

AFP、AFP - L3 及 PIVKA - II 单独及联合检测在早期原发性肝细胞癌中的诊断价值

乔 轩 杨 勇 许 涛 欧阳长理 王人灏 宋 军 张 斌 杨 军

摘 要 **目的** 探讨血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、甲胎蛋白异质体(alpha fetoprotein - L3, AFP - L3)以及异常凝血酶原又称维生素 K 缺乏拮抗剂 II 诱导产生的蛋白(protein induced by vitamin K absence or antagonist - II, PIVKA - II)单独及联合检测在早期原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的诊断价值。**方法** 回顾性挑选 2021 年 4 月~2022 年 5 月在徐州医科大学附属医院住院或门诊的 55 例 HCC 患者作为 HCC 组,54 例肝脏良性病变(benign liver disease, BLD)患者为 BLD 组,另选取 43 例健康体检人员为对照组,分别检测 3 组研究对象的血清 AFP、AFP - L3 及 PIVKA - II 表达水平,绘制受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线,分析 AFP、AFP - L3 及 PIVKA - II 单独及联合检测对 HCC 的诊断效能。**结果** HCC 组患者血清 AFP、AFP - L3 及 PIVKA - II 水平明显高于 BLD 组及对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),血清 AFP、AFP - L3 和 PIVKA - II 的表达水平与 HCC 患者的肿瘤个数、最大径、TNM 分期及门静脉癌栓有关,ROC 曲线分析显示,HCC 患者单独检测 AFP、AFP - L3 及 PIVKA - II 的曲线下面积分别为 0.809、0.828、0.896,联合检测 3 项指标的曲线下面积最高,为 0.937。**结论** 血清 AFP、AFP - L3 及 PIVKA - II 单独检测均对 HCC 诊断具有一定的价值,但三者联合检测可提高 HCC 的诊断效能。

关键词 AFP AFP - L3 PIVKA - II 诊断价值 肝细胞癌

中图分类号 R735 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.07.011

Diagnostic Value of AFP, AFP - L3 and PIVKA - II Alone and Combined Detection in Early Primary Hepatocellular Carcinoma. QIAO Xuan, YANG Yong, XU Tao, et al. Graduate School of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221002, China

Abstract **Objective** To investigate the diagnostic value of serum alpha fetoprotein (AFP), alpha fetoprotein - L3 (AFP - L3) and protein induced by vitamin K absence or antagonist - II (PIVKA - II) alone and combined detection in early hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Fifty - five inpatients or outpatients in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from April 2021 to May 2022 were retrospectively selected as the HCC group, 54 patients with benign liver disease (BLD) were selected as the BLD group, and another 43 healthy physical examination individuals were selected as the control group, the serum AFP, AFP - L3 and PIVKA - II expression levels of each group were detected respectively, the receiver operator characteristic (ROC) curve was drawn, and the alone and combination diagnostic efficacy of the HCC were analyzed. **Results** The serum levels of AFP, AFP - L3 and PIVKA - II in the HCC group were significantly higher than those in the BLD group and the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The serum expression levels of AFP, AFP - L3 and PIVKA - II were correlated with tumor number, diameter, TNM stage and portal vein tumor thrombus in HCC patients. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of AFP, AFP - L3 and PIVKA - II detected alone in HCC patients were 0.809, 0.828 and 0.896, respectively, and the AUC of combined detection of the three indicators was the highest, which was 0.937. **Conclusion** The detection of serum AFP, AFP - L3 and PIVKA - II alone has certain value in the diagnosis of HCC, but the combined detection of them can improve the diagnostic efficiency of HCC.

Key words AFP; AFP - L3; PIVKA - II; Diagnostic value; Hepatocellular carcinoma

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,

HCC)是全球癌症相关的第二大死亡原因,有研究表明,在中国其致死率已位居所有肿瘤的第 2 位^[1,2]。HCC 通常在早期没有临床症状,而在中晚期仅有 2/3 的病例出现不同表现,并且中晚期患者仅有约 20% 的患者适合手术^[3]。据估计,我国是乙肝大国,HCC 病死率位居恶性肿瘤第 2 位,且处于上升趋势。因此,HCC 的早期诊断对于提高 HCC 患者的生存率至

基金项目:江苏省自然科学基金资助项目(面上项目)(BK20191153)

