

MRI 弥散加权成像及动态增强诊断鼻咽癌侵犯斜坡

商观锋, 王世黔, 夏文刚

(贵阳医学院第二附属医院 影像科, 贵州 凯里 556000)

[摘要] 目的: 探讨磁共振扩散加权成像(DWI)及MRI动态增强成像(DCE-MRI)在鼻咽癌侵犯斜坡诊断中的应用价值。方法: 93例临床确诊的鼻咽癌患者及16例正常志愿者的斜坡MRI分为斜坡正常组、斜坡受侵组和放疗后斜坡改变组,检测各组DWI的表观弥散系数(ADC)值及MRI动态增强参数包括强化百分数(SI%)、强化峰值(PV)、达峰时间(TTP)及TIC曲线类型,评价ADC值及动态增强参数在诊断斜坡受侵中的作用。结果: 斜坡受侵组ADC、SI%及PV值高于放疗后斜坡改变组及斜坡正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$),放疗后斜坡改变组TTP值高于斜坡受侵组及斜坡正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$);斜坡正常组以TIC I型曲线为主,放疗后斜坡改变组以I型及III型曲线为主,斜坡受侵组以IV及V型曲线为主;诊断NPC病人斜坡受侵的最佳阈值为ADC值大于 $0.45 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$,TIC曲线IV型、V型,强化百分数SI% > 121.1,强化峰值(PV) > 1 050,达峰时间(TTP) < 92.5 s;DWI(ADC值)及MRI动态增强诊断斜坡受侵能力:DCE-MRI敏感性与DWI相差不大,DCE-MRI准确性高于DWI。结论: DWI及DCE-MRI诊断鼻咽癌斜坡受侵均有较高的敏感性和准确性,两者联合检查效果更好。

[关键词] 癌; 鼻咽; 斜坡受侵; 磁共振成像; 图像增强; 诊断

[中图分类号] R445.3; R739.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2014)06-0838-06

Application of MRI Diffusion Weighted Imaging and Dynamic Contrast Enhancement in Diagnosing Nasopharyngeal Carcinoma Invading Slope

SHANG Guanfeng, WANG Shiqian, XIA Wengang

(Department of Medical Imaging, Second Affiliated Hospital of Guiyang Medical University, Kaili 556000, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate clinical application value of MRI magnetic diffusion weighted imaging (DWI) and MRI dynamic contrast enhancement (DCE-MRI) to diagnose nasopharyngeal carcinoma (NPC) invading slope. **Methods:** Ninety-three patients with nasopharyngeal carcinoma and 16 healthy volunteers were divided into healthy slope group (group A), slope invasion group (group B) and slope change after radiotherapy group (group C); testing DWI (ADC values) and DCE-MRI parameters (including SI%, PV, TTP and TIC curve); assessing the function of ADC and DCE value in diagnosing slope invasion. **Results:** ADC, SI% and PV values of group B were higher than group A and group C, differences were statistically significant ($P < 0.05$), TTP value of group C was higher than that of group A and group B, differences were statistically significant ($P < 0.05$); Group A mainly presented TIC I type curve, group C presented type I and III curve, group B presented type IV and V curve; premium thresholds in diagnosing NPC patients with slope invasion were ADC values > $0.45 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, TIC curve as type IV and V, SI% > 121.1, PV > 1 050, TTP < 92.5. DWI (ADC values) and DCE-MRI for diagnosing slope invasion: DCE-MRI sensitivity was equal to DWI, DCE-MRI was more accurate than DWI. **Conclusions:** DWI and DCE-MRI are more accurate and sensitive in diagnosing nasopharyngeal carcinoma (NPC) invading slope, combined diagnosing will be more effective.

