

文章编号: 1673-8640 (2020) 11-1147-06 中图分类号: R521 文献标志码: A DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2020.11.015

## 唾液酸化触珠蛋白对乙型肝炎相关肝细胞肝癌的辅助诊断价值

别立翰<sup>1</sup>, 房萌<sup>1</sup>, 冯惠娟<sup>1</sup>, 陆志成<sup>2</sup>, 高春芳<sup>1</sup>

(1. 上海东方肝胆外科医院实验诊断科, 上海 200438;

2. 上海中医药大学附属第七人民医院医学检验科, 上海 200137)

**摘要:** **目的** 探讨唾液酸化触珠蛋白 (Sia-Hp) 对乙型肝炎相关肝细胞肝癌 (HCC) 的辅助诊断价值。**方法** 选取乙型肝炎相关肝硬化患者 236 例, 其中肝硬化伴 HCC 患者 121 例 (HCC 组)、肝硬化不伴 HCC 患者 115 例 (肝硬化组), 以 107 名健康体检者作为正常对照组。自建检测血清 Sia-Hp 水平的凝集素-酶联免疫吸附试验 (Lectin-ELISA) 方法。采用 Spearman 等级相关分析评估各项指标之间的相关性。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价 Sia-Hp、甲胎蛋白 (AFP) 诊断肝硬化合并 HCC 的效能。**结果** HCC 组、正常对照组、肝硬化组血清 Sia-Hp 水平分别为 1.76 (1.32~2.22)、1.60 (1.17~1.70)、0.85 (0.11~1.56) AU/mL, 3 组之间依次降低 ( $P < 0.001$ )。Spearman 等级相关分析结果显示, HCC 组和肝硬化组 Sia-Hp 与 AFP 无相关性 ( $r = 0.09$ ,  $P > 0.05$ )。在 HCC 组中, 血清 Sia-Hp 水平与 TNM 分期有关 ( $P < 0.05$ ), 与有无微血管侵犯 (MVI)、肿瘤大小无关 ( $P > 0.05$ )。肝硬化组不同 Child-pugh 分级患者之间血清 Sia-Hp 水平差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示, Sia-Hp、AFP 以及二者联合检测模型 DIAHCC 诊断肝硬化合并 HCC 的 AUC 分别为 0.83、0.78、0.92, Sia-Hp 和联合检测模型 DIAHCC 诊断 AFP 阴性 (AFP < 20  $\mu\text{g/L}$ ) 患者肝硬化合并 HCC 的 AUC 分别为 0.84、0.88。**结论** 血清 Sia-Hp 或可作为肝硬化合并 HCC 的辅助诊断指标之一。

**关键词:** 触珠蛋白; 唾液酸; 甲胎蛋白; 肝硬化; 肝细胞癌

### Role of sialylated haptoglobin for the auxiliary diagnosis of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma

BIE Lihan<sup>1</sup>, FANG Meng<sup>1</sup>, FENG Huijuan<sup>1</sup>, LU Zhicheng<sup>2</sup>, GAO Chunfang<sup>1</sup>. (1. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Shanghai 200438, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Seventh People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China)

**Abstract: Objective** To investigate the role of sialylated haptoglobin (Sia-Hp) in the auxiliary diagnosis of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 236 patients with hepatitis B-related cirrhosis were enrolled, and there were 121 patients with liver cirrhosis and HCC (HCC group) and 115 patients with liver cirrhosis without HCC (liver cirrhosis group). Totally, 107 healthy subjects were enrolled as healthy control group. Lectin enzyme-linked immunosorbent assay (Lectin-ELISA) for determining serum Sia-Hp levels was established. Spearman rank correlation analysis was used to evaluate the correlation between various indicators. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the efficiency of Sia-Hp and alpha-fetoprotein (AFP) in diagnosing liver cirrhosis with HCC. **Results** Serum Sia-Hp levels in HCC, healthy control and liver cirrhosis groups were 1.76 (1.32-2.22), 1.60 (1.17-1.70) and 0.85 (0.11-1.56) AU/mL, respectively, which decreased successively among the 3 groups ( $P < 0.001$ ). Spearman rank correlation analysis showed that there was no correlation between Sia-Hp and AFP in HCC and liver cirrhosis groups ( $r = 0.09$ ,  $P > 0.05$ ). In HCC group, serum Sia-Hp levels were related to TNM staging ( $P < 0.05$ ), but were not related to the presence or absence of MVI and tumor size ( $P > 0.05$ ). There was no statistical significance in serum Sia-Hp levels between patients with different

