

· 论著 ·

肿瘤标志物检测对老年肝硬化患者的临床诊断价值

杜帅格* 苌哲宗

平煤神马医疗集团总医院 (河南 平顶山 467000)

【摘要】目的 分析总结肝硬化诊断和预测预后方面肿瘤标志物的临床价值。**方法** 选择2020年2月到2022年2月我院收治的老年肝硬化患者116例展开研究, 并选择同期健康体检者90例进行对照, 所有患者均测定肿瘤标志物。以SPSS 22.0版本统计学软件对本次研究中数据进行对比研究, 回顾分析疾病组与健康组患者的肿瘤标志物测定结果差异、不同程度肝硬化患者的肿瘤标志物差异、疾病组患者中肝功能相关指标差异, 同时结合肿瘤标志物差异、不同标志物单项检测和联合检测对于肝硬化的诊断效果。**结果** 肝硬化患者的糖类抗原125(CA125)、糖类抗原19-9(CA19-9)、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)指标平均水平与健康组相比存在较大数据差异, $P<0.05$ 。C级患者的肿瘤标志物平均水平均显著高于A级和B级, 数据差异显著, $P<0.05$ 。肝功能生化指标升高患者的各项肿瘤标志物均与生化指标正常患者相比均有一定程度提升, 但均未达到统计学标准, $P>0.05$ 。各项肿瘤标志物指标联合检测的灵敏度、特异度和诊断符合率均显著高于单项指标, 水平差异显著, $P<0.05$ 。**结论** 肿瘤标志物的联合检测可实现对肝硬化患者的诊断, 可以达到对患者预后情况的评价, 可以实现对肝硬化病情严重程度的准确评价, 对于老年肝硬化的早期检测和及时治疗提供可靠支持, 值得推广。

【关键词】 肝硬化; 肿瘤标志物; 联合检测; 临床价值

【中图分类号】 R657.3+1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.07.027

Clinical Diagnostic Value of Tumor Markers in Elderly Patients with Liver Cirrhosis

DU Shuai-ge*, CHANG Zhe-zong.

Pingmei what medical group General Hospital 467000, Pingdingshan 467000, Henan Province, China

Abstract: Objective To analyze and summarize the clinical value of tumor markers in the diagnosis and prognosis of liver cirrhosis. **Methods** A total of 116 elderly patients with cirrhosis admitted to our hospital from February 2020 to February 2022 were selected for study, and 90 patients with healthy examination in the same period were selected for control, and tumor markers were determined in all patients. With SPSS 22.0 version statistics software to compare the data in this study, the review analysis of disease group and healthy patients, tumor markers of cirrhosis and liver function related index differences, while combining the difference of tumor markers, different markers individual detection and combined detection for the diagnosis of liver cirrhosis. **Results** The mean level of glucose antigen 125 (CA125), glucose antigen 19-9 (CA19-9), alpha-fetoprotein (AFP), and carcinoembryonic antigen (CEA) index in cirrhosis patients had large data differences compared with the healthy group, $P<0.05$. The mean levels of tumor markers were all significantly higher than grade A and B, and the data varied significantly, $P<0.05$. All tumor markers of patients with elevated biochemical indexes of liver function improved to a certain extent compared with patients with normal biochemical indexes, but none of them did not meet the statistical criteria, $P>0.05$. The sensitivity, specificity and diagnostic coincidence rate of the combined tumor marker indexes were significantly higher than those of the individual markers, and the level difference was significant, $P<0.05$. **Conclusion** The combined detection of tumor markers can achieve the diagnosis of cirrhosis patients, the evaluation of the prognosis of patients, the accurate evaluation of the severity of cirrhosis, and provide reliable support for the early detection and timely treatment of cirrhosis in the elderly, which is worth popularizing.

