

肿瘤标记物在肝癌患者血清中的表达及其诊断价值

羊文芳^{1,2}, 郑文雯³, 苏显都⁴, 余平¹

¹中南大学湘雅医学院 基础医学免疫学系, 湖南长沙 410013; ²儋州市第一人民医院 检验科, 海南儋州 571700; ³中山大学第六附属医院 检验科, 广东广州 510655; ⁴海南省农垦那大医院 检验科, 海南儋州 571700

摘要: 目的 探讨血清高尔基体蛋白 73(golgi protein 73, GP73)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(glypican 3, GPC3)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、甲胎蛋白异质体 3(alpha-fetoprotein Lens culinaris agglutinin 3, AFP-L3)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)在原发性肝癌(primary hepatic cancer, PHC)中的表达及临床意义。方法 招募2013年5月-2015年6月湘雅医院82例原发性肝癌、60例肝硬化、60例慢性肝炎患者及40例健康对照者。采用酶联免疫分析方法定量检测研究对象血清GP73和GPC3,微量离心柱法分离AFP-L3,电化学发光法测定AFP和CEA,并应用Logistic回归和ROC曲线评价各指标在PHC诊断中的价值。结果 原发性肝癌组血清GP73、GPC3、AFP、AFP-L3、CEA水平均明显高于其他3组($P < 0.05$);肝硬化组血清GP73、GPC3、AFP、CEA水平均明显高于慢性肝炎组和对照组($P < 0.05$);慢性肝炎组血清GP73、GPC3、AFP、AFP-L3水平均明显高于对照组($P < 0.05$)。原发性肝癌组血清GP73与GPC3、AFP、AFP-L3水平呈明显正相关($r=0.563, P=0.000; r=0.527, P=0.008; r=0.542, P=0.000$);肝硬化组血清GP73与GPC3、AFP-L3水平呈明显正相关($r=0.602, P=0.000; r=0.517, P=0.004$)。ROC曲线分析显示,单项检测中AFP-L3的AUC为0.838(95% CI: 0.760~0.891)和诊断准确性(84.7%)最高。血清肿瘤标记物5项联合检测的AUC为0.884(95% CI: 0.836~0.947)和诊断准确性(89.6%)均高于各单项检测。多元Logistic回归分析显示,GP73、GPC3、AFP、AFP-L3和CEA进入回归模型,其对PHC的诊断模型为 $\text{Logit}P=2.63 + 0.025\text{GP73} + 0.056\text{GPC3} + 0.011\text{AFP} + 0.015\text{AFP-L3} + 0.057\text{CEA}$ 。结论 血清肿瘤标记物可作为早期诊断和鉴别诊断PHC的良好指标,联合检测可明显提高诊断PHC的准确性。

关键词: 原发性肝癌;血清肿瘤标记物;诊断

中图分类号: R 735.7 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2016)09-0977-05 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2016.09.016
网络出版时间: 2016-07-21 08:52 网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20160721.0852.004.html

Expression and diagnostic value of serum tumor markers in patients with hepatic cancer

YANG Wenfang^{1,2}, ZHENG Wenwen³, SU Xiandu⁴, YU Ping¹

¹Department of Immunology, College of Basic Medical Sciences, Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, Hunan Province, China; ²Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Danzhou, Danzhou 571700, Hainan Province, China; ³Department of Clinical Laboratory, the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, Guangdong Province, China; ⁴Department of Clinical Laboratory, Hainan Nongken Nada Hospital, Danzhou 571700, Hainan Province, China

