纤维分隔的增生反应; DN是含有不典型细胞的没有明确的恶性特征的再生结节。HCC是一类恶性肿瘤, 由肝细胞变异的细胞组成^[14]。沿着肝癌形成的路径, 细胞结构渐进性变得紊乱并且细胞的密度增加。以前的研究报道HCC、DN和RN在非强化的T1W、T2W和DW上有可变的信号强度特征^[3,14]。这些硬化结节可变的表现可能是归因于在组织学上考虑到的重叠。另外, 信号强度的目视判断可能是由于图像参数的可变的, 包括TR、TE、b值等。我们的定性描述和以前那些研究描述的MR图像有非常相似

的观察结果^[3,14]。T1、T2弛豫时间、质子密度M0和组织水运动的定量测量值可以提供更精确的组织特征。Xu^[15]等第一次使用DWI技术在DEN的鼠模型上来评估肝结节,包括RN、DN和HCC。这项研究在DN、RN和变异良好的HCC间描述了一个非常明显的ADC值的重叠,表明单独的组织水运动测量值对于组织特征可能不是充分的。另外,在DEN鼠模型上由于在DW图像和ADC图上解剖的扭曲,这些先前的研究提供了相对有限的图像质量。在肝肿瘤和其他的肝细胞病变的不同类型中,弛豫时间是相关于组织学分化的,这一点已经被报道^[16];然而,在肝癌的形成过程中它们还没有被应用在相关硬化的肝结节的鉴别上。

本研究应用了多维分析方法,在肝癌的形成过程中尝试鉴别肝病变的类型。比较体素分类,我们的分类方法是根据在肿瘤的ROIs上的平均图像特征。所有的肝结节包括囊肿、血管瘤、RN、DN和HCC,囊肿及血管瘤因具有明显的高ADC和T2值最容易与其他类型鉴别。RN、DN和HCC通过增强扫描可做部分鉴别,RN强化不明显,HCC强化明显,DN强化程度介于RN和HCC之间。

综上所述,DEN能够成功诱发大鼠肝硬化、RN、DN及HCC多阶段病变过程;MRI技术在肝癌的早期诊断、疗效评价及预后评估方面提供了理论依据。

参考文献

- [1] Zhang DY, Friedman SL. Fibrosis-dependent mechanisms of hepatocarcinogenesis[J]. *Hepatology*,2012,56:769-775.
- [2] Huh J, Kim KW, Kim J, et al. Pathology-MRI correlation of hepatocarcinogenesis: recent update[J]. *J Pathol Transl Med*,2015,49:218-229.
- [3] Campos JT, Sirlin CB, Choi JY. Focal hepatic lesions in Gd-EOB-DTPA enhanced MRI: the atlas[J]. *Insights into Imaging*,2012,3:451-474.
- [4] 陈娟,尹化斌. 磁共振扩散加权成像在肝脏疾病中的应用[J]. *临床肝胆病杂志*,2015,31:139-142.
- [5] Yoon JH, Lee JM, Yu MH, et al. Evaluation of hepatic focal lesions using diffusion-weighted MR imaging: comparison of apparent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion-derived parameters[J]. *J Magn Reson Imaging*,2014,39:276-285.
- [6] Galea N, Cantisani V, Taouli B. Liver lesion detection and characterization: role of diffusion-weighted imaging[J]. *J Magn Reson Imaging*,2013,37:1260-1276.
- [7] Holzapfel K, Eiber MJ, Fingerle A, et al. Detection, classification, and characterization of focal liver lesions: value of diffusion-weighted MR imaging, gadoteric acid-enhanced MR imaging and the combination of both methods[J]. *Abdom Imaging*,2012,37:74-82.
- [8] Zhao XT, Li WX, Chai WM, et al. Detection of small hepatocellular carcinoma using gadoteric acid-enhanced MRI: Is the addition of diffusion-weighted MRI at 3.0 T beneficial?[J]. *J Dig Dis*,2014,15:137-145.
- [9] Doblas S, Wagner M, Leitao HS, et al. Determination of malignancy and characterization of hepatic tumor type with diffusion-weighted magnetic resonance imaging: comparison of apparent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion-derived measurements[J]. *Invest Radiol*,2013,48:722-728.
- [10] 赵文思,毛志群,刘建滨. 3.0 T MRI扩散加权成像ADC值与SD大鼠肝癌分化程度的相关性研究[J]. *临床放射学杂志*,2012,31:1787-1790.
- [11] Sun X, Wang H, Chen F, et al. Diffusion-weighted MRI of hepatic tumor in rats: comparison between in vivo and postmortem imaging acquisitions[J]. *J Magn Reson Imaging*,2009,29:621-628.
- [12] Kim SK, Kim H, Koh GY, et al. Mouse hepatic tumor vascular imaging by experimental selective angiography[J]. *PLoS One*,2015,10:e0131687.
- [13] Henning EC, Azuma C, Sotak CH, et al. Multispectral tissue characterization in a RIF-1 tumor model: monitoring the ADC and T2 responses to single-dose radiotherapy. Part II [J]. *Magn Reson Med*,2007,57:513-519.
- [14] Szabo G, Velayudham A, Romics L Jr, et al. Modulation of non-alcoholic steatohepatitis by pattern recognition receptors in mice: the role of toll-like receptors 2 and 4[J]. *Alcohol Clin Exp Res*,2005,29:140-145.
- [15] Xu H, Li X, Xie JX, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of focal hepatic nodules in an experimental hepatocellular carcinoma rat model[J]. *Acad Radiol*,2007,14:279-286.
- [16] Farraher SW, Jara H, Chang KJ, et al. Differentiation of hepatocellular carcinoma and hepatic metastasis from cysts and hemangiomas with calculated T2 relaxation times and the T1/T2 relaxation times ratio[J]. *J Magn Reson Imaging*,2006,24:1333-1331.

收稿日期: 2015-02-04