

# 大鼠肝癌相关结节铁含量的 MRI 与病理对照研究\*

刘丹<sup>1,2</sup>, 宋彬<sup>1△</sup>, 黄子星<sup>1</sup>, 吴蕊<sup>1</sup>, 唐鹤涵<sup>1</sup>

1. 四川大学华西医院 放射科(成都 610041); 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院 放射科(成都 610072)

**【摘要】** 目的 探讨 MRI 铁测量技术在鉴别肝癌(HCC)相关结节中的应用价值。方法 将 55 只雄性 Wistar 大鼠随机分为实验组( $n=44$ )与对照组( $n=11$ ),分别予以二乙基亚硝胺(0.01%)和灭菌自来水饮用,持续 13 周。实验组按肉眼观察分为以下亚组:肝硬化结节组、肝硬化结节合并 HCC 组、HCC 组;实验组又根据镜检结果分为以下亚组:再生结节(RN)组、低度不典型增生结节(LGDN)组、高度不典型增生结节(HGDN)组、HCC 组。13 周后行 MRI T2 加权成像(T2WI)和 T2\* 加权成像(T2\*WI)扫描,次日处死大鼠后行常规病理学检查和组织铁含量测定,分析结节的 T2 值和 T2\* 值与铁染色分级及铁含量值之间的相关性。结果 肉眼观对照组(正常大鼠)、肝硬化结节组、肝硬化结节合并 HCC 组、HCC 组组间 T2 值、T2\* 值逐渐延长,组织铁含量逐渐降低,组间 T2 值、T2\* 值、组织铁含量差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。T2 值、T2\* 值与组织铁含量均呈低度负相关( $r_1=-0.364, P_1=0.000; r_2=-0.245, P_2=0.018$ )。镜下观对照组(正常大鼠)、RN 组、LGDN 组、HGDN 组、HCC 组组间实质内、间质内铁染色差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两两比较,部分组间差异有统计学意义( $P<0.05$ )。HCC 组实质内、间质内铁染色分级大体上较非 HCC 组低。结论 MRI T2 值和 T2\* 值与组织铁含量呈负相关,能大致反映结节铁含量的多少。定量测定 HCC 相关结节的 T2 值和 T2\* 值对其鉴别诊断有一定的帮助。

**【关键词】** 二乙基亚硝胺 肝硬化结节 肝细胞癌 磁共振成像

**The Iron Content of Hepatocellular Carcinoma Associated Nodules: Study of Histopathology and MR Imaging** LIU Dan<sup>1,2</sup>, SONG Bin<sup>1△</sup>, HUANG Zi-xing<sup>1</sup>, WU Bi<sup>1</sup>, TANG He-han<sup>1</sup>. 1. Department of Radiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Radiology, Sichuan Academy of Medical sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

△ Corresponding author, E-mail: cjr.songbin@vip.163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical value of MRI imaging of measuring the iron content for hepatocellular carcinoma (HCC) associated nodules. **Methods** 55 male Wistar rats were randomly allocated into a treatment and a control group, which were administered with diethyl nitrosamine (DEN) and the sterilized tap water. According to the macro pathology differences, the treatment groups were divided into three groups: cirrhotic nodules group, cirrhotic nodules with HCC group, and HCC group; According to the micro pathology differences, the treatment groups were divided into four groups: regenerative nodules (RN) group, low grade dysplastic nodules (LGDN) group, high grade dysplastic nodules (HGDN) group, and HCC group. After 13 weeks, the rats were scanned by MRI T2WI and T2\*WI. The next day all rats were sacrificed for histological tests and tissue iron level determination. The correlations were statically analyzed between the values of T2, T2\* and the grades of iron stain, the quantification of tissue iron. **Results** With macro pathology observation, the values of T2, T2\* among control group (normal rats), cirrhotic nodules group, cirrhotic nodules with HCC group, HCC group were increased, while the quantification of tissue iron were decreased. Significant differences were found for T2, T2\* and quantification of tissue iron in three groups ( $P<0.05$ ). Low-grade negative correlations could be found between T2, T2\* and quantification of tissue iron in whole samples ( $r_1=-0.364, P_1=0.000; r_2=-0.245, P_2=0.018$ ). With micro pathology observation, there were significant differences among the control (normal rats), RN, LGDN, HGDN, and HCC groups for the grades of iron stain both in the essence and the interstitial ( $P<0.05$ ). After comparison each two groups, significant differences were found among some groups for the grades of iron stain both in the essence and the interstitial ( $P<0.05$ ). Generally the grades of iron stain for HCCs were lower than non-HCC both in the essence and the interstitial. **Conclusion** Negative correlation between T2, T2\* and iron content demonstrates that T2 and T2\* could roughly estimate the iron content in the cirrhotic nodules. T2 and T2\* measurements could contribute to differential diagnosis of HCC nodules.

