



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240554
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.240554
China Journal of General Surgery, 2025, 34(1):150-159.

· 文献综述 ·

循环生物标记物在甲胎蛋白阴性肝细胞癌早期诊断中的研究进展

刘昂^{1,2}, 苏鑫^{1,2}, 李鉴^{1,2}, 徐晓^{1,2}, 赵常春^{1,2}, 郝相勇²

[1. 甘肃中医药大学第一临床医学院 (甘肃省人民医院), 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院 普通外科, 甘肃兰州 730000]

摘要

肝细胞癌 (HCC) 是最常见的肝癌类型, 也是全球癌症相关死亡的主要原因之一。虽然早期诊断可以显著改善预后, 但甲胎蛋白阴性肝细胞癌 (ANHCC) 因缺乏可靠的生物标记物而面临诊断难题。本综述系统探讨了多种循环生物标记物在 ANHCC 早期诊断中的潜力, 包括 AFP-L3、维生素 K 缺乏或拮抗剂 II 诱导蛋白 (PIVKA-II)、淋巴细胞与单核细胞比值、外泌体、循环游离核糖核苷酸 (cfDNA)、循环肿瘤细胞、骨桥蛋白、对氧磷酶 1、自身抗体及 RNA 相关标记物。研究表明, 这些标记物的联合应用, 特别是 AFP-L3 与 PIVKA-II 的结合, 显著提高了诊断的准确率和特异度。此外, 外泌体、cfDNA 及 RNA 标记物凭借其无创性和高稳定性, 在诊断中表现出较大潜力。尽管已有诸多进展, 仍需开展大规模、多中心研究以验证相关发现, 解决检测方法标准化等挑战, 并进一步阐明潜在机制。这些研究进展有望为 ANHCC 的早期发现和个性化治疗提供重要支持。

关键词

癌, 肝细胞; 甲胎蛋白类; 生物标记, 肿瘤; 综述
中图分类号: R735.7

Advances in circulating biomarkers for early diagnosis of alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma

LIU Ang^{1,2}, SU Xin^{1,2}, LI Jian^{1,2}, XU Xiao^{1,2}, ZHAO Changchun^{1,2}, HAO Xiangyong²

[1. First Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine (Gansu Provincial Hospital), Lanzhou 730000, China;
2. Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China]

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common type of liver cancer and a leading cause of cancer-related deaths worldwide. While early detection significantly improves prognosis, patients with alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma (ANHCC) often face diagnostic challenges due to the lack of reliable biomarkers. This review systematically explores the potential of various circulating

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目 (23JRRA1313); 甘肃省科技厅科技计划基金资助项目 (18JR3RA058); 陇原青年创新创业人才基金资助项目 (2021LQGR15); 甘肃省卫生健康行业科研计划基金资助项目 (GSWSKY2020-06); 甘肃省人民医院科研基金资助项目 (18GSSY3-1); 甘肃省人民医院国家级科研项目培养计划基金资助项目 (19SYPYB-7)。

收稿日期: 2024-10-30; **修订日期:** 2025-01-18。

作者简介: 刘昂, 甘肃中医药大学第一临床医学院 (甘肃省人民医院) 硕士研究生, 主要从事肝胆相关疾病方面的研究。

通信作者: 郝相勇, Email: Haoxy-2008@163.com

biomarkers in the early diagnosis of ANHCC, including AFP-L3, PIVKA-II, lymphocyte-to-monocyte ratio, exosomes, circulating cell-free DNA (cfDNA), circulating tumor cells, osteopontin, paraoxonase 1, autoantibodies, and RNA-related biomarkers. The combined use of these markers, particularly AFP-L3 and PIVKA-II, demonstrates enhanced diagnostic accuracy and specificity compared to single markers. Emerging evidence also highlights the diagnostic potential of exosomes, cfDNA, and RNA markers due to their non-invasive nature and high stability. Despite promising results, further large-scale, multicenter studies are needed to validate these findings, address challenges such as standardization of detection methods, and elucidate underlying mechanisms. These advances are anticipated to significantly improve early detection and personalized management of ANHCC.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; alpha-Fetoproteins; Biomarkers, Tumor; Review

CLC number: R735.7

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是肝癌中最常见的类型, 是全球第六大最常见癌症, 也是癌症的第三大死亡原因^[1]。早期 HCC 患者通过接受肝切除或肝移植可实现 5 年生存率达到 70%, 而未被早期诊断出的 HCC 患者中位生存期较差, 因此早期诊断仍是目前改善 HCC 预后的关键^[2]。

血清甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 检测与相关影像学检查联合应用在 HCC 的早期筛查与诊断中发挥了重要作用^[3]。然而, 大约有 30%~40% HCC 患者 AFP 低于 20 ng/mL, 被称为 AFP 阴性 HCC (AFP-negative HCC, ANHCC), 在早期筛查时容易被漏诊^[4]。因此, 开发有效的循环生物标记物来提高 ANHCC 的早期诊断率非常有必要。

