

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 14. 016

甲胎蛋白、异常凝血酶原对原发性肝癌诊断价值的 Meta 分析

周杰超

广东省江门市五邑中医院检验科,广东江门 529000

摘 要:**目的** 探讨甲胎蛋白(AFP)、异常凝血酶原(DCP)联合检测或单独检测在诊断原发性肝癌中的效能,为临床运用肿瘤标志物检测原发性肝癌的高效性和准确性提供依据。**方法** 搜集万方、中国知网、维普、PubMed、Web of Science 数据库中自建库以来至 2020 年 11 月 2 日联合检测 AFP、DCP 在原发性肝癌诊断中应用的相关文献并统计分析各个文献。**结果** 本研究共纳入 16 篇文献,根据 Meta 分析结果显示,单独检测 AFP 的诊断比值比(DOR)、受试者工作特征曲线下面积(AUC)和 Q 指数分别为 12.54(95%CI 8.38~18.77)、0.780 3、0.733 5;单独检测 DCP 的 DOR、AUC 和 Q 指数分别为 42.88(95%CI 26.74~68.75)、0.914 9、0.847 6。联合检测 AFP、DCP 的 DOR、AUC 和 Q 指数分别为 33.87(95%CI 19.94~57.52)、0.930 9、0.866 2。**结论** 和单独检测比较,AFP、DCP 联合检测能提高原发性肝癌早期诊断的灵敏度、诊断效能,具有较好的临床应用价值。

关键词:甲胎蛋白; 异常凝血酶原; 联合检测; 原发性肝癌; Meta 分析
中图法分类号:R735.7 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)14-2047-06

Meta analysis of the diagnostic value of alpha-fetoprotein and abnormal prothrombin in primary liver cancer

ZHOU Jiechao

Department of Clinical Laboratory, Wuyi Traditional Chinese Medicine Hospital of Jiangmen City,
Jiangmen, Guangdong 529000, China

Abstract: Objective To explore the efficacy of combined detection of alpha-fetoprotein (AFP) and abnormal prothrombin (DCP) or separate detection in the diagnosis of primary liver cancer, and to provide evidence for the high efficiency and accuracy of clinical application of tumor markers in the detection of primary liver cancer. **Methods** The literatures about the application of combined detection of AFP and DCP in the diagnosis of primary liver cancer in Wanfang, CNKI, VIP, PubMed and Web of Science database from the establishment to November 2, 2020 were collected and statistically analyzed. **Results** A total of 16 articles were included in this study. According to the results of Meta analysis, the diagnostic odds ratio (DOR), area under the receiver operating characteristic curve (AUC) and Q index of AFP alone were 12.54 (95%CI 8.38—18.77), 0.780 3, 0.733 5 respectively. The DOR, AUC and Q indexes of DCP were 42.88 (95%CI 26.74—68.75), 0.914 9 and 0.847 6 respectively. The DOR, AUC and Q indexes of combined detection of AFP and DCP were 33.87 (95%CI 19.94—57.52), 0.930 9 and 0.866 2 respectively. **Conclusion** Compared with separate detection, the combined detection of AFP and DCP can improve the sensitivity and diagnostic efficiency of the early diagnosis of primary liver cancer, and has better clinical application value.

Key words: alpha-fetoprotein; abnormal prothrombin; combined detection; primary liver cancer; Meta analysis

原发性肝癌(PHC)是我国常见的恶性肿瘤,致死率较高,对肝癌高危人群的筛查、监测有助于早期发现、早期诊断,是提高肝癌疗效的关键,能显著改善患者的预后。

原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)中指出 PHC 主要为肝细胞癌(HCC),占比在 85%~90%,其他为肝内胆管细胞癌(ICC)和 HCC-ICC 混合型,甲胎蛋白(AFP)和肝脏超声是早期筛查的主要手段^[1]。研究

表明,国内 30%肝癌患者血清 AFP 水平正常,欧洲假阴性率更高^[2]。对于一些隐匿型肝癌肝脏超声的灵敏度可能会比较低,然而检测其他血清标志物,如异常凝血酶原(DCP,又称 PIVKA-II)有助于提高早期诊断率^[3]。

关于肝癌组织中产生 DCP 的机制,INAGAKI 等^[3]研究表明在肝癌细胞中 γ 谷氨酰羧化酶活性受损、维生素 K 异常代谢导致维生素 K 可用性下降,从

作者简介:周杰超,主管技师,主要从事肿瘤发光、免疫、生化、临检相关研究。
本文引用格式:周杰超. 甲胎蛋白、异常凝血酶原对原发性肝癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 检验医学与临床,2021,18(14):2047-2052.