**【Key words】** DNE Cirrhotic nodule HCC MRI

我国是肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)高发国家,大部分 HCC 是在肝炎、肝硬化基础上发展而来。近年来病理学、分子生物学及影像学研究

\* 成都市科技局科技攻关项目(No. 12PDYB077SF-002)资助

△ 通信作者, E-mail: cjr.songbin@vip.163.com

发现从肝硬化结节发展到 HCC 经历了一系列的演变过程,称为多步癌变<sup>[1]</sup>。肝硬化结节经再生结节(regenerative nodule, RN)、低度不典型增生结节(low grade dysplastic nodule, LGDN)、高度不典型增生结节(high grade dysplastic nodule, HGDN)演变为 HCC。RN 为良性病变, LGDN、HGDN 为癌前病变, HCC 为恶性病变, 因此发现这些结节并对其进行准确的诊断和鉴别诊断, 对 HCC 的预防、检测、治疗和预后判断具有重要价值<sup>[2]</sup>。

目前 HCC 相关结节的鉴别诊断主要基于血供的改变, 从肝硬化结节发展到 HCC, 血供从以门静脉供血为主, 逐渐转变为以肝动脉供血为主。但部分结节的强化特点有重叠, 鉴别困难。近年来, 病理学研究证实在肝硬化结节演变过程中伴随有铁的缺失且铁含量的改变早于血供的改变。铁是一种顺磁性物质, 可以缩短 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub> 及 T<sub>2</sub>\* 时间, 目前关于 HCC 相关结节 T<sub>2</sub>、T<sub>2</sub>\* 测量及其与铁含量之间相关性研究报道少见。因此本研究拟采用二乙基亚硝胺(DEN)诱导 HCC 模型, 对 HCC 相关结节铁含量 MRI 和病理学进行对照研究, 探讨 MRI 铁测量技术鉴别 HCC 相关结节的可行性。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

雄性 Wistar 大鼠 55 只, 6~8 周龄, 平均约 7 周, 体质量 100~150 g, 随机分为实验组(44 只)和对照组(11 只), 参照郭冬梅等的造模方法<sup>[3]</sup>, 在实验组大鼠的饮水中加入 DEN(纯度 99.9%, 终质量浓度为 100 mg/L), 建立大鼠 HCC 模型; 对照组给予正常饮水。13 周后随机抽取大鼠行 MRI 扫描, MRI 扫描图像中出现肝硬化结节, 初步判定造模成功。次日处死动物进行肉眼观察和病理取样, 肉眼及镜下证实有肝硬化结节者则纳入实验。

### 1.2 动物实验分组

实验组排除扫描前死亡(15 只)、解剖前死亡(4 只)以及造模失败(2 只)的大鼠后, 共纳入 23 只大鼠, 诱癌成功率 52.3%(23/44)。对照组排除扫描前死亡(3 只)、解剖前死亡(1 只)的大鼠, 共纳入 7 只大鼠。肉眼观实验组纳入 79 个(例)单一结节的大体标本; 经病理检查证实肝硬化结节 14 例, 肝硬化结节合并 HCC 27 例, HCC 38 例; 对照组纳入 14 例标本(每只大鼠取 2 份肝组织标本)。此亚组分层报告结节 MRI 及铁含量值。由于肉眼观单一结节在镜下含有数个性质相同和/或性质不同的结

节, 故根据镜检 HE 染色结果分组: 实验组共纳入 152 个(例)结节, 其中 RN 组 32 例, LGDN 组 30 例, HGDN 组 25 例, HCC 组 65 例; 对照组不变, 仍纳入 14 例肝组织标本。此亚组分层报告结节铁染色分级。

