

二维剪切波弹性成像在慢性乙型肝炎中的应用进展

陈菲艳¹, 郝霖萍^{2*}

¹西安医学院, 陕西 西安

²西安市第九医院超声医学科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年12月9日; 录用日期: 2023年1月2日; 发布日期: 2023年1月11日

摘要

慢性乙型肝炎是导致肝纤维化、肝硬化、肝癌、门静脉高压、胃底食管静脉曲张的常见原因, 近年来超声二维剪切波弹性成像作为无创检测肝纤维化的技术, 已在临床广泛应用, 本文介绍此技术在慢性乙型肝炎患者肝脏疾病及并发症方面的应用进展。

关键词

二维剪切波弹性成像, 慢性乙型肝炎, 肝纤维化, 肝细胞癌, 门静脉高压

Application of Two-Dimensional Real-Time Shear Wave Elastography in Chronic Hepatitis

Feiyan Chen¹, Jiping Hao^{2*}

¹Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

²Department of Ultrasound, Ninth Hospital of Xi'an, Xi'an Shaanxi

Received: Dec. 9th, 2022; accepted: Jan. 2nd, 2023; published: Jan. 11th, 2023

Abstract

Chronic hepatitis B is a common cause of liver fibrosis, cirrhosis, liver cancer, portal hypertension, and gastric fundus esophageal varices. In recent years, ultrasonic two-dimensional shear wave

*通讯作者。

elasticity as a non-invasive technique for detecting liver fibrosis, has been widely used in clinical practice. This article introduces the progress of this technique in the application of liver diseases and complications in patients with chronic hepatitis B.

Keywords

Two-Dimensional Shear Wave Elastography, Chronic Hepatitis B, Liver Fibrosis, Hepatocellular Carcinoma, Portal Hypertension

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染呈世界性流行, 中国作为流行区之一, 目前约有 7000 万~8000 万慢性 HBV 感染者。乙型肝炎病毒对肝脏的慢性损伤, 随着病情的发展, 可能会导致肝纤维化、肝硬化、原发性肝细胞癌等疾病[1]。肝活检一直被视为诊断肝脏疾病的“金标准”, 但作为侵入性检查, 可导致并发症。有研究称经皮肝活检术所致疼痛、出血、胆道损伤及死亡的发生率分别为 2.3%、0.6%、0.2%和 0.8%, 超声内镜引导下肝活检术所致出血的发生率为 1.2% [2]。肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)、上消化道内镜检查分别是诊断门静脉高压、胃底食管静脉曲张的“金标准”, 但医疗成本较高、操作复杂[3], 且均为侵入性操作, 患者需承担一定的痛苦, 多数难以接受反复检查[4] [5]。超声二维剪切波弹性成像(two-dimensional real-time shear wave elastography, 2D-SWE)技术操作简便、可重复、无创且安全, 近年来被应用于评估肝纤维化程度、预测肝细胞癌、门静脉高压及胃食管静脉曲张, 本文就此技术在慢性乙型肝炎(Chronic Hepatitis B, CHB)中的应用进展进行阐述。

2. 二维剪切波弹性成像的基本原理

二维剪切波弹性成像是目前最新的超声弹性成像技术, 其利用探头发射聚焦声脉冲, 在不同深度的组织持续聚焦, 激发感兴趣区内组织, 使其产生局灶性纵向位移, 通过检测剪切波在组织内传播速度计算肝脏硬度(liver stiffness measurement, LSM)值[6]。肝脏硬度值通常用杨氏模量(E)值表示, 计算使用的公式为 $E = 3\rho C^2$, 其中 ρ 为组织密度, C 为剪切波速度[7]。