循环生物标记物具有非侵入性, 经济方便, 易于重复的特点, 在肿瘤诊断中可以更好地监测肿瘤进展。因此, 诸多学者进行了潜在的循环生物标记物早期诊断 ANHCC 的研究, 包括凝集素反应性甲胎蛋白 (lensculinaris agglutinin-reactive AFP, AFP-L3)^[5-8]、维生素 K 缺乏或拮抗剂 II 诱导蛋白 (PIVKA-II)^[9-14]、淋巴细胞与单核细胞比值 (L/M)^[15-16]、外泌体^[17-19]、循环游离核糖核苷酸 (circulating cell-free DNA, cfDNA)^[20]、循环肿瘤细胞 (circulating tumor cell, CTC)^[21-22]、骨桥蛋白 (osteopontin, OPN)^[23-24]、对氧磷酶 1 (paraoxonase 1, PON1)^[25-28] 及 3 种自身抗体^[29-31] 和 6 种核糖核酸 (RNA) 相关的标记物^[32-37]。本综述系统讨论上述循环生物标记物相关研究进展, 为临床医生对 ANHCC 的早期诊断提供参考依据。

1 早期诊断 ANHCC 的临床指标

1.1 AFP-L3

AFP-L3 是一种特殊类型的 AFP, 主要与凝集素结合, 最初作为 HCC 特异性肿瘤标志物被报道^[38]。Toyoda 等^[5]对 666 例 AFP 阴性患者的血清回顾分析发现, AFP-L3 诊断 ANHCC 的敏感度为 41.5%, 特异度为 85.1%。而 Zhang 等^[6]回顾分析 130 例 HCC 与非 HCC 患者血清发现, AFP-L3、GP73 水平在 HCC 患者的表达明显高于非 HCC 患者和健康人群 ($P < 0.01$, $P = 0.009$), 二者联合诊断 ANHCC 的敏感度, 特异度和准确度为 40%、100% 和 76.9%。此外, Choi 等^[7]对 112 例 ANHCC 患者的血清回顾分析发现, AFP-L3 诊断 ANHCC 的曲线下面积 (AUC) 为 0.824, 敏感度为 71.1%, 特异度为 83.8%, 并且联合 PIVKA-II 时的诊断效能更好。陈圆圆等^[13]回顾分析 212 例乙型肝炎感染患者血清发现, AFP-L3 联合 PIVKA-II 诊断 ANHCC 的效能更好。Best 等^[8]回顾分析 123 例 ANHCC 患者血清发现 AFP-L3 与脱- γ -羧基凝血酶原 (des- γ -carboxy-prothrombin, DCP) 水平诊断 ANHCC 的准确度高达 68.4%。上述研究展示了 AFP-L3 在 ANHCC 早期诊断中的有效性, 并且与其他指标联合使用时, 诊断效能更佳。提示未来可以开发联合模型, 以弥补单独使用 AFP-L3 在诊断 ANHCC 时敏感度较低的不足。

1.2 PIVKA-II/DCP

PIVKA-II/DCP 是恶性细胞中凝血酶原前体翻译后羧化过程中获得性缺陷引起的异常凝血酶原分子产物, 并且可以作为 HCC 的血清标记物^[39]。在大规模回顾性研究^[9]对 471 例 HCC 与非 HCC 患者血

清分析发现, PIVKA-II对 ANHCC与健康者及良性肝病患者具有较好的鉴别能力(AUC=0.88, $P<0.01$; AUC=0.76, $P<0.01$), 其敏感度与特异度分别为78.33%、74.19%和91.3%、82.68%。此外, 在我国一项大规模、多中心的回顾性研究^[10]中, 对1 034例HCC与非HCC血清分析发现, DCP诊断 ANHCC的AUC为0.856, 敏感度76.3%, 特异度89.1%。卫荣荣等^[11]回顾性分析459例乙型肝炎相关肝病患者血清发现, DCP截断值为61 mAU/mL时诊断 ANHCC的AUC为0.858 ($P<0.05$), 敏感度为72.8%, 特异度为88.2%。而我国另一项单中心的回顾性研究^[12]分析210例 ANHCC与AFP阴性慢性肝病患者血清发现, DCP截断值为45 mAU/mL时诊断 ANHCC的AUC为0.731, 敏感度为50.6%, 特异度为94.3%。此外, 徐瀚峰等^[14]回顾分析314例血清发现, DCP、GP73、 α -HBDH水平在 ANHCC组均高于肝病患者和健康人($P<0.05$), 三者联合诊断 ANHCC的AUC为0.889, 敏感度为92.04%, 特异度为96.03%, 准确率为91.09%。此外, 另一项研究^[9]展示了PIVKA-II诊断 ANHCC的能力(AUC为0.76~0.88), 还发现PIVKA-II表达水平与HCC一些临床病理特征, 包括肿瘤大小、分期、转移、分化程度和并发症之间存在显著相关性, 且手术切除后PIVKA-II表达会降低。

上述研究表明, PIVKA-II/DCP可以协助早期诊断 ANHCC, 但是其水平可能会受到梗阻性黄疸、维生素K缺乏、饮酒和服用华法林等相关因素的影响^[40]。尽管如此, 联合模型有助于减轻这些因素所导致的波动, 并且PIVKA-II/DCP在HCC的治疗与监测中展现了较强的相关性。未来, 通过多中心的前瞻性研究, 预计将进一步验证其在临床中的广泛适用性。

