

·综述·

肝硬化和肝癌 MRI 诊断研究进展

方京龙 刘淑玲 张广明

【摘要】 大多数肝硬化、肝癌患者发现时就已经进入晚期,预后不佳,其早期诊断和治疗对患者的预后至关重要。随着医学影像学诊断技术的进步,越来越多的MRI技术被用于肝硬化、肝癌的诊断,弥散加权成像、灌注加权成像、肝细胞特异性造影剂增强成像等多种新的成像技术可以从分子水平、细胞功能等多个方面提供更为丰富的诊断信息,进一步提高了肝硬化、肝癌的诊断准确率。对提高肝硬化、肝癌诊断的准确率及改善患者预后具有重大意义。

【关键词】 肝硬化;肝肿瘤;磁共振成像,弥散;灌注加权成像

Advances in MRI diagnosis of cirrhosis and hepatocellular Fang Jinglong, Liu Shuling, Zhang Guangming. Department of Radiological, the Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China

Corresponding author: Fang Jinglong, Email: 15022216711@126.com

【Abstract】 Most of the cirrhosis and hepatic carcinoma patients have reached an advanced stage as they are diagnosed, the prognosis is poor, and its early diagnosis and treatment are essential for the patient's prognosis. With medical diagnostic imaging technology advanced, more and more MRI technology is used to the diagnosis, such as diffusion-weighted imaging, perfusion-weighted imaging, new hepatocellular specific contrast agent enhanced MRI can provide more extensive diagnostic information from a plurality of the molecular level, cellular functions, and improve the accuracy of diagnosis of cirrhosis and hepatic carcinoma. This is of great significance to improve cirrhosis and hepatic carcinoma's diagnostic accuracy and improve patient's prognosis.

【Key words】 Liver cirrhosis; Liver neoplasms; Diffusion magnetic resonance imaging; Perfusion weighted imaging

从肝硬化结节到早期肝癌需要经过几个阶段,首先是在肝硬化基础上形成再生结节(regenerative nodule, RN),再发展为不典型增生结节(dysplastic nodule, DN),最终发展成肝细胞性肝癌(hepatic cell carcinoma, HCC)^[1]。从RN向HCC的进展过程中,肿瘤血管逐渐增多^[2],并逐渐动脉化,使结节内的门静脉血供逐渐减少,动脉血供则逐渐增加。从RN、DN到HCC,结节内肿瘤新生血管生成的数量不同,其中RN血供与正常的肝细胞非常相似,主要为门静脉供血。DN的门静脉血供基本正常或仅有轻度减少,在直径2 cm以下的小HCC中,约有94%的病灶动脉血供多于正常肝组织,门静脉血供显著少于正常肝组织^[3]。弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)、灌注加权成像

(perfusion-weighted imaging, PWI)、肝细胞特异性造影剂增强成像等多种MRI技术能基于以上病理改变为临床提供丰富的诊断信息,进一步提高了肝硬化、肝癌的诊断准确率。

1 动态对比增强MRI(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI)

MRI增强检查对肝硬化、肝癌诊断的灵敏度很高^[4],但对非快进快出强化方式的诊断特异度低。DCE-MRI是一种反映组织微循环血流灌注情况的MRI检查方法,其原理为经静脉注入顺磁性对比剂,使组织T1时间缩短,使用重复快速成像记录组织T1加权像信号强度的变化以跟踪对比剂随时间扩散到周围组织中的情况。通过绘制动态增强时间-信号强度曲线可直观显示肝脏病灶的强化特点,其中肝癌以速升速降型强化方式为主,动态增强各期中,动脉晚期显示小肝癌最为理想,其对

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.03.015

作者单位: 300150, 天津中医药大学第二附属医院放射科

通信作者: 方京龙(Email: 15022216711@126.com)

