

# AFP阴性肝癌的肿瘤标志物诊断的研究进展

王 婷, 张焜和

## ■背景资料

甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)是诊断肝细胞癌的主要血清标志物,但其敏感性只有60%-70%,即1/3左右的肝细胞癌患者为AFP阴性。AFP阴性肝细胞癌是目前肝癌诊断中的瓶颈问题,成为近年来的研究热点。

王婷, 张焜和, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省消化疾病重点实验室 江西省南昌市 330006

国家自然科学基金资助项目, No. 81060197

江西省自然科学基金资助项目, No. 2010GZY0318

作者贡献分布: 本综述由王婷完成初稿; 张焜和审校修改。

通讯作者: 张焜和, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科, 江西省消化疾病研究所. yfyzkh@sina.com

收稿日期: 2011-08-28 修回日期: 2011-10-30

接受日期: 2011-11-04 在线出版日期: 2011-11-28

## Progress in research of tumor markers for diagnosis of hepatocellular carcinoma in AFP-negative patients

Ting Wang, Kun-He Zhang

Ting Wang, Kun-He Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University; Jiangxi Provincial Key Laboratory for Digestive Diseases, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81060197; the Jiangxi Provincial Natural Science Foundation, No. 2010GZY0318

Correspondence to: Kun-He Zhang, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwai Zheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. yfyzkh@sina.com

Received: 2011-08-28 Revised: 2011-10-30

Accepted: 2011-11-04 Published online: 2011-11-28

## Abstract

Alpha-fetoprotein (AFP) is an important marker for hepatocellular carcinoma (HCC), and the detection of serum AFP is currently the principal method for the diagnosis of HCC. About one-third of HCC patients have normal serum AFP concentration, and the diagnosis of HCC in these patients is challenging. In recent years, many studies have been done to seek other tumor markers for HCC. In this paper, we review the recent progress in research of tumor markers for the diagnosis of HCC in AFP-negative patients.

Key Words: Alpha-fetoprotein; Hepatocellular carcinoma; Tumor markers; Diagnosis

Wang T, Zhang KH. Progress in research of tumor markers for diagnosis of hepatocellular carcinoma in AFP-

negative patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(33): 3420-3425

## 摘要

甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的主要标志物,测定血清AFP水平是目前诊断HCC的主要手段。约1/3的HCC患者血清AFP水平正常,即所谓的AFP阴性肝癌,这部分患者的诊断是目前肝癌诊断中需解决的关键问题。多年来,人们一直在寻找能弥补AFP不足的肝癌标志物,以提高HCC的诊断水平。本文综述了有关AFP阴性肝癌的肿瘤标志物诊断研究进展,主要内容包括传统肝癌标志物对AFP阴性肝癌的诊断价值,新肝癌标志物对AFP阴性肝癌的诊断价值,以及对AFP阴性HCC具有潜在诊断价值的生物标志物。

关键词: 甲胎蛋白; 肝细胞癌; 肿瘤标志物; 诊断

王婷, 张焜和. AFP阴性肝癌的肿瘤标志物诊断的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19(33): 3420-3425

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3420.asp>

## 0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发病率在世界范围内位列第5,在我国位列第3,且呈逐年上升趋势<sup>[1,2]</sup>。HCC的5年生存率不足5%,早期诊断及手术治疗仍是目前改善患者预后最有效的方法。甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)是目前临床上最主要、应用最广泛的HCC早期筛查血清标志物,但因其转录水平上受多种因素调控,使部分HCC患者血清AFP水平正常(<20 μg/L),即所谓的AFP阴性HCC。约1/3的HCC患者血清AFP呈阴性,小肝癌(瘤体≤3 cm)尤为常见。AFP阴性HCC,多为低分化型肝癌,预后较差。AFP阴性HCC的诊断多依赖于影像学和病理学检查,缺乏有价值而实用的标志物。为了提高AFP阴性肝癌的诊断水平,人们进行了大量研究。本文就近几年对AFP阴性HCC的标志物诊断研究进展作一综述。

