

# 《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》

## 解读之: HBV感染相关HCC的随访监测

陆荫英<sup>1</sup>, 李晶<sup>2</sup> (1. 解放军第302医院 肝脏肿瘤诊疗与研究中心, 北京 100039; 2. 北京大学人民医院 消化内科, 北京 100044)

《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》在2010年版基础上做了很多更新, 但是针对HBV感染者原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生的监测、筛查、防控、管理等方面尚有许多内容有待明了。

慢性肝炎患者规范的随访和监测对于HCC的早诊断、早治疗、提高生存率、改善预后起着决定性作用<sup>[1]</sup>。但对于数量众多、病情表现和遗传背景各异的HBV感染者, 如何设计经济、科学、有效、个体化的全程监测方案, 实现高医疗成本效益比(cost-effectiveness)是目前面临的最大挑战<sup>[2]</sup>。2015版指南在“慢性无症状病毒携带者和非活动性HBsAg携带者的随访”建议中指出: 慢性无症状病毒携带者应每3~6个月进行血常规、生物化学、病毒学、AFP、B超和无创肝纤维化检查等检查, 若符合抗病毒治疗指征, 应及时启动治疗; 非活动性HBsAg携带者有发展成HBeAg阴性慢性乙型肝炎的可能, 且长期随访仍有发生HCC的风险, 因此建议每6个月进行血常规、生物化学、病毒学, AFP、B超和无创肝纤维化检查等检查, 若符合抗病毒治疗指征, 应及时启动治疗。上述随访建议指南主要是针对抗病毒治疗的随访建议, 对于HCC的预警、监测等具体内容无详细叙述; 在HBV感染患者的随访、肿瘤监测方面, 高危人群的定义、特异性的监测项目选择、随访间隔时间以及监测流程等关键内容也未见详述。

目前美国肝病协会(AASLD)等指南普遍推荐对高危人群进行强化检查、随访, 普通人群常规检查、随访的HCC随访监测模式, 但高危人群的定义、不同人群检测项目、随访间隔时间等方面的定义均比较模糊。制定有效HCC监测策略的最大挑战是: 区分真正的HCC高风险人群和低风险人群, 为不同人群设定个体化的监测模式, 使高风险人群在有效的监测策略下能够有最大程度的生存获益、低风险人群避免浪费有效的医疗资源获取低效率的产出, 也就是如何使HCC监测策略的成本效益比最优化<sup>[3]</sup>。在西方目前普遍采用的医疗经济学(medical economics)分析方法中, 一个疾病干预措施, 如果它能够平均使每个患者生命延长超过3个月(100天), 且平均每延长1年寿命的花费低于5万美元就被认为是有效的。生命延长时间(life-years gained, LYG)和质量调整生命年(quality-adjusted life

year, QALY)是两个常用的衡量指标。疾病监测的成本效益取决于很多因素, 如特定人群中HCC的发病率、诊断试验的成本和准确性、治疗措施的成本和效果等, 因此, 对高危人群的准确定义是决定HBV感染患者随访、监测成本效益的关键环节。

### 1 关于高危人群的定义

资料显示: 亚洲人群中非肝硬化HBV感染者的HCC年发生率为0.5%~1.0%<sup>[5]</sup>, 肝硬化患者HCC年发生率为2.5%~6%<sup>[6-8]</sup>, 发生HCC、肝硬化的危险因素相似。此外, 罹患糖尿病、直系亲属有肝癌病史、长期大量饮酒史、血清HBsAg定量水平、病毒BCP变异以及黄曲霉毒素均与HCC发生风险密切相关<sup>[9]</sup>; 对于HBeAg阴性、HBV DNA低载量(< 2000 IU/ml)、B或C基因型HBV感染者, HBsAg高水平(HBsAg ≥ 1000 IU/ml)肝癌的发生风险也相应增加<sup>[10,11]</sup>。

