

# 肝硬化结节自然病程的磁共振功能成像研究进展

Study progress of functional magnetic resonance imaging:natural course of nodules in the cirrhotic liver

罗琳 王劲\*

**【摘要】** 肝硬化结节性病变经过肝硬化再生结节 (RN)、低级别退变结节 (DN)、高级别 DN、DN 癌变, 最终演变成小肝癌。鉴别肝硬化结节病变病程的不同阶段对临床早期检测癌变结节, 进行早期干预、提高病人生存率具有重要意义。介绍肝脏 RN、DN 及其癌变结节病理学特点及常规 MRI 影像学特点, 并着重对磁共振功能成像的原理及其在肝硬化结节的应用现状及前景予以综述。

**【关键词】** 肝硬化; 再生结节; 退变结节; 小肝癌; 磁共振成像; 功能成像; 扩散加权成像; 灌注加权成像; 磁共振波谱

## 1 肝硬化结节的基本病理变化

肝硬化是以肝细胞变性、坏死、结节样增生及纤维组织增生和肝脏结构紊乱为特征的一种病理过程。当前推荐使用的分类标准是国际肝病工作组于 1995 年提出的, 即把肝内结节分为再生结节 (regenerative nodule, RN) 和退变结节 (dysplastic nodule, DN)<sup>[1]</sup>, 由于 dysplastic nodule 的中文译名较为混乱, 曾称为腺瘤样增生、发育不良结节、不典型增生结节、退变结节、异型增生结节等, 较多研究者称其为退变结节, 本文统称为 DN。

RN 是在肝硬化基础上发生局灶增生而形成的肝实质小岛, 直径多为 0.3~1.0 cm。在切面上多呈灰白色, 镜下结构较致密, 内含正常的肝细胞、Kupffer 细胞及胆小管等结构, 周围被硬化肝脏的粗糙纤维间隔所包绕。

DN 是一种较 RN 大的结节, 常大于 1.0 cm, 无真正包膜。切面呈不同程度突出, 其色泽、质地及结构均不同于周围肝实质。镜下有相对紧密的结构, 包括含血管和胆管的汇管区。DN 由于含细胞质减少, 尽管细胞核的大小差异, 但细胞核同细胞质的比例有一定程度的增加; 对比周围肝脏组织, 密度略有增加, 梁索状结构十分明显; 细胞质着色增加, 透明细胞改变, 假腺体形成, 肝实质细胞脂肪变等。根据其细胞异型性程度, DN 又分为低级别 (low

grade DN, LGDN) 和高级别 (high grade DN, HGDN) 两类, 后者细胞异型性程度较明显, 被认为是一种癌前病变。DN 可以存在不成对血管, 而在 HGDN 中不成对血管的数目更多, 这一征象提示了肿瘤血管的生成, 有利于确认病灶的恶变倾向<sup>[1]</sup>。当 DN 内部出现癌灶时就称为小肝癌 (small hepatocellular carcinoma, SHCC)。

近年来, 越来越多的实验和临床研究结果表明, 肝细胞癌是一个连续的、多阶段的病理过程, 肝硬化结节性病变经过肝硬化 RN、LGDN、HGDN、DN 癌变最终演变成小肝癌。国内外有研究发现, 当肝硬化出现良性结节时门静脉的血供是增加的<sup>[2]</sup>, 而良性结节向恶性结节演变过程中, 当恶性程度增加时, 结节内的门静脉供血趋于下降, 同时由于肿瘤新生血管生长, 结节内动脉供血出现先减少再增加的变化<sup>[3]</sup>。因此, 观察肝硬化结节的血流特征可判断预后。

MRI 作为一种新的成像技术正日益受到人们的重视, 其优点是分辨率、敏感性和特异性高, 无放射损害, 可以多层、多方位扫描。它不仅可以显示肝硬化的一般形态学改变, 而且能清晰地显示 RN、DN, 还可通过信号特征来判断 RN、DN 的组织成分, 区别肝硬化结节与肝癌结节, 还可以通过揭示结节的供血来源和血流动力学的变化进行准确地活体检查, 为早期小肝癌结节的诊断、治疗创造有利条件。特别是当 B 超、CT 或两者均无阳性发现时, 其可作为主要诊断技术。