Corresponding author: YU Ping. Email: yuping1953@sina.com

Abstract: Objective To explore the expression of serum golgi protein 73 (GP73), glypican 3 (GPC3), alpha-fetoprotein (AFP), alpha-fetoprotein Lens culinaris agglutinin 3 (AFP-L3), carcinoembryonic antigen (CEA) in primary hepatocellular carcinoma (PHC) and their clinical significance. **Methods** Eighty-two patients with PHC and 60 patients with liver cirrhosis, 60 patients with chronic hepatitis and 40 healthy controls in Xiangya Hospital from May 2013 to June 2015 were enrolled in this study. The serum GP73 and GPC3 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the AFP-L3 was separated by micro column method. Determination of AFP and CEA were tested by electrochemical luminescence method. Logistic regression and ROC curve were adopted to evaluate the values of these indexes in the diagnosis of PHC. **Results** The levels of serum GP73, GPC3, AFP, AFP-L3 and CEA in primary liver cancer group were significantly higher than those in other three groups ($P < 0.05$), the levels of serum GP73, GPC3, AFP, CEA in liver cirrhosis group were significantly higher than those in chronic hepatitis group and control group ($P < 0.05$), and the levels of serum GP73, GPC3, AFP, AFP-L3 in chronic hepatitis group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). Serum GP73 was positively correlated with GPC3, AFP, AFP-L3 in primary hepatic cancer group ($r=0.563, P=0.000; r=0.527, P=0.008; r=0.542, P=0.000$), and it was also positively correlated with GPC3 and AFP-L3 in liver cirrhosis group ($r=0.602, P=0.000; r=0.517, P=0.004$). ROC curve analysis showed that the AUC (0.838, 95% CI: 0.760 - 0.891) and diagnostic accuracy rate (84.7%) of AFP-L3 were the highest. Combination of serum tumor markers' AUC (0.884, 95% CI: 0.836 -

收稿日期: 2016-02-15

作者简介: 羊文芳, 女, 在读硕士, 主管检验师。研究方向: 临床医学免疫学。Email: 1234567yy@163.com

通信作者: 余平, 女, 教授, 博士生导师。Email: yuping1953@sina.com

0.947) and the diagnostic accuracy rate (89.6%) were greater than the single detection. Multivariate Logistic regression analysis showed that GPC3, AFP, GP73, AFP-L3 and CEA entered the regression model, and the model was: $\text{Logit}P=2.63 + 0.025\text{GP73} + 0.056\text{GPC3} + 0.011\text{AFP} + 0.015\text{AFP-L3} + 0.057\text{CEA}$. **Conclusion** Serum tumor markers can be used as indicators for early diagnosis and differential diagnosis of PHC, and combined detection can significantly improve the accuracy of the diagnosis of PHC.

Keywords: primary hepatic cancer; serum tumor markers; diagnosis

近年来我国原发性肝癌 (primary hepatic cancer, PHC) 发病率呈逐年上升趋势^[1]。PHC 病程发展快、预后差、死亡率高, 及时准确的诊断和治疗是延长患者生存期的关键。血清甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) 是目前临床上最常用的肿瘤标记物, 但有 20% ~ 30% 的 PHC 患者 AFP 呈阴性或低浓度表达, 还有部分非恶性肿瘤的慢性肝病患者 AFP 升高^[2]。越来越多的研究表明, 血清高尔基体蛋白 73 (golgi protein 73, GP73)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3 (glypican 3, GPC3)、甲胎蛋白异质体 3 (alpha-fetoprotein Lens culinaris agglutinin 3, AFP-L3)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 与 PHC 的发生、发展及预后相关, 对 PHC 早期诊断具有重要意义^[3-4]。本研究分析 GP73、GPC3、AFP、AFP-L3 及 CEA 在 PHC 中的表达, 探讨其在 PHC 早期诊断中的临床价值。

对象和方法

1 研究对象 收集 2013 年 5 月 - 2015 年 6 月湘雅医院收治的 PHC 患者 82 例, 其中男性 54 例, 女性 28 例, 年龄 37 ~ 76 (53.68 ± 10.46) 岁, 诊断符合卫生部“原发性肝癌诊断规范 (2011 年版)”诊断标准^[5]。另选取我院同期肝硬化患者 60 例, 其中男 44 例, 女 16 例, 年龄 35 ~ 80 (51.42 ± 11.27) 岁; 慢性肝炎患者 60 例, 其中男 35 例, 女 25 例, 年龄 33 ~ 75 (50.26 ± 11.70) 岁; 健康对照者 40 例, 其中男 24 例, 女 16 例, 年龄 40 ~ 68 (50.20 ± 10.62) 岁。所有研究对象均签署知情同意书。

