

## Intravoxel incoherent motion MRI for prediction of histological grade and muscle invasion in bladder urothelial carcinoma

ZHANG Miaomiao<sup>1</sup>, CHEN Yan<sup>1\*</sup>, CONG Xinying<sup>2</sup>

(1. Department of Imaging Diagnosis, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2. Department of Imaging, China Rehabilitation Research Center, Beijing Bo'ai Hospital, Beijing 100068, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the utility value of MR intravoxel incoherent motion (IVIM) in histological grading and muscle invasion of bladder urothelial carcinoma. **Methods** According to postoperative histologic grade and T staging, 60 patients with bladder urothelial carcinoma confirmed by surgery and pathology were divided into low grade (LG) group and high grade (HG) group, as well as muscle-noninvasive bladder cancer (NMIBC) or muscle-invasive bladder cancer (MIBC) group. MR IVIM parameters (apparent diffusion coefficient standard [ADC<sub>st</sub>], true diffusion coefficient [D], pseudodiffusion coefficient [D\*] and perfusion fraction [f]) were compared with independent-samples *t* tests. A binary Logistic regression model was established to evaluate the predicted probability of combined IVIM parameters. ROC curves of IVIM parameters and their combination's predicted probability were drawn, and the diagnostic efficiency was evaluated. **Results** ADC<sub>st</sub>, D and f values of HG group were significantly lower than those of LG group (all  $P < 0.05$ ). Area under ROC curve (AUCs) for ADC<sub>st</sub>, D and f value to differentiate HG from LG were 0.88, 0.86 and 0.72, respectively (all  $P < 0.01$ ), and AUCs for predicted probability of combined ADC<sub>st</sub> and D, combined ADC<sub>st</sub> and f and combined D and f were 0.91, 0.90 and 0.88, respectively (all  $P < 0.0001$ ). ADC<sub>st</sub>, D and f values of MIBC group were significantly lower than those of NMIBC group (all  $P < 0.0001$ ). AUCs for ADC<sub>st</sub>, D and f value to differentiate MIBC from NMIBC were 0.91, 0.85 and 0.88, respectively (all  $P < 0.0001$ ), and all AUCs for predicted probability of combined ADC<sub>st</sub> and D, combined ADC<sub>st</sub> and f and combined D and f were both 0.93 (all  $P < 0.0001$ ). **Conclusion** Lower ADC<sub>st</sub>, D and f values may indicate greater possibility of high grade and muscle invasion of bladder urothelial carcinoma. Combination of IVIM parameters can improve diagnostic efficacy.

**[Key words]** Bladder urothelial carcinoma; Intravoxel incoherent motion; Pathological grade; T stage

DOI: 10.13929/j.1003-3289.201709137

## MR 体素内不相干运动成像评价膀胱尿路上皮癌病理分级及肌层侵犯

张苗苗<sup>1</sup>, 陈 雁<sup>1\*</sup>, 丛欣莹<sup>2</sup>

(1. 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院影像诊断科, 北京 100021;  
2. 中国康复研究中心北京博爱医院影像科, 北京 100068)

**[摘要]** 目的 探讨 MR 体素内不相干运动成像(IVIM)在膀胱尿路上皮癌病理分级及肌层侵犯中的应用价值。方法

[第一作者] 张苗苗(1990—), 女, 山东德州人, 在读硕士。研究方向: MRI 在膀胱癌侵袭性方面的应用研究。E-mail: zmm110408@126.com

[通信作者] 陈雁, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院影像诊断科, 100021。E-mail: doctorchenyan626@sina.com

