

肝细胞癌微血管侵犯术前预测研究进展

叶琨琦, 华湘平, 黄建钊 (贵州省人民医院 肝胆外科, 贵阳 550000)

摘要: 微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI) 是肿瘤转移的最早期, 只能通过术后病理学检查证实, 具体发生机制尚未明确。术前准确预测微血管癌栓及定制相关诊疗方案已成为目前研究重点。现从影像学检查、血清学标志物及其他指标等方面对肝细胞癌MVI术前预测的研究进展进行综述。
关键词: 肝细胞癌; 微血管侵犯; 术前预测

Progress on preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma

Ye Kunqi, Hua Xiangping, Huang Jianzhao (Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Guizhou Province, Guiyang 550000, China)

Abstract: Microvascular invasion (MVI) is the earliest stage of tumor metastasis and can only be confirmed by postoperative pathological examination. The specific mechanism of MVI occurrence is not clear. The preoperative prediction of microvascular cancer embolism and customized diagnosis and treatment of liver cancer become the focus of current research. This paper reviewed the preoperative prediction of MVI in hepatocellular carcinoma by imaging examination, serological markers and other clinical indicators.

Key words: Hepatocellular carcinoma; Microvascular invasion; Preoperative prediction

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的原发性肝癌, 约占目前已知所有肝癌病例的90%^[1]。近年来, 随着HCC患病率的增加, 其已成为全球第5大常见肿瘤和肿瘤导致死亡的第2大原因^[2]。米兰标准将早期肝癌定义为: 肝脏中发现 ≤ 5 cm的孤立结节或多达3个结节 ≤ 3 cm, 不伴大血管入侵和肝外扩散。对于这些早期肝癌, 肝切除和肝移植是主要的治疗措施, 随着医学水平的提高, 逐渐出现新辅助治疗如经动脉化疗栓塞、射频消融、经皮乙醇注射及经动脉放射栓塞等。随着全球医疗技术的提高及国民对身体健康的重视, 越来越多的患者能在HCC早期确诊并接受外科手术干预治疗。即便如此, HCC患者的预后仍较差, 且复发率高。研究表明, HCC患者手术切除后5年内肿瘤复发率高达70%~100%, 肝移植术后5年复发率仍达15%~30%^[3]。微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI) 被认为是HCC复发的重要因素之一, 术前准确预测MVI对提高HCC患者远期生存率及降低术后复发率具有重要意义。如何在术前对HCC患者是否伴有MVI进行准确预测是目前的研究热点, 现临床大多认为, 肿瘤大小、边界、数目、包膜等影像学指标及血清学标志物与术前预测微血

管癌栓密切相关。

1 MVI 的定义

HCC在发生发展过程中易侵犯血管而形成癌栓, 肿瘤侵犯主血管形成大血管癌栓常可通过肉眼或影像学检查得以准确判断, 而微血管血栓大多为肿瘤细胞存在于内皮细胞衬覆的血管腔内, 只有在显微镜下才可观察到^[4]。目前关于MVI的研究多局限于是否存在, 但未根据癌栓侵犯血管的程度、癌栓内癌细胞数目、癌栓分布的血管及其分布范围进行组织学分级。刘永倩等^[5]认为不同组织学分级的MVI病理特征不同, 对MVI进行分级可更准确地对肿瘤进行整体评估, 从而制定更高效的治疗方案。Sumie等^[6]提出, 一旦发现肿瘤细胞入侵门脉或肝静脉系统, 就应诊断为MVI, 并根据发生MVI的数量分为无MVI、轻度MVI (1~5个) 和重度MVI (> 5个) 3个等级。Feng等^[7]基于癌栓侵犯的深度及组织病理学中肿瘤栓子和血管壁间的关系, 将MVI分为3种类型: 黏附型、侵入型和突破型, 前者为非侵入性MVI, 后两者为侵入性MVI, 这3种类型MVI患者术后长期存活概率依次降低。然而, 关于MVI的准确定义目前尚无统一论, 还需进一步研究。

2 MVI 的临床意义

研究表明, 15%~57.1%的HCC患者伴有MVI, MVI可预测肝癌患者术后复发率和存活率^[8,9]。Lim等^[10]研究表明, MVI是手术切除后肿瘤复发的独立预

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2021.01.005

基金项目: 贵州省人民医院国家自然科学基金基金培育基金 (黔科合平台人才[2018]5764-15)