2 检测方法 所有研究对象均清晨空腹取静脉血 5 ml, 3 500 r/min, 离心 10 min, 留取血清, -70℃ 冻存待检。酶联免疫分析法 (双抗体夹心法) 定量检测血清 GP73、GPC3, 微量离心柱法分离 AFP-L3, 计算 AFP-L3 占总 AFP 的比例 (%), 所用酶联免疫分析试剂盒为美国 Abcam 公司制造; 电化学发光法检测 AFP 和 CEA, 仪器为罗氏 2010 电化学发光仪及配套试剂。以 $\text{GP73} \geq 150 \mu\text{g/L}$, $\text{GPC3} \geq 10 \mu\text{g/L}$, $\text{AFP-L3} \geq 10\%$, $\text{AFP} \geq 20 \text{ ng/ml}$, $\text{CEA} \geq 5 \text{ ng/ml}$ 为阳性判断标准。

3 研究方法 酶联免疫分析法、微量离心柱法和电化学发光法检测各组血清 GP73、GPC3、AFP、

AFP-L3 及 CEA 的表达水平, 应用多元 Logistic 回归和 ROC 曲线分析其在 PHC 患者中的诊断价值。分析各指标单项检测与联合检测在原发性肝癌组和肝硬化组中的阳性率。分析原发性肝癌组和肝硬化组血清 GP73 与 GPC3、AFP、AFP-L3、CEA 的相关性。

4 统计学方法 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 SNK-Q 检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验。相关分析采用 Spearman 相关, 多元 Logistic 回归和 ROC 曲线分析 GP73、GPC3、AFP、AFP-L3 和 CEA 在 PHC 诊断中的价值, ROC 曲线下的面积 (area under curve, AUC) 比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 各组血清 GP73、GPC3、AFP、AFP-L3 和 CEA 水平比较 原发性肝癌组血清 GP73、GPC3、AFP、AFP-L3、CEA 水平均明显高于肝硬化组、慢性肝炎组和对照组 ($P < 0.05$)。肝硬化组血清 GP73、GPC3、AFP、CEA 水平均明显高于慢性肝炎组和对照组 ($P < 0.05$)。慢性肝炎组血清 GP73、GPC3、AFP、AFP-L3 水平均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2 原发性肝癌组和肝硬化组单项与联合检测阳性率比较 原发性肝癌组血清 GP73、GPC3、AFP、AFP-L3、CEA、GP73+GPC3、GP73+GPC3+AFP、AFP+AFP-L3+CEA 和 GP73+GPC3+AFP+AFP-L+CEA 的阳性率均明显高于肝硬化组 ($P < 0.05$)。GP73+GPC3+AFP、AFP+AFP-L3+CEA 和 GP73+GPC3+AFP+AFP-L+CEA 联合检测的阳性率高于单项检测。见表 2。

3 原发性肝癌组和肝硬化组 GP73 与 GPC3、AFP、AFP-L3、CEA 的相关性分析 原发性肝癌组血清 GP73 与 GPC3、AFP、AFP-L3 呈明显正相关 ($P < 0.01$), 而与 CEA 无明显相关性 ($P > 0.05$)。肝硬化组血清 GP73 与 GPC3、AFP-L3 呈明显正相关 ($P < 0.01$), 而与 AFP、CEA 无明显相关性 ($P > 0.05$)。见表 3。

4 ROC 曲线分析血清肿瘤标记物对 PHC 的诊断价

表 1 各组血清 GP73、GPC3、AFP、AFP-L3 和 CEA 水平比较

Tab. 1 Comparison of levels of serum GP73, GPC3, AFP, AFP-L3 and CEA in each group ($\bar{x} \pm s$)

Group	GP73 ($\mu\text{g/L}$)	GPC3 ($\mu\text{g/L}$)	AFP (ng/ml)	AFP-L3 (%)	CEA (ng/ml)
Primary hepatic cancer group (n=82)	315.23 \pm 217.56 ^{abc}	127.45 \pm 50.82 ^{abc}	262.40 \pm 279.16 ^{abc}	17.24 \pm 5.38 ^{abc}	6.28 \pm 2.84 ^{abc}
Liver cirrhosis group (n=60)	158.78 \pm 101.76 ^{ab}	47.76 \pm 22.64 ^{ab}	128.42 \pm 124.25 ^{ab}	11.40 \pm 5.16	4.60 \pm 3.02 ^{ab}
Chronic hepatitis group (n=60)	76.32 \pm 28.60 ^a	8.35 \pm 3.67 ^a	30.43 \pm 17.26 ^a	9.82 \pm 4.05 ^a	1.87 \pm 0.82
Control group (n=40)	35.77 \pm 17.24	3.26 \pm 1.52	4.70 \pm 2.25	5.27 \pm 2.26	1.12 \pm 0.44
F	168.320	86.450	152.670	4.270	1.650
P	0.000	0.007	0.003	0.028	0.041

