

异常凝血酶原联合甲胎蛋白检测 在HBV相关肝细胞癌中的诊断价值

孙明辉^{1,2}, 刘龙^{1,3}, 杨瑞萍^{1,3}, 雷旭¹, 刘艳清¹, 陈泽芳¹, 杨靖^{1,3}, 李健^{1,3}, 谭华炳¹ (1.湖北医药学院附属人民医院肝病研究所/感染性疾病科, 湖北 十堰 442000; 2.房县精神卫生中心 内科, 湖北 房县 442100; 3.湖北医药学院生物医药研究院, 湖北 十堰 442000)

摘要: 目的 探讨异常凝血酶原 (protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, PIVKA-II) 联合甲胎蛋白 (α -fetoprotein, AFP) 检测在HBV相关肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中的诊断价值, 方法 选取2017年2月至2018年1月于湖北医药学院附属人民医院治疗的HBV相关HCC患者258例为研究对象, 检测患者血清AFP和PIVKA-II水平, 分析不同肝癌分期、HBV基因型、HBV DNA载量及HBV感染时长患者AFP和PIVKA-II水平的差异, 计算AFP和PIVKA-II检测HBV相关HCC患者的阳性率、敏感性和特异性。结果 不同HBV基因型和不同HBV感染时长的HCC患者血清AFP和PIVKA-II水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 不同HBV DNA载量和肝癌分期HCC患者血清AFP和PIVKA-II水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。PIVKA-II联合AFP检测的阳性预测值、敏感度和特异性分别为91.01%、84.57%和88.24%, 均显著高于PIVKA-II和AFP单独检测 ($P < 0.05$)。结论 血清PIVKA-II与AFP联合检测可作为临床筛查HBV相关HCC患者的重要指标, HBV DNA载量、临床肝癌分期结合血清AFP和PIVKA-II水平有助于HCC的早发现、早诊断、早治疗。

关键词: 肝炎病毒, 乙型; 肝细胞癌; 甲胎蛋白; 异常凝血酶原; 临床诊断

Diagnostic value of detection of protein induced by vitamin K absence or antagonist-II combined with alpha-fetoprotein in patients with HBV associated hepatocellular carcinoma

SUN Ming-hui^{1,2}, LIU Long^{1,3}, YANG Rui-ping^{1,3}, LEI Xu¹, LIU Yan-qing¹, CHEN Ze-fang¹, YANG Jing^{1,3}, LI Jian^{1,3}, TAN Hua-bing¹ (1.Institute of Hepatology/Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China; 2.Department of Medicine, Fangxian County Mental Health Center, Fangxian 442100, Hubei Province, China; 3.Biomedical Research Institute, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of detection of protein induced by vitamin K absence (PIVKA-II) combined with alpha-fetoprotein (AFP) in patients with HBV associated hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Total of 258 cases with HBV associated HCC in Renmin Hospital, Hubei University of Medicine from February 2017 to January 2018 were selected. The serum levels of AFP and PIVKA-II were detected. The levels of AFP and PIVKA-II in patients with different stages of liver cancer, different HBV DNA loads, different HBV genotypes and different periods of HBV infection were analyzed. The positive rate, sensitivity and specificity of AFP combined with PIVKA-II detection in patients with HBV associated HCC were calculated. **Results** There were no significant differences in serum AFP and PIVKA-II levels between patients with different HBV genotypes and HBV infection periods ($P > 0.05$), and there were significant differences in serum AFP and PIVKA-II levels between patients with different HBV DNA loads and liver cancer stages ($P < 0.05$). The positive predictive value, sensitivity and specificity of PIVKA-II combined with AFP were 91.01%, 84.57% and 88.24%, respectively, which were significantly higher than those of PIVKA-II and AFP alone ($P < 0.05$). **Conclusions** The combined detection of serum PIVKA-II

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2018.04.001

基金项目: 湖北医药学院附属人民医院创新团队项目 (201504); 2018年湖北省教育厅基金项目 (B2018117); 2018年北京医药卫生健康公益基金会科研项目

通讯作者: 谭华炳 Email: renmthb@163.com

and AFP can be used as important indexes for clinical screening of patients with HBV associated HCC. HBV DNA loads, clinical liver cancer stages combined with serum AFP and PIVKA-II levels are helpful for early detection, early diagnosis and early treatment of HCC.