Keywords: Liver Cirrhosis; Tumor Markers; Combined Detection; Clinical Value

从世界卫生组织统计数据显示, 约有30%的人口感染乙型肝炎病毒, 我国属于乙型肝炎病毒的高危区域, 约有9.1%的人群乙型肝炎病毒的表面抗原呈现阳性。乙型肝炎病毒在人体当中会不断的复制, 从而导致肝脏遭受破坏并出现纤维化改变, 临床中每年约有2.6%至3.0%的乙型肝炎病毒患者病情会不断发展最终出现肝硬化, 从而导致肝癌的形成^[1-2]。乙型肝炎病毒所导致的肝细胞癌变的疾病发生率近些年有明显的提升。肝硬化属于临床中有着典型疾病表现的病症, 临床中诊断难度相对较高, 同时大多数的肝硬化患者因为缺乏典型症状, 导致患者在确诊时已经属于中晚期, 此时部分患者甚至转化成为了肝癌, 导致临床治疗难度显著提升, 同时患者的预后相对较差^[3-4]。所以在临床中积极建立肝硬化的有效检测技术, 临床中疾病的及时发现、积极治疗是保障患者远期预后的关键。目前对于肝硬化的诊断最可靠的形式在于组织活检, 但是因为这一检测技术本身有着创伤性问题, 导致许多高龄患者无法耐受, 所以在临床中无法有效普及, 特别是早期检测方面的应用效果不理想^[5-6]。近些年有研究认为, 多种与肝癌有关的肿瘤标志物, 在肝硬化方面的表现有明显的提升, 但是相关的研究并不多^[7-8]。对此, 为了进一步提高老年肝硬化患者的早期预后效果, 本文基于对比方式探究肝硬化患者接受肿瘤标志物检测的临床价值与疾病诊断的准确性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2020年2月到2022年2月我院收治并手术治疗

的老年肝硬化患者进行研究, 并选择同期健康体检者进行对照。疾病组总共入选老年肝硬化患者116例, 男71例、女45例, 年龄 (68.61 ± 5.20) 岁, 病程 (2.81 ± 0.61) 年; 健康组入选健康体检者90例, 男51例、女39例, 年龄 (68.20 ± 3.21) 岁。一般资料的分组数据对比差异无统计学价值, $P>0.05$ 。

分级判断标准: 基于Child-Pugh肝功能分级判断为ABC三级。其中A级患者为5至6分, 患者的肝功能相对较好。B级患者为7至9分, 肝功能中等。C级为10至15分, 肝功能损伤严重。

入选标准: 满足《慢性乙型肝炎防治指南》的疾病诊断标准; 患者与家属对研究高度认可; 年龄在60岁以上; 对研究知情且自愿接受肿瘤标志物检测。排除标准: 年龄在60岁以内; 存在明显的肝肾功能损伤病症; 存在明显的恶性肿瘤疾病; 对研究不认可。

1.2 方法 对所有受检者进行肿瘤标志物检测。让肝硬化、健康体检者在清晨采取空腹静脉血3mL, 使用3000转/分钟的速率进行离心处理, 持续10分钟。分离的上清液应储存在零下20°C的冰箱中, 并等待进一步检测。我们将使用电化学发光法对肿瘤标志物CA125、CA19-9、AFP和CEA进行检测。检测仪器设备选用德国罗氏公司Cobas e 601, 并选择配套试剂与质控品。肝功能生化指标中丙氨酸氨基转移酶应用丙氨酸底物法进行检测术, 对于直接胆红素应用亚硝酸盐氧化法法进行检测, 总胆汁酸应用酶循环法进行检测, 所有上述指标将使用日立7600全自动生化分析仪进行检测。

【第一作者】 杜帅格, 女, 主管检验师, 主要研究方向: 临床检验诊断。E-mail: dxg78963@126.com

【通讯作者】 杜帅格

定。所有操作将严格按照相关程序进行，并实施质量控制措施。

1.3 观察指标 回顾分析疾病组与健康组患者的肿瘤标志物测定结果差异、不同程度肝硬化患者的肿瘤标志物差异、疾病组患者中肝功能生化指标正常和异常患者肿瘤标志物差异以及不同标志物单项检测和联合检测对于肝硬化的诊断效果。

