

血清寡糖链检测在乙肝相关性肝癌中的诊断价值

于苏淮^{1,2}, 李栋栋³, 康文^{2*}, 贾晓黎^{1*}

¹西安交通大学第二附属医院感染科, 陕西 西安

²空军军医大学第二附属医院感染科, 陕西 西安

³空军军医大学第二附属医院心内科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年7月4日; 录用日期: 2023年9月12日; 发布日期: 2023年9月19日

摘要

目的: 探究血清寡糖链检测(G-test)在乙肝相关性肝癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)中的诊断价值。方法: 收集2019年8月至2019年10月就诊于空军军医大学第二附属医院的患者和健康体检者共410例, 其中HCC 41例, 治疗后HCC 49例, 慢性乙型肝炎68例, 慢性乙型肝炎合并肝囊肿7例, 慢性乙型肝炎合并血管瘤6例, 乙肝肝硬化69例, 其他恶性肿瘤73例, 健康人群97例, 检测其血清G-test值、甲胎蛋白(Alpha Fetal Protein, AFP)含量, 统计分析并比较G-test、AFP分别诊断HCC的灵敏度、特异度、总符合率、约登指数、受试者工作特征(Receiver Operator Characteristic, ROC)、曲线下面积(Area under of the curve, AUC)。结果: G-test与年龄、性别无相关性, G-test在HCC中的灵敏度、总符合率、约登指数、ROC曲线下面积均高于AFP。结论: G-test较AFP在原发性肝癌中具有更好的诊断价值。

关键词

寡糖链检测, 原发性肝癌, 甲胎蛋白, 诊断价值, 筛查

The Diagnostic Value of Serum G-Test in Hepatocellular Carcinoma

Suhuai Yu^{1,2}, Dongdong Li³, Wen Kang^{2*}, Xiaoli Jia^{1*}

¹Department of Infection, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi

²Department of Infection, The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

³Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Jul. 4th, 2023; accepted: Sep. 12th, 2023; published: Sep. 19th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 于苏淮, 李栋栋, 康文, 贾晓黎. 血清寡糖链检测在乙肝相关性肝癌中的诊断价值[J]. 医学诊断, 2023, 13(3): 372-380. DOI: 10.12677/md.2023.133057

Abstract

Objective: To explore the diagnostic value of serum G-test in hepatocellular carcinoma. **Methods:** 410 cases in the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University from Aug. 2019 to Oct. 2019 were selected, including hepatocellular carcinoma (HCC) team (41 cases), Post-treated HCC team (49 cases), chronic hepatitis B (CHB) team (68 cases), CHB complicating with hepatic cyst (CHB & HC) team (7 cases), CHB complicating with hepatic hemangioma (CHB & HH) team (6 cases), hepatitis B cirrhosis (HBC) team (69 cases), other cancers team (73 cases) and health team (97 cases). G-test and alpha fetal Protein (AFP) were tested in every cases. The sensitivity, specificity, crude agreement rate, Youden index, likelihood ratio and AUC were statically analyzed. **Results:** The sensitivity, crude agreement rate, Youden index, AUC of G-test were larger than those of AFP. **Conclusions:** G-test had a better diagnostic value in hepatocellular carcinoma than AFP.

Keywords

G-Test, Hepatocellular Carcinoma, AFP, Diagnostic Value, Screening

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

国际癌症研究中心(International Agency for Research on Cancer, IARC)最近期发布的 GLOBOCAN 2020 中显示肝癌的发病率(9.5/10 万)在所有癌症中位列第六,死亡率(8.7/10 万)位列第三[1]。而中国肝癌的发病率(18.2/10 万)在所有癌症中位列第四,死亡率(17.2/10 万)位列第二,远高于世界水平。肝癌的发病率随经济水平的增高而增长[2] [3]。乙肝病毒(Hepatitis B Virus, HBV)感染是导致原发性肝癌的主要病因之一[4],据估计,我国 HBsAg 的流行率为 5%~6%,约有 7000 万例的 HBV 感染者,而慢性乙型肝炎患者(Chronic Hepatitis B, CHB)约有 2000 万例~3000 万例[5] [6]。目前临床上尚缺乏精准的模型来预测肝癌的发生[7],因此肝癌的早期筛查对于肝癌的早诊断早治疗尤为重要,甲胎蛋白(Alpha Fetal Protein, AFP)作为目前临床上使用最为广泛的肿瘤标志物,其在肝癌筛查中的灵敏度并不高,往往需要与其他肿瘤标志物联合使用来提高诊断价值。糖组学的发展证实当肝脏发生癌变后,血清中寡糖链的构成和含量会发生变化,据此,可利用血清寡糖链的检测来筛查肝癌的发生。本次研究即是将寡糖链检测应用于临床,探索其在肝癌中的诊断价值。

