

## 论 著

## 基于CT衍生的细胞外容积预测肝细胞癌病理分级的联合模型的构建与验证

李 捷<sup>1</sup> 姜兴岳<sup>1</sup> 李乃选<sup>2,\*</sup>

1.滨州医学院医学影像学院

(山东 烟台 264003)

2.滨州医学院烟台附属医院介入血管外科

(山东 烟台 264003)

【摘要】目的 开发和验证基于CT衍生的细胞外容积(extracellular volume, ECV)的联合模型预测肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的病理分级。方法 收集两所医院共215例HCC患者的数据, 这些患者在术前进行了CT多期动态增强扫描。结合CT衍生的影像语义特征和临床因素构建Logistic回归模型。使用受试者工作特征曲线下面积来评估和比较每个模型的预测性能, 并进行DeLong检验和临床决策曲线分析来确定模型间差异是否具有统计学意义。结果 CT衍生的ECV是预测高级别HCC的一个显著独立预测因子, 差异具有统计学意义( $P<0.001$ )。联合模型的鉴别效能优于单独的CT衍生的ECV模型、CT衍生的影像语义特征模型和临床因素模型。结论 基于CT衍生的ECV的联合模型对于预测HCC病理分级具有重要的应用价值。

【关键词】计算机断层扫描; 细胞外容积; 肝细胞癌; 肿瘤分级; 列线图

【中图分类号】R+814.42

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.03.040

## Construction and Validation of A Combined Model Based on CT-derived Extracellular Volume for Predicting Pathological Grading of Hepatocellular Carcinoma

LI Jie<sup>1</sup>, JIANG Xing-yue<sup>1</sup>, LI Nai-xuan<sup>2,\*</sup>

1.School of Medical Imaging, Binzhou Medical University, Yantai 264003, Shandong Province, China

2.Department of Interventional Vascular Surgery, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai 264003, Shandong Province, China

## ABSTRACT

**Objective** This study aimed to develop and validate a combined model based on computationally derived extracellular volume (ECV) from computed tomography (CT) for the preoperative prediction of pathological differentiation in hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Data from 215 HCC patients were collected at two hospitals, with 134 patients from Yantai Yuhuangding Hospital and 81 patients from Binzhou Medical University Hospital, who were assigned to the training and external validation cohorts, respectively. Combined models were constructed by CT-derived ECV calculated from non-contrast scan and equilibrium CT images, CT-derived semantic features, and clinical factors. The predictive performance of each model was evaluated and compared using the area under the receiver operating characteristic curve (AUC), and the differences between the models were assessed using the DeLong test and decision curve analysis (DCA) to determine the statistical significance of the differences. **Results** CT-derived ECV was identified as a significant independent predictor for predicting high-grade HCC, with a statistically significant difference observed ( $P<0.001$ ). CT-derived semantic features including tumor largest dimension and arterial phase heterogeneity enhancement, and clinical factors such as liver cirrhosis and BCLC staging were also identified. Our combined model exhibited superior discriminatory performance compared to the standalone CT-derived ECV model, imaging semantic features model, and clinical factors model (AUC=0.896 vs. AUC=0.806 vs. AUC=0.792 vs. AUC=0.777). The differences between the four Receiver operating characteristic (ROC) curves were statistically significant according to the DeLong test. DCA confirmed higher clinical net benefit of our combined model. **Conclusion** CT-derived ECV serves as a novel quantitative CT biomarker for assessing the pathological grading of HCC. The combined model comprising CT-derived ECV, imaging semantic features, and clinical factors demonstrates significant utility in predicting the pathological differentiation of HCC.