结果判断的标准：肿瘤标志物的参考标准：CA125为0至35U/mL、CA19-9为0至27U/mL、CEA为0至5.0ng/mL，AFP为0至7.0ng/mL。在检测结果超过判断值时定义为阳性，联合检测时如果有至少两项指标为阳性则判断为阳性。

1.4 统计学分析 使用SPSS 22.0软件做统计学结果分析。以 $P<0.05$ 时视为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 健康组和疾病组肿瘤标志物指标差异 肝硬化患者的

表1 健康组和疾病组患者的指标差异

组别	CA125(U/mL)	CA19-9(U/mL)	AFP(ng/mL)	CEA(ng/mL)
疾病组(n=116)	186.24±110.24	78.24±20.34	51.24±13.44	8.24±1.61
健康组(n=90)	8.24±1.61	12.13±2.61	1.61±0.52	1.60±0.44
t值	12.201	13.300	15.207	14.201
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表3 肝硬化程度与不同生化指标关系

分级标准	CA125(U/mL)		
	ALT	DBiL	TBA
正常	193.24±125.41	182.64±105.33	193.24±58.61
异常	199.62±126.24	190.30±133.21	216.43±119.51
t值	1.301	3.201	6.415
P值	>0.05	>0.05	>0.05

续表3

分级标准	CA19-9(U/mL)		
	ALT	DBiL	TBA
正常	70.24±29.34	70.34±25.24	70.14±13.22
异常	73.24±34.24	79.24±34.20	73.41±23.41
t值	0.951	1.620	1.625
P值	>0.05	>0.05	>0.05

续表3

分级标准	AFP(ng/mL)		
	ALT	BDiL	TBA
正常	41.34±21.51	49.34±20.51	46.44±21.34
异常	60.24±21.61	52.41±21.34	54.61±20.34
t值	3.341	2.714	2.912
P值	>0.05	>0.05	>0.05

续表3

分级标准	CEA(ng/mL)		
	ALT	BDiL	TBA
正常	7.51±1.13	7.92±1.34	7.24±0.43
异常	8.13±0.61	8.33±1.41	8.20±1.09
t值	3.989	4.010	1.204
P值	>0.05	>0.05	>0.05

CA125、CA19-9、AFP、CEA指标平均水平与健康组相比有统计学显著性意义， $P<0.05$ ，详见表1。

2.2 不同程度肝硬化患者的肿瘤标志物水平差异 基于Child-Pugh分级标准116例患者最终A级患者31例、B级55例、C级30例。其中C级患者的肿瘤标志物平均水平均显著高于A级和B级，数据差异显著， $P<0.05$ ，详见表2。

2.3 肝功能生化指标正常和异常的肿瘤标志物差异 肝功能生化指标升高患者的各项肿瘤标志物均与生化指标正常患者相比均有一定程度提升，但均未达到统计学标准， $P>0.05$ ，详见表3。

2.4 不同指标单项检测和联合检测水平差异 单项肿瘤标志物检测的灵敏度在41.6至62.1%，特异度在80%至93%，诊断符合率为64.3%至74.5%。各项肿瘤标志物指标联合检测的灵敏度、特异度和诊断符合率均显著高于单项指标，水平差异显著， $P<0.05$ ，详见表4。

表2 肝硬化程度与肿瘤标志物关系

分级标准	CA125(U/mL)	CA19-9(U/mL)	AFP(ng/mL)	CEA(ng/mL)
A(n=31)	37.51±26.41	61.24±27.51	13.34±5.24	7.24±1.33
B(n=55)	188.24±110.33	81.24±35.41	53.31±21.41	8.22±1.09
C(n=30)	352.24±135.41	95.71±30.71	85.24±27.66	8.41±1.61
t值	16.240	17.114	12.241	14.602
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表4 不同指标单项检测和联合检测水平差异[n(%)]

