

外周血端粒酶检测对肝细胞癌诊断价值的Meta分析

郑倩, 姜政, 赵亚楠

郑倩, 姜政, 赵亚楠, 重庆医科大学附属第一医院消化内科
重庆市 400016

郑倩, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由姜政与郑倩设计; 郑倩与赵亚楠负责资料收集、文献纳入与排除、数据提取、数据分析; 论文写作由郑倩与姜政完成; 姜政审校。

通讯作者: 姜政, 主任医师, 400016, 重庆市渝中区袁家岗医学友谊路1号, 重庆医科大学附属第一医院消化内科。

jiangz1753@163.com

电话: 023-68891218

收稿日期: 2013-10-15 修回日期: 2013-11-10

接受日期: 2013-11-20 在线出版日期: 2014-01-08

Diagnostic value of telomerase activity in peripheral blood in hepatocellular carcinoma: A Meta-analysis

Qian Zheng, Zheng Jiang, Ya-Nan Zhao

Qian Zheng, Zheng Jiang, Ya-Nan Zhao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Correspondence to: Zheng Jiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 1 Youyi Road, Yuzhong District, Chongqing 400016, China. jiangz1753@163.com

Received: 2013-10-15 Revised: 2013-11-10

Accepted: 2013-11-20 Published online: 2014-01-08

Abstract

AIM: To explore the diagnostic value of telomerase activity in peripheral blood in hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS: We searched the literature for studies on the relationship between the detection of telomerase activity in peripheral blood and HCC published in recent ten years. Meta-Disc1.4 statistical software was applied to perform comprehensive quantitative analysis. We discussed the overall diagnostic features of this assay by plotting the summary ROC curve (SROC) and calculating the area under the curve (AUC).

RESULTS: According to selection and exclusion criteria, 12 independent studies were finally selected in this meta-analysis. The random effects model was used for the meta-analysis, which showed that the comprehensive sensitivity

was 0.85 (95%CI: 0.82-0.87), specificity was 0.84 (95%CI: 0.81-0.86), comprehensive diagnostic odds ratio was 28.25 (95%CI: 17.90-44.56), average value of the maximum intersection point of the sensitivity and the specificity was 0.8419, AUC was 0.9098, combined positive likelihood ratio was 5.17 (95%CI: 3.96-6.74), and negative likelihood ratio was 0.20 (95%CI: 0.14-0.28).

CONCLUSION: Telomerase activity in peripheral blood can be used as an important index to help diagnose HCC, but more high-quality, large-sized, multi-center studies are still required to evaluate its clinical value.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Telomerase activity; Hepatocellular carcinoma; Diagnosis; Meta-analysis

Zheng Q, Jiang Z, Zhao YN. Diagnostic value of telomerase activity in peripheral blood in hepatocellular carcinoma: A Meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(1): 125-132 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/125.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i1.125>

摘要

目的: 通过Meta分析方法评价外周血端粒酶活性检测对肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)诊断的临床价值。

方法: 检索国内外各类大型数据库近十余年来发表的有关外周血端粒酶活性检测与HCC关系的文献, 应用Meta-Disc1.4软件进行定量综合分析, 合并总灵敏度、总特异度、阳性预测值(positive likelihood ratio, PLR)、阴性预测值(negative likelihood ratio, NLR)、诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR), 同时绘制汇总受试者工作特征曲线(summary ROC curve, SROC)及计算曲线下面积(area under the curve, AUC)。

结果: 按照文献纳入及排除标准最终有12项独立研究纳入本次Meta分析, 采用随机效应

■背景资料

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种来源于肝细胞的恶性肿瘤, 在我国其死亡率仅次于肺癌, 目前对于肝癌诊断应用最广的血清学指标为甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP), 但仍有40%的肝癌患者其表达为阴性。近年来有关外周血端粒酶检测诊断肝细胞癌的研究颇多, 但其价值不尽相同。

■同行评议者

孙星, 副教授, 副主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院普外科

■ 研发前沿

虽然外周血端粒酶对于HCC有较高的诊断率,但其结果存在一定的假阴性率,且其实验方法较复杂,检查费用较AFP贵,使其在临床的应用和受到一定限制,但其仍适用于AFP阴性的HCC的诊断。

模型合并总灵敏度为0.85(95%CI: 0.82-0.87),总特异度为0.84(95%CI: 0.81-0.86),阳性预测值为5.17(95%CI: 3.96-6.74),阴性预测值为0.20(95%CI: 0.14-0.28),诊断比值比为28.25(95%CI: 17.90-44.56)。本次Meta分析显示灵敏度与特异度最大交点的均值为0.8419, ROC曲线下面积为0.9098。

结论: 外周血端粒酶活性检测对HCC有较高的诊断价值,可作为较重要的参考指标之一,但需要更多高质量、大样本、多中心的研究加以验证。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 端粒酶活性; 肝细胞癌; 诊断; Meta分析

核心提示: 本研究通过对12篇国内外关于外周血端粒酶与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)关系的文献进行Meta分析,结果显示外周血对HCC的诊断灵敏度为0.85,总特异度为0.84,阳性预测值(positive likelihood ratio)为5.17,阴性预测值(negative likelihood ratio)为0.20,诊断比值比(diagnostic odds ratio)为28.25。灵敏度与特异度最大交点的均值为0.8419,曲线下面积(area under the curve)为0.9098,提示此次试验的总体诊断率较高。

