

· 论著 ·

## 直肠癌弥散加权成像与病理预后因子的对照研究

孙轶群<sup>1</sup>, 童彤<sup>1</sup>, 信超<sup>1</sup>, 毕蕊<sup>2</sup>, 顾雅佳<sup>1</sup>

1. 复旦大学附属肿瘤医院放射诊断科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;

2. 复旦大学附属肿瘤医院病理科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

**【摘要】 目的:** 探讨表观弥散系数(ADC)与直肠癌患者病理预后因子的相关性。**方法:** 回顾性收集49例未行新辅助治疗而直接手术治疗的直肠癌患者临床资料, 内容包括分化程度、T分期、N分期、神经及脉管是否受侵及是否存在癌结节; 免疫组化包括Ki-67、p53及p21的表达情况。测量49例直肠癌患者术前病灶ADC值( $b=800 \text{ s/mm}^2$ )。对不同组别[包括不同分化程度、T1~2对T3~4, N0对N+, 环周切缘(-)对(+), 神经侵犯(-)对(+), 脉管癌栓(-)对(+), 癌结节(-)对(+)]之间的ADC值进行比较; 同时对不同p53及p21表达组之间的ADC值进行比较, 计算Ki-67标记指数(LI)与ADC值的相关系数。**结果:** 统计学分析显示, 两名医师对ADC值测量具有很好的一致性( $k=0.775$ )。本研究中, T1~2组ADC值显著高于T3~4组( $P=0.001$ ); N0组ADC值显著高于N+组( $P=0.017$ )。ADC值与Ki-67 LI呈负相关( $r=-0.318$ )且具有统计学意义( $P=0.026$ )。ADC值在其他组别之间差异无统计学意义。**结论:** 直肠癌ADC值与其病理预后因子相关, 在一定程度上反映了其生物学特性, 有望作为直肠癌非创伤性影像生物标记。

**【关键词】** 直肠癌; 弥散加权成像; 影像标记

中图分类号: R445.2 文献标志码: A 文章编号: 1008-617X(2015)02-0123-06

**Comparison of diffusion-weighted imaging and pathological prognostic factors in rectal cancer** SUN Yiqun<sup>1</sup>, TONG Tong<sup>1</sup>, XIN Chao<sup>1</sup>, BI Rui<sup>2</sup>, GU Yajia<sup>1</sup> (1. Department of Diagnostic Radiology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Pathology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: GU Yajia E-mail: cjr.guyajia@vip.163.com

**【Abstract】 Objective:** To analyze the correlation between pre-treatment apparent diffusion coefficient (ADC) and histological and immunohistochemical properties of rectal cancer. **Methods:** Forty-nine rectal cancer patients who received surgical resection without neoadjuvant therapy were selected. They underwent primary MRI and diffusion-weighted imaging (DWI). Tumor ADC values were determined and compared with the histological and immunohistochemical results. **Results:** Inter-observer agreement with confidence levels from two separate observers was suitable for ADC measurement ( $k=0.775$ ). The pre-treatment ADC values of T1-2 stage tumors were significantly higher than T3-4 stage ones ( $P=0.001$ ) and the ADC values of N0 stage tumors were significantly higher than to N+ ones ( $P=0.017$ ). The overall trend was that higher T and N stages were correlated with lower ADC values. There was a negative correlation between Ki-67 labelling index (LI) and ADC values ( $r=-0.318$ ,  $P=0.026$ ). **Conclusion:** There are significant correlations between pre-treatment ADC values and T stage, N stage and Ki-67 LI. Lower ADC values are associated with more aggressive tumor behaviors. Therefore, ADC value may represent a useful biomarker for assessing the biological features of identified rectal cancer.

