

# 肝细胞癌磁共振扩散加权成像与肿瘤细胞密度及微血管密度的相关性研究

Correlation of Diffusion Weighted MR Imaging with Tumorous Cellular Density and Microvessel Density in Hepatocellular Carcinoma // CHEN Bing, ZHAO Zhen-hua, YANG Jian-feng, et al.

陈 炳, 赵振华, 杨建峰, 王伯胤, 陶 健, 杨立铭, 王 挺, 张雅萍  
(绍兴市人民医院, 浙江大学绍兴医院, 浙江 绍兴 312000)

**摘 要:** [目的] 评价肝细胞癌磁共振扩散加权成像(DWI)及表观扩散系数(ADC)值与肿瘤细胞密度、微血管密度的相关性。[方法] 60例肝细胞癌患者行DWI扫描, 测量并计算病灶的ADC值, 其中12例外科手术治疗病灶行肿瘤细胞密度及微血管密度检测, 并进行统计学相关性分析。[结果] 肝细胞癌病灶平均ADC值为 $(1.15 \pm 0.23) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 正常肝组织平均ADC值为 $(1.71 \pm 0.30) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 两者差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。平均肿瘤细胞密度为 $0.80 \pm 0.14$ , 微血管密度为 $78.67 \pm 32.17$ , 肝细胞癌ADC与肿瘤细胞密度呈负相关( $r = -0.873, P < 0.001$ ), 与微血管密度呈正相关( $r = 0.731, P < 0.05$ )。[结论] 磁共振DWI及ADC值能够反映肿瘤组织微观结构状态, 对评价肿瘤的治疗及预后具有较高临床实用价值。

**主题词:** 肝细胞癌; 扩散加权成像; 肿瘤细胞密度; 微血管密度

**中图分类号:** R735.7 **文献标识码:** B

**文章编号:** 1671-170X(2015)05-0440-03

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.05.B020

磁共振扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)是一种反映活体水分子扩散特性的功能性成像技术, 能反映细胞水平组织改变和肿瘤细胞结构及细胞膜完整性的重要信息, 是目前活体上检测水分子扩散运动的唯一成像方法。临床上常用表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)来表示组织水分子的扩散状况。目前对DWI评价肝癌有报道<sup>[1]</sup>, 本研究初步探讨肝细胞癌的DWI表现, 及ADC值与肿瘤细胞密度(tumorous cellular density, TCD)及微血管密度(microvessel density, MVD)的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

本研究获医院伦理委员会批准。研究对象为绍兴市人民医院2011年9月至2013年7月拟诊为肝细胞癌患者, 共60例, 其中男性49例, 女性11例, 年龄37~84岁, 平均年龄 $(58.55 \pm 12.12)$ 岁。所有患者均符合肝细胞肝癌临床诊断标准, 其中12例行外科手术切除, 病理结果为肝细胞肝癌。

**基金项目:** 浙江省中医药科技研究基金项目(2012ZB157); 浙江省医药卫生一般计划项目(2011A23025); 绍兴市科技局重点科研项目(2011KYB126)

**通讯作者:** 赵振华, 副主任医师, 博士; 浙江省绍兴市人民医院(浙江大学绍兴医院)放射科, 浙江省绍兴市中兴北路568号(312000); E-mail: zhao2075@163.com

**收稿日期:** 2014-11-27; **修回日期:** 2015-01-28

### 1.2 MRI 检查方法

检查前患者进行呼吸训练。使用西门子3.0T超导型核磁共振扫描仪, 磁共振DWI均采用EPI-DWI快速扫描序列, 轴位成像, 层厚为6mm, 间隔1.2mm, FOV 380mm, 矩阵 $128 \times 78$ , TR: 1900ms, TE: 73ms, 激励次数2次, 采用b值 $(0 \text{ s/mm}^2, 600 \text{ s/mm}^2)$ 。扫描范围自膈顶至双肾下极。在后处理工作站Syngo上测量病灶组织及正常肝组织的ADC值。ROI面积约 $0.8 \sim 1 \text{cm}^2$ , 测量病灶组织ADC值时, ROI置于病灶实质部分, 避开坏死囊变区, 选取不同部位测量5次, 取其平均值。测量正常肝组织ADC值, ROI置于病灶邻近正常肝组织, 避开血管和胆管, 选取不同部位测量5次, 取其平均值。

