

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.26.015

不同分化程度的原发性肝癌 MRI 初步临床研究 *

胡伟卓¹ 刘忠虎² 秦红娟² 齐 辉² 张 雷^{3a}

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院影像科 黑龙江 哈尔滨 150001;

2 陇县人民医院 CT 室 陕西 宝鸡 721200; 3 宝鸡市中心医院影像科 陕西 宝鸡 721008)

摘要 目的:探讨原发性肝癌不同分化程度、细胞类型的 MRI 图像特征、参数。**方法:**回顾性分析肝硬化再生结节 27 例、肝细胞癌 75 例 81 处病灶(高度分化 15 例,中度分化 40 例,低度分化 26 例)、肝内胆管癌 20 例的病理结果及 MRI 影像学数据,比较再生结节、肝细胞癌和肝内胆管癌之间,以及肝细胞癌各种组织分化程度之间的 ADC 值、强化程度差异。**结果:**常规 MRI 平扫结合 LAVA 可准确诊断大部分原发性肝癌病例。再生结节、肝细胞癌及肝内胆管癌 ADC 值均值的具有显著统计学差异($P<0.01$);肝细胞癌高分化组、中分化组及低分化组 ADC 值均值均具有显著统计学差异($P<0.01$),但中、低分化肝细胞癌 ADC 值均值的差异无实际临床意义;高分化肝细胞癌与肝内胆管癌 ADC 值均值的差异无统计学意义($P=0.27$)。**结论:**常规 MRI 结合 DWI、多期动态增强扫描有助于区分原发性肝癌各种组织分化程度及细胞类型。

关键词:肝硬化;肝癌;肝内胆管癌;病理;磁共振成像

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2017)26-5074-05

Preliminary Clinical Study of MRI in Primary Hepatic Cancer with Different Differentiation*

HU Wei-zhuo¹, LIU Zhong-hu², QIN Hong-juan², QI Hu², ZHANG Lei^{3a}

(1 Department of Imaging, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Department of Imaging, Longxian People Hospital, Baoji, Shaanxi, 721200, China;

3 Department of Imaging, Baoji Central Hospital, Baoji, Shaanxi, 721008, China)

ABSTRACT Objective: To study parameters of MRI image in different tissue differentiation, cell type of primary liver cancer.

Methods: The pathological results and MRI data of regeneration nodules (27), hepatocellular carcinoma (HCC) (81 total; 15, highly differentiated; 40, moderately differentiated; 26, low-grade differentiation), intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) (20) were retrospectively analyzed and compared. To compare the difference of ADC values, strengthen degree among the regeneration nodules, HCC and ICC, and among HCC tissue differentiation. **Results:** Most cases of primary liver cancer can be accurately diagnosed by conventional MRI combined with LAVA. there are statistically significant differences of ADC values among regenerative nodules, HCC, ICC ($P<0.01$), and among highly, moderately, poorly differentiated HCC groups ($P<0.01$). But there is not actual clinical significance of the ADC values between moderately and poorly HCC. there is no statistically significant difference of the ADC values between highly differentiated HCC and ICC ($P=0.27$). **Conclusion:** Conventional MRI combining with DWI, LAVA can help distinguish the primary liver cancer differentiation degree and the cell type.

Key words: Cirrhosis; Hepatic cancer; Cholangiocarcinoma; Pathology; Magnetic resonance imaging

Chinese Library Classification(CLC): R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)26-5074-05

前言

原发性肝癌是我国人体常见的恶性实体肿瘤,其起病隐匿,致死率高^[1]。肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)的组织分化程度采用经典的 Edmondson-Steiner 四级分级法,随其分级程度增高,肿瘤组织的细胞异型性越明显,肝癌的恶性程度也逐渐升高,原发性肝癌的组织分化程度是影响术后复发率、生存率及患者生活质量的重要因素^[2,3]。随着 MRI 成像技术

的不断改进,其中扩散加权成像(DWI)可以从微观水平反映组织内水分子的自由运动情况,三维多期动态增强序列(LAVA—flex)可以准确提供肿瘤组织的血流动态变化情况,进而推测肿瘤的病理成分^[4]。本文预对照分析原发性肝癌各种组织分化程度、细胞类型的 MRI 图像特征和参数。

