

DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2021.12.07

基于血清 AFP、AFP-L3 和 DCP 水平的 C-GALAD 评分在肝细胞癌诊断中的应用价值

齐莹莹¹, 林琳²(1. 郑州人民医院检验科, 郑州 450000; 2. 河南省肿瘤医院检验科, 郑州 450000)

摘要:目的 探讨中国 GALAD (C-GALAD) 评分系统在肝细胞癌 (HCC) 诊断中的临床应用价值。方法 收集 2020 年 3 月至 2021 年 3 月于郑州人民医院就诊的 HCC 患者 98 例 (HCC 组)、良性肝病患者 90 例 (肝病组) 及体检健康者 50 例 (健康人对照组)。检测受试者血清甲胎蛋白 (AFP)、甲胎蛋白异质体-L3 (AFP-L3) 以及异常凝血酶原 (DCP) 水平, 并计算 C-GALAD 评分; 比较各组间 AFP、AFP-L3、DCP 及 C-GALAD 评分差异, 采用 ROC 曲线分析各指标对 HCC 的诊断及鉴别价值。结果 HCC 组与肝病组 AFP (分别为 $283.50 \pm 83.43 \mu\text{g/L}$ 、 $102.65 \pm 26.51 \mu\text{g/L}$)、AFP-L3 [分别为 $(14.90 \pm 3.74)\%$ 、 $(8.69 \pm 2.6)\%$]、DCP (分别为 $263.74 \pm 53.71 \text{ mAU/mL}$ 、 $83.62 \pm 16.59 \text{ mAU/mL}$)、C-GALAD 评分 (分别为 4.02 ± 1.05 、 0.67 ± 0.21) 均显著高于健康人对照组 [分别为 $10.16 \pm 2.52 \mu\text{g/L}$ 、 $(5.30 \pm 2.01)\%$ 、 $18.76 \pm 2.17 \text{ mAU/mL}$ 和 -1.23 ± 0.57], 且 HCC 组均高于肝病组 ($P < 0.05$); C-GALAD 评分定量诊断 HCC、鉴别 HCC 与肝病的 ROC 曲线下面积 (AUC^{ROC} 分别为 0.875、0.917) 均显著高于单独 AFP、AFP-L3、DCP (分别为 0.808 和 0.787、0.821 和 0.869、0.845 和 0.856); III/IV 组 HCC 患者 AFP ($397.13 \pm 70.68 \mu\text{g/L}$)、AFP-L3 ($19.20 \pm 3.46\%$)、DCP 水平 ($386.14 \pm 65.07 \text{ mAU/mL}$) 及 C-GALAD 评分 (6.28 ± 1.73) 均显著高于 I/II 组 [$214.51 \pm 47.57 \mu\text{g/L}$ 、 $(13.23 \pm 3.59)\%$ 、 $186.33 \pm 51.42 \text{ mAU/mL}$ 、 2.75 ± 0.79 , P 均 < 0.05], 且 C-GALAD 评分诊断 HCC 病理分期的 AUC^{ROC} (0.917) 高于单独 AFP、AFP-L3、DCP (分别为 0.804、0.795、0.804)。结论 C-GALAD 评分可用于 HCC 的鉴别诊断, 其性能优于传统单一生化指标 AFP、AFP-L3、DCP。

关键词: 肝细胞癌; 甲胎蛋白; 甲胎蛋白异质体; 异常凝血酶原; C-GALAD 评分

中图分类号: R735.7

文献标志码: A

Application value of C-GALAD score based on serum AFP, AFP-L3 and DCP levels in the diagnosis of hepatocellular carcinoma

QI Yingying¹, LIN Lin² (1. Department of Clinical Laboratory, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan; 2. Department of Clinical Laboratory, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450000, Henan, China)

