

## 微小肝癌诊断的相关研究进展

苏赞瑞, 黄运福, 陈璇

(广西钦州市第一人民医院介入科, 广西 钦州 535000 E-mail: suzanrui@aliyun.com)

**关键词:** 肝肿瘤; 病因; 症状和体征; 影像学检查; 临床实验室技术

**中图分类号:** R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2015)06-0858-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-5817.2015.06.035

肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是目前世界排名第五位的恶性肿瘤,致死率排名世界第三位<sup>[1]</sup>。我国肝癌的发病率大约为 26.71/10 万,死亡率为 26.04/10 万,在所有癌症中死亡率排在第二位<sup>[2]</sup>。大量临床实践证明,小肝癌(small hepatocellular carcinoma, SHCC)患者积极治疗的预后明显比大肝癌好<sup>[3-6]</sup>。按照中国原发性肝癌诊断指南(2015 版)的诊断标准,SHCC 以瘤体直径 $\leq 3$  cm(指单个肿瘤结节直径 3 cm 或癌结节数目不超过 2 个,其直径的总和不超过 3 cm 的肝癌)为诊断标准<sup>[7]</sup>。对微小肝癌(micro-small hepatocellular carcinoma, MHCC)的定义,医学界存在一些争议,以往曾有学者将单发直径 $\leq 2.0$  cm 的肝癌定义为 MHCC,2011 年版卫生部原发性肝癌诊疗规范的标准:瘤体直径 $\leq 1$  cm 的肝癌称为 MHCC<sup>[8]</sup>。MHCC 的早期发现和治疗,对患者预后有着极为重要的意义。

### 1 病因

1.1 病毒性肝炎 肝癌多有乙型肝炎病毒或者丙型肝炎病毒感染的背景,病毒感染后导致的慢性肝炎和肝硬化与肝癌的发生有非常密切的关系。乙型肝炎病毒感染在我国和东南亚多见,丙型肝炎病毒感染在发达国家多见。肝炎病毒感染以后炎症的反复刺激激活各种调节机制导致肝细胞受损,部分病人出现肝纤维化和肝硬化,从肝硬化再经过再生结节、不典型增生最终导致肝癌<sup>[9-10]</sup>。

1.2 饮食 食物中的黄曲霉毒素(aflatoxin)是多种细菌代谢的次生产物,有 20 多种形式,其中以 B1(AFB1)毒性很大,肝癌高发家族成员血清中的 AFB1 比正常人高,动物试验证明它是一种强致癌剂,可以诱发肝癌,其机制是 AFB1 导致肝细胞代谢异常、出血、坏死等,此外还能抑制 DNA 和 RNA 的合成<sup>[11]</sup>。饮水污染和长期大量酒精摄入也是肝癌的高危因素,也有研究认为,适当补充硒元素和茶多酚可以降低肝癌的发生率。

### 2 临床表现

HCC 首发症状以肝区疼痛最多,腹胀,乏力纳差,不明原因发热,消瘦,剧烈腹痛等。临床体征以黄疸最多,腹水其次,还可以观察到蜘蛛痣,肝掌等体征。肝癌伴癌综合征是因原发性肝癌而出现的一种并发症。

指原发性肝癌患者由于肿瘤本身代谢异常或产生的一些物质进入血流,并作用于远处组织,对机体发生各种影响而引起的一组征候群。这些症状可早于肝脏病变出现,而有些症状常伴随着肿瘤的复发而出现。常见的有:红细胞增多症、低血糖症、高血钙症、高胆固醇血症,此外还有血小板增多症、高纤维蛋白原血症、高脂血症、类癌综合征、性早期和促性腺激素分泌综合征、皮肤卟啉症和异常纤维蛋白原血症等,可能与肝癌组织的异常蛋白合成、异位内分泌及卟啉代谢紊乱有关,这些表现在 MHCC 患者中少见<sup>[1,8]</sup>。

### 3 影像学检查

MHCC 由于体积小,影像学表现多不典型,尤其在有肝硬化背景时,容易与多种局灶性病变发生混淆。超声(ultrasound, US)、CT 和 MRI 等技术在 MHCC 的诊断中均发挥重要作用。