1.3 L/M

L/M是一种临床上常用的炎症指标, 且与HCC的预后具有相关性。我国一项大规模、单中心回顾性研究^[15]对266例乙型肝炎感染患者血清分析发现, L/M诊断 ANHCC的AUC为0.724, 敏感度为68.6%, 特异度为75.0%, 截断值为2.01。而胡良峰等^[16]对206例HCC与非HCC患者血清回顾分析发现L/M诊断 ANHCC的AUC为0.794, 敏感度为74.3%, 特异度为76.2%, 且联合CA125效能更高(AUC为0.816)。上述研究表明, L/M在 ANHCC早期诊断中具有一定的应用价值。然而, 单独使用L/M的特异

度相对较低, 而与CA125联合检测时, 其诊断效能显著提升。此外, L/M检测方法简便, 具有较高的临床可行性。未来研究应进一步扩大样本量, 以更全面地验证其在 ANHCC早期诊断中的潜力。

1.4 其他联合指标

血清前白蛋白(pre-albumin, PA)来自肝脏, 对肝功能障碍有敏感性, 而D-二聚体是可以反映血液凝固状态的指标, 两者都与恶性肿瘤有相关性^[41-42]。Jing等^[43]对424例HCC与非HCC患者血清前瞻分析发现, PA、D-二聚体和二者联合诊断 ANHCC的AUC分别为0.900、0.868和0.941, 敏感度为90.1%、73.8%和85.7%, 特异度为87.0%、85.4%和89.2%, 并且PA降低与 ANHCC患者的恶性生物学过程有相关性, D-二聚体与分化和TNM分期相关。该研究首次证实了PA与D-二聚体水平在 ANHCC诊断中的潜在价值。由于这两项指标在临床检测中的技术较为成熟, 未来应开展多中心、大规模研究, 以进一步验证其在 ANHCC早期诊断中的临床应用价值。

P53蛋白、MutS同源物(MutS homolog 2, MSH2)和原肌球蛋白(tropomyosin 4, Tm-4)的异常表达与大部分肿瘤的发生发展相关。一项多中心回顾性研究^[44]建立了一个包含中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)、单核细胞与淋巴细胞比率(MLR)、C-反应蛋白、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素6(IL-6)、P53、MSH2、Tm-4、饮酒、吸烟和职业化学物质暴露的回归模型, 对580例HCC与非HCC患者血清分析发现其诊断 ANHCC的AUC为0.917, 敏感度为85.2%, 特异度为88.3%。该研究使用多中心、多队列减少选择偏倚使得结果更具价值, 其中MSH2对 ANHCC的诊断价值最好(AUC=0.830), 值得后续研究进行验证。

2 早期诊断 ANHCC 的潜在循环生物标记物

2.1 外泌体

外泌体是一类大小为30~150 nm的细胞外囊泡, 可以通过对所包含成分的传递起到通信作用, 这些成分主要包括蛋白质、DNA和各种形式的RNA, 并且已有研究证明其在HCC的诊断中具有重要作用^[45]。此外, 既往研究^[46]表明, 外泌体在HCC诊断方面主要以RNA为主。

Huang等^[17]对112例HCC、43例肝硬化和52例健康样本血清中外泌体lnc85的表达回顾性分析发现,外泌体lnc85对ANHCC的诊断AUC为0.869,敏感度和特异度分别为80.0%和76.5%(截断值为1.645)。另一项单中心回顾性研究^[36]发现76.9%的ANHCC患者的血清miR-19-3p水平高于1.9 ng/mL,并且与预后相关。武彩虹等^[18]对102例ANHCC患者和80名健康者血清外泌体lnc_00853、lnc_FAM72D-3分析发现ANHCC患者中二者的表达量明显高于健康者($P<0.05$)。而孟俊等^[19]对256例HCC患者、100例肝硬化和125名健康者血清外泌体circ_0000690、circ_0001359、circ_0000396及联合检测模型分析发现诊断ANHCC的AUC分别为0.810、0.695、0.588、0.894,敏感度和特异度分别为48.65%、45.95%、29.73%和78.38%,94.00%、92%、87%和88%。

上述研究展示了外泌体在早期ANHCC的诊断能力。此外,外泌体作为一种液体活检,具有无创、可动态监测及稳定的优势,并且在血液中含有丰富。然而,其提取过程耗时较长,且在某些情况下难以与其他细胞外囊泡区分。此外,外泌体相关的分子机制尚未完全明确,未来需进一步开展前瞻性研究,以补充现有研究结果并深入探究其作用机制。

2.2 cfDNA

cfDNA是DNA降解的小片段(<200 bp),来源于被破坏的细胞并在血液中循环,在HCC等其他肿瘤中会升高,其水平还可代表肿瘤负荷与遗传特征。一项小样本研究^[47]发现血清cfDNA联合AFP诊断ANHCC的AUC为0.96,敏感度为73%,特异度为100%。Wang等^[20]对1229例血清样本的回顾性分析结果显示,cfDNA在诊断ANHCC方面的AUC为0.836,敏感度为73.6%,特异度为79.7%。当cfDNA与AFP、肝功能及血细胞等指标联合使用时,其AUC提高至0.883,敏感度为80.3%,特异度为82.9,并且在区分ANHCC与肝硬化患者时,cfDNA的诊断效能最高(AUC为0.968)。此外,在另一项回顾性研究^[48]中,对201例HCC患者和117例非HCC患者的血清样本进行检测,结果表明血清cfDNA相关荧光强度及血自发荧光强度在诊断ANHCC及小肝癌(肿瘤大小 ≤ 3 cm)方面具有较高的诊断效能。

