

论著·临床研究

血清 AFP、GP73 和 AFP-L3 联合检测在慢性乙型肝炎诊断中的价值

王利公¹, 赵 珊¹, 陶 慧², 纪瑞静³

(1. 西安交通大学医学院第一附属医院检验科, 陕西西安 710061; 2. 西安交通大学医院
检验科, 陕西西安 710061; 3. 西安交通大学第一附属医院彬州市中医院检验科, 陕西彬州 713500)

摘 要:目的 探讨血清甲胎蛋白(AFP)、高尔基体跨膜糖蛋白 73(GP73)和甲胎蛋白异质体(AFP-L3)联合检测在慢性乙型肝炎诊断中的价值。方法 选取 2016 年 3 月至 2019 年 2 月西安交通大学医学院第一附属医院经病理组织学或影像学证实为慢性乙型肝炎的患者 100 例作为慢性乙肝组, 选取同期在该院体检中心的健康体检者 110 例作为对照组。采用化学发光微粒子免疫法检测血清 AFP, 酶联免疫吸附实验检测血清 GP73, 亲和吸附离心管法检测血清 AFP-L3。应用 Logistic 回归分析慢性乙型肝炎独立危险因素, 绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 AFP、GP73、AFP-L3 检测的诊断效能。结果 与对照组比较, 慢性乙肝组血清 AFP、GP73、AFP-L3 水平均明显升高, 差异有统计学意义($t=10.877, 9.227, 3.601, P<0.05$)。Logistic 多因素回归分析显示, AFP、GP73、AFP-L3 是慢性乙型肝炎的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, AFP 诊断慢性乙型肝炎的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.863, GP73 为 0.832, AFP-L3 为 0.730, AFP、GP73、AFP-L3 联合的 AUC 为 0.953, 明显高于 AFP、GP73、AFP-L3 单独检测($Z=2.843, 3.145, 7.099, P<0.05$)。结论 血清 AFP、GP73、AFP-L3 联合检测可作为慢性乙型肝炎诊断的血清标志物, 对提高慢性乙型肝炎诊断具有临床参考价值。

关键词:慢性乙型肝炎; 甲胎蛋白; 高尔基体跨膜糖蛋白 73; 甲胎蛋白异质体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.21.016

中图法分类号:R575.1

文章编号:1673-4130(2019)21-2625-05

文献标识码:A

Value of combined detection of serum AFP, GP73 and AFP-L3 in the diagnosis of chronic hepatitis B

WANG Ligong¹, ZHAO Shan¹, TAO Hui², JI Ruijing³

(1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Xi'an Jiaotong University Hospital, Xi'an, Shaanxi 710061, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Binzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Binzhou, Shaanxi 713500, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of combined detection of serum alpha-fetoprotein(AFP), golgi transmembrane glycoprotein 73(GP73) and alpha-fetoprotein heterogenous(AFP-L3) in the diagnosis of chronic hepatitis B. **Methods** From March 2016 to February 2019, a total of 100 patients with chronic hepatitis B confirmed by pathology or imaging in the First Affiliated Hospital of Medical College of Xi'an Jiaotong University were enrolled in the study as the chronic hepatitis B group. While 110 healthy people in the medical examination center of the hospital were enrolled as the control group. Serum AFP was detected by chemiluminescent particle immunoassay, serum GP73 by enzyme-linked immunosorbent assay and serum AFP-L3 by affinity adsorption centrifuge tube. The independent risk factors of chronic hepatitis B were analyzed by Logistic regression. The diagnostic efficacy of serum AFP, GP73 and AFP-L3 was analyzed by drawing receiver operating characteristic curve (ROC curve). **Results** Compared with the control group, the levels of serum AFP, GP73 and AFP-L3 in chronic hepatitis B group were significantly higher($t=10.877, 9.227, 3.601, P<0.05$). Logistic multivariate regression analysis showed that AFP, GP73 and AFP-L3 were independent risk factors for chronic hepatitis B($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve(AUC) of AFP in the diagnosis of chronic hepatitis B was 0.863, GP73 was 0.832, AFP-L3 was 0.730, and the combined

作者简介:王利公,男,主管检验师,主要从事医学检验方面的研究。

本文引用格式:王利公,赵珊,陶慧,等.血清 AFP、GP73 和 AFP-L3 联合检测在慢性乙型肝炎诊断中的价值[J].国际检验医学杂志,2019,40(21):2625-2628.

