

论 著

超声造影、CT增强联合肿瘤标志物AFP、CA199诊断肝癌的临床研究*

张成芳¹ 陈晓琼^{2,*} 聂新民³

1.湖南中医药大学第一附属医院放射科

(湖南 长沙 410007)

2.湖南中医药大学第一附属医院超声

影像科 (湖南 长沙 410007)

3.中南大学湘雅三医院检验科

(湖南 长沙 410015)

【摘要】目的 早期筛查和诊断对肝癌患者的治疗和预后具有重要意义。本研究旨在探讨超声造影和增强CT联合肿瘤标志物AFP、CA199在肝癌诊断中的应用价值。方法 回顾性分析本院于2020年6月至2022年6月期间收治的肝癌组(n=256)、良性疾病组(n=110)和对照组(n=50)的临床资料。肝癌组和良性疾病组术前超声造影和增强CT病理诊断,采用电化学发光法检测血清AFP和CA199含量,并绘制ROC曲线。结果 超声造影的检出率高于增强CT。肝癌组血清AFP、CA199水平明显高于良性病变组和对照组。ROC曲线显示超声和增强CT联合肿瘤标志物AFP、CA199对肝癌诊断的敏感性、准确性和阴性预测率均显著高于单项检测。结论 超声造影联合增强CT、AFP、CA199的联合检测显著提高了肝癌诊断的敏感性和准确性。对肝癌的早期诊断有显著作用,可作为早期筛查的重要手段。

【关键词】超声; CT增强; AFP; CA199; 肝癌

【中图分类号】R445.1; R735.7

【文献标识码】A

【基金项目】湖南省重点研发计划(2021-2022年)项目(2022SK2004)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.09.033

Diagnostic Value of Combined Ultrasound and CT Enhancement with Tumor Markers AFP and CA199 in HCC*

ZHANG Cheng-fang¹, Chen Xiao-qiong^{2,*}, Nie Xin-min³.

1.Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

2.Department of Ultrasound Imaging, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

3.Department of Laboratory Medicine, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410015, Hunan Province, China

ABSTRACT

Objective Early screening and diagnosis are important for the treatment and prognosis of patients with liver cancer. The aim of this study was to investigate the utility of the combination of contrast-enhanced and contrast-enhanced CT with the tumor markers AFP and CA199 in the diagnosis of HCC.

Methods We retrospectively analyzed the clinical data of the HCC (n = 256), benign disease (n = 110), and control (n = 50) patients who were admitted to our hospital between June 2020 and June 2022. The HCC and benign disease groups were pathologically diagnosed with CEUS and contrast-enhanced CT before operation, and serum AFP and CA199 contents were detected by Electrochemiluminescence Method, and ROC curves were drawn. **Results** The detection rate of contrast-enhanced ultrasound was higher than that of contrast-enhanced CT. The serum levels of AFP and CA199 in the HCC group were significantly higher than those in the patients with benign lesions and the control group. ROC curves showed that the sensitivity, accuracy, and negative predictive rate of ultrasound and enhanced CT combined with tumor markers AFP and CA199 for HCC diagnosis were significantly higher than single tests. **Conclusion** The combined detection of contrast-enhanced CT, AFP, and CA199 significantly increased the sensitivity and accuracy of HCC diagnosis. It has a significant effect on the early diagnosis of HCC and can be used as an important means of early screening.

Keywords: Ultrasound; Contrast-enhanced CT; AFP; CA199; Liver Cancer

肝癌是临床常见的恶性肿瘤,多发生于病毒性肝硬化和乙型肝炎,具有起病隐匿、进展快、转移率高、病死率高、预后差等特点^[1]。良性肝病患者大多没有特殊症状,容易被患者忽视。随着病情的发展,患者可能会感到右上腹部疼痛、不适和肿块。患者到医院检查时,明显发现肝脏表面有一块硬块。而且肿块可以随着呼吸上下移动,最终可能发展为恶性肿瘤^[2-3]。外科治疗是一种常见的治疗肝癌的临床治疗方法^[4]。因此,肿瘤的早期筛查和诊断对患者的靶向治疗和改善患者预后具有重要意义。肝活检是临床诊断肝癌的“金标准”,但这种方法有一定的局限性。它不仅对患者造成一定的创伤,而且并不是所有的患者都能应用^[5]。因此,寻找一种准确、高效的非侵入性检测方法成为许多医务工作者的目标。增强CT和超声造影是常见的影像诊断方法^[6-7]。增强CT不仅具有更高的组织分辨率和空间分辨率,而且可以观察到微小的病变。它还可以反映生物多样性的动态循环过程肝脏中的造影剂,提高了肝癌的阳性检测率,减少了漏诊^[8]。超声造影技术操作简单,价格低廉。微血管技术还可用于观察病变的血流状态,诊断准确率高^[9]。

