doi:10.11659/jjssx.11E021006

·临床研究·

人胎球蛋白 A 在原发性肝癌血清中的表达及临床相关性研究

王 朋[1],付剑惠[1],刘琦琦[1],张新毅[2],王 慧[1],郭 莉[1],孙健淇[1],崔凌志[1] (1.内蒙古科技大学包头医学院第二附属医院检验科,内蒙古 包头 014030;2.包头市肿瘤医院药剂科,内蒙古 包头 014030)

[摘 要] **目的** 探讨人胎球蛋白 A(AHSG)的活性与肝病严重程度的相关性及其在原发性肝癌诊断中的临床意义。**方法** 收集 61 例原发性肝癌(肝癌组)、63 例肝硬化(肝硬化组)及 45 例其他肝病(其他肝病组)患者的血清,同时采集 30 例体检中心健康人员的血清作为对照组。采用酶联免疫法检测 AHSG 活性,化学发光法检测甲胎蛋白(AFP)和癌胚抗原(CEA)水平,全自动生化分析仪检测 α-L-岩藻糖苷酶(AFU)水平,通过 Child-Pugh 分级对肝癌组、肝硬化组及其他肝病组的 AHSG 水平进行对比,并比较单独检测项目与联合检测项目的敏感度和特异性。**结果** 肝癌组的 AHSG 和 AFP 水平高于肝硬化组、其他肝病组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Child-Pugh 分级结果显示肝癌组 B 级患者的 AHSG 水平高于 A 级,差异有统计学意义($P<0.05$)。AHSG 和 AFP 联合检测诊断原发性肝癌的敏感度为 80.3%,特异性达 90.8%,*ROC* 曲线下面积(*AUC*)是 0.900(95% *CI*:0.845 ~ 0.955)。**结论** AHSG 和AFP 联合检测诊断原发性肝癌的特异性大于 AFP 单独检测,AHSG 在诊断原发性肝癌中是具有重要意义的肿瘤标志物。

[关键词] 人胎球蛋白 A;甲胎蛋白;原发性肝癌;酶联免疫法;诊断
[中图分类号] R735.7 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-11-01

Expression of α2-Heremans-Schmid glycoprotein in serum of primary liver cancer and its clinical correlation

WANG Peng[1],FU Jian-hui[1],LIU Qi-qi[1],ZHANG Xin-yi[2],WANG Hui[1],GUO Li[1],SUN Jian-qi[1],CUI Ling-zhi[1] (1.Laboratory Medicine,Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College,Inner Mongolia University of Science and Technology,Baotou Inner Mongolia 014030,China;2.Pharmacy Department,Baotou Cancer Hospital,Baotou Inner Mongolia 014030,China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between the activity of the α2-Heremans-Schmid glycoprotein (AHSG) and the severity of liver disease and its clinical significance in the diagnosis of primary liver cancer. **Methods** The serum of 61 patients with primary liver cancer (the liver cancer group),63 patients with liver cirrhosis (the liver cirrhosis group) and 45 patients with other liver diseases (the other liver diseases group) were collected. The serum of 30 healthy people in the physical examination center were collected as the control group. The activity of AHSG was detected by Enzyme-linked immunosorbent assay,the levels of α-fetalprotein (AFP) and carcinoembryonic antigen (CEA) were detected by chemiluminescent immunoassay,and the level of α-L-fucosidase (AFU) was detected by the automatic biochemical analyzer. The AHSG levels of the liver cancer group,the liver cerrhosis group and the other liver diseases group were compared by Child-Pugh classification. The sensitivity and specificity of the single detection item and the combined detection item were compared. **Results** The levels of AHSG and AFP in the liver cancer group were significantly higher than those in the liver cirrhosis group, the other liver diseases group and the control group,the differences were statistically significant($P<0.05$). Child-Pugh classification result showed that the AHSG level of patients with grade B was higher than that of patients with grade A in the liver cancer group,and the difference was statistically significant($P<0.05$). The sensitivity and specificity of the combined detection of AHSG and AFP in the diagnosis of primary liver cancer were 80.3% and 90.8%,respectively,and the area under the *ROC* curve was 0.900 (95% *CI*:0.845 to 0.955). **Conclusion** The specificity of the combined detection of AHSG and AFP in the diagnosis of primary liver cancer is greater than that of AFP detection alone. AHSG is an important tumor marker in the diagnosis of primary liver cancer.