AUC of AFP, GP73 and AFP-L3 was 0.953, which was significantly higher than that of AFP, GP73 and AFP-L3 alone ($Z=2.843, 3.145, 7.099, P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum AFP, GP73 and AFP-L3 can be used as serum markers for the diagnosis of chronic hepatitis B, and has clinical reference value for improving the diagnosis of chronic hepatitis B.

Key words: chronic hepatitis B; alpha-fetoprotein; golgi transmembrane glycoprotein 73; alpha-fetoprotein heterogenous

慢性乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(HBV)感染所致的慢性疾病,该病具有长期性、反复性的特点^[1]。WHO 一项调查表明,全球感染 HBV 病毒高达 20 亿人,其中慢性 HBV 感染达 2.3 亿人,是全球范围内发病率最高的传染性疾病之一^[2]。中国是 HBV 感染高发地区,据统计中国有超过 9 000 万以上慢性 HBV 感染者,约占人口总数 7.5%~10.0%,其中慢性乙型肝炎高达 2 000 万人^[3]。慢性乙型肝炎治疗至今未能达到彻底或功能性治愈,而病情迁延不愈是导致肝硬化和肝细胞癌的重要原因。流行病学调查统计发现,未经治疗的慢性乙型肝炎患者进展为肝硬化的概率为 7%~21%,从肝硬化进展为肝细胞癌的概率达 2%~4%^[4]。因此,早期诊断慢性乙型肝炎感染显得尤为重要。肝脏组织病理学活检是诊断慢性乙型肝炎的金标准,但组织蛋白检测需要获取病理样本,操作具有创伤性且患者不易配合,限制了临床应用。相对而言,血清指标具有方便、客观、准确、经济等优点,在疾病筛查、病情监测等方面具有显著优势。肝功能指标检测对于肝脏疾病进展具有一定鉴别意义,甲胎蛋白(AFP)被认为是有效判断慢性乙型肝炎的病情严重程度的血清学指标。高尔基体跨膜糖蛋白 73(GP73)和甲胎蛋白异质体(AFP-L3)有望成为最具潜力诊断和预后评估的新的标志物。本研究检测了血清 AFP、GP73、AFP-L3 水平,并进一步分析了 AFP、GP73、AFP-L3 联合检测对慢性乙型肝炎的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经西安交通大学医学院第一附属医院伦理委员会批准,在 2016 年 3 月至 2019 年 2 月西安交通大学医学院第一附属医院各类肝病患者 182 例中选取经病理组织学或影像学证实为慢性乙型肝炎的患者 100 例作为慢性乙肝组。纳入标准:(1)入选患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南》(2015 版)^[5]中相关诊断标准;(2)血清乙型肝炎 E 抗原(HBeAg)呈阳性持续时间 ≥ 6 个月;(3)近 1 年内无抗肝纤维化、抗 HBV 药物治疗;(4)年龄 ≥ 18 岁;(5)入选患者同意本次研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)伴有甲型、丙型等病毒性重叠感染;(2)伴有糖尿病、甲亢等代谢类疾病;(3)严重神经系统、心血管、免疫系统等疾病;(4)合并其他恶性肿瘤。另选取同

期在医院体检中心健康体检者 110 例作为对照组,经检测心、肝、肾、肺重要脏器功能无异常,各类肝炎病毒标志物呈阴性;排除全身或局部感染、心血管疾病、恶性肿瘤及血液系统疾病等。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集 2 组纳入研究者的临床资料,包括性别、年龄、体质量指数、吸烟、饮酒史等。