[收稿日期] 2017-09-25 [修回日期] 2018-01-22

将60例经手术及病理证实的膀胱尿路上皮癌患者分为低级别(LG)和高级别(HG)组、非肌层侵犯(NMIBC)和肌层侵犯(MIBC)组。比较组间IVIM参数[表观弥散系数标准值(ADC<sub>st</sub>)、慢扩散系数(D)、灌注分数(f)和快扩散系数(D\*)]，建立二元Logistic回归模型，计算IVIM参数两两组合的预测概率值；绘制IVIM参数及其组合预测概率值的ROC曲线，并评价其诊断效能。结果 HG组ADC<sub>st</sub>、D和f值低于LG组(P均<0.05)，其ROC曲线下面积(AUC)分别为0.88、0.86、0.72(P均<0.01)；ADC<sub>st</sub>和D、ADC<sub>st</sub>和f、D和f组合预测概率值的AUC分别为0.91、0.90和0.88(P均<0.0001)。MIBC组ADC<sub>st</sub>、D和f值低于NMIBC组(P均<0.0001)，其AUC分别为0.91、0.85和0.88(P均<0.0001)；ADC<sub>st</sub>和D、ADC<sub>st</sub>和f、D和f组合预测概率值的AUC值均为0.93(P均<0.0001)。结论 ADC<sub>st</sub>、D和f值越低，提示膀胱尿路上皮癌病理分级越高，侵犯肌层可能性越大；IVIM多参数组合可提高诊断效能。

[关键词] 膀胱尿路上皮癌；体素内不相干运动；病理分级；T分期

[中图分类号] R737.14；R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2018)04-0595-06

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一，约90%病理类型为尿路上皮癌<sup>[1]</sup>。DWI是术前评估膀胱癌T分期的最佳MR扫描序列<sup>[2]</sup>，ADC值有助于鉴别良恶性病变并预测膀胱癌组织学分级<sup>[3]</sup>；但传统DWI通过单指数模型计算的ADC值受肿瘤血供影响。通过DWI体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)双指数模型获得的纯扩散系数(true diffusion coefficient, D)值能更真实地反映水分子扩散信息；灌注分数(perfusion fraction, f)值和伪扩散系数(pseudodiffusion coefficient, D\*)值可准确反映肿瘤组织的微循环灌注情况<sup>[4]</sup>。本研究探讨MR IVIM各参数值评价膀胱尿路上皮癌病理分级及肌层侵犯的价值。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2016年4月—2017年3月本院接受膀胱常规MR及IVIM检查、经术后病理证实且病灶最大径≥7 mm的膀胱尿路上皮癌患者60例，男52例，女8例，年龄26~86岁，中位年龄60岁。其中无症状体检发现4例，表现为无痛性肉眼血尿54例，下腹部疼痛2例；初诊者50例，肿瘤复发者10例；单发病灶40例，多发病灶20例；伴盆腔淋巴结转移5例，伴同侧输尿管扩张积水14例。60例中，39例接受经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)，21例接受膀胱部分切除术或根治性膀胱切除术，其中3例于新辅助化疗后再行手术治疗。MR检查与手术间隔时间为0~20天，中位时间6天。本研究获得本院伦理委员会批准，患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 检查前1 h，嘱患者饮水300~500 ml适度充盈膀胱，对无禁忌证者肌注丁溴东莨菪碱1 ml。采用GE Discovery 750 3.0 T MR扫描仪，8通道体部相控阵线圈。嘱患者平卧，足先进，扫描范围自髂骨翼上缘至耻骨下缘水平。MR序列包括：①矢状位和轴位T2W，采用FSE脉冲序列；②轴位IVIM-DWI，采用单次激发平面回波序列，13个b值分别为0、10、25、50、75、100、150、200、400、800、1 000、1 500和2 000 s/mm<sup>2</sup>。各扫描序列参数见表1。

1.3 图像处理与分析 由2名分别具有5、25年膀胱疾病诊断经验的影像科医师单独阅片。采用GE AW 4.6 Functool MADC软件对图像进行后处理。选择肿瘤最大层面IVIM图像(b=1 000 s/mm<sup>2</sup>)高信号区，对于多发病灶选择最大病灶的最大层面，沿肿瘤边缘手动勾画ROI，同时结合T2WI避开血管、出血及坏死区。2名观察者分别独立测量ADC标准值(ADC<sub>st</sub>)、D、f和D\*值，并取平均值。