1 资料与方法

1.1 临床资料

* 基金项目:宝鸡市卫计局科研项目(2015-65)

作者简介:胡伟卓(1985-),本科,技师,研究方向:磁共振,电话:18045062327, E-mail: rh0416@163.com

△ 通讯作者:张雷, E-mail: baoji1981@126.com

(收稿日期:2017-01-08 接受日期:2017-01-31)

收集 2011 年 2 月~2015 年 11 月期间,就诊于本院肝硬化患者,再生结节 27 例、HCC 75 例 81 处病灶(高度分化 15 例,中度分化 40 例,低度分化 26 例)、肝内胆管癌(Intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)20 例的病理结果及 MRI 影像学数据。纳入标准:各种原因所致肝硬化患者;原发性肝癌经手术或活检病理结果证实,再生结节经手术病理结果或定期随访证实;图像清晰无伪影;检查前未进行任何治疗或处理。其中男 68 例,女 54 例,年龄 42~76 岁,平均年龄 62 岁。临床表现:HCC 患者表现腹胀,间断性乏力、肝区隐痛,部分患者(4/75)为体检时发现肝脏肿块;ICC 患者表现黄疸(6/20),上腹部疼痛。HCC 患者的甲胎蛋白(AFP)升高 71 例,4 例 AFP 正常;ICC 患者的 AFP 均正常。

1.2 病理诊断

由两位病理科医师(副主任医师 1 名、主治医师 1 名)对所得肝脏病理组织切片进行病理诊断,以区分肝硬化再生结节、HCC 及 ICC。将 HCC 按 Edmondson-Steiner 分化程度分为 4 级,其中 I 级为高分化程度肝癌,II、III 级为中分化程度肝癌,IV 级为低分化程度肝癌。

1.3 检查方法

1.3.1 MRI 扫描技术 使用 GE 750 3.0T 磁共振扫描仪,采用 8 通道体部表面线圈,患者仰卧位,以呼气末开始进行上腹部扫描,完成常规 MRI 序列(快速扰相梯度回波(FSPGR)T1WI 双回波序列、快速恢复快速自旋回波(FRFSE)脂肪抑制 FS-T2WI)和 DWI 扫描后,用医用双管高压注射器经肘静脉注射钆喷酸葡胺 15 mL、生理盐水 15~20 mL,进行 LAVA 扫描,各期扫描时间分别为动脉期 17~25 s、门脉期 55~65 s 和平衡期 180 s。MRI 各扫描序列的成像参数见表 1。

表 1 MRI 扫描参数

Table 1 The parameters of MRI scan

Sequence	TR/TE(ms)	FOV(cm ²)	Thickness/slap(mm)	matrixB	value(s/mm ²)
T1WI	160/(2.2/4.4)	38× 34	6/1	256× 192	-
T2WI	6000/103	38× 34	6/1	288× 192	-
DWI	1500/60	38× 34	6/1	128× 128	700
LAVA	4.4/2.2	40× 36	4.4/-2.2	320× 160	-

1.3.2 图像分析 MRI 图像由影像科两名副主任医师采用双盲法阅片,确定原发性肝癌病灶数目、位置、大小、信号特征及强化方式。当二人意见不同时,可进行协商直至二人意见达成一致。

1.3.3 数据测量 在 GE 公司 AW4.3 工作站上,运用 Function 软件拟合出表观扩散系数(Apparent diffusion coefficient, ADC)图,选取病灶内部信号最低处测量 ADC 值,感兴趣区域范围为 50~80 mm²,同一病灶测量 3 次,取其平均值,测量时感兴趣应避免较明显伪影区、肝脏边缘、肉眼可见血管和胆管走行区。

1.4 统计学分析

运用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,所有计量数据结果用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)进行表述,对两组间均值比较采用独立样本 t 检验;运用 Spearman 秩相关分析 ADC 值与肿瘤分化程度

的相关性。所有统计结果以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 再生结节与原发性肝癌的 MRI 表现