**【Key words】** Rectal cancer; Diffusion-weighted imaging; Imaging biomarker

直肠癌是严重威胁人类健康的消化道系统常见恶性肿瘤之一, 发病率逐年上升, 中国的直肠癌发病率也以每年2%的速度上升。直肠癌的分化程度、TNM分期、肿瘤细胞增殖指

数等指标均与预后密切相关。弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)及表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)的测量是无创性功能成像方法, 已有研究表明其与常规

基金项目: 上海市科委引导项目(124119a0201); 上海市卫生局青年科研项目(20124y099); 上海市科委项目(113140902103)

通信作者: 顾雅佳 E-mail: cjr.guyajia@vip.163.com

MRI联用不仅可提高直肠癌的诊断准确率,还可对患者预后进行一定程度的预测<sup>[1]</sup>。本研究拟通过分析直肠癌患者病理预后相关因子与ADC值之间的关系,探讨应用ADC值从分子水平反映直肠癌生物学特性的价值,并为直肠癌术前恶性程度及预后评估提供参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

入组标准:①本院病理证实为直肠癌的患者;②术前未经任何治疗;③治疗前行常规MRI及DWI检查;④术后病理资料完整。排除标准:①术前MRI检查与手术时间间隔>3周;②ADC及DWI图像上无明显肿瘤信号;③DWI图像的运动伪影明显。本研究最终入组49例患者,其中男性28例、女性21例。男性年龄28~83岁,平均56.5岁;女性年龄41~84岁,平均63.5岁。

### 1.2 MRI检查

所有患者检查前不需肠道准备,未服用肠道解痉药物。检查时患者取仰卧位。采用3.0T MRI扫描仪(Signa Horizon, GE Medical Systems),8通道TORSE体线圈发射并接收信号。扫描参数为T1WI:TR=230 ms,TE=2 424 ms,矩阵(matrix)=384×192,视野(field of view, FOV)=350 mm。T2WI:TR=2 880 ms,TE=103 ms,矩阵=320×224,FOV=260 mm。T2WI薄层FOV序列:TR=4 120 ms、TE=110 ms,矩阵=384×224,FOV=200 mm,层厚=4 mm。T1增强序列(LAVA+增强):TR=3 464 ms,TE=1 588 ms,矩阵=288×256,FOV=330 mm。横断位DWI:DWI采用平面回波成像(echo-planar imaging, EPI)扫描,TR=2 800 ms,TE=67 ms,层厚=4 mm,矩阵=288×256,FOV=260 mm,扩散敏感系数(b)=0、800 s/mm<sup>2</sup>。用高压注射器以3.5 mL/s的速率注入0.1 mmol/kg的钆喷酸葡胺(gadolinium diethylene-triamine pentaacetic acid, Gd-DTPA; Magnevist, Bayer, Germany),并随之注入20 mL生理盐水,注射造影剂和数据采集同时进行。

### 1.3 图像分析

由2名放射诊断医师(1名有超过10年的临床经验,另1名有5年以上临床经验)在不知病理结果的情况下进行阅片,并利用MR后处理系统Functool功能测量b=800 s/mm<sup>2</sup>时病灶的ADC值,参照T2加权图像及T1增强图像,在ADC图上圈入肿瘤灶面积最大层面及其前后两层为感兴趣区(region of interest, ROI)测量ADC值,取两者平均值为最终ADC值。

### 1.4 病理及免疫组化分析

术中取出的标本进行病理及免疫组化分析。指标:组织分化程度、T及N分期、直肠癌术后环周切缘(circumferential resection margin, CRM)是否受侵、神经及脉管是否受侵及癌结节情况,Ki-67、p53及p21蛋白表达情况。

#### 1.4.1 免疫试剂

鼠抗人p53单克隆抗体(即用型;福州迈新生物技术开发有限公司),鼠抗人p21单克隆抗体(即用型;上海长岛生物技术有限公司),鼠抗人Ki-67单克隆抗体(上海长岛生物技术有限公司;上海罗氏制药有限公司)。

#### 1.4.2 免疫组化染色

采用免疫组化SP法对术中取出的病理标本的Ki-67、p53及p21表达情况进行检测,操作严格按照试剂盒说明书进行。

#### 1.4.3 染色结果判定及测定

由2名病理科医师通过显微镜观察测量染色结果。Ki-67表达以肿瘤细胞胞质内出现棕褐色颗粒,且着色强度高于背景非特异染色判定为阳性,按表达阳性肿瘤细胞数占总肿瘤细胞数的百分比进行半定量分析,取2名病理科医师测量结果的平均值,作为该病例的Ki-67标记指数(labeling index, LI)。p53、p21表达表现为肿瘤细胞核着深棕色。当观察到有着色肿瘤细胞且着色强度高于背景非特异染色则判定为阳性(+)表达,反之则为阴性(-)表达。

