



肝局灶性结节增生患者血浆miR-21的表达及鉴别诊断价值

胡捷, 张翔宇, 王征, 周俭

引用本文:

胡捷, 张翔宇, 王征, 等. 肝局灶性结节增生患者血浆miR-21的表达及鉴别诊断价值[J]. 中国临床医学, 2021, 28(3): 358-363.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210532>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

肝脏局灶性结节性增生的临床诊疗分析

Retrospective analysis on diagnosis and treatment of patients with focal nodular hyperplasia
中国临床医学. 2016, 23(5): 591-596 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160882>

6种胃液游离microRNAs对胃腺癌的诊断价值

Diagnostic value of six free microRNAs in gastric juice in gastric adenocarcinoma
中国临床医学. 2018, 25(1): 13-17 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170705>

自动乳腺全容积成像与声触诊组织成像量化对乳腺良恶性病变的鉴别诊断价值

Values of ABVS and VTIQ in differential diagnosis of benign and malignant breast lesions
中国临床医学. 2021, 28(2): 283-287 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20200989>

经导管动脉化疗栓塞术后甲胎蛋白变化对肝癌患者预后的预测价值

Predicting value of α -fetoprotein changes after transcatheter arterial chemoembolization on prognosis of patients with hepatocellular carcinoma
中国临床医学. 2021, 28(1): 54-59 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20190250>

单中心肝细胞核因子1A失活型肝细胞腺瘤临床病理特征

Clinicopathological features of single-center hepatocyte nuclear 1A inactivated hepatocellular adenoma
中国临床医学. 2020, 27(3): 457-460 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200259>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210532

肝局灶性结节增生患者血浆 miR-21 的表达及鉴别诊断价值

胡捷¹, 张翔宇¹, 王征^{1*}, 周俭^{1,2*}

1. 复旦大学附属中山医院肝肿瘤外科, 复旦大学肝癌研究所, 教育部癌变与侵袭原理重点实验室, 上海 200032

2. 复旦大学生物医学研究院, 上海 200032

引用本文 胡捷, 张翔宇, 王征, 等. 肝局灶性结节增生患者血浆 miR-21 的表达及鉴别诊断价值[J]. 中国临床医学, 2021, 28(3):358-363. HU J, ZHANG X Y, WANG Z, et al. Expression of plasma miR-21 in patients with focal nodular hyperplasia and its value in differential diagnosis[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2021, 28(3):358-363.

[摘要] **目的:** 探讨血浆 miR-21 的表达及对肝脏局灶性结节增生(focal nodular hyperplasia, FNH)、肝腺瘤(hepatocellular adenoma, HCA)和甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)阴性肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的鉴别诊断价值。**方法:** 选取2018年3月至2020年8月复旦大学附属中山医院肝肿瘤外科收治的FNH患者61例、HCA患者20例、AFP阴性HCC患者142例,共223例,所有病例均经病理确诊,另选择100例无肝脏占位患者为对照组。获取受试者术前血浆,采用实时定量聚合酶链式反应(quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测 miR-21 的表达,采用ROC曲线评估血浆 miR-21 区分 FNH、HCA 和 AFP 阴性 HCC 的鉴别诊断价值。**结果:** FNH 患者血浆 miR-21 的表达水平是对照组的 0.88 倍($P=0.103$),但显著低于 HCA 患者($P<0.001$, 差异倍数为 0.49)及 AFP 阴性 HCC 患者($P<0.001$, 差异倍数为 0.41)。采用血浆 miR-21 表达值鉴别 FNH 和 AFP 阴性 HCC 的 AUC 为 0.914, 特异度 75.4%, 灵敏度 92.3%。鉴别 FNH 和 HCA 的 AUC 为 0.806, 特异度 50.8%, 灵敏度 100%。鉴别需要手术治疗的患者(HCC 和 HCA)与无需手术切除的患者(FNH)的 AUC 为 0.900, 特异度 75.4%, 灵敏度 88.9%。13 例术前影像学诊断存疑的 FNH 病例中, 10 例可通过血液学指标准确鉴别。**结论:** 血浆 miR-21 在 AFP 阴性 HCC 患者及 HCA 患者中的表达显著高于 FNH 患者, 可作为 FNH 影像学鉴别诊断补充。

