

· 论 著 ·

血清 AFP、CA19-9、VEGF 用于预测中晚期肝癌 TACE 疗效的价值探讨*

王计划, 谭文举

亳州市人民医院, 安徽亳州 236800

摘 要:目的 探讨血清甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、血管内皮生长因子(VEGF)用于预测中晚期肝癌肝动脉栓塞化疗术(TACE)疗效的价值。方法 回顾性分析 62 例在亳州市人民医院采用 TACE 治疗的中晚期肝癌患者的临床资料,根据治疗后患者是否获益分为未获益组和获益组。统计患者未获益情况,比较未获益与获益患者 TACE 术前、术后次日空腹血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平,采用 Logistic 回归分析中晚期肝癌 TACE 术后未获益的危险因素,并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标并对中晚期肝癌 TACE 疗效的预测价值。结果 中晚期肝癌患者 TACE 术后的未获益率为 40.32%;未获益患者 TACE 术前的血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平与获益患者比较差异无统计学意义($P>0.05$),术后次日未获益患者空腹的血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平均高于获益患者($P<0.05$);Logistic 回归分析显示肿瘤直径 ≥ 5 cm、细胞低分化、TNM 分期Ⅳ期、多个肿瘤术后次日与血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平均是 TACE 术后未获益的危险因素($P<0.05$);术后次日血清 AFP、CA19-9、VEGF 预测中晚期肝癌患者 TACE 术后未获益的 cut-off 值分别为 431.00 ng/mL、31.65 U/mL、234.54 ng/mL,3 项联合检测预测 TACE 术后未获益的灵敏度、特异度、曲线下面积(AUC)分别为 96.00%、86.49%、0.890,AUC 均高于单独预测,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 中晚期肝癌患者 TACE 术后次日未获益患者的血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平较高,与肿瘤直径 ≥ 5 cm 等因素均为 TACE 术后患者未获益的危险因素。血清 AFP、CA19-9、VEGF 联合检测对中晚期肝癌患者 TACE 疗效的预测价值高,可用于指导治疗。

关键词:甲胎蛋白; 糖类抗原 19-9; 血管内皮生长因子; 肝癌; 肝动脉栓塞化疗术

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.17.005

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2021)17-2067-05

文献标志码:A

The values of serum AFP,CA19-9 and VEGF in predicting the efficacy of TACE in advanced liver cancer*

WANG Jihua, TAN Wenju

People's Hospital of Bozhou City, Bozhou, Anhui 236800, China

Abstract: Objective To investigate the values of serum alpha-fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in predicting the efficacy of hepatic arterial embolization chemotherapy (TACE) for advanced liver cancer. **Methods** The clinical data of 62 patients with advanced liver cancer treated with TACE in the hospital were retrospectively analyzed, and the patients were divided into the non-benefit group and the benefit group according to whether the patients benefited after treatment. The non-benefit rate of the patients was calculated, and the serum levels of AFP, CA19-9 and VEGF before TACE and the next day after TACE were compared between the benefit group and the non-benefit group. Logistic regression was used to analyze the risk factors of non-benefit after TACE for advanced liver cancer, and the predictive values of serum AFP, CA19-9 and VEGF on the efficacy of TACE in advanced liver cancer were analyzed. **Results** The non-benefit rates of patients with advanced liver cancer after TACE was 40.32%. Before TACE the serum AFP, CA19-9 and VEGF levels of the patients who did not benefit from TACE were not statistically different from the patients who benefited from TACE ($P>0.05$). The serum AFP, CA19-9 and VEGF levels of non-benefit group were all higher than those of the benefit group on the next day after TACE ($P<0.05$). Logistic regression analysis revealed that the tumor diameter ≥ 5 cm, low cell differentiation, TNM Ⅳ period, multiple tumors and serum AFP, CA19-9, VEGF levels on the next day af-

