



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.008

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.008

• 论著 •

经抗病毒治疗的慢性乙型病毒性肝炎患者随访问隔时间对肝细胞癌早期诊断的影响

陈秋月 何泽宝 余真君 方哲平 张道春 莫经刚 赵海红 谈滕 阮冰

【摘要】 目的 分析经抗病毒治疗的慢性乙型病毒性肝炎(CHB)患者肝细胞癌(HCC)发生情况,探讨不同随访问隔时间对 HCC 早期诊断的影响。**方法** 纳入接受随访的抗病毒治疗的病例资料相对完整的 CHB 和乙型肝炎肝硬化患者 2 892 例。按随访期间是否发生 HCC 将其分为 HCC 组(64 例)和非 HCC 组(2 828 例);按随访问隔时间及乙型肝炎病毒(HBV)DNA 水平差异将其分为 5 组:A 组:每 3~6 个月检查 1 次,中位检查时间 4.1 个月,HBV DNA $<5 \times 10^2$ IU/ml;B 组:每 3~6 个月检查 1 次,中位检查时间 4.5 个月, 5×10^2 IU/ml \leq HBV DNA $\leq 1 \times 10^4$ IU/ml,未及时调整用药;C 组:每 6~12 个月检查 1 次,中位检查时间 7.3 个月,HBV DNA $<5 \times 10^2$ IU/ml;D 组:每 6~12 个月检查 1 次,中位检查时间 7.2 个月, 5×10^2 IU/ml \leq HBV DNA $\leq 1 \times 10^4$ IU/ml,未及时调整用药;E 组:不规律检查,中位检查时间 1.5 年,HBV DNA $>1 \times 10^4$ IU/ml,未及时调整用药。其中 A、B、C、D 组均规范抗病毒治疗,E 组未规范抗病毒治疗。收集所有患者的一般资料及临床资料,包括年龄、性别、吸烟及饮酒情况、随访期间是否发生 HCC、HCC 临床分期情况并比较。**结果** 与非 HCC 组比较,HCC 组患者年龄较大、吸烟及饮酒患者比例较高($P < 0.01$)。随访问隔时间一致、HBV DNA 水平不同条件下,A 组患者 HCC 发生率低于 B 组,C 组患者 HCC 发生率低于 D 组($P < 0.05$)。HBV DNA 水平一致、随访问隔时间不同条件下,A 组患者 HCC I a 期发生率高于 C 组,B 组患者 HCC I a 期发生率高于 D 组($P < 0.05$)。E 组患者 HCC 发生率均明显高于其余 4 组($P < 0.01$)。低 HBV DNA 水平组患者 HCC 发生率低于高 HBV DNA 水平组($P < 0.01$)。**结论** 对于 HCC 高危人群,随访问隔时间长短与 HCC 发生率无关,但缩短随访时间有助于 HCC 的早期诊断。

【关键词】 慢性乙型病毒性肝炎; 肝硬化; 肝细胞癌; 随访模式; 早期诊断

Effect of follow-up intervals on early diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis B treated with antiviral therapy Chen Qiuyue*, He Zebao, Yu Zhenjun, Fang Zheping, Zhang Daochun, Mo Jingang, Zhao Haihong, Tan Meng, Ruan Bing. * Taizhou Central Hospital(Affiliated Hospital of Taizhou College), Taizhou 318000, China

【Abstract】 Objective Analyze the occurrence of hepatocellular carcinoma(HCC) in patients with chronic hepatitis B(CHB) treated with antiviral therapy,explore the influence of different follow-up intervals on the early diagnosis of HCC. **Methods** A total of 2 892 patients with CHB and Hepatitis B cirrhosis treated with relatively complete case data were included and followed up with antiviral therapy,and divided into the HCC group(64 cases) and non-HCC group(2 828 cases) according to whether HCC had occurred during follow-up. All patients were divided into 5 groups according to the follow-up interval and the difference of Hepatitis B virus(HBV) DNA level: Group A: Examination once every 3 to 6 months, median inspection time was 4.1 months, HBV DNA $<5 \times 10^2$ IU/ml; Group B: Examination once every 3 to 6 months, median inspection time was 4.5 months, 5×10^2 IU/ml \leq HBV DNA $\leq 1 \times 10^4$ IU/ml, without adjustment of medication timely; Group C: Examination once every 6 to 12 months, median inspection time was 7.3 months, HBV DNA $<5 \times 10^2$ IU/ml; Group D: Examination once every 6 to 12 months, median inspection time was 7.2