[关键词] 局灶性结节增生; 肝腺瘤; 肝细胞肝癌; 微小核糖核酸; 鉴别诊断

[中图分类号] R 575.2 **[文献标志码]** A

Expression of plasma miR-21 in patients with focal nodular hyperplasia and its value in differential diagnosis

HU Jie¹, ZHANG Xiang-yu¹, WANG Zheng^{1*}, ZHOU Jian^{1,2*}

1. Department of Liver Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Liver Cancer Institute of Fudan University, Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion, Ministry of Education, Shanghai 200032, China

2. Institute of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To explore the expression level of plasma miR-21 and its diagnostic value in differentiating FNH from HCA and AFP negative HCC. **Methods:** A total of 223 patients from the Department of Liver Surgery, Zhongshan Hospital were recruited, including 61 patients with focal nodular hyperplasia (FNH), 20 patients with hepatocellular adenoma (HCA) and 142 patients with AFP negative hepatocellular carcinoma (HCC). All the diagnosis was pathologically confirmed and 100 patients without liver mass were enrolled as baseline control. The preoperative plasma of all the patients was obtained and the expression of miR-21 was detected by quantitative transcription-polymerase chain reaction (qRT-PCR). The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was adopted to evaluate the accuracy of plasma miR-21 in differentiating FNH from HCA and AFP negative HCC. **Results:** The level of plasma miR-21 in FNH patients was 0.88 times higher than that in controls without liver mass ($P=0.103$), but significantly lower than that in HCA patients ($P<0.001$, FC=0.49) and AFP negative HCC patients ($P<0.001$, fold change, FC=0.41). The AUC of miR-21 for distinguishing FNH from AFP

[收稿日期] 2021-03-13 **[接受日期]** 2021-04-08

[基金项目] 国家自然科学基金(81401929),上海市青年科技启明星计划(16QA1401000),复旦大学附属中山医院临床研究专项基金(2020ZSLC48)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81401929), Shanghai Rising Star Program (16QA1401000) and Clinical Study Project of Zhongshan Hospital, Fudan University(2020ZSLC48)。

[作者简介] 胡捷, 博士, 主治医师。E-mail: hujies202@163.com

* 通信作者(Corresponding authors). Tel: 021-64037181, E-mail: wzdoc@163.com; Tel:021-64041990, E-mail: zhou.jian@zs-hospital.sh.cn

negative HCC was 0.914 (specificity:75.4%; sensitivity:92.3%), the AUC for distinguishing FNH from HCA was 0.806 (specificity:50.8%; sensitivity:100%) and the AUC for distinguishing patients requiring surgical treatment (HCC and HCA) from patients need not surgical resection (FNH) was 0.900 (specificity:75.4%; sensitivity:88.9%). Of the 13 cases of FNH with equivocal preoperative imaging diagnosis, 10 cases could be accurately identified by hematological indicators. **Conclusions:** The expression of plasma miR-21 in AFP negative HCC patients and HCA patients is significantly higher than that in FNH patients, which could be used as a powerful supplement of imaging diagnosis for FNH.

[Key Words] focal nodular hyperplasia; hepatocellular adenoma; hepatocellular carcinoma; microRNA; differential diagnosis

肝脏局灶性结节增生(focal nodular hyperplasia, FNH)是一种常见的肝脏良性占位,是先天存在的血管畸形导致的肝细胞异常排列,异常排列的肝细胞被纤维板层分隔并围绕在中心瘢痕周围^[1]。

近年来,随着影像学技术的不断提高及体检的逐渐普及, FNH 的报道有所增加,但一部分 FNH 病例缺乏典型的影像学表现,与肝腺瘤(hepatocellular adenoma, HCA)及肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)较难鉴别。FNH不是肿瘤性病变,也无恶性转变倾向,定期随访即可。而 HCC 是我国最常见的恶性肿瘤之一,发病率在我国恶性肿瘤中居第四位,死亡率却居第二位^[2]。根治性手术切除是治疗 HCC 最有效的方法之一。HCA 虽是一种良性肝肿瘤,但存在恶变和破裂出血的风险,因此也应尽早手术切除。因此术前准确的诊断对于手术决策具有重要意义。