**基金项目:** 国家科技部 2018 年十三五传染病重大专项 (2018ZX10302205-003); 上海市科学技术委员会资助项目 (17411960500); 上海市浦东新区卫生系统重要薄弱学科建设资助项目 (PWZbr2017-01)

**作者简介:** 别立翰, 男, 1985 年生, 学士, 主管技师, 主要从事糖类疾病标志物的研究。

**通信作者:** 高春芳, 联系电话: 021-81875131。

Child-pugh grades in liver cirrhosis group ( $P>0.05$ )。ROC curve analysis results showed that the areas under curves (AUC) of Sia-Hp, AFP and the combined determination model DIAHCC for diagnosing liver cirrhosis with HCC were 0.83, 0.78 and 0.92, respectively, and the AUC of patients with liver cirrhosis and HCC by Sia-Hp and the combined determination model DIAHCC for diagnosing AFP negative (AFP<20  $\mu\text{g/L}$ ) were 0.84 and 0.88, respectively. **Conclusions** Serum Sia-Hp may be used as one of the auxiliary diagnostic indicators of liver cirrhosis with HCC.

**Key words:** Haptoglobin; Sialic acid; Alpha-fetoprotein; Liver cirrhosis; Hepatocellular carcinoma

在我国肿瘤总体发病率中,原发性肝癌居第4位,其引起的死亡率居肿瘤总体死亡率的第2位,肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是其主要的病理类型<sup>[1]</sup>。在我国,80%的HCC由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起,乙型肝炎相关肝硬化患者是HCC的高危人群<sup>[2]</sup>。超声及甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)联合检测常作为早期肝癌的常规筛查手段,但肝硬化患者的肝脏回声增粗影响了超声对小肝癌的识别。Meta分析结果显示,对于肝硬化患者早期肝癌的诊断,超声的敏感性只有47%,超声联合AFP后敏感性可提高至63%<sup>[3]</sup>。糖基化是蛋白质翻译后的主要修饰形式,肿瘤发生过程中蛋白质等的异常糖基化赋予了肿瘤细胞新的生物学特性,影响着肿瘤的增殖、侵袭、转移、抗凋亡、免疫逃逸及血管生成<sup>[4]</sup>。岩藻糖基化及唾液酸化是2种主要的糖基化修饰。异常糖链结构的蛋白,如甲胎蛋白异质体(Lens culinaris-agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein, AFP-L3)和 $\alpha_2, 3$ 唾液酸化前列腺特异性抗原等可作为肿瘤标志物用于相关肿瘤的诊断<sup>[5]</sup>。

触珠蛋白是主要由肝脏合成分泌的一种酸性糖蛋白,属于急性时相反应蛋白。触珠蛋白分子结构类似于免疫球蛋白,有2条 $\beta$ 链(相对分子质量为40 000)、2条 $\alpha$ 链( $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 链的相对分子质量分别为9 100和16 000)。触珠蛋白的主要功能是结合并携带游离的血红蛋白在肝脏中被降解,以防止发生血管内溶血时肾脏受损。有研究结果显示,触珠蛋白在多种肿瘤发生时糖基化修饰发生改变,如胰腺癌、肝癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌和胃癌<sup>[6]</sup>。本研究采用本课题组前期研发的乏糖基触珠蛋白抗体捕获血清触珠蛋白,使用可与 $\alpha_2, 6$ 唾液酸特异性结合的接骨木凝集素(sambucus nigra lectin, SNA)检测

触珠蛋白上的唾液酸,建立凝集素-酶联免疫吸附试验(Lectin enzyme-linked immunosorbent assay, Lectin-ELISA)方法,探讨唾液酸化触珠蛋白(sialylated haptoglobin, Sia-Hp)在HCC早期筛查中的价值。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