Key words: Hepatitis B virus; Hepatocellular carcinoma; Alpha-fetoprotein; Protein induced by vitamin K absence; Clinical diagnosis

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)作为原发性肝癌的一种主要病理类型,是临床最常见的恶性肿瘤之一,发病率居恶性肿瘤的第6位,病死率居第3位^[1]。HCC在中国的发病率和致死率排在所有癌症的第3位,仅次于肺癌和胃癌^[2]。HCC的发生发展可由多种因素引起,如HBV/HCV感染、黄曲霉素、酒精及脂肪肝等,其中HBV感染与HCC发生发展的关系最为密切,约75%~80%的HCC患者由HBV感染引起^[3,4],中国、欧美国家及日本等HCC病因存在显著差异。中国是HBV感染大国,感染率为7.18%^[5],是HCC的最主要病因。近80%的HCC患者确诊时已是中晚期,病死率高^[6]。因此,在HBV感染者中进行HCC早期筛查对改善预后具有重要意义。

甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)是临床常用的HCC早期筛查的血清学标志物。但在HCC患者中AFP检测的灵敏度和特异性分别在39%~64%和76%~91%,其中约40%的HCC患者AFP呈阴性^[7,8],在小细胞肝癌(肿瘤直径<5 cm)患者中AFP的阳性率仅为25%。欧洲肝癌患者的AFP阴性率更高,肝内胆管癌、高分化和低分化的HCC或HCC已坏死液化者均可见未增高的AFP水平^[9]。AFP单项检测对HCC诊断的灵敏度和特异性已无法满足临床需求^[10]。在欧美国家,AFP已不作为HCC早期筛查的指标,由于我国HCC病因与欧美国家不同,多个指南仍将AFP作为HCC早期筛查指标之一^[5,11],但主张多指标联合使用。异常凝血酶原(protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, PIVKA-II)已被国内外多个指南推荐为HCC早期筛查的指标之一^[5,11-14]。国内也有多篇PIVKA-II诊断HCC的报道^[15-20],但这些报道的样本量较小或病因多样,且未针对中国HCC患者的主要病因——HBV感染。本文拟探讨PIVKA-II联合AFP在HBV相关HCC筛查中的价值,以指导其应用。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2017年2月至2018年1月在湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科住院治疗的258例HCC患者为研究对象。其中男性198例,女性60例,平均年龄(51.5 ± 15.1)岁。入组标准^[11]:

①有肝病相关症状,如肝区疼痛、腹胀、纳差、腹部包块、黄疸和发热等。②有HBV感染病史,血清HBeAg阳性,通过病史、体检和辅助检查排除HCV感染、寄生虫感染、糖尿病和脂肪肝等导致的HCC。③体检可发现肝肿大、质地硬和黄疸等,伴或不伴脾肿大、肝掌、蜘蛛痣、腹水及下肢水肿等。④同期CT扫描和(或)MRI动态对比增强检查显示肝脏占位在动脉期快速不均质血管强化(arterial hypervascularity),而静脉期或延迟期快速洗脱(venous or delayed phase washout);如肝脏占位直径 ≥ 2 cm,CT和MRI影像学检查中有1项显示肝脏占位具有上述HCC特征即可诊断为HCC;如果肝脏占位直径1~2 cm,则需CT和MRI两项影像学检查均显示肝脏占位具有上述HCC的特征方可诊断为HCC。另随机选取2017年2月至2018年1月于本院住院治疗的肝炎肝硬化患者100例为对照组。本研究得到湖北医药学院附属人民医院医学伦理委员会同意,所有患者对研究知情同意。