1.4 肿瘤病理分级与T分期诊断标准 按照文献[5-6]方法进行分级和分期。根据病灶术后病理分级分为低级别(low grade, LG)组和高级别(high grade, HG)组；根据病灶是否侵犯肌层分为非肌层侵犯(muscle-noninvasive bladder cancer, NMIBC；Ta或T1期)组和肌层侵犯(muscle-invasive bladder cancer, MIBC；≥T2期)组。

1.5 统计学分析 采用SPSS 21.0和MedCalc 15.8统计分析软件，以组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)及其95%置信区间(confidence intervals, CI)评估观察者间测量IVIM参数值的一致

表1 MR序列扫描参数

序列	TR(ms)	TE(ms)	回波链	矩阵	FOV(cm)	层厚(mm)	层间隔(mm)	激励次数
轴位T2W	4 298~4 965	102~109	21	320×256	20×20	3~5	0.3	1
矢状位T2W	6 019~6 352	103~111	21	320×256	20×20	3~5	0.3	1
IVIM	4 000	69	1	128×160	38×38	4	1	2

性,  $ICC > 0.80$  为一致性良好; 通过计算 2 名观察者间 IVIM 参数的变异系数(coefficient of variation, CV)评价 IVIM 参数测量的变异性,  $CV < 15\%$  为变异性低。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示; 以独立样本  $t$  检验比较不同病理分级及肌层侵犯组间 IVIM 参数的差异,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。建立二元 Logistic 回归模型, 计算组间差异有统计学意义的 IVIM 参数两两组合的预测概率值; 绘制单一 IVIM 参数及其组合预测概率值的 ROC 曲线, 计算曲线下面积(area under curve, AUC), 评价其对膀胱尿路上皮癌术前分级及肌层侵犯的诊断效能。

## 2 结果

2.1 IVIM 参数观察者间一致性分析  $ADC_{st}$ 、 $D$ 、 $f$  和  $D^*$  值的观察者间一致性均较高, 其 ICC 和 95%CI 分别为 0.85 和(0.75, 0.91)、0.96 和(0.93, 0.98)、0.97 和

(0.94, 0.98)、0.98 和(0.97, 0.99)。2 名观察者间  $D^*$  值的组间 CV 值最高(21.59%),  $ADC_{st}$ 、 $D$  和  $f$  值的 CV 值分别为 7.29%、5.86% 和 8.61%。

2.2 LG 和 HG 组各参数比较 LG 组 10 例, HG 组 50 例。LG 组  $ADC_{st}$ 、 $D$  和  $f$  值均高于 HG 组( $P$  均  $< 0.05$ ), 而  $D^*$  值差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 2、图 1、2。 $ADC_{st}$ 、 $D$  和  $f$  值及其两两组合预测概率值作为判断膀胱癌病理分级的指标, 其诊断效能见表 3、图 3A。

2.3 NMIBC 和 MIBC 组各参数的比较 NMIBC 组 36 例, MIBC 组 24 例。NMIBC 的  $ADC_{st}$ 、 $D$  和  $f$  值显著高于 MIBC( $P$  均  $< 0.0001$ ), 而  $D^*$  值差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 4。 $ADC_{st}$ 、 $D$  和  $f$  值及其两两组合预测概率值作为判断膀胱癌是否侵犯肌层的诊断效能见表 5、图 3B。

表 2 不同病理分级膀胱尿路上皮癌病灶 IVIM 参数结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$ADC_{st} (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$	$D (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$	$f$	$D^* (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$
LG 组( $n=10$ )	$2.03 \pm 0.26$	$1.06 \pm 0.11$	$0.57 \pm 0.10$	$7.43 \pm 2.31$
HG 组( $n=50$ )	$1.50 \pm 0.35$	$0.84 \pm 0.17$	$0.47 \pm 0.16$	$10.17 \pm 11.35$
$t$ 值	4.47	4.13	2.05	-0.76
$P$ 值	$<0.0001$	$<0.0001$	0.045	0.452