## ■同行评议者

施晓雷, 副主任医师, 南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆外科

## 1 传统肝癌标志物对AFP阴性肝癌的诊断价值

1.1 甲胎蛋白异质体 AFP是一组异质糖蛋白质, 因糖基不同而与植物凝集素有不同的结合特性. 能与扁豆凝集素(LCA)结合的甲胎蛋白异质体(AFP-L3)是HCC的特异性蛋白, 其表达水平与AFP并非一致<sup>[3]</sup>, 测定血清中AFP-L3占总AFP的比值, 对HCC的诊断价值优于AFP<sup>[4]</sup>. 因常规方法检测AFP-L3的灵敏度不够, 临床上未被广泛应用, 但若建立灵敏度高且临床实用检测方法, 可能对AFP阴性肝癌的诊断有较大的价值. Toyoda等<sup>[5]</sup>建立了一种高敏感性方法测定血清AFP-L3, 诊断AFP阴性HCC的敏感度达41.5%, 特异度达85.1%, 而常规方法的敏感度只有7%.

1.2 异常凝血酶原 异常凝血酶原(Des- $\gamma$ -carboxy-prothrombin, DCP)又称维生素K缺乏或拮抗诱导蛋白(PIVKA-II), 1984年首次发现其在HCC患者和HCC手术切除后复发病例中显著升高, 因而认为可作为HCC诊断和治疗后复发的标志物. 血清中DCP水平与AFP水平无相关性<sup>[6]</sup>, 对AFP阴性HCC的诊断有一定的价值, 若与AFP联合应用可有效提高HCC的早期诊断效率. Yoon等<sup>[7]</sup>检测了45例AFP阴性肝癌患者血清中的DCP, 发现有22例阳性, 即约半数AFP阴性肝癌血清DCP呈阳性结果.

1.3  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶同工酶II  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶同工酶II(GGT II)是 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)同工酶的一种, 在健康人体内几乎检测不到, 但在肝癌患者血清中明显升高<sup>[8]</sup>, 被认为是HCC特异性标志物, 用于HCC的诊断敏感性可达74%左右. GGT II与AFP水平及HCC大小无明显相关性, 在AFP阴性HCC和小肝癌中有较高的阳性率<sup>[9]</sup>. 因此, GGT II在诊断AFP阴性HCC中有较大的价值.

1.4  $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶  $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶(AFU)是一种溶酶体酸性水解酶, 广泛分布于机体的组织细胞、血液和体液内, 参与含岩藻糖基的糖蛋白、糖脂的分解代谢. 有研究在1984年首先提出AFU有可能成为诊断肝癌的标志物. 由于AFU在HCC与其他肝脏病中鉴别诊断不太理想, 存在较明显的假阳性和假阴性, 因此未广泛用于HCC的诊断. AFU活性与HCC恶性程度、肿瘤大小、AFP浓度无明显相关性, 在排除其他肝脏病变情况下, 可用于AFP阴性HCC的诊断, 尤其对小肝癌患者有一定的诊断意义<sup>[10]</sup>.

## 2 肝癌新标志物对AFP阴性肝癌的诊断价值

### 2.1 高尔基体蛋白73 高尔基体蛋白73(Golgi

membrane protein 73, GP73)是一种II型高尔基体跨膜糖蛋白, 是维持肝脏、肾脏等内脏器官生长发育的重要分子, 主要表达于人类多种组织的上皮细胞, 正常肝脏组织表达甚微, 但在肝炎、肝硬化和HCC患者血清中水平升高. Marero等<sup>[11]</sup>研究显示, HCC患者血清GP73的水平明显高于肝硬化患者, 诊断肝癌的敏感度和特异度达69%和75%, ROC曲线下面积高于AFP(0.79 vs 0.61), 诊断早期肝癌的敏感度(62%)也高于AFP(25%), 且AFP阴性肝癌的阳性率也达到57%, 提示GP73对肝癌有良好的诊断价值, 尤其是早期肝癌和AFP阴性肝癌. 但新近2个来自国内的研究显示, GP73似乎对肝癌的诊断价值并不理想. Tian等<sup>[12]</sup>检测了535例肝细胞癌及其他慢性肝病患者的血清GP73, 发现均有明显升高, 认为只能作为早期筛查肝癌的一个标志物. Liu等<sup>[13]</sup>检测了478正常对照和296肝病患者的血清GP73水平, 发现肝病患者明显高于正常对照, 并随肝病进展而不断升高, 而对肝癌的诊断并无特别价值. 因此, GP73对肝癌, 包括AFP阴性肝癌的诊断价值有待进一步评估.