而导致肝癌组织中凝血酶原前体过表达。但 ONO 等^[4]研究表明在肝癌与非肝癌患者中维生素 K 的水平无明显差异,凝血酶原前体过量产生在 DCP 合成中有重要作用。UEDA 等^[5]研究表明 HCC 细胞系中产生 DCP 可能与 γ -谷氨酰基羧化酶 GGCX 基因的外显子 2 缺失剪接变异体引起 GGCX 酶活性功能障碍有关,但此理论存在争议。有研究表明 HCC 中 DCP 的产生机制可能与一种聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 有关^[6]。以上研究均有力地说明,HCC 患者血中 DCP 的水平升高与肝癌细胞发生发展高度相关。本研究拟探讨 AFP、DCP 对 PHC 的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准和排除标准

1.1.1 文献纳入标准 (1)采用病例对照试验,凡是文献中提到有“病例对照”试验分组的中英文文献,无论是否采用盲法和分配隐藏,均纳入;(2)经病理组织细胞学确诊为 PHC 或根据《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》相关标准诊断为 PHC^[1];(3)干预措施为 AFP、DCP 联合检测诊断 PHC;(4)研究对象为非其他脏器癌细胞转移到肝脏且未使用过抗肿瘤药物;(5)真阳性(TP)例数、假阴性(FN)例数、假阳性(FP)例数及真阴性(TN)例数可以通过文献直接或计算得出;(6)检验方法为化学发光法、免疫法,标本类型均为血清;(7)联合检测法是采用的并联(平行)试验法。

1.1.2 排除标准 (1)综述、Meta 分析、未具体说明的文献;(2)动物实验文献;(3)非病例对照试验文献;(4)组间均衡性差,基线不一样,2 组无法比较的文献;(5)重复发表的文献;(6)干预措施不是 AFP、DCP 联合检测与单独检测诊断 PHC 的文献;(7)研究对象为其他脏器癌细胞转移到肝和使用过抗肿瘤药物、研究组只片面地研究一种致病因素导致 PHC 的病例,良性对照组含有继发性肝癌病例或其他器官肿瘤病例,无正常或良性对照组;(8)研究对象无具体的年龄和性别等基本资料;(9)TP、FP、TN、FN 数据不全;(10)经文献质量评分标准(QUADAS)评分得分较低的文献。

1.2 文献检索方法

1.2.1 检索方法 以“原发性肝癌(Primary liver cancer)、AFP、DCP、PIVKA-II、异常凝血酶原”为主题、主题和(或)关键词、题名、关键词组成相应高级检索信息或条件检索中英文数据库,包括万方数据库、中国知网数据库、维普数据库、PubMed、Web of Science。以上检索时间统一为建库至 2020 年 11 月 2 日。

1.2.2 检索流程 通过选定数据库检索得到文献($n=803\ 386$),通过其他途径检索得到文献($n=0$),进一步将以上所有数据库高级检索词之间的关系改为与、并且、AND 并增加检索词“联合检测”之后检索得到的文献($n=619$),剔除重复文献,阅读文献题目和摘要后剔除不相关主题文献,多个或单个检测指标文献。再进行全文阅读,剔除非病例对照研究,无法准确计算 TP、FP、TN、FN 值,联合检测中没有明确的并联试验,研究组或对照组病例不符合纳入标准的文献,最终纳入文献($n=16$)。

1.2.3 纳入文献的基本信息和质量评价 所纳入的文献共 16 篇,均为中文文献,纳入的文献均为病例对照试验,纳入文献的研究组和对照组在年龄、病程等方面基线统一,总共有 3 987 例患者被纳入研究,其中研究组 1 550 例,对照组 2 437 例。纳入对象的年龄在 17~89 岁。纳入文献资料按作者、检验方法、作为对照的研究对象分组、各检测结果标本量、QUADAS 得分见表 1。质量评分采用 QUADAS 的 14 个项目进行纳入文献的评分,由 2 名评价员进行评分,意见不一时交由第 3 名评价,得出纳入文献质量评分见表 1。采用 Review Manager 5.3 对纳入文献进行方法学质量评价,根据评价结果得出本次研究纳入的文献均为质量高、偏倚风险低及临床适用性高的文献。