3. 评估肝纤维化

乙型肝炎病毒所致的慢性肝损伤可激活星状细胞成肌成纤维细胞, 肌成纤维细胞分泌细胞外基质蛋白, 该蛋白累积形成纤维瘢痕, 进而导致肝纤维化[8]。肝纤维化的早期诊断和准确分期可指导临床管理计划, 延缓或阻止进展为肝硬化[9]。肝纤维化诊断的“金标准”是组织病理学检查, 其它方法包括血清学检查和影像学检查, 血清学检查的指标有天冬氨酸转氨酶与血小板比率指数(aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI)、King 评分、肝纤维化 4 因子指数(FIB-4)和 Forns 指数等, 影像学检查方法有核磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)以及超声弹性成像[10]。

2D-SWE 评估慢性乙型肝炎纤维化的研究已在临床开展。毛翠莲等以病理检查结果的纤维化分期与 SWE 测值进行比较, 得出肝纤维化分期 F1 期、F2 期、F3 期、F4 期的弹性模量值分别为 (7.171 ± 1.819) kPa、 (10.300 ± 3.121) kPa、 (15.540 ± 4.341) kPa、 (23.919 ± 5.698) kPa, 差异均具有统计学意义, 肝纤维化分期

≥F2 期、≥F3 期和 F4 期的曲线下面积分别为 0.940、0.947 和 0.949, 该研究证实此技术能精确地区分肝纤维化程度, 具有潜在的临床实用价值[11]。一项多中心研究结果发现 2D-SWE 诊断 CHB 感染组肝硬化(F4 期)的曲线下面积显著高于慢性肝炎患者组, 以 LSM 值范围为 8.4~11.0 Kpa 排除和诊断慢性感染组肝硬化的准确率达 81.2%。这有助于指导抗病毒治疗, 因为慢性感染患者丙氨酸氨基转移酶水平通常正常, 除非有疾病进展的证据, 特别是肝硬化, 否则不需要抗病毒治疗[12]。郭欢仪等发现 2D-SWE 诊断 CHB 胆红素升高组 ≥F2 期、≥F3 期及 F4 期的阈值(10.46 Kpa、10.94 Kpa、15.88 Kpa)高于胆红素正常组(7.62 Kpa、8.26 Kpa、11.01 Kpa)。这可能是因为肝细胞性黄疸引起的胆汁淤积, 细胞损伤水肿、坏死或细胞间隙压力升高致肝组织硬度升高, 所以, 2D-SWE 在检测时应注意影响因素[13]。壮健等采用血清学指标透明质酸、IV 型胶原、III 型前胶原、PLT 和 LSM, 基于 LASSO 回归建立的无创列线图诊断 CHB 显著肝纤维化(F2-F4 期)的效能高于 LSM、APRI、King 评分、Forns 指数和 FIB-4 指数, 差异均有统计学意义。经 ROC、Calibration、和 Decision 曲线显示该模型的预测效能、一致性和获益性均较好[14]。

将 2D-SWE 与血清学检查相比, 陈晓玲等发现 SWE 的诊断 CHB 纤维化(F1~F3 期)效能优于 γ -谷氨酰转肽酶/血小板比值(GPR), 其对丙氨酸氨基转移酶(alanineaminotransferase, ALT) $\leq 2 \times$ ULN (正常上限值)的 CHB 患者具有较高诊断效能。对于 F1-F3 期肝纤维化, SWE 诊断 ALT $\leq 1 \times$ ULN 患者的效能优于 $1 \times$ ULN $<$ ALT $\leq 2 \times$ ULN。部分 CHB 患者 ALT 可正常或仅轻度升高, 此时可能存在肝纤维化, 纤维化程度与 ALT 水平无显著相关, 但 2D-SWE 可早于肝功能改变检测出肝纤维化[15]。2D-SWE 与其它影像学检查手段比较的研究较少, 一项纳入 72 项研究的荟萃分析结果显示 2D-SWE 和 MRE 在 CHB 中诊断显著纤维化、晚期纤维化和肝硬化的 ROC 曲线下面积分别为 0.89、0.97、0.95 和 0.97、0.94 和 0.97。该结果表明 MRE 和 2D-SWE 诊断 CHB 患者肝纤维化效能基本相当[16]。

