

PET/CT 显像在肝细胞肝癌诊断中的研究进展

王振光 王洋洋

【摘要】 肝细胞肝癌病死率很高, 常规诊断发现时多是中晚期。PET/CT 作为一种新型的影像学检查技术, 为分子水平上的功能成像。近年来, PET/CT 在肝细胞肝癌的诊断、预后及疗效判断方面取得了一定的进展, 发挥越来越重要的作用。联合应用多种示踪剂可以提高 PET/CT 显像对肝细胞肝癌诊断的灵敏度和特异度。笔者就以上方面的进展作一综述。

【关键词】 癌, 肝细胞; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 氟脱氧葡萄糖 F18; 乙酸盐类; 磷脂酰胆碱类; 核酸类

The development of PET/CT imaging in the diagnosis of hepatocellular carcinoma Wang Zhen-guang*, Wang Yangyang. *PET/CT Center, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266100, China

Corresponding author: Wang Yangyang, Email: wangyangyang198811@163.com

【Abstract】 Hepatocellular carcinoma have high fatality rate and be diagnosed already in middle or late period with other common methods. PET/CT is a new kind of imaging examination technique, as a functional imaging of the molecular level. PET/CT has made certain progress in hepatocellular carcinoma (HCC) diagnosis, prognosis and therapeutic evaluation, which play an increasingly important role in recent years. Combined use of a variety of tracer can improve PET/CT imaging for HCC diagnosis sensitivity and specific degrees. This article aimed to explore the progress on the aspects above reviewed.

【Key words】 Carcinoma, hepatocellular; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Fludeoxyglucose F18; Acetates; Phosphatidylcholines; Nucleic acids

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是常见的恶性肿瘤之一, 在所有恶性肿瘤中其病死率位居世界第 3 位^[1]。中国是肝癌的高发地区, 在我国其发生率约为 30.3/10 万, 每年约有 14 万人死于该病^[2]。其特点是发病隐匿, 早期无明显症状及体征, 发现时大多出现远处转移, 因此早期诊断尤为重要。在我国, HCC 大部分由慢性乙型肝炎引起, 往往合并有肝硬化, 早期诊断主要依靠超声和血甲胎蛋白定量检测, 但由于存在肝硬化结节, 且肝炎活动期容易影响甲胎蛋白值, 使得早期 HCC 的诊断较为困难。虽然 CT 与 MRI 对肝癌的检出率较高, 但易受局部解剖位置的影响, 无法对全身肿瘤侵袭情况与生物学性状进行评估^[3-4]。PET/CT 作为新型、无创伤性的影像学显像技术, 同时提供了功能和解剖信息, 并可行全身扫描, 更有利于了解

肿瘤的性质及分期。

PET/CT 的原理是将发射正电子的核素标记在一些生理代谢底物上, 如葡萄糖、氨基酸、脂肪酸、受体的配体及水等注射入人体内后, 应用 PET 接收放射性核素在体内发射出的正电子并进行成像, 显示组织或脏器的代谢活性及受体的功能与分布, 进而反映肿瘤分子信息的变化。

1 ¹⁸F-FDG PET/CT 在诊断 HCC 中的显像情况

目前 PET/CT 最常用的显像剂是 ¹⁸F-FDG, ¹⁸F-FDG PET/CT 已成为对恶性肿瘤检测、分期及疗效评价的一个强大工具, 其越来越重要的作用得到了广泛的认可。¹⁸F-FDG 反映肿瘤组织糖代谢, 是葡萄糖的同分异构体, 其经静脉注射后进入体内, 参与葡萄糖的代谢过程^[5-6]。据文献报道, ¹⁸F-FDG PET/CT 对 HCC 的阳性检出率较低, 平均只有 40%~50%, 与其他影像学技术比较无明显优势^[7-8]。近年研究显示, ¹⁸F-FDG 对 HCC 的检测阳性率与肿瘤直径有重要的关系^[9-10]。Park 等^[9]对 90 例 HCC 患者的