^aP < 0.05, vs control group; ^bP < 0.05, vs chronic hepatitis group; ^cP < 0.05, vs liver cirrhosis group

表 2 两组血清标记物单项与联合检测阳性率比较

Tab. 2 Comparison of positive rate of combined or single detection of serum markers in two groups (n, %)

Index	Primary hepatic cancer group (n=82)	Liver cirrhosis group (n=60)	χ^2	P
GP73	47(57.3)	17(28.3)	11.757	0.001
GPC3	41(50.0)	19(31.7)	4.773	0.029
AFP	54(65.9)	24(40.0)	9.355	0.002
AFP-L3	55(67.1)	22(36.7)	12.906	0.000
CEA	48(58.5)	20(33.3)	8.819	0.003
GP73+GPC3	52(63.4)	22(36.7)	9.933	0.002
GP73+GPC3+AFP	60(73.2)	25(41.7)	14.312	0.000
AFP+AFP-L3+CEA	64(78.0)	24(40.0)	19.975	0.000
GP73+GPC3+AFP+AFP-L3+CEA	73(89.0)	27(45.0)	32.240	0.000

值 GP73、GPC3、AFP、AFP-L3、CEA 和 GP73+GPC3+AFP+AFP-L3+CEA 的 AUC 分别为 0.816、0.780、0.826、0.838、0.657 和 0.884，与 AUC=0.5 比较差异有统计学意义 (P < 0.01)。见图 1。单项检测中 AFP-L3 的 AUC 和诊断准确性最高，分别为 0.838 和 84.7%。GP73+GPC3+AFP+AFP-L3+CEA 联合检测的 AUC 和诊断准确性均高于各单项检测，分别为 0.884 和 89.6%。

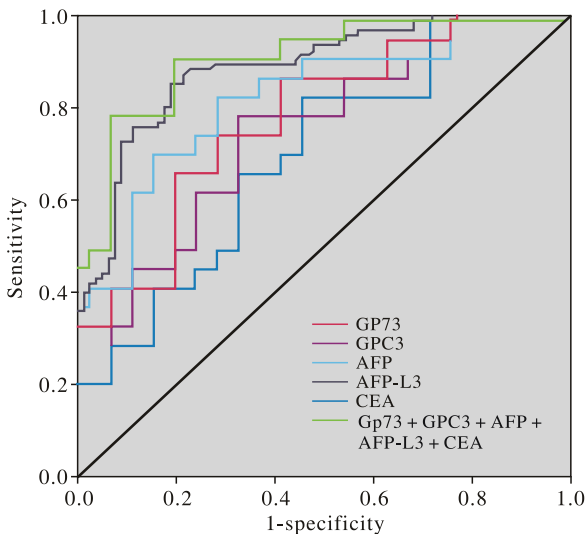


图 1 血清肿瘤标记物在 PHC 诊断中的 ROC 曲线
Fig.1 ROC curve of serum tumor markers in diagnosis of PHC

5 血清肿瘤标记物预测原发性肝癌的 Logistic 回归分析 以有无原发性肝癌为因变量，GP73、GPC3、AFP、AFP-L3 和 CEA 等指标作为自变量，经多元 Logistic 回归，筛选出有意义的变量为 GP73、GPC3、AFP、AFP-L3 和 CEA。其对 PHC 的诊断模型为 $\text{LogitP} = 2.63 + 0.025\text{GP73} + 0.056\text{GPC3} + 0.011\text{AFP} + 0.015\text{AFP-L3} + 0.057\text{CEA}$ 。见表 4。

表 3 两组血清 GP73 与 GPC3、AFP、AFP-L3、CEA 的相关性分析

Tab. 3 Correlation analysis of serum GP73 with GPC3, AFP, AFP-L3 and CEA in two groups

	Primary hepatic cancer group (n=82)		Liver cirrhosis group (n=60)	
	r	P	r	P
GPC3	0.563	0.000	0.602	0.000
AFP	0.527	0.008	0.326	0.068
AFP-L3	0.542	0.000	0.517	0.004
CEA	0.134	0.083	0.218	0.084