4. 预测 CHB 患者肝病结局

4.1. 预测肝细胞癌

人体感染乙型肝炎病毒后, 乙型肝炎病毒 DNA 可随机插入人染色体, 诱导染色体突变、缺失, 还能够激活原癌基因, 使抑癌基因突变, 最终诱发肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC) [17]。肝细胞癌早期无明显症状及体征, 因此, 在 CHB 患者中及时发现 HCC 高危人群, 具有重要临床意义。

2D-SWE 在评估 CHB 患者 HCC 发生风险方面发挥一定作用。一项回顾性研究收集了 291 例 CHB 患者的数据, 多变量 Cox 比例风险回归模型分析结果表明, 年龄较大(≥ 50 岁)和较高的 LSM 值(≥ 10 kPa)是发生 HCC 的独立预测因子[18]。另一项研究基于 CHB 无肝硬化患者的年龄、LSM 值、血小板计数值建立的 APS 评分, 在 ALT 水平正常和较高组均表现良好, 预测 3 年内发生的 HCC 的 AUC 分别为 0.81 和 0.80, 预测 5 年内发生的 HCC 的 AUC 为 0.80、和 0.81。在组织学低炎症组(A0~A1 组)和高炎症组(A2~A3 组), APS 评分具有相似的诊断力。该模型与单独的肝脏硬度值预测相比较, 不受血清 ALT 水平和炎症的影响, 而且适用于没有肝硬化的患者[19]。

4.2. 预测门静脉高压及食管静脉曲张

肝硬化形成时由于肝脏结构纤维化和再生结节形成, 肝血窦的压力升高, 缩血管物质增多, 扩血管物质减少, 导致肝内血管阻力增加而出现门静脉高压, 继而引起胃底食管静脉曲张(gastro esophageal varices, GEV), 曲张静脉破裂出血可危及患者生命安全, 因此无创、早期准确地发现门静脉高压及 GEV 的存在, 具有重要意义。目前, 关于 2D-SWE 的预测能力的研究在临床开展。

2D-SWE 对门静脉高压具有良好的预测效能, 但不同研究者得出的诊断阈值有差异。一项研究结果显示 LSM、脾脏硬度值(Spleen stiffness measurement, SSM)及联合二者预测临床显著门静脉高压(HVPG 达

到 10 mmHg)和严重门静脉高压(HVPG 达到 12 mmHg)的 ROC 曲线下面积分别为 0.78 和 0.68、0.88 和 0.81、0.89 和 0.77。以 $LSM > 12.86$ kPa 或 $SSM > 35.73$ kPa 为阈值界定临床显著门脉高压, 以 $SSM > 41.5$ kPa 为阈值界定严重门脉高压[20]。另一项研究发现 SSM 对诊断肝硬化门静脉高压(HVPG 达到 10 mmHg)的诊断效能优于脾脏厚度及脾脏长径, 敏感性及特异性均超过 90%, 诊断阈值为 19.98 KPa。其原因是脾脏大小受个体差异影响, 门静脉高压患者仅部分脾脏肿大; 而脾脏硬度升高是门静脉高压引起的脾脏充血、组织增生及纤维化的综合反映[21]。

LSM、SSM 用于预测乙型肝炎肝硬化患者有无 GEV、高危或低危 GEV, SSM 比 LSM 均具有更高的准确性。分析原因可能是与肝脏相比, 脾脏受到炎症、胆汁淤积、腹水、肥胖等混杂因素影响较小, 相关数据更具有诊断价值。王雪梅等发现 SSM 预测 GSV 曲线下面积为 0.951, 取阈值 38.08 KPa 时, 敏感度、特异度分别为 80.99%、96.08%, LSM 预测 GSV 的曲线下面积为 0.646, 取阈值 13.16 KPa 时, 敏感度、特异度分别为 83.47%、47.06%。贾恩亮等的研究结果显示 LSM 预测低危和高危 GEV 患者的曲线下面积为 0.678, 取阈值 24.10 KPa 时, 灵敏度为 70.47%、特异度为 61.69%, SSM 预测的曲线下面积为 0.765, 取阈值 38.2 Kpa 时, 灵敏度为 81.35%、特异度为 61.69% [22] [23]。