组别	灵敏度	特异度	诊断符合率
CA125	57.3%	81.6%	68.7%
CA19-9	61.3%	91.4%	74.2%
CEA	62.1%	80.3%	66.3%
AFP	41.6%	88.7%	64.5%
联合检测	83.3%	96.0%	92.4%
χ^2 值	23.241	19.414	19.502
P值	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

临床上，肿瘤标志物的检测应用广泛，其主要针对肝硬化高危患者进行筛查和良性、恶性肿瘤的鉴别。肿瘤标志物合成以及分泌的过程相当复杂，受到多种体内因素的影响。机体组织的损伤和修复状态的改变会直接影响肿瘤标志物在血清中的水平。在某些正常组织或良性病变的情况下，这种影响尤为显著，肿瘤标志物的水平会出现一定程度的改变^[9-10]。CA125广泛分泌在子宫内膜、腹膜等组织细胞当中，肺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌等患者的血清中显示异常的情况^[11]。CA19-9是一种糖蛋白肿瘤标志物，在胰腺癌、结肠癌和恶性肿瘤患者的血清中，其浓度可增加数十倍^[12]。AFP属于一种基于胚胎肝脏、卵黄囊上皮形成的胚胎性血清蛋白，其主要是因为胚胎胃肠道上皮生成。在正常状况之下，AFP在胚胎期浓度相对较高，在健康人体内一般在20μg/L以内。在病理状况之下，AFP水平提升往往发生在肝硬化、肝细胞肝癌和肝炎等疾病，其属于肝细胞肝癌的诊断指标同时在临床中有着相对广泛的应用^[13-14]。CEA在健康血清当中含量相对较低，但是在结直肠癌、乳腺癌等患者的血清中含量有明显提升，被广泛应用在不同类型肿瘤患者的疗效监测中，同时可用于病情进展与预后评估等方面^[15]。

在本次研究中肝硬化患者各项肿瘤标志物水平均明显超过了健康体检人群，其中血清CA125在肝硬化组织当中的表达水平相对比较高，考虑肝硬化发生时腹膜遭受外界刺激会导致肝组织的结构发生破坏，此时会形成腹水，导致微循环出现障碍，逐渐引发体腔组织上皮细胞当中CA125提升^[16-17]。基于肝功能生化指标分级

判断, 分级越高血清CA125水平会有明显提升, 这也证明了CA125和肝硬化的程度有密切关联, 在肝硬化程度不断提升的同时CA125数值也会随之提升。另外, ALT、DBil和TBA升高的肝硬化患者血清肿瘤标志物虽然更高但并没有达到统计学标准, 这也证明了血清生化标志物并不会直接遭受肿瘤标志物的影响。整体而言, 肿瘤标志物虽然特异性不高, 但是在临床结合应用时可作为肝硬化的鉴别诊断与病情监测, 有着一定的临床应用价值^[18]。

本研究结果显示,肝硬化患者的CA125、CA19-9、AFP、CEA指标平均水平与健康组相比存在较大数据差异, $P<0.05$ 。C级患者的肿瘤标志物平均水平均显著高于A级和B级,数据差异显著, $P<0.05$ 。肝功能生化指标升高患者的各项肿瘤标志物均与生化指标正常患者相比均有一定程度提升,但均未达到统计学标准, $P>0.05$ 。各项肿瘤标志物指标联合检测的灵敏度、特异度和诊断符合率均显著高于单项指标,水平差异显著, $P<0.05$ 。本次研究结果显示肿瘤标志物指标均可作为老年肝硬化的诊断方式,早期诊断效能明显,在临床中结合应用三项指标有显著的诊断与预后评估价值,可以作为常规诊断技术方式。

综上所述,肿瘤标志物的联合检测可实现对肝硬化患者的诊断,可以达到对患者预后情况的评价,值得推广。

参考文献

- [1] 毕美霞. 肿瘤标志物联合凝血四项在原发性肝癌患者中的表达及临床治疗指导价值研究[J]. 山西卫生健康职业学院学报, 2022, 32(01): 69-71.
- [2] 姚金坊, 王和东, 李素姣. 血清4种肿瘤标志物水平与肝硬化患者Child-Pugh分级的相关性分析[J]. 河南医学研究, 2021, 30(27): 5098-5100.
- [3] 张迎春, 段戩. 肿瘤标志物与C-反应蛋白检测诊断原发性肝癌的临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(16): 2011-2014.