已发现多种肿瘤标志物在恶性肿瘤中异常表达,其是肿瘤细胞增殖或宿主对肿瘤的反应产生的一种生化物质^[10-11]。通过检测患者血液和组织中肿瘤标志物的含量来判断疾病的进展程度,可作为疾病早期诊断的重要指标。其中,甲胎蛋白(AFP)和糖类抗原199(CA199)在肝癌患者血清中高表达^[12-13]。甲胎蛋白是一种高度特异的血清糖蛋白。阳性检出率可作为临床诊断肝癌的重要指标^[14]。CA199也是一种糖蛋白,在正常情况下,胃肠道肿瘤患者的血清CA199水平会显著升高^[15]。因此,如果患者的血清CA199水平显著升高,则意味着他们可能患有胰腺炎、肝硬化、糖尿病等疾病^[16]。此外,有报道称,超声造影与增强CT、AFP、CA199联合检测可有效提高肝癌诊断的敏感性和特异性^[17-19],有利于疾病的早期筛查。本研究通过对256例肝癌患者、110例良性肝病患者的50例健康体检者的对比研究,探讨超声造影、CT增强扫描及肿瘤标志物AFP、CA199在肝癌临床诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 患者资料 本研究是一项回顾性研究,选择2020年6月至2022年6月收治的256例肝癌患者(肝癌组),所有患者均经病理确诊,其中男性165例,女性91例,平均年龄 56.5 ± 9.5 岁。选择110例肝脏良性病变患者为良性病变组,其中男71例,女39例,年龄 57.5 ± 9.0 岁。选择健康体检者50例作为对照组,其中男32例,女18例,年龄 56 ± 9.0 岁。研究经医院伦理委员会批准,三组患者一般信息无统计学意义。

纳入标准:符合《原发性肝癌诊疗标准》^[20];自愿签署知情同意书的患者;未做过

【第一作者】张成芳,女,主治医师,主要研究方向:放射影像诊断。E-mail: mygod90@163.com

【通讯作者】陈晓琼,女,主治医师,主要研究方向:超声影像诊断。E-mail: miliulu24@163.com

手术的患者参与研究；有完整临床病例资料的患者。排除标准：其他恶性肿瘤患者；精神疾病患者和不配合相关检查的患者；血液系统疾病患者；对本研究使用的药物过敏的患者。

1.2 对比增强超声检查 两组患者均使用PHILIPSPIQ5彩色超声诊断仪进行超声造影检查，探头频率为5MHz。检查前，患者禁食8小时，采取左侧卧位。将偶联剂应用于腹部后，用常规超声对肝脏进行彻底检查。观察位置、大小、形态、边缘回声、内部回声、与周围脏器的关系、与周围脏器及淋巴结的关系，采用彩色多普勒观察病灶内及周围的血流情况，受患者呼吸影响最小的切面可清楚显示病变的选择。探头的位置是固定的。左肘浅静脉穿刺法注射造影剂混悬液，再加入生理盐水5mL，分别于注射后30s、60s、90s采集动脉期、门脉期及延迟图像。确诊后，所有患者均接受常规手术治疗。并记录术后病理检查结果。

1.3 CT增强检查 两组患者均使用美国GE公司生产的Revolution CT 256排CT检查。首先对患者的上腹部进行平扫，扫描电压120kV，管电流600mA，扫描间隔0.965。对患者的上腹部进行了双期(动脉期和门静脉期)动态增强扫描。100毫升碘普罗胺注射剂(批准号J20100030，拜耳医疗)。分别于注射造影剂后30s和60s进行屏气扫描，分别进行动脉期和门静脉期扫描。对患者的CT图像进行重建。所有数据以2mm的层厚和1mm的间隔进行重建，然后传输到后台工作站，对输入的图像进行相应的处理。

