

生境成像用于肝细胞癌的研究进展

肖 沿, 郭大静*

重庆医科大学附属第二医院放射科, 重庆

收稿日期: 2025年4月28日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月30日

摘 要

肝细胞癌(HCC)具有高度异质性, 传统影像评估难以揭示其生物学行为。生境成像(HI)通过整合多模态影像参数及聚类算法, 将肿瘤分割为功能与分子特征各异的亚区, 无创表征瘤内异质性与肿瘤微环境。HI在术前预测微血管侵犯、术后复发风险及治疗反应中展现重要价值。本文将系统回顾并分析基于生境技术在HCC诊疗评估中的临床应用现状及未来研究方向。

关键词

生境成像, 肝细胞癌, 瘤内异质性, 临床应用

Advances in Habitat Imaging for Hepatocellular Carcinoma

Yan Xiao, Dajing Guo*

Radiology Department of The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 28th, 2025; accepted: May 21st, 2025; published: May 30th, 2025

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is highly heterogeneous, making it difficult to reveal its biological behavior with conventional imaging assessment. Habitat imaging (HI) is a non-invasive method to characterize intratumor heterogeneity and tumor microenvironment by integrating multimodal imaging parameters and clustering algorithms to segment tumors into subregions with different functional and molecular characteristics, and it has shown great value in predicting microvascular invasion before surgery, recurrence risk after surgery, and treatment response. In this paper, we will systematically review the current status and future research direction of the clinical application of Habitat-based technology in the diagnostic and therapeutic evaluation of HCC.

*通讯作者。

文章引用: 肖沿, 郭大静. 生境成像用于肝细胞癌的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2505-2510.
DOI: 10.12677/acm.2025.1551644

Keywords

Habitat Imaging, Hepatocellular Carcinoma, Intratumor Heterogeneity, Clinical Application

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝癌是目前全球死亡率第三、发病率第六的恶性肿瘤,每年造成约 75.8 万人死亡[1],是一个重大公共卫生问题。绝大部分肝癌发现时已为晚期,其 5 年生存率不超过 15% [2]。流行病学数据显示,在原发性肝脏恶性肿瘤病例中,肝细胞癌为最主要的病理类型[3]。因此,通过早期筛查联合精准诊疗策略的实施,以期延缓疾病进展并优化患者生存质量。生境成像(habitat imaging, HI)能够细致地观察肿瘤各亚区的复杂变化,这是了解肿瘤行为和预测治疗反应的关键[4]。本文将系统回顾并分析基于生境技术在 HCC 诊疗评估中的临床应用现状及未来研究方向。

2. HI

2.1. 什么是生境

由于肿瘤生长过程中分子和遗传变化,使其生长速度、侵袭能力等各不相同,形成具有特征的细胞亚群[5],称为肿瘤异质性(intratumor heterogeneity, ITH),它是目前治疗包括 HCC 在内的大多数癌症无效的主要原因之一[6]。HI 正是一种基于组织病理学与分子生物学特征的图像处理技术,通过分析影像特征的差异性,将肿瘤区域分割为多个异质程度相近的亚区(即生境),它可用于无创评价肿瘤内部表型,协助实现精准诊疗。

2.2. 生境参数

HI 参数的选择逻辑应尽可能满足可量化性、生物学意义明确性及多模态互补性。常用的两大类包括纹理参数(均值、能量、小波变换等)及功能参数。纹理参数中熵值(Entropy)是较常用的特征,通过计算像素灰度分布的无序程度,来反映病灶内部的结构异质性[7]。在 CT 图像中,高熵值可以提示病灶的复杂性或恶性程度[8] [9];在 MRI-T2 加权像中,熵值升高可能提示肿瘤细胞增殖[10]与间质水肿。功能参数通过动态或定量成像技术,可以映射代谢与血流动力学特征,直接反映肝癌的代谢活性。如 PET 影像的标准化摄取值(SUV)是评估肿瘤糖代谢的衡量依据;基于弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)的表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)、由体素内不相干运动(Intravoxel Incoherent Motion, IVIM)导出的扩散系数(D)、灌注分数(f)等可以提示肿瘤的细胞密度及微循环灌注;增强 CT/MRI 的强化程度直接反应肿瘤的血流灌注。理论上任何能反映肿瘤异质性的参数均可参与聚类,实际应用中仍需经过严格筛选与验证。