Keywords: α2-Heremans-Schmid glycoprotein;α-fetoprotein;primary liver cancer;Enzyme-linked immunosorbent assay;diagnosis

目前原发性肝癌已成为全世界最严重的公共卫生问题之一[1]。肝癌的发病率及病死率均居所有恶性肿瘤的前三位[2-5]。原发性肝癌作为一种高发病率、高病死率且病情隐匿的疾病,对其检测、诊断、治疗及患病机制进行研究具有非常重要的意义[6-7]。

目前,甲胎蛋白(α-fetoprotein,AFP)是临床上诊断原发性肝癌血清标志物的“金标准”。Collier 等[8]的研究表明,AFP 水平在 20 ng·mL^{-1}为筛查原发性肝癌的临界值,但 AFP 诊断肝癌的敏感度仅为 40% ~

[基金项目] 包头医学院科学研究基金(BYJJ-QM201762);内蒙古自治区高等学校科学研究项目(NJZZ19188)

[通信作者] 崔凌志,E-mail:cuilingzhi_003@sina.com

80%,特异性为49%~91%。这主要是因为AFP的合成需要在特定的细胞周期内,当AFP的基因表达低甲基化时,肝癌表现为AFP阳性;而在转录后翻译前AFP表达调控停止时,则肝癌表现为AFP阴性,这在一定程度上影响了AFP的临床应用。对肿瘤直径小于2 cm的原发性肝癌患者,AFP的敏感度则更低。目前原发性肝癌诊断标志物的研究大多停留在实验室阶段,α-L-岩藻糖苷酶(α-L-fucosidase,AFU)与AFP及B超联合检测,可将肝癌诊断的特异性提高至95%[9-10]。

人胎球蛋白A(α2-Heremans-Schmid glycoprotein,AHSG)全长约为1.5 kb,由A链和B链组成,具有高度的遗传多态性,基因型的不同可导致AHSG转录、表达和分泌水平的不同[11]。有研究表明AHSG具有抑制肿瘤生长的作用,可与肿瘤中的特异性细胞因子结合,抑制结合于细胞表面的受体表达,从而抑制细胞的转化[12-13]。

本研究采用酶联免疫法检测原发性肝癌、肝硬化和其他肝病患者的AHSG水平,探讨AHSG的活性与肝病严重程度的相关性,同时探讨AHSG和AFP联合检测在原发性肝癌中的诊断价值。

1 材料与方法

1.1 实验仪器

TBA120FR全自动生化分析仪,MK3酶标仪,E601化学发光分析仪,ECLIA-IIS化学发光免疫分析仪,湘仪L550离心机,全自动洗板机,振荡器。

1.2 试剂

AFU检测试剂盒、质控品及其校准品均由宁波美康生物科技股份有限公司提供;AHSG及其校准品由厦门研科生物技术有限公司提供;丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)、γ-谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase,GGT)检测试剂盒、质控品及其校准品均由贝克曼库尔特公司提供;乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen,HBsAg)检测试剂盒及其校准品由美国罗氏诊断公司提供;癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、糖类抗原125(carcinoembryonic antiten,CA125)、糖类抗原199(carcinoembryonic antiten,CA199)、AFP检测试剂盒及其校准品由北京华科泰生物技术有限公司提供。