### 1.5 统计学分析

所有数据用SPSS 17.0软件进行统计学分析。不同组之间ADC值比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),直肠癌ADC值与Ki-67 LI的相关性采用非参数检验中Pearson相关分析,均

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 直肠癌ADC值与病理预后因素的关系

本研究中, 分期为T1~2、T3~4的患者分别有26、23例, T1~2组ADC值显著高于T3~4组( $P=0.001$ )。分期为N0及N+的患者分别有25、24例, N0组ADC值显著高于N+组( $P=0.017$ , 图1、2)。直肠癌高、中、低分化组各有8、38、3例患者, ADC值依次降低, 但3组间差异无统计学意义。CRM侵犯、神经侵犯、脉管癌栓及癌结节阳性组ADC值均高于阳性组, 但差异均无统计学意义(表1)。

### 2.2 直肠癌ADC值与免疫组化预后因素的关系

#### 2.2.1 直肠癌ADC值与p53及p21表达的关系

根据p53及p21表达, 分为阴性表达组(-)及阳性表达组(+)。p53(-)、(+)组分别有35、14例患者; p21(-)、(+)组分别有30、19例患者。p53(-)组ADC值高于p53(+), p21(-)组ADC值高于p21(+)组, 但差异均无统计学意义(表2)。

#### 2.2.2 直肠癌ADC值与Ki-67 LI的相关性

对直肠癌患者ADC值与Ki-67 LI进行Pearson相关分析, 得出两者相关系数 $r = -0.318$ , 即本组中直肠癌ADC值与Ki-67 LI呈负相关, ( $P=0.026$ , 表2, 图2、3)。

