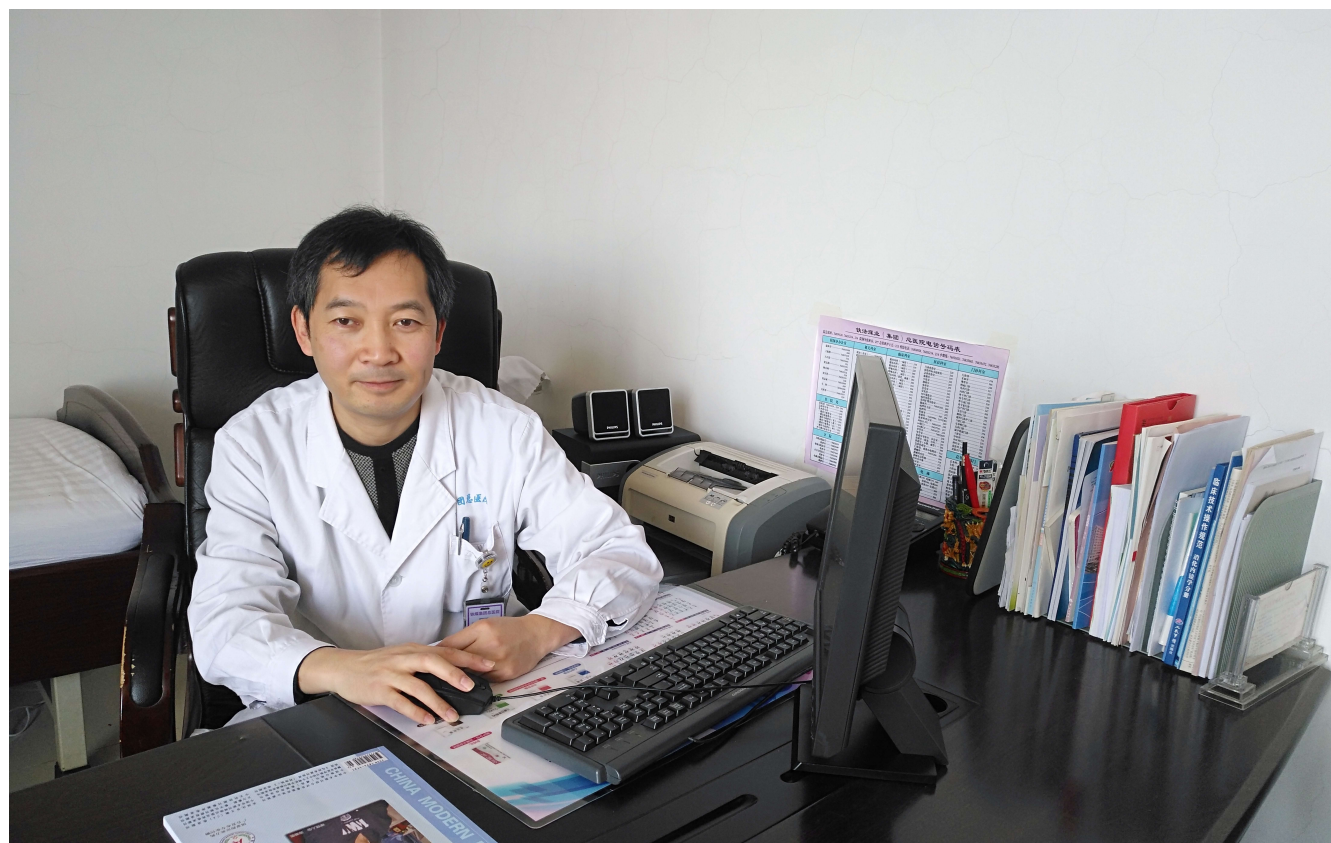


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 5 月 18 日 第 26 卷 第 14 期 (Volume 26 Number 14)



14/2018

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

- 821 调控BCL-6信号干预Tfh细胞分化: 治疗炎症性肠病新策略

刘端勇, 刘雪珂, 鹿秀云, 陈芳, 赵海梅

- 827 HDAC6在消化系统原发恶性肿瘤中的研究进展

张诗岚, 李琛, 刘德良, 谭玉勇

基础研究

- 834 EIF3h、MMP-10和MMP-11在结肠腺癌中的表达及意义

沈渊, 沈琰, 刘江, 施杰民, 丁建

临床研究

- 842 Logistic回归和ROC曲线分析血清玻连蛋白, α -1-B糖蛋白, 抗凝血酶III, 甲胎蛋白在肝细胞癌早期诊断中的价值

范志娟, 刘爽, 张磊, 田亚琼, 刘树业

- 849 连续封闭式高流量腹腔冲洗联合连续性血液净化在老年药源性重症胰腺炎患者的护理

汤建红, 江瑞

文献综述

- 856 丁酸抑制溃疡性结肠炎分子机制的研究进展

冉舒文, 慕春龙, 朱伟云

临床实践

- 862 阿德福韦酯经治患者加用替比夫定的疗效观察及肾脏功能评价

马艳红

- 867 射频消融后联合伊立替康与卡培他滨化疗在结肠癌伴肝转移治疗中的价值分析

余清松

- 873 miR-31与miR-182在结直肠癌中表达及临床意义

林德, 王立明

- 879 甘油灌肠剂联合联合知信行模式的健康教育对腰椎间盘突出患者术后便秘及遵医行为的影响

王娜, 姜鑫鑫, 高云, 李文君, 刁红霞

消 息

- 826 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 833 《世界华人消化杂志》正文要求
- 861 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 872 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

