

甲胎蛋白家用检测试纸(爱福陪)在肝癌高危人群中的应用价值研究

伍维康^{1,2}, 黄鑫², 付婷², 肖香², 王斐楠², 刘义文³, 闫永平², 吉兆华^{2*}, 邵中军^{2*}

¹甘肃中医药大学大学公共卫生学院, 甘肃 兰州

²空军军医大学军事预防医学系军队防疫与流行病学教研室, 特殊作业环境危害评估与防治教育部重点实验室, 陕西 西安

³武威市疾病预防控制中心, 甘肃 武威

收稿日期: 2022年12月1日; 录用日期: 2022年12月29日; 发布日期: 2023年1月6日

摘要

目的: 评价国家“十二五”重大科技转化产品甲胎蛋白家用检测试纸(爱福陪)在肝癌高危人群中的应用价值。方法: 收集国家传染病重大专项甘肃省武威市乙肝防治示范区乙肝抗原表面阳性的血清标本, 采用爱福陪和化学发光法分别检测血清标本的甲胎蛋白, 进行对比分析。结果: 本研究共收集血清标本4277例, 其中有肝癌患者104例(肝癌组), 肝硬化402例(肝硬化组), 乙肝患者2437例(乙肝患者组), 乙肝携带者1334例(携带者组)。以化学发光法为金标准分析得出爱福陪检测甲胎蛋白灵敏度为22.5% (95% CI: 0.18~0.27), 特异度96.9% (95% CI: 0.96~0.97), 阳性预测值36.2% (95% CI: 0.29~0.43), 阴性预测值94.1% (95% CI: 0.93~0.94), ROC曲线下分析显示爱福陪检测甲胎蛋白的AUC为0.597 (95% CI: 0.56~0.63)。爱福陪在肝癌组和肝硬化组的甲胎蛋白检出阳性率大于乙肝患者组以及乙肝病毒携带者组, 且差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 研究表明, 爱福陪应用于肝硬化肝炎等人群可能比应用于全部乙肝表面抗原阳性人群效果较好。与化学发光法相比, 爱福陪的灵敏度较低, 但是特异度较高, 操作简单方便, 适用于无专业甲胎蛋白检测仪器基础医疗机构以及家庭内部进行甲胎蛋白检测。

关键词

甲胎蛋白, 筛检, 肝癌, 化学发光法

Study on the Application Value of α -Fetoprotein Household Test Paper (Aifupei) in a High Risk Group of Liver Cancer

*通讯作者。

文章引用: 伍维康, 黄鑫, 付婷, 肖香, 王斐楠, 刘义文, 闫永平, 吉兆华, 邵中军. 甲胎蛋白家用检测试纸(爱福陪)在肝癌高危人群中的应用价值研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(1): 94-100. DOI: 10.12677/acm.2023.131015

Weikang Wu^{1,2}, Xin Huang², Ting Fu², Xiang Xiao², Jiongnan Wang², Yiwen Liu³,
Yongping Yan², Zhaohua Ji^{2*}, Zhongjun Shao^{2*}

¹School of Public Health, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

²Department of Epidemiology, Ministry of Education Key Lab of Hazard Assessment and Control in Special Operational Environment, School of Public Health, Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