[Key words] cancer; nasopharynx; slope invasion; magnetic resonance imaging; dynamic contrast enhancement; diagnosis

鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma, NPC) 对放射治疗 (radiotherapy, RT) 非常敏感, 因此临床常采取放射治疗作为 NPC 主要治疗手段。放射剂量学研究表明, 斜坡骨质存在推量的影响, 即 NPC 进行常规放疗时, 颅底骨质存在剂量衰减, 导致颅底骨质的实际接受剂量较鼻咽肿瘤中心剂量低约 10%^[1]。斜坡是颅底重要组成部分, 解剖位置距离脑干和脊髓最近, 因此斜坡是制约适形调强放疗 (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) 靶区勾画和剂量给予的重要因素^[2], 斜坡部位病变情况将会对周围结构功能产生重要的影响。准确认识斜坡侵犯的程度和范围具有重要的意义, 是临床进行正确分期和靶区合理勾画的基础。本研究观察不同病期的 NPC 病人的斜坡磁共振扩散加权成像 (DWI) 及 MRI 动态增强成像 (DCE-MRI) 检查结果, 了解 NPC 侵犯斜坡的表观弥散系数 (ADC) 值及其动态增强特点, 探讨 DWI 和 MRI 动态增强在 NPC 侵犯斜坡诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

搜集 2011 年 3 月 ~ 2012 年 3 月临床确诊 NPC 患者 93 例及 16 例正常志愿者的斜坡 MRI 资料, 男性 78 例, 女性 31 例, 11 ~ 89 岁, 中位年龄 46.8 岁。所有 NPC 病例均经过临床病理证实, 依据 2003 年 WHONPC 病理分型, 88 例为非角化性鳞癌, 其中 68 例为未分化型癌, 20 例为分化型癌, 余 5 例为角化性鳞癌; 39 例经过放疗, 18 例复发, 21 治愈。所有病例按照斜坡受侵情况分为斜坡正常组 40 例 (正常志愿者 16 例和 NPC 患者 24 例)、斜坡受侵组 48 例 (30 例 NPC 斜坡直接破坏患者和 18 例 NPC 斜坡放疗后复发患者) 和放疗后斜坡改变组 21 例 (包括 15 例 NPC 斜坡放疗后纤维化患者和 6 例 NPC 斜坡放射性骨坏死患者)

1.2 扫描方法

采用 TOSHIBA ATLAS 1.5T 核磁共振机行鼻咽部 MRI 检查, 患者仰卧, 使用头线圈, 扫描基线平行于硬腭, 扫描范围自头部鞍上池至锁骨上缘层面, 扫描过程中保持身体不动。扫描序列: 行 FSE 序列轴位、冠状和矢状位的 T1WI (TR 400 ms, TE 15 ms)、T2WI (TR 4 500 ms, TE 100 ms) 扫描, DWI 序列 (SE-EPI, NEX = 1, TR 6 800 ms, TE 100 ms) 扫描位置采用与 T1WI 或 T2WI 序列矢状位或横轴位

相融合技术, b 值取 0, 1 000 s/mm², 层厚 5 mm, 层间距 0.5 mm, 矩阵 256 × 256, FOV = 230 mm。随后进行动态增强 MRI (DCE-MRI) 检查, 经肘静脉注入钆喷替酸葡甲胺 (Gd-DTPA), 总剂量 20 mL, 速度 2 mL/s, 完毕后即注入等量生理盐水。FSE 序列轴位 T1WI (TR 5.5 ms, TE 2.5 ms), 层厚 5 mm, 层间距 0.5 mm, 矩阵 256 × 256, FOV = 250 mm × 410 mm。