1.2.2 血清学指标 慢性乙肝组患者入院后禁食水 12 h,采集肘静脉血 5 mL,对照组入组后禁食、禁水 10 h 以上,采集空腹肘静脉血 5 mL;采集血液标本,采用台式离心机(购自中国湘仪离心机仪器有限公司,型号 L400)以 3 000 r/min 高速离心 10 min;静析后取上层血清,标本剂量 1.5 mL,分装于小型离心管中,标记组别、时间,置于 -80°C 冰箱内保存,统一检测。AFP 采用化学发光微粒子免疫法,电化学发光仪和试剂盒购自中国上海罗氏诊断产品有限公司;GP73 采用酶联免疫吸附试验法检测,酶标仪购自瑞士 Teccon 公司,型号 M200,检测波长设定为 450 nm,试剂盒购自中国上海茁彩生物科技有限公司;AFP-L3 采用亲和吸附离心管法检测,生化仪购自美国雅培公司,型号 C8000,试剂盒购自中国北京热景生物技术有限公司。分离洗脱液 AFP-L3,并计算 AFP-L3 占 AFP 比例。所有操作均严格按照试剂盒说明书执行。

1.2.3 阳性判定标准^[6] 参考值:AFP >9.6 ng/mL, GP73 >106.5 ng/mL;AFP-L3 $>9.2\%$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计学软件进行检验,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用 t 检验。计数资料采用百分比表示,组间比较用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。Logistic 回归分析影响慢性乙型肝炎的危险因素,受试者工作特征曲线(ROC 曲线)绘制 AFP、GP73、AFP-L3 诊断慢性乙型肝炎的曲线,同时利用 ROC 曲线下面积(AUC)评价各指标的诊断效能。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组间临床资料和血清指标的比较 2 组间性别、年龄、体质量指数、吸烟、饮酒史等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$);慢性乙肝组血清 AFP、GP73 和 AFP-L3 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 慢性乙型肝炎综合征危险因素分析 Logistic

多因素回归分析显示,AFP、GP73 和 AFP-L3 是慢性乙型肝炎的独立危险因素(均 $P<0.05$)。见表 2。

表 1 2 组间一般资料和血清指标的比较

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	吸烟史 [<i>n</i> (%)]	饮酒史 [<i>n</i> (%)]	AFP ($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	GP73 ($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	AFP-L3 ($\bar{x}\pm s$,%)
慢性乙肝组	100	66/34	46.7±14.3	21.9±2.7	38(38.0)	44(44.0)	7.11±2.13	87.9±22.2	3.37±1.48
对照组	110	71/39	49.5±13.8	22.1±2.1	40(36.4)	43(39.1)	4.52±1.23	66.0±10.6	2.68±1.30
χ^2 或 <i>t</i>		0.049	1.443	0.602	0.055	0.494	10.877	9.227	3.601
<i>P</i>		0.825	0.075	0.274	0.815	0.313	0.000	0.000	0.000

表 2 Logistic 回归分析慢性乙型肝炎的危险因素

自变量	β	SE	Wald	<i>P</i>	OR(95%CI)
AFP	0.928	0.158	34.518	0.000	0.395(0.290~0.539)
GP73	0.074	0.015	25.419	0.000	0.929(0.903~0.956)
AFP-L3	0.603	0.727	54.275	0.000	0.547(0.390~0.767)

2.3 血清 AFP、GP73、AFP-L3 联合检测对慢性乙型肝炎的诊断效能 ROC 曲线分析显示,AFP 诊断慢性乙型肝炎的 AUC 为 0.863,GP73 为 0.832,AFP-L3 为 0.730,AFP、GP73、AFP-L3 联合检测的 AUC 为 0.953,明显高于 AFP、GP73、AFP-L3 单独检测($Z=2.843、3.145、7.099,P<0.05$)。见表 3、图 1、2。