Abstract: Objective To investigate the application value of Chinese GALAD (C-GALAD) scoring system in the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Ninety-eight HCC patients, 90 patients with benign liver disease and 50 healthy controls were collected from Zhengzhou People's Hospital during March 2020 and March 2021. Their serum alpha-fetoprotein (AFP), alpha-fetoprotein L3 (AFP-L3) and Des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) levels were detected and the C-GALAD scores were calculated. The differences of AFP, AFP-L3, DCP and C-GALAD scores among different groups were compared, and the diagnostic and differential values of each index for HCC were analyzed by the ROC curve. **Results** The levels of serum AFP, AFP-L3 and DCP and C-GALAD scores in HCC patients ($[283.50 \pm 83.43] \mu\text{g/L}$, $[14.90 \pm 3.74]\%$, $[263.74 \pm 53.71] \text{ mAU/mL}$ and 4.02 ± 1.05) and patients with benign liver disease ($[102.65 \pm 26.51] \mu\text{g/L}$, $[8.69 \pm 2.6]\%$, $[83.62 \pm 16.59] \text{ mAU/mL}$ and 0.67 ± 0.21) were significantly higher than those in healthy controls ($[10.16 \pm 2.52] \mu\text{g/L}$, $[5.30 \pm 2.01]\%$, $[18.76 \pm 2.17] \text{ mAU/mL}$ and -1.23 ± 0.57), and those in HCC patients were significantly higher than those in patients with benign liver disease ($P < 0.05$). The areas under the ROC curve (AUC^{ROC}) of C-GALAD score for the diagnosis of HCC and distinguishing HCC from benign liver disease were 0.875 and 0.917, respectively, which were significantly higher than those of serum AFP (0.808 and 0.869), AFP-L3 (0.787 and 0.845) and DCP (0.821 and 0.856). The levels of serum AFP, AFP-L3 and DCP and C-GALAD scores in HCC patients with TNM stage III/IV ($[397.13 \pm 70.68] \mu\text{g/L}$, $[19.20 \pm 3.46]\%$, $[386.14 \pm 65.07] \text{ mAU/mL}$ and 6.28 ± 1.73) were significantly higher than those with TNM stage I/II ($[214.51 \pm 47.57] \mu\text{g/L}$, $[13.23 \pm 3.59]\%$, $[186.33 \pm 51.42] \text{ mAU/mL}$ and 2.75 ± 0.79 , $P < 0.05$). The AUC^{ROC} of C-GALAD score (0.917) in the diagnosis of HCC pathological stage was significantly higher than that of serum AFP (0.804), AFP-L3 (0.795) and DCP (0.804). **Conclusion** C-GALAD score can be used in the differential diagnosis of HCC, and its performance is better than traditional biochemical indexes such as AFP, AFP-L3 and DCP.

Key words: hepatocellular carcinoma; alpha fetoprotein; alpha-fetoprotein L3; Des-gamma-carboxy prothrombin; C-GALAD score

