

Gd-EOB-DTPA 在肝细胞癌分子影像研究中的价值

陈婕, 宋彬

【摘要】 肝细胞肝癌为世界第 5 大常见恶性肿瘤,其发病率高,中晚期患者预后较差,改善患者预后主要依靠早期正确诊断。Gd-EOB-DTPA 是一种新型肝细胞特异性钆对比剂,具有动态期及肝胆特异期双相增强功能,其肝胆期通过正常肝细胞对对比剂的摄取使得病灶呈相对低信号,从而易于病灶的检出和诊断,提高早期 HCC 检出和诊断符合率。但研究发现依然有 5%~15% 的 HCC 在 Gd-EOB-DTPA 肝胆特异期表现为异常等或高信号。OATP、MRP 以及 HNF3 β 、HNF4 α 等为目前已知与 Gd-EOB-DTPA 肝胆期表现密切相关的蛋白通道和基因。通过对 Gd-EOB-DTPA 肝胆期信号特点进行分析,可间接获得 OATP-MRP 蛋白通道及相关基因表达情况,对 HCC 生物学行为进行预测,进而用于指导临床实践。

【关键词】 肝细胞肝癌; Gd-EOB-DTPA; 蛋白通道; 基因表达; 分子影像学

【中图分类号】 R735.7; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)01-0040-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.01.010

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上第 5 大常见恶性肿瘤,居肿瘤相关死亡的第 3 位^[1]。虽然目前 HCC 的诊疗水平已有显著提高^[2],但患者预后依然较差,5 年总体生存率不足 50%^[3]。早期诊断 HCC 可显著提高患者预后^[3],但早期 HCC 影像学表现不典型,常规影像学检查的诊断敏感度及特异度较低^[4]。钆塞酸二钠(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA)是一种新型肝细胞特异性钆对比剂。Meta 分析显示,无论是针对小肝癌还是肝硬化背景的肝细胞癌,Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 的诊断敏感度和特异度均较高^[5]。对于动态期表现为乏血供的临界病灶(高级别异型增生结节及早期肝癌),Gd-EOB-DTPA 的肝胆期特异性低信号对 HCC 具有独特的预测价值^[6-8]。

Gd-EOB-DTPA 具有动态期及肝胆期双相增强功能,经静脉注射后到达肝脏,快速渗透过肝内毛细血管网而分布于细胞外间隙,并迅速达到平衡状态,可作为非特异性细胞外间隙对比剂,获得病变的血流动力学信息。约 50% 的 Gd-EOB-DTPA 由正常功能的肝细胞通过细胞膜表面的转运蛋白摄取从而进行肝胆特异期(以下简称肝胆期)成像。肝胆期持续至静脉注射 Gd-EOB-DTPA 后 2 h,最大信号强度在注射对比剂后 20 min 获得。肝细胞摄取 Gd-EOB-DTPA 后,依赖肝细胞膜上的排出转运蛋白以非代谢的形式经胆道排泄。在肝胆特异期成像中,具有正常功能的肝细胞实质因为摄取对比剂而呈明显强化,正常功能肝细胞减少或缺失、肝细胞功能减退的病变部位强化减低,从而有助于病灶的检出和诊断^[9]。虽然大多数 HCC 于肝胆期呈低信号,但研究表明有 5%~15% 的 HCC 在肝胆期表现为等或高信号^[10-11]。关于此现象,有学者陆续对 Gd-EOB-DTPA 肝胆期表现的分子病理机制进行了探索,并相继提出了一些细胞学机制。现将与 Gd-EOB-DTPA 肝胆期成像相关的主要蛋白通道、基因表达及其临床意义综述如下。

蛋白通道

1. 有机阴离子转运多肽

早期研究显示,与周围正常肝组织相比,60% 的 HCC 中有有机阴离子转运多肽 8(organic anion transporting polypeptide 8/1B3, OATP8/1B3)的表达在蛋白和 mRNA 水平均有所降低, OATP-C 的表达未见明显下降^[12]。OATP8 是一种位于肝细胞膜血窦面的摄取转运蛋白,可进行肝脏胆盐转运、物质代谢和药物转入^[13]。OATP8 的低表达使肝脏中的毒物不能及时有效地经肝细胞摄取排除,在肝细胞癌的发生过程中起一定作用。