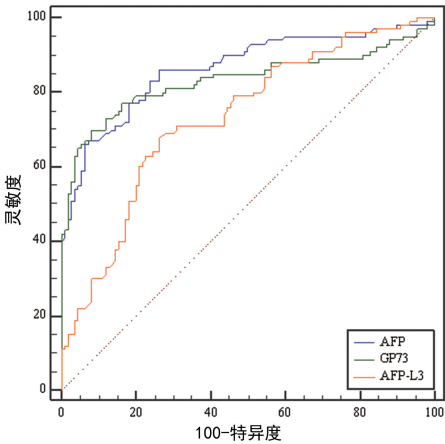


图 1 血清 AFP、GP73、AFP-L3 单独检测用于慢性乙型肝炎诊断的 ROC 曲线

表 3 血清 AFP、GP73、AFP-L3 联合检测对慢性乙型肝炎的诊断效能

血清指标	特异度(%)	灵敏度(%)	约登指数	95%CI	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
AFP	92.70	67.00	0.597	0.863(0.812~0.914)	89.30	75.60
GP73	91.80	70.00	0.618	0.832(0.770~0.893)	88.60	77.10
AFP-L3	73.60	68.00	0.416	0.730(0.665~0.789)	70.09	71.69
AFP+GP73+AFP-L3	81.82	89.00	0.708	0.929(0.885~0.959)	81.63	89.11

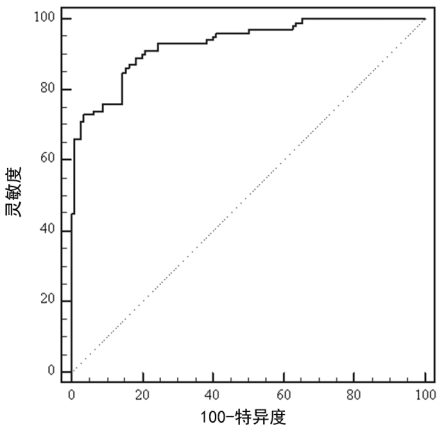


图 2 血清 AFP、GP73、AFP-L3 联合检测用于慢性乙型肝炎诊断的 ROC 曲线

3 讨 论

慢性乙型肝炎是由 HBV 进入机体内通过血液循环快速传播至肝细胞及其他组织,引起全身炎症反应

的一种慢性疾病。中国以医源性和母婴传播为主,而婴幼儿时期的 HBV 感染大多导致慢性乙型肝炎并一直伴随终生^[7]。乙型肝炎是我国目前慢性肝病的主要病种之一,该病发病机制十分复杂,至今尚未完全阐明。研究发现乙型肝炎病毒表面抗原可激活机体免疫应答,引发适应性和固有免疫应答,机体免疫在消除乙型肝炎病毒过程中,会导致肝脏慢性损伤并诱发机体炎症反应;进一步合成糖蛋白、胶原、蛋白多糖等细胞外基质成分,加重肝脏纤维化,造成肝硬化,使病情进一步恶化而进展为肝癌^[8]。慢性乙型肝炎在发病初期临床症状不典型,病情发展较为隐匿,往往出现腹水、消化道出血时才被发现,贻误最佳治疗时机。因此,对慢性乙型肝炎的早期诊断,及时采取治疗措施,可提高患者生存质量。