**Keywords:** Computed Tomography; Extracellular Volume; Hepatocellular Carcinoma; Neoplasm Grading

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的肝癌类型之一, 其病理分化程度是指肿瘤组织与正常肝细胞形态的相似程度<sup>[1]</sup>。对于临床来说, 肝细胞癌的病理分化程度对于预后评估和治疗选择具有重要帮助<sup>[2]</sup>。一般来说, 高分化的肝癌组织(即分化程度良好的组织)预后较好, 低分化的组织(即分化程度差的组织)预后较差。低分化的HCC更具侵袭性和恶性特征, 可能导致更快的肿瘤生长和转移, 从而影响患者的生存期和复发风险。此外, 病理分化程度对于HCC治疗选择也具有指导作用。通常来说, 高分化的HCC对于手术切除、肝移植和局部消融等治疗方法的反应较好。然而, 对于低分化的HCC, 由于其更具侵袭性和恶性特征, 手术疗效可能会受到限制。在这种情况下, 可能需要考虑其他治疗方法, 如放疗、靶向药物治疗或化疗等<sup>[3]</sup>。因此, 对于分化不良的HCC患者, 可能需要考虑更适当的治疗选择, 以改善预后并降低复发风险。到目前为止, 获取HCC病理分级的唯一金标准是病理组织活检。病理组织活检是一种通过采集组织样本进行显微镜下观察和分析的方法, 用于诊断和评估肿瘤性疾病<sup>[4]</sup>。尽管这是目前评估肝细胞病理分化程度的主要手段之一, 但病理活检仍然存在一些缺点。病理组织活检通常需要穿刺或手术切除组织样本, 这对患者来说是创伤性的。因此, 寻找可靠、非侵入性的方法, 在确定治疗方法之前确定HCC的病理分级十分重要。

CT衍生的细胞外容积(extracellular volume, ECV)是一种通过在CT图像中使用增强剂进行动态扫描并计算得出的参数<sup>[5]</sup>。ECV提供了关于组织微血管弥散和细胞外间质的信息。细胞外容积是指组织中血管外间质的含水量, 包括间质、细胞外基质和其他非细胞成分<sup>[6]</sup>。由于肿瘤组织的血管和细胞外间质的特点与正常组织不同, CT衍生的ECV可以提供对肿瘤组织的定量评估, 从而增加对肿瘤生物学特征的了解。在该技术中, 患者会通过静脉注射一种含有对比剂(造影剂)的溶液, 然后进行连续的CT图像扫描。这种造影剂会随着时间的推移在血液和细胞外间质之间扩散。通过计算可以得出ECV的数值, 表示为百分比<sup>[7-9]</sup>。ECV的变化表示肿瘤组织中血管生成和肿瘤间质的变化, 与肿瘤的侵袭性和预后相关。

目前, CT衍生的ECV已被广泛用于非侵入性病理评估。其中包括利用ECV评估HCC患者术后肝衰竭风险、肾透明细胞癌的分级以及晚期直肠癌新辅助化疗放疗后的完全病理学反应<sup>[10-12]</sup>。因此, 本研究旨在探索CT衍生的ECV在预测HCC病理分级方面的应用价值。

## 1 资料与方法

**1.1 患者资料** 本项回顾性研究已获得伦理机构审查委员会的批准, 并豁免了知情同意

【第一作者】李 捷, 男, 在读硕士, 主要研究方向: 放射影像学。E-mail: 583914425@qq.com

【通讯作者】李乃选, 男, 副主任医师, 主要研究方向: 肿瘤与血管病影像诊断与治疗。E-mail: xuannaili@163.com

要求。研究对象为毓璜顶医院和滨州医学院附属医院自2014年4月至2023年4月期间，经病理学确认HCC且明确了病理分化程度的患者。

入选标准包括：在手术前4周进行腹部CT平扫和动态增强扫描的患者；在术前一周进行血清学和生化检查的患者；未合并其他肿瘤的患者。排除标准包括：CT图像质量不合格的病例；多发病灶的HCC患者；在手术前进行射频消融、TACE、动脉栓塞等治疗的患者。最终，共有134名患者被纳入训练组，81名患者作为完全独立的外部验证组。

