

徐辉 1 Hui XU
谢敬霞 1* Jing-xia XIE
杨正汉 2 Zheng-han YANG

肝硬化结节多步癌变的病理学及影像学研究进展

Progress in the research of pathological feature and imaging of multistep process of hepatocarcinogenesis in cirrhosis

徐辉 1 谢敬霞 1* 杨正汉 2

1.* 北京大学第三医院放射科, 100191, 北京
2. 卫生部北京医院暨北京大学第五临床医学院放射科, 100730, 北京

Hui XU, Jing-xia XIE*, Zheng-han YANG

1.* Department of Radiology, the third hospital of Peking University, Beijing 100191, China
2. Department of Radiology, Beijing hospital, Beijing 100730, China

通讯作者: 谢敬霞

Corresponding author: Jing-xia XIE
E-mail: cjr.xiejingxia@vip.163.com

本项目受北京市自然科学基金(项目号: 7063091)和首都医学
科学发展基金(项目号 2005-3119)资助

中国肿瘤影像学 2008 年第 1 卷 第 2 期: 127-131
Chinese Journal of Oncoradiology 2008, Vol. 1 No. 2: 127-131

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生的主要危险因素是肝硬化。近年来病理学、分子生物学以及相关影像学的研究认为肝硬化结节发展为 HCC 经历了一系列的演变过程^[1-3], 称为“多步骤癌变(multistep process of hepatocarcinogenesis in cirrhosis)”, 具体为由肝硬化再生结节(regenerative nodule, RN)到低级不典型增生结节(lower grade dysplastic nodule, LGDN), 到高级不典型增生结节(high grade dysplastic nodule, HGDN), 到包含 HCC 中心(microscopic foci of HCC)的不典型增生结节, 直到 HCC。组织病理学及免疫组化研究表明^[4-5], 在这一过程中伴随着肝窦的毛细血管化(capillarization)和新生动脉血管生成(neoangiogenesis), 结节血供也由以门静脉血供为主, 变为以肝动脉血供为主。本文主要介绍肝硬化结节多步癌变的相关病理学及影像学研究进展。

1 肝硬化结节的病理学分类及形态学特征

1.1 再生结节(regenerative nodule, RN)的病理学表现

肝硬化再生结节在肝内弥漫分布, 周围绕以增生的纤维组织。结节内的肝细胞有脂肪变性、胆汁淤积、胆色素及含铁血黄素沉积, 纤维间隔内有不同程度的炎性细胞。结节内肝细胞和枯否细胞的形态及功能基本正常, 仅仅是组织结构不同于正常肝脏, 影响其发挥正常功能。部分再生结节内的肝细胞内部有铁沉积, 有研究发现, 有铁沉积的 RN (siderotic nodules) 特别是直径大于 8mm 的结节, 较无铁沉积的结节容易发生恶变^[6]。

1.2 不典型增生结节(dysplastic nodule, DN)及 DN 癌变的病理学表现

DN 定义为至少有直径 1mm 以上的区域, 肝细胞呈不典型增生改变, 但组织学上无任何恶性肿瘤的证据^[1]。DN 结节直径一般在 10mm~20mm 之间。目前国内外常将不典型增生结节按照组织分化程度分为低级不典型增生结节(LGDN)和高级不典型增生结节(HGDN)^[1]。肉眼上 LGDN 常表现为直径 1cm 左右的结节, 周围缺乏真正的包膜, 但可有致密的纤维组织包绕。结节中可见多个汇管区, 常均匀分布, 有时陷入结节的纤维间隔中。结节中可见无胆管伴行的动脉^[5](unaccompanied by bile ducts/unpaired or nontriadial arteries) (以下称非配对动脉)。LGDN 与大的 RN 常难以区分。LGDN 有时可见肝细胞体积增大, 并表现出一定的核异型性, 称之为大细胞性异型。

HGDN 不仅表现为细胞的异型性, 还伴有组织结构的异型性。肉眼上体积常比 LGDN 略大一些。结节界限清楚, 通常周围也有致密的纤维组织包绕, 但有时局部也可以与周围肝组织融合。结节中肝细胞除了表现出 LGDN 的各种改变外, 如大细胞性异型、脂肪变、透明细胞改变等, 还可以出现小细胞性异型, 即肝细胞体积变小, 核质比明显增加, 细胞密度明显增加(常常是周围肝结节的 2~3 倍), 胞质嗜碱性明显增加, 这种小细胞性异型与 HCC 的发生关系密切。HGDN 部分肝板排列不规则, 可由两排以上肝细胞组成。肝细胞可形成腺样结构, 或出现间质硬化。这些细胞及组织结构的异型性可弥漫存在于结节中, 也可灶性存在于结节中。在 HGDN 中有时可以发现早期 HCC 灶, 出现所谓的“结节中结节”(nodule in nodule) 病变^[3,7,8]。

