·实验研究·

大鼠肝纤维化和肝硬化 MR-PWI 参数与 CD34 和 a-SMA 的相关性

孟令平，王国光，胡明秀，张洪，官兵，洪玉萍

【摘要】 **目的**：探讨大鼠肝纤维化、肝硬化模型磁共振灌注成像(MR-PWI)参数的意义及其与 CD34、a-SMA 的相关性。**方法**：清洁级 SD 大鼠随机分为实验组(n=84)和对照组(n=16)。实验组采用硫代乙酰胺(TAA)腹腔定点注射，每次 200 mg/kg，3 次/周，对照组同期腹腔注射同剂量的生理盐水。建模第 6～30 周后实验组和对照组分批次行肝脏磁共振常规扫描及灌注成像。病理上将鼠肝损伤分为肝纤维化 0 期、Ⅰ～Ⅱ期和Ⅲ～Ⅳ期、肝硬化结节期，并与灌注参数 TTP、WIR、WOR 和免疫组化指标 CD34、a-SMA 表达作对照。**结果**：共有 69 只大鼠(实验组 57 只，对照组 14 只)成功获取 MR-PWI 参数，成功率 69%(69/100)。实验组门静脉和肝实质的 TTP 随着肝纤维化及肝硬化进展而延长，而门静脉 WIR、WOR 在肝纤维化Ⅰ～Ⅱ期和Ⅲ～Ⅳ期下降不明显，肝硬化结节期则明显下降；肝实质 WIR、WOR 则随着肝纤维化、肝硬化进展而逐渐下降，各期之间差异有统计学差异($P<0.05$)；各灌注参数与肝纤维化病理分期之间有较好相关性($P<0.05$)。CD34 和 a-SMA 表达在肝纤维化Ⅰ～Ⅱ期不明显，肝纤维化Ⅲ～Ⅳ期和肝硬化结节期则明显表达，与对照组比较，实验组肝纤维化Ⅲ～Ⅳ期和肝硬化期 CD34、SMA 表达均显著增加($P<0.01$)。门静脉及肝实质灌注参数 TTP、WIR、WOR 和 CD34、a-SMA 表达有相关性($P<0.05$)。**结论**：门静脉和肝实质 TTP、WIR、WOR 与大鼠肝纤维化、肝硬化不同分期之间有相关性，与 CD34、a-SMA 表达有相关性。

【关键词】 磁共振成像；灌注加权成像；肝纤维化；肝硬化；动物模型；病理；免疫组化

【中图分类号】R445.2；R575.2 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2016)07-0580-06

DOI：10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.07.002

The correlation of magnetic resonance perfusion parameters and CD34、a-SMA of liver fibrosis and cirrhosis in rats MENG Ling-ping, WANG Guo-guang, HU Ming-xiu, et al. Department of Radiology, Jinshan Branch, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 201599, China

【Abstract】 **Objective**: To study the value of magnetic resonance perfusion-weighted imaging (PWI) parameters in rat models with liver fibrosis and cirrhosis, as well as their correlation with CD34, a-SMA expression. **Methods**: One hundred clear Sprague-Dawley (SD) male rats were randomly divided into experimental group (n=84) and control group (n=16). Thioacetamide (TAA) intraperitoneal injection, 200mg/kg, 3 times per week were performed in experimental group; while, 0.9% sodium chloride solution of the same volume was injected into the abdominal cavity in control group. The rats both in experimental and control groups underwent conventional MRI and PWI on the 6～30th weekend after the modeling. Liver damage was divided into liver fibrosis stage 0, stage Ⅰ～Ⅱ, stage Ⅲ～Ⅳ, nodular cirrhosis pathologically. Correlation of time to peak (TTP), wash-in rate (WIR), wash-out rate (WOR) and CD34、a-SMA expression in different stages of liver lesion were analyzed. **Results**: Totally sixty-nine rats including experimental group (n=57) and control group (n=14) had MR perfusion study performed successfully, with the success rate as 69% (69/100). In experimental group, TTP of portal vein and liver parenchyma prolonged along with the progress of liver fibrosis and cirrhosis, while WIR, WOR of portal vein were not decreased obviously in liver fibrosis stage Ⅰ～Ⅱ and Ⅲ～Ⅳ, however, which decreased significantly in cirrhosis. The WIR, WOR of liver parenchyma declined gradually with the progress of liver fibrosis and cirrhosis, with significant statistic difference in different stages ($P<0.05$). The perfusion parameters showed correlation with the pathologic stages of liver fibrosis ($P<0.05$). CD34 and a-SMA expression were not obvious in liver fibrosis stage Ⅰ～Ⅱ, while which were significantly expressed in liver fibrosis stage Ⅲ～Ⅳ and cirrhosis. Compared with the control group, CD34, SMA expression of experimental group stage Ⅲ～Ⅳ and cirrhosis increased significantly, with statistic difference ($P<0.05$). TTP, WIR, WOR and CD34, a - SMA expression in portal vein and liver parenchyma had significant correlation ($P<0.01$). **Conclusion**: The TTP, WIR, WOR of portal vein and hepatic parenchymal showed good correlation in different stages of liver fibrosis and cirrhosis in rats as well as showing, correlation with CD34, a-SMA expression.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Perfusion weighted imaging; Liver fibrosis; Liver cirrhosis; Animal models; Pathology; Immunohistochemical