1.3 图像后处理

由两位高年资 MRI 专业诊断医师对图像进行处理。DWI 序列: ROI 约 1.8 mm × 1.8 mm, 测出 ADC 值。DCE-MRI 序列: (1) ROI 选择, ROI 约 1.6 mm × 1.8 mm, 利用图像分析后处理软件包对动态增强 MRI 图像进行后处理。(2) TIC 曲线, 工作站对同一位置的系列图像逐一相素进行计算, 生成时间 - 信号强度曲线 (time-signal intensity curves, TIC)。I 型 (曲线平缓型) 信号增强速度缓慢, 幅度不大; II 型 (持续上升型) 信号增强呈持续上升状态, 一直到结束; III 型 (速升 - 缓升型) 信号增强快速到达一定值后, 再缓慢持续上升, 直到强化结束仍在缓慢上升; IV 型 (速升 - 平台型) 信号增强快速到达峰值后维持在大约相同水平, 直到强化结束; V 型 (速升 - 下降型) 信号增强快速到达峰值后持续下降; 见图 1; (3) 计算公式, 最大信号强度值 (SI_{max})、起点信号强度值 (SI_{baseline}) 及对比剂到达强化高峰时间 (TTP), 计算得出强化峰值 (PV = SI_{max} - SI_{baseline}) 及强化百分数 [SI% = (SI_{max} - SI_{baseline}) / SI_{baseline} × 100%]。

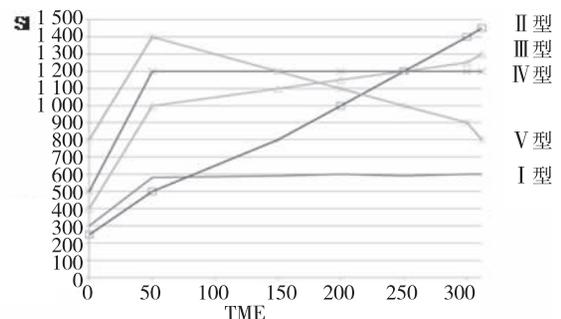


图 1 TIC 曲线类型

Fig. 1 TIC curve types

1.4 观察指标

检测各组受检者 DWI 的 ADC 值及 MRI 动态增强参数包括 SI%、PV、TTP 及 TIC 曲线类型, 比较各组间的差异, 评价 ADC 值及动态增强参数在诊断斜坡受侵中的作用。

1.5 统计学方法

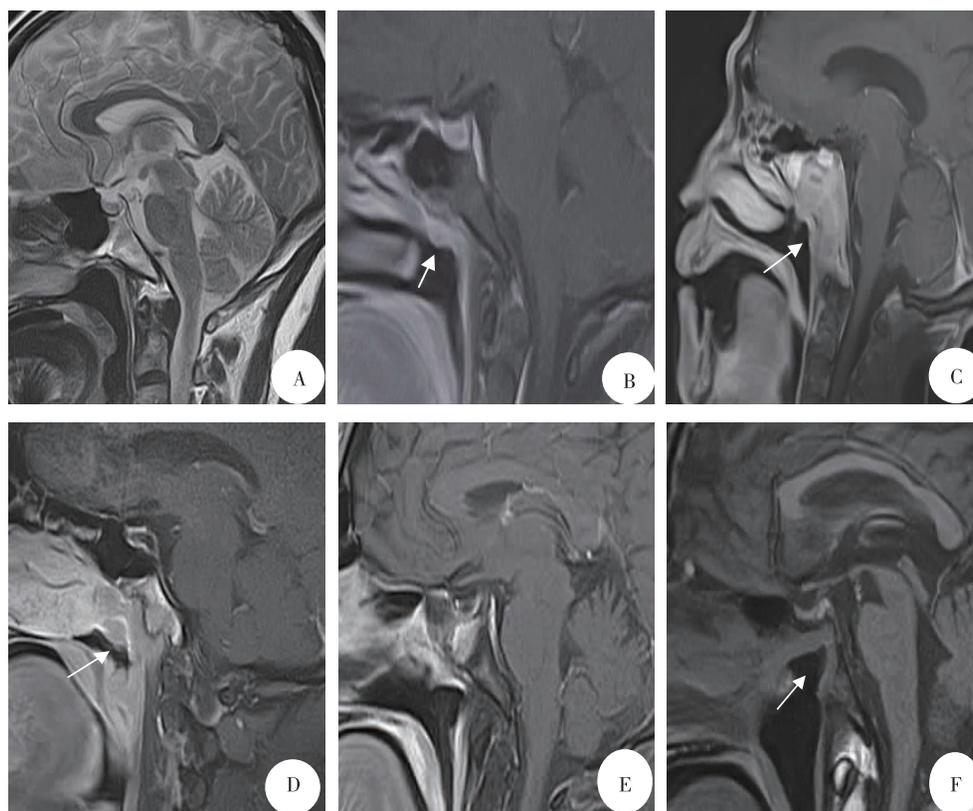
采用 SPSS 17.0 统计软件分析,各分组 DCE-MRI TIC 类型分布运用 $R \times C$ 列联表检验,各分组(两组以上)ADC 值、动态增强各参数(SI%、PV 及 TTP)比较采用单因素方差分析,组内两两比较用 SNK 法,即 q 检验。通过绘制接受者操作特征(ROC)曲线得到最佳评价指标。统计学结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 常规 MRI 及 DWI