《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》第21条“患者随访”部分提出: 对于慢性乙型肝炎、肝硬化患者, 特别是HCC高危患者(> 40岁, 男性、嗜酒、肝功能不全或已有AFP增高), 应每3~6个月检测AFP和腹部超声, 必要时做CT或MRI, 以早期发现HCC。这个建议对高危患者的定义比较模糊, 而2015新版指南中这部分内容没有做详细的解读<sup>[12]</sup>。

AASLD 2010版指南相关内容如下: 年龄≥ 40岁的亚裔男性或≥ 50岁的亚裔女性HBV携带者; 有HCC家族史的HBV携带者; 非洲裔和北美黑人慢性乙型肝炎患者及伴有肝硬化的HBV携带者; 嗜酒人群, 每隔6个月(不超过12个月)进行1次血清学和超声检查。亚太肝病协会(APASL)则建议仅HBV相关肝硬化患者进行HCC随访监测; 欧洲肝病协会/欧洲肿瘤研究与治疗协会(EASL/EORTC)则提出建议在合并肝硬化、非肝硬化活动性HBV携带者及有家族史的HBV感染者中进行HCC的随访监测<sup>[13]</sup>。

上述指南中, AASLD建议的HBV感染者HCC随访监测建议跟我国2010版指南中建议内容比较接近(兼顾了人种、年龄), 它对HBV感染相关HCC高危人群的性别年龄定义的确来源于一系列医疗经济学的研究分析数据: 在对HBV携带者随访监测方案进行的经济有效性分析中, M Sherman su提出(unpublished data): 当HCC发生率达到0.2%的时候, HBV感染者中进行相应的HCC监测的是具有

成本效率(cost effective)的,而美国的流行病学数据显示40岁以上的HBV亚裔男性和50岁以上的亚裔女性HCC的发生率为 $> 0.2\%$ 。因此,AASLD将此定义为HCC高危人群监测的门槛,而其他相关附加条件则是根据文献资料增加的,也比较模糊。

目前,我国HBV患者中的HCC监测有以下几点问题值得关注和进一步讨论:

①定义HCC高危人群的年龄:在中国HBV感染人群中HCC的年发生率未见相关的资料及明确数据报道,因此,AASLD关于HCC高危人群的定义、性别及年龄阈值是否适合中国本土的HBV感染者有待进一步研究。

②HBV患者合并HDV、HIV、HCV感染发生HCC的几率显著增加<sup>[14]</sup>,这类人群如何监测?研究显示:HCC仍然是乙型肝炎高效抗病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)大规模应用后25%患者死亡的主要原因<sup>[15]</sup>,对接受抗病毒治疗过程中的患者如何进行HCC相关的规范化监测也需要考虑。

③AASLD指南对HCC高危人群的界定很大程度上也是经验性的,没有客观的评分指标,而界定HCC高危人群的一个核心要素为:什么水平的HCC风险需要进行特殊监测,即什么样的客观指标能界定患者属于需要强化监测的HCC高危人群,而不再是一个模糊的经验性概念。近年来,亚洲的临床工作者们陆续总结出一系列的HCC高危评分模型,其中包括:香港的GAG-HCC评分、CU-HCC评分、LSM-HCC评分,台湾的REACH-B评分、REVEAL风险模型等<sup>[16]</sup>。总体上说,这些评分模型都具有较高的阴性预测值( $> 95\%$ ),排出3~10年内HCC发生的风险。其中,REACH-B评分的研究数据来自于1组台湾本地社区来源的3584例既没有接受抗病毒治疗又无肝硬化的HBV感染者,相应的评分体系在香港和韩国医院来源的HBV患者人群中验证了其有效性,评分体系中包含了3个关键因素:患者因素(男性、年龄增长)、疾病因素(血清ALT水平的升高)、病毒因素(HBeAg阳性、HBV DNA载量增加),该评分体系能够精确地预测HBV患者3、5、10年内HCC的发生风险,适用于HBV感染者的初级健康管理策略制定。与之相反,GAG-HCC和CU-HCC评分数据资料来源于医院就诊患者的队列研究,其中肝硬化是一个重要组成元素,更加适用于临床专科就诊的HBV患者健康管理,但是由于目前大多数医院对于肝硬化诊断仅仅依靠常规的影像学及临床检验参数等方面,诊断不精确而影响这类评分系统的应用;另外,针对接受抗病毒治疗的患者及其他病种类型的HBV患者中HCC风险评分系统的应用及分析尚未见明确的数据报道;此外,这类HCC评分模型对白种人的评估效果很差,是否跟人种、地域等有关尚待探索。