* 基金项目:安徽省卫生和计划生育委员会中医药项目(2016zy107)。

作者简介:王计划,男,主治医师,主要从事临床医学的研究。

本文引用格式:王计划,谭文举.血清 AFP、CA19-9、VEGF 用于预测中晚期肝癌 TACE 疗效的价值探讨[J].国际检验医学杂志,2021,42

ter TACE were all risk factors for non-benefit after TACE ($P < 0.05$). The cut-off values of serum AFP, CA19-9 and VEGF that predicted no benefit after TACE in patients with advanced liver cancer were 431.00 ng/mL, 31.65 U/mL, 234.54 ng/mL, respectively. The sensitivity, specificity and AUC of the three indicators combined predicting no benefit after TACE were 96.00%, 86.49% and 0.890, respectively, and the AUC was higher than the 3 indicators used alone, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion**

The serum levels of AFP, CA19-9 and VEGF on next day after TACE in patients with advanced liver cancer who did not benefit from TACE treatment were relatively high, which are the risk factors for non-benefit after TACE, as well as tumor diameter ≥ 5 cm and other factors. The combination of serum AFP, CA19-9 and VEGF has high predictive value for the efficacy of TACE in patients with advanced liver cancer, which could be used to guide the treatment.

Key words: alpha fetoprotein; carbohydrate antigen 19-9; vascular endothelial growth factor; liver cancer; transcatheter arterial chemoembolization

肝癌分为原发性和继发性两类。原发性肝癌指发生在肝细胞或肝内胆管上皮细胞的恶性肿瘤;继发性肝癌又叫转移性肝癌,由起源于其他器官的恶性肿瘤转移或扩散至肝脏而引起^[1]。原发性肝癌是我国常见恶性肿瘤之一,多发于中年男性,男性发病率为女性的 3~4 倍^[2]。肝动脉栓塞化疗术(TACE)是将导管选择性插入肿瘤供血动脉中,注入适量的抗癌药物联合微粒将动脉栓塞,从而引起肿瘤缺血性坏死的治疗方式,适用于难以实施肿瘤切除术的中晚期肝癌。TACE 治疗中晚期肝癌的有效率为 50%~75%,仍有部分患者无法获益^[3],因此及时预测 TACE 的疗效并对未获益患者实施其他方式的治疗至关重要。甲胎蛋白(AFP)由肝细胞合成,是原发性肝癌的血清标志物,可用于原发性肝癌的诊断及治疗疗效监测;糖类抗原 19-9(CA19-9)是一种新型肿瘤标志物,临床已被用于肝胆系统癌症的诊断;血管内皮生长因子(VEGF)在肿瘤血管生成中起重要作用,其水平变化与肿瘤进展密切相关^[4-6]。以上标志物均是用于诊断肝癌的重要标志物,但能否有效预测 TACE 的临床疗效还需进一步研究,因此,本研究对 62 例中晚期肝癌患者的临床资料进行回顾性分析,旨在探讨血清 AFP、CA19-9、VEGF 用于预测中晚期肝癌 TACE 疗效的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经医院伦理委员会批准,回顾性分析 2016 年 2 月至 2020 年 5 月在亳州市人民医院采用 TACE 治疗的 62 例中晚期肝癌患者的临床资料;其中男 47 例,女 15 例;年龄 36~73 岁,平均(57.63 $\pm$ 8.57)岁;病程 2~7 个月,平均(3.89 $\pm$ 0.73)个月;肿瘤直径 3.3~6.8 cm,平均(5.13 $\pm$ 0.47)cm;肿瘤数目 1~3 个,平均(2.37 $\pm$ 0.41)个;TNM 分期:Ⅲ期 43 例、Ⅳ期 19 例;细胞分化程度:中分化 47 例,低分化 15 例;肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 28 例,B 级 34 例;总胆红素水平 31.2~62.9 μ mol/L,平均(44.37 $\pm$ 6.58) μ mol/L;清蛋白水平 23.7~37.2 g/L,平均