上述研究展示了cfDNA诊断早期ANHCC的效

能,尤其是联合模型的效能更优。然而,研究样本中ANHCC的比例可能高于实际临床情况,从而引发一定的偏倚。此外,由于血清中cfDNA含量较低,其提取过程复杂且成本较高,加之缺乏标准化流程,在一定程度上限制了其临床推广。未来,随着液体活检技术的不断进步,开展多中心的前瞻性研究将有助于进一步提升其临床应用价值。

2.3 CTC

CTC是由原发肿瘤或转移到血液循环中的癌细胞,可监测肿瘤的进展和转移,在HCC诊断和预后评估方面都是较好的指标^[49]。一项大规模前瞻性研究^[21]中,CTC诊断ANHCC的AUC为0.755,并且CTC与HCC肿瘤特征、预后和治疗反应显著相关(均 $P<0.05$)。Guo等^[22]在一项多中心、大规模的回顾性研究中通过CTC在区分ANHCC和AFP阴性非HCC(AUC为0.89,敏感度77.7%,特异度95.0%),并且在早期ANHCC中维持了这一性能水平(AUC为0.89,敏感度75.4%,特异度95.0%),还具有预测术后HCC的早期复发及其监测治疗反应的潜力。

上述研究展示了CTC诊断ANHCC的能力。然而,CTC的检测和富集在临床实践中仍缺乏标准化,且成本较高。随着液体活检技术的发展,这些技术难题有望得到克服。未来,开展多中心、大规模的前瞻性研究,并结合其他生物标记物,预计将进一步提高CTC的诊断敏感度,从而为HCC患者提供更为精准的个性化治疗方案。

2.4 OPN

OPN是一种糖基化的磷蛋白,当HCC患者血浆中OPN水平升高提示可能发生肝内转移或不良预后^[50]。我国一项多中心回顾性研究^[23]对225例HCC与非HCC患者血清分析发现OPN诊断ANHCC患者的AUC为0.838,敏感度为78.26%,特异度为80.45%。而另一项大规模、多中心回顾性研究^[24]对312例HCC与非HCC患者血清分析发现,在队列1中,当OPN截断值为91 ng/mL时,其诊断ANHCC的AUC为0.75,敏感度为65%,特异度为68%,而在队列2中,诊断ANHCC的AUC在肝炎与肝硬化组分别为0.75、0.99,敏感度为85%、74%,特异度为100%、96%,截断值分别为91 ng/mL、156 ng/mL,并且在随访研究中发现HCC患者的OPN在诊断前1年就有升高。以上研究表明OPN可以作为早期诊断ANHCC的潜在循环生物标记物,后续可以扩大

样本量进行研究,但由于OPN截断值缺乏标准化,水平也会受其他因素影响,因此对其诊断价值有待进一步验证。

2.5 PON1

PON1是对氧磷酶基因家族之一,主要由肝脏合成,通常储存在血浆的高密度脂蛋白中,其水平与脂类代谢疾病和慢性肝损伤相关^[51]。朱波等^[25]对106例AFP阴性患者血清回顾分析发现PON1水平在ANHCC的表达低于AFP阴性肝硬化组($P<0.05$),并且当PON1截断值为234.31 pg/mL时,其诊断ANHCC的AUC为0.768,敏感度为71.7%,特异度为73.9%。Cao等^[26]发现ANHCC患者PON1的反应性显著高于肝硬化患者。该团队在另一项研究^[27]对90例HCC与非HCC患者血清回顾分析发现PON1和抗凝血酶III水平在ANHCC的表达明显低于肝硬化,并且二者联合诊断ANHCC的AUC为0.848,敏感度为80.0%,特异度为73.3%。Shu等^[28]对154例HCC与非HCC患者血清回顾分析发现岩藻糖基化血清对氧磷酶1(Fuc-PON1)与PON1的比值诊断ANHCC的AUC为0.78,敏感度为62.2%,特异度为67.7%。从上述研究的结论来说,PON1早期诊断ANHCC具有很好的潜力,并且其低水平与肝损伤成正比,多在较低水平时提示患者处于肝硬化或者HCC阶段。但是上述研究样本量较小并且缺乏与良性肝病和健康人的对照,后续需要大规模、多中心的研究来进一步验证其诊断价值,以便应用于临床实践。

2.6 自身抗体

2.6.1 补缀同源物1蛋白(PTCH1) PTCH1是一种跨膜蛋白,包含了12个通道,具有2个大的细胞外环和2个大的细胞内环,主要参与Hedgehog蛋白通路肿瘤相关的信号传导^[52]。在一项多中心回顾性研究^[29]中,对263例HCC与非HCC患者血清分析发现所有ANHCC患者的抗-PTCH1自身抗体均高于对照组($P<0.05$),诊断ANHCC的AUC分别为0.692、0.763和0.845,敏感度分别为44.3%、50.0%和40.0%,特异度为81.0%、88.0%和100.0%,联合天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)的AUC更好(0.844、0.843和0.873),尽管缺少肝硬化人群,但通过多中心实验,结果更为可靠,后续研究可以通过扩大样本量与纳入的样本类型,为抗-PTCH1自身抗体的早期诊断ANHCC的临床应用提供更好的依据。