针对 DN 的随访研究发现 30%~50% 的 DN 在 5 年内癌变^[2],

其中间隔时间最短者仅为4个月^[9]。因此,无论从临床、病理、细胞生物学及分子生物学角度来看, DN属于癌前病变,肝内有DN的病人为HCC的高危人群。

在组织学上, HGDN与小肝癌鉴别困难^[10,11], 倾向于恶性的标准^[5]为: ①显著的核异型性; ②高核浆比, 核的密度高于正常两倍; ③三层细胞或以上的肝板, 数目较多的无胆管伴行的动脉; ④核分裂像增多; ⑤间质或门脉浸润。

2 肝硬化结节多步癌变过程中血供变化情况

许多病理学家已经证明在RN → LGDN → HGDN → HCC的过程中伴随着结节血供的变化, 体现为门静脉血供的减少或消失及异常动脉血供的增加, 其组织学基础是血窦(sinusoid)的毛细血管化、肿瘤新生血管生成及非配对动脉的增多^[12-14]。

RN的血供与周围相对正常肝组织的血供相类似——主要由门静脉供血, 有少量动脉血供存在。Roncalli^[15]研究认为肿瘤微血管计数及非配对动脉计数可以帮助诊断HGDN及HCC。从DN到HCC, 门脉供血阳性的结节从68%下降到6%, 动脉供血阳性的结节从4%上升到94%^[15]。与肝硬化结节的恶变相对应, 非配对动脉占总的动脉的百分比也呈逐步增加的趋势, 由LGDN的21%、HGDN的47%到HCC的94%^[13]。RN → LGDN → HGDN → HCC发展过程中的血供变化, 即门脉血供减少, 动脉血供增加, 成为CT、MR增强检查诊断肝硬化结节的基础。

3 肝硬化结节的影像学表现

3.1 RN

CT平扫图像上, RN多数呈等密度, 少数可呈略高或略低密度。动态增强扫描动脉期绝大多数RN无明显强化, 少数可出现轻、中度增强; 门静脉期及平衡期多数RN仍为等密度, 少数呈现略低密度; 如果RN周围纤维增生比较明显, 由于纤维组织的延时强化, 在门静脉期或平衡期可衬托RN为略低密度。

RN在经肝动脉造影CT(CT hepatic arteriography, CTHA)和经动脉门静脉造影CT(CT during arterial portography, CTAP)的表现取决于结节的大小以及结节周围纤维间隔的厚度^[16], 较大的结节、较厚的纤维间隔较易显示。CTAP显示肝内弥漫的由低密度的纤维包绕的略高密度结节, CTHA显示由强化的纤维间隔包绕的低密度结节, 提示此结节是以门静脉血供为主的良性结节^[17]。单个结节由门静脉供血, CTAP上与周围肝实质强化相一致, 只是周围可见低密度的纤维环绕。还有一些RN在CTAP上表现为略低密度, 而在CTHA上表现为略高密度, 提示可能有动脉血供的轻度增加。

弥漫性分布的RN在T1WI上表现为均匀的粟粒样高信号影, 在T2WI上呈等信号或稍低信号。结节周围的高信号的纤维间隔使RN呈相对低信号。除了Budd-Chiari综合征的再生结节外, RN绝少在T2WI上呈现高信号, 因此可以和大多数的HCC鉴别, 但是和DN鉴别还是有一定难度。部分铁沉积结节, 由于铁的顺磁性效应, 在T1WI和T2WI上都呈低信号。特别是GRE序列能更好的反映铁沉积造成的局部磁场不均匀性所引起的信号降低。

RN主要由门静脉供血, 动脉期RN无强化表现, 门静脉期在强化的肝实质对比下, RN表现为边界清楚的低信号灶, 有时在低信号结节周围可见强化不规则的纤维组织带, 平衡期的图像上纤维增生的延时强化显示比CT平衡期更为明显, 有助于再生结节的显示。注射肝细胞特异性或枯否细胞特异性对比剂后, 肝硬