(29.11 $\pm$ 4.13)g/L;凝血酶原延长时间 3.2~7.8 s,平均(5.84 $\pm$ 0.94)s;血管侵犯 27 例、未侵犯 35 例;肝外转移 34 例,其中肺转移 18 例、淋巴结转移 12 例、其他 4 例。纳入标准:(1)符合原发性肝癌诊断标准^[7],均为肝细胞癌且经病理、影像学检查确诊,未进行手术治疗;(2)预计生存期在 6 个月以上;(3)所有患者均符合 TACE 指征;(4)所有患者血清 AFP $\geq$ 400 ng/mL;(5)患者临床资料完整、无缺失。排除标准:(1)合并其他肿瘤者;(2)介入治疗时已采用其他手术治疗或抗肿瘤药物治疗者;(3)严重肝肾功能不全者;(4)合并高血压、糖尿病、心脏病者;(5)伴有严重黄疸、腹水或门静脉主干完全栓塞者;(6)未完成治疗、转院者。

1.2 方法 所有患者均采用 TACE 治疗:通过经皮穿刺术插管,动脉造影明确肿瘤的大小、位置及供血动脉和门静脉异位血栓等情况,必要时以膈动脉造影;选择性将导管插至肿瘤主供血动脉,将 1.0 g 5-氟尿嘧啶(远大医药,国药准字 H20051138)、30 mg 表阿霉素(辉瑞制药,国药准字 H20000496)、80~200 mg/m² 奥沙利铂(哈药集团,国药准字 H20133094)的混合乳剂经导管注入动脉进行化疗栓塞,并根据实际情况选择不同直径的栓塞微球进行栓塞;术后对患者均进行保肝、止血等对症处理。血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平测定:于 TACE 术前、术后次日空腹取患者外周静脉血,离心分离后采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定患者血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平。

1.3 观察指标 (1)统计患者未获益情况。参考 WHO 实体瘤疗效评价标准^[8],于术后 1 周对 TACE 疗效进行评价:完全缓解(CR)为目标病灶完全消失,且持续 4 周以上无新病灶出现;部分缓解(PR)为目标病灶面积缩小 $\geq 50\%$,且持续 4 周以上无新病灶出现;无变化(NR)为目标病灶面积缩小 $< 50\%$ 、或增加 $< 25\%$;病情进展(PD)为目标病灶面积增加 $\geq 25\%$ 或出现新病灶;CR+PR 为患者获益,NR+PD 为未获益。(2)比较未获益与获益患者 TACE 术前、术后次

目的血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平。(3)分析血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平与中晚期肝癌 TACE 疗效的关系,得到各因素的 P 、 OR 、95% CI 。(4)分析血清 AFP、CA19-9、VEGF 对中晚期肝癌 TACE 疗效的预测价值,3 项联合检测用于 TACE 疗效预测的方式为并联。

1.4 统计学处理 以 SPSS26.0 软件行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多元 Logistic 回归分析中晚期肝癌 TACE 治疗未获益的危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 AFP、CA19-9、VEGF 单独及联合检测对中晚期肝癌 TACE 疗效的预测价值;曲线下面积(AUC)的比较采用非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者未获益情况 所有患者均完成 TACE 治疗。治疗后,CR 患者 16 例,PR 患者 21 例,NR 患者 16 例,PD 患者 9 例;未获益患者 25 例,占 40.32%(25/62)。

2.2 未获益与获益患者治疗前后的血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平比较 未获益组 TACE 术前血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平与获益组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),术后次日未获益组血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平均高于获益组($P < 0.05$)。见表 1、2。

表 1 获益、未获益组患者术前血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	AFP (ng/mL)	CA19-9 (U/mL)	VEGF (ng/mL)
未获益组	25	542.69±30.55	49.57±8.11	302.33±26.12
获益组	37	543.49±31.17	50.91±8.32	295.17±25.88
<i>t</i>		0.100	0.628	1.065
<i>P</i>		0.921	0.532	0.291

