

血清甲胎蛋白异质体在原发性肝癌中的表达及临床病理学意义

纪凤卿, 滕菁, 郑启忠

■背景资料

甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)是肝癌重要的临床血清学指标, 但研究显示有15%-58%慢性乙型肝炎患者和11%-47%肝硬化患者中AFP也可升高。为此专家们认为AFP作为肝癌诊断指标尚缺乏特异性。AFP异质体与原发肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)密切相关, 但目前国内研究对于AFP-L3与肿瘤直径大小、分化程度和分期的报道却较少, 甚至存在相互矛盾的结论。

纪凤卿, 滕菁, 福建中医药大学附属厦门市中医院检验科 福建省厦门市 361009

郑启忠, 福建中医药大学附属厦门市中医院病理科 福建省厦门市 361009

纪凤卿, 主管检验技师, 主要从事临床检验的研究。

作者贡献分布: 纪凤卿与滕菁对此文所作贡献均等; 此课题纪凤卿与滕菁设计; 研究过程由纪凤卿、滕菁及郑启忠操作完成; 研究用新试剂及分析工具由滕菁与郑启忠提供; 数据分析由纪凤卿完成; 本论文写作由纪凤卿完成。

通讯作者: 纪凤卿, 主管检验技师, 361009, 福建省厦门市湖里区仙岳路1739号, 福建中医药大学附属厦门市中医院检验科。drjq108@163.com

电话: 0592-5579573

收稿日期: 2014-10-15 修回日期: 2014-11-08

接受日期: 2014-11-18 在线出版日期: 2015-01-18

Clinicopathologic significance and expression of serum alpha-fetoprotein variant in patients with primary liver cancer

Feng-Qing Ji, Jing Teng, Qi-Zhong Zheng

Feng-Qing Ji, Jing Teng, Department of Clinical Laboratory, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Xiamen 361009, Fujian Province, China
Qi-Zhong Zheng, Department of Pathology, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Xiamen 361009, Fujian Province, China

Correspondence to: Feng-Qing Ji, Technician-in-Charge, Department of Clinical Laboratory, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 1739 Xianyu Road, Huli District, Xiamen 361009, Fujian Province, China. drjq108@163.com

Received: 2014-10-15 Revised: 2014-11-08

Accepted: 2014-11-18 Published online: 2015-01-18

Abstract

AIM: To determine serum levels of alpha-fetoprotein variant (AFP-L3) in patients with primary hepatic carcinoma (PHC) and to analyze its clinicopathologic significance.

METHODS: Sixty-two patients with PHC and 52 patients with benign liver diseases (BLD) were included. Serum levels of AFP and AFP-L3 were examined by lens culinaris agglutinin

(LCA)-coupled spin column (ACSC) and electrochemiluminescence method, respectively. The percentage content of AFP-L3 was calculated. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to assess the pathology of PHC. The correlation between serum AFP-L3 and tumor size, differentiation, and stage was evaluated.

RESULTS: The positive rate of APF showed no significant difference between patients with PHC and those with BLD (51.51% vs 34.62%, $P > 0.05$). The positive rate of APF-L3 was significantly higher in PHC patients than in BLD patients (79.03% vs 15.38%, $P < 0.05$). The sensitivity and specificity of APF for diagnosis of PHC were 51.61% and 65.39%, respectively, and the corresponding values for APF-L3 were 79.03% and 84.62%. The Youden index (YI) of APF and APF-L3 were 17% and 63.65%, respectively. The sensitivity and specificity of combined detection of the two markers were 88.70% and 86.32%, respectively. The percentage content of APF-L3 was significantly higher in PHC patients than in BLD patients (13.35% vs 2.05%, $P < 0.05$). The positive rate of APF-L3 in PHC patients was significantly higher than that in BLD patients (79.03% vs 15.38%, $P < 0.05$). The percentage content of APF-L3 and the positive rate of APF-L3 were significantly associated with tumor size and stage ($P < 0.05$), but not with tumor differentiation.