化再生结节摄取对比剂与周围肝组织相似。

3.2 DN

绝大多数DN在平扫CT上呈现等密度, 动态增强扫描动脉期多数DN无明显强化, 仅有4%左右的LGDN可表现为动脉血供增多, 而HGDN约有20%~30%可出现动脉血供的增多。门静脉期和平衡期, 多数DN呈现等密度, DN也可因为周围的纤维组织延时强化而呈现相对略低密度。

典型的DN的MRI特点^[18,19]为T1WI为高信号, T2WI为低信号。如果DN含铁量明显增高, 则在T1WI、T2WI上均表现为低信号。与HCC的鉴别点是DN极少在T2WI上呈现高信号^[19]。最近有研究者^[20]分析了结节的信号强度与其血供之间的关系, 研究发现T1WI上高信号的结节血供丰富, 提示二者之间存在相关性。动脉血供增加是DN癌变的一个危险信号, MR动态扫描能较好的反映病灶的动脉血供变化。在MR增强的动脉期, DN与外围肝脏组织相比呈稍低信号, 而典型的HCC在动脉期呈高信号。但有时HGDN与分化好、动脉血供较少的小HCC仍然难以鉴别。在动脉期强化或无明显强化的结节中出现明显强化的小结节, 即出现“结中结”现象要高度怀疑DN癌变的可能性。

Earls等^[21]用高分辨率MR对离体肝脏大体标本进行扫描发现, 该方法可以发现96%的DN(24/25), 提示在体MR对DN的低显示率可能还是由于呼吸运动或心跳等的干扰所致, 因此有必要针对DN进行扫描技术的进一步优化。

无论是CT动态增强扫描还是MRI动态增强扫描, 反映DN的血供变化都不够准确, CTAP和CTHA可以较准确反映DN门脉血供及动脉血供的变化。一般认为DN是乏动脉血供病变, 随着恶性程度的增加, 结节内门静脉血供有减少趋势, 而动脉血供逐渐增加。Tajima等^[22]认为, 在DN的癌变过程中, 门静脉的血供减少之前大多数DN内部的肝动脉血供已经有损毁。在CTHA上多数DN表现为血供与周围肝组织一致或减少, 但也有少数DN特别是HGDN表现为动脉血供增加; 在CTAP上, 多数DN血供与周围肝组织一致或仅略有降低, 甚至可以略有增多。

经动脉门静脉造影磁共振成像(magnetic resonance imaging during arterial portography, MRAP)是在经动脉门静脉造影CT的基础上发展起来的一项磁共振介入性诊断方法。首先由意大利Pavone等^[23]于1991年首创并应用于临床。目前已经取得了良好的临床应用效果。在区分肝硬化结节与肝癌结节的应用方面, 韩国学者^[24]做了细致的工作。他们发现在T1WI上为高信号, T2WI上为等或略低信号, 不能完全确定为HCC的病灶, 经过MRAP检查, 认为其中一部分为HCC, 另一部分是DN, 并且通过细针穿刺活检或随访证实。因此, MRAP对在肝硬化背景的肝脏上发现的结节定性有极大优势。

T1WI对鉴别DN与小HCC价值不大, 因为DN在T1WI上为略高信号, 而有较高比例的小HCC在T1WI也可表现略高信号。T2WI对于鉴别DN与小HCC有较高的价值, DN在T2WI上几乎不表现为高信号, 而85%~90%的小HCC在T2WI上表现为略高信号。因此对于肝硬化的病人, 如果肝内结节在T1WI和T2WI上均表现为略高信号, 应首先考虑HCC; 而如果结节在T1WI表现为略高信号, 在T2WI上为略低信号, 则DN和小HCC均有可能。动态增强扫描对于DN与HCC的鉴别也有帮助, 如果发现病灶出现动脉血供增加, 应高度怀疑为HCC。如果诊断仍不明确可以考

考虑采用肝细胞或枯否细胞特异性对比剂增强,甚至CTHA和CTAP检查。

目前临床上对DN的处理尚无标准方案,由于DN毕竟还不是恶性病灶,因此临床上一般主张对病变进行定期追踪,有癌变征象则及时进行外科处理。以下表现可能提示DN已经癌变:①结节直径大于3厘米;②结节近期内迅速增大;③T2WI上由低信号变为等信号甚至略高信号;④T2WI上低信号的大结节内出现相对略高信号的小结节,即“结节中结节”征象;⑤病灶出现假包膜;⑥病灶内门静脉血供减少,而动脉血供增加;⑦病灶内出现脂肪变性;⑧结节摄取肝细胞或枯否细胞特异性对比剂的能力降低。

