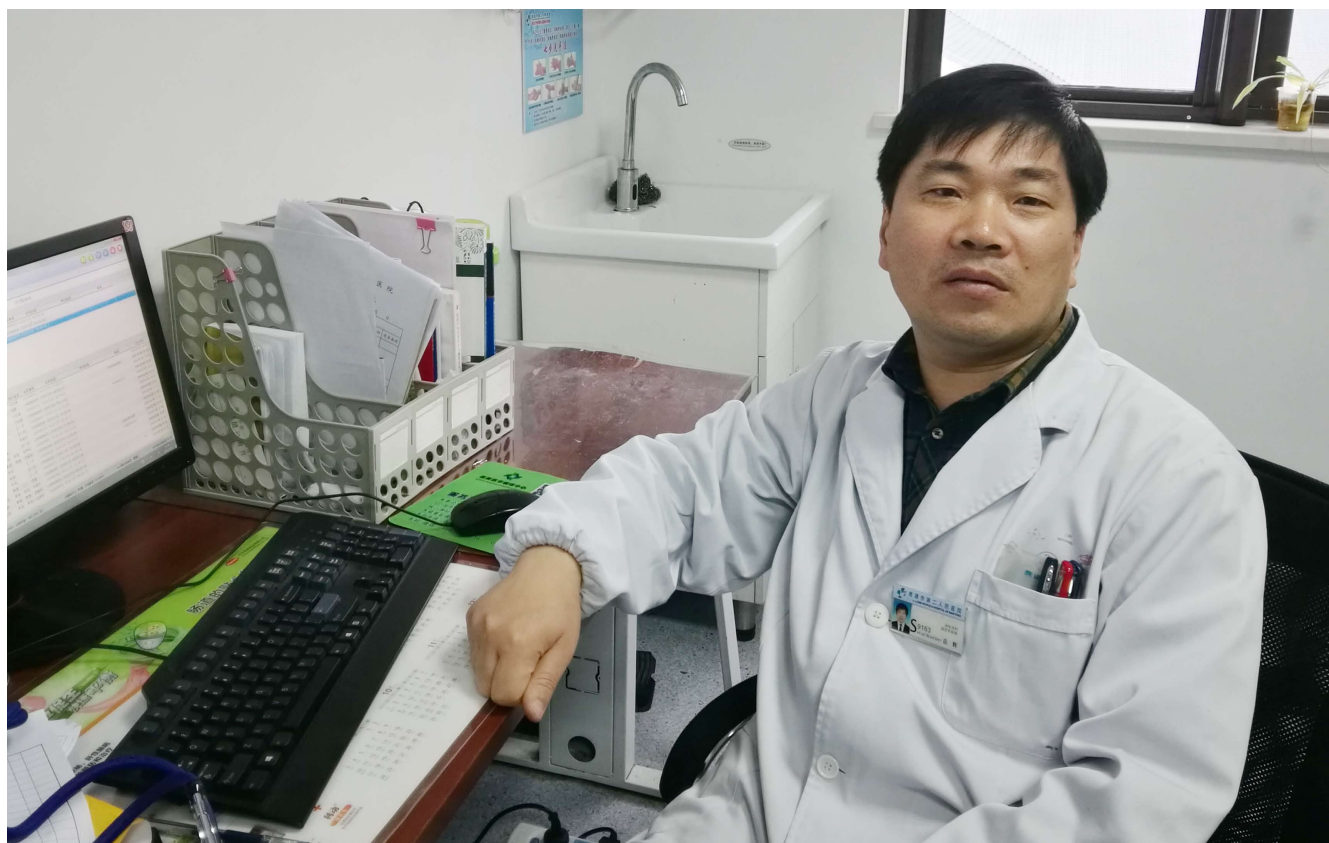


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2018 年 3 月 8 日      第 26 卷      第 7 期      (Volume 26 Number 7)**



**7/2018**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《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. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 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.



## 基础研究

- 411 粪菌移植与5-氨基水杨酸在小鼠实验性结肠炎中的疗效观察  
曾翠, 余红璐, 陈正莲, 杨歆睿, 熊枝繁

## 临床研究

- 418 雷贝拉唑联合曲美布汀辅助治疗胃食管反流性咳嗽的临床效果及对MOT和GAS水平的影响  
吴勤英
- 425 血清异常凝血酶原复合物在原发性肝癌诊断中的应用价值  
周小莉, 宓余强, 徐亮, 刘勇钢, 钟燕, 苏淑婷
- 434 测定肝动脉血流指数预测血吸虫肝纤维化的临床研究  
吴一鸣, 高树兴, 殷新光

## 文献综述

- 441 TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B/Snail介导上皮间质转化的作用  
周竞, 吴焕淦, 施茵

## 研究快报

- 449 子午流注择时音乐疗法对肝阳上亢型高血压合并功能性消化不良患者的影响作用  
朱小兰

## 临床实践

- 454 参附注射液联合左西孟旦治疗对慢性心力衰竭患者胃肠激素及心室功能的影响  
李彦辉, 李巍, 崔泉莅, 苏小娟
- 460 二维斑点追踪显像技术评价肝硬化患者的左心室扭转特征  
张玮, 冯泽阳, 王文婷
- 465 胆管结石并积气患者内镜下十二指肠乳头及胆管病变的特点  
何泽华, 何宛蓉, 李泉, 肖维, 彭宁福, 莫世发, 韦杨年
- 474 伊托必利联合复方消化酶胶囊治疗慢性心功能不全合并消化不良的临床价值  
俞丽, 沈群洁

## 消 息

- 417 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
433 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
448 《世界华人消化杂志》栏目设置  
453 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
459 《世界华人消化杂志》正文要求  
473 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 范辉, 博士, 副教授, 副主任医师, 226002, 江苏省南通市唐闸兴隆街43号, 江苏省南通市第二人民医院消化科。现任南通市第二人民医院消化科副主任, 南通市肝癌专业委员会委员。对消化及肿瘤科有深厚的理论知识和实践能力, 熟练掌握消化系危重病、疑难病的救治; 掌握消化内镜的诊断、治疗操作; 选择性肝动脉造影、肝癌栓塞化疗; 胃肠道恶性肿瘤的化疗与综合治疗。曾主持南通市社会发展科研课题项目2项, 获江苏省、南通市新技术奖共4项。发表SCI论文1篇, 中华系列期刊3篇, 其他核心期刊20篇。

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 马亚娟; 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 2018-03-08