CONCLUSION: Serum APF-L3 has significant clinical value in estimating clinicopathologic characteristics of PHC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Alpha-fetoprotein variant; Primary hepatic carcinoma; Pathologic characteristics; Correlation

Ji FQ, Teng J, Zheng QZ. Clinicopathologic significance and expression of serum alpha-fetoprotein variant in patients with primary liver cancer. *Shijie Huaren*

■同行评议者

李孟森, 教授, 海南医学院/海南省肿瘤医院和干预重点实验室

Xiaohua Zazhi 2015; 23(2): 286-290 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/286.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i2.286>

摘要

目的: 探讨原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)患者血清中的甲胎蛋白异质体L3(alpha-fetoprotein variant, AFP-L3)在PHC的表达及临床病理学意义。

方法: 随机选取62例PHC患者和52例良性肝病(benign liver diseases, BLD)的血清, 采用亲和吸附方法与电化学发光方法分别进行总AFP检测和AFP-L3的纯化和检测, 并计算AFP-L3的百分含量(AFP-L3检测结果)。PHC的病理标本切片用苏木精伊红染色法。然后对AFP-L3检测结果与PHC分化程度和肿瘤直径大小及肿瘤分期进行相关性分析。

结果: PHC组血清AFP阳性率为51.51%, BLD组血清AFP阳性率为34.62%; PHC组AFP阳性率与BLD组AFP阳性率相比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 3.318, P = 0.069$)。PHC组血清AFP-L3阳性率为79.03%, BLD组血清AFP-L3阳性率为15.38%; PHC患者血清AFP-L3阳性率高于BLD组(79.03% vs 15.38%, $P < 0.05$)。AFP灵敏度为51.61%, 特异度为65.39%; AFP-L3灵敏度为79.03%, 特异度为84.62%; AFP的Youden指数(Youden index, YI)为17%, AFP-L3的YI为63.65%。AFP、AFP-L3联合检测的灵敏度为88.70%, 特异度为86.32%。PHC患者血清AFP-L3百分含量高于BLD组(13.35% vs 2.05%, $P < 0.05$)。PHC患者血清AFP-L3阳性率高于BLD组(79.03% vs 15.38%, $P < 0.05$)。PHC患者血清AFP-L3百分含量、AFP-L3阳性率与癌灶大小、肿瘤分期呈正相关($P < 0.05$)。与肿瘤分化程度不相关。以上各组阳性率比较差异均无统计学意义。

结论: AFP-L3的测定对于判断PHC的肿瘤病理学特性具有一定的临床意义。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 甲胎蛋白异质体; 原发性肝癌; 病理学特性; 相关性

核心提示: 本研究结果显示原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)患者血清甲胎蛋白异质体L3(alpha-fetoprotein variant, AFP-L3)百分含量与阳性率显著高于良性肝病(benign liver diseases)组; PHC患者血清AFP-L3的百分含量及阳性率与

癌灶大小、肿瘤分期呈正相关, 而与肿瘤分化程度的相关性不明显。认为检测AFP-L3含量可判断PHC的肿瘤病理学特性。

纪凤卿, 滕菁, 郑启忠. 血清甲胎蛋白异质体在原发性肝癌中的表达及临床病理学意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 286-290 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/286.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i2.286>

