

## ◁腹部影像学▷

大鼠肝纤维化、肝硬化、小肝癌 MRI 扩散参数与  
Ki-67、PCNA 表达的相关性

王国光,孟令平,胡明秀,官兵,梁爽,洪玉萍

(上海市第六人民医院金山分院,上海 201599)

**[摘要]** 目的:探讨 MRI 扩散加权成像(Diffusion weighted imaging,DWI)在大鼠肝纤维化、肝硬化、小肝癌动物模型中的诊断价值,并分析 ADC 值和 eADC 值与细胞增殖标志物 Ki-67、PCNA 表达的相关性。方法:100 只清洁级 SD 大鼠,随机分为 2 组,实验组 85 只,对照组 15 只,实验组腹腔定点注射硫代乙酰胺(TAA),对照组替代采用生理盐水,300 mg/kg,3 次/周。MRI-DWI 采用单次激发自旋回波-回波平面成像(SE-EPI)序列,取  $b=300\text{ s/mm}^2$ 、 $600\text{ s/mm}^2$  两组,生成 ADC 图及 eADC 图并测量 ADC 及 eADC 值;按组织病理学进行肝纤维化、肝硬化、小肝癌分级,并与 ADC 值、eADC 值和细胞增殖标志物 Ki-67、PCNA 表达进行 Pearson 相关分析。结果:共有 55 只大鼠(实验组 41 只,对照组 14 只)成功获取 DWI 参数数据,成功率 55%(55/100)。随着肝纤维化逐步进展,DWI 显示实验组大鼠肝内信号逐渐增高,高 b 值图像较明显,但图像质量较差。ADC 值与大鼠肝纤维化、肝硬化、小肝癌病理分级之间呈负相关( $P<0.05$ ),而 eADC 值则为正相关( $P<0.05$ );Ki-67、PCNA 在肝纤维化、肝硬化期表达不明显,在小肝癌期相对较为明显,ADC 值与 Ki-67、PCNA 表达呈负相关( $P<0.05$ ),eADC 值与 Ki-67、PCNA 表达呈正相关( $P<0.05$ )。结论:MRI-DWI 参数 ADC、eADC 值能够反映肝纤维化、肝硬化、小肝癌逐步发展的规律,与细胞增殖标志物 Ki-67、PCNA 表达之间有一定相关性,能够为临床预测小肝癌的发生提供一定的参考依据。

**[关键词]** 肝纤维化;肝硬化;肝肿瘤;磁共振成像**[中图分类号]** R657.31;R735.7;R445.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1008-1062(2024)03-0192-05

DOI:10.12117/jccmi.2024.03.009

**Correlation between MRI diffusion parameters and Ki-67 and PCNA expression in rat liver fibrosis, cirrhosis and small liver cancer models**WANG Guo-guang, MENG Ling-ping, HU Ming-xiu, GUAN Bing, LIANG Shuang, HONG Yu-ping  
(Jinshan Branch of Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 201599, China)

**Abstract: Objective:** To explore the diagnostic value of MRI diffusion weighted imaging(DWI) in rat liver fibrosis, cirrhosis, and small liver cancer animal models, and to analyze the correlation between ADC and eADC values with cell proliferation markers Ki-67 and PCNA expression. **Methods:** One hundred clean grade SD rats were randomly divided into two groups: the experimental group( $n=85$ ) and the control group( $n=15$ ). The experimental group received intraperitoneal injection of thioacetamide (TAA) at a fixed point, while the control group was replaced with physiological saline, 300 mg/kg, 3 times per week. MRI-DWI used the single shot spin echo echo planar imaging (SE-EPI) sequence, taking groups  $b=300\text{ s/mm}^2$  and  $600\text{ s/mm}^2$ , to generate ADC and eADC map and measure ADC and eADC values; Liver fibrosis, cirrhosis, and small liver cancer were classified according to histopathology, and correlation analysis was performed with ADC value, eADC value, and cell proliferation markers Ki-67 and PCNA expression. **Results:** DWI parameter data of 55 rats(experimental group( $n=41$ ), control group( $n=14$ )) was successfully obtained DWI parameter data, with a success rate of 55%(55/100). As liver fibrosis gradually progresses, DWI showed that the signal in the liver of the experimental group mice gradually increased, and high b-value images were more obvious, but the image quality was poor. The ADC value was negatively correlated with the pathological grading of liver fibrosis, cirrhosis, and small liver cancer in rats ( $P<0.05$ ), while the eADC value was positively correlated ( $P<0.05$ ); Ki-67 and PCNA did not significantly express in liver fibrosis and cirrhosis, but relatively more pronounced in small liver cancer. The ADC value is negatively correlated with Ki-67 and PCNA expression ( $P<0.05$ ), while the eADC value is positively correlated with Ki-67 and PCNA expression ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The ADC and eADC values of MRI-DWI can reflect the progressive development of liver fibrosis, cirrhosis, and small liver cancer. There is also a certain correlation between MRI-DWI parameters and cell proliferation markers Ki-67 and PCNA expression, which can provide a certain reference basis for clinical pre-