郑倩, 姜政, 赵亚楠. 外周血端粒酶检测对肝细胞癌诊断价值的Meta分析. 世界华人消化杂志 2014; 22(1): 125-132 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/125.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i1.125>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种来源于肝细胞的恶性肿瘤,占原发性肝癌(primary carcinoma of the liver, PLA)的90%,是全球范围内第5大常见的恶性肿瘤。在我国每年约有200000例患者死于肝癌,其死亡率仅次于肺癌^[1]。目前肝癌的术前诊断主要依靠影像学检查及血清学检测,影像学检查在肝癌的诊断中具有重要的地位,但对包膜完整、质地均匀、血供不丰富且分化良好的小肝癌有时也会遇到困难^[2,3]。血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)是最常用的实验室诊断方法,但仍有40%的肝癌患者血清AFP呈阴性。近年来有关外周血端粒酶检测诊断肝细胞癌的研究颇多,但其价值不尽相同。本文对近10年来有关外周血端粒酶检测与肝细胞癌关系的研究结果进行Meta分析,旨在评估其对肝细胞癌的总体诊断价值。

1 材料和方法

1.1 材料 通过计算机检索EMBASE、MEDLINE等外文数据库及中国生物医学文献数据库(Chinese BioMedical Literature Database, CBM)、万方数字化全文期刊、重庆维普中文科技期刊全文数据库、CNKI中国知网期刊数据库及CNKI《博硕士学位论文》5个中文数据库1989-01/2013-08公开发表的关于外周血端粒酶检测与肝细胞癌关系相关的文献资料,中文检索词为“端粒或端粒酶”、“肝癌”、“外周血或血清或血浆”,英文检索词为“telomerase”、“hepatocellular carcinoma或liver cancer”、“peripheral blood或serum或plasma”,检索策略根据具体数据库调整,采取主题词和自由词检索结合的方式,并对入选研究的参考文献进行网络在线手工检索。

1.2 方法

1.2.1 文献资料纳入标准: (1)研究主题为端粒酶活性(telomerase activity, TA)或者端粒酶逆转录酶(human telomerase transcriptase, hTERT)与肝细胞癌关系的诊断性研究; (2)纳入文献中患病组的定义为HCC组,非患病组的定义为肝脏良性疾病及健康对照组,组间年龄、性别等均衡性较好,具有可比性; (3)从文中能直接或者间接获得外周血端粒酶分别在HCC组和非HCC组的观察人数中的四格表数据; (4)对相同或相似内容的重复报道文献,只选用最新报道者。

1.2.2 文献资料排除标准: (1)诊断标准为非TA或者hTERT; (2)“金标准”或诊断标准未区分HCC组及非HCC组,而有可疑组存在; (3)文献中未直接或者间接提供外周血端粒酶检测在HCC组及非HCC组的观察人数中的真阳性数、假阳性数、假阴性数及真阴性数,仅提供定量分析结果; (4)单纯描述性研究,无对照组; (5)动物实验研究、综述及讲座。

1.2.3 数据提取与质量评价: 各篇文献提取的资料包括: 第一作者、发表年限、中位年龄、HCC组诊断标准、四格表数据等。对纳入文献采用Cochrane协作网推荐的诊断性试验准确性质量评价工具^[4](quality assessment of diagnostic accuracy studies, QUADAS), 分别对14个条目按“是”、“否”、“不清楚”3个判别标准进行评价。由两名系统评价员独立进行文献评价,有异议时以小组讨论的方式解决。

统计学处理 异质性检验: 运用Meta-Disc1.4软件^[5]进行Spearman相关分析检测有无阈值效

表 1 外周血端粒酶检测与HCC关系的文献纳入研究特征

研究	发表年限(年)	中位年龄(岁)	诊断标准/HCC组	TA/hTERT mRNA检测方法	阳性阈值	TP	FP	FN	TN	文献质量评分
邱谢武等 ^[6]	2012	53.3 ± 14.3	临床和病理	FQ-PCR	NR ¹	34	5	6	25	8
战淑慧等 ^[7]	2006	54	临床和病理	PCR-ELISA	$\Delta A(4_{450}-A_{650} \text{ nm}) > 0.2$	44	11	8	79	8
刘阳等 ^[8]	2012	NR	病理	RT-PCR	1.58	32	19	13	120	7
吴玮等 ^[9]	2004	49	病理	PCR-ELISA	$\Delta A(4_{450}-A_{650} \text{ nm}) > 0.2$	17	15	3	42	6
隋璐璐等 ^[10]	2011	50	病理	RT-PCR	88 bp、95 bp	24	6	6	24	7
张利国等 ^[11]	2010	51.2 ± 10.4	临床和病理	FQ-PCR	NR	50	2	10	28	8
冯众一等 ^[12]	2007	52	临床和病理	RT-PCR	NR	28	1	2	19	8
Miura等 ^[13]	2010	65	临床和病理	RT-PCR	3.97	273	49	30	286	9
Huang等 ^[14]	2013	51	病理	PCR-ELISA	$A > 0.7$	28	6	2	64	9
Yao等 ^[15]	2006	49	临床和病理	TRAP-ELISA	$A > 0.2 \Delta A^1$	115	48	20	139	8
Yang等 ^[16]	2011	51	NR	FQ-PCR	$1.87 \times 10^4 \text{ copies}/\mu\text{L}$	38	5	22	45	7
Tatsuma等 ^[17]	2000	NR	临床和病理	PCR-ELISA	NR	16	5	4	15	7