表 2 获益、未获益组患者术后次日血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	AFP (ng/mL)	CA19-9 (U/mL)	VEGF (ng/mL)
未获益组	25	492.48±27.16	36.63±5.44	266.81±15.16
获益组	37	366.45±19.39	23.79±4.23	227.32±12.27
<i>t</i>		21.334	10.439	11.298
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 中晚期肝癌 TACE 疗效的影响因素分析 未获益与获益患者性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$);未获益患者肿瘤直径 ≥ 5 cm、细胞低分化、

TNM 分期Ⅳ期、多个肿瘤的占比均高于获益患者($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示肿瘤直径 ≥ 5 cm、细胞低分化、TNM 分期Ⅳ期、多个肿瘤及术后次日血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平均是中晚期肝癌 TACE 术后未获益的危险因素($P < 0.05$)。见表 3、4。

表 3 中晚期肝癌 TACE 疗效可能的影响因素分析

可能的影响因素	未获益组 (<i>n</i> =25)	获益组 (<i>n</i> =37)	χ^2/t	<i>P</i>
性别[<i>n</i> (%)]			0.331	0.565
男性	18(72.00)	29(78.38)		
女性	7(28.00)	8(21.62)		
年龄[<i>n</i> (%)]			2.262	0.133
<60 岁	10(40.00)	22(59.46)		
≥ 60 岁	15(60.00)	15(40.54)		
肿瘤直径[<i>n</i> (%)]			9.760	0.002
<5 cm	9(36.00)	28(75.68)		
≥ 5 cm	16(64.00)	9(24.32)		
分化程度[<i>n</i> (%)]			10.188	0.001
中分化	8(32.00)	27(72.97)		
低分化	17(68.00)	10(27.03)		
TNM 分期[<i>n</i> (%)]			5.937	0.015
Ⅲ期	13(52.00)	30(81.08)		
Ⅳ期	12(48.00)	7(18.92)		
肿瘤数目[<i>n</i> (%)]			5.534	0.019
单个	6(24.00)	20(54.05)		
多个	19(76.00)	17(45.95)		

表 4 中晚期肝癌 TACE 疗效影响因素的 Logistic 回归分析

因素	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
肿瘤直径 ≥ 5 cm	1.862	0.814	5.233	0.020	6.437	2.145~8.354
细胞低分化	1.594	0.623	6.546	0.011	4.923	1.357~7.828
TNM Ⅳ期	1.353	0.602	5.051	0.023	3.869	1.215~6.733
多个肿瘤	1.547	0.711	4.734	0.032	4.697	2.523~9.892
血清 AFP 水平*	1.396	0.511	7.463	0.005	4.039	1.322~8.575
血清 CA19-9 水平*	1.712	0.634	7.292	0.007	5.540	2.679~10.536
血清 VEGF 水平*	1.801	0.782	5.304	0.015	6.056	3.113~9.758

注:* 表示术后次日检测。

2.4 术后次日血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平用于预测中晚期肝癌 TACE 疗效的价值 术后次日血清 AFP、CA19-9、VEGF 预测中晚期肝癌患者 TACE 术后未获益的 cut-off 值分别为 431.00 ng/mL、31.65 U/mL、234.54 ng/mL。3 项联合检测预测 TACE 术后未获益的灵敏度、特异度、AUC 分别为 96.00%、86.49%、0.890,灵敏度与各项单独检测比较差异有统计学意义($P < 0.05$),特异度与各项单独检测比较

差异无统计学意义($P>0.05$),3 项联合检测的 AUC 与血清 AFP、CA19-9、VEGF 单独检测比较差异均有统计学意义($Z=2.123, P=0.034; Z=2.252, P=0.024; Z=2.318, P=0.021$)。见表 5、图 1。