2.2 磷脂酰肌醇蛋白聚糖3 磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(glypican-3, GPC3)是一种参与细胞增殖和胚胎发育的细胞膜糖蛋白, 在正常肝组织及良性肝脏病变中检测不到, 而在HCC组织中高表达, 在HCC患者血清中水平升高; 诊断HCC的灵敏度和特异性均能与AFP媲美<sup>[14,15]</sup>, 在诊断小肝癌方面优于AFP(56.3% vs 31.3%)<sup>[16]</sup>, 且表达水平与血清AFP无相关性, 与AFP联合应用可显著提高HCC的早期诊断率. 报道显示, GPC3基因在69%-81%的AFP阴性HCC中呈现高表达<sup>[17]</sup>. Ding等<sup>[18]</sup>检测了41例AFP阴性的肝癌及癌旁组织的GPC3 mRNA, 前者阳性率为73.17%, 后者只有9.76%; >5 cm的肝癌阳性率为79.31%, <5 cm者为41.67%; 免疫组织化学显示GPC3主要在肝癌细胞中表达, 其他细胞(正常肝细胞、胆管细胞、血管内皮细胞、Ito细胞及成纤维细胞)均呈阴性.

2.3 血清结合珠蛋白 血清结合珠蛋白(haptoglobin, HP)是一种分子量约为90 kDa血浆糖蛋白, 是一种急性期蛋白, 当机体发生各种炎症时其血浆中含量显著升高, HCC患者体内血清HP含量也大量升高, 对肝癌具有诊断价值. Ang等<sup>[19]</sup>发现血清HP水平在肝癌患者明显高于良性慢性肝病患者, 其诊断HCC的灵敏度和特异度分别为79%和95%, 且HP有不同的糖基化类型, 有的

### ■研发前沿

近年来, 高通量生物技术的迅速发展, 为寻找新的肝细胞癌标志物开辟了新途径, 是目前AFP阴性肝癌标志物的研究前沿. 被认为有重要应用前景的肝癌新标志物, 如高尔基体蛋白73(GP73)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(GPC3)等, 都是通过蛋白质组学技术发现的.

### ■相关报道

Jia等通过基因芯片技术,从肝细胞癌中同时筛选出5种肝癌过度表达的基因:GPC3、PEG10、MDK、SERPINI1、QP-C.实时PCR定量检测这5种基因的表达,发现AFP阴性肝癌的阳性率达67%-89%,这在AFP阴性肝癌的诊治方面可能有较好的应用前景.

类型为肝癌所特有.有研究表明,HP用于AFP阴性HCC的诊断有较大的价值,其ROC曲线下面积达0.763<sup>[20]</sup>.因此,HP在诊断AFP阴性HCC具有一定的潜在应用价值,但有待更多的临床研究证实.

**2.4 骨桥蛋白** 骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种细胞外基质的分泌型糖蛋白,在早期细胞免疫应答、肉芽炎症、肿瘤发生和转移中发挥重要作用. El-Din Bessa等<sup>[21]</sup>发现血清OPN水平在肝癌患者明显高于良性慢性肝病患者,诊断肝癌的敏感度和特异度分别为88.3%和85.6%,诊断价值高于AFP(AUC = 0.918 vs 0.712),且表达水平与血清AFP无相关性. Shang等<sup>[22]</sup>证实OPN对于诊断AFP阴性肝癌也有良好的诊断价值,且在肝癌发生前一年可检测到升高.因此OPN可作为AFP阴性肝癌的诊断指标之一.

### 3 与AFP阴性肝癌相关的标志物

**3.1 组织转谷氨酰胺酶2** 组织转谷氨酰胺酶2(TGM2)是转谷氨酰胺酶(Tgase: EC2.3.2.13)家族中发现最早的一个成员,是一种钙依赖的酰基转移酶,催化酰基转移反应. TGM2普遍分布于人体各组织中,其表达水平和活性高低可影响到正常和肿瘤的细胞生长、分化和凋亡等生理病理过程. Sun等<sup>[23]</sup>通过定量蛋白组学技术发现, TGM2过表达于AFP缺陷的HCC细胞(SK-HEP-1、Bel-7402)和约半数的血清AFP阴性的HCC组织中(17/32),而痕量表达于AFP阳性HCC样本中(26/29),且在组织中TGM2表达水平与血清AFP水平呈负相关. TGM2存在于AFP阴性HCC细胞的培养上清中,通过siRNA沉默AFP阳性HCC细胞中的AFP基因可诱导TGM2的产生. ELISA检测结果显示, HCC血清中的TGM2水平明显高于正常血清. TGM2可能是AFP阴性HCC的一种新型组织和血清标志物,但有待更多的研究证实.

