

## MR perfusion imaging parameters analysis of rectal cancers with different pathologic characteristics

TANG Cui<sup>1</sup>, XU Jinming<sup>1</sup>, LU Xiaoling<sup>1</sup>, QIU Shixiong<sup>1</sup>, ZHANG Lanhua<sup>1</sup>,  
TENG Meizhu<sup>1</sup>, ZUO Xiaoming<sup>2</sup>, WANG Peijun<sup>3\*</sup>

(1. Department of Radiology, 2. Department of Pathology, Yangpu Hospital of Tongji University, Shanghai 200090, China; 3. Department of Radiology, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore MR perfusion imaging parameters changes of rectal cancers with different pathologic characteristics. **Methods** Image and pathological data of 35 patients with rectal cancer confirmed by pathology were retrospectively analyzed. MR perfusion imaging scan were performed on all patients. The perfusion parameters of rectal cancer and normal rectal beside rectal cancer were calculated, including contrast agent volume transfer constant (Ktrans), rate constant (Kep), extravascular extracellular space fractional volume (Ve) and initial area under curve (iAUC). Pathological characteristics of rectal cancer were analyzed, including tumor differentiation degree, T stage, N stage, vascular invasion and perineural invasion. Statistical analysis of perfusion parameters in different pathologic states was carried out. **Results** Compared with normal rectum, rectal cancer had higher Ktrans and iAUC (both  $P < 0.05$ ), lower Ve ( $P < 0.05$ ), but Kep had no significant difference ( $P = 0.345$ ). Ktrans, Ve, Kep and iAUC of different pathology differentiation degree rectal cancer all had no statistical significance (all  $P > 0.05$ ). Compared with T1—2 stage, T3—4 stage of rectal cancer had higher Ktrans and Kep (both  $P < 0.05$ ), but iAUC and Ve had no significant difference (both  $P > 0.05$ ). Compared with N0 stage, N1—2 stage of rectal cancer had higher Kep ( $P = 0.006$ ), and other perfusion parameters all had no significant difference (all  $P > 0.05$ ). MR perfusion parameters of rectal cancer with vascular and perineural invasion or not had no significant difference (both  $P > 0.05$ ). **Conclusion** MRI perfusion parameters can reflect different pathological characteristics of rectal cancer.

**[Key words]** Rectal neoplasms; Magnetic resonance imaging; Pathology

DOI:10.13929/j.1003-3289.2016.10.017

## 不同病理特征直肠癌的 MR 灌注成像参数分析

唐 翠<sup>1</sup>, 续晋铭<sup>1</sup>, 卢晓玲<sup>1</sup>, 邱诗雄<sup>1</sup>, 张兰花<sup>1</sup>, 滕美珠<sup>1</sup>, 左晓明<sup>2</sup>, 王培军<sup>3\*</sup>

(1. 同济大学附属杨浦医院放射科, 2. 病理科, 上海 200090; 3. 同济大学附属同济医院放射科, 上海 200065)

**[摘要]** **目的** 探讨不同病理特征直肠癌 MR 灌注成像参数的改变。 **方法** 回顾性分析经病理确诊为直肠癌的 35 例患者影像及病理资料, 所有患者均接受 MR 灌注成像检查, 并获得直肠癌和癌周正常直肠壁各 MR 灌注参数值[对比剂容积转换常数(Ktrans)、速率常数(Kep)、血管外细胞外间隙容积分数(Ve)及初始强化曲线下面积(iAUC)]。分析病理学特征, 包括组织分化程度、T 分期、N 分期、脉管浸润和神经周围浸润情况; 对不同病理状态的 MR 灌注参数值进行统计学分析。 **结果** 直肠癌 Ktrans 及 iAUC 均高于癌周正常直肠壁( $P$  均  $< 0.05$ ), 直肠癌 Ve 低于癌周正常直肠壁( $P < 0.05$ ), Kep 差异无统计学意义( $P = 0.345$ )。不同组织分化程度直肠癌的 Ktrans、Ve、Kep 和 iAUC 差异均无统计学意义( $P$  均  $>$