### 1.3 TCD 及 MVD 分析

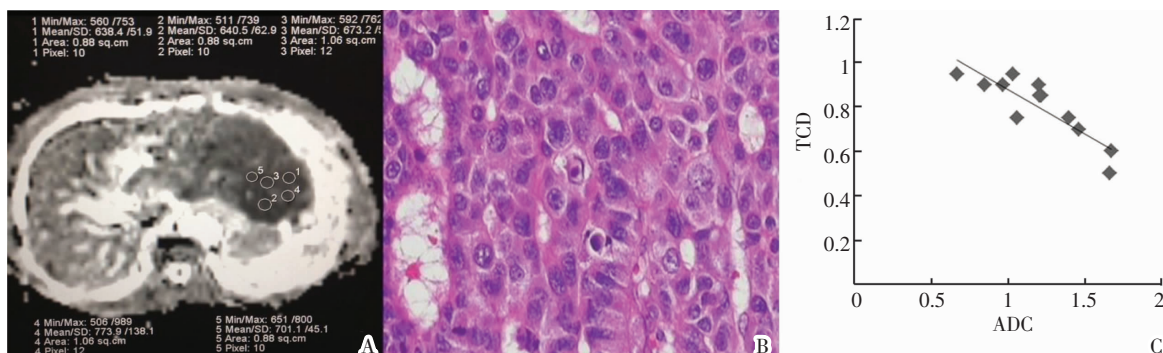
对12例外科手术切除病灶进行TCD及MVD分析。常规石蜡包埋组织块、切片、HE染色及免疫组化检测, 每张组织切片(HE $\times 200$ )随机取5个视野, 摄片后将照片扫描入计算机, 用Adobe Photoshop 7.0软件进行细胞密度分析, 每例肿瘤密度取5张照片的平均值。采用Weidner法进行MVD值的测量和计算, 用40倍光镜下观察到的高密度血管区, 放大到400倍, 观察3个视野内血管数, 取平均值。

### 1.4 统计学处理

统计学分析采用SPSS17.0进行数据分析, 测量参数值以均数 $\pm$ 标准差表示, 肝癌病灶与正常组织ADC值进行t检验, ADC值与TCD、MVD相关性采用Pearson相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

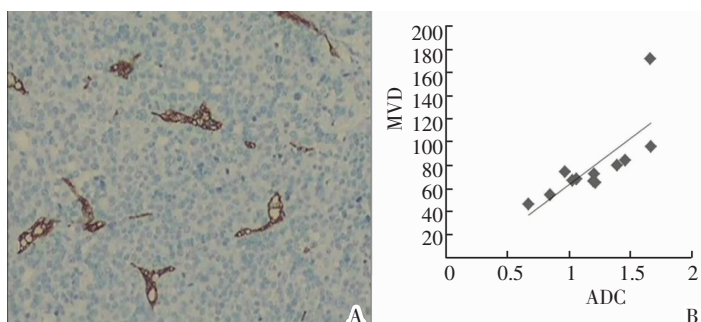
## 2 结 果

肝细胞癌平均ADC值为 $(1.15 \pm 0.23) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 正常肝组织平均ADC值为 $(1.71 \pm 0.30) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , 肝细胞癌与正常肝组织ADC值差异有统计学意义( $t = -11.66, P < 0.001$ )。对12例肿瘤病灶HE染色及免疫组化分析结果显示, 平均TCD为 $0.80 \pm 0.14$ , MVD为 $78.67 \pm 32.17$ 。肝细胞癌ADC与TCD呈显著负相关( $r = -0.873, P < 0.001$ ) (Figure 1), 与MVD呈正相关( $r = 0.731, P < 0.05$ ) (Figure 2)。12例肝部分切除患者, 术后随访1~3年, 其中4例肝癌复发, 后行插管化疗加碘油栓塞治



Note: A: ADC of HCC lesion in the left lobe of liver; B: TCD index of the lesion was 0.9; C: ADC value was significantly negatively correlated with TCD ( $r = -0.873$ ,  $P < 0.001$ ).