小肝癌的检出及定性诊断明显优于 MRI 平扫^[5]。由于肿瘤血管的解剖和功能特点会直接影响对比剂在瘤内的分布和动态变化,因此对比剂药物代谢动力学的变化可在一定程度上反映肿瘤血管的生成特点,也能提示病变的性质。Buadu 等^[6]研究显示,活体 DCE-MRI 对肿瘤血管密集度的反映与免疫组化标本所得微血管密度(microvessel density, MVD)相近;Wang 等^[7]的研究也提示 DCE-MRI 可以反映肝癌的血管生成状况。于德新等^[8]进一步通过对 DCE-MRI 参数与肝癌新生血管结构参数的对比研究发现,DCE-MRI 参数主要受相对成熟的新生血管的影响。Hsu 等^[9]通过对动态增强定量参数体积转运常数(K_{trans})与肝癌患者的治疗反应和生存期进行相关性研究也发现 DCE-MRI 具有活体检测血管生成的能力,利用该技术可以评估肝癌血管生成的状态。因此,DCE-MRI 可以给医师提供病变肿瘤血管生成的信息,从而提高对肝硬化、肝癌诊断的特异度。

2 肝脏特异性对比剂增强检查

超顺磁性氧化铁(super paramagnetic iron oxide, SPIO)属于网状内皮系统特异性对比剂,其 T2 效应由偶极-偶极相互作用和磁化率效应引起,磁化率效应为 SPIO 的主要强化机制。SPIO 粒子在体内主要分布于吞噬细胞及血管内,呈不均匀腔隙性分布,且 SPIO 粒子的磁化矢量大,造成局部磁场不均匀,水分子(质子)扩散通过这个不均匀磁场时,改变了质子横向磁化的相位,加速了质子去相位过程,使质子的 T2 弛豫时间缩短^[10]。目前 SPIO 增强 MRI 主要用于 T2 加权像。SPIO 进入体内被肝脏 Kupffer 细胞特异性吞噬,并成簇聚集在溶酶体内,铁粒子显著缩短肝实质 T2 弛豫时间,T2 加权像上正常肝脏信号强度明显降低。Kupffer 细胞存在正常肝实质、肝脏良性肿瘤、肝硬化退变结节和分化程度好的或者早期肝癌中^[11]。肝癌因为不含或含少量 Kupffer 细胞,SPIO 增强 T2 加权像上周围肝实质信号强度明显减弱,没有或仅有少量 Kupffer 细胞的病变信号强度保持不变并呈高信号。

双功能对比剂钆贝葡胺是一种顺磁性 T1 加权像阳性对比剂,95%~97%经肾脏、3%~5%经肝胆双途径代谢和排泄,具有细胞外间隙对比剂和肝胆特异性对比剂双重功能,其被肝细胞摄取,使肝实质

产生明显的持续强化,增强扫描后延迟 40~120 min 行 T1 加权像扫描将显著提高肝脏病变检出的灵敏度^[12]。钆贝葡胺增强动态+延迟 160 min 扫描对肝硬化相关小肝癌的检出率高于 Gd-DTPA 动态增强扫描^[13]。钆贝葡胺动态增强扫描可以观察肝硬化、肝癌的血供,有利于肝脏病变的检出和鉴别,延迟强化取决于肝细胞对对比剂的摄取量,与病变内肝细胞功能成正比,非肝细胞性病变不吸收,其内信号无明显改变,使得中低分化的肝硬化相关小肝癌与肝实质两者之间的信号差异增大,易于检出^[14]。

钆塞酸二钠(gadolinium ethoxybenzyl DTPA, Gd-EOB-DTPA)是一种新型肝细胞特异性对比剂,能够与肝细胞特异性结合。静脉注射 Gd-EOB-DTPA 后,其快速分布于细胞外间隙,具有类似 Gd-DTPA 的特点,可用作非特异性细胞外间隙对比剂,获得病变的血流动力学信息^[15]。肝细胞摄取 Gd-EOB-DTPA 后,以非代谢形式经胆道和肾脏排泄,排泄的比值大致相等,分别为 43.1%~53.2%和 41.6%~51.2%^[16],具有很好的安全性,可用于肾脏或肝脏损害的患者^[17]。注射 Gd-EOB-DTPA 后可获得动态增强各期及肝胆期两部分图像信息。动态增强各期成像机制及特征与 Gd-DTPA 类似,典型者表现为动脉期呈明显强化,静脉期或延迟期廓清^[18]。肝胆期大多数的 HCC 因不含正常功能的肝细胞或肝细胞功能异常,不能摄取 Gd-EOB-DTPA,呈明显低信号^[19]。肝硬化或慢性肝炎的患者进行 Gd-EOB-DTPA MRI 增强检查,肝胆期发现的低信号结节中,大多数动脉期表现富血供,具有 HCC 的典型表现,而一些结节动脉期没有强化,表现为乏血供,这些结节可能是代表临界病灶的 DN 或早期 HCC^[20]。Motosugi 等^[21]指出约 16%的肝胆期低信号的乏血供结节在一年内进展为富血供 HCC。Gd-EOB-DTPA 的使用能有效提高 HCC 的检出率及医师对肝硬化良恶性结节的诊断信心。

