



肝硬化再生结节癌变 CT 及 MR 研究进展

韦金强 陈娜 (广西水电医院放射科 530219)

中图分类号: R816.5 文献标识码: A 文章编号: 1009-5187 (2018) 09-313-02

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是我国最常见的恶性肿瘤之一, 占恶性肿瘤病死率第 2 位, 并有逐年上升的趋势^[1]。大部分肝癌发生于病毒性肝炎、肝硬化基础上, 肝硬化在发展为 HCC 的过程中, 肝细胞再生或增生, 即肝细胞再生结节进展到 HCC 这个过程发生了一系列渐进性变化。随着 CT、MRI 设备以及相关技术的不断进步, CT、MRI 已经成为肝癌诊断的重要方法之一, 本文拟就目前 CT、MRI 在肝硬化再生结节向癌变过程中的研究进展作此综述, 旨在提高对 CT、MRI 诊断肝硬化再生结节癌变的认识。

1 肝硬化结节病理

肝细胞结节的分类, 在 1995 年国际胃肠病学学会国际工作组把肝硬化患者肝内结节分为, 再生结节、不典型增生结节、高度发育不良结节、发育不良结节伴微灶性肝细胞癌、肝细胞癌或小肝细胞癌, 其中低度发育不良结节、高度发育不良结节合称为不典型增生结节 (DN)^[2]。

1.1 再生结节 (RN): RN 是肝硬化后期阶段多个肝细胞增殖的结果, 周围以纤维组织, 大多弥漫分布, 按大小分为小结节型 ($\leq 3\text{mm}$)、大结节型 ($>3\text{mm}$) 和混合型。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浸润和扩张的血管间隔。在肝硬化中进程中, 通常由再生结节进展到不典型增生结节, 进而发展到高分化癌, 也有部分结节由再生结节直接发展到癌, 但较少见; 有些大的再生结节也可自发性退化, 退化的原因一是通过变性、坏死, 被正常的肝细胞取代, 另一可能是结节内的细胞出现了再分化。

1.2 不典型增生结节 (DN): DN 定义为: 结节状肝细胞增生, 直径大于 1mm , 肝细胞有不典型增生, 但没有明确的组织恶性表现。与 RN 的多细胞再生不同, DN 是单个细胞克隆增殖生长, 是良性再生结节向恶性发展的过渡期。根据显微镜下的细胞学和组织结构上的异型性, 分为低度发育不良结节和高度发育不良结节。一些 DN 中有恶性灶, 也叫结中结, 这些发现表明 DN 是 HCC 很邻近的前体。

1.3 早期小细胞肝癌: 中国肝癌病理协会对小细胞肝癌的标准是指直径小于 3cm 的结节, 分为两类: 边界清楚的小 HCC、边界模糊的小 HCC, 前者边界清楚, 有包膜, 与典型的 HCC 相似, 只是较小, 后者很难说出它的边界^[3]。

2 肝硬化结节多步癌变过程中血供变化情况

正常肝血供 $70\% \sim 80\%$ 由门静脉供血, 其余 $20\% \sim 30\%$ 供血来自肝动脉。肝硬化者, RN、DN 结节绝大多数血供仍以门脉为主, 随着恶性变趋势的增加, 结节病灶的肝动脉供血也增加, 门脉供血相应减少, 小肝癌恶性结节以肝动脉供血为主。早期肝癌则由肝动脉和门静脉联合供血, 在肝癌的进展过程中, 结节的主要滋养血管才变成肝动脉^[4]。

3 CT 在诊断肝硬化结节癌变方面的应用

3.1 多排螺旋 CT 的应用: 多排螺旋 CT 分辨率高, 层厚薄 (可达到 1mm 以下), 并拥有强大图像后处理功能, 可以很好显示肝内细微病灶。CT 平扫对肝硬化良性结节与癌变结节的影像没有特异性, 增强扫描与平扫相比, 可以多发现近 30% 的癌结节, 通过使用增强对比剂多期扫描, CT 不仅可以显示结节的形态学特征, 还能反映结节的血供特点, 包括血流、血容量、平均血流通过时间和毛细血管通透性等。使用增强对比剂多期扫描是目前肝脏检查常规、应用最广泛 CT 技术, 可以有效提高 HCC 的早期检出率, 亦有研究报告用双动脉期 (15秒 、 25秒 扫描) 扫描可进一步提高检出率。^[5]