石振东, 副主任医师, 副教授, 112700, 辽宁省铁岭市调兵山市振兴路3号, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科. 曾长期耕耘在基层大内科一线, 拥有丰富的临床经验, 目前主要从事老年疾病的研究, 擅长疑难重症的诊治. 担任《世界华人消化杂志》、《国际临床报告》编委、《中国当代医药》审稿专家. 以第一作者、通讯作者在国内外科技核心期刊及学术期刊发表论文50余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 马亚娟; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-05-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 14 May 18, 2018

EDITORIAL

- 821 Regulating BCL-6 signaling pathway to control Tfh cell differentiation: A new strategy for treatment of inflammatory bowel disease

Liu DY, Liu XK, Lu XY, Chen F, Zhao HM

- 827 Role of HDAC6 in primary digestive system malignancies

Zhang SL, Li C, Liu DL, Tan YY

BASIC RESEARCH

- 834 Significance of expression of EIF3h, MMP-10 and MMP-11 in colonic adenocarcinoma

Shen Y, Shen Y, Liu J, Shi JM, Ding J

CLINICAL RESEARCH

- 842 Value of combined detection of serum vitronectin, alpha-1-B glycoprotein, antithrombin-III, and alpha fetoprotein for diagnosis of early hepatocellular carcinoma

Fan ZJ, Liu S, Zhang L, Tian YQ, Liu SY

- 849 Nursing care of elderly patients with drug-induced severe pancreatitis by continuous closed high flow peritoneal lavage combined with continuous blood purification

Tang JH, Jiang R

REVIEW

- 856 Mechanisms for butyrate to inhibit ulcerative colitis

Ran SW, Mu CL, Zhu WY

CLINICAL PRACTICE

- 862 Effect of adding on telbivudine or switching to telbivudine alone on therapeutic efficacy and renal function in chronic hepatitis B patients on adefovir dipivoxil monotherapy

Ma YH

- 867 Value of radiofrequency ablation combined with irinotecan and capecitabine chemotherapy in treatment of colon cancer patients with liver metastasis

Yu QS

- 873 Clinical significance of expression of miR-31 and miR-182 in colorectal cancer

Lin D, Wang LM

- 879 Effect of enemias glycerine enema combined with knowledge-attitude-practice model based health education on incidence of postoperative constipation and compliance in patients with lumbar disc disease

Wang N, Jiang XX, Gao Y, Li WJ, Diao HX

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 14 May 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhen-Dong Shi, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Geriatrics, Tiefert Coal Group General Hospital, Zhenxing Road No. 3, Tieling 112700, Liaoning Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, and Scopus.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Ya-Juan Ma* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date May 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

Logistic回归和ROC曲线分析血清玻连蛋白, α -1-B糖蛋白, 抗凝血酶III, 甲胎蛋白在肝细胞癌早期诊断中的价值

范志娟, 刘爽, 张磊, 田亚琼, 刘树业

范志娟, 刘爽, 张磊, 田亚琼, 刘树业, 天津市第三中心医院检验科
天津市 300170

范志娟, 主管技师, 主要研究方向为基于代谢组学, 蛋白组学及分子生物学的肝癌个体化诊疗新技术及方法。

作者贡献分布: 范志娟负责课题设计及论文写作; 刘爽负责数据分析; 张磊负责实验操作; 田亚琼负责辅助数据分析及实验操作; 刘树业负责课题设计和提供试剂。

通讯作者: 刘树业, 主任技师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院检验科, 天津市肝胆疾病研究所. lshye@tjmu.edu.cn

收稿日期: 2018-01-22

修回日期: 2018-04-19

接受日期: 2018-04-25

在线出版日期: 2018-05-18

Value of combined detection of serum vitronectin, alpha-1-B glycoprotein, antithrombin-III, and alpha fetoprotein for diagnosis of early hepatocellular carcinoma

Zhi-Juan Fan, Shuang Liu, Lei Zhang, Ya-Qiong Tian, Shu-Ye Liu

Zhi-Juan Fan, Shuang Liu, Lei Zhang, Ya-Qiong Tian, Shu-Ye Liu, Department of Clinical Laboratory, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

Correspondence to: Shu-Ye Liu, Chief Technician, Department of Clinical Laboratory, Tianjin Third Central Hospital, 83 Jintang Road, Jintang Hedong District, Tianjin 300170, China. lshye@tjmu.edu.cn

Received: 2018-01-22

Revised: 2018-04-19

Accepted: 2018-04-25

Published online: 2018-05-18

Abstract

AIM

To evaluate the value of combined detection of serum

vitronectin (VTN), alpha-1-B glycoprotein (A1BG), antithrombin-III (AT-III), and alpha fetoprotein (AFP) for early diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS

ELISA was used to detect the concentrations of serum VTN, A1BG, and AT-III in 160 patients with HCC, 70 patients with chronic hepatitis B (CHB), 70 patients with liver cirrhosis (LC), and 50 healthy controls (HC), and electrochemical luminescence was used to detect serum concentration of AFP. The changes of VTN, A1BG, AT-III, histidine-rich glycoprotein (HRG), and AFP in different groups of subjects were compared. The sensitivity and specificity of HRG, A1BG, AFP, and AT-III, alone or in different combinations, in the diagnosis of HCC were determined by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Serum AFP, A1BG, and AT-III were then used as independent variables to establish a comprehensive prediction model for HCC.