作者单位: 510630 广州, 中山大学附属第三医院放射科

通讯作者: 王劲, E-mail: wangjin21cn@163.com

\* 审校者

DOI:10.3784/j.issn.1674-1897.2009.03.20307

## 2 肝硬化结节常规 MRI 研究现状

MRI 既往研究显示,一般良性结节直径为 3~10 mm, RN 的 MRI 表现为 T<sub>1</sub>WI 上呈等及稍高信号, T<sub>2</sub>WI 常呈等、稍高信号,有时亦可呈稍低信号,这可能与结节周围含铁血黄素沉着或其周围纤维间隔有关。含铁血黄素能有效缩短 T<sub>2</sub>,降低 T<sub>2</sub>WI 信号,使 RN 呈低信号;纤维间隔则由于炎性反应或扩张的血管导致含水量增加,形成小环形或网状高信号影,从而使 RN 呈相对低信号。典型 DN 在 T<sub>1</sub>WI 上呈高信号, T<sub>2</sub>WI 呈低、等信号,呈低信号是由于铁沉积使 T<sub>2</sub> 缩短或 DN 周围大量含水纤维分隔所致<sup>[4]</sup>;也有报道称 DN 在 T<sub>2</sub>WI 上呈高信号,原因可能为 DN 梗死或含水纤维增多<sup>[5]</sup>。RN 及 DN 在 T<sub>1</sub>WI 上呈高信号可能与铜沉积、脂肪变性及透明细胞改变有关。SHCC 在 T<sub>1</sub>WI 上呈稍低、等、稍高信号, T<sub>2</sub>WI 上呈高信号。SHCC 在 T<sub>1</sub>WI 上呈高信号的原因可能是结节内脂肪沉积、结节梗死或含水纤维增多,这与 DN 在一定程度上有重叠。DN 在 T<sub>2</sub>WI 上呈低信号是鉴别 SHCC 的一个重要特征,如 T<sub>2</sub>WI 上可见其内含有高信号应高度怀疑已发展为 HCC。由于同为门静脉供血,因此增强扫描上 RN、DN 仍与正常肝组织同时强化,如果强化提前,特别是动脉期有强化,应怀疑发展为 HCC,这与结节从门静脉供血向肝动脉供血的转变而产生的变化有关。

DN 的检出及定性是 SHCC 早期诊断的关键,以下征象高度提示 DN 癌变:①T<sub>2</sub>WI 上呈略低信号的病灶复查时呈略高信号;②病灶在 T<sub>2</sub>WI 上表现为“结节中结节”;③病灶的动脉血供增加;④病灶进行性增大;⑤病灶摄取肝细胞或 Kupffer 细胞特异性的对比剂能力降低<sup>[6]</sup>。MRI 的多参数成像能够鉴别大部分的 DN 与 SHCC,对于部分较小的 DN 早期癌变、SHCC 影像表现不典型时,仍难以鉴别,需要穿刺活检证实<sup>[4]</sup>。但活检为有创性检查,有一定的风险,同时可能产生并发症,需要有新的技术使无创鉴别成为可能。随着功能磁共振成像技术的发展及广泛应用,其在肝硬化结节中的研究将越来越受到广泛关注。

## 3 功能磁共振成像的原理及应用

### 3.1 扩散加权成像 磁共振扩散加权成像(DWI)是利用组织间扩散系数不同产生的组织对比进行成像,是一种不同于常规 MRI 的方法,可以在分子水平对生物体的组织结构和功能状态进行无创检查。目前 DWI 在腹部已得到广泛应用。平面回波成

像(EPI)技术的成像速度快,可以最大限度地减少运动所造成的误差,其表观扩散系数(ADC)更为精确,成为 DWI 的首选方法,此外,激发回波(stimulated-echo acquisition mode, STEAM)序列<sup>[7]</sup>选用较高 b 值时造成 T<sub>2</sub>\* 衰减较少。最新研究显示呼吸触发的单次激发 EPI (SS-EPI) 序列能减少 DWI 成像伪影,是功能磁共振成像的重要补充<sup>[8-9]</sup>。目前多数研究者采用单次激发多层 EPI SE T<sub>2</sub>WI 行肝脏 DWI<sup>[10]</sup>。