表 3  $ADC_{st}$ 、 $D$ 、 $f$  值及其两两组合预测概率值对膀胱尿路上皮癌病理分级的诊断效能

参数	AUC	阈值	敏感度(%)	特异度(%)	准确率(%)	P 值
$ADC_{st}$	0.88	$1.98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	70.00	96.00	91.67	$<0.0001$
$D$	0.86	$0.92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	100	74.00	76.67	$<0.0001$
$f$	0.72	0.46	90.00	52.00	58.33	0.0038
$ADC_{st}$ 和 $D$	0.91	0.90	100	72.00	76.67	$<0.0001$
$ADC_{st}$ 和 $f$	0.90	0.80	80.00	86.00	85.00	$<0.0001$
$D$ 和 $f$	0.88	0.84	100	78.00	81.67	$<0.0001$

表 4 NMIBC 和 MIBC 病灶 IVIM 参数结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$ADC_{st} (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$	$D (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$	$f$	$D^* (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$
NMIBC 组( $n=36$ )	$1.81 \pm 0.31$	$0.96 \pm 0.16$	$0.57 \pm 0.12$	$11.31 \pm 12.92$
MIBC 组( $n=24$ )	$1.26 \pm 0.24$	$0.76 \pm 0.17$	$0.37 \pm 0.12$	$7.33 \pm 3.87$
$t$ 值	7.44	5.52	6.29	1.73
$P$ 值	$<0.0001$	$<0.0001$	$<0.0001$	0.090

表 5  $ADC_{st}$ 、 $D$  和  $f$  值及其两两组合预测概率值对膀胱尿路上皮癌肌层侵犯的诊断效能

参数	AUC	阈值	敏感度(%)	特异度(%)	准确率(%)	P 值
$ADC_{st}$	0.91	$1.48 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	88.89	87.50	88.33	$<0.0001$
$D$	0.85	$0.84 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	77.78	91.67	83.33	$<0.0001$
$f$	0.88	0.40	86.11	75.00	81.67	$<0.0001$
$ADC_{st}$ 和 $D$	0.93	0.22	80.60	95.80	86.68	$<0.0001$
$ADC_{st}$ 和 $f$	0.93	0.38	83.30	87.50	84.98	$<0.0001$
$D$ 和 $f$	0.93	0.17	77.80	100	86.68	$<0.0001$