1.2 研究方法 所有入组病例均在评估入组后次日空腹采集静脉血,分离血清24 h内检测,同步检测HBV DNA、HBV血清学标志物、HCV-Ab、HCV RNA、血脂、血糖、肝功能(ALT、AST)、肾功能、PIVKA-II及AFP。根据病史、既往史和个人史将患者分为HBV感染<20年组和 ≥ 20 年组;根据HCC患者CT和MRI等影像检测确定患者TNM分期,分为早期肝癌组(TNM I期、II期)和中晚期肝癌组(TNM III期、IV期)。

1.3 HBV基因型检测 采集患者外周静脉血5 ml,于真空促凝管中静置并分离血清,常规提取血液HBV DNA,进行HBV基因型测定。以提取的HBV DNA为模板,进行PCR扩增,采用HBV基因分型检测试剂盒(基因芯片法)对患者HBV基因型进行测定。根据HBV DNA载量将全部病例分为高HBV载量组($\geq 10^5$ IU/ml)和低HBV载量组($< 10^5$ IU/ml)。分析HBV基因型对HCC发病的影响。

1.4 AFP与PIVKA-II的检测 采集患者外周静脉血5 ml,于真空促凝管中静置并分离血清,采用日本富士G1200化学发光免疫分析仪及原装试剂

(AFP 批号 JDX7061C 至 JDX8063C; PIVKA- II 批号 GDX7061C 至 GDX8063C) 检测 AFP 和 PIVKA- II, 严格按照说明书操作, 质控品的测定值均在要求范围内。AFP 参考值为 $< 20 \text{ ng/ml}$, PIVKA- II 参考值为 $< 40 \text{ mAU/ml}$ 。统计 AFP、PIVKA- II 及两者联合检测的敏感度和特异性。绘制 AFP、PIVKA- II 诊断 HCC 的 ROC 曲线, 计算 ROC 曲线下面积 (AUC)、灵敏度、特异度和 Kappa 值, 分析 PIVKA- II 联合 AFP 在 HCC 诊断中的价值。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间病毒载量、基因型、肝癌分期和感染时间的比较采用独立样本 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体样本的 PIVKA- II 和 AFP 阳性预测值 258 例临床确诊的 HCC 患者, 如以 PIVKA- II $\geq 40 \text{ mAU/ml}$ 判定为阳性, 阳性 225 例, 阳性预测值为 87.21%。以 AFP 检测 $\geq 20 \text{ ng/ml}$ 判定为阳性, 阳性 178 例, 阳性预测值为 68.92%。

2.2 AFP 组内 PIVKA- II 阳性情况 根据 258 例患者血清检测结果, 178 例 AFP 阳性患者中 162 例 (91.01%) PIVKA- II 阳性, 16 例 (8.99%) PIVKA- II 阴性; 80 例 AFP 阴性患者中, 63 例 (78.75%) PIVKA- II 阳性, 即单独检测 PIVKA- II 能够筛选出 78.75% AFP 阴性 HCC 患者。

2.3 PIVKA- II 联合 AFP 检测 HCC 的敏感度和特异性 AFP 的敏感度与特异性分别为 69.00% (178/258) 和 76.00% (76/100), PIVKA- II 的敏感度与特异性分别为 77.91% (201/258) 和 84.00% (84/100), 而 PIVKA- II 联合 AFP 的敏感度与特异性分别为 84.50% (218/258) 和 88.00% (88/100), 见表 1。PIVKA- II 单独检测相较于 AFP 具有更高的敏感度与特异性, 且与影像学诊断结果一致度更高 ($\text{Kappa} = 0.697$), PIVKA- II 联合 AFP 检测的一致度为 0.702, 两者联合检测可进一步提高 HCC 诊断的准确性。分别绘制 PIVKA- II 与 AFP 诊断 HCC 的 ROC 曲线 (图 1), PIVKA- II 曲线下面积为 0.892, 而 AFP 曲线下面积为 0.779, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$), PIVKA- II 对 HCC 的诊断价