2.6.2 肿瘤相关自身抗体(tumor-associated autoantibodies, TAA) TAA是肿瘤患者血清中与一组独特的自体细胞抗原发生反应的自身抗体,可以用于肿瘤的早期诊断^[53]。既往研究发现ANHCC患者确诊之前血清中核磷蛋白(nucleophosmin 1, NPM1)、14-3-3zeta蛋白和双微体同源基因(mouse double minute 2, MDM2)蛋白的自身抗体显著高于其他肝病者^[54-56]。Wang等^[30]对369例HCC与非HCC患者血清回顾分析发现ANHCC组血清NPM1、14-3-3zeta蛋白和MDM2蛋白的自身抗体显著高于慢性肝病和健康人组($P<0.001$),三者联合诊断ANHCC的敏感度为30.4%,特异度91.6%,准确率为79.5%。另一项多中心研究^[57]对744例HCC与非HCC的血清抗BIRC5自身抗体分析发现,其在两个中心的验证和评估阶段诊断ANHCC的AUC为0.726-0.745,联合AFP时效能更好(AUC为0.914),并且其高表达与HCC的不良预后与免疫细胞浸润等相关。因此,TAA可以早期诊断ANHCC,并且TAA还具有出现早、信号放大的特点。后续可以发掘更多的TAA,创建一个全新的TAA阵列,使得TAA更好地运用于临床上ANHCC的早期诊断。

2.6.3 毒蕈碱乙酰胆碱(Ach) Ach受体是单亚基跨膜糖蛋白,其中M3型在基底表皮层中表达,可以介导乙酰胆碱的自分泌或旁分泌^[58]。一项大规模回顾性研究^[31]对257例HCC与非HCC患者血清分析发现m3AChR-Ab截断值为74.00 ng/mL时诊断ANHCC的AUC为0.69,敏感度为64.00%,特异度为91.02%,并且联合AFP可提高其诊断能力(AUC为0.90),并且m3AChR-Ab的高表达与HCC患者肿瘤的大小、分期、淋巴转移情况等临床特征相关。既往研究表明m3AChR-Ab联合AFP效能更好,但考虑到单中心可能造成一些选择偏倚,未来开展多中心的前瞻性研究对其生物学机制进行探究可以更好地验证其普适性。

2.7 RNA相关生物标记物

目前,肿瘤中分子基因的异常表达作为标记物逐渐被发现,环状核糖核酸(circular RNA, circRNA)因其闭环结构不易被核酸外切酶降解,具有稳定性高,种类丰富的特点^[59]。既往研究^[60]表明,circ100338在HCC中表达上调,可作为肿瘤标记物。段世举等^[32]发现血清circ100338和circCRNDE水平在ANHCC组的相对表达量均高于

对照组 ($P < 0.05$), 且是 ANHCC 独立的预后因素。而林涛等^[33]对 124 例 HCC 与非 HCC 患者血清回顾分析发现 ANHCC 患者血清 circPTENP1 表达水平显著降低, circHIPK3 表达水平显著增高, 并且二者联合诊断 ANHCC 的 AUC 为 0.951, 敏感度为 88.24%, 特异度为 91.07%。

微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 是一种非编码 RNA, 因其稳定性较好, 被用于 HCC 及其他肿瘤的诊断与治疗的监测^[61]。Guo 等^[34]对 533 例 HCC 与非 HCC 患者血清前瞻分析发现 miR-21 水平诊断 ANHCC 的 AUC 为 0.831, 敏感度为 81.2%, 特异度为 83.2%。Tian 等^[35]回顾分析 1 026 例 HCC 与非 HCC 患者血清发现 miR-363-5p、miR-765 和 PIVKA-II 联合诊断 ANHCC 的 AUC 为 0.930, 敏感度为 79.4%, 特异度为 95.4%, 并且 miR-21 水平与 HCC 的分期和远处转移显著相关, 提示可作为预后指标。另一项单中心回顾性研究^[36]发现 76.9% 的 ANHCC 患者的血清 miR-19-3p 水平高于 1.9 ng/mL, 71.0% 的 AFP 阳性 HCC 患者的血清 miR-19-3p 水平低表达, 并且与 HCC 分化、大小和分期显著相关。Lin 等^[37]对 748 例 HCC 患者的血清 miRNA 回顾分析, 建立了一种 miRNA 分类器 (miRNA classifier, Cmi) (包含了 miR-29a、miR-29c、miR-133a、miR-143、miR-145、miR-192 和 miR-505 共七种差异基因), 发现 Cmi 诊断 ANHCC 的 AUC 为 0.825, 敏感度在 3 个队列中分别为 78.8%、75.8% 和 80.0%, 并且在小肝癌诊断中也有较高的效能。

上述研究充分展示了 circRNA 与 miRNA 对于 ANHCC 的早期诊断效能, 并且相关研究发现这些指标与 HCC 预后和进展相关。尽管部分研究样本量不足, 且单中心的研究样本容易造成偏倚, 缺乏生物学机制探讨, 但目前 RNA 检测技术比较成熟, 成本较低, 所以研究结果易于解释, 后续可以在大规模、多中心的临床研究中进行验证。