**3.2 血管内皮生长因子和血小板衍化内皮细胞生长因子** 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和血小板衍化内皮细胞生长因子(platelet-derived endothelial cell growth factor, PD-ECGF)是目前发现的作用最强的血管生成刺激因子.在许多实体肿瘤的生长过程中,肿瘤新生血管为肿瘤细胞生长存活提供营养成分和促肿瘤生长细胞因子,为肿瘤细胞侵袭及转移提供“物质基础”,而肿瘤细胞通过释放VEGF和PD-ECGF等细胞因子支持血管内皮生

长,两者相互促进. VEGF和PD-ECGF的表达升高在肝癌患者的早期复发和转移中有重要作用<sup>[24,25]</sup>. Hu等<sup>[26]</sup>采用肿瘤组织芯片(TMA)检测了162例接受手术切除治疗的AFP阴性HCC患者的VEGF和PD-ECGF,阳性率为60%左右,VEGF与PD-ECGF联合诊断AFP阴性HCC的敏感度可达90%以上,但特异度较差,约35%.血清中VEGF和PD-VEGF水平对AFP阴性肝癌是否有诊断价值尚不清楚.

**3.3 肝素结合细胞因子** 肝素结合细胞因子(MDK)是在维甲酸诱导细胞分化的胚胎癌早期细胞中发现的一种胞外分泌蛋白. MDK表达与AFP相似,在胚胎发育过程中呈现高表达,在成人组织中除了肾组织其他组织几乎检测不到.约有1/3的肝癌标本中有MDK表达<sup>[27]</sup>. MDK基因mRNA在92%AFP阴性HCC中呈现高表达,且表达水平与血清AFP含量和肿瘤大小无关<sup>[17]</sup>.因此MDK有望成为诊断AFP阴性HCC的候选标志物之一.

**3.4 Nope蛋白** Nope(Neighbor of Punc E11)是一种跨膜胚胎蛋白,属于免疫球蛋白超家族.他最初在结、直肠癌中发现,与punc和轴突引导受体有高度同源性,在胎儿肌肉、神经细胞及成人海马中有表达.另外,通过cDNA微阵列技术发现Nope还是小鼠胎肝干/祖细胞表面一个新标志物<sup>[28]</sup>. Marquardt等<sup>[29]</sup>通过定量RT-PCR、免疫印迹和免疫组织化学分析发现, Nope在10株小鼠和人肝癌细胞中有8株表达,在小鼠HCC模型中均有表达,而正常肝组织和肝癌前阶段均无表达;在人肝癌组织中, Nope的表明明显高于相应的正常肝组织和肝硬化组织,且与AFP的表达无关,其对AFP阴性HCC的诊断价值值得进一步探讨.

**3.5  $\beta$ -连接蛋白**  $\beta$ -连接蛋白( $\beta$ -catenin)是一种分子量约为88 kDa的胞内糖蛋白,具有双重功能,一是与钙黏蛋白结合形成复合体参与细胞间连接,二是游离的 $\beta$ -catenin作为Wnt信号途径的重要环节,在胚胎发育和肿瘤发生中起重要作用.正常细胞内游离 $\beta$ -catenin含量甚微,常与上皮钙黏附素形成复合体表达于细胞膜下参与细胞间连接.当发生癌变时,  $\beta$ -catenin的某些位点突变,胞内游离 $\beta$ -catenin不能被酶解而堆积并经核孔进入到细胞核中,与Lef/Tcf结合而启动与细胞增殖有关的基因转录,参与肿瘤的增殖;同时,其在细胞膜上的表达减弱或消失,使细胞黏附连接功能减弱或丧失,肿瘤细胞的侵袭力和远处

转移的能力因而大大增强. Görög等<sup>[30]</sup>采用免疫组化法对37例AFP阳性和阴性HCC样品进行分析, 发现AFP阳性HCC中 $\beta$ -catenin核染色全为阴性, 而16例AFP阴性HCC中有7例 $\beta$ -catenin核染色阳性; 还有研究表明 $\beta$ -catenin的表达与AFP表达水平无关<sup>[31]</sup>. 因此,  $\beta$ -catenin可能是诊断AFP阴性HCC的一个候选指标.