¹NR: 文献中未报告; TP: 真阳性; FP: 假阳性; FN: 假阴性; TN: 真阴性; HCC: 肝细胞癌。

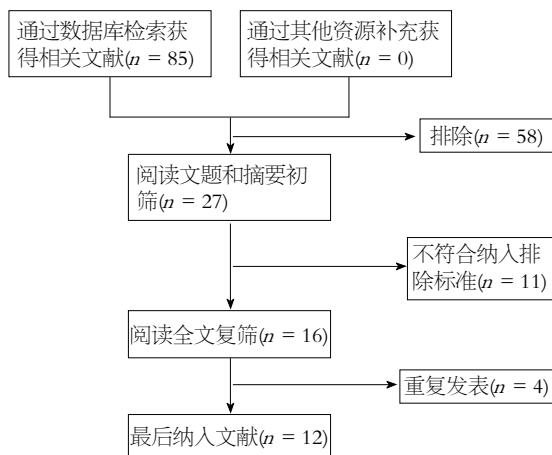


图 1 纳入文献检索流程

应引起的异质性。对其他因素所致异质性进行 Q 检验(χ^2 检验), 并通过Meta回归分析及亚组分析探索异质性来源。如果存在异质性效应($P < 0.1$), 采用随机效应模型合并灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、诊断比值比, 反之($P > 0.1$)则采用固定效应模型。同时根据Moses'线性模型绘制总受试者工作特征曲线, 并计算SROC曲线下面积。

2 结果

2.1 纳入研究的基本情况 按上述检索策略检索到英文文献25篇, 中文文献60篇, 按照纳入标准初步排除58篇, 进一步阅读全文, 剩余文献中不符合纳入排除标准的11篇, 重复发表4篇, 故最后纳入文献共12篇, 其中英文文献5篇, 中文文献7篇, 样本量共计1897例, 其中HCC组839例, 非

HCC组1058例, 非HCC组均包括肝脏良性疾病及健康对照, 具体检索过程如图1, 各纳入文献基本特征如表1。

2.2 纳入研究的质量评价 纳入的研究中HCC组均以病理诊断作为金标准, 仅一项研究文中未提及诊断标准。HCC组均为HCC患者, 非HCC组为肝脏良性疾病患者和健康人。因非HCC组有健康人, 无法进行金标准检查, 所以并不是所有样本均接受金标准检查。所有文献均未明确是否为盲法设计。12篇文献明确描述待评价试验的实验步骤、操作方法等, 可在相同条件下重复。另外, 所有文献均无退出病例, 因此, 第14条不适用, 具体文献质量评分如表2。

2.3 异质性分析 本研究中Spearman相关系数为-0.137, $P = 0.671$, 提示不存在阈值效应。通过 Q 检验测得 Q 值为24.54, $P = 0.0107$, 提示入选文献间存在除阈值效应外的阈值效应, 选用随机效应模式合并统计量。

2.4 诊断效率 Meta分析合并效应量时采用随机效应模型, 合并总灵敏度为0.85(95%CI: 0.82-0.87), 总特异度为0.84(95%CI: 0.81-0.86), 阳性预测值(positive likelihood ratio, PLR)为5.17(95%CI: 3.96-6.74), 阴性预测值(negative likelihood ratio, NLR)为0.20(95%CI: 0.14-0.28), 诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR)为28.25(95%CI: 17.90-44.56)。将各项研究的效应指标和合并的结果绘制森林图(图2-3、图4A)。本次Meta分析显示灵敏度与特异度最大交点的均值为0.8419, 曲线下面积(area under the curve,

■ 相关报道

Yang等运用FQ-PCR方法对HCC组和非HCC组患者血浆端粒酶进行定量分析显示, 血浆hTERT DNA水平与HCC患者肿瘤大小、门静脉癌栓形成和TNM分期相关, 而与淋巴结转移、HBV感染、血清AFP水平无关。若以 $1.87 \times 10^4 \text{ copies}/\mu\text{L}$ 为Cut-off值, 其对HCC诊断的灵敏度为64%, 而特异度高达90%。

■创新盘点

本研究采用循证医学的方法, 汇总分析了国内外近10年外周血端粒酶诊断HCC的价值, 减少了因各中心小样本的病例分析而出现的差异, 更准确地评价外周血端粒酶对于HCC诊断的临床价值。

表 2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
邱谢武等 ^[6]	Y	Y	Y	S	N	N	Y	Y	Y	S	S	Y	Y	-
战淑慧等 ^[7]	Y	Y	Y	S	N	N	Y	Y	Y	S	S	Y	Y	-
刘阳等 ^[8]	Y	Y	Y	S	N	N	Y	Y	Y	S	S	Y	N	-
吴玮等 ^[9]	Y	Y	Y	S	N	N	Y	Y	N	S	S	Y	N	-
隋璐璐等 ^[10]	Y	Y	Y	S	N	N	Y	Y	Y	S	S	Y	N	-
张利国等 ^[11]	Y	Y	Y	S	N	N	Y	Y	Y	S	S	Y	Y	-
冯众一等 ^[12]	Y	Y	Y	S	N	N	Y	Y	Y	S	S	Y	Y	-
Miura等 ^[13]	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	S	S	Y	Y	-
Huang等 ^[14]	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	S	S	Y	Y	-
Yao等 ^[15]	Y	Y	Y	S	N	N	Y	Y	Y	S	S	Y	Y	-
Yang等 ^[16]	Y	Y	Y	S	N	N	Y	Y	Y	S	S	Y	N	-
Tatsuma等 ^[17]	Y	Y	Y	S	N	N	Y	Y	Y	S	S	Y	N	-