3.1 超声 超声具有经济性好、无辐射、可重复检查等优点,是临床 MHCC 诊断和随访的重要手段。MHCC 在二维超声检查时可以表现为低回声或者高回声,但在这些表现都没有特异性,实际应用中, MHCC 由于体积较小,在检查时还可能受到机器灵敏度、操作人员熟练程度、肝脏背景等因素的影响<sup>[12-13]</sup>。二维超声对于 HCC 的检出率报道差异较大,一般都在 80%左右,也有报道在 50%左右,当结合临床甲胎蛋白(AFP)结果时,诊断效率大大提高。普通超声发现可疑病灶时,可进一步行超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)检查以提高诊断的准确率,经静脉注射超声造影剂后, MHCC 典型的增强方式呈“快进快出”的特征,病灶多表现为整体均匀的明显强化,少数病灶呈中央低而周边高强度表现,部分病灶表现为“快进同出”甚至“快进慢出”,对诊断有一定的影响,消退期病灶回声与周围肝实质近似或者更低,如果在延迟期出现弱回声,则诊断价值更大。对于 MHCC 的诊断,普通二维超声诊断的敏感性为 22%~60%,特异性为 82%~91%;CEUS 显著提高了超声诊断的敏感性和特异性,但是报道的结果差异较大,其敏感性为 71%~91%,特异性为 93%~100%<sup>[1,12-14]</sup>。超声检查对于 MHCC 具有很高的特异性,加上其普及率高、检查费用较低,如果结合 AFP 检查,可以有效地用于 MHCC 的筛查、术后随访等。但是其缺点是敏感

性不高,因此临床常规超声和超声造影检查发现肝脏病灶无法定性时,则需要进一步做其它影像学检查。

3.2 X 线计算机体层摄影术(X-ray computed tomography,CT) 近年来随着多层螺旋 CT 的快速发展以及动态增强扫描的普及,CT 已经成为临床上最常见和最重要的腹部影像学检查方法。CT 平扫对于 HCC 的诊断价值有限,目前都采用动态增强扫描,MHCC 的典型动态增强扫描表现为“快进快出”:平扫呈稍低密度,动脉期呈高密度明显强化,门静脉期呈低密度或等密度,延迟期呈低密度改变<sup>[14-16]</sup>。由于 CT 扫描速度快、空间分辨率高、可以进行各向同性的三维重建,对肿瘤形态和强化特点都有很好的显示,提高了 HCC 的检出率和诊断率,但是对 MHCC 的诊断效果,各报道差异较大。Shah 等<sup>[14]</sup>的研究发现:MDCT 对 MHCC 的诊断敏感性达到了 97.5%~97.6%,对 MHCC 的敏感性则为 90.0%~95.0%。而 Di Martino 等<sup>[15]</sup>的研究显示,肝脏 MDCT 动态增强扫描对大于 2 cm 病灶的敏感性和特异性都非常高,敏感性 93%,特异性 90%,但是对于小病灶的敏感性和特异性迅速下降,对于小于 1cm 的 MHCC 病灶敏感性降低到 36%,特异性为 71%,敏感性和超声差不多,特异性比超声还低。各报道的诊断率存在差异可能和病例选择、是否有肝硬化背景,动脉期是否强化等都有关系,尤其是对于动脉期不强化的 MHCC 病灶,诊断率明显下降,对于动脉期有强化的非 HCC 病灶同样诊断率下降<sup>[15-16]</sup>。随着各种技术的发展和互相影响,出现血管造影与 CT 结合技术的检查技术,如肝动脉造影 CT(CT hepatic arteriography,CTHA)、CT 动脉性门脉造影(CT during arterial portography,CTAP),对 MHCC 的检出率明显优于 CT 动态增强扫描和数字减影血管造影(digital subtraction angiography,DSA),其敏感性高的原因是由于恶性肿瘤和肝脏组织血供来源不同,将对对比剂直接注入肝动脉和门静脉后进行 CT 扫描,可以提高 MHCC 病灶的检出率<sup>[17]</sup>。但是这些办法均需要做肝动脉插管造影,属于有创检查,一般不作为常规和首选的检查方法,随着 MRI 的发展,目前这些方法用的越来越少。