RESULTS

The levels of serum AFP, VTN, A1BG, and AT-III were significantly different in the four groups ($F = 1498.93$, 51.68 , 84.00 , 115.34 , $P < 0.05$). There was no significant difference in the level of VTN between the HCC group and other groups ($F = 1.31$), and its performance as a screening index was poor. The areas under the ROC curves (AUCs) of AFP, HRG, A1BG, and AT-III were 0.878 , 0.579 , 0.712 , and 0.801 , respectively. The AUC of VTN was the lowest, suggesting that it has no diagnostic value. The AUC of the comprehensive prediction model was 0.923 , which was significantly higher than those of A1BG and AT-III ($P < 0.05$). The sensitivities of AFP, A1BG, and AT-III for the diagnosis of HCC were 70.00% , 64.37% , and 61.25% , respectively, the specificities were 91.05% , 74.74% , and 83.68% , respectively, and the AUCs were 0.878 , 0.712 and 0.801 , respectively. The sensitivity and specificity

of the integrated prediction model were 85.00% and 88.42%, respectively. The AUC was 0.923, which was significantly different from the single diagnosis ($P < 0.05$). The predictive equation was $P = 1/[1+\exp(0.152-0.035 \text{ AFP}-0.006 \text{ A1BG} + 0.021 \text{ AT-III})]$, which had a good diagnostic performance.

CONCLUSION

Combined detection of serum AFP, A1BG, and AT-III can improve the early diagnosis of HCC.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Alpha-1-B glycoprotein; Antithrombin-III; Alpha fetoprotein; Hepatocellular carcinoma; Early diagnosis

Fan ZJ, Liu S, Zhang L, Tian YQ, Liu SY. Value of combined detection of serum vitronectin, alpha-1-B glycoprotein, antithrombin-III, and alpha fetoprotein for diagnosis of early hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(14): 842-848 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/842.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i14.842>

摘要

目的

评估玻连蛋白(vitronectin, VTN), α -1-B糖蛋白(alpha 1 B glycoprotein, A1BG), 抗凝血酶III(antithrombin-III, AT-III), 甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)对肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的诊断价值, 筛选最佳检测组合。

方法

利用ELISA方法检测160例HCC患者, 70例慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CH)患者, 70例乙型肝炎肝硬化(Liver cirrhosis, LC)患者和50例健康对照(health comparison, HC)人员的血清VTN, A1BG, AT-III浓度, 电化学发光方法检测AFP浓度, 分别比较玻连蛋白(VTN), A1BG, AT-III, AFP在HCC组, LC组, CH组, HC组中变化情况; 应用ROC曲线分析血清AFP, HRG, A1BG和AT-III单项及联合检测HCC的敏感度和特异度; 并以肝病状态(HCC组, 非HCC组)为应变量, 血清AFP, A1BG和AT-III测定结果为自变量, 建立HCC诊断综合预测模型。

结果

血清AFP, VTN, A1BG和AT-III水平在HCC组, LC组, CH组和HC组之间差异具有统计学意义($F = 1498.93$, 51.68 , 84.00 , 115.34 , $P < 0.05$)。 (1)HCC组和其他组相比, VTN水平差异无统计学意义($F = 1.31$), 作为筛查指标相对效能较差; (2)单独检测时, AFP, HRG, A1BG和AT-III曲线下面积(AUC)为0.878, 0.579, 0.712, 0.801, VTN的AUC效能最低, 无诊断价值, 综合预测

模型AUC为0.923, 与AFP, A1BG和AT-III比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); (3)AFP, A1BG和AT-III单独诊断HCC的敏感性分别为70.00%, 64.37%和61.25%, 特异性分别为91.05%, 74.74%和83.68%, AUC分别为0.878, 0.712, 0.801。综合预测模型的敏感性和特异性为85.00%和88.42%, AUC为0.923, 与单独诊断比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。其预测HCC概率 $P = 1/[1+\exp(0.152-0.035 \text{ AFP}-0.006 \text{ A1BG}+ 0.021 \text{ AT-III})]$, 且具有较好的诊断效能。

结论

AFP, A1BG, AT-III联合检测效果优于AFP单独检测, 能够提高肝癌早期诊断率。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: α -1-B糖蛋白; 抗凝血酶III; 甲胎蛋白; 肝细胞肝癌; 早期诊断

核心提要: 前期研究发现 α -1-B糖蛋白(alpha 1 B glycoprotein, A1BG), 抗凝血酶III(antithrombin-III, AT-III), 玻连蛋白(vitronectin, VTN)与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发病机制密切相关。本文应用logistic回归和受试者工作特征曲线探讨A1BG, AT-III, VTN, 甲胎蛋白对HCC的诊断价值, 为HCC的临床诊断提供新的思路。

范志娟, 刘爽, 张磊, 田亚琼, 刘树业. Logistic回归和ROC曲线分析血清玻连蛋白, α -1-B糖蛋白, 抗凝血酶III, 甲胎蛋白在肝细胞癌早期诊断中的价值. *世界华人消化杂志* 2018; 26(14): 842-848 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/842.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i14.842>

0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是发病率和死亡率都较高的一种疾病, 且发病率仍有增高的趋势^[1-3]。我国每年HCC病例中新增病例和死亡病例均近40万例^[4], 发病率排名第四, 每10万人的发病数可达29人, 死亡率高居第二, 每10万人的死亡人数达到26人^[5]。早期诊断HCC是提高患者生存率最根本的方法。目前肝癌的病理学诊断是金标准, 但其创伤性给患者带来很大的痛苦, 不能作为常规诊断方法。临床用于肝癌筛查的金标准是甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP), 但AFP对原发性肝癌诊断的灵敏度和阳性预测值都不高, 单一检测AFP会有30%-40%的肝癌患者被漏检, 其检测效能根本无法满足现实中对初发肝癌准确诊断的要求^[6,7]。有研究^[8,9]显示 α -1-B糖蛋白(alpha 1 B glycoprotein, A1BG); 抗凝血酶III(Antithrombin-III, AT-