◇◇◇◇◇◇◇◇◇◇
(上接第62页)

凝血4项指标水平较良性肝病者高,利于肝癌检出。肝脏作为人体代谢主要场所及合成凝血因子重要脏器,当肝脏细胞严重受损,肝功能不全会减少蛋白质合成能力,凝血因子被大量消耗,减少合成,降低Fib含量,而延长APTT、PT、TT时间^[12-13]。同时,乙型肝炎相关肝癌患者肝细胞受损情况与凝血功能障碍程度存在密切关联,机体脏器损害、产生炎症,会增加Fib合成,初期乙型肝炎相关肝癌患者血浆Fib含量会有所增长,但乙型肝炎患者血浆含量不足,长期严重肝脏损害呈明显降低,利于乙型肝炎相关肝癌诊断。TT是在血浆内注入标准化凝血酶后血液凝固时间,测定值、异常程度与肝功能损伤状况存在正相关。PT在纤维蛋白原缺失,正常时间为11~15s,超过正常值提示凝血系统障碍,发生原因可能和凝血酶或抗凝因子相关,常见于因子II、VII、IX、X下降,纤维蛋白原不足中,作为外源性凝血系数指标,具备敏感性。APTT属内源凝血系统中敏感性高的常用指标,可反映血浆凝血因子VII、IX、XII、XI水平。

AFP在诊断乙型肝炎相关肝癌中具有高度的敏感性, VEGF、AFU表达和肿瘤体积大小、病情进展程度存在密切关联^[14-16]。此外, 本研究结果还显示, 观察组VEGF、AFP、AFU指标B~D期检测阳性率84.00%、84.00%、83.00%较0~A期69.79%、68.75%、69.79%高($P<0.05$), 血清检测阳性率和BCLC分期成正相关, 提示通过检测肿瘤标志物水平能有效检测肝癌, BCLC分期越高, 血清检测阳性率越高。凝血四项联合肿瘤标志物诊断特异度92.86%、灵敏度84.18%均较单项检测65.82%、60.20%及56.12%、55.10%高($P<0.05$), 提示二者联合检测具备理想的诊断效能。VEGF作为诊断肝癌重要指标之一, 能为肿瘤边浸润、转移提供通道, 促肿瘤血管增生, 不利于改善肝癌预后, 可评估肿瘤细胞生存期、转移状况; AFU作为溶酶体酸水解酶, 常参与糖脂、糖蛋白、寡糖代谢过程, 广泛分布于机体组织、体液、血液, 肝脏组织内活性更高, 出现恶性肿瘤病灶时, 该水平受肿瘤组织干扰, 在肝癌患者血清中呈亢进状态, 常参与分解代谢多种糖蛋白生物大分子中, 在AFP为阴性的乙型肝炎相关肝癌中检出率高, 弥补AFP敏感性不足, 提高检出率; AFP在监测、筛选肝癌过程中作为主要肿瘤标志