1.3 标本收集

收集内蒙古科技大学包头医学院第二附属医院(简称包医二附院)2016年6月至2019年12月169例肝病住院患者的血清,其中原发性肝癌患者61例,年龄47~67岁,平均(56.9±9.6)岁,男35例,女26例;肝硬化患者63例,年龄18~75岁,平均(58.7±11.0)岁,男39例,女24例;其他肝病(包括肝损伤、肝肿物、肝占位和肝功能异常)患者45例,年龄18~75岁,平均(58.8±13.5)岁,男30例,女15例。原发性肝癌的诊断参照2011年版《原发性肝癌诊疗规范》,肝硬化的诊断结合肝活检、影像学检查及实验室检查等。采集包医二附院同期30例体检中心健康人员的血清作为对照组。排除标准:①合并严重的心、肺、肾疾病;②合并免疫性疾病、严重感染性疾病、血液病、内分泌系统疾病及其他恶性肿瘤;③妊娠;④酒精性肝病和丙型肝炎病毒引起的肝病。

1.4 酶联免疫法检测AHSG活性

将AHSG检测试剂盒从冰箱取出,室温放置30 min,设置校准品孔和待测样本孔,分别加入AHSG校准品和待测样本100 μL,混匀后盖上板贴,37 ℃温育2 h。弃去孔内液体,甩干,不必洗板。每孔加入生物素标记抗体工作液100 μL,盖上新板贴,37 ℃温育1 h。弃去孔内液体,甩干,使用自动洗板机洗板3次,扣干。每孔加辣根过氧化物酶标记亲和素工作液100 μL,盖上新板贴,37 ℃温育1 h。弃去孔内液体,甩干,再使用自动洗板机洗板5次,扣干。每孔依次加入底物溶液90 μL,37 ℃避光显色5 min;每孔依次加入终止溶液50 μL,终止反应。在酶标仪450 nm波长处依次测量各孔的光密度(OD)值。

1.5 化学发光法检测AFP活性

AFP检测试剂盒内取出包被板,分别加入25 μL的AFP校准品和待测样品,再分别向孔内加入150 μL标记物,充分震荡后,37 ℃温育30 min,用稀释后的洗涤液洗板5次,最后将包被板在干净的滤纸上扣干。再分别加入发光底物100 μL,瞬时震荡后立即检测。

1.6 其他项目的检测

采用全自动生化分析仪检测AFU、ALT、GGT、AST、ALP水平。采用化学发光法检测CEA、CA125、CA199、HBsAg水平。

1.7 标准曲线的绘制

校准品以6 000 r/min离心30 s,用1 mL样本稀释液溶解,放置备用。取7个1.5 mL离心管依次排列,各加入250 μL样本稀释液。吸取250 μL校准品到第1个离心管,再从第1个离心管吸取250 μL到第2个离心管,以此类推进行校准品的倍比稀释。将校准品减去空白孔数值后绘制曲线,以校准品的浓度为纵坐标,OD值为横坐标,绘制出标准曲线。

1.8 Child-Pugh 评分评估肝功能分级

根据患者的基线信息,结合肝性脑病、腹水、凝血酶原时间、血清白蛋白及血清总胆红素 5 个指标计算 Child-Pugh 评分,其中每项 1~3 分,将 5 个指标得分相加。根据 Child-Pugh 评分进行分级,分级标准:A 级为 5~6 分;B 级为 7~9 分;C 级为 10~15 分。

1.9 统计学分析

采用 IBM SPSS Statistics 20 统计学软件进行数据分析。AHSG 水平与患者 Child-Pugh 分级的相关性采用 Pearson 分析;各组检测数据偏态分布用中位数(四分位数间距)[*M*(*P*25 ~ *P*75)]表示,采用 *Mann-Whitney U* 检验进行组间比较,$P<0.05$ 为差异有统计学意义;多组间比较采用单因素方差分析;计算每个指标单独及联合诊断的 *ROC* 曲线下面积(*area under the curve*,*AUC*)用于诊断效能的评价;以 Youden 指数最大时为最佳 *Cut-off* 值,计算敏感度和特异性。