再生结节分布较弥漫,边界清晰,直径<7.2 mm,呈 T1WI 稍高信号、FS-T2WI 稍低信号、DWI 等信号,增强扫描各期图像均未见明显异常强化。HCC 发生于肝右叶 54 例、肝左叶 27 例,瘤体直径 0.7~14.3 cm,大部分病灶(59/81)信号均匀,呈 T1WI 稍低信号、FS-T2WI 稍高信号;部分病灶信号不均匀,内部见出血(15/81),脂肪变性(7/81,图 1A-C);DWI 中等程度以上高信号(图 1D);强化方式呈快进快出型(70/81),持续强化型(11/81,图 1E-G)。ICC 多位于肝脏边缘(16/20),形态不规则,边界清晰,病灶内部信号不均匀(12/20),呈 T1WI 稍低信号、T2WI 稍高信号,内可见条片状 T2 高信号影,DWI 呈中等高信号,增强扫描呈渐进性强化;部分病灶位置较深(4/20),结节状,边界清晰,呈持续性强化(图 2),与 HCC 不易鉴别。

2.2 再生结节与原发性肝癌的 ADC 值

再生结节与不同类型肝癌的 ADC 值及组间 t 检验结果见表 2。再生结节的 ADC 值均值最高,HCC 全部病例的 ADC 值均值最低,对再生结节、HCC 及 ICC 的 ADC 值均值分别进行组间 t 检验,其两组间 t 检验均具有显著统计学差异。HCC 各种组织分化程度中,高分化 HCC 的 ADC 值均值最高,低分化 HCC 的 ADC 值均值最低,中、低分化 HCC 的 ADC 值均值的差距非常小,对 HCC 高分化组、中分化组及低分化组的 ADC 值均值分别进行组间 t 检验,其两组间 t 检验均具有显著统计学差异。高分化 HCC 的 ADC 值均值略高于 ICC,两者间的差异无统计学意义,而中分化 HCC 与 ICC 的 ADC 值均值差异具有显著统计学意义。

2.3 HCC ADC 值与分化程度相关性

运用 Spearman 秩相关分析 HCC 的 ADC 值与肿瘤分化程度的相关性,相关系数为 0.66(P<0.01),可见 HCC 的 ADC 值与肿瘤分化程度呈显著正相关(图 3),即 HCC 分化程度越高,其 ADC 值越高。

3 讨论

原发性肝癌是我国人体第二位致死率高的恶性肿瘤,其起病隐匿,临床缺乏特异性体征,早期诊断准确率^[5]。原发性肝癌根据肝内细胞起源主要包括 HCC 和 ICC,HCC 的分化程度采用经典的 Edmondson-Steiner 四级分级法,原发性肝癌的细胞类型、组织分化程度是影响手术预后和术后复发率的最重要因素^[6,7]。各种原因所致肝硬化是原发性肝癌发生的高危因素,

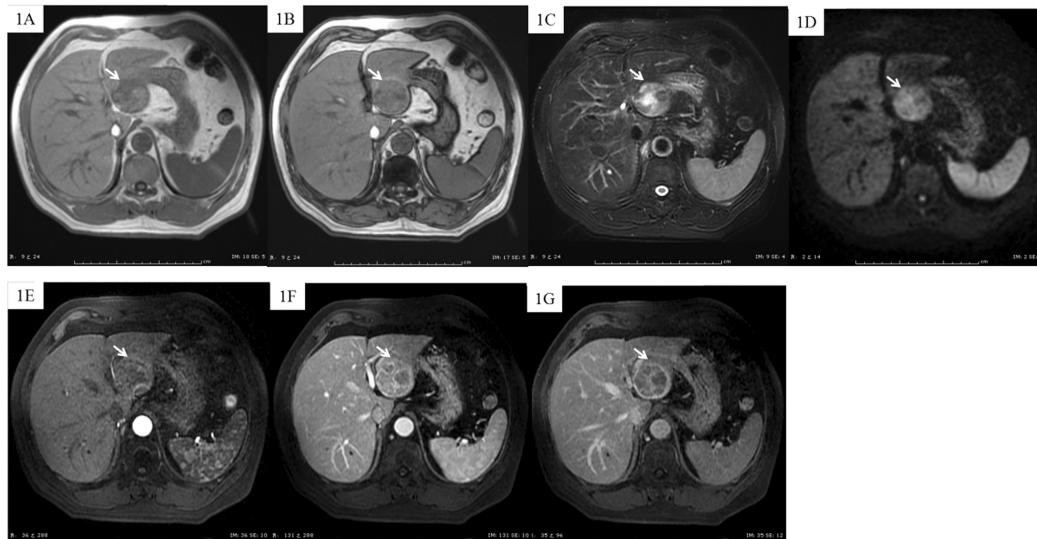


图 1 肝细胞癌,T1WI 反相位图像(图 1B)示病灶信号不均匀降低,FS-T2WI(图 1C)示病灶呈不均匀高信号,其内见斑片状低信号影,DWI(图 1D)呈中等程度高信号,LAVA 示病灶呈持续型强化(图 1E-G)