FNH、HCA 和 HCC 均可表现为动脉期的强化,在影像学表现上具有一定的重叠性。临床上通过乙肝背景及甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)水平可鉴别大部分 HCC。但是仍有约 40% 的 HCC 患者 AFP 阴性,这部分 HCC 患者通过影像学、病史与一些不典型的 FNH 较难鉴别。MiR-21 是一种在肝癌组织中高表达的促癌 miRNA^[3-4],也有研究^[5-6]发现肝癌外周血中也高表达 miR-21。本研究探讨血浆 miR-21 在 FNH 病例中的表达及其对 FNH、HCA 和 AFP 阴性 HCC 的鉴别诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2018 年 3 月至 2020 年 8 月复旦大学附属中山医院肝肿瘤外科收治的 FNH 患者 61 例、HCA 患者 20 例、AFP 阴性 HCC 患者 142 例,共 223 例。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)接受外科手术切除;(3)具有完善的临床病理资料;(4)所有病例术后标本均经 2 位有经验的病理医生进行组织病理学诊断。排除标准:(1)AFP > 20 ng/mL

的 HCC 病例;(2)术前接受过抗肿瘤治疗的肝癌病例;(3)病理诊断为混合性肝癌的病例。另纳入在我科体检且未发现肝脏实性占位性病变、无其他恶性肿瘤病史的患者 100 例为对照组。所有样本均具有完备的 AFP、异常凝血酶原(des- γ -carboxy prothrombin, DCP)检测数据,肝癌样本具有详细的肿瘤学特征资料。本研究通过复旦大学附属中山医院伦理委员会审查(B2019-090),所有患者均知情并签署知情同意书。

1.2 血浆 miR-21 的检测 血浆样本在静脉采集血液后 4 h 内离心分离,以避免溶血导致的细胞内 miRNA 释放。所有样本采用两步离心法收集血浆:首先 $1\ 300 \times g$ 离心 20 min 去全血中的细胞成分,然后 $14\ 000 \times g$ 离心 10 min 去除可能残存的细胞碎片。收集的 plasma 样本与保存液(JUSBIO SCIENCES, 上海, FD05059)混合后置于 -80°C 深低温冰箱保存。采用实时定量反转录聚合酶链式反应法(real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, real-time qRT-PCR)定量检测 miRNA,严格按照试剂盒(JUSBIO SCIENCES, 上海, HCC9655)操作说明书进行。同时检测血浆 miR-1228 的表达作为定量的内参照^[7]。

1.3 靶基因预测及信号通路分析 通过检索 miRNA 靶基因预测数据库(TargetScan, miRDB 和 ENCORD),取三者交集,鉴定潜在靶基因,并通过 DAVID 数据库对潜在靶基因进行 KEGG 信号通路富集分析。

1.4 统计学处理 采用 R 3.4.1 和 MedCalc 10.4.7.0 统计软件处理数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。以病理学结果为金标准,采用 ROC 曲线下面积(AUC)评估 DCP 和血浆 miR-21 区分 FNH 和 HCA、

AFP 阴性 HCC 的准确度。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 一般资料分析 结果(表 1)显示:共纳入 323 例,男性 235 例,女性 88 例。其中 FNH 患者 61 例,平均年龄 34.9 岁,77.1% 的患者为单发肿块,平均肿块大小为 3.8 cm。AFP 阴性 HCC 患者 142 例,平均年龄 61.1 岁,单发肿瘤 109 例(76.8%),平

均肿瘤大小为 3.9 cm,97 例(68.3%)患者无微血管侵犯,中国肝癌分期(China liver cancer staging, CNLC)为 I 期的 110 例(77.5%),II、III 期为 32 例(22.5%)。HCA 患者 20 例,平均年龄 42 岁,单发肿瘤占 95%,平均肿瘤大小为 3.6 cm。无肝占位的对照组 100 例,平均年龄为 55.5 岁,均经彩超检查以排除肝脏实性占位。