1.4 AFP和CA199的检测 空腹肘静脉血5mL，以3000r/min(离心半径15cm)离心10min。并分离上清液。放置6h后，用西门子生产的ADVIACentaurXP全自动化学发光免疫分析仪检测AFP和CA199。实验使用西门子试剂盒和严格地按照指示进行操作。将检验结果与指标检验的正常值进行比较。如果样本值高于正常值，则为正值。各项指标的正常范围分别为：甲胎蛋白：0ng/mL 25ng/mL；CA199：0μg/mL 39μg/mL。

1.5 观察指标 比较三组血清含量，比较对肝癌诊断的敏感性、特异性和准确性。以手术病理组织检查或免疫学诊断结果为“金标准”，比较超声造影联合增强CT、AFP、CA199对肝癌的诊断价值。在单一检测方法中，阳性判断为肝癌，阴性判断为良性病变。在联合检测的情况下，如果4种检测方法均为阴性，则认为是良性病变。如果任何一种检测方法呈阳性，就被判定为肝癌。所有图像都由两名资深放射科医生阅读。当结论一致时，它被认为是有效的。当结论不一致时，其他医生联合或共同讨论，以达成共识作为最终诊断。

1.6 统计学方法 所有实验重复3次。采用SPSS 23.0软件进行统计分析。测量数据用($\bar{x} \pm s$)表示，计数数据用比率(%)表示。数据分析采用 χ^2 检验。绘制受试者工作曲线(ROC)，计算曲线下面积(AUC)。计算AFP和CA199联合超声造影和增强CT检测对肝癌的诊断价值，差异有统计学意义($P<0.05$)。

2 结 果

2.1 比较超声造影和CT增强扫描对肝癌的诊断价值 对于肝癌，超声造影诊断出227例阳性和96例阴性(表1)。增强CT诊断阳性201例，阴性86例(表1)。上述结果表明，超声造影的检出率高于增强CT。

表1 超声造影与增强CT对肝癌诊断价值的比较(N)

特征	超声造影		增强CT		合计
	阳性	阴性	阳性	阴性	
阳性	227	29	201	55	256
阴性	14	96	24	86	110
合计	241	125	225	141	366

2.2 肝癌与肝脏良性病变的超声特征比较 在肿瘤边界、回声、形态、纵横比、血流信号、淋巴结转移等方面的比例显著高于良性病变($P<0.01$ ，表2)。

2.3 对比增强超声图像 图1显示III期肝癌。患者的肝切片形态异常。包膜表面不光滑。肝脏回声增强增厚，分布不均。肿瘤可见

于肝脏，大小不一，形态各异。内部回声低，边界不清。胰腺尾部不清。胆、脾、肾均正常。

表2 肝癌与肝脏良性病变的声像图特征比较(N)

超声特征	肝癌(n=256)	肝脏良性病变(n=110)	χ^2	P
位置	中上部	143	1.489	>0.05
	底部	113		
边界	清晰	84	35.358	<0.01
	不清晰	172		
反射	对称	68	37.067	<0.01
	非对称	188		
形态	规律	91	33.063	<0.01
	不规律	165		
尺寸之比	>1	157	23.686	<0.01
	≤1	99		
血流信号	0-1	61	83.135	<0.01
	2-3	195		
淋巴转移	否	101	7.519	<0.01
	是	155		

2.4 增强CT图像 图2A为I期肝癌，肝脏形态和大小正常，肝右叶呈圆形略低密度影，边界不清。图2B显示II期肝癌，患者的肝脏内可见圆形低密度影，而且边界也不清楚。图2C显示III期肝癌，患者的肝脏充满，边缘不光滑，肝脏内可见大片低密度影。图2D显示III期肝癌，患者的肝脏形态异常，肝脏内可见多个低密度影和高密度沉淀物，病灶的边界不清。