**[收稿日期]** 2024-01-09**[作者简介]** 王国光(1986-),男,山东青州人,主治医师。E-mail:ekos26@163.com**[通信作者]** 孟令平,上海市第六人民医院金山分院放射科,201599。E-mail:menglingping2004@163.com**[基金项目]** 上海市卫生健康委员会科研课题项目(201940176)。

diction of the occurrence of small liver cancer.

**Key words:** Hepatic Fibrosis; Liver Cirrhosis; Liver Neoplasms; Magnetic Resonance Imaging

目前我国肝硬化患者约 700 万,每年有 40 余万例新发肝癌患者<sup>[1]</sup>,因其高发病率、高死亡率及低生存期,原发性肝癌被称为“癌中之王”<sup>[2]</sup>,一直是我国医疗卫生行业的重要科研攻关项目。建立一种可以模拟人类肝癌发生发展的动物模型,进行小肝癌 MR 功能影像学的研究,同时结合部分细胞增殖标志物,能否早期精确诊断甚至预测肝癌的发生发展具有重要意义。MRI 扩散加权成像(Diffusion weighted imaging, DWI)是功能成像的一种,目前广泛应用于临床,能够从微观上反映水分子自由扩散<sup>[3]</sup>, Ki-67、PCNA 的表达对临床上进行肝病的分级判断也有良好的参考价值<sup>[4]</sup>。本研究旨在探讨 MRI-DWI 在大鼠肝纤维化、肝硬化、小肝癌动物模型中的诊断价值,并分析 ADC 值和 eADC 值与细胞增殖标志物 Ki-67、PCNA 表达的相关性。

## 1 材料与方法

### 1.1 建模过程

大鼠 100 只,纯系清洁级 Sprague-Dawley (SD),雄性,鼠龄 7~9 周,体质量 200~220 g,由上海昇敞生物科技有限公司提供,动物许可证 SCX(沪)2021—0002。在上海公共卫生中心动物实验中心按标准方法饲养,建模过程共计 28 周。

将大鼠随机分为两组:实验组 85 只;正常喂饲,硫代乙酰胺(Thioacetamide, TAA)腹腔注射,剂量 300 mg/kg,3 次/周。对照组 15 只:正常喂饲,同剂量、同频次生理盐水腹腔注射。

实验过程中,观察大鼠精神状态、毛发情况及体质量的变化,记录其死亡情况;于建模第 6 周开始分批进行实验,每周末取实验组 1~3 只,对照组 1 只

进行 MRI 检查,连续 2 周实验组大鼠肝脏肉眼观察差别不大,可隔周进行实验。MRI 检查结束后 6 h 内直接剖腹取肝。

采用 3.0T MRI 扫描仪(In-genia, Philips Healthcare, Best),小动物专用线圈(内径 3 英寸(1 英寸=2.54 cm)正交线圈)进行扫描,经腹腔推注麻醉剂(舒泰 50, 40 mg/kg)进行麻醉。

MRI-DWI 扫描采用单次激发自旋回波-回波平面成像(SE-EPI)序列,TR 840 ms,TE 57 ms,激励次数 10,矩阵 68×128, b 值分别取 0、300 s/mm<sup>2</sup> 和 600 s/mm<sup>2</sup>,在 X、Y、Z 轴 3 个方向上施加敏感梯度脉冲,扫描时间为 162 s。