表 1 实验各组一般临床资料比较

项目	HCC组 (n = 160)	LC组 (n = 70)	CH组 (n = 70)	HC组 (n = 50)
性别 (男/女)	17/15	18/17	16/19	13/12
年龄	58.68 ± 7.50	60.33 ± 7.21	57.79 ± 6.35	58.60 ± 7.35
总蛋白 (g/L)	76.91 ± 7.80	74.17 ± 4.98 ^a	74.18 ± 4.32 ^a	74.93 ± 5.21
白蛋白 (g/L)	39.91 ± 6.22	43.76 ± 4.52 ^a	42.47 ± 5.14	41.61 ± 6.41
谷丙转氨酶 (U/L)	43.91 ± 6.69	44.21 ± 3.00	44.60 ± 2.99	45.05 ± 4.27
谷草转氨酶 (U/L)	36.78 ± 6.10	36.53 ± 4.62 ^c	38.33 ± 7.76	46.79 ± 12.34 ^{a,e}
r-谷氨酰转肽酶 (U/L)	81.32 ± 10.58	78.89 ± 9.10	80.48 ± 9.30	79.14 ± 8.98

^a*P*<0.05, 与HCC组比较; ^c*P*<0.05, 与HC组比较; ^e*P*<0.05, 与CH组比较. HCC: 肝细胞癌; LC: 肝硬化; CH: 乙型肝炎; HC: 健康对照.

III), 等2种血清蛋白标志物全部由肝脏合成, 与HCC的发病机制密切相关. 朱伟等^[10]和梁晓芸等^[11]发现玻连蛋白(vitronectin, VTN)有助于肝癌细胞株SMMC7721的增殖及迁移, 提示VTN在肝癌发生过程中可能具有促进肿瘤细胞生长, 增殖和迁移, 抑制化学物诱导凋亡的生物学作用. 本研究拟通过ELISA方法检测VTN, A1BG, AT-III, AFP等4种蛋白标志物在乙肝肝癌患者, 乙型肝炎肝硬化患者, 乙型肝炎患者和正常对照组血清中的表达水平, 进而应用Logistic回归和受试者ROC曲线探讨VTN, A1BG, AT-III, AFP对HCC的诊断价值, 为HCC的临床诊断提供新的思路.

1 材料和方法

1.1 材料 随机收集2015-01/2017-01就诊于天津市第三中心医院肝胆外科及消化内科患者250例. 其中, HCC患者160例; 乙型肝炎肝硬化(liver cirrhosis, LC)者70例; 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CH)患者70例; 并收集健康对照(health comparison, HC)50例作为对照组. 性别及年龄分布见表1.

肝病诊断标准和肿瘤诊断标准符合2000年中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会联合修订的“病毒性肝炎防治方案”中病毒性肝炎诊断标准及中华人民共和国卫生部2011年制定的《原发性肝癌诊疗规范》中的肝癌诊断标准. 健康组肝肾功能正常, 排除肝炎, 肝硬化, 并排除胃肠道肿瘤, 胆胰, 生殖系统及其他系统恶性肿瘤患者.

1.2 方法

1.2.1 试剂与仪器: 玻连蛋白(VTN), A1BG, AT-III测定采用酶联免疫吸附试验, 试剂分别由武汉华美生物(CUSABIO BIOTHCH CO., LTD)提供. 检测均严格按试剂盒说明书操作. 血清AFP测定采用罗氏Cobas601及其配套试剂(电化学发光免疫法), 参考区间为0-20 ng/mL. 1.2.2 样本留取及保存: 所有研究对象于清晨空腹采集静脉血3 mL于促凝管中, 3000 r/min离心30 min, 取血清于

冻存管中分装保存, 置于-80℃冷冻冰箱低温保存备用.

统计学处理 应用SPSS 21.0 软件对数据进行分析, 采用K-S检验几组数据的正态性, AFP, A1BG和AT-III水平均为非正态分布的计量资料, 采用*M*(*P*25-*P*75)表示, 各组间差异的显著性用非参数Kruskal-Wallis *H*检验, 再通过*U*检验进行两两比较; VTN水平呈正态分布, 用mean±SD示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较用*LSD*法. 使用Binary Logistic进行逐步Logistic回归分析产生各个体预测概率的新变量PRE. 以新变量PRE作为检验变量, 诊断结果为状态变量, 做ROC曲线分析, 计算曲线下面积.

2 结果

2.1 一般临床资料比较 应用IBM SPSS Statistics 21对实验各组样本的一般临床资料(所涉及基本资料均源于LIS系统查询)进行统计学分析, 结果显示患者年龄(*F* = 1.54, *P* = 0.20), 性别(χ^2 = 0.18, *P* = 0.67), 均无统计学差异, 证明该实验中所设置的各组别具有可比性. 与LC组相比, HCC组的总蛋白升高(*P*<0.05)而白蛋白降低(*P*<0.05); 与CH组相比, LC组的谷草转氨酶降低(*P*<0.05), 与HC组相比, CH组与HC组呈递减趋势. 表明白蛋白, 总蛋白, 谷草转氨酶三项在各组中存在差异但差异没有特异性(见表1).