Y: 是; N: 否; S: 不清楚; 1: 疾病谱组成; 2: 选择标准; 3: 金标准; 4: 疾病进展偏倚; 5: 部分参照偏倚; 6: 多重参照偏倚; 7: 混合偏倚; 8: 待评价试验的实施; 9: 金标准的实施; 10: 试验解读偏倚; 11: 金标准解读偏倚; 12: 临床解读偏倚; 13: 难以解释的实验结果; 14: 退出病例。

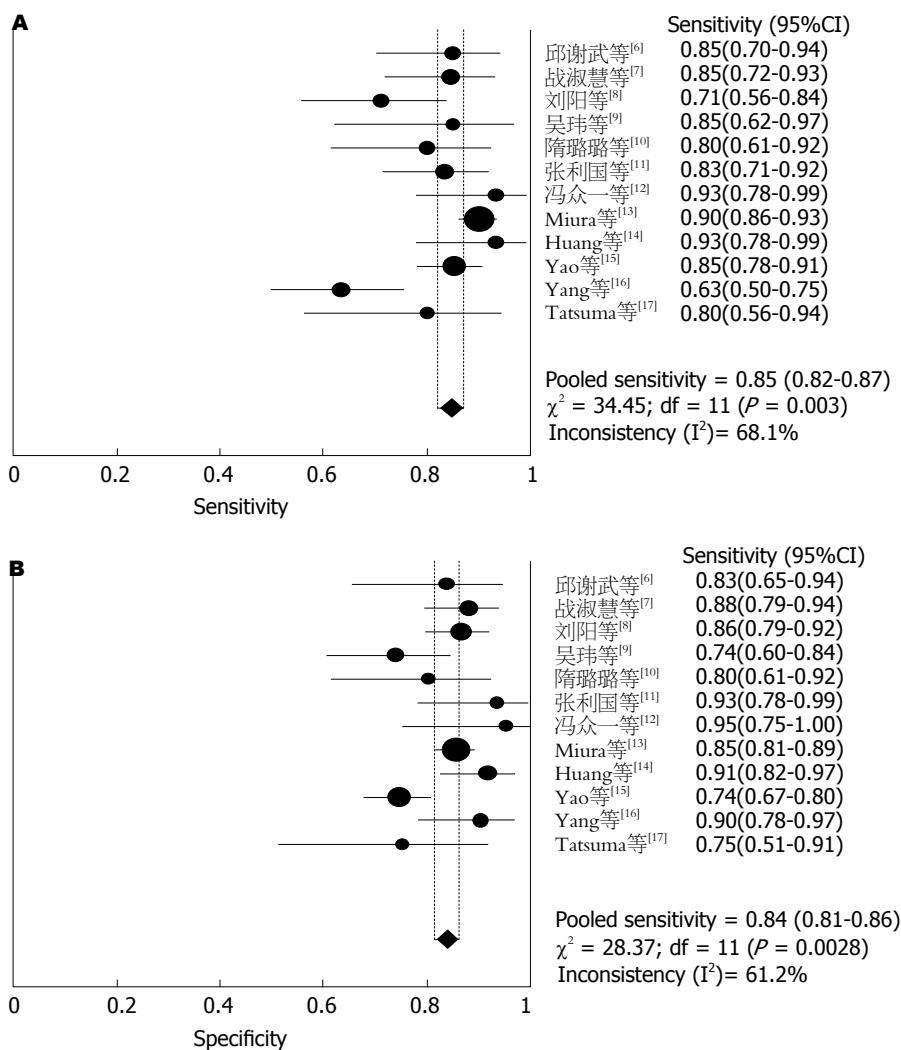
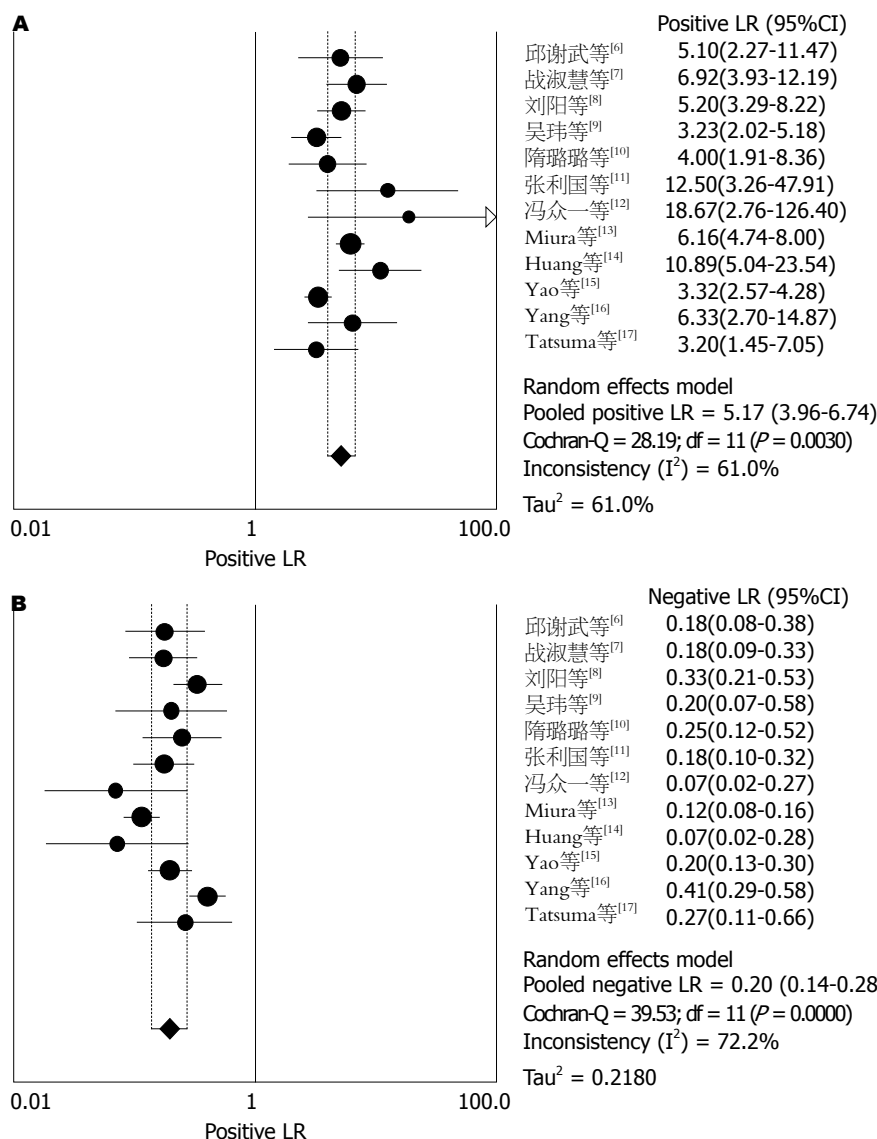


