DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.15.012
第26卷第15期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 15
1360 2004年8月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Aug. 2004

论著

文章编号:1000-5404(2004)15-1360-04

大鼠肝细胞癌MRI信号特征的病理基础研究

卫 静,孙清荣,邹利光,廖翠薇,戴书华,梁开运,王玉锦 (第三军医大学新桥医院放射科,重庆 400037)

提 要:目的 探讨大鼠肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)MRI平扫信号特征的病理基础。方法 用二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)长期小剂量灌喂大鼠诱发肝细胞癌,于不同时间行MRI扫描,并且在相应部位取材做光镜及电镜观察。结果 大鼠存活至观察时间点的共39只,均成功诱发出HCC,其中符合实验要求的共78个结节。肝细胞癌MRI平扫信号类型与病理分级有关,高分化HCC T1WI主要表现为等信号,T2WI也主要为等信号;中分化HCC T1WI可表现为等或低信号,T2WI以等或高信号为主;而低分化者T1WI以低信号为主,T2WI以高信号、混杂信号为主。高分化HCC与低分化之间信号特征存在统计学差异。肝细胞癌MRI平扫信号类型与病理类型无关。结论 MRI可在一定程度上反映肝细胞癌的分化程度,但不能反映其病理类型。

关键词:肝细胞癌;MRI;病理
中图法分类号:R445.2;R735.7 文献标识码:A

Study on the pathological basis of the signal patterns of hepatocellular carcinoma in rats on MRI

WEI Jing, SUN Qin-rong, ZOU Li-guang, LIAO Cui-wei, DAI Shu-hua, LIANG Kai-yun, WANG Yu-jin (Department of Radiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To investigate the pathological basis of the signal patterns of hepatocellular carcinoma (HCC) in rats on plain MRI. Methods HCC was induced chronically with low dose of diethylnitrosamine (DEN) in rats. Rats received MR examinations at different time points, and then specimens were collected for observation with a light microscope or a transmission electron microscope. The observed results were compared with the lesions found on the MRI. Results HCC developed in 39 rats which were alive at the test time and a total of 78 HCC nodes were selected for study. Well differentiated HCCs tended to be isointense on T1-, T2-weighted imaging. Moderately differentiated HCCs were isointense or hypointense on T1-weighted imaging and isointense or hyperintense on T2-weighted imaging. Poorly differentiated HCCs were mostly hypointense on T1-weighted imaging and hyperintense or heterogeneous intense on T2-weighted imaging. The signal patterns of well differentiated HCCs were significantly different from those of the poorly differentiated. No statistical difference was found between the histological types. Conclusion The signal patterns on plain MRI can partly reflect the degree of differentiation of HCCs, but can not reflect the pathological types of HCCs.

Key words: hepatocellular carcinoma; magnetic resonance imaging; pathology

肝细胞癌为肝脏常见的恶性肿瘤之一,目前对其诊断的方法较多[1,2],其中MRI因其组织分辨率高,可多方位、多参数成像,较其它方法能更好的提高对肝细胞癌的诊断。以往对肝细胞癌MRI表现的病理基础研究主要是使用手术标本,由于为局部取材,不能很好地与MRI表现相对应,因此我们通过建立大鼠肝细胞癌模型,对其MRI表现与相应部位的病理进行对照研究,提高对肝细胞癌MRI信号特征的病理基础认识。

1 材料和方法

1.1 动物模型的建立

动物模型的建立参见文献[3,4]加以改进,选用健康清洁级雄性Wistar大鼠90只,9~11周龄,体质量150~180 g,完全随机分为实验组和对照组,其中实验组80只,对照组10只,分笼饲养。实验组大鼠灌喂2‰二乙基亚硝胺生理盐水溶液,每日1次,每次1 ml,每周5次,剩余2 d自由饮水。灌喂满14周后停药,大鼠自由饮水。对照组以同样的方法灌喂等量的生理盐水。

1.2 MRI扫描

实验组大鼠分别于灌喂后第16、18、20、21、22、23、24、25周行MRI检查,每次完全随机取5只大鼠,第25周取4只共取39只大鼠,对照组每次取1~2只。采用美国GE公司Signa Cont-

作者简介:卫 静(1977—),女,山西省晋城市人,硕士,医师,主要从事影像诊断方面的研究,电话:(023)68774676
通信作者:邹利光,电话:(023)68774676
收稿日期:2004-04-23;修回日期:2004-06-21