³Wuwei Center for Disease Control and Prevention, Wuwei Gansu

Received: Dec. 1st, 2022; accepted: Dec. 29th, 2022; published: Jan. 6th, 2023

Abstract

Objective: To evaluate the application value of AFP household test paper in the high-risk group of liver cancer. **Methods:** To collect the serum samples of hepatitis B antigen surface positive in the hepatitis B prevention and treatment demonstration area of Wuwei City, Gansu Province. The AFP of serum samples was detected by the methods of Aifupei and chemiluminescence, and carry out comparative analysis. **Results:** A total of 4277 serum samples were collected, among them, 104 patients with liver cancer (HCC group), 402 cases of cirrhosis (cirrhosis group), Hepatitis B patients 2437 (hepatitis B patients group), Hepatitis B carrier 1334 cases (carrier group). By using chemiluminescence as the gold standard, the sensitivity of Aifupei was 22.5% (95% CI: 0.025~0.037), specificity 96.9% (95% CI: 0.72~0.82), a positive predictive value of 36.2% (95% CI: 0.56~0.70), a sexual predictive value of 94.1% (95% CI: 0.05~0.07). The analysis under ROC curve showed that the AUC of alpha AFP was 0.597 (95 CI: 0.56~0.63). The positive rate of AFP in the liver cancer group and liver cirrhosis group was higher than that in the hepatitis B group and hepatitis B virus carrier group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Studies have shown that the application of Aifupei in cirrhotic hepatitis and other populations may be better than the application of hepatitis B surface antigen positive population. Compared with the chemiluminescence method, the sensitivity of Aifupei company is low, but the specificity is high, the operation is simple and convenient, and it is suitable for self-test of AFP in basic medical institutions and in non-professional people outside the hospital.

Keywords

Alpha-Fetoprotein, Screening, Liver Cancer, Chemiluminescence

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝癌是全球第5大常见恶性肿瘤，占肿瘤致死原因的第三位[1]。我国每年约有38.3万人死于肝癌，约占全球肝癌死亡总数的51% [2]。其中HBV感染为我国肝细胞癌的主要病因，乙肝表面抗原阳性人群被认为是肝癌发生高危人群[3]。肝癌发病隐匿，大部分发现时已经到达疾病中晚期，预后较差，病死率高。如果对于肝癌高危人群可以进行早期诊断，对于改善肝癌预后具有重要意义[4]。目前，影像学检查和AFP仍然是诊断肝癌的主要方法[5]。AFP的检测方法很多，应用较多的有化学发光免疫、酶联免疫吸附法和电化学发光等，但上述检测方法检测有成本高、精确度不高、受人为因素影响大等不足，不适合

筛查大范围人群血清 AFP [6]。研究表明,现场开展血清 AFP 普查是早期发现早期诊断肝癌的有效方法。但是,需要一个灵敏、简便、特异性强的检测技术[7]。

甲胎蛋白家用检测试纸(爱福陪,胶体金免疫层析法,沪械注准 20152400640)是“十二五”专项“指导 HBV 相关肝癌个性化诊疗关键分子群的大样本验证与产业化(2013ZX10002007)”成果之一,检测甲胎蛋白方法简便,不需要复杂的实验室检测仪器,只需少量血清标本就可在 15~30 分钟内获得甲胎蛋白检测的定性结果,可以实现家庭内部进行甲胎蛋白自我检测,评价其是否具有应用于大规模人群甲胎蛋白检测价值具有重要意义。

因此,本研究选取国家传染病重大专项“武威市乙肝防治示范区”乙肝抗原表面阳性标本[8]。用化学发光法和爱福陪分别检测血清标本甲胎蛋白,进行对比分析,评价爱福陪是否具有应用于肝癌发生高危人群检测甲胎蛋白的价值。

2. 材料与方法

2.1. 材料

2.1.1. 血清样本

甘肃省武威市是乙型病毒性肝炎(简称乙肝)高发地区。因此,2008 年被国家传染病防治重大专项专家组定为乙肝防治示范区和流行病学研究现场[9]。本研究从 2017 年 12 月到 2020 年 8 月从甘肃省武威市,患者队列和携带者队列共收集乙肝抗原表面阳性的血清标本 4277 例,其中男 2743 例,女 1534 例,平均年龄(44.79 ± 12.26)岁。研究血清纳入标准:原发性肝癌诊断均符合《卫生部原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》[10],肝硬化诊断符合《肝硬化诊治指南》[11],慢乙肝以诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》[12],本研究经空军军医大学伦理委员会批准。

2.1.2. 甲胎蛋白家用检测试纸

由上海芯超科技有限公司提供,其原理是由甲胎蛋白(AFP)单克隆抗体做检测抗体,羊抗兔 IgG 做质控抗体,分别对应 AFP 单克隆抗体胶体金与兔 IgG 胶体金,形成检测 T 线和质控 C 线。采用双抗体夹心法原理,利用胶体金免疫层析法进行检测。当进行检测时,若样本中甲胎蛋白含量出现异常(AFP 浓度不低于 20 ng/mL),则在硝酸纤维素膜检测 T 线形成“AFP 抗体胶体金-AFP-包被 AFP 抗体”复合物而凝聚显色,表明是阳性结果;若样本中甲胎蛋白含量正常(AFP 浓度低于 20 ng/mL),则形成的复合物不足以凝聚显色,表明是阴性结果。

