

基于区域增长和统一化水平集 CT 分割重建在肝动脉变异中的应用

陈良 张学昌 朱杰 郑四鸣 刘艳芳

【摘要】 目的 探讨基于区域增长和统一化水平集的半自动肝脏及其管道 CT 分割重建方法的可行性, 评价该三维重建技术在诊断肝动脉变异中的准确性。方法 选取拟行肝切除术的患者 300 例, 术前均接受腹部增强 CT 检查, 应用区域增长和统一化水平集的半自动肝脏及其管道分割重建方法构建 3D 肝动脉重建模型, 并根据 Michels 分型标准进行分型。所有患者均接受手术治疗, 记录术中肝动脉变异情况以及手术、病理和术后资料, 并比较模型的可靠性。结果 所有患者均顺利完成手术, 且无术中及术后死亡病例。在所有患者中, 最常见的肝动脉分型为 I 型(76.6%), III 型(7.3%)、V 型(4%)、VI 型(4%)、II 型(2.6%)、IX 型(2.6%)、IV 型(0.6%), 无 VII 型、VIII 型、X 型肝动脉分型患者, 其他类型占比为 2%。通过与术中实际情况进行对照发现, 区域增长和统一化水平集的半自动肝脏及其管道分割重建方法构建的 3D 肝动脉重建模型准确率为 100%。结论 通过螺旋 CT 检查并应用区域增长和统一化水平集的半自动肝脏及其管道分割重建方法构建 3D 肝动脉重建模型, 能对肝动脉进行准确分型, 而了解异常的肝动脉分型无论对于外科手术和介入性肝脏手术都起到了重要的作用。

【关键词】 区域增长 水平集 肝动脉 三维重建 变异 肝切除

Application of CT segmentation and reconstruction based on regional growth and unified level set in hepatic artery variation
CHEN Liang, ZHANG Xuechang, ZHU Jie, et al. Department of Radiology, Ningbo Medical Center Lihuli Hospital, Ningbo 315041, China

【Abstract】 **Objective** To explore the feasibility of CT semi-automatic segmentation and reconstruction of liver and its vessels based on regional growth and unified level set in the diagnosis of hepatic artery variation. **Methods** Three hundred patients undergoing hepatectomy from September 2015 to June 2018 in Ningbo Medical Center Lihuli Hospital and Lihuli Eastern Hospital were recruited. All patients received enhanced CT examination before surgery, and 3-D hepatic artery model was reconstructed and the hepatic arteries were classified according to Michels classification based on semi-automatic segmentation and reconstruction of liver and its vessels using regional growth and unified level set. Meanwhile, tumor volume, surgical margin and simulated resection were also evaluated before surgery. All patients received surgical treatment and the results were retrospectively analyzed. Imaging, surgery, pathology, and postoperative data were recorded and the reliability of the model was evaluated. **Results** All the patients completed the operation successfully, and there were no deaths during or after the operation. There were 76.6% of patients were type I, 2.6% were type II, 7.3% were type III, 0.6% were type IV, 4% were type V, 4% were type VI, 2.6% were type IX, and no cases were type VII, VIII or X. The accuracy rate of the 3-D hepatic artery model was 100.0% compared to postoperative findings. **Conclusion** A 3-D hepatic artery reconstruction model has been developed by spiral CT examination and semi-automatic liver and its vessel segmentation and reconstruction method based on regional growth and unified level set, which can accurately classify the hepatic artery and can be used in liver surgery and interventional therapy.