2. 资料和方法

1) 一般资料:选取自 2019 年 8 月至 2019 年 10 月于空军军医大学第二附属医院(唐都医院)就诊并进行 AFP 和 G-test 检测的患者和健康体检者共 410 例,根据患者病情状态将其分为乙肝相关性肝癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)组、乙肝相关性肝癌治疗后(Post-Treated HCC)组、慢性乙肝肝硬化(Hepatitis B Cirrhosis, HBC)组、慢性乙型肝炎(Chronic Hepatitis B, CHB)组、慢性乙型肝炎合并肝血管瘤(CHB Complicating with Hepatic Hemangioma, CHB & HH)组、慢性乙型肝炎合并肝囊肿(CHB Complicating with Hepatic Cyst, CHB & HC)组、其他肿瘤(Other Cancers)组和健康(Health)组共 8 组。

2) 诊断标准: HCC 按照《原发性肝癌诊疗规范(2022 年版)》[8]进行诊断, Post-Treated HCC 指经过外科治疗、局部消融治疗、TACE、放射治疗或全身治疗的 HCC。CHB 和 HBC 按照《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》[5]进行诊断, 其他疾病按照相应诊疗标准进行诊断, 健康对照组为唐都医院体检中心同期体检者。排除标准: 年龄 > 90 岁; 妊娠; 合并 HIV 感染; 原发性肝癌合并其他肿瘤; 其他病因所致的肝炎、肝硬化或肝癌; 临床资料信息不完善。该研究经唐都医院伦理委员会批准通过(第 202004-03 号), 所有受试对象均知情同意。

3) 实施方法及观察指标: 患者均于清晨空腹采取静脉血 10 ml, 2~8℃ 静置 1 h, 3000 r/min 离心 15 min, 分离血清, -20℃ 保存待测。采用荧光标记毛细血管微电泳分离技术监测患者血清中的 G-Test。步骤简述如下: 血清蛋白在变性后, 使用肽 N-糖苷酶 F 消化分离出 N-糖, 继而将游离的 N-糖进行荧光 G3A 标记、去唾液化(G-test 试剂盒; 江苏先思达生物技术有限公司), 随后使用 DNA 测序仪(ABI3500Dx 测序仪)进行分离。通过 GeneMapper 版本 3.7 软件测量峰的高度, 并将每个峰的高度转换为所有峰总数的百分比, 即寡糖组分的相对含量关系(结果用 G 值表示) [9] [10] [11]。G 值 ≥ 5 定义为 G-test 阳性, <5 定义为 G-test 阴性。抽取 2 μ L 使用电化学发光法在 AFP 检测试剂盒(德国罗氏诊断产品有限公司)和 Roche Cobas 801 分析仪(德国罗氏诊断产品有限公司)中进行 AFP 检测, AFP 含量 ≥ 7 ng/ml 定义为 AFP 检测阳性, <7 ng/ml 定义为 AFP 阳性。

4) 统计学方法: 使用 SPSS 26.0 软件进行统计分析, 计量资料比较使用 t 检验, 计数资料比较使用卡方检验。使用 GraPhPad Prism 7.0 进行受试者工作特征(Receiver Operator Characteristic, ROC)曲线分析。连续变量相关分析使用 Pearson 相关分析, 灵敏度、特异度的比较使用配对四格表的 McNemar 检验, 检验水准 α 取 0.05。

3. 结果

3.1. 患者统计临床资料后进行对比

本研究纳入 410 例受试对象, 其中 HCC 组 41 例, Post-Treated HCC 组 49 例, HBC 组 69 例, CHB 组 68 例, CHB & HH 组 6 例, CHB & HC 组 7 例, Other Cancers 组 73 例(肠癌 18 例, 胃癌 45 例, 食管癌 3 例, 胆囊癌 1 例, 胆管癌 1 例, 胰腺癌 5 例), Health 组 97 例。HCC 组平均年龄大于 HBC 组, HBC 组大于 CHB 组, 部分组别间年龄、性别构成存在统计学差异(见表 1)。