Figure 1 Correlation between ADC and TCD in HCC



Note: A: MVD index of the same lesion was 54. B: ADC was significantly positively correlated with MVD ( $r = 0.731$ ,  $P < 0.05$ ).

Figure 2 Correlation between MVD and ADC in HCC

疗;6例患者每半年MRI检查随访未见复发转移;有2例患者因肝硬化、肝衰竭死亡。

### 3 讨论

DWI成像技术是目前唯一无创性观察活体组织内水分子布朗运动的影像检查手段,反映机体组织结构的生理、病理特点<sup>[2]</sup>,不同正常组织间、生理组织与病理组织间由于水的分布状态的不同,因而具有不同的ADC值。ADC值的大小取决于成像物质及其内部分子的空间分布及采样序列中实际插入的b值多少、大小及组织灌注等因素有关。因此b值的选择对于DWI成像非常重要,有研究显示<sup>[2]</sup>,肝脏DWI时b值用300~800s/mm<sup>2</sup>能获得较稳定DWI图像。因此本研究应用b值为0s/mm<sup>2</sup>和600s/mm<sup>2</sup>得到较高质量图像,有利于病灶的检出及定性诊断。

近年来DWI在肝脏疾病方面的应用受到国内外众多学者的重视,其研究方向主要是良恶性病变的鉴别诊断<sup>[3]</sup>。理论上组织的液体成分多,那么水分子运动相对自由,ADC值偏高,反之ADC值偏低。影响肿瘤组织ADC的因素较多,如肿

瘤细胞密度、肿瘤基质、纤维成分或胶质成分等,但对不同类型肿瘤的MRI研究资料表明,活体细胞密度是影响肿瘤内水弥散的关键因素,即肿瘤细胞繁殖越旺盛、密度越高、生物膜结构对水分子弥散的限制作用越明显,ADC值越低。有学者在动物实验研究中发现肿瘤实质部分的ADC与细胞密度具有明显的相关性,而在人体肿瘤方面,已有研究发现胶质瘤,细胞密度高的区域对应较低的ADC,细胞密度低的区域对应较高的ADC,提示细胞密度是影响肿瘤ADC高低的主要因素之一,ADC值也可用于肝癌肝动脉栓塞治疗后肿瘤坏死率的评价<sup>[4,5]</sup>。本研究结果显示肝癌ADC与细胞密度呈显著负相关( $r = -$

0.873,  $P < 0.001$ ),ADC值低,提示肝癌细胞密度高,水分子扩散受限,恶性程度高。ADC值与肝癌细胞的分化程度具有相关性,分化程度越高,ADC值越高<sup>[6]</sup>。

大量研究显示血管生成在肝癌的生长与转移过程中起着重要作用,直接针对抑制血管生成过程的治疗已成为新的肿瘤治疗方式,MVD是评价肿瘤新生血管的有效指标,但其表达需通过免疫组化显示,限制了在临床实践中的应用。随着MRI功能成像的应用,如DWI及PWI等,研究肿瘤影像学特征与肿瘤血管生成的关系,使影像学无创评价肿瘤血管生成成为可能。关于肝癌ADC值与MVD值的相关性报道很少,而结果也是各异。有动物实验研究显示ADC值与MVD有较好的相关性<sup>[7]</sup>,宫颈癌中ADC值与血管内皮生长因子(VEGF)表达及MVD相关<sup>[8]</sup>,但在肝细胞肝癌研究报道中ADC值与肝癌的组织学类型有相关性而与VEGF表达无相关性<sup>[9]</sup>。本组肝细胞肝癌病灶ADC值与MVD研究结果显示呈正相关( $r = 0.731$ ,  $P < 0.05$ ),ADC值有望成为无创评价肿瘤MVD的生物学指标。由于本组研究资料较少,结果可能具有