选取2018年1—12月在上海东方肝胆外科医院被确诊为乙型肝炎相关肝硬化的患者236例,其中肝硬化伴HCC患者121例(HCC组,男112例,女9例,年龄48~60岁)、肝硬化不伴HCC患者115例(肝硬化组,男80例,女35例,年龄48~63岁)。收集所有患者的实验室检测资料及HCC患者的病理资料[肿瘤TNM分期、微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)和肿瘤大小]。HCC诊断依据《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》<sup>[7]</sup>,肝硬化诊断依据《慢性乙型肝炎防治指南》(2015年版)<sup>[8]</sup>。另选取同期上海东方肝胆外科医院健康体检者107名作为正常对照组(男53名,女54名,年龄24~41岁)。本研究经海军军医大学伦理委员会批准,所有对象均签署知情同意书。

### 1.2 纳入及排除标准

1.2.1 HCC组 (1)有明确的HBV感染病史;(2)经手术治疗的患者病理明确诊断为肝硬化伴HCC;(3)排除HBV之外的其他病毒感染,如甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒等;(4)排除其他脏器的严重疾病或恶性肿瘤;(5)排除其他原因引起的慢性肝病。

1.2.2 肝硬化组 (1)有明确HBV感染史;(2)临床诊断为慢性乙型肝炎相关肝硬化;(3)排除其他原因引起的肝硬化,如原发性胆汁性肝硬化、酒精性肝硬化、血吸虫肝硬化等。

1.2.3 正常对照组 (1)无肝脏疾病史,肝脏生化指标均正常;(2)排除肿瘤、感染性疾病、重

要脏器的严重疾病及自身免疫性疾病等。

### 1.3 方法

1.3.1 样本采集 采集HCC患者术前静脉血 3 mL, 采集肝硬化患者及正常对照者空腹静脉血 3 mL, 2 100×g离心10 min, 分离血清, -80 ℃保存待用。由于触珠蛋白具有与血红蛋白结合的生物学特性, 溶血会对检测结果造成较大影响, 因此需剔除溶血样本。

1.3.2 实验室检测资料 收集所有对象的实验室检测资料, 包括总胆红素 (total bilirubin, TB)、总蛋白 (total protein, TP)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、白细胞 (white blood cell, WBC) 计数、AFP、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)。

1.3.3 检测Sia-Hp的Lectin-ELISA方法的建立 将乏糖基触珠蛋白抗体以4 μg/mL包被在96孔板中。使用Carbo-Free Blocking Solution (美国Vector Laboratories公司) 封闭板孔, 以减少非特异性吸附。用含0.1% Tween-20的磷酸盐缓冲液 (phosphate-buffered saline, PBS), 即PBST洗板。用Low cross buffer (德国CANDOR Bioscience公司) 将血清稀释10 000倍, 以100 μL/孔加样, 室温孵育1 h。使用PBS将生物素化SNA (美国Vector Laboratories公司) 稀释10 000倍, 每孔加入100 μL, 室温避光放置1 h。

以100 μL/孔加入过氧化物酶标记的亲素 (美国R&D System公司), 室温孵育40 min后加入四甲基联苯胺 (tetramethylbenzidine, TMB) 显色, 在450 nm处读取吸光度 (A) 值。每份样本双复孔检测, 检测结果的单位为AU/mL。将提前制备的混合血清与样本一同检测, 以混合血清为参照, 取样本A值与混合血清A值的比值, 以降低检测的批间及批内误差。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计分析。呈非正态分布的数据以中位数 (M) [四分位数 ( $P_{25} \sim P_{75}$ )] 表示, 组间比较采用Kruskal-Wallis 检验。计数资料以率表示, 组间比较采用 $\chi^2$  检验。采用Spearman等级相关分析评估各项指标之间的相关性。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价Sia-Hp、AFP诊断肝硬化合并HCC的效能, 曲线下面积 (area under curve, AUC) 比较采用Z检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HCC组、肝硬化组和正常对照组一般资料的比较

HCC组、肝硬化组和正常对照组之间年龄、TB、TP、ALT、WBC计数、AFP、CEA差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 HCC组、LC组和正常对照组一般资料的比较