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](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](mailto: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](mailto: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。本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 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。

《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 7 March 8, 2018

## BASIC RESEARCH

- 411 Efficacy of fecal microbiota transplantation and 5-aminosalicylic acid in management of experimental colitis in mice  
*Zeng C, Yu HL, Chen ZL, Yang XR, Xiong ZF*

## CLINICAL RESEARCH

- 418 Rabeprazole combined with trimebutine for treatment of patients with gastroesophageal reflux cough: Clinical efficacy and impact on serum levels of motilin and gastrin  
*Wu QY*
- 425 Clinical value of protein induced by vitamin K absence or antagonist-II in diagnosis of hepatocellular carcinoma  
*Zhou XL, Mi YQ, Xu L, Liu YG, Zhong Y, Su ST*
- 434 Hepatic artery blood flow index for predicting liver fibrosis induced by *Schistosoma japonicum*  
*Wu YM, Gao SX, Yin XG*

## REVIEW

- 441 Roles of TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B/Snail pathway in regulating epithelial-mesenchymal transition  
*Zhou J, Wu HG, Shi Y*

## RAPID COMMUNICATION

- 449 Effect of meridian passage based music therapy in treatment of patients with hypertension of liver-Yang hyperactivity type and functional dyspepsia  
*Zhu XL*

## CLINICAL PRACTICE

- 454 Shenfu injection combined with levosimendan for treatment of patients with chronic heart failure: Impact on gastrointestinal hormones and heart function  
*Li YH, Li W, Cui QL, Su XJ*
- 460 Evaluation of characteristics of left ventricular twist in patients with liver cirrhosis by two-dimensional speckle tracking imaging  
*Zhang W, Feng ZY, Wang WT*
- 465 Endoscopic characteristics of bile duct lesions and duodenal papilla in patients with bile duct stones and pneumatosis  
*He ZH, He WR, Li Q, Xiao W, Peng NF, Mo SF, Wei YN*
- 474 Clinical value of itopride combined with compound digestive enzyme capsules in treating dyspepsia in patients with chronic cardiac insufficiency  
*Yu L, Shen QJ*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 26 Number 7 March 8, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hui Fan, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Nantong Second People's Hospital of Jiangsu Province, Nantong 226002, Jiangsu Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Jin-Li Yan* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* 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** March 8, 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: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@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](mailto: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.

# 血清异常凝血酶原复合物在原发性肝癌诊断中的应用价值

周小莉, 宓余强, 徐亮, 刘勇钢, 钟燕, 苏淑婷

周小莉, 钟燕, 苏淑婷, 天津医科大学研究生院 天津市 300070

周小莉, 宓余强, 徐亮, 刘勇钢, 钟燕, 苏淑婷, 天津市第二人民医院  
天津市肝病医学研究所 天津市 300192

周小莉, 在读硕士, 主要从事各种原因引起的肝脏疾病诊断和治疗.

基金项目: 天津市卫生计生委科技基金资助重点项目, No. 2017070.

作者贡献分布: 课题设计、论文写作与修改由宓余强、刘勇钢及周小莉完成; 数据收集由周小莉、钟燕及苏淑婷完成; 数据分析由周小莉、徐亮及刘勇钢完成; 试剂提供由刘勇钢完成.

通讯作者: 宓余强, 主任医师, 300192, 天津市南开区苏堤南路7号, 天津市第二人民医院; 天津市肝病医学研究所. [yuqiangmi68@163.com](mailto:yuqiangmi68@163.com)

收稿日期: 2017-12-11

修回日期: 2018-01-13

接受日期: 2018-01-29

在线出版日期: 2018-03-08

## Clinical value of protein induced by vitamin K absence or antagonist-II in diagnosis of hepatocellular carcinoma

Xiao-Li Zhou, Yu-Qiang Mi, Liang Xu, Yong-Gang Liu, Yan Zhong, Shu-Ting Su

Xiao-Li Zhou, Yan-Zhong, Shu-Ting Su, Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Xiao-Li Zhou, Yu-Qiang Mi, Liang Xu, Yong-Gang Liu, Yan Zhong, Shu-Ting Su, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin Institute of Hepatology, Tianjin 300192, China

Supported by: Science and Technology Fund of Tianjin Health and Family Planning Commission, No. 2017070.

Correspondence to: Yu-Qiang Mi, Chief Physician, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin Institute of Hepatology, 7 Sudi South Road, Nankai District, Tianjin 300192, China. [yuqiangmi68@163.com](mailto:yuqiangmi68@163.com)

Received: 2017-12-11

Revised: 2018-01-13

Accepted: 2018-01-29

Published online: 2018-03-08

## Abstract

### AIM

To evaluate the clinical value of protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) and alpha-fetoprotein (AFP) in the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC).

### METHODS

A total of 285 patients with HCC, 60 patients with liver cirrhosis, 60 patients with chronic viral hepatitis (38 with chronic hepatitis B and 22 with chronic hepatitis C), 30 patients with other chronic hepatopathies (14 with drug hepatitis, 8 with alcoholic hepatitis, and 8 with non-alcoholic steatohepatitis), 25 patients with gastric cancer or colorectal cancer, and 40 healthy controls were enrolled at the Tianjin Second People's Hospital from April 2016 to April 2017. Their serum samples were collected and serum levels of PIVKA-II and AFP were measured by electrochemiluminescence immunoassay (ELICA). The area under the ROC curve (AUC), sensitivity, and specificity of PIVKA-II and AFP, alone or in combination, in the diagnosis of HCC were analyzed. The correlation between PIVKA-II and clinical characteristics (such as tumor size and BCLC stage) was also analyzed.

### RESULTS

There were significant differences in serum levels of AFP and PIVKA-II between the HCC group and the other groups ( $P < 0.01$ ). Serum levels of both PIVKA-II and AFP in the HCC group were significantly

higher than those in the other groups ( $P < 0.01$ ). For the diagnosis of HCC, PIVKA-II had a higher sensitivity (84.2% vs 70.9%,  $P < 0.001$ ) and specificity (81.4% vs 65.6%,  $P < 0.001$ ) than AFP. When combining the serum levels of AFP and PIVKA-II, the sensitivity for the diagnosis of HCC was higher than PIVKA-II alone (89.5% vs 84.2%), but there was no statistical significance ( $P > 0.05$ ). PIVKA-II in differentiating HCC cases from controls was also better than AFP (AUC: 0.865 vs 0.768,  $P < 0.001$ ). In the HCC group, serum levels of PIVKA-II were associated with sex, tumor number, and microvascular invasion, but had no association with age, viral infection, tumor diameter, portal vein tumor thrombus, or Child-Pugh classification. Serum levels of PIVKA-II increased with increased BCLC stage ( $H = 48.70$ ,  $P < 0.001$ ).