通讯作者: 黄建钊 Email: huangjzg@126.com

测因子,与肝移植术后预后差和生存率低有关。血管侵犯可能促进残余肿瘤生长及肝内转移,从而导致术后肿瘤的复发,而大血管侵犯一经证实,则患者基本失去外科手术机会。有学者对20项关于HCC切除或肝移植术后MVI对预后影响的研究进行综合分析,结果表明存在MVI的患者3年无瘤生存率及3年总生存率显著缩短^[8],更进一步证明了MVI是HCC切除及肝移植术后复发的高危险因素。一项多中心回顾性研究表明,将MVI阳性患者手术切缘扩大,其无病生存期和总生存期将延长^[11]。Li等^[12]研究表明,患者在术前至少接受1种抗HBV药物治疗超过90 d可降低MVI的发生率。Wei等^[13]对MVI患者术后常规行辅助TACE治疗,其无病生存率和总生存率显著长于单纯手术治疗者。Roayaie等^[14]研究表明,伴发MVI的HCC患者中,行解剖性肝切除术组总体生存率和整体复发率均优于非解剖性切除组。综上,术前对HCC患者进行MVI的准确预测有利于最优治疗方案的制定。

3 MVI的术前预测

3.1 术前影像学检查预测MVI 计算机断层扫描(computerized tomography, CT)在肝癌早期诊断方面的应用极为广泛,其可从肿瘤大小、边界、数目及假包膜等多方面评估肿瘤性质。张杰等^[15]研究表明,HCC MVI与肿瘤大小有关,肿瘤直径 ≥ 5 cm合并MVI的概率更高,而肿瘤 < 3 cm在无MVI组中占多数。宋欢欢^[16]研究表明,伴有MVI组患者肿瘤直径为 (5.73 ± 3.31) cm,显著大于无MVI组。Esnaola等^[17]对245例行肝癌切除术的HCC患者研究表明,肿瘤 > 4 cm与MVI相关性较强($OR = 3.0$)。Nagano等^[18]研究表明,肿瘤直径 > 7 cm者存在MVI的可能性是肿瘤直径较小者的1倍,当肿瘤直径 > 10 cm时,发生MVI概率更高。提示肿瘤直径与肿瘤细胞的侵袭力有一定关系,肿瘤越大,肿瘤细胞侵袭能力越强,血管浸润出现越早。张雪辉等^[19]研究表明,单发肿瘤研究组中49.5%发生MVI,且随肿瘤数目的增加,MVI发生率升高,当肿瘤数目超过3个时(即使肿瘤位于同一肝叶),MVI发生率显著升高。肝癌肿瘤边缘指HCC组织与周围正常肝脏组织相交的边界。肿瘤边缘与局部微血管的密度相关,当肿瘤细胞呈膨胀性生长时,癌细胞生长活跃,压迫周围正常肝组织,CT增强显示肿瘤边缘光滑,周围微血管密度较低;而当肿瘤细胞呈浸润型生长时,CT则可见肿瘤边缘模糊,表示癌细胞有较强的侵袭能力,周围微血管密度高^[20,21],微血管数量的增多为MVI的形成建立了桥

梁。非光滑的肿瘤边缘可被认为是HCC侵袭肿瘤包膜并向非肿瘤实质突出的生物学倾向的标志。Chou等^[22]认为,多相CT检测到的肿瘤边缘不光滑与MVI有无及位置相关,其将HCC分为3种亚型:单纯结节型、单纯结节型伴结节外生长和融合多结节型,将后2种亚型归类为肿瘤边缘不光滑型,预测MVI的敏感性为81.7%,特异性为88.1%。史东彬^[23]对73例原发性小肝癌患者的回顾性研究表明,肿瘤分化程度和肿瘤包膜完整性均与MVI发生率呈反比,即肿瘤分化程度和包膜完整性越低,越易发生微血管侵犯。因此,术前行CT检查观察肿瘤大小、数目、包膜及边界等情况以便对MVI进行准确预测。