Fig.1 Hepatocellular carcinoma, T1WI out-phase image (Fig. 1B) shown heterogeneous lower signal in lesion than in-phase image (Fig. 1A). FS-T2WI (Fig. 1C) showed heterogeneous high signal, patchy low signal was seen in lesion. DWI (Fig. 1D) shown moderate high signal. LAVA shown continuous strengthening type of lesion (Fig. 1E-G)

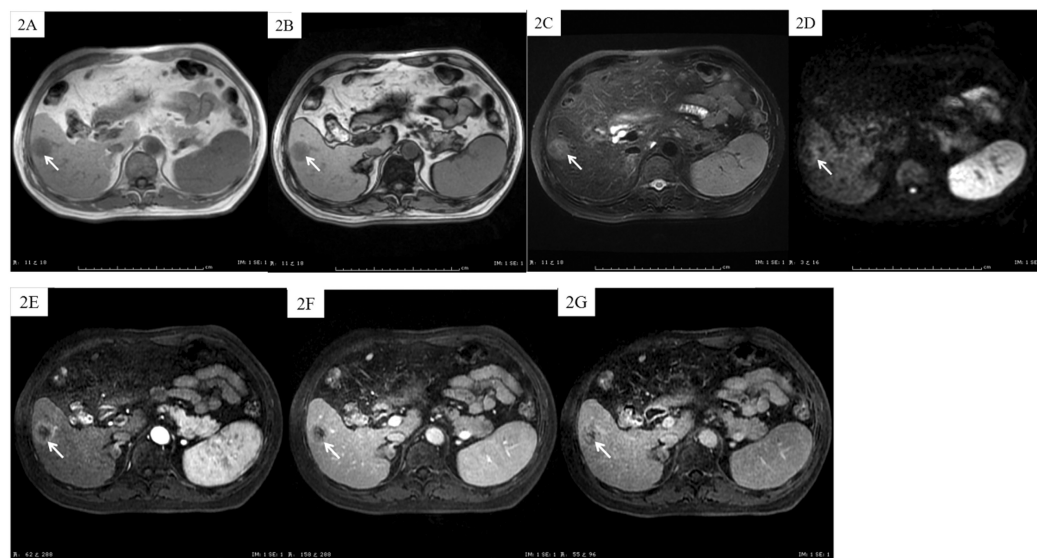


图 2 肝内胆管癌,T1WI 正反相位图像(图 2A、B)示病灶呈均匀稍低信号,FS-T2WI(图 2C)示病灶呈稍高信号,DWI(图 2D)呈不均匀稍高信号,LAVA(图 2E-G)示病灶呈持续型强化。

Fig.2 Intrahepatic cholangiocarcinoma, T1WI in- and out-phase image (Fig. 2A, 2B) shown homogeneously slightly low signal of lesion. FS-T2WI (Fig. 2C) displayed slightly high signal. DWI (Fig. 2D) showed slightly heterogeneous high signal. LAVA shown continuous strengthening type of lesion (Fig. 2E-G).

肝硬化再生结节作为 HCC 的癌前病变,与高分化 HCC 影像表现近似^[9];本文收集 20 例 ICC 发生于肝硬化背景下,且部分(5/20)影像表现不符合 ICC 的典型表现。因此,早期准确区分再生结节、HCC、ICC 及 HCC 分化程度至关重要,直接关系到治疗方案的选择,三者的鉴别诊断有必要进一步探讨。

MRI 平扫图像具有较高的软组织分辨力,LAVA 扫描能够提供肿瘤的血供情况及强化方式,MRI 平扫结合 LAVA 扫描明显提高肿瘤性病变的检出率^[9,10]。本组数据显示病灶发病部位、大小、形态及信号对病灶的定性诊断价值不大。由于肝癌为动脉供血,ICC 为乏血供病变且富含纤维组织,两者强化程度