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

our 型 0.5T 超导型磁共振成像系统和 8 cm 环形表面线圈。行 MRI 平扫, 冠状位定位, 轴位扫描, FOV 10 cm, 层厚 3 mm, 不计层间距。自旋回波脉冲序列(SE)T1WI: TR 500~540 ms, TE 20~23 ms; 快速自旋回波脉冲序列(FSE)T2WI: TR 2 000 ms, TE 78~88 ms。

1.3　MRI 图像分析

主要观察肿瘤的部位、形态、大小、内部结构和信号类型等。肿瘤信号类型分为 4 种类型: 低信号为低于正常肝组织信号; 高信号为高于正常肝组织信号; 等信号为与正常肝组织信号相同; 混杂信号为含有 2 种以上不同信号者。

1.4　病理观察

常规 HE 染色, 普通光镜观察肝细胞癌病理情况, 根据癌细胞形态、异型性进行分型, 共分高分化、中分化及低分化 3 级; 根据癌组织结构、生长方式及实质、间质的关系分为梁索型、实质型、腺样型和硬化型 4 种病理类型。

1.5　电镜观察

将标本切成 1 mm×1 mm×1 mm 左右的小块, 置于 4 ℃ 3%戊二醛溶液中固定。48 h 后用 0.1 mol/L PBS 溶液漂洗, 1%锇酸固定, 梯度丙酮脱水, 饱和醋酸铀块染过夜; 然后再用梯度丙酮及含氯化钙的 100%丙酮脱水, 环氧丙烷置换, 环氧丙烷和环氧树脂混合液浸透; 最后用纯包埋剂浸透, 烤干, 超薄切片, 经醋酸双氧铀-柠檬酸铅双染色, JEM-2000EX 型电镜下观察, 拍照。

1.6　统计学处理

所有数据均用统计软件包 SPSS 10.0 处理, 计数资料间的比较采用 χ^2 检验和 Kruskal-Wallis 秩和检验。

2　结果

2.1　动物诱癌情况

诱癌成功 39 只大鼠, 本实验选择直径≥4 mm 结节共 78 个纳入研究。肝脏大体观察见肝硬化不明显, 部分肝脏可见肿胀。全肝弥散分布大小不等的灰白色结节, 部分结节内部可见红褐色的出血灶, 结节大小差异很大, 部分结节与周围组织有粘连。

2.2　肝细胞癌病理表现

肝细胞癌病理分级可分为高分化、中分化及低分化 3 级, 本组结节数分别为 22、31、25 个。高分化肝细胞癌与正常肝脏多相似, 即细胞多角形, 胞质丰富, 胞核大, 核膜厚, 染色质边集, 核仁大。分化差的肝细胞癌表现为细胞异型性大, 胞质少, 胞核明显增大, 核质比例增高。7 个肿瘤结节内部可见组织坏死区, 13 个肿瘤结节内部可见点状、斑片状甚至大片出血区。

肝细胞癌病理类型共分为梁索型、实质型、腺样型和硬化型 4 种类型, 其中肿瘤细胞呈梁状排列的结节有 31 个; 肿瘤细胞丰富, 弥漫排列的结节有 41 个, 肿瘤细胞排列呈腺样结构的结节有 5 个, 仅 1 个结节癌细胞排列呈条索状, 并且可见大量纤维组织分隔。

2.3　肝细胞癌电镜表现

电镜观察见癌细胞排列极不规则, 失去了正常组织学的结构特点, 分化较好的癌细胞多为单核, 偶为双核, 核膜大多平滑, 无深凹, 内褶或突起, 核仁普遍肥大, 但多规则实心圆形, 少数可见畸形核仁, 胞质细胞器丰富; 而分化差的癌细胞核的异型性十分显著, 核膜不光滑, 呈现锯齿状、分叶状、凹陷状等畸形核, 绝大多数核仁不规则, 呈巨大、网状、环状等畸形核, 胞质细胞器数量多少不等。

2.4　MRI 信号特征

SE 序列 T1WI, 高分化肝细胞癌表现为等信号或低信号(图 1), 中分化 HCC 表现低信号或等信号, 而低分化 HCC 主要表现为低信号(图 2), 2 个低分化结节表现为混杂信号, 低分化与高分化及中分化之间 HCC 信号类型均有非常显著性差异($P<0.01$), 高分化与中分化 HCC 之间差异不显著($P>0.05$), T1WI 所有肿瘤均未见表现为高信号。FSE 序列 T2WI, 高分化 HCC 主要表现为等信号(图 3), 而中、低分化 HCC 以高信号为主, 与高分化之间有显著性差异($P<0.05$), 但中分化与低分化 HCC 之间信号类型差异不显著($P>0.05$)。中分化与低分化 HCC 还可表现为混杂信号, 混杂信号结节以低分化较多见(表 1、2, 图 4)。肝细胞癌各病理类型 T1WI、T2WI 信号类型可见各种表现, 之间未见显著性差异($P>0.05$)(表 3、4), 硬化型 HCC 因仅有 1 个, 未参与比较。