### 1.2 MRI 检查

在后处理工作站上对大鼠肝脏 DWI 图像进行感兴趣区(ROI)的勾画,及 ADC 值和 eADC 值的测量(图 1)。首先勾画 ROI 须避开脉管及肝缘,面积 5~10 mm<sup>2</sup>,每只大鼠肝脏取 3 个层面,每个层面按左右叶各选一个 ROI,共 6 个数据,取其平均值;对于 MRI 图像上显示较清晰的肝结节(直径>5 mm)直接进行 ROI 的勾画;对于术后病理证实的小肝癌,参考大体标本中癌结节位置,对照 MRI 图像,直接勾画 ROI 进行 ADC 值及 eADC 值的测量(图 2)。

### 1.3 组织病理学检查

取肝前测量大鼠体质量,取肝后直接观察肝脏大体形态的变化并测量肝脏湿重。对于直径>5 mm 的肝结节及可疑的小癌结节,单独制作病理标本。根据肝纤维化分期标准分为肝纤维化 S0~S4 期<sup>[5-6]</sup>及小肝癌期,由两位高年资病理医师在双盲状态下进行病理诊断,对于首次诊断不一致的病例,再次进行双盲复诊,直至结果一致。

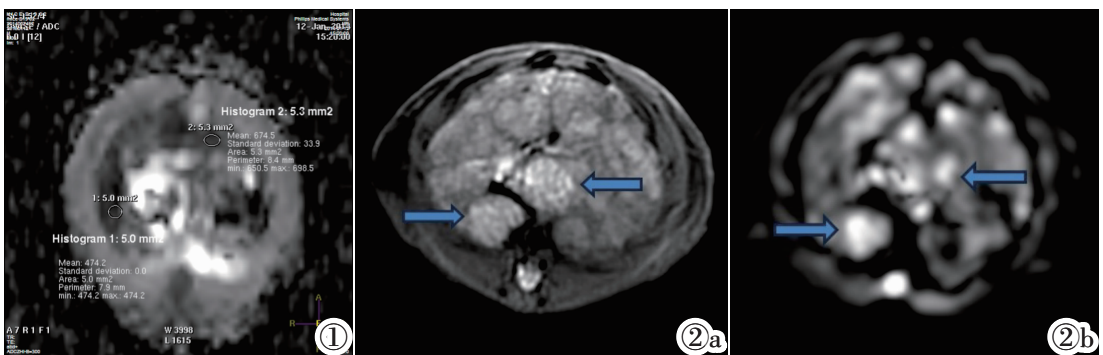


图 1 ADC 值及 eADC 值测量方法。图 2a~2b 箭头所指为癌结节。图 2a: T<sub>2</sub>WI, 呈稍高信号, 边界尚清; 图 2b: DWI, 呈高信号或混杂高信号。

**Figure 1.** Measuring method of ADC value and eADC value. **Figure 2a~2b.** Arrows indicated the cancer nodules. Figure 2a: T<sub>2</sub>WI showed slightly high signal and clear boundaries; Figure 2b: DWI, showing high signal or mixed high signal.

采用 SP 法进行 Ki-67 和 PCNA 免疫染色。结果判断：高倍镜下随机选择 5 个视野，要求染色适中，每个视野计数 200 个细胞。细胞质和/或细胞核出现黄色、棕黄色或棕褐色颗粒者为阳性细胞；按照染色强度进行分级评分：不着色为 0，淡黄色为 1，棕黄色为 2，棕褐色为 3，并计数各级阳性细胞数；计算乘积数之和（（不着色细胞数×0+淡黄色细胞数×1+棕黄色细胞数×2+棕褐色细胞数×3）/（200×3））得出每个视野的表达强度，每个标本 5 个视野表达强度的

平均值为该标本的最终表达强度(图 3)。

### 1.4 统计学分析

使用 SPSS 20.0 软件包对数据进行统计学分析。首先对所有数据进行方差齐性检验(单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验)验证数据是否符合正态分布，符合正态分布者以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示，采用单因素方差分析(ANOVA),  $P<0.05$  为差异具有统计学意义；相关性分析采用 Pearson 相关,  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