**[基金项目]** 2015 年度上海市杨浦区卫计委、科委青年项目(YP15Q07)。

**[第一作者]** 唐翠(1982—), 女, 四川遂宁人, 在读硕士, 医师。研究方向: 消化道疾病的影像学诊断。E-mail: tangcui82@163.com

**[通信作者]** 王培军, 同济大学附属同济医院放射科, 200065。E-mail: tongjipjwang@vip.sina.com

**[收稿日期]** 2016-04-26 **[修回日期]** 2016-07-20

0.05)。T3~4 期直肠癌 Ktrans 及 Kep 较 T1~2 期显著升高( $P$ 均 $<0.05$ )；T1~2 期与 T3~4 期直肠癌的 iAUC 及 Ve 差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。N1~2 分期的 Kep 高于 N0 分期( $P=0.006$ )，余各灌注参数差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。有无脉管浸润和神经周围浸润的直肠癌 MR 灌注参数差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。**结论** 直肠癌的 MR 灌注成像参数可反映其不同病理特征。

**[关键词]** 直肠肿瘤；磁共振成像；病理学

**[中图分类号]** R735.37；R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2016)10-1540-05

直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一，发病率呈逐年上升趋势。对于直肠癌主要采取手术治疗，全直肠系膜切除术是目前中低位直肠癌的标准手术方式<sup>[1]</sup>。近年来，抑制肿瘤血管生成已成为治疗恶性肿瘤的方法之一。研究<sup>[2]</sup>表明，在转移性结直肠癌的一线及二线治疗中，加入抗血管生成靶向药物可显著延长患者生存期。同时，直肠癌的病理学特征与肿瘤复发、转移有密切关系。因此，治疗前准确评价直肠癌的血流灌注状态及病理学特征，对选择治疗方案、判断预后具有重要意义。本研究旨在探讨不同病理特征直肠癌的 MR 灌注成像参数的改变。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析 2015 年 5 月—2016 年 2 月于同济大学附属杨浦医院经肠镜活检病理确诊为直肠癌的 35 例患者影像及病理资料，其中男 21 例，女 14 例，年龄 38~82 岁，平均(62.8±10.3)岁，主要因大便带血就诊。所有患者均于术前 1 周内接受直肠 MR 灌注成像检查。

**1.2 仪器与方法** 采用 Siemens Magnetom Skyra 3.0T MR 仪，8 通道体部相控阵线圈，进行全盆腔扫描。于检查前 2 h 清洁肠道，静脉注射肠道解痉剂减少肠道蠕动。

先行常规轴位 T1W 序列及轴位、矢状位 T2W 序列平扫。T1W 扫描参数：TR 612 ms，TE 20 ms，矩阵 384×270，FOV 320 mm×260 mm。T2W 扫描参数：TR 1 600 ms，TE 96 ms，矩阵 320×200，FOV 380 mm×297 mm。采用 EPI 行 DWI 扫描，TR 5 900 ms，TE 67 ms，层厚 3 mm，层间距 3 mm，矩阵 112×140，FOV 230 mm×230 mm，b 值为 0、800 s/mm<sup>2</sup>。最后行 MR 灌注扫描，首先采用 T1-vibe 序列行 3D 双翻转角(2°和 15°)扫描，TR 6.5 ms，TE 2.2 ms，FOV 320 mm×260 mm，层厚 3 mm，层间距 0。由高压注射器经肘正中静脉团注对比剂 Gd-DTPA 0.2 mmol/kg 体质量，流率 4 ml/s，后以相同流率跟注生理盐水 30 ml；再采用轴位 t1\_vibe\_fs\_tra\_dyn 序列行动态增强 MRI，TR 6.5 ms，TE 2.2 ms，层厚 3 mm，FOV 320 mm×260 mm，层间距