基金项目:十三五重大科技专项课题(2017ZX10105001-001);国家人类遗传资源共享服务平台项目(2005DKA21300);浙江省自然科学基金项目(LY16H030001);台州市科技计划项目(2015A33259,2015A33088)

作者单位:318000 浙江台州,台州市中心医院 台州学院附属医院内科(陈秋月),肝胆外科(莫经刚);浙江省台州医院 台州恩泽医疗中心(集团)恩泽医院公共卫生中心(何泽宝、余真君、赵海红、谈滕),肝胆外科(方哲平),放射科(张道春);浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室 国家感染性疾病临床医学研究中心(阮冰)

通讯作者:阮冰,E-mail:ruanbing@zju.edu.cn

months, 5×10^2 IU/ml \leq HBV DNA $\leq 1 \times 10^4$ IU/ml, without adjustment of medication timely; Group E: Irregular examination, median inspection time was 1.5 months, HBV DNA $> 1 \times 10^4$ IU/ml, without adjustment of medication timely. Normative antiviral therapy was standardized in the A, B, C, D groups, while non-normative antiviral therapy was standardized in the E group. General and clinical data were collected for all patients, including age, sex, smoking and alcohol consumption, whether HCC had occurred during the follow-up period and the clinical stages of HCC were compared. **Results** Compared with the non-HCC group, patients in the HCC group were older and had a higher proportion of smokers and drinkers ($P < 0.01$). Under the same follow-up interval and different HBV DNA levels, the HCC incidence in group A was lower than that in group B and that in group C was lower than that in group D ($P < 0.05$). Under the conditions of consistent HBV DNA levels and different follow-up intervals, the incidence of HCC I a stage in group A was higher than that in group C, and that in group B was higher than that in group D ($P < 0.05$). The HCC incidence in group E was significantly higher than that in the other 4 groups ($P < 0.01$). The HCC incidence in patients with low HBV DNA level was lower than that in patients with high HBV DNA level ($P < 0.01$). **Conclusion** For those people at high risk of HCC, the length of follow-up interval is not related to the incidence of HCC, but shorter follow-up time is helpful for early diagnosis of HCC.

[Key words] Chronic Hepatitis B; Cirrhosis; Hepatocellular Carcinoma; Follow-up pattern; Early diagnosis

原发性肝癌居我国常见恶性肿瘤第四位、肿瘤致死病因第三位,构成严重的公共卫生问题^[1-2],其中最常见类型为肝细胞癌(HCC),乙型肝炎病毒(HBV)感染是导致 HCC 最重要的原因^[3]。我国是 HBV 感染高发区,自推广抗病毒治疗以来,慢性乙型病毒性肝炎(CHB)患者的预后明显得到改善,但抗病毒治疗不能完全阻止肝硬化、肝癌的发生,HCC 发生风险仍然存在^[4]。有研究数据显示,按照国际通用的肿瘤 TNM 分期系统,Ⅰ和Ⅲ期肝癌患者 5 年生存率分别为 55% 和 16%^[5]。因此,国内外指南均强调,早期筛查和监测 HCC 高危人群是延长患者生存期、改善预后的有效手段^[6]。对于 CHB、肝硬化患者,国内与亚太地区指南推荐方案一致,即至少每半年一次行血清甲胎蛋白(AFP)和肝脏超声检查,进行肝癌早期筛查^[7]。然而,临床实践过程中存在部分规律随访的慢性 HBV 感染者发现肝癌时已处于Ⅱ期甚至Ⅲ期,提示间隔 6 个月随访模式仍有漏检早期 HCC 的可能。本文回顾性分析了抗病毒治疗的 CHB、肝硬化患者的 HCC 发生情况,探讨不同随访间隔对 HCC 早期诊断的影响,以期探究 HCC 高危人群的理想筛查间隔时间。