值较 AFP 高。

2.4 不同肝癌分期患者血清 AFP 和 PIVKA- II 水平 早期 HCC 患者 (62 例) 血清 AFP 和 PIVKA- II 水平分别为 $(166.05 \pm 327.94) \text{ ng/ml}$ 和 $(185.81 \pm 411.45) \text{ mAU/ml}$, 中晚期 HCC 患者 (196 例) 血清 AFP 和 PIVKA- II 水平分别为 $(1348.46 \pm 700.69) \text{ ng/ml}$ 和 $(13441.09 \pm 23349.84) \text{ mAU/ml}$ 。中晚期 HCC 患者 AFP 和 PIVKA- II 水平均显著高于早期 HCC 患者, 差异有统计学意义 (t 值分别为 -18.16、-7.94, $P < 0.001$), 见表 2。

2.5 不同 HBV DNA 载量 HCC 患者血清 AFP 和 PIVKA- II 水平 HBV DNA 高载量组 (HBV DNA $\geq 10^5 \text{ IU/ml}$) 患者 (184 例) 血清 AFP 和 PIVKA- II 水平分别为 $(1486.87 \pm 586.19) \text{ ng/ml}$ 和 $(14919.22 \pm 24206.91) \text{ mAU/ml}$, HBV DNA 低载量组 (HBV DNA $< 10^5 \text{ IU/ml}$) 患者 (74 例) 血清 AFP 和 PIVKA- II 水平分别为 $(183.19 \pm 344.24) \text{ ng/ml}$ 和 $(227.06 \pm 280.28) \text{ mAU/ml}$, HBV DNA 高载量组患者血清 AFP 和 PIVKA- II 水平显著高于低载量组, 差异有统计学意义 (t 值分别为 -21.94、-8.05, $P < 0.001$), 见表 2。

2.6 不同 HBV 基因型患者血清 AFP 和 PIVKA- II 水平 258 例 HCC 患者中, B 型 HBV 感染者 (182 例) 血清 AFP 和 PIVKA- II 水平分别为 $(1095.01 \pm 790.46) \text{ ng/ml}$ 和 $(10029.02 \pm 8427.12) \text{ mAU/ml}$, C 型 HBV 感染者 (76 例) 血清 AFP 和 PIVKA- II 水平分别为 $(976.03 \pm 708.69) \text{ ng/ml}$ 和 $(10792.74 \pm 9115.47) \text{ mAU/ml}$, 差异无统计学意义 (t 值分别为 1.97、0.27, P 值分别为 0.050、0.825), 见表 2。

2.7 不同 HBV 感染时长的 HCC 患者血清 AFP 和 PIVKA- II 水平 258 例 HCC 患者中, 103 例感染时长 < 20 年, 155 例感染时长 ≥ 20 年。感染时长 < 20 年的 HCC 患者血清 AFP 和 PIVKA- II 水平分别为 $(990.06 \pm 764.69) \text{ ng/ml}$ 、 $(10429.29 \pm 21619.74) \text{ mAU/ml}$, 感染时长 ≥ 20 年的 HCC 患者血清 AFP 和 PIVKA- II 水平分别为 $(1106.41 \pm 765.22) \text{ ng/ml}$ 、 $(8916.18 \pm 18775.39) \text{ mAU/ml}$, 差异无统计学意义 (t 值分别为 -0.52、0.60, P 值分别为 0.675、0.585), 见表 2。

表 1 PIVKA- II 和 AFP 单独及联合诊断 HCC 的评价指标

项目	敏感度[例 (%)]	特异性[例 (%)]	Kappa值
AFP	178/258 (69.00)	76/100 (76.00)	0.613
PIVKA- II	201/258 (77.91)	84/100 (84.00)	0.697
PIVKA- II 联合 AFP	218/258 (84.50)	88/100 (88.00)	0.702