在上述诸多HCC预测评分系统提出的前提下,临床工作者们仍然面临的关键问题还有:这些评分模型是否可以用作HBV感染者设计个体化的监测方案,比如:风险分数低的患者是否不用监测,而风险分值高的患者是否需要

调整监测频率及监测内容?相应的临床研究实验如:3~6个月随访相比6个月随访1次、CT/MRI检查对比常规超声联合AFP检查在风险分值高的患者中的应用效率比较等应该在多中心开展,为临床工作者提供循证医学证据。此外,很多亚裔HBV患者接受了抗病毒治疗,HBV DNA低于检测下限,ALT正常,他们的HCC发生风险评分非常低,但是符合AASLD推荐的HCC高危人群的定义(年龄、性别、HCC家族史合并肝硬化),如何处理指南和客观评分系统结果冲突的部分患者?HCC发生有明显的地域性和基因特异性,台湾人群、香港人群中的HCC风险评分体系是否可以应用到全亚洲人群?评分模型是否还应该包括其他相关信息如:如饮酒史、HCC家族史、HBV感染时间(出生感染、青春期前感染还是成年后感染)?基于上述不确定因素,目前HCC预测评分体系尚处于临床前研究阶段,离大规模临床应用尚有距离。

④既往很多研究报道在不同程度的肝纤维化、肝硬化患者中发生HCC的几率有显著性差异<sup>[17]</sup>,这类特殊人群中HCC高危人群又如何界定、随访监测策略如何选择等都需要设计相应的临床研究来回答,近年来逐渐发展、改进的无创肝纤维化诊疗手段是否能够对此类患者的精确分期、随访指导、HCC发生预测做出新的辅助诠释?

## 2 HBV感染者HCC预警随访监测时间、内容、对象的进一步明确

AASLD 2010版指南建议:肝硬化患者和慢性病毒性肝炎患者为HCC高危人群的主要监测对象,每6月或12月复查一次腹部超声,监测期间如发现肝硬化患者 $\geq 2$  cm的肝内结节,结合增强超声、增强CT、钆对比增强-MRI任何一项影像学检查;对于影像学检查阴性的肝内结节则需要进一步行超声引导下的肝组织活检或每3个月的增强影像学随访,直到最终明确诊断;那么,相对高危的人群检测目标、频率又该如何界定呢?

2.1 监测人群、监测频率及相关处置 关于HBV感染者随访监测,AASLD指南建议,年龄 $\geq 40$ 岁的男性(或 $\geq 50$ 岁的女性)、具有HBV和(或)HCV感染、嗜酒人群、每隔6个月(不超过12个月)进行1次血清学和超声检查。而我国2010版指南同样提出对高危人群每6~12个月进行常规随访检查<sup>[18]</sup>;对AFP $> 400 \mu\text{g/L}$ 而超声检查未发现肝脏占位者,应注意排除妊娠、活动性肝病以及生殖腺胚胎源性肿瘤;如能排除,应作CT和(或)MRI等影像学检查。其他情况如:AFP升高但未达到诊断水平,除排除上述可能引起AFP增高的情况外,还应密切追踪AFP的动态变化,是否应选择其他血清学、基因学监测指标加以辅助诊断?是否将超声检查间隔缩短,间隔时间缩短至多长时间合适?必要时进行强化的CT和(或)MRI检查;若高度怀疑HCC,可进一步行肝动脉造影、经肝动脉/门静脉造影CT(CTHA/CTAP)等检查,必要时行肝组织活检,但目前上述相关问题均没有明确时机、项目选择的指南或依据。