2 结果

2.1 不同 Child-Pugh 分级患者 AHSG 水平比较

Child-Pugh 分级结果显示,61 例肝癌患者中,A 级有 40 例(65.6%),B 级有 20 例(32.8%),C 级有 1 例(1.6%);63 例肝硬化患者中,A 级有 41 例(65.1%),B 级有 22 例(34.9%);45 例其他肝病患者中,A 级有 36 例(80.0%),B 级有 9 例(20.0%)。其中肝癌组 Child-Pugh 分级 B 级患者的 AHSG 水平高于 A 级,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 不同 Child-Pugh 分级患者 AHSG 水平比较(ng · mL^{-1})

组别	*n*	A 级	B 级	C 级	*F*	*P*
肝癌组	61	145.4 ± 164.6	185.2 ± 152.7 *	654	5.073	0.009
肝硬化组	63	66.8 ± 118.7	85.4 ± 79.6		0.336	0.565
其他肝病组	45	50.8 ± 67.5	76.0 ± 79.4		0.896	0.350

*:与 A 级比较,$P<0.05$

2.2 各组实验室检测结果比较

肝癌组的 AHSG、AFP、CEA 水平高于肝硬化组、其他肝病组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);肝癌组的 AST、GGT 和 ALP 水平均高于肝硬化组,差异均有统计学意义($P<0.05$);肝硬化组的 AFP、ALT、AST、GGT、ALP 水平低于其他肝病组,差异均有统计学意义($P<0.05$);肝硬化组的 AHSG、AFU、CA199、CA125、AST、ALP 水平高于对照组,AFP 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);肝癌组与肝硬化组的 AFU、CA199、CA125、ALT 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);肝硬化组和其他肝病组的 AHSG、AFU、CEA、CA199、CA125 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 各组实验室检测结果比较[*M*(*P*25 ~ *P*75)]

检测项目	肝癌组(*n*=61)	肝硬化组(*n*=63)	其他肝病组(*n*=45)	对照组(*n*=30)	*P*					
AHSG/(ng · mL^{-1})	137.70(10.67 ~ 275.06)	23.18(7.15 ~ 118.25)	22.95(4.05 ~ 89.80)	1.57(1.57 ~ 2.18)	0.008[a]	0.002[b]	0.000[c]	0.501[d]	0.000[e]	0.000[f]
AFP/(ng · mL^{-1})	24.89(12.45 ~ 188.38)	1.91(0.82 ~ 3.65)	4.31(2.65 ~ 9.92)	3.40(2.48 ~ 4.28)	0.000[a]	0.000[b]	0.000[c]	0.000[d]	0.006[e]	0.071[f]
AFU/(U · L^{-1})	25.55(21.90 ~ 34.20)	24.7(19.13 ~ 31.63)	27.85(22.20 ~ 35.10)	11.7(9.20 ~ 14.30)	0.114[a]	0.620[b]	0.000[c]	0.089[d]	0.000[e]	0.000[f]
CEA/(ng · mL^{-1})	7.26(2.29 ~ 54.78)	2.89(2.16 ~ 16.50)	3.39(1.46 ~ 6.38)	2.49(1.35 ~ 3.64)	0.023[a]	0.003[b]	0.000[c]	0.496[d]	0.064[e]	0.123[f]
CA199(ng · mL^{-1})	24.91(18.67 ~ 41.48)	22.80(7.52 ~ 49.09)	29.80(12.50 ~ 87.23)	14.80(11.37 ~ 20.38)	0.661[a]	0.249[b]	0.000[c]	0.116[d]	0.012[e]	0.003[f]
CA125/(ng · mL^{-1})	24.05(18.70 ~ 38.15)	26.78(11.80 ~ 55.90)	14.18(9.69 ~ 36.25)	9.25(4.77 ~ 19.52)	0.652[a]	0.058[b]	0.000[c]	0.080[d]	0.000[e]	0.015[f]
ALT/(U · L^{-1})	15.91(7.38 ~ 39.70)	13.00(9.82 ~ 25.68)	62.50(26.75 ~ 113.25)	16.00(8.75 ~ 19.00)	0.192[a]	0.000[b]	0.241[c]	0.000[d]	0.804[e]	0.000[f]
AST/(U · L^{-1})	41.00(20.00 ~ 148.00)	26.00(22.00 ~ 42.00)	47.00(29.25 ~ 75.50)	14.50(11.00 ~ 17.00)	0.040[a]	0.380[b]	0.000[c]	0.000[d]	0.000[e]	0.000[f]
GGT/(U · L^{-1})	89.00(52.00 ~ 154.50)	42.00(28.00 ~ 100.50)	259.00(61.50 ~ 527.00)	37.00(31.00 ~ 42.50)	0.005[a]	0.001[b]	0.000[c]	0.000[d]	0.169[e]	0.000[f]
ALP/(U · L^{-1})	117.00(85.00 ~ 168.50)	101.00(81.50 ~ 141.50)	177.00(100.25 ~ 438.00)	89.00(76.30 ~ 100.30)	0.045[a]	0.018[b]	0.000[c]	0.000[d]	0.048[e]	0.000[f]