1.3 统计学处理 Meta 分析采用 MetaDiSc1.4 和 Stata15.1 软件。异质性检验以 $I^2<25\%$ 为轻度异质性, I^2 在 $25\%\sim75\%$ 为中度异质性, $I^2>75\%$ 为高度异质性进行判断。当 $I^2<25\%$ 时采用固定效应模型合并各效应量,当 $I^2>25\%$ 时采用随机效应模型合并各效应量。

表 1 文献基本信息

作者	检验方法	作为对照的 研究对象分组	AFP a/b/c/d	DCP/PIVKA-II a/b/c/d	联合检测 a/b/c/d	QUADAS 得分(分)
曹国强等 ^[7]	CLIA	对照组和良性组	59/6/46/147	98/19/7/134	101/18/4/135	10
高光剑等 ^[8]	CLIA+ECLIA	良性组	66/9/22/76	76/3/12/82	76/11/12/74	9
高明军 ^[9]	ECLIA+ELISA	对照组和良性组	56/21/20/75	60/14/16/82	68/24/8/72	10
郝锐等 ^[10]	ECLIA+CLEIA	对照组和良性组	37/37/28/185	41/18/24/204	47/46/18/176	10
黄述倩等 ^[11]	ECLIA+CLIA	良性组	70/63/10/125	72/28/8/160	78/82/2/106	10
李冰等 ^[12]	ECLIA+CLIA	对照组和良性组	49/41/33/197	58/24/24/214	68/56/14/182	10
李冬玲等 ^[13]	ECLIA+CLIA	对照组	122/6/51/94	151/3/22/97	163/1/10/99	10

续表 1 文献基本信息

第一作者	检验方法	作为对照的 研究对象分组	AFP a/b/c/d	DCP/PIVKA-II a/b/c/d	联合检测 a/b/c/d	QUADAS 得分(分)
李恒等 ^[14]	ECLIA+CLIA	对照组和良性组	40/15/20/105	49/12/11/108	51/47/9/73	10
罗丽丹等 ^[15]	CLIA+CMIA	良性组	56/27/43/124	80/24/19/127	86/47/13/104	10
王敏等 ^[16]	CLIA	良性组	54/11/28/89	66/7/16/93	70/14/12/86	10
温海娟 ^[17]	CMIA	良性组	48/11/39/72	71/21/16/62	74/29/13/54	11
文小艳等 ^[18]	CLEIA	对照组和良性组	96/67/45/399	111/99/30/367	118/114/23/352	10
席强 ^[19]	ECLIA+CLIA	对照组	102/0/46/57	129/1/19/56	138/1/10/56	10
谢芳等 ^[20]	CLIA	良性组	80/39/38/37	81/11/37/65	66/7/52/69	10
徐冰 ^[21]	CLIA	对照组和良性组	53/7/23/145	63/9/13/143	72/10/4/142	9
郑海伦等 ^[22]	ELISA	对照组和良性组	54/35/16/115	63/4/7/146	67/53/3/97	10

注:CLIA 表示化学发光免疫测定法;ECLIA 表示电化学发光免疫测定法;ELISA 表示酶联免疫吸附试验法;CLEIA 表示化学发光酶免疫测定法;CMIA 表示化学发光微粒子免疫分析法;a、b、c、d 表示 TP、FP、FN、TN 的检测结果标本量。

2 结 果

2.1 异质性分析

2.1.1 单独检测 AFP AFP 阈值效应分析:将 16 篇文献用 Meta-Disc 软件分析受试者工作特征(ROC)曲线平面图不呈“肩臂”状分布,Spearman 相关系数为 0.179, $P=0.506$,不存在阈值效应引起的异质性。AFP 非阈值效应分析:分析合并的诊断比值比(DOR)与各个研究的 DOR 是否沿同一直线分布,绘制 DOR 森林图,显示数据排列不沿同一直线,并计算 Cochran-Q=75.70, $P<0.001$, $I^2=80.2\%$,提示本研究可能存在由于非阈值效应引起的异质性。用 Meta 回归方法,探讨非阈值效应的影响程度,将数据按研究质量,检测方法,对照组类型,研究人群的地区、性别、年龄进行评估,根据 P 值的大小,逐个剔除,发现上述效应量与异质性差异均无统计学意义($P>0.05$)。绘制 Deeks'漏斗图,回归线显示双侧对称, $P=0.79$,显示纳入研究的发表偏倚不明显。见表 2。