表 2 HCC 患者血清 AFP 和 PIVKA- II 水平

项目	例数	AFP ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)	PIVKA- II ($\bar{x} \pm s$, mAU/ml)
肝癌分期			
早期	62	166.05 ± 27.94	185.81 ± 11.45
中晚期	196	1348.46 ± 700.69	13441.09 ± 3349.84
<i>t</i> 值	-	-13.27	-31.12
<i>P</i> 值	-	< 0.001	< 0.001
HBV DNA载量			
< 10 ⁵ IU/ml	74	183.19 ± 44.24	227.06 ± 80.28
≥ 10 ⁵ IU/ml	184	1486.87 ± 586.19	14919.22 ± 4206.91
<i>t</i> 值	-	-19.09	-30.01
<i>P</i> 值	-	< 0.001	< 0.001
HBV基因型			
B型	182	1095.01 ± 790.46	10029.02 ± 8427.12
C型	76	976.03 ± 708.69	10792.74 ± 9115.47
<i>t</i> 值	-	1.14	-0.65
<i>P</i> 值	-	0.26	0.52
HBV感染时长			
< 20年	103	990.06 ± 764.69	10429.29 ± 1619.74
≥ 20年	155	1106.41 ± 765.22	9916.18 ± 2775.39
<i>t</i> 值	-	-1.20	1.69
<i>P</i> 值	-	0.23	0.09

注：“-”为无相关数据

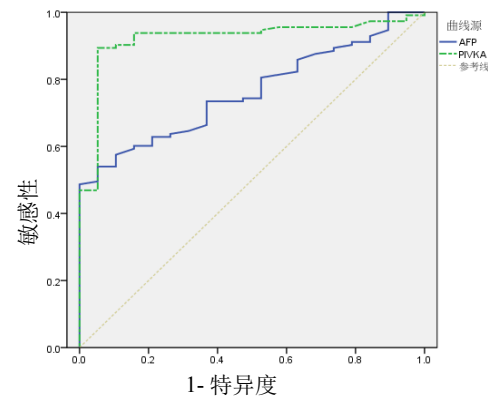


图 1 PIVKA- II 和 AFP 诊断 HCC 的 ROC 曲线

3 讨论

肝癌严重威胁人类健康，2015年中国肝癌病死人数已达42.2万^[1]。鉴于中国高HBV感染率、高HCC发病率以及HBV感染和HCC的关系，多数肝癌患者确诊时已是中晚期，预后差，复发率高，因此提高肝癌的早期诊断率尤为重要。血清肿瘤标志物有助于肝癌的早期诊断，对HCC的早发现、早治疗、精准医疗和个体化治疗具有重要作用。

AFP是临床应用最广泛的早期肝癌筛查标志物，但其用于肝癌的诊断也存在一些局限：由

于HBV感染是我国肝癌患者主要的致癌因素，而AFP在转录水平上受多种因素调控，我国只有约60%的肝癌患者AFP水平升高^[8]，在HBV相关HCC患者中只有74%出现AFP水平升高^[21]。相对于AFP，PIVKA- II具有更高的灵敏度、特异性和准确率，目前临床常同时检测AFP和PIVKA- II以提高HCC诊断的敏感性。AFP与PIVKA- II联合诊断HCC时，其灵敏度、特异性和准确性分别为86.1%、83.1%和84.0%^[22,23]。有研究显示，AFP、PIVKA- II、PIVKA- II联合AFP诊断HCC的阳性预测值分别为68.92%、87.21%和91.01%。AFP阳性组内PIVKA- II阴性病例占8.99%，AFP阴性组内PIVKA- II阳性病例占78.75%。仅有17例患者AFP和PIVKA- II皆为阴性，其CT和MRI等影像结果均提示为肝癌早期。课题组通过文献综述确定PIVKA- II在HBV感染者中筛查HCC的敏感性和特异性优于AFP^[12]，本研究通过联合应用AFP和PIVKA- II观察是否能够进一步提高在HBV感染者中筛查HCC患者的敏感性和特异性。