40 例斜坡正常组中 16 例正常志愿者常规 MRI 显示正常斜坡骨髓信号正中矢状位 T2WI,斜坡示高低混杂信号,骨皮质低信号连续完整,鼻咽部各结构清晰完整,未见明显异常信号影,见图 2A;24 例病理证实为 NPC 患者斜坡正常,鼻咽部可见肿物,MRI 显示正中矢状位常规增强,斜坡形态光滑完整,骨皮质低信号完整,斜坡前椎前肌及咽后间隙等结构清晰完整,鼻咽部肿物常规增强呈明显强化,DWI 呈高信号,见图 2B。48 例斜坡受侵

组中,30 例 NPC 患者斜坡直接破坏,25 例可见鼻咽腔肿物侵犯斜坡前椎前肌及咽后间隙,并与斜坡软组织肿物连成一体,斜坡骨皮质低信号局部中断,常规 MRI 增强鼻咽部肿块及斜坡内软组织影均呈明显强化,DWI 示鼻咽腔肿物及斜坡呈高信号,见图 2C;18 例 NPC 患者放疗后斜坡发生复发,放疗后斜坡病变信号明显缩小或消失,14 例为数月后复查,又出现新发明明显增大病灶信号,病理证实 NPC 复发,DWI 示鼻咽腔肿物及斜坡呈高信号,见如图 2D。21 例斜坡放疗后改变组中,15 例 NPC 患者斜坡放疗后纤维化,放疗前 MRI 显示 NPC 侵犯斜坡,放疗结束后 1 年至数年随访未见明显异常改变,斜坡骨皮质低信号尚完整或局部中断,常规增强呈轻度强化,DWI 示斜坡轻度稍增高信号,系列 MRI 随访片未见明显改变,临床未见明显复发征象,见图 2E;6 例 NPC 患者斜坡放射性骨坏死,初诊时均示 NPC 侵犯斜坡,多次放疗数年后复查未见明显异常改变,斜坡呈骨质部分缺损,斜坡骨质直接与鼻咽腔相通;DWI 示斜坡非骨质缺损区呈轻度稍高信号,见图 2F。



注:A 为正常斜坡骨髓信号正中矢状位 T2WI,斜坡示高低混杂信号;B 中箭头指示鼻咽腔肿物常规明显增强,斜坡未见明显强化;C 中箭头示斜坡及鼻咽腔肿物呈明显高信号;D 中箭头示斜坡肿块较前增大,显示斜坡及鼻咽腔肿块明显增强;E 为中斜坡骨质轻度强化信号;F 为矢状位 T1WI,箭头处示斜坡骨质裸露,与鼻咽腔相通

图 2 正常志愿者及 NPC 患者鼻咽腔 MRI 影像

Fig. 2 MRI images of nasopharyngeal cavity of normal volunteers and NPC patients

2.2 参数分析

2.2.1 ADC 值 3 组受检者 ADC 值差异有统计学意义 ($F = 98.165, P < 0.05$), 组间比较, 斜坡受侵组 ADC 值高于放疗后斜坡改变组及斜坡正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组受检者斜坡 ADC 值