### 1.3 检查设备和磁共振扫描技术

采用西门子 Trio 3.0 T MR 扫描仪(Siemens AG, Erlangen, Germany), 体部相控阵线圈。扫描大鼠时是随机抽取的, 所有大鼠都分批次全部扫描。大鼠取左侧卧位, 头先进。扫描范围从膈顶到肝脏下缘。T<sub>1</sub> 加权成像(T<sub>1</sub>WI)采用快速小角度激励(fast low angle shot, FLASH)序列, 同反相位(in-out-phase)成像, 全麻状态下自由呼吸。主要参数为: 层厚=3 mm, 层间距=5 mm, 重复时间(TR)=181 ms, 回波时间(TE)=2.20 ms, 翻转角=65°, 带宽=930 Hz/pixel, 视野(field of view, FOV)=238 mm×65.5 mm, 体素=1.2 mm×0.9 mm×3.0 mm。T<sub>2</sub> 加权成像(T<sub>2</sub>WI)采用快速自旋回波(TSE)序列, 脂肪抑制。主要参数为: 层厚=3 mm, 层间距=5 mm, TR=1 330 ms, TE=11.4 ms, 翻转角=180°, 带宽=228 Hz/pixel, FOV=160 mm×100 mm, 体素=0.4 mm×0.4 mm×3.0 mm。T<sub>2</sub>\* WI 采用梯度回波(GRE)序列。主要参数为: 层厚=3 mm, 层间距=5 mm, TR=180 ms, TE=2.62 ms, 翻转角=60°, 带宽=470 Hz/pixel, FOV=160 mm×100 mm, 体素=0.8 mm×0.8 mm×3.0 mm。

### 1.4 图像分析

由两位从事腹部影像诊断的放射科医师在 PACS 系统中独立分析图像, 有争议者经讨论达成共识, 操作前均统一进行测量方法的培训, 测量结果取平均值, 严格遵守盲法。

**1.4.1 图像测量** 以 MRI 矢状位 T<sub>2</sub>WI 图像作为标准, 同时选择 T<sub>2</sub> map 和 T<sub>2</sub>\* map 图像, 将 3 个序列设置为同步, 在 T<sub>2</sub>WI 上画出感兴趣区(ROI), 测定结节的 T<sub>2</sub> 值和 T<sub>2</sub>\* 值, 对照组采用同样的测定方法, 尽量避开血管及胆管。

**1.4.2 ROI 的选取** 以图像质量较好的 MRI 矢状位 T<sub>2</sub>WI 图像作为参照, 排除图像质量较差不能满足诊断需求者。取结节最大截面作为测量层面, 手工描绘 ROI, 尽量沿着结节的边缘, 并避开大血管、胆管和胃肠道。

### 1.5 病理检查和组织铁含量测定

对照组 7 只大鼠, 每只大鼠取 2 份标本共 14 例

标本;实验组 23 只大鼠,肉眼观察纳入“单一结节”79 例,将每例标本大致分成相同的 2 份,分别测量和记录组织块的质量。将其中一块组织送病理学检查,行 HE 染色和铁染色(采用核固红普鲁士蓝染色,即亚铁氰化钾+核固红),在对结节进行切割、标记固定和病理切片时,尽量沿着冠状面 MR 扫描方向。铁染色分级通常采用 5 级分法<sup>[4]</sup>:0 级=阴性;1 级=微量;2 级=少量;3 级=中量;4 级=大量。比较每个分级的标本数,并按沉积部位分为实质型和间质型。将另一份组织处理后采用原子吸收分光光度计(美国瓦里安公司, Spectr AA)火焰法进行铁原子的测量,分析组织铁含量。

### 1.6 统计学方法

计量资料采用方差分析,计数资料采用非参数检验,相关性分析采用秩相关,  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 HCC 相关结节 MRI 信号值及铁含量值

对照组、肝硬化结节组、肝硬化结节合并 HCC

组及 HCC 组 T2 值、T2\* 值逐渐延长(图 1),HCC 组最长;肝硬化结节组、肝硬化结节合并 HCC 组及 HCC 组铁含量逐渐降低,HCC 组铁含量最低。对照组铁含量介于肝硬化结节组与肝硬化结节合并 HCC 组之间。肉眼分层亚组结果见表 1 和表 2。4 组间 T2 值、T2\* 值、铁原子测量值差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。T2、T2\* 值与铁含量值均呈负相关( $r_1 = -0.364, P_1 = 0.000; r_2 = -0.245, P_2 = 0.018$ )。