表 1 入组病例的基本临床信息

指标	AFP ⁻ HCC 组($n=142$)	HCA 组($n=20$)	FNH 组($n=61$)	对照组($n=100$)
男性 $n(\%)$	132(93.0)	4(20.0)	24(39.3)	75(75.0)
年龄/岁	61.1 \pm 9.8	42.0 \pm 12.8	34.9 \pm 12.4	55.5 \pm 12.2
血液学肿瘤标志物				
DCP/(mAU \cdot mL ⁻¹)	36.5(25.0,285.5)	25.0(18.3,35.5)	23.0(19.0,28.0)	28.5(23.3,35.5)
AFP/(ng \cdot mL ⁻¹)	4.9 \pm 3.5	5.5 \pm 10.1	2.6 \pm 1.1	2.7 \pm 1.1
miR-21*	7.5 \pm 0.6	7.3 \pm 0.9	6.3 \pm 0.8	6.4 \pm 0.6
肿瘤特征				
肿瘤大小/cm	3.9 \pm 2.7	3.6 \pm 2.1	3.8 \pm 2.1	
肿瘤数目 $n(\%)$				
单发	109(76.8)	19(95.0)	47(77.1)	
多发	33(23.2)	1(5.0)	14(23.0)	
包膜 $n(\%)$				
无/不完整	59(41.6)			
完整	83(58.5)			
分级 $n(\%)$				
I~II	82(57.7)			
III	60(42.3)			
MVI $n(\%)$				
M ₀	97(68.3)			
M ₁₋₂	45(31.7)			
CNLC $n(\%)$				
I	110(77.5)			
II~III	32(22.5)			



AFP:甲胎蛋白;HCC:肝细胞癌;HCA:肝腺瘤;MVI:微血管侵犯;CNLC:中国肝癌分期; * miR-21 的相对表达值。

2.2 血浆异常凝血酶原和 miR-21 的表达 结果(图 1A)显示:DCP 在 AFP 阴性 HCC 患者中的表达显著高于其他 3 组,在 FNH 和 HCA 组间差异无统计学意义。结果(图 1B)显示:血浆 miR-21 在对照组和 FNH 患者中的表达水平相似,差异无统计学意义($P=0.103$)。而 HCA 患者中血浆 miR-21 的表达显著高于 FNH 患者($P<0.001$,倍数差异=2.03)和对照组($P<0.001$,倍数差异=1.78);AFP 阴性 HCC 患者血浆 miR-21 的表达在 4 类人

群中最高,是 FNH 人群的 2.43 倍($P<0.001$),HCA 人群的 1.21 倍($P=0.351$)。相关性分析(图 1C)表明,血浆 miR-21 的表达与其他临床病理参数无相关性。

2.3 miR-21 的靶基因预测及信号通路分析 结果(图 2)显示:共鉴定出 167 个潜在靶基因,这些靶基因大多聚集在 MAPK、Ras、TGF- β 等促细胞增殖的转导通路。