3 磁共振 PWI

PWI 是建立在流动效应基础上观察分子微观运动的成像方法,通过显示早期团注对比剂在血管与细胞间隙的分布差别反映组织病理变化。PWI 的基本原理为当顺磁性对比剂进入组织毛细血管床后,组织内的磁敏感性增加,引起邻近氢质子共振频率改变,后者造成质子自旋失相位,导致组织 T2 或

T2* 信号降低。PWI 对硬件要求较高,主磁体场强多用 1.5、3.0 T,脉冲线圈多用体部相控阵线圈。主要常用序列有快速梯度回波序列和平面回波成像序列。肝脏灌注最常用的方法为对比剂首过法,经静脉团注对比剂后,采用快速扫描序列进行连续多层面多次成像,获得一系列动态图像。PWI 最常用的几种指标有肝血容量图、信号强度-时间曲线、峰值时间、血流平均经过时间、局部组织血容量、局部肝组织血流量、最大增强斜率等^[24]。通过以上指标的变化,可以间接地观察肝内结节的血供情况,判断结节的性质。DN 结节曲线以缓升缓降型为主,反映出 DN 结节仍以门静脉供血为主,HCC 以肝动脉供血为主,由于供血血管增多增粗,肝动脉供血流动较快,平均通过时间缩短,门静脉供血减少、缓慢,其曲线呈速升速降型,峰值时间提前,PWI 可以反映原发性肝癌的血流高灌注状态^[22]。通过 PWI 还能有效鉴别并能定量评价肝脏原发肿瘤与转移瘤^[23]。

通过 PWI 还能间接反映组织的微血管分布情况,判断肝癌的血管生成程度及血供情况,MRI 灌注值改变可揭示肿瘤新生血管血流动力学变化,为研究肝癌的血流动力学改变提供了一种新的方法。Jin 等^[24]通过研究兔 VX2 肝癌模型肝动脉化疗栓塞术治疗后的 PWI 变化,并与肿瘤 MVD 对照,结果发现 PWI 最大信号下降率、最大信号下降斜率与 MVD 呈正相关。

到目前为止,肝脏 PWI 由于其时间及空间分辨率不高、操作技术复杂,所得的肝脏灌注图像质量不是很理想,尚未得到广泛推广。

4 DWI

DWI 反映的是组织内水分子微观扩散成像,通过反映组织内水分子活动的自由度从而反映组织的结构特点,其在肝脏疾病的检测方面得到了广泛的应用^[25]。水分子在敏感梯度场方向上扩散越自由,组织的信号衰减越明显,表现为低信号;反之当扩散受到限制,则表现为高信号。在临床应用中,常用表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)来代替质子扩散的系数,指数化表观扩散系数用 eADC 表示,扩散敏感系数用 b 值表示。组织 ADC 的大小除了受组织的成分影响外,还与 b 值有关,b 值代表血流灌注,随着 b 值的增

加,DWI 图像的背景噪声增加,组织的 ADC 逐渐下降。DWI 主要反映的是肿瘤内部水分子的微观变化,能从另一个角度反映肿瘤细胞的增殖程度和活性。在 DWI 图像上,肝硬化结节 RN、DN 主要表现为等信号,肝癌多呈高信号。研究显示 DWI 能比 MRI 平扫和增强扫描发现更多的癌变结节灶,可作为一项有用的定性肝脏局部病灶的方法^[26]。此外,DWI 还能在一定程度上反映肝癌的血管生成,范义^[27]研究显示,肝癌 DWI 低 b 值组和中 b 值组的 ADC 和 eADC 与血管平均面积及成熟血管平均面积相关;高 b 值组的 ADC 和 eADC 与血管平均面积及成熟血管平均面积无关,MVD 与 ADC 存在负相关。

肝脏 DWI 存在一定的局限性,如图像伪影重、易扭曲变形,很难获得满意的图像,易发生小病灶漏诊或 ADC 测量不准,因此需结合 MRI 平扫进行诊断。

5 磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)