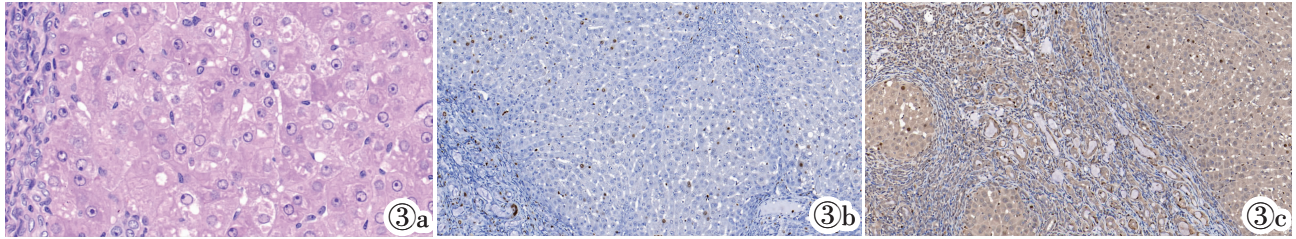


图 3a-3c 癌结节病理及免疫组化分析。图 3a,HE 染色;图 3b,Ki-67 染色;图 3c:PCNA 染色。

Figure 3a-3c. Pathological and immunohistochemical analysis of cancer nodules. Figure 3a: HE staining; Figure 3b: Ki-67 staining; Figure 3c: PCNA staining.

## 2 结果

### 2.1 建模结果

建模第 9 周即出现 S1 期肝纤维化病理表现。第 14 周部分实验组大鼠肝脏表面弥漫分布大小不等结节，病理诊断进入 S4 期，出现大量假小叶，可见较多再生结节和退变结节。第 15 周出现第 1 例癌结节，实验后期发现有两只大鼠出现多中心癌结节。病理诊断：S0 期 14 只，S1~S3 期 15 只，S4 期 18 只，小肝癌期 8 只。

共有 55 只大鼠(对照组 14 只，肝纤维化期 15 只，肝硬化期 18 只，小肝癌期 8 只)成功进行 MRI 检查，并获得质量较为可靠的 DWI 图像，高 b 值图像信噪比较低 b 值低，图像质量较差。对照组 DWI 信号未见明显异常。实验组大鼠肝脏 DWI 信号欠均匀，随着肝纤维化、肝硬化程度逐步进展，肝脏边缘逐渐凹凸不平，较大肝硬化结节( $\geq 5$  mm)在 DWI

上呈等或稍高信号，高 b 值图像信号较低 b 值组更为明显；小肝癌在 DWI 上呈稍高信号，高 b 值图像信号较低 b 值组更为明显。选择高质量 ROI，计算 ADC 和 eADC 值。在肝纤维化、肝硬化、小肝癌分级诊断中，其 ADC 及 eADC 值有一定差异(表 1)。

### 2.2 Ki-67、PCNA 在肝纤维化、肝硬化、小肝癌动物模型中的表达

对照组：Ki-67、PCNA 在大鼠肝脏切片中见少量阳性细胞颗粒。实验组：肝纤维化早期染色稍微加深，仅见少量阳性细胞颗粒；肝硬化期及小肝癌期，染色逐渐加深，阳性细胞颗粒逐渐增多(表 2)。

### 2.3 不同 b 值的 ADC 值、eADC 值和 Ki-67、PCNA 表达的相关性

b 值=300 s/mm<sup>2</sup> 时，ADC 值与 Ki-67 仅存在轻度负相关，意义不大，与 PCNA 存在中度负相关；eADC 值与 Ki-67 及 PCNA 呈中度正相关。b 值=600 s/mm<sup>2</sup> 时，ADC 值与 Ki-67 仅存在轻度负相关，

表 1 肝纤维化、肝硬化、小肝癌模型不同 b 值情况下 ADC 值与 eADC 值测量结果( $\bar{x}\pm s$ )

病理分期/DWI	例数	ADC 值( $\times 10^3$ mm <sup>2</sup> /s)		eADC 值( $\times 10^3$ mm <sup>2</sup> /s)	
		b=300 s/mm <sup>2</sup>	b=600 s/mm <sup>2</sup>	b=300 s/mm <sup>2</sup>	b=600 s/mm <sup>2</sup>
S0	14	1.28±0.32	1.03±0.42	0.69±0.18	0.61±0.23
S1~S3	15	1.02±0.49	0.91±0.32	0.70±0.07	0.58±0.12
S4	18	0.69±0.39	0.60±0.45	0.85±0.19	0.73±0.13
小肝癌	8	0.64±0.32	0.56±0.24	0.83±0.05	0.76±0.02
F 值		6.705	5.048	7.353	6.959
P 值		0.001	0.003	0.000	0.000
Pearson 相关分析	r 值	-0.453	-0.616	0.524	0.535
	P 值	0.047	0.001	0.002	0.171