0 引言

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)是当今最常见的十大恶性肿瘤之一, 每年约有60-70万人死于PHC, 在亚太地区有很高的发生率^[1]。1970年Purves等^[2]首次提出甲胎蛋白异质体(alpha-fetoprotein variants, AFP)这一概念。现通常把与小扁豆素结合的甲胎蛋白异质体L3(alpha-fetoprotein variant, AFP-L3)称为AFP异质体, 与PHC密切相关, 是重要的肝癌诊断因子, 是新一代的肿瘤标志物^[3]。国内AFP-L3的临床应用已相当广泛, 但目前国内研究多局限于研究AFP-L3对PHC的诊断效能、鉴别诊断价值、早期预警价值等。但对于AFP-L3与肿瘤直径大小、分化程度和分期的报道却较少, 甚至存在相互矛盾的结论^[4]。而对于AFP-L3百分含量及阳性率与PHC肿瘤分化程度的关系更是鲜见报道。为此本文针对AFP-L3与PHC病理学相关性作一回顾性分析。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2011-05/2012-06收治于福建中医药大学附属厦门市中医医院的114例血清标本。其中肝癌62例, 其中男50例, 女12例, 年龄30-74岁; 慢性良性肝病(benign liver diseases, BLD)52例, 其中男38例, 女14例, 年龄19-79岁。各类肝病患者经临床结合、免疫学、B超、CT检查诊断确诊。各种慢性BLD的诊断参照2010年中华医学会肝病学分会、感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》的标准^[5]。PHC的临床诊断均经组织病理学或影像学证实, 诊断符合2001-09广州第八届全国肝癌学术会议制订的PHC临床诊断与分期标准^[6]。肝癌TNM分期, 其中I期5例、II期5例、III期26例、IV期19例。根据影像学诊断, 癌灶大小分布为<3 cm 8例、3-5 cm 11例、>5 cm 17例。罗氏公司电化学发光免疫分析仪1601。AFP检测试剂为罗氏1601电化学发光免疫分析仪原装配套, AFP-L3凝集素亲和层析微量离心柱分离试剂由北京热景生物技术有限公司提供。苏木精伊红

■研发前沿

鉴于目前国内研究中对于AFP-L3与肿瘤直径大小、分化程度和分期的报道却较少, 甚至存在相互矛盾的结论。而对于AFP-L3百分含量及阳性率与PHC肿瘤分化程度的关系更是鲜见报道。

■相关报道

近年来国内仅有报道过陈燕等学者研究中指出AFP-L3百分含量及阳性率与肿瘤的大小、肿瘤分期呈正相关。张健等学者研究中却指出AFP-L3百分含量与肿瘤的大小呈正相关, 阳性率与肿瘤的大小不相关性。AFP-L3百分含量与肿瘤分期不相关性, 而阳性率与肿瘤分期有相关性。

■创新盘点

国内对于AFP-L3与肿瘤直径大小、分化程度和分期的报道却较少,甚至存在相互矛盾的结论。而对于AFP-L3百分含量及阳性率与PHC肿瘤分化程度的关系更是鲜见报道。从而可见目前各方学者对于此方面的研究仍存在不少争议,我们仍然有必要进一步研究。

■应用要点

本文的结果对临床上采用AFP-L3判断PHC的病理状况具有一定的参考价值。并且目前PHC的病理诊断中AFP-L3免疫组织化学方法并未在临床上推广。而本研究主要采用亲和吸附方法与电化学发光方法相结合,自动分析系统具有方便、快捷、操作简单等优点,易于在临床上推广使用。

表1 肝癌组和慢性良性肝病组AFP、AFP-L3的表达情况

分组	n	AFP阳性		AFP-L3阳性	
		n	阳性率(%)	n	阳性率(%)
肝癌组	62	32	51.61	49	79.03 ^a
良性肝病	52	18	34.62	8	15.38

^a $P < 0.05$ vs 慢性良性肝病组。AFP: 甲胎蛋白。

染色液由上海蓝季科技发展有限公司提供。

1.2 方法

1.2.1 亲和吸附法纯化AFP-L3: (1)样本准备: 将血清样本完全离心, 吸取400 μ L血清加入600 μ L清洗液, 混匀, 待用; (2)去除保护液: 去除AFP-L3亲和吸附离心管的上部离心管中, 装入离心柱外管中, 3000 r/min, 室温下离心20 s; (3)加样: 吸出已经稀释好的血清600 μ L加入上部离心管中, 室温静置10 min, 此操作请不要盖离心管盖子; (4)清洗: 取1.2 μ L清洗液加入上部离心管中, 盖上离心盖, 3000 r/min, 室温下离心20 s; (5)将上部离心管取出, 装入新的离心柱外管中, 将原离心柱外管及其中液体全部弃去; (6)洗脱: 取600 μ L洗脱液加入上部离心管, 盖上离心盖, 3000 r/min室温下离心20 s; (7)离心柱外管中的液体即为备检样本。