对象与方法

1. 对象:纳入 2013 年 12 月~2015 年 12 月在台州市中心医院、浙江省台州医院、恩泽医疗中心(集团)恩泽医院接受随访的抗病毒治疗病例资料相对完整的 CHB、乙型肝炎肝硬化患者 2 892 例,中位随访时间为 49.5 个月。纳入标准:CHB、乙型肝炎肝硬化的诊断标准符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)》^[8];HCC 的诊断标准符合《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)肝癌病理诊断标准》,即肝脏占位病灶或手术切除组织标本经病理组织学和(或)细胞学检查

诊断为肝癌^[9]。所有 HCC 患者及部分肝硬化患者有病理诊断依据。排除标准:合并其他嗜肝病毒感染或合并其他恶性肿瘤患者。按是否发生 HCC 将所有患者分为 HCC 组(64 例)和非 HCC 组(2 828 例);按随访间隔时间及 HBV DNA 水平差异将所有患者分为 5 组:A 组:每 3~6 个月检查 1 次,中位检查时间 4.1 个月,HBV DNA $< 5 \times 10^2$ IU/ml;B 组:每 3~6 个月检查 1 次,中位检查时间 4.5 个月, 5×10^2 IU/ml \leq HBV DNA $\leq 1 \times 10^4$ IU/ml,未及时调整用药;C 组:每 6~12 个月检查 1 次,中位检查时间 7.3 个月,HBV DNA $< 5 \times 10^2$ IU/ml;D 组:每 6~12 个月检查 1 次,中位检查时间 7.2 个月, 5×10^2 IU/ml \leq HBV DNA $\leq 1 \times 10^4$ IU/ml,未及时调整用药;E 组:不规律检查,中位检查时间 1.5 年,HBV DNA $> 1 \times 10^4$ IU/ml,未及时调整用药。其中 A、B、C、D 组均规范抗病毒治疗,E 组未规范抗病毒治疗。本研究符合 3 家医院伦理委员审核批准,所有患者病理资料的获取均符合医学伦理要求。

2. 方法:收集所有患者的一般资料及临床资料,包括年龄、性别、吸烟及饮酒情况、随访期间是否发生 HCC、HCC 临床分期情况。

3. 统计学处理:应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. HCC 组与非 HCC 组患者临床资料比较:HCC 组患者 64 例,5 年肝癌总发生率为 2.21%。与非 HCC 组比较,HCC 组患者年龄较大[(60.48 \pm 9.87)岁比(45.23 \pm 12.85)岁, $t = 9.43$, $P < 0.01$],吸烟及饮酒患

表 1 不同随访问隔时间及 HBV DNA 水平组患者临床资料比较[例, (%)]

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	肝硬化	吸烟	饮酒	HCC
A 组	1 102	917/185	44.15 \pm 13.67	327(29.7)	121(11.0)	102(9.3)	12(1.1)
B 组	195	170/25	46.35 \pm 16.15	62(31.8)	21(10.8)	17(8.7)	9(4.6)
C 组	1 192	1 008/184	45.78 \pm 17.94	342(28.7)	117(9.8)	107(9.0)	14(1.2)
D 组	302	265/37	47.13 \pm 11.65	91(30.1)	28(9.3)	28(9.6)	16(5.3)
E 组	101	85/16	43.98 \pm 17.12	31(30.7)	10(9.9)	10(9.9)	13(12.9)
F/χ^2 值		2.07	4.92	1.02	1.27	0.24	29.47
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01

者比例较高[40.6% (26/64) 比 25.5% (721/2 828), $\chi^2 = 7.52, P < 0.01$; 21.9% (14/64) 比 9.0% (255/2 828), $\chi^2 = 12.37, P < 0.01$]。

