

血清甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体3比率、高尔基体蛋白73水平对乙型肝炎相关原发性肝癌的诊断价值

袁文利, 汤磊, 张振华, 邹桂舟 (安徽医科大学第二附属医院 感染科, 安徽 合肥 230601)

摘要: **目的** 探讨血清甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP)、甲胎蛋白异质体3比率 (alpha-fetoprotein-L-3 ratio, AFP-L3%) 和高尔基体蛋白73 (golgi protein73, GP73) 水平对乙型肝炎相关原发性肝癌 (primary liver cancer, PLC) 的诊断价值。**方法** 以2018年1月至2023年7月安徽医科大学第二附属医院肝病科门诊和住院的182例乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染者为研究对象, 其中原发性肝癌患者60例 (PLC组), 肝硬化患者85例 (肝硬化组), 慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者37例 (肝炎组), 检测各组患者血清AFP、AFP-L3%和GP73水平。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价AFP、AFP-L3%、GP73及联合检测对PLC的诊断效能。**结果** PLC组患者AFP (中位数: 116 $\mu\text{g/L}$ 比 5.32 $\mu\text{g/L}$ 比 5.08 $\mu\text{g/L}$)、AFP-L3% (中位数: 5.23 $\mu\text{g/L}$ 比 0 $\mu\text{g/L}$ 比 0 $\mu\text{g/L}$) 水平显著高于肝硬化组和肝炎组 (P 均 < 0.05), 3组间GP73水平差异无统计学意义 (中位数: 84.09 $\mu\text{g/L}$ 比 95.22 $\mu\text{g/L}$ 比 64.57 $\mu\text{g/L}$; $H = 1.52$, $P = 0.47$)。AFP、AFP-L3%、GP73、AFP + AFP-L3%和AFP + AFP-L3% + GP73诊断PLC的ROC曲线下面积分别为0.79、0.78、0.49、0.83、0.81。三者联合诊断的特异度 (89.10%) 和总有效率 (81.82%) 最高。**结论** AFP和AFP-L3%作为PLC的辅助诊断指标时具有良好的诊断价值, 而GP73的诊断价值相对较低。AFP、AFP-L3%、GP73联合检测可提高PLC诊断的特异度, 对PLC诊断具有较高的临床价值。

关键词: 肝炎病毒, 乙型; 肝硬化; 原发性肝癌; 甲胎蛋白; 甲胎蛋白异质体3比率; 高尔基体跨膜糖蛋白73

Diagnostic value of serum alpha fetoprotein, alpha-fetoprotein-L-3 ratio and golgi protein 73 level on hepatitis B-related primary liver cancer

Yuan Wenli, Tang lei, Zhang Zhenhua, Zou Guizhou (Department of Infectious Diseases, Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Anhui Hefei 230601, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of alpha fetoprotein (AFP), alpha-fetoprotein-L-3 ratio (AFP-L3%) and golgi protein 73 (GP73) on hepatitis B-related primary liver cancer (PLC). **Method** A total of 182 patients with hepatitis B virus infection who were admitted to the outpatient and inpatient department of the Department of Infectious Diseases, Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2018 to July 2023 were selected. Among them, there were 60 patients with primary liver cancer (PLC group), 85 patients with liver cirrhosis (liver cirrhosis group) and 37 patients with chronic hepatitis B (CHB group). Serum AFP, AFP-L3%, and GP73 levels of patients in each group were detected. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of AFP, AFP-L3%, GP73 and combined detection on PLC. **Results** The levels of AFP (median: 116 $\mu\text{g/L}$ vs. 5.32 $\mu\text{g/L}$ vs. 5.08 $\mu\text{g/L}$) and AFP-L3% (median: 5.23 $\mu\text{g/L}$ vs. 0 $\mu\text{g/L}$ vs. 0 $\mu\text{g/L}$)

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.03.003

基金项目: 安徽省人力资源和社会保障厅科研基金资助项目 (2021H265); 安徽医科大学第二附属医院2020年新技术新项目 (2020XJS32)