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)对软组织和血管等有较高的分辨率,因其对软组织分辨率高及功能成像技术的逐渐成熟,MRI对于术前肝癌MVI的预测也取得了较大进展。Chandarana等^[24]研究表明,肿瘤数目是术前预测MVI的唯一预测因子,MRI中肿瘤数目 ≥ 3 个及病理结果中肿瘤数目 ≥ 4 个预测MVI的特异性均较高,分别为88.2%和91.2%。也有研究表明,表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值与MVI密切相关,ADC值用以描述水分子弥散的快慢,可反映细胞壁的组织结构和完整性以及微细血管灌注的相关信息^[25]。钆塞酸二钠是一种相对较新、安全、耐受良好的肝脏特异性造影剂,常用于肝脏MRI,可获得动态和肝胆相位图像^[26],可与MRI联合用于MVI的预测。瘤周摄取面积(peritumoral decreased uptake area, PDUA)减少被认为是在钆塞酸二钠增强MRI的肝胆期肿瘤周围出现了一个微弱的低信号区域。Shin等^[27]在2017年进行了一项研究,用来调查MVI与钆塞酸二钠增强MRI中产生的PDUA间的相关性,结果证明,在钆塞酸二钠增强MRI肝胆期,PDUA可作为MVI存在的有效预测因子,对于不伴有MVI的肿瘤直径为5 cm的肝癌术后患者,PDUA可作为术后的独立预后因子。Yang等^[28]探索了MRI在预测多发性HCC伴有MVI中的应用,结果表明,在有两个HCC病灶的患者中,两癌灶ADC值高度相似可能是术前MVI的预测指标。Zhao等^[29]研究表明,发生MVI的HCC患者平均ADC值及最低ADC值均低于无MVI患者。Min等^[25]研究表明,MRI成像发现有瘤内脂肪影的HCC患者,其发生MVI的可能性显著降低,且预后更好。由此可见,MRI也是术前协助诊断MVI的重要方法。

氟-18氟脱氧葡萄糖(18 fluorodeoxyglucose, 18 F-FDG)即被 18 F标记的脱氧葡萄糖,是葡萄糖

的结构类似物,正电子发射断层扫描(positron emission computed tomography, PET)多将 ^{18}F -FDG作为示踪剂来诊断肝癌。 ^{18}F -FDG通过静脉注入后可参与正常糖代谢,因 ^{18}F 取代了葡萄糖二位羟基上的氧原子, ^{18}F -FDG无法运出细胞外,经PET扫描可清晰观察到 ^{18}F -FDG在病变部位高度聚集,有利于肝癌的诊断。高分化HCC细胞内 ^{18}F -FDG含量较低,而在中低分化的肿瘤细胞中含量高,提示 ^{18}F -FDG对恶性程度高、高度增殖以及具有肝外转移肿瘤的检出具有一定价值^[30],同时也可推测 ^{18}F -FDG的积累与肿瘤侵袭性有关。Kornberg等^[31]研究表明,术前PET摄取 ^{18}F -FDG是MVI的可靠预测指标,阳性预测值为87.5%,阴性预测值为88.5%,且术前PET扫描阴性的肿瘤患者移植后3年无复发生存率较高。

对比增强超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)通过静脉注射含有气泡的超声造影剂,借助超声造影剂气体微泡在声场中产生的强烈背向散射来获得对比增强图像,可显著提高超声诊断分辨力、敏感性和特异性,可实时记录和评估器官、组织及病灶局部的血流灌注情况。相较于CT和MRI能够对肝脏进行整体分析,CEUS可能并不是预测MVI的首选方法,但MVI除了存在于邻近的瘤旁组织,还可能存在于距肿瘤1 cm以上的瘤旁血管处^[32],而CEUS对HCC的动脉血流分布更敏感,此时CEUS检测尤为重要。

3.2 术前血清学标志物预测MVI 血清学标志物在HCC检测方面应用广泛,其同样可用于HCC患者并发MVI的预测。

甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)是传统的早期诊断原发性肝癌的血清学指标,在胎儿血液中浓度较高,由胎儿肝细胞及卵黄囊合成,至出生后2~3个月AFP水平降至基本检测不出。AFP是诊断肝癌的最重要标志物,阳性率高达60%~70%,成人AFP水平显著升高应考虑与肝炎、胚胎期肿瘤及肝癌等有关。宋欢欢^[16]对148例HCC肝切除术后患者的研究表明,血清AFP是术前预测微血管癌栓的独立危险因素。Hu等^[33]研究表明,AFP > 400 $\mu\text{g/L}$ 与MVI显著相关。有研究表明,AFP在10 d内升高> 5 $\mu\text{g/L}$ 可作为MVI的预测指标,其准确率为60%^[34]。目前AFP对MVI的术前预测仍有争议,需更多研究证实。

异常凝血酶原(decarboxyl-prothrombin, DCP)是一种由维生素K缺失或拮抗剂II诱导的蛋白(protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, PIVKA-II),可出现在维生素K缺