有研究显示 DWI 除了能够像 T<sub>2</sub>WI 一样检出大鼠肝脏中非常微小(<1 mm)的结节样病变外,还能显示早期肝硬化不均质性病变,提示 DWI 检测肝脏病变非常敏感。肝硬化组织的 ADC 值明显低于正常肝组织,被认为是由于肝组织内纤维增生限制了水分子的活动或肝实质内血流灌注减少所致。另有研究显示 DWI 检测肝内小病灶的能力优于 T<sub>2</sub>WI、增强 MRI 及 T<sub>1</sub>WI,在 DWI 上病灶与肝组织的信噪比明显高于 T<sub>2</sub>WI,对检测肝内小病灶的敏感性较高。

采用 DWI 对肝局灶性病变及肝硬化的研究表明,良恶性局灶性病变(直径<1 cm)的 ADC 值间存在显著性差异,良性结节的 ADC 值明显大于恶性结节的。根据 ADC 值的测定并在一个方向上采用 2 个 b 值可用于良恶性结节的鉴别诊断<sup>[8,11-12]</sup>。通过选择不同的 b 值,观察病变 ADC 或 eADC 值衰减的规律还有可能对实质结节性病变的性质做出判定,从而有可能成为研究 SHCC 及 RN、DN 癌变的一种理想手段。

### 3.2 灌注加权成像 MR 灌注加权成像(PWI)是用于反映组织的微血管分布及血流灌注的 MR 影像技术。目前最常用的是对比剂团注示踪法、动脉血质子自旋标记法(ASL)和血氧水平依赖(BOLD)对比增强技术,后两者较少应用<sup>[7]</sup>。PWI 能直接反映组织血液灌注的情况,间接反映组织的微血管分布情况,计算出局部的血流灌注参数,准确量化组织中对比剂的量,可进行肝脏血流动力学变化评价,显示病变并有助于鉴别病变的良恶性,在恶性病变的分级、分期和病变治疗后复查及随诊中也发挥重要作用。

目前主要常用的序列包括快速梯度回波序列、EPI 序列。评价灌注成像的主要参数包括肝动脉灌注指数、肝动脉灌注量、门静脉灌注量、门静脉灌注指数、对比剂的平均通过时间以及对比剂峰值时间等,可以计算出如肝血流灌注图、时间-信号强度曲

线、病灶增强百分率、局部组织血容量以及局部肝组织血流量等参数值。

肝硬化结节在发展成为 SHCC 的过程中,由癌前结节的门静脉供血为主逐渐转为由癌结节的肝动脉供血,其血供特征有助于影像学鉴别诊断<sup>[13]</sup>。RN 经 LGDN、HGDN 向最终的 HCC 转化过程中,肝血窦的毛细血管化逐渐加重,但在癌前状态时,这些毛细血管化的血窦内未见有血细胞,到了 HCC 阶段,其内可见明显的血细胞。与硬化肝相比,DN 的血管减少,而 DN 癌变时血管明显增多。Xu 等<sup>[14]</sup>通过对大鼠肝脏诱癌模型的 DN、DN 癌变进行研究,发现,与邻近肝硬化实质相比,DN 的最大相关强化信号和初始信号-时间曲线斜率明显减低;而 DN 癌变时最大相关强化信号、初始信号-时间曲线斜率明显增高,峰值时间缩短。Annet 等<sup>[15]</sup>研究发现,在肝硬化中门静脉流量减少,平均通过时间增加,而多数研究报道在肝细胞癌中,肝动脉灌注指数明显升高,门静脉灌注量及灌注指数明显减少,血液灌注图上显示为高灌注,时间-信号强度曲线在 T<sub>1</sub>WI 上表现为速升速降,在 T<sub>2</sub>WI 及动态 Gd-DTPA 增强成像上为速降速升,增强后 20~30 s 达到峰值或低谷<sup>[16]</sup>。Yoshioka 等<sup>[17]</sup>研究报道,在检测肝细胞癌时高分辨力灌注成像的敏感度达 91.7%,对于 1 cm 或更小肝细胞癌也可达 78.6%,提示高分辨力灌注成像能提高小肝癌的检出。因此,MR 灌注成像在肝硬化结节癌变的定性诊断方面具有优势。