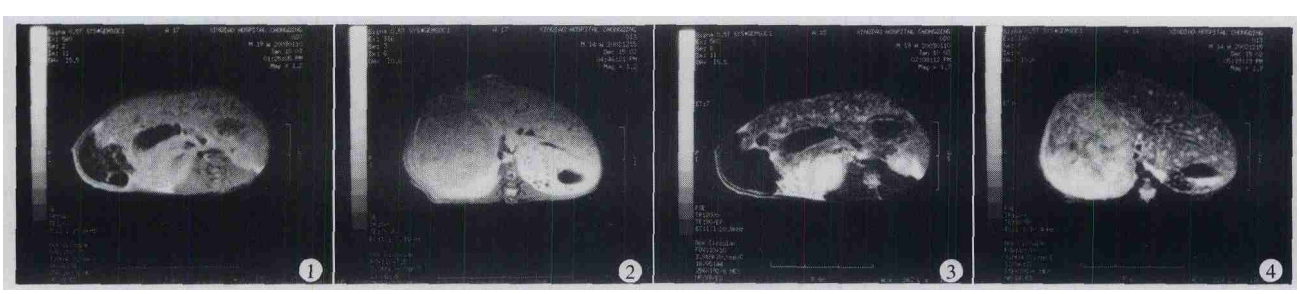


图 1　高分化肝细胞癌轴位 SE T1WI, 肿瘤呈等信号

Fig 1　Well differentiated HCCs were isointense on T1-weighted spin-echo (SE) imaging

图 2　低分化肝细胞癌轴位 SE T1WI, 肿瘤以低信号为主

Fig 2　Mostly hypointense on T1-weighted spin-echo (SE) imaging in poorly differentiated HCCs

图 3　同图 1 大鼠, 轴位 FSE T2WI, 肿瘤呈等信号

Fig 3　Isointense on T2-weighted fast spin-echo (FSE) imaging in well differentiated HCCs

图 4　同图 2 大鼠, 轴位 FSE T2WI, 肿瘤以高信号为主, 其内可见混杂信号

Fig 4　Mostly hyperintense on T2-weighted fast spin-echo (FSE) imaging and heterogeneous intense imaging in poor differentiated HCCs

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表 1 肝细胞癌 T1WI 信号类型与病理分级

Tab 1 Relationship of signal patterns of HCCs on T1-weighted imaging and the degree of differentiation

Degree of differentiation	Signal patterns on T1-weighted imaging			
	Hypointense	Isointense	Hyperintense	Heterogeneous intense
Well differentiation	8	14	0	0
Moderately differentiation	14	17	0	0
Poorly differentiation	20	3	0	2 **##

**: $P<0.01$, *vs* well differentiation; ##: $P<0.01$, *vs* moderate differentiation

表 2 肝细胞癌 T2WI 信号类型与病理分级

Tab 2 Relationship of signal patterns of HCCs on T2-weighted imaging and the degree of differentiation

Degree of differentiation	Signal patterns on T2-weighted imaging			
	Hypointense	Isointense	Hyperintense	Heterogeneous intense
Well differentiation	1	16	5	9
Moderate differentiation	0	9	19	3 *
Poor differentiation	0	2	16	7

*: $P<0.05$, *vs* well differentiation

表 3 肝细胞癌 T1WI 信号类型与病理类型

Tab 3 Relationship of signal patterns of HCCs on T1-weighted imaging and pathological types

Pathological type	Signal patterns on T1-weighted imaging			
	Hypointense	Isointense	Hyperintense	Heterogeneous intense
Compact	24	16	0	1
Trabecular	16	14	0	1
Acinar	2	3	0	0

表 4 肝细胞癌 T2WI 信号类型与病理类型

Tab 4 Relationship of signal patterns of HCCs on T2-weighted imaging and pathological types

Pathological type	Signal patterns on T2-weighted imaging			
	Hypointense	Isointense	Hyperintense	Heterogeneous intense
Compact	1	15	19	6
Trabecular	0	11	17	3
Acinar	0	1	3	1

3 讨论

目前已经建立并且应用的肝细胞癌模型种类较多[3,4]，按照形成过程的不同可分为种植型和诱发型两型，其中种植型肝细胞癌模型虽然方法简单，耗时较短，但与原发性肿瘤相比，存在着一些差异，而诱发型模型虽然耗时较长，但与人原发性肝癌形成相似。我们结合文献[3, 4]报道，选用二乙基亚硝胺(DEN)，小剂量持续给药的方式进行诱导，成功地建立了大鼠肝细胞癌模型。此模型适合于影像学研究。