3 总结与展望

ANHCC 患者大多数的早期表现比较隐匿, 容易被忽视, 因此开发有效的循环生物标记物以实现 ANHCC 的早期诊断具有重要价值 (图 1)。AFP-L3 在 ANHCC 的诊断中具有较高的价值, 且其联合其他标记物可提高敏感度。PIVKA-II/DCP 与 AFP-L3 联合使用时诊断效能更优, 并可减少其他疾病对

检测的干扰, 值得进一步在多中心研究中验证。L/M 因其临床检测的便捷性, 未来的验证性研究较易开展。尽管其他联合指标的研究较少, 但其诊断效能较高, 需进一步通过大规模研究加以验证。在潜在的循环生物标记物中, OPN 在国内外研究中展现出良好的诊断效能, 但其水平受多种因素影响。PON1 的研究样本量较小, 但不同研究的截断值相对一致, 为后续研究提供了有价值的参考。自身抗体相关标记物具有较高的特异度, 联合其他生物标记物可进一步提升敏感度。RNA 相关生物标记物在 ANHCC 的诊断中表现出较高效能, 且研究样本量较大, 使其结果更具说服力。外泌体的检测便利、监测灵活, 但其分子机制仍需深入研究。cfDNA 可反映肿瘤负荷和遗传特征, 在诊断和疗效预测方面具有较高价值。CTC 能够反映 HCC 的进展, 未来开展大规模、多中心研究, 有望进一步验证其临床适用性。



图1 早期诊断 ANHCC 的循环生物标记物
Figure 1 Circulating biomarkers for early diagnosis of ANHCC

此外, 鉴于所纳入的研究多集中在中国地区, 使得样本类型大多数与肝炎病毒相关, 所以我们对这些生物标记物在 ANHCC 与慢性肝炎和肝硬化的诊断能力进行了分析。结果表明无论是既往临床相关研究还是潜在的早期诊断 ANHCC 的循环生物标记物, 部分研究的指标在单独诊断时效能不算太高, 但联合模型诊断 ANHCC 的 AUC 都超过了 0.800。此外, 单独运用 AFP-L3、PIVKA-II/DCP, 自身抗体和 m3AchR-Ab 诊断 ANHCC 的敏感度低于

70%，单独运用 L/M 和 PON1 联合的特异度低于 80%。在未来的研究中，循环生物标记物的开发需考虑其无创性、易获得性、高敏感度和高准确率，同时兼顾成本效益。部分研究已提出标记物的生物学机制假说，但仍需进一步实验验证，以深入了解其在 ANHCC 发生和发展的具体作用，为个性化治疗提供科学依据。

作者贡献声明：刘昂负责论文起草，文献检索，图表制作，论文撰写；苏鑫、李鉴、徐晓、赵常春负责论文修改，资料收集、图表制作；郝相勇负责理论指导，论文修改，基金支持。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 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. doi:10.3322/caac.21660.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(4):475–530. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001.
Department of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition) [J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(4): 475–530. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001.
- [3] 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. doi: 10.19538/j. cjps. issn1005-2208.2019.10.02.
Fan J. The advances in diagnosis, treatment and clinical research of hepatocellular carcinoma in China[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2019, 39(10): 1010–1014. doi: 10.19538/j. cjps. issn1005-2208.2019.10.02.
- [4] She S, Xiang Y, Yang M, et al. C-reactive protein is a biomarker of AFP-negative HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(2):543–554. doi:10.3892/ijo.2015.3042.
- [5] Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Clinical utility of highly sensitive *Lens culinaris* agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with alpha-fetoprotein < 20 ng/mL[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(5): 1025–1031. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.01875.x.
- [6] Zhang Z, Zhang Y, Wang Y, et al. Alpha-fetoprotein-L3 and Golgi protein 73 may serve as candidate biomarkers for diagnosing alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9:123–129. doi:10.2147/OTT.S90732.
- [7] Choi JY, Jung SW, Kim HY, et al. Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA-II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(3):339–346. doi:10.3748/wjg.v19.i3.339.
- [8] 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. doi:10.1055/s-0042-119529.
- [9] Feng HL, Li BL, 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. doi: 10.1186/s12885-021-08138-3.
- [10] Ji J, Wang H, Li Y, et al. Diagnostic Evaluation of Des-Gamma-Carboxy Prothrombin versus α -Fetoprotein for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma in China: A Large-Scale, Multicentre Study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153227. doi: 10.1371/journal.pone.0153227.
- [11] 卫荣荣, 王成成, 李大江, 等. 异常凝血酶原对乙型肝炎病毒相关性 AFP 阴性肝癌的诊断价值研究[J]. *四川大学学报:医学版*, 2020, 51(3):411–415. doi:10.12182/20200560208.
Wei RR, Wang CC, Li DJ, et al. Diagnostic Value of Abnormal Prothrombin in HBV-related AFP-negative Hepatocellular Carcinoma[J]. *Journal of Sichuan University: Medical Sciences*, 2020, 51(3):411–415. doi:10.12182/20200560208.
- [12] Liu ZB, Wu M, Lin DD, et al. Des-gamma-carboxyprothrombin is a favorable biomarker for the early diagnosis of alfa-fetoprotein-negative hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(2): 300060520902575. doi: 10.1177/0300060520902575.
- [13] 陈圆圆, 程文兵, 陈川铁, 等. 异常凝血酶原和甲胎蛋白异质体比率联合检测在 AFP 阴性 HBV 相关 HCC 诊断中的作用[J]. *新发传染病电子杂志*, 2022, 7(4): 25–28. doi: 10.19871/j.cnki.xferbzz.2022.04.006.
Chen YY, Cheng WB, Chen CT, et al. Role of protein induced by vitamin K absence/antagonist-II and alpha-fetoprotein-L3 ratio combination in the diagnosis of HBV-related HCC with negative AFP[J]. *Electronic Journal of Emerging Infectious Diseases*, 2022, 7(4):25–28. doi:10.19871/j.cnki.xferbzz.2022.04.006.
- [14] 徐瀚峰, 陈慧娟, 杨晖, 等. 异常凝血酶原等三项指标联合检测对甲胎蛋白阴性原发性肝癌的诊断价值[J]. *中国临床研究*, 2023, 36(9):1302–1306. doi:10.13429/j.cnki.cjcr.2023.09.005.
Xu HF, Chen HJ, Yang H, et al. Diagnostic value of combined detection of abnormal prothrombin and other two indicators in AFP-