### 2.2 HCC 相关结节铁染色分级的比较

镜下分层亚组结果见表 3。5 组间比较,实质内(肝细胞)和间质内(纤维间隔内)铁染色分级差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),两两比较,部分组间实质内及间质内铁染色分级差异有统计学意义( $P<0.05$ )。HCC 组实质内、间质内铁染色分级大体上均较对照组、RN 组、LGDN 组、HGDN 组低,且组间差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),HCC 实质内和间质内铁缺失率分别为 89.2% (58/65) 和 66.1% (43/65),见图 2、表 3。

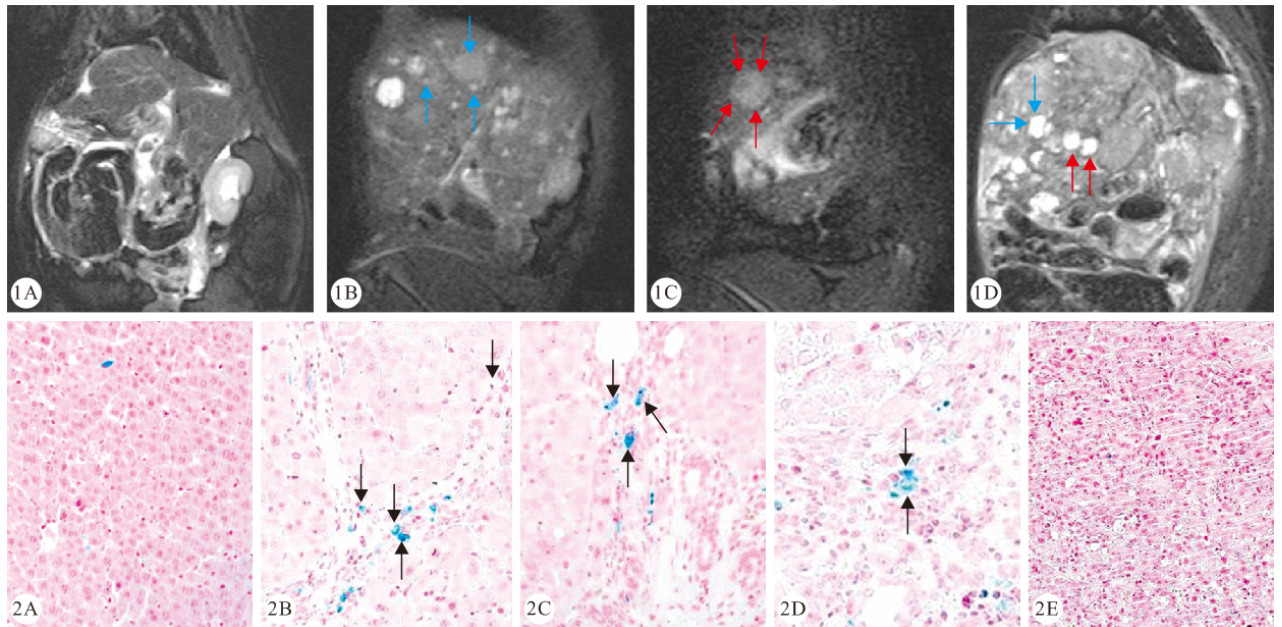


图 1 HCC 相关结节的 T2WI 信号特点

Fig 1 The T2WI signal features of HCC associated nodules Prussian blue staining.  $\times 200$

图 2 HCC 相关结节的铁染色特点。普鲁士蓝染色  $\times 200$

Fig 2 The iron staining (black arrows) features of HCC associated nodules.

1A: Normal liver; 1B: The cirrhotic nodule appears a bit low and well-distributed signal in T2WI sequence; 1C: The cirrhotic nodule with HCC appears mixed signal in T2WI sequence, hyper plastic nodule with iron is low signal (blue arrow), HCC is high signal (red arrow); 1D: The HCC appears high and well-distributed signal in T2WI sequence (blue arrow), in addition some high signal nodules in the adjacent area are HCC pathologically (red arrow); 2A: Normal liver has a little iron in the kuffer cell; 2B: In the fiber interval around RN the grade of Prussian blue staining is second; 2C: In the essence of LGDN the grade of Prussian blue staining is first; 2D: In the essence of HGDN the grade of Prussian blue staining is first; 2E: In the essence of HCC the grade of Prussian blue staining is negative

表 1 不同性质 HCC 相关结节 MRI 信号值及铁含量比较  
Table 1 The values comparison of MRI signals and the iron content among different groups