**3.6 衰老标记蛋白30** 衰老标记蛋白30(SMP30)是一种钙结合蛋白质, 分子量为33.4 kDa, 其基因位于X染色体, 由7个外显子和6个内含子组成, 全长约17.5 kb. SMP30在细胞内作为钙信号转导蛋白, 参与酶活性的调节, 在抑制细胞增殖及调节脂类代谢等肝脏功能中发挥重要作用. Zhou等<sup>[32]</sup>发现在AFP阴性HCC患者血清中SMP30抗体阳性率(43.6%)高于AFP阳性HCC患者(26.2%), 且与患者年龄、肿瘤大小、是否转移及乙肝病毒感染无关. 由此可见, SMP30可能是AFP阴性HCC诊断的一种潜在标志物.

**3.7 核糖体磷蛋白P0(rbP0)** 核糖体磷蛋白P0(rbP0)是核糖体中核糖体磷蛋白家族中的一员, 具有与核糖体中的rRNA结合、连接P1/P2蛋白相互作用和参与肽链延伸等生理功能, rbP0在94.7%(36/38)的结肠癌组织的表达强于癌旁正常组织. Lü等<sup>[33]</sup>研究发现rpP0蛋白在HCC肿瘤组织中过度表达, 且AFP阴性HCC的表达率(90.0%)明显高于AFP阳性HCC(68.2%). 由此可见, rpP0蛋白在诊断AFP阴性肝癌方面可能具有潜在应用价值.

**3.8 肽酶抑制剂1** 肽酶抑制剂1(SERPINI1), 也称中枢性丝氨酸蛋白酶抑制剂, 是丝氨酸蛋白酶抑制剂家族的一员. SERPINI1由神经元细胞分泌并具有抗心肌缺血的保护作用, 可防止缺血性脑损伤<sup>[34]</sup>. 有研究显示SERPINI1基因在大部分HCC标本中升高, 其中在AFP阴性HCC、小肝癌和早期肝癌标本中, 通过定量RT-PCR检测的阳性率分别为89%、100%和78%<sup>[17]</sup>. 可见, SERPINI1在诊断早期和AFP阴性HCC可能有一定的价值.

**3.9 癌睾丸抗原** 癌睾丸抗原(cancer testis antigen, CTA)基因在正常睾丸组织的生殖细胞和多种癌细胞中特异表达, 在其他正常组织中不表达或低水平表达. 自1991年鉴定出第1个癌睾丸抗原基因后陆续发现众多的此类基因, 因血-睾屏障的存在, 血液及其他体液或组织中的CTA基因表达产物可能都与肿瘤有关, 故CTA成为研究肿瘤诊断的重要靶标之一<sup>[35]</sup>. Wu等<sup>[36]</sup>采用RT-PCR检

测了2种CTA(SSX2和SSX5)的mRNA在肝癌组织中的表达, 发现他们均有高表达率, 但癌旁组织均不表达, 且他们的表达与血清AFP水平及年龄、性别、肿瘤大小、TNM分期均无明显的相关性, 因此, CTA可能对AFP阴性HCC有潜在的诊断价值.

**3.10 父系表达基因10** 父系表达基因10(paternally expressed gene 10, PEG10)是2001年发现的一种新型HCC相关印迹基因, 位于人类染色体7q21, 在HCC组织和肝细胞再生的G<sub>2</sub>/M期中高表达, 在良性肝病组织和正常人的外周血中均检测不到<sup>[37]</sup>. 通过定量PCR检测发现PEG10基因在HCC组织中过表达, 在AFP阴性HCC、小肝癌和早期肝癌(I期)肝癌患者的阳性率分别为67%、71%和78%<sup>[17]</sup>. 因此, PEG10基因很可能成为一种早期诊断HCC的新分子标志物, 在AFP阴性HCC早期诊断方面具有其价值.

**3.11 QP-C基因** QP-C基因位于人类8号染色体上, 是编码线粒体呼吸链中辅酶Q-细胞色素C氧化还原酶的核基因, 常高表达于嗅球、齿状回、小脑的颗粒细胞等脑组织. Jia等<sup>[17]</sup>发现QP-C基因在大部分早期和小肝癌中均呈高表达(89%和100%), 在2/3的AFP阴性HCC其mRNA阳性表达, 而在AFP含量高的HCC组织和进展期肝癌患者体内中表达逐渐下降. 由此可见, QP-C基因在诊断早期AFP阴性HCC可能具有潜在应用价值, 但需进一步证实.