2.1.3. 化学发光法检测仪器

由武威肿瘤医院检验科用烟台艾德康生物科技有限公司生产的核医:化学发光 E601,严格按照仪器说明书进行测定。

2.2. 方法

2.2.1. 样本采集与保存

血清样本来自于武威患者队列和携带者队列,所有入组患者于治疗前空腹采集静脉血 5 mL,静置 30 min 后 4°C 1500 r \times min 离心 5 min,分离血清,进行肝功能、感染性疾病等实验室检查,同时用冻存管收集剩余血清 1.5~2 mL,做好标记并于 -80°C 冰箱保存待测。

2.2.2. 检测方法

爱福陪检测试剂盒检测甲胎蛋白严格按照甲胎蛋白检测试剂盒的说明书进行检测,检测在室温 25°C

下, 抽取 35 ml 血清样本进行检测, 结果有阳性(检测 T 线和质控 C 线都出现)、阴性(只出现质控 C 线)、无效(只出现检测 T 线或两条线都未出现), 对出现无效结果的血清进行了复测, 最终甲胎蛋白检测结果以复测为准。

化学发光法检测甲胎蛋白: 使用核医: 化学发光 E601 仪器, 按照仪器说明书进行检查。阳性结果 AFP > 20 ng/mL 阴性结果 AFP < 20 ng/mL。

2.3. 统计学方法

评价诊断实验的指标有灵敏度、特异度、符合率、阳性预测值、阴性预测值。用 SPSS22.0 软件包进行统计分析, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3. 结果

3.1. 爱福陪的真实性评价

本研究共收集乙肝抗原表面阳性的血清标本 4277 例, 年龄性别资料汇总见表 1。以化学发光法为金标准与家用甲胎蛋白试纸结果进行比较见表 2, 化学发光法检测甲胎蛋白阳性 310 例, 阳性率 7.2%。爱福陪检测甲胎蛋白初测阳性 180 例, 阳性率 4.2%, 无效 176 例, 无效率是 4.1%。对检测无效标本进行复测, 复测阳性 193 例, 阳性率 4.5%, 以化学发光法为金标准分析得出甲胎蛋白检测试剂盒灵敏度为 22.5% (95% CI: 0.18~0.27), 特异度 96.9% (95% CI: 0.96~0.97), 阳性预测值 36.2% (95% CI: 0.29~0.43), 阴性预测值 94.1% (95% CI: 0.93~0.94), 受试者工作特征曲线 ROC 曲线见图 1, AUC 为 0.597 (95% CI: 0.561~0.634)。在肝癌组、肝硬化组、乙肝患者组和乙肝携带者组中, 分别以化学发光法为金标准与家用甲胎蛋白试纸结果进行比较见表 3, 在肝癌组和肝硬化组的灵敏度大于乙肝患者组和乙肝携带者组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

Table 1. Summary of age and gender information of serum samples

表 1. 血清标本年龄性别信息汇总

		病理诊断				合计	χ^2	P
		肝癌	肝硬化	乙肝患者	乙肝携带者			
年龄组/ 岁(构成 比%)	≤40	22	51	894	489	1456	174.19	<0.05
	41~50	30	131	803	373	1337		
	51~60	35	140	579	330	1084		
	61~70	14	70	149	120	353		
	≥70	3	10	12	22	47		
	合计	104	402	2437	1334	4277		
性别(构 成比%)	男性病例数	83	322	1718	840	3401	54.18	<0.05
	女性病例数	21	80	719	494	2963		
	合计	104	402	2437	1334	4277		

Table 2. Comparison of α -fetoprotein detection results between Aifupei and chemiluminescent immunoassay

表 2. 爱福陪与化学发光法检测甲胎蛋白结果比较

爱福陪检测甲胎蛋白结果	化学发光法检测甲胎蛋白结果		合计
	阳性	阴性	
阳性	70	123	193
阴性	240	3844	4084
合计	310	3967	4277