## CONCLUSION

Serum PIVKA-II is more efficient than AFP in the diagnosis of HCC. In the HCC group, PIVKA-II serum levels are associated with sex, tumor number, and microvascular invasion.

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

Key Words: Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II; Hepatocellular carcinoma; Alpha-fetoprotein; Clinical value

Zhou XL, Mi YQ, Xu L, Liu YG, Zhong Y, Su ST. Clinical value of protein induced by vitamin K absence or antagonist-II in diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(7): 425-433 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i7/425.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i7.425>

## 摘要

### 目的

探讨血清肿瘤标志物异常凝血酶原复合物(protein induced by vitamin K antagonist-II, PIVKA-II)和甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)在原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)诊断效能的差异。

### 方法

采用电化学发光法对2016-04/2017-04天津市第二人民医院住院的初治的285例HCC患者、60例肝硬化患者、60例慢性病毒性肝炎患者(慢性乙型肝炎38例, 慢性丙型肝炎22例)、30例其他慢性肝病患者(药物性肝炎14例, 酒精性肝炎8例, 非酒精性脂肪性肝炎8例)、25例胃、结直肠癌患者、40例健康对照人群进行血清PIVKA-II和AFP测定。采用ROC曲线比较PIVKA-II、AFP单独诊断HCC的效能以及敏感性和特异性; 并探讨PIVKA-II与肿瘤直径、BCLC分期等的相关性。

## 结果

血清PIVKA-II和AFP在HCC组表达水平平均高于其他病例组(均 $P < 0.01$ )。PIVKA-II诊断HCC的敏感性高于AFP(84.2% vs 70.9%,  $P < 0.001$ ); PIVKA-II诊断HCC的特异性高于AFP(81.4% vs 65.6%,  $P < 0.001$ )。PIVKA-II和AFP联合诊断的敏感性高于PIVKA-II单项检测(89.5% vs 84.2%), 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。PIVKA-II、AFP诊断HCC的ROC-AUC分别为0.865、0.768, PIVKA-II诊断HCC的ROC-AUC大于AFP(0.865 vs 0.768,  $P < 0.001$ )。HCC患者血清PIVKA-II水平与性别、肿瘤数目、有无微血管侵袭相关, 与年龄、病毒感染、肿瘤直径、门静脉癌栓、Child-Pugh分级无关。HCC患者血清PIVKA-II水平随着BCLC分期的升高而升高( $H = 48.70$ ,  $P < 0.001$ )。

## 结论

血清PIVKA-II对HCC的综合诊断效能略优于AFP, HCC患者血清PIVKA-II水平与性别、肿瘤数目、伴有微血管侵袭相关。

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

关键词: 异常凝血酶原复合物; 原发性肝癌; 甲胎蛋白; 临床价值

**核心提要:** 本研究提示异常凝血酶原复合物(protein induced by vitamin K antagonist-II, PIVKA-II)诊断原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的ROC曲线下面积、敏感性和特异性均明显高于甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP), PIVKA-II对HCC的综合诊断效能略优于AFP, 两者联合检测可提高HCC诊断敏感性。HCC患者血清PIVKA-II水平与性别、肿瘤数目、伴有微血管侵袭相关。

周小莉, 宓余强, 徐亮, 刘勇钢, 钟燕, 苏淑婷. 血清异常凝血酶原复合物在原发性肝癌诊断中的应用价值. *世界华人消化杂志* 2018; 26(7): 425-433 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i7/425.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i7.425>

## 0 引言

原发性肝癌是全球最常见的消化系统肿瘤之一, 全球每年约60万患者死于原发性肝癌, 高居癌症相关性死亡原因第3位<sup>[1]</sup>。其中肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占有原发性肝癌的85%-90%。我国是肝癌的高发地区, 肝癌发病总数占2012年中国癌症发病顺序的第3位<sup>[2]</sup>。甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)被认为是HCC诊断和预后评价的首选血清学标志物, 但大量的临床实践表明AFP的敏感性和特异性并不理

想. 异常凝血酶原复合物(protein induced by vitamin K antagonist-II, PIVKA-II), 又称脱 $\gamma$ -羧基凝血酶原是一种高特异性的HCC血清标志物, 近年来引起了临床的广泛关注, 目前国内对化学发光法检测PIVKA-II在HCC的诊断价值的研究较少, 本研究通过比较HCC患者血清PIVKA-II和AFP的表达水平; 系统分析比较了血清PIVKA-II和AFP对HCC诊断的敏感性、特异性; 进而分析血清PIVKA-II与HCC患者临床病理特征的相关性, 旨在评估血清PIVKA-II在HCC诊断和疗效检测方面的应用价值.

## 1 材料和方法

1.1 材料 收集来自天津市第二人民医院2016-04/2017-04住院患者以及健康体检者血清标本500例, 并按照研究目的分为6组: (1)原发性肝癌组: 经本院病理活检或CT/MRI确诊为原发性肝癌且未经治疗的初诊患者285例, 原发性肝癌诊断均符合2017年版《原发性肝癌诊疗规范》, 男225例, 女60例, 平均年龄59.65岁 $\pm$ 9.45岁, 其中196例可按照BCLC分期标准分为: 0期8例, A期66例, B期63例, C期37例, D期22例; (2)非原发性肝癌组: (a)肝硬化组: 经本院肝穿病理确诊肝硬化患者60例(乙肝后肝硬化43例, 酒精性肝硬化10例, 原发性胆汁性肝硬化7例), 且均通过彩超、CT/MRI排除HCC诊断, 其中男39例, 女21例, 平均年龄52.90岁 $\pm$ 12.78岁; (b)慢性病毒性肝炎组: 经本院病理确诊的慢性乙型肝炎38例, 临床确诊的慢性丙型肝炎22例, 其中男40例, 女20例, 平均年龄41.93岁 $\pm$ 10.71岁; (c)其他慢性肝病组: 经本院肝穿病理确诊的其他慢性肝病患者30例, 其中药物性肝炎组14例, 酒精性肝炎组8例, 非酒精性脂肪性肝炎组8例, 其中男18例, 女12例; 平均年龄44.86岁 $\pm$ 12.91岁; (d)其他消化系统肿瘤组: 经病理确诊的25例患者, 其中男20例, 女5例; 其中胃癌8例, 胰腺癌5例, 直肠癌7例, 乙状结肠癌5例; 平均年龄64.8岁 $\pm$ 11.18岁; (e)健康对照组: 本院查体各项指标正常, B超排除腹部及全身其他疾病者的职工40例, 其中男22例, 女18例, 平均年龄36.38岁 $\pm$ 9.85岁. 各组性别、年龄分布均无统计学差异( $P>0.05$ ). 患者及健康体检者确认均未服用华法林、维生素K、维生素K拮抗剂类药物.