表 4 血清肿瘤标记物预测原发性肝癌的 Logistic 回归分析
Tab. 4 Logistic regression analysis of serum tumor markers as predictors to PHC

Index	B	S \bar{x}	χ^2	OR	95% CI	P
GP73	0.025	0.004	23.576	1.092	1.040-1.147	0.000
GPC3	0.056	0.020	9.378	1.153	1.103-1.226	0.004
AFP	0.011	0.006	7.268	1.087	1.024-1.138	0.001
AFP-L3	0.015	0.003	10.162	1.240	1.184-1.310	0.000
CEA	0.057	0.024	9.246	1.064	1.010-1.122	0.012

讨 论

多种肿瘤标记物联合检测在肿瘤的辅助诊断、鉴别诊断、疗效观察、病情监测以及预后评估中具有一定的价值。越来越多的研究发现, PHC 患者的胆管上皮细胞中 GP73 呈高水平表达, 参与细胞黏附、信号传导、机体免疫调节及炎症反应, 影响蛋白质的分泌和稳定性^[6-7]。GPC3 是一类分布在细胞膜表面的蛋白聚糖, 能通过一系列细胞表面受体传导的信号来调节细胞形态和各种细胞行为如黏附、增殖、迁移、存活和分化^[8-9]。研究发现, GPC3 在正常肝组织中几乎不表达, 而在肝细胞发生癌变时可异常表达, 激活的 GPC3 可通过多种信号传导通路促进肝细胞恶性转化, 增强其侵袭转移能力^[10-11]。GPC3 参与 Wnt 和 Hh 信号通路、成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子、骨形成蛋白和转化生长因子 β 等多个与肿瘤发生和发展密切相关的信号通路的调节^[12-13]。AFP 作为肿瘤标记物, 是目前临床上最常用和最有价值的血清学诊断指标, 但有部分 PHC 患者血清 AFP 水平呈现阴性或低浓度状态, 给早期诊断 PHC 带来困难。AFP-L3 是肝癌细胞特异性 AFP, 对原发性肝癌的临床诊断具有很高的实用价值^[14]。CEA 在诊断恶性消化道肿瘤中有一定价值, 尤其对内胚层分化来的恶性肿瘤具有较高的敏感度。CEA 在肝癌患者中也可升高, 其升高程度与癌细胞的数量、肿瘤转移和复发密切相关。

本研究结果显示, 原发性肝癌组血清 GP73、GPC3、AFP、AFP-L3、CEA 水平均明显高于肝硬化组、慢性肝炎组和对照组; 肝硬化组血清 GP73、GPC3、AFP、CEA 水平均明显高于慢性肝炎组和对照组; 慢性肝炎组血清 GP73、GPC3、AFP、AFP-L3 水平均明显高于对照组。提示随着肝疾病的进展, 血清 GP73、GPC3、AFP、AFP-L3、CEA 表达呈升高的趋势, 与相关文献报道结果相似^[15]。原发性肝癌组血清 GP73、GPC3、AFP、AFP-L3、CEA、GP73+GPC3、GP73+GPC3+AFP、AFP+AFP-L3+CEA 和 GP73+GPC3+AFP+AFP-L3+CEA 的阳性率均明显高于肝硬化组, 血清肿瘤标记物联合检测的阳性率高于单项检测。提示血清肿瘤标记物单项检测诊断 PHC 敏感度和特异度不高, 可能会造成漏诊, 联合检测可提高 PHC 的诊断效能, 与既往研究结果一致^[16]。原发性肝癌组血清 GP73 与 GPC3、AFP、AFP-L3 呈明显正相关, 而与 CEA

无明显相关性。应用 ROC 曲线评价血清肿瘤标记物在 PHC 诊断中的价值, 发现 GP73、GPC3、AFP、AFP-L3、CEA 和 GP73+GPC3+AFP+AFP-L3+CEA 的 AUC 分别为 0.816、0.780、0.826、0.838、0.657 和 0.884, 单项检测中 AFP-L3 的 AUC 和诊断准确性最高, 分别为 0.838 和 84.7%。5 项联合检测的 AUC 和诊断准确性均高于各单项检测, 分别为 0.884 和 89.6%。多元 Logistic 回归筛选出有意义的变量为 GP73、GPC3、AFP、AFP-L3 和 CEA, 与相关文献报道一致^[17-18]。本研究 Logistic 回归模型显示, GP73、GPC3、AFP、AFP-L3 和 CEA 对 PHC 具有一定的诊断价值。