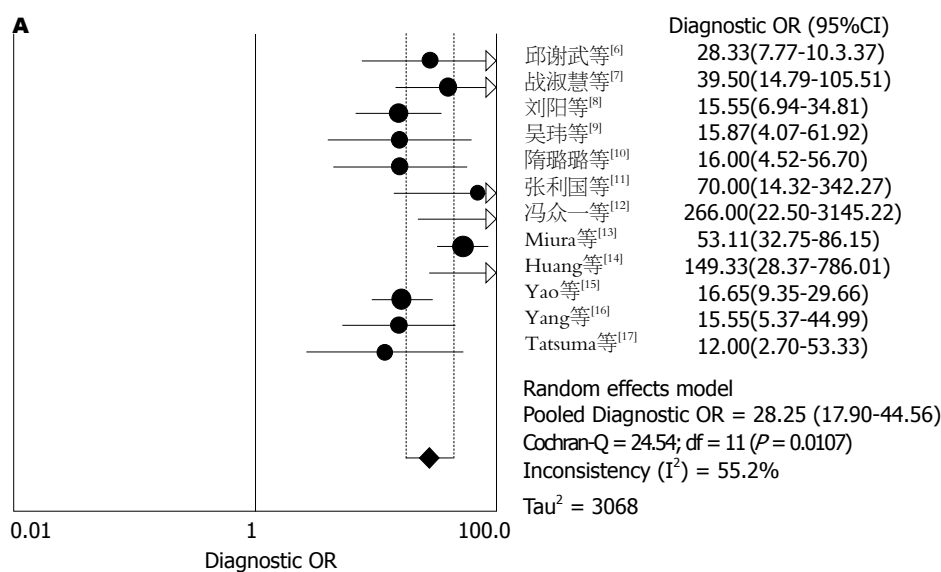
图 2 外周血端粒酶检测诊断肝细胞癌的灵敏度与特异度森林图。A: 敏感性分析; B: 特异性分析。



■应用要点

临床上若高度怀疑HCC, 而影像学无重要发现, 血清AFP呈阴性, 可运用RQ-PCR、RCR-ELISA、RT-PCR及TRAP-ELISA等方法对患者血清端粒酶进行定量或者定性检测, 协助对HCC进行诊断。

图3 外周血端粒酶检测诊断HCC的PLR与NLR森林图. A: PLR分析; B: NLR分析. HCC: 肝细胞癌; PLR: 阳性预测值; NLR: 阴性预测值。



同行评价

本文对国内外有关外周血端粒酶与HCC关系的相关文献进行了meta分析,其研究目的明确,收集的文献较全面,同时制定了严格的纳入及排除标准,分析步骤正确,为外周血端粒酶诊断HCC提供了依据,其研究内容较为重要,有一定的临床应用价值。