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是原发性肝癌 (primary hepatic cancer, PHC) 最常见的类型^[1], 确诊时多为中晚期, 积极寻找诊断 PHC 的肿瘤标志物与方法、提高早期诊断精确度, 对患者的预后生存具有重要意义。甲胎蛋白 (alpha Fetoprotein, AFP)、甲胎蛋白异质体-L3 (AFP-L3)、异常凝血酶原 (Des-gamma-carboxy prothrombin, DCP) 是临床诊断 PHC 的常用标志物, 基于 AFP、AFP-L3 和 DCP 的 GALAD 评分是由德国学者首次针对 HCC 诊断建立的数学诊断模型, 并证实其对 HCC 的诊断性能优于 AFP 单一指标^[2]。国内学者在此基础上开发了更适用于中国患者的 C-GALAD 评分系统, 虽有研究报道称其诊断肝癌的特异性和敏感性有限^[3], 但该结论尚未经大量研究验证。目前国内有关 C-GALAD 评分系统在肝癌诊断中的应用价值鲜有报道, 因此, 本研究旨在评估 C-GALAD 评分系统对 HCC 的诊断性能, 以期为 HCC 的临床检验指标及诊断策略提供一定的实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据《医学统计学》中两总体均数假设检验样本量估算公式以及已发表的关于 C-GALAD 评分文献^[3-4], 计算出 HCC 组及肝病组病例需在 57 例以上。故而收集 2020 年 3 月至 2021 年 3 月在郑州人民医院就诊的 HCC 患者 98 例作为 HCC 组, 其中男性 60 例, 女性 38 例; 年龄 (52.67 ± 7.42) 岁; BMI (23.17 ± 3.54) kg/m²; TNM 分期 I 期 17 例, II 期 37 例, III 期 34 例, IV 期 10 例; 纳入标准: (1) 患者的临床、影像学及病理诊断结果符合 2017 年版《原发性肝癌的诊疗规范》中关于 HCC 的诊断标准; (2) 均为初次就诊, 未接受系统治疗; (3) 临床资料完整。排除标准: (1) 合并其他恶性肿瘤或其他重要脏器疾病者; (2) 合并肝硬化或肝内良性占位性等病变者; (3) 合并严重糖尿病者; (4) 伴有免疫缺陷疾病者。选取同期在本院治疗的肝良性疾病患者 90 例作为肝病组, 其中肝硬化患者 52 例, 慢性肝炎患者 38 例; 男性 59 例, 女性 31 例; 年龄 (52.37 ± 7.12) 岁; BMI (24.27 ± 3.34) kg/m²; 纳入标准: 临床诊断符合 2015 年版《慢性乙型肝炎防治指南》中关于肝炎或肝硬化的诊断标准。排除标准: (1) 合并其他药物性、酒精性、自身免疫性及代谢性等慢性肝病者; (2) 伴有其他肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒等病毒感染; (3) 合并其他器官恶性肿瘤者及重要脏器疾病者。选取同期在本院体

检健康者 50 例作为健康人对照组, 其中男性 28 例, 女性 22 例; 年龄 (50.58 ± 6.82) 岁; BMI (23.35 ± 3.64) kg/m²; 健康人对照组经超声、查体及实验室指标检查排除肝脏疾病及全身其他系统疾病。3 组患者的性别、年龄、BMI 一般资料相比差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.263, P = 0.532; F = 0.843, P = 0.432; F = 2.284, P = 0.104$)。各研究对象均知情同意, 且经郑州市人民医院医学伦理委员会批准 (No.20210142)。

1.2 主要仪器及试剂 Cobas6000 全自动生化分析仪 (瑞士罗氏公司), Thermo Scientific 酶标仪 (美国赛默飞世尔公司)。AFP 检测试剂盒、AFP-L3 检测试剂盒、DCP 酶联免疫吸附 (ELISA) 试剂盒 (北京索莱宝公司)。

1.3 标本收集 使用非抗凝采血管采集 HCC 组与肝病组初次就诊时及健康人对照组体检时的空腹静脉血 5 mL, 室温静置 30 min, 4 °C、3 000 r/min 离心 15 min, 分离血清, 置于 -20 °C 保存待测。收集的所有标本均保证无溶血、脂血等现象。

1.4 方法 按照 Cobas6000 全自动生化分析仪及 AFP 检测试剂盒说明书检测 AFP 水平; 采用微量离心柱法分离获得含 AFP-L3 的上清液, 按照 Cobas6000 全自动生化分析仪及 AFP-L3 检测试剂盒检测 AFP-L3 水平; 采用 ELISA 法, 按照 Thermo Scientific 酶标仪及 DCP 酶联免疫吸附 (ELISA) 试剂盒说明书检测血清 DCP 水平, 参考范围: AFP < 20 μg/L, AFP-L3 < 10%, DCP < 40 mAU/mL。

1.5 观察指标 C-GALAD 模型的公式依据文献^[3] 定义为: C-GALAD 评分 = -11.501 + 0.733 × [性别 (男 = 1, 女 = 0)] + 0.099 × [年龄 (岁)] + 0.073 × [AFP-L3 (%)] + 0.840 × log₁₀ [AFP (μg/L)] + 2.346 × log₁₀ [DCP (mAU/mL)]。阳性标准: AFP ≥ 20 μg/L, AFP-L3 ≥ 10%, DCP ≥ 40 mAU/mL, C-GALAD 评分 ≥ -0.63。