2.1.2 单独检测 DCP DCP 阈值效应分析:将 16 篇文献用 Meta-Disc 软件分析 ROC 曲线平面图不呈“肩臂”状分布,Spearman 相关系数为-0.364, $P=0.166$,不存在阈值效应引起的异质性。DCP 非阈值效应分析:分析合并的 DOR 与各个研究的 DOR 是否沿同一直线分布,绘制 DOR 森林图,显示数据排列不沿同一直线,并计算 Cochran-Q=76.94, $P<0.001$, $I^2=80.5\%$,提示本研究可能存在由于非阈值效应引起的异质性。用 Meta 回归方法,探讨非阈值效应的影响程度,将数据按研究质量,检测方法,对照组类型,研究人群的地区、性别、年龄进行评估,根据 P 值的大小,逐个剔除,发现上述效应量与异质性差异均无统计学意义($P>0.05$)。绘制 Deeks'漏斗图,回归线显示双侧对称, $P=0.22$,显示纳入研究的发表偏倚不明显。见表 2。

2.1.3 联合检测 AFP、DCP 阈值效应分析:将 16

篇文献用 Meta-Disc 软件分析 ROC 曲线平面图不呈“肩臂”状分布,Spearman 相关系数为-0.003, $P=0.991$,不存在阈值效应引起的异质性。联合检测 AFP、DCP 非阈值效应分析:分析合并的 DOR 与各个研究的 DOR 是否沿同一直线分布,绘制 DOR 森林图,显示数据排列不沿同一直线,并计算 Cochran-Q=87.26, $P<0.001$, $I^2=82.8\%$,提示本研究可能存在由于非阈值效应引起的异质性。用 Meta 回归方法,探讨非阈值效应的影响程度,将数据按研究质量,检测方法,对照组类型,研究人群的地区、性别、年龄进行评估,根据 P 值的大小,逐个剔除,发现上述效应量中的对照组类型与异质性差异有统计学意义($P=0.0445$),按对照组类型进行亚组分析(亚组研究文献数 ≤ 2 时不作合并分析),发现纳入文献的对照组类型为对照组+良性组时 DOR 和曲线下面积(AUC)最高。绘制 Deeks'漏斗图,回归线显示双侧对称, $P=0.91$,显示纳入研究的发表偏倚不明显。见表 2、表 3。

表 2 阈值效应、检验发表偏倚统计表

检测项目	Spearman 相关系数	P	Deeks'漏斗图 (P)
AFP	0.179	0.506	0.79
DCP	-0.364	0.166	0.22
AFP+DCP(并联法)	-0.003	0.991	0.91

2.2 DOR 值计算 单独检测 AFP,计算 Cochran-Q=75.70, $P<0.001$, $I^2=80.2\%$,因此该数据选用随机效应模型,DOR 合并=12.54(95%CI 8.38~18.77)。单独检测 DCP,计算 Cochran-Q=76.94, $P<0.001$, $I^2=80.5\%$,因此该数据选用随机效应模型,DOR 合并=42.88(95%CI 26.74~68.75)。联合检测 AFP、DCP,计算 Cochran-Q=87.26, $P<0.001$, $I^2=82.8\%$,因此该数据选用随机效

应模型, DOR 合并=33.87(95%CI 19.94~57.52)。见表 4。

2.3 合并分析 单独检测 AFP 其 AUC 为 0.780 3, Q 指数为 0.733 5。单独检测 DCP 其 AUC 为

0.914 9, Q 指数为 0.847 6。联合检测 AFP、DCP 其 AUC 为 0.930 9, Q 指数为 0.866 2。单独检测 AFP、DCP 和联合检测 AFP、DCP 均采用随机效应模型合并各效应量。见表 4、图 1~3。

表 3 按对照组的类型进行亚组分析

对照组类型	研究文献数量	灵敏度(95%CI)	特异度(95%CI)	DOR(95%CI)	AUC
对照组+良性组	8	0.88(0.85~0.90)	0.77(0.75~0.79)	28.85(14.13~58.89)	0.900 4
良性组	6	0.81(0.78~0.84)	0.72(0.69~0.76)	20.99(12.43~35.45)	0.887 9
对照组	2	0.87(0.85~0.88)	0.77(0.75~0.79)	33.87(19.94~57.52)	0.930 9