A~C为同一病例, 患者, 男性, 49岁, 术后

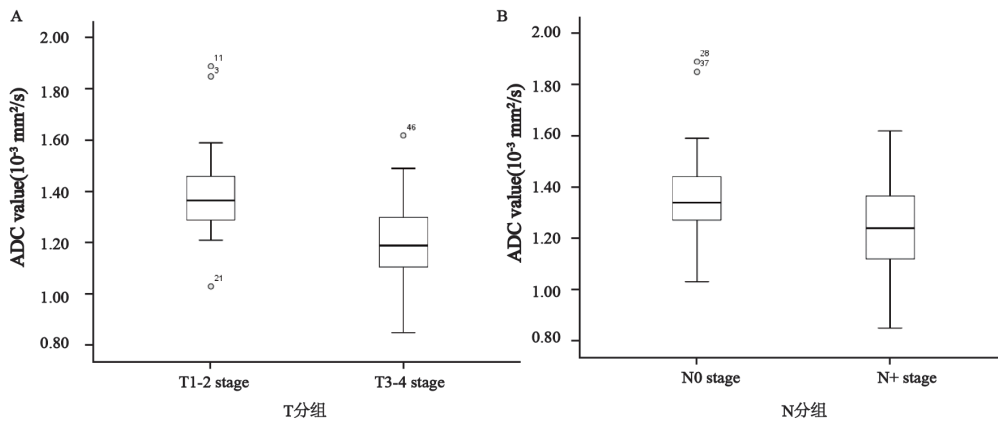


图1 T1~2与T3~4组、N0与N+组ADC值比较

A: T1~2与T3~4组比较, T1~2组ADC值显著高于T3~4组; B: N0与N+组比较, N0组ADC值显著高于N+组

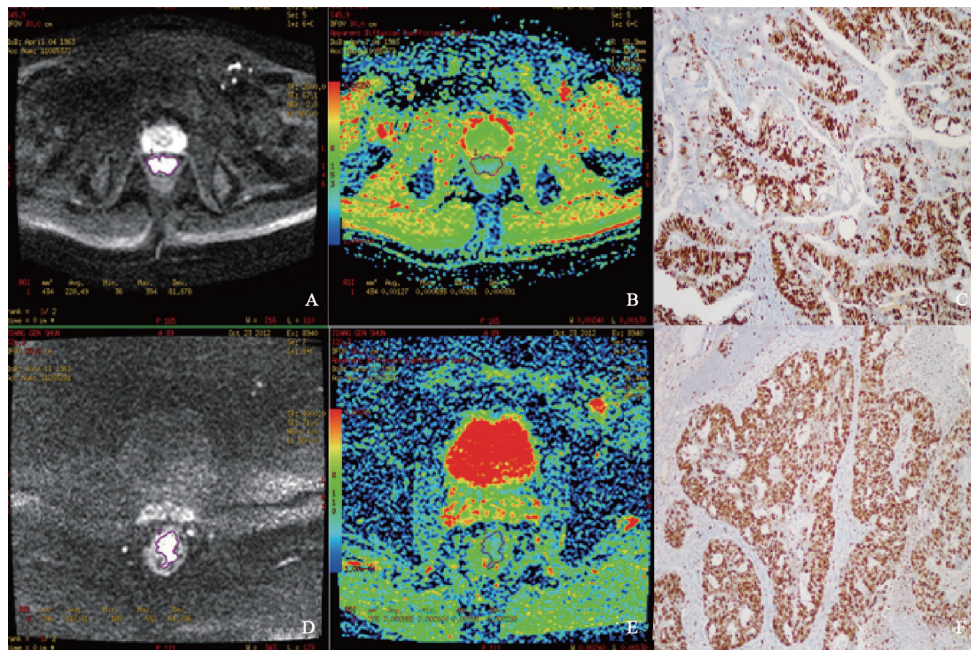


图2 直肠癌患者DWI、ADC及Ki-67免疫组化表现

表1 ADC值与病理预后参数的单因素方差分析

因素	分组	例数 (n)	ADC值(mean±SD, 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s)	P值
分化程度	高分化	8	1.31±0.14	0.619
	中分化	38	1.30±0.22	
	低分化	3	1.18±0.14	
T分期	T1~2	26	1.40±0.18	0.001
	T3~4	23	1.19±0.19	
N分期	N0	25	1.37±0.19	0.017
	N+	24	1.23±0.21	
CRM侵犯	-	46	1.31±0.22	0.312
	+	3	1.18±0.13	
脉管癌栓	-	14	1.37±0.23	0.061
	+	35	1.25±0.18	
神经侵犯	-	40	1.28±0.21	0.890
	+	9	1.29±0.13	
癌结节	-	26	1.31±0.20	0.691
	+	23	1.29±0.23	

-: 阴性; +: 阳性; CRM: 环周切缘

表2 ADC值与p53、p21表达的单因素方差分析及与Ki-67 LI的相关分析

因素	分组	例数(n)	ADC值(mean±SD, 10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s)	P值
p53	-	35	1.31 ± 0.23	0.776
	+	14	1.29 ± 0.18	
p21	-	30	1.31 ± 0.24	0.716
	+	19	1.29 ± 0.20	
Ki-67 LI	(68.97±16.98)%	49	1.30 ± 0.21	0.026 (r=-0.318)

-: 阴性; +: 阳性

病理分期T2N0, 高分化腺癌。A: DWI示直肠病变呈明显高信号; B: 相应ADC图, 平均ADC值约为1.27 × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, ROI面积约为434 mm<sup>2</sup>; C: Ki-67免疫组织学染色呈阳性, Ki-67 LI约为50%(SP, ×400)。D~E为同一病例, 患者, 男性, 51岁, 术后病理分期T3N2, 中分化腺癌。D: DWI示直肠病变呈明显高信号; E: 相应ADC图, 平均ADC值约为0.99 × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s, ROI面积约为383.3 mm<sup>2</sup>; F: Ki-67免疫组织学染色呈阳性, Ki-67 LI约为90%(SP, ×400)