Table 1. General information of the subjects

表 1. 受试对象一般资料

组别	数量(例)	年龄(岁), P 值(VS HCC 组)	男 n (%), P 值(VS HCC 组)	G-test 值, P 值(VS HCC 组)	AFP (ng/ml), P 值(VS HCC 组)
HCC 组	41	53.8 \pm 10.9, -	32 (78.0), -	6.928 \pm 1.584, -	9511.605 \pm 19944.718, -
Post-Treated HCC 组	49	55.8 \pm 11.0, 0.388	37 (75.5), 0.777	4.609 \pm 2.568, <0.0001	5044.976 \pm 21011.943, 0.307
Other Cancers 组	73	59.1 \pm 12.6, 0.026	52 (71.2), 0.428	3.894 \pm 2.371, <0.0001	11.053 \pm 59.739, <0.0001
HBC 组	69	46.2 \pm 9.6, 0.0002	48 (69.6), 0.334	3.544 \pm 2.261, <0.0001	16.164 \pm 79.276, 0.0001
CHB 组	68	37.5 \pm 10.7, <0.0001	44 (64.7), 0.207	2.525 \pm 1.681, <0.0001	55.608 \pm 260.287, 0.0002

Continued

CHB & HH 组	6	34.2 ± 8.0, 0.0001	3 (50.0), 0.164	5.233 ± 2.144, 0.023	2.652 ± 0.879, 0.253
CHB & HC 组	7	48.6 ± 17.8, 0.2932	6 (85.7), 1.000	5.767 ± 2.237, 0.099	4.706 ± 4.573, 0.218
Health 组	97	45.1 ± 9.5, <0.0001	52 (53.6), 0.007	2.043 ± 0.956, <0.0001	3.626 ± 2.061, <0.0001
合计	410	48.6 ± 13.1, -	274 (66.8), -	-	-

3.2. G-Test、AFP 和年龄、性别的相关关系

在上述 8 组中每组随机抽取 6 例, 共 48 例, Pearson 相关分析结果显示 G-test 值、AFP 含量均与年龄没有相关性($P = 0.718$, $P = 0.307$), 男女之间 G-test 和 AFP 含量无统计学差异($P = 0.226$, $P = 0.276$) (见图 1)。

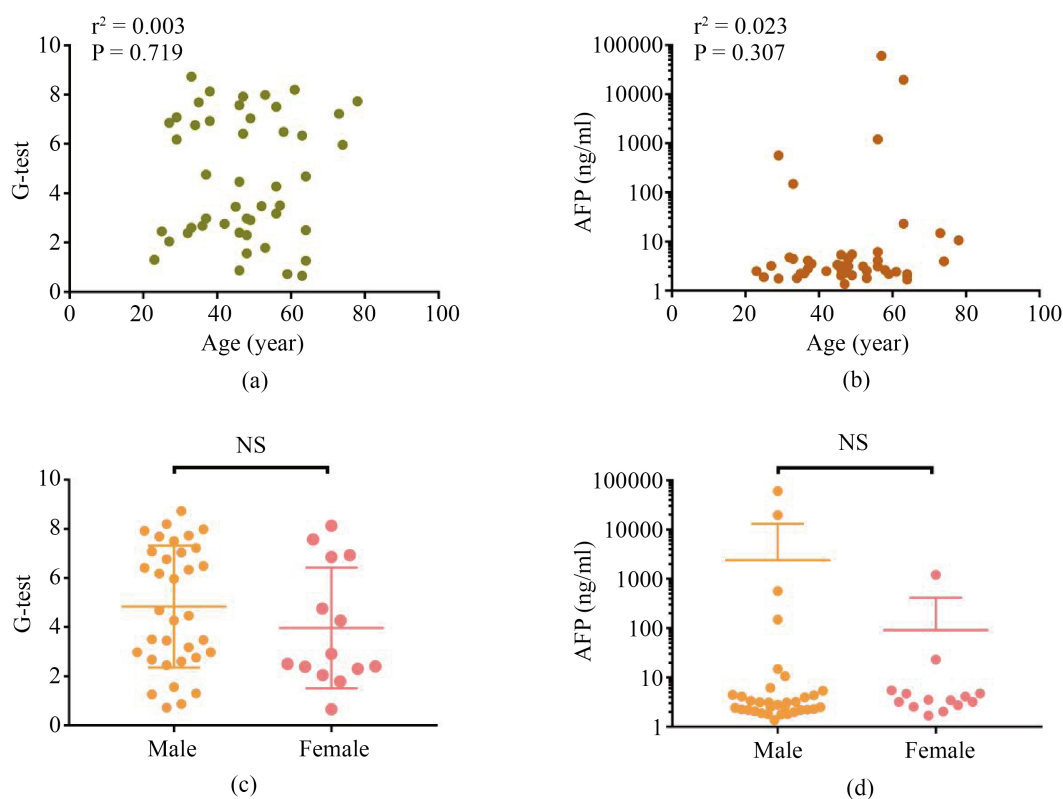


Figure 1. Correlation analysis between G-test, AFP, age, and gender. Abbreviation: NS, $P \geq 0.05$