0，共行 35 期不间断动态扫描；后行轴位、冠状位、矢状位 T1W 序列增强扫描，TR 3.5 ms，TE 1.4 ms，矩阵 320×260，FOV 320 mm×260 mm。

**1.3 灌注参数的测量** 由 2 名高年资放射诊断医师在不知病理结果的情况下进行盲法分析。采用专用的 MR 灌注成像后处理软件平台 Siemens Tissue4D 与药代动力学“两室模型”获得体素灌注图<sup>[3]</sup>：①采用 Tissue4D 后处理软件对平扫及 MR 灌注图像进行同层面校准；②结合 T2WI、DWI 及增强扫描图像确定肿瘤的中心位置及边缘，分别于 MR 灌注图像的肿瘤中心位置、癌旁正常直肠壁(距离肿瘤边缘 $>2$  cm 的肠壁)各手动勾划 3 个椭圆形 ROI，面积约 20 mm<sup>2</sup>，生成时间-信号强度曲线(time-intensity curve, TIC)；③手动勾划 1 个圆球形感兴趣容积(volume of interest, VOI)，其内包含全部肿瘤病灶和部分正常肠壁；④选择动脉输入函数(arterial input function, AIF)模型，计算 VOI 的灌注值；⑤选择 VOI 内的各 ROI，获得对比剂容积转换常数(Ktrans)、速率常数(Kep)、血管外细胞外间隙容积分数(Ve)及初始强化曲线下面积(iAUC)值。⑥保存后处理图像，并计算各灌注参数的平均值，最终结果取 2 名医师测量的平均值。

**1.4 病理学评价** 按组织分化程度分为高、中、低分化。采用美国癌症联合委员会直肠癌 TNM 分期标准<sup>[4]</sup>：T0，未发现原发肿瘤；T1，肿瘤局限于黏膜及黏膜下层；T2，肿瘤浸润到达肌层；T3，肿瘤穿透肌层深达直肠周围脂肪；T4，肿瘤侵犯其他器官；N0，无区域淋巴结转移；N1，有 1~3 个区域淋巴结转移；N2，有 4 个以上区域的淋巴结转移。脉管浸润是肿瘤组织染色后，于镜下可见血管及淋巴管中的瘤栓或肿瘤浸润血管壁及淋巴管壁。神经周围浸润是肿瘤细胞包绕神经纤维，进入神经束膜内且沿其扩展的局部浸润现象。

**1.5 统计学分析** 采用 SPSS 20.0 统计分析软件，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  或中位数表示。直肠癌与癌旁正常肠壁 MR 灌注参数的比较采用两独立样本  $t$  检验。不同病理特征直肠癌的 MR 灌注参数比较采用 Kruskal-Wallis  $H$  秩和检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

直肠癌与癌旁正常肠壁灌注参数的比较见表 1、图 1。直肠癌 Ktrans 及 iAUC 均高于癌周正常直肠壁 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 直肠癌 Ve 低于癌周正常直肠壁 ( $P < 0.05$ ), Kep 差异无统计学意义 ( $P = 0.345$ )。

不同组织分化程度直肠癌的 Ktrans、Ve、Kep 和 iAUC 差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ , 表 2)。

T3~4 期直肠癌 Ktrans 及 Kep 较 T1~2 期显著升高 ( $P$  均  $< 0.05$ ; 表 2、图 2)。T1~2 期与 T3~4 期直肠癌的 iAUC 及 Ve 差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。

N1~2 期的 Kep 高于 N0 期 ( $P = 0.006$ , 图 3、表 2), 余各灌注参数差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。

有无脉管浸润和神经周围浸润的直肠癌 MR 灌注参数差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ , 表 2)。