作者单位:221002 徐州医科大学研究生院(乔轩、许涛);221002 徐州医科大学附属医院普通外科(杨勇、王人灏、宋军、张斌、杨军),检验科(欧阳长理)

通信作者:杨军,电子信箱:895211072@qq.com

关重要^[4]。

许多医生在临床实践中使用甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)的水平来诊断 HCC,然而,高达 40% 的 HCC 患者,尤其是在疾病早期,AFP 水平正常或轻度升高,这反映了 AFP 单独检测早期 HCC 的敏感度较低,因此需要确定更可靠的血清生物学标志物^[5-8]。异常凝血酶原即维生素 K 缺乏或拮抗剂Ⅱ诱导蛋白(protein induced by vitamin K absence or antagonist - Ⅱ, PIVKA - Ⅱ),被认定为 HCC 患者高度特异性标志物^[9]。有文献表明,甲胎蛋白异质体(alpha fetoprotein - L3, AFP - L3)是一种特异 AFP,只产生于肿瘤细胞中,并随着病情变化而升高^[10,11]。目前日本肝病协会指南已建议 HCC 进行 AFP - L3 的检测^[12]。本研究调查了不同患者血清内这些肿瘤标志物的表达水平,通过比较新诊断的 HCC 患者单独和联合检测这些标志物的敏感度、特异性和受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线,来检测不同指标对 HCC 的诊断价值。

资料与方法

1. 临床资料:回顾性选择 2021 年 4 月~2022 年 5 月徐州医科大学附属医院收治的门诊或住院的 55 例 HCC 患者作为 HCC 组,其中男性 45 例,患者年龄 33~80 岁,平均年龄为 60.91±9.61 岁;女性 10 例,患者年龄 50~83 岁,平均年龄为 61.30±10.61 岁。纳入标准:①符合中国《原发性肝癌诊疗规范》,同时根据 CNLC 分期将 HCC 患者分为早期(Ⅰ期)和中晚期 HCC(Ⅱ、Ⅲ期)^[13];②未接受手术、放疗、化疗和其他治疗;③未合并其他严重的基础疾病。排除标准:①实验室检测数据缺失;②严重溶血、微生物污染或黄疸;③合并其他恶性肿瘤。选择同期住院的肝脏良性病变(benign liver disease, BLD)患者 54 例作为 BLD 组,其中男性 28 例,患者年龄 27~79 岁,平均年龄为 59.96±11.89 岁;女性 26 例,患者年龄 33~85

岁,平均年龄为 61.81±11.37 岁。另选择在徐州医科大学附属医院体检的 43 例健康人作为对照组,其中男性 21 例,年龄 35~85 岁,平均年龄为 57.00±10.47 岁;女性 22 例,年龄 24~86 岁,平均年龄为 54.95±17.52 岁。所有检查者抽血前均签署知情同意书,本研究通过徐州医科大学附属医院医学伦理学委员会审批(伦理学审批号:xXYFY2019-KL129-01)。3 组研究对象性别、年龄比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

2. 方法:检测 3 组研究对象的 AFP、AFP - L3 和 PIVKA - Ⅱ水平。采集所有研究对象入院后早晨空腹静脉血 5ml,3500r/min 离心 5min,分离血浆,贮藏于 -40℃低温冰箱保存待检。3 种生物学标志物的阳性参考值范围如下:AFP>9.00ng/ml,AFP - L3>10.00%,PIVKA - Ⅱ>40.00mAU/ml。

3. 统计学方法:应用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料采用 Kolmogorov - Smirnov 检验进行正态分布检验,不符合正态分布的以中位数(四分位数间距)[$M(Q1, Q3)$]表示,多组间比较采用非参数检验,两两比较采用 Mann - Whitney U 检验。绘制 AFP、AFP - L3 和 PIVKA - Ⅱ单独及联合检测 ROC 曲线,计算曲线下面积(area under the curve, AUC)来评价不同指标对 HCC 的诊断效能,运用 MedCalc 软件比较不同分组 ROC 曲线的差异是否具有统计学意义,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组血清 AFP、AFP - L3 和 PIVKA - Ⅱ水平比较:HCC 组患者 AFP、AFP - L3 和 PIVKA - Ⅱ的表达最高,中位水平分别为 19.91ng/ml、16.00%、364.00mAU/ml,表达水平均明显高于 BLD 组,差异均有统计学意义($P<0.01$),与对照组比较,BLD 组患者的 AFP 及 AFP - L3 水平增高,差异有统计学意义($P<0.01$),详见表 1。