2.2 各组血清AFP, VTN, A1BG和AT-III检测结果比较 血清AFP, VTN, A1BG和AT-III水平在HCC组, 肝硬化组, 慢性乙型肝炎组和健康对照组之间差异具有统计学意义(*F* = 1498.93, 51.68, 84.00, 115.34, *P*均<0.001). HCC组与LC组相比, AFP, A1BG和AT-III水平差异具有统计学意义(*Z* = -9.25, -5.20, -5.70, *P*均<0.05), VTN水平差异无统计学意义(*F* = 1.10); 乙肝HCC组与慢性乙型肝炎组相比, AFP, A1BG和AT-III水平差异具有统计学意义(*Z* = -8.23, -2.40, -6.76, *P*均<0.001), VTN水平差异也有统计学意义(*F* = 1.10, *P* = 0.007); 乙肝HCC组和非HCC组相比, AFP, A1BG和AT-III水平差异具有统计

表 2 各组血清甲胎蛋白, 玻连蛋白, α -1-B糖蛋白和人抗凝血酶-III检测结果比较

分组	AFP ¹ (ng/mL)	VTN ² (μ g/mL)	A1BG ² (μ g/mL)	AT-III ² (μ g/mL)
乙肝HCC组	57.80 (10.03–347.20)	354.30 \pm 104.96	688.06 (559.12–846.10)	202.51 (177.26–234.22)
乙肝肝硬化组	2.93 (2.07–5.54) ^a	344.28 \pm 75.89	570.84 (532.55–616.25) ^a	233.66 (217.22–248.58) ^a
慢乙肝组	3.24 (2.19–6.28) ^a	400.84 \pm 123.15 ^a	625.41 (524.50–739.93) ^a	264.16 (213.55–336.05) ^a
健康对照组	3.27 (2.92–6.22) ^a	281.29 \pm 46.34	483.13 (446.68–542.05) ^a	274.99 (255.47–298.33) ^a

¹表示数据为非正态分布, 采用M(P25–P75)表示其水平; ²表示数据为正态分布, 采用mean \pm SD表示其水平. ^a $P < 0.05$, 与HCC组比较. HCC: 肝细胞癌; AFP: 甲胎蛋白; VTN: 玻连蛋白; A1BG: α -1-B糖蛋白; AT-III: 人抗凝血酶-III.

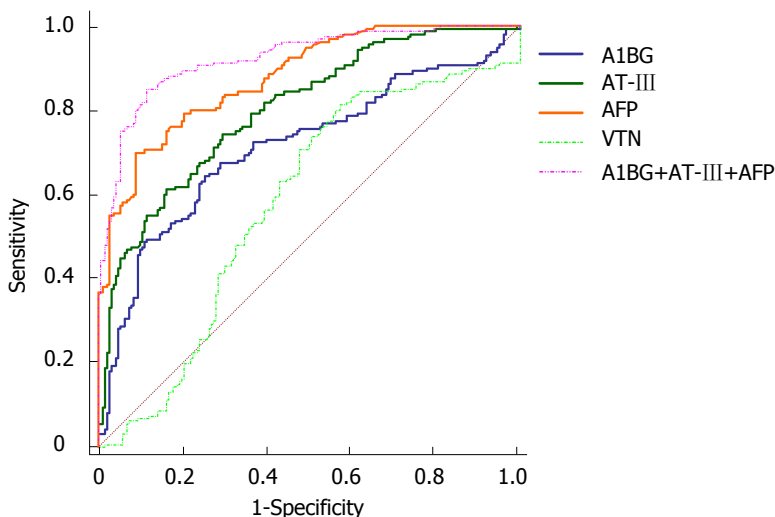


图 1 甲胎蛋白, 富含组氨酸糖蛋白, α -1-B糖蛋白和人抗凝血酶-III和Logistic回归模型检测肝细胞癌的ROC曲线. AFP: 甲胎蛋白; VTN: 玻连蛋白; A1BG: α -1-B糖蛋白; AT-III: 人抗凝血酶-III.

学意义($Z = -12.19, -6.84, -9.71, P$ 均 <0.001), VTN水平差异无统计学意义($F = 1.31, P = 0.60$). 由此得出初步结论, 作为筛查指标, AFP, A1BG和AT-III比较合适, VTN相对效能较差. (见表2).

2.3 血清AFP, HRG, A1BG和AT-III单项及联合检测的ROC曲线分析 单独检测时, AFP, 玻连蛋白(VTN), A1BG和AT-III曲线下面积(AUC)为0.878, 0.579, 0.712, 0.801, HRG的AUC效能最低, 无诊断意义. 综合预测模型AUC为0.923, 与 AFP, A1BG和AT-III比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$). 各指标单独检测HCC的ROC曲线见图1. AFP, A1BG和AT-III诊断HCC的敏感性分别为70.00%, 64.37%和61.25%, 特异性分别为91.05%, 74.74%和83.68%. 综合预测模型的敏感性和特异性为 85.00%和88.42%.

2.4 HCC诊断模型的构建 以肝病状态(HCC组, 非HCC组)为应变量, 血清AFP, A1BG和AT-III测定结果为自变量, 建立Logistic回归模型. 获得HCC诊断概率预测模型 $P = 1/[1+\exp(0.152-0.035 \text{ AFP}-0.006 \text{ A1BG}+0.021 \text{ AT-III})]$, 该模型经过似然比检验, 此回归模型具有统

计学意义($\chi^2 = 7.58, P = 0.476$). 以预测变量PRE为检验变量, 诊断结果为状态变量, 做AFP, A1BG和AT-III三者联合的ROC曲线分析(如图1), 其AUC为0.923, 高于任何单独检测的AUC, 差异具有统计学意义($Z = 2.58, P = 0.01$). 通过ROC曲线分析确定最佳cut-off值, 并计算对应检测项目的敏感度, 特异度, 阳性预测值与阴性预测值, 见表3.