乏或HCC患者的血清中。研究表明,血清DCP高水平可反映HCC的侵袭性,且与肿瘤细胞的组织学血管侵袭有关^[35]。

Dickkopf-1(DKK1)是一种分泌型糖蛋白,是Wnt信号转导通路的抑制剂^[36],越来越多的研究表明,相比于AFP,DKK1早期诊断原发性肝癌(尤其对于AFP阴性患者)的特异性和敏感性更高。何金朋等^[37]对60例HCC患者的回顾性分析表明,血清DKK1水平是HCC MVI的独立危险因素($P < 0.05$)。

研究表明,约80% HCC患者存在HBV感染^[38]。HBA DNA载量越高,病毒复制及传染性越强。有研究表明,HBV在HCC MVI的发生发展中发挥重要作用^[39]。活动性HBV感染可能通过慢性炎症、刺激转移相关蛋白的表达和抑制局部免疫监测而诱发MVI^[40-42]。最近的研究表明,高HBV DNA载量与HCC患者MVI的发生有关^[43,44]。Yang等^[45]研究表明,在HBV相关HCC患者中,37%的患者存在MVI,术前较高的HBV DNA载量是MVI发生的独立危险因素。毛鑫等^[46]对103例接受肝切除术的HBV相关HCC患者的研究表明,HBV感染状态及活动性可促进微血管癌栓的形成,且HBV DNA > 2000 IU/ml是导致MVI发生的独立危险因素。

3.3 通过系统性评估总体预测MVI 越来越多研究人员认为对数据的单因素分析并不能完全反映肝癌MVI的发生率,将与MVI发生显著相关的多种因素进行综合分析才能更准确地预估MVI的发生。Nitta等^[47]为帮助指导肝切除或肝移植患者的治疗策略的制定,建立了HCC MVI的预测模型,结果表明,当AFP $\geq 100 \mu\text{g/L}$ 、无边界型HCC(通过CT或超声影像判断)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophils to lymphocytes ratio, NLR) ≥ 3.2 、天门冬氨酸氨基转移酶 $\geq 62 \text{ U/L}$ 及肿瘤直径 $\geq 4.0 \text{ cm}$ 时,其综合预测模型显示MVI的发生率为17.0%~86.9%。Shirabe等^[48]采用肿瘤大小、血清DCP水平和最大标准摄取值(standardized uptake value max, SUV_{max})综合预测MVI,结果表明,当肿瘤直径 $\geq 3.6 \text{ cm}$ 、 $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 4.2$ 、血清DCP $\geq 101 \text{ mAU/ml}$ 时可准确预测MVI,敏感性为100%,特异性为90.9%。Xu等^[49]根据大规模临床和影像学资料综合构造模型来预测MVI,其将6个放射体评分(r-评分)、15个临床因素和12个影像学评分纳入预测模型,对495例肝癌术后患者进行回顾性分析,结果表明结合临床放射学因素和r-评分的风险模型可识别超过88%的MVI阳性病例,特异性为

76.8%~79.2%。

综上, HCC的主要治疗方法仅有手术切除和肝移植, 而MVI是肿瘤转移的早期, 对HCC患者的预后及生存率影响极大, 术前准确预测MVI对治疗方案的选择尤为重要。然而目前术前MVI的预测缺乏准确有效的影像及血清学诊断标准, 需进一步研究加以明确, 从而准确诊断和预测晚期HCC患者的MVI状态, 完善手术治疗方案, 降低术后复发及转移, 提高患者术后生存质量。