1.2.2 电化学发光方法检测血清AFP、AFP-L3水平: 严格按照仪器标准化操作规程, 应用罗氏公司电化学仪器1601检测总AFP和AFP-L3的含量并计算AFP-L3占AFP总量的百分比。以AFP>400 ng/mL, AFP-L3占总AFP比率>10%作为阳性标准。

1.2.3 苏木精伊红染色: (1)取手术标本的切缘组织、肝癌原发灶, 经中性甲醛固定, 常规石蜡包埋、切片; (2)二甲苯I脱蜡10 min, 二甲苯II脱蜡5 min, 无水乙醇洗去二甲苯, 1次 \times 2 min; (3)950、900、850 mL/L乙醇各1 min, 然后自来水洗2 min; (4)苏木精染色1-5 min, 自来水洗1 min; (5)1%盐酸乙醇分化20 s, 自来水洗1 min; (6)稀氨水(1%)反蓝30 s, 自来水洗1 min; (7)伊红染色20 s-5 min, 自来水洗30 s; (8)850 mL/L乙醇脱水20 s, 900 mL/L乙醇30 s, 950 mL/L I乙醇1 min, 950 mL/L II乙醇1 min, 无水乙醇I 2 min, 无水乙醇II 2 min, 二甲苯I 2 min, 二甲苯II 2 min, 二甲苯III 2 min; (9)中性树胶或加拿大树胶封片。

统计学处理 应用SPSS18.0统计学软件进行统计分析。计量资料结果用中位数(四分位

数)表达呈偏态分布的定量资料, 计算每份标本的AFP-L3/AFP比值(AFP-L3检测结果), 以AFP>400 ng/mL、AFP-L3/AFP>10%为阳性判断值, 随后分别对每例患者的癌灶大小、肝癌分化程度、分期与AFP-L3百分含量、AFP-L3阳性率的进行Spearson相关性分析; 良恶性肝病AFP-L3/AFP比值比较采用两独立样本非参数检验方法统计分析; 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝癌组和慢性肝病组AFP、AFP-L3的表达情况 PHC组AFP阳性率为51.61%, BLD组AFP阳性率为34.62%; PHC组AFP阳性率与BLD组AFP阳性率相比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 3.318$, $P = 0.069 > 0.05$)。AFP灵敏度为51.61%, 特异度为65.39%。PHC组AFP-L3阳性率为79.03%, BLD组AFP-L3阳性率为15.38%, 灵敏度为79.03%, 特异度为84.62%; AFP的YI = 51.61%+65.39%-1 = 17%, AFP-L3的YI = 79.03%+84.62%-1 = 63.65%。AFP、AFP-L3联合检测的灵敏度为88.70%, 特异度为86.32%(表1)。

PHC组AFP-L3的阳性率高于BLD组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 45.826$, $P = 0.000$)。PHC组AFP-L3的中位数水平为13.35%, 慢性BLD组AFP-L3的中位数水平为2.05%。比较两组中位数水平, PHC组高于慢性BLD组, 差异有统计学意义($Z = -6.723$, $P = 0.000$)。

2.2 血清AFP-L3检测结果与PHC肿瘤大小相关性分析 用AFP-L3检测结果对癌灶直径进行线性回归分析, 统计结果显示两者呈正相关性($r = 0.615$, $P = 0.000$)。癌灶直径与AFP-L3阳性率分布结果如表2, 统计分析表明两者呈正相关性(Kendall相关系数 $r = 0.617$, $P = 0.000$; Spearman相关系数 $r = 0.631$, $P = 0.000$)。但是不同肿瘤直径大小组间AFP-L3阳性率之间比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 2.935$, $P = 0.230$)。