**3.3 磁共振波谱成像 (MRS)** MRS 是指利用化学位移的微小变化采集信息,通过傅里叶变换将其转换为 MRS,测定人体物质代谢和体内化学物,并用数值和图谱的形式来表示的影像技术,是无创性研究活体器官组织代谢、生化变化及化学物定量分析的唯一方法。

肝脏 MRS 可测定的原子核目前主要有 <sup>1</sup>H、<sup>31</sup>P、<sup>13</sup>C、<sup>19</sup>F 及 <sup>23</sup>Na。其中以 <sup>31</sup>P 最常用,其次为 <sup>1</sup>H。肝脏中许多化合物都含有 P,而且这些化合物参与细胞的能量代谢和与生物膜有关的磷脂代谢,因此 <sup>31</sup>P 谱广泛应用于肝组织能量代谢和生化改变的研究。生物组织 <sup>31</sup>P 谱中通常可以检出 7 个不同的共振峰,从左向右依次为磷酸单酯 (PME)、无机磷 (Pi)、磷酸二酯 (PDE)、磷酸肌酸 (PCr) 及三磷酸腺苷 ( $\gamma$ -ATP、 $\alpha$ -ATP 及  $\beta$ -ATP)。<sup>1</sup>H 的自然丰度和感应度在所有应用核中最高,可用来检测肝内许多代谢物,如胆碱 (Cho)、脂质 (Lip)、谷氨酰胺和谷氨酸复

合物 (Glx)、糖原及葡萄糖复合物 (Glyu)、肌酸-磷酸肌酸 (Cr-PCr) 以及乳酸 (Lac) 等。根据这些代谢物量的多少,可分析肝脏的代谢改变。

描述波谱曲线的指标主要有:化学位移、波峰积分面积、峰值、半高宽等。波谱的定量分析,就是根据波形下的面积来推算组织内某一特殊代谢物的相对量,并根据各共振峰的面积之比来计算自旋核的相对浓度,峰下面积反映了化合物浓度,因此 MRS 可用来做定量分析。

正常肝脏 <sup>31</sup>P 的谱线图特点为 PCr 峰值接近零,PDE 值、 $\beta$ -ATP 值、 $\alpha$ -ATP 值均较高,其他化合物均形成规则曲线和明显波峰。肝硬化假小叶形成后,肝细胞常有不同程度的浊肿、变性、脂肪浸润,脂类代谢阻滞,使得中间代谢产物磷酸单酯 (PME) 增加,同时 RN 的细胞膜合成、异化作用与新陈代谢循环的改变也使肝脏 PME、PME/PDE 值增高。当肝硬化结节出现升高增宽的 Pi 峰与降低的 PDE 峰部分融合,PME 与 PCr 峰亦增高,但较肝硬化时明显低, $\gamma$ -ATP 峰明显降低时就可以考虑结节恶变。

<sup>1</sup>H 谱的 Lac 峰位于 1.32ppm (1ppm 表示 10<sup>-6</sup>) 处。乳酸是糖酵解的产物,主要由丙酮酸代谢而来,肝脏对乳酸具有强大的转化能力,是利用乳酸的主要器官。肝硬化时乳酸盐的转运能力降低,乳酸盐堆积在肝组织内,Lac 峰值增高。大鼠肝细胞癌模型 <sup>1</sup>H-MRS 的研究表明,Lip 和 Cho 代谢的变化与肿瘤进展分期有关<sup>[18-19]</sup>。Foley 等<sup>[20]</sup>建立了肝癌的动物模型并利用 MRS 长期跟踪监测肝癌的发生发展过程,结果发现肝癌发生的不同时期,肿瘤组织内的脂质发生特异性的变化,在肿瘤发生的早期表现为亚甲基链及亚甲基氢链脂质明显高,而在肿瘤发生的晚期为乙烯基链不饱和脂肪酸明显升高。

Kuo 等<sup>[21]</sup>用 3.0 T MR 设备研究了 <sup>1</sup>H-MRS 在较大肝脏肿瘤 (3 cm 以上) 鉴别诊断中的作用,发现良恶性肿瘤的 Cho/Lip 值有显著性差异,恶性肿瘤 Cho/Lip 值升高,ROC 曲线下面积为 0.71。