3.2 CT 灌注成像: 强大新生肿瘤血管生成是 HCC 的病理基础和判断预后的独立指标, CT 灌注成像, 亦称功能 CT。能够在大体解剖出现异常之前反映潜在恶性病变引起的组织灌注异常增加。从毛细血

管水平量化出肿瘤的灌注量、血容量和通透性, 分析肝脏整体以及病变局部肝动脉和门静脉的血流组成, 故较单纯测量肿瘤的供血血管情况更能反映肿瘤的血管生成, 其价值就体现在发现 DN 中的“结节中结节”和形态学改变出现之前的“微转移”等隐匿恶性病变, 反映肿瘤血管的真实功能, 为肝硬化结节的定性以及临床预后提供重要信息。

3.3 门脉造影 CT (CTAP): 经股动脉插管至肠系膜上动脉, 经导管迅速注入高浓度对比剂, 极大提高门脉供血肝组织的 CT 值, 而动脉供血的肿瘤组织的 CT 值无改变或改变甚微, 两者密度差明显加大, 达到提高检出病变的敏感性。

3.4 PET/CT: PETCT 是正电子计算机发射断层显像仪与 CT 机结合, PET 属于核医学显像设备与技术, 能从分子水平反映组织的生理、病理、生化、代谢等功能性变化, 被称为生化显像或分子显像, 而 CT 属于 X 线设备, CT 在显示解剖、形态与密度等方面有优势。两种设备的同机整合以及将分子成像技术与经典解剖形态显示有机融合, 对临床的诊断有重要价值, 它是目前医学领域最先进的多功能探测成像技术。

3.5 CT 探针 (VP) 技术: 大家知道, HCC 发生或发展过程中的异常血管的生成是依赖于血管细胞与多种细胞因子之间的特异性分子反应, 螺旋 CT 的血管探针 (VP) 技术利用分子探针靶向某些特异血管因子进行成像, 能够判断腹部小血管被肿瘤侵犯程度, 充分显示肿瘤与血管的毗邻、接触面、包绕程度等相互关系, 并清晰反映血管壁的形态、管腔改变及血管阻塞等情况, 将有助于从分子水平去了解肝硬化结节癌变过程中血供变化的规律, 对于定性早期诊断肝硬化结节癌变起到革命性的变化, 但目前正处于初步探索阶段。

4 MRI 在诊断肝硬化结节癌变方面的应用与研究

MRI 检查不仅可以提供肝脏解剖学图像, 还能提供病理生理、代谢等功能信息, MRI 具有多参数、多序列、多方位成像的优点, 且无辐射损伤, 在肝脏结节性病变的诊断与鉴别诊断中, MRI 明显优于其他影像学检查^[6]。

4.1 常规 MRI: 随着腹部 MR 技术的不断发展, 小肝癌的早期检出成为可能, DN 的演变近年来成为 MR 研究的热点。MRI 在诊断 RN 较容易, RN 在 T1WI 信号上大多呈现高信号灶, T2WI 像上表现为略低或等信号灶。T1WI 对判断 DN 是否癌变价值有限, 典型的 DN 在 T1WI 表现为略高信号, 而 $40\% \sim 50\%$ 的小肝癌包括 DN 的癌变灶在 T1WI 也可表现为略高信号; T2WI 对判断 DN 是否癌变有较高价值, DN 在 T2WI 上表现为略低信号或等信号, 但几乎不表现为高信号, 而 HCC 约有 90% 左右呈现高信号。分析结节的信号强度与其血供的关系, T2WI 上信号高者血供丰富, 提示二者之间存在关联。因此, 如果在低信号的大结节中出现略高信号的小结节即“结节中结节”, 或原为低信号的 DN 结节, 在复查的 T2WI 上表现为略高信号, 应高度提示 DN 癌变可能。如前所述, 动脉血供增加是 DN 癌变的一个危险信号, MR 动态增强扫描能较好地反映病灶的动脉血供变化, 结节灶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“结节中结节”, 应高度怀疑 DN 癌变的可能。