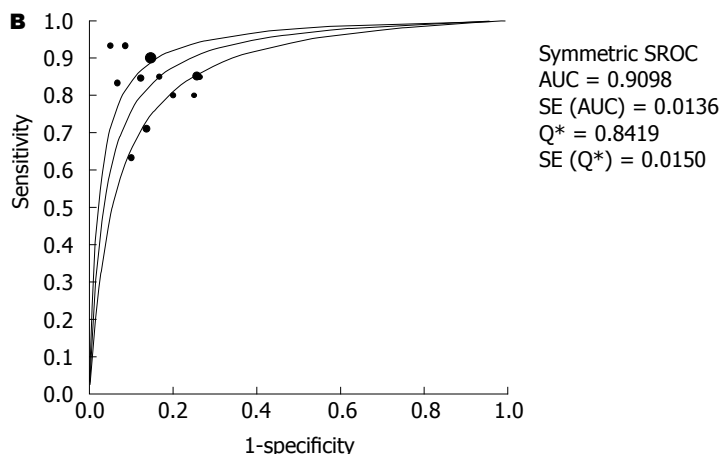


图4 外周血端粒酶检测诊断HCC的合并DOR的森林图及ROC曲线. A: DOR的meta分析; B: SROC曲线. HCC: 肝细胞癌; DOR: 诊断比值比; SROC: 汇总受试者工作特征曲线.

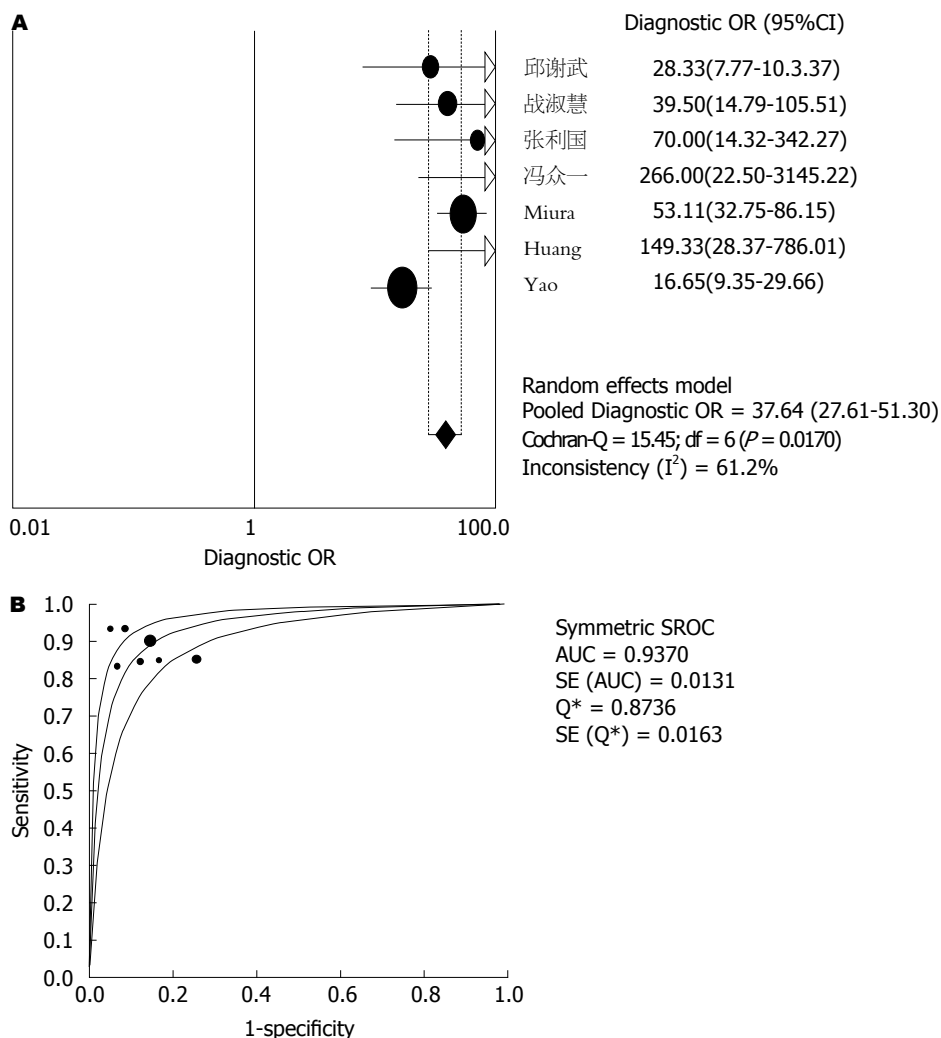


图5 较高质量外周血端粒酶检测研究诊断HCC研究的合并DOR森林图及ROC曲线. A: DOR的meta分析; B: SROC曲线. HCC: 肝细胞癌; DOR: 诊断比值比; SROC: 汇总受试者工作特征曲线.