3.3 DSA 绝大多数肝癌都是富血供肿瘤,在 DSA 上会出现肿瘤染色,MHCC 的 DSA 血管造影典型表现为:实质期可见明显肿瘤染色,由于肿瘤较小,肝动脉增粗、迂曲和肿瘤血管这些征象少见,乏血供的 MHCC 仅实质期浅淡染色或者无染色,边界模糊<sup>[1,16]</sup>。DSA 对于动脉期强化病灶的检出率几乎为 100%,但是对于乏血供病灶的检出率不到 50%,DSA 对 MHCC 检出率高于常规 CT 动态增强扫描和 MRI 动态增强扫描,原因可能是由于 CT 和 MRI 增强多采用固定的动脉期时间,对于早于或者晚于该时间段强化的病灶,检出率明显下降,而 DSA 可以实时动态观察肝脏动脉期和静脉期的全过程,只要病灶有染色,就能被检

出,因此提高了富血供病灶的检出率;但是对于乏血供病灶,DSA 的检出率不如 CT 和 MRI;而且对于膈下和左肝的病灶,由于有呼吸运动伪影的干扰,也容易漏诊。对于少血供或者造影表现不典型的病灶,将碘油从肝动脉注入后间隔两周再做 CT 平扫,可以提高病灶的检出率,尤其对于乏血供的不典型 MHCC 病灶更有意义<sup>[18]</sup>。但是 DSA 属于一种有创性操作,碘油 CT 对于肝功能异常的患者有可能加重其肝损害,随着其它影像学检查方法的发展和进步,DSA 在临床上并不作为一种常规检查手段将其单独用于 MHCC 的诊断,主要作为对诊断明确的肝癌进行化疗和栓塞术的一种手段。

3.4 核素显像 早期的核素显像只能反映组织代谢功能,无法对病灶进行精确定位,随着图像融合技术的发展,出现了 PET-CT 和 PET-MRI,可以将两者的优势合二为一,目前在临床诊断 HCC 方面得到了广泛的关注和研究<sup>[16,19]</sup>。核素显像可以应用多种示踪剂显像技术,根据病灶细胞内各种物质代谢率的不同,显像病变组织,目前常用的代谢药物是 18F-FDG,主要反映组织的糖代谢活性差异,肝癌细胞由于葡萄糖相关的酶表达异常,导致摄取 18F-FDG 增加。PET-CT 和 PET-MRI 对体积较大肝癌的检出率和诊断率都较高,但是对于 MHCC 的检出率和诊断率明显不如其它影像学检查方法,临床上应用也相对较少<sup>[16,19]</sup>。

3.5 MRI MRI 具有较高的软组织分辨率,多序列、多参数成像的特点,已经广泛运用于临床 HCC 的诊断与随访。MHCC 在常规 MRI 表现为:平扫 T<sub>1</sub>WI 呈稍低、等或者稍高信号,T<sub>2</sub>WI 上多数病灶呈高信号,少数呈等信号,有时可见肿瘤周围线样环状低信号假包膜征,是诊断 MHCC 较具特异性的表现之一;MRI 动态增强(Dynamic Contrast Enhanced-MRI,DCE-MRI)动脉期明显强化,门静脉期强化不同程度减退,到延迟期呈稍低信号。常规 MRI 扫描对于大于 2cm 的肝癌病灶敏感性为 95%,特异性为 87%,均高于 CT,但是对于 MHCC 病灶的敏感性仅为 36%,特异性 71%,稍好于 MDCT 动态增强扫描<sup>[15]</sup>。不过随着 MRI 技术的不断发展和进步,扫描速度进一步加快,目前除了常规 T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI 和 DCE-MRI 以外,出现了多种成像技术,对肿瘤的诊断最有代表性的就是扩散加权成像(diffusion weighted imaging,DWI)。DWI 是观察水分子在不同组织扩散运动的不同的一种成像技术,能反映微观水分子的布朗运动状态,在腹部检查中已得到广泛应用。在高 b 值 DWI 序列图像上,正常肝脏组织的水分子扩散不受限呈低信号,肝癌组织内的水分子由于扩散受限而呈高信号,使得肿瘤能突出地显示出来,而且这种表现明显早于病灶在 T<sub>1</sub>WI 和 T<sub>2</sub>WI 上的表现,对于诊断 MHCC 的意义更大,文献报道 DWI 对于 MHCC 诊断的敏感性在 86%~94%,DWI 联合 DCE-MRI 是目前诊断 MHCC 最有效的