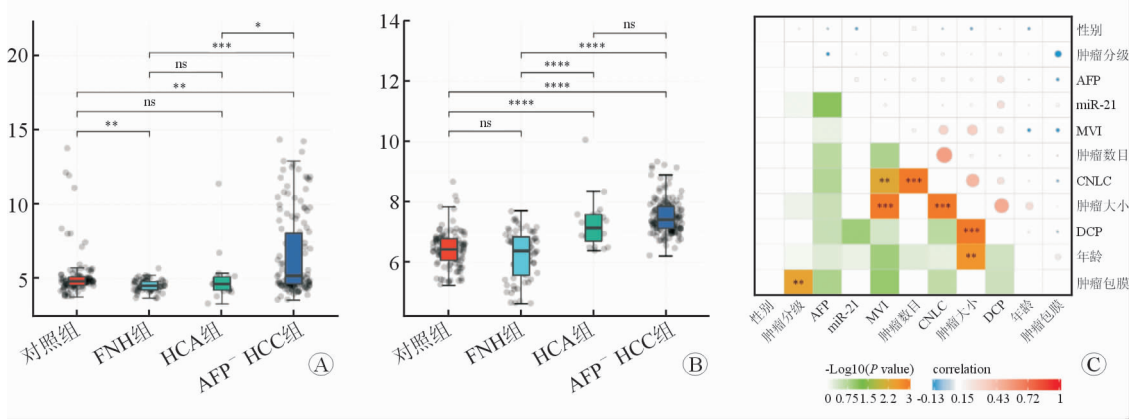


图1 DCP和血浆miR-21在4组患者中的表达差异

A: DCP在4组中的表达差异;B: 血浆miR-21在4组中的表达差异;C: miR-21的表达与其他临床病理参数的相关性。* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$; **** $P < 0.0001$; ns: 差异无统计学意义。

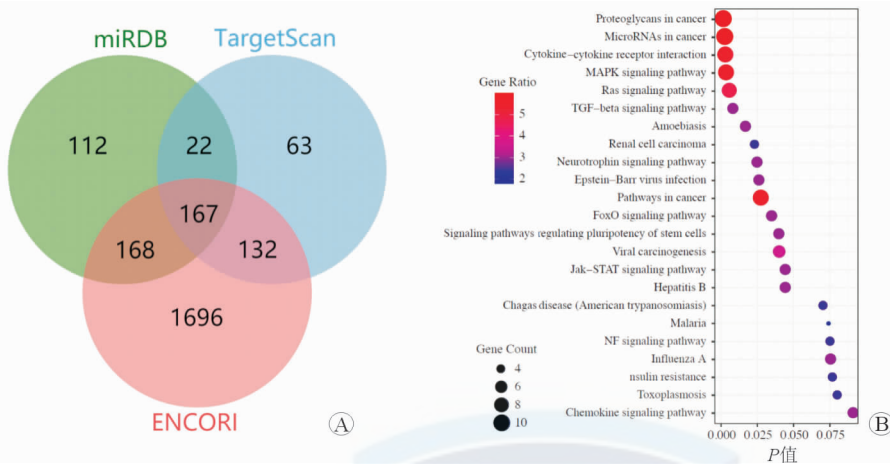


图2 miR-21的功能分析

A: miR-21靶基因预测;B: miR-21靶基因KEGG信号通路分析。

2.4 血液学指标鉴别FNH的效能分析 结果(表2、图3)显示:miR-21在区分FNH与AFP阴性HCC的AUC为0.914,特异度为92.3%,灵敏度为75.4%。而区分FNH与HCA的AUC为0.806,特异度为50.8%,灵敏度为100%。进一步按临床治疗决策分组,miR-21区分无须手术的FNH病例和

需要手术的病例(HCC和HCA)AUC为0.900,特异度为75.4%,灵敏度为88.9%。以上鉴别诊断的准确度均优于DCP。因miR-21的灵敏度较高,而DCP的特异度较高,将miR-21和DCP联合应用可进一步提高鉴别诊断的准确度。

表2 血液学分子标志物的鉴别诊断效能分析

血液学指标	AUC(95%CI)	灵敏度/%	特异度/%	阴性预测值	阳性预测值
FNH vs AFP ⁻ HCC					
miR-21	0.914(0.871~0.956)	92.25	75.41	80.70	89.73
DCP	0.781(0.720~0.843)	49.30	98.36	45.45	98.59
miR-21 + DCP	0.936(0.904~0.969)	83.80	86.89	69.74	93.70
FNH vs HCA					
miR-21	0.806(0.703~0.909)	100.00	50.82	100.00	40.00
DCP	0.570(0.404~0.737)	40.00	83.61	80.95	44.44
miR-21 + DCP	0.834(0.732~0.936)	60.00	95.08	87.88	80.00
FNH vs HCA + AFP ⁻ HCC					
miR-21	0.900(0.856~0.945)	88.89	75.41	71.88	90.57
DCP	0.755(0.693~0.818)	45.06	98.36	40.27	98.65
miR-21 + DCP	0.923(0.888~0.958)	90.74	77.05	75.81	91.30