AUC)为0.9098(图4B),提示此次试验的总诊断效率较高。

2.5 Meta回归和亚组分析 考虑端粒酶检测方

法、文献质量、样本量为可能异质性来源,进行Meta回归分析,结果显示纳入文献研究质量是导致异质性的来源($P = 0.0267$).剔除较差质

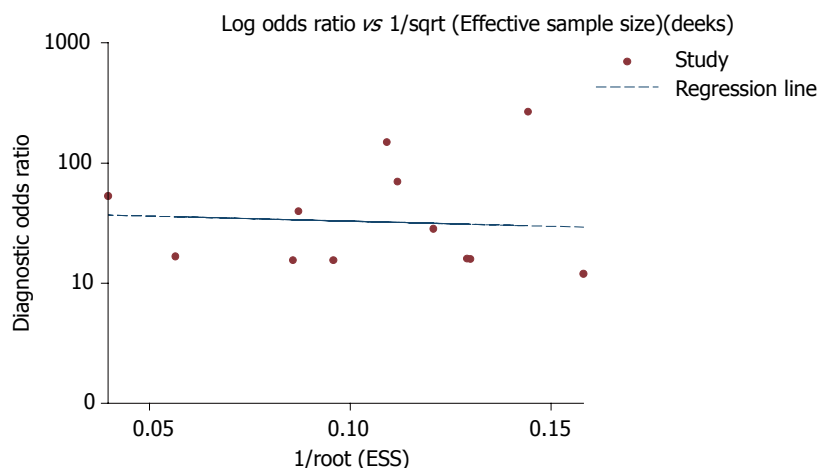


图6 外周血端粒酶检测诊断肝细胞癌纳入研究的发表偏倚漏斗图。

量(文献评分 ≤ 7 分)的研究后,结果显示剩余研究间无异质性($P = 0.699$),同质性较好,利用固定效应模型对较高质量研究进行亚组分析显示,合并DOR为37.64, AUC为0.9370(图5)。

2.6 发表偏倚 Deeks检验结果提示纳入的研究基本呈对称分布($P = 0.775$),提示本次Meta分析未检测到明显的发表偏倚(图6)。

3 讨论

肝癌为世界上第5大常见癌症,在我国也是最常见的恶性肿瘤之一,且死亡率极高。然而肝癌的早期诊断率如前所述仍然不高,许多患者早期症状缺乏特异性,就诊时往往已处于晚期,肝癌手术切除的5年生存率仅有20%^[18]。因此如何早期诊断肝癌是临床急需解决的问题。目前对于HCC的诊断应用最广泛的血清学指标是AFP,其定位在第4号染色体上,全长约20 kb。Zhou等^[19]通过荟萃分析显示,血清AFP对于HCC诊断的灵敏度为70%,特异度为89%, DOR为18.00, ROC曲线下面积为0.86。提示AFP作为HCC诊断的主要肿瘤标志物,尚有30%-40%肝癌不表达,成为诊断的盲区。

端粒(telomere)是真核细胞染色体末端的一种特殊结构,是维持染色体完整性的保护结构。端粒酶是一种能延长端粒末端的核酸蛋白酶,维持端粒长度,甚至可使端粒永生^[20],其主要成分包括人端粒酶RNA(hTR)、端粒酶相关蛋白(TP1)和人端粒逆转录酶(hTERT)。其中hTERT催化端粒DNA的合成,决定端粒酶的催化活性。有研究表明^[21,22],端粒酶在肿瘤组织中检出率为85%-95%。而非肿瘤组织和各种正常组织中其检出率为4%-6%。而染色体端粒酶表达异常在

肝癌发生过程中也扮演重要角色。早期研究^[23]表明,肝癌模型的动态研究发现,在诱导过程中随着鼠肝细胞发生癌变,端粒酶水平越来越高。Luan等^[24]的实验证明HBV蛋白preS2抗原可激活h-TERT基因从而促进肝癌细胞的生长。

本次Meta分析入选的12篇研究显示外周血端粒酶检测诊断HCC的总灵敏度0.85(95%CI: 0.82-0.87),而总特异度0.84(95%CI: 0.81-0.86),提示平均漏诊率为15%,平均误诊率为16%, DOR均值为28.25(95%CI: 17.90-44.56),灵敏度与特异度最大交点的均值为0.8419, AUC为0.9098。汇总PLR为5.17(95%CI: 3.96-6.74),提示外周血端粒酶活性检测测定HCC患者结果为阳性的机会较高,阳性的机会约为非HCC患者的5.17倍。NLR值为0.20(95%CI: 0.14-0.28),提示若外周血端粒酶活性检测的结果为阴性,而HCC患者经过其他“金标准”诊断为HCC的概率有20%。另外,我们对高质量纳入文献研究进行亚组分析显示,剔除QUADAS评分 ≤ 7 的研究后,剩余研究的同质性较好($P = 0.699$),同时DOR为37.64 $>$ 28.25,而AUC为0.9370 $>$ 0.9098,说明通过QUADAS评分较高质量的研究对HCC的诊断效率较低质量研究高,总的来说,外周血端粒酶检测对于协助HCC的诊断有着重要的价值。

总之,外周血端粒酶检测诊断HCC的灵敏度、DOR及AUC均高于如前所述的血清AFP对于肝癌的诊断价值,且相对于经皮肝穿刺端粒酶检测创伤较小,操作简单,虽然有一定漏诊率及误诊率,但临床上仍可用于AFP阴性的HCC的诊断或者可以与AFP联合检测提高诊断效率。需要注意的是,由于纳入研究均是分散的小样本病例,希望通过更多的大样本、多中心、双盲