本组资料显示，肝细胞癌 MRI 平扫信号特征与病理类型无显著相关，而与病理分级存在一定的相关性。SE 序列 T1WI，高分化肝细胞癌主要表现为等信号，中分化表现低信号或等信号，而低分化主要表现为低信号，低分化与高、中分化之间 MRI 信号特征有非常显著性差异。FSE 序列 T2WI，高分化肿瘤主要表现为等信号，而中、低分化肿瘤以高信号为主，也可表现为等信号或混杂信号，与高分化肿瘤之间有显著性差异，但中、低分化之间 MRI 信号类型差异不显著。高分化与低分化肿瘤之间信号类型存在统计学差异。Inoue 等[5] 认为 MR 信号强度在一定程度上反映了 HCC 的细胞异型性，尤其是核浆比值及核大小等，一般认为 T1、T2 弛豫时间与自由水含量有关，它依赖于自由水分子的运动，肿瘤细胞复杂的分子变化和细胞水的物理状态对 MRI 信号强度起作用，因此 T1WI、T2WI 上信号变化能反映 HCC 不同病理分级的改变。高分化肝细胞癌，其细胞形态与正常肝细胞结构较相似，含水量未见明显的改变，故 T1WI、T2WI 均以等信号为主。而低分化肝细胞癌，细胞核的异型性十分显著，胞核明显增大，核质比例增高，认为是分化低的肿瘤 T1WI 表现低信号，T2WI 高信号的病理学基础。Ebara 等[6] 也认为肝细胞癌 T1WI 信号较高者病理分级倾向于较高分化，而 T2WI 信号较高者病理分级倾向于较低分化。我们的结果与之相符。不同病理类型之间尽管其肿瘤细胞排列存在差异，但 MR 信号强度主要与细胞核的异型性有关，故肝细胞癌各病理类型之间 T1WI 及 T2WI 肿瘤信号类型未见显著性差异。

肿瘤结节呈混杂信号，认为与肿瘤内部组织出血、坏死等有关。MRI 扫描 T2WI 较 T1WI 更有利于对不同病灶的分辨及显示，故 T2WI 见 10 个结节呈混杂信号，而 T1WI 仅见 2 个结节呈混杂信号。部分结节内部呈点状坏死或出血，MRI 不能很好的分辨，故光镜见 13 个肿瘤结节内部有出血灶，而 MRI 仅见 10 个结节在 T2WI 显示为混杂信号。坏死组织成分的不同，其 MRI 扫描信号特征也可见不同，坏死可分为凝固性坏死和液化坏死，在 T1WI 表现皆为低信号，在 T2WI 因组织的不同可有不同的表现，液化坏死组织仔的自由水相对延长了 T2 弛豫时间，T2WI 表现为高信号，而凝固性坏死组织由于缺乏自由水，故表现为稍低信号。肿瘤内部出血常导致 MRI 表现为高信号。高分化肝细胞癌由于生长缓慢，内部发生坏死、出血较少，T1WI、T2WI 见混杂信号的也较少。而低分化肿瘤生长增快，内部血供不足，容易导致坏死、出血等，故低分化肝细胞癌 T1WI、T2WI 内部表现混杂信号的几率也较高[7~10]。

综上所述，通过对 MRI 平扫信号特征的分析，可间接判断肝细胞癌分化程度，T1WI、T2WI 均表现为等信号，内部信号较均匀的以高分化肝细胞癌的可能性较大；T1WI 表现为低信号，T2WI 为高信号，或内部信

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

号混杂的肝细胞癌恶性程度较高。MRI 平扫不能反映肝细胞癌病理类型。

参考文献：

[1] Tsuchiyama T, Terasaki S, Kaneko S, *et al*. Tiny staining spots in liver cirrhosis associated with HCV infection observed by computed tomographic hepatic arteriography: follow-up study[J]. J Gastroenterol, 2002, 37(10): 807－814.

[2] Fasani P, Sangiovanni A, De Fazio C, *et al*. High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors[J]. Hepatology, 1999, 29(6): 1704－1707.

[3] 曾蒙苏, 张宏伟, 周康荣. 移植性大鼠微小肝癌影像学研究的实验评价[J]. 临床放射学杂志, 1996, 15(6): 368－371.

[4] Williams G M, Gebhardt R, Sima H, *et al*. Non-linearity of neoplastic conversion induced in rat liver by low exposures to diethylnitrosamine[J]. Carcinogenesis, 1993, 14(10): 2149－2156.