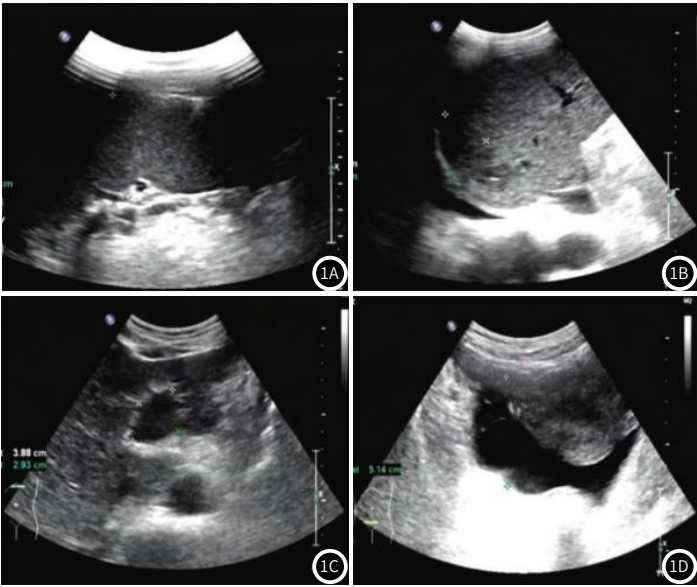


图1A-图1D III期肝癌超声造影图

2.5 三组血清AFP和CA199水平的比较 肝癌组血清甲胎蛋白和CA199水平分别为191.43±21.66ng/mL和87.57±11.45μg/mL。此外，肝癌组血清AFP和CA199水平显著高于良性病变组和对照组($P<0.01$ ，图3和图4)。AFP和CA199的ROC曲线结合超声造影和CT增强扫描对肝癌的诊断价值。对肝癌诊断的ROC曲线下面积为0.724(0.563 0.907)，最佳临界值为91.66(图5)，在ROC曲线下的面积为0.747(0.581 0.931)，最佳临界值为187.65(图5)，结合超声造影和CT对肝癌的诊断价值为0.962(0.896 0.997，图5)。

2.6 对比超声和增强CT联合肿瘤标志物AFP、CA199对肝癌的诊断价值 联合检测对肝癌的敏感性为96.88%。特异性为91.82%，准确性为95.36%，阳性预测率为96.50%，阴性预测率为92.66%。敏感性、特异性、准确性、阳性预测率和阴性预测率均高于单项试验(表3)，敏感性、准确性和阴性预测率均显著高于单项试验($P<0.05$ ，表3)。

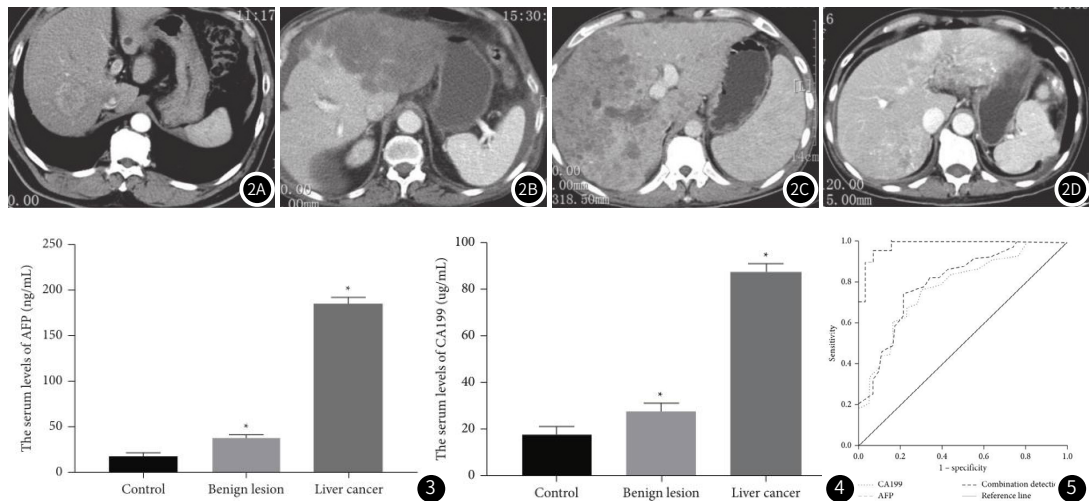


图2A-图2D 增强CT图像。
图3 血清甲胎蛋白水平在肝癌组(n=256)与对照组(n=50)或良性病变组(n=110)之间进行比较。 $P<0.05$ 。
图4 血清CA199水平在肝癌组(n=256)与对照组(n=50)或良性病变组(n=110)之间进行比较。 $P<0.05$ 。
图5 AFP、CA199联合超声、CT增强扫描诊断肝癌的ROC曲线。