表 4 各效应量合并统计表

项目	灵敏度 (95%CI)	特异度 (95%CI)	阳性似然比 (95%CI)	阴性似然比 (95%CI)	DOR (95%CI)	AUC
AFP	0.67(0.65~0.70)	0.84(0.82~0.85)	4.63(3.36~6.39)	0.39(0.34~0.45)	12.54(8.38~18.77)	0.780 3
DCP	0.82(0.80~0.84)	0.88(0.86~0.89)	7.97(5.81~10.93)	0.20(0.16~0.25)	42.88(26.74~68.75)	0.914 9
AFP+DCP(并联法)	0.87(0.85~0.88)	0.77(0.75~0.79)	4.29(3.26~5.64)	0.14(0.09~0.22)	33.87(19.94~57.52)	0.930 9

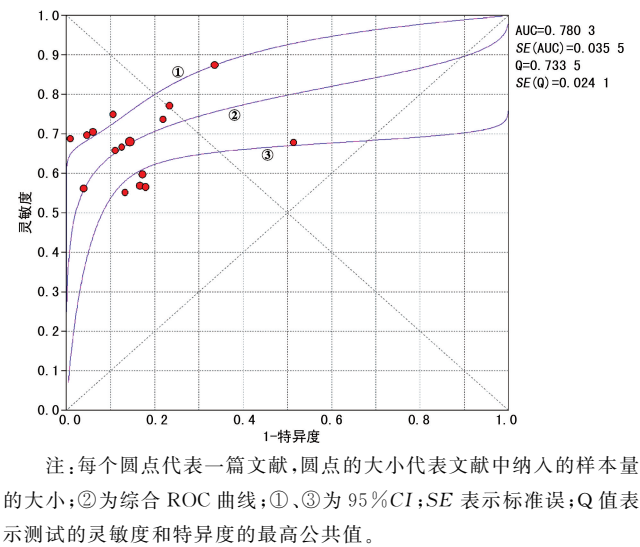


图 1 单独检测 AFP 的 ROC 曲线图

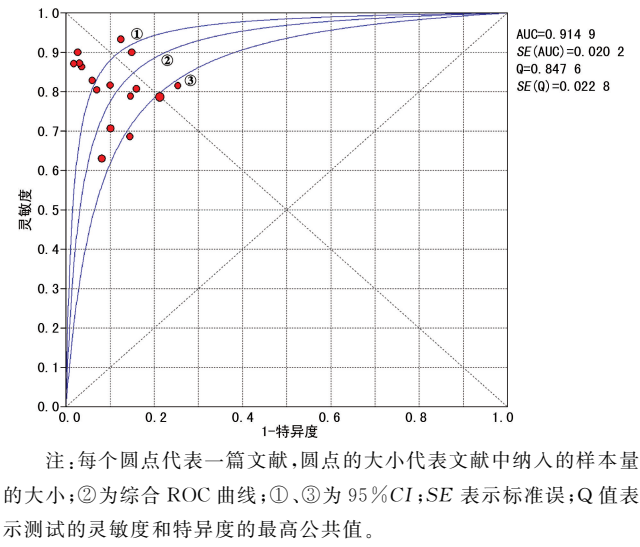


图 2 单独检测 DCP 的 ROC 曲线图

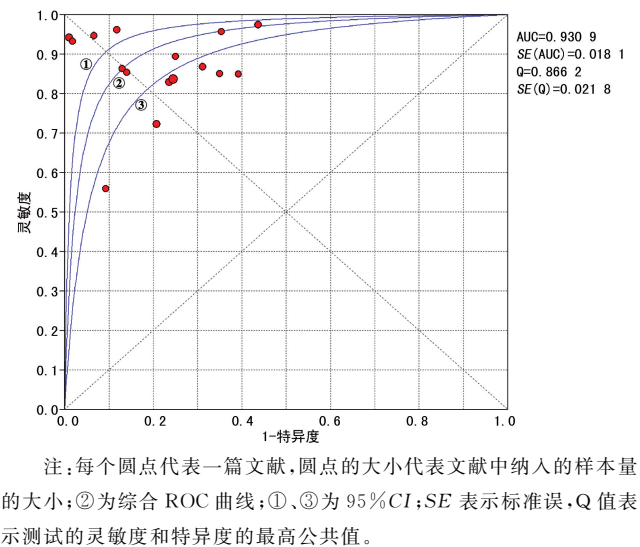