从表3中可以看出, 利用logistic回归分析得出的预测模型的敏感度和特异度都可以达到85%以上, 阳性预测值与阴性预测值也较单独检测的要高, 说明该预测模型具有较好的诊断效能.

3 讨论

肝细胞肝癌最佳的手术时机是早期肝癌, 但早期多无明显的症状, 体征, 发现时多数已为中晚期, 总体5年生存率 $<5\%$ ^[12]. AFP是目前诊断HCC最重要的肿瘤标志物, 已被广泛用于HCC的普查, 诊断, 判断治疗效果和预测复发, 然而其敏感性和特异性均不令人满意, 肝硬化结节, 脂肪浸润, 不典型肝脏炎性病灶及罕见的肝脏

表 3 甲胎蛋白, 富含组氨酸糖蛋白, α -1-B糖蛋白人抗凝血酶-III单独及联合检测诊断肝细胞癌的ROC参数比较

检测项目	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	AUC
AFP	70.00	91.05	86.8	78.3	0.878
HRG	81.25	42.63	54.4	73.0	0.579
A1BG	64.37	74.74	68.2	71.4	0.712
AT-III	61.25	83.68	76.0	71.9	0.801
AFP, A1BG and AT-III ¹	85.00	88.42	86.1	87.5	0.923

¹所示为利用logistic回归分析得出的预测模型. AFP: 甲胎蛋白; HRG: 富含组氨酸糖蛋白; VTN: 玻连蛋白; A1BG: α -1-B糖蛋白; AT-III: 人抗凝血酶-III.

良性病变等均可发生AFP升高, 且AFP阴性或低滴度阳性肝癌亦无法与肝脏良性病变鉴别^[13]. 课题组前期通过收集乙肝肝癌患者, 乙肝肝硬化患者, 慢性乙型肝炎患者, 健康人等的血清样本, 采用胰蛋白酶酶解后, 以强阳离子交换与反相C18二维一体色谱柱分离并以超高分辨质谱对多肽液进行检测, 鉴定并筛选A1BG, 抗凝血酶III(Anti thrombin-III, ATIII)和AFP等HCC血清分子标志物.

本研究应用logistic逐步回归方法筛选诊断效能较高的联合检测模式, 纳入该预测模型的指标是AFP, A1BG和AT-III, 被剔除模型的是VTN.

VTN含有精氨酸-甘氨酸一天冬氨酸肽序列, 是一种膜相关蛋白, 与血管内皮细胞表面avB3整合素族的特异性结合^[14,15], 促进血液循环中的单核细胞和内皮细胞的黏附. avB3广泛表达于多种不同组织来源的恶性肿瘤细胞和血管内皮细胞的表面, 能与基质金属蛋白酶相互作用, 分解纤连蛋白, 对恶性肿瘤的发生发展, 新血管生成和侵袭转移等恶性生物学行为起促进作用^[16-18].

在前期研究中, 课题组发现VTN在HBV相关HCC组的水平与HBV肝硬化组, 慢性乙型肝炎组和健康对照组的水平均显著下降. 然而有研究表明, 正常情况下, VTN表达于门静脉系统和中央静脉内皮下的基质中, 在血浆/血清中含量在200-400 $\mu\text{g/mL}$ ^[19], 而一旦出现肝细胞癌, 细胞外基质的主要组成便转化为VTN^[20], 尤其高表达于窦状隙样脉管周围^[21]. 本研究结果与这一研究结论相悖, 通过观察纳入研究的实验对象, 在肝细胞肝癌组存在个别患者的肝功能指标均较差, 其血清VTN含量异常低于其他患者, 甚至是健康人群. 因此考虑部分患者体内存在某种因素导致VTN表达受阻, 具体原因将会在后续研究中进一步研究分析. 在本研究中, 单独检测VTN诊断HCC的敏感度为81.25%, 而特异度仅为42.63%, AUC也仅仅0.579, 无法满足筛查试验的要求, 且通过logistic逐步回归模型建立时也将其剔除, 因此不将其列为筛选指标.

血浆中存在的一种单链糖蛋白AT-III归属丝氨酸蛋

白酶抑制剂超家族^[22], 是一个循环血浆蛋白, 人体关键的生理性抗凝血酶, 凝血功能的主要调节器. 绝大部分AT-III在肝脏中生成, 只有小部分在内皮细胞中合成, 当肝癌发生时, 人体肝细胞和内皮细胞均有不同程度的损伤, 脏损伤程度越重, AT-III活性越低, 因此, AT-III有利于肝脏疾病的诊断与治疗及判断肝脏损伤程度^[23-25]. Bechmann等^[17]研究发现抗因子 X a 活性与肝脏疾病的严重性呈负相关, 和AT-III水平呈正相关, 抗凝血酶本身与肝脏疾病严重程度呈负相关. Saray等^[26]通过对慢性病毒性肝炎, 早期肝硬化, 代偿性肝硬化以及失代偿性肝硬化患者的蛋白组学研究发现, AT-III水平在代偿性肝硬化和失代偿性肝硬化组中下降, AT-III和蛋白C与慢性肝脏疾病严重程度的相关系数分别为 $r = -0.931, r = 0.789(P \text{ 均} < 0.01)$. 本研究中单独检测AT-III用于诊断HCC时, 其敏感性为61.25%, 特异性为83.68%, AUC低于AFP单独诊断HCC, 阳性预测值与阴性预测值都稍低于AFP, 因此AT-III单独检测的效能仍不足以满足临床需求.