AFP 是在胚胎期合成的功能性蛋白,由卵黄囊和肝细胞产生,其相对分子质量为 70×10^3 ,半衰期 5 d,

主要来源于胚胎的肝细胞。正常成年人 AFP 水平较低,将近 70%肝癌患者 AFP 水平出现异常增高。当肝细胞进行有丝分裂产生新的肝细胞时,AFP 水平会再次增高,因此临床上常作为原发性肝癌血清标志物,用于原发性肝癌的早期诊断,指导治疗和预后判断。研究发现,发生活动性肝炎后肝细胞会进行修复,AFP 会出现不同程度升高,肝细胞再生活性明显增强,表明慢性乙型肝炎患者 AFP 持续升高的原因与乙肝病毒复制存在某种内在联系^[9-10]。有学者亦证实大量的肝炎患者 AFP 呈高水平表达,这与本研究结果一致^[11]。有报道称,在非肝癌性肝病如急慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化的患者血清中 AFP 水平增高^[12]。研究表明不同病毒性肝炎患者 AFP 阳性表达率从急性轻度、慢性中度、慢性重度依次升高,随着炎症反应增强,AFP 水平亦随之升高,表明血清 AFP 水平可反映炎症反应程度^[13]。本研究发现,AFP 诊断慢性乙肝的 AUC 为 0.863,提示 AFP 不仅对肿瘤疾病诊断具有重要的临床价值,对肝脏发生炎症反应病变亦有重要的临床参考价值,早期检测 AFP 水平可预测患者疾病进展情况。

AFP-L3 是 AFP 糖链结构的异质体,与肝癌细胞增生呈正相关,被广泛用作肝癌诊断的标志物之一。卓传尚等^[14]研究发现慢性乙型肝炎、肝硬化患者血清 AFP-L3 水平显著升高,表明 AFP-L3 能够为早期诊断提供参考,对预防病情进展及癌变具有一定临床意义。刘彦明等^[15]研究亦证实慢性乙型肝炎患者肝组织存在 HBV-DNA 的大量复制,随着 HBV-DNA 载量不断增加,AFP-L3 水平明显升高,导致内质网、高尔基体等重要肝脏细胞器的损伤。本研究还发现,慢性乙型肝炎患者 AFP-L3 水平明显高于健康人群,提示 AFP-L3 可作为监测慢性乙型肝炎肝细胞损伤的指标。研究证实,随着 Child-Pugh 分级增加,血清 AFP-L3 呈上升趋势,进一步说明 AFP-L3 可作为评估肝功能的重要指标^[16]。本研究发现,在诊断慢性乙型肝炎中 AFP-L3 的 AUC 为 0.730,提示可作为诊断慢性乙型肝炎的指标之一,但参考价值有限。

GP73 为高尔基 II 型跨膜蛋白,广泛存在于高尔基体中,一般在肝脏组织中少量表达或不表达。国外学者研究发现,病毒或非病毒引起的肝病患者血清 GP73 水平出现明显升高^[17]。乐萍等^[18]同样发现病毒性或自身免疫性肝炎和进行性肝硬化患者血清 GP73 呈高水平,推测 GP73 在慢性肝病疾病进展中发挥重要作用。本研究结果亦证实,慢性乙型肝炎患者血清 GP73 呈高水平表达,这与 HBV 感染程度有关,提示 GP73 可作为诊断慢性乙型肝炎的血清标志物之一。本研究进一步分析了三项指标联合检测的价值,结果显示 AUC 为 0.953,灵敏度和特异度为

89.0%和 81.8%,明显高于 AFP、GP73、AFP-L3 单独检测,提示三者联合可以提高慢性乙型肝炎的诊断效能。血清 AFP、GP73、AFP-L3 联合检测可以反映 HBV-DNA 复制、肝细胞损伤等病情进展。三项指标联合检测灵敏度和特异度均大于单项指标检测,能够满足慢性乙型肝炎在 HBV-DNA 复制、肝细胞损伤等病情进展的早期诊断。