通信作者: 邹桂舟 Email: ayzouguzhou@sina.com

of patients in liver cancer group were significantly higher than those of liver cirrhosis group and CHB group (all $P < 0.05$), while there was no statistically significant difference in GP73 levels among the three groups (median: 84.09 $\mu\text{g/L}$ vs. 95.22 $\mu\text{g/L}$ vs. 64.57 $\mu\text{g/L}$; $H = 1.52$, $P = 0.47$). The area under the ROC curve for diagnosing PLC of AFP, AFP-L3%, GP73, AFP + AFP-L3% and AFP + AFP-L3% + GP73 were 0.79, 0.78, 0.49, 0.83 and 0.81, respectively. The combined detection of the three indicators had the highest specificity (89.10%) and total effective rate (81.82%). **Conclusions** AFP and AFP-L3% had good diagnostic value as auxiliary diagnostic indicators on PLC, while GP73 had relatively low diagnostic value. The combined detection of AFP, AFP-L3% and GP73 could improve the specificity of PLC diagnosis and had high clinical value for the diagnosis of PLC.

Keywords: Hepatitis B virus; Liver cirrhosis; Primary liver cancer; Alpha fetoprotein; Alpha-fetoprotein-L-3 ratio; Golgi protein 73

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是全球第6大常见癌症,也是癌症死亡的第3大病因,每年约有90.6万新发病例和83.0万死亡病例^[1]。PLC的危险因素包括慢性乙型肝炎、丙型肝炎、酒精、代谢性肝病以及接触黄曲霉毒素等膳食毒素^[2]。乙肝疫苗的普遍接种和围产期抗病毒治疗预防母婴传播已使乙型肝炎病毒感染率下降至一定水平,但目前其仍是导致PLC最重要的危险因素^[3]。据报道,全球约有20亿人曾感染过乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV),其中慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者约占12%^[4]。CHB为临床常见慢性疾病之一,10%~20%的CHB患者可发展为乙型肝炎肝硬化,甚至可进展为乙型肝炎相关原发性肝癌^[5]。PLC具有起病隐匿、发展速度快、侵袭性快、预后性差、病死率高的特征,因此,对高风险人群进行定期监测,识别早期PLC,缩短窗口期,可有效降低PLC死亡率^[6]。甲胎蛋白是目前在PLC诊断及疗效观察中应用最广泛的指标,但在部分良性肝病中也有不同程度升高,且部分PLC患者AFP可能无升高或呈阴性^[7]。单一AFP目前并不能满足PLC诊断的需求,需具有较高敏感性和特异性的新型标志物及联合诊断准确性较高的标志物组合来辅助诊断^[8]。近年来,多种血清标志物层出不穷,这些标志物作为PLC诊断及筛查指标的表现良莠不齐,本研究选取血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、甲胎蛋白异质体3比率(alphafetoprotein-L-3 ratio, AFP-L3%)和高尔基体蛋白73(golgi protein73, GP73)这3种血清肿瘤标志物,探讨其对乙型肝炎相关原发性肝癌的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2018年1月至2023年7月在安徽医科大学第二附属医院肝病科门诊就诊和住院的182例HBV感染者,其中PLC患者60例(PLC组),肝硬化患者85例(肝硬化组),慢性乙型肝炎患者37例

(肝炎组)。纳入标准:肝炎组及肝硬化组的诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》^[9]的相关标准,PLC组诊断符合《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》^[10]的相关标准,且自愿参加本研究。排除标准:①合并其他类型肝炎病毒或人类免疫缺陷病毒等感染;②非HBV引起的肝硬化或PLC患者;③妊娠、胃肠道肿瘤、生殖系统胚胎源性肿瘤或合并其他肿瘤肝转移的患者,既往诊断为PLC、因PLC以外的原因接受过肝移植或肝切除术的患者。本研究经安徽医科大学第二附属医院伦理委员会批准,批件号:SL-LC2019031(C1)。患者均知情同意。