3 讨论

MR 灌注成像是通过小分子对比剂在组织内的运动情况来反映肿瘤的微血管状态, 可定量计算反映微循环的灌注参数。本研究中直肠癌 Ktrans 及 iAUC 值均高于癌周正常直肠壁 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 与 Yao 等<sup>[5-6]</sup> 研究结果一致。Ktrans 是单位时间内对比剂从血管内扩散到血管外的速度, 主要受血流灌注、对比剂经血管壁的转运过程及对比剂在细胞间隙中扩散过程的影响。iAUC 是综合反映肿瘤组织的整体血流灌注, 以及肿瘤间质空间指数的半定量参数<sup>[7]</sup>。由于肿瘤生长和转移需要丰富的新生血管, 肿瘤新生血管具有基底膜不完整、内皮细胞间隙增宽等结构和功能不完善的特点, 导致了 Ktrans 和 iAUC 的增高, 提示 Ktrans 和 iAUC 可较好地反映肿瘤的血流灌注情况及血管通透性。

Ve 为细胞外间隙占整个体素的容积比, 与组织细胞密度及细胞外间隙中对比剂浓度有关。本研究中直

表 1 直肠癌与癌旁正常肠壁 MR 灌注参数的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

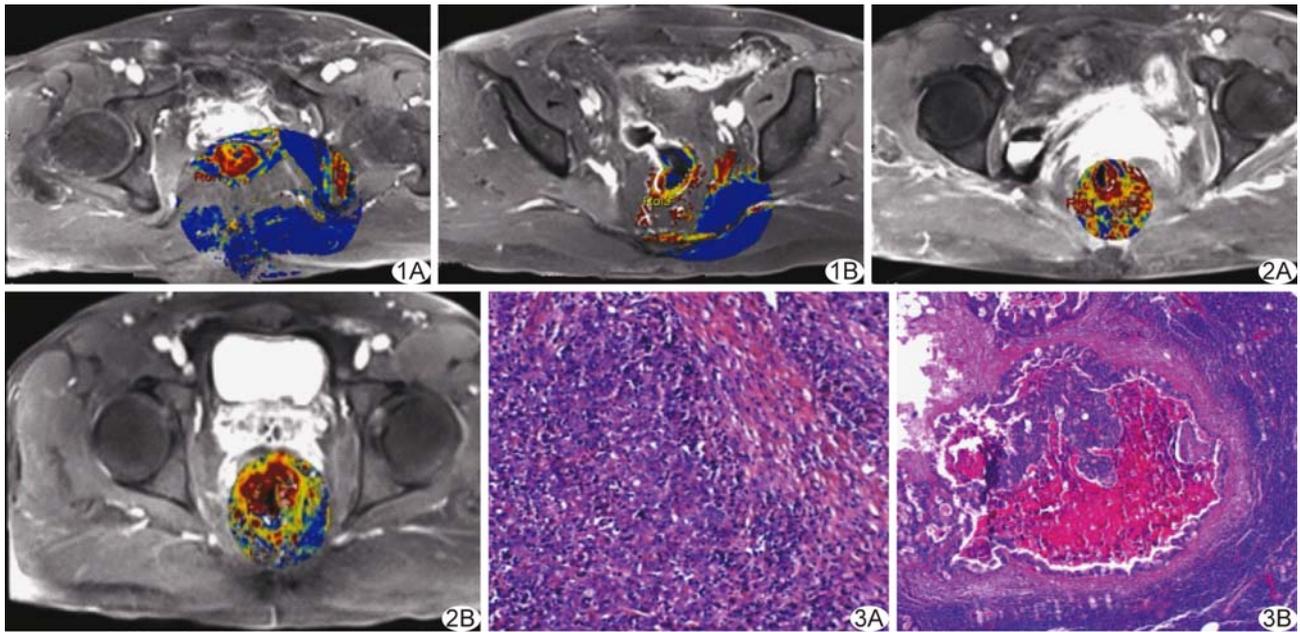
部位	Ktrans ( $\text{min}^{-1}$ )	Kep ( $\text{min}^{-1}$ )	Ve	iAUC
直肠癌	0.27±0.10	0.72±0.18	0.33±0.12	23.08±11.56
癌周正常直肠壁	0.18±0.14	0.55±0.43	0.41±0.16	19.52±7.18
t 值	2.96	0.95	2.75	2.77
P 值	0.004	0.345	0.008	0.007