SWI 是检测组织中磁性物质(如铁、血等)含量的一种技术,对于显示静脉血管、血液成分、钙化、铁沉积等非常灵敏^[28]。肝硬化常有内源性铁沉积,铁常选择性地沉积于肝硬化结节内,统称为铁沉积结节,RN 和 DN 均可出现铁沉积^[29],伴铁沉积的结节几乎均为良性,而癌变结节内铁以及可染色铁的数量常明显减少,这提示肝硬化结节的一系列变化过程中,其结节内内源性铁逐步廓清。既往检测组织内铁沉积最灵敏的技术为 T2*,随着 SWI 的推广和应用,研究者发现 SWI 检出肝硬化铁沉积的能力优于 T2*,其优势在于对轻中度铁沉积的检出能力上,灵敏度比 T2* 高 37.6%~46.6%。在 SWI 图像上,铁沉积结节呈低信号,癌变结节则因铁廓清表现为铁沉积背景上的局灶性乏铁区,常规 MRI 联合 SWI 对结节进行评价可以明显提高肝硬化背景下小 HCC 的诊断灵敏度和阳性预测值^[30]。

6 血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD) MRI

BOLD MRI 是一种功能成像,是基于血红蛋白氧饱和水平的改变而成像的。血红蛋白包括氧合血红蛋白和去氧血红蛋白,氧合血红蛋白是抗磁性物

质,对质子弛豫没有影响,去氧血红蛋白属顺磁性物质,可引起局部组织磁场的不均匀性,导致质子的自旋去相位,缩短 T2、T2* 时间,使 T2、T2* 加权像信号减低。高的 R2* 值代表组织氧含量较低,而低的 R2* 值则代表组织氧含量较高,因此 R2* 值常用于定量评价血氧含量的改变^[31]。由于 R2* 的变化能反映肿瘤血管血氧水平的变化,而肿瘤血氧水平的改变又受瘤内新生血管的影响,因此 BOLD MRI 可间接反映血管生成的程度。

肝脏 BOLD 信号改变与肝脏代谢活动有关^[32-34],由于肝脏具有肝动脉及门静脉双重血供,静息态 BOLD 效应比较微弱,需选用一定的刺激方式对肝脏进行应激 BOLD MRI 评估,最常用是 Carbogen (95%氧气,5%二氧化碳)。通过对比组织和肿瘤吸入混合气体后组织 R2* 值的变化来反映肿瘤组织血氧水平的变化,间接反映肿瘤内血管生成的情况^[35]。

肝硬化最早表现为肝实质的纤维化,肝纤维化时由于血流动力学发生变化^[36],引起肝组织氧含量变化,通过测量肝纤维化患者肝组织 R2* 值的变化可以检测组织氧合状态的改变及肝纤维化的程度,发现早期肝硬化^[37]。有研究者利用诱发性肝肿瘤动物模型,吸入氧、二氧化碳混合气体后发现肿瘤 BOLD 信号明显升高^[38-49]。Rhee 等^[40]利用兔 VX2 肝肿瘤模型进行 BOLD MRI 发现,吸入纯氧后肝肿瘤 T2* 值升高,并且经过栓塞治疗后,肿瘤 T2* 值较治疗前减小了 23%~33%,与所测得的肿瘤内氧分压下降量相关。可见 BOLD MRI 具有定量评价肝脏肿瘤缺氧程度及评估肿瘤治疗疗效的潜在价值。而肿瘤的缺氧程度与肿瘤血管生成密切相关,因此 BOLD MRI 可通过血氧水平间接反映肿瘤血管生成状态。于德新等^[41]的研究表明,HCC 新生血管形态异常导致的去氧血红蛋白变化会影响组织的 T2*、R2* 值。因此 BOLD MRI 有望作为一种无创、非对比剂增强的、检测肝硬化结节血管生成的 MRI 技术。

7 趋势与展望

随着 MRI 成像方式的不断发展,越来越多的 MRI 功能成像应用于肝脏病变的检测中,肝癌的早期诊断率也得到明显提高,肝癌的诊断已从单纯的定性逐步向定量方向发展,并逐步用于指导肝脏病变临床治疗方式的选择及治疗疗效评估。相信随