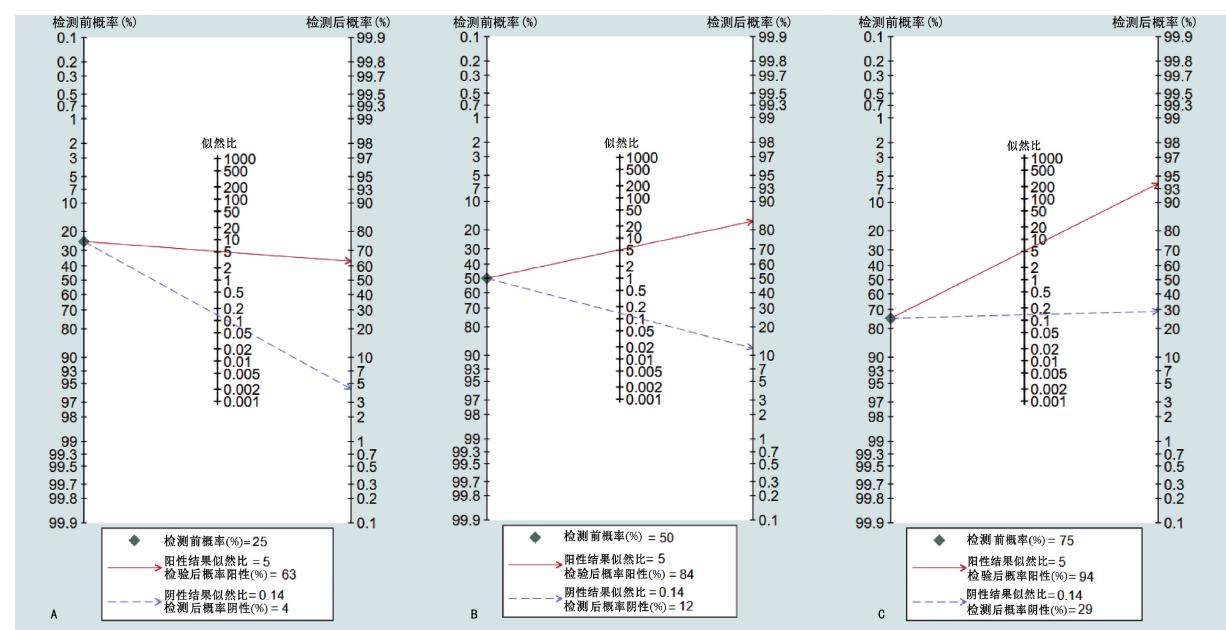


图 3 联合检测 AFP、DCP 的 ROC 曲线图

2.4 联合检测 AFP、DCP 的 Fagan 列线图 Fagan 列线图分析联合检测 AFP 和 DCP 在 PHC 诊断中的结果表明,对任何检测前有 25% 概率患 PHC 的患者来说,联合检测 AFP 和 DCP 阳性时,患 PHC 的概率为 63%,联合检测 AFP 和 DCP 阴性时,则检测后患病概率降低为 4%。同样,当检测前概率为 50% 时,联合检测 AFP 和 DCP 阳性时,患 PHC 的概率为 84%,联合检测 AFP 和 DCP 阴性时,检测后患病概率降低为 12%。当检测前概率为 75% 时,联合检测 AFP 和 DCP 阳性时,患 PHC 的概率为 94%,联合检测 AFP 和 DCP 阴性时,检测后患病概率降低为 29%。见图 4。

2.5 单独检测和联合检测的结果比较 与单独检测 AFP 比较,联合检测 AFP、DCP 的 AUC 上升了

0.150 6, DOR 值上升了 21. 33, Q 指数上升了 0.132 7;与单独检测 DCP 比较,联合检测 AFP、DCP 的 AUC 上升了 0.016 0, DOR 值下降了 9. 01, Q 指数上升了 0.018 6。