【Key words】 Regional growth Unification level set Hepatic artery 3D reconstruction Variation Hepatectomy

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.6.2018-2584

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LY17E050011);宁波市科技惠民富民项目(2015C50025)

作者单位:315041 宁波市医疗中心李惠利医院影像科(陈良),肝胆外科(朱杰);浙江大学宁波理工学院机能学院分院(张学昌);宁波市医疗中心李惠利东部医院肝胆外科(郑四鸣),特技科(刘艳芳)

通信作者:陈良, E-mail: 13125043@qq.com

肝动脉的解剖变异是肝胆外科医生和介入放射科医生临床工作中经常遇到的难点,在术前如何有效评估肝动脉变异是制定手术方案的关键。肝动脉解剖变异的发生率在 12%~49%^[1-3],变异血管可来源于肠系膜上动脉、胃左动脉、腹主动脉或其它内脏动脉分支,可部分或完全替代正常肝动脉的供血作用。本研究通过 256 排螺旋 CT 检查后采用区域增长和统一化水平集的半自动肝脏及其管道分割重建方法制作肝脏和肝门部血管的三维图像模型,以此计算肝脏、肿瘤和切缘的关系,初步判断肝动脉的变异情况以便预测患者的手术方式及风险,取得良好效果,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2015 年 9 月至 2018 年 6 月宁波市医疗中心李惠利医院及李惠利东部医院收治的诊断为“肝脏肿瘤”拟行肝切除术的患者 300 例(李惠利医院 167 例和东部医院 133 例)。其中男 173 例(57.7%),女 127 例(42.3%),年龄 37~76(56.3±15.7)岁;肝功能 Child 分级 A 级 205 例,B 级 95 例。纳入标准:(1)术前临床诊断为肝细胞肝癌患者;(2)有肝切除手术指征;(3)初诊患者;(4)术前均接受螺旋 CT 增强检查。排除标准:(1)出现肝外转移,有子灶,肝内多发肝癌;(2)有介入、射频消融及手术史者;(3)术后病理学检查证实非肝细胞肝癌;(4)术后出现严重的麻醉及心脑血管并发症。

1.2 图像扫描方法 采用 GE revolution CT 增强扫描,设置扫描参数 120kV、240mA,碘海醇静脉推注 2.8ml/s,采用自动触发动脉期扫描,设置延迟 22s 后扫描门脉期,延迟 35s 后获得静脉期,以 0.625mm 层厚重建。每例原始数据经 CT 机传送至后处理工作站。

1.3 图像重建方法 经过混合图像预处理(图像降噪、特定比例梯度滤波、非线性灰度转换和自定义二值转换)将 CT 图像转化为二值图像,提供良好的种子增长环境,克服传统区域增长中增长阈值设定与种子点位置选择的困难,避免过分分割。区域增长只需设置少量种子点即能大致提取完整肝脏和管道区域。通过统一化水平集优化分割结果。采用距离正则化水平集(Distance Regularized Level Set Evolution, DRLSE^[4]),方法如下。

给定一个水平集方程 $\varphi: \Omega \rightarrow R$,定义一个能量函数 $\varepsilon(\varphi)$:

$$\varepsilon(\varphi) = \mu D_p(\varphi) + \varepsilon_{ext}(\varphi) \quad (1)$$

其中 $\mu > 0$, $D_p(\varphi)$ 是正则惩罚项,避免了水平集的重新初始化,提高算法效率。

$$D_p(\varphi) = \int_{\Omega} p(|\nabla\varphi|) dx \quad (2)$$

$$p(|\nabla\varphi|) = \begin{cases} \frac{1}{(2\pi)^2} (1 - \cos(2\pi|\nabla\varphi|)), & \nabla\varphi \leq 1 \\ \frac{1}{2} (|\nabla\varphi| - 1)^2, & \nabla\varphi \geq 1 \end{cases} \quad (3)$$