表3 超声造影与增强CT联合肿瘤标志物AFP、CA199对肝癌诊断价值的比较

方法	敏感性	特异性	准确性
超声造影	88.67 (227/256)	87.27 (96/110)	88.25 (323/366)
增强CT	78.52 (201/256)	78.18 (86/110)	78.42 (287/366)
AFP	77.73 (199/256)	80.00 (88/110)	78.42 (287/366)
CA199	78.13 (200/256)	70.00 (77/110)	75.68 (277/366)
联合诊断	96.88 (248/256)	91.82 (101/110)	95.36 (349/366)
χ^2	7.614	1.335	6.143
P值	<0.05	>0.05	<0.05

3 讨论

近年来,随着人们生活水平和饮食习惯的变化,肝癌的发病率逐年上升^[21]。它多发生在老年人,与肝硬化、病毒性肝炎和致癌物等因素有关。肝癌患者会出现腹胀、体重减轻和肝痛。肝癌具有恶性程度高、危害性大的特点。早期肝癌没有明显的临床症状,不容易引起重视^[22]。因此,肝癌的诊断是很困难的。随着疾病的发展,肝脏纤维组织增多,演变为肝局灶性结节状增生--肝硬化--肝癌。肝功能低下会严重缩短患者的生存时间,甚至危及患者的生命安全^[23]。因此,肝癌的早期诊断和治疗对延长患者的生存时间、提高患者的生活质量具有重要意义。病理诊断是肝癌临床诊断的“金标准”^[24]。然而,病理诊断会对患者造成一定的皮肤创伤。同时,针道出血易发生,本身的局限性使许多患者难以接受。另一方面,肝活检的样本量很小,不能完全反映肝脏的病理状况^[25]。如果肝脏病变分布不均,则可能诊断错误。

众所周知,血清肿瘤标志物的含量会随着疾病的不断发展而变化。检测血清肿瘤标志物有助于尽早发现体内异常,提高肿瘤的早期诊断率^[26]。AFP和CA199是诊断肝脏疾病的常用肿瘤标志物癌症。这两种血清标志物不仅在肝癌患者中高表达,而且在许多其他恶性肿瘤中也有高表达,这给肝癌的鉴别诊断带来了困难。研究表明,肝癌组的AFP和CA199水平高于良性肝病组和对照组,其增殖刺激了血清中AFP和CA199的表达^[27-28],导致血清中AFP和CA199的水平显著升高。然而,良性病变的患者只表现出炎症。虽然AFP和CA199的水平也有所升高,但它们的水平都远低于肝癌组。

近年来,影像技术在医学领域得到了迅速发展。它在恶性肿瘤的早期筛查中起着关键作用,为合理制定手术方案和预后提供

重要参考^[29-30]。超声造影和CT增强扫描是临床诊断肝癌的重要影像方法。增强CT可以清楚地观察到微小的病变,也可以通过使用造影剂更好地反映血流情况。它还可以防止正常呼吸造成的图像伪影,为肝癌的临床诊断提供影像证据^[31]。当然,CT检测中电离辐射的存在会对患者的身体造成一定程度的伤害。同时,一些良性病变患者和一些肝癌患者的局部血供几乎相同,容易造成误诊或漏诊^[32]。超声造影技术是一种新型的超声成像检测技术。造影剂含有微小气泡以增强散射回声,从而提高疾病诊断的准确性和敏感性^[33]。它不仅具有普通二维超声诊断肿瘤回声、形态、边界等不可量化指标的能力^[34],而且增加了血流灌注的定性和定量信息,因此,超声造影技术可以更直观、更详细地显示不同肝脏病变之间的差异^[35]。此外,这种技术的无辐射、非侵入性和高性价比使其受到患者和临床医生的欢迎^[36]。在本研究中,超声造影的检测率显著提高高于增强CT。虽然增强CT组织分辨率高,可显示微小病变,但容易与肝血管瘤、肝囊肿等疾病相混淆,增加误诊率^[37]。超声造影检查的时间比增强CT长,可使血管和小病变显示更清楚和准确^[38]。研究发现,超声造影与增强CT、CA199联合检测对肝癌的早期诊断具有较高的诊断价值,联合检测诊断肝癌的敏感性和准确性分别为96.88%和95.36%,明显高于单项检测。提示联合检测对肝癌的诊断价值优于单项检测,有助于肝癌的早期临床诊断。联合检测可以更好地弥补单一指标检测在肝癌诊断中的不足,提高诊断的准确性。然而,本研究的样本仍然相对较少。在未来,我们需要继续扩大样本量来进一步验证我们的结论。