图 1. G-test、AFP 与年龄、性别相关性分析。缩写: NS, $P \geq 0.05$

3.3. G-Test 和 AFP 检测结果

HCC 组 G-test 值(6.928 ± 1.584)显著高于 Post-Treated HCC 组(4.609 ± 2.568 , $P < 0.0001$)、Other Cancers 组(3.894 ± 2.371 , $P < 0.0001$)、HBC 组(3.544 ± 2.261 , $P < 0.0001$)、CHB 组(2.525 ± 1.681 , $P < 0.0001$)、CHB & HH 组(5.233 ± 2.144 , $P = 0.023$)和 Health 组(2.043 ± 0.956 , $P < 0.0001$)。HCC 组 AFP 值(9511.605 ± 19944.718)显著高于 Other Cancers 组(11.053 ± 59.739 ng/ml, $P < 0.0001$)、HBC 组(16.164 ± 79.276 ng/ml, $P = 0.0001$)、CHB (55.608 ± 260.287 ng/ml, $P = 0.0002$)和 Health 组(3.626 ± 2.061 ng/ml, $P < 0.0001$)。而 HCC

组 AFP 值与 Post-Treated HCC 组、CHB & HH 组和 CHB & HC 组相比无统计学差异($P = 0.307$)。CHB & HH 组(5.233 ± 2.144)和 CHB & HC 组(5.767 ± 2.237) G-test 值显著高于 CHB 组($P = 0.0004$ 和 $P < 0.0001$)，而 AFP 值却无统计学差异($P = 0.622$ 和 $P = 0.609$) (见表 1、图 2~图 4)。

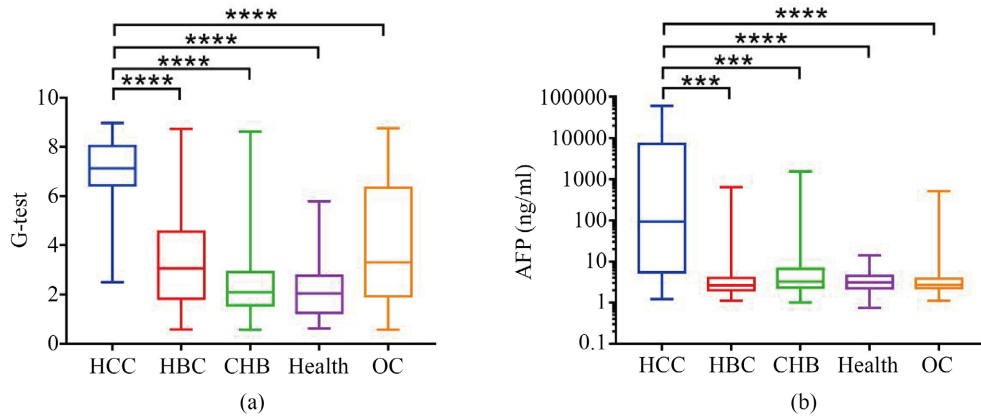


Figure 2. Comparison of G-test and AFP in HCC group, HBC group, CHB group, Health group, and Other Cancers group. Abbreviation: *****: $P < 0.0001$; ***: $P < 0.001$; OC: Other Cancers

图 2. HCC 组、HBC 组、CHB 组、Health 组、Other Cancers 组 G-test 和 AFP 比较。缩写: *****: $P < 0.0001$; ***: $P < 0.001$; OC: Other Cancers