表 2 AFP-L3的表达与原发肝癌临床病理特征的关系

临床病理特征	<i>n</i>	AFP-L3检测 结果(中位数)	AFP-L3 阳性率(%)
肿瘤直径(cm)			
<3	8	9.90	50.00
3-5	11	11.40	63.64
>5	17	17.50	88.24
肿瘤分期			
I	5	5.70	40.00
II	7	11.50	57.14
III	26	13.22	84.62
IV	19	18.10	94.74
肿瘤分化			
高分化	6	6.90	66.66
中分化	36	10.20	77.78
低分化	16	23.51	87.50

AFP-L3: 甲胎蛋白异质体L3.

2.3 血清AFP-L3检测结果与PHC的分化程度相关性分析 肿瘤分化程度与AFP-L3阳性率分布结果如表2, 统计分析表明两者的相关性不具有统计学意义(Kendall相关系数 $r = -0.143$, $P = 0.132$; Spearman相关系数 $r = -0.148$, $P = 0.134$). 但是各分化组间AFP-L3阳性率之间比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 1.290$, $P = 0.525$).

2.4 血清AFP-L3检测结果与PHC肿瘤分期的相关性分析 用AFP-L3检测结果对肿瘤分期进行线性回归分析, 统计分析表明两者呈正相关性(Spearson相关系数 $r = 0.189$, $P = 0.034$). 肿瘤不同分期与AFP-L3阳性率分布结果如表2, 统计分析表明两者相关性具有统计学意义, 呈正相关(Kendall相关系数 $r = 0.362$, $P = 0.002$; Spearman相关系数 $r = 0.386$, $P = 0.002$). 不同肿瘤分期组间AFP-L3阳性率之间比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 10.472$, $P = 0.015$).

3 讨论

AFP是一种单链糖蛋白, 是肝癌重要的临床血清学指标^[7], 但据有关研究^[8,9]显示有15%-58%慢性乙型肝炎患者和11%-47%肝硬化患者中AFP也可升高. 为此众多专家认为AFP作为高危人群中肝癌诊断指标尚缺乏特异性. 本研究中, PHC组AFP阳性率为51.51%, BLD组AFP阳性率为34.62%; AFP敏感性为51.61%, 特异性为65.39%. 肝癌组AFP的阳性率为51.61%, 与BLD组阳性率34.62%相比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 3.318$, P

$= 0.069$). 可见, 血清AFP在鉴别良恶性肝脏肿瘤方面存在一定的局限性. AFP-L3为肝癌细胞特有, 有研究显示其在诊断PHC时特异性达90%以上, 敏感性为70.00%-75.50%^[10,11]. 而本研究也显示血清AFP-L3在诊断PHC的敏感性为79.03%, 特异性为84.62%; AFP的YI = 17%, AFP-L3的YI = 63.65%, 由此可见, AFP-L3在诊断PHC方面的无论是灵敏度还是特异性都优于AFP, 诊断实验真实性比AFP好. 而在本实验研究中联合检测血清AFP、AFP-L3, 其灵敏度为88.70%, 特异度为86.32%. 联合检查已经成为PHC有效的诊疗方法, 但总体分析显示PHC诊断敏感性及特异性还是不够高, 临床还须要发现新的更敏感的肿瘤标志物, 进一步提高肝癌的诊断效率. 目前, 还没有一种指标能诊断全部PHC, 因此在血清标志物检测的同时还必须结合临床及影像学检查, 综合判断, 以免漏诊.