4 结 论

综上所述,通过联合检测血清 AFP、GP73、AFP-L3,能够提高慢性乙型肝炎诊断效能,对疾病的诊断和治疗具有重要临床价值。

参考文献

- [1] 严丽波,唐红.慢性乙型肝炎诊治进展和展望[J].实用医院临床杂志,2016,13(2):5-8.
- [2] HENKLE E,LU M,RUPP L B,et al. Hepatitis A and B immunity and vaccination in chronic hepatitis b and c patients in a large united states cohort[J]. Clin Infect Dis, 2015,60(4):514-522.
- [3] 陈治东,管世鹤,杨凯,等. CD68 在慢性乙型肝炎发病机制的临床初步研究[J]. 安徽医科大学学报,2018,53(8):1271-1275.
- [4] 乔艳.慢性乙型肝炎的免疫治疗研究进展[J].实用肝脏病杂志,2016,19(4):493-496.
- [5] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J].实用肝脏病杂志,2016,19(3):389-400.
- [6] 覃彦平,柯柳华,蒋义生,等. HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者血清 HBsAg 与 HBV-DNA 的相关性及其与 HBeAg、ALT 水平的关系[J]. 广西医学,2016,(1):113-115.
- [7] 晁佩佩,盛慧萍,石文波,等.慢性乙型肝炎患者外周血 CD4⁺、CD25⁺、CD127^{low/-} 调节性 T 细胞表达及其与肝组织病理、HBV-cDNA 的关系[J]. 西安交通大学学报(医学版),2016,37(1):87-91.
- [8] BEAUMONT E,ROINGEARD P. Chimeric hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) subviral envelope particles induce efficient anti-HCV antibody production in animals pre-immunized with HBV vaccine[J]. Vaccine, 2015,33(8):973-976.
- [9] HSU C S,LIU W L,CHAO Y C,et al. Adipocytokines and liver fibrosis stages in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepatol Int,2015,9(2):231-242.
- [10] 杨乐梅,黎荣,刘菲,等.血清 GP73 以及 AFP 高表达预测慢性乙型肝炎肝纤维化进程的临床研究[J].标记免疫分析与临床,2018,25(9):1272-1275.
- [11] 王松,方放,潘剑,等.血清 AFP 和 GP73 在慢性乙型肝炎患者中的表达[J].胃肠病学和肝病学杂志,2016,25(2):168-170.

于 VDR,抑制 PTH 合成分泌;维生素 D 还能促进小肠对 Ca 的吸收,升高血 Ca 浓度,血 Ca 可反馈性抑制 PTH 分泌,降低血 PTH 水平,从而降低 CKD 患者发生继发性甲状腺功能亢进症的概率^[9]。另外,FGF-23 也可直接作用于甲状旁腺,抑制 PTH 的生成和分泌。本研究显示,服用骨化三醇治疗后,CKD3~5 期患者 P 水平降低,Ca 水平升高,治疗前、治疗 30、60、90 d 组间差异有统计学意义($P<0.05$)。CKD3~4 期患者 PTH 水平降低,治疗前、治疗 30、60、90 d 组间差异有统计学意义($P<0.05$);CKD5 期治疗前、治疗 30、60 d 组间差异有统计学意义($P<0.05$),但治疗 90 d 与 60 d 比较 PTH 水平无明显降低。由于 FGF-23 需要在 Klotho 与成纤维细胞生长因子受体结合的情况下,才能发挥其生物学作用^[10],而在 CKD5 期患者肾脏损伤严重,Klotho、成纤维细胞生长因子受体,VDR 的数量急剧减少,维生素 D 与 FGF-23 相互作用减弱,这可能是 CKD5 期治疗 90 d 与 60 d 比较,虽然 25(OH)D 水平显著升高($P<0.05$),但是 FGF-23、PTH 水平变化无明显差异的原因。

CKD3~5 期影响血 FGF-23 水平的相关因素,以 logFGF-23 作为自变量,行 Pearson 相关分析。结果显示 logFGF-23 与 P、logPTH 明显正相关,与 GFR 明显负相关,与 Ca 无明显相关性,表明 FGF-23 是 CKD3~5 期患者继发性 PTH 亢进的独立预测因子。在 CKD3~5 期,积极降低或维持患者的血 P 和 PTH 水平及保护肾功能对调控 FGF-23 水平尤为重要,可有效降低 CKD 患者内皮功能障碍、心血管事件等诸多并发症的发生率。