a:肝癌组和肝硬化组比较;b:肝癌组和其他肝病组比较;c 肝癌组和对照组比较;d:肝硬化组和其他肝病组比较;e:肝硬化组和对照组比较;f:其他肝病组和对照组比较

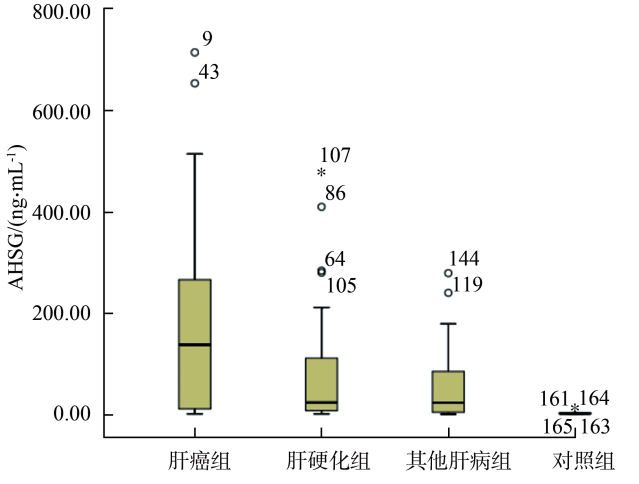
2.3 AHSG 诊断原发性肝癌的分析

肝癌组 AHSG 的平均水平(中位数)明显高于肝硬化组、其他肝病组和对照组,肝癌组 AHSG 的波动程度也比其他 3 组要大(图 1)。*ROC* 曲线结果显示,AHSG、AFP、AFU 和 CEA 单独检测的 *AUC*(95% *CI*)分别是 0.707(0.618 ~ 0.797)、0.885(0.824 ~ 0.946)、0.649(0.618 ~ 0.797)、0.675(0.588 ~ 0.763),*P* 值分别是 0.000、0.000、0.001、0.000,AHSG 和 AFP 联合检测的 *AUC*(95% *CI*)是 0.900(0.845 ~ 0.955),$P=0.000$,AHSG、AFP、AFU 三者联合检测的 *AUC*(95% *CI*)是 0.900(0.845 ~ 0.955),$P=0.000$,而 AHSG、AFP、AFU、CEA 联合检测的 *AUC*(95% *CI*)是 0.906(0.853 ~ 0.960),$P=0.000$,见图 2。