作者单位：201599 上海，上海市第六人民医院金山分院放射科(孟令平、王国光、胡明秀、张洪)，病理科(官兵、洪玉萍)
作者简介：孟令平(1963－)，男，湖北十堰人，硕士，主任医师，主要从事腹部影像诊断和介入治疗工作。
基金项目：上海市科委医学引导类项目基金(12119b1400)

磁共振灌注成像(magnetic resonance perfusion weighted imaging, MR-PWI)反映组织内的微血管分布及血流灌注情况,是提供血流动力学方面信息的功能成像技术,目前已较多用于肝脏病变的实验与临床研究[1],但其灌注参数还没有统一的定量标准。本实验采用药物诱导大鼠肝损伤模型,以半定量方式,探索肝纤维化、肝硬化磁共振灌注参数的意义以及与免疫组化指标 CD34、a-SMA 的相关性。

材料与方法

1. 实验动物与分组

选用清洁级 SD 大鼠 100 只(上海睿太莫斯生物科技有限公司提供),雄性,鼠龄 6～7 周,体质量180～200 g,在上海农林职业技术学院动物实验中心按标准方法饲养。大鼠随机分为两组:实验组(n＝84),硫代乙酰胺 (上海凌峰化学试剂有限公司)200 mg/kg,腹腔注射,3 次/周,连续 8 周;第 9 周开始,增加 20%,连续至第 25 周;第 26 周开始,再增加 20%,连续至第 30 周。对照组(n＝16),正常喂饲,与实验组同样时间于腹腔内注射同量生理盐水。

2. 磁共振检查

Philips Achive 1.5T 超导型 MR 仪,小动物专用线圈。腹腔内注射 10%水合氯醛(2 mg/kg)麻醉大鼠,棉纱布轻裹动物腹部后,头先进,俯卧置于线圈中央,试验组大鼠(6±1)～(30±1)周后批次(1～5 只/次)、对照组同期(1～2 只/次)行磁共振常规横轴面 T_1WI、抑脂 T_2WI 检查。

灌注成像技术:抑脂 THRIVE(3D T_1-TFE)序列,TR 7.5 ms,TE 3.7 ms,翻转角 10°,采集次数 1,矩阵 128×128,层厚 2.0 mm,层间隔 0 mm。全肝扫描层数 10 层,共 55 个时相,扫描时间 120 s。由鼠尾静脉经留置针团注对比剂 Gd-DTPA(0.5 mmol/mL;北陆药业)0.1 mL,随后续注 0.5 mL 生理盐水冲管,注射对比剂同时开始 PWI 扫描。原始灌注图像传入后处理工作站,采用“Basic T1 Perfusion”软件包,分别选择腹主动脉、门静脉和肝实质作为兴趣区(ROI),自动绘制时间-信号强度曲线(time-signal intensity curve, TIC)。观察并记录:峰值时间(time to peak, TTP),T0 和峰值强度时间(T1)之间的时间;流入速率(wash in rate, WIR),T0 和峰值强度时间 T1 之间的最大斜率。流出速率(wash out rate, WOR),峰值强度时间 T1 和测量末端之间的最大斜率。

3. 病理学检查

所有大鼠均于全麻下切下肝组织,经 10%甲醛固定后石蜡切片,行 HE 染色和 Masson 染色,2 位病理医师镜下观察肝汇管区、肝窦壁及中央静脉等处胶原纤维增生情况。按文献[6]判断肝纤维化程度:0 级为无成纤维细胞增生,胶原纤维量正常;Ⅰ级为汇管区扩大,少量成纤维细胞增生,胶原纤维轻度增生;Ⅱ级为汇管区内成纤维细胞增生,胶原纤维呈条状延伸;Ⅲ级为汇管区内成纤维细胞大量增生,胶原纤维形成小叶纤维隔;Ⅳ级为伴肝硬化假小叶形成。肝硬化结节期:大体观弥漫肝结节(直径≥2 mm)及镜下增生结节。