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.02.016

作者单位: 266100, 青岛大学附属医院 PET/CT 中心(王振光); 266100, 青岛大学医学院核医学专业(王洋洋)

通信作者: 王洋洋 (Email: wangyangyang198811@163.com)

110个病灶进行检测发现, ^{18}F -FDG 对于 $<2\text{ cm}$ 的病灶检出率仅为27.2%, 而对直径 $\geq 5\text{ cm}$ 病灶的检出率则为92.8%。 ^{18}F -FDG PET 对于检测高分化、低度恶性HCC的灵敏度差, 但对于中、低分化的HCC且肿瘤直径 $>5\text{ cm}$ 或甲胎蛋白显著升高的患者, ^{18}F -FDG PET 显像具有较高的灵敏度, 是一种很好的非侵入性检查手段。

2 ^{18}F -FDG 在 HCC 肿瘤细胞中的代谢过程

肝脏是葡萄糖代谢的主要器官, HCC的肿瘤细胞对葡萄糖摄取有其特殊性: 正常肝脏组织内含有特异的葡萄糖-6-磷酸酶, 去磷酸化过程增强, 可加速 ^{18}F -FDG的代谢过程, 磷酸化和去磷酸化水平的高低决定了 ^{18}F -FDG的滞留量。癌细胞恶性程度越高, 合成葡萄糖-6-磷酸酶的能力越差, 导致去磷酸水平降低, 从而细胞内 ^{18}F -FDG含量升高, 所以中、低分化HCC通常可表现为 ^{18}F -FDG浓集。而分化好的HCC肿瘤细胞中葡萄糖-6-磷酸酶的活性较高, 细胞内 ^{18}F -FDG含量低, 导致 ^{18}F -FDG PET对HCC肿瘤诊断假阴性的发生^[11]。此外, 近几年, 在HCC葡萄糖摄取机制的研究中发现, 除了酶的活性与其有关以外, 还与一些蛋白的表达上调有着密切关系^[12]。在HCC肿瘤细胞中存在P-糖蛋白(P-glycoprotein)的高表达, 其具有“药物泵”的作用, 可把作用底物泵出细胞外, 而 ^{18}F -FDG正是这种“药物泵”的作用底物之一, 即通过糖蛋白的泵式调节改变 ^{18}F -FDG贮存量^[13]。以上种种原因造成部分HCC呈 ^{18}F -FDG本底或低代谢灶, 影响了 ^{18}F -FDG PET/CT显像对HCC的检出灵敏度。吴冰等^[14]研究显示, ^{18}F -FDG PET/CT早期及延迟显像对HCC病灶的检出率分别为73.7%和97.4%, 双时显像在一定程度上可提高对HCC诊断的灵敏度和准确率, 但是不能将单纯的 SUV_{max} 随时间延迟而增高的表现作为独立的诊断依据。

3 其他类型显像剂在 HCC 检测中的机制及应用价值

鉴于 ^{18}F -FDG PET/CT对HCC诊断的局限性, 促使人们对其他显像剂的研究更为迫切。近年来, 一些新的PET示踪剂, 如 ^{18}F -fluorocholine(^{18}F -FCH)、 ^{11}C -胆碱、 ^{14}C -methionine、 ^{11}C -乙酸盐(^{11}C -acetate, ^{11}C -ACE)的研究已经进入临床试验阶段, 并可与