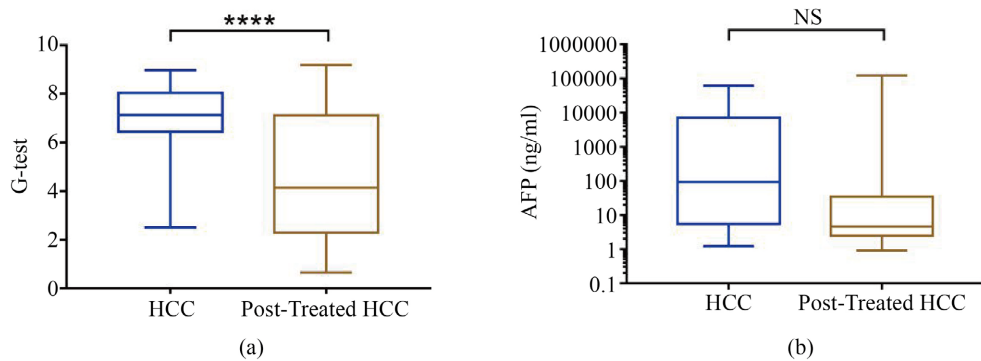


Figure 3. Comparison of G-test and AFP between HCC group and Post-Treated HCC group. Abbreviation: ***: $P < 0.0001$; NS, $P \geq 0.05$

图 3. HCC 组、Post-Treated HCC 组 G-test 和 AFP 比较。缩写: *****: $P < 0.0001$; NS, $P \geq 0.05$

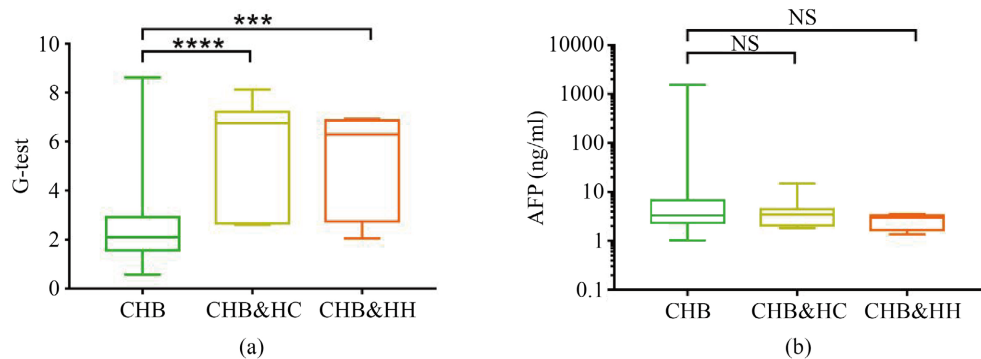


Figure 4. Comparison of G-test and AFP among HCC group, HCC & HC group, and HCC & HH group. Abbreviation: *****: $P < 0.0001$; ***: $P < 0.001$; NS, $P \geq 0.05$

图 4. HCC 组、HCC & HC 组、HCC & HH 组 G-test 和 AFP 比较。缩写: *****: $P < 0.0001$; ***: $P < 0.001$; NS, $P \geq 0.05$

3.4. G-Test 和 AFP 在 HCC 中的诊断价值

剔除 Post-Treated HCC 组、HCC & HC 组、HCC & HH 组，将 HCC 组定义为病例组，HBC 组、CHB 组、Other Cancers 组、Health 组定义为对照组 1，G-test 值 ≥ 5 定义为阳性，AFP ≥ 7 ng/ml 定义为阳性。共收集病例组 41 例，对照组 307 例。病例组 G-test 阳性 37 例，阴性 4 例，AFP 阳性 27 例，阴性 14 例。对照组 G-test 阳性 23 例，阴性 284 例，AFP 阳性 46 例，阴性 261 例(见表 2)。据此，计算 G-test 诊断肝癌灵敏度为 90.2%，特异度为 87.6%，总符合率为 87.9%，约登指数为 0.778，阳性预测值为 7.291，阴性预测值为 0.111，AFP 诊断肝癌灵敏度为 65.9%，特异度为 89.9%，总符合率为 87.0%，约登指数为 0.558，阳性预测值为 6.522，阴性预测值为 0.380 (见表 3)，G-test 诊断 HCC 的 AUC 为 0.905，截断值为 5.5，对应灵敏度为 90.2%，特异度为 88.0%，AFP 诊断 HCC 的 AUC 为 0.834，截断值为 5.9，对应灵敏度为 75.6%，特异度为 86.3% (见图 5)。

Table 2. Compilation of G-test and AFP diagnostic experimental data

表 2. G-test、AFP 诊断实验资料整理表

	年龄(岁)	男	G-test		AFP	
			+	-	+	-
病例组(n = 41)	53.8 ± 10.9	32	37	4	27	14
对照组 1 (n = 307)	47.0 ± 13.0	196	38	269	31	276
P 值	0.001	0.072				