### 1.2 方法

1.2.1 检测: PIVKA-II检测采用日本富士瑞必欧公司产LumipulseGI200化学发光免疫分析仪及其配套PIVKA-II检测试剂盒, AFP检测采用瑞士罗氏公司产Roche Cobas e601电化学发光免疫分析仪及其配套AFP检测试剂盒, 分别以40 mAU/mL和7 ng/mL作为PIVKA-II和AFP诊断HCC的临界值. 所用试剂均为原

装试剂盒, 严格按照试剂说明书操作. 测定过程中所有操作均严格按照实验室室内质量控制文件进行.

1.2.2 标本采集及检测: 采集各组受试者晨空腹静脉血5 mL, 排除明显溶血、微生物污染等标本, 室温静置20-30 min后以3000 r/min离心15 min, 3 h内完成血清AFP浓度测定, 其余血清分装, -80℃冰箱保存待测血清.

**统计学处理** 所有数据均采用SPSS17.0软件进行统计分析. 各组数据正态性检验采用Kolmogorov-Smirnov(K-S)检验; 经检验, 不同疾病组间的PIVKA-II和AFP数据均呈偏态分布, 因此采用中位数和四分位数描述各组间PIVKA-II和AFP水平; 多组间比较采用非参数Kruskal-Wallis  $H$ 检验; 组间两两比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验; 敏感性、特异性、阳性率的比较采用 $\chi^2$ 检验; 同时绘受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线, 选择曲线图中最靠近左上方的点计算各指标的最佳诊断临界值, 同时计算ROC曲线下面积(ROC-AUC), ROC-AUC之间比较用 $Z$ 检验, 统计分析均采用双侧检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 各组血清PIVKA-II和AFP水平比较 经K-S检验各组血清PIVKA-II和AFP数值均为偏态分布. 经非参数Kruskal-Wallis  $H$ 检验, 原发性肝癌组、肝硬化组、病毒性肝炎组、其他慢性肝病组、其他消化系统肿瘤组、健康对照组6组间血清PIVKA-II和AFP水平均有统计学差异( $H$ 值分别为: 132.434、95.713, 均 $P<0.001$ ). 采用Mann-Whitney  $U$ 检验进行组间两两比较, 表1可知, 原发性肝癌组血清PIVKA-II和AFP水平明显高于肝硬化组、病毒性肝炎组、其他慢性肝病组、其他消化系统肿瘤组、健康对照组, 差异均有统计学差异(PIVKA-II的 $U$ 值分别为: 2931、4166、1611、2549.5、2121.5; AFP的 $U$ 值分别为: 3605、5394、1926.5、1189.5、3732.5, 均 $P<0.001$ ). 此外与健康对照组相比, 肝硬化组和其他腹部恶性肿瘤组的血清PIVKA-II和AFP水平明显增高(PIVKA-II的 $U$ 值分别为914、208.5; AFP的 $U$ 值分别为821、302.5, 均 $P<0.05$ ), 病毒性肝炎组、其他慢性肝病组血清PIVKA-II和AFP水平与健康对照组相比均无显著性差异(均 $P>0.05$ ).

2.2 PIVKA-II和AFP诊断HCC的敏感性和特异性比较 AFP、PIVKA-II诊断原发性肝癌的临界值分别为7 ng/mL和40 mAU/mL. 联合诊断1指AFP和PIVKA-II检测结果只要有1项阳性即定义为阳性, 联合诊断2指二者检测结果均为阳性定义为阳性. 为分析2个指标

表 1 各组间血清PIVKA-II和AFP检测结果比较 [中位数(四分位数)]

分组	n	PIVKA- II (mAU/mL)	AFP (ng/mL)
肝癌组	285	389 (102.34–2860.52) <sup>a</sup>	119.64 (6.05–918.25) <sup>a</sup>
非原发性肝癌组	215	24 (19–32)	4.17 (2.74–11.6) <sup>d</sup>
肝硬化组	60	28 (16–53.75) <sup>d</sup>	27.155 (4.27–256.28) <sup>ad</sup>
病毒性肝炎组	60	25 (19–35) <sup>d</sup>	3.21 (2.46–4.45) <sup>d</sup>
其他慢性肝病组	30	23 (19–31) <sup>d</sup>	3.51 (2.62–7.34) <sup>d</sup>
其他腹部恶性肿瘤组	25	33 (17–88) <sup>ad</sup>	3.22 (2.4–4.65) <sup>ad</sup>
健康对照组	40	21 (15–27.75) <sup>d</sup>	3.1 (2.15–4.15) <sup>d</sup>

<sup>a</sup>*P*<0.05与健康对照组比较; <sup>d</sup>*P*<0.001与原发性肝癌组比较. PIVKA-II: 异常凝血酶原复合物; AFP: 甲胎蛋白.

表 2 PIVKA-II和AFP单项及联合诊断HCC的敏感性和特异性比较 (%)

项目	敏感性	特异性	正确指数	符合率	阳性预测值	阴性预测值
AFP	70.9 <sup>a</sup>	65.6 <sup>a</sup>	36.5	68.6	73.2	62.9
PIVKA- II	84.2 <sup>d</sup>	81.4 <sup>d</sup>	65.6	83.0	85.7	79.5
联合诊断1	89.5 <sup>d</sup>	57.2	46.7	75.6	73.5	80.4
联合诊断2	59.7	93.0 <sup>ad</sup>	52.7	75.2	92.1	62.7

<sup>a</sup>*P*<0.05与PIVKA- II 组比较; <sup>d</sup>*P*<0.001与AFP组比较. PIVKA- II: 异常凝血酶原复合物; AFP: 甲胎蛋白; HCC: 原发性肝癌.