^{18}F -FDG联合应用于HCC的临床诊断。

3.1 ACE类显像剂在HCC肿瘤诊断中的应用

ACE是目前研究较多、很有潜力的新型示踪剂之一, 主要参与细胞有氧代谢^[15], 近年已较广泛应用于多种肿瘤的诊疗中, 其在肿瘤组织中浓聚的原理尚有争论。Yoshimoto等^[16]对 ^{11}C -ACE在肿瘤中的浓聚机制进行了研究, 认为 ^{11}C -ACE在肿瘤组织中的浓聚主要与肿瘤组织中脂肪合成增加有关, 肿瘤细胞摄取 ^{11}C -ACE的量与脂肪合成及磷脂膜形成呈正相关, 当肿瘤细胞增殖时, 其细胞内的脂肪代谢活跃, 因此 ^{11}C -ACE在肿瘤组织中浓聚, 成为肿瘤组织合成代谢途径中重要的一环, 也从另一方面反映了肿瘤的生物学行为^[16]。近年来的研究发现, 乙酰辅酶A合成酶(acetyl CoA synthetase, ACSS)在低糖酵解的肿瘤细胞生长中参与了乙酸的摄取和依赖乙酸的脂类合成过程^[17]。Kuang等^[18]通过动物实验PET显像发现, ^{11}C -ACE高摄取的HCC组织中的ACSS活性明显高于癌周肝组织。因此, 抑制ACSS表达活性可能在治疗 ^{11}C -ACE高摄取的HCC中将具有广阔前景。

Ho等^[19]联合应用 ^{11}C -ACE和 ^{18}F -FDG对39例HCC患者进行了PET显像, 研究两种显像剂对HCC诊断的应用价值, 39例HCC患者共55处病灶, ^{11}C -ACE PET显像对全部病灶检测的灵敏度为87.3%, 而 ^{18}F -FDG PET检测的灵敏度为47.3%, 两者联合应用对病灶检测的灵敏度可达到100%。 ^{18}F -FDG对中、低分化的HCC肿瘤细胞摄取增加, 而 ^{11}C -ACE对高分化的HCC肿瘤病灶敏感度高, 两种显像剂在HCC诊断上形成互补。另外, 该研究者还对16例HCC以外的肝脏恶性病变进行显像发现, ^{11}C -ACE均无异常摄取增加, 进一步肯定了 ^{11}C -ACE对HCC诊断的特异度高。但仍有不少研究发现, 联合应用 ^{11}C -ACE及 ^{18}F -FDG PET对HCC病灶检出率仍受病灶大小和数量的限制^[9, 17, 20]。Park等^[9]对90例HCC患者的110个病灶进行检测发现, 双示踪剂联合显像的检出率为82.7%, 但对于 $<2\text{ cm}$ 的病灶 ^{18}F -FDG的检出率为27.2%, 而 ^{11}C -ACE的检出率也仅为31.8%。综上所述, 虽然两种显像剂的联合应用既能发挥 ^{18}F -FDG PET对于低分化癌高灵敏度的特点, 又能结合 ^{11}C -ACE对于HCC诊断的高特异度的优势, 从而大幅度提高PET/CT诊断HCC的准确率, 但对于病灶直径在1-2 cm

以下的小肝癌的检出率仍然较低。

^{18}F -fluoroacetate (^{18}F -FAC)是 ^{11}C -ACE 的类似物。由于 ^{11}C 半衰期较短,需由加速器即时提供,且不能进行延迟显像,而 ^{18}F -FAC 能弥补 ^{11}C -ACE 这方面的不足。国外动物实验研究显示, CWR22 荷瘤裸鼠肿瘤部位吸收 ^{18}F -FAC 的 $\bar{x}\pm s$ 为 $(4.01\pm 0.32)\% \text{ID/g}$, 而 ^{11}C -ACE 的 $\bar{x}\pm s$ 仅为 $(0.78\pm 0.06)\% \text{ID/g}$, 注射两种示踪剂后 30 min, ^{18}F -FAC 肿瘤/正常器官(除血液、肌肉、脂肪外)高于 ^{11}C -ACE, 肿瘤/心脏近似于肿瘤/肝脏, 结果说明对于 HCC 的 PET 显像 ^{18}F -FAC 的应用价值高于 ^{11}C -ACE^[21]。