Group	n	MRI signal		Iron/( $\mu\text{g/g}$ )
		T2	T2*	
Control	14	26.764 $\pm$ 4.185 $\star$ · $\blacktriangle$ · $\triangle$	7.811 $\pm$ 2.667 $\star$ · $\blacktriangle$ · $\triangle$	183.930 $\pm$ 53.122 $\blacktriangle$ · $\triangle$
Cirrhotic nodule	14	36.343 $\pm$ 8.196 $\blacktriangle$ · $\triangle$	11.414 $\pm$ 4.200	278.813 $\pm$ 232.623 $\triangle$
Cirrhotic nodule with HCC	27	53.676 $\pm$ 14.843	12.620 $\pm$ 3.481	152.691 $\pm$ 105.522
HCC	38	69.334 $\pm$ 59.658	13.505 $\pm$ 5.508	150.800 $\pm$ 174.500
P		0.000	0.000	0.008

$\star P < 0.05$ , vs. cirrhotic nodule group;  $\blacktriangle P < 0.05$ , vs. cirrhotic nodule with HCC group;  $\triangle P < 0.05$ , vs. HCC group

表 2 不同性质 HCC 相关结节 T2 值、T2\* 值与铁含量值之间的相关性  
Table 2 The correlation between T2, T2\* and the iron content among different groups

	T2				T2*			
	Control	Cirrhotic nodule	Cirrhotic nodule with HCC	HCC	Control	Cirrhotic nodule	Cirrhotic nodule with HCC	HCC
r	0.099	-0.354	-0.030	-0.324	-0.121	-0.138	0.041	-0.229
P	0.737	0.215	0.882	0.047	0.680	0.637	0.838	0.166
r		-0.364				-0.245		
P		0.000				0.018		

表 3 不同性质 HCC 相关结节铁染色分级比较  
Table 3 The grades comparison of the iron stain among different groups

Group	n	The essence/case			The interstitial/case		
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 0	Grade 1	Grade 2
Control	14	4 $\star$ · $\blacktriangle$ · $\triangle$ · $\#$	10 $\star$ · $\blacktriangle$ · $\triangle$ · $\#$	0 $\star$ · $\blacktriangle$ · $\triangle$ · $\#$	0	0	0
RN	32	28 $\#$	3 $\#$	1 $\#$	10 $\#$	13 $\#$	9 $\#$
LGDN	30	26 $\#$	3 $\#$	1 $\#$	7 $\#$	13 $\#$	10 $\#$
HGDN	25	19 $\#$	5 $\#$	1 $\#$	7 $\#$	14 $\#$	4 $\#$
HCC	65	58	7	0	43	22	0
P			0.000			0.000	

RN: Regenerative nodule; LGDN: Low grade dysplastic nodule; HGDN: High grade dysplastic nodule; HCC: Hepatocellular carcinoma.

$\star P < 0.05$ , vs. RN group;  $\blacktriangle P < 0.05$ , vs. LGDN group;  $\triangle P < 0.05$ , vs. HGDN group;  $\# P < 0.05$ , vs. HCC group

### 3 讨论

利用大鼠 HCC 模型进行 HCC 的 MR 成像研究是一种常见的方法。迄今应用最多的致癌剂是亚硝胺类化合物,如 DEN,因其诱癌成功率高,对肝脏的致癌性较为专一,HCC 所占比例较大,且常有肝硬化背景,与人 HCC 非常相似<sup>[5]</sup>,故本研究采用 DEN 诱导大鼠 HCC 模型。本组采用的模型大多数可以出现逐级演进的病变,诱癌成功率 52.3%(23/44)。

本研究中单纯的孤立性 HCC 相关结节较少,大多数为几种不同性质的肝硬化结节同时存在或肝硬化结节合并 HCC。可能的原因是:大鼠的肝脏较小,肉眼观察的所谓“孤立结节”,实际上含有数个不同性质和/或相同性质的结节。本研究造模时间共 13 周,而此时 HCC 的出现率很高,为 82.3%(65/79),肝硬化结节的出现率相对较低,较赵卫东等<sup>[6]</sup>的造模时间提前,可能的原因是本研究的造模时间为 8~11 月,环境气温较高,大鼠的饮水量明显增

加,导致 HCC 出现提前。本研究造模过程中始终有两只大鼠未出现肝硬化结节,可能的原因一是每只大鼠的体质不同,对 DEN 的反应不同,二是本研究采用自由饮水的方法,可能也会影响动物造模的效果。