综上所述,联合检测效果显著,提高了诊断的敏感性和准确性,有利于肝癌的早期诊断,可作为临床早期肝癌筛查的辅助形式,为临床医生制定合理的方案和预后提供参考依据。

参考文献

[1] S. Tellapuri, P. D. Sutphin, M. S. Beg, et al. Staging systems of hepatocellular carcinoma: a review[J]. Indian Journal of Gastroenterology, 2018, 37 (6): 481-491.

[2] M. -J. Cai, Y. Cui, M. Fang, et al. Inhibition of PSMD4 blocks the tumorigenesis of hepatocellular carcinoma[J]. Gene, 2019, 702: 66-74.

[3] L. Li, C. -Y. Gou, J. -Y. Li, et al. Cancer of the Liver Italian Program score helps identify potential candidates for transarterial chemoembolization in patients with Barcelona Clinic Liver Cancer stage C[J]. Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International, 2016, 15, (2): 152-157.

[4] A. Tangoku. Team Approach for surgical treatment, present status and perspective[J]. Nihon Geka Gakkai Zasshi, 2017, 118: 143.

[5] M. Arafah, H. Kfoury. Radiological tests versus patho-logical diagnostics: complimentary or antagonistic relationship? Experience of a tertiary hospital[J]. Indian Journal of Pathology & Microbiology, 2017, 60 (3): 365-370.