2. 不同随访问隔时间及 HBV DNA 水平组患者临床资料比较:5 组患者 HCC 发生率差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 而各组患者年龄、性别及肝硬化、吸烟和饮酒患者比例比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。随访问隔时间一致、HBV DNA 水平不同条件下, A 组 HCC 发生率低于 B 组 ($\chi^2 = 12.94, P < 0.05$)、C 组 HCC 发生率低于 D 组 ($\chi^2 = 20.82, P < 0.05$)。HBV DNA 水平一致、随访问隔时间不同条件下, A 组与 C 组 ($\chi^2 = 0.04, P > 0.05$)、B 组与 D 组 ($\chi^2 = 0.12, P > 0.05$) HCC 发生率分别比较差异均无统计学意义。E 组 HCC 发生率均明显高于其余 4 组 ($P < 0.01$)。见表 1。

3. 不同 HBV DNA 水平患者 HCC 发生率比较:低 HBV DNA 水平组患者 HCC 发生率低于高 HBV DNA 水平组, 差异有统计学意义 (1.1% 比 6.4%, $\chi^2 = 60.30, P < 0.01$)。

4. CHB 组与乙型肝炎肝硬化组患者 HCC 发生率比较:CHB 组患者 HCC 发生率低于乙型肝炎肝硬化组, 差异有统计学意义 [0.5% (11/2 039) 比 6.2% (53/853), $\chi^2 = 89.47, P < 0.01$]。

5. 不同随访问隔时间及 HBV DNA 水平组患者 HCC 临床分期比较:A 组发生 HCC 12 例, I a 期 10 例 (83.3%), I b 期 2 例 (16.7%); B 组发生 HCC 9 例, I a 期 7 例 (77.8%), I b 期及 III b 期各 1 例 (11.1%); C 组发生 HCC 14 例, I a 期 5 例 (35.7%), I b 期 6 例 (42.9%)、II a 期 1 例 (7.1%)、III b 期 2 例 (14.3%); D 组发生 HCC 16 例, I a 期 3 例 (18.8%), I b 期 4 例 (25.0%)、II a 期及 II 期各 1 例 (6.2%)、III a 期 2 例 (12.5%)、III b 期 5 例 (31.3%); E 组发生 HCC 13 例, I a 期 3 例 (23.1%)、I b 期 4 例 (30.7%)、II 期 1 例 (7.7%)、III a 期 3 例 (23.1%)、III b 期 2 例 (15.4%)。HBV DNA 水平一致、随访问隔时间不同条件下, A 组患者 HCC I a 期发生率高于 C 组 ($\chi^2 = 6.00, P < 0.05$)、B 组患者 HCC I a 期发生率高

于 D 组 ($\chi^2 = 8.36, P < 0.01$)。随访问隔时间一致、仅 HBV DNA 水平不同条件下, A 组与 B 组 ($\chi^2 = 0.10, P > 0.05$)、C 组与 D 组 ($\chi^2 = 1.06, P > 0.05$) HCC I a 期发生率分别比较差异均无统计学意义。

6. 无法完成规律随访原因分析:分析患者无法完成规律随访的原因, 发现缺少相关知识 399 例 (25.0%), 随访时间承诺无法实现 287 例 (18.0%), 路途遥远 160 例 (10.0%), 无力承担费用 558 例 (35.0%), 其他原因 191 例 (13.0%)。

讨 论

原发性肝癌根据组织学类型可分为 HCC、胆管细胞癌及混合型肝癌^[10]。长期大量饮酒和吸烟、黄曲霉毒素、非酒精性脂肪性肝病、糖尿病均为肝癌的高危因素^[2, 11-12]。对于 CHB 患者, HCC 的发病率随着病毒载量、感染持续时间及肝脏疾病严重程度的增加而升高^[13]。隐匿性 HBV 感染因病毒整合引起的 DNA 损伤也会增加 HCC 的患病风险^[14]。甚至有些患者在发展为 HCC 之前, 其血清 HBV DNA 检测结果呈阴性已超过 12 年, 其根源在于肝细胞核内难以根除的共价闭合环状 DNA (cccDNA)^[15]。本研究结果发现 HCC 患者年龄、吸烟及饮酒比例、HBV DNA 水平、乙型肝炎肝硬化发生率均较高, 与既往研究结果一致。据估计 2015 年全国肝癌发病人数为 46.61 万, 死亡人数达 42.21 万^[1], 可见我国肝癌的总体诊治形势仍然不容乐观, 其诊断率和治疗效果均亟待提高。