病理学研究表明,从肝炎到肝硬化结节过程中,肝脏内有明显的铁沉积,而从肝硬化结节发展到 HCC 的过程中伴随明显的铁缺失<sup>[7]</sup>,RN 和增生结节(DN)可以选择性浓聚铁离子,而 HCC 失去浓聚铁离子的功能,其发生的机制尚不十分清楚,推测可能与肝细胞表面的特异性受体异常表达有关。肝细胞铁的摄入主要由特异性受体介导,包括铁调素(hepcidin, Hpc)和转铁蛋白受体蛋白。在肝硬化结节演变过程中,伴随相关基因的突变,Hpc 活性下降,使肝细胞中铁蛋白的调控活性减弱,发生铁输出障碍,从而造成肝内铁超载。此外基因突变还会引起转铁蛋白受体 2(transferrin receptor-2, Tfr2)表达异常,从而加重肝内铁超载<sup>[7-8]</sup>。RN 和 DN 细胞表面 Tfr2 过度表达<sup>[9]</sup>,肝细胞内铁蛋白分泌

障碍,大量铁沉积于肝细胞内。随着肝硬化进程的发展,TfR2 表达逐渐减少,HCC 逐渐失去去浓聚铁离子的功能<sup>[10]</sup>。

肝脏内过量的铁既可沉积于肝细胞内,也可沉积于肝血窦内、门静脉巨噬细胞内、门静脉上皮细胞内和胆管细胞内<sup>[11]</sup>。本研究中,5 组间实质内和间质内铁染色均不全相同,HCC 实质内和间质内铁明显缺失〔缺失率分别为 89.2% (58/65) 和 66.1% (43/65)〕,即使 HCC 内有铁沉积,其铁染色分级也较低,为 1 级,而 RN、LGDN、HGDN 实质内和间质内均有明显铁沉积,铁染色分级较高,尤其是间质内。此外值得注意的是 HCC 与非 HCC 实质内和间质内铁染色均有差异,这为两者的影像学鉴别诊断提供了一定的病理基础。此外本研究还发现不同性质肝硬化结节间质内铁沉积均较实质内多。这与 MURAKAMI 等<sup>[12]</sup>的报道不符,可能的原因:本研究 HCC 相关结节铁含量水平较低,以 0 级和 1 级为主。而实质型铁沉积具有从门静脉汇管区到小叶中央静脉逐渐递减趋势,当铁含量水平较低时,铁离子主要沉积在门静脉汇管区,而未能到达小叶中央静脉区。

在过去 20 年,测量活体肝脏铁含量(liver iron content, LIC)的 MRI 研究越来越多<sup>[13]</sup>。归纳起来主要有 4 种方法:①基于 T2 的信号强度比法(signal intensity ratio, SIR);②基于 T2\* 的 SIR;③T2 弛豫时间法(relaxometry methods);④T2\* 弛豫时间法。SIR 法简单易行,能缩短采集时间,目前应用最多的是 GANDON 等<sup>[14]</sup>于 2004 年提出的 SIR 法。此外是弛豫时间法,有多份研究表明,在不同的 MRI 机型上肝脏的 T2 值和 T2\* 值与 LIC 测定值之间均存在很高的相关性<sup>[15-16]</sup>,并有学者已经建立起相关数学模型,可将 T2 值和 T2\* 值直接转换成 LIC<sup>[17]</sup>。本组研究发现不同性质 HCC 相关结节间 T2 值、T2\* 值不全相同,HCC 组 T2 值、T2\* 值最长,其余各组依次递减,正常肝实质 T2 值、T2\* 值最短。HCC 组、肝硬化结节合并 HCC 组、肝硬化结节组与正常肝实质间 T2\* 值不同。而含癌组织(包括 HCC 和肝硬化合并 HCC)与非癌组织(包括肝硬化结节和正常肝实质)间 T2 值不同。尽管肝硬化结节合并 HCC 组和肝硬化结节组间 T2 值有一定程度的重叠,但利用 T2 值和 T2\* 值可以间接反映结节内铁含量水平,并对肝硬化结节进行良恶性鉴别诊断。不同性质 HCC 相关结节间铁含量也不全相同,肝硬化结节组铁含量最高,HCC 组

最低,HCC 组与肝硬化结节组和对照组间铁含量不同,印证了以前的研究结果<sup>[18]</sup>。值得注意的是肝硬化结节合并 HCC 组的铁含量介于 HCC 组和肝硬化结节组之间,进一步说明从肝硬化结节发展到 HCC 是一个多阶段、多步骤的过程,中间存在过渡阶段。