**1.2 规定病理级别** 在本研究中，我们对病理分化程度进行了分类。具体而言，我们将低分化、低-中分化和中分化的HCC判定为高级别HCC；而将高-中分化和高分化的HCC判定为低级别HCC。

**1.3 数据的收集** 我们请来了三名经验丰富的腹部放射科医师，分别具有5年、10年和20年的诊断放射学经验。这三名医师对临床-CT衍生的影像语义特征进行了独立审查，他们在审查过程中对临床数据和影像学报告并不知情，但知道患者患有HCC。他们之间进行了讨论和争论，直到达成一致意见。对以下影像特征进行了评估：(1)病灶最长径大小<sup>[13]</sup>；(2)边缘特征(平滑与不规则)<sup>[14]</sup>；(3)动脉期强化(存在与不存在)<sup>[15]</sup>；(4)门脉期洗脱(存在与不存在)<sup>[16]</sup>；(5)动脉期不均匀强化(存在与不存在)<sup>[16]</sup>。在回顾性收集和审查的患者记录中，包括了各种临床变量，如患者的性别、年龄、血细胞比容(hematocrit, Hct)、肝炎状态(存在或不存在)<sup>[17]</sup>、肝硬化(存在或不存在)<sup>[17]</sup>、甲胎蛋白(AFP)水平( $\leq 400\text{ng/mL}$  vs.  $>400\text{ng/mL}$ )<sup>[18]</sup>、Child-Pugh分级(A级与B级)<sup>[18]</sup>以及巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期(A vs. B或C)<sup>[19]</sup>。

**1.4 图像分析** 在PACS系统中，我们调取了患者的CT平扫图像和平衡期图像。我们选择了肿瘤最大径所在平面，并分别在肿瘤和腹主动脉边缘周围勾画了感兴趣区(region of interest, ROI)来测量CT值(图1)。在选择肿瘤区域的ROI时，我们选择了肿瘤实性部分进行最大ROI的放置；而在选择腹主动脉区域的ROI时，我们避开了血管壁来放置最大ROI。不同时相图像上的ROI的面积和位置基本相同。这些勾画过程由两名放射科医生独立完成，他们对所有临床和病理信息并不知情。我们将平衡期的CT值与平扫期的CT值相减，以得到肿瘤区域和主动脉的绝对强化值。然后，我们将每位患者的血细胞比容(hematocrit, Hct)值代入以下公式进行计算： $\text{ECV}(\%) = \Delta\text{HU}_{\text{tumor}} / \Delta\text{HU}_{\text{aorta}} [100 - \text{Hct}(\%)]^{[10]}$ 。这样可以计算出每位患者的CT-ECV值。我们使用类内相关系数(ICC)来评估勾画值之间的一致性，ICC值大于0.8表示一致性良好。

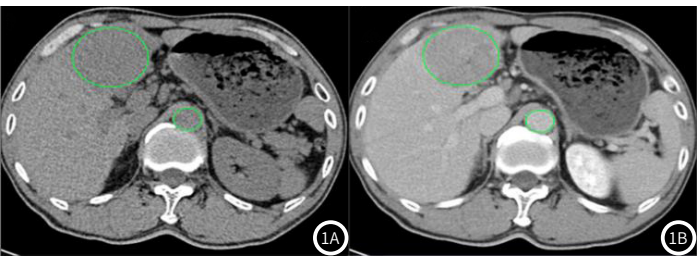


图1A-图1B 选择同一水平选择腹主动脉和肿瘤区域，对患者平扫CT图像(1A)和平衡期CT图像(1B)绘制ROI。

**1.5 CT成像技术** 本研究使用了四种不同的CT扫描仪进行多期动态增强扫描。这四种扫描设备分别是ICT256(东芝医疗系统公司)、Optima 660(通用电气医疗系统公司)、Philips 64(飞利浦医疗系统公司)和SOMATOM Definition Flash(西门子医疗系统公司)。扫描范围从肺底到髂嵴。我们使用了常规螺旋扫描模式进行平扫图像的获取。注射使用的造影剂为碘克沙醇，浓度为320mg/mL，来自恒瑞医药公司。注射速度为3.0~3.5mL/s，总注射量为80~100mL(根据患者体重计算，约为1.5mL/kg)。动脉期扫描在腹腔上腹主动脉水平触发衰减阈值(100-150 HU)达到后的10-20秒开始。门脉期扫描在动脉期扫描后延迟20-40秒开始，平衡期(EP)扫描延迟100-120秒开始。扫描参数如下：管电压=100-140kV，参考管电流=120-150mAs，增量准直=60-100mm，螺距=0.6-1.0，旋转时间=0.4-1.0秒。重建参数如下：层厚=1.5mm，重建间隔=1mm，使用软组织卷积核(I31)进行重建。