Tab. 1 ADC values of subjects in each group

分组	<i>n</i>	斜坡 ADC 值 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)
斜坡正常组	40	$0.02 \pm 0.02^{(1)}$
斜坡受侵组	48	1.08 ± 0.51
放疗后斜坡改变组	21	$0.26 \pm 0.21^{(1)}$

注: $b = 1000 \text{ s}/\text{m}^2$; $^{(1)}$ 与斜坡受侵组比较, $P < 0.05$

2.2.2 DCE-MRI 参数 3 组 SI% 值、PV 值及 TTP 值比较差异有统计学意义 ($F = 41.225, P < 0.05$; $F = 63.790, P < 0.05$; $F = 118.999, P < 0.05$), 斜坡受侵组 SI% 值及 PV 值均高于斜坡放疗后改变组及斜坡正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 放疗后斜坡改变组 TTP 值高于斜坡受侵组及斜坡正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组受检者斜坡 DCE-MRI 参数

Tab. 2 DCE-MRI parameters of subjects in each group

分组	<i>n</i>	斜坡 DCE-MRI 参数		
		SI%	PV	TTP (s)
斜坡正常组	40	$76.4 \pm 30.3^{(1)}$	$662 \pm 489^{(1)}$	$75.6 \pm 13.0^{(2)}$
斜坡受侵组	48	196.0 ± 81.6	2353 ± 1003	$78.0 \pm 15.8^{(2)}$
放疗后斜坡改变组	21	$137.0 \pm 51.2^{(1)}$	$730 \pm 524^{(1)}$	202.8 ± 71.2

$^{(1)}$ 与斜坡受侵组比较, $P < 0.05$; $^{(2)}$ 与放疗后斜坡改变组比较, $P < 0.05$

2.2.3 动态增强斜坡 TIC 曲线类型 斜坡正常组以 I 型曲线为主, 放疗后斜坡改变组以 I 型及 III 型曲线为主, 斜坡受侵组以 IV 及 V 型曲线为主, 而 II 型曲线重叠较多, 意义不大。运用 $R \times C$ 列联表检验, 各组斜坡总体 TIC 曲线类型分布具有统计学差异。 [$\chi^2 = 132.144, \text{df}(\text{自由度}) = (R - 1) \times (C - 1) = 8, P < 0.01$], 提示受肿瘤侵犯斜坡多为 IV 及 V 型曲线。见表 3。

2.3 ADC 值与 DCE-MRI 对斜坡受侵诊断能力

2.3.1 ADC 值与 DCE-MRI 的最佳诊断阈值 ROC 曲线越靠近左上角, 试验的准确性就越高。最靠近左上角的 ROC 曲线的点是诊断的最佳阈值, 其假阳性和假阴性的总数最少。据此, ADC 值

及 DCE-MRI 各项参数诊断斜坡受侵的最佳阈值: ADC 值 $> 0.45 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, SI% $> 121.1\%$, PV > 1050 , TTP $< 92.5 \text{ s}$ 。见图 3。

表 3 各组动态增强斜坡 TIC 曲线类型分布

Tab. 3 Distribution of TIC curve types of subjects in each group

分组	<i>n</i>	TIC 曲线类型				
		I 型	II 型	III 型	IV 型	V 型
斜坡正常组	40	37	2	0	1	0
斜坡受侵组	48	1	4	0	19	24
斜坡放疗后改变组	21	9	3	9	0	0

2.3.2 斜坡受侵组 ADC 值和 DCE-MRI 参数与诊断符合情况 比较 ADC 值与 DCE-MRI 各参数诊断斜坡受侵组的真阳性数及假阴性数, $\chi^2 = 4.352$, 自由度 = 4, $P > 0.05$, 故可认为 ADC 值与 DCE-MRI 序列各参数对诊断斜坡受侵的敏感性差异无统计学意义。见表 4。