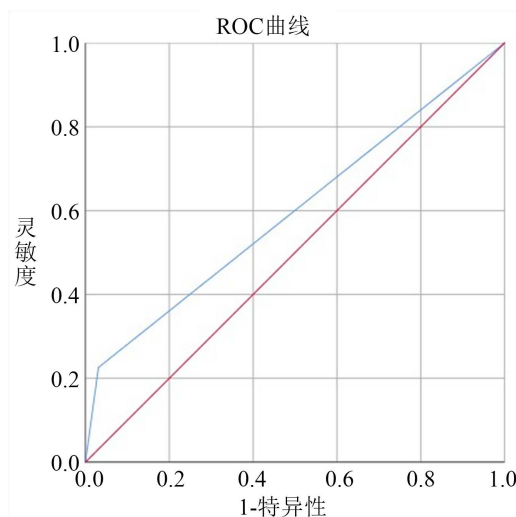


Figure 1. ROC curve of Aifupei compared with chemiluminescence
图 1. 爱福陪和化学发光法比较的 ROC 曲线

Table 3. Evaluation of the sensitivity and specificity of Aifupei using chemiluminescence as the gold standard
表 3. 以化学发光法为金标准评价爱福陪的灵敏度和特异度

组别	灵敏度% (95% CI)	特异度% (95% CI)
肝癌组	86.10 (0.69~0.94)	83.80 (0.72~0.91)
肝硬化组	38.30 (0.26~0.51)	95.00 (0.92~0.96)
乙肝患者组	11.10 (0.06~0.18)	97.60 (0.96~0.98)
乙肝携带者组	1.20 (0.01~0.07)	96.70 (0.95~0.97)
χ^2	122.39	28.08
P	<0.05	<0.05

3.2. 化学发光法和爱福陪检测甲胎蛋白阳性率比较

化学发光法和爱福陪检测甲胎蛋白的比较见表 4，用爱福陪检测 4277 份血清样本，甲胎蛋白在肝癌组的检出阳性率 42 (40.38%) 最高，差异有统计学意义 ($\chi^2 = 359.92, P < 0.05$)；用化学发光法检测甲胎蛋白在肝癌组的检出阳性率 36 (34.61%) 最高，差异有统计学意义 ($\chi^2 = 165.31, P < 0.05$)。

在 104 例肝癌组患者中，爱福陪检出阳性率 (34.61%) 大于化学发光法检出阳性率 (40.38%)，差异无统计学意义。在 402 例肝硬化组、2437 例乙肝患者组以及 1334 例乙肝携带者组中，爱福陪检出阳性率小于化学发光法甲胎蛋白检测阳性率，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

Table 4. Comparison of positive rates of chemiluminescence assay and Aifupei
表 4. 化学发光法和爱福陪阳性率比较

组别	肝癌组 (104)	肝硬化组 (402)	乙肝患者组 (2437)	乙肝携带者组 (1334)	χ^2	P
爱福陪 阳性例数(%)	42 (40.38%)	40 (9.95%)	69 (2.83%)	42 (3.14%)	359.92	<0.01
化学发光法 阳性例数(%)	36 (34.61%)	60 (14.92%)	134 (5.49%)	80 (5.99%)		
χ^2	0.74	4.56	21.71	12.4		
P	0.39	0.03	<0.01	<0.01		