组别	例数	年龄/岁	$M (P_{25} \sim P_{75})$	
			TB/ (μmol/L)	TP/ (g/L)
HCC组	121	54 (48 ~ 60)	14.00 (10.70 ~ 17.50)	69.10 (66.20 ~ 73.50)
肝硬化组	115	54 (48 ~ 63)	27.00 (14.35 ~ 46.00)	64.80 (60.50 ~ 69.60)
正常对照组	107	27 (24 ~ 41)	11.20 (9.00 ~ 14.85)	76.20 (73.40 ~ 79.00)
H值		128.67	96.50	146.47
P值		<0.05	<0.05	<0.05
组别	ALT/ (U/L)	WBC计数/ ( $\times 10^9/L$ )	AFP/ (μg/L)	CEA/ (μg/L)
HCC组	29.00 (21.00 ~ 44.00)	4.47 (3.74 ~ 5.46)	25.90 (5.60 ~ 645.25)	2.50 (1.60 ~ 3.30)
肝硬化组	23.00 (17.00 ~ 43.00)	3.38 (1.925 ~ 4.85)	3.50 (1.80 ~ 11.20)	2.80 (1.90 ~ 4.30)
正常对照组	12.00 (9.00 ~ 20.00)	6.21 (5.31 ~ 7.22)	2.40 (1.60 ~ 3.40)	1.50 (1.05 ~ 2.35)
H值	80.80	98.00	126.81	49.11
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

### 2.2 HCC组、肝硬化组和正常对照组血清Sia-Hp水平的比较

HCC组、正常对照组、肝硬化组血清Sia-Hp水平分别为1.76 (1.32 ~ 2.22)、1.60 (1.17 ~ 1.69)、0.85 (0.11 ~ 1.56) AU/mL, 3组之间依次降低 ( $P < 0.001$ )。见图1。

### 2.3 血清Sia-Hp水平与临床病理特征的关系

Spearman等级相关分析结果显示, HCC组和肝硬化组Sia-Hp与AFP无相关性 ( $r = 0.09$ ,  $P > 0.05$ )。

在HCC组中, TNM 1期患者的血清Sia-Hp水平低于TNM 2+3+4期 ( $P < 0.05$ ), 有MVI的

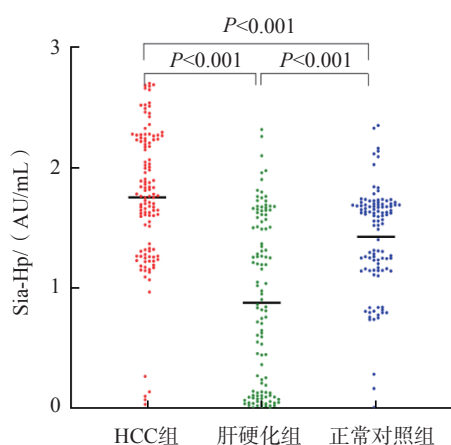
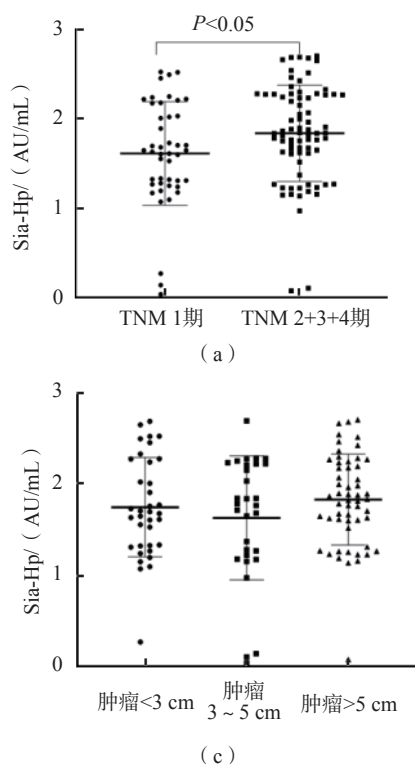


图1 HCC组、肝硬化组和正常对照组血清Sia-Hp水平的比较



患者与无MVI的患者之间以及肿瘤<3 cm、3 ~ 5 cm、>5 cm的患者之间血清Sia-Hp水平差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。肝硬化组不同Child-pugh分级患者之间血清Sia-Hp水平差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见图2。