1.2 方法 所有研究对象均于清晨空腹采集外周血,采用电化学发光免疫法检测(试剂盒由罗氏公司提供)AFP水平;采用亲和吸附离心管(北京热景公司)分离AFP-L3后通过电化学发光免疫法检测AFP和AFP-L3值,计算AFP-L3%;采用酶联免疫吸附法检测GP73水平,严格按照试剂盒(北京热景公司)说明书进行操作。

1.3 统计学处理 应用SPSS 25.0软件进行统计分析。年龄为正态分布的计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用LSD- t 检验;AFP、AFP-L3%、GP73为非正态分布的计量资料,以 $M(p_{25}, p_{75})$ 表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验,组内两两比较采用Bonferroni检验。性别、AFP、AFP-L3%和GP73阳性率为计数资料,以例数和(或)百分数表示,采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价AFP、AFP-L3%、GP73及联合检测对PLC的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者一般资料及AFP、AFP-L3%、GP73水

平 PLC组患者共60例，其中女性10例，男性50例，年龄42~79岁，平均（60.25 ± 9.35）岁；肝硬化组患者共85例，其中女性18例，男性67例，年龄22~76岁，平均（53.29 ± 11.70）岁；肝炎组患者共37例，其中女性9例，男性28例，年龄24~66岁，平均（40.32 ± 10.47）岁。3组间AFP及AFP-L3%差异有统计学意义（ H 值分别为38.09、45.89， P 均< 0.001）。PLC组患者AFP、AFP-L3%水平显著高于肝硬化组和肝炎组，3组间GP73水平差异无统计学意义（ $H=1.52$ ， $P=0.47$ ）。见表1。

2.2 AFP、AFP-L3%和GP73对PLC诊断效能 ROC曲线分析表明，AFP、AFP-L3%、GP73诊断HBV相关PLC的最佳截断值分别为13.41 μg/L、2.48%和64.81 μg/L，曲线下面积分别为0.79、0.78、0.490，AFP + AFP-L3%联合诊断的ROC曲线下面积为0.83，AFP + AFP-L3% + GP73联合诊断的ROC曲线下面积为0.81。AFP + AFP-L3% + GP73联合诊断

的特异度最高（89.10%），AFP + AFP-L3%联合诊断的ROC曲线下面积最大，显著高于AFP + AFP-L3（ $Z=0.322$ ， $P=0.7472$ ）；AFP、AFP-L3%、GP73单独诊断的总有效率分别是69.23%、76.37%、49.09%，而AFP + AFP-L3和AFP + AFP-L3% + GP73的诊断总有效率分别是79.67%、81.82%。见表2、表3、图1。

2.3 各组患者AFP、AFP-L3%和GP73阳性率 根据最佳截断值，以AFP ≥ 13.41 μg/L、AFP-L3% ≥ 2.48%、GP73 ≥ 64.81 μg/L为阳性，3组间AFP和AFP-L3%阳性率差异有统计学意义（ P 均< 0.05），其中PLC组显著高于肝炎组（ χ^2 分别是14.474、18.211， P 均< 0.05）和肝硬化组（ χ^2 值分别是26.725、40.417， P 均< 0.05），肝炎组和肝硬化组间差异无统计学意义（ χ^2 值分别是0.272、1.026， P 均> 0.05）。3组间GP73阳性率差异无统计学意义（ $\chi^2=4.62$ ， $P=0.099$ ）。见表4。