肝硬度或脾硬度联合其他指标具有更高的预测价值。朱宇莉等发现 SSM + APRI 的预测中重度食管静脉曲张的效能高于 LSM 和 SSM (AUC 分别为 0.88、0.94、0.84、0.87), 且灵敏度和特异度均达到 90% 左右, 研究者认为这两指标的联合有助于临床筛查高危患者[24]。孙逸飞的一项研究结果显示, 单独 SSM 或脾厚度诊断需要治疗的胃底食管静脉曲张(varices needing treatment, VNT)的灵敏度分别为 100%、78.3%, 特异度分别为 73.2%、87.8%, 二者联合后灵敏度(100%)及特异度(75.6%)有所改善。脾厚度和 SSM 及二者联合的 ROC 曲线下面积分别为 0.879、0.901、0.924。由此可见, 仅凭单一的 SSM 指标诊断 VNT 效果欠佳, 联合脾厚度指标可提高诊断的准确性[25]。余敏睿等发现 2D-SWE 测量的脾硬度联合 PLT/脾直径建立的无创性诊断模型可用于辅助判断乙型肝炎肝硬化患者中重度 GEV, 准确度较单独使用肝硬度或脾硬度判断 GEV 高, 但判断中重度 GEV 的敏感度和特异度均未达到 90% (敏感度为 79.10%, 特异度为 81.19%), 研究者认为尚不能取代胃镜检查[26]。

4.3. 其他方面

一项前瞻性观察研究结果显示失代偿期肝硬化患者经抗病毒治疗后, LSM 值持续降低者没有发生肝脏相关事件(胃或食管静脉曲张出血、自发性细菌性腹膜炎、肝性脑病、肝肺综合征、肝肾综合征和肝衰竭、肝细胞癌或肝脏相关死亡), 发生肝脏相关事件者 LSM 值的变化呈波动趋势。受试者工作特征曲线分析表明, 抗病毒治疗后每年定期随访期间的最后一次的 LSM 值对肝脏相关事件预测能力显著优于血清肝纤维化标志物。其预测无肝脏相关事件发生时, 取 LSM 值 < 14.3 kPa 时, 特异度为 74%, 灵敏度为 70%。该文献首次研究了接受抗病毒治疗的 CHB 失代偿期肝硬化患者的肝脏硬度水平及其动态变化的预测价值。该研究认为 LSM 的降低是因为抗病毒药物抑制乙型肝炎病毒 DNA 复制, 致使炎症消退, 改善了肝内胆汁淤积及门脉高压[27]。基于国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、肿瘤最大径、LSM 值构建的模型及 LSM 值结合 INR、层粘连蛋白(laminin, LN)构建的模型对原发性肝细胞癌切除术后肝衰竭具有良好的预测效能, 有助于临床医师术前评估肝脏储备功能[28] [29]。

5. 优势及局限性

超声二维剪切波弹性成像技术检测肝脏硬度具有无创、简便、快速、准确性较高、可重复性好、不易受腹水影响等优势, 但患者不能配合呼吸、肥胖、肝硬化程度过重、声窗条件不佳等可能导致检测失败[30]。肝纤维化的检测会受一些混杂因素的影响。肝内胆汁淤积可导致肝纤维化等级高估, 而且将 LSM

与总胆红素结合不能提高对肝纤维化等级的准确评估[31]。肝脂肪变性对纤维化诊断的影响存在争议, 有研究发现轻度脂肪变性会导致高估肝纤维化程度, 中-重度脂肪变性会导致低估或高估肝纤维化程度[32]。而另一项研究表明明显脂肪变性仅导致高估肝纤维化程度[33]。