#### 2.4 Sia-Hp诊断肝硬化合并HCC的效能

ROC曲线分析结果显示, Sia-Hp诊断肝硬化合并HCC的AUC[95%可信区间 (confidence interval, CI)]为0.83 (0.77 ~ 0.88), 最佳临界值为1.06 AU/mL, 敏感性为95.0%, 特异性为56.5%。AFP诊断肝硬化合并HCC的AUC (95%CI) 为0.78 (0.72 ~ 0.84), 以20  $\mu\text{g/L}$

注: (a) HCC组不同TNM分期之间血清Sia-Hp水平的比较; (b) HCC组有、无MVI之间血清Sia-Hp水平的比较; (c) HCC组不同肿瘤大小之间血清Sia-Hp水平的比较; (d) 肝硬化组中不同Child-Pugh分级之间血清Sia-Hp水平的比较

图2 HCC组不同病理特征之间及肝硬化组不同Child-Pugh分级之间血清Sia-Hp水平的比较

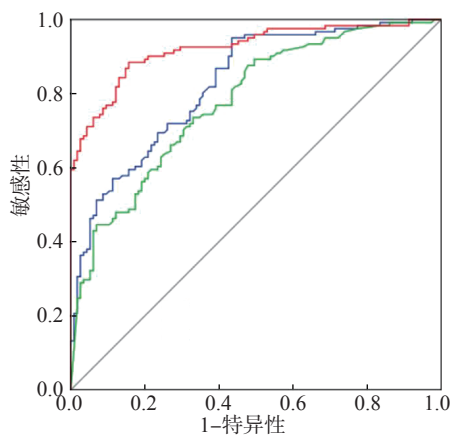
为诊断临界值时, 敏感性为55.4%, 特异性为80.9%。Z检验结果显示, Sia-Hp与AFP诊断肝硬化合并HCC的AUC差异无统计学意义 ( $Z=1.12, P>0.05$ )。见图3。

采用多因素Logistic回归分析建立基于AFP和Sia-Hp的联合检测模型DIAHCC,  $\text{DIAHCC}=2.755 \times \text{Sia-Hp}+1.852 \times \log \text{AFP}-5.756$ 。ROC曲线分析结果显示, 联合检测模型DIAHCC诊断肝硬化合并HCC的AUC (95%CI) 为0.92

(0.89 ~ 0.96), 最佳临界值为0.475, 敏感性为88.4%, 特异性为84.3%。Z检验结果显示, 联合检测模型DIAHCC诊断肝硬化合并HCC的AUC高于AFP、Sia-Hp ( $P<0.001$ )。见图3。

#### 2.5 Sia-Hp及联合检测模型DIAHCC诊断AFP阴性患者肝硬化合并HCC的效能

以AFP<20  $\mu\text{g/L}$ 为AFP阴性。HCC组有54例患者血清AFP为阴性, 其血清Sia-Hp水平为1.84 (1.62 ~ 2.27) AU/mL。肝硬化组有93

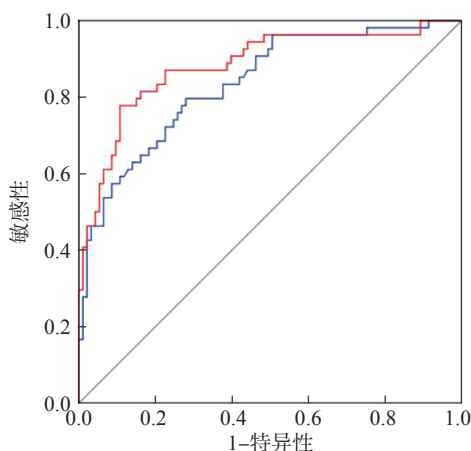


注：— Sia-Hp；— AFP；— 联合检测模型 DIAHCC；— 参考线

图3 Sia-Hp、AFP和联合检测模型DIAHCC诊断肝硬化合并HCC的ROC曲线

例患者血清AFP为阴性，其血清Sia-Hp水平为1.16（0.14~1.64）AU/mL。2个组AFP阴性者之间血清Sia-Hp水平差异有统计学意义（ $P<0.001$ ）。