着 MRI 新技术的推广和应用,尽早发现肝脏癌前病变,提高患者的治疗预后这一目标会得以实现。

参 考 文 献

- [1] 王化,王伟,唐光健. 肝细胞癌影像学诊断的现状与进展[J]. 中华放射学杂志, 2006, 40(3): 315-318.
- [2] Efremidis SC, Hytioglou P. The multistep process of hepatocarcinogenesis in cirrhosis with imaging correlation[J]. Eur Radiol, 2002, 12(4): 753-764.
- [3] Kudo M. Multistep human hepatocarcinogenesis: correlation of imaging with pathology[J]. J Gastroenterol, 2009, 44 Suppl 19: S112-118.
- [4] 刘树堂,齐晓辉,时高峰,等. 多种影像学检查技术对小肝癌的综合诊断研究[J]. 河北医药, 2013, 35(4): 526-527.
- [5] 许万博,刘小金. 磁共振动态增强技术在小肝癌诊断中的应用价值[J]. 德州学院学报, 2012, 28(6): 45-47.
- [6] Buadu LD, Murakami J, Murayama S, et al. Patterns of peripheral enhancement in breast masses: correlation of findings on contrast medium enhanced MRI with histologic features and tumor angiogenesis[J]. J Comput Assist Tomogr, 1997, 21(3): 421-430.
- [7] Wang B, Gao ZQ, Yan X. Correlative study of angiogenesis and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging features of hepatocellular carcinoma[J]. Acta Radiol, 2005, 46(4): 353-358.
- [8] 于德新,马祥兴,魏华刚,等. 3.0 T 动态增强 MR 评价肝细胞癌血管生成及其成熟度的价值[J]. 临床放射学杂志, 2009, 28(3): 355-359.
- [9] Hsu CY, Shen YC, Yu CW, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging biomarkers predict survival and response in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib and metronomic tegafur/uracil[J]. J Hepatol, 2011, 55(4): 858-865.
- [10] Bachmann R, Kreft B, Dombrowski F, et al. Enhanced tumor detection in the presence of liver cirrhosis: experimental study on the diagnostic value of a superparamagnetic iron oxide MR imaging contrast agent(NSR 0430)[J]. J Magn Reson Imaging, 1999, 9(2): 251-256.
- [11] Paley MR, Mergo PJ, Torres GM, et al. Characterization of focal hepatic lesions with ferumoxides-enhanced T2-weighted MR imaging[J]. AJR Am J Roentgenol, 2000, 175(1): 159-163.
- [12] Stadlbauer A, Nimsy C, Gruber S, et al. Changes in fiber integrity, diffusivity, and metabolism of the pyramidal tract adjacent to gliomas: a quantitative diffusion tensor fiber tracking and MR spectroscopic imaging study[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2007, 28(3): 462-469.
- [13] Sinha S, Bastin ME, Wardlaw JM, et al. Effects of dexamethasone on peritumoural oedematous brain: a DT-MRI study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(11): 1632-1635.
- [14] 张洁,赵天佐,赵琴利,等. 肝硬化相关小肝癌的血供特点和 MRI 表现[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2013, 11(1): 1-3, 6.
- [15] Bolog N, Andreisek G, Oancea I, et al. CT and MR imaging of hep-