表1 肝炎组、肝硬化组和PLC组HBV感染者AFP、AFP-L3%、GP73水平

组别	例数	年龄（ $\bar{x} \pm s$ ，岁）	男性[例（%）]	AFP	AFP-L3%	GP73
				[$M(p_{25}, p_{75})$ ，μg/L]	[$M(p_{25}, p_{75})$ ，%]	[$M(p_{25}, p_{75})$ ，μg/L]
肝炎组	37	40.32 ± 10.47	28（75.68）	5.08（2.87，20.94）	0.00（0.00，0.40）	64.57（36.27，136.32）
肝硬化组	85	53.29 ± 11.70	67（78.82）	5.32（2.29，31.44）	0.00（0.00，0.00）	95.22（53.30，131.12）
PLC组	60	60.25 ± 9.35	50（83.33）	116（10.90，1027.00）	5.23（0.00，19.34）	84.09（58.59，128.87）
统计量值		$F=39.528$	$\chi^2=0.899$	$H=38.09$	$H=45.89$	$H=1.52$
P 值		< 0.001	0.64	< 0.001	< 0.001	0.47
统计量值 ₁		$t_1=12.970$	-	$H_1=10.432$	$H_1=0.560$	-
P_1 值		< 0.001	-	0.999	0.999	-
统计量值 ₂		$t_2=19.926$	-	$H_2=6101.285$	$H_2=10.944$	-
P_2 值		< 0.001	-	< 0.075	< 0.001	-
统计量值 ₃		$t_3=6.956$	-	$H_3=6111.716$	$H_3=10.385$	-
P_3 值		< 0.001	-	0.017	< 0.001	-

注：统计量₁、 P_1 为肝炎组和肝硬化组的比较；统计量₂、 P_2 为肝炎组和PLC组的比较，统计量₃、 P_3 为肝硬化组和PLC组的比较；“-”为未进行相关分析。

表2 AFP、AFP-L3%和GP73单独与联合诊断PLC的ROC曲线下面积、敏感度、特异度和准确度

指标	ROC曲线下面积	95%CI	P 值	敏感度（%）	特异度（%）
AFP	0.79	0.72~0.87	< 0.001	74.50	70.90
AFP-L3%	0.78	0.70~0.86	< 0.001	70.90	81.80
GP73	0.49	0.40~0.58	0.84	72.70	37.30
AFP + AFP-L3%	0.83	0.76~0.90	< 0.001	67.30	88.20
AFP + AFP-L3% + GP73	0.81	0.74~0.89	< 0.001	67.30	89.10

表3 血清AFP、AFP-L3和GP73联合诊断对PLC的诊断价值[例（%）]

项目	阳性预测值	阴性预测值	总有效率
AFP	46/88（52.27）	80/94（85.11）	126/182（69.23）
AFP-L3%	43/69（62.32）	96/113（84.96）	139/182（76.37）
GP73	40/109（36.70）	41/56（73.21）	81/165（49.09） ^a
AFP + AFP-L3	41/59（69.49）	104/123（84.55）	145/182（79.67）
AFP + AFP-L3 + GP73	37/49（75.51）	98/116（84.48）	135/165（81.82）

注：^a 本文182例患者中有17例GP73水平缺失，其中PLC组5例、肝硬化组5例、肝炎组7例缺失。

表4 肝炎组、肝硬化组和PLC组HBV感染者AFP、AFP-L3%和GP73阳性率[例(%)]

组别	AFP		AFP-L3%		GP73	
	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性
肝炎组	23 (62.16)	14 (37.84)	27 (72.97)	10 (27.03)	15 (50.00)	15 (50.00)
肝硬化组	57 (67.06)	28 (32.94)	69 (81.18)	16 (18.82)	26 (32.50)	54 (67.50)
PLC组	14 (23.33)	46 (76.67)	17 (28.33)	43 (71.67)	15 (27.27)	40 (72.73)
χ^2 值	28.98		44.062		4.62	
P 值	< 0.001		< 0.001		0.099	

注：以AFP $\geq 13.41 \mu\text{g/L}$ 、AFP-L3% $\geq 2.48\%$ 、GP73 $\geq 64.81 \mu\text{g/L}$ 为阳性；与肝炎组相比，肝硬化组AFP $\chi^2 = 0.272$ ， $P = 0.602$ ，AFP-L3% $\chi^2 = 1.026$ ， $P = 0.311$ ，PLC组AFP $\chi^2 = 14.474$ ， $P = 0.001$ ，AFP-L3% $\chi^2 = 18.211$ ， $P = 0.001$ ；与肝硬化组相比，PLC组AFP $\chi^2 = 26.725$ ， $P = 0.001$ ，AFP-L3% $\chi^2 = 40.417$ ， $P = 0.001$ 。