参考文献

- [1] PERUMPAIL B J, KHAN M A, YOO E R, et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(47): 8263-8276.
- [2] OZER ETIK D, SUNA N, BOYACIOGLU A S. Management of hepatocellular carcinoma: prevention, surveillance, diagnosis, and staging[J]. *Exp Clin Transplant*, 2017, 15(Suppl 2): 31-35.
- [3] SHINDOH J, HASEGAWA K, INOUE Y, et al. Risk factors of post-operative recurrence and adequate surgical approach to improve long-term outcomes of hepatocellular carcinoma[J]. *HPB (Oxford)*, 2013, 15(1): 31-39.
- [4] ZHAO W, LIU W, LIU H, et al. Preoperative prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma with IVIM diffusion-weighted MR imaging and Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0197488.
- [5] 刘永倩, 赵新湘. 原发性肝细胞肝癌微血管浸润分级的危险因素预测[J]. *放射学实践*, 2020, 35(11): 1453-1457.
- [6] SUMIE S, KUROMATSU R, OKUDA K, et al. Microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma and its predictable clinicopathological factors[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(5): 1375-1382.
- [7] FENG L H, HUI D, LAU W Y, et al. Novel microvascular invasion-based prognostic nomograms to predict survival outcomes in patients after R0 resection for hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(2): 293-303.
- [8] RODRÍGUEZ-PERÁLVAREZ M, LUONG TV, ANDREANA L, et al. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(1): 325-339.
- [9] WANG H, DU P C, WU M C, et al. Postoperative adjuvant transarterial chemoembolization for multinodular hepatocellular carcinoma within the Barcelona clinic liver cancer early stage and microvascular invasion[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2018, 7(6): 418-428.
- [10] LIM K C, CHOW P K, ALLEN J C, et al. Microvascular invasion is a better predictor of tumor recurrence and overall survival following surgical resection for hepatocellular carcinoma compared to the Milan criteria[J]. *Ann Surg*, 2011, 254(1): 108-113.
- [11] SOONTHORNCHAI W, TANGTANATAKUL P, MEEPHANSAN J, et al. Down-regulation of miR-155 after treatment with narrow-band UVB and methotrexate associates with apoptosis of keratinocytes in psoriasis[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2019.
- [12] LI Z, LEI Z, XIA Y, et al. Association of preoperative antiviral treatment with incidences of microvascular invasion and early tumor recurrence in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *JAMA Surg*, 2018, 153(10): e182721.
- [13] WEI W, JIAN P E, LI S H, et al. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization after curative resection for hepatocellular carcinoma patients with solitary tumor and microvascular invasion: a randomized clinical trial of efficacy and safety[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1): 61.
- [14] ROAYAIE S, OBEIDAT K, SPOSITO C, et al. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two Western centers[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1426-1435.
- [15] 张杰, 王东旭, 解明, 等. 微血管侵犯肝细胞癌多层螺旋CT特点[J]. *中国医疗器械信息*, 2018, 24(7): 58-60.
- [16] 宋欢欢. 肝细胞癌MVI相关危险因素分析[D]. 大连: 大连医科大学, 2017.
- [17] ESNAOLA N F, LAUWERS G Y, MIRZA N Q, et al. Predictors of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma who are candidates for orthotopic liver transplantation[J]. *J Gastrointest Surg*, 2002, 6(2): 224-232.
- [18] NAGANO Y, SHIMADA H, TAKEDA K, et al. Predictive factors of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma larger than 5 cm[J]. *World J Surg*, 2008, 32(10): 2218-2222.
- [19] 张雪辉, 孙其勤, 王钦习. 动态增强CT预测原发性肝癌微血管的侵犯[J]. *临床放射学杂志*, 2014, 33(5): 730-733.
- [20] 许乙凯, 程天明, 刘杏元, 等. 肝癌CT边缘形态与微血管密度关系的初步研究[J]. *放射学实践*, 2000, 15(1): 30-32.
- [21] 谭理连, 李扬彬, 李树欣, 等. 原发性肝癌肿瘤边缘螺旋CT肝双期扫描的表现[J]. *中国医学影像学杂志*, 2002, 10(4): 251-253.
- [22] CHOU C T, CHOU J M, CHANG T A, et al. Differentiation between dysplastic nodule and early-stage hepatocellular carcinoma: the utility of conventional MR imaging[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(42): 7433-7439.
- [23] 史东彬. 宝石能谱CT定量评估小肝癌微血管侵犯的价值[J]. *影像研究与医学应用*, 2017, 1(15): 126-127.
- [24] CHANDARANA H, ROBINSON E, HAJDU C H, et al. Microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: is it predictable with pretransplant MRI? [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196(5): 1083-1089.
- [25] MIN J H, KIM Y K, LIM S, et al. Prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinomas with gadoteric acid-enhanced MR imaging: impact of intra-tumoral fat detected on chemical-shift images[J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(6): 1036-1043.
- [26] MIN J H, KIM Y K, SINN D H, et al. Adding ancillary features to enhancement patterns of hepatocellular carcinoma on gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging improves diagnostic performance[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43(9): 2309-2320.
- [27] SHIN S K, KIM Y S, SHIM Y S, et al. Peritumoral decreased uptake area of gadoteric acid enhanced magnetic resonance imaging and tumor recurrence after surgical resection in hepatocellular carcinoma: a STROBE-compliant article[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(33): e7761.
- [28] YANG C, WANG H, TANG Y, et al. ADC similarity predicts microvascular invasion of bifocal hepatocellular carcinoma[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43(9): 2295-2302.
- [29] ZHAO J, LI X, ZHANG K, et al. Prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma with preoperative diffusion-weighted imaging: a comparison of mean and minimum apparent diffusion coefficient values[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(33): e7754.
- [30] 罗旭光. ^{18}F -FDG PET/CT显像对肝癌不同病理分级的诊断价值[D]. 杭州: 浙江大学, 2014.