Table 3. Diagnostic value of G-test and AFP in HCC

表 3. G-test、AFP 在 HCC 中的诊断价值

	G-test	AFP	P 值	Kappa 值
灵敏度	90.2%	65.9%	0.031	-0.179
特异度	87.6%	89.9%	0.435	0.038
总符合率	87.9%	87.0%	-	-
约登指数	0.778	0.558	-	-
阳性预测值	7.291	6.522	-	-
阴性预测值	0.111	0.380	-	-

分别以 Health 组、CHB 组、HBC 组、Other Cancers 组为对照组 2、对照组 3、对照组 4、对照组 6，CHB 组和 HBC 组合并为对照组 5，HCC 组为实验组，计算出 G-test 在健康人群、CHB 患者、HBC 患者、CHB & HBC 患者和 Other cancers 患者中诊断 HCC 的特异度分别为 99.0%、91.2%、84.1%、87.6%、72.6%。AFP 在以上患者中诊断 HCC 的特异度分别为 95.9%、79.4%、88.4%、85.4%、93.2%。在 HCC 患者和其他肿瘤患者中，AFP 的特异度大于 G-test，其中在其他肿瘤患者中显著高于 G-test ($P = 0.003$) (见表 4)。G-test 和 AFP 在上述 5 组人群中的诊断 HCC 的 ROC 曲线如图 6 所示，G-test 的 AUC 分别为 0.977, 0.935, 0.853, 0.894, 0.830，AFP 的 AUC 分别为，0.844, 0.792, 0.846, 0.819, 0.850。

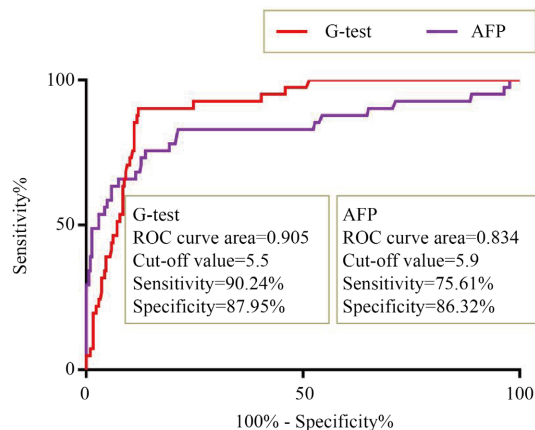


Figure 5. ROC curve of HCC diagnosed by G-test and AFP. ROC curve area: the area under the ROC curve; Cut off value: Truncated value; Sensitivity: sensitivity; Specificity: specificity
图 5. G-test 和 AFP 诊断 HCC 的 ROC 曲线。ROC curve area: ROC 曲线下面积; Cut-off value: 截断值; Sensitivity: 灵敏度; Specificity: 特异度

Table 4. The specificity of G-test and AFP in the diagnosis of HCC in different populations

表 4. G-test 和 AFP 在不同人群中的诊断 HCC 的特异度

组别	人群	总数(例)	G-test		AFP		P 值	Kappa 值
			阴性(例)	特异度	阴性(例)	特异度		
对照组 2	Health	97	96	99.0%	93	95.9%	0.375	-0.017
对照组 3	CHB	68	62	91.2%	54	79.4%	0.096	-0.027
对照组 4	HCB	69	58	84.1%	61	88.4%	0.581	0.210
对照组 5	CHB & HCB	137	120	87.6%	117	85.4%	0.473	0.076
对照组 6	Other Cancers	73	53	72.6%	68	93.2%	0.003	-0.033