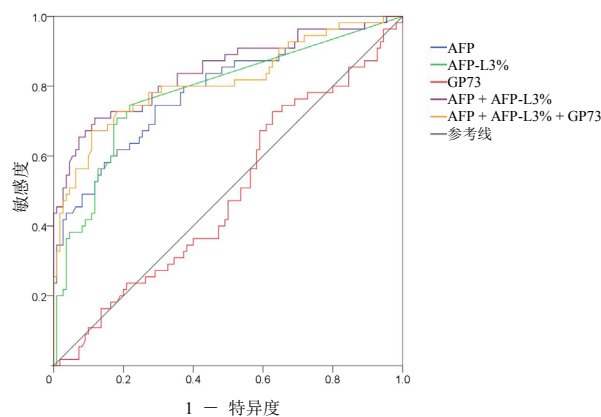


图1 AFP、AFP-L3%和GP73单独与联合诊断PLC的ROC曲线

3 讨论

据报道，HBV感染影响全球约2.96亿人，是全球肝硬化和原发性肝癌的主要病因^[11]，全球由CHB发展为乙型肝炎肝硬化和乙型肝炎原发性肝癌的患者比例分别为30%和45%，该比例在我国高达60%和80%，且大约四分之一的慢性HBV感染者死于相关并发症^[12]，减少肝炎与肝硬化患者人数将大大降低原发性肝癌发病率。抗病毒治疗可改变CHB的自然病程，可减少但不能消除PLC，PLC的5年生存率仅15%左右，主要原因是多数患者确诊时已是中晚期阶段，失去了手术机会^[13]。因此，早诊断、早治疗是控制疾病发展和改善预后的关键。因此，早筛查早诊断尤为重要。本研究通过分析慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化和乙型肝炎相关原发性肝癌患者血清AFP、AFP-L3%和GP73水平，以期对乙型肝炎相关原发性肝癌的早期诊断提供有效指导。

AFP主要是由卵黄囊细胞或胎儿肝脏分泌的糖原蛋白，一般于胎儿出生2~5周后消失，当肝脏受损时，其合成分泌会显著增加^[14]，AFP-L3是PLC患者血清中AFP与小扁豆素结合形成，根据AFP对外源性凝集素结合能力的差异，可将AFP分为AFP-L1、AFP-L2和AFP-L3这3种亚型。AFP-L3

是PLC的特异性蛋白，可用于预测PLC复发^[15]。AFP-L3%为AFP-L3与AFP的比值。AFP-L3%在识别早期、新发或复发性PLC方面较影像学 and AFP有优势^[16]。一项Meta分析表明，AFP-L3%诊断早期PLC具有较高的特异性（92%），但敏感性（34%）较低，表明AFP-L3%在AFP升高的情况下排除PLC比诊断早期PLC更有价值^[17]。

目前研究中AFP、AFP-L3%诊断PLC的截断值各有不同，日本肝病学会建议将AFP和AFP-L3%截断值取10 $\mu\text{g/L}$ 和10%用于监测和诊断PLC^[18]。大多数临床医生以20 $\mu\text{g/L}$ 作为AFP的截断值，敏感度和特异度分别为60%和90.6%^[19]。Hada等^[20]一项前瞻性研究表明AFP最佳截断值为14.2 $\mu\text{g/L}$ 时，其敏感度为75%，特异度为93.5%；李贲等^[21]以AFP > 20 $\mu\text{g/L}$ 及AFP-L3% > 10%为截断值，敏感度、特异度分别为67.1%、62.3%和72.6%、83.1%；唐宇雁等^[22]研究表明AFP在诊断PLC时最佳截断值为8.7 $\mu\text{g/L}$ ，AFP-L3%为5%。提示在早期诊断PLC时，有必要下调AFP和AFP-L3%的阈值。本研究表明，AFP、AFP-L3%和GP73单独诊断时敏感度和特异度分别为74.50%和70.90%、70.90%和81.80%、72.70%和37.30%，AFP + AFP-L3%联合诊断和三者联合诊断的敏感度和特异度分别为67.30%和88.20%、67.30%和89.10%。表明多肿瘤标志物检测通常具有更好的诊断效率，三者联合诊断特异度和总效率最高，但AFP + AFP-L3%联合与三者联合诊断的差别较小，因此，推荐AFP和AFP-L3%联合诊断用于HBV相关PLC患者的早期筛查，这可能会降低检测成本，也平衡了诊断效率的敏感度和特异度。