表 1 各组血清 AFP、AFP - L3、PIVKA - Ⅱ水平比较[$M(Q1, Q3)$]

组别	n	AFP(ng/ml)	AFP - L3(%)	PIVKA - Ⅱ(mAU/ml)
HCC 组	55	19.91(3.20,4274.00)	16.00(5.80,31.30)	364.00(54.00,3144.00)
BLD 组	54	2.25(1.40,6.76)*	0.56(0.21,7.24)*	16.00(12.75,23.50)*
对照组	43	1.50(1.00,2.00)**	0.29(0.13,0.44)**	16.00(12.00,22.00)*

与 HCC 组比较,* $P<0.05$;与 BLD 组比较,** $P<0.05$

2. AFP、AFP - L3 和 PIVKA - Ⅱ与 HCC 患者病理特征的关系:观察 HCC 患者 AFP、AFP - L3 和 PIVKA - Ⅱ表达水平,在年龄上差异无统计学意义($P>$

0.05),在肿瘤个数、最大径、TNM 分期及门静脉癌栓是否发生转移上比较,差异均有统计学意义($P<$

表 2 不同病理指标下 AFP、AFP-L3 和 PIVKA-II 水平比较[M(Q1,Q3)]

指标	n	AFP (ng/ml)	z	P	AFP-L3 (%)	z	P	PIVKA-II (mAU/ml)	z	P
年龄(岁)			1.130	>0.05		-0.978	>0.05		-0.059	>0.05
<60	26	40.05(5.15,1453.63)			15.85(10.40,37.50)			344.00(65.75,4130.50)		
≥60	29	14.80(2.85,257.65)			16.00(1.11,32.35)			378.00(49.00,3209.00)		
数量			-3.899	<0.05		-3.157	<0.05		-2.961	<0.05
单个	32	6.10(2.44,51.10)			14.00(1.25,21.55)			129.00(31.50,480.00)		
多个	23	177.80(21.00,4974.30)			23.00(12.00,68.60)			2774.80(200.85,28280.65)		
直径(cm)			-3.875	<0.05		-2.474	<0.05		-3.599	<0.05
5	33	14.75(2.44,51.10)			14.00(1.25,21.55)			129.00(1.50,480.00)		
≥5	22	741.20 (14.75,6314.50)			23.15(11.97,55.42)			2784.00(363.00,14974.00)		
TNM 分期			-3.387	<0.05		-3.754	<0.05		-2.756	<0.05
I~II期	32	6.30(2.56,47.42)			11.90(1.57,17.06)			206.00(41.75,693.00)		
III~IV期	23	177.80(15.00,2476.30)			26.30(17.20,68.60)			2774.00(216.00,25855.00)		
门静脉癌栓			-4.825	<0.05		-3.448	<0.05		-2.313	<0.05
有	34	6.10(2.46,22.25)			13.31(1.20,17.23)			214.00(36.25,951.00)		
无	21	424.70(48.50,7654.70)			26.30(15.30,74.45)			1422.80(204.00,9435.00)		

3. 血清 AFP、AFP-L3 和 PIVKA-II 单独及联合检测在早期 HCC 中的诊断价值:在 3 种肿瘤标志物中,单独检测 PIVKA-II 的 AUC 最大为 0.896,95% CI:0.834~0.957,均高于单独检测 AFP,由此 ROC 曲线将 PIVKA-II 的截断值设为 42.500mAU/ml,AFP 的诊断效能(敏感度、特异性)分别为 63.60%、90.70%,联合检测时 AFP、AFP-L3 和 PIVKA-II 的 AUC 最高为 0.937,95% CI:0.894~0.980,各分组间 AUC 两两比较,P 均<0.05,详见图 1 和表 3。

4. 血清 AFP、AFP-L3 和 PIVKA-II 单项及联合检测对 HCC 的诊断价值比较:单项检测时,PIVKA-II 的敏感度、特异性及准确度均高于其他两项指标,系列实验中 AFP+AFP-L3+PIVKA-II 和 AFP-L3+PIVKA-II 组合的特异性最高,为 94.40%,均