注： $P<0.05$  为统计结果有意义；符合方差齐性与正态分布，采用单因素方差分析( $P<0.05$ )。

**表 2** 肝纤维化、肝硬化、小肝癌模型 Ki-67、PCNA 表达结果( $\bar{x}\pm s$ )

组别/参数	例数	Ki-67(%)	PCNA(%)
S0	14	1.54±0.41	1.32±0.12
S1~S3	15	2.97±0.43	3.23±0.41
S4	18	3.16±0.56	3.49±0.84
小肝癌	8	4.55±0.75	4.68±0.56
F 值		65.754	173.505
P 值		0.000	0.000

注: $P<0.05$  为统计结果有意义;符合方差齐性与正态分布,采用单因素方差分析( $P<0.05$ )。

### 3 讨论

早期肝癌无明显临床症状,但进展较快且预后差、死亡率高。临床病例中 70% 的肝癌患者与肝硬化有关,然而许多动物模型在诱癌过程中并未出现肝硬化和肝纤维化,这与人类肝癌的发生过程并不完全类似<sup>[7]</sup>。本研究以 TAA 诱导大鼠建立一种类似人类肝癌发生发展的肝纤维化、肝硬化、小肝癌动物实验模型<sup>[8]</sup>,利用 MRI-DWI 检查,测量并观察 ADC 值和 eADC 值的变化,探讨 DWI 参数结合肿瘤标志物对肝脏损害程度的诊断效能,对原发性肝癌的基础和临床前研究方面具有重要的意义。

肝脏损伤起始阶段,由于不同病因刺激的影响,窦周间隙(即 Disse 间隙)的肝星形细胞活化后转变成具有增殖功能及分泌功能的产纤维细胞,合成并分泌大量胶原蛋白并转化为胶原纤维<sup>[9]</sup>。这些胶原纤维在窦周间隙、肝小叶中央静脉周围及汇管区逐渐沉积,限制了水分子弥散运动,信号衰减变小,ADC 值减低<sup>[10]</sup>。本次研究中实验组大鼠肝纤维化各期的 ADC 值均明显低于对照组,与 Barry 等<sup>[11]</sup>的研究结果一致。本研究中,eADC 值与肝纤维化病理分级的相关性高于 ADC 值,这是由于 eADC 图不会受到 T2 穿透效应的损害,图像质量高于 ADC 图<sup>[12]</sup>。肝脏损伤发展到小肝癌阶段,癌细胞逐渐侵袭扩展、肿瘤细胞密度增加,邻近组织细胞水肿,细胞外间隙缩小,阻滞了水分子的扩散运动,DWI 图像呈现高信号,ADC 值降低<sup>[13]</sup>,临床可据此判断微小肝癌的发生及发展情况。

PCNA 是一种可以与周期性蛋白激酶相结合的上调因子,参与细胞增殖过程中 DNA 合成反应,在有丝分裂过程中的 S 期表达明显<sup>[14]</sup>。Ki-67 属于核增殖抗原,在细胞有丝分裂周期的静止期(G0 期)降解消失不表达,但广泛存在于其余各期(G1、S、G2、M 期),其中 G2 期和 M 期表达最明显<sup>[15]</sup>。所以 PCNA 及 Ki-67 的表达强度可以较为可靠的反映细胞的增殖状态<sup>[16-17]</sup>。本研究发现,对照组大鼠肝组织中,PCNA

意义不大,与 PCNA 存在中度负相关;eADC 值与 Ki-67、PCNA 呈中度正相关(表 3)。

**表 3** DWI 参数与 Ki-67、PCNA 表达的相关性

		ADC 值		eADC 值	
		b=300 s/mm <sup>2</sup>	b=600 s/mm <sup>2</sup>	b=300 s/mm <sup>2</sup>	b=600 s/mm <sup>2</sup>
Ki-67	r 值	-0.459	-0.328	0.739	0.627
	P 值	0.015	0.017	0.029	0.022
PCNA	r 值	-0.652	-0.731	0.646	0.648
	P 值	0.043	0.024	0.027	0.042