- negative primary liver cancer patients[J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2023, 36(9): 1302-1306. doi: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.09.005.
- [15] Wang HX, Xiang Y, Li XY, et al. High lymphocyte-to-monocyte ratio is associated with low α -fetoprotein expression in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(4):2673-2684. doi:10.3892/mmr.2020.11387.
- [16] 胡良峰, 吴敏解, 张丽红. 外周血淋巴细胞与单核细胞比值联合CA125对甲胎蛋白阴性原发性肝癌的诊断价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(7):832-835.
- Hu LF, Wu MJ, Zhang LH. Diagnostic value of peripheral blood lymphocyte to monocyte ratio combined with CA125 in alpha-fetoprotein negative primary hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of Health Inspection, 2022, 32(7):832-835.
- [17] Huang XJ, Sun LY, Wen S, et al. RNA sequencing of plasma exosomes revealed novel functional long noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Sci, 2020, 111(9):3338-3349. doi:10.1111/cas.14516.
- [18] 武彩虹, 钱成荣, 银广悦, 等. 血清外泌体 LncRNA 00853、LncRNA FAM72 D-3 在 AFP 阴性肝细胞癌患者中的表达及临床预后价值[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(11):1353-1358. doi: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.11.015.
- Wu CH, Qian CR, Yin GY, et al. Expression and clinical prognostic value of serum exosomal LncRNA 00853 and LncRNA FAM72D-3 in AFP-negative hepatocellular carcinoma patients[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2023, 44(11): 1353-1358. doi: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.11.015.
- [19] 孟俊, 王俊青, 费晓春, 等. 血浆外泌体 circRNA 诊断 HCC 联合检测模型的建立与验证[J]. 检验医学, 2022, 37(1): 1-10. doi: 10.3969/j.issn.1673-8640.2022.01.001.
- Meng J, Wang JQ, Fei XC, et al. Establishment and validation of a plasma exosome-derived circular RNA model for HCC diagnosis[J]. Laboratory medicine, 2022, 37(1):1-10. doi:10.3969/j.issn.1673-8640.2022.01.001.
- [20] Wang T, Zhang KH, Hu PP, et al. Simple and robust diagnosis of early, small and AFP-negative primary hepatic carcinomas: an integrative approach of serum fluorescence and conventional blood tests[J]. Oncotarget, 2016, 7(39): 64053-64070. doi: 10.18632/oncotarget.11771.
- [21] Wang PX, Sun YF, Jin WX, et al. Circulating tumor cell detection and single-cell analysis using an integrated workflow based on ChimeraX(®)-i120 Platform: A prospective study[J]. Mol Oncol, 2021, 15(9):2345-2362. doi:10.1002/1878-0261.12876.
- [22] Guo W, Sun YF, Shen MN, et al. Circulating tumor cells with Stem-Like phenotypes for diagnosis, prognosis, and therapeutic response evaluation in hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(9):2203-2213. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-1753.
- [23] Zhu MY, Zheng J, Wu F, et al. OPN is a promising serological biomarker for hepatocellular carcinoma diagnosis[J]. J Med Virol, 2020, 92(12):3596-3603. doi:10.1002/jmv.25704.
- [24] Shang S, Plymoth A, Ge S, et al. Identification of osteopontin as a novel marker for early hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2012, 55(2):483-490. doi:10.1002/hep.24703.
- [25] 朱波, 吴君荣, 舒宏, 等. 血清对氧磷酶 1 水平在甲胎蛋白阴性原发性肝癌中的诊断价值[J]. 中国医药导报, 2019, 16(19):156-159.
- Zhu B, Wu JR, Shu H, et al. Diagnostic value of serum oxaphosphatase 1 level in α -fetoprotein negative primary liver cancer[J]. China Medical Herald, 2019, 16(19):156-159.
- [26] Cao XY, Cao Z, Shao YY, et al. Analysis of serum paraoxonase 1 using mass spectrometry and lectin immunoassay in patients with Alpha-Fetoprotein negative hepatocellular carcinoma[J]. Front Oncol, 2021, 11:651421. doi:10.3389/fonc.2021.651421.
- [27] Cao X, Cao Z, Ou C, et al. Combination of serum paraoxonase/arylesterase 1 and antithrombin-III is a promising non-invasion biomarker for discrimination of AFP-negative HCC versus liver cirrhosis patients[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2021, 45(5): 101583. doi:10.1016/j.clinre.2020.11.013.
- [28] Shu H, Li W, Shang SX, et al. Diagnosis of AFP-negative early-stage hepatocellular carcinoma using Fuc-PON1[J]. Discov Med, 2017, 23(126):163-168.
- [29] 方志豪, 李青, 陈慧丽, 等. 抗-PTCH1 自身抗体在甲胎蛋白阴性肝癌中的诊断价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(7):774-778.
- Fang ZH, Li Q, Chen HL, et al. Diagnostic value of anti-PTCH1 autoantibody in alpha-fetoprotein negative Hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2023, 33(7):774-778.
- [30] Wang T, Liu M, Zheng SJ, et al. Tumor-associated autoantibodies are useful biomarkers in immunodiagnosis of α -fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(19):3496-3504. doi:10.3748/wjg.v23.i19.3496.
- [31] 亚库甫·托合提, 张凯楠, 赵辉, 等. 血清毒蕈碱乙酰胆碱受体 m3 自身抗体水平对甲胎蛋白阴性肝细胞癌的诊断价值[J]. 中国全科医学, 2022, 25(17): 2110-2114. doi: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0036.
- Yakufu·THD, Zhang KN, Zhao H, et al. Performance of serum m3AChR-Ab for alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma diagnosis[J]. Chinese General Practice, 2022, 25(17): 2110-2114. doi:10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0036.
- [32] 段世举. 甲胎蛋白阴性肝癌患者血清外泌体 circ RNA100338 和 CRNDE 表达水平及预后预测价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(5):63-69. doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.05.012.
- Duan SJ. Study on the expression level and prognostic value of