肝癌多起病隐匿, 缺乏有效的早期诊断标记物, 被发现时往往已进展至中晚期, 甚至有远处转移, 使很多肝癌患者在确诊时已失去最佳治疗时间。Zhong 等^[16]回顾性分析了 2003 ~ 2013 年 6 241 例肝癌患者的巴塞罗那临床分期情况, 其中 O/A 期占 28.9%, B 期 16.2%, C 期 53.6%, D 期 1.3%, 结果发现肝癌患者就诊时多为中晚期。由于 HCC 预后在很大程度上取决于确诊时患者肿瘤的发展阶段, 所以尽早诊断 HCC 对改善患者生存及预后至关重要^[17]。相关研究结果显示, 对于超早期 HCC, 即直径 < 2 cm 的单个肝脏肿瘤预后良

好,接受治愈性治疗后 5 年存活率为 60% ~ 80%^[18]。

目前多数文献强调高危人群定期筛查能够提高肝癌的早期诊断率^[19]。鉴于 HCC 的生长速度,从检测不到发展至直径 2 cm 约需要 3 ~ 12 个月,因此有学者建议可进一步缩短监测时间间隔,进而提升 HCC 早期诊断效率^[20]。国内李鹏等^[21] 研究结果表明,针对乙型肝炎肝硬化患者,间隔 3 个月进行筛查可提高 HCC 早期检出率,使其获得更多可根治性治疗的机会,延长生存时间。本文回顾性分析了抗病毒治疗的 CHB、乙型肝炎肝硬化患者的 HCC 发生情况,结果发现同等 HBV DNA 水平条件下,不同随访间隔患者的 HCC 发生率差异无统计学意义,但 HCC 临床分期情况差异有统计学意义;与中位随访间隔 7 个月的患者比较,中位随访间隔 4 个月的患者 HCC 临床分期 I a 期发生率明显升高。且 HCC 患者 HBV DNA 水平较高,但与 HCC 临床分期无相关性。进一步分析部分患者无法完成规律随访治疗的原因,发现缺少相关知识和无力承担医疗费用为较常见的原因。因此,建议各地应不断加强对乙型肝炎肝硬化的医疗保障力度,减轻患者经济负担,同时做好疾病宣教,规范抗病毒治疗过程中的随访项目及随访问隔。本研究建议以 3 ~ 4 个月随访间隔为宜,对 HBV DNA $\geq 5 \times 10^2$ IU/ml 的患者应尽早调整抗病毒治疗方案;尤其要高度重视有烟酒嗜好、高龄及乙型肝炎肝硬化患者,以期早期诊断 HCC。本文采用回顾性分析方法,结果易导致偏倚,后续还有待于进一步大样本、多中心、前瞻性的深入研究。

尽管 AFP 已经被纳入我国 HCC 诊疗指南多年,但其诊断灵敏度不足 70%,且其水平在良性肝病及生殖胚胎源性的肿瘤中也有一定比例的升高。临床亟待发现新的具有更高灵敏度和特异度的 HCC 血清诊断标志物,以改善 HCC 诊疗现状。近年来不断有新的 HCC 标志物被研究和发现,如高尔基体蛋白 73 (GP73)、多种 microRNA 等,但尚无一种标志物能够明显超越甚至取代 AFP^[22]。也有研究指出血清 AFP 和磷脂酰肌醇蛋白多糖-3 (GPC3) 联合检测可提高 HCC 诊断的准确性和有效性^[23]。此外,内窥镜超声检查可为肝脏、门静脉和周围淋巴结横断面成像结果提供补充信息。对比增强内镜超声检查和内镜超声检查弹性成像结果,可能会进一步促进内镜超声检查在评估肝脏恶性肿瘤方面的应用^[24]。

总之,进一步提高肝癌的早期诊断率及早期治疗率依然任重道远。对于 CHB、肝硬化等肝癌高危人群,随访问隔时间长短与肝癌的发生率无关,但缩短随访问隔时间有助于肝癌的早期诊断。