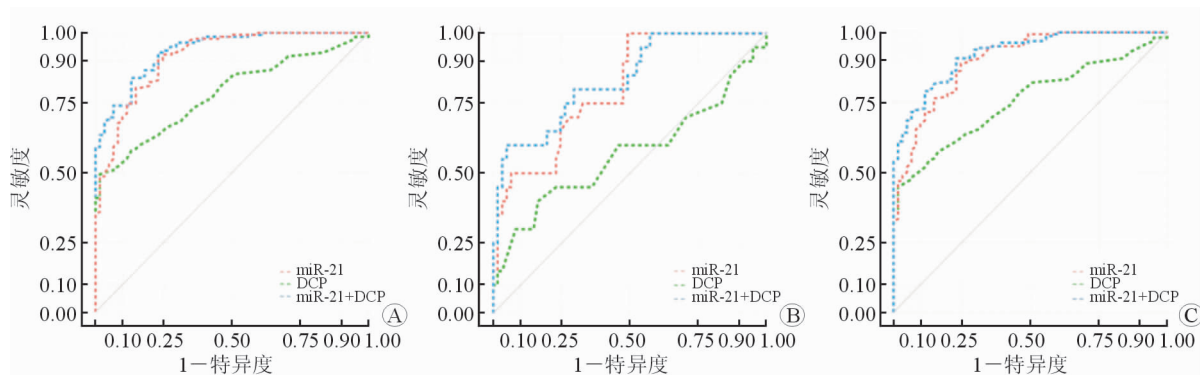


图3 血液学指标鉴别FNH与AFP⁻HCC的ROC分析

A:血液学指标区分FNH和AFP阴性HCC的ROC曲线;B:血液学指标区分FNH和HCA的ROC曲线;C:血液学指标区分无需手术治疗的FNH病例和需手术治疗的病例(HCA+HCC)的ROC曲线。

3 讨论

FNH是发病率仅次于肝血管瘤的第二大肝脏良性占位。尽管FNH与肝硬化有相似的病理学特征改变,但FNH无肿瘤相关基因突变,不会进展为HCC。有研究表明,FNH发病率为0.3%~3%,好发于年轻女性(男女比例为1:8)^[8],但FNH的发生并不依赖于激素^[9]。本研究显示,FNH平均年龄为34.9岁,显著低于HCA(42.0岁)和HCC病例(61.1岁)。绝大多数FNH病例是在体检时意外发现,患者无特殊症状。

大部分FNH与HCC可通过增强CT或者MRI进行鉴别诊断,但临床上也有一些非典型的FNH,因其内部出现脂肪沉积,出血或钙化导致动脉期不均匀强化(与HCC类似)。同时,小于3cm的FNH无中心瘢痕,使得其与HCC或HCA在影像学上较难鉴别。许多FNH因误诊或无法判断性质而选择了手术切除或介入治疗,给患者带来不必要的手术创伤;而一些AFP阴性的HCC患者也会因为误判为FNH从而错失最佳手术时机。因此,术前准确鉴别出占位性质,对治疗方式的决策以及患者预后的改善具有重要意义。有学者^[10]试图采用肝脏弹性超声来鉴别FNH与HCA,该研究共纳入88例患者(其中65例FNH,23例HCA),通过肝脏弹性超声区分2类患者的平均AUC只有0.68,准确度较差无临床实用价值。而采用肝胆特异性MRI造影剂Gd-BOPTA或Gd-EOB-DTPA可显著提高FNH的诊断准确度^[11-12],但临床应用常受限于造影剂昂贵、MRI预约周期较长以及造影剂过敏等因素,无法常规开展。本研究基于血液学指标miR-21来鉴别不典型FNH与AFP阴性的

HCC,AUC达0.914,诊断特异度为92.3%,灵敏度为75.4%,具有低成本、检测方便迅速等优点和极高的临床应用价值。

miR-21是一种促癌miRNA,在肝癌、结直肠癌等多种肿瘤中均高表达^[13]。miR-21可通过调控PTEN/PI3K/AKT等信号通路促进肿瘤的增殖^[14],是一种潜在的分子标志物。而外周血循环miR-21在FNH和HCA病例中的表达目前尚无研究报道。本研究发现血浆miR-21在FNH病例和无肝脏占位的对照人群中表达相似,在HCA患者和AFP阴性的HCC患者中表达显著升高。信号通路分析显示,miR-21的靶基因多集中在肿瘤相关信号通路或增殖相关通路。结果提示血浆miR-21可准确地将无需手术治疗的FNH和需要手术切除的HCA和AFP阴性HCC区分开来。纳入的62例FNH中13例为非典型FNH(术前增强MRI倾向恶性肿瘤),采用miR-21和DCP联合指标进行鉴别,其中10例可获得正确的判断,从而避免有创的手术治疗。