4.2 扩散加权成像 (DWI) 功能成像: 近年来 DWI 越来越广泛应用余肝脏成像, 有助于肝脏局灶性病变的鉴别诊断^[7]。是 MRI 发展的一个里程碑, 它从微观水平为病变的鉴别诊断提供信息。水分子的扩散能力具有组织特异性, 进而形成 DWI 图像上的特殊对比, DWI 利用磁共振特殊序列突出了扩散引起的散相位作用, 在宏观成像中反映活体组织中水分子的微观扩散运动。有关学者研究结果: 肝细胞癌、胆管细胞癌及转移癌的 ADC 值 [单位: $\text{mm}(\text{s} \cdot -3)$] 分别为 1.33 ± 0.17 、 1.23 ± 0.17 、 1.29 ± 0.13 , 三者之间差异无显著性 ($P > 0.05$), 其平均



ADC 值 1.29 ± 0.16 ; 肝血管瘤、肝囊肿 ADC 值分别为 2.33 ± 0.22 、 4.04 ± 0.51 , 恶性肿瘤 ADC 值均低于良性病变, 与良性病变间有显著差异 ($P < 0.05$)。结果表明, DWI 有助于良恶性病变的鉴别, 并可提高 DN 癌变的检出率。因此, DWI 可成为肝脏硬化结节癌变一种有用的定性诊断的方法^[8]。

4.3 MR 灌注加权成像: 与 CT 灌注成像相比, MR 灌注成像使用对比剂剂量小、肾毒性小, 无 X 线辐射, 因而具有较大的发展潜力。随着 MR 新技术的发展, 以敏感编码并行采集技术为代表的并行成像技术及相应多通道线圈的应用, 使 MR 灌注成像的空间分辨率和时间分辨率都得以极大的提高。MR 灌注成像能提高 HCC 的检出率, 显示出 MR 灌注成像在肝硬化结节癌变的早期发现及随访中有着广阔的应用前景。

4.4 组织特异性对比剂的应用: 目前组织特异性对比剂已广泛应用于临床 MRI 诊断, 包括肝细胞特异性对比剂和网状内皮细胞特异性对比剂。(1) 肝肿瘤特异性对比剂以正常肝细胞为靶细胞, 属肝胆系造影剂, 可被肝细胞摄取并随胆汁分泌或肾排泄。临床使用的主要有 Gd-BOPTA、Gd-EOB-DTPA、Mn-DPDP 等, 造影剂在肝细胞内与蛋白质互相作用, 使细胞内环境微粘稠性增加, T1 弛豫因此增强, 可观察灌注期和细胞内期增强情况。正常肝细胞具有此功能, 再生结节、腺瘤样增生、局灶性结节增生大多保留有此功能, 造影剂可使之强化, 而肿瘤细胞无此功能, 不能吸收造影剂而呈低信号, 从而检出肝癌。在 MRI 动态扫描注射早期, 约 4% 的 Gd-BOPTA 被正常肝细胞吞噬而排入胆管内, 在肝结节的诊断中既可以判断结节的血供特点, 又可以判定结节内是否含有正常功能的肝细胞。(2) 网状内皮系统特异性造影剂, 属阴性造影剂, 主要有超顺磁性氧化铁微粒 (SPIO), 它可被吸收进入网状内皮系统, 正常肝实质呈低信号, 而肿瘤呈高信号, 与肝肿瘤特异性对比剂相反。在肝脏中, SPIO 能被正常肝组织的 Kupffer 细胞识别吞噬, 颗粒较大的主要缩短 T2 时间, T1 时间缩短效果小, 因此在 T2WI 上, 正常肝组织的信号明显变低。由于 HCC 缺乏吞噬细胞而保持信号不变, 所以增加了肿瘤和肝组织的信噪比而使 HCC 呈高信号。RN、DN 含有正常组织的肝细胞从而在增强后引起 T2 信号的降低, 因此依据增强前、后的信号变化, 可以区别 HCC 和 RN、DN。