2.3. 生境聚类

HI 聚类算法是一类基于影像数据,通过无监督或半监督学习技术,将肿瘤分割成不同亚区的计算方法。k 均值聚类(k-means)是经典无监督学习算法,通过迭代优化将特征空间划分为预设数量(k 值)的簇,使簇内距离最小化。优势在于计算效率高,适用于多参数联合聚类。CHO 等[11]利用 k 均值聚类将乳腺

肿瘤区分为 5 个不同灌注模式的亚区, 构建模型成功预测患者的无病生存期(disease-free survival, DFS)。Otsu 算法通过最大化类间方差自动确定单特征的最优分割阈值, 难以处理多参数融合的高维数据。高斯混合模型假设数据由多个高斯分布混合生成, 通过期望最大化(EM)算法估计各子分布的均值和方差。优势在于可量化像素属于不同亚区的概率。马尔可夫随机场是通过引入空间先验约束, 强制相邻像素更可能归属同一簇, 提升聚类结果的空间连续性。算法选择需权衡数据维度、空间先验需求及计算资源限制来做出综合判断。

3. 生境成像在 HCC 中的临床应用

3.1. 微血管侵犯的术前无创预测

微血管侵犯(Microvascular invasion, MVI)定义为显微镜下可见内皮细胞包裹的肿瘤细胞簇, 其确诊需通过术后病理学分析实现。MVI 作为肝内或远处转移的潜在因素, 是影响 HCC 复发和预后的关键指标[12]。基于术前 HI 建立的模型, 可用于无创评估肿瘤的病理状态, 减少侵入性手术的风险, 协助诊疗决策。ZHANG 等[13]纳入经 DWI 衍生的 IVIM 和扩散峰态成像(DKI), 导出三个可量化特征: 真实扩散系数(Dt)、灌注分数(f)及平均峰度系数(MK), 通过 k-means 聚类算法将病灶划分呈 4 个亚区, 结果显示 MVI 的存在显著增加了生境 4 (高灌注、低扩散、高微观结构异质性)和显著降低了生境 2 (低灌注、高扩散、中高微观结构异质性)的体积占比, 意味着生境 4 可被视为 HCC 的恶性生境。最终联合肿瘤标志物及肿瘤最大径成功构建预测模型, 其受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.881。该研究首次将 DWI 应用于肝细胞癌的生境分析, 并提供了术前非侵入性预测 MVI 的新策略。

目前的研究不仅纳入了瘤体本身, 瘤周也有所探索。HUANG 等[14]基于放射组学特征, 采用高斯混合聚类, 将 MRI 动脉期图像的瘤体、瘤周 5 mm、瘤周 10 mm 分别进行亚区分割, 六种不同的机器学习方法分别用以开发模型预测 MVI。结论提出使用 XGBoost (XGB)作为分类器在瘤周 10 mm 开发的深度学习放射组学模型功效最佳, 这提示了瘤周 10 mm 的信息值得被挖掘。WANG 等[15]人的研究中也纳入了瘤周生境, 他们采用多序列磁共振图像的信号强度进行聚类, 随机森林作为建模算法, 比较了传统组学模型效能和基于生境的模型效能。两篇文章均缺乏跨设备、跨地域场景中的效果验证, 难以评估其临床普适性及稳定性。多模态特征融合模型的高计算复杂度增加了基层医院的推广难度。此外, 深度学习特征的可解释性缺失会削弱实验结果的信任度。

3.2. 预后预测与复发预警

HCC 切除术后若在两年内出现复发将其定义为早期复发。多项研究显示, 相较于晚期复发患者, 早期复发患者的预后显著较差[16]。ZHANG 等[17]的研究中, 基于 CT 动脉期及门脉期图像的局部特征对这些像素执行聚类, 有效地捕获了其不规则性。将来自不同序列的子区域特征与临床特征相结合, 与单独亚区模型相比, 显著提高了预测性能。这可能归因于通过结合不同期的图像来映射生境可以尽量避免其代谢特征的遗漏。进一步地, HUANG 等[18]利用动脉期 MRI 图像, 包括瘤体本身, 亦纳入了瘤周 3/5/7 mm 的特征信息, 成功预测了复发及 MVI 状态。瘤周 10 mm 的决策融合模型表现最佳, 进一步说明瘤周 10 mm 的可利用性。该研究首次将 DeepLab V3+应用于 HCC 的 MR 图像自动分割, 但仅纳入了动脉期的图像, 没有验证其他序列的适用性。