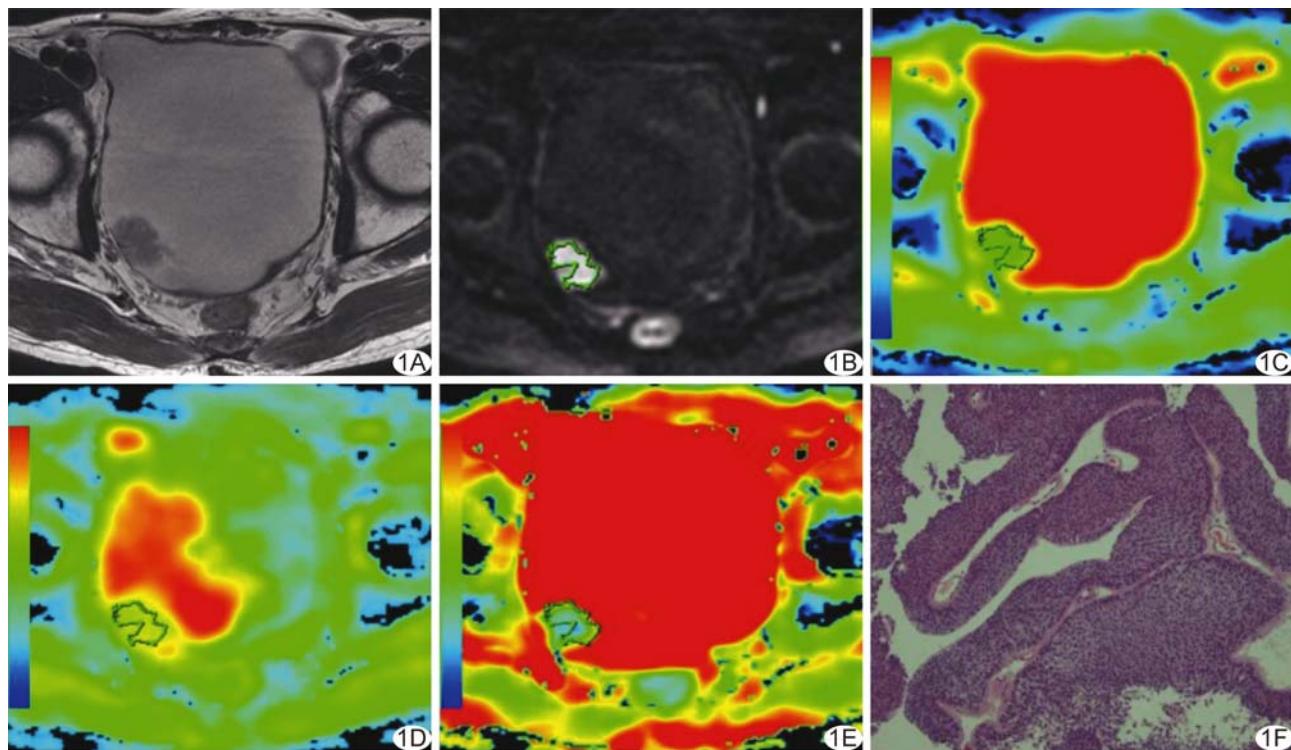


图1 患者男,57岁 A、B. 分别为轴位T2WI和IVIM( $b=1\,000\text{ s/mm}^2$ )图像,可见膀胱右后壁蒂乳头状病灶,T2WI呈稍高信号,DWI呈高信号,局部浆膜面光整;C~E. 分别为 $\text{ADC}_{\text{st}}$ 、D和f伪彩图,其对应病变ROI的参数值分别为 $1.66\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $1.13\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$ 和0.37; F. 术后病理证实为膀胱低级别尿路上皮癌,Ta期(HE,  $\times 100$ )