然而,近年来的多项研究似乎并不支持这一观点。这些研究者认为 ^{18}F -FAC 在 PET/CT 成像中不能成为有价值的 ^{11}C -ACE 类似物^[22-24]。Lindhe 等^[23] 研究显示, ^{11}C -ACE 和 ^{18}F -FAC 两者之间似乎具有不同的代谢途径,在某些 ^{11}C -ACE 代谢浓聚的器官(如心肌膜)中,均没有 ^{18}F -FAC 的高浓聚。该研究还显示, ^{18}F -FAC 在肿瘤组织中的摄取呈现一个与血流类似的平缓下降的活性曲线,表明 ^{18}F -FAC 没有进入三羧酸循环,可能随着膜代谢途径代谢,同时提示, ^{18}F -FAC 在注射 1 h 后再用于 PET 肿瘤显像是恰当的。同样 Ho 等^[24] 研究显示,两种显像方法在 HCC 病灶中 ^{11}C -ACE 大量浓聚,而 ^{18}F -FAC 并没有明显的浓聚。最近, Takemoto 等^[22] 对 24 名健康志愿者[平均年龄 (48.2 ± 12.9) 岁]和 10 例原发性肝癌患者[平均年龄 (72.1 ± 7.0) 岁]分别进行 ^{18}F -FDG、 ^{18}F -FAC 的 PET/CT 检查,结果显示,肝脏肿瘤对 ^{18}F -FAC 的摄取程度 ($\text{SUV}_{\text{max}} = 2.7\pm 0.6$) 明显低于 ^{18}F -FDG ($\text{SUV}_{\text{max}} = 6.5\pm 4.2$)。在定性分析中,4 例肝癌患者(其中 3 例为 HCC, 1 例为肝内胆管细胞癌) ^{18}F -FAC 与 ^{18}F -FDG PET/CT 都作出了阳性诊断,另外 6 例肝癌患者均诊断为阴性。由此认为, ^{18}F -FAC PET/CT 扫描安全可行并可用于全身显像。 ^{18}F -FAC 的摄取情况与肿瘤的分化程度之间没有相应关联,不能认为在肝脏肿瘤临床诊断方面 ^{18}F -FAC PET 比 ^{18}F -FDG PET 更有优势。总之,该领域尚且需要各方面更深入的研究。

3.2 胆碱类显像剂在 HCC 肿瘤诊断中的应用

近年来, ^{11}C -胆碱备受重视,大量研究认为其是一种对多种恶性肿瘤有重要价值的新的示踪剂^[25-26]。在恶性肿瘤细胞内,胆碱的唯一代谢途径是参与磷脂的合成。胆碱通过磷脂酰胆碱复合体进入到细胞

内,并组合成细胞膜的磷脂,参与细胞膜的合成。恶性肿瘤细胞高度增殖进而促进细胞膜合成的代谢,这些导致了细胞内胆碱的含量增高。因此,放射性核素标记的胆碱或其类似物进入体内会在肿瘤细胞中高摄取,进而用于肿瘤的鉴别和诊断。Salem 等^[27] 在诊断不同分化程度 HCC 的小动物显像实验中对比了 ^{18}F -FDG、 ^{11}C -胆碱和 ^{11}C -ACE 3 种显像剂的诊断价值,结果显示, ^{11}C -胆碱的检出率高于 ^{11}C -ACE 和 ^{18}F -FDG,同时研究发现 HCC 组织中与胆碱代谢密切相关的胆碱激酶的活性表达明显高于周围的正常肝组织。Kuang 等^[28] 利用动物模型研究 ^{11}C -胆碱摄取与胆碱在体内的代谢过程之间的关系发现, HCC 组织与癌周肝组织的胆碱摄取之间存在着异质性。

^{11}C -胆碱以磷脂合成的途经参与肿瘤细胞内的代谢,其与 ^{18}F -FDG 在 HCC 诊断中表现出互补效应。近年来对 ^{18}F -FDG 和 ^{11}C -胆碱显像的临床研究显示, ^{11}C -胆碱对于中高分化的 HCC 病灶具有较高的检出率(75%),而对于低分化 HCC 病灶的检出率仅为 25%,这一点恰恰与 ^{18}F -FDG PET 产生了相反的结果,相应的 ^{18}F -FDG 检出率分别为 45% 和 75%^[29]。这说明, ^{11}C -胆碱与 ^{18}F -FDG 联合应用可提高 HCC 的检出灵敏度。