2.2 特殊人群的监测策略 对于不同程度肝纤维化、肝硬化患



者, HBV合并HDV、HCV、HIV等感染的患者, 儿童时期感染HBV并具有HCC家族史的患者、正在接受抗病毒治疗病情稳定的患者等, 监测频率、内容及处理办法目前亦尚无相应资料或指南可参照。

### 3 相关监测指标、检测项目的扩展

3.1 实验室诊断 目前我国常用的HCC早期筛查的血液学检测指标仍只有AFP[敏感性40%~60%, 特异性90%, 当疾病流行率(disease prevalence)为5%时只有25%的阳性预测值]<sup>[19,20]</sup>, 由于其敏感性 & 特异性均不理想, 且增加筛查的费用, 目前AASLD已不建议AFP联合超声检查用于HCC检测, 而只推荐单独性超声检查<sup>[21,22]</sup>。

近期的研究报道发现, 维生素K缺乏/拮抗剂II诱导的蛋白质[prothrombin induced by vitamin K absence-II (PIVKA-II)], 又称人凝血酶原前体蛋白或右旋- $\gamma$ -羧基凝血酶原(des- $\gamma$ -carboxy prothrombin), 在多项HCC诊断试验中显示出优于AFP的效果: 当AFP检测选择最佳Cut off值>28时, 对HCC诊断的敏感性为44%, 特异性为73.3%, 而选择PIVKA-II Cut off值>53.7时, 显示对HCC诊断的敏感性和特异性均达到100%, 使PIVKA-II有望成为HBV患者随访监测的另一个具有大规模应用前景的重要指标<sup>[23,24]</sup>。其他相关的HCC早期预警指标也由于特异性和敏感性不高、操作繁杂、费用高昂以及需要特殊的仪器设备等原因都没有被指南所推荐。近年来随着对肿瘤发生基因水平认识的不断深入, 很多基于基因检测的肿瘤早期预警指标被明确和个体化, 为肿瘤的早筛、防控带来了新的机遇, 其中经过大规模临床验证并有应用前景的有以下几种:

①微小RNA(miRNA): 近年来HCC及其他慢性肝病患者的各种标本中不同的miRNA表达状态逐渐被深入研究, 循环miRNA的表达变化成为HCC早期监测及无创诊断的又一新的预警标志。尽管miRNA如何被运送到细胞外、通过什么途径进入外周循环、如何逃避核酸酶的降解、正常细胞和肿瘤细胞在miRNA释放入血液的过程中起着什么作用等因素都会影响miRNA在不同组织标本中的表达模式, 但是循环血中的miRNA表达在HCC早期诊断、治疗随访等过程中仍被证实具有很高的临床应用价值。血清中: Li等<sup>[25]</sup>报道, miR-25、miR-375、let-7f三个组合能够明确地将HCC和对照组区别开; 而miR-375单一指标诊断HCC的特异性及敏感性分别达到100%和96%时的ROC值为0.96; miR-16、miR-195、miR-199a三者无论是单一使用还是组合评价, 都很好地将HCC和其他慢性肝病区别开; miR-16与AFP、AFP-L3、DCP等经典血清学指标相比, 诊断HCC的敏感性最高, 尤其对于直径<3 cm的小肝癌。另一个包含7个miRNA(miR-29a、miR-29c、miR-133a、miR-143、miR-145、miR-192、miR-505)检测组合的研究<sup>[26]</sup>显示, 其对HCC, 尤其是早期HCC诊断的敏感性显著高于AFP, 特异性与AFP相同, 尤其适用于AFP阴性的HCC患者早筛。一组在中国人群血浆中的研究<sup>[27]</sup>提示: miR-20a-5p、miR-320a、miR-324-3p和miR-375可作为区别HCC和肝脏非肿瘤性结

节的标志物, miR-132-3p和miR-20a-5p等8个miRNA组合的ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.8左右。

虽然上述结果提示miRNA作为肝癌早期监测生物学标志物极具应用价值, 但是, 到目前为止, 没有任何一个单一的miRNA的表达状态同时在血浆、血清及组织标本中被证实一致, 这就给临床应用带来疑问: 到底什么样的组织标本最适合用作HCC早筛中miRNA的检测? miRNA检测如何在基层医院HBV患者监测中推广应用?