影像学检查手段<sup>[20-22]</sup>。采用多 b 值扩散加权成像可以计算表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)。正常肝脏和恶性肿瘤间的 ADC 值间存在差异,对于大于 2 cm 的肝癌诊断具有一定的意义,但是对于 MHCC 的诊断帮助不大,可能与 MHCC 体积较小、数据采集和测量均存在较大误差有关<sup>[20-22]</sup>。

3.6 MRI 肝脏特异性对比剂 Gd-EOB-DTPA 钆塞酸二钠(Gadolinium ethoxybenzyl diethylene-triamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA; 商品名: 普美显)。在钆螯合物上加上一个亲脂基团-乙氧基苯甲基(ethoxybenzyl, EOB),使其具有亲脂性,经静脉注入后,大约 50% 被正常功能的肝细胞摄取,并由胆道以胆汁的形式排出,另外 50% 由泌尿系统以尿液形式排出。正常肝细胞则摄取了 Gd-EOB-DTPA 呈明显高信号,而肿瘤呈低信号。Gd-EOB-DTPA 与其他含钆对比剂一样,在动态增强扫描时,可以有常规的动脉期、静脉期和平衡期,之后大约 50% 的对比剂进入肝细胞形成特异性的肝胆期,正常肝脏的肝胆期出现在对比剂注射后 20~40 min,有报道显示,20 min 和 40 min 扫描对肝脏病灶诊断价值相同。Gd-EOB-DTPA 在动态增强扫描期相中的诊断作用和非特异性含钆对比剂相同,HCC 在动脉期出现早期明显强化,可呈均匀强化或者不均匀强化,静脉期和平衡期病灶成等和低信号改变。很多研究<sup>[23-26]</sup>都显示,大部分的 HCC,包括乏血供的早期 HCC,在肝胆期都呈明显的延迟低信号,由此可以和肝脏不典型增生以及一过性强化灶区别,Gd-EOB-DTPA 不但能提高肝癌病灶的诊断效率,也能提高病灶的检出率。Inoue 等<sup>[26]</sup>的报道显示,Gd-EOB-DTPA 能明显提高 MHCC 的诊断准确率,其中对于富血供 MHCC 的病灶检出率为 96%,和 HDCT 的 89% 之间差异无统计学意义,对于乏血供 MHCC 的检出率为 95%,明显高于 HDCT 的 61%。Bashir 等<sup>[25]</sup>回顾性分析了北美地区使用 Gd-EOB-DTPA 的慢性肝病患者的 100 例肝脏结节,结果显示使用 Gd-EOB-DTPA 多期增强扫描,能提高 MHCC 病灶检出率;对于所有 HCC 病灶,能明显提高诊断的敏感性和诊断信心,但是和常规对比剂 DCE-MRI 比较,对于诊断的特异性没有提高。目前报道的研究都肯定了 Gd-EOB-DTPA 对于 MHCC 的诊断价值,在其他影像学诊断不明确时,可以考虑进一步做 Gd-EOB-DTPA 增强检查。

#### 4 实验室检查

肿瘤相关标志物检测对肝癌的诊断有非常重要的作用,好的肿瘤标志物除了有较高的敏感性和特异性以外,还需要有一定的组织特异性,有利于肿瘤的分期和预后评估。目前肝癌的血清标志物主要有蛋白质抗原、酶和同工酶、肿瘤相关基因等几类。

4.1 蛋白质类抗原 目前最常使用的是甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP),在临床上已被广泛用于肝癌

的筛查、诊断、判断治疗效果和预测是否复发。AFP 是一种胚胎起源的糖蛋白,在肝硬化并肝癌的患者中比较多见,单纯肝硬化、胃癌和生殖细胞肿瘤患者也可有升高<sup>[1,16]</sup>。目前认为 AFP 正常值小于 20 ng/ml,当大于 400 ng/ml 时对有临床症状的肝癌有较高的敏感性,但是一般较多见于体积较大的肝癌、肝内转移或者门静脉受累,而 MHCC 患者 AFP 升高的不到 60%<sup>[27]</sup>。由于 APF 在肝癌诊断中的一些缺陷,有学者经过进一步的研究发现了不同的 AFP 异质体(AFP-L1、AFP-L2、AFP-L3),其中 AFP-L3 对肝癌的诊断特异性最高,AFP-L3 正常值小于 10%,大于 15% 则提示肝癌,该指标对肝癌诊断的特异性为 89.4%~99.5%,但是敏感性报道差异较大,在 30.0%~76.4%<sup>[1,27-28]</sup>。检测其它蛋白类抗原,如:癌胚抗原、组织多肽抗原、糖类抗原 CA199 等,可以对 AFP 阴性的肝癌进行有效的补充诊断,但并未广泛应用于临床常规检查和人群普查。