[5] Inoue E, Kurodo O, Narumi Y, *et al*. Magnetic resonance imaging histologic correlation of small hepatocellular carcinomas adenomatous hyperplasias [J]. Invest Radio, 1993, 28(8): 691－697.

[6] Ebara M, Fukuda H, Kojima Y, *et al*. Small hepatocellular carcinoma: relationship of signal intensity to histopathologic findings and metal content of tumor and surrounding hepatic parenchyma[J]. Radiology, 1999, 210(1): 81－88.

[7] 周纯武, 欧阳汉. 肝癌在 MR 平扫与增强扫描上的影像特点与手术病理结果对比分析[J]. 中国医学影像技术, 2001, 17(9): 847－850.

[8] Robinson P J. The characterization of liver tumours by MRI[J]. Clin Radiol, 1996, 51(11): 749－761.

[9] Krinsky G A, Lee V S, Theise N D. Focal lesion in the cirrhotic liver: high resolution *ex vivo* MRI with pathologic correlation[J]. J Comput Assist Tomogr, 2000, 24(2): 189－196.

[10] Ito K, Mitchell D G, Gabata T, *et al*. Hepatocellular carcinoma association with increased iron deposition in the cirrhotic liver at MR imaging[J]. Radiology, 1999, 212(1): 235－240.

（编辑 薛国文）

文章编号：1000-5404(2004)16-1363-01

个案与短篇

老年患者医院获得性重症肺炎并发 MODS 的救治体会

Experience in the management of acquired serious pneumonia complicated with MODS in senile patients

李曙平, 马朝辉, 谭昌金, 喻庆云 （广州军区武汉总医院老年病一科, 武汉 430070）

老年病房医院获得性重症肺炎并发多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)发病凶险, 病死率高。现将近年来我科在该病救治过程中的体会, 总结分析如下。

1 临床资料

1.1 一般情况

对 1997 年 1 月至 2002 年 12 月间, 老年病房于住院期间发生的肺炎并相继出现 2 个或 2 个以上器官功能障碍的患者 58 例的临床资料进行分析。男性 56 例, 女性 2 例; 年龄 69～95 岁, 平均 82.4 岁。并发内科基础疾病≥3 种者 58 例, 其中慢性阻塞性肺部疾患 15 例, 冠心病 51 例, 糖尿病 17 例, 高血压病 37 例, 脑卒中 8 例, 慢性肾功能不全 6 例, 风心病 2 例, 恶性肿瘤 8 例, 甲状腺机能减退 2 例, 贫血 1 例。长期卧床≥3 个月者 26 例。

1.2 肺炎情况

所有病人均符合国内潘珏等[1]引用美国胸科学会(ATS) 1993 年提出的重症肺炎诊断标准, 并行机械通气。其中一叶肺炎 22 例, 两叶以上肺炎 36 例。合并胸腔积液 16 例。

1.3 痰菌情况

痰菌培养共 285 例次, 其中革兰阴性杆菌占 80.35%, 2 种以上菌种混合感染 30 例。

2 结果

2.1 MODS 诊断标准

由于 MODS 的机制较复杂, 国内外尚无统一公认的诊断及严重程度评估标准, 我们结合本组病人的情况, 按 1992 年 Deith[2] 提出评估器官功能障碍/衰竭的诊断标准给予诊断。

2.1.1 肺功能 低氧血症和/或高碳酸血症, 需机械通气 3 d 以上。

2.1.2 心功能 多有心功能不全, 微循环障碍, 心输出量下降, 血压＜90/60 mmHg。

2.1.3 肾功能 少尿或无尿, 血肌酐≥265 μmol/L (3 mg/ml)。

2.1.4 肝功能 胆红素≥34.2 μmol/L(2 mg/ml), ALT 或 AST 高于正常 2 倍以上。

2.1.5 脑功能 浅昏迷 3 d 以上。

2.1.6 胃肠功能 消化道应激性溃疡出血需输血, 腹胀, 肠蠕动减弱或麻痹。

2.2 肺部感染至并发 MODS 时间

1 周以内 8 例, 1～2 周 10 例, 2～3 周 25 例, 3 周以上 15 例。

2.3 功能障碍器官发生序贯及病死率

首发功能障碍器官为: 肺 50 例; 心 8 例; 肾 2 例。2 个脏器

（下转 1367 页）

作者简介: 李曙平(1955－), 女, 河南省舞阳县人, 主任医师, 主要从事老年病及内分泌代谢疾病方面的研究。电话: (027)68878442

收稿日期: 2003-06-25; 修回日期: 2003-09-05

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net