4. 讨论

肝癌的早期诊断对于采取治疗措施改善患者预后和长期生存至关重要[13]。我们进行了本次实验，目的在于将爱福陪与化学发光法检测甲胎蛋白的效果进行对比，探究爱福陪在肝癌发生高危人群中的实际应用效果，为其是否可以进一步大规模应用于人群提供证据。研究表明乙型肝炎病毒感染是我国肝癌发生最常见的原因[14]，所以本研究选取乙肝表面抗原阳性的血清标本进行了本次实验。目前中国推荐的筛检策略是每六个月在高危人群中进行癌症筛查[15]。但是，由于部分患者在无明显症状时，对疾病重视程度不足，缺乏定期检查意识。此外，中低收入肝病人群不愿承受医院检测费用，或由于“看病难”等原因不愿进行定期检查，往往错过了早期诊断的最佳时间，以致肝癌的发现多为晚期[16]，以至于推荐的筛检策略在一般人群中可接受性、依从性可能较差[17]。因此，在进一步提高肝癌早期诊断率的发展道路上，开发一种新的灵敏、方便、特异的检测技术，对于提高人群中甲胎蛋白检测率具有重要意义。爱福陪是一种新型家用甲胎蛋白检测试纸，检测方法简单，无需复杂的实验仪器，只需少量血清或血液标本进行检测，在 15~30 min 内可获得检测结果，可以实现没有甲胎蛋白专业检测设备的基础医疗机构和家庭内部自行进行甲胎蛋白检测，对于进行大规模现场 AFP 检测具有重要意义。将其与传统检测方法进行对比，探究其在示范区人群中的灵敏度以及特异度是很有必要的，为其在更大人群中的推广应用提供充足的研究证据。

本研究发现，和化学发光法检测 AFP 进行比较，爱福陪检测试剂盒的灵敏度为 22.5%，特异度 96.9%，阳性预测值 36.2% 阴性预测值 94.1%，准确性为 91.5%。这与羊文芳[18]等人在对 82 例肝癌和 60 例肝硬化人群的研究发现，用化学发光法检测甲胎蛋白的灵敏度为 65.9% 不符。不过，此研究是以临床诊断为金标准进行对比分析，对比标准不一样可能是两研究结果不一致的原因。此外，本研究的灵敏度偏低，也可能是由于人群构成不同，本研究纳入肝硬化、肝炎和携带者数量较多而肝癌人数较少，也可能与患者的群体差异有关。但是，考虑到在实际人群中，肝癌患者人数少于肝硬化、肝炎以及携带者，所以本研究对于实际应用于人群的效果可能有更好的评价意义。

在研究中，我们还发现肝癌组和肝硬化组的甲胎蛋白检出阳性率远远大于肝炎组和携带者组，且差异有统计学意义。在肝癌组、肝硬化组、乙肝患者组和乙肝携带者组分别比较以化学发光法为金标准分析甲胎蛋白的灵敏度和特异度，肝癌组、肝硬化组、乙肝患者组、乙肝携带者组中灵敏度为 86.10%、38.30%、11.1%、1.2%，肝癌组和肝硬化组灵敏度大于乙肝患者组和乙肝携带者组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究表明，如果在乙肝携带者中用爱福陪进行甲胎蛋白检测灵敏度较低。一些临床指南建议筛查肝硬化等高危患者，发现早期肿瘤并开始治疗，以改善肝癌的预后[19]。所以，综合考虑现有的医疗条件以及经济学效益方面，将来爱福陪有针对性的应用于肝硬化人群效果可能更好，但还需提供更多的流行病学证据。我们又在不同组将爱福陪检测和化学发光法检测甲胎蛋白结果进行对比分析，发现在肝硬化组、肝炎组以及携带者爱福陪检测甲胎蛋白的阳性率小于化学发光法检测甲胎蛋白，这与金建国对于胶体金法免疫层析法检测甲胎蛋白[20]的研究一致，化学发光法检测甲胎蛋白的灵敏度大于胶体金免疫层析法。但是，在本研究肝癌组中，爱福陪检测甲胎蛋白的阳性率大于化学发光法，这一点很重要，提示说明在肝癌患者中爱福陪可能可以检出更多真正的患者，成为肝癌筛检一个有价值的检测项目。

现有研究发现甲胎蛋白诊断肝癌灵敏性较低，许多研究致力于开发新的肿瘤标志物来检测肝癌，但这些标志物临床价值仍需进一步探讨[21]。研究表明超声加甲胎蛋白检测可以提高检出早期肝癌的灵敏度[22]。所以，AFP 对于肝癌的诊断仍然有重要意义。启东肝癌筛检研究表明，对肝癌高风险人群开展每年 2 次的筛查，可以提高肝癌的检出率、早诊率，通过积极的治疗，可以提高患者的生存率，提高肝癌筛查的效果[23]。本研究只是用血清标本进行了实验室检测，可以将爱福陪进一步应用于肝癌高发地区的人群中进行筛检队列研究，分析是否检出了更多早期肝癌患者以及提高了患者的生存率，以评价爱福