表 3 PIVKA- II 和AFP诊断HCC的ROC-AUC比较

诊断指标	ROC-AUC	<i>P</i> 值	标准误	95%CI
PIVKA-II	0.865	0.000	0.018	0.830–0.900
AFP	0.768	0.000	0.022	0.725–0.810

PIVKA- II: 异常凝血酶原复合物; AFP: 甲胎蛋白; HCC: 原发性肝癌; ROC-AUC: ROC曲线下面积.

单项以及联合诊断HCC价值, 分别计算其敏感性、特异性、正确指数、符合率、阳性预测值、阴性预测值(表2). 以非原发性肝癌组为对照, PIVKA- II 诊断HCC的敏感性、特异性均高于AFP, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 14.59$ ;  $\chi^2 = 13.80$ , 均*P*<0.001), 联合诊断1诊断HCC的敏感性高于PIVKA- II 单项检测, 但差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.46$ , *P* = 0.063), 联合诊断2诊断HCC的特异性高于PIVKA- II 单项, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 13.03$ , *P*<0.001).

2.3 PIVKA- II 和AFP诊断HCC的ROC-AUC比较

2.3.1 PIVKA- II、AFP对HCC的诊断效能: 以非原发性肝癌组为对照, 以敏感度为纵坐标、1-特异度为横坐标分别绘制PIVKA- II 和AFP单项检测HCC的ROC曲线. 由图1和表3可见, PIVKA- II 和AFP的ROC-AUC分别为0.865、0.768(均*P*<0.001), PIVKA- II 的ROC-AUC大于AFP, 差异有统计学意义(*Z* = 3.67, *P*<0.01).

2.3.2 最佳界定值的确定: 根据ROC曲线, 选择曲线上

最靠近左上方切点作为最佳诊断临界点, 即约登指数(敏感度+特异度-1). 以约登指数确定PIVKA- II 的cut off值为40 mAU/mL, 此时对应的敏感度和特异度为84.2%、81.4%; 而AFP的cut off值为7 ng/mL, 此时对应的敏感度和特异度为70.9%、65.6%, 均低于PIVKA- II (表4).

2.4 血清PIVKA- II 与HCC患者临床病理特征间的关系

2.4.1 血清PIVKA- II 与HCC患者临床病理特征的相关性: 我们探讨了血清PIVKA- II 水平与肝癌临床病理特征之间的相关性(表5). 结果显示性别、肿瘤数目以及肿瘤BCLC分期是血清PIVKA- II 的影响因素. 男性肝癌患者的血清PIVKA- II 水平中位数为456(146-3589), 女性肝癌患者的血清PIVKA- II 水平中位数为207(30.5-477.5), 两组间的差异有统计学意义(*P* = 0.001). 单发肿瘤的肝癌患者的血清PIVKA- II 水平中位数为120(345-1706), 多发肿瘤的肝癌患者的血清PIVKA- II 水平中位数为435(115.5-3313.5), 两组间的

表 4 PIVKA-II和AFP的最佳诊断界定值

诊断指标	最佳界定值	敏感性(%)	特异性(%)	约登指数	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
PIVKA-II	40 mAU/mL	84.2	81.4	0.66	85.7	79.5
AFP	7 ng/mL	70.9	65.6	0.47	73.2	62.9

PIVKA-II: 异常凝血酶原复合物; AFP: 甲胎蛋白。

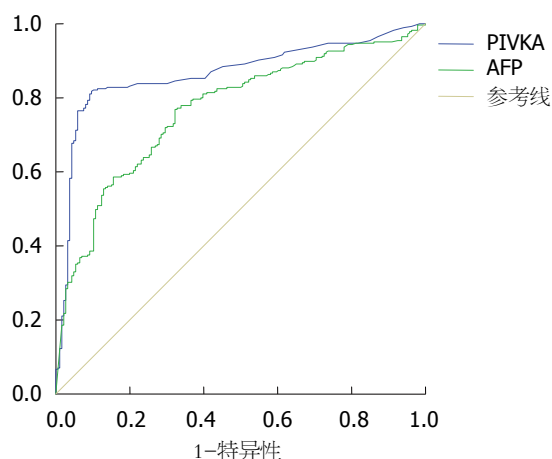


图 1 PIVKA-II和AFP诊断原发性肝癌的ROC曲线. PIVKA-II: 异常凝血酶原复合物; AFP: 甲胎蛋白。

差异有统计学意义( $P = 0.012$ ). 无血管侵袭的HCC患者的血清PIVKA-II水平中位数为336(165.75-1758.29), 伴有血管侵袭的HCC患者的血清PIVKA-II水平中位数为527.25(258-7250.65), 两组间的差异有统计学意义( $P = 0.016$ ). 对于不同BCLC分期的肝癌患者, 0期肝癌患者的血清PIVKA-II水平中位数为118(115.25-265.75), A期肝癌患者的血清PIVKA-II水平中位数为189(31.5-381), B期肝癌患者的血清PIVKA-II水平中位数为428(146-1209), C期肝癌患者的血清PIVKA-II水平中位数为3833(699-22479), D期肝癌患者的血清PIVKA-II水平中位数为3377(382-33711), 差异具有统计学意义( $P < 0.001$ ). 肝癌患者血清PIVKA-II水平与年龄、病因、肿瘤直径、门静脉癌栓、Child-Pugh分级无相关性。

**2.4.2 不同性别、BCLC分期血清PIVKA-II的敏感性:** 我们进一步探讨了不同BCLC分期血清PIVKA-II的表达水平和阳性率(表6). HCC患者血清PIVKA-II水平随着BCLC分期的升高而升高( $H = 48.70, P < 0.001$ ), HCC患者血清PIVKA-II阳性率随着BCLC分期的升高而升高, 但仅A期与B期间差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.94, P = 0.027$ ), 其余组间的PIVKA-II阳性率差异均无统计学意义。