不确定性,有待进一步病例资料扩大来研究。

DWI 快速成像序列是一种具有极大的临床实用性的分子影像学技术,通过测量 ADC 值可为肝细胞癌的诊断提供一个参考指标,而 ADC 与 TCD 及 MVD 的关系为组织病理、细胞分子提供了一个病变微观领域的诊断信息平台,能够对肝细胞癌诊断及疗效评价提供帮助。

参考文献:

[1] Filipe JP, Curvo-Semedo L, Casalta-Lopes J, et al. Diffusion-weighted imaging of the liver: usefulness of ADC value in the differential diagnosis of focal lesions and effect of ROI methods on ADC measurements [J]. MAGMA, 2013,26(3):303-312.

[2] Kim SY, Lee SS, Park B, et al. Reproducibility of measurement of apparent diffusion coefficients of malignant hepatic tumors :effect of DWI techniques and calculation methods [J]. J Magn Reson Imaging, 2012,36(5):1131-1138.

[3] Yang HY, Gu M, Ke ZW, et al. Quantitative study in apparent diffusion coefficients evaluate the diffusion-weighted MR imaging for clinical diagnosis and follow-up of liver cancer[J]. Chinese Journal of Digestion and Medical Imaging (Electronic Edition), 2012,2(1):39-41.[ 阳红艳, 顾明, 柯振武, 等. 磁共振扩散加权成像技术结合动态增强扫描对原发性肝癌患者的诊断价值[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2012,2(1):39-41.]

[4] Yuan Z, Li WT, Ye XD, et al. Utility of diffusion-weighted

imaging to assess hepatocellular carcinoma viability following transarterial chemoembolization[J]. Oncol Lett, 2014,8(2):831-836.

[5] Chapiro J, Wood LD, Lin M, et al. Radiologic-pathologic analysis of contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging in patients with HCC after TACE: diagnostic accuracy of 3D quantitative image analysis [J]. Radiology, 2014,273(3):746-748.

[6] Woo S, Lee JM, Yoon JH, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with enhancement degree and histologic grade[J]. Radiology, 2014,270(3):758-767.

[7] Qian T, Chen M, Gao F, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to evaluate microvascular density after transarterial embolization ablation in a rabbit VX2 liver tumor model[J]. Magn Reson Imaging, 2014,32(8):1052-1057.

[8] Liu Y, Ye Z, Sun H, et al. Grading of uterine cervical cancer by using the ADC difference value and its correlation with microvascular density and vascular endothelial growth factor[J]. Eur Radiol, 2013,23(3):757-765.

[9] Heo SH, Jeong YY, Shin SS, et al. Apparent diffusion coefficient value of diffusion-weighted imaging for hepatocellular carcinoma: correlation with the histologic differentiation and the expression of vascular endothelial growth factor[J]. Korean J Radiol, 2010,11(3):295-303.

《肺癌可防可治》征订单

本书内容及特色:①汇国内外新成果;②聚数十年临床功力;③析肺癌攀升发病原因;④解诊断新方法和新技术;④提切实有效防控措施;⑤讲家属关心的问题;⑥选肺癌典型病例。

主编:毛伟敏 男,主任医师,教授,博士生导师,浙江省胸外科学科带头人;从事肿瘤外科临床、科研、教学工作三十余年。擅长胸部、消化道肿瘤的转化性研究和临床诊治。

回 执 单

| 书 名   | 肺癌可防可治                          |     |  |
|-------|---------------------------------|-----|--|
| 定 价   | 定价:30 元 征订价:200 本起订,每本 22 元,免运费 | 订 数 |  |
| 单 位   |                                 |     |  |
| 单位地址  |                                 |     |  |
| 联 系 人 |                                 | 电 话 |  |

汇款后请务必将汇款凭证及回执单传真至 010-59787033,款到发书。

订购 200 本以下的读者,请到我社官网购买 [www.pmph.com](http://www.pmph.com),邮费自付。

银行转账方式:户名:北京人卫文化传中心 开户银行:农业银行北京先农坛支行 银行账号:200101040001467

征订负责人:王中阳 电话:010-59787033

地址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号 人民卫生出版社销售部 邮编:100021