其中 $p(|\nabla\varphi|)$ 是一个双势阱函数,主要作用是允许二值阶跃函数可以直接作为水平集的初始函数, $\varepsilon_{ext}(\varphi)$ 是外部力,可以根据图像的边缘信息或者区域信息来定义,驱动水平集的演化。通过将图像的边缘信息加入 $\varepsilon_{ext}(\varphi)$,构建了基于边缘的 DRLSE 水平集:令 I 表示图像,定义边缘指示函数 g :

$$g = \frac{1}{1 + |\nabla G_{\sigma} * I|^2} \quad (4)$$

其中 G_{σ} 为方差为 σ 的高斯核函数。在灰度变化较大的区域, g 取值较小;在灰度变化较小的区域, g 较大,且最大值为 1。

$$\text{定义为: } \varepsilon_{ext}(\varphi) = \lambda L_g(\varphi) + a A_g(\varphi) = \lambda \int_{\Omega} g \delta(\varphi) |\nabla\varphi| dx + a \int_{\Omega} g H(-\varphi) dx \quad (5)$$

其中 g 为边缘指示函数, Ω 为图像域, λ 和 a 是常数系数, δ 为 Dirac 函数, H 是 Heaviside 函数。式中 $L_g(\varphi)$ 是曲线的加权长度, $A_g(\varphi)$ 是气球力,控制曲线的演化。构建一个新的基于区域信息的气球力项 (Signed Pressure Force, SPF),能够有效地使活动轮廓停止在图像的模糊边缘和弱边缘处。本文将该 SPF 结合到基于边缘的 DRLSE 中。

SPF($I(x)$) 定义如下:

$$SPF(I(x)) = \frac{I(x) - \frac{c_1 + c_2}{2}}{\max\left(|I(x) - \frac{c_1 + c_2}{2}|\right)} \quad (6)$$

其中 c_1 和 c_2 分别为曲线内外的平均灰度常值,可以通过求解 C-V 模型得到。

$$E = \lambda_1 \int_{inside(c)} |I(x) - c_1|^2 dx + \lambda_2 \int_{outside(c)} |I(x) - c_2|^2 dx, \quad x \in \Omega \quad (7)$$

$$\text{假设 } \begin{cases} c = \{x \in \Omega: \varphi(x) = 0\} \\ inside(c) = \{x \in \Omega: \varphi(x) > 0\} \\ outside(c) = \{x \in \Omega: \varphi(x) < 0\} \end{cases} \quad (8)$$

通过求解最小化方程,解得

$$c_1(\varphi) = \frac{\int_{\Omega} I(x) \cdot H(\varphi) dx}{\int_{\Omega} H(\varphi) dx} \quad (9)$$

$$c_2(\varphi) = \frac{\int_{\Omega} I(x) \cdot (1 - H(\varphi)) dx}{\int_{\Omega} (1 - H(\varphi)) dx} \quad (10)$$

其中 H 为 Heaviside 函数。

本文将 $SPF(I(x))$ 结合到式(11)中的气球力中,得到新的外部能量泛函方程:

$$\varepsilon_{ext}(\varphi) = \lambda \int_{\Omega} g \delta(\varphi) |\nabla \varphi| dx + a \int_{\Omega} g \cdot SPF(I(x)) H(-\varphi) dx \quad (11)$$

因此,本文的水平集能量泛函可以写为

$$\varepsilon(\varphi) = \mu D_p(\varphi) + \varepsilon_{unified}(\varphi) \quad (12)$$

令 I_0 表示为区域增长得到的肝脏和管道初始轮廓二值图像。由于 DRLSE 框架中双势阱函数 $p|\nabla \varphi|$ 的存在,允许直接使用二值阶跃函数初始化水平集 G_0 ,简化了使用符号距离函数(Signed Distance Function, SDF)初始化的步骤。本文采用初始化方程如下:

$$G_0 = \omega \cdot (I_0 - \frac{1}{2}) \quad (13)$$

其中 ω 为变量参数,控制 SDF 的宽度。由于图像域为离散网格化,符号距离函数在零水平集两侧至少有一个网格点,所以实际中符号距离函数宽度至少为 2,所以建议取 $\omega \geq 2$,本文设置 $\omega = 4$ 。初始化之后的水平集函数进行演化,得到最终的结果如图 1 所示。在本文中,水平集的相关参数如下设置:式(7)中的 $\lambda_1 = \lambda_2 = 1$,式(11)中的 $\lambda = 5, a = 5$,式(12)中的 $\mu = 0.04$ 。