参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in china, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Tong MJ, Rosinski AA. Long-term survival after surveillance and treatment in patients with chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma [J]. Hepatol Commun, 2017, 1(7): 595-608.
- [3] El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and molecular carcinogenesis [J]. Gastroenterology, 2007, 132(7): 2557-2576.
- [4] Ahn J, Lim JK, Lee HM, et al. Lower observed hepatocellular carcinoma incidence in chronic hepatitis b patients treated with entecavir: Results of the enumerate study [J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(9): 1297-1304.
- [5] Ferrin G, Aguilar-Melero P, Rodriguez-Peralvarez M, et al. Biomarkers for hepatocellular carcinoma: Diagnostic and therapeutic utility [J]. Hepat Med, 2015, 7: 1-10.
- [6] Pandya P, Kanwal F. Adding to the evidence base: Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in clinical practice [J]. Hepatol Commun, 2017, 1(8): 723-725.
- [7] Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian pacific association for the study of the liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma [J]. Hepatol Int, 2010, 4(2): 439-474.
- [8] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2015 最新版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 888-905.
- [9] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范 (2017 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(12): 886-895.
- [10] Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease study [J]. JAMA Oncol, 2017, 3(4): 524-548.
- [11] Miele L, Bosetti C, Turati F, et al. Diabetes and insulin therapy, but not metformin, are related to hepatocellular cancer risk [J]. Gastroenterol Res Pract, 2015, 2015: 570356.
- [12] 黄依心, 蒋懿, 王卉. 肝癌患者乙型肝炎病毒感染对 p16、GSTP1 及 RASSF1A 基因甲基化影响的 Meta 分析 [J]. 临床内科杂志, 2018, 35(10): 686-690.
- [13] Illoeje UH, Yang HI, Chen CJ. Natural history of chronic hepatitis b: What exactly has reveal revealed? [J]. Liver Int, 2012, 32(9): 1333-1341.
- [14] Chen JD, Yang HI, Illoeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis b virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death [J]. Gastroenterology, 2010, 138(5): 1747-1754.
- [15] Yoo J, Hann HW, Coben R, et al. Update treatment for hbv infection and persistent risk for hepatocellular carcinoma: Prospect for an hbv cure [J]. Diseases, 2018, 6(2): 27.
- [16] Zhong JH, Peng NF, You XM, et al. Tumor stage and primary treatment of hepatocellular carcinoma at a large tertiary hospital in china: A real-world study [J]. Oncotarget, 2017, 8(11): 18296-18302.
- [17] Khalili K, Menezes R, Kim TK, et al. The effectiveness of ultrasound surveillance for hepatocellular carcinoma in a canadian centre and determinants of its success [J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2015, 29(5): 267-273.
- [18] Yang JD. Detect or not to detect very early stage hepatocellular carcinoma? The western perspective [J]. Clin Mol Hepatol, 2019, 25(4): 335-343.
- [19] Qi J, Wang J, Katayama H, et al. Circulating micromas (cmimas) as novel potential biomarkers for hepatocellular carcinoma [J]. Neoplasia, 2013, 60(2): 135-142.
- [20] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update [J]. Hepatology, 2011, 53(3): 1020-1022.
- [21] 李鹏, 丁惠国, 徐辉, 等. 缩短肝癌筛查间隔对乙型肝炎肝硬化相关肝细胞癌患者预后的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(7): 1301-1304.
- [22] Kotha S, Neong S, Patel K. Serum biomarkers for diagnosis and monitoring viral hepatitis and hepatocellular carcinoma [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2018, 18(8): 713-722.
- [23] Sun B, Huang Z, Wang B, et al. Significance of glypican-3 (gpc3) expression in hepatocellular cancer diagnosis [J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 850-855.
- [24] Lange A, Muniraj T, Aslanian HR. Endoscopic ultrasound for the diagnosis and staging of liver tumors [J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2019, 29(2): 339-350.

(收稿时间: 2020-06-27)

(本文编辑: 余晓曼)