4 结 论

本研究表明 CKD3~5 期患者骨化三醇治疗可以补充体内维生素 D,刺激血清 FGF-23 水平升高,有助于降低 CKD3~5 期患者血清 PTH、P 水平,升高血 Ca,减轻甲状旁腺功能亢进,纠正 Ca、P 矿物质代谢紊乱,降低 CKD3~5 期患者并发症的发生率,减缓

CKD 的进程。

参考文献

- [1] 袁思捷,李申恒. 维生素 D 缺乏与慢性肾脏病[J]. 实用医学杂志,2016,32(2):320-323.
- [2] KUMAR V, YADAV A K, LAL A, et al. A randomized trial of vitamin D supplementation on vascular function in CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(10):3100.
- [3] MASSON S, BARLERA S, COLOTTA F, et al. A low plasma 1,25(OH)₂ vitamin D/PTH (1-84) ratio predicts worsening of renal function in patients with chronic heart failure[J]. Int J Cardiol, 2016, 224:220-225.
- [4] 刘萍,席春生. 活性维生素 D 在肾纤维化中的治疗作用及机制[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(9):841-843.
- [5] 邢昌赢,沈冬云. 慢性肾脏病患者骨-矿物质代谢异常的诊断与治疗[J]. 中华全科医学, 2015, 13(7):1040-1041.
- [6] 李丽,杨娜,谢生智,等. 慢性肾脏病患者膳食结构特点及与疾病分期的关系[J]. 广东医学, 2014, 35(22):3515-3518.
- [7] SIOMOU E, CHALLA A, PRINTZA N, et al. Serum osteoprotegerin, RANKL and fibroblast growth factor-23 in children with chronic kidney disease[J]. Pediatr Nephrol, 2011, 26(7):1105-1114.
- [8] 张雪琴. FGF-23 对慢性肾脏病继发甲状旁腺功能亢进症患者使用活性维生素 D 及类似物治疗疗效预测价值的研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2018.
- [9] KVEIBORG M, RATTAN S I, CLARK B F, et al. Treatment with 1,25-dihydroxyvitamin D₃ reduces impairment of human osteoblast functions during cellular aging in culture[J]. J Cell Physiol, 2001, 186(2):298-306.
- [10] NITTA K, NAGANO N, TSUCHIYA K. Fibroblast growth factor 23/klotho axis in chronic kidney disease [J]. Nephron Clin Pract. 2014, 128(2):1-10.

(收稿日期:2019-02-18 修回日期:2019-05-02)

(上接第 2628 页)

- [12] 王琼,喻勇,曾智,等. 乙肝患者癌胚抗原、甲胎蛋白水平与生化应答间的相关性[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2016, 13(6):8-9.
- [13] 张巧娣,谢而付,凌芸,等. 壳多糖酶 3 样蛋白 1 与甲胎蛋白在肝细胞癌诊断中的比较[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1):45-47.
- [14] 卓传尚,柳丽娟,周淑燕,等. AFP-L3 和 PIVKA-II 检测对高危人群良恶性肝病的鉴别诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(4):40-42.
- [15] 刘彦明,何珊,曹越,等. GP73、AFP-L3、TIP30 联合检测对乙型肝炎源性肝癌肝硬化的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(22):2794-2800.

- [16] SAITTA C, TRIPODI G, BARBERA A, et al. Hepatitis B virus (HBV) DNA integration in patients with occult HBV infection and hepatocellular carcinoma [J]. Liver Int, 2015, 35(10):2311-2317.
- [17] 王纯明,孙莉,张宝伟,等. 乙型肝炎合并肝硬化患者血清 GP73 变化特征及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(6):765-766.
- [18] 乐萍,高国生,董飞波,等. 血清高尔基体蛋白 73 及 3 种评分系统对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的预测价值研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(11):2529-2531.

(收稿日期:2019-02-20 修回日期:2019-05-04)