1.6 统计学分析 使用 SPSS 20.0 软件进行数据分析, 计量资料符合正态分布, 使用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行统计描述, 多组间比较分析采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验; 计数资料使用百分比 (%) 描述, 组间差异比较使用 χ^2 检验; 使用 MedCalc 软件绘制 ROC 曲线, 计算 ROC 曲线下面积 (AUC^{ROC}), 并评估 C-GALAD 评分在 HCC 诊断中的临床应用价值, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组间 AFP、AFP-L3、DCP 及 C-GALAD 评分比较 结果显示,3 组间 AFP、AFP-L3、DCP 及 C-GALAD 评分比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$),其中 HCC 组、肝病组 AFP、AFP-L3、DCP 水平、C-GALAD 评分均显著高于健康人对照组 ($P < 0.05$),且 HCC 组显著高于肝病组 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 各组血清 AFP、AFP-L3 及 DCP 水平、C-GALAD 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AFP ($\mu\text{g/L}$)	AFP-L3 (%)	DCP (mAU/mL)	C-GALAD 评分
健康人对照组	50	10.16 \pm 2.52	5.30 \pm 2.01	18.76 \pm 2.17	-1.23 \pm 0.57
肝病组	90	102.65 \pm 26.51 *	8.69 \pm 2.6 *	83.62 \pm 16.59 *	0.67 \pm 0.21 *
HCC 组	98	283.50 \pm 83.43 **#	14.90 \pm 3.74 **#	263.74 \pm 53.71 **#	4.02 \pm 1.05 **#
F 值		69.246	82.089	74.792	121.943
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与健康人对照组相比,*, $P < 0.05$;与肝病组比较,#, $P < 0.05$ 。

2.2 AFP、AFP-L3、DCP 及 C-GALAD 评分定性鉴别诊断肝病和 HCC 的效能 在定性诊断上,健康人对照组 AFP、AFP-L3、DCP 水平、C-GALAD 评分均为阴性。与肝病组比较,HCC 组 AFP、AFP-L3、DCP、C-GALAD 评分阳性率均显著升高 ($P < 0.05$),见表 2。分别以 AFP、AFP-L3、DCP 及 C-GALAD 评分阳性作为诊断标准鉴别诊断肝病组和 HCC 组,结果显示,C-GALAD 评分诊断 HCC 的敏感性、特异

性及准确性均显著高于 AFP、AFP-L3、DCP 单项指标 ($P < 0.05$),见表 3。

表 2 各组 AFP、AFP-L3 及 DCP、GALAD 评分阳性率比较 [n (%)]

组别	n	AFP	AFP-L3	DCP	C-GALAD 评分
HCC 组	98	78(79.59)	75(76.53)	71(72.44)	88(89.79)
肝病组	90	37(41.11)	24(26.67)	29(32.22)	10(11.11)
χ^2 值		29.248	38.632	30.491	116.396
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

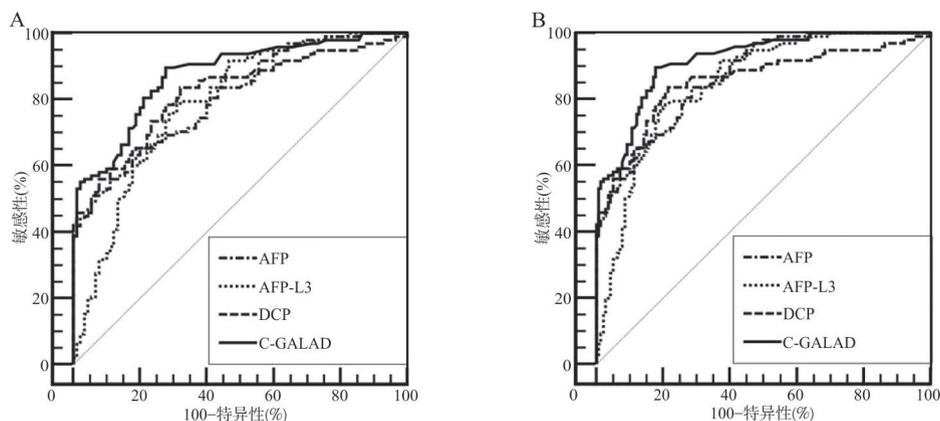
表 3 AFP、AFP-L3、DCP 及 C-GALAD 评分诊断 HCC 的价值分析比较 [% (n)]