②遗传因素决定了42%的HBV阳性人群HCC得发病风险, 全基因组关联分析研究已发现多个HCC易感基因位点, 国内已有公司针对目前已报道的HCC易感基因设计芯片进行HBV感染人群的HCC早期预警筛查检测, 但尚无随访重复测量研究结果报道。

③尿液中DNA甲基化基因: 尿液中具有泌尿系统来源的Cell-free的高分子量DNA(>1 kb)和循环系统来源的高分子量DNA(<1 kb), 而小分子量的DNA可用于肿瘤特异性的基因表达、后天获得性的基因变化。Su等<sup>[28]</sup>报道, 尿液中3个DNA标志物: mGSTP1、mRASSF1A和TP53 249T突变结合AFP检测诊断HCC的AUC值为0.98, 对AFP阴性的HCC患者检出率达到76%, 提示尿液中相关基因表达检测也可作为将来HCC筛查的有意义选择。

### 3.2 影像学

3.2.1 超声检查 由于超声的价格低廉、操作简便、可重复性高等优势, 使得其成为HCC早期监测的重要手段(敏感性40%~89%, 特异性90%), 实时超声造影对于直径<3 cm的HCC鉴别诊断具有重要的临床价值。还常用于HCC的早期发现和诊断, 对肝癌与肝囊肿和肝血管瘤的鉴别诊断较有参考价值。另外, Fibro scan检查评价肝硬化水平可间接预测HCC发生率、HCC治疗术后复发率及生存期。但是, 超声检查容易受到检查者经验、手法、患者个体原因干扰等多种主观因素的限制。

3.2.2 其他 增强多层螺旋CT、MRI、PET-CT等均能够全面客观地反映肝癌的特性, 具有很高的敏感性, 但由于高昂的费用和潜在放射性损伤, 目前尚不主张用于HBV感染人群的常规监测, 主要用于肝癌常规诊断检查和治疗后的随访检查。

### 4 小结

在目前的HCC监测体系下, 只有大约50%的HCC能被早期发现。如何建立更加有效、经济的HBV感染者HCC监测随访系统, 在保证费用效益比最佳的情况下更多、更早地筛选出早期HCC患者并给予根治性治疗, 是目前医学界面临的共同问题。指南及不断更新的医学科学研究为临床工作者带来了越来越多的选择, 但如何为中国人口众多的HBV慢性感染者设计个体化的监测随访方案, 有待进一步设计多中心的临床研究去验证。

另一个不容忽视的问题是: 大多数HBV感染者甚至肝硬化患者, 根本未进行常规的随访监测, 即使在美国、欧洲等发达国家也只有不到20%的肝硬化患者接受了规范化的

随访监测。这就为HCC的防控带来了更大的挑战:即便建立了高效的HCC随访监测体系,如何保证这些方法或体系有效实施到目标人群中更是目前医疗界面临的严峻挑战;国家层面的大数据集成、HBV患者网络化、标准化管理、医护人员与患者的培训、是否有必要对慢性患者疾病监测立法等问题都需要全社会群策群力去解决,来共同实现全民健康的最高目标。