^{18}F -FCH 作为与 ^{11}C -胆碱同样参与细胞脂类代谢的衍生物,与 ^{11}C -胆碱相比, ^{18}F 标记的显像剂由于半衰期长,更容易进行临床研究,近年来, Balogova 等^[30] 研究了 ^{18}F -FCH 在肿瘤诊断方面的价值。Talbot 等^[11] 对 12 例 HCC 患者的研究显示, ^{18}F -FCH 具有较高的阳性检出率, ^{18}F -FCH 发现了所有新发和复发的病灶,提示其对于 HCC 的初步诊断和肿瘤复发灶检出具有价值。在其中的 9 例联合显像病例中 ^{18}F -FCH 均为阳性,而 ^{18}F -FDG 的显像只有 5 例阳性,同时显示 ^{18}F -FCH 对高分化 HCC 病灶效果较好,说明 ^{18}F -FCH 可以辅助 ^{18}F -FDG PET 提高其鉴别高分化 HCC 的能力。此外,有研究显示一些良性病变,如非干酪性肉芽肿、结核等,有胆碱的摄取增加^[31]。有研究认为,炎性病灶中 ^{18}F -胆碱的高摄取与细胞膜的通透性和转运活性增强有关,与炎性病灶的 ^{18}F -FDG 非特异性摄取相似,也可能与炎性淋巴结内大量局灶性增殖浆细胞有关^[32]。由于以上研究样本量较少,尚需要更多的大样本进行深入地研究来证实。

3.3 核酸代谢类显像剂在 HCC 肿瘤诊断中的应用

^{18}F -3-脱氧-3-胸腺嘧啶核苷 (3'-deoxy-3'- ^{18}F -fluorothymidine, ^{18}F -FLT) 是胸腺嘧啶核苷的类似物, 属于核酸代谢类显像剂, 以非侵入性方式准确反映肿瘤细胞的增殖状况, 其能进入细胞内, 在胸腺嘧啶核苷激酶 1 (thymidine kinase1, TK1) 的作用下, 诱发一系列磷酸化反应, 生成 ^{18}F -FLT 单磷酸而滞留在肿瘤细胞内。TK1 是细胞 DNA 的补救合成途径中的关键酶, 在静止细胞中无酶活性。因此, FLT 的浓聚程度能够反映细胞的增殖能力和 TK1 的活性^[33]。肿瘤组织的 DNA 合成剧增, 而炎症细胞及其他良性结节多为成熟细胞, DNA 合成活性不高, 因此, ^{18}F -FLT 能较有效地鉴别良恶性病变。

Eckel 等^[34]进行了 ^{18}F -FLT PET/CT 显像的临床研究, 结果发现 18 例 HCC 患者中有 13 例 HCC 肿瘤结节的 SUV 明显高于癌周肝组织, ^{18}F -FLT PET/CT 对 HCC 的检出率为 69%, 并且研究发现 ^{18}F -FLT 的摄取程度与细胞增殖核抗原 MIB-1 的表达呈正相关 ($P=0.02$), ^{18}F -FLT 摄取的 SUV 与生存时间有相关性, 提示 ^{18}F -FLT SUV 有可能成为临床评价 HCC 预后的重要指标。

综上所述, 乙酸盐类、胆碱类及核酸类显像剂较 ^{18}F -FDG 在 HCC 的诊断中具有各自的优势和特点。乙酸盐类显像剂参与细胞的有氧代谢, 胆碱类显像剂参与细胞的磷脂合成, 核酸代谢类显像剂可以反映肿瘤细胞的增殖程度。多种示踪剂的联合显像可大大弥补单一示踪剂显像在肝脏肿瘤诊断中的局限性, 可以在很大程度上提高 PET/CT 临床诊断的灵敏度和特异度, 在不同方面更准确地反映肿瘤综合状况, 更大程度地满足临床需要。随着对各种代谢类型的新型示踪剂的不断开发及相关大量深入的临床研究的开展, PET/CT 将会在 HCC 诊断中发挥更重要的作用。