指标	敏感性	特异性	准确性
AFP	79.59(78/98)	73.57(103/140)	76.05(181/238)
AFP-L3	76.53(75/98)	82.85(116/140)	80.25(191/238)
DCP	72.44(71/98)	79.28(111/140)	76.47(182/238)
C-GALAD 评分	89.79(88/98) **# Δ	92.85(130/140) **# Δ	91.59(218/238) **# Δ
χ^2 值	9.926	18.797	24.499
P 值	0.019	0.000	0.000

注:与 AFP 比较,*, $P < 0.05$;与 AFP-L3 比较,#, $P < 0.05$;与 DCP 比较, Δ , $P < 0.05$ 。

2.3 AFP、AFP-L3、DCP 及 C-GALAD 评分定量诊断 HCC 的效能 ROC 曲线分析结果显示,C-GALAD 评分鉴别诊断 HCC 与肝病、HCC 与非 HCC 组(肝病组+健康人对照组)的 AUC^{ROC} 均高于

AFP、AFP-L3、DCP 指标单独鉴别诊断,证实 C-GALAD 评分对 HCC 鉴别诊断的效能较高,见图 1,表 4。



注:A,鉴别 HCC 与肝病 ROC 曲线;B,鉴别 HCC 与非 HCC 的 ROC 曲线。

图 1 AFP、AFP-L3、DCP 及 C-GALAD 评分定量诊断 HCC 的 ROC 曲线

表 4 AFP、AFP-L3、DCP 及 C-GALAD 评分对 HCC 诊断效能的 ROC 曲线分析

组别	指标	AUC ^{ROC}	cut-off 值	敏感性 (%)	特异性 (%)	95%CI		P 值
						上限	下限	
鉴别 HCC 与肝病	AFP	0.808	318.53	52.00	93.33	0.745	0.862	<0.001
	AFP-L3	0.787	9.34	78.57	68.89	0.722	0.844	<0.001
	DCP	0.821	39.62	83.67	67.78	0.758	0.873	<0.001
	C-GALAD	0.875	-0.46	89.80	72.22	0.819	0.918	<0.001
鉴别 HCC 与非 HCC	AFP	0.869	19.54	83.67	71.43	0.819	0.909	<0.001
	AFP-L3	0.845	9.34	78.57	79.29	0.793	0.889	<0.001
	DCP	0.856	39.62	83.67	78.57	0.804	0.898	<0.001
	C-GALAD	0.917	-0.46	89.80	82.14	0.874	0.948	<0.001

2.4 AFP、AFP-L3、DCP 及 C-GALAD 评分与 HCC 病理分期的相关性 将 HCC 组患者根据 TNM 分期分为 I/II 组和 III/IV 组, 并比较两组 AFP、AFP-L3、DCP 和 C-GALAD 评分的差异, 结果显示, III/IV 组患者血清 AFP、AFP-L3、DCP 水平及 C-GALAD 评分均显著高于 I/II 组, 差异具有统计

学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。采用 ROC 曲线评估 AFP、AFP-L3、DCP 及 C-GALAD 评分对 HCC 分期的诊断价值, 结果显示 AFP、AFP-L3、DCP 及 C-GALAD 的 AUC^{ROC} 为 0.804、0.795、0.804、0.917。见图 2, 表 6。

表 5 不同分期 HCC 组间 AFP、AFP-L3、DCP 及 GALAD 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	AFP ($\mu\text{g/L}$)	AFP-L3 (%)	DCP (mAU/mL)	C-GALAD 评分
I/II 期组	214.51 \pm 47.57	13.23 \pm 3.59	186.33 \pm 51.42	2.75 \pm 0.79
III/IV 期组	397.13 \pm 70.68	19.20 \pm 3.46	386.14 \pm 65.07	6.28 \pm 1.73
t 值	15.201	8.039	16.845	13.775
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