4.2 酶与同工酶 去  $\gamma$  羧基凝血酶原(Des-gamma-carboxyprothrombin, DCP)是伴随肝癌生长产生的异常凝血酶原,和肝癌的发生、发展、浸润以及转移有密切关系,DCP 是一个预测肝癌预后的独立指标,和 AFP 没有相关性,一般认为 DCP 超过 40~45 mAU/ml 时,肝癌直径超过 3 cm 和(或)发生肝内转移,术前 DCP 越高者预后越差,但是 DCP 对 MHCC 的诊断价值不高<sup>[1,16,29]</sup>。其它酶,如  $\gamma$ -谷氨酰转移酶( $\gamma$ -glutamyl transferase, GGT)及其同工酶、碱性磷酸酶(ALP)、胎盘型谷胱甘肽 S 转移酶(GST)等对肝癌的诊断有一定的价值,但是多是联合 AFP 或者其它指标,单独用于诊断的作用有限。

4.3 基因诊断 肝癌的基因诊断一直是研究的热点之一,目前认为有可能作为血清学标志物的是微小 RNA(MicroRNA, miRNA),包括 miR-122, miR-192, miR-21, miR-223, miR-26a 和 miR-801 等多种 MicroRNA,它们广泛参与肝脏的各项生理和病理过程,其表达水平对肝癌诊断价值的报道差异非常大,具体机制目前还有很多不明确的地方<sup>[1,30]</sup>。此外还有各种原癌基因和抗癌基因与肝脏关系的研究,但是目前都停留在基础研究阶段,还没有大规模临床应用的经验。

#### 5 展望

肝癌的早期诊断,尤其是 MHCC 的诊断和早期治疗能明显提高患者生存率,高危人群的筛查和早期影像学检查是发现 MHCC 的重要手段。B 超和 AFP 检查是首选的筛查方式,结合 CT 和 MRI 能更有效发现和诊断 MHCC,肝脏 MRI 特异性对比剂 Gd-EOB-DTPA 能提高 MHCC 的诊断率和诊断信心,这些检查对治疗方式的选择和预后评估都有非常重要的作用。希望随着科技的进步,能进一步提高 MHCC 的诊断率,达到肝癌早期诊断早期治疗的目的。