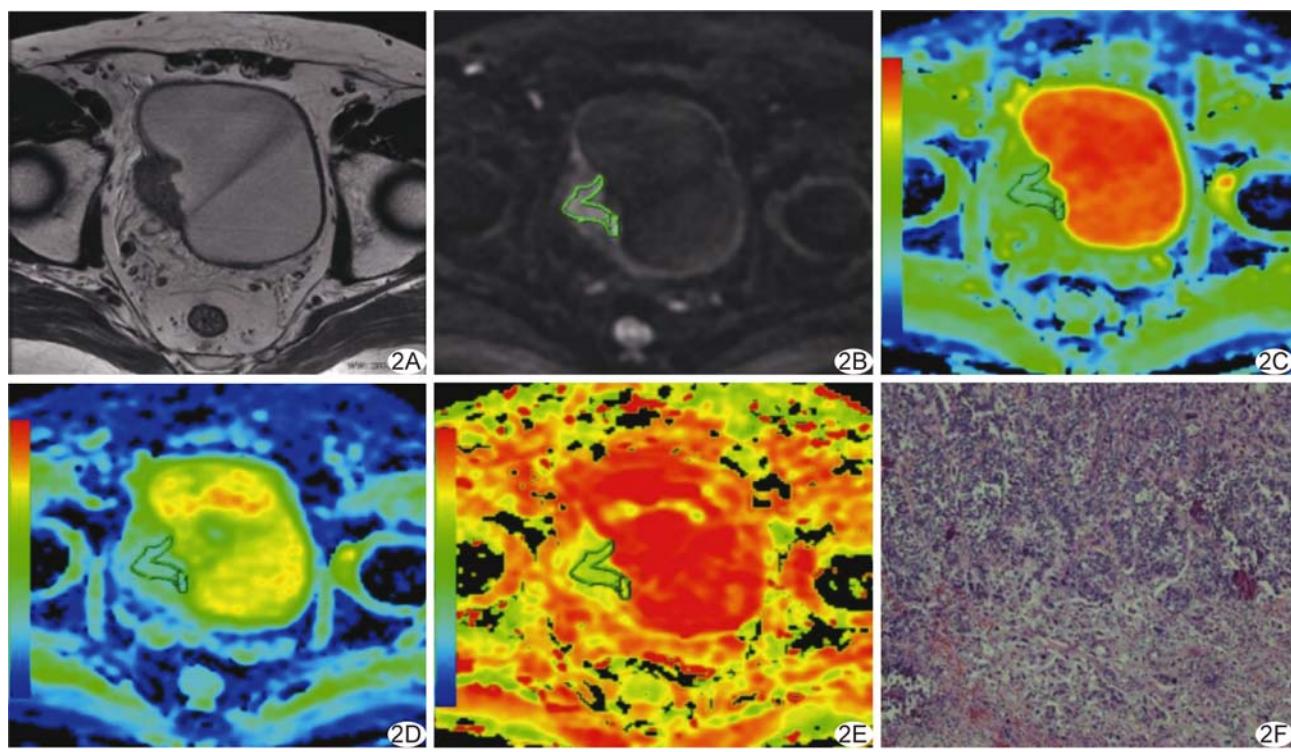


图2 患者男,62岁 A、B. 分别为轴位T2WI和IVIM( $b=1\,000\text{ s/mm}^2$ )图像,示膀胱右后壁不规则增厚,T2WI呈略高信号,DWI呈不均匀高信号,局部浆膜面毛糙,伴右侧输尿管扩张积水;C~E. 分别为 $\text{ADC}_{\text{st}}$ 、D和f伪彩图,其对应病变ROI参数值分别为 $1.23\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$ 、 $0.79\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$ 和0.35; F. 术后病理证实为膀胱高级别尿路上皮癌,T3期(HE,  $\times 100$ )