注:A 为检测前概率为 25% 的 Fagan 列线图;B 为检测前概率为 50% 的 Fagan 列线图;C 为检测前概率为 75% 的 Fagan 列线图。

图 4 联合检测 AFP 和 DCP 的 Fagan 列线图

3 讨 论

目前国内应用 AFP、DCP 联合检测诊断 PHC 的方法尚未得到广泛应用,虽然公开发表的关于联合检测血清标志物诊断 HCC 的研究报道较多,但尚未有研究总结出诊断早期 PHC 的较好血清模型,鉴于公开发表的文献主要为少样本量、单中心的研究,本项目对这些文献进行一次 Meta 分析,为开展联合检测 AFP、DCP 诊断 PHC 研究提供有力的循证医学证据支持。

陈小红等^[23]研究表明在 HCC 患者中,AFP 和 DCP 水平无关,安云飞等^[24]研究表明在其他良性肝病中 DCP 具有比 AFP 更低的 FP 率,席强等^[25]研究表明在胃、结肠癌和其他肝病中 DCP 水平不升高,DCP 的血清半衰期(40~72 h)比 AFP 的半衰期(3~7 d)短很多,所以有更高的灵敏度和特异度。胡仁智等^[26]研究表明,联合检测 AFP 和 DCP 能提高 HCC 诊断的灵敏度和特异度,姚明解等^[27]表明术前高水平 AFP、DCP 的患者比低水平 AFP、DCP 的患者生存率低。

本研究 Meta 分析结果显示,联合检测 AFP、DCP 的灵敏度为 0.87(95%CI 0.85~0.88),特异度为 0.77(95%CI 0.75~0.79);联合检测的 DOR 值为 33.87(95%CI 19.94~57.52)、AUC 为 0.930 9、Q 指数为 0.866 2。联合检测 AFP、DCP 比单独检测 AFP、DCP 的 AUC 和 Q 指数均升高, DOR 值对比单独检测 DCP 有所下降,较高的灵敏度和 AUC 说明联

合检测不仅能提高 PHC 诊断的灵敏度,而且增加了诊断效能,因此联合检测在临床中可以作为 PHC 早期诊断的合适检测策略, Fagan 列线图表明联合检测 AFP、DCP 具有较好的临床应用价值。结果提示, AFP、DCP 的联合检测策略的临床价值更高,更具实用性。上述研究显示联合检测 AFP、DCP 的特异度比单独检测 AFP、DCP 的特异度分别降低 0.07、0.11,因此在联合检测 AFP、DCP 对 PHC 早期筛查和早期诊断中,针对少数高度怀疑 FP 的病例,需增加合适的检测指标来提高总体特异度,以进一步明确诊断依据。提高联合检测总体特异度需要更多的循证医学数据支持,是未来开展研究的探索之路。

为提高本次研究的可信度和降低研究风险,本次研究收集的文献比较全面,收集标准明确,但仍然存在不足之处:(1)纳入文献仅纳入公开发表的文献;(2)由于语言限制,本次研究分析仅为中英文文献;(3)没有纳入无法计算或通过统计学计算获得所需研究数据的文献;(4)没有纳入灵敏度或特异度计算结果不准确的文献;(5)没有纳入文献中未明确表明联合检测使用并联试验的文献。

综上所述,联合检测 AFP、DCP 对 PHC 早期筛查和诊断具有重要的意义和临床应用价值。在临床上综合血清肿瘤指标检测、影像学和病理学检查结果对 PHC 诊断进行综合分析判断,能更好地为临床确诊疾病提供参考依据。