4. 免疫组化方法

SP 法进行 CD34、a-SMA 免疫组化染色。镜下按每张切片阳性细胞比例及着色深浅计分,进行半定量分析。阳性细胞着色判定(A):低于 5%为 0 分,5%～25%为 1 分,26%～50%为 2 分,51%～75%为 3 分,高于 75%为 4 分;阳性强度判定(B):无着色或与背景均匀一致的呈淡黄色为 0 分,浅棕黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。根据两项指标的积分数(积分＝ A×B)进行结果判定。结果由 2 名病理医师双盲判定,意见不一致时,由资深病理医师最终确定。

5. 统计学处理

数据录入 Excel 表格,对满足正态方差齐性条件的连续变量(灌注数值)采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述。因子分析,首先使用 KMO 和 Bartlett 的球形检验判断变量之间的相关性,KMO 统计量数值＞0.5,Bartlett 球形检验的卡方统计值的 $P<0.05$,说明数据具有相关性,适合作因子分析。统计分析采用 STATE 11.0 统计软件,采用 LSD-t 检验进行两两比较,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。相关性分析采用 SPSS 20.0 软件进行 Spearman 秩和相关分析。

结　果

1. MR-PWI 成功率及病理结果

建模过程中,55 只实验组大鼠和 14 只对照组大鼠成功完成肝脏 MR-PWI 检查,成功率分别为 65%(55/84)和 87%(14/16)。55 只实验组大鼠肝脏病理学分期:肝纤维化 0 期 14 只,肝纤维化Ⅰ～Ⅱ期 19 只,肝纤维化Ⅲ～Ⅳ期 22 只,肝硬化结节期 14 只。

2. MR-PWI 表现

共 69 只大鼠获较满意肝灌注图像。注射对比剂后 PWI 图像上腔静脉、腹主动脉、门静脉显影,对照组肝实质灌注较均匀(图 1)。肝纤维化期大鼠门静脉灌注曲线呈速升缓降型,峰值出现时间较主动脉晚,幅度较小;肝实质灌注曲线稳定,波动小,动脉期上升缓慢(图 2)。肝硬化结节期门静脉灌注曲线上升较快并达峰值,下降慢略呈锯齿峰;肝实质灌注曲线上升缓慢;肝硬化结节曲线上升较快,曲线稳定(图 3)。

3. 门静脉灌注参数变化

门静脉 TTP 随肝纤维化分期逐渐增加而增加，肝纤维化Ⅰ～Ⅱ期、Ⅲ～Ⅳ期、肝硬化结节期分别为(75.10±18.71)s、(83.79±23.24)s、(142.76±73.35)，与对照组(50.92±15.21)s 相比，差异均有统计学意义($P<0.01$，表 1)。随着肝纤维化分期逐渐增加，门静脉灌注曲线最大上升斜率和最大下降斜率逐渐降低，对照组为(202.94±58.60)s 和(51.64±18.10)/s；肝纤维化Ⅰ～Ⅱ期均值为(181.27±59.77)和(34.89±12.05)/s，肝纤维化Ⅲ～Ⅳ期为(162.96±91.15)和(43.52±26.32)/s，但差异无统计学意义($P>0.05$)。而在肝硬化结节期，门静脉灌注曲线最大上升斜率和最大下降斜率为(41.10±35.68)和(10.84±7.33)/s，与对照组相比，差异均有统计学意义($P<0.01$)。

4. 肝实质灌注参数变化

肝实质 TTP 随肝纤维化分期逐渐增加而增加，肝纤维化Ⅰ～Ⅱ期、Ⅲ～Ⅳ期、肝硬化结节期分别为(88.27±13.91)s、(82.82±23.81)s、(183.54±84.19)，与对照组(41.81±21.19)s 相比，差异均有统计学意义($P<0.01$，表 2)。而 WIR 和 WOR 则随肝纤维化分

表 1 肝纤维化各期与对照组门静脉灌注参数比较

组别/参数	对照组	实验组	t 值	P 值
对照组 vs 肝纤维化Ⅰ～Ⅱ期				
TTP	50.92±15.21	75.10±18.71	2.77	0.020
WIR	202.94±58.60	181.27±59.77*	2.68	0.019
WOR	51.64±18.01	34.89±12.05	3.30	0.000
对照组 vs 肝纤维化Ⅲ～Ⅳ期				
TTP	50.92±15.21	83.79±23.24	2.22	0.010
WIR	202.94±58.60	162.96±91.10	2.80	0.023
WOR	51.64±18.01	43.52±26.32	3.30	0.000
对照组 vs 肝硬化结节期				
TTP	50.92±15.21	142.76±73.35	6.43	0.000
WIR	202.94±58.60	41.10±35.68	4.13	0.000
WOR	51.64±18.01	10.84±7.33	9.73	0.000