表 2 不同病理特征直肠癌的 MR 灌注参数的比较 (中位数)

病理特征	Ktrans ( $\text{min}^{-1}$ )	Kep ( $\text{min}^{-1}$ )	Ve	iAUC
组织分化程度				
高分化 (n=5)	0.27	0.68	0.32	22.18
中分化 (n=27)	0.29	0.59	0.43	24.25
低分化 (n=3)	0.30	0.67	0.42	25.32
P 值	0.13	0.48	0.51	0.08
T 分期				
T1~2 (n=19)	0.24	0.58	0.34	21.85
T3~4 (n=16)	0.37	0.83	0.36	25.18
P 值	0.003	<0.001	0.58	0.16
N 分期				
N0 (n=24)	0.26	0.58	0.32	23.15
N1~2 (n=11)	0.31	0.82	0.29	24.27
P 值	0.18	<0.001	0.34	0.47
脉管浸润				
无 (n=31)	0.25	0.58	0.41	22.68
有 (n=4)	0.29	0.66	0.48	24.25
P 值	0.64	0.41	0.13	0.76
神经周围浸润				
有 (n=2)	0.29	0.64	0.48	22.18
无 (n=33)	0.26	0.63	0.43	21.07
P 值	0.47	0.31	0.19	0.12

肠癌 Ve 低于癌周正常直肠壁 ( $P < 0.05$ ), 而 Kim 等<sup>[8]</sup> 研究发现两者间的 Ve 无明显差异, 可能因肿瘤的生理微环境不同。直肠癌灌注参数 Ktrans 增高和 Ve 减低的情况下, Kep 和 iAUC 应增高, 但本研究中 Kep 差异无统计学意义 ( $P = 0.345$ ), 有待扩大样本量进一步研究。

由于恶性程度越高的肿瘤的血供越丰富、血管越不成熟、管壁渗透性越高, 其 Ktrans 应越高, 但本研究不同组织分化程度直肠癌的 Ktrans、Ve、Kep 和 iAUC 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 提示 Ktrans 对肿瘤细胞的异型性程度并不敏感, 与肖晓娟等<sup>[9-10]</sup> 的研究结果一致。Kim 等<sup>[8]</sup> 研究发现随着肿瘤分化程度的减低, Ktrans 逐渐升高, 分析原因可能为受肿瘤局部综合因素的影响, 恶性肿瘤的微环境存在很大



**图 1** 患者男,63 岁,直肠癌,MR 灌注成像伪彩图 A. 癌组织, $K_{trans}=0.159 \text{ min}^{-1}$ , $K_{ep}=0.901 \text{ min}^{-1}$ , $V_e=0.174$ , $iAUC=15.768$ ; B. 癌周正常直肠壁, $K_{trans}=0.096 \text{ min}^{-1}$ , $K_{ep}=0.683 \text{ min}^{-1}$ , $V_e=0.389$ , $iAUC=13.636$  **图 2** 直肠癌 MR 灌注成像伪彩图 A. 患者女,55 岁,T2 期, $K_{trans}=0.219 \text{ min}^{-1}$ , $K_{ep}=0.425 \text{ min}^{-1}$ , $V_e=0.514$ , $iAUC=30.725$ ; B. 患者男,49 岁,T3 期, $K_{trans}=0.410 \text{ min}^{-1}$ , $K_{ep}=1.050 \text{ min}^{-1}$ , $V_e=0.363$ , $iAUC=34.804$  **图 3** 患者男,75 岁,直肠癌低分化腺癌(T3N1)病理图 A. 癌组织(HE $\times 100$ ),癌细胞分化差,多形性,细胞弥漫分布,核分裂象多见; B. 癌旁淋巴结(HE $\times 400$ ),淋巴窦内见团状的癌细胞,着色较强,提示直肠系膜内淋巴结转移