GP73是存在于高尔基体的一种跨膜糖蛋白，仅在胆管上皮细胞表达，但在PLC细胞中表达上调，在临床中被作为PLC的一项诊断指标^[23]。国外有学者对包括健康者、肝硬化以及PLC共352例患者分析得出，GP73对于PLC的诊断敏感度是AFP的2.5倍左右，特别是AFP < 20 $\mu\text{g/L}$ 的PLC患者中，有60%以上

GP73显著升高,在AFP < 100 µg/L的患者中,则有高达70%以上GP73升高,提示GP73对于AFP阴性或升高不明显患者的诊断价值更突出^[24]。GP73已被证实可用于区分良性和恶性肿瘤以及肝脏和非肝脏恶性肿瘤^[25],然而GP73对于PLC的诊断价值也有一定争议。国外有文献报道肝硬化患者GP73也会大量表达并高于PLC患者^[26],有研究指出血清GP73水平能够在一定程度上反映肝病患者的炎症坏死情况,与肝纤维化分期相关性更高^[27],相比于传统门冬氨酸转移酶纤维化指数(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)肝纤维化诊断模型,GP73对肝硬化诊断准确性更高^[28]。本研究中,3组患者AFP、AFP-L3%阳性率差异具有统计学意义,GP73阳性率差异无统计学意义,提示血清GP73用于鉴别PLC的诊断价值不大。在联合检测方面,一项Meta分析将AFP、AFP-L3、DCP、GP73和DKK-1联合检测用于诊断PLC,其中AFP + GP73的双生物标志物组中的敏感度和特异度总和为1.76,结果最佳^[29]。