**1.6 统计分析** 本研究采用了SPSS统计学版本25.0(国际商业机器公司(IBM))和R统计软件(版本4.2.1)进行统计分析。对于计量资料，我们使用均值加减标准差表示。我们使用Mann-Whitney U检验和Student t检验比较训练集和外部验证集中连续性变量的差异是否具有统计学意义。而分类变量则使用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验。通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价各个模型对HCC病理分化程度的预测效能，计算相应的曲线下面积(area under the curve, AUC)，并使用Delong检验比较各个模型AUC的差异，当 $P<0.05$ 时表示差异具有统计学意义。我们使用Hosmer-Lemeshow检验，并绘制校准曲线来评估联合模型在预测概率和实际概率之间的拟合度。通过决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)来评估各个模型的临床净收益率。。我们使用了单因素和多因素logistic回归来筛选具有显著性水平( $P<0.05$ )的变量，并形成诺模图来评估高级别HCC的风险。

2 结果

**2.1 患者资料** 在本研究的训练集中，共有134例病例参与，其中75例被诊断为高级别HCC，59例被诊断为低级别HCC。在测试集中，共有81例病例参与，其中45例为高级别HCC，36例为低级别HCC。在所有参与者中，男性有138例，女性有77例。参与者的平均年龄为 $57.38 \pm 10.62$ 岁，年龄范围从26岁到80岁不等。在训练集和外部验证队列之间，对于患者一般资料的分类信息，并未发现任何显著差异( $P=0.078-0.965$ )。

**2.2 观察者间一致性** 在两个医院的队列中，所有放射科医师对于勾画值的测量展示了高度一致性，平均ICC值大于0.80。ECV训练组和ECV验证组的平均ICC值分别为0.81(95%CI=0.73-0.86)和0.86(95%CI=0.79-0.91)。

**2.3 诺模图的开发与验证** 根据单变量分析结果显示，有八个因素对肝细胞癌的病理分化程度有显著影响，包括基于CT衍生的ECV、三个临床变量(AFP、肝硬化、BCLC分期)，以及四个CT衍生的影像语义特征(边缘不规则、门脉期洗脱、肿瘤最大径、动脉期不均匀强化)。经过多变量逻辑回归分析后，确定了CT衍生的ECV、肝硬化、BCLC分期、肿瘤最大径、动脉期不均匀强化作为病理分化程度的独立预测因子。

表2 训练队列中高级别肝细胞癌的单变量和多变量Logistic回归分析

| 变量            | 未校正的 OR(95%CI)       | 单因素P   | 校正的 OR(95%CI)         | 多因素P   |
|---------------|----------------------|--------|-----------------------|--------|
| 甲胎蛋白          | 2.326 [1.169, 4.704] | 0.017  | 2.616 [0.935, 7.840]  | 0.073  |
| 年龄            | 1.031 [1.000, 1.065] | 0.057  |                       |        |
| 动脉期强化         | 1.312 [0.663, 2.611] | 0.436  |                       |        |
| 门脉期洗脱         | 2.424 [1.208, 4.949] | 0.014  | 1.420 [0.471, 4.257]  | 0.529  |
| BCLC B级       | 1.551 [0.615, 3.974] | 0.352  | 2.685 [0.663, 11.901] | 0.175  |
| BCLC C级       | 3.937 [1.676, 9.953] | 0.002  | 4.880 [1.508, 17.914] | 0.011  |
| Child Pugh 分期 | 1.242 [0.613, 2.539] | 0.548  |                       |        |
| 纤维化           | 3.862 [1.889, 8.130] | <0.001 | 3.242 [1.149, 9.648]  | 0.029  |
| CT衍生的 ECV     | 0.900 [0.849, 0.948] | <0.001 | 0.872 [0.800, 0.939]  | 0.001  |
| 性别            | 0.992 [0.493, 1.994] | 0.983  |                       |        |
| 肝炎            | 0.973 [0.491, 1.927] | 0.938  |                       |        |
| 异质性强化         | 4.200 [2.064, 8.812] | <0.001 | 5.800 [1.989, 19.005] | 0.002  |
| 不光滑边缘         | 2.003 [0.736, 5.789] | 0.18   |                       |        |
| 肿瘤最大径         | 1.344 [1.203, 1.523] | <0.001 | 1.423 [1.221, 1.703]  | <0.001 |