表 5 不同指标对中晚期肝癌 TACE 疗效的预测价值					
指标	cut-off 值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
AFP	431.00 ng/mL	80.00 *	86.49	0.748 *	0.622~0.850
CA19-9	31.65 U/mL	72.00 *	91.89	0.691 *	0.561~0.802
VEGF	234.54 ng/mL	86.00 *	89.19	0.778 *	0.647~0.891
3 项联合	—	96.00	86.49	0.890	0.786~0.956

注:—表示该项无数据;与 3 项联合比较, * $P<0.05$ 。

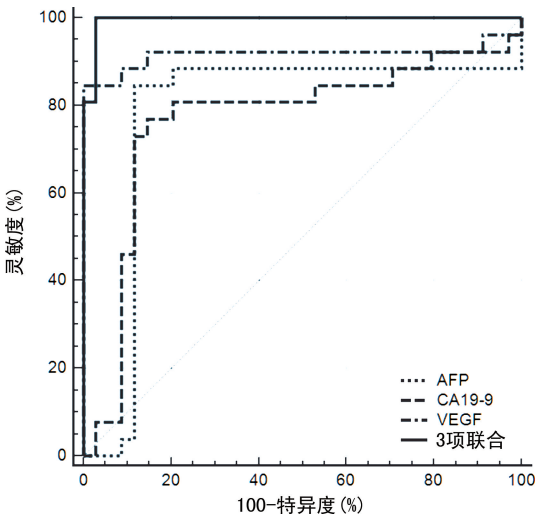


图 1 不同指标对中晚期肝癌 TACE 疗效的预测价值

3 讨 论

流行病学研究及临床试验表明乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、肝硬化、激素使用等均与肝癌的发病有关,肝癌发病是多种危险因素共同作用的结果^[9]。早期肝癌患者无明显症状,中晚期肝癌患者表现为肝区持续隐痛或刺痛、消化道功能异常、发热且服用抗菌药物无效,患者身心健康受到严重影响^[10]。TACE 是治疗难以实施手术切除术的中晚期肝癌的首选办法,该方法可阻断肿瘤的动脉供血,减少肿瘤组织的营养物质供给,从而抑制肿瘤细胞生长,达到治疗目的^[11]。但中晚期肝癌病情严重,患者生存率低,TACE 治疗后仍有患者病情无变化或出现病情进展,因此,对 TACE 的疗效进行预测并及时选择合适的治疗方法十分重要。研究表明,人体血清 AFP、CA19-9、VEGF 均可作为肝癌诊断的标志物,且其水平与肝癌病情进展有相关性^[12-13],故本研究对上述 3 项指标用于预测中晚期肝癌 TACE 疗效的价值进行探讨。

本研究中,中晚期肝癌患者 TACE 治疗后的未获益率为 40.32%,未获益患者与获益患者术前的血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平差异无统计学意义($P>0.05$),术后次日未获益患者这 3 项指标的水平均高