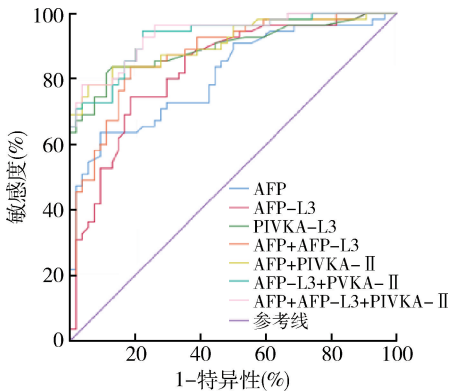


图 1 血清 AFP、AFP-L3 和 PIVKA-II 单独及联合检测诊断 HCC 的 ROC 曲线

高于其他组合,平行实验中 AFP+AFP-L3+PIVKA-II 的敏感度最高,为 98.20%,AFP/PIVKA-II 的特异性最高为 77.80%,详见表 4。

表 3 血清 AFP、AFP-L3 和 PIVKA-II 诊断肝癌的 ROC 曲线分析

项目	截断值	约登指数	敏感度(%)	特异性(%)	AUC(95% CI)
AFP	12.450	0.543	63.6	90.7	0.809(0.728~0.890)
AFP-L3	8.250	0.560	74.5	81.5	0.828(0.750~0.906)
PIVKA-II	42.500	0.707	81.8	88.9	0.896(0.834~0.957)
AFP+AFP-L3	-	0.651	83.6	81.5	0.876(0.811~0.940)
AFP+PIVKA-II	-	0.726	78.2	94.4	0.910(0.854~0.965)
AFP-L3+PIVKA-II	-	0.723	94.5	77.8	0.929(0.882~0.975)
3 项联合检测	-	0.745	78.2	96.3	0.937(0.894~0.980)

各组间 AUC 通过 MedCalc 软件分析两两比较,P 均<0.05

讨 论

HCC 是一种致死率极高的恶性肿瘤,由于早期 HCC 缺乏典型临床症状,部分患者确诊时已进入中晚

期,错过最佳手术时间。据报道,此类患者 5 年生存率仅为 12.1%,HCC 的早期诊断对于能否实施治疗干预以改善患者的预后和长期生存至关重要^[14-16]。

表 4 血清 AFP、AFP - L3 和 PIVKA - II 单独和联合检测对 HCC 的诊断价值 (%)

项目	敏感度	特异性	准确度
AFP	63. 60	81. 50	72. 48
AFP - L3	69. 10	83. 30	76. 15
PIVKA - II	83. 60	87. 00	85. 32
串联实验			
AFP + AFP - L3	45. 50	88. 90	66. 97
AFP + PIVKA - II	50. 80	90. 70	74. 31
AFP - L3 + PIVKA - II	56. 40	94. 40	75. 23
AFP + AFP - L3 + PIVKA - II	41. 80	94. 40	67. 89
并联实验			
AFP/AFP - L3	87. 30	75. 90	81. 65
AFP/PIVKA - II	89. 10	77. 80	83. 49
AFP - L3/PIVKA - II	96. 40	75. 90	86. 24
AFP/AFP - L3/PIVKA - II	98. 20	72. 20	85. 32

并联试验指诊断项目任何一个指标阳性则诊断为阳性;串联试验指所有诊断项目同时阳性则诊断为阳性

AFP 是由卵黄囊及胚胎时期肝细胞合成的一种糖蛋白,是 HCC 患者最早确定的一种检测指标,目前广泛应用于肝癌的诊断与筛查,AFP 除在肝癌患者中升高以外,也在部分 BLD 患者体内升高,易造成漏诊和误诊^[17,18]。Giannini 等^[19]研究表明,肝癌的发生与 AFP 升高相关,本研究发现,AFP 的 AUC 为 0. 809,低于 AFP - L3 和 PIVKA - II。因此,血清 AFP 单独检测对 HCC 的诊断具有一定意义,但准确度不够,需联合其他指标。