ROC曲线分析结果显示，Sia-Hp和联合检测模型DIAHCC诊断AFP阴性患者肝硬化合并HCC的AUC（95%CI）分别为0.84（0.77~0.90）、0.88（0.82~0.94），分别以1.06 AU/mL、0.475作为临界值，敏感性分别为96.3%、77.8%，特异性分别为49.5%、89.2%。Z检验结果显示，Sia-Hp和联合检测模型DIAHCC的AUC之间差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见图4。



注：— Sia-Hp；— 联合检测模型DIAHCC；— 参考线

图4 Sia-Hp及联合检测模型DIAHCC诊断AFP阴性患者肝硬化合并HCC的ROC曲线

### 3 讨论

肿瘤发生过程中出现的异常唾液酸修饰可赋予肿瘤不良的生物学特性。ZHAO等<sup>[9]</sup>对

101例肝癌患者的癌组织及癌旁组织中20种唾液酸转移酶的表达进行研究，结果显示，癌组织中催化形成 $\alpha 2, 6$ 唾液酸的 $\alpha 2, 6$ 唾液酸转移酶1（ST6 beta-galactoside alpha-2, 6-sialyltransferase 1, ST6GAL1）的表达明显高于癌旁组织（ $P<0.05$ ），他们还发现肝癌细胞系MHCC97 H中ST6GAL1的表达量比MHCC97 L高了近5倍。由此可见，随着肿瘤的发生、发展，肿瘤细胞 $\alpha 2, 6$ 结构的唾液酸修饰增多，因此主要由肝脏分泌的 $\alpha 2, 6$ 唾液酸修饰的蛋白或可作为肿瘤早期诊断的指标。近80%的肝癌患者由HBV感染相关肝硬化发展而来，肝硬化是乙型肝炎相关肝癌的独立危险因素<sup>[10]</sup>。因此，探索乙型肝炎相关肝硬化发展成为肝癌的早期筛查指标对于患者预后意义重大。LI等<sup>[11]</sup>的研究结果显示，男性、AFP>200 ng/mL、HBV感染家族史是年轻乙型肝炎相关肝硬化患者快速进展为肝癌的危险因素，应尽早进行肝癌筛查。

ANG等<sup>[12]</sup>使用凝集素纯化及双向电泳技术对血清触珠蛋白进行研究，结果显示，肝癌患者血清触珠蛋白唾液酸化程度高于慢性肝病患者，且Sia-Hp与肿瘤分期相关。本研究为了探讨Sia-Hp辅助诊断HCC的价值，首先构建了检测Sia-Hp的Lectin-ELISA方法，所使用的乏糖基触珠蛋白抗体不含唾液酸，从而降低了检测体系的本底，提高了检测灵敏度，所采用的SNA可与触珠蛋白 $\beta$ 链上的 $\alpha 2, 6$ 唾液酸特异性结合。

本研究结果显示，HCC患者血清Sia-Hp水平高于肝硬化患者和正常对照者（ $P<0.001$ ），肝硬化患者血清Sia-Hp水平最低。针对触珠蛋白N-糖链的质谱分析结果显示，HCC患者血清触珠蛋白N-糖链结构上的唾液酸含量高于肝硬化患者<sup>[13]</sup>。本研究采用Lectin-ELISA得出的检测结果与文献报道<sup>[14]</sup>相似。

肿瘤TNM分期是评价患者预后的指标。本研究结果显示，TNM 1期HCC患者的血清Sia-Hp水平低于TNM 2+3+4期HCC患者（ $P<0.05$ ），提示Sia-Hp有预测患者预后的潜能。MVI是HCC患者手术预后和总生存期的独立危险因素，在不同TNM分期的HCC患者中均有发生。LEI等<sup>[15]</sup>的研究结果显示，约有30%的HBV相

关HCC患者会发生MVI,且MVI与HCC患者肿瘤大小、肿瘤多发结节、包膜不完整和高HBV DNA载量有关。MVI作为HCC患者术后病理检查的指标,目前尚缺乏相关的血清标志物。本研究结果显示,有MVI的HCC患者血清Sia-Hp水平虽稍高于无MVI的HCC患者,但差异无统计学意义( $P>0.05$ ),且不同肿瘤大小的HCC患者之间血清Sia-Hp水平差异亦无统计学意义( $P>0.05$ ),肝硬化组不同Child-pugh分级之间血清Sia-Hp水平差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