差异。本组高、低分化直肠癌样本量较小(分别为 5 例、3 例),可能导致研究结果存在偏倚,有待扩大样本量进一步研究。

本研究中 T3~4 期直肠癌  $K_{trans}$  及  $K_{ep}$  较 T1~2 期显著升高( $P$  均  $< 0.05$ ),提示随着肿瘤生长,肿瘤内部血流速度及血流量增加、血管表面渗透面积增大,使局部血管通透性进一步增大。

直肠癌淋巴结转移的术前评价是一项重要评估内容,临床常采用的淋巴结检测方法为 MRI 和 CT。目前主要根据淋巴结的大小和形态判断直肠癌淋巴结转移。王亚宁等<sup>[11]</sup>认为 DWI 评价直肠癌淋巴结转移的特异度及阳性预测值仅为 55.6% 及 66.7%。Langman 等<sup>[12]</sup>研究发现约 1/3 的直肠癌转移淋巴结直径  $< 3 \text{ mm}$ ,50% 以上的直肠癌转移淋巴结  $\leq 5 \text{ mm}$ ,因此,单纯依靠淋巴结的形态或大小来判断其是否转移存在一定局限性。Yeo 等<sup>[13]</sup>研究认为直肠癌 MR 灌注参数与淋巴结转移与否无相关性。Yao 等<sup>[5]</sup>认为直肠癌是否伴淋巴结转移与  $K_{trans}$  有关。本研究中 N1~2 分期的  $K_{ep}$  高于 N0 分期( $P=0.006$ ), $K_{trans}$  差异无统计学意义( $P>0.05$ ),可能因淋巴结转移受病程长短、病理分化程度、个体差异等因素的影响,故

与既往研究<sup>[5,13]</sup>结果差异较大。

淋巴和血行转移是直肠癌转移的重要途径,有研究<sup>[14]</sup>表明静脉浸润、淋巴管浸润及神经周围浸润均是直肠癌患者预后差的独立影响因素。本研究中有无淋巴管浸润和神经周围浸润的直肠癌 MR 灌注参数差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ );能否依靠肿瘤的 MR 灌注参数评估淋巴结转移、脉管和神经周围浸润,尚有待进一步研究。

综上所述,MR 灌注成像参数可反映直肠癌的高血流灌注、丰富的微血管状态,提示 MR 灌注成像参数可反映直肠癌的不同病理特征。

### [参考文献]

[1] Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancersurgery—the clue to pelvic recurrence? Br J Surg, 1982, 69 (10):613-616.  
 [2] Jain RK, Duda DG, Clark JW, et al. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. Nat Clin Pract Oncol, 2006, 3(1):24-40.  
 [3] Hylton N. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as an imaging biomarker. J Clin Oncol, 2006, 24 (20): 3293-3298.