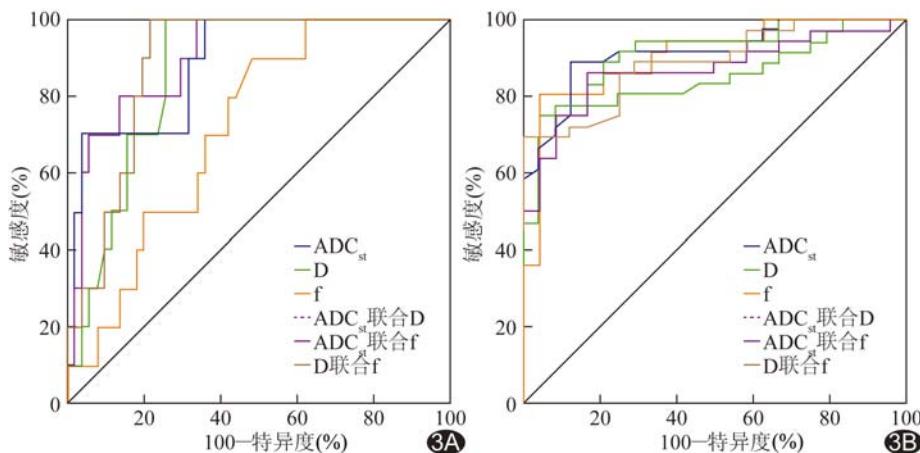


图3 各IVIM参数及其组合预测概率值评价膀胱尿路上皮癌病理分级(A)和肌层侵犯(B)的ROC曲线

### 3 讨论

根据2016美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)膀胱肿瘤指南,对NMIBC主要采用TURBT联合术后膀胱灌注化疗,对MIBC则根据其病理分级及T分期采取膀胱部分或根治性全切除术联合辅助治疗<sup>[7]</sup>。另有研究<sup>[8]</sup>指出,膀胱癌预后也与其病理分级及T分期有关,Ta期和低级别T1期膀胱癌预后较好,而近1/3高级别T1期肿瘤将发生肌层侵犯或转移,根治术后MIBC患者约50%发生转移,5年生存率约50%<sup>[9]</sup>。正确评估病理分级及肌层侵犯情况,对治疗决策及判断预后等有重要价值。

IVIM技术已用于评价乳腺癌等肿瘤病理分级、恶性程度及分期等<sup>[10]</sup>,但目前用于膀胱癌病理分级的研究尚属少见。Avicu等<sup>[11]</sup>以 $1.135 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 为区分高、低级别膀胱癌的ADC阈值,敏感度为78.9%,特异度为85.2%。Kobayashi等<sup>[12]</sup>发现ADC值阈值为 $0.86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 时,区分低侵袭性(Ta和低级别T1期)及高侵袭性(高级别T1期和 $\geq T2$ 期)膀胱癌的敏感度、特异度和准确率分别为88%、85%和87%。本研究中有关ADC<sub>st</sub>值判断膀胱癌病理分级价值的结果与传统DWI ADC值类似,IVIM参数ADC<sub>st</sub>、D、f值在低、高级别组间差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ ),ADC<sub>st</sub>和D值判断高级别膀胱尿路上皮癌的AUC分别为0.88、0.86( $P$ 均 $<0.0001$ ),其准确率分别为91.67%和76.67%。本组ADC<sub>st</sub>和D、ADC<sub>st</sub>和f组合预测概率值在评价膀胱尿路上皮癌病理分级的AUC值分别为0.91和0.90( $P$ 均 $<0.0001$ ),高于单一IVIM参数的AUC值。

评价IVIM参数判断膀胱癌肌层侵犯的价值为近

年研究热点。本研究MIBC组ADC<sub>st</sub>、D、f值均低于NMIBC组( $P$ 均 $<0.0001$ ),ADC<sub>st</sub>、D和f值鉴别膀胱尿路上皮癌肌层侵犯的AUC值分别为0.91、0.85和0.88,其准确率分别为88.33%、83.33%和81.67%,有关D值评价膀胱癌肌层侵犯的价值与Wang等<sup>[13]</sup>的结果相似,而ADC<sub>st</sub>值和f值的价值存在较大差异,可能因b值选择、扫描仪器及入组病例数不同。本研究还证实ADC<sub>st</sub>和D、ADC<sub>st</sub>和f、D和f组合预测概率值在评价膀胱尿路上皮癌肌层侵犯的AUC均高于单一IVIM参数值。

本研究中ADC<sub>st</sub>和D值随膀胱癌侵袭性(病理分级及肌层侵犯)增高而降低,可能因随肿瘤分化程度降低,细胞核增大,核浆比例增大,细胞增殖、密度增加,细胞间隙变小,自由水的运动受限更加明显,反映水分子扩散受限信息的ADC<sub>st</sub>、D值也随之下降。IVIM双指数模型中,单位体素内信号衰减由肿瘤细胞及间质内游离水分子运动及微血管内水分子运动扩散受限所致,f值代表微循环内水分子扩散受限所占比例。本研究f值在不同病理级别组和肌层侵犯组间存在差异,可能原因在于膀胱癌病理分级及侵犯深度增加,而微血管生长速度低于肿瘤细胞,单位体素内微血管所占比例降低,同时随肿瘤细胞及微血管密度增大,间质压力增大,而致微血管内血流量减低,微循环内水分子扩散受限比例亦降低。本研究ADC<sub>st</sub>、D和f值随直肠癌侵犯深度增高而减低,与既往研究<sup>[14]</sup>结果一致。本组D\*值可能由于个体差异大,测量不稳定且误差大,使其鉴别膀胱尿路上皮癌不同病理分级和肌层侵犯的价值有限。