大量研究表明,HCC 中 OATP8 的表达水平决定了细胞对 Gd-EOB-DTPA 的摄取^[10,14-15]。Leonhardt 等^[16]采用经稳定转染的 293 人胚胎肾细胞评价 Gd-EOB-DTPA 对 OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 以及钠-牛磺胆酸盐共转运多肽(Na⁺/tauK NTCP)的亲合性,发现 Gd-EOB-DTPA 是肝细胞特异性表达的 OATP1B1、OATP1B3 和 NTCP 的底物。Narita 等^[14]回顾性分析了 22 例行 Gd-EOB-DTPA 增强扫描患者的影像学 and 病理结果,发现有 Gd-EOB-DTPA 摄取的 HCC 中 OATP1B3 的表达明显高于无 Gd-EOB-DTPA 摄取的 HCC。临床研究发现,OATP8 的表达水平与 Gd-EOB-DTPA 增强扫描肝胆期组织信号强度呈显著正相关。Kitao 等^[10]采用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)技术亦证实四种有机阴离子转运多肽(OATP-A、OATP-B、OATP-C、OATP8)中,OATP8 在肝胆期高信号 HCC 中的表达水平显著高于低信号 HCC,且肝胆期强化程度与 OATP8 的表达水平呈正相关。

多项研究显示,OATP8 的表达水平与 HCC 的分化程度密切相关。Kitao 等^[11]通过比较不同分化程度的肝结节,发现由低分化增生结节到高分化 HCC 的过程中,OATP8 的表达水平逐渐下降。HCC 中降低的 OATP8 表达水平导致绝大多数 HCC 肝胆期表现为低信号。Kimura 等^[17]则通过直接比较不同分化程度的 HCC 中 OATP8 的表达水平,认为低分化 HCC 中 OATP8 的表达水平明显低于高分化 HCC,且肿瘤分化程度与 OATP8 表达水平之间显著相关。基于该结论,多个研究报道了 HCC 肝胆期信号强度与肿瘤分化程度之间存在显著负相

作者单位: 610041 成都,四川大学华西医院放射科

作者简介:陈婕(1991—),女,四川遂宁人,硕士研究生,主要从事腹部影像诊断工作。

通讯作者:宋彬, E-mail: cjr_songbin@vip.163.com

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81171338;81471658)

关系^[18-19]。

2. 多耐药相关蛋白

另一种研究较多的与 Gd-EOB-DTPA 相关的蛋白通道是多耐药相关蛋白 (multidrug resistance-associated protein, MRP), 包括 MRP1、MRP2、MRP3 等, 特别是 MRP2。在肝细胞中, MRP2 只存在于细胞膜的毛细胆管面, MRP3 主要位于细胞膜血窦面, 而 MRP1 在细胞膜毛细胆管面和血窦面均有分布^[20]。MRP2 的功能主要是分解各种内源性、外源性物质及其衍生物, 包括药物和毒素, 并将其由细胞内排出至胆道^[21]。MRP 的异常表达, 使得肝细胞内的毒素不能及时有效清除, 也可能是导致肝细胞癌发生的诱导因素。Tsuda 等^[22]通过动物实验认为肝硬化组织由于细胞结构的改变(包括胆小管增生扩大和微绒毛生长), 导致 MRP2 表达增加。Tsuda 等^[23]通过动物实验分析了肝细胞癌变过程中各转运蛋白的变化, 认为 MRP2 的表达首先在肝硬化和不典型增生结节中增加, 然后在早期 HCC 发展至中分化 HCC 的过程中逐渐降低。关于肝细胞癌变过程中各 MRP 的具体变化还需进一步研究探索。

动物实验证实, 正常肝组织中 MRP2 为肝细胞排出 Gd-EOB-DTPA 的主要转运蛋白^[24]。MRP2 的底物大多为有机阴离子, Gd-EOB-DTPA 正好作为一种有机阴离子可经 MRP2 排出。Tsuda 等^[22]通过动物实验证实肝硬化组织由于胆小管增生扩大和微绒毛生长等结构改变, 导致 MRP2 表达增加, 促进对比剂的排出, 使肝胆期信号降低。但有研究显示 MRP2 表达水平与 Gd-EOB-DTPA 肝胆期信号强度无明显相关^[25-26]。研究者同时还发现, 在肝胆期表现为高信号的 HCC 中, Gd-EOB-DTPA 的排出转运蛋白不是 MRP2, 而主要为 MRP3, 且 MRP3 的表达与肝胆期强化程度呈正相关^[26]。推测 MRP2 的功能随着 HCC 中小胆管数量的减少而下降, MRP3 的功能相应增强, 经 MRP3 排出的 Gd-EOB-DTPA 可能通过肝细胞的再吸收导致 HCC 的异常高信号。