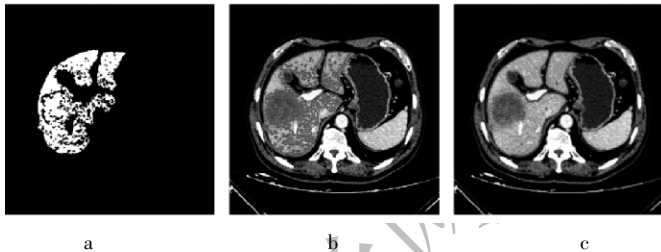


图 1 水平集的优化分割(a:区域增长;b:水平集初始化;c:水平集优化分割)

另外,为了提高分割的准确性,对于弱边缘或者无边界的肝脏和管道区域,本文采用交互操作强制终止水平集演化。

由于肝脏内部和管道噪声的相关影响,水平集演化后得到的肝脏和管道分割结果内部可能会存在孔洞,导致体素偏小。本文采用形态学孔洞填充解决这种问题。完成图像分割后由 2 位医生共同评估,记录胃左动脉、胃十二指肠动脉、肝总动脉、肝固有动脉、肝左动脉、肝右动脉和脾动脉的显示情况。

1.4 肝动脉解剖和变异的分型方法 根据 Michels 分型系统对肝动脉的解剖进行分型。Michels 分类为最常见的肝动脉分类方法,将肝动脉分为正常型和变异型,

正常型为经典类型(I型),即肝总动脉起源于腹腔干分出的胃十二指肠动脉及肝固有动脉,肝固有动脉再分支为肝左、右动脉。解剖变异根据 Michel 分型^[5]标准分为 II-X 型和其他类型(表 1),分别予以记录,同时记录动脉变异出现的例数(百分数)。

表 1 Michels 肝动脉变异分型

类型	描述
I	经典类型:肝总动脉起源于腹腔干分出的胃十二指肠动脉及肝固有动脉,肝固有动脉再分支为肝左、右动脉
II	肝左动脉的变异:其起源于胃左动脉
III	肝右动脉的变异:其起源于肠系膜上动脉
IV	肝左动脉与肝右动脉变异同时存在
V	副肝左动脉的变异:肝左动脉起源于肝固有动脉,副肝左动脉起源于胃左动脉
VI	副肝右动脉的变异:肝右动脉起源于肝固有动脉,副肝右动脉起源于肠系膜上动脉
VII	副肝左、右动脉
VIII	异位肝右动脉起源于肠系膜上动脉,副肝左动脉起源于胃左动脉/异位肝左动脉来源于胃左动脉,副肝右动脉来源于肠系膜上动脉
IX	肝总动脉起源于肠系膜上动脉
X	肝总动脉起源于胃左动脉
	其他类型

1.5 手术方式 进入腹腔后(包括开腹与腹腔镜手术)术中常规超声探查肝脏,进一步评估肝脏占位的数量及其与肝脏重要血管的解剖关系。然后暴露第一肝门,在肝门部 Glisson 鞘内分离出肝总动脉,明确其解剖关系与变异情况。接着解剖出 Glisson 鞘内的门静脉及胆管,根据肿瘤的位置施行相应的肝脏切除术。

1.6 观察指标 根据术前三维重建的肝动脉图像及其变异,进行归纳并分类。在术中将肝动脉的解剖变异情况与术前的三维重建进行对比,并进行记录分析。

2 结果

通过图像预处理将 CT 图转化成二值图像,为种子提供良好的增长环境:增长阈值和种子点位置设定简单,避免了过分分割,能够较完整地提取肝脏和管道区域。统一化水平集能够带来更准确的分割结果。