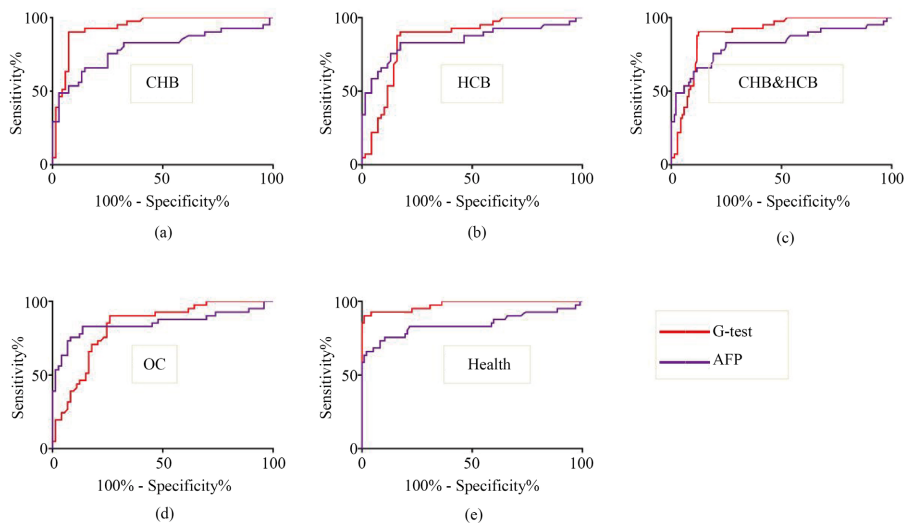


Figure 6. ROC curves of G-test and AFP diagnosis for HCC in different populations. (a) ROC curve in CHB patients; (b) ROC curve in HCB patients; (c) ROC curves in patients with CHB and HCB; (d) ROC curves in other tumor patients; (e) ROC curve in healthy populations

图 6. G-test 和 AFP 诊断在不同人群中诊断 HCC 的 ROC 曲线。(a) 在 CHB 患者中 ROC 曲线; (b) 在 HCB 患者中的 ROC 曲线; (c) 在 CHB 和 HCB 患者中的 ROC 曲线; (d) 在其他肿瘤患者中的 ROC 曲线; (e) 在健康人群中的 ROC 曲线

4. 讨论

目前国内外关于 G-test 的临床研究较少[12] [13] [14] [15], 本次试验根据临床诊断将试验对象分为 8 组, 为保证各种病例的均衡性, 减小选择偏倚, 从 8 组中各随机抽取 6 例共 48 例进行年龄、性别和 G-test、AFP 相关性的分析, 分析得出年龄、性别和 G-test、AFP 之间不存在相关性(见图 1), 由此 8 组中部分组别之间年龄、性别虽存在统计学差异, 但其可暂不予考虑。HCC 组的 G-test 值和 AFP 含量显著高于其他组(见图 2), 但同时发现 HCC 治疗后组 G-test 值明显低于 HCC 组, AFP 却不存在这一差异(见图 3), 说明 G-test 在评价 HCC 治疗效果中可能存在一定价值。乙肝合并血管瘤或肝囊肿的患者 G-test 值也有所升高, AFP 无明显变化, 提示 G-test 在区别良恶性肿瘤的能力可能存在不足, 但此差异也可能是因为血管瘤和肝囊肿样本量不足所致。对治疗后 HCC、肝血管瘤、肝囊肿进行亚组分析是本实验不同于 G-test 临床试验的区别之一。剔除治疗后 HCC、肝血管瘤、肝囊肿对试验可能存在的影响, 计算 G-test 的灵敏度显著高于 AFP (90.2% VS 65.9%, $P = 0.031$), 而特异度低于 AFP, 但无统计学差异(87.6% VS 89.9%, $P = 0.435$), 总符合率、约登指数、阳性预测值、阴性预测值均优于 AFP。此结果与其他学者发表的结果基本一致, 但特异度的显著提高可能是因为试验剔除了病例组中治疗后的患者。G-test 诊断 HCC 的 ROC 曲线下面积是 0.905, 高于 AFP。

在临床实践中, 在已知患有乙肝、乙肝肝硬化、其他肿瘤或身体健康条件下, 可通过 G-test 提高肿瘤的诊断效能, 因此我们对对照组进行了亚组分析, 得出 G-test 健康组、乙肝组、肝硬化组、乙肝和肝硬化组、其他肿瘤组中的特意度分别为 99.0%、91.2%、84.1%、87.6%、72.6%, AFP 为 95.9%、79.4%、88.4%、85.4%、93.2%, 除其他肿瘤组外, 其他组均无统计学差异。在以上亚组中, G-test 的 AUC 分别为 0.977、0.935、0.853、0.894、0.830, 除其他肿瘤组外, 依旧高于 AFP。G-test 和 AFP 诊断 HCC 的灵敏度和特异度的 Kappa 值均小于 0.4, 说明二者一致性差, 这提示我们可用并联的联合诊断来提高 HCC 的灵敏度, 串联的联合诊断来提高 HCC 的特异度。