综上所述, 单项检测以 AFP-L3 的诊断价值最好, 但与 GP73、GPC3 和 AFP 的差异不大; 联合检测的 AUC 高于所有单项检测, 从而进一步表明了血清肿瘤标记物联合检测有助于提高 PHC 的诊断价值。

参考文献

- 1 Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update [J]. *Hepatology*, 2011, 53 (3): 1020-1022.
- 2 武永乐, 李冰, 刘晖, 等. GPC3 对 AFP 阴性乙型肝炎病毒相关肝细胞癌的诊断价值 [J]. *北京医学*, 2013, 35 (6): 416-419.
- 3 赵睿, 王启之. 肝癌诊断的肿瘤标志物研究进展 [J]. *国际消化病杂志*, 2013, 33 (1): 29-31.
- 4 陈洁, 姚敏, 姚登福. 磷脂酰肌醇蛋白多糖-3 介导的信号通路在肝癌靶向治疗 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2013, 29 (1): 77-80.
- 5 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范 (2011 年版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27 (11): 1141-1159.
- 6 Ba MC, Long H, Tang YQ, et al. GP73 expression and its significance in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a review [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012, 5 (9): 874-881.
- 7 张琼月. 肿瘤标志物在早期肝癌诊断中的价值 [J]. *医学综述*, 2016, 22 (1): 76-79.
- 8 Baumhoer D, Tornillo L, Stadlmann S, et al. Glypican 3 expression in human nonneoplastic, preneoplastic, and neoplastic tissues: a tissue microarray analysis of 4, 387 tissue samples [J]. *Am J Clin Pathol*, 2008, 129 (6): 899-906.
- 9 杨素丽, 谢风. 肿瘤标志物检测应用于原发性肝癌的研究进展 [J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19 (11): 1981-1982.
- 10 Liu S, Li Y, Chen W, et al. Silencing glypican-3 expression induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 419 (4): 656-661.
- 11 Nobuoka D, Motomura Y, Shirakawa HA, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma induces glypican-3 peptide-specific cytotoxic T lymphocytes [J]. *Int J Oncol*, 2012, 40 (1): 63-70.
- 12 Buchanan C, Stigliano I, Garay-Malpartida HM, et al. Glypican-3 reexpression regulates apoptosis in murine adenocarcinoma mammary cells modulating PI3K/Akt and p38MAPK signaling pathways [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 119 (3): 559-574.

(上接979页)

- 13 Sakurai M, Shibata K, Umezu T, et al. Growth-suppressing function of glypican-3 (GPC3) via insulin like growth factor II (IGF-II) signaling pathway in ovarian clear cell carcinoma cells [J] . *Gynecol Oncol*, 2010, 119 (2) : 332-336.
- 14 Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, et al. AFP, AFP-L3, DCP, and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HCC [J] . *J Gastroenterol*, 2010, 45 (12) : 1272-1282.
- 15 史玉玲. 血清 AFP-L3, GP73 联合检测对原发性肝癌早期诊断价值 [J] . *北华大学学报 (自然科学版)*, 2013, 14 (5) : 569-571.
- 16 徐万菊, 韩玉刚, 张芊, 等. 甲胎蛋白异质体与高尔基体蛋白 73 在甲胎蛋白低浓度肝细胞癌诊断中的意义 [J] . *中华检验医学杂志*, 2012, 35 (2) : 174-176.
- 17 Morota K, Nakagawa M, Sekiya R, et al. A comparative evaluation of Golgi protein-73, fucosylated hemopexin, alpha-fetoprotein, and PIVKA-II in the serum of patients with chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma [J] . *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49 (4) : 711-718.
- 18 杨颖, 肖蕾, 毛睿, 等. 高尔基体糖蛋白 73 的表达特征及其对肝癌与肝硬化的鉴别诊断价值 [J] . *中华肝脏病杂志*, 2012, 20 (12) : 920-924.