关于 MRP2 表达水平与 HCC 分化程度之间的联系, 目前研究尚无定论。Tsuda 等^[23]通过动物实验认为, MRP2 的表达水平随着 HCC 分化程度增加而增加。Kimura 等^[27]通过分析 21 例患者临床资料, 认为 MRP2 表达水平与 HCC 分化程度之间无明显联系。具体结论还需大样本临床试验进一步验证。

3. Gd-EOB-DTPA 的代谢及肝胆期信号

目前研究倾向于认为肝胆期信号主要取决于 Gd-EOB-DTPA 的摄取^[19], 但其排泄也随着排出转运蛋白的改变影响着肝胆期信号。此外, 肝细胞中 OATP 与 MRP 的协同表达模式和位置也影响着 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 肝胆期信号。Tsuboyama 等^[18]回顾性分析 27 例富血供 HCC 的影像学 and 病理学结果, 发现在伴有 OATP1B1/-1B3 表达时, MRP2 表达降低或仅假腺体胞膜面表达增加, 病灶强化程度均较高; 而在仅有胆小管面 MRP2 高表达时, 无论 OATP1B1/-1B3 是否表达, 结节强化程度均明显降低。因此推测, 当 OATP 不(低)表达时, 细胞因不摄取(或很少摄取)Gd-EOB-DTPA 而表现为低信号。当存在 OATP 表达时, 增强表现视 MRP2 的表达情况而定, 如果 MRP2 低表达, 细胞摄取并累积 Gd-EOB-DTPA 而呈高信号; 若表达增加的 MRP2 位于假腺体上, 对比剂无法排泄进入胆管, 积聚于 HCC 内使其呈等或高信号; 若增加的 MRP2 表达主要位于细胞膜的胆小管面, Gd-EOB-DTPA 摄取后迅速

排泄至胆道内, 肿瘤呈相对低信号。

基因表达

1. 肝细胞核因子 3 β

肝细胞核因子 3 β (hepatocyte nuclear factor 3 β , HNF3 β)是调节肝脏内基因特异性表达的一种转录因子, 在转录水平对肝细胞分化和代谢过程中起重要的调控作用。研究发现, 与周围正常肝组织相比, 70% 的 HCC 中 HNF3 β 表达有所升高, 且与 OATP8 的 mRNA 和蛋白表达水平呈负相关^[12]。体外实验进一步证实, 当采用 HNF3 β 和 OATP8 基因共转染 Huh7 人肝癌细胞后, OATP8 启动子的活性有 70% 被抑制^[28]。因此, 目前认为 HCC 中高表达的 HNF3 β 主要通过抑制 OATP8 的转录, 下调 OATP8 的表达水平, 从而减少细胞对 Gd-EOB-DTPA 的摄取, 导致 HCC 肝胆期呈相对低信号。Yamamoto 等^[29]利用 cDNA 微阵列技术比较了胚胎干细胞诱导分化的肝细胞与成熟肝细胞基因表达差异, 发现 HNF3 β 的表达水平亦与细胞分化程度密切相关。