ROC曲线分析结果显示,基于Sia-Hp和AFP建立的联合检测模型DIAHCC诊断肝硬化合并HCC的AUC高于AFP、Sia-Hp( $P<0.001$ ),Sia-Hp与AFP的AUC差异无统计学意义( $P>0.05$ )。在AFP阴性患者中,Sia-Hp对肝硬化合并HCC仍有良好的诊断效能(AUC为0.836)。有研究结果显示,有15%~30%的肝癌患者血清AFP不升高<sup>[14]</sup>。依据《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》<sup>[7]</sup>,以AFP<20 μg/L为AFP阴性,联合检测模型DIAHCC诊断AFP阴性的肝硬化合并HCC的敏感性和特异性分别为77.8%和89.2%。这提示在AFP阴性的人群中,联合检测模型DIAHCC对HCC也有较好的诊断效能。

综上所述,Sia-Hp在肝硬化合并HCC的辅助诊断中有一定的价值,且与AFP联合检测时诊断效能更高,或可作为HCC的辅助诊断标志物之一。另外,由于唾液酸化还可影响肿瘤的侵袭、转移,且唾液酸转移酶的表达与患者预后有关,因此Sia-Hp可能在HCC的预后评估中也有一定的价值。

### 参考文献

- [1] 孙可欣,郑荣寿,张思维,等. 2015年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 1-11.
- [2] LIN C L, KAO J H. Risk stratification for hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(1): 10-17.
- [3] TZARTZEVA K, OBI J, RICH N E, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2018, 154(6): 1706-1718.e1.
- [4] PINHO S S, REIS C A. Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(9): 540-555.
- [5] ISHIKAWA T, YONEYAMA T, TOBISAWA Y, et al. An automated micro-total immunoassay system for measuring cancer-associated α2, 3-linked sialyl N-glycan-carrying prostate-specific antigen may improve the accuracy of prostate cancer diagnosis[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2): 470.
- [6] ZHANG S, SHANG S, LI W, et al. Insights on N-glycosylation of human haptoglobin and its association with cancers[J]. Glycobiology, 2016, 26(7): 684-692.
- [7] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7): 635-647.
- [8] 王贵强,王福生,成军,等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 9(5): 570-589.
- [9] ZHAO Y, LI Y, MA H, et al. Modification of sialylation mediates the invasive properties and chemosensitivity of human hepatocellular carcinoma[J]. Mol Cell Proteomics, 2014, 13(2): 520-536.
- [10] XU J, LIN Y, WANG Y P, et al. Hepatitis B virus DNA in patients with hepatitis B-related liver cirrhosis with or without hepatocellular carcinomas: a matched case-control study[J]. J Dig Dis, 2009, 10(2): 138-144.
- [11] LI Y, ZHANG Z, SHI J, et al. Risk factors for naturally-occurring early-onset hepatocellular carcinoma in patients with HBV-associated liver cirrhosis in China[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(1): 1205-1212.
- [12] ANG I L, POON T C, LAI P B, et al. Study of serum haptoglobin and its glycoforms in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a glycoproteomic approach[J]. J Proteome Res, 2006, 5(10): 2691-2700.
- [13] HUANG Y, ZHOU S, ZHU J, et al. LC-MS/MS isomeric profiling of permethylated N-glycans derived from serum haptoglobin of hepatocellular carcinoma (HCC) and cirrhotic patients[J]. Electrophoresis, 2017, 38(17): 2160-2167.
- [14] HAN L L, LV Y, GUO H, et al. Implications of biomarkers in human hepatocellular carcinoma pathogenesis and therapy[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(30): 10249-10261.
- [15] LEI Z, LI J, WU D, et al. Nomogram for Preoperative estimation of microvascular invasion risk in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma within the Milan criteria[J]. JAMA Surg, 2016, 151(4): 356-363.

(收稿日期: 2020-04-01)

(本文编辑: 龚晓霖)