综上,AFP和AFP-L3%在作为PLC的辅助诊断指标时具有较好的诊断价值,血清GP73水平对PLC诊断的价值较低。三者联合检测可提高乙型肝炎相关原发性肝癌诊断的特异度,对提高PLC的早期诊断价值及预测早期PLC发生方面有提示意义。但本研究因样本量较小存在一定局限性,需扩大样本量以进一步验证。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] 陈倩倩, 芮法娟, 倪文婧, 等. 原发性肝癌的流行病学及其危险因素研究进展[J]. 中国全科医学, 2024, 27(6):637-642.
- [3] KONYN P, AHMED A, KIM D. Current epidemiology in hepatocellular carcinoma[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 15(11):1295-1307.
- [4] CHEN C J, YOU S L, HSU W L, et al. Epidemiology of virus infection and human cancer[J]. Recent Results Cancer Res, 2021, 217:13-45.
- [5] KANDA T, GOTO T, HIROTSU Y, et al. Molecular mechanisms driving progression of liver cirrhosis towards hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C infections: a review[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6):1358.
- [6] HO S Y, LIU P H, HSU C Y, et al. Surgical resection versus transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: prognostic role of tumor burden score[J]. Sci Rep, 2023, 13(1):13871.
- [7] SHI J F, CAO M, WANG Y, et al. Is it possible to halve the incidence of liver cancer in China by 2050?[J]. Int J Cancer, 2021, 148(5):1051-1065.
- [8] HANIF H, ALI M J, SUSHEELA A T, et al. Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(2):216-229.
- [9] 中华医学会肝病学会 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.
- [10] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8):1419-1431.
- [11] HSU Y, HUANG D Q, NGUYEN M H. Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(8):524-537.
- [12] LAPOINTE-SHAW L, CHUNG H, HOLDER L, et al. Diagnosis of chronic hepatitis B pericomplication: risk factors and trends over time[J]. Hepatology, 2021, 73(6):2141-2154.
- [13] XIANG C, SHEN X, ZENG X, et al. Effect of transarterial chemoembolization as postoperative adjuvant therapy for intermediate stage hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: a multicenter cohort study[J]. Int J Surg, 2024, 110(1):315-323.
- [14] GŁOWSKA-CIEMNY J, SZYMAŃSKI M, KUSZERSKA A, et al. The role of alpha-fetoprotein (AFP) in contemporary oncology: the path from a diagnostic biomarker to an anticancer drug[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3):2539.
- [15] NORMAN J S, LI P J, KOTWANI P, et al. AFP-L3 and DCP strongly predict early hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation[J]. J Hepatol, 2023, 79(6):1469-1477.
- [16] FORCE M, PARK G, CHALIKONDA D, et al. Alpha-fetoprotein (AFP) and AFP-L3 is most useful in detection of recurrence of hepatocellular carcinoma in patients after tumor ablation and with low AFP level[J]. Viruses, 2022, 14(4):775.
- [17] ZHOU J, WANG T, ZHANG K. AFP-L3 for the diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Medicine, 2021, 100(43):e27673.
- [18] KUDO M, KAWAMURA Y, HASEGAWA K, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: JSH consensus statements and recommendations 2021 update[J]. Liver Cancer, 2021, 10(3):181-223.
- [19] XU X, LIANG L, XING H, et al. Clinical utility of serum biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. Biomark Med, 2021, 15(3):151-155.
- [20] HADI H, WAN SHUAIB W M A, RAJA ALI R A, et al. Utility of PIVKA-II and AFP in differentiating hepatocellular carcinoma from non-malignant high-risk patients[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(8):1015.
- [21] 李贲, 赵莹莹, 段英, 等. 甲胎蛋白异质体L3对早期原发性肝癌的诊断价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(4):7-11.
- [22] 唐宇雁, 谢仕斌, 朱建芸. 甲胎蛋白和甲胎蛋白异质体比率(AFP-L3%)对HBV相关早期肝细胞癌的诊断效能分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(11):2607-2613.
- [23] LIU M, HUANG L, WU J, et al. Possible roles of Golgi protein-73 in liver diseases[J]. Ann Hepatol, 2022, 27(5):100720.
- [24] MARRERO J A, ROMANO P R, NIKOLAEVA O, et al. GP73, a resident Golgi glycoprotein, is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2005, 43(6):1007-1012.
- [25] SHAHINI E, PASCULLI G, SOLIMANDO A G, et al. Updating the clinical application of blood biomarkers and their algorithms in the diagnosis and surveillance of hepatocellular carcinoma: a critical review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(5):4286.
- [26] HUI-LING C, KANG-MING H, YU Z, et al. The potential value of serum GP73 in the ancillary diagnosis and grading of liver cirrhosis[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2023, 83(2):95-102.
- [27] 安薪宇, 乔杰, 胡灵溪, 等. GP73对慢性肝病患者肝纤维化诊断价值的研究[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(1):49-53.
- [28] GATSELIS N K, TORNAI T, SHUMS Z, et al. Golgi protein-73: a biomarker for assessing cirrhosis and prognosis of liver disease patients[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(34):5130-5145.
- [29] FANG Y S, WU Q, ZHAO H C, et al. Do combined assays of serum AFP, AFP-L3, DCP, GP73, and DKK-1 efficiently improve the clinical values of biomarkers in decision-making for hepatocellular carcinoma? A meta-analysis[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 15(9):1065-1076.

收稿日期: 2024-01-23

袁文利, 汤磊, 张振华, 等. 血清甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体3比率、高尔基体蛋白73水平对乙型肝炎相关原发性肝癌的诊断价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2024, 16(3): 17-21.