300 例患者均完成基于统一化水平集的肝实质和肝动脉三维重建,肝动脉正常解剖的 I 型为 230 例(76.7%),解剖变异为 70 例(23.3%),另外有 6 例为其他类型(2.0%)。其中 I 型最常见,与 Covey 等^[6]及 Duran 等^[7]报道的统计数据基本一致。术前肝动脉三维重建结果与术中实际情况相比,准确率为 100%。见表 2、图 2(见插页)。

表 2 本研究 and Covey 等、Duran 等报道的肝动脉变异分型的研究对比[例(%)]

类型	本研究(n=300)	Covey 等 (n=600)	Duran 等 (n=100)
I	230(76.7)	369(61.5)	60(60.0)
II	8(2.7)	23(3.8)	8(8.0)
III	22(7.3)	52(8.7)	10(10.0)
IV	2(0.7)	7(1.1)	2(2.0)
V	12(4.0)	64(10.7)	3(3.0)
VI	12(4.0)	14(2.4)	2(2.0)
VII	0(0)	7(1.2)	0(0)
VIII	0(0)	19(3.2)	1(1.0)
IX	8(2.7)	14(2.3)	4(4.0)
X	0(0)	0(0)	0(0)
其他类型	6(2.0)	31(5.2)	10(10.0)

3 讨论

肝动脉的解剖变异在临床中较为常见,Michels^[5]通过对 200 例尸体解剖研究后发现了 45% 的肝动脉变异率,Saba 等^[6]通过对 1 629 例研究发现了 38.7% 的变异率。本研究发现了 23.3% 的肝动脉变异率,低于上述 2 篇文献报道,可能与各研究的病例来源情况以及病例数的多少等不同因素有关。随着腔镜微创技术以及介入技术的不断发展,手术医生的操作视野受到了很大限制,因此术前充分了解肝动脉的分型及结构对于减少术中风险、降低术者的操作难度和术后并发症的发生率起到了重要的作用。

三维重建,简化了人大脑对二维图像的思维重构过程,能更直观、准确的显示肝脏及其管道系统和病灶的全方位立体信息。根据目前的 2D 影像,外科医生不一定能较准确地判断出肝动脉的变异及走行,尤其当肿瘤体积较大或肿瘤位置较特殊时,2D 影像中肝动脉与肿瘤相互重叠、遮盖,甚至因对比剂造成的伪影而导致外科医生不能很好的分辨肝动脉是否存在变异情况,给术前的规划带来了一定的困难,术中需时时提防是否存在肝动脉的变异^[9]。

本研究通过 256 排 CT 增强扫描,利用一种基于区域增长和统一化水平集的半自动肝脏及其管道分割方法。针对传统区域增长中,增长阈值和种子点位置选择的共同困难,通过图像预处理将 CT 图转化成二值图像,为种子提供良好的增长环境:增长阈值和种子点位置设定简单,避免了过分分割,能够较完整地提取肝脏和管道区域。针对传统基于边缘信息的水平集设定合适的气球力与迭代次数困难,对于噪声敏感等问题,结合图像区域信息,提出了统一化水平集,由边缘信息与区

域信息共同驱动,被证明能够适应大气球力与多迭代次数的同时,能够带来更准确的分割结果。

本研究发现了 23.3% 的肝动脉变异率,以 II、III、IV、V 型变异居多,其研究结论与 Hiatt^[10]的研究基本符合。变异肝动脉起源复杂,但主要起源于除肝总动脉以外的腹腔干的其它直接或间接分支、肠系膜上动脉或直接起源于腹腔干。

笔者将术中所见的肝动脉分型作为金标准,通过基于区域增长和统一化水平集的半自动肝脏分割方法进行分割重建的肝动脉分型的准确性达到了 100%,取得了满意的诊断效果。本课题组的 3D 肝动脉重建给术前规划带来极大的便利,提供外科医生在更高的维度上观察肝动脉的走形及变异,为手术规划、手术入路提供了清晰的认识和立体的空间感,本组 300 例患者均顺利完成了手术,取得了良好的疗效。