4.5 磁共振波谱 (MRS): 常规影像学主要提供病变形态结构和血供变化信息, 不能提供特异的细胞代谢信息, MRS 从代谢水平去评价肿瘤的代谢特征, 实现无创伤研究活体器官组织代谢、生化变化及化合物定量分析的唯一方法。目前主要方法有 P-MRS、H-MRS, 据 H-MRS 最新研究结果, 当 Roc 曲线下面积为 0.77, H-MRS 对 HCC 有较高的诊断价值, 而当 Cho (胆碱) 峰与 Lip (甘油三酯亚甲基) 峰比值点为 0.1 时, 诊断 HCC 敏感性、特异性分别可达 80%、62.5%, 这表明 H-MRS 对肝脏良恶性结节性病变的鉴别诊断是有重要价值^[9]。

4.6 ETP/MRI: 虽然 PET/CT 巨大的商业成功与重要临床诊断价值, 但 X 线辐射仍然是一个焦点, 这就促使了 ETP/MRI 的产生。ETP/MRI 是一项刚起步的新兴技术^[10] 随着科技进步和研究进展, 相信在不久

的将来, ETP/MRI 在诊断与监测肝硬化结节癌变中将发挥重要的作用。

5 小结

5.1 肝硬化再生结节癌变是一个多阶段的演变过程, 目前多数专家均认可为肝硬化—再生结节—低级别发育不良结节—高级发育不良结节—发育不良结节内 HCC 亚灶—小肝癌—进展期 HCC, 期间出现了异常的血管转化进程, 是目前 CT、MRI 影像诊断与研究的主要病理基础之一, 特别 DN 是由静脉血供转变为动脉血供, 提高 DN 的检出率及定性对早期小肝癌临床预警具有关键意义, 是肝癌影像学研究的焦点。

5.2 CT、MRI 对典型的再生结节诊断较容易, 但对高度发育不良结节、发育不良结节伴微灶性肝细胞癌、高分化小肝癌的鉴别, MRI 常规扫描加动态增强扫描癌变检出率可达 94%, 而 CT 多期扫描约 70%, MRI 有较明显优势。随着 CT 灌注、PET/CT、CT 的血管探针 (VP) 技术等以及 MR 新技术的发展, 对肝硬化结节癌变的检出率将有更大提高。

5.3 目前 CT、MRI 各种技术并尚不能完全检出肝硬化再生结节或不典型增生结节的癌变, CT、MRI 诊断为良性结节, 而临床高度怀疑 HCC, 如 AFP 明显增高者, 应进一步穿刺活检, 活检证实的高度发育不良结节, 一定时间后仍有癌变的可能, 有报道称间隔最短者仅为 4 个月。因此, 肝硬化结节患者尤其是高危人群的定期随访和 CT 或 MRI 复查, 并积极早期进行干预性治疗, 也是目前防治肝硬化结节癌变比较理想的选择。