表 4 ADC 值与 DCE-MRI 各参数诊断斜坡受侵的敏感性

Tab. 4 The sensitivity of ADC value and DCE-MRI parameters in diagnosing patients with slope invasion

成像参数	真阳性数	假阴性数	χ^2	<i>P</i>
SI%	43	5		
PV	46	2		
TTP	40	8	4.352	0.36
TIC 曲线	43	5		
ADC 值	44	4		

2.3.3 MRI 各成像参数分析 选定斜坡正常组及放疗后斜坡改变组中数值接近受侵组者定为假阳性, 斜坡受侵组中接近未受侵组者定为假阴性, 以此作为观察指标推断各成像参数的准确性。假阳性与假阴性之和越大, 总数固定情况下, 则其真阳性与真阴性之和越小, 准确性为 (真阳性 + 真阴性) / 总例数 $\times 100\%$, 对于判定斜坡是否受侵, 在 DCE-MRI 序列中, 诊断准确性为 TIC 曲线 $> PV > SI\% > TTP$, 其中以 TIC 曲线准确性最高。如果以 DWI 与 DCE-MRI 两者相比较, 由于 DCE-MRI 序列 TIC 曲线重叠数小于 DWI 序列中 ADC 值交叉数, 故 DCE-MRI 序列准确性要高于 DWI 序列, 如果两者相互结合, 则其准确性将会更高。见表 5。