注：经 t 检验，肝纤维化各期与对照组比较有统计学差异($P<0.05$)。

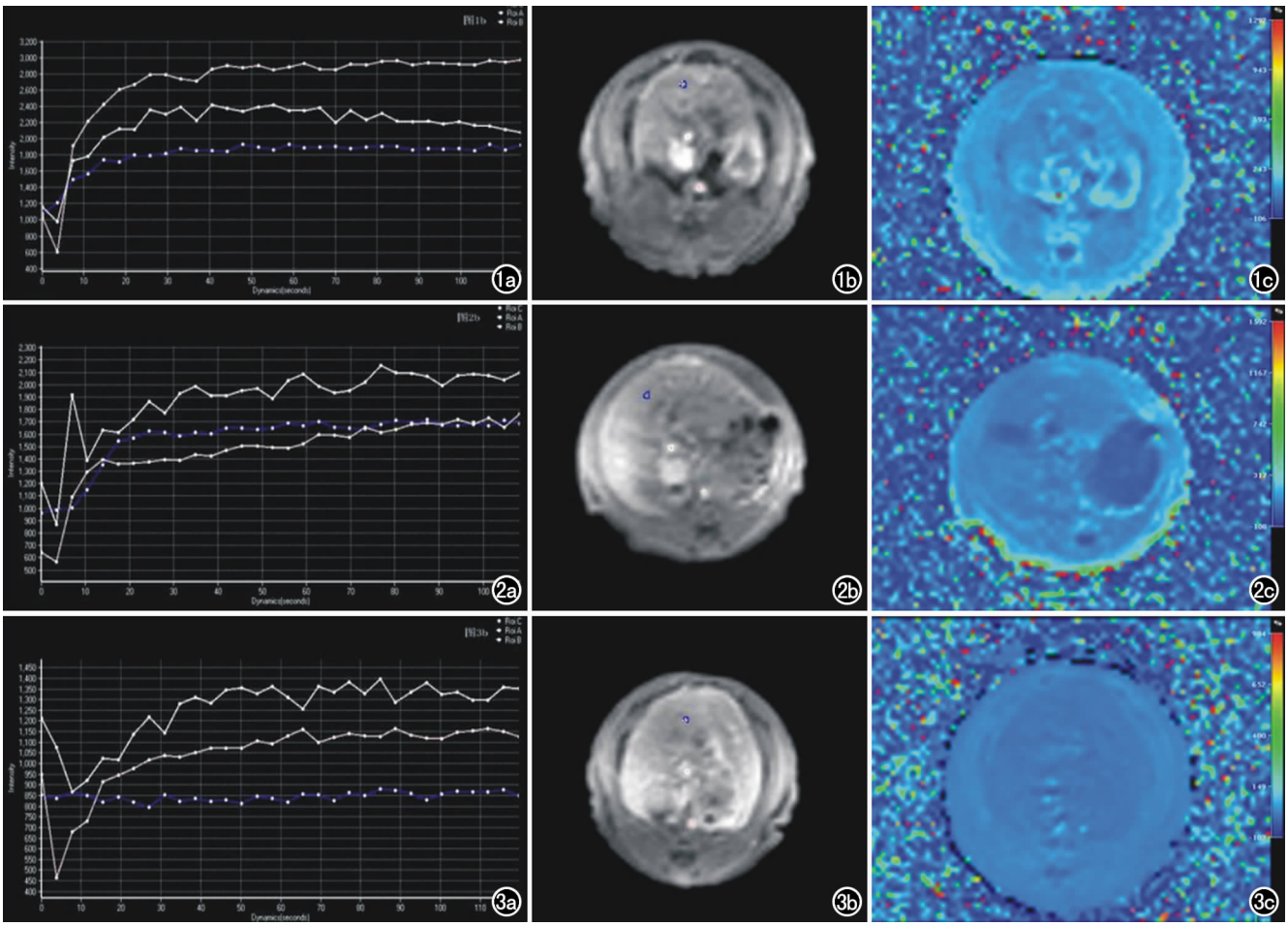

图 1 正常肝脏灌注图像及 TIC。a) 肝实质、门静脉及腹主动脉灌注曲线图；b) 肝灌注原始图像及标注兴趣区；c) 肝灌注伪彩图。 **图 2** 肝纤维化灌注图像及 TIC。a) 肝实质、门静脉及腹主动脉灌注曲线图；b) 肝灌注原始图像及标注兴趣区；c) 肝灌注伪彩图。 **图 3** 肝硬化结节灌注图像及 TIC。a) 肝实质、门静脉及腹主动脉灌注曲线图；b) 肝灌注原始图像及标注兴趣区；c) 肝灌注伪彩图。