对肝癌风险人群的识别、宣传和早期筛查, 加之可靠、规范的筛查监测手段是提高肝癌早期诊断的必备条件[16]。目前针对肝癌的肿瘤标志物有 AFP、甲胎蛋白异质体、高尔基体蛋白、热休克蛋白、骨桥蛋白等, 然而 AFP 仍旧是应用最广泛的肿瘤标志物, 也是探索其他肿瘤标志物诊断价值的比较标准[17]。AFP 的灵敏度低, 尤其是在早期肝癌中的诊断价值, 往往需要与其他肿瘤标志物或辅助检查联合诊断, 这便与肝癌的早诊断早治疗的目标相悖[18]。本次试验证实 G-test 在乙肝相关性肝癌中具有较好的诊断价值, 尤其是其灵敏度远高于 AFP, 可为肝癌的诊断提供重要的参考价值。从已发表的 G-test 相关文献来看[19] [20], 目前的临床研究均是针对乙型肝炎病毒相关肝癌, 然而 G-test 在其他病因所致肝癌诊断、在肝脏转移癌诊断、肝癌发生预测中的价值, 有待我们进一步的研究。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 曹毛毛, 陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(3): 63-69.
- [3] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13.
- [4] Islami, F., Chen, W., Yu, X.Q., *et al.* (2017) Cancer Deaths and Cases Attributable to Lifestyle Factors and Infections in China, 2013. *Annals of Oncology*, **28**, 2567-2574. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx342>
- [5] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(12): 1309-1331.
- [6] Liu, J., Liang, W., Jing, W. and Liu, M. (2019) Countdown to 2030: Eliminating Hepatitis B Disease, China. *Bulletin of the World Health Organization*, **97**, 230-238. <https://doi.org/10.2471/BLT.18.219469>

- [7] 李宽, 宁会彬, 尚佳. 乙型肝炎病毒感染与肝癌临床研究最新进展[J]. 西南医科大学学报, 2021, 44(6): 607-611.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022(8): 16-53.
- [9] Zhu, W.T., Shi, P., Liang, A., *et al.* (2022) The Combination of Serum Oligosaccharide Chain (G-Test), α -Fetoprotein, and Aspartate Aminotransferase to Alanine Aminotransferase Ratio Provides the Optimal Diagnostic Value for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma. *BMC Cancer*, **22**, Article No. 1061. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10139-9>
- [10] Hanif, H., Ali, M.J., Susheela, A.T., Khan, I.W., *et al.* (2022) Update on the Applications and Limitations of α -Fetoprotein for Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **14**, 216-229. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i2.216>
- [11] Xing, M., Wang, X., Kiken, R.A., He, L. and Zhang, J.Y. (2021) Immunodiagnostic Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma (HCC): The First Step in Detection and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 6139. <https://doi.org/10.3390/ijms22116139>
- [12] Wan, L., Guo, L., Hu, Y., *et al.* (2021) Comparing the Diagnostic Value of Serum Oligosaccharide Chain (G-Test) and α -Fetoprotein for Hepatitis B Virus-Related Liver Cancer. *Clinical Biochemistry*, **89**, 44-50. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.12.005>
- [13] 李芳芳, 翁亚丽, 李响, 等. 寡糖链检测对 HBV 相关性肝细胞癌的诊断价值[J]. 肝脏, 2021, 26(4): 395-399.
- [14] 文凤, 金子铮, 刘宁, 等. 肿瘤标志物与新型寡糖链检测在原发性肝癌诊断中的应用研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(5): 766-770.
- [15] 张立丽, 金子铮, 刘宁, 等. 血清寡糖链检测对 HBV 相关肝细胞癌的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(4): 788-791.
- [16] 刘毓键, 马明洋. 血清标志物在肝细胞肝癌早期诊断中的研究进展及应用前景[J]. 医学综述, 2020, 26(7): 1325-1330, 1336.
- [17] 尹树君, 金琦智, 马玉靖, 等. 原发性肝癌血清蛋白质标志物研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(2): 253-256.
- [18] Hu, X., Chen, R.G., Wei, Q. and Xu, X. (2022) The Landscape of α Fetoprotein In Hepatocellular Carcinoma: Where Are We? *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 536-551. <https://doi.org/10.7150/ijbs.64537>
- [19] Liu, Z., Wu, M., Lin, D. and Li, N. (2020) Des- γ -Carboxyprothrombin Is a Favorable Biomarker for the Early Diagnosis of α -Fetoprotein-Negative Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Journal of International Medical Research*, **48**, 1-8. <https://doi.org/10.1177/0300060520902575>
- [20] Aksoy, F., Ak Aksoy, S., Dundar, H.Z., *et al.* (2022) Blood-Based Biomarkers in Afp Normal/Stable Hepatocellular Carcinoma: Diagnostic and Prognostic Relevance of Mir-10b for Patients on Liver Transplant List. *Transplantation Proceedings*, **54**, 1826-1833. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2022.05.024>