另有临床研究^[12]表明AFP-L3是PHC的一种生物恶性标志物, 表达AFP-L3的PHC细胞有早期血管侵袭和肝内转移的倾向. 有报道^[12]约有35%的直径<2 cm的小肝癌病灶患者可出现AFP-L3的升高. 食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于2005年批准将该指标应用于肝癌诊断, 并把AFP-L3诊断肝癌的阳性界定值为10%. 本实验研究中, 肝癌组的AFP-L3的阳性率为79.03%, 中位水平为13.35%, 与慢性肝病组相比较, 其阳性率和水平显著高于慢性肝病组, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 该结论和国内何兰香等^[13]报道一致. 由此说明, AFP-L3对良恶性肝脏肿瘤有良好的鉴别诊断价值.

以往的一些研究^[14-16]也发现了AFP-L3在早期肝癌的预警方面能发挥巨大作用. 也有研究^[17]表明其在肝癌术后预后判断具有重要的临床意义. 但目前国内研究对于AFP-L3与肿瘤直径大小、分化程度和分期的报道却较少, 甚至存在相互矛盾的结论. 本研究对62例PHC血清标本的AFP-L3进行了测定和分析, 结果显示PHC患者血清中的AFP-L3百分含量及阳性率与肿瘤的大小呈正相关, 进一步分析表明AFP-L3的阳性率随着肿瘤直径的增大而增加, 然而在所分的3个不同肿瘤直径组的阳性率比较无显著差异. 上述回顾性分析提示: 总体上讲AFP-L3来源于肝癌细胞的分泌, 基本上随着肿瘤直径的增加, 其分泌到血中的AFP-L3含量也随之增多. 既往偶

■名词解释

甲胎蛋白异质体: 研究人员根据与外源性凝集素亲和性的不同, 可对AFP来源作出判断. Taketa等发现PHC患者血清中AFP与小扁豆素(lens culinaris agglutinin, LCA)结合后, 电泳分成LCA非结合型(AFP-L1、AFP-L2)和LCA结合型(AFP-L3). 现通常把与小扁豆素结合的AFP-L3称为AFP异质体.

■同行评价

本文的结果对临床上采用AFP-L3判断PHC的病理状况具有一定的参考价值。

见有学者的研究结论与本研究是相矛盾,究其原因可能是因为这些研究在对象选择上未排除多发性肝癌,造成了不同研究结论间的矛盾;而本研究是结合影像学结果及临床病历资料进行了回顾性分析,对研究对象进行了严格的筛选,入组病例均为单发肿瘤。通常情况下分化程度低的恶性肿瘤较分化程度高的肿瘤更易转移,恶性程度更高,预后不好。本研究结果也显示AFP-L3百分含量虽然随着肝癌分化程度的提高而降低,然而却与PHC分化程度相关性不具有统计学意义;并且各组的阳性率比较差异无统计学意义。同时我们的研究也显示AFP-L3百分含量肿瘤分期成正相关($r = 0.189, P = 0.034$), AFP-L3阳性率与肿瘤分期成正相关(Kendall相关系数 $r = 0.362, P = 0.002$; Spearman相关系数 $r = 0.386, P = 0.002$)。这也提示AFP-L3的检测结果显示与阳性率对PHC肿瘤分期具有一定的临床应用价值。对于此部分研究,我们认为有必要加大样本量,并且从PHC整个生物化学变化过程进一步研究,以期获得更加可靠的研究结论。

当然我们也可运用AFP和AFP-L3免疫组织化学方法进行该项研究,但是通常情况下免疫组织化学方法只可做到定性检测。而本研究所采用方法主要为采用亲和吸附方法与电化学发光方法相结合,自动分析系统具有方便、快捷、操作简单等优点,易于在临床上推广使用。但由于仪器灵敏度的限制,当总AFP浓度低于10 ng/mL时,无法测定AFP-L3的百分比^[18]。因此,不同检测技术的灵敏度和精确度存在差异,可影响AFP-L3的检测结果显示及临床意义判断。

总之,AFP-L3的测定对于判断PHC的肿瘤病理学特性具有一定的临床意义。由于入选例数有限,今后的研究中可加大样本数量的积累,进一步探讨其在PHC病理学特性诊断中的价值。