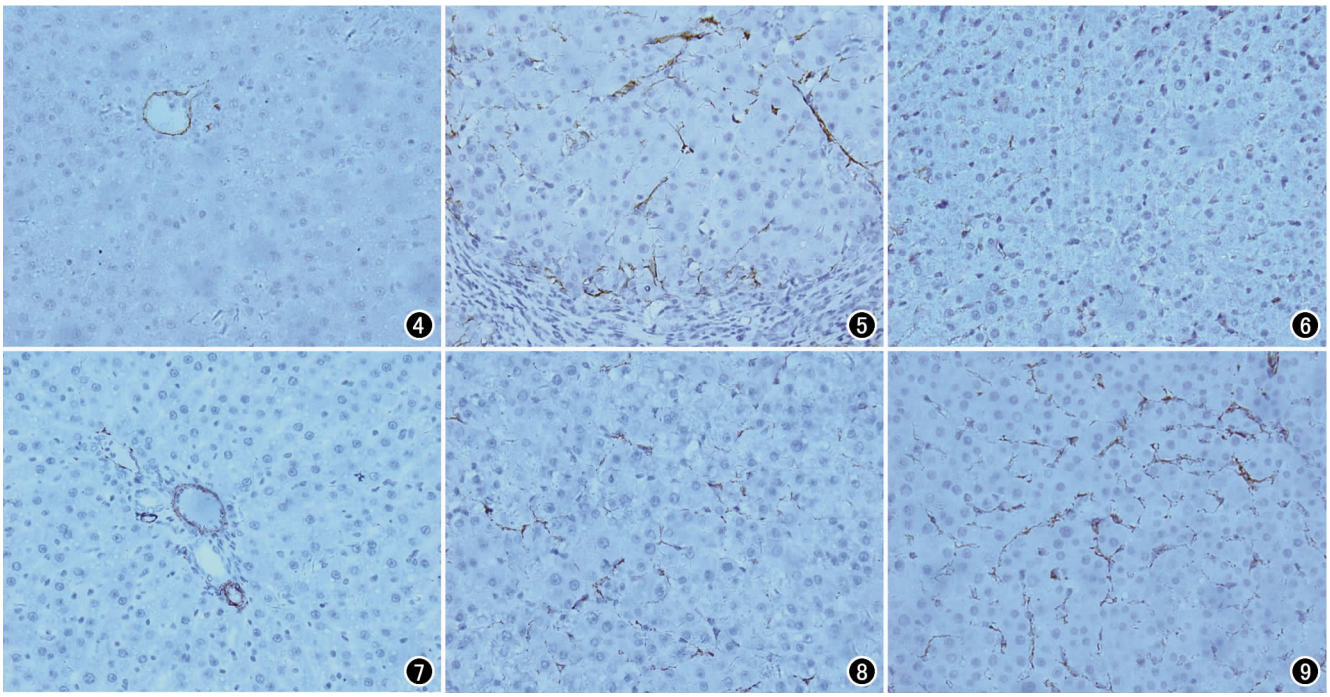

图 4　正常大鼠肝脏，CD34 阴性（×400）。　**图 5**　肝纤维化组大鼠肝脏，CD34 阳性（×400）。　**图 6**　肝硬化结节组大鼠肝脏，CD34 强阳性（×400）。　**图 7**　正常大鼠肝脏，a-SMA 阴性（×400）。　**图 8**　肝纤维化组大鼠肝脏，a-SMA 阳性（×400）。　**图 9**　肝硬化结节组大鼠肝脏，a-SMA 强阳性（×400）。

期逐渐增加而递减，在肝硬化结节期递减最明显，对照组为（126.11±44.54）和（42.95±17.02）L/s；肝纤维化Ⅰ～Ⅱ期为（87.82±30.26）和（20.08±9.30）L/s，肝纤维化Ⅲ～Ⅳ期为（91.95±40.04）和（18.82±10.29）L/s，肝硬化结节期为（26.06±15.68）和（4.76±2.93）L/s，与对照组相比，差异均有统计学意义（$P<0.01$）。

5. MR-PWI 灌注参数与肝纤维化病理分期的相关性

门静脉和肝实质 TTP 与肝纤维化分期呈正相关（$r=0.686$、0.681，$P<0.01$），门静脉 WIR、WOR 和肝实质 WIR、WOR 与肝纤维化分期呈负相关（$r=-0.506$、-0.507、-0.551、-0.758，$P<0.01$）。