因此,MRS 分析可以活体无创性检测肝脏中含磷或含氮化合物的浓度,通过某些化合物浓度的差异或浓度的比率可以对肝硬化结节及肝细胞癌变进行诊断和鉴别诊断,早期研究发现 MRS 的诊断准确度可达 89.47%<sup>[22]</sup>。

**3.4 其他** 网状内皮细胞系统的超顺磁性氧化铁 (SPIO) 静脉注入体内后被网状内皮系统 Kuppfer 细胞吞噬而选择性降低 T<sub>2</sub>WI 信号强度。其机制为磁



性微粒所产生的磁性环境不均匀,在水分子扩散经过这些不均匀磁场时可导致质子自旋失相位和横向弛豫加速,主要缩短  $T_2$ ,对  $T_1$  作用较小。

RN 和良性 DN 内存在大量 Kuppfer 细胞,在肝纤维化的组织中减少,HCC 中则少见。静脉注射 SPIO 对比剂时 DN 在  $T_2$ WI 上显示为低信号,在重  $T_2$ WI 则信号更低。因此 SPIO 成像可提高正常肝组织与肿瘤,纤维化组织与 RN 之间的对比,从而可以准确地评估肝纤维化及肝硬化结节的进程<sup>[6]</sup>。运用 Gd-DTPA 与 SPIO 双对比剂检查可以明显提高诊断的准确率<sup>[23-24]</sup>。

钆贝葡胺(Gd-BOPTA)等利用肝内细胞的多样性和细胞膜上的各种转运通道和受体,与肝内的靶细胞特异性地结合或被细胞特异性地摄取,是一种顺磁性  $T_1$  加权阳性肝细胞性对比剂,兼有非特异性细胞外间隙(ECS)对比剂和肝脏特异性对比剂(Mn-DPDP)的双重特性,因其与血浆蛋白弱而短暂的结合作用,可增加组织  $T_1$  弛豫率。Gd-BOPTA 注射后 3%~5%的剂量被正常肝细胞摄取,由胆道排泄,当给予 0.1 mmol/kg 的标准剂量时,正常肝细胞摄取 Gd-BOPTA 后可较长时间停留,表现为  $T_1$ WI 上明显强化持续达 120 min 或更长。而病灶很快被廓清,肝-病灶对比度明显提高。Morana 等<sup>[24]</sup>研究证实通过静脉注射 Gd-BOPTA 延迟 1 h 后延迟成像(delay phase image, DPI) 仍表现为高信号的倾向于正常肝组织,而表现为低信号的倾向于恶性病变,这是由于正常肝组织摄取 Gd-BOPTA,而恶性病变内正常肝细胞明显减少。Kim 等<sup>[25]</sup>用相同的方法发现 HCC 比 DN 更倾向于显示为低信号,而周围正常肝实质仍持续性强化,在硬化肝中鉴别 HCC 与 DN, Gd-BOPTA DPI 发现 HCC 的敏感度为 71.4%,特异度为 92.3%。

#### 4 展望

肝脏功能磁共振成像作为一种无创性检查方法,能在分子水平反映活体组织的结构和功能,其对于肝内局灶性病变的诊断价值获得一定的认可,对肝脏较大良恶性肿瘤的分析也取得了很大的进展,但对于肝硬化结节的应用,尤其良恶性肝硬化结节的鉴别上仍处于探索研究阶段。随着 MRI 技术的发展,以及功能成像临床应用经验的积累,将进一步提高肝脏疾病的诊断率,并有望为肝硬化结节自然病程的不同阶段的评价提供新的方法。