3.3 小HCC

小HCC在CT平扫上可表现为略低密度圆形、类圆形病灶,但有相当部分病灶为等密度,平扫常不能显示,特别是直径在1厘米以下的微小HCC CT平扫的检出率不到15%,因此小HCC检出和定性诊断需要进行动态增强扫描。多数小HCC动脉血供不同程度增加。病灶内动脉血供增加的程度与小HCC的分化程度有一定关系,中等分化或低分化的小HCC一般动脉血供增加较为明显;高分化者血供可以没有明显增加,动脉期可仅有轻微强化甚至不强化。门静脉期病灶多呈现等密度或略低密度,平衡期病灶多呈现略低密度。病灶包膜的显示对于小HCC的诊断颇有价值,动脉期无明显强化,门静脉期或平衡期出现延时强化。

小HCC的信号强度由于癌组织分化程度高低、癌组织内微量金属元素的沉积、细胞坏死、脂肪变性等表现多样性。动态增强扫描的表现与CT动态增强相似。约有10%~15%的小HCC可发生脂肪变性,通常为分化较好的小HCC,化学位移成像技术对于病灶内脂肪变性的检出非常敏感,在同相位像上脂肪变性表现为略高信号,反相位像上其信号强度明显降低。特异性对比剂的应用可以提高小HCC的检出率和诊断正确率。注射肝细胞特异性对比剂^[25](如Mn-DPDP或Gd-BOPTA)后多数小HCC表现为不摄取或低摄取,少数高分化的小HCC表现为摄取正常而排空延时。使用枯否细胞特异性对比剂^[26]后,绝大多数小HCC表现为不摄取或低摄取,仅有少数病灶的摄取与周围肝组织接近。另外,小HCC还可以表现为“结中结”型,即在DN结节中合并小的HCC病灶。在MR T1WI,这种病变可以表现为显著低信号的大结节中出现等信号中心,T2WI可以表现为低信号大结节中包含较高信号结节。

4 CT、MRI功能成像在肝硬化结节诊断中的应用

4.1 CT灌注成像研究

CT灌注成像(Computed Tomography Perfusion Imaging, CTP)在提供形态学信息的同时,也能够提供血流动力学信息。Miles^[27]及Van Beers^[28]的研究发现肝硬化时肝动脉灌注量(hepatic artery perfusion, HAP)增加,门静脉灌注量(portal vein perfusion, PVP)减少, Van Beers采用的双人单室(dual-input one-compartmental model)去卷积模型还可以计算对比剂分布容积(distribute volume, DV)及平均通过时间(mean transit time, MTT),他发现肝硬化患者的MTT明显延长,肝脏CT灌注指标与肝硬化的严重程度呈也有相关性。因此,利用CT灌注成像有望于将来用于评价肝硬化病变程度及治疗的效果。

我们已经知道肝硬化结节多步癌变的过程中伴随着血供的动

态变化,那么可以利用CT灌注成像得到肝脏整体以及病变局部肝动脉及门静脉的血流量,来定量的评价结节的血供情况进行鉴别诊断。国外有学者^[29]利用单层螺旋CT进行了DENA诱发大鼠肝硬化-肝癌模型的灌注研究。他们采用的数学模型是去卷积模型,可以计算六种灌注参数:肝脏灌注指数,平均通过时间、肝脏分布容积、总肝血流量、肝动脉血流量、门静脉血流量。研究发现CT灌注可以定量的观察肝内肝硬化结节恶变过程的血供的动态变化过程。但是他们的研究也有限度,主要在于采用的是单层螺旋CT,只能进行单层的灌注研究,另外,没有将CT灌注参数与病理上血管生成的变化进行对比研究。但通过这项动物实验,我们已经看到了CT灌注在肝硬化再生结节癌变研究中的应用价值。

4.2 MR灌注研究

目前的肝脏磁共振灌注成像主要是采用对比剂首过法:对比剂经团注进入血管后,利用超快速成像技术,检测对比剂首过组织或者病变组织血管时引起的局部信号强度改变,获得感兴趣区的时间-信号强度曲线来评价肝脏的微循环改变。要注意的是,肝脏存在肝动脉和门静脉双重供血,且其微循环结构十分复杂,另外,对比剂浓度与MR图像上的信号强度之间的关系并非像CT所用的碘对比剂与CT值之间那样的线性关系,因而对肝血流灌注精确的定量十分困难。目前,尚没有可以精确计算肝血流灌注量的商业软件。多数肝脏MR灌注成像的研究仅是针对肝脏时间-信号强度曲线进行的半定量的研究,得到组织血流灌注及肿瘤血管化的半定量信息。也有少数作者^[30,31]应用特定的数学模型得到了肝血流灌注的定量信息,但其计算过程十分复杂,目前只在实验室中应用,还远未得到普及。