对于 T2 和 T2\* 孰优孰劣,目前尚没有统一的认识<sup>[19]</sup>。WOOD 等<sup>[20]</sup>证明 R2(1/T2)和 R2\*(1/T2\*)均能准确量化 LIC,并且由于 R2\* 基于 GRE 序列,扫描时间更短,一次屏气即能完成检查,避免了呼吸伪影,优于前者。但是,HAACKE 等<sup>[21]</sup>的研究发现,当组织内的铁含量较低或分布均匀的时候,则不能体现 T2\* 效应,而只能体现相位效应,因而不能用 R2\* 反映出该类情况的铁质沉积。本研究采用 T2 弛豫时间法和 T2\* 弛豫时间法。将 93 例结节标本的 T2 值、T2\* 值与铁含量进行相关性研究,结果发现 T2 值、T2\* 值与铁含量呈低度负相关,但是前者较后者相关系数高。可能的原因是本研究纳入的 HCC 相关结节铁含量较低,其铁染色分级均较低,多为 0 级和 1 级,少数为 2 级,未出现 3 级和 4 级,故 MRI 图像未充分体现出 T2\* 效应;另一方面,T2\* 值易受其他因素影响,如呼吸运动伪影、局部血液流动等。行肝脏检查时,尽管采用了 GRE 序列和麻醉手段,但每只大鼠的耐受力不同,这是不可避免的客观因素,对结果的测量有一定的影响。

本研究的不足,首先由于大鼠与人类的肝脏结构存在一定的种属差异,虽然我们采取了一定的定位方法以确保 MRI 与病理标本结节的一致性,但部分结节尚存在疑虑。第二,大鼠肝脏较人类肝脏小得多,肉眼观察为一个孤立的结节,但实际上显微镜下有数个相同性质或不同性质的结节,因此本研究未能分别对 HCC 发生过程中每个阶段的结节单独进行研究。

综上所述,肝硬化背景下,HCC 相关结节从 RN 发展到 HCC,伴有实质内和间质内的铁缺失。T2 值和 T2\* 值与结节铁含量呈负相关,测量 HCC 相关结节的 T2 值和 T2\* 值对结节病理类型的鉴别诊断有一定的帮助。

## 参 考 文 献

- [1] SUH CH, KIM KW, KIM GY, *et al.* The diagnostic value of Gd-EOB-DTPA-MRI for the diagnosis of focal nodular hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*, 2015, 25(4):950-960.

- [2] CHOI JY, LEE JM, SIRLIN CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology*, 2014, 272(3):635-654.
- [3] 郭冬梅, 邱天爽, 刘书峰, 等. SPIO 联合 Gd-DTPA 增强对大鼠肝癌结节诊断价值研究. *中国医学影像技术学*, 2007, 23(12):1749-1752
- [4] TURLIN B, DEUGNIER Y. Evaluation and interpretation of iron in the liver. *Semin Diagn Pathol*, 1998, 15(4):237-245.
- [5] 玉苏甫·吐尔逊, 哈木拉提·吾甫尔, 阿不都卡德尔·库尔班. 二乙基亚硝胺诱发大鼠肝硬化模型的建立及病理学研究. *新疆医科大学学报*, 2011, 34(3):261-264.
- [6] 赵卫东, 管生, 周康荣, 等. DEN 诱发大鼠肝细胞癌模型相关结节的 MRI 观察. *中国医学影像技术*, 2005, 21(6):828-830.
- [7] HOLMSTROM P, GÅFVELS M, ERIKSSON LC, *et al.* Expression of iron regulatory genes in a rat model of hepatocellular carcinoma. *Liver Int*, 2006, 26(8):976-985.
- [8] ZHANG JB, KRINSKY GA. Iron-containing nodules of cirrhosis. *NMR Biomed*, 2004, 17(7):459-464.
- [9] HUH J, KIM KW, KIM J, *et al.* Pathology-MRI correlation of hepatocarcinogenesis: recent update. *J Pathol Transl Med*, 2015, 49(3):218-229.
- [10] KEARNEY SL, NEMETH E, NEUFELD EJ, *et al.* Urinary hepcidin in congenital chronic anemias. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(1):57-63.
- [11] YVES D, BRUNO T. Pathology of hepatic iron overload. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(35):4755-4760.
- [12] MURAKAMI T, KURODA C, MARUKAWA T, *et al.* Regenerating nodules in hepatic cirrhosis: MR findings with pathologic correlation. *AJR*, 1990, 155(6):1227-1231.
- [13] JENSON PD. Evaluation of iron overload. *Br J Haematol*, 2004, 124(6):697-711.
- [14] GANDON Y, OLIVIÉ D, GUYADER D, *et al.* Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet*, 2004, 363(9406):357-362.
- [15] WESTWOOD MA, ANDERSON LJ, FIRMIN DN, *et al.* A single breath-hold multi echo T2 \* cardiovascular magnetic resonance technique for diagnosis of myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging*, 2003, 18(5):33-39.
- [16] HANKINS JS, MC CARVILLE MB, LOEFFLER RB, *et al.* R2 \* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood*, 2009, 113(20):4853-4855.
- [17] ST PIERRE TG, CLARK PR, CHUA-ANUSORN W. Single spin-echo proton transverse relaxometry of iron loaded-liver. *NMR Biomed*, 2004, 17(7):446-448.
- [18] TEDASHI T, MASUMI K, YASUNI N, *et al.* Iron-accumulating adenomatous hyperplastic nodule with malignant foci in the cirrhotic liver. *Cancer*, 1999, 65(9):1994-2000.
- [19] ARGYROPOULOU MI, ASTRAKAS L. MRI evaluation of tissue iron burden in patients with beta-thalassaemia major. *Pediatr Radiol*, 2007, 37(12):1191-1200.
- [20] WOOD JC, ENRIQUEZ C, GHUGRE N, *et al.* MRI R2 and R2 \* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood*, 2005, 106(4):1460-1465.
- [21] HAACKE EM, MIAO Y, LIU M, *et al.* Correlation of putative iron content as represented by changes in R2 \* and phase with age in deep gray matter of healthy adults. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 32(3):561-576.