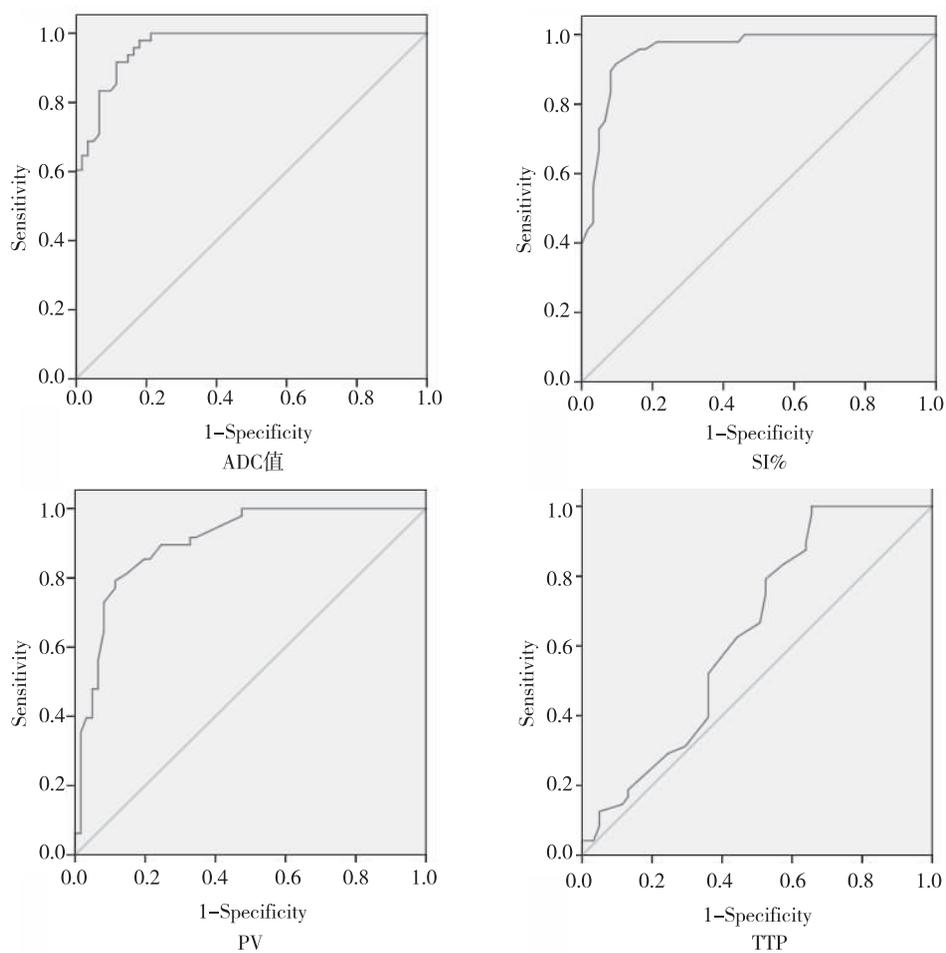


图 3 ADC 值与 DCE-MRI 的 ROC 曲线图

Fig. 3 The ROC curves of ADC value and DCE-MRI parameters

表 5 ADC 值和 DCE-MRI 各参数与受检者的诊断符合情况

Tab. 5 The diagnosis coincidence conditions of ADC value and DCE - MRI parameters

成像参数	斜坡正常组 假阳性数	斜坡受侵组 假阴性数	放疗后斜坡 改变组 假阳性数	合计
ADC 值	0	4	7	11
SI%	2	5	13	20
PV	8	2	3	13
TTP	35	8	0	43
TIC 曲线	1	5	0	6

3 讨论

正常斜坡 DWI 均为低信号, ADC 值为 $(0.02 \pm 0.02) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 原因可能为斜坡内水分子含量少, DWI 对水分子弥散不敏感; 斜坡内水分子

弥散未受到明显限制。研究发现斜坡受侵组 ADC 值大于放疗后斜坡改变组及斜坡正常组, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。这是由于斜坡受侵后斜坡骨质和脂肪组织为软组织肿瘤所取代, 肿瘤组织由丰富的肿瘤血管和大量的肿瘤细胞所构成, 其内水分子大量增多, 不同方向水分子扩散运动的速度和范围明显增加, 因而 ADC 值持续升高; 同时肿瘤细胞大量分裂增殖, 核浆比持续增大, 细胞内液和细胞间隙的细胞外液水分子弥散持续受限, 此时 DWI 信号呈持续高信号, 所以斜坡受侵后较正常骨组织 ADC 值明显增高。正常斜坡 NPC 患者斜坡内主要为脂肪组织, 脂肪细胞对放疗不敏感, 在所受放疗剂量较低时, 放疗一般对其影响不大, 因此放疗前后 DWI 信号及 ADC 值均未见明显改变^[3]; 而受侵斜坡放疗后, 肿瘤细胞大量丢失, 肿瘤血管大量减少, 其内有纤维组织成分或死骨成分, 同时也有少量的血管增生和肉芽组织增生, 因而 ADC 值较斜坡受侵组降低, 较斜坡正常组稍许

增高^[4]。正常斜坡主要为脂肪组织和骨质成分为主,血管数量相对较少,血供相对较低,所以其 PV 较低,SI% 较低,TTP 较短。研究发现斜坡受侵组 ADC、SI% 及 PV 值高于放疗后改变斜坡组及斜坡正常组,差异有统计学意义;放疗后斜坡改变组 TTP 值高于斜坡受侵组及斜坡正常组,差异有统计学意义;这是由于 NPC 侵犯斜坡以后,斜坡内脂肪及骨质成分为大量肿瘤细胞所取代,恶性肿瘤特有的快速生长方式需要血供的大量增加,肿瘤的生成大量新生血管^[5]。新生肿瘤血管增加导致肿瘤局部对比剂的流入量增加,血管通透性的增高增大了肿瘤局部区域对比剂的渗出量^[6]。MRI 造影剂 Gd-DTPA 为细胞外间隙非特异性造影剂,其分布容量完全与细胞外间隙容量一致,它的注射剂量与其组织内浓度之间存在着线性关系,肿瘤组织高灌注量及高渗出使得斜坡受侵部位 PV 明显增高,SI% 明显增高,TTP 缩短,当其流速过快时,TTP 值的大小与斜坡正常组基本相似($P > 0.05$)。受侵斜坡放疗后,肿瘤细胞大量丢失,肿瘤血管大量减少,其内纤维组织成分或死骨成分增加,同时也有少量的血管增生和肉芽组织增生,血管壁增厚,管腔狭窄,血流缓慢,故病灶区的 PV 及 SI% 均降低,强化时间 TTP 延长。