和方式能够为鉴别诊断提供一定帮助,但部分肝癌病例(11/81)强化不典型,难与 ICC 进行鉴别,这时需要求助功能 MRI 成像序列(DWI)。

DWI 是一种从微观水平观察水分子扩散运动的 MRI 功能成像技术,能够超早期发现病变引起的水分子离散程度差异,从而早期发现病变^[11,12]。ADC 值是从 DWI 获得的重要参数,可以直接反映不同活体组织内水分子扩散速率的具体数值^[13],从而为疾病的诊断和鉴别诊断提供定量依据。本文数据显示,HCC 的 ADC 值与肿瘤组织分化程度呈显著正相关,且 HCC 各种组织分化程度间 ADC 值均值的差异具有显著统计学差

表 2 再生结节和原发性肝癌的 ADC 值、t 检验

Table 2 The ADC value and t test of regenerative nodule and primary liver cancer

	Regeneration	Differentiation of HCC				
	nodule	Total	Highly	Moderately	Poorly	ICC
Number	27	81	15	40	26	20
ADC value($\pm$ s) ($10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)	1.86 $\pm$ 0.10	1.31 $\pm$ 0.24	1.65 $\pm$ 0.22	1.28 $\pm$ 0.14	1.15 $\pm$ 0.16	1.58 $\pm$ 0.09
t value	16.88 ^a	8.21 ^b	9.91 ^c 5.97 ^d	3.38 ^e 7.63 ^f	1.14 ^g	9.84 ^h
P value	<0.01 ^a	<0.01 ^b	<0.01 ^c <0.01 ^d	<0.01 ^e	<0.01 ^f	0.27 ^g <0.01 ^h

Note: a regeneration nodule vs. HCC, b HCC vs. ICC, c regeneration nodule vs. ICC, d highly vs. moderately differentiation, e moderately vs. poorly differentiation, f highly vs. poorly differentiation, g ICC vs. highly differentiation of HCC, h ICC vs. moderately differentiation of HCC.

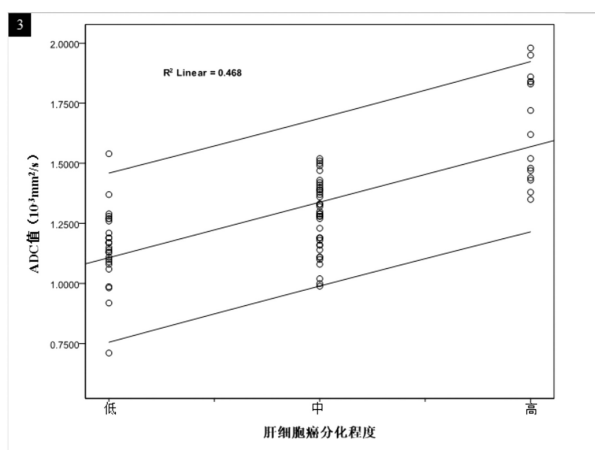


图 3 肝细胞癌的 ADC 值与肿瘤分化程度呈明显正相关

Fig.3 There was significantly positive correlation between ADC values and differentiation of hepatocellular carcinoma

异,但是中、低分化 HCC 的 ADC 值均值差距仅为 $0.13 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$,其 ADC 值均值间的差异无实际临床意义,这与既往文献报道略有不同^[15]。肿瘤组织分化程度直接影响细胞密集程度,不同细胞类型肿瘤的细胞核浆比例存在差异,这些因素均可引起不同程度的瘤体内水分子扩散受限,从而以相应的 DWI 信号强度和 ADC 值形式反映。再生结节、HCC 及 ICC 的 ADC 值可为三者的鉴别诊断提供帮助,其中肝癌的 ADC 值均值与既往文献报道一致^[14],但是高分化 HCC 与 ICC 的 ADC 值有部分重叠,不能为两者鉴别诊断提供有效依据,而常规 MRI 平扫结合 LAVA 可为其鉴别诊断提供有力依据,这方面尚无文献报道。