#### 参考文献:

- [1] Park YN, Yang CP, Fernandez GJ, et al. Neovascularization and sinusoidal "capillarization" in dysplastic nodules of the liver[J]. Am J Surg Pathol, 1998, 22: 656-662.
- [2] Inada M, Kita K, Kondo F, et al. Large regenerative nodule perfused by the portal vein[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2005, 20: 1794-1798.
- [3] Moteki T, Ishizaka H. Diffusion-weighted EPI of cystic ovarian lesions: evaluation of cystic contents using apparent diffusion coefficients[J]. J Magn Reson Imaging, 2000, 12: 1014-1019.
- [4] Hussain SM, Zondervan PE, IJzermans JN, et al. Benign versus malignant hepatic nodules: MR imaging findings with pathologic correlation [J]. Radiographics, 2002, 22: 1023-1036.
- [5] Hussain HK, Syed I, Nghiem HV, et al.  $T_2$ -weighted MR imaging in the assessment of cirrhotic liver[J]. Radiology, 2004, 230: 637-644.
- [6] Nasu K, Kuroki Y, Nawano S, et al. Hepatic metastases: diffusion weighted sensitivity-encoding versus SPIO-enhanced MR imaging [J]. Radiology, 2006, 239: 122-130.
- [7] Wang J, Zhang Y, Wolf RL, et al. Amplitude-modulated continuous arterial spin-labeling 3.0-T perfusion MR imaging with a single coil: feasibility study [J]. Radiology, 2005, 235: 218-228.
- [8] Gourtsoyianni S, Papanikolaou N, Yarmenitis S, et al. Respiratory gated diffusion-weighted imaging of the liver: value of apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between most commonly encountered benign and malignant focal liver lesions[J]. Eur Radiol, 2008, 18: 486-492.
- [9] Bruegel M, Holzzapfel K, Gaa J, et al. Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique [J]. Eur Radiol, 2008, 18: 477-485.
- [10] Chen J, Tsui E, Luk S, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the liver: distinguishing hepatic abscess from cystic or necrotic tumor [J]. Abdom Imaging, 2001, 26: 161-165.
- [11] Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, et al. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients [J]. Radiology, 2003, 226: 71-78.
- [12] Demir OI, Obuz F, Sağol O, et al. Contribution of diffusion-weighted MRI to the differential diagnosis of hepatic masses [J]. Diagn Interv Radiol, 2007, 13: 81-86.
- [13] Bartolozzi C, Crocetti L, Della Pina MC. How to differentiate liver lesions in cirrhosis [J]. JBR-BTR, 2007, 90: 475-481.
- [14] Xu H, Xie JX, Li X, et al. Perfusion-weighted MRI in evaluating the intranodular hemodynamic characteristics of dysplastic nodules and hepatocellular carcinomas in an experimental rat model [J]. J Magn Reson Imaging, 2008, 27: 102-109.
- [15] Annet L, Materne R, Danse E, et al. Hepatic flow parameters measured with MR imaging and Doppler US: correlations with degree of cirrhosis and portal hypertension [J]. Radiology, 2003, 229: 409-414.
- [16] Shimizu A, Ito K, Koike S, et al. Cirrhosis or chronic hepatitis evaluation of small ( $\leq 2$  cm) early-enhancing hepatic lesions with serial

- contrast-enhanced dynamic MR imaging[J]. Radiology, 2003, 226: 550-555.
- [17] Yoshioka H, Takahashi N, Yamaguchi M, et al. Double arterial phase dynamic MRI with sensitivity encoding (SENSE) for hypervascular hepatocellular carcinomas[J]. J Magn Reson Imaging, 2002, 16: 259-266.
- [18] Towne RA, Foley LM, Painter DM. Hepatocarcinogenesis tumor grading correlated with in vivo image-guided <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy in a rat model[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2005, 207(2 Suppl): 237-244.
- [19] Zhao WD, Guan S, Zhou KR, et al. In vivo detection of metabolic changes by <sup>1</sup>H-MRS in the DEN-induced hepatocellular carcinoma in Wistar rat[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2005, 13: 597-602.
- [20] Foley LM, Towner RA, Painter DM. In vivo image-guided <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy of the serial development of hepatocarcinogenesis in an experimental animal model[J]. Biochim Biophys Acta, 2001, 1526: 230-236.
- [21] Kuo YT, Li CW, Chen CY, et al. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of large focal hepatic lesions and metabolite change of hepatocellular carcinoma before and after transcatheter arterial chemoembolization using 3.0 T MR scanner[J]. J Magn Reson Imaging, 2004, 19: 598-604.
- [22] Guiu B, Loffroy R, Ben Salem D, et al. Combined SPIO-gadolinium magnetic resonance imaging in cirrhotic patients: negative predictive value and role in screening for hepatocellular carcinoma[J]. Abdom Imaging, 2008, 33: 520-528.
- [23] Macarini L, Marini S, Milillo P, et al. Double-contrast MRI (DC-MRI) in the study of the cirrhotic liver: utility of administering Gd-DTPA as a complement to examinations in which SPIO liver uptake and distribution alterations (SPIO-LUDA) are present and in the identification and characterisation of focal lesions[J]. Radiol Med, 2006, 111: 1087-1102.
- [24] Morana G, Grazioli L, Schneider G, et al. Hypervascular hepatic lesions: dynamic and late enhancement pattern with Gd-BOPTA[J]. Acad Radiol, 2002, 9(Suppl 2): 476-479.
- [25] Kim JI, Lee JM, Choi JY, et al. The value of gadobenate dimeglumine-enhanced delayed phase MR imaging for characterization of hepatocellular nodules in the cirrhotic liver[J]. Invest Radiol, 2008, 43: 202-210.