(2015-07-14 收稿, 2015-12-08 修回)

编辑 吕熙

(上接第 370 页)

- [8] GUO Z, LI J, PEI GX, *et al.* Pelvic reconstruction with a combined hemipelvic prostheses after resection of primary malignant tumor. *Surg Oncol*, 2010, 19(2):95-105.
- [9] JI T, GUO W, TANG XD, *et al.* Reconstruction of type II + III pelvic resection with a modular hemipelvic endoprosthesis: a finite element analysis study. *Orthop Surg*, 2010, 2(4):272-277.
- [10] TANG X, GUO W, JI T, *et al.* Reconstruction with modular hemipelvic prosthesis for the resection of solitary periacetabular metastasis. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2011, 131(12):1609-1615.
- [11] JI T, GUO W, YANG RL, *et al.* Modular hemipelvic endoprosthesis reconstruction—experience in 100 patients with mid-term follow-up results. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(1):53-60.
- [12] ZHOU Y, DUAN H, LIU Y, *et al.* Outcome after pelvic sarcoma resection and reconstruction with a modular hemipelvic prostheses. *Int Orthop*, 2011, 35(12):1839-1846.
- [13] ZHOU Y, MIN L, LIU Y, *et al.* Finite element analysis of the pelvis after modular hemipelvic endoprosthesis reconstruction. *Int Orthop*, 2013, 37(4):653-658.
- [14] WANG B, XIE X, YIN J, *et al.* Reconstruction with modular hemipelvic endoprosthesis after pelvic tumor resection: a report of 50 consecutive cases. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0127263. doi: 10.1371/journal.pone.0127263. eCollection 2015.
- [15] ANGELINI A, DRAGO G, TROVARELLI G, *et al.* Infection after surgical resection for pelvic bone tumors: an analysis of 270 patients from one institution. *Clin Orthop Relat Res*, 2014, 472(1):349-359.
- [16] WITTE D, BERND L, BRUNS J, *et al.* Limb-salvage reconstruction with MUTARS hemipelvic endoprosthesis: a prospective multicenter study. *Eur J Surg Oncol*, 2009, 35(12):1318-1325.
- [17] MCCOLLUM DE, GRAY WJ. Dislocation after total hip arthroplasty. Causes and prevention. *Clin Orthop Relat Res*, 1990(261):159-170.
- [18] KLEEMANN RU, HELLER MO, STOECKLE U, *et al.* THA loading arising from increased femoral anteversion and offset may lead to critical cement stresses. *J Orthop Res*, 2003, 21(5):767-774.

(2015-09-21 收稿, 2016-01-06 修回)

编辑 吕熙