影像学技术对肝动脉的评估方法包括数字减影血管造影、超声、CT 和磁共振血管成像等^[10-11]。磁共振血管成像技术具有无创性、无辐射等优势,但其存在扫描时间长、易受呼吸影响产生伪影、患者较难配合、空间分辨率较低、显示较细小的动脉有很大限度、后处理方式较少等缺点^[12-13]。彩色多普勒具有操作简单、安全无辐射、可反映血流参数等优点,但其存在无法提供立体解剖图像、易受腹部气体等因素干扰、而且受操作者技能影响较大等缺点^[14]。本研究采用 256 排螺旋 CT 扫描,具有扫描速度快、空间分辨率高、一次扫描就能显示全部肝脏及周围动脉等优势^[15],还具有安全、方便、经济和可重复操作等诸多优势,结合基于区域增长和统一化水平集的半自动肝脏及其管道 CT 分割重建技术,适宜推广为腹部手术和肝动脉化疗栓塞治疗的常规术前检查。

目前外科正在向精准外科转变,数字医学成为新兴潮流。基于区域增长和统一化水平集的半自动肝脏及其管道 CT 分割重建方法提供肝动脉变异的识别可以为外科医生提供有效的术前影像学资料,为术前的手术规划及术中肝动脉变异的判断带来新的研究方向。因此,术前行肝脏及其管道三维重建有望成为复杂肝脏手术术前常规的检查手段。

4 参考文献

- [1] Kornblith PL, Boley SJ, Whitehouse BS. Anatomy of the splanchnic circulation[J]. Surg Clin North Am, 1992, 72: 1-30.
- [2] Soin AS, Friend PJ, Rasmussen A, et al. Donor arterial variations in liver transplantation: management and outcome of 527 consecutive grafts[J]. Br J Surg, 1996, 83: 637-641.
- [3] Koops A, Wojciechowski B, Broering DC, et al. Anatomic variations

- of the hepatic arteries in 604 selective celiac and superior mesenteric angiographies[J]. *Surg Radiol Anat*, 2004, 26(3):239–244.
- [4] Li C, Xu C, Gui C, et al. Distance regularized level set evolution and its application to image segmentation[J]. *IEEE Transactions on image processing*, 2010, 19(12): 3243–3254.
- [5] Michels NA. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation[J]. *Am J Surg*, 1966, 112(3): 337–347.
- [6] Covey AM, Brody LA, Maluccio MA, et al. Variant hepatic arterial anatomy revisited: digital subtraction angiography performed in 600 patients[J]. *Radiology*, 2002, 224(2):542–547.
- [7] Duran C, Uraz S, Kantarci M, et al. Hepatic arterial mapping by multidetector computed tomographic angiography in living donor liver transplantation[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2009, 33(4):618–625.
- [8] Saba L, Mallarini G. Anatomic variations of arterial liver vascularization: an analysis by using MDCTA[J]. *Surg Radiol Anat*, 2011, 33(7):559–568.
- [9] 陈良, 朱杰, 李宏, 等. 三维可视化技术在大肝癌精准化切除中的应用效果观察[J]. *浙江医学*, 2018, 40(14):1606–1607.
- [10] Hiatt JR, Gabbay J, Busutil RW. Surgical anatomy of the hepatic arteries in 1000 cases[J]. *Annals of surgery*, 1994, 220(1): 50–52.
- [11] Gruttadauria S, Scotti Foglieni C, Doria C, et al. The hepatic artery in liver transplantation and surgery: vascular anomalies in 701 cases[J]. *Clin Transplant*, 2001, 15(5):359–363.
- [12] Matoba M, Tonami H, Kuginuki M, et al. Comparison of high resolution contrast-enhanced 3D MRA with digital subtraction angiography in the evaluation of hepatic arterial anatomy[J]. *Clin Radiol*, 2003, 58(6): 463–468.
- [13] Bitschnau S, Oberholzer K, Kreitner KF, et al. CT-angiography with a 16 row CT scanner for perioperative evaluation of the hepatic arteries[J]. *Rofo*, 2004, 176(11): 1634–1640.
- [14] Neri S1, Signorelli SS, Mondati E, et al. Ultrasound imaging in diagnosis of superior mesenteric artery syndrome[J]. *J Intern Med*, 2005, 257(4): 346–351.
- [15] Song SY, Chung JW, Yin YH, et al. Celiac axis and common hepatic artery variations in 5002 patients: Systematic analysis with spiral CT and DSA[J]. *Radiology*, 2010, 255(1): 278–288.
- (收稿日期:2018-10-17)
(本文编辑:严玮雯)