临床实践中, 手术切除是 HCC 首选的根治性治疗, 特别是对于小的孤立性病灶。70%的手术切除病例在 5 年内复发[19]。有效的复发风险评估对于临床决策和治疗指导具有重要意义。ZHANG 等[20] [21]通过量化瘤体、瘤周 MRI 图像动脉期及肝胆特异期增强比, 对感兴趣区进行生境编码, 发现瘤周具有更

高动脉期增强比和更低肝胆期增强比的亚区, 是预测复发的独立危险因素, 两者无复发生存期有着显著差异。这提示危险生境为新生血管生成较强和肝功能受损的子区域, 与目前的研究观点相契合。文章在方法学上与既往研究具有相似性, 且对基因表达或病理微环境的关联未深入探讨, 仅停留在影像-病理表型层面。CHEN [22]等人的研究中选择熵值及 CT 值, 通过 Ostu 算法构建了 4 个生境, 他们发现在预测 HCC 生存率方面, 基于亚区的生境模型优于传统的组学模型。文章创新地采用 CIBERSORT 方法分析高/低生存组之间肿瘤浸润免疫细胞的差异, 他们发现低生存率亚组中浸润性静息 NK 细胞的比例增高, 揭示了生境模型预后价值的潜在分子生物学机制。

3.3. 其他

肝细胞癌-胆管细胞癌(cHCC-CCA)作为一种罕见的原发性肝癌, 其各组分占比已被证明与预后密切相关[23]。XIAO 等[24]利用瘤体动脉期及延迟期增强比, 成功识别出类肝细胞癌生境(更高的动脉期强化比、更低的延迟期强化比)及类胆管细胞癌生境(更低的动脉期强化比、更高的延迟期强化比), 这种特征差异与肿瘤自身血供来源密切相关。Tim-3 属于 TIM 家族, 在多种细胞类型上表达, Tim-3 高表达是 HCC 患者总生存期的独立危险因素[25]。TANG 等[26]在动脉期及门脉期瘤体基础上构建亚区, 成功预测其表达状态, 进一步为 HCC 的治疗方式提供指导建议。除此以外, ZHU 等[27]就 TACE 联合全身治疗的疗效进行探索, 构建了基于 MRI 体素信号强度的生境模型, 良好地将患者分为反应组及非反应组, 表明 HI 在评估疗效中有足够的潜在价值。

4. 挑战与展望

当前, HI 在 HCC 的研究主要聚焦于算法优化与模型构建, 对生境本质的生物学解读及参数选择逻辑的合理性关注不足。大量研究通过纹理参数(如熵值)或功能参数(如 ADC、Ktrans)划分肿瘤亚区, 却未系统验证这些参数是否真正反映瘤内异质性的核心驱动机制(如血管生成、免疫微环境)。此外, 现有研究多集中于 MVI 和预后预测, 而治疗反应评估(如靶向/免疫治疗后的生境动态变化)的探索较少。

尽管 HI 潜力显著, 其临床应用仍面临多重挑战。部分研究依赖复杂的放射组学特征或深度学习模型, 导致结果难以与病理机制关联。未来需从“参数驱动”转向“生物学驱动”, 优先筛选与 HCC 关键生物学行为(如克隆进化、免疫逃逸)直接相关的影像标志物, 而非盲目堆砌高维特征。CT 虽普及度高, 但功能参数(如血流动力学)的敏感度远低于 MRI; 而 MRI 的功能序列(如 DCE、IVIM)受设备、扫描协议限制, 基层医院推广困难。肝脏随呼吸运动的形变导致多参数影像的空间配准误差, 影响生境分割精度。肝硬化背景下的再生结节、异常灌注等可能掩盖 HCC 病灶的真实生境特征。