6. 展望

2D-SWE 对 CHB 患者肝纤维化程度具有良好的评估价值, 已在临床广泛应用, 但评估时应尽可能避免混杂因素的影响。其在预测门静脉高压及食管静脉曲张方面有辅助诊断作用, 肝硬度或脾硬度联合其他指标可以提高预测效能。关于预测肝细胞癌方面的研究文献较少, 对肝硬度值的动态监测如何帮助调整治疗方案仍然未知, 未来可在这两方面进一步探究。

参考文献

- [1] 白娜. 慢性乙型肝炎与肝硬化患者血清乙型肝炎表面抗原及乙型肝炎病毒 DNA 载量水平比较[J]. 实用医技杂志, 2019, 26(10): 1269-1270.
- [2] 马文培, 黄芳, 童婷, 等. 超声内镜引导下肝活检术与经皮肝活检术不同活检针在肝占位病变中的应用对比研究[J]. 中国医学装备, 2022, 19(3): 110-113.
- [3] 张晓丰, 陈金军. 肝硬化门静脉高压的无创筛查管理[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(6): 1220-1223.
- [4] 王小伟, 孙建刚. 超声对乙型肝炎肝硬化患者肝静脉压力梯度的评估价值[J]. 中华全科医学, 2017, 15(5): 844-846.
- [5] 韩羽, 虞华瑾, 王雷, 等. 实时组织弹性成像与 MSCT 对肝硬化合并食管静脉曲张诊断价值比较[J]. 医学影像学杂志, 2022, 32(3): 453-456.
- [6] 李洁, 杨晓青, 齐素艳, 等. 二维实时剪切波弹性成像诊断慢性肝病肝纤维化的危险因素分析[J]. 河北医药, 2021, 43(23): 3578-3581.
- [7] 鹿晋铭, 欧志宇, 苗芸. 剪切波弹性成像在肾移植中的应用进展[J]. 器官移植, 2022, 13(2): 266-270.
- [8] Dhar, D., Baglieri, J., Kisseleva, T., et al. (2020) Mechanisms of Liver Fibrosis and Its Role in Liver Cancer. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, NJ)*, **245**, 96-108. <https://doi.org/10.1177/1535370219898141>
- [9] Virarkar, M., Morani, A.C., Taggart, M.W., et al. (2021) Liver Fibrosis Assessment. *Seminars in Ultrasound, CT, and MR*, **42**, 381-389. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2021.03.003>
- [10] 李涛, 李勇忠, 谭敦勇, 等. 肝纤维化无创诊断的现状分析[J]. 中国当代医药, 2019, 26(32): 28-31.
- [11] 毛翠莲, 林红军, 巩海燕. 实时剪切波弹性成像技术在慢性乙型肝炎肝纤维化程度定量评估中的临床研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(8): 1142-1145.
- [12] Gao, Y., Zheng, J., Liang, P., et al. (2018) Liver Fibrosis with Two-Dimensional US Shear-Wave Elastography in Participants with Chronic Hepatitis B: A Prospective Multicenter Study. *Radiology*, **289**, 407-415. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018172479>
- [13] 郭欢仪, 吕素琴, 廖梅, 等. 肝细胞性黄疸对实时二维剪切波弹性成像评估肝纤维化分期的影响[J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(10): 912-915.
- [14] 壮健, 朱韦文, 张超. 基于 LASSO 回归的慢性乙型肝炎肝纤维化无创诊断模型的构建及验证[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(8): 1790-1795.
- [15] 陈晓玲, 宋倩. 剪切波弹性成像和 γ -谷氨酰转肽酶/血小板比用于诊断慢性乙型肝炎患者肝纤维化[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(10): 1499-1503.
- [16] Dong, B., Lyu, G., Chen, Y., et al. (2021) Comparison of Two-Dimensional Shear Wave Elastography, Magnetic Resonance Elastography, and Three Serum Markers for Diagnosing Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 1077-1089. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1880894>
- [17] 张晓荣, 李微. 乙型肝炎相关肝细胞癌患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平与微血管侵犯的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(22): 3294-3297.
- [18] Jeong, J.Y., Sohn, J.H., Sohn, W., et al. (2017) Role of Shear Wave Elastography in Evaluating the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B. *Gut and Liver*, **11**, 852-859. <https://doi.org/10.5009/gnl16521>