我们建立了大鼠的肝硬化多步癌变模型,利用MR T1WI灌注研究了大鼠DN和HCC的血流动力学特点^[32]。结果表明MR灌注成像可以成功地评价DN和HCC的血供情况,HCC为明显富血供病变,DN的血流动力学较为复杂。实验共取得了14个DN,其中有4个DN有与周围肝组织相同的灌注曲线,显示了部分DN与周围肝组织有相同的血供。另外的10个DN与周围肝组织相比,显示为乏血供的血流动力学特点。Vogl^[33]研究了不同分化程度HCC的T1WI灌注曲线特点,发现高分化HCC的灌注曲线为速升速降模式,而低分化HCC的灌注曲线未显示出速升的特点,灌注成像可以在一定程度上提供HCC的分化程度的信息。

4.3 肝脏组织特异性对比剂的应用

组织特异性对比剂在HCC诊断与鉴别诊断中的研究成为热点。常用的组织特异性对比剂包括两类:一类是被网状内皮细胞系统(肝脏Kupffer细胞)特异性摄取的超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)对比剂。另一类是被肝细胞特异性摄取,随后通过胆道系统排出体外的肝胆特异性对比剂,包括Mn-DPDP(mangafodipir),Gd-BOPTA(gadobenate),Gd-EOB-DTPA(gadoxetic acid)。

SPIO增强MRI的主要成像序列为T2WI和T2*WI,肝脏Kupffer细胞摄取SPIO,铁的磁敏感性效应导致肝脏信号降低,而大多数肝脏恶性肿瘤病变,尤其是转移性病变,由于病灶不含有Kupffer细胞而不具有摄取SPIO的功能,信号强度没有明显衰减,从而使病变与肝脏的信号对比增加。

良性肝细胞性病变如RN和DN可以摄取SPIO,而HCC很少

有 Kupffer 细胞或者功能较差,因此少摄取或不摄取 SPIO,因此可以帮助诊断硬化肝脏内相关结节。有研究^[34]显示,HCC对SPIO的摄取程度与其分化程度有相关性,但高分化HCC SPIO增强后的影像表现与DN有一定的重叠,对鉴别诊断也造成一定的困难。

鉴于普通细胞外间隙对比剂和 SPIO 的不同特点,有许多研究者^[35]将两者结合起来进行肝脏双对比剂 MR 增强成像。研究发现双对比剂增强扫描检查在病变的检出率及鉴别诊断方面均优于单对比剂,并且可以获得较单对比剂更多的信息。当应用单一对比剂时,高分化HCC与DN在影像表现上会有重叠如高分化HCC会摄取 SPIO,有些 DN 可以表现为富血供,而 HCC 可以表现为乏血供。双对比剂的应用可以帮助进行鉴别诊断。尽管双对比剂 MR 成像在一定程度上增加了检查费用和延长了检查时间,但是非常有助于肝移植患者的术前评估。

肝胆特异性对比剂被肝细胞特异性摄取后,由于具有增加组织 T1 弛豫率的作用,在 T1WI 上肝脏和具有肝细胞功能的病变信号明显增加,而不具有肝细胞功能的病变信号无变化。Mn-DPDP 增强 MRI 有助于肝细胞性结节的鉴别诊断,可以提高 HCC 的检出率,并在一定程度上可以提供 HCC 的分化信息^[36]。RN、

FNH 和部分高分化 HCC 具有摄取 Mn-DPDP 的功能,但是由于缺乏完整的胆道排泄结构,对比剂在其内滞留,在延迟期扫描中(如增强 24h),周围肝实质内 Mn-DPDP 已明显排泄,信号下降,肿瘤的高信号与周围组织低信号形成对比,所以延迟期扫描有利于这类病变的检出和定性。分化差的 HCC 在 Mn-DPDP 引入后,由于病灶不具有摄取 Mn-DPDP 的功能,增强后在肝脏强化峰值时间内扫描与周围肝实质形成明显对比,有利于病灶的检出,24 h 延迟像上病灶周缘可见强化,边缘强化可能与恶性肿瘤向周围组织浸润性生长和肿瘤压迫周围肝实质导致对 Mn-DPDP 排泄不畅有关。