### 3 讨论

直肠癌的生物学行为不尽相同, 因而治疗反应不同。如果能在患者治疗前了解肿瘤的生物学特点, 有望通过选择合理的个体化治疗方案来治疗具有不同生物学行为的直肠癌。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南表明, 直肠癌一般的预后因素包括肿瘤分化程度、T及N分期等。以上所述预后因素应用广泛, 但存在以下两点不足: 一是这些因素只能从大体宏观水平预测肿瘤的生物学行为, 二是这些因素只有在术后才可获得比较可靠结果, 较难早预测。此外, 临床上常用的分子预后因子包括Ki-67、p53及p21蛋白, 特异度较高, 部分指标还可分级、量化, 但只能通过术后免疫染色才可获得结果, 且整个过程较为复杂费时, 同时对难以取得手术标本的病例, 评价其增殖活性受到限制。因此, 探索一种能无创、简便反映肿瘤生物学行为的检查方法十分重要。

目前MR已用于直肠癌诊断与分期, 其中DWI是一种MR功能成像技术, 是目前检查活体

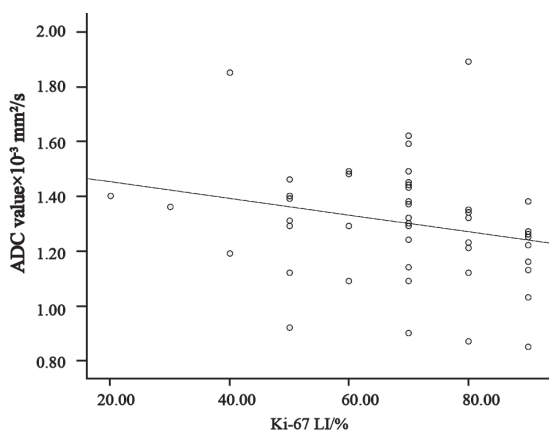


图3 直肠癌ADC值与Ki-67 LI的Pearson相关分析  
直肠癌ADC值与Ki-67 LI呈负相关

组织中水分子扩散运动的最理想方法, 还可通过测量ADC值表示水分子的扩散运动。DWI从细胞及分子水平来了解病变内部结构变化, 包括细胞密度、细胞膜完整性、坏死等, 目前在良恶性肿瘤的鉴别及监测肿瘤治疗效果中具有一定的价值。本研究目的是通过将直肠癌DWI与病理预后因子进行对照研究, 评价DWI是否能作为反映直肠癌生物学特性的非创伤性影像学生物标记, 为直肠癌术前恶性程度及预后评估提供参考。

NCCN指南表明, 直肠癌肿瘤分化程度、T及N分期等是影响总生存率及无病生存率的重要预后因素。本研究中, 直肠癌较低T、N分期组的ADC值显著高于较高T、N分期组( $P=0.001$ 、 $0.017$ ); 肿瘤T、N分期越高, ADC值则越低, 与Curvo-Semedo等<sup>[1]</sup>研究的结果类似。不同之处在于后者研究中T、N分期并不是采用病理分期, 而是MRI观察到的分期; 而本研究中T、N分期严格参照患者术后的病理分期。因此, 笔者认为本研究结果更能说明ADC值可反映直肠癌生物学特性这一问题。病理上直肠癌的分化程度越低, 细胞核增大, 细胞器增多, 核异型性明显, 核/质比增高, 肿瘤细胞数目较多且体积大, 排列紧密, 使细胞内外水分扩散运动受限, ADC值降低<sup>[2]</sup>。低分化腺癌核大、细胞器多、核/质比高、瘤细胞数目多且排列紧密、细胞间隙小, 其ADC值理论上应低于高、中分化组, 同样高、中分化组间也应有一定差别。本研究恰好验证了此理论, 分化程度越高, ADC值越低, ADC值在反映直肠癌的恶性程度方面有一定价值。但不同分化程度之间ADC值差异未表现出统计学意义, 这可能是以下原因造成的: 其一本研究病例数较少; 其二仅测量了肿瘤最大层面及其前后两层ADC值, 取平均值反映整个肿瘤的ADC值, 虽然方法简单、耗时少, 但测量的数值并不能真实反映整个肿瘤情况, 这也是本研究的不足之处。