HI 的发展前景可以大有作为。随着分子影像学的发展, 功能参数的开发可以被进一步深度挖掘。通过建立跨中心、跨设备的影像采集与特征提取标准, 降低技术偏倚。通过时间序列影像(如治疗前后的增强 MRI)追踪生境演化规律, 识别治疗响应区, 指导个体化治疗。随着局部治疗与系统治疗的普及, 揭示生境重塑规律或可为疗效监控提供新视角。期望未来能将生境特征与基因组或转录组关联, 解析亚区表型背后的分子机制。尽管 HI 面临技术瓶颈与生物学复杂性挑战, 通过聚焦参数选择逻辑、优化多模态整合, 有望成为 HCC 精准诊疗的基石工具。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Zeng, H., Chen, W., Zheng, R., Zhang, S., Ji, J.S., Zou, X., *et al.* (2018) Changing Cancer Survival in China during 2003-

- 15: A Pooled Analysis of 17 Population-Based Cancer Registries. *The Lancet Global Health*, **6**, e555-e567. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(18\)30127-x](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(18)30127-x)
- [3] Llovet, J.M., Kelley, R.K., Villanueva, A., Singal, A.G., Pikarsky, E., Roayaie, S., *et al.* (2021) Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
 - [4] Shi, Z., Huang, X., Cheng, Z., Xu, Z., Lin, H., Liu, C., *et al.* (2023) Erratum For: MRI-Based Quantification of Intratumoral Heterogeneity for Predicting Treatment Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Radiology*, **308**, e222830. <https://doi.org/10.1148/radiol.239021>
 - [5] Fu, Y., Liang, S., Luo, M. and Wang, X. (2025) Intratumoral Heterogeneity and Drug Resistance in Cancer. *Cancer Cell International*, **25**, Article No. 103. <https://doi.org/10.1186/s12935-025-03734-w>
 - [6] Dagogo-Jack, I. and Shaw, A.T. (2017) Tumour Heterogeneity and Resistance to Cancer Therapies. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 81-94. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.166>
 - [7] 陈春玉, 黄映聪, 王强, 等. 基于信息熵的 CT 图像目标自动提取实验研究——以恐龙蛋壳化石切片 CT 图像为例[J]. 液晶与显示, 2022, 37(7): 891-899.
 - [8] 杨采薇, 蒋涵羽, 刘曦娇, 等. 影像组学在胰腺肿瘤病变影像学评估中的研究进展[J]. 放射学实践, 2019, 34(9): 963-968.
 - [9] 周健文, 冯峰. 食管 CT 影像组学研究进展[J]. CT 理论与应用研究, 2022, 31(5): 687-696.
 - [10] 谢佳培, 张卫东, 朱婧怡, 等. 磁共振 T1、T2 值在脑胶质瘤分级及细胞增殖活性预测中的临床价值[J]. 磁共振成像, 2021, 12(1): 15-20.
 - [11] Cho, H., Kim, H., Nam, S.Y., Lee, J.E., Han, B., Ko, E.Y., *et al.* (2022) Measurement of Perfusion Heterogeneity within Tumor Habitats on Magnetic Resonance Imaging and Its Association with Prognosis in Breast Cancer Patients. *Cancers*, **14**, Article 1858. <https://doi.org/10.3390/cancers14081858>
 - [12] Erstad, D.J. and Tanabe, K.K. (2019) Prognostic and Therapeutic Implications of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **26**, 1474-1493. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07227-9>
 - [13] Zhang, Y., Chen, J., Yang, C., Dai, Y. and Zeng, M. (2024) Preoperative Prediction of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma Using Diffusion-Weighted Imaging-Based Habitat Imaging. *European Radiology*, **34**, 3215-3225. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10339-2>
 - [14] Huang, Z., Huang, W., Jiang, L., Zheng, Y., Pan, Y., Yan, C., *et al.* (2025) Decision Fusion Model for Predicting Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma Based on Multi-MR Habitat Imaging and Machine-Learning Classifiers. *Academic Radiology*, **32**, 1971-1980. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2024.10.007>
 - [15] Wang, C., Wu, F., Wang, F., Chong, H., Sun, H., Huang, P., *et al.* (2024) The Association between Tumor Radiomic Analysis and Peritumor Habitat-Derived Radiomic Analysis on Gadoxetate Disodium-Enhanced MRI with Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **61**, 1428-1439. <https://doi.org/10.1002/jmri.29523>
 - [16] Shah, S.A., Greig, P.D., Gallinger, S., Cattral, M.S., Dixon, E., Kim, R.D., *et al.* (2006) Factors Associated with Early Recurrence after Resection for Hepatocellular Carcinoma and Outcomes. *Journal of the American College of Surgeons*, **202**, 275-283. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2005.10.005>
 - [17] Zhang, Y., Ma, H., Lei, P., Li, Z., Yan, Z. and Wang, X. (2025) Prediction of Early Postoperative Recurrence of Hepatocellular Carcinoma by Habitat Analysis Based on Different Sequence of Contrast-Enhanced CT. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article 1522501. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1522501>
 - [18] Huang, Z., Pan, Y., Huang, W., Pan, F., Wang, H., Yan, C., *et al.* (2025) Predicting Microvascular Invasion and Early Recurrence in Hepatocellular Carcinoma Using Deeplab V3+ Segmentation of Multiregional MR Habitat Images. *Academic Radiology*. Articles in Press. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2025.02.006>
 - [19] Villanueva, A. (2019) Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **380**, 1450-1462. <https://doi.org/10.1056/nejmra1713263>
 - [20] Zhang, Y., Yang, C., Qian, X., Dai, Y. and Zeng, M. (2023) Evaluate the Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma (≤ 5 Cm) and Recurrence Free Survival with Gadoxetate Disodium-Enhanced MRI-Based Habitat Imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **60**, 1664-1675. <https://doi.org/10.1002/jmri.29207>
 - [21] Zhang, Y., Yang, C., Sheng, R., Dai, Y. and Zeng, M. (2023) Predicting the Recurrence of Hepatocellular Carcinoma (≤ 5 Cm) after Resection Surgery with Promising Risk Factors: Habitat Fraction of Tumor and Its Peritumoral Micro-Environment. *La Radiologia Medica*, **128**, 1181-1191. <https://doi.org/10.1007/s11547-023-01695-6>
 - [22] Chen, K., Sui, C., Wang, Z., Liu, Z., Qi, L. and Li, X. (2025) Habitat Radiomics Based on CT Images to Predict Survival and Immune Status in Hepatocellular Carcinoma, a Multi-Cohort Validation Study. *Translational Oncology*, **52**, Article 102260. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2024.102260>