### 3 讨论

AFP被认为是HCC诊断和预后评价的首选血清学标志物, 但大量临床实践表明AFP的敏感性和特异性并不理想, 国内有Meta分析<sup>[4]</sup>提示其对诊断HCC敏感性约为54%-63%, 特异性为82%-89%, 且有30%-40%的HCC患者呈低浓度或者阴性<sup>[5-7]</sup>, 以<3 cm的小肝癌尤为常见<sup>[8]</sup>. 另外AFP水平在约30%的肝硬化以及急性肝炎、慢性肝脏疾病等非HCC患者中也有不同程度的升高<sup>[9-13]</sup>, 从而导致HCC的漏诊和误诊. PIVKA-II, 又称脱 $\gamma$ -羧基凝血酶原, 最早由Liebman通过放射免疫法从HCC患者的血清中测得, 目前PIVKA-II的产生机制目前尚未完全明确. 有研究<sup>[14-18]</sup>提示HCC患者肝细胞中非正常型的细胞膜受体、肝细胞中 $\gamma$ -谷氨酰羧化酶活性降低、维生素K代谢异常等均可导致无法合成正常的维生素K依赖的凝血酶原前体, 从而形成大量的异常凝血酶原即PIVKA-II. 我们的研究结果显示, HCC组的血清PIVKA-II和AFP水平较其余非原发性肝癌组均明显升高, 提示这两种血清标志物在HCC的诊断中均有较好的诊断敏感性. 且除其他腹部恶性肿瘤组以外, 其他各对照组血清PIVKA-II较健康组无明显升高(差异无统计学意义), 但血清AFP水平在肝硬化组明显高于健康对照组( $P < 0.05$ ), 提示在鉴别HCC和肝硬化时, PIVKA-II效能略优于AFP。

本研究结果显示, 以所有非原发性肝癌组为对照人群, PIVKA-II以40 mAU/mL为诊断临界值时, PIVKA-II单独诊断HCC的敏感性、特异性明显优于AFP(84.2% vs 70.9%、81.4% vs 65.6%, 均 $P < 0.001$ ), 当二者联合时可将敏感性、特异性提高至89.5%、93%, 但仅特异性有统计学差异, 这与席强等<sup>[19]</sup>的结论是相近的. De等<sup>[20]</sup>的一项纳入5298例HCC患者的Meta分析提示, PIVKA-II诊断HCC的敏感性和特异性分别为66%、88%, 另外多中心评价PIVKA-II、AFP对1099例HCC患者的临床研究显示, PIVKA-II单独诊断HCC敏感性、特异性为77.3%、90.4%, AFP单独诊断HCC的敏感性、特异性分别为76.1%、85.2%, PIVKA-II和AFP联合诊断HCC时, 其敏感性、特异性分别为

表 5 血清PIVKA- II 与肝癌患者临床病理特征的相关性

临床特征	<i>n</i>	PIVKA- II [% ( <i>n</i> ), mAU/mL]	<i>P</i> 值
年龄(岁)			0.396
≤60	102	356.5 (119.75–2091)	
>60	94	436 (143.75–2657.5)	
性别			<0.001
男	155	456 (146–3589)	
女	41	207 (30.5–477.5)	
病因			0.348
HBV	155	420 (28.5–1655.5)	
HCV	21	252.5 (23.5–1285.5)	
非病毒因素	20	348 (39.5–1312.5)	
直径(单发, <i>n</i> = 81)			0.112
<3 cm	61	435 (168–4083)	
3–5 cm	10	499.5 (172.5–6937.5)	
>5 cm	10	547.35 (190–7458.27)	
数目			0.012
单发	81	120 (345–1706)	
多发	115	435 (115.5–3313.5)	
门静脉癌栓			0.193
无	145	298 (119–1236)	
有	51	435 (144.5–3582.5)	
微血管侵袭			0.016
无	137	336 (165.75–1758.29)	
有	59	527.25 (258–7250.65)	
BCLC分期			<0.001
0	8	118 (115.25–265.75)	
A	66	189 (31.5–381)	
B	63	428 (146–1209)	
C	37	3377 (699–22479)	
D	22	3833 (382–33711)	

PIVKA-II: 异常凝血酶原复合物; HBV: 乙型肝炎病毒; HCV: 丙型肝炎病毒.

表 6 不同BCLC分期血清PIVKA- II 的敏感性

BCLC分期	<i>n</i>	PIVKA- II (mAU/mL)	敏感度 (%)
0	8	118 (115.25–265.75)	75.00 (6/8)
A	66	189 (31.5–381) <sup>h</sup>	75.76 (50/66)
B	63	428 (146–1209) <sup>ah</sup>	90.48 (57/63) <sup>a</sup>
C	37	3377 (699–22479) <sup>adh</sup>	94.60 (35/37)
D	22	3833 (382–33711) <sup>adfh</sup>	100.00 (22/22)

<sup>a</sup>*P*<0.05与A组比较; <sup>d</sup>*P*<0.01与B组比较; <sup>i</sup>*P*<0.01与C组比较; <sup>h</sup>*P*<0.01与0组比较. PIVKA- II : 异常凝血酶原复合物.

86.1%、83.1%. 本文PIVKA单独和联合检测的敏感性略高于De等<sup>[20]</sup>所报道的, 可能是由于本研究为单中心、选取的对照组人群不同所导致. 因此在HCC的诊断中可将PIVKA- II、AFP联合检测以进一步提高敏感性和特异性.

本文绘制PIVKA- II、AFP单独诊断HCC的ROC曲线, 进而比较二者的ROC-AUC, PIVKA- II和AFP的ROC-AUC分别为0.865、0.768, PIVKA- II的ROC-AUC明显大于AFP, 差异有统计学意义(*Z* = 3.67, *P*<0.01), 因此PIVKA- II对HCC的诊断价值优于AFP.

我们进一步分析发现肝癌患者血清PIVKA-II水平与性别、肿瘤数目、血管侵袭、BCLC分期相关, 而与年龄、病毒感染、肿瘤直径、门静脉癌栓、Child-Pugh分级无关。男性、多发肿瘤、伴有血管侵袭的HCC患者PIVKA-II水平相对较高。目前多数文献<sup>[21-25]</sup>对HCC研究多集中于不同TNM分期, 将HCC进行BCLC分期作为研究对象的文献较少, 我们的研究发现随着肿瘤BCLC分期的升高, 血清PIVKA-II的表达水平显著提高, 敏感性也提高, 但仅PIVKA-II的表达水平有统计学差异( $P<0.05$ )。Poté等<sup>[26]</sup>一项纳入85例HCC患者和43例肝硬化患者的病例对照研究的多变量分析结果提示PIVKA-II  $>90$  mAU/mL是肝细胞癌微血管浸润的独立预测因子之一, 肝组织内PIVKA-II的高表达提示中低分化肝癌存在微血管侵袭的迹象。Xu等<sup>[27]</sup>的研究提示PIVKA-II可以通过结合Met, 进而激活Met-Janus信号传导通路诱导肝癌细胞的增殖, 另外有部分研究<sup>[11,28-30]</sup>发现PIVKA-II可以以自分泌或旁分泌方式激活EGFR-MAPK途径, 进而刺激血管内皮细胞的有丝分裂和转移, 因此也被认为是一种新型的血管内皮生长因子, 这与我们的多发肿瘤、伴有血管侵袭的HCC患者PIVKA-II水平相对较高的结论是较为一致的。