6. CD34 和 a-SMA 在肝纤维化分期中的表达

CD34 在正常大鼠肝窦小血管内皮细胞呈棕黄色阳性表达（图 4）；随着肝纤维化程度加重，阳性表达范围逐渐扩大，呈多量棕褐色、窦壁连续阳性表达（图 5）。肝硬化结节期，CD34 也呈较明显阳性表达（图 6）；a-SMA 在对照组仅表达于小血管（图 7）；在肝纤维化期呈长梭形阳性表达（图 8），肝硬化结节期的 a-SMA 肝内表达明显（图 9）。与对照组比较，肝纤维化组和肝硬化组的 CD34、a-SMA 之间的阳性表达差异见表 3。

7. 灌注参数与 CD34、a-SMA 表达的相关性

门静脉和肝实质 TTP 与 CD34、a-SMA 呈正相关（$P<0.05$，表 4）；门静脉和肝实质 WIR、WOR 与 CD34、a-SMA 呈负相关（$P<0.05$，表 4）。

讨　论

灌注加权成像（perfusion weighted imaging，PWI）能够观察肝脏微循环血流动力学变化，并对组织活性和功能进行评价[1-2]，本研究以 TAA 药物诱导大鼠肝纤维化、肝硬化模型为实验对象，采用对比剂团注示踪法进行检查，该方法能够反映组织血液灌注情况，

表 2　肝纤维化各期与对照组肝实质灌注参数比较

组别/参数	对照组	实验组	t 值	P 值
对照组 vs 肝纤维化Ⅰ～Ⅱ期				
TTP	41.81±21.19	88.27±13.91	2.38	0.014
WIR	126.11±44.54	87.82±30.26	2.42	0.019
WOR	42.95±17.02	20.08±9.30	3.67	0.000
对照组 vs 肝纤维化Ⅲ～Ⅳ期				
TTP	41.81±21.19	82.82±23.81	2.40	0.019
WIR	126.11±44.54	91.95±40.04	2.80	0.023
WOR	42.95±17.02	18.82±10.29	3.65	0.000
对照组 vs 肝硬化结节期				
TTP	41.81±21.19	183.54±84.19	7.36	0.000
WIR	126.11±44.54	26.06±15.68	4.13	0.000
WOR	42.95±17.02	4.76±2.93	8.27	0.000

注：经 t 检验，肝纤维化各期与对照组比较有统计学差异（$P<0.05$）。

表 3 肝纤维化各期 a-SMA、CD34 表达与对照组比较

组别/参数	对照组	实验组	t 值	P 值
对照组 vs 肝纤维化Ⅰ～Ⅱ期				
a-SMA	1.56±0.49	1.96±0.44	2.09	0.008
CD34	1.50±0.44	1.89±0.43	2.65	0.011
对照组 vs 肝纤维化Ⅲ～Ⅳ期				
a-SMA	1.56±0.49	2.69±0.43	3.87	0.000
CD34	1.50±0.44	3.18±0.68	4.05	0.000
对照组 vs 肝硬化结节期				
a-SMA	1.56±0.49	3.93±0.52	6.34	0.000
CD34	1.50±0.44	4.05±0.45	8.19	0.000

注：经 t 检验，肝纤维化各期与对照组比较有统计学差异（$P<0.05$）。

表 4 门静脉和肝实质灌注参数与 CD34、a-SMA 的相关性

灌注参数	CD34	a-SMA
门脉 TTP	0.589	0.448
门脉 WIR	−0.386	−0.369
门脉 WOR	−0.290	−0.265
肝实质 TTP	0.529	0.511
肝实质 WIR	−0.451	−0.452
肝实质 WOR	−0.644	−0.660

从而间接评价组织微血管分布情况[3-5]；免疫组化指标 CD34、a-SMA 也能够反映组织微血管密度和窦性毛细血管化，因此，本研究结合对肝纤维化、肝硬化 CD34、a-SMA 的观察，从而探讨 PWI 参数及免疫组化指标对肝病损害程度的诊断效能。