- [4] 美国癌症联合委员会(AJCC)/国际抗癌联盟(UICC). 结直肠癌 TNM 分期系统(2010 年第七版). [2016-04-20]. [http://wenku.baidu.com/link?url=04kggtVKclBqN1x2o5C2O8zR-PHRokZpt-PHj6gaSd\\_B3JiNsRC7YGgNJDQR-y1YF7VQHD-ntUn3BkmksI70OKmlREhv56PSNuDTHD0knLHC](http://wenku.baidu.com/link?url=04kggtVKclBqN1x2o5C2O8zR-PHRokZpt-PHj6gaSd_B3JiNsRC7YGgNJDQR-y1YF7VQHD-ntUn3BkmksI70OKmlREhv56PSNuDTHD0knLHC)
- [5] Yao WW, Zhang H, Ding B, et al. Rectal cancer: 3D dynamic contrast-enhanced MRI; correlation with microvascular density and clinicopathological features. *Radiol Med*, 2011, 116 (3): 366-374.
- [6] Janssen MH, Aerts HJ, Kierkels RG, et al. Tumor perfusion increases during hypofractionated short-course radiotherapy in rectal cancer: Sequential perfusion-CT findings. *Radiother Oncol*, 2010, 94(2):156-160.
- [7] 史红媛, 田迎, 罗松, 等. 动态增强 MRI、扩散加权成像及光学成像联合监测抗血管生成治疗后肿瘤反应的动物实验研究. *中华放射学杂志*, 2012, 46(3):269-274.
- [8] Kim YE, Lim JS, Choi J, et al. Perfusion parameters of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with rectal cancer: Correlation with microvascular density and vascular endothelial growth factor expression. *Korean J Radiol*, 2013, 14 (6):878-885.
- [9] 肖晓娟, 卢宝兰, 杨心悦, 等. 定量磁共振灌注成像用于评价直肠癌的微血管灌注及渗透性. *中国病理生理杂志*, 2015, 31 (12): 2164-2168.
- [10] 沈浮, 陆建平, 陈录广, 等. 动态增强磁共振成像在直肠癌术前诊断中的应用研究. *中国医学计算机成像杂志*, 2016, 22(1):39-43.
- [11] 王亚宁, 时高峰, 杜煜. MR-DWI 在结直肠癌术前 N 分期中的价值及与螺旋 CT 增强扫描的比较研究. *中国肿瘤临床*, 2011, 38 (5):280-283.
- [12] Langman G, Patel A, Bowley DM. Size and distribution of lymph nodes in rectal cancer resection specimens. *Dis Colon Rectum*, 2015, 58(4):406-414.
- [13] Yeo DM, Oh SN, Jung CK, et al. Correlation of dynamic contrast-enhanced MRI perfusion parameters with angiogenesis and biologic aggressiveness of rectal cancer: Preliminary results. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 41(2):474-480.
- [14] Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum*, 2008, 51(5):503-507.

## 《中国医学影像技术》投稿要求(二)

**8 基金项目** 书写格式应为:××基金(编号××)。基金论文投稿时应同时将基金项目批文扫描上传。本刊将优先选登基金论文。

**9 第一作者** 书写格式为:姓名(出生年—),性别,籍贯,学位,职称,研究方向和 E-mail。尚未毕业者学位写为“在读××”,如“在读硕士”、“在读博士”。投稿时,简介中需注明第一作者联系电话。

**10 通信作者** 通常为稿件所涉及研究工作的负责人,通信作者简介包括其姓名、单位、邮编和 E-mail。

**11 摘要** 研究论著和综述性论文均须附中、英文摘要,英文在前,中文在后;经验交流和短篇报道不设摘要。摘要应以第三人称撰写,不宜超过 350 个汉字,不宜使用“我们”、“作者”等词作为主语。研究论著类论文的摘要应按结构式摘要的特征撰写,包括目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)、结论(Conclusion)四项。综述性论文的摘要应按指示性摘要的特征撰写,简要叙述文章内容,无须按“四项式”编写。摘要应具有独立性和自明性,并且拥有与文献同等量的主要信息,在有限的字数内向读者提供尽可能多的定性或定量的信息,充分反映该研究的创新之处。英文摘要在 300 个实词左右,内容和形式要求与中文摘要基本对应。

**12 关键词** 中文关键词应以《医学主题词注释字顺表(2002 年版)》为准,以标引能表达全文主题概念的叙词 2~5 个,尽量少用自由词。英文关键词应与中文对应,以《医学主题词注释字顺表(2002 年版)》及《Mesh》内所列的主题词为准,每个英文关键词第一个词的首字母大写,各关键词之间用分号隔开。

**13 正文标题层次** 如:1 资料与方法(或材料与材料),1.1 资料(或材料),1.2 方法,2 结果,3 讨论,一般不超过三级标题,文内连序号为圈码,如①、②、③……表示。

**14 医学名词** 应注意规范、标准、前后统一,尽量少用缩略语,原词过长且在文中多次出现(2 次以上)者,可于括号内写出全称并加注简称,以后用简称。医学名词术语,以全国科学技术名词审定委员会审定公布的医学名词为准。