既往,原发性肝癌的影像诊断主要依赖超声^[16]、CT 检查^[17],MRI 的出现明显提高原发性肝癌的检出率^[18]。常规 MRI 平扫结合 LAVA 可准确诊断大部分原发性肝癌病例,而 DWI 和 ADC 值为原发性肝癌的检出与组织分化程度提供辅助的定量影像学依据,常规 MRI 结合 DWI、LAVA 扫描有助于提高 HCC 和 ICC 的早期诊断与鉴别诊断能力;后期,微小肝癌的影像学早期准确诊断及疗效评估将成为临床研究的焦点问题^[19,20]。

参考文献(References)

[1] 钱林学,刘玉江,丁惠国.小肝癌的影像学诊断进展[J].世界华人消化杂志,2010,18(5): 479-486

Qian Lin-xue, Liu Yu-jiang, Ding Hui-guo. Advances in imaging diagnosis of small hepatocellular carcinoma [J]. World Chinese Journal of Digestology, 2010, 18(5): 479-486

- [2] 王洁,林允恩,云文耀,实时超声造影定量分析肝细胞癌分化程度的应用初探[J].中山大学学报(医学科学版),2015,36(5): 758-762
Wang Jie, Lin You-en, Yun Wen-yao, et al. Tumor cellular differentiation of hepatocellular carcinoma: assessment using quantification of real time contrast-enhanced ultrasound[J]. Journal of Sun Yat-sen University(Medical Sciences), 2015, 36(5): 758-762
- [3] 黄静怡,廖锦堂.肝癌分化程度与临床因素的关系探究 [J]. 湖南师范大学学报(医学版),2016,13(2): 55-58
Huang Jing-yi, Liao Jin-tang. Relationship between differentiation of hepatocellular carcinoma and clinical factors [J]. Journal of Hunan Normal University(Medical Science), 2016, 13(2): 55-58
- [4] 吴英宁.肝硬化结节与小肝癌的 MRI 诊断及进展 [J]. 右江医学,2015,43(5): 625-628
Wu Ying-ning. The diagnosis and progress of MRI in regeneration nodule and small hepatocellular carcinoma [J]. Chinese Youjiang Medical Journal, 2015, 43(5): 625-628
- [5] 樊嘉,史颖弘.原发性肝癌研究:基础与临床的转化[J].中华肝胆外科杂志,2011,17(5): 357-358
Fan Jia, Shi Ying-hong. Translational medicine in primary liver cancer [J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2011, 17(5): 357-358
- [6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会,中华医学会肝病学会肝癌学组,中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会,等.原发性肝癌规范化病理诊断方案专家共识[J].临床与实验病理学杂志,2015,31(3): 241-246
Chinese Society of Liver Cancer, Chinese Anti-Cancer Association, the Liver Cancer Study Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Clinical Oncology, Chinese Anti-Cancer Association, et al. Expert consensus on the scheme of pathological diagnosis of primary liver cancer [J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2015, 31(3): 241-246
- [7] 丛文铭,吴孟超.小肝癌临床病理学研究进展与展望 [J]. 中华肝胆外科杂志,2011,17(5): 353-356
Cong Wen-ming, Wu Meng-chao. The progress and prospect on the clinicopathological study of small hepatocellular carcinoma [J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2011, 17(5): 353-356