4 参考文献

- 1 Kudo M. The 2008 Okuda lecture: Management of hepatocellular carcinoma: from surveillance to molecular targeted therapy. *J Gastroenterol Hepatol*

- 2010; 25: 439-452 [PMID: 20370723]
- 2 Purves LR, van der Merwe E, Bersohn I. Variants of alpha-fetoprotein. *Lancet* 1970; 2: 464-465 [PMID: 4195136 DOI: 10.1016/S0140-6736(70)90076-0]
- 3 Li D, Mallory T, Satomura S. AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta* 2001; 313: 15-19 [PMID: 11694234 DOI: 10.1016/S0009-8981(01)00644-1]
- 4 张健, 阿克木江, 刘爱霞, 刘佳, 赵静, 徐军, 戴亮, 王卫东, 卞成蓉, 郭晓东, 李伯安. 血清中甲胎蛋白异质体L3含量与肝癌分期及大小的相关性. *中华实验和临床病毒学杂志* 2014; 28: 221-223
- 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. *中华肝脏病杂志* 2011; 19: 13-24
- 6 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准. *中华肝脏病杂志* 2001; 9: 324
- 7 常树建, 洪婷婷, 朱文英. 非肝癌血清甲胎蛋白阳性意义的探讨. *中华全科医学* 2010; 8: 1249-1250
- 8 朱波, 王英, 李美琴, 陈艳华, 黄玲莎, 黄文成, 张玮, 陈铃. 原发性肝癌患者血清肿瘤标志物的测定及临床意义. *中华实用诊断与治疗杂志* 2009; 23: 948-949
- 9 赵威, 窦科峰, 岳树强, 杨雁灵. 外周血sICAM-1联合AFP检测对原发性肝癌诊断的意义. *中华实用诊断与治疗杂志* 2008; 22: 481-482
- 10 王莉, 贾志凌, 刘畅, 柴丽娜. 3种血清肿瘤标志物检测在原发性肝癌诊断中价值. *中华实用诊断与治疗杂志* 2013; 27: 759-761
- 11 戴亚新, 张时良, 裴豪. 肝癌和肝病患者的血清甲胎蛋白异质体的检测及临床意义. *中国实验诊断学* 2013; 17: 296-297
- 12 常彬霞, 辛邵杰. 甲胎蛋白及其临床应用研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 576-580
- 13 何兰香, 毛智趣, 黄海深, 江伟河, 唐光定. AFP-L3对肝癌鉴别诊断的临床价值. *实验与检验医学* 2013; 31: 258-259
- 14 Taketa K, Ichikawa E, Sakuda H, Iwamasa T, Hayakawa M, Taga H, Hirai H. Lectin reactivity of alpha-fetoprotein in a case of renal cell carcinoma. *Tumour Biol* 1989; 10: 275-280 [PMID: 2479080 DOI: 10.1159/000217625]
- 15 王寿明, 高蕾, 于乐成, 何长伦. 甲胎蛋白异质体对肝癌诊断及疗效评估价值研究进展. *实用肝脏病杂志* 2011; 14: 479-481
- 16 陈燕, 林莺莺, 胡敏华, 陈岩松. 甲胎蛋白异质体在肝癌早期诊断和预警作用研究. *现代肿瘤医学* 2012; 20: 1652-1654
- 17 李宾, 刘志伟, 刘艳芬, 李磊, 陈秋英, 杜爱君, 胡万宁. 原发性肝癌患者术后甲胎蛋白异质体的变化及临床意义. *贵阳中医药学报* 2014; 36: 52-54
- 18 Sterling RK, Jeffers L, Gordon F, Sherman M, Venook AP, Reddy KR, Satomura S, Schwartz ME. Clinical utility of AFP-L3% measurement in North American patients with HCV-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2196-2205 [PMID: 17617202]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