于获益患者($P<0.05$),说明血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平与 TACE 疗效有关。AFP 是由胎儿的肝脏或卵黄囊细胞分泌的胚胎性血清蛋白,且在胎儿出生 2~5 周后消失,机体肝脏受损后会分泌少量 AFP。研究表明,肝癌患者血清 AFP 水平明显高于肝硬化患者,中晚期肝癌患者血清 AFP 水平高于早期肝癌患者,AFP 是临床应用最广泛的肝癌诊断血清标志物^[14]。CA19-9 是低聚糖类抗原,主要存在于胚胎期胎儿的胰腺、肝、胆等器官组织中,是一种组织特异性抗原,健康人体组织中水平很低,肝癌、胰腺癌患者血清中 CA19-9 水平明显升高;有研究报道 CA19-9 水平诊断是否发生肝癌的灵敏度为 38%~70%^[15]。VEGF 参与肿瘤血管形成过程,能促进肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移,医学界认为 VEGF 在肝癌组织中大量表达,且其表达水平与微血管的密度和恶性程度有关,在肿瘤组织中的表达水平高于非肿瘤组织^[16]。本次研究中,TACE 治疗后未获益患者的术后次日血清 AFP、CA19-9、VEGF 均高于获益患者,说明随着患者病情好转血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平均降低,即水平越低,TACE 疗效越好。杨晓倩等^[17]研究了 TACE 治疗肝癌的效果及对患者 AFP、miR-202 和 VEGF 水平的影响,结果提示 TACE 治疗肝癌的总有效率较高,且 AFP、VEGF 水平均较治疗前有所降低。耿彩玲^[18]探讨了血清癌胚抗原 CEA、CA72-4、CA19-9 与原发肝癌早期诊断的相关性,结果表明原发性肝癌患者血清 CEA、CA72-4、CA19-9 水平显著增加,且与患者的肝功能指标呈一定的相关性。

本研究发现,肿瘤直径 ≥ 5 cm、细胞低分化、TNM 分期Ⅳ期、多个肿瘤,术后次日血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平均是中晚期肝癌 TACE 术后未获益的危险因素,ROC 曲线分析得出 TACE 术后次日血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平预测中晚期肝癌患者 TACE 术后未获益的 cut-off 值分别为 431.00 ng/mL、31.65 U/mL、234.54 ng/mL;3 项联合检测预测 TACE 术后未获益的灵敏度、AUC 均高于单独预测,表明术后次日血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平与 TACE 疗效相关,可将术后次日血清 AFP、CA19-9、VEGF 联合检测用于预测中晚期肝癌患者 TACE 治疗的效果,指导患者的治疗。陈林林等^[19]分析了 TACE 联合索拉非尼对原发性肝癌的疗效及其预后的影响因素,发现术后 AFP >400 ng/mL,肿瘤平均直径 >5 cm 及术前中性粒细胞与淋巴细胞比值 ≥ 1.77 是中晚期原发性肝癌患者治疗后预后较差的危险因素,本研究结果与上述报道一致。AFP 受肝癌细胞分化程度的影响,部分患者检查呈假阴性,对 TACE 疗效的预测具有局限性;CA19-9 用于诊断肝癌的灵敏度相对较低,故常作为辅助诊断指标使用,其单独检测预测 TACE 疗效的效能较低^[20];肝炎、肝硬化

等其他肝脏疾病亦会使 VEGF 的表达水平增高,单一指标检测对 TACE 疗效预测的特异度与准确度均有待提高^[21]。目前尚未发现 100%特异度和灵敏度的肿瘤标志物,临床通常选择将两种或以上的标志物联合应用,预测疾病的发生和治疗效果^[22]。因此,本研究将术后次日血清 AFP、CA19-9、VEGF 联合检测,互补不足,有效增强了预测中晚期肝癌患者 TACE 术后未获益的效能。

综上所述,中晚期肝癌 TACE 术后次日未获益患者的血清 AFP、CA19-9、VEGF 水平高于获益患者,术后次日血清 AFP、CA19-9、VEGF 联合检测用于预测中晚期肝癌患者 TACE 术后未获益的效能较为理想,可用于指导后续治疗。