2. 肝细胞核因子 4 α 与叉头蛋白 M1

Yamashita 等^[30]研究了 8 个在 OATP8 高表达的 HCC 中显著激活的转录因子(HNF4A, NFLA, NR3C1, NR1H3, ESR1, NR1H3, MLXIPL 和 NFE2L2), 其中肝细胞核因子 4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α , HNF4 α) 差异最显著。HNF4 α 由 HNF4A 基因编码, 该转录因子在肝脏的发育和肝细胞功能调节方面发挥重要作用。在 OATP8 低表达的 HCC 中, 仅叉头蛋白 M1(forkhead box protein M1, FOXM1) 基因表达显著上调。FOXM1 转录因子通常在肝脏再生和肝细胞癌变的过程中被激活^[31]。研究者将肝胆期不同信号强度的 HCC 组织接种在 NOD/SCID 小鼠皮下, 经 EOB-MRI 扫描发现, HNF4 α 高表达的 HCC 依然保留对 Gd-EOB-DTPA 的摄取功能。对能摄取 Gd-EOB-DTPA 的 HCC 细胞进行 HNF4A 基因敲除, 发现甲胎蛋白和 FOXM1 水平明显上升, OATP8 表达下降, 肿瘤出现形态学改变, 侵袭性增加, 同时伴随 Gd-EOB-DTPA 的摄取功能降低甚至消失。由此提示, HNF4 α 在维持肿瘤细胞正常肝功能、低侵袭性和对 Gd-EOB-DTPA 的摄取功能方面具有重要作用^[30]。

3. β -连环蛋白突变

研究显示, 30%~40% 的 HCC 存在 CTNNB1 基因的激活突变^[32]。CTNNB1 基因编码 β -连环蛋白, 对 Wnt 信号通路进行传导。 β -连环蛋白基因突变不仅促进肿瘤生成, 同时也促进胆汁生成, 与无突变的 HCC 相比, 其预后相对较好^[33]。Sekine 等^[34]发现 HCC 中 OATP8 的表达水平与 CTNNB1 突变存在密切联系, 无 CTNNB1 突变的 HCC 中 OATP8 的表达水平显著下降, 而 CTNNB1 突变的 HCC 中 OATP8 的表达水平与正常肝组织相当。近期研究显示, 有 β -连环蛋白突变的 HCC 分化程度相对较高, 同时, 在 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 肝胆期, 存在 β -连环蛋白突变的 HCC 强化程度明显高于无突变的 HCC^[35]。此外, 编码 MRP2 的 ABCC2 转录因子在 CTNNB1 突变的肿瘤中表达也有所增加。

以上研究为利用 Gd-EOB-DTPA 在影像学水平评估 HCC 恶性程度提供了理论基础。还有研究发现, Gd-EOB-DTPA 肝胆期表现也可用于对 HCC 患者预后的评估。表达角蛋白 19

(Keratin 19, K19)或上皮细胞粘附分子(Epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)的 HCC 通常具有更强的侵袭性,对化疗更加耐受,预后较差^[36]。研究表明,分泌肿瘤干细胞标志物(K19, CD133, EpCAM 等)的 HCC 在 Gd-EOB-DTPA 肝胆期的信号强度明显低于无肿瘤干细胞标志物表达的 HCC^[37]。Choi 等^[38]认为由于 K19 阳性肿瘤肝胆期信号低于 K19 阴性肿瘤, Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 可用于鉴别 K19 阳性和 K19 阴性 HCC,这与近期研究认为肝胆期低信号 HCC 的预后比高信号 HCC 差的结论相一致^[39-40]。此外,由于负责 Gd-EOB-DTPA 排泄的 OATP-MRP 通道同时也负责多种化疗药物的转运,因此有望通过 Gd-EOB-DTPA 肝胆期表现来辅助患者治疗方案的选择^[41]。

综上所述,由于 OATP、MRP 和 HNF3 β 等蛋白通道和转录因子的表达能从分子水平提供肝细胞癌恶性程度的信息,而 OATP、MRP 的表达又与 Gd-EOB-DTPA 代谢之间存在密切联系,肝胆期表现可反映 OATP 和 MRP 的表达情况。因此,采用 Gd-EOB-DTPA 成像对 OATP-MRP 通道及相应基因表达情况进行评估,从而推断肝细胞癌恶性程度等相关生物学信息,进而用于指导治疗方案的选择和对预后的评估,是目前肝细胞癌分子影像研究的热点。基于以上研究成果和联系,目前一些研究正致力于系统性地探索肝细胞癌分子水平的病理评价指标与肿瘤恶性程度以及 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 肝胆期表现之间的关系,希望能够建立起分子病理指标-恶性程度-肝胆期表现之间的联系,并通过 HCC 肝胆期强化表现直接预测肿瘤恶性程度和预后,为患者提供更优化、完善的医疗决策。

参考文献:

- [1] Rampone B, Schiavone B, Confuorto G. Current management of hepatocellular cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2010, 12(3):186-192.
- [2] de Lope CR, Tremosini S, Forner A, et al. Management of HCC [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(suppl 1):75-87.
- [3] Kudo M. Surveillance, diagnosis, treatment, and outcome of liver cancer in Japan[J]. *Liver Cancer*, 2015, 4(1):39-50.
- [4] Chou R, Cuevas C, Fu R, et al. Imaging techniques for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(10):697-711.
- [5] Liu X, Zou L, Liu F, et al. Gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e70896.
- [6] Iannicelli E, Di Pietropaolo M, Marignani M, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI for hepatocellular carcinoma and hypointense nodule observed in the hepatobiliary phase[J]. *Radiol Med*, 2014, 119(6):367-376.
- [7] Ichikawa S, Ichikawa T, Motosugi U, et al. Presence of a hypovascular hepatic nodule showing hypointensity on hepatocyte-phase image is a risk factor for hypervascular hepatocellular carcinoma [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2014, 39(2):293-297.
- [8] 丁莺, 饶圣祥, 陈财忠, 等. 肝硬化结节多步癌演变的 Gd+EOB-DTPA 的磁共振表现[J]. *放射学实践*, 2013, 28(5):514-517.
- [9] Van Beers BE, Pastor CM, Hussain HK. Primovist, Eovist; what to expect? [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(2):421-429.
- [10] Kitao A, Zen Y, Matsui O, et al. Hepatocellular carcinoma; signal intensity at gadoteric acid-enhanced MR imaging-correlation with molecular transporters and histopathologic features[J]. *Radiology*, 2010, 256(3):817-826.
- [11] Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis; correlation with gadoteric acid enhanced MR imaging[J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(10):2056-2066.
- [12] Vavricka SR, Jung D, Fried M, et al. The human organic anion transporting polypeptide 8 (SLCO1B3) gene is transcriptionally repressed by hepatocyte nuclear factor 3beta in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2004, 40(2):212-218.
- [13] Libra A, Ferneti C, Lorusso V, et al. Molecular determinants in the transport of a bile acid-derived diagnostic agent in tumoral and nontumoral cell lines of human liver[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 319(2):809-817.
- [14] Narita M, Hatano E, Arizono S, et al. Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44(7):793-798.
- [15] Yoneda N, Matsui O, Kitao A, et al. Hypervascular hepatocellular carcinomas showing hyperintensity on hepatobiliary phase of gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging: a possible subtype with mature hepatocyte nature[J]. *Jpn J Radiol*, 2013, 31(7):480-490.
- [16] Leonhardt M, Keiser M, Oswald S, et al. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent Gd-EOB-DTPA: role of human organic anion transporters [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(7):1024-1028.
- [17] Kimura Y, Sato S, Hitomi E, et al. Coexpression of organic anion-transporting polypeptides 1B3 and multidrug-resistant proteins 2 increases the enhancement effect of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid on hepatocellular carcinoma in magnetic resonance imaging[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(3):327-337.
- [18] Tsuboyama T, Onishi H, Kim T, et al. Hepatocellular carcinoma; hepatocyte-selective enhancement at gadoteric acid-enhanced MR imaging-correlation with expression of sinusoidal and canalicular transporters and bile accumulation[J]. *Radiology*, 2010, 255(3):824-833.
- [19] Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis; correlation with gadoteric acid enhanced MR imaging[J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(10):2056-2066.
- [20] Konig J, Rost D, Cui Y, et al. Characterization of the human multidrug resistance protein isoform MRP3 localized to the basolateral hepatocyte membrane [J]. *Hepatology*, 1999, 29(4):1156-1163.
- [21] Nies AT, Keppler D. The apical conjugate efflux pump ABCC2 (MRP2)[J]. *Pflugers Arch*, 2007, 453(5):643-659.
- [22] Tsuda N, Matsui O. Cirrhotic rat liver: reference to transporter activity and morphologic changes in bile canaliculi-gadoteric acid-enhanced MR imaging[J]. *Radiology*, 2010, 256(3):767-773.
- [23] Tsuda N, Harada K, Matsui O. Effect of change in transporter expression on gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging during hepatocarcinogenesis in rats[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(3):568-576.