本研究着重探讨了不同HBV基因型、HBV DNA载量、HBV感染时长和TNM分期的HCC患者血清AFP和PIVKA- II水平差异。HBV基因型（亚型）及

感染时长作为肝癌相关危险因素与肝癌家族聚集性存在一定的相关性,本研究提示不同HBV基因型和感染时长与肝癌肿瘤标志物水平间无相关性,这与之前报道的HBV C型患者AFP表达阳性率显著高于基因B型患者的结论不一致^[23],分析原因可能与病例数及个体差异有关。随着CHB患者HBV DNA载量的增加,发生肝硬化和HCC的风险升高。有研究指出HBV DNA载量与HCC发病率呈正相关,且具有明显量效关系^[24]。本研究显示,HBV DNA高载量组($\geq 10^6$ IU/ml)患者血清AFP和PIVKA-II水平均显著高于低载量组($< 10^6$ IU/ml)。由于HBV DNA高载量患者较低载量患者发展到肝癌所需的时间短^[25],HBV DNA载量与病毒感染时长为HCC的共同危险因素,及时进行抗病毒治疗可减少HCC的发生。

HCC发生发展过程中分子标记物并不能提高临床分期的辨别力,但分子标记物水平的变化预示着肝癌患者的病程进展^[26]。尤其是PIVKA-II水平可反映HCC的侵袭性和组织血管浸润程度^[27],因此PIVKA-II可作为预测HCC肝外转移,尤其是微小HCC转移的重要指标。本研究显示,中晚期HCC患者的AFP和PIVKA-II水平均显著高于早期HCC患者。在HCC预后判断中,PIVKA-II相比AFP具有更高的预测价值,对指导临床和规范HCC诊治具有更重要的意义。临床分期是选择治疗方案的基础,而基于血清学肿瘤标志物水平的预后分析是验证肝癌分期是否合理的手段。因此,血清肿瘤标志物水平可为评估HCC患者病情进展及预后提供参考。

随着年龄增加,HBV感染者发生肝硬化和HCC的几率增加;HBV感染者可经肝硬化发展至HCC,也可不经肝硬化直接发展至HCC,肝硬化在HBV感染基础上增加了HCC的发生风险^[28,29]。随着HBV感染时长的延长和年龄的增加,发生HCC的可能性增加。鉴于此,部分研究将 ≥ 40 岁的男性HBV感染者和 ≥ 50 岁的女性HBV感染者定义为发生HCC的高危人群^[5]。但因争议较大,《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》对此未再强调^[5]。综合文献报道和临床经验,本研究中HBV感染时长以20年为界进行分组。

综上所述,血清PIVKA-II与AFP联合检测可作为临床辅助诊断HBV相关HCC的重要指标,同时HBV DNA载量、TNM临床分期联合AFP与PIVKA-II检测可综合评估HBV相关HCC患者的病情,以便及时采取合理规范的治疗方案,降低HCC转移或复发风险,改善预后。