陪在实际应用中是否可以实现患者的 AFP 定期监测以及肝癌早诊, 为目前肝癌的早筛早诊策略改进提供科学依据。

基金项目

国家传染病防治科技重大专项(No. 2009ZX10002027; No. 2012ZX10004907; No. 2017ZX10105011)。

参考文献

- [1] Forner, A., Reig, M. and Bruix, J. (2018) Hepatocellular Carcinoma. *The Lancet*, **391**, 1301-1314. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2)
- [2] Wang, F.S., Fan, J.G., Zhang, Z., et al. (2014) The Global Burden of Liver Disease: The Major Impact of China. *Hepatology*, **60**, 2099-2108. <https://doi.org/10.1002/hep.27406>
- [3] Fan, J.H., Wang, J.B., Jiang, Y., et al. (2013) Attributable Causes of Liver Cancer Mortality and Incidence in China. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **14**, 7251-7256. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.12.7251>
- [4] 陈建国, 陆建华, 朱源荣, 等. 乙型肝炎病毒感染与肝癌发生的 31 年随访研究[J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31(7): 721-726.
- [5] 黄述婧, 娄金丽. 肝癌诊断技术方法应用进展[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(4): 466-469.
- [6] 周晓萍. 血清甲胎蛋白检测方法及应用研究进展[J]. 内科, 2015, 10(2): 264-266.
- [7] 朱源荣. 现场血清甲种胎儿蛋白普查与肝癌的早期诊断[J]. 中华肿瘤杂志, 1981, 3(1): 35-38.
- [8] 闫永平, 邵中军, 吉兆华, 等. 甘肃省武威市乙肝防治示范区建设成效和展望[J]. 中国热带医学, 2019, 19(7): 608-609, 614.
- [9] 王廷材, 吉兆华, 张琪, 等. 甘肃省武威市 2005-2010 年乙型病毒性肝炎发病趋势分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2013, 17(3): 268-270.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版) [J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(1): 1-20.
- [11] 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(11): 846-865.
- [12] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(12): 938-961.
- [13] Amarapurkar, D., Han, K.H., Chan, H.L., et al. (2009) Application of Surveillance Programs for Hepatocellular Carcinoma in the Asia-Pacific Region. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **24**, 955-961. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05805.x>
- [14] 沈小雷, 王海捷, 施启生, 等. 乙型肝炎病毒感染与肝癌关系的 26 年前瞻性定群观察[J]. 江苏预防医学, 2015, 26(5): 11-13.
- [15] 李保荣. 《癌症早诊早治项目技术方案》评介[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(12): 949-950.
- [16] 陆伦根. 原发性肝癌的早期筛查及诊断[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(7): 1257-1261.
- [17] Ji, M., Liu, Z., Chang, E.T., et al. (2018) Mass Screening for Liver Cancer: Results from a Demonstration Screening Project in Zhongshan City, China. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 12787. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31119-9>
- [18] 羊文芳, 郑文雯, 苏显都, 等. 肿瘤标志物在肝癌患者血清中的表达及其诊断价值[J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(9): 976-979, 1000.
- [19] Heimbach, J.K., Kulik, L.M., Finn, R.S., et al. (2018) AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **67**, 358-380. <https://doi.org/10.1002/hep.29086>
- [20] 金建国. 酶联免疫法、免疫胶体金法和电化学发光免疫分析法对乙型肝炎血清标志物的检测结果分析[J]. 中国医药指南, 2019, 17(36): 75-76.
- [21] Tsuchiya, N., Sawada, Y., Endo, I., et al. (2015) Biomarkers for the Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 10573-10583. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i37.10573>
- [22] Zhang, X.P., Wang, K. and Cheng, S.Q. (2018) Surveillance for Early-Stage Hepatocellular Carcinoma by Ultrasound plus Alpha-Fetoprotein Measurement: More Details, More Significance. *Gastroenterology*, **155**, 1274-1275. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.03.071>
- [23] 陈建国, 张永辉, 朱健, 等. 启东肝癌的早诊早治及筛查效果评价[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(12): 946-951.