- 参考文献:
- [1] Attwa MH, El-Etreby SA. Guide for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(12):1632-1651.
  - [2] 叶胜龙. 2013 年肝癌领域新进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(1):2-4.
  - [3] Bodzin AS, Busuttill RW. Hepatocellular carcinoma: Advances in diagnosis, management, and long term outcome[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(9):1157-1167.
  - [4] Tinkle CL, Haas-Kogan D. Hepatocellular carcinoma: natural history, current management, and emerging tools[J]. *Biologics*, 2012, 6:207-219.
  - [5] 陈景标, 王劲, 单鸿. 小肝癌的手术与微创治疗的现状及研究进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(11):868-871.
  - [6] 武晓勇, 张燕忠, 张彧. 射频消融联合脾切除治疗小肝癌伴脾功能亢进 53 例临床研究[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21(2):109-112.
  - [7] 丛文铭, 步宏, 陈杰, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南 (2015 版)[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2015, 31(3):241-246.
  - [8] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范 (2011 年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(10):929-946.
  - [9] Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Long-Term Entecavir Treatment Reduces Hepatocellular Carcinoma Incidence in Patients With Hepatitis B Virus Infection [J]. *Hepatology*, 2013, 58(1):98-107.
  - [10] Hsu Y, Ho HJ, Wu MS, et al. Postoperative peg-interferon plus ribavirin is associated with reduced recurrence of hepatitis C virus - related hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2013, 58(1):150-157.
  - [11] Singh KB, Maurya BK, Trigun SK. Activation of oxidative stress and inflammatory factors could account for histopathological progression of aflatoxin-B1 induced hepatocarcinogenesis in rat[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 401(1-2):185-196.
  - [12] Cho YZ, Park SY, Choi EH, et al. The usefulness of contrast-enhanced ultrasonography in the early detection of hepatocellular carcinoma viability after transarterial chemoembolization: pilot study[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2015, 21(2):165-174.
  - [13] 陈宝定, 薛玉, 吴新财, 等. 二维彩超和超声造影对微小肝癌诊断价值的对比分析[J]. *江苏大学学报: 医学版*, 2014, 24(2):139-141.
  - [14] Shah S, Shukla A, Paunipagar B. Radiological features of hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2014, 4(Suppl 3):S63-S66.
  - [15] Di Martino M, De Filippis G, De Santis A, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR imaging[J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(4):887-896.
  - [16] Cristea CG, Gheonea IA, Săndulescu LD, et al. Considerations regarding current diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *J Med Life*, 2015, 8(2):120-128.
  - [17] Lee JM, Yoon JH, Joo I, et al. Recent Advances in CT and MR Imaging for Evaluation of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2012, 1(1):22-40.
  - [18] 曹捍波, 张铁英, 严金岗. MRI、DSA 和碘油 CT 联合应用对肝硬化结节癌变的诊断价值[J]. *中国癌症杂志*, 2012, 22(5):377-380.
  - [19] 王洋洋, 王振光, 李大成, 等. 18F-FDG PET/CT 诊断原发性肝癌和肝转移瘤的价值[J]. *中国医学影像技术*, 2015, 31(1):77-81.
  - [20] 张学琴, 陆健, 王霄英, 等. DWI 对乙型肝炎肝硬化背景微小肝癌 ( $\leq 1\text{cm}$ ) 的检测价值[J]. *实用放射学杂志*, 2015, 31(2):247-250.
  - [21] 张小彪, 郭玉林, 李婷, 等. 3.0T MR LAVA 技术联合 DWI 对肝硬化背景上小肝癌的价值[J]. *实用放射学杂志*, 2015, 31(2):234-237.
  - [22] Maiwald B, Lobsien D, Kahn T, et al. Is 3-Tesla Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI with diffusion-weighted imaging superior to 64-slice contrast-enhanced CT for the diagnosis of hepatocellular carcinoma? [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e111935.
  - [23] 梁亮, 陈财忠, 饶圣祥, 等. 肝胆特异性磁共振对比剂 Gd-EOB-DTPA 在肝脏局灶性病变诊断中的应用研究[J]. *放射学实践*, 2012, 27(7):765-770.
  - [24] Sano K, Ichikawa T, Motosugi U, et al. Imaging study of early hepatocellular carcinoma: usefulness of gadoteric acid-enhanced MR imaging[J]. *Radiology*, 2011, 261(3):834-844.
  - [25] Bashir MR, Gupta RT, Davenport MS, et al. Hepatocellular carcinoma in a North American population: does hepatobiliary MR imaging with Gd-EOB-DTPA improve sensitivity and confidence for diagnosis? [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2013, 37(2):398-406.
  - [26] Inoue T, Kudo M, Komuta M, et al. Assessment of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for HCC and dysplastic nodules and comparison of detection sensitivity versus MDCT[J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(9):1036-1047.
  - [27] Jeong Y, Yoon SM, Han S, et al. Propensity Score Matching Analysis of Changes in Alpha-Fetoprotein Levels after Combined Radiotherapy and Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0135298.
  - [28] 贾志凌, 王莉, 刘畅, 等. 甲胎蛋白异质体对肝癌诊断的临床意义[J]. *中国肿瘤*, 2010, 19(10):686-688.
  - [29] 钟志敏, 王维, 莫云丹, 等. 脱- $\gamma$ -羧基凝血酶原对原发性肝癌的诊断价值探讨[J]. *检验医学*, 2013, 28(5):382-386.
  - [30] 游文献, 张莉萍. MicroRNA 与肝癌的相关研究[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2012, 21(3):210-212.

收稿日期: 2015-09-01; 修回日期: 2015-10-22