参考文献

- [1] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet,2018,391(10127):1301-1314.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [3] Samuele DM, Marco M, Antonio B, et al. 肝细胞癌的新见解:从实验到临床[J]. 中国普通外科杂志,2015,24(1):1-9.
- [4] Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection[J]. Lancet,2014,384(9959):2053-2063.
- [5] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(3):1-18.
- [6] 徐靖宇, 江义霞, 谢睿, 等. NCX1在肝癌中的表达、调控 Ca^{2+} 浓度及其对肝癌细胞增殖和迁移的影响[J]. 中国癌症杂志,2016,26(9):735-742.
- [7] Jia X, Liu J, Gao Y, et al. Diagnosis accuracy of serum glypican-3 in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review with meta-analysis[J]. Arch Med Res,2014,45(7):580-588.
- [8] Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Clinical utility of highly sensitive Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with alpha-fetoprotein < 20 ng/ml[J]. Cancer Sci,2011,102(5):1025-1031.
- [9] 汤昭猷. 现代肿瘤学[M]. 3版. 上海:复旦大学出版社,2012:345.
- [10] Tsuchiya N, Sawada Y, Endo I, et al. Biomarkers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2015,21(37):10573-10583.
- [11] 国家卫生计生委办公厅. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中国实用外科杂志,2017,37(7):705-720.
- [12] 赵琴, 刘园园, 雷旭, 等. 应用异常凝血酶原在乙型肝炎病毒感染者中筛查HCC研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2017,25(9):803-809.
- [13] 建石良介. 肝细胞癌と異常プロトロンビンPIVKA-II[J]. 日本医学介绍,2005,26(2):51.
- [14] Kiriya S, Uchiyama K, Ueno M, et al. Triple positive tumor markers for hepatocellular carcinoma are useful predictors of poor survival[J]. Ann Surg,2011,254(6):984-991.
- [15] 王加双, 刘园园, 雷飞飞, 等. 以急性发热为首发症状的肝细胞癌4例临床分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2017,9(2):81-84.
- [16] 殷明华, 李云静, 雷飞飞, 等. 异常凝血酶原检测超早期发现HBV感染肝细胞癌1例[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2017,9(4):94-96.
- [17] 孔令希, 覃山子, 秦雪, 等. PIVKA-II、AFP、RDW联合检测在肝细胞癌中的诊断价值[J]. 广西医科大学学报,2018,35(6):839-841.
- [18] 汪源, 李向农, 杨军, 等. 肿瘤标志物PIVKA-II在肝细胞癌诊断中的价值[J]. 中国肿瘤外科杂志,2018,10(2):102-105,108.
- [19] 秦亚楠, 洪雷, 宋正霞, 等. 血清PIVKA-II在原发性肝癌诊断中的应用[J]. 肝脏,2017,22(12):1103-1106.
- [20] 宋正霞, 丁芹, 秦亚楠, 等. 血清PIVKA-II测定在41例HCC诊断中的应用及其特异性分析[J]. 医学研究杂志,2017,46(8):19-21,59.
- [21] 毛艳红. PIVKA-II联合AFP对原发性肝癌的诊断价值[J]. 肝脏,2016,21(12):1056-1059.
- [22] 秦燕, 肖毅, 王曦, 等. AFP、PIVKA-II联合AFP-L3诊断肝硬化患者合并肝癌的价值研究[J]. 成都医学院学报,2016,11(5):585-589.
- [23] 匡小林. HBV基因型、变异、AFP与HCC相关性的研究[D]. 昆明:昆明医科大学,2014.
- [24] Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH, et al. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2009,49(5 Suppl):S72-S84.

- [25] Ishikawa T. Clinical features of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(20):2463-2467.
- [26] 张百红, 王湘辉. 分子分期: 肝癌分期的未来[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(3):605-608
- [27] Bae HM, Lee JH, Yoon JH, et al. Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II production is a strong predictive marker for extrahepatic metastases in early hepatocellular carcinoma: a prospective evaluation[J]. BMC Cancer, 2011, 11:435.
- [28] Burns GS, Thompson AJ. Viral hepatitis B: clinical and epidemiological characteristics[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2014, 4(12):a024935.
- [29] 陆荫英, 李晶. 《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[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3):36-39

收稿日期: 2018-05-10

孙明辉, 刘龙, 杨瑞萍, 等. 异常凝血酶原联合甲胎蛋白检测在HBV相关肝细胞癌中的诊断价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(4):1-6.

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊对来稿图片格式的要求

本刊要求来稿中的每张照片(图)片均应有必要的图题及说明性文字标注于图的下方, 并在注释中标明图中使用的全部非公知公用的缩写; 图中箭头标注应有文字说明。大体标本照片在图内应有尺度标记, 病理照片要求注明特殊染色方法和高、中、低倍数。照片要求有良好的清晰度和对比度, 并在背面标明图号、作者姓名及图的上下方向。说明文字应简短, 不应超过50字, 所有的图在文中相应部分应提及。电子图片采用jpg格式, 分辨率不低于300像素/英寸, 并应经过剪切后充分显示关键部分。

动态图像: 分别按其在正文中出现的先后次序连续编码, 文中应标记为“动态图×”。视频资料要求图像清晰稳定, 剪接顺畅, 保持可能获得的最高清晰度模式, 视频文件采用AVI格式, 大小在5M以内。每个文件名均应与文中的名称相符, 如“动态图×”。

本刊编辑部