正常肝组织主要为门静脉供血，肝脏 TIC 曲线呈缓升缓降的特点，随着肝纤维化、肝硬化发展，TIC 曲线也逐渐出现速升缓降变化。灌注参数从不同角度反映了肝组织血流灌注情况，MTT 代表对比剂通过组织所用时间，正常肝组织对比剂通过时间短，而肝纤维化、肝硬化期则使通过时间逐渐延长，其机理可能是肝纤维组织增生，假小叶形成造成肝血流异常，肝窦毛细血管化，不成对小动脉增多，窦后阻塞等，导致血管狭窄、闭塞，血流减慢，从而导致 MTT 时间延长；WIR 代表由血管增强开始到增强峰值的斜率，WOR 代表由血管增强峰值到第一循环结束时的斜率，两者都是单位时间内对比剂流入或流出引起组织信号升高或降低幅度和速度的改变，其变化程度受组织内对比剂浓度的高低、血管通透性及血流速度等多项因素影响[6-11]，因此，肝纤维化、肝硬化不同时期的斜率参数变化均低于正常肝组织。本实验显示 TTP、WIR、WOR 参数随着肝纤维化程度加重呈较为明显的相关性，其中，TTP 为正相关，WIR、WOR 为负相关，与文献报道一致[7,9]；但由于检查设备不同，灌注参数的表达也不尽相同，肝脏为双重血供，其灌注参数包括肝动脉和门静脉系统，肝动脉、门静脉灌注量以及肝的总灌注量等，其应用范围和定量分析不尽相同，对肝纤维化的诊断价值也不尽一致[12]。本实验受到检查设备软件限制，仅仅半定量分析了灌注参数 TTP、WIR、WOR 在不同时期肝纤维化、肝硬化中的数值变化，有其局限性，仍需进一步深入研究。

CD34、a-SMA 均代表微血管密度和血管形成，文献认为肝纤维化、肝硬化发生、发展过程与血供改变和肝窦毛细血管化有较为明显的一致性[13-16]，本研究选择免疫组化指标 CD34、a-SMA，便于观察肝纤维化、肝硬化时期的血供及血流变化情况，从而分析判断肝纤维化、肝硬化进展程度。肝纤维化主要病理改变是肝内细胞外间质（extracellular matrix，ECM）过度合成和异常沉积，从而导致肝纤维化，而肝星状细胞（hepatic stellate cell，HSC）是 ECM 的主要来源，当 HSC 被激活并转化为肌成纤维细胞即表达 a-SMA，并合成大量 ECM，因此 HSC 活化增殖被认为是肝纤维化形成的中心环节，其中 a-SMA 是活化 HSC 的特异性标志物，其表达强度与肝纤维化分期呈正相关[16-17]，因此，将 a-SMA 表达可客观反映肝纤维化、肝硬化严重程度。肝纤维化早期，a-SMA 表达主要发生在扩大的汇管区以及肝窦周隙细胞区域；随着肝纤维化程度加重，a-SMA 表达也逐渐明显，肝硬化晚期出现新生及不成对的血管，形成较多闭塞血管及胆管纤维瘢痕，其纤维隔内的 a-SMA 表达呈强阳性，动物实验表明，随着造模时间延长，a-SMA 表达与肝纤维化、肝硬化严重程度呈正相关，与文献报道一致[16]。正常肝脏血窦不表达血管相关抗原，但随着肝纤维化及肝硬化甚至癌变，各种血管相关性抗原表达逐渐明显，一般认为这种变化与肝窦毛细血管化有关。本研究结果也证实随着肝损伤的进展，肝窦中各种血管相关性抗原表达逐渐明显，CD34 在肝纤维化、肝硬化血窦中表达逐渐增加，其阳性表达与微血管密度范围有关，正常肝实质为阴性或仅呈弱阳性，随着肝纤维化、肝硬化进展，肝窦 CD34 阳性表达明显增加，肝硬化结节晚期表现为弥漫分布的强阳性表达，反映了 CD34 的阳性表达与肝纤维化、肝硬化严重程度的相关性，本实验结果与文献报道一致[18-19]。

门静脉与肝实质灌注参数以及免疫组化指标均能够反映肝纤维化、肝硬化发展的严重程度，二者在肝纤维化、肝硬化分期判断方面有一定的相关性，本组实验得出灌注参数与 CD34、a-SMA 之间也有一定相关性。因此，两种不同检测指标均能反映肝纤维化、肝硬化的发展严重程度，为临床判断病情提供了较为可靠的依据。本研究存在不足之处：两种指标均为半定量数据，有一定的主观偏差，并且，受测量方法及设备参数限制，其远期判断效果仍有待于进一步验证。

参考文献：

[1] De Robertis R, D'Onofrio M, Noninvasive ED, et al. Diagnosis of cirrhosis: a review of different imaging modalities[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(23): 7231-7241.

[2] Fischer MA, Donati OF, Reiner CS, et al. Feasibility of semiquantitative liver perfusion assessment by ferucarbotran bolus injection in double-contrast hepatic MRI[J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 36(1): 168-176.

[3] 华晓萍，张莉，黄利，等. 两种实验性肝纤维化大鼠模型肝脏组织学特点的比较研究[J]. 中国临床药理学与治疗学，2014，19(7)：741-751.