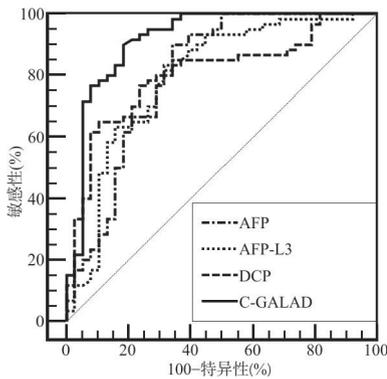


图 2 AFP、AFP-L3、DCP 及 C-GALAD 评分评估 HCC 分期的 ROC 曲线

表 6 AFP、AFP-L3、DCP 及 C-GALAD 评分评估 HCC 分期的 ROC 曲线分析

指标	AUC ^{ROC}	cut-off 值	敏感性 (%)	特异性 (%)	95%CI		P 值
					上限	下限	
AFP	0.804	413.63	90.00	65.87	0.711	0.877	<0.001
AFP-L3	0.795	17.37	83.33	68.42	0.702	0.870	<0.001
DCP	0.804	226.26	65.00	89.47	0.712	0.878	<0.001
C-GALAD	0.917	4.93	90.16	81.60	0.844	0.963	<0.001

3 讨论

目前, HCC 的诊断以影像学检查为主, 辅以血清肿瘤标志物如 AFP、AFP-L3 与 DCP 等^[5]。多位学者提出应建立多项生化指标的联合诊断数学模

型以提高 HCC 的诊断精度。Best 等^[6]基于 AFP、AFP-L3、DCP 水平及年龄、性别等指标建立了针对 HCC 的 GALAD 评分模型, 并证实其对肝癌的诊断价值高于单一指标。而国内学者 Liu 等^[3]建立了基于中国患者数据的 C-GALAD 评分系统, 并认为其诊断性能优于传统模型。但目前关于 C-GALAD 评分的相关研究仍较少, 其诊断精度仍需进一步研究验证。

AFP 是临床筛查 HCC 的常用指标, 有学者认为其诊断性能良好^[7]; 但也有研究显示^[8], 良性肝病患者的 AFP 也有一定程度的升高, AFP 不易鉴别该两种疾病。AFP-L3 是 AFP 的重要异质体之一, 仅由肝癌细胞产生, 是 HCC 患者血清中 AFP 的主要表现形式, 目前, AFP-L3% 已作为临床诊断肝癌的重要指标^[9]。DCP 又称维生素 K 缺乏/II 型拮抗诱导蛋白 (PIVKA-II), 是由肝癌发生过程中, 癌细胞凝血酶原前体合成障碍及不完全羧化产生。DCP 与肝功能异常具有显著相关性, 可作为早期肝癌的筛查指标^[10]。吕春燕等^[11]研究证实, AFP、AFP-L3 与 DCP 对肝癌及肝病的诊断具有极高的临床应用价值。本研究结果显示, HCC 组血清 AFP、AFP-L3% 及 DCP 均显著高于肝病组和健康人对照组, 与现有研究结论基本一致。虽然 AFP、