注: $P<0.05$  为差异有统计学意义。

和 Ki-67 的表达强度极为微弱,考虑肝细胞大多处于静止状态(G0 期),细胞增殖较少。肝纤维化早期 PCNA 和 Ki-67 表达强度仅略高于正常对照组,说明肝细胞肿胀、坏死,肝星形细胞活化转变成具有增殖功能的产纤维细胞,肝内细胞再生增殖活动增强。肝硬化期 PCNA 和 Ki-67 表达较为明显,与 Shen 等<sup>[18]</sup>研究结果相一致,考虑出现此结果的原因为实验动物持续受到 TAA 的刺激,肝纤维化迅速进展到肝硬化,肝脏细胞增殖频繁,PCNA 和 Ki-67 表达强度增加。因此 PCNA 和 Ki-67 的表达强度在肝纤维化、肝硬化分级方面的价值有待进一步研究。小肝癌期肿瘤细胞明显增生,细胞增殖明显,PCNA 和 Ki-67 表达强度较高<sup>[18-19]</sup>。

目前,MRI-DWI 参数 ADC、eADC 值与 PCNA、Ki-67 表达的相关性存在一定争议,主要是因为正常肝纤维化进展到肝硬化是一个漫长的过程,细胞增殖情况复杂多变<sup>[20]</sup>。本研究发现 ADC 值与 Ki-67、PCNA 表达呈负相关,eADC 值与 Ki-67、PCNA 表达呈正相关。韩帅等<sup>[21]</sup>研究指出,肝细胞癌 Ki-67 的表达与 ADC 值呈负相关,与本实验结果一致,说明在肝纤维化、肝硬化、小肝癌的进程中,PCNA、Ki-67 表达增加,细胞处于持续增殖状态,细胞密度增大,弥散受限,ADC 值降低,eADC 值升高。

本研究存在一定的不足:实验组动物死亡率较高,超过 50%,实验后期小肝癌病例过少,统计学结果可能存在偏倚,所以本研究结论的实际临床应用价值仍有待于进一步重复试验进行验证。

MRI-DWI 参数 ADC、eADC 值能够反映肝纤维化、肝硬化、小肝癌逐步发展的规律,与细胞增殖标志物 Ki-67、PCNA 表达之间也有一定相关性。应用 MRI-DWI 技术结合细胞增殖标志物 PCNA、Ki-67 表达,能为提前预测小肝癌的发生提供一定的参考依据。

#### [参考文献]

[1]Xiao J, Wang F, Wong N, et al. Global liver disease burdens

- and research trends: Analysis from a Chinese perspective [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(1): 212–221.
- [2]罗晓琴,丁冠茗,郑旭,等. 小鼠肝癌原位移植性肿瘤动物模型的改良[J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(6):16–22.
- [3]Papalavrentios L, Emmanouil S, Danai C, et al. Value of 3 Tesla diffusion-weighted magnetic resonance imaging for assessing liver fibrosis[J]. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28(1): 118–123.
- [4]崔刚,姜浩,金星林. Ki-67、VEGF、Cyclin D1 的表达与肝细胞癌生物学行为的关系[J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(27):2622–2627.
- [5]王国光,孟令平,胡明秀,等. 磁共振灌注成像在鼠肝纤维化、肝硬化病理分级中的价值[J]. *放射学实践*, 2017, 32(11):1117–1121.
- [6]胡根文,全显跃,Queenie Chan,等. 磁共振体内不相关运动成像在大鼠肝纤维化模型中的应用 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2016, 24(9):658–661.
- [7]南洋,董辉,王志刚,等. 肝纤维化动物实验模型的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(12):34–37.
- [8]Zhang N, Zhu H, Dong Y, et al. Establishment of an insufficient radiofrequency ablation orthotopic nude mouse model of hepatocellular carcinoma to study the invasiveness and metastatic potential of residual cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 2548–2553.
- [9]胡根文,全显跃,李欣明,等. MR 单指数及拉伸指数模型扩散成像诊断大鼠肝纤维化病理分期的价值 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2018, 28(8):575–578.
- [10]Ozkurt H, Keskiner F, Karatag O, et al. Diffusion Weighted MRI for Hepatic Fibrosis: Impact of b-Value [J]. *Iran J Radiol*, 2014, 11(1): e3555.
- [11]Barry B, Buch K, Soto JA, et al. Quantifying liver fibrosis through the application of texture analysis to diffusion weighted imaging[J]. *Magn Reson Imaging*, 2014, 32(1): 84–90.
- [12]王刚,解妮. 磁共振功能弥散成像在肝硬化患者病理分级及肝脏纤维化进程中的价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23(19):37–44.
- [13]黄增仕. DCE-MRI 联合 DWI 诊断小肝癌的临床价值分析[J]. *影像研究与医学应用*, 2023, 7(10):95–97.
- [14]徐珂珂,王军梅,郭亚南. p53、增殖细胞核抗原在原发性肝癌中的表达情况及与超声图像特征的关系 [J]. *癌症进展*, 2022, 20(8):828–831.
- [15]罗旻,曹颖,文安智. Ki-67 在人肝癌组织中的表达特点[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(12):2759–2761.
- [16]Cardano M, Tribioli C, Proserpi E. Targeting Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) as an Effective Strategy to Inhibit Tumor Cell Proliferation[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2020, 20(4): 240–252.
- [17]Yang C, Zhang J, Ding M, et al. Ki67 targeted strategies for cancer therapy[J]. *Clin Transl Oncol*, 2018, 5(20): 570–575.
- [18]Shen LJ, Zhang HX, Zhang ZJ, et al. Detection of HBV, PCNA and GST- $\pi$  in hepatocellular carcinoma and chronic liver diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(3): 459–462.
- [19]Stroescu C, Dragnea A, Ivanov B, et al. Expression of p53, Bcl-2, VEGF, Ki67 and PCNA and prognostic significance in hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2008, 17(4): 411–417.
- [20]胡晓,毛德文,牙程玉. 肿瘤相关成纤维细胞与肝癌的关系[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(2):444–447.
- [21]韩帅,孟帆,张宏凯,等. Ki67、Ck19 与肝细胞癌临床病理特征和磁共振成像表观扩散系数的相关性分析 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(11):798–802.