- [24] Pascolo L, Petrovic S, Cupelli F, et al. Abc protein transport of MRI contrast agents in canalicular rat liver plasma vesicles and yeast vacuoles[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 282(1): 60-66.
- [25] Narita M, Hatano E, Arizono S, et al. Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44(7): 793-798.
- [26] Kitao A, Zen Y, Matsui O, et al. Hepatocellular carcinoma; signal intensity at gadoxetic acid-enhanced MR imaging-correlation with molecular transporters and histopathologic features[J]. *Radiology*, 2010, 256(3): 817-826.
- [27] Kimura Y, Sato S, Hitomi E, et al. Coexpression of organic anion-transporting polypeptides 1B3 and multidrug-resistant proteins 2 increases the enhancement effect of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid on hepatocellular carcinoma in magnetic resonance imaging[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(3): 327-337.
- [28] Vavricka SR, Jung D, Fried M, et al. The human organic anion transporting polypeptide 8 (SLCO1B3) gene is transcriptionally repressed by hepatocyte nuclear factor 3beta in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2004, 40(2): 212-218.
- [29] Yamamoto Y, Teratani T, Yamamoto H, et al. Recapitulation of in vivo gene expression during hepatic differentiation from murine embryonic stem cells[J]. *Hepatology*, 2005, 42(3): 558-567.
- [30] Yamashita T, Kitao A, Matsui O, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging and alpha-fetoprotein predict prognosis of early-stage hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2014, 60(5): 1674-1685.
- [31] Koo CY, Muir KW, Lam EW. FOXM1; From cancer initiation to progression and treatment[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1819(1): 28-37.
- [32] Miyoshi Y, Iwao K, Nagassawa Y, et al. Activation of the beta-catenin gene in primary hepatocellular carcinomas by somatic alterations involving exon 3[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(12): 2524-2527.
- [33] Mao TL, Chu JS, Jeng YM, et al. Expression of mutant nuclear beta-catenin correlates with non-invasive hepatocellular carcinoma, absence of portal vein spread, and good prognosis [J]. *J Pathol*, 2001, 193(1): 95-101.
- [34] Sekine S, Ogawa R, Ojima H, et al. Expression of SLCO1B3 is associated with intratumoral cholestasis and CTNNB1 mutations in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(9): 1742-1747.
- [35] Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. Hepatocellular carcinoma with beta-catenin mutation; imaging and pathologic characteristics[J]. *Radiology*, 2015, 275(3): 708-717.
- [36] Durnez A, Verslype C, Nevens F, et al. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin[J]. *Histopathology*, 2006, 49(2): 138-151.
- [37] Joo I, Kim H, Lee JM. Cancer stem cells in primary liver cancers; pathological concepts and imaging findings[J]. *Korean J Radiol*, 2015, 16(1): 50-68.
- [38] Choi JY, Kim MJ, Park YN, et al. Gadoxetate disodium-enhanced hepatobiliary phase MRI of hepatocellular carcinoma; correlation with histological characteristics[J]. *AJR*, 2011, 197(2): 399-405.
- [39] Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma; correlation between biologic features and signal intensity on gadoxetic acid-enhanced MR images[J]. *Radiology*, 2012, 265(3): 780-789.
- [40] Choi JW, Lee JM, Kim SJ, et al. Hepatocellular carcinoma; imaging patterns on gadoxetic acid-enhanced MR images and their value as an imaging biomarker[J]. *Radiology*, 2013, 267(3): 776-786.
- [41] Thakkar N, Lockhart AC, Lee W. Role of organic anion-transporting polypeptides (OATPs) in cancer therapy[J]. *Aaps J*, 2015, 17(3): 535-545.

(收稿日期: 2015-10-23 修回日期: 2015-11-30)

下期要目

糖尿病影像专题

RSNA2015 聚焦

MRI 体部常见伪影及对策

3.0T MRI 评价早期 COPD 引起的右心改变的
实验研究

产前 MRI 在胎盘植入中的诊断价值

探讨不同输入动脉对烟雾病 CT 灌注参数的影响

CT 相对强化比值鉴别肾嗜酸性细胞瘤与肾透明细胞癌的应用价值

肱骨外上髁炎及其并发症的 MRI 表现和相关性研究
新生儿中重度缺氧缺血性脑病的 MRI 评估分级价值

双源 CT 在儿童颞骨检查中低剂量扫描条件的研究