(收稿 2008-11-11)

(上接第 232 页)

- 13] [http://www.who.int/child\\_adolescent\\_health/documents/fch\\_cah\\_05\\_07/en/index.html](http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/fch_cah_05_07/en/index.html).
- [13] Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, et al. The global burden of group A streptococcal diseases[J]. Lancet Infect Dis, 2005, 5: 685-694.
- [14] Butany J, Collins MJ, Demellawy DE, et al. Morphological and clinical findings in 247 surgically excised native aortic valves[J]. Can J Cardiol, 2005, 21: 747-755.
- [15] Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population based study[J]. Lancet, 2006, 368: 1005-1011.
- [16] Lung B, Vahanian A. Valvular heart diseases in elderly people[J]. Lancet, 2006, 368: 969-971.
- [17] Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis[J]. N Engl J Med, 2000, 343: 611-617.
- [18] Nassimiha D, Aronow WS, Ahn C, et al. Association of coronary risk factors with progression of valvular aortic stenosis in older persons[J]. Am J Cardiol, 2001, 87: 1313-1314.
- [19] Shavelle DM, Budoff MJ, Buljubasic N, et al. Usefulness of aortic valve calcium scores by electron beam computed tomography as a marker of aortic stenosis[J]. Am J Cardiol, 2003, 92: 349-353.
- [20] Koos R, Mahnken AH, Sinha AM, et al. Aortic valve calcification as a marker for aortic stenosis severity: assessment on 16-MDCT[J]. AJR, 2004, 183: 1813-1818.
- [21] Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary—a report of the American College of Cardiology—American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease)[J]. Circulation, 1998, 98: 1949-1984.
- [22] Cowell SJ, Newby DE, Burton J, et al. Aortic valve calcification on computed tomography predicts the severity of aortic stenosis[J]. Clin Radiol, 2003, 58: 712-716.
- [23] Kaden JJ, Freyer S, Weisser G, et al. Correlation of degree of aortic valve stenosis by Doppler echocardiogram to quantity of calcium in the valve by electron beam tomography[J]. Am J Cardiol, 2002, 90: 554-557.
- [24] Willmann JK, Weishaupt D, Lachat M, et al. Electrocardiographically gated multi-detector row CT for assessment of valvular morphology and calcification in aortic stenosis[J]. Radiology, 2002, 225: 120-128.
- [25] Alkadh H, Wildermuth S, Plass A, et al. Aortic stenosis: comparative evaluation of 16-detector row CT and echocardiography[J]. Radiology, 2006, 240: 47-55.
- [26] Laissy JP, Messika-Zeitoun D, Serfaty JM, et al. Comprehensive evaluation of preoperative patients with aortic valve stenosis: usefulness of cardiac multidetector computed tomography[J]. Heart, 2007, 93: 1121-1125.
- [27] Pannu HK, Jacobs JE, Lai S, et al. Gated cardiac imaging of the aortic valve on 64-slice multidetector row computed tomography: preliminary observations[J]. J Comput Assist Tomogr, 2006, 30: 443-446.
- [28] Feuchtner GM, Dichtl W, Schachner T, et al. Diagnostic performance of MDCT for detecting aortic valve regurgitation[J]. AJR, 2006, 186: 1676-1681.

(收稿 2008-08-11 修回 2008-11-25)