[4] Liu Y, Meyer C, Xu CF, et al. Animal models of chronic liver diseases[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2013, 304(5): G449-G468.

[5] 薛改，刘建芳，闫成，等. 硫代乙酰胺诱导大鼠持久性肝纤维化模型的制备[J]. 世界华人消化杂志，2015，23(12)：1937-1942.

[6] Kanematsu M, Goshima S, Watanabe, et al. Difusion/perfusion MR imaging of the liver: practice, challenges, and future[J]. Magn Reson Med Sci, 2012, 11(3): 151-161.

[7] 刘鑫，郭启勇，廖伟，等. 肝纤维化磁共振灌注成像的初步实验研究[J]. 中国临床医学影像杂志，2009，20(6)：442-450.

[8] Lee JH, Park MJ, Kim YC, et al. Assessment of angiogenesis of hepatocellular carcinoma using dynamic contrast enhanced MR and histopathologic correlation in an experimental rat model[J]. Hepatogastroenterology, 2014, 61(130): 447-452.

[9] 黎钢，沈比先，谭四平，等. 全肝 MR 容积动态增强扫描诊断肝纤维化的初步研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志，2015，13(4)：59-62.

[10] Guan S, Zhao WD, Zhou KR, et al. Assessment of emodynamics in precancerous lesion of hepatocellular carcinoma: Evaluation with MR perfusion[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(8): 1182-1186.

[11] 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.

[12] 胡晓峰，刘斌，钱银锋，等. 磁共振灌注成像对肝纤维化的实验性研究[J]. 放射学实践，2008，23(10)：1071-1075.

[13] Elpek GO. Angiogenesis and liver fibrosis[J]. World J Hepatol, 2015, 7(3): 377-391.

[14] Vanheule E, Geerts AM, Huysse JV, et al. An intravital microscopic study of the hepatic microcirculation in cirrhotic mice models: relationship between fibrosis and angiogenesis[J]. Int J Exp Pathol, 2008, 89(6): 419-432.

[15] Lee SJ, Kim KH, Park KK. Mechanisms of fibrogenesis in liver cirrhosis: the molecular aspects of epithelial-mesenchymal transition[J]. World J Hepatol, 2014, 6(4): 207-216.

[16] 李龑杼，林楠，卢逸，等. 活化态肝星状细胞调控肝细胞癌微血管形成的机制[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志，2014，3(3)：178-182.

[17] 李亚萍，党双锁，翟嵩，等. NF-κB、α-SMA 及 TGFβ1 在实验性肝损伤中的表达[J]. 临床肝胆病杂志，2011，27(11)：1207-1210.

[18] Sharma M, Rao PN, Sasikala M, et al. Autologous mobilized peripheral blood CD34+ cell infusion in non-viral decompensated liver cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(23): 7264-7271.

[19] Gligorijevi J, Djordjevi B, Petrovi A, et al. Expression of CD34 in cirrhotic liver-reliance to dedifferentiation[J]. Vojnosanit Pregl, 2010, 67(6): 459-462.

（收稿日期：2015-12-28）

《请您诊断》栏目征文启事

《请您诊断》是本刊 2007 年新开辟的栏目，该栏目以临床上少见或容易误诊的病例为素材，杂志在刊载答案的同时配发专家点评，以帮助影像医生更好地理解相关影像知识，提高诊断水平。栏目开办 8 年来受到广大读者欢迎。《请您诊断》栏目荣获第八届湖北精品医学期刊“特色栏目奖”。

本栏目欢迎广大读者踊跃投稿，并积极参与《请您诊断》有奖活动，稿件一经采用稿酬从优。

《请您诊断》来稿格式要求：①来稿分两部分刊出，第一部分为病例资料和图片；第二部分为全文，即病例完整资料（包括病例资料、影像学表现、图片及详细图片说明、讨论等）；②来稿应提供详细的病例资料，包括病史、体检资料、影像学检查及实验室检查资料；③来稿应提供具有典型性、代表性的图片，包括横向图片（X 线、CT 或 MRI 等不同检查方法得到的影像资料，或某一检查方法的详细图片，如 CT 平扫和增强扫描图片）和纵向图片（同一患者在治疗前后的动态影像资料，最好附上病理图片），每帧图片均需详细的图片说明，包括扫描参数、序列、征象等，病变部位请用箭头标明。

具体格式要求请参见本刊（一个完整病例的第一部分请参见本刊正文首页，第二部分请参见 2 个月后的杂志最后一页，如第一部分问题在 1 期杂志正文首页，第二部分答案则在 3 期杂志正文末页）

栏目主持：石鹤　联系电话：027－83662875　15926283035