2.4 AHSG、AFP、AFU 和 CEA 单独及联合检测诊断原发性肝癌

以原发性肝癌诊断作为因变量,将 AHSG、AFP、

AFU 和 CEA 作为连续型变量进行多因素 *Logistic* 回归分析,以 Youden 指数最大时为最佳 *Cut-off* 值,每个单独检测项目取 3 个浓度进行敏感度和特异性的比较。结果显示单独使用 AHSG 作为诊断原发性肝癌标志物的最佳 *Cut-off* 值为 100 ng·mL^{-1},敏感度达 60.7%,特异性达 81.5%;单独使用 AFP 作为诊断原发性肝癌标志物的最佳 *Cut-off* 值为 10 ng·mL^{-1},敏感度达80.3%,特异性达 89.9%;AHSG 和 AFP 联合检测诊断原发性肝癌的敏感度达 80.3%,特异性达 90.8%;AHSG、AFP、AFU 三者联合检测及 AHSG、AFP、AFU、CEA 四者联合检测诊断原发性肝癌的敏感度均为80.3%,特异性均为 90.8%,见表 3。因此,AHSG 和 AFP 联合检测用于诊断原发性肝癌明显优于 4 个项目的单独检测[0.900(95% *CI*:0.845~0.955)]。



*:提示极端值,在 AHSG 试剂盒检测线性范围内

图 1 各组 AHSG 水平比较

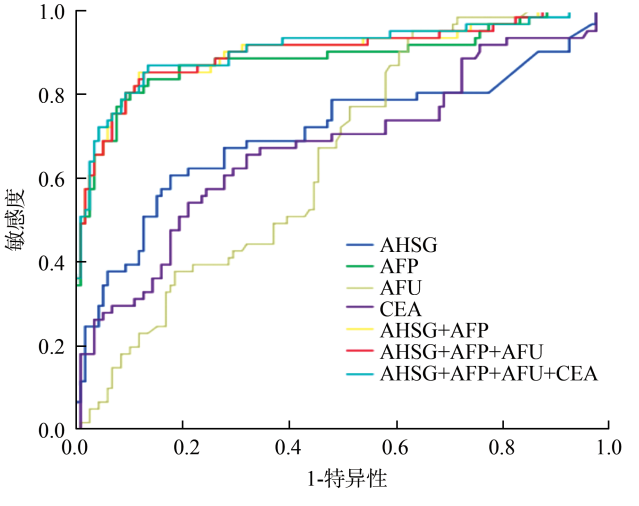


图 2 AHSG 诊断原发性肝癌的 *ROC* 曲线分析

表 3 诊断原发性肝癌的 4 个检测项目 *Cut-off* 值、敏感度和特异性比较

检测项目	*AUC*(95% *CI*)	*Cut-off* 值	敏感度/%	特异性/%
AHSG	0.707(0.618~0.797)	100 ng·mL^{-1}	60.7	81.5
		150 ng·mL^{-1}	39.3	89.1
		200 ng·mL^{-1}	34.4	94.1
AFP	0.885(0.824~0.946)	10 ng·mL^{-1}	80.3	89.9
		20 ng·mL^{-1}	55.7	97.5
		40 ng·mL^{-1}	49.2	98.3
AFU	0.649(0.570~0.729)	15 U·L^{-1}	98.4	26.9
		20 U·L^{-1}	86.9	41.2
		30 U·L^{-1}	39.3	73.9
CEA	0.675(0.588~0.763)	3.0 ng·mL^{-1}	68.9	53.8
		4.0 ng·mL^{-1}	65.6	66.4
		5.0 ng·mL^{-1}	60.7	70.6
AHSG+AFP	0.900(0.845~0.955)		80.3	90.8
AHSG+AFP+AFU	0.900(0.845~0.955)		80.3	90.8
AHSG+AFP+AFU+CEA	0.906(0.853~0.960)		80.3	90.8