根据 ROC 曲线得出 ADC 值及 DCE-MRI 各项参数诊断斜坡受侵的最佳阈值,ADC 值 $> 0.45 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,SI% $> 121.1\%$,PV > 1050 ,TTP $< 92.5 \text{ s}$ 。各参数诊断 48 例斜坡受侵的敏感性差异无统计学意义。在 DCE-MRI 序列中,诊断斜坡受侵准确性

为 TIC 曲线 $> PV > SI\% > TTP$,其中以 TIC 曲线准确性最高。如果以 DWI 与 DCE-MRI 两者相比较,由于 DCE-MRI 序列 TIC 曲线重叠数小于 DWI 序列中 ADC 值相交叉数,故 DCE-MRI 序列准确性要高于 DWI 序列,如果两者相互结合,则其准确性将会更高。

综上所述,DWI 及 DCE-MRI 诊断鼻咽癌斜坡受侵均有较高的敏感性和准确性,两者联合检查效果更好。

4 参考文献

- [1] 潘纯国. 从长期结果和剂量学上评价鼻咽癌常规放疗治疗后颅底推量的价值 [D]. 广州:中山大学, 2009.
 - [2] 胡望远,周玲,杨昕. 鼻咽癌斜坡侵犯 MRI 表现与 IM-RT 靶区勾画的关系 [J]. 肿瘤学杂志, 2010(2): 119 - 122.
 - [3] 聂翔,李金高. 磁共振弥散成像在肿瘤中的应用进展 [J] 实用癌症杂志, 2009(3): 326 - 328.
 - [4] 谷铎之,刘泰福,潘国英. 肿瘤放射治疗学 [M] 北京:人民卫生出版社, 1983: 241 - 259.
 - [5] 刘佩芳,鲍润贤,牛响,等. 乳腺良恶性病变动态增强 MRI 表现特征与血管生成相关性的初步研究 [J]. 中华放射学杂志, 2002(11): 7 - 12.
 - [6] 田丽,刘立志. 范卫君. 鼻咽癌 MRI 动态增强参数与微血管密度和血管内皮生长因子表达的相关性研究 [J]. 中山大学学报:医学版, 2009(3): 336 - 340.
(2014-10-11 收稿,2014-11-20 修回)
中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 赵 毅
-
- (上接第 837 页)
- [8] 蒋卫清,鲍红光,韩流. FloTrac/Vigileo 系统在围手术期血流动力学监测中的应用 [J]. 现代生物医学进展, 2012(12): 1580 - 1582.
 - [9] Slagt C, Malagon I, Groeneveld AB. Systematic review of uncalibrated arterial pressure waveform analysis to determine cardiac output and stroke volume variation [J]. Br J Anaesth, 2014(4): 626 - 637.
 - [10] Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies [J]. Intensive Care Med, 2010(9): 1475 - 1483
 - [11] Cherpanath TG, Geerts BF, Lagrand WK, et al. Basic concepts of fluid responsiveness [J]. Neth Heart J, 2013(12): 530 - 536.
 - [12] Preau S, Saulnier F, Dewavrin F, et al. Passive leg raising is predictive of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with severe sepsis or acute pancreatitis [J]. Crit Care Med, 2010(3): 819 - 825.
 - [13] Nickel N, Kempf T, Tapken H, et al. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. Am J Respir, 2008(175): 534 - 541.
(2014-09-17 收稿,2014-10-20 修回)
中文编辑: 文箬颖; 英文编辑: 赵 毅