本研究的局限性:对部分患者行TURBT手术,受取材因素影响,可能低估T分期;受限于膀胱癌MR检查适应证,低级别膀胱尿路上皮癌病例数较少,可能影响IVIM参数值在病理分级中的结果;3例术前接受新辅助化疗,化疗药物是否影响IVIM参数值目前尚无定论。

### [参考文献]

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA

- Cancer J Clin, 2017, 67(1):7-30.
- [2] Verma S, Rajesh A, Prasad SR, et al. Urinary bladder cancer: Role of MR imaging. Radiographics, 2012, 32(2):371-387.
- [3] Yoshida S, Koga F, Masuda H, et al. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging as an imaging biomarker of urothelial carcinoma. Int J Urol, 2014, 21(12):1190-1200.
- [4] 武文奇,牛金亮.基于体素内不相干运动的扩散加权成像在肿瘤诊断中的研究进展.中华放射学杂志,2016,50(7):553-555.
- [5] Soukup V, Capoun O, Cohen D, et al. Prognostic performance and reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. Eur Urol, 2017, 72(5):801-813.
- [6] Charlton ME, Adamo MP, Sun L, et al. Bladder cancer collaborative stage variables and their data quality, usage, and clinical implications: A review of SEER data, 2004—2010. Cancer, 2014, 120(Suppl 23):3815-3825.
- [7] Milowsky MI, Rumble RB, Booth CM, et al. Guideline on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer (European Association of Urology Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. J Clin Oncol, 2016, 34(16):1945-1952.
- [8] Malkowicz SB, van Poppel H, Mickisch G, et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Urology, 2007, 69(1 Suppl):3-16.
- [9] Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol, 2001, 19(3):666-675.
- [10] Yuan J, Wong OL, Lo GG, et al. Statistical assessment of bi-exponential diffusion weighted imaging signal characteristics induced by intravoxel incoherent motion in malignant breast tumors. Quant Imaging Med Surg, 2016, 6(4):418-429.
- [11] Avcu S, Koseoglu MN, Ceylan K, et al. The value of diffusion-weighted MRI in the diagnosis of malignant and benign urinary bladder lesions. Br J Radiol, 2011, 84(1006):875-882.
- [12] Kobayashi S, Koga F, Yoshida S, et al. Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in bladder cancer: Potential utility of apparent diffusion coefficient values as a biomarker to predict clinical aggressiveness. Eur Radiol, 2011, 21(10):2178-2186.
- [13] Wang F, Wu LM, Hua XL, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging in assessing bladder cancer invasiveness and cell proliferation. J Magn Reson Imaging, 2018, 47(4):1054-1060.
- [14] 杨严伟,顾晓艳,陈光强,等.3.0T磁共振IVIM-DWI参数与直肠中分化腺癌T分期相关性的初步研究.实用放射学杂志,2016,32(7):1052-1055,1062.

## 关键词

关键词又称主题词,是位于摘要之后,在论文中起关键作用的、最能说明问题的、代表论文特征的名词或词组。它通常来自于题目,也可以从论文中挑选。一般每篇论文要求2~5个关键词。每个关键词都可以作为检索论文的信息,若选择不当,会影响他人的检索效果。医学上现在主要使用美国《医学索引》(Index Medicus)的医学主题词表(Medical Subject Headings, MeSH)最新版作为规范,亦可参考中国医学科学院情报研究所翻译地英汉对照《医学主题词注释字顺表》。非主题词表的关键词为自由词,只有必要时,才可排列于最后。有些新词也可选用几个直接相关的主题词进行搭配。