- [4] 林玲, 俞善春, 刘从瑶. 凝血四项及血清肿瘤标志物联合检测在乙型肝炎相关肝癌中的诊断价值[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(06): 665-670.
- [5] 郭治伟, 梁雪妮, 刘志轩, 等. 肿瘤标志物检测对老年肝硬化患者的临床诊断价值[J]. 中老年多器官疾病杂志, 2021, 20(02): 127-131.
- [6] 吕金明, 李燕, 苏凤君. miRNA-122联合肿瘤标志物在慢性乙肝病毒感染肝硬化及早期肝癌诊断中的价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(19): 2922-2926.
- [7] 张文陆, 张旭. HSP90 α 联合肿瘤标志物在早期肝癌诊断中的应用价值[J]. 黑龙江医药科学, 2020, 43(01): 13-14.
- [8] 郭振华, 魏兵, 王芳, 等. 肿瘤标志物联合检测对原发性肝癌诊断的临床价值[J]. 甘肃医药, 2019, 38(11): 982-983.
- [9] 徐曼, 包孟, 刘月, 等. 联合检测血清SCC、CEA、CA125、CA199对宫颈鳞癌患者诊断灵敏度分析[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(3): 56-58.
- [10] 刘小晓, 王婷. 生化检验项目在肝硬化疾病诊断中的应用价值分析[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(12): 74-75.
- [11] 喻晖, 齐佳. PET/CT联合血清肿瘤标志物检测对孤立性肺结节良恶性的诊断价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(7): 61-63.
- [12] 张庆田, 郭兴全, 王家赐. 低剂量CT联合血清肿瘤标志物在早期非小细胞肺癌诊断中的应用价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(2): 58-60.
- [13] 王素华. 乙肝肝硬化发展为肝癌的肿瘤标志物、肝酶及蛋白质变化分析[J]. 中外医学研究, 2018, 16(23): 56-58.
- [14] 张全建. 112例肝硬化及肝癌患者中血肿瘤标志物水平的分析及临床意义[D]. 导师: 任万华. 山东大学, 2018.
- [15] 丁小芳. Logistic回归和ROC曲线分析多项肿瘤标志物在鉴别良恶性腹水中的意义初探[D]. 导师: 刘志贤. 南华大学, 2018.
- [16] 吴跃, 孟丽. 肝硬化患者中血清CA199检测的临床意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(08): 936-937.
- [17] 赵波. 不同Child-Pugh分级肝硬化患者凝血功能改变及与血清肿瘤标志物相关性分析[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(04): 647-649.
- [18] 刘培贵, 杨泽, 潘玲, 等. 进行4种肿瘤标志物联合检测在诊断原发性肝癌中的临床价值探讨[J]. 当代医药论丛, 2018, 16(02): 179-181.

(收稿日期: 2022-10-24)

(校对编辑：朱丹丹)

血浆含量不足, 长期严重肝脏损害呈明显降低, 利于乙型肝炎相关肝癌诊断。TT是在血浆内注入标准化凝血酶后血液凝固时间, 测定值、异常程度与肝功能损伤状况存在正相关。PT在纤维蛋白原缺失, 正常时间为11~15s, 超过正常值提示凝血系统障碍, 发生原因可能和凝血酶或抗凝因子相关, 常见于因子II、VII、IX、X下降, 纤维蛋白原不足中, 作为外源性凝血系数指标, 具备敏感性。APTT属内源凝血系统中敏感性高的常用指标, 可反映血浆凝血因子VII、IX、XII、XI水平。

AFP在诊断乙型肝炎相关肝癌中具有高度的敏感性, VEGF、AFU表达和肿瘤体积大小、病情进展程度存在密切关联^[14-16]。此外, 本研究结果还显示, 观察组VEGF、AFP、AFU指标B~D期检测阳性率84.00%、84.00%、83.00%较0~A期69.79%、68.75%、69.79%高($P<0.05$), 血清检测阳性率和BCLC分期成正相关, 提示通过检测肿瘤标志物水平能有效检测肝癌, BCLC分期越高, 血清检测阳性率越高。凝血四项联合肿瘤标志物诊断特异度92.86%、灵敏度84.18%均较单项检测65.82%、60.20%及56.12%、55.10%高($P<0.05$), 提示二者联合检测具备理想的诊断效能。VEGF作为诊断肝癌重要指标之一, 能为肿瘤边浸润、转移提供通道, 促肿瘤血管增生, 不利于改善肝癌预后, 可评估肿瘤细胞生存期、转移状况; AFU作为溶酶体酸水解酶, 常参与糖脂、糖蛋白、寡糖代谢过程, 广泛分布于机体组织、体液、血液, 肝脏组织内活性更高, 出现恶性肿瘤病灶时, 该水平受肿瘤组织干扰, 在肝癌患者血清中呈亢进状态, 常参与分解代谢多种糖蛋白生物大分子中, 在AFP为阴性的乙型肝炎相关肝癌中检出率高, 弥补AFP敏感性不足, 提高检出率; AFP在监测、筛选肝癌过程中作为主要肿瘤标志