AFP 根据与小扁豆凝集素的集合能力不同,可分为 AFP - L1、AFP - L2 和 AFP - L3 3 种异质体,其中 AFP - L1 主要存在于肝脏良性疾病中,AFP - L2 在卵黄囊瘤中的表达会明显上升,AFP 的糖基化异构体 AFP - L3 作为 LCA 的结合型,主要由肝癌细胞所分泌,研究称其特异性高于 AFP,被认为是早期检测 HCC 的生物学标志物之一^[20]。本研究结果显示,HCC 患者血清 AFP - L3 水平较 BLD 组明显升高,单独检测 AFP - L3 时,其 AUC 和敏感度都高于 AFP,分别为 0. 828、74. 5%,这与文献报道一致,此时最佳截断值为 8. 25^[21]。PIVKA - II 是一种异常的凝血酶原蛋白,是由于翻译后羧基化获得性缺陷而产生的,PIVKA - II 有助于早期小肝癌的诊断^[22~24]。有文献报道显示,联合检测 AFP 和 PIVKA - II 可提高肝癌的诊断效能^[25]。本研究中当 PIVKA - II 的截断值为 42. 500mAU/ml 时,其 AUC 和敏感度分别为 0. 896、82. 8%,均高于 AFP,表明 PIVKA - II 可作为一种新的肿瘤标志物用于早期 HCC 的诊断。

本研究通过比较患者临床病理指标发现,AFP、AFP - L3 和 PIVKA - II 与 HCC 患者的年龄差异无统计学意义,与肿瘤的最大径、数量、TNM 分期和门静脉是否发生转移密切相关,这与 Toader 等^[26]的研究结果相一致,同时对 AFP、AFP - L3 及 PIVKA - II 3 种指标单独和联合检测的诊断效能进行评估,发现与 BLD 患者比较,HCC 患者的 3 种指标均明显上升,单独检测时 PIVKA - II 的 AUC 最高(0. 896),此时最佳截断值为 42. 500mAU/ml,其诊断 HCC 的敏感度、特异性分别为 81. 80%、88. 90%,当这些肿瘤标志物联合使用时,AFP + AFP - L3 + PIVKA - II 的 AUC 最大(0. 937),高于 3 种指标单独及相互两联检测,可提高早期 HCC 的诊断效能。系列实验可提高检测诊断的特异性,AFP + AFP - L3 + PIVKA - II 组合的特异性最高(94. 4%)。平行实验可提升确诊的敏感度,AFP + AFP - L3 + PIVKA - II 组合的敏感度最高(98. 2%)。由此可见,相比于单独检测某一项指标,联合检测具有更高的敏感度和准确度。

本研究结果显示,在区分 HCC 和 BLD 时,单独检测时 PIVKA - II 的诊断价值最高,联合使用 AFP、AFP - L3 和 PIVKA - II 3 种指标比单独使用任何一种肿瘤标志物都具有更高的诊断效能。该检测方法简单、稳定,适合各级医院使用。本研究具有一定的局限性,由于本研究采用回顾性分析,数据来源较为单一,研究样本量小,入组患者病因差异显著,未对患者生化指标进行评分等。今后还需开展大样本量研究,从而进一步验证本研究结果的可靠性,为早期 HCC 的诊断提供更为可靠的临床指标。

参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209 - 249
- 陈壮荣, 黄伟, 陈灵芝, 等. 甲胎蛋白、胸苷激酶 1、Dickkopf 相关蛋白 1 联合检测在原发性肝癌中的诊断价值[J]. 癌症进展, 2019, 17(17): 2059 - 2061, 2065
- Liu C, Yang S, Wang K, *et al.* Alkaloids from traditional Chinese medicine against hepatocellular carcinoma[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 120: 109543
- 樊嘉. 我国肝癌诊疗和临床研究进展[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(10): 1010 - 1014
- Ghosh S, Bhowmik S, Majumdar S, *et al.* The exosome encapsulated microRNAs as circulating diagnostic marker for hepatocellular carcinoma with low alpha - fetoprotein[J]. Int J Cancer, 2020, 147(10): 2934 - 2947
- Chen J, Wu M, Gong J, *et al.* Influence of alanine transaminase lev-