Ki-67是一种增殖期细胞特异性表达的核抗原, 其表达的高低反映了细胞的增殖状态, 是肿瘤生长及侵袭性的指标, 在肿瘤的良恶性区分、恶性程度确定及评估预后等方面有较广泛的应用<sup>[3]</sup>。Kono等<sup>[4]</sup>认为虽然影响肿瘤ADC值的因素

很多, 但起主要作用的是肿瘤的细胞密度。肿瘤Ki-67 LI高意味着肿瘤细胞数目增多, 细胞增殖活跃, 密度增大。另外, 当肿瘤细胞处于增殖期时, 肿瘤细胞的蛋白质、及其他生物大分子合成增多<sup>[5]</sup>, 细胞核增大、染色质增多, 核/质比增高, 这些都增加了肿瘤细胞内外水分子运动的障碍, 使其空间受限, ADC值降低。已有学者探讨了Ki-67表达与肿瘤ADC值的关系, 如Kono等<sup>[4]</sup>研究显示胶质瘤Ki-67高表达组ADC值低于Ki-67低表达组, 差异具有统计学意义; Calvar等<sup>[6]</sup>报道胶质瘤绝对ADC值与Ki-67 LI呈负相关; 本研究也显示直肠癌中存在此种关系。

p53、p21基因具有调控细胞生长与分化的作用<sup>[7-8]</sup>。p53突变其促细胞凋亡的抑癌功能丧失, 进而促细胞增殖形成肿瘤。p53蛋白广泛存在于各类肿瘤中, 目前认为是人类肿瘤相关性最高、突变最频繁的一种基因<sup>[9]</sup>。正常的p53蛋白在细胞中易水解(半衰期为20 min), 而我们所测得的为半衰期较长的(1.14 ~ 7.00 h)突变的p53蛋白。p21蛋白是当今医学界肿瘤领域关注的焦点, 其作为ras癌基因突变的蛋白产物, 在很多肿瘤发生、发展中发挥着重要作用<sup>[10]</sup>。已有研究表明, 大肠癌p53的表达与肿瘤浸润程度和淋巴结转移有关<sup>[11]</sup>; p21蛋白高表达与远处转移相关、与淋巴结转移密切相关<sup>[12]</sup>, 两者在一定程度上反映了直肠癌的一些生物学特性。查阅文献, 目前还没有研究对p53、p21表达与直肠癌ADC值关系进行对照分析, 因此本研究探索性地寻求了两者关系。然而, p53、p21蛋白表达强弱的分类方式, 各家报道标准不尽相同<sup>[11,13]</sup>。本研究中结果的判定严格按试剂盒使用说明, 当观察到有着色肿瘤细胞且着色强度高于背景非特异染色时判定为阳性表达, 反之则为阴性表达。按此种标准, 统计所得p53、p21阳性组所对应的ADC值低于阴性组, 但差异无统计学意义。分析可能的原因有: ①b值不同, ADC值有所不同。选取合适b值的主要目的是图像信噪比好, 能比较真实地反映组织实际扩散系数。但对于DWI与p53、p21相关性的研究, 尚无选取合适b值的报道。②本研究病例数较少。

总之,利用3.0T MR DWI,通过测量直肠癌病灶的ADC值有助于评估其生物学特性,ADC值可能有望成为一种无创性提示恶性程度和预后的新指标。但本研究病例数较少,更为可信的结论尚需大样本直肠癌术后病理切片与DWI进行对照研究来证实。