由于 MR 技术的不断进步,多动脉期动态增强扫描得以实现,钆类非特异性对比剂的诊断价值明显提高,同时钆类非特异性对比剂具有副作用小、安全性高和价格便宜等优点,因此,在 MR 增强检查中仍然处于主导地位。网状内皮细胞特异性对比剂和肝胆特异性对比剂可以提供更多补充信息,对肝脏局灶性病变的诊断优势在于识别病变的肝细胞性与非肝细胞性。Gd-DTPA 和特异性对比剂联合应用可能是今后的发展方向。

参考文献 Reference

1. Terminology of nodular hepatocellular lesions. International Working Party. *Hepatology*, 1995, 22: 983-993.
2. Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, et al. Dysplastic nodules frequently develop into hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis. *Cancer*, 2006, 106: 636-647.
3. Kojiro M. Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an Eastern point of view. *Liver Transpl*, 2004, 10: S3-S8.
4. Park YN, Yang CP, Fernandez GJ, et al. Neoangiogenesis and sinusoidal "capillarization" in dysplastic nodules of the liver. *Am J Surg Pathol*, 1998, 22: 656-662.
5. Roncalli M, Roz E, Coggi G, et al. The vascular profile of regenerative and dysplastic nodules of the cirrhotic liver: implications for diagnosis and classification. *Hepatology*, 1999, 30: 1174-1178.
6. Ito K, Mitchell DG, Gabata T, et al. Hepatocellular carcinoma: association with increased iron deposition in the cirrhotic liver at MR imaging. *Radiology*, 1999, 212: 235-240.
7. Hayashi M, Matsui O, Ueda K, et al. Progression to hypervascular hepatocellular carcinoma: correlation with intranodular blood supply evaluated with CT during intraarterial injection of contrast material. *Radiology*, 2002, 225: 143-149.
8. Mitchell DG, Rubin R, Siegelman ES, et al. Hepatocellular carcinoma within siderotic regenerative nodules: appearance as a nodule within a nodule on MR images. *Radiology*, 1991, 178: 101-103.
9. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, et al. Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 1990, 336: 1150-1153.
10. Borzio M, Fargion S, Borzio F, et al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol*, 2003, 39: 208-214.
11. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis*, 2005, 25: 133-142.
12. Park YN, Kim YB, Yang KM, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the early stage of multistep hepatocarcinogenesis. *Arch Pathol Lab Med*, 2000, 124: 1061-1065.
13. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Relationship of angiographic finding with neovascular structure detected by immunohistochemical staining of alpha-smooth muscle actin in small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 1998, 13: 1266-1273.
14. Thiese ND, Park YN, Thung SN. "Vascular profiles" of regenerative and dysplastic nodules. *Hepatology*, 2000, 31: 1380-1381.
15. Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, et al. Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply. *Radiology*, 1991, 178: 493-497.
16. Efremidis SC, Htiroglou P. The multistep process of hepatocarcinogenesis in cirrhosis with imaging correlation. *Eur Radiol*, 2002, 12: 753-764.
17. Lim JH, Kim EY, Lee WJ, et al. Regenerative nodules in liver cirrhosis: findings at CT during arterial portography and CT hepatic arteriography with histopathologic correlation. *Radiology*, 1999, 210: 451-458.
18. Krinsky GA, Lee VS, Theise ND, et al. Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: prospective diagnosis with MR imaging and explantation correlation. *Radiology*, 2001, 219: 445-454.
19. Krinsky G. Imaging of dysplastic nodules and small hepatocellular carcinomas: experience with explanted livers. *Intervirology*, 2004, 47: 191-198.
20. Shinmura R, Matsui O, Kobayashi S, et al. Cirrhotic nodules: association between MR imaging signal intensity and intranodular blood supply. *Radiology*, 2005, 237: 512-519.
21. Earls JP, Theise ND, Weinreb JC, et al. Dysplastic nodules and hepatocellular carcinoma: thin-section MR imaging of explanted cirrhotic livers with pathologic correlation. *Radiology*, 1996, 201: 207-214.
22. Tajima T, Honda H, Taguchi K, et al. Sequential hemodynamic change in hepatocellular carcinoma