- [31] KORNBORG A, FREESMEYER M, BÄRTHEL E, et al. ^{18}F -FDG-uptake of hepatocellular carcinoma on PET predicts microvascular tumor invasion in liver transplant patients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(3):592-600.
- [32] ZHU W, QING X, YAN F, et al. Can the contrast-enhanced ultrasound washout rate be used to predict microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(8):1571-1580.
- [33] HU H T, WANG Z, HUANG X W. Ultrasound-based radiomics score: a potential biomarker for the prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(6):2890-2901.
- [34] KOIZUMI S, YAMASHITA S, MATSUMURA S, et al. Significance of a preoperative tumor marker gradient for predicting microvascular invasion in cases of hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Clin Oncol*, 2020, 12(3):290-294.
- [35] SHIRABE K, ITOH S, YOSHIKUMI T, et al. The predictors of microvascular invasion in candidates for liver transplantation with hepatocellular carcinoma-with special reference to the serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin[J]. *J Surg Oncol*, 2007, 95(3):235-240.
- [36] FEDI P, BAFICO A, NIETO SORIA A, et al. Isolation and biochemical characterization of the human DKK-1 homologue, a novel inhibitor of mammalian Wnt signaling[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(27):19465-19472.
- [37] 何金朋, 刘从兵, 张明. 术前超声联合血清AFP和DKK1检测对肝细胞癌微血管侵犯的预判价值[J]. *临床医学研究与实践*, 2019, 4(35):115-116, 124.
- [38] 彭杰. 基于CT影像学预测原发性肝癌微血管侵犯、预后的临床研究[D]. 广州:南方医科大学, 2018.
- [39] CHEN L, ZHANG Q, CHANG W, et al. Viral and host inflammation-related factors that can predict the prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 48(13):1977-1987.
- [40] RYU S H, CHUNG Y H, LEE H, et al. Metastatic tumor antigen 1 is closely associated with frequent postoperative recurrence and poor survival in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2008, 47(3):929-936.
- [41] BUI-NGUYEN T M, PAKALA S B, SIRIGIRI R D, et al. NF-kappaB signaling mediates the induction of MTA1 by hepatitis B virus transactivator protein HBx[J]. *Oncogene*, 2010, 29(8):1179-1189.
- [42] YANG P, LI Q J, FENG Y, et al. TGF-beta-miR-34a-CCL22 signaling-induced Treg cell recruitment promotes venous metastases of HBV-positive hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(3):291-303.
- [43] LEI Z, LI J, WU D et al. Nomogram for preoperative estimation of microvascular invasion risk in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma within the Milan criteria[J]. *JAMA Surg*, 151(4):356-363.
- [44] WEI X, LI N, LI S, et al. Hepatitis B virus infection and active replication promote the formation of vascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):304.
- [45] YANG P, SI A, YANG J, et al. A wide-margin liver resection improves long-term outcomes for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma with microvascular invasion[J]. *Surgery*, 2019, 165(4):721-730.
- [46] 毛鑫, 吴建军, 王建新, 等. 乙肝病毒感染状态与乙肝相关肝细胞癌微血管侵犯形成的关系[J]. *交通医学*, 2017, 31(5):455-457, 460.
- [47] NITTA H, ALLARD M A, SEBAGH M, et al. Predictive model for microvascular invasion of hepatocellular carcinoma among candidates for either hepatic resection or liver transplantation[J]. *Surgery*, 2019, 165(6):1168-1175.
- [48] SHIRABE K, TOSHIMA T, KIMURA K, et al. New scoring system for prediction of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2014, 34(6):937-941.
- [49] XU X, ZHANG H L, LIU Q P, et al. Radiomic analysis of contrast-enhanced CT predicts microvascular invasion and outcome in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(6):1133-1144.

收稿日期: 2020-01-29

叶琨琦, 华湘平, 黄建钊. 肝细胞癌微血管侵犯术前预测研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2021, 13(1):27-31.