- [8] Loria F, Loria G, Basile S, et al. Contrast-enhanced ultrasound of hepatocellular carcinoma: correlation between enhancement pattern and cellular differentiation on histopathology [J]. *Updates Surg*, 2012, 64(4): 247-255
- [9] Wu W, Zhao JN, Guo DJ, et al. The application of 3D liver acquisition volume acceleration integrated with array spatial sensitivity encoding technique in liver dynamic-enhancement scanning[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2008, 16(4): 294-297
- [10] 阳宁静, 黄子星, 宋彬. 1.5T 磁共振增强扫描和弥散加权成像诊断复发微小肝癌的价值[J]. *西部医学*, 2015, 27(4): 545-549
Yang Ning-jing, Huang Zi-xing, Song Bin. The value of contrast-enhanced 1.5T MR and DWI in diagnosing recurrent micro-hepatocellular carcinoma [J]. *Medical Journal of West China*, 2015, 27(4): 545-549
- [11] 郭启勇, 辛军, 张新, 等. MRI 水扩散加权成像分子机理研究进展[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2013, 24(7): 496-500
Guo Qi-yong, Xin Jun, Zhang Xin, et al. Progress in the study of molecular mechanism in water diffusion weighted MRI [J]. *J Chin Clin Med Imaging*, 2013, 24(7): 496-500
- [12] Gluskin JS, Chegai F, Monti S, et al. Hepatocellular carcinoma and diffusion-weighted MRI: detection and evaluation of treatment response[J]. *Journal of Cancer*, 2016, 7(11): 1565-1570
- [13] Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, et al. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of hepatocellular lesions: estimation of grade of malignancy of hepatocellular carcinoma [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 30(5): 1005-1011
- [14] Nasu K, Kuroki Y, Tsukamoto T, et al. Diffusion-weighted imaging of surgically resected hepatocellular carcinoma: imaging characteristics and relationship among signal intensity, apparent diffusion coefficient, and histopathologic grade [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(2): 438-444
- [15] 江婷, 许杰华, 王劲, 等. 磁共振弥散加权成像信号强度评价肝细胞癌组织分化程度的价值 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21(2): 76-80
- Jiang Ting, Xu Jie-hua, Wang Jin, et al. Value of diffusion weighted imaging signal intensity in evaluating histopathological differentiation of hepatocellular carcinoma [J]. *Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2015, 21(2): 76-80
- [16] 朱长富, 杨光, 王聪. 超声造影对原发性肝细胞癌的诊断及与病理分化程度的关系[J]. *大连医科大学学报*, 2015, 37(4): 388-391, 394
Zhu Chang-fu, Yang Guang, Wang Cong. Contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of primary hepatocellular carcinoma and correlation with pathology [J]. *Journal of Dalian Medical University*, 2015, 37(4): 388-391, 394
- [17] 郑汉朋, 项剑瑜, 邱乾德. 原发性巨块型肝癌 CT 表现与肿瘤细胞分化程度对照分析[J]. *医学影像学杂志*, 2013, 23(4): 536-538
Zheng Han-peng, Xiang Jian-yu, Qiu Qian-de. Comparative analysis of the correlation between CT finding and cell differentiation in massive type of primary hepatic carcinoma[J]. *J Med Imaging*, 2013, 23(4): 536-538
- [18] 柏根基, 张建淮, 王书中, 等. 微小肝癌的 MDCT 和 MRI 诊断比较研究[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(16): 2762-2763
Bo Gen-ji, Zhang Jian-huai, Wang Shu-zhong, et al. Comparative analysis of the MDCT and MRI in micro-hepatocellular carcinoma[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2012, 28(16): 2762-2763
- [19] Kierans AS, Kang SK, Rosenkrantz AB. The Diagnostic performance of dynamic contrast-enhanced MR imaging for detection of small hepatocellular carcinoma measuring up to 2 cm: a meta-analysis[J]. *Radiology*, 2016, 278(1): 82-94
- [20] Shiozawa K, Watanabe M, Ikehara T, et al. Therapeutic evaluation of sorafenib for hepatocellular carcinoma using contrast-enhanced ultrasonography: Preliminary result [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12 (1): 579-584

(上接第 5042 页)

- [20] Hao H, Luan X, Guo F, et al. Lateral hypothalamic area orexin-A influence the firing activity of gastric distension-sensitive neurons and gastric motility in rats[J]. *Neuropeptides*, 2016, 57(1): 45-52
- [21] Luna SL, Brown DI, Eghlidi DH, et al. Locomotor activity and the expression of orexin A and orexin B in aged female rhesus macaques [J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 50(4): 1-4
- [22] Sun S, Xu L, Sun X, et al. Orexin-A affects gastric distention sensitive neurons in the hippocampus and gastric motility and regulation by the perifornical area in rats [J]. *Neurosci Res*, 2016, 110 (2): 59-67
- [23] Alò R, Avolio E, Mele M, et al. Role of Leptin and Orexin-A Within the Suprachiasmatic Nucleus on Anxiety-Like Behaviors in Hamsters [J]. *MolNeurobiol*, 2016[Epub ahead of print]
- [24] Routh VH, Hao L, Santiago AM, et al. Hypothalamic glucose sensing: making ends meet [J]. *Front SystNeurosci*, 2014, 8 (3): 236-241