- [19] Zhang, T., Zhang, G., Deng, X., *et al.* (2021) APS (Age, Platelets, 2D Shear-Wave Elastography) Score Predicts Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B. *Radiology*, **301**, 350-359. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021204700>
- [20] Zhu, Y.L., Ding, H., Fu, T.T., *et al.* (2020) Diagnostic Accuracy of Liver and Spleen Stiffness by Two Dimensional Shear Wave Elastography for Portal Hypertension in Hepatitis B-Related Cirrhosis. *Chinese Medical Journal*, **100**, 1654-1657.
- [21] 王鹏, 唐少珊, 任卫东. 实时剪切波弹性成像测量脾脏硬度评价肝硬化门静脉高压[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(5): 697-700.
- [22] 王雪梅, 张瑶, 杨学平, 等. 二维剪切波弹性成像评价肝脾硬度对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(5): 1081-1084.
- [23] 贾恩亮, 李瑛琪, 董文娟, 等. 肝脏及脾脏剪切波弹性成像评价乙型肝炎后肝硬化患者食管胃底静脉曲张程度的研究[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(12): 1097-1100.
- [24] 朱宇莉, 丁红, 付甜甜, 等. 二维剪切波弹性成像技术联合 APRI 指数预测中重度食管胃底静脉曲张的临床价值[J]. 中国超声医学杂志, 2021, 37(2): 150-152.
- [25] 孙逸飞, 张伟鹏, 黄丽萍. 脾脏剪切波弹性成像对需要治疗的乙型肝炎肝硬化食管胃底静脉曲张的无创评估[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(6): 529-533.
- [26] 余敏睿, 杨杰, 王进勇, 等. 二维剪切波弹性成像测量脾硬度联合血小板/脾直径对乙型肝炎肝硬化患者中重度食管胃静脉曲张的评估价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(7): 1572-1577.
- [27] Ye, J., Huang, Y., Sun, Y., *et al.* (2021) Dynamic Monitoring with Shear Wave Elastography Predicts Outcomes of Chronic Hepatitis B Patients with Decompensated Cirrhosis. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 1613. <https://doi.org/10.21037/atm-21-3142>
- [28] 龙海怡, 谢晓燕, 苏丽娅, 等. 基于剪切波弹性成像技术构建肝细胞癌切除术后肝衰竭预测模型[J]. 中华超声影像学杂志, 2020, 29(5): 399-404.
- [29] 薛立云, 付甜甜, 丁红, 等. 二维剪切波弹性成像对原发性肝细胞癌切除术后肝衰竭的预测价值[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(39): 3075-3080.
- [30] 梁萍, 郑荣琴. 二维剪切波弹性成像评估慢性乙型肝炎肝纤维化临床应用指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(2): 255-261.
- [31] Guo, H., Liao, M., Jin, J., *et al.* (2020) How Intrahepatic Cholestasis Affects Liver Stiffness in Patients with Chronic Hepatitis B: A Study of 1197 Patients with Liver Biopsy. *European Radiology*, **30**, 1096-1104. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06451-x>
- [32] Ye, J., Wang, W., Feng, S., *et al.* (2020) Precise Fibrosis Staging with Shear Wave Elastography in Chronic Hepatitis B Depends on Liver Inflammation and Steatosis. *Hepatology International*, **14**, 190-201. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10017-1>
- [33] Xie, X., Feng, Y., Lyu, Z., *et al.* (2021) Liver Stiffness as Measured by Two-Dimensional Shear Wave Elastography Overestimates the Stage of Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B and Hepatic Steatosis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **45**, Article ID: 101421. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.03.021>