通过构建CT衍生的ECV模型, 训练集的AUC为0.709(95% CI: 0.618~0.800), 外部验证集的AUC为0.806 (95%CI: 0.709~0.904)。使用CT衍生的影像语义特征构建的模型, 训练集AUC为0.819(95%CI: 0.749~0.889), 外部验证集AUC为0.792 (95%CI: 0.690~0.894)。使用临床因素构建的模型, 训练集AUC为0.733 (95%CI: 0.651~0.816), 外部验证集AUC为0.777 (95%CI: 0.675~0.879)(图2A、2B)。根据多因素逻辑回归的系数, 将CT衍生的ECV、临床因素和CT衍生的影像语义特征组合进行构建, 得到了诺模图(图2C), 联合模型的训练集AUC为0.893 (95%CI: 0.837~0.950), 外部验证集AUC为0.896(95% CI: 0.825~0.967)。经过DeLong检验, 联合模型与CT衍生的ECV模型、CT衍生的影像语义特征模型和临床因素模型进行训练集的ROC比较,  $P$ 值均 $<0.05$ 。训练集拟合优度H-L检验的 $P$ 值为0.387, 外部验证集拟合优度H-L检验的 $P$ 值为0.518, 预测值与真实值之间差异无统计学意义(图2D、2E)。决策曲线显示, 在高风险阈值概率0.02~0.84范围内, 联合模型的决策曲线相比于CT衍生的细胞外容积模型、CT衍生的影像语义特征模型和临床模型明显偏上(图3)。

表3 模型预测效能

| 模型             | 敏感度  | 特异度  | 准确率  | 阳性预测值 | 阴性预测值 |
|----------------|------|------|------|-------|-------|
| CT衍生的ECV训练组    | 0.75 | 0.73 | 0.74 | 0.76  | 0.71  |
| CT衍生的ECV验证组    | 0.79 | 0.82 | 0.80 | 0.86  | 0.73  |
| CT衍生的影像语义特征训练组 | 0.61 | 0.89 | 0.74 | 0.86  | 0.66  |
| CT衍生的影像语义特征验证组 | 0.79 | 0.70 | 0.75 | 0.79  | 0.69  |
| 临床特征训练组        | 0.88 | 0.48 | 0.69 | 0.66  | 0.77  |
| 临床特征验证组        | 0.79 | 0.70 | 0.75 | 0.79  | 0.70  |
| 联合模型训练组        | 0.79 | 0.92 | 0.85 | 0.92  | 0.79  |
| 联合模型验证组        | 0.95 | 0.73 | 0.86 | 0.84  | 0.92  |

注: CT衍生的细胞外容积(训练队列+验证队列)、CT衍生的影像语义特征(训练队列+验证队列)、临床因素(训练队列+验证队列)和组合模型(训练队列+验证队列)在灵敏度、特异性、准确度、阳性预测值和阴性预测值方面的性能比较。