A1BG在HCC组和肝硬化组都较健康对照组表达增高. A1BG最早由Ishioka等^[27]人于1986年在血浆中分离得到, 后陆续有研究学者对其进行探索, 和免疫球蛋白超家族的同源性分析结果为31%, 分子组成中包含IG2结构域4个, 故推测其为归属为免疫球蛋白超家族, 也是参与肝细胞再生的一种糖蛋白. 目前还没有相关研究证实A1BG的表达水平与肝癌的内在关联. 本研究中HCC患者的A1BG水平显著高于对照组, 但其单独诊断HCC的诊断效能不高, 与其他指标联合检测能够提高诊断效能.

AFP是经典肝癌标志物, 目前依然是临床筛查肝癌的金标准. 与多项标志物联合检测肝癌^[28-31]. 在本研究中, AFP cut-off值的敏感性70.00%, 特异性91.05%, 其敏感性不能满足临床需求. 应用logistic回归获得的预测模型诊断HCC时, 敏感性显著提高. 故此, AFP, A1BG, AT-III联合检测效果优于AFP单独检测, 能够提高肝癌早期诊断率.

文章亮点

实验背景

诸多癌症之中, 肝癌尤其凶险, 其发病率和病死率均较高, 分别居世界第五位和第二位. 肝细胞肝癌最佳的手术时机是早期肝癌, 但早期多无明显的症状, 体征, 发现时多数已为中晚期, 总体5年生存率<5%. 病理活检是肝癌诊断的金标准, 但其为有创操作, 且有诸多禁忌症. 甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)是目前诊断肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC) 最重要的肿瘤标志物, 然而其敏感性和特异性均不令人满意.

实验动机

旨在寻求一种无创, 敏感性和特异性都较高的诊断早期肝癌的方法, 辅助临床提高对早期肝癌的诊断率, 从而提高肝癌患者的生存率.

实验目标

评估玻连蛋白(vitronectin, VTN), α -1-B糖蛋白(alpha 1 B glycoprotein, A1BG), 抗凝血酶III(antithrombin-III, AT-III), AFP对HCC的诊断价值, 筛选并获得最佳检测组合.

实验方法

应用电化学发光免疫法检测参与实验人群血清AFP水平, 通过酶联免疫吸附试验测定参与实验人群血清VTN, A1BG, AT-III水平. 然后应用ROC曲线分析血清AFP, HRG, A1BG和AT-III单项及联合检测HCC的敏感度和特异度并以肝病状态(HCC组, 非HCC组)为应变量, 血清AFP, A1BG和AT-III测定结果为自变量, 建立HCC诊断综合预测模型.

实验结果

血清AFP, VTN, A1BG和AT-III水平在HCC组, LC组, CH组和HC组之间差异具有统计学意义, 通过logistic逐步回归方法将AFP, AT-III, A1BG三个指标纳入了得出的诊断初发肝癌的概率预测模型中, 最终得出 $P = 1/[1+\exp(0.152-0.035 \text{ AFP}-0.006 \text{ A1BG}+0.021 \text{ AT-III})]$, 该模型经过似然比检验, 此回归模型具有统计学意义($\chi^2 = 7.58, P = 0.476$). 通过ROC曲线计算出此概率预测模型AUC为 0.923, 与 AFP, A1BG和AT-III单独检测的AUC比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$). 概率预测模型的敏感性和特异性为85.00%和88.42%.

实验结论

实验得出诊断初发肝癌的概率预测模型 $P = 1/[1+\exp(0.152-0.035 \text{ AFP}-0.006 \text{ A1BG}+0.021 \text{ AT-III})]$, 该

模型经过似然比检验, 此回归模型具有统计学意义($\chi^2 = 7.58, P = 0.476$). 本研究利用Logistic逐步回归筛选出可以纳入概率预测模型的检测指标, 并利用该概率预测模型对初发肝癌进行联合检测, 提高诊断效能. 本研究创新性应用统计学知识, 做到优化的组合检测, 有效提高指标组合检测的诊断效能. 本研究结果有望对临床难以发现的初发肝癌做出及时诊断, 提高肝癌患者的生存质量.

展望前景

考虑纳入更多便于精准医疗的检测指标, 以实现初发肝癌的早起诊断, 方便临床予以及时治疗, 提高肝癌患者的生存率.