综上所述,本研究首次探讨血浆miR-21在FNH病例、HCA病例及AFP阴性HCC病例中的表达情况,为临床肝肿瘤的鉴别及治疗方式的选择提供了新思路,但是也存在一些不足,HCA及FNH发病率相对较低,因此样本量偏小;另外,肝癌样本局限为乙肝背景,与国外丙肝及酒精肝引发的肝癌存在一定差别;本研究为单中心研究,仅采用了中国汉族人群作为研究对象,研究结果仍需国际多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] RONCALLI M, SCIARRA A, TOMMASO L D. Benign

- hepatocellular nodules of healthy liver; focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2016, 22(2): 199-211.
- [2] 《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》编写专家委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. *中国临床医学*, 2020, 28(2): 140-160. Experts Committee of Practice guidelines for diagnosis and treatment of primary hepatic carcinoma (v. 2019). Practice guidelines for diagnosis and treatment of primary hepatic carcinoma (v. 2019)[J]. *Chinese Journal of Clinical Medicine*, 2020, 28(2): 140-160.
- [3] SHIH Y T, WANG M C, ZHOU J, et al. Endothelial progenitors promote hepatocarcinoma intrahepatic metastasis through monocyte chemotactic protein-1 induction of microRNA-21[J]. *Gut*, 2015, 64(7): 1132-1147.
- [4] WU H, NG R, CHEN X, et al. MicroRNA-21 is a potential link between non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma *via* modulation of the HBP1-p53-Srebp1c pathway[J]. *Gut*, 2016, 65(11): 1850-1860.
- [5] ZHOU J, YU L, GAO X, et al. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(36): 4781-4788.
- [6] WEN Y, HAN J, CHEN J, et al. Plasma miRNAs as early biomarkers for detecting hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(7): 1679-1690.
- [7] HU J, WANG Z, LIAO B Y, et al. Human miR-1228 as a stable endogenous control for the quantification of circulating microRNAs in cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(5): 1187-1194.
- [8] VILGRAIN V. Focal nodular hyperplasia[J]. *Eur J Radiol*, 2006, 58(2): 236-245.
- [9] MATHIEU D, KOBEITER H, MAISON P, et al. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver [J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(3): 560-564.
- [10] TAIMR P, KLOMPENHOUWER A J, THOMEER M G J, et al. Can point shear wave elastography differentiate focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma[J]. *J Clin Ultrasound*, 2018, 46(6): 380-385.
- [11] NOWICKI T K, MARKIET K, IZYCKA-SWIESZEWSKA E, et al. Efficacy comparison of multi-phase CT and hepatotropic contrast-enhanced MRI in the differential diagnosis of focal nodular hyperplasia; a prospective cohort study [J]. *BMC gastroenterol*, 2018, 18(1): 10.
- [12] 刘茂童, 陆健, 张学琴, 等. 钆塞酸二钠增强 MRI 定量评估肝脏局灶性病变的强化方式[J]. *临床放射学杂志*, 2020, 39(10): 1971-1976; LIU M T, LU J, ZHANG X Q, et al. The quantitative evaluation of Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI in the diagnosis of focal hepatic lesions[J]. *Journal of Clinical Radiology*, 2020, 39(10): 1971-1976.
- [13] PFEFFER S R, YANG C H, PFEFFER L M. The role of miR-21 in cancer [J]. *Drug Dev Res*, 2015, 76(6): 270-277.
- [14] LIU H Y, ZHANG Y Y, ZHU B L, et al. MiR-21 regulates the proliferation and apoptosis of ovarian cancer cells through PTEN/PI3K/AKT [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(10): 4149-4155.

[本文编辑] 翟铖铖