(上接第 520 页)

- the mitochondrial DNA of colorectal carcinomas: evidence for mismatch repair systems in mitochondrial genome[J]. *Oncogene*, 1998, 17(15):1931–1937. DOI: 10.1038/sj.onc.1202112.
- [9] Fliss MS, Usadel H, Otavia L, et al. Facile detection of mitochondrial DNA mutations in tumor and body fluids[J]. *Science*, 2000, 287(5460): 2017–2019.
- [10] Tong BC, Ha PK, Dhir K, et al. Mitochondrial DNA alterations in thyroid cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2003, 82(3): 170–173. DOI:10.1002/jso.10202.
- [11] Ding Z, Ji J, Chen G, et al. Analysis of mitochondrial DNA mutations in D-loop region in thyroid lesions [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1800(3): 271–274. DOI: 10.1016/j.bbagen.2009.05.009.
- [12] Maximo V, Soares P, Lima J, et al. Mitochondrial DNA somatic mutations (point mutations and large deletions) and mitochondrial DNA variants in human thyroid pathology: a study with emphasis on Hürthle cell tumors[J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(5): 1857–1865. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61132-7.
- [13] Knimloto H, yanme Y, Nishimoto Y, et al. Frequent somatic mutations of mitochondrial DNA in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2004, 108(2): 228–231. DOI: 10.1002/ijc.11564.
- [14] Malyarchuk BA, Rogozin IB, Berikow VB, et al. Analysis of phylogenetically reconstructed mutational spectra in human mitochondrial DNA control region[J]. *Hum Genet*, 2002, 111(1): 46–53. DOI: 10.1007/s00439-002-0740-4.
- [15] Han B, Izumi H, Yasuniwa Y, et al. Human mitochondrial transcription factor A functions in both nuclei and mitochondria and regulates cancer cell growth[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 408(1): 45–51. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.03.114.
- [16] Bragoszewski P, Kupwajczyk J, Barmik E, et al. Limited clinical relevance of mitochondrial DNA mutation and gene expression analyses in ovarian cancer[J]. *BMC Cancer*, 2008, 8: 292–301. DOI: 10.1186/1471-2407-8-292.
- [17] Stoneking M. Hypervariable sites in the mtDNA control region are mutational hotspots[J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 67(4): 1029–1032. DOI: 10.1086/303092.
- [18] Picard M, Zhang J, Hancock S, et al. Progressive increase in mtDNA 3243A>G heteroplasmy causes abrupt transcriptional reprogramming[J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014, 111(38): E4033–E4042. DOI: 10.1073/pnas.1414028111.
- [19] Su X, Wang W, Ruan G, et al. A Comprehensive Characterization of Mitochondrial Genome in Papillary Thyroid Cancer [J]. *International journal of molecular sciences*, 2016, 17(10). pii: E1594. DOI: 10.3390/ijms17101594.
- [20] Schon EA, DiMauro S, Hirano M. Human mitochondrial DNA: Roles of inherited and somatic mutations[J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(12):878–890. DOI: 10.1038/nrg3275.
- (收稿日期:2018-10-12)
(本文编辑:严玮雯)