-
- [23] Zhou, C., Lu, X., Wang, Y., *et al.* (2022) Histopathological Components Correlated with MRI Features and Prognosis in Combined Hepatocellular Carcinoma-Cholangiocarcinoma. *European Radiology*, **32**, 6702-6711. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-09065-y>
 - [24] Xiao, Y., Huang, P., Zhang, Y., Lu, X., Zhou, C., Wu, F., *et al.* (2024) Component Prediction in Combined Hepatocellular Carcinoma-Cholangiocarcinoma: Habitat Imaging and Its Biologic Underpinnings. *Abdominal Radiology*, **49**, 1063-1073. <https://doi.org/10.1007/s00261-023-04174-8>
 - [25] Yan, W., Liu, X., Ma, H., Zhang, H., Song, X., Gao, L., *et al.* (2015) Tim-3 Fosters HCC Development by Enhancing TGF- β -Mediated Alternative Activation of Macrophages. *Gut*, **64**, 1593-1604. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307671>
 - [26] Tang, Z., Wang, W., Gao, B., Liu, X., Liu, X., Zhuo, Y., *et al.* (2024) Unveiling Tim-3 Immune Checkpoint Expression in Hepatocellular Carcinoma through Abdominal Contrast-Enhanced CT Habitat Radiomics. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article 1456748. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1456748>
 - [27] Zhu, Y., Liu, T., Chen, J., Wen, L., Zhang, J. and Zheng, D. (2025) Prediction of Therapeutic Response to Transarterial Chemoembolization Plus Systemic Therapy Regimen in Hepatocellular Carcinoma Using Pretreatment Contrast-Enhanced MRI Based Habitat Analysis and Crossformer Model. *Abdominal Radiology*, **50**, 2464-2475. <https://doi.org/10.1007/s00261-024-04709-7>