3 讨论

原发性肝癌是一种发病隐匿、恶性程度高的恶性肿瘤,其无特异性的症状或体征;超过 50% 的原发性肝癌患者在初次就诊时就已进入中晚期,失去根治性治疗的机会,只有少数的患者能够在早期诊断。诊断原发性肝癌的肿瘤标记物较多,但缺乏诊断敏感度和特异性都较高的标志物,需多个项目联合检测以弥补单个检测项目敏感度或特异性低的缺陷。原发性肝癌筛查和辅助诊断最常用的血清学标志物包括 AFP、AFU 和 CEA,其中 AFP 诊断的专一性仅次于病理检查[14-15]。已有文献报道,当 AFP 临界值为 20 ng·mL^{-1} 时,AFP 诊断肝癌的敏感度达 65%,特异性达 94%,但 AFP 用于原发性肝癌早期诊断的假阴性率很高,在 45% 左右,当肝癌进展到晚期时,AFP 表达量超过检测线性范围,也会出现假阴性,这会对临床医师的诊断造成一定的影响[16]。既往研究表明,在肿瘤患者的血清中常常能够检测出 AHSG 自身抗体,在肿瘤的生长过程中都会有一个合成 AHSG 的子集,从而推测 AHSG 可能是肿瘤生长的最早指标之一[17-18]。因此,本研究将 AHSG 作为主要标志物,同时选择了 3 个浓度梯度并分别联合 AFP、AFU 和 CEA 对原发性肝癌进行诊断。

本研究评估了 AHSG、AFP、AFU 和 CEA 4 种肿瘤标记物在原发性肝癌、肝硬化、其他肝病诊断中的有效性,同时对肿瘤标记物进行单独和联合诊断疾病的敏感度和特异性了分析和比较,结果显示,肝癌组患者的血清 AHSG 水平明显高于肝硬化组和其他肝病组,表明 AHSG 对于诊断肝癌具有重要的临床意义。Child-

Pugh 分级结果显示,肝癌组 B 级患者的 AHSG 水平高于 A 级,C 级由于标本数量的限制不作比较,初步提示 AHSG 水平与肝病的严重程度相关。本研究将 AHSG、AFP、AFU 和 CEA 进行单独及联合检测,*ROC* 曲线结果显示,联合检测的 *AUC* 显著优于单独检测,因此在原发性肝癌诊断上建立合理的多指标检测模型有利于提高其准确性。

本研究选择了 3 个浓度梯度并分别联合 AFP、AFU 和 CEA 对原发性肝癌进行诊断,Youden 指数计算结果显示,AHSG 诊断原发性肝癌的最佳 *Cut-off* 值是 100 $ng \cdot mL^{-1}$,其敏感度为 60.7%,特异性为 81.5%;而单独使用 AFP 作为诊断原发性肝癌标志物的最佳 *Cut-off* 值为 10 $ng \cdot mL^{-1}$,敏感度达 80.3%,特异性达 89.9%,比文献[8]报道的 20 $ng \cdot mL^{-1}$ 效果好。而肿瘤标记物联合检测结果显示,联合检测的敏感度和特异性优于四项单独检测。在评价 AHSG 和 AFP 联合检测,AHSG、AFP、AFU 三者联合检测,AHSG、AFP、AEU、CEA 四者联合检测的特异性和敏感度发现,肿瘤标记物数量增加过多时特异性和敏感度并无变化,因此在诊断原发性肝癌时并不是联合检测的项目越多,敏感度和特异性越高。然而本研究纳入的原发性肝癌病例相对较少,缺乏随访数据,今后将大量收集随访的临床数据,以更加明确 AHSG 对原发性肝癌的诊断意义。

综上所述,AHSG 在原发性肝癌诊断中是具有重要意义的肿瘤标志物之一,AHSG 和 AFP 联合检测可弥补 AFP 单独检测的特异性不足问题,进一步提高了对原发性肝癌诊断的特异性。

[参考文献]

[1] Mattinzoli D,Ikehata M,Tsugawa K,et al. FGF23 and Fetuin-A interaction in the liver and in the circulation[J]. Int J Biol Sci,2018,14(6):586 - 598. doi:10.7150/ijbs.23256.

[2] Wang YL,Koh WP,Jensen MK,et al. Plasma Fetuin-A levels and risk of type 2 diabetes mellitus in a Chinese population:a nested case-control study[J]. Diabetes Metab J,2019,43(4):474 - 486. doi:10.4093/dmj.2018.0171.

[3] 谢荃沁,陈陆俊,蒋敬庭,等. 原发性肝癌患者血清酶变化及预后意义[J]. 中国医药生物技术,2015,4(10):289 - 293. doi:10.3969/cmba.j.issn.1673 - 713X.2015.04.001.