- [6] W. M. Luedemann, D. Geisel, B. Gebauer, et al. Comparing HCC arterial tumour vascularisation on baseline imaging and after lipiodol cTACE: how do estimations of enhancing tumour volumes differ on contrast-enhanced MR and CT? [J]. *European Radiology*, 2020, 30 (3): 1601–1608, 2020.
- [7] T. K. Kim, S. Y. Noh, S. R. Wilson, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) liver imaging reporting and data system (LI-RADS) 2017—a review of important differences compared to the CT/MRI system [J]. *Clinical and Molecular Hepatology*, 2017, 23 (4): 280–289.
- [8] Y. Minami, M. Kudo. Imaging modalities for assessment of treatment response to nonsurgical hepatocellular carcinoma therapy: contrast-enhanced US, CT, and MRI [J]. *Liver Cancer*, 2015, 4 (2): 106–114.
- [9] Kim TH, Yoon JH, Lee JM. Emerging role of hepatobiliary magnetic resonance contrast media and contrast-enhanced ultrasound for noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma: emphasis on recent updates in major guidelines [J]. *Korean Journal of Radiology*, 2019, 20 (6): 863–879.
- [10] W. Sauerbrei, S. E. Taube, L. M. McShane, et al. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK): an abridged explanation and elaboration [J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2018, 110 (8): 803–811.
- [11] N. Nishida, M. Kudo. Oncogenic signal and tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncology*, 2017, 93: 160–164.
- [12] S. J. Park, J. Y. Jang, S. W. Jeong, et al. Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma [J]. *Medicine*, 2017, 96 (11): e5811.
- [13] S. Scarà, P. Bottoni, R. Scatena. CA 19-9: biochemical and clinical aspects [J]. *Advances in Cancer Biomarkers*, 2015, 867: 247–260.
- [14] F. Qi, A. Zhou, L. Yan, et al. Diagnostic value of PIVKA-II, AFP, AFP-L3, CEA, and their combinations in primary and metastatic hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2020, 34: e23158.
- [15] Ammer-Herrmenau C, Neesse A. CA19-9: mehr als nurein Biomarker? [J]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 2020, 58 (1): 74–75.
- [16] G. Luo, Z. Fan, H. Cheng, et al. New observations on the utility of CA19-9 as a biomarker in Lewis negative patients with pancreatic cancer [J]. *Pancreatology*, 2018, 18 (8): 971–976.
- [17] Edoó MIA, Chutturghoon VK, Wusu-Ansah GK, et al. “Serum biomarkers AFP, CEA and CA19-9 combined detection for early diagnosis of hepatocellular carcinoma,” *Iranian Journal of Public Health*, 2019, 48 (2): 314–322.
- [18] X. Huang, J. Li, F. Wang, et al. CT combined with tumor markers in the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of B. U. ON.*, 2018, 23 (4): 985–991.
- [19] Y. Minami, N. Nishida, M. Kudo. Therapeutic response assessment of RFA for HCC: contrast-enhanced US, CT and MRI [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20 (15): 4160–4166.
- [20] Zhou J, Sun HC, Wang Z, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer in China (2017 edition) [J]. *Liver Cancer*, 2018, 7 (3): 235–260.
- [21] M. Kudo. Chronic liver diseases and liver cancer: an update in 2015 [J]. *Digestive Diseases*, 2015, 33 (6): 705–707.
- [22] P. D. Hansen, M. A. Cassera, R. F. Wolf. Ablative technologies for hepatocellular, cholangiocarcinoma, and metastatic colorectal cancer of the liver [J]. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 2015, 24 (1): 97–119.
- [23] Lujambio A, Villanueva A. The usual SASpects of liver cancer [J]. *Aging*, 2015, 7 (6): 348–349.
- [24] T. E. Jabbour, S. M. Lagana, H. Lee. Update on hepatocellular carcinoma: pathologists’ review [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2019, 25 (14): 1653–1665.
- [25] D. Ozer Etik, N. Suna, A. S. Boyacioglu. Management of hepatocellular carcinoma: prevention, surveillance, diagnosis, and staging [J]. *Exp Clin Transplant*, 2017, 15: 31–35.
- [26] B. Juntermanns, G. M. Kaiser, S. Itani Gutierrez, et al. CA199 beim intrahepatischen Cholangiokarzinom [J]. *Die Chirurg*, 2018, 89 (6): 466–471.
- [27] Q. Lu, J. Li, H. Cao, et al. Comparison of diagnostic accuracy of Midkine and AFP for detecting hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Bioscience Reports*, 2020, 40.
- [28] J. S. Arias-Flórez, A. M. Martínez-Delgado, M. L. Alarcón Tarazona, et al. Rendimiento diagnóstico de marcadores tumorales séricos convencionales en pacientes con sospecha clínica de cáncer primario metastásico a hígado [J]. *Revista Medica de Chile*, 2018, 146 (12): 1422–1428.
- [29] Jiang HY, Chen J, Xia CC, et al. Noninvasive imaging of hepatocellular carcinoma: from diagnosis to prognosis [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2018, 24 (22): 2348–2362.
- [30] Kim TH, Kim SY, Tang A, et al. Comparison of international guidelines for noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma: 2018 update [J]. *Clinical and Molecular Hepatology*, 2019, 25 (3): 245–263.
- [31] M. Coskun. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: evaluation using computed tomography and magnetic resonance imaging [J]. *Experimental and Clinical Transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*, 2017, 15: 36–44.
- [32] J. Li, X. Li, J. Weng, et al. Gd-EOB-DTPA dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging is more effective than enhanced 64-slice CT for the detection of small lesions in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Medicine*, 2018, 97 (52): e13964.
- [33] H. Tanaka. Current role of ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Medical Ultrasonics*, 2020, 47 (2): 239–255.
- [34] R. Lencioni, F. Piscaglia, L. Bolondi. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Hepatology*, 2008, 48 (5): 848–857.
- [35] L. H. Guo, H. X. Xu. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: controversy over the ASSLD guideline [J]. *BioMed Research International*, 2015: 349172.
- [36] K. L. McGillen, S. Zaidi, A. Ahmed, et al. Contrast-enhanced ultrasonography for screening and diagnosis of hepatocellular carcinoma: a case series and review of the literature [J]. *Medicine*, 2020, 7.
- [37] B. Maiwald, D. Lobsien, T. Kahn, 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.
- [38] R. Xu, J. Wang, X. Huang, et al. Clinical value of spectral CT imaging combined with AFP in identifying liver cancer and hepatic focal nodular hyperplasia [J]. *Journal of B. U. ON.: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, 2019, 24: 1429–1434.

(收稿日期: 2023-07-24)

(校对编辑: 江丽华)