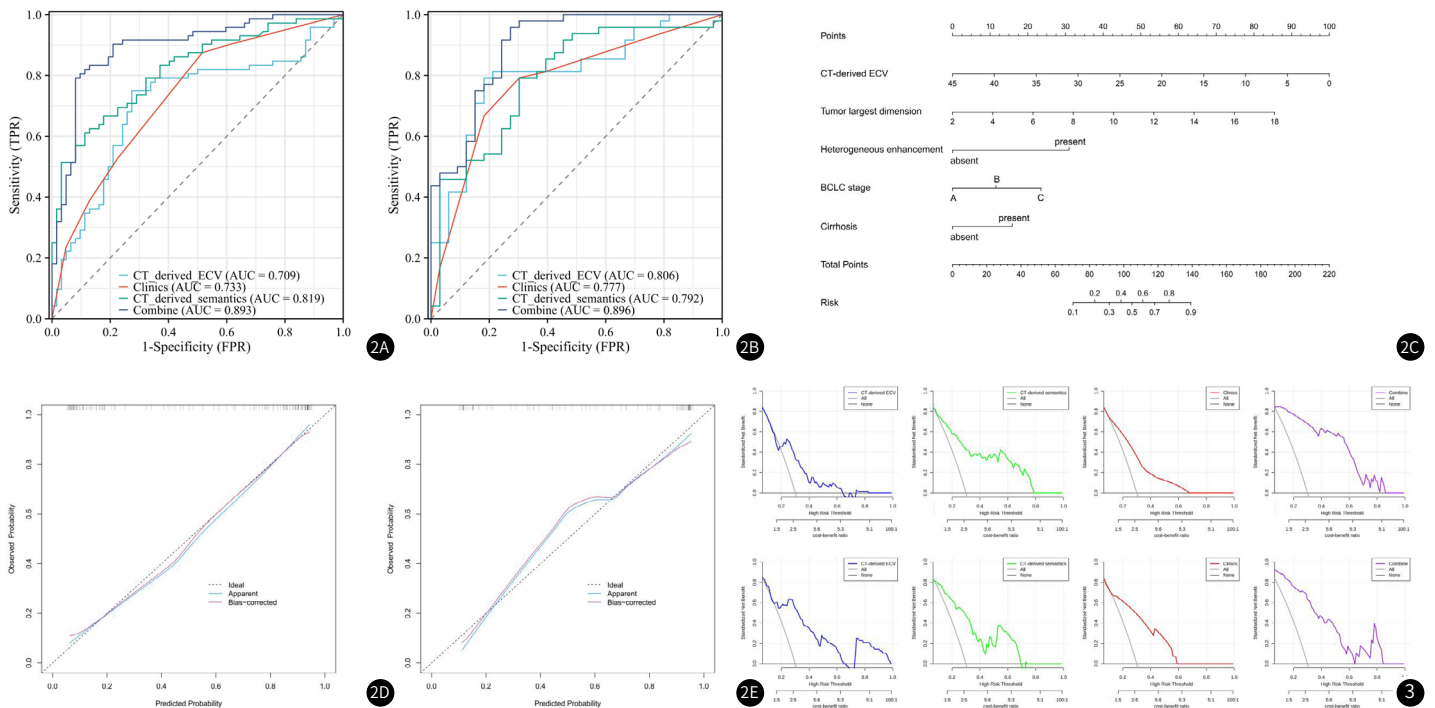


图2A-图2B 训练集(2A)和外部验证集(2B)中的CT衍生的细胞外容积(蓝色)、CT衍生的影像语义特征(绿色)、临床模型(红色)和联合模型(紫色)的受试者工作特征(ROC)曲线。图2C-2E 列线图 and 校准曲线。图2C: CT衍生的细胞外容积、CT衍生的影像语义特征结合临床因素构建联合模型列线图; 图2D-2E: 校准曲线表明训练集(2D)和外部验证集(2E)的联合模型校准良好。

图3 决策曲线。蓝线代表CT衍生的细胞外容积模型, 绿线代表CT衍生的影像语义特征模型, 红线代表临床模型, 紫代表联合模型, 对四个模型进行决策曲线分析, y轴和x轴分别表示标准化净收益和高风险阈值概率。斜灰色线代表所有患者低级别HCC的假设, 水平黑线代表所有患者高级别HCC的假设。与CT衍生的细胞外容积、CT衍生的影像语义特征与临床因素模型相比, 联合模型提供了更高的净收益。

### 3 讨论

我们的回顾性研究表明, CT衍生的ECV可以作为一个独立的生物学标志物, 用于非侵入性区分高级别和低级别HCC。在我们的研究中, 我们从CT衍生的影像语义特征和临床因素中筛选出了肿瘤最大径、肿瘤动脉期不均匀强化、BCLC分期<sup>[20]</sup>和肝硬化这四个指标。这些量化指标与实际临床应用相符。其中, BCLC分期是根据肝癌患者的肿瘤特征、肝功能、病人整体状态和肝硬化程度等指标确定的主要划分依据。我们通过结合CT衍生的影像语义特征和临床因素构建的联合模型, 能够获得更高的效能和临床净收益率, 帮助临床医生选择适合HCC患者的治疗方案。

在我们的研究中, 对于ECV的测量是基于HCC组织中造影剂血流动力学的变化。这些变化反映了HCC的血供情况和细胞外基质的改变等<sup>[21]</sup>。我们认为高级别HCC的ECV较低可能有以下几个