(上接177页)

### 【参考文献】

- [1]Abe Y, Takahashi Y, Shibata T. Functional mitral regurgitation, updated: ventricular or atrial?[J]. *J Echocardiogr*, 2020, 18(1): 1–8.
- [2]Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, et al. Atrial Functional Mitral Regurgitation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(19): 2465–2476.
- [3]Verbeke J, Calle S, Kamoen V, et al. Prognostic value of myocardial work and global longitudinal strain in patients with heart failure and functional mitral regurgitation [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2022, 38(4): 803–812.
- [4]中华医学会心血管病学分会心血管影像学组,北京医学会心血管病学分会影像学组. 中国成人心脏瓣膜病超声心动图规范化检查专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(2):109–125.
- [5]Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373–498.
- [6]Uno G, Omori T, Shimada S, et al. Differences in mitral valve geometry between atrial and ventricular functional mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation: a 3D transoesophageal echocardiography study[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021, 22(10): 1106–1116.
- [7]张睿,王超,邵亭亭,等. 三维斑点追踪成像在左心室心功能评价中的应用综述[J]. *医疗卫生装备*, 2023, 44(2):107–113.
- [8]任文静. 二维斑点追踪技术定量评价房颤患者左室心肌分层应变 [D]. 郑州大学, 2017.
- [9]宋光远,刘然,卢志南,等. 功能性二尖瓣反流的治疗策略[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(6):433–438.
- [10]Silbiger JJ. Mechanistic insights into atrial functional mitral regurgitation: Far more complicated than just left atrial remodeling [J]. *Echocardiography*, 2019, 36(1): 164–169.
- [11]Pastore MC, Mandoli GE, Dokollari A, et al. Speckle tracking echocardiography in primary mitral regurgitation: should we reconsider the time for intervention?[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(4): 1247–1260.
- [12]徐娟,李晓旋,辛恺,等. 自动功能成像技术评价左室射血分数正常房颤患者的左室收缩功能 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2020, 31(4):258–260.
- [13]Hiemstra YL, Tomsic A, van Wijngaarden SE, et al. Prognostic Value of Global Longitudinal Strain and Etiology After Surgery for Primary Mitral Regurgitation [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(2): 577–585.
- [14]Kamperidis V, Marsan NA, Delgado V, et al. Left ventricular systolic function assessment in secondary mitral regurgitation: left ventricular ejection fraction vs. speckle tracking global longitudinal strain[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(10): 811–816.
- [15]Gao L, Lin Y, Ji M, et al. Clinical Utility of Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Heart Failure[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(21): 6307–6314.
- [16]Wijesurendra RS, Casadei B. Atrial fibrillation: effects beyond the atrium?[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 105(3): 238–247.