## 4 呼出气体中的肝癌相关标志物

通过分析人体呼出的挥发性有机化合物, 可以对一些疾病做出临床诊断<sup>[38]</sup>, 有人尝试应用呼气试验诊断肝癌, 发现有一定的临床价值. Xue等<sup>[39]</sup>对肝癌患者血液中的挥发性气体采用固相微萃取后进行气相色谱/质谱分析, 在检测到的47种气体中有19种阳性率在肝癌与正常对照中有差异, 其中己烷、1-辛烯-3-醇和辛烷对肝癌具有临床诊断价值, 他们诊断肝癌的敏感度分别是94.7%、84.2%和84.2%, 特异度均为100%. 呼气实验对AFP阴性肝癌的诊断也有价值. Qin等<sup>[40]</sup>对HCC患者、肝硬化患者和健康志愿者的呼出气体进行分析, 发现3-羟基-2-丁酮、苯乙烯、癸烷对HCC具有诊断价值, 以三者建立判别方程诊断HCC的敏感度达到86.7%, 特异度达到91.7%; 这些呼出性气体的浓度与AFP表达水平不相关, 16例AFP阴性HCC患者有14例阳性. 由于呼气实验具有快速、简单、安全无创等优点,

## ■创新盘点

本文较全面地综述了对AFP阴性肝细胞癌具有诊断或潜在诊断价值的生物标志物, 包括经典肝癌标志物和几种新肝癌标志物对AFP阴性肝癌的诊断价值, 还介绍了新发现的可能对AFP阴性肝癌具有潜在诊断价值的生物标志物, 对较为特别的呼出气中肝癌相关的标志物也有介绍.

## ■应用要点

已应用于临床的经典肝癌标志物的相关研究结果,可以直接应用于临床实践,辅助诊断AFP阴性肝癌;具有良好应用前景的肝癌新标志物,可以进一步进行较大样本的临床研究,评估他们对AFP阴性肝癌的诊断价值;对于新发现的AFP阴性肝癌相关的标志物,可密切关注其研究进展,必要时开展临床评价性研究。

用于肝癌的筛选和复查可能具有独特的优势。

## 5 结论

当血清AFP水平明显升高时,结合影像学检查,HCC的临床诊断已变得很简单,因此AFP阴性HCC成为目前肝癌诊断中的焦点问题。近年来在AFP阴性HCC诊断标志物的筛查方面进行了大量研究,虽然有不少发现,但真正具有临床应用价值者很少,多数只是显示有一定潜在应用价值,还需要大量的临床研究进行评估和甄别。采用蛋白组学等生物学新技术,有望为AFP阴性HCC找到一些新的、具有良好应用前景的诊断标志物<sup>[41,42]</sup>。应用微流体芯片技术,可使AFP-L3的检测更为准确而简便<sup>[43]</sup>。因此,通过新技术不断发现AFP阴性HCC相关的标志物,并对有潜在应用价值者进行多中心、大样本的临床评估,有望最终有效解决AFP阴性HCC的临床实验诊断问题。