参考文献

- [1] 李雄海,王佩,柏莹. 索拉非尼联合西罗莫司治疗肝癌肝移植术后复发临床分析及对 CNTN-1 和 VEGF-C 的影响[J]. 肝脏,2020,25(5):516-519.
- [2] FANG L, MENG X, LUO W, et al. Treatment of primary hepatic carcinoma through ultrasound-guided microwave ablation[J]. Niger J Clin Pract, 2019, 22(10):1408-1411.
- [3] ZOU J, LI C, CHEN Y, et al. Retrospective analysis of transcatheter arterial chemoembolization treatment for spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2019, 18(6):6423-6430.
- [4] 朱艳,夏芹芹,罗俊,等. 甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体与 TNF- α 因子联合检测在原发性肝癌诊断中的应用价值[J]. 临床和实验医学杂志,2020,19(4):383-386.
- [5] FAN J, HE S, ZHENG Y. Analyses of clinical efficacy of ultrasound-guided radiofrequency ablation in liver cancer adjacent to the gallbladder and its prognosis[J]. J BUON, 2019, 24(6):2411-2417.
- [6] WANG Y, XUAN Z, ZHENG X, et al. Efficacy of endostar combined with transcatheter arterial chemoembolization and analysis of vascular endothelial factor and C-reactive protein levels in patients with advanced hepatocellular carcinoma under contrast enhanced ultrasound[J]. J BUON, 2019, 24(6):2394-2401.
- [7] 王姗,吴庆旺,李小科,等.《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》解读[J]. 临床肝胆病杂志,2020,36(5):996-999.
- [8] 孙燕,周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 6 版. 北京. 人民卫生出版社,2015.
- [9] LEE Y R, KIM G, TAK W Y, et al. Circulating exosomal noncoding RNAs as prognostic biomarkers in human hepatocellular carcinoma[J]. Int J Cancer, 2019, 144(6):1444-1452.
- [10] RICKE J, KLUMPEN H J, AMTHAUER H, et al. Im-

part of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2019, 71(6):1164-1174.

- [11] REN B, WANG W, SHEN J, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) combined with sorafenib versus TACE alone for unresectable hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study[J]. J Cancer, 2019, 10(5):1189-1196.
- [12] 乔丽娟,邵明义. 原发性肝癌中医证型与血清 AFP 及 VEGF 相关性初步研究[J]. 中医学报,2019,34(3):595-599.
- [13] 陈小炎,刘也夫. 血清肿瘤标志物在原发性肝癌诊断中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2019,27(9):168-172.
- [14] MONTAL R, ANDREU-OLLER C, BASSAGANYAS L, et al. Molecular portrait of high alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: implications for biomarker-driven clinical trials[J]. Br J Cancer, 2019, 121(4):340-343.
- [15] EDOO M I A, CHUTTURGHON V K, WUSU-ANSAH G K, et al. Serum biomarkers AFP, CEA and CA19-9 combined detection for early diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. Iran J Public Health, 2019, 48(2):314-322.
- [16] 王健,李存娣,曹伟娅. 血管内皮生长因子表达及其对肝癌细胞侵袭转移的促进作用[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2019,39(1):73-78.
- [17] 杨晓倩,孟宪萌. TACE 治疗肝癌的效果观察及对患者 AFP、miR-202 和 VEGF 的影响分析[J]. 河北医药,2019,41(6):72-75.
- [18] 耿彩玲. 血清癌胚抗原,糖类抗原 72-4,糖类抗原 19-9 的表达与原发性肝癌早期诊断的相关性探讨[J]. 中国卫生检验杂志,2019,29(23):2879-2881.
- [19] 陈林林,王花花,王娅菲,等. TACE 联合索拉非尼对原发性肝癌的疗效及其预后相关影响因素[J]. 肝脏,2019,24(5):571-573.
- [20] 李红,尹芳,罗贯虹,等. 异常糖链糖蛋白与甲胎蛋白在肝癌诊断及预后评估中的应用价值[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2019,28(11):1221-1224.
- [21] 古曦,刘畅,刘双双,等. 肝癌患者 TACE 术治疗前后血清 VEGF、bFGF、HIF-1 α 水平变化及其临床意义[J]. 标记免疫分析与临床,2019,26(4):12-15.
- [22] SHIGETA K, DATTA M, HATO T, et al. Dual programmed death receptor-1 and vascular endothelial growth factor receptor-2 blockade promotes vascular normalization and enhances antitumor immune responses in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2020, 71(4):1247-1261.