- atocellular carcinoma[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2011, 20(2): 181-189.
- [16] Lee NK, Kim S, Lee JW, et al. Biliary MR imaging with Gd-EOB-DTPA and its clinical applications[J]. Radiographics, 2009, 29(6): 1707-1724.
- [17] Ringe KI, Husarik DB, Sirlin CB, et al. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 1, protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 195(1): 13-28.
- [18] Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. Hepatology, 2011, 53(3): 1020-1022.
- [19] Kim HY, Choi JY, Kim CW, et al. Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging predicts the histological grade of hepatocellular carcinoma only in patients with Child-Pugh class A cirrhosis[J]. Liver Transpl, 2012, 18(7): 850-857.
- [20] Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis: correlation with gadoxetic acid enhanced MR imaging[J]. Eur Radiol, 2011, 21(10): 2056-2066.
- [21] Motosugi U, Ichikawa T, Sano K, et al. Outcome of hypovascular hepatic nodules revealing no gadoxetic acid uptake in patients with chronic liver disease[J]. J Magn Reson Imaging, 2011, 34(1): 88-94.
- [22] 梁坚豪, 赵继泉, 曾惠良, 等. 磁共振灌注成像对肝硬化增生性结节与小肝癌的鉴别诊断[J]. 临床医学工程, 2012, 19(11): 1863-1865.
- [23] Rao SX, Chen CZ, Liu H, et al. Three-dimensional whole-liver perfusion magnetic resonance imaging in patients with hepatocellular carcinomas and colorectal hepatic metastases[J]. BMC Gastroenterol, 2013, 13: 53.
- [24] Jin N, Deng J, Chadashvili T, et al. Carbogen gas-challenge BOLD MR imaging in a rat model of diethylnitrosamine-induced liver fibrosis[J]. Radiology, 2010, 254(1): 129-137.
- [25] Boulanger Y, Amara M, Lepanto L, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the liver of hepatitis C patients[J]. NMR Biomed, 2003, 16(3): 132-136.
- [26] 黄泽光, 谢长浓, 吴永峻. MR 弥散加权成像诊断肝硬化不典型癌变结节[J]. 中国医学影像技术, 2010, 26: 701-703.
- [27] 范义. 肝癌化疗栓塞前后 MR 弥散和灌注成像的实验研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2009.
- [28] Sehgal V, Delproposto Z, Haacke EM, et al. Clinical applications of neuroimaging with susceptibility-weighted imaging[J]. J Magn Reson Imaging, 2005, 22(4): 439-450.
- [29] Zhang J, Krinsky GA. Iron-containing nodules of cirrhosis[J]. NMR Biomed, 2004, 17(7): 459-464.
- [30] 曾蒙苏, 李若坤. 磁共振磁敏感加权成像在肝硬化结节多步癌变中的临床应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(1): 38-41.
- [31] 张龙江, 祁吉. 肾的血氧水平依赖功能磁共振成像[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2007, 5(2): 42-45.
- [32] Robinson SP, Rodrigues LM, Griffiths JR, et al. Response of hepatoma 9618a and normal liver to host carbogen and carbon monoxide breathing[J]. Neoplasia, 1999, 1(6): 537-543.
- [33] Foley LM, Picot P, Thompson RT, et al. In vivo monitoring of hepatic oxygenation changes in chronically ethanol-treated rats by functional magnetic resonance imaging[J]. Magn Reson Med, 2003, 50(5): 976-983.
- [34] Semple SI, Wallis F, Haggarty P, et al. The measurement of fetal liver T_2^* in utero before and after maternal oxygen breathing: progress towards a non-invasive measurement of fetal oxygenation and placental function[J]. Magn Reson Imaging, 2001, 19(7): 921-928.
- [35] Neeman M, Dafni H, Bukhari O, et al. In vivo BOLD contrast MRI mapping of subcutaneous vascular function and maturation: validation by intravital microscopy[J]. Magn Reson Med, 2001, 45(5): 887-898.
- [36] Orrego H, Blendis LM, Crossley IR, et al. Correlation of intrahepatic pressure with collagen in the Disse space and hepatomegaly in humans and in the rat[J]. Gastroenterology, 1981, 80(3): 546-556.
- [37] Jin N, Deng J, Chadashvili T, et al. Carbogen gas-challenge BOLD MR imaging in a rat model of diethylnitrosamine-induced liver fibrosis[J]. Radiology, 2010, 254(1): 129-137.
- [38] Robinson SP, Rodrigues LM, Ojugo AS, et al. The response to carbogen breathing in experimental tumour models monitored by gradient-recalled echo magnetic resonance imaging[J]. Br J Cancer, 1997, 75(7): 1000-1006.
- [39] Robinson SP, Rodrigues LM, Griffiths JR, et al. Response of hepatoma 9618a and normal liver to host carbogen and carbon monoxide breathing[J]. Neoplasia, 1999, 1(6): 537-543.
- [40] Rhee TK, Larson AC, Prasad PV, et al. Feasibility of blood oxygenation level-dependent MR imaging to monitor hepatic transcatheter arterial embolization in rabbits[J]. J Vasc Interv Radiol, 2005, 16(11): 1523-1528.
- [41] 于德新, 马祥兴, 魏华刚, 等. 利用 $R2^*$ 、 $T2^*$ 值无创评估肝细胞癌血氧水平与血管生成及其成熟度的关系[J]. 中国医学科学院学报, 2009, 31(5): 589-593.

(收稿日期: 2013-11-29)