物，其浓度水平高低和肝细胞损伤程度存在亲密联系，而乙型肝炎相关肝癌患者往往肝细胞存在严重损害，该水平上升。

综上所述,乙型肝炎相关肝癌患者凝血功能和肿瘤标志物异常表达,且临床诊断乙型肝炎相关肝癌阳性率高,具备较好的诊断效能,BCLC分期越高,检测乙型肝炎相关肝癌阳性率越高,可为疾病诊断提供科学依据。

参考文献

- [1] 朱艺伟. 血清胆固醇与乙型肝炎相关肝病及肝癌预后的关系研究[D]. 郑州大学, 2018.
- [2] Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, et al. Hepatitis B cure: From discovery to regulatory approval. *Hepatology*. 2017, 66(4): 1296-1313.
- [3] 张莎莎, 赖瑞雪, 高雪庆, 等. 乙型肝炎相关性肝细胞肝癌及酒精相关性肝细胞肝癌临床特点分析[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(3): 272-276.
- [4] Ren W, Ye X, Su H, et al. Genetic landscape of hepatitis B virus-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018, 131(24): 2670-2681.
- [5] 刘桂玲, 李莲花, 牛梦钗, 等. IL-10与IL-17水平在乙型肝炎病毒相关肝癌中的表达及临床价值研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(16): 3627-3630.
- [6] 黄国定, 卢安全, 潘敏雨, 等. 乙型肝炎肝癌和酒精相关性肝癌患者外周血中T细胞亚群表达差异和价值[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(9): 1547-1550.
- [7] 王妙嫔, 徐爱芳, 侯勤明, 等. 甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体3在乙型肝炎病毒相关肝癌患者肝动脉化疗栓塞术后疗效评估中的应用[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(1): 50-52.
- [8] 韩贤章, 张平安, 赵友云. miRNA-221/222基因多态性及肝功能指标与乙型肝炎病毒相关原发性肝癌的关联性研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(5): 406-409.
- [9] 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.
- [10] 白石磊, 项红军, 夏勇, 等. 乙型肝炎病毒相关孤立性大肝癌手术切除的远期疗效及预后因素分析[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(2): 151-158.
- [11] 丰先明. 甲胎蛋白异质体在乙型肝炎病毒相关肝癌中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(12): 1820-1823.
- [12] 葛彦文. 凝血四项指标及肿瘤标志物诊断乙型肝炎相关肝癌的价值[J]. 世界复合医学, 2020, 6(5): 116-118.
- [13] 李正康, 张鑫强, 刘素玲, 等. 凝血四项指标和肿瘤标志物在乙型肝炎病毒感染相关肝硬化和原发性肝癌中的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(12): 2061-2065.
- [14] 史立英, 于红, 黄士敏, 等. 凝血4项指标及肿瘤标志物诊断乙型肝炎相关肝癌的检验分析[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(7): 1133-1135.
- [15] 李卷, 全媛, 肖文明. 凝血四项指标及肿瘤标志物诊断乙型肝炎相关肝癌的检验分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(21): 2626-2629.
- [16] 陈涛. 凝血四项联合血清肿瘤标志物检测在乙型肝炎相关肝癌诊断中的效能[J]. 中国临床医学, 2020, 32(2): 103-105.

(收稿日期: 2022-10-24)

(校对编辑: 朱丹丹)