## 6 参考文献

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300
- Shariff MI, Cox IJ, Gomaa AI, Khan SA, Gedroyc W, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis and therapeutics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 353-367
- Gao J, Xu AF, Zheng HY, Chen G, Wang MC, Lou GQ. [Clinical application studies on AFP-L3 detected by micro-spin column method]. *Zhonghua Shiyang He Linchuang Bingdixue Zazhi* 2010; 24: 461-463
- Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Tanaka J, Yoshizawa H. Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2011; 46: 536-544
- Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Kanke F, Satomura S. Clinical utility of highly sensitive Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with alpha-fetoprotein < 20 ng/mL. *Cancer Sci* 2011; 102: 1025-1031
- Bertino G, Ardiri AM, Calvagno GS, Bertino N, Boemi PM. Prognostic and diagnostic value of des-γ-carboxy prothrombin in liver cancer. *Drug News Perspect* 2010; 23: 498-508
- Yoon YJ, Han KH, Kim do Y. Role of serum prothrombin induced by vitamin K absence or antagonist-II in the early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 861-866
- Sheen IS, Jeng KS, Tsai YC. Is the expression of gamma-glutamyl transpeptidase messenger RNA an indicator of biological behavior in recurrent hepatocellular carcinoma? *World J Gastroenterol* 2003; 9: 468-473
- Cui R, He J, Zhang F, Wang B, Ding H, Shen H, Li Y, Chen X. Diagnostic value of protein induced by vitamin K absence (PIVKAII) and hepatoma-specific band of serum gamma-glutamyl transferase (GGTII) as hepatocellular carcinoma markers complementary to alpha-fetoprotein. *Br J Cancer* 2003; 88: 1878-1882
- Stefaniuk P, Cianciara J, Wiercinska-Drapalo A. Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 418-424
- Marrero JA, Romano PR, Nikolaeva O, Steel L, Mehta A, Fimmel CJ, Comunale MA, D'Amelio A, Lok AS, Block TM. GP73, a resident Golgi glycoprotein, is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005; 43: 1007-1012
- Tian L, Wang Y, Xu D, Gui J, Jia X, Tong H, Wen X, Dong Z, Tian Y. Serological AFP/ golgi protein 73 could be a new diagnostic parameter of hepatic diseases. *Int J Cancer* 2010; Dec 7. [Epub ahead of print]
- Liu X, Wan X, Li Z, Lin C, Zhan Y, Lu X. Golgi protein 73(GP73), a useful serum marker in liver diseases. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 1311-1316
- Liu H, Li P, Zhai Y, Qu CF, Zhang LJ, Tan YF, Li N, Ding HG. Diagnostic value of glypican-3 in serum and liver for primary hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4410-4415
- Tangkijvanich P, Chanmee T, Komtong S, Mahachai V, Wisedopas N, Pothacharoen P, Kongtawelert P. Diagnostic role of serum glypican-3 in differentiating hepatocellular carcinoma from non-malignant chronic liver disease and other liver cancers. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 129-137
- Zhang Q, Xiao Q, Lin Z, Ying X, Li Z, Lin JM. Development of a competitive radioimmunoassay for glypican-3 and the clinical application in diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Biochem* 2010; 43: 1003-1008
- Jia HL, Ye QH, Qin LX, Budhu A, Forgues M, Chen Y, Liu YK, Sun HC, Wang L, Lu HZ, Shen F, Tang ZY, Wang XW. Gene expression profiling reveals potential biomarkers of human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1133-1139
- Ding GH, Wang HY, Chen H, Wu MC, Man XB, Cong WM, Yang JH, Cheng SQ, Li N, Shen L. Expression of the Glypican-3 Gene in alphafetoprotein-negative Human hepatocellular carcinoma. *Chin-Germ J Clin Oncol* 2005; 4: 262-266
- Ang IL, Poon TC, Lai PB, Chan AT, Ngai SM, Hui AY, Johnson PJ, Sung JJ. Study of serum haptoglobin and its glycoforms in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a glycoproteomic approach. *J Proteome Res* 2006; 5: 2691-2700
- Shu H, Kang X, Guo K, Li S, Li M, Sun L, Gan L, Liu Y, Qin X. Diagnostic value of serum haptoglobin protein as hepatocellular carcinoma candidate marker complementary to α fetoprotein. *Oncol Rep* 2010; 24: 1271-1276
- El-Din Bessa SS, Elwan NM, Suliman GA, El-Shourbagy SH. Clinical significance of plasma osteopontin level in Egyptian patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Arch Med Res* 2010; 41: 541-547
- Shang S, Plymoth A, Ge S, Feng Z, Rosen HR, Sangrajang S, Hainaut P, Marrero JA, Beretta L. Identification of osteopontin as a novel marker for early hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011; 2011 Sep 27. [Epub ahead of print]
- Sun Y, Mi W, Cai J, Ying W, Liu F, Lu H, Qiao Y, Jia W, Bi X, Lu N, Liu S, Qian X, Zhao X. Quantitative proteomic signature of liver cancer cells: tissue