- and dysplastic nodules: CT angiography and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*, 2002, 178: 885-897.
23. Pavone P, Giuliani S, Cardone G, et al. Intraarterial portography with gadopentetate dimeglumine: improved liver-to-lesion contrast in MR imaging. *Radiology*, 1991, 179: 693-697.
24. Yu JS, Kim KW, Lee JT, et al. MR imaging during arterial portography for assessment of hepatocellular carcinoma: comparison with CT during arterial portography. *AJR Am J Roentgenol*, 1998, 170: 1501-1506.
25. Youk JH, Lee JM, Kim CS. MRI for detection of hepatocellular carcinoma: comparison of mangafodipir trisodium and gadopentetate dimeglumine contrast agents. *AJR Am J Roentgenol*, 2004, 183: 1049-1054.
26. Kim YK, Kwak HS, Kim CS, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: comparison of SPIO-enhanced MR imaging and 16-detector row CT. *Radiology*, 2006, 238: 531-541.
27. Miles KA, Hayball MP, Dixon AK. Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT. *Radiology*, 1993, 188: 405-411.
28. Van Beers BE, Leconte I, Materne R, et al. Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease: dynamic CT measurements correlated with disease severity. *AJR Am J Roentgenol*, 2001, 176: 667-673.
29. Fournier LS, Cuenod CA, de Bazelaire C, et al. Early modifications of hepatic perfusion measured by functional CT in a rat model of hepatocellular carcinoma using a blood pool contrast agent. *Eur Radiol*, 2004, 14: 2125-2133.
30. Materne R, Smith AM, Peeters F, et al. Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic MRI. *Magn Reson Med*, 2002, 47: 135-142.
31. Van Beers BE, Materne R, Annet L, et al. Capillarization of the sinusoids in liver fibrosis: noninvasive assessment with contrast-enhanced MRI in the rabbit. *Magn Reson Med*, 2003, 49: 692-699.
32. Hui Xu, Jing-Xia Xie, Xuan Li, et al. Perfusion-weighted MRI in evaluating the intranodular hemodynamic characteristics of dysplastic nodules and hepatocellular carcinomas in an experimental rat model. *J Magn Reson Imaging*, 2008, 27: 102-109.
33. Vogl TJ, Stupavsky A, Pegios W, et al. Hepatocellular carcinoma: evaluation with dynamic and static gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging and histopathologic correlation. *Radiology*, 1997, 205: 721-728.
34. Kato H, Kanematsu M, Kondo H, et al. Ferumoxide-enhanced MR imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with histologic tumor grade and tumor vascularity. *J Magn Reson Imaging*, 2004, 19: 76-81.
35. Kondo H, Kanematsu M, Hoshi H, et al. Preoperative detection of malignant hepatic tumors: comparison of combined methods of MR imaging with combined methods of CT. *AJR Am J Roentgenol*, 2000, 174: 947-954.
36. Savellano DH, Kostler H, Baus S, et al. Assessment of sequential enhancement patterns of focal nodular hyperplasia and hepatocellular carcinoma on mangafodipir trisodium enhanced MR imaging. *Invest Radiol*, 2004, 39: 305-312.

作者: [徐辉](#), [谢敬霞](#), [杨正汉](#), [Hui XU](#), [Jing-xia XIE](#), [Zheng-han YANG](#)
作者单位: [徐辉,谢敬霞,Hui XU,Jing-xia XIE\(北京大学第三医院放射科,100191,北京\)](#), [杨正汉,Zheng-han YANG\(卫生部北京医院暨北京大学第五临床医学院放射科,100730,北京\)](#)
刊名: [当代医学](#)
英文刊名: [CONTEMPORARY MEDICINE](#)
年,卷(期): 2008,01(21)

参考文献(36条)