参考文献

- [1] 吴孟超, 汤钊猷, 刘允怡, 等. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(2): 121-138.
- [2] TREVISANI F, DINTINO P E, MORSELLI—LABATE A M, et al. Serum alpha—fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease; influence of HBsAg and anti—HCV status[J]. J Hepatol, 2001, 34(4): 570-575.
- [3] INAGAKI Y, TANG W, MAKUUCHI M, et al. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker des- γ -carboxy prothrombin[J]. Liver Int, 2011, 31(1): 22-35.
- [4] ONO M, OHTA H, OHHIRA M, et al. Measurement of immunoreactive prothrombin, des-gamma-carboxy prothrombin, and vitamin K in human liver tissues: overproduction of immunoreactive prothrombin in hepatocellular carcinoma[J]. Am J Gastroenterol, 1990, 85(9): 1149-1154.
- [5] UEDA N, SHIRAHARA H, FUJIKAWA T, et al. Exon 2 deletion splice variant of gamma-glutamyl carboxylase causes des-gamma-carboxy prothrombin production in hepatocellular carcinoma cell lines[J]. Mol Oncol, 2008, 2(3): 241-249.
- [6] TANIGUCHI T, KISHI K, NAKAGAWA T, et al. Poly-(ADP-Ribose) polymerase-1 promotes prothrombin gene transcription and produces des-gamma-carboxy prothrombin in hepatocellular carcinoma[J]. Digestion, 2017, 95(3): 242-251.
- [7] 曹国强, 邢春阳, 孟雪芹, 等. 血清 PIVKA-II 检测在原发性肝癌患者中的临床意义[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(10): 864-868.
- [8] 高光剑, 潘耀振. PIVKA-II 及 AFP 对原发性肝癌的诊断价值[J]. 贵州医科大学学报, 2019, 44(1): 100-104.
- [9] 高明军. 去 γ -羧基凝血酶原对原发性肝癌的诊断价值研究[D]. 江苏: 东南大学, 2008.
- [10] 郝锐, 郑雪松, 张莲莲, 等. 5 种血清标志物在肝癌诊断中的应用价值[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(2): 125-127.
- [11] 黄述婧, 姜菲菲, 王颖, 等. AFP 与 PIVKA-II 联合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, 2016, 23(10): 1134-1138.
- [12] 李冰, 郭珊, 曹献芹. 异常凝血酶原和甲胎蛋白在原发性肝癌诊断和疗效监测中的应用[J]. 中国实用医刊, 2018, 45(8): 32-35.
- [13] 李冬玲, 尹光凤, 张淑琼, 等. PIVKA-II 和 AFP 在原发性肝癌的诊断和疗效监测的临床应用[J/CD]. 中华临床实验管理电子杂志, 2019, 7(4): 219-222.
- [14] 李恒, 涂从银. 血清维生素 K 缺乏诱导蛋白 II 检测对原发性肝癌的诊疗价值[J]. 肝胆胰外科杂志, 2019, 31(7): 412-416.
- [15] 罗丽丹, 张斌, 李江, 等. PIVKA-II 和 AFP 对原发性肝癌诊断价值的评估[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(14): 1721-1724.
- [16] 王敏, 张娜娜, 李芮, 等. 异常凝血酶原-II 与甲胎蛋白在原发性肝癌诊断中的应用价值分析[J]. 解放军医学院学报, 2019, 40(3): 247-251.
- [17] 温海娟. 血清 AFP、PIVKA-II 和 VEGF 联合检测对肝细胞癌的临床诊断价值研究[D]. 新疆: 新疆医科大学, 2019.
- [18] 文小艳, 欧明林, 陈洁晶, 等. 血清 PIVKA-II 与 AFP 联合检测在原发性肝癌临床诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(13): 1594-1597.
- [19] 席强. 血清 PIVKA-II 和 AFP 联合检测对原发性肝癌的诊疗价值[D]. 山东: 青岛大学, 2015.
- [20] 谢芳, 于乐成, 薛珠, 等. 基于 PIVKA-II、AFP 和 AFP-L3 不同组合模式的肝细胞癌筛查策略探讨[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(9): 1975-1979.
- [21] 徐冰. 血清甲胎蛋白和异常凝血酶原联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 健康大视野, 2020, (5): 85.
- [22] 郑海伦, 赵睿, 李大鹏, 等. 肿瘤标志物 DCP 和 AFP 在原发性肝癌中的诊断价值[J]. 中华全科医学, 2016, 14(1): 29-31.
- [23] 陈小红, 崔儒涛, 王宝恩, 等. PIVKA II 在肝细胞癌诊断中的价值[J]. 临床消化病杂志, 2002, 14(4): 156-159.
- [24] 安云飞, 蔡蓓, 苏真珍, 等. 血清 AFP、AFP-L3 和 PIVKA-II 在诊断肝癌中的临床应用评估[J/CD]. 中华临床实验管理电子杂志, 2019, 7(2): 75-79.
- [25] 席强, 孙桂荣, 丛培珊, 等. 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[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(12): 928-932.
- [26] 胡仁智, 赵世巧, 申波, 等. 血清甲胎蛋白及其异质体和异常凝血酶原对原发性肝癌的诊断价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(8): 634-637.
- [27] 姚明解, 陈华楠, 钱相君, 等. 乙型肝炎病毒感染相关肝癌患者术前异常凝血酶原和甲胎蛋白水平对其预后影响的研究[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(7): 640-643.

(收稿日期: 2021-01-18 修回日期: 2021-04-10)