原因: 首先, 大多数病理分化程度差的肝细胞癌患者常伴有肝硬化, 这是肝脏长期损伤和炎症反应的结果<sup>[22]</sup>。肝硬化会导致肝脏的纤维化和结构改变, 进而影响对比剂的分布和动力学, 可能导致CT衍生的细胞外容积下降。第二, BCLC分期系统考虑了肿瘤大小、肝功能状态以及是否存在局部血管侵犯或远处转移<sup>[23]</sup>。高BCLC分期级别意味着肿瘤较大、肝功能受损, 可能与较差的预后相关。在高BCLC分期级别的肿瘤中, 由于肿瘤负担较重, 肝脏正常组织的血供关系紊乱, 可能导致CT衍生的细胞外容积下降。第三, 病理分化程度差的HCC往往表现为较大的肿瘤体积<sup>[24]</sup>。较大的肿瘤可能与快速生长、侵袭性增加以及更严重的肿瘤组织坏死有关, 进而导致肿瘤内部的血供和对对比剂分布的不均匀性。最后, 病理分化程度差的癌细胞通常具有更高的代谢活性和增加的

细胞增殖能力,导致其对营养物质和氧气的需求增加<sup>[25]</sup>。为了满足这些需求,癌细胞会产生血管生成相关因子(如血管内皮生长因子VEGF)来促进血管形成,使得肿瘤可以获得更多的血液供应。然而,这些新形成的血管结构通常没有完整的内皮细胞层,导致血管通透性的增加,对比剂从血管外渗出,进一步降低了对比剂的摄取。同时,病理分化程度差的癌细胞还可能通过产生炎症介质如白细胞介素-6(IL-6)等来引发炎症反应。急性炎症反应或非特异性炎症反应可能导致血管壁通透性的改变,包括血管壁的收缩和局部血流速度的增加,从而使对比剂的滞留时间减少,摄取减少。此外,代谢产物如乳酸和酸性成分的积累也可以改变组织的酸碱平衡,进而影响血流动力学和对比剂的摄取情况。

目前,这项研究仍然存在一些局限性。首先,这是一项回顾性研究,人群样本相对有限。第二,CT增强需要使用碘造影剂进行血管灌注,而某些患者可能对碘造影剂过敏或出现不良反应,因此,在使用CT增强测量CT衍生的ECV时,需要细心考虑患者的肾功能和过敏史,第三,测量ECV的精确性受到多种因素的影响,如设定的平衡期时长、血细胞比容值、图像的层面校准等。最后,不同个体或不同病理状态之间存在的生物学差异可能会影响ECV的测量结果。

综上所述,基于CT衍生的ECV可以作为一个可靠的生物学标志物,用于非侵入性地预测HCC的病理分级。我们建立的联合模型结合了影像特征和临床因素,显示出较好的预测性能,为HCC的个体化治疗提供了新的方向。

## 参考文献

- [1] Mo ZY, Chen PY, Lin J, et al. Pre-operative MRI features predict early post-operative recurrence of hepatocellular carcinoma with different degrees of pathological differentiation[J]. Radiol Med, 2023, 128(3): 261-273.
- [2] Cheng N, Ren Y, Zhou J, et al. Deep learning-based classification of hepatocellular nodular lesions on whole-slide histopathologic images[J]. Gastroenterology, 2022, 162(7): 1948-1961. e7.
- [3] Sidali S, Trépo E, Sutter O, et al. New concepts in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. United European Gastroenterol J, 2022, 10(7): 765-774.
- [4] Russo FP, Imondi A, Lynch EN, et al. When and how should we perform a biopsy for HCC in patients with liver cirrhosis in 2018? A review[J]. Dig Liver Dis, 2018, 50(7): 640-646.
- [5] Nagami N, Arimura H, Nojiri J, et al. Dual segmentation models for poorly and well-differentiated hepatocellular carcinoma using two-step transfer deep learning on dynamic contrast-enhanced CT images[J]. Phys Eng Sci Med, 2023, 46(1): 83-97.
- [6] Blumke DA, Kawel-Boehm N. Can a MR Imaging Scanner Accurately Measure Hematocrit to Determine ECV Fraction? [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2016, 9(1): 64-66.
- [7] Guo SL, Su LN, Zhai YN, et al. The clinical value of hepatic extracellular volume fraction using routine multiphase contrast-enhanced liver CT for staging liver fibrosis[J]. Clin Radiol, 2017, 72(3): 242-246.
- [8] Engblom H, Kanski M, Kopic S, et al. Importance of standardizing timing of hematocrit measurement when using cardiovascular magnetic resonance to calculate myocardial extracellular volume (ECV) based on pre- and post-contrast T1 mapping[J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2018, 20(1): 46.