参考文献

- [1] 陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡 [J]. 中国肿瘤, 2014, 23 (1): 1-10.
- [2] International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular [J]. Hepatology, 1995, 22(3): 983-993
- [3] 董进文, 阎志刚, 廖顺明, 路融. 肝硬化癌变的 CT、MRI 表现及介入治疗 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2006 年第 17 卷增刊.
- [4] Kubo S, Hirohashi K, Tanaka H, et al. Risk factors for recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma [J]. World J Surg, 2000, 24(12): 1559-1565
- [5] 张翔, 吴天. 肝硬化结节与小肝癌的 CT、MRI 的诊断 [J]. 医学影像学杂志, 2006, 6 (3): 286-288.
- [6] 蒋英, 刘文亚赵艳萍, 等. MR 与 MSCT 对肝肝硬化背景下小肝癌诊断效能比较 [J]. 实用放射学杂志, 2012, 28(5): 692-695.
- [7] 范义, 胡卫东, 刘静华, 张雪林等. 肝癌不同组织区域 ADC 值变化规律的实验室研究 [J]. 中华实用放射学, 2009, (7): 234-237.
- [8] 陈鑫, 梁长虹, 刘在毅. 磁共振扩散加权成像在肝脏中的应用 [J]. 磁共振成像, 2013, 4 (1): 76-80.
- [9] 董爱生, 田建明, 陆建平等. 肝肿瘤的活体氢质子 MR 波谱和病理分析 [J]. 中华放射学杂志, 2009, (3) 43.3: 376-378.
- [10] 王荣福. PET/CT 分子影像学的临床应用 [J]. 北京医学, 2008, 10(3): 189-191.

(上接第 312 页)

在剖宫产切口瘢痕妊娠中应用的可行性分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(11): 840-843.

[7] 吉文倩, 何娟, 刘亚敏等. 甲氨蝶呤两种给药方式联合清宫术治疗剖宫产瘢痕妊娠的疗效比较 [J]. 中国药房, 2017, 28(24): 3380-3383.

[8] 张国福, 王添平, 谷守欣等. 子宫动脉化疗栓塞在剖宫产切口瘢痕妊娠中的应用研究 [J]. 介入放射学杂志, 2015, 19(12): 936-939.

[9] 李娜, 何玲霞. 子宫动脉栓塞联合宫腔镜治疗剖宫产瘢痕妊娠的效果分析 [J]. 中国急救医学, 2017, 37(21): 181-182.

[10] 段丽芬, 徐虹, 何萍等. 经阴道彩色多普勒超声在剖宫产术后子宫瘢痕妊娠诊治的应用 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2014, 25(4): 260-262.

[11] 李英, 张坤, 韩劲松等. 腹腔镜双侧子宫动脉阻断联合宫腔镜妊娠病灶清除治疗剖宫产瘢痕妊娠 [J]. 中国微创外科杂志, 2017, 17(3): 216-219.

[12] 陈正雯, 金巧丹, 祁锋等. 甲氨蝶呤联合清宫术治疗剖宫产瘢痕妊娠的临床疗效及对患者 HCG 影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(9): 194-195, 197.

[13] 包亚君. 剖宫产瘢痕妊娠与胎盘植入关系及超声征象诊断胎盘植入价值探讨 [D]. 山东大学, 2017.

[14] 叶斌, 田婷婷, 梁琪等. 剖宫产瘢痕妊娠患者侧支动脉的形成及其危险因素分析 [J]. 中南大学学报 (医学版), 2015, 40(11): 1223-1228.

[15] 夏一丹, 梅立, 谢兰等. 子宫动脉化疗栓塞术联合宫、腹腔镜治疗剖宫产瘢痕妊娠 18 例分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(6): 472-475.

[16] 蔡有芹, 张昕蕾, 张军等. 腹腔镜间断式内翻缝合治疗 II 型剖宫产瘢痕妊娠 15 例 [J]. 中国微创外科杂志, 2016, 16(11): 987-989.

[17] 阮虹. 甲氨蝶呤联合宫腔镜治疗内生型剖宫产瘢痕妊娠的临床效果 [J]. 中国计划生育学杂志, 2017, 25(4): 254-256.

[18] 毕建蕾, 杨清, 毕芳芳等. 剖宫产瘢痕妊娠的临床特点及不同临床类型治疗结果的回顾性分析 [J]. 中国医科大学学报, 2014, 41(5): 465-468.

[19] 王素华. 剖宫产切口瘢痕妊娠患者采用宫腔镜及子宫动脉栓塞术联合治疗的效果及安全性分析 [J]. 中国内镜杂志, 2016, 22(9): 84-87.

[20] 李康宁, 戴晴, 刘真真等. 超声在剖宫产瘢痕妊娠大出血风险评估中的应用价值 [J]. 中国医学科学院学报, 2015, 37(5): 585-590.