总之, PIVKA-II作为一种新型的血清肿瘤标志物, 在HCC诊断的临床应用价值明显优于AFP, 在临床工作中我们可联合检测PIVKA-II和AFP以进一步提高HCC诊断的敏感性和特异性。

## 文章亮点

### 实验背景

随着原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发病率的增加, 早期及时的诊断对提高HCC患者生存率以及改善预后十分关键。目前我国HCC主要依靠影像学改变、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)的检测以及相应的临床表现来诊断。但近年的临床实践表明AFP的敏感性较低, AFP水平在约30%的肝硬化、慢性肝炎等非HCC患者中也有不同程度的升高。因此寻找敏感性高、特异性高的早期血清学筛查指标成为当前研究的热点。

### 实验动机

寻找高效的新型HCC血清标志物以期做到对肝癌的早期诊断是目前研究的热点和重点。本文通过探讨血清肿瘤标志物异常凝血酶原复合物(protein induced by vitamin K antagonist-II, PIVKA-II)和AFP在HCC诊断

效能的差异以及PIVKA-II与HCC临床病理特征的相关性以寻找敏感性和特异性俱佳的HCC诊断的血清标志物、提高HCC的初筛率和诊断率。

### 实验目标

通过研究PIVKA-II和AFP在HCC中诊断效能的差异以及PIVKA-II与HCC临床病理特征的相关性, 探究其对HCC初筛和诊断的预测价值。本研究结果也提示血清PIVKA-II对HCC诊断均有较高的临床价值, PIVKA-II对HCC的综合诊断效能略优于AFP, 如果该指标在HCC中的应用价值得到进一步揭示和验证, 未来有可能成为有效的HCC常规初筛指标, 从而提高HCC的诊断率。

### 实验方法

本研究应用电化学方法分别测定6种不同疾病组中血清PIVKA-II和AFP的表达水平, 多组间比较采用非参数Kruskal-Wallis  $H$ 检验、Mann-Whitney  $U$ 检验等检验方法; 绘制血清PIVKA-II和AFP诊断HCC的ROC曲线并计算ROC-AUC, 以期说明PIVKA-II、AFP分别诊断HCC的诊断效能, 同时对血清PIVKA-II表达水平与HCC临床病理特征的相关性进行统计分析。

### 实验结果

本研究结果有效论证了PIVKA-II在HCC中的诊断效能以及和HCC临床病理特征的相关性, 达到预期的实验目标。本研究结果提示血清PIVKA-II诊断HCC敏感性高于AFP; 诊断HCC的特异性高于AFP; PIVKA-II诊断HCC的ROC-AUC大于AFP。HCC患者血清PIVKA-II水平与性别、肿瘤数目、伴微血管侵袭相关。本研究结果为后续进一步探索新型的HCC血清标志物以及明确PIVKA-II在HCC中的发生发展提供了一种可行性探索。

### 实验结论

本研究论证了PIVKA-II在HCC中的诊断效能显著优于AFP, 提示未来的临床实践中医师可将PIVKA-II作为HCC的常规初筛血清指标。我们进而发现HCC患者血清PIVKA-II水平与性别、肿瘤数目、伴有微血管侵袭相关, 进一步提示PIVKA-II可作为一种特异性的血清HCC标志物联合AFP提高HCC诊断效能, 从而改善HCC患者的生存率和预后。

### 展望前景

本研究属于单中心回顾性研究, 未来还需要增加样本、联合多中心的临床资料来验证PIVKA-II作为新

型HCC肿瘤标志物的临床效能。另外, HCC患者肝组织中PIVKA-II的表达情况以及诱导肝癌细胞浸润和侵袭的信号传导通路有待进一步的揭示。今后我们可以设计前瞻性的实验性研究阐述其具体的信号传导通路和关键作用靶点, 得出更科学可靠的研究结果, 为HCC的诊断和预后提供高效的血清学检测指标。