AFP-L3%、DCP 均具有一定的诊断价值,但临床仍建议多指标联合应用^[2]。为了兼顾特异性和敏感性,指标的联合绝非简单的串联或并联,而是需要基于大样本建立科学、可靠的数学模型。GALAD 评分系统是基于 AFP、AFP-L3、DCP 等生化指标合并性别、年龄的肝癌诊断模型^[12],其诊断性能已在欧美等国家得到充分验证^[6,13]。如德国地区的研究显示,GALAD 评分对伴或不伴肝硬化的 HCC 患者诊断准确性均较高^[14]。由于我国肝癌患者以乙型肝炎病毒感染类型为主,因此,Liu 等^[3]建立了基于中国患者数据的 C-GALAD 评分系统,且证实 C-GALAD 评分诊断中国肝癌患者的性能高于传统 GALAD 评分或单项指标,但目前国内尚未见关于 C-GALAD 评分应用性能的研究。本研究结果显示,HCC 组患者 C-GALAD 评分及阳性率均显著高于肝病组与健康人对照组,且 HCC 组显著高于肝病组;ROC 曲线分析显示,C-GALAD 评分诊断 HCC、鉴别 HCC 与肝病的敏感性、特异性均显著高于 AFP、AFP-L3、DCP 单项;进一步分析发现,晚期 HCC 患者 C-GALAD 评分显著高于早期,评估 HCC 病理分期的 AUC^{ROC} 高于单项指标。提示 C-GALAD 评分在诊断、鉴别和评估 HCC 病情方面的诊断效能均较单项指标有一定程度地提高,值得临床应用。

综上所述,本研究结果表明,C-GALAD 评分系统可进一步提高 HCC 临床诊断效能,弥补单项生化指标的不足。但本研究样本量较小,且关于 C-GALAD 评分是否优于其他联合诊断模型未深入研究,存在一定的局限性。在今后的研究中,笔者会考虑设计大样本、多中心的深入研究方案,以获取更为准确、客观的结论。

4 参考文献

- [1] 倪修凡, 张尤历, 徐岷. 外泌体源性长链非编码 RNA 在消化系统肿瘤中的研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版), 2020, 30(4): 293-297.
- [2] 中华医学会检验医学分会分子诊断学组. 肝细胞癌生物标志物检测及应用专家共识[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(24):

2945-2948.

- [3] Liu M, Wu R, Liu X, *et al.* Validation of the GALAD model and establishment of GAAP model for diagnosis of hepatocellular carcinoma in Chinese patients[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2020, 7: 219-232.
- [4] 颜虹. 医学统计学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [5] 王恬恬, 赵胜梅, 刘相东, 等. 2015—2017 年山东省肿瘤标志物室间质量评价和检测系统及方法间可比性分析[J]. 临床检验杂志, 2019, 37(4): 310-313.
- [6] Best J, Bilgi H, Heider D, *et al.* The GALAD scoring algorithm based on AFP, AFP-L3, and DCP significantly improves detection of BCLC early stage hepatocellular carcinoma[J]. Z Gastroenterol, 2016, 54(12): 1296-1305.
- [7] 周静娣, 华馨, 胡耀仁, 等. 血清甲胎蛋白异质体在慢性肝病中的表达及对肝癌的诊断价值探讨[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2020, 34(5): 527-531.
- [8] 程田, 唐振林. 甲胎蛋白低中浓度肝细胞癌 AFP-L3 和 Hsp90 α 联合检测临床意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(21): 1511-1514.
- [9] 胡迪, 马梦亭, 李明远, 等. PIVKA-II、AFP 和 AFP-L3 联合检测在肝细胞癌中的临床应用研究[J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(4): 405-409.
- [10] Loglio A, Iavarone M, Facchetti F, *et al.* The combination of PIVKA-II and AFP improves the detection accuracy for HCC in HBV Caucasian cirrhotics on long-term oral therapy[J]. Liver Int, 2020, 40(8): 1987-1996.
- [11] 吕春燕, 裴豪, 戴亚萍, 等. 血清 AFP、AFP-L3 及 PIVKA-II 联合检测在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(7): 1159-1162.
- [12] Roberts LR. Current status of the GALAD and BALAD biomarker models for hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterol Hepatol (NY), 2019, 15(12): 672-675.
- [13] Yang JD, Addissie BD, Mara KC, *et al.* GALAD score for hepatocellular carcinoma detection in comparison with liver ultrasound and proposal of GALADUS score[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2019, 28(3): 531-538.
- [14] Best J, Bechmann LP, Sowa JP, *et al.* GALAD score detects early hepatocellular carcinoma in an international cohort of patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(3): 728-735.e4.

(收稿日期:2021-07-07)

(本文编辑:许晓蒙)