试验丰富Meta分析的证据, 获得更有科学价值的系统评价结果。

4 参考文献

- 杨秉辉, 丛文铭, 周晓. 原发性肝癌规范化诊治专家共识. 临床肿瘤学杂志 2009; 14: 259-269
- Szklaruk J, Silverman PM, Charnsangavej C. Imaging in the diagnosis, staging, treatment, and surveillance of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 441-454 [PMID: 12540450 DOI: 10.2214/ajr.180.2.1800441]
- Kamel IR, Bluemke DA. Imaging evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: S173-S184 [PMID: 12354834]
- Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. QUADAS的制定: 用于系统评价中评价诊断性研究质量的工具. 中国循证医学杂志 2007; 7: 296-306
- 张天蒿, 钟文昭. Meta-Disc软件在诊断试验Meta分析中的应用. 循征医学 2008; 8: 97-100
- 邱谢武, 于聪慧, 袁洪峰, 王剑飞, 奈超, 王伟. AFP、h-TERT及VEGF基因在肝细胞癌患者外周血中的诊断价值. 世界华人消化杂志 2012; 20: 610-614
- 战淑慧, 李宁, 宣世英, 李清华. 肝癌患者外周血单个核细胞端粒酶活性表达与临床相关性研究. 中国现代医学杂志 2006; 16: 3465-3467
- 刘阳, 胡梅, 吴娅娜, 喻红波. 肝癌患者血清端粒酶逆转录酶mRNA表达研究. 武警后勤学院学报 2012; 21: 161-163
- 吴玮, 姚登福, 邱历伟, 吴信华, 蒋道荣, 于志坚, 卜召祥. 肝癌组织及外周血端粒酶表达对于肝癌的诊断和鉴别价值. 胃肠病学和肝病杂志 2004; 13: 498-501
- 隋璐璐, 刘小方, 许政. 联合检测外周血hTERT mRNA及GGT mRNA-H表达对小肝癌早期诊断的价值. 中国普外基础与临床杂志 2011; 18: 59-62
- 张利国, 周杰, 林建华. 外周血AFP mRNA、hTERT mRNA检测对肝细胞肝癌患者预后的意义. 山东医药 2010; 50: 5-7
- 冯众一, 付维利, 杨玉龙, 谭文翔. 原发性肝癌血源性微转移检测及临床意义的研究. 中华肝胆外科杂志 2007; 13: 660-662
- Miura N, Osaki Y, Nagashima M, Kohno M, Yoroze K, Shomori K, Kanbe T, Oyama K, Kishimoto Y, Maruyama S, Noma E, Horie Y, Kudo M, Sakaguchi S, Hirooka Y, Ito H, Kawasaki H, Hasegawa J, Shiota G. A novel biomarker TERTmRNA is applicable for early detection of hepatoma. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 46 [PMID: 20482774 DOI: 10.1186/1471-230X-10-46]
- Huangl YK, Fan XG, Qiu F, Wang ZM. Combined detection of mRNA expression of Alpha-fetoprotein in peripheral blood and telomerase activity of monocytes in hepatocellular carcinoma patients. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1-5 [PMID: 22773301 DOI: 10.5754/hge12359]
- Yao DF, Wu W, Yao M, Qiu LW, Wu XH, Su XQ, Zou L, Yao DB, Meng XY. Dynamic alteration of telomerase expression and its diagnostic significance in liver or peripheral blood for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4966-4972 [PMID: 16937491]
- Yang YJ, Chen H, Huang P, Li CH, Dong ZH, Hou YL. Quantification of plasma hTERT DNA in hepatocellular carcinoma patients by quantitative fluorescent polymerase chain reaction. *Clin Invest Med* 2011; 34: E238 [PMID: 21810382]
- Tatsuma T, Goto S, Kitano S, Lin YC, Lee CM, Chen CL. Telomerase activity in peripheral blood for diagnosis of hepatoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 1064-1070 [PMID: 11059939]
- Dahiya D, Wu TJ, Lee CF, Chan KM, Lee WC, Chen MF. Minor versus major hepatic resection for small hepatocellular carcinoma (HCC) in cirrhotic patients: a 20-year experience. *Surgery* 2010; 147: 676-685 [PMID: 20004441 DOI: 10.1016/j.surg.2009.10.043]
- Zhou Y, Yin X, Ying J, Zhang B. Golgi protein 73 versus alpha-fetoprotein as a biomarker for hepatocellular carcinoma: a diagnostic Meta-analysis. *BMC Cancer* 2012; 12: 17 [PMID: 22244200 DOI: 10.1186/1471-2407-12-17]
- Hiraoka Y, Haraguchi T. [Mechanism of chromosome protection by telomere and telomerase]. *Tanpakushitsu Kakusan Koso* 2010; 55: 104-107 [PMID: 20162857]
- Rodriguez-Brenes IA, Peskin CS. Quantitative theory of telomere length regulation and cellular senescence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 5387-5392 [PMID: 20207949 DOI: 10.1073/pnas.0914502107]
- Herbert GS, Sohn VY, Mulcahy MJ, Champeaux AL, Brown TA. Prognostic significance of reactivation of telomerase in breast core biopsy specimens. *Am J Surg* 2007; 193: 547-550; discussion 550 [PMID: 17434352 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.01.011]
- 吴玮, 姚登福, 吴信华, 陆建新, 邱历伟. 肝细胞癌变过程中端粒酶的表达及动态改变. 中国肿瘤 1999; 8: 375-377
- Luan F, Liu H, Gao L, Liu J, Sun Z, Ju Y, Hou N, Guo C, Liang X, Zhang L, Sun W, Ma C. Hepatitis B virus protein preS2 potentially promotes HCC development via its transcriptional activation of hTERT. *Gut* 2009; 58: 1528-1537 [PMID: 19651630 DOI: 10.1136/gut.2008.174029]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静





Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**
Flat C, 23/F., Lucky Plaza,
315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China
Fax: +852-3177-9906
Telephone: +852-6555-7188
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