1. [Ito K;Mitchell DG;Gabata T](#) [Hepatocellular carcinoma:association with increased iron deposition in the cirrhotic liver at MR imaging](#) 1999
2. [Roncalli M;Roz E;Coggi G](#) [The vascular profile of regenerative and dysplastic nodules of the cirrhotic liver:implications for diagnosis and classification](#)[外文期刊] 1999(5)
3. [Park YN;Yang CP;Fernandez GJ](#) [Neoangiogenesis and sinusoidal"capillarization" in dysplastic nodules of the liver](#)[外文期刊] 1998(6)
4. [Yu JS;Kim KW;Lee JT](#) [MR imaging during arterial portography for assessment of hepatocellular carcinoma:comparison with CT during arterial portography](#) 1998
5. [Pavcne P;Giuliani S;Cadone G](#) [Intraarterial portography with gadopentetate dimeglumine:improved liver-to-lesion contrast in MR imaging](#) 1991
6. [Kojiro M;Roskams T](#) [Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules](#)[外文期刊] 2005
7. [Borzio M;Fargion S;Borzio F](#) [Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development](#)[外文期刊] 2003
8. [Kobayashi M;Ikeda K;Hosaka T](#) [Dysplastic nodules frequently develop into hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis](#) 2006
9. [Savellano DH;Kostler H;Baus S](#) [Assessment of sequential enhancement patterns of focal nodular hyperplasia and hepatocellular carcinoma on mangafodipir trisodium enhanced MR imaging](#)[外文期刊] 2004(5)
10. [Kondo H;Kanematsu M;Hoshi H](#) [Preoperative detection of malignant hepatic tumors:comparison of combined methods of MR imaging with combined methods of CT](#) 2000
11. [Takayama T;Makuuchi M;Hirohashi S](#) [Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma](#)[外文期刊] 1990
12. [Mitchell DG;Rubin R;Siegelman ES](#) [Hepatocellular carcinoma within siderotic regenerative nodules:appearance as a nodule within a nodule on MR images](#) 1991
13. [Flayashi M;Matsui O;Ueda K](#) [Progression to hypervascular hepatocellular carcinoma:correlation with intranodular blood supply evaluated with CT during intraarterial injection of contrast material](#) 2002
14. [Kojiro M](#) [Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma:an Eastern point of view](#) [外文期刊] 2004(2 suppl 1)
15. [Kato H;Kanematsu M;Kondo H](#) [Ferumoxide-enhanced MR imaging of hepatocellular carcinoma:correlation with histologic tumor grade and tumor vascularity](#) 2004
16. [Vogl TJ;Stupavsky A;Pegios W](#) [Hepatocellular carcinoma:evaluation with dynamic and static](#)

gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging and histopathologic correlation 1997

17. Hui Xu;Jing-Xia Xie;Xuan Li Perfusion-weighted MR [in evaluating the intranodular hemodynamic characteristics of dysplastic nodules and hepatocellular carcinomas in an experimental rat model] 2008
18. Nan Beers BE;Materne R;Annet L Capillarization of the sinusoids in liver fibrosis:noninvasive assessment with contrast-enhanced MRI in the rabbit 2003
19. Materne R;Smith AM;Peeters F Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic MRI [外文期刊] 2002(1)
20. Fournier LS;Cuenod CA;de Bazelaire C Early modifications of hepatic perfusion measured by functional CT in a rat model of hepatocellular carcinoma using a blood pool contrast agent 2004
21. Van Beers BE;Leconte M;Mateme R Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease:dynamic CT measurements correlated with disease severity 2001
22. Miles KA;Hayball MP;Dixon AK Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT 1993
23. Kim YK;Kwak HS;Kim CS Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease:comparison of SPIO-enhanced MR imaging and 16-detector row CT [外文期刊] 2006
24. Youk JH;Lee JM;Kim CS NIH for detection of hepatocellular carcinoma:comparison of mangafodipir trisodium and gadopentetate dimeglumine contrast agents 2004
25. Tajima T;Honda H;Taguchi K Sequential hemodynamic change in hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules:CT angiography and pathologic correlation 2002
26. Earls JP;Theise ND;Weinreb JC Dysplastic nodules and hepatocellular carcinoma:thin-section MR imaging of explanted cirrhotic livers with pathologic correlation 1996
27. Shinmura R;Matsui O;Kobayashi S Cirrhotic nodules, association between MR imaging signal intensity and intranodular blood supply [外文期刊] 2005(2)
28. Krinsky G Imaging of dysplastic nodules and small hepatocellular carcinomas:experience with explanted livers [外文期刊] 2004(3-5)
29. Krinsky GA;Lee VS;Theise ND Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis,prospective diagnosis with MR imaging and explantation correlation 2001
30. Lim JH;Kim EY;Lee WJ Regenerative nodules in liver cirrhosis:findings at CT during arterial portography and CT hepatic arteriography with histopathologic correlation 1999
31. Efremidis SC;Hytiroglou P The multistep process of hepatocarcinogenesis in cirrhosis with imaging correlation 2002
32. Matsui O;Kadoya M;Ksmeyama T Benign and malignant nodules in cirrhotic livers:distinction based on blood supply 1991
33. Theise ND;Park YN;Thung SN "Vascular profiles"of regenerative and dysplastic nodules 2000
34. Ikeda K;Saitoh S;Suzuki Y Relationship of angiographic finding with neovascular stricture detected by immunohistochemical staining of alpha-smooth muscle actin in small hepatocellular carcinoma 1998
35. Park YN;Kim YB;Yang KM Increased expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the early stage of multistep hepatocarcinogenesis 2000

36. Terminology of nodular hepatocellular lesions International Working Party 1995

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_ddyx200821028.aspx