### 参考文献

- [1] CURVO-SEMEDO L, LAMBREGTS D M, MAAS M, et al. Diffusion-weighted MRI in rectal cancer: apparent diffusion coefficient as a potential noninvasive marker of tumor aggressiveness [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 35(6): 1365-1367.
- [2] ABDEL RAZEK A A, GABALLA G, ELHAWAREY G, et al. Characterization of pediatric head and neck masses with diffusion-weighted MR imaging [J]. *Eur Radiol*, 2009, 19(1): 201-208.
- [3] KOBAYASHI S, KOGA F, KAJINO K, et al. Apparent diffusion coefficient value reflects invasive and proliferative potential of bladder cancer [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2014, 39(1): 172-178.
- [4] KONO K, INOUE Y, NAKAYAMA K, et al. The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors [J]. *AJNR*, 2001, 22(6): 1081-1088.
- [5] GAO J, YANG T, HAN J, et al. MicroRNA expression during osteogenic differentiation of human multipotent mesenchymal stromal cells from bone marrow [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(7): 1844-1856.
- [6] CALVAR J A, MEH F J, ROMEM C, et al. Characterization of brain tumors by MRS, DWI and Ki-67 labeling index [J]. *J Neurooncol*, 2005, 72(3): 273-280.
- [7] LEBE B, SARIOĞLU S, SÖKMEN S, et al. The clinical significance of p53, p21, and p27 expressions in rectal carcinoma [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2005, 13(1): 38-44.
- [8] JURACH M T, MEURER L, MOREIRA L F. Expression of the p53 protein and clinical and pathologic correlation in adenocarcinoma of the rectum [J]. *Arq Gastroenterol*, 2006, 43(1): 14-19.
- [9] 刘忠臣,董新舒,王东华. 直肠癌p21、p53基因表达及临床意义 [J]. *肿瘤防治研究*, 1999, 4(21): 281-283.
- [10] RADHAKRISHNAN S K, FELICIANO C S, NAJMABADI F, et al. Constitutive expression of E2F-1 leads to p21-dependent cell cycle arrest in S phase of the cell cycle [J]. *Oncogene*, 2004, 23(23): 4173-4176.
- [11] 刘勇,李启明,路名芝,等. 大肠癌中p53蛋白异常表达与细胞增殖和浸润转移关系 [J]. *中国医师进修杂志*, 1998, 21(3): 135-136.
- [12] 张文娟,杨桂芳,杨赤冰,等. 直肠癌患者中K-ras基因12位点突变及p21蛋白表达的研究 [J]. *临床外科杂志*, 2010, 18(12): 826-828.
- [13] 石建伟,丁尔迅,王强,等. nm23和c-erbB-2及p53在结直肠癌组织的表达和意义 [J]. *大肠肛门病外科杂志*, 2001, 3(7): 15-17.

(收稿日期: 2015-01-12 修回日期: 2015-02-14)

(上接第114页)

CDFI诊断椎动脉狭窄的准确率,但具体参考价值仍需更深入研究。应用CDFI对鼻咽癌患者椎动脉病变进行诊断及放疗后追踪,能早期发现椎动脉狭窄并进行干预,有望降低脑卒中等并发症的发生,故具有重要的临床价值。

### 参考文献

- [1] CARMODY B J, ARORA S, AVENA R, et al. Accelerated carotid artery disease after high-dose head and neck radiotherapy: is there a role for routine carotid duplex surveillance? [J]. *Vasc Surg*, 1999, 30(6): 1045-1051.
- [2] 邓伟,黄天壬,陈万青,等. 中国2003—2007年鼻咽癌发病与死亡分析 [J]. *肿瘤*, 2012, 32(3): 189-194.
- [3] 朱奕,田野,胡超芬,等. 鼻咽癌放疗后颈动脉狭窄的临床分析 [J]. *中国癌症杂志*, 2010, 20(3): 207-211.
- [4] 沈婧,张建兴,张峰,等. 联合应用高频小凸阵及线阵探头评估颈部动脉粥样硬化性疾病的研究 [J]. *实用医技杂志*, 2009, 16(3): 183-186.
- [5] 张玲,符影,李菊芳,等. 多频率超声整合技术对椎-基底动脉缺血性病变的初步研究 [C]. 中华医学会超声医学分会. 中华医学会第十次全国超声医学学术会议论文汇编. 中华医学会超声医学分会, 2009:1.
- [6] 苏克江,王桂敏. 椎动脉狭窄的诊断与治疗 [J]. *中华脑血管病论坛*, 2005, 3(2): 172-179.
- [7] 闫明,王超,王圣林. 正常椎动脉解剖特点及其变异概况 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2012, 02:171-174.
- [8] 韩云轩,高继康,张玉芬. 彩超对椎动脉起始部血管狭窄的观察 [J]. *中国超声诊断杂志*, 2003, 4(8): 578-580.

(收稿日期: 2015-02-06 修回日期: 2015-02-25)