4 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30 [PMID: 29313949 DOI: 10.3322/caac.21442]
- 2 Mazzanti R, Gramantieri L, Bolondi L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and clinical aspects. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 130-143 [PMID: 18061252 DOI: 10.1016/j.mam.2007.09.008]
- 3 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 4 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 5 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 6 Toyoda H, Kumada T, Tada T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A. Tumor Markers for Hepatocellular Carcinoma: Simple and Significant Predictors of Outcome in Patients with HCC. *Liver Cancer* 2015; 4: 126-136 [PMID: 26020034 DOI: 10.1159/000367735]
- 7 万豪光, 徐浩, 顾玉明, 王慧, 许伟, 祖茂衡, 王勇, 宗迎迎. GP73和AFP单项与联合诊断对原发性肝癌诊断应用的Meta分析. *中华检验医学杂志* 2014; 37: 378-382 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2014.05.015]
- 8 康华, 田亚琼, 张磊, 王宇凡, 刘树业. 乙肝相关肝细胞肝癌血清蛋白标志物的筛选. *实用检验医师杂志* 2015; 79-85 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.02.004]
- 9 刘爽. 肝细胞肝癌的蛋白组学研究及几种差异蛋白组合诊断效能评价. 天津医科大学 2016
- 10 朱伟, 刘颖芝, 李文学, 陈建玲, 李军涛, 杨光宇, 吴锦银, 梁晓芸. 玻连蛋白对肝癌细胞株凋亡的抑制效应及可能的机制. *毒理学杂志* 2014; 28: 180-184 [DOI: 10.16421/j.cnki.1002-3127.2014.03.021]
- 11 梁晓芸, 李文学, 陈建玲, 李军涛, 吴锦银, 杨光宇, 朱伟. 玻连蛋白促进肝癌细胞株增殖及迁移的初步研究. *癌变畸变突变* 2014; 26: 30-34 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-616x.2014.01.007]
- 12 Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 614-616 [PMID: 19231618 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60381-0]
- 13 安松林, 肖汀, 冯林, 郭宏林, 荣维淇, 王黎明, 吴凡, 冯莉, 吴健雄. 甲胎蛋白阴性与甲胎蛋白阳性肝细胞癌基因表达谱差异研

- 究. 中华普通外科杂志 2016; 31: 411-414 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2016.05.015]
- 14 Paradis V, Degos F, Dargère D, Pham N, Belghiti J, Degott C, Janeau JL, Bezeaud A, Delforge D, Cubizolles M, Laurendeau I, Bedossa P. Identification of a new marker of hepatocellular carcinoma by serum protein profiling of patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2005; 41: 40-47 [PMID: 15690480 DOI: 10.1002/hep.20505]
- 15 史嘉玮, 董念国. RGD肽在组织工程领域的应用. 中华实验外科杂志 2005; 22: 1150-1152 [DOI: 10.3760/j.issn:1001-9030.2005.09.061]
- 16 陈谦学, 刘刚, 吴立权. 整合素 β 3在人脑星型细胞瘤中的表达及与临床病理关系. 中华实验外科杂志 2006; 23: 1580-1580 [DOI: 10.3760/j.issn:1001-9030.2006.12.074]
- 17 Rathinam R, Alahari SK. Important role of integrins in the cancer biology. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29: 223-237 [PMID: 20112053 DOI: 10.1007/s10555-010-9211-x]
- 18 Jiao Y, Feng X, Zhan Y, Wang R, Zheng S, Liu W, Zeng X. Matrix metalloproteinase-2 promotes α β 3 integrin-mediated adhesion and migration of human melanoma cells by cleaving fibronectin. *PLoS One* 2012; 7: e41591 [PMID: 22848537 DOI: 10.1371/journal.pone.0041591]
- 19 Bittorf SV, Williams EC, Mosher DF. Alteration of vitronectin. Characterization of changes induced by treatment with urea. *J Biol Chem* 1993; 268: 24838-24846 [PMID: 7693706]
- 20 Jaskiewicz K, Chasen MR, Robson SC. Differential expression of extracellular matrix proteins and integrins in hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *Anticancer Res* 1993; 13: 2229-2237 [PMID: 8297138]
- 21 Roemisch J, Gray E, Hoffmann JN, Wiedermann CJ. Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 657-670 [PMID: 12441904]
- 22 Bechmann LP, Sichau M, Wichert M, Gerken G, Kröger K, Hilgard P. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *Liver Int* 2011; 31: 75-82 [PMID: 20958919 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02358.x]
- 23 覃乃辉, 裴正玲, 周达利, 秦立, 黄慧斌. AT-III活性与 D-D 含量变化在不同程度肝损伤中的应用. 重庆医学 2014; 49: 4955-4957 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.36.036]
- 24 陈舒颖, 闵玲, 廖明. 肝癌患者测定 D-二聚体定量及抗凝血酶III活性的临床应用研究. 中国实用医药 2016; 39: 40 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.27.022]
- 25 陈峻, 徐升强, 胡先泳, 崔天盆原发性肝癌患者血浆D-二聚体、纤维蛋白原及抗凝血酶检测的临床价值. 血栓与止血学 2015; 21: 33-34 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2015.01.011]
- 26 Saray A, Mesihovic R, Vanis N. Clinical significance of haemostatic tests in chronic liver disease. *Medical Archives* 2012; 66: 231
- 27 孙迪, 赵彦艳. 人类免疫球蛋白超家族一个新成员: α -1B糖蛋白前体基因的克隆和分析. 遗传学杂志 2002; 29: 299-302
- 28 邱大鹏, 韩凤, 聂常富, 周进学, 蒙博. AFP-L3和AFP mRNA联合检测在肝癌治疗疗效观察和预后中的作用. 中国老年学 2014; 34: 2637-2638 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.10.010]
- 29 胡友明, 张娟安, 刘军, 陈汉东. AFP, AFU, GPC3及GP73联合检测对原发性肝癌的诊断意义. 实用癌症杂志 2017; 32: 375-377 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2017.03.008]
- 30 丁鹏鹏, 田雅茹, 林芳. AFP, AFP-L3, AFP-L3%和IL-6在乙肝肝硬化人群中诊断肝癌的价值. 医学研究杂志 2017; 24: 27 [DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.11.008]
- 31 袁林, 徐又先, 沈世强, 卢欣. 联合检测血清E-钙粘蛋白和AFP在肝癌中的表达及术后复发的意义. 中国癌症杂志 2013; 23: 447-451 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.06.008]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