[4] Guo VY,Cao B,Cai C,et al. Fetuin-A levels and risk of type 2 diabetes mellitus:a systematic review and meta-analysis[J]. Acta Diabetol,2018,55(1):87 - 98. doi:10.1007/00592 - 017 - 1068 - 9.

[5] Khadir A,Kavalakatt S,Madhu D,et al. Fetuin-A expression profile in mouse and human adipose tissue[J]. Lipids Health Dis,2020,19(1):38. doi:10.1186/s12944 - 020 - 01225 - 7.

[6] 渠亚超,闫 军. 血清 microRNA 检测在肝细胞癌诊断中的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志,2014,30(3):228 - 232. doi:10.3969/j.issn.1001 - 5256.2014.03.008.

[7] Mohammadi-Noori E,Salehi N,Mozafari H,et al. Association of AHSG gene polymorphisms with serum Fetuin-A levels in individuals with cardiovascular calcification in west of Iran[J]. Mol Biol Rep,2020,47(3):1809 - 1820. doi:10.1007/s11033 - 020 - 05275 - z.

[8] Collier J,Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology,1998,27(1):273 - 278. doi:10.1002/hep.510270140.

[9] Temesszentandrasi G,Voros K,Markus B,et al. Human Fetuin-A Rs4918 polymorphism and its association with obesity in healthy persons and in patients with myocardial infarction in two hungarian cohorts[J]. Clin Res,2016,22:2742 - 2750. doi:10.12659/MS M.896232.

[10] Sindhu S,Akhter N,Shenouda S,et al. Plasma Fetuin-A/α2-HS-glycoprotein correlates negatively with inflammatory cytokines,chemokines and activation biomarkers in individuals with type-2 diabetes[J]. BMC Immunol,2016,17(1):33. doi:10.1186/s12865 - 016 - 0171 - y.

[11] Lee KY,Lee W,Jung SH,et al. Hepatic upregulation of Fetuin-A mediates acetaminophen-induced liver injury through activation of TLR4 in mice[J]. Biochem Pharmacol,2019,166:46 - 55. doi:10.1016/j.bcp.2019.05.011.

[12] Filardi T,Panimolle F,Tiberti C,et al. Circulating levels of Fetuin-A are associated with moderate-severe hepatic steatosis in young adults[J]. J Endocrinol Invest,2021,44(1):105 - 110. doi:10.1007/s40618 - 020 - 01274 - w.

[13] Lin HH,Liou HH,Wu MS,et al. Factors associated with serum Fetuin-A concentrations after long-term use of different phosphate binders in hemodialysis patients[J]. BMC Nephrol,2016,17:33. doi:10.1186/s12882 - 016 - 0245 - 3.

[14] Lebensztejn DM,Flisiak-Jackiewicz M,Bialokoz-Kalinowska I,et al. Hepatokines and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Acta Biochimica Polonica,2016,3(63):459 - 467. doi:10.18388/abp.2016_1252.

[15] Zhai R,Tang F,Gong JH,et al. The relationship between the expression of USP22,BMII,and EZH2 in hepatocellular carcinoma and their impacts on prognosis[J]. Onco Targets Ther,2016,9:6987 - 6998. doi:10.2147/OTT.S110985.

[16] Debruyne EN,Delanghe JR. Diagnosing and monitoring hepatocellular carcinoma with alpha-fetoprotein:new aspects and applications[J]. Clin Chim Acta,2008,395(1 - 2):19 - 26. doi:10.1016/j.cca.2008.05.010.

[17] Ochieng J,Nangami G,Sakwe A,et al. Impact of Fetuin-A (AHSG) on tumor progression and type 2 diabetes[J]. Int J Mol Sci,2018,19(8):2211. doi:10.3390/ijms19082211.

[18] Cottingham K. Candidate biomarkers for liver cancer[J]. J Proteome Res,2009,8(2):428. doi:10.1021/pr801039y.

(编辑:杨 颖)