### 参考文献

- [1] Song P, Feng X, Zhang K, et al. Screening for and surveillance of high-risk patients with HBV-related chronic liver disease: promoting the early detection of hepatocellular carcinoma in China[J]. *Biosci Trends*, 2013, 7: 1-6.
- [2] Nouso K, Tanaka H, Uematsu S, et al. Cost-effectiveness of the surveillance program of hepatocellular carcinoma depends on the medical circumstances[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23: 437-444.
- [3] Veldhuijzen IK, Toy M, Hahné SJ, et al. Screening and early treatment of migrants for chronic hepatitis B virus infection is cost-effective[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138: 522-530.
- [4] Sangmala P, Chaikledkaew U, Tanwandee T, et al. Economic evaluation and budget impact analysis of the surveillance program for hepatocellular carcinoma in Thai chronic hepatitis B patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15: 8993-9004.
- [5] Burns GS, Thompson AJ. Viral hepatitis B: clinical and epidemiological characteristics[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2014, 4: a024935.
- [6] Dănilă M, Sporea I. Ultrasound screening for hepatocellular carcinoma in patients with advanced liver fibrosis[J]. An overview. *Med Ultrason*, 2014, 16: 139-144.
- [7] Lee JJ, Kwon OS. Occult hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2013, 62: 160-164.
- [8] El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142: 1264-1273.
- [9] Kim do Y, Han KH. Epidemiology and surveillance of hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2012, 1: 2-14.
- [10] Ashtari S, Pourhoseingholi MA, Sharifian A, et al. Hepatocellular carcinoma in Asia: Prevention strategy and planning[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7: 1708-1717.
- [11] Rapti I, Hadziyannis S. Risk for hepatocellular carcinoma in the course of chronic hepatitis B virus infection and the protective effect of therapy with nucleos(t)ide analogues[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7: 1064-1073.
- [12] 中华医学会肝病学分会, 感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2011, 3: 40-56.
- [13] Sun HY, Sheng WH, Tsai MS, et al. Hepatitis B virus coinfection in human immunodeficiency virus-infected patients: a review[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 14598-14614.
- [14] Zuo C, Xia M, Wu Q, et al. Role of antiviral therapy in reducing recurrence and improving survival in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma following curative resection[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9: 527-534.
- [15] Wong VW, Janssen HL. Can we use HCC risk scores to individualize surveillance in chronic hepatitis B infection?[J]. *J Hepatol*, 2015, 63: 722-732.
- [16] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2012, 57: 167-185.
- [17] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122: 3-4.
- [18] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update[J]. *Hepatol Int*, 2012, 6: 531-561.
- [19] Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, et al. Serum  $\alpha$ -fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status[J]. *J Hepatol*, 2001, 34: 570-575.
- [20] Dănilă M, Sporea I. Ultrasound screening for hepatocellular carcinoma in patients with advanced liver fibrosis. An overview[J]. *Med Ultrason*, 2014, 16: 139-144.
- [21] Kim CK, Lim JH, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients[J]. *J Ultrasound Med*, 2001, 20: 99-104.
- [22] Lim TS, Kim DY, Han KH, et al. Combined use of AFP, PIVKA-II, and AFP-L3 as tumor markers enhances diagnostic accuracy for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2015, 4: 1-10.
- [23] NI Zakhary, SM Khodeer, HE Shafik, et al. Impact of PIVKA-II in diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. 2013, 4: 539-546.
- [24] Li LM, Hu ZB, Zhou ZX, et al. Serum microRNA profiles serve as novel biomarkers for HBV infection and diagnosis of HBV-positive hepatocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2010, 70: 9798-9807.
- [25] Anwar SL, Lehmann U. MicroRNAs: emerging novel clinical biomarkers for hepatocellular carcinomas[J]. *J Clin Med*, 2015, 4: 1631-1650.
- [26] Yin W, Zhao Y, Ji YJ, et al. Serum/plasma microRNAs as biomarkers for HBV-related hepatocellular carcinoma in China[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 965185.
- [27] Su YH, Lin SY, Song W, et al. DNA markers in molecular diagnostics for hepatocellular carcinoma[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2014, 14: 803-817.
- [28] Park MS, Han KH, Kim SU. Non-invasive prediction of development of hepatocellular carcinoma using transient elastography in patients with chronic liver disease[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 8: 501-511.