- [9] Shinagawa Y, Sakamoto K, Sato K, et al. Usefulness of new subtraction algorithm in estimating degree of liver fibrosis by calculating extracellular volume fraction obtained from routine liver CT protocol equilibrium phase data: Preliminary experience[J]. Eur J Radiol, 2018, 103: 99-104.
- [10] Peng Y, Shen H, Tang H, et al. Nomogram based on CT-derived extracellular volume for the prediction of post-hepatectomy liver failure in patients with resectable hepatocellular carcinoma[J]. Eur Radiol, 2022, 32(12): 8529-8539.
- [11] Adams LC, Jurmeister P, Ralla B, et al. Assessment of the extracellular volume fraction for the grading of clear cell renal cell carcinoma: first results and histopathological findings[J]. Eur Radiol, 2019, 29(11): 5832-5843.
- [12] Luo Y, Liu L, Liu D, et al. Extracellular volume fraction determined by equilibrium contrast-enhanced CT for the prediction of the pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer[J]. Eur Radiol, 2023, 33(6): 4042-4051.
- [13] Deng R, Lu X, Hong C, et al. Downregulation of TUSC3 promotes EMT and hepatocellular carcinoma progression through LIPC/AKT axis[J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 485.
- [14] Kim BK, Kim KA, An C, et al. Prognostic role of magnetic resonance imaging vs. computed tomography for hepatocellular carcinoma undergoing chemoembolization[J]. Liver Int, 2015, 35(6): 1722-1730.
- [15] Kitao A, Matsui O, Zhang Y, et al. Dynamic CT and gadoteric acid-enhanced MRI Characteristics of P53-mutated hepatocellular carcinoma[J]. Radiology, 2023, 306(2): e220531.
- [16] Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, et al. Liver imaging reporting and data system (LI-RADS) version 2018: imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients[J]. Radiology, 2018, 289(3): 816-830.
- [17] Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects[J]. Radiology, 2014, 272(3): 635-654.
- [18] Qiu Z, Wang G, Yan H, et al. TIPS plus sequential systemic therapy of advanced HCC patients with tumour thrombus-related symptomatic portal hypertension[J]. Eur Radiol, 2022, 32(10): 6777-6787.
- [19] Song W, Chen Q, Guo D, et al. Preoperative estimation of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma achieving complete response after conventional transcatheter arterial chemoembolization: assessments of clinical and LI-RADS MR features[J]. Radiol Med, 2022, 127(9): 939-949.
- [20] Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update[J]. J Hepatol, 2022, 76(3): 681-693.
- [21] Yoon JH, Lee JM, Klotz E, et al. Estimation of hepatic extracellular volume fraction using multiphase liver computed tomography for hepatic fibrosis grading[J]. Invest Radiol, 2015, 50(4): 290-296.
- [22] 陈金良, 李康, 宋寄春. 乙肝合并肝硬化患者CT肝脏体积测量与肝功能分级的相关性分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2019, 17(07): 99-102.
- [23] 陈建平, 张添辉, 杨日辉等. 基于Gd-EOB-DTPA增强MRI结合临床特征对肝细胞癌术后早期复发预测价值的研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(09): 121-124.
- [24] 陈梦丽. 凝血4项指标及肿瘤标志物诊断乙型肝炎相关肝癌的价值及与病理分期的相关性[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(07): 61-62+65.
- [25] 张永珍. 血清中细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-10、TGF- $\beta$ 1的水平在肝癌患者中的表达意义[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(08): 53-54.

(收稿日期: 2023-12-16)

(校对编辑: 姚丽娜)