#### 4 参考文献

- 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]
- 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 左婷婷, 贾漫漫, 夏昌发, 邹小农, 赫捷. 2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. *中国肿瘤* 2016; 25: 1-8 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.01.A001]
- 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). *临床肝胆病杂志* 2017; 33: 1419-1431 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.08.003]
- 王浩, 李家军, 马怀幸, 高仁煮, 孟水平. 甲胎蛋白联合甲胎蛋白异质体L3诊断原发性肝癌的Meta分析. *安徽医学* 2016; 37: 1211-1214 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2016.10.006]
- Stefaniuk P, Cianiara J, Wiercinska-Drapalo A. Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 418-424 [PMID: 20101765 DOI: 10.3748/wjg.v16.i4.418]
- Kim SH, Moon DB, Kim WJ, Kang WH, Kwon JH, Jwa EK, Cho HD, Ha SM, Chung YK, Lee SG. Preoperative prognostic values of  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) and protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) in patients with hepatocellular carcinoma for living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016; 5: 461-469 [PMID: 28124000 DOI: 10.21037/hbsn.2016.11.05]
- Song P, Tang Q, Feng X, Tang W. Biomarkers: evaluation of clinical utility in surveillance and early diagnosis for hepatocellular carcinoma. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2016; 245: S70-S76 [PMID: 27438343 DOI: 10.1080/00365513.2016.1210328]
- Kim Y, Park YH, Hwang S, Kim KH, Ahn CS, Moon DB, Ha TY, Song GW, Jung DH, Park GC, Lee SG. Diagnostic Role of Blood Tumor Markers in Predicting Hepatocellular Carcinoma in Liver Cirrhosis Patients Undergoing Liver Transplantation. *Ann Transplant* 2016; 21: 660-667 [PMID: 27777395]
- 刘华, 詹东昂, 罗红霞, 刘敏. 甲胎蛋白对重型乙型肝炎患者生存状况的预测效果. *国际病毒学杂志* 2016; 23: 181-183 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2016.03.010]
- Wang T, Zhang KH, Hu PP, Wan QS, Han FL, Zhou JM, Huang DQ, Lv NH. Combination of dual serum fluorescence, AFP and hepatic function tests is valuable to identify HCC in AFP-elevated liver diseases. *Oncotarget* 2017; 8: 97758-97768 [PMID: 29228649 DOI: 10.18632/oncotarget.22050]
- Ette AI, Ndububa DA, Adekanle O, Ekrikpo U. Diagnostic utility of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxyprothrombin in nigerians with hepatocellular carcinoma. *Niger J Clin Pract* 2017; 20: 1267-1272 [PMID: 29192630 DOI: 10.4103/njcp.njcp\_398\_16]
- Ji J, Wang H, Li Y, Zheng L, Yin Y, Zou Z, Zhou F, Zhou W, Shen F, Gao C. Diagnostic Evaluation of Des-Gamma-Carboxy Prothrombin versus  $\alpha$ -Fetoprotein for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma in China: A Large-Scale, Multicentre Study. *PLoS One* 2016; 11: e0153227 [PMID: 27070780 DOI: 10.1371/journal.pone.0153227]
- Zhang YS, Chu JH, Cui SX, Song ZY, Qu XJ. Des- $\gamma$ -carboxy prothrombin (DCP) as a potential autologous growth factor for the development of hepatocellular carcinoma. *Cell Physiol Biochem* 2014; 34: 903-915 [PMID: 25200250 DOI: 10.1159/000366308]
- Chen H, Chen S, Li S, Chen Z, Zhu X, Dai M, Kong L, Lv X, Huang Z, Qin X. Combining des-gamma-carboxyprothrombin and alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosing: an update meta-analysis and validation study. *Oncotarget* 2017; 8: 90390-90401 [PMID: 29163838 DOI: 10.18632/oncotarget.20153]
- Inagaki Y, Tang W, Makuuchi M, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker des- $\gamma$ -carboxyprothrombin. *Liver Int* 2011; 31: 22-35 [PMID: 20874725 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02348.x]
- Xing H, Yan C, Cheng L, Wang N, Dai S, Yuan J, Lu W, Wang Z, Han J, Zheng Y, Yang T. Clinical application of protein induced by vitamin K antagonist-II as a biomarker in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2016 Oct 13. [Epub ahead of print] [PMID: 27739028 DOI: 10.1007/s13277-016-5443-x]
- Li B, Li B, Guo T, Sun Z, Li X, Li X, Chen L, Zhao J, Mao Y. Artificial neural network models for early diagnosis of hepatocellular carcinoma using serum levels of  $\alpha$ -fetoprotein,  $\alpha$ -fetoprotein-L3, des- $\gamma$ -carboxy prothrombin, and Golgi protein 73. *Oncotarget* 2017; 8: 80521-80530 [PMID: 29113322 DOI: 10.18632/oncotarget.19298]
- Viggiani V, Palombi S, Gennarini G, D'Ettorre G, De Vito C, Angeloni A, Frati L, Anastasi E. Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) specifically increased in Italian hepatocellular carcinoma patients. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 1257-1262 [PMID: 27227515 DOI: 10.1080/00365521.2016.1183705]
- 席强, 孙桂荣, 丛培珊, 刘明军, 宗金宝. 血清异常凝血酶原和甲胎蛋白联合检测对原发性肝癌的临床价值. *中华检验医学杂志* 2014; 37: 928-932 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2014.12.013]
- De J, Shen Y, Qin J, Feng L, Wang Y, Yang L. A Systematic Review of Des- $\gamma$ -Carboxy Prothrombin for the Diagnosis of Primary Hepatocellular Carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3448 [PMID: 27124038 DOI: 10.1097/MD.00000000000003448]
- 党存曙, 刘大鹏, 赵孟杰, 刘志春, 杨明. 不同TNM分期肝癌患者微血管密度与肿瘤标志物水平相关性研究. *河北医药* 2017; 39: 2725-2729 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2017.18.001]
- Wang P, Guo L, Li K, Ning S, Shi W, Liu Z, Chen Y. Serine/arginine rich splicing factor 2 expression and clinic pathological features indicating a prognostic factor in human hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Biomark* 2017 Dec 15. [Epub ahead of print] [PMID: 29278882 DOI: 10.3233/CBM-170770]
- 吴惠珍, 李霄, 吴恩昊, 陶开山. 血清肿瘤标记物变化对预测肝癌术后的生存价值的研究. *中国临床药理学杂志* 2017; 33: 1201-1204 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.13.010]
- 王俊岭, 李萍, 江智龙, 杨秋辉, 李斯, 刘丹. 联合检测甲胎蛋白和高尔基体蛋白73(ELISA法)对原发性肝癌诊断价值的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 3604-3613 [DOI: 10.11569/wcjd.v23.i22.3604]
- 徐庆年, 陆云飞, 汤伯宗, 陈晓蓉, 杨宗国. HBV相关肝细胞癌肿瘤组织中热休克蛋白mRNA表达水平与肿瘤分期的相关性分析. *临床肝胆病杂志* 2017; 33: 869-874 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.05.015]
- Poté N, Cauchy F, Albuquerque M, Voitot H, Belghiti J, Castera L, Puy H, Bedossa P, Paradis V. Performance of PIVKA-II for early hepatocellular carcinoma diagnosis and

- prediction of microvascular invasion. *J Hepatol* 2015; 62: 848-854 [PMID: 25450201 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.005]
- 27 Xu JF, Liu XY. PIVKA-II is an independent prognostic factor for overall survival of HCC patients and maybe associated with epithelial-mesenchymal transition. *J Hepatol* 2015; 63: 1040-1041 [PMID: 26134184 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.031]
- 28 Wang SB, Cheng YN, Cui SX, Zhong JL, Ward SG, Sun LR, Chen MH, Kokudo N, Tang W, Qu XJ. Des-gamma-carboxy prothrombin stimulates human vascular endothelial cell growth and migration. *Clin Exp Metastasis* 2009; 26: 469-477 [PMID: 19263229 DOI: 10.1007/s10585-009-9246-y]
- 29 郑海伦, 赵睿, 李大鹏, 汪强武, 汪建超, 王启之. 肿瘤标志物DCP和AFP在原发性肝癌中的诊断价值. *中华全科医学* 2016; 14: 29-31 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.01.009]
- 30 Murata K, Saito A, Katagiri S, Ariizumi S, Nakano M, Yamamoto M. Association of des-γ-carboxy prothrombin production and Sonazoid-enhanced ultrasound findings in hepatocellular carcinomas of different histologic grades. *J Med Ultrason* (2001) 2017 Aug 21. [Epub ahead of print] [PMID: 28828695 DOI: 10.1007/s10396-017-0816-3]

编辑: 闫晋利 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6,7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和*World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。



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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