参 考 文 献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002 [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [3] 方京龙, 刘淑玲, 张广明. 肝硬化和肝癌 MRI 诊断研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2014, 38(3): 207-211.
- [4] Murakami T, Kim T, Takamura M, et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma: detection with double arterial phase multi-detector row helical CT[J]. Radiology, 2001, 218(3): 763-767.
- [5] Liu S, Wah Chan K, Tong J, et al. PET-CT scan is a valuable modality in the diagnosis of fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a case report and a summary of recent literature[J]. QJM, 2011, 104(6): 477-483.
- [6] Sharma B, Martin A, Zerizer I. Positron emission tomography-computed tomography in liver imaging[J]. Semin Ultrasound CT MR, 2013, 34(1): 66-80.
- [7] Bohm B, Voth M, Geoghegan J, et al. Impact of positron emission tomography on strategy in liver resection for primary and secondary liver tumors[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2004, 130(5): 266-272.
- [8] Chen YK, Hsieh DS, Liao CS, et al. Utility of FDG-PET for investigating unexplained serum AFP elevation in patients with suspected hepatocellular carcinoma recurrence[J]. Anticancer Res, 2005, 25(6C): 4719-4725.
- [9] Park JW, Kim JH, Kim SK, et al. A prospective evaluation of ^{18}F -FDG and ^{11}C -acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma[J]. J Nucl Med, 2008, 49(12): 1912-1921.
- [10] Wolford RM, Papillion PW, Turnage RH, et al. Role of FDG-PET in the evaluation and staging of hepatocellular carcinoma with comparison of tumor size, AFP level and histologic grade[J]. Int Surg, 2010, 95(1): 67-75.
- [11] Talbot JN, Gutman F, Fartoux L, et al. PET/CT in patients with hepatocellular carcinoma using [^{18}F] fluorocholine: preliminary comparison with [^{18}F] FDG PET/CT[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006, 33(11): 1285-1289.
- [12] Seo S, Hatano E, Higashi T, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts tumor differentiation, P-glycoprotein expression, and outcome after resection in hepatocellular carcinoma[J]. Clin cancer Res, 2007, 13(2 Pt 1): 427-433.
- [13] Seo S, Hatano E, Higashi T, et al. P-glycoprotein expression affects [^{18}F] fluorodeoxyglucose accumulation in hepatocellular carcinoma in vivo and in vitro[J]. Int J Oncol, 2009, 34(5): 1303-1312.
- [14] 吴冰, 韩磊, 姜磊, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 双时相显像在肝细胞肝癌诊断中的应用价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(1): 58-59.
- [15] Yoshimoto M, Waki A, Yonekura Y, et al. Characterization of acetate metabolism in tumor cells in relation to cell proliferation: acetate metabolism in tumor cells[J]. Nucl Med Biol, 2001, 28(2): 117-122.
- [16] Salem N, Kuang Y, Corn D, et al. [(Methyl)- ^{11}C]-acetate metabolism in hepatocellular carcinoma [J]. Mol Imaging Biol, 2011, 13(1): 140-151.
- [17] Yun M, Bang SH, Kim JW, et al. The importance of acetyl coenzyme A synthetase for ^{11}C -acetate uptake and cell survival in hepatocellular carcinoma[J]. J Nucl Med, 2009, 50(8): 1222-1228.
- [18] Kuang Y, Salem N, Wang F, et al. A colorimetric assay method to measure acetyl-CoA synthetase activity: application to woodchuck