- transglutaminase 2 could be a novel protein candidate of human hepatocellular carcinoma. *J Proteome Res* 2008; 7: 3847-3859
- 24 Cui J, Dong BW, Liang P, Yu XL, Yu DJ. Effect of c-myc, Ki-67, MMP-2 and VEGF expression on prognosis of hepatocellular carcinoma patients undergoing tumor resection. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1533-1536
- 25 Zhou J, Tang ZY, Fan J, et al. Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126(1): 57-61
- 26 Hu J, Xu Y, Shen ZZ, Wang Z, Lu Q, Yang GH, Ding ZB, Fan J, Zhou J. High expressions of vascular endothelial growth factor and platelet-derived endothelial cell growth factor predict poor prognosis in alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma patients after curative resection. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1359-1367
- 27 Kato M, Shinozawa T, Kato S, Awaya A, Terada T. Increased midkine expression in hepatocellular carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 848-852
- 28 Nierhoff D, Levoci L, Schulte S, Goeser T, Rogler LE, Shafritz DA. New cell surface markers for murine fetal hepatic stem cells identified through high density complementary DNA microarrays. *Hepatology* 2007; 46: 535-547
- 29 Marquardt JU, Quasdorff M, Varnholt H, Curth HM, Mesghenna S, Protzer U, Goeser T, Nierhoff D. Neighbor of Punc E11, a novel oncofetal marker for hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2011; 128: 2353-2363
- 30 Görög D, Regöly-Mérei J, Paku S, Kopper L, Nagy P. Alpha-fetoprotein expression is a potential prognostic marker in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5015-5018
- 31 Guo C, Liu QG, Yang W, Zhang ZL, Yao YM. Relation among p130Cas, E-cadherin and beta-catenin expression, clinicopathologic significance and prognosis in human hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 490-496
- 32 Zhou SF, Mo FR, Bin YH, Hou GQ, Xie XX, Luo GR. Serum immunoreactivity of SMP30 and its tissues expression in hepatocellular carcinoma. *Clin Biochem* 2011; 44: 331-336
- 33 Lü ZL, Luo DZ, Wen JM. Expression and significance of tumor-related genes in HCC. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3850-3854
- 34 Miranda E, MacLeod I, Davies MJ, Pérez J, Römisch K, Crowther DC, Lomas DA. The intracellular accumulation of polymeric neuroserpin explains the severity of the dementia FENIB. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 1527-1539
- 35 Smith HA, McNeel DG. The SSX family of cancer-testis antigens as target proteins for tumor therapy. *Clin Dev Immunol* 2010; 2010: 150591
- 36 Wu LQ, Lu Y, Wang XF, Lv ZH, Zhang B, Yang JY. Expression of cancer-testis antigen (CTA) in tumor tissues and peripheral blood of Chinese patients with hepatocellular carcinoma. *Life Sci* 2006; 79: 744-748
- 37 Tsou AP, Chuang YC, Su JY, Yang CW, Liao YL, Liu WK, Chiu JH, Chou CK. Overexpression of a novel imprinted gene, PEG10, in human hepatocellular carcinoma and in regenerating mouse livers. *J Biomed Sci* 2003; 10: 625-635
- 38 Buszewski B, Keszy M, Ligor T, Amann A. Human exhaled air analytics: biomarkers of diseases. *Biomed Chromatogr* 2007; 21: 553-566
- 39 Xue R, Dong L, Zhang S, Deng C, Liu T, Wang J, Shen X. Investigation of volatile biomarkers in liver cancer blood using solid-phase microextraction and gas chromatography/mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2008; 22: 1181-1186
- 40 Qin T, Liu H, Song Q, Song G, Wang HZ, Pan YY, Xiong FX, Gu KS, Sun GP, Chen ZD. The screening of volatile markers for hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2247-2253
- 41 叶韵斌, 陈慧菁, 周东, 郝明志, 刘枋, 余家密, 李星, 林海澜, 陈强. 蛋白芯片技术对甲胎蛋白阴性肝癌诊断的意义. *肿瘤研究与临床* 2009; 21: 17-19
- 42 Wu C, Wang Z, Liu L, Zhao P, Wang W, Yao D, Shi B, Lu J, Liao P, Yang Y, Zhu L. Surface enhanced laser desorption/ionization profiling: New diagnostic method of HBV-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 55-62
- 43 Sato S, Toyota J, Kagebayashi C, Kurosawa T, Watanabe M, Satomura S. [Evaluation of a new, microfluidic chip-based immunoassay for measurement of AFP-L3]. *Rinsho Byori* 2010; 58: 1155-1161

**■同行评价**

本文可读性好, 对AFP阴性肝癌的临床实践和研究工作有一定指导价值。

编辑 李军亮 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

**• 消息 •****《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费**

**本刊讯** 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。(编辑部主任: 李军亮 2011-01-01)