- els on alpha – fetoprotein for predicting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B infection[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020; 2043715
- 7 Feng H, Li B, Li Z, *et al*. PIVKA – II serves as a potential biomarker that complements AFP for the diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 401
- 8 中华预防医学会感染性疾病防控分会. 血液标志物用于临床肝细胞癌早期筛查的专家共识[J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29(10): 942 – 947
- 9 Lieberman HA, Furie BC, Tong MJ, *et al*. Des – gamma – carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 1984 May 31, 310(22): 1427 – 1431
- 10 Wang X, Zhang Y, Yang N, *et al*. Evaluation of the combined application of AFP, AFP – L3%, and DCP for hepatocellular carcinoma diagnosis: a Meta – analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020; 5087643
- 11 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
- 12 Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, *et al*. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH – HCC guidelines) 2019 update[J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(10): 1109 – 1113
- 13 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 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
- 14 Zeng H, Chen W, Zheng R, *et al*. Changing cancer survival in China during 2003 – 15: a pooled analysis of 17 population – based cancer registries[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555 – e567
- 15 Park SJ, Jang JY, Jeong SW, *et al*. Usefulness of AFP, AFP – L3, and PIVKA – II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma[J]. *Medicine*, 2017, 96(11): e5811
- 16 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(4): 367 – 388
- 17 王媛媛, 周陈杰, 李静, 等. 血清检测 Glypican – 3 对原发性肝细胞癌诊断及疗效评估的临床意义[J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(8): 1060 – 1065
- 18 邹珍珍, 王坤, 何璐, 等. 异常凝血酶原和甲胎蛋白联合检测在原发性肝癌中的临床价值[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(12): 1771 – 1773
- 19 Giannini EG, Sammito G, Farinati F, *et al*. Determinants of alpha – fetoprotein levels in patients with hepatocellular carcinoma: implications for its clinical use[J]. *Cancer*, 2014, 120(14): 2150 – 2157
- 20 孟菁菁, 贾建民. AFP – L3、Fer、TSGF 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(9): 1402 – 1404
- 21 杨璇, 孙桂荣, 席强, 等. 高敏甲胎蛋白异质体比率在肝细胞癌诊治中的临床应用[J]. *中华消化杂志*, 2019, 39(3): 181 – 186
- 22 Yan C, Hu J, Yang J, *et al*. Serum ARCHITECT PIVKA – II reference interval in healthy Chinese adults: sub – analysis from a prospective multicenter study[J]. *Clin Biochem*, 2018, 54: 32 – 36
- 23 Tartaglione S, Pecorella I, Zarrillo SR, *et al*. Protein induced by vitamin K absence II (PIVKA – II) as a potential serological biomarker in pancreatic cancer: a pilot study[J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2019, 29(2): 020707
- 24 Xu XF, Liang L, Xing H, *et al*. Clinical utility of serum biomarkers for hepatocellular carcinoma [J]. *Biomark Med*, 2021, 15(3): 151 – 155
- 25 Si YQ, Wang XQ, Fan G, *et al*. Value of AFP and PIVKA – II in diagnosis of HBV – related hepatocellular carcinoma and prediction of vascular invasion and tumor differentiation[J]. *Infect Agent Cancer*, 2020, 15(1): 70
- 26 Toader E, Bancu A, Mitrica DE, *et al*. Interrelations between elevated alpha – fetoprotein levels and tumor morphology of patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2019, 60(1): 181 – 187

(收稿日期: 2022 – 07 – 04)

(修回日期: 2022 – 08 – 07)

(上接第 50 页)

- 5 Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long – term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(1): 41 – 47
- 6 国家中医药管理局医政司. 24 个专业 105 个病种中医临床路径(试行)[M]. 北京: 国家中医药管理局, 2012: 532 – 533
- 7 Demirel F, Bideci A, Cinaz P, *et al*. Serum leptin, oxidized low density lipoprotein and plasma asymmetric dimethylarginine levels and their relationship with dyslipidaemia in adolescent girls with polycystic ovary syndrome[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2007, 67(1): 129 – 134
- 8 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, *et al*. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta – cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man[J]. *Diabetologia*, 1985, 28(7): 412 – 419
- 9 王颖, 侯雨辉, 匡洪影, 等. 多囊卵巢综合征患者痰湿体质与代谢异常的相关性研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(10): 1357 – 1359
- 10 Mu L, Li R, Lai Y, *et al*. Adipose insulin resistance is associated with cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome[J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(5): 541 – 548
- 11 Chen ZJ, Zhao H, He L, *et al*. Genome – wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3 [J]. *Nat Genet*, 2011, 43(1): 55 – 59
- 12 Shi Y, Zhao H, Shi Y, *et al*. Genome – wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(9): 1020 – 1025
- 13 Patten RK, McIlvenna LC, Levinger I, *et al*. High – intensity training elicits greater improvements in cardio – metabolic and reproductive outcomes than moderate – intensity training in women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial [J]. *Hum Reprod*, 2022, 37(5): 1018 – 1029

(收稿日期: 2022 – 06 – 16)

(修回日期: 2022 – 07 – 20)