- model of hepatitis virus-induced hepatocellular carcinoma[J]. *J Biochem Biophys Methods*, 2007, 70(4): 649-655.
- [19] Ho CL, Yu SC, Yeung DW. ^{11}C -acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses [J]. *J Nucl Med*, 2003, 44(2): 213-221.
- [20] Hwang KH, Choi DJ, Lee SY, et al. Evaluation of patients with hepatocellular carcinomas using [^{11}C]acetate and [^{18}F] FDG PET/CT: A preliminary study[J]. *Appl Radiat Isot*, 2009, 67(7-8): 1195-1198.
- [21] Ponde DE, Dence CS, Oyama N, et al. ^{18}F -fluoroacetate: a potential acetate analog for prostate tumor imaging—in vivo evaluation of ^{18}F -fluoroacetate versus ^{11}C -acetate[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(3): 420-428.
- [22] Takemoto K, Hatano E, Nishii R, et al. Assessment of [^{18}F]-fluoroacetate PET/CT as a tumor-imaging modality: preclinical study in healthy volunteers and clinical evaluation in patients with liver tumor[J]. *Ann Nucl Med*, 2014, 28(4): 371-380.
- [23] Lindhe O, Sun A, Ulin J, et al. [^{18}F] Fluoroacetate is not a functional analogue of [^{11}C] acetate in normal physiology[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36(9): 1453-1459.
- [24] Ho CL, Cheung MK, Chen S, et al. ^{18}F -fluoroacetate positron emission tomography for hepatocellular carcinoma and metastases: an alternative tracer for ^{11}C -acetate? [J]. *Mol Imaging*, 2012, 11(3): 229-239.
- [25] Tenley N, Corn DJ, Yuan L, et al. The effect of fasting on PET Imaging of Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Cancer Ther*, 2013, 4(2): 561-567.
- [26] Torizuka T, Kanno T, Futatsubashi M, et al. Imaging of gynecologic tumors: comparison of ^{11}C -choline PET with ^{18}F -FDG PET[J]. *J Nucl Med*, 2003, 44(7): 1051-1056.
- [27] Salem N, Kuang Y, Wang F, et al. PET imaging of hepatocellular carcinoma with 2-deoxy-2[^{18}F] fluoro-D-glucose, 6-deoxy-6[^{18}F] fluoro-D-glucose, [1- ^{11}C]-acetate and [N-methyl- ^{11}C]-choline[J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 53(2): 144-156.
- [28] Kuang Y, Salem N, Tian H, et al. Imaging lipid synthesis in hepatocellular carcinoma with [methyl- ^{11}C]choline: correlation with in vivo metabolic studies[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(1): 98-106.
- [29] Yamamoto Y, Nishiyama Y, Kameyama R, et al. Detection of hepatocellular carcinoma using ^{11}C -choline PET: comparison with ^{18}F -FDG PET[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(8): 1245-1248.
- [30] Balogova S, Bumsel F, Kerrou K, et al. La fluorocholeline (^{18}F) a une utilité clinique dans le cancer de la prostate et le carcinome hépatocellulaire... parfois chez le même malade[J]. *Médecine Nucléaire*, 2010, 34(7): 378-382.
- [31] Liu Q, Peng ZM, Liu QW, et al. The role of ^{11}C -choline positron emission tomography-computed tomography and videomediastinoscopy in the evaluation of diseases of middle mediastinum[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2006, 119(8): 634-639.
- [32] Picchio M, Briganti A, Fanti S, et al. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2011, 59(1): 51-60.
- [33] Yamamoto Y, Nishiyama Y, Ishikawa S, et al. Correlation of ^{18}F FLT and ^{18}F FDG uptake on PET with Ki-67 immunohistochemistry in non small lung cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34(10): 1610-1616.
- [34] Eckel F, Herrmann K, Schmidt S, et al. Imaging of proliferation in hepatocellular carcinoma with the in vivo marker ^{18}F -fluorothymidine[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(9): 1441-1447.

(收稿日期: 2014-07-22)