- serum exosomes Circ RNA100338 and CRNDE in patients with alpha-fetoprotein negative hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(5): 63–69. doi: [10.3969/j.issn.1671-7414.2023.05.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7414.2023.05.012).
- [33] 林涛, 高春燕, 许卫娜, 等. 环状RNA PTENP1、HIPK3在甲胎蛋白阴性的肝细胞癌患者中的表达及意义[J]. *国际消化病杂志*, 2019, 39(6):424–427. doi: [10.3969/j.issn.1673-534X.2019.06.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-534X.2019.06.011).
Lin T, Gao CY, Xu WN, et al. Expression and significance of cyclic RNA PTENP1 and HIPK3 in alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma patients[J]. *International Journal of Digestive Diseases*, 2019, 39(6):424–427. doi: [10.3969/j.issn.1673-534X.2019.06.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-534X.2019.06.011).
- [34] Guo X, Lv XH, Lv X, et al. Circulating miR-21 serves as a serum biomarker for hepatocellular carcinoma and correlated with distant metastasis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(27):44050–44058. doi: [10.18632/oncotarget.17211](https://doi.org/10.18632/oncotarget.17211).
- [35] Tian ZY, Yu TB, Wei HY, et al. Clinical value of LHPP-associated microRNAs combined with protein induced by vitamin K deficiency or antagonist-II in the diagnosis of alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(2): e23071. doi: [10.1002/jcla.23071](https://doi.org/10.1002/jcla.23071).
- [36] Boonkaew B, Saththawiwat N, Pinjaroen N, et al. Circulating extracellular vesicle-derived microRNAs as novel diagnostic and prognostic biomarkers for non-viral-related hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16043. doi: [10.3390/ijms242216043](https://doi.org/10.3390/ijms242216043).
- [37] Lin XJ, Chong YT, Guo ZW, et al. A serum microRNA classifier for early detection of hepatocellular carcinoma: a multicentre, retrospective, longitudinal biomarker identification study with a nested case-control study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(7): 804–815. doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00048-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00048-0).
- [38] 高锦, 徐爱芳, 郑虹英, 等. 微量离心柱法检测AFP-L3的临床应用研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2010, 24(6):461–463. doi: [10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2010.06.022](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2010.06.022).
Gao J, Xu AF, Zheng HY, et al. Clinical application studies on AFP-L3 detected by micro-spin column method[J]. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*, 2010, 24(6): 461–463. doi: [10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2010.06.022](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2010.06.022).
- [39] Furie B, Furie BC. Molecular basis of vitamin K-dependent gamma-carboxylation[J]. *Blood*, 1990, 75(9):1753–1762.
- [40] Li CZ, Zhang ZM, Zhang P, et al. Diagnostic accuracy of des-gamma-carboxy prothrombin versus α -fetoprotein for hepatocellular carcinoma: A systematic review[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(10):E11–E25. doi: [10.1111/hepr.12201](https://doi.org/10.1111/hepr.12201).
- [41] Arbab K, Majid H, Jafri L, et al. Assessing nutritional status of critically ill patients using serum prealbumin levels[J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2019, 31(2):178–181.
- [42] Cai HX, Li XQ, Wang SF. Prognostic value of fibrinogen and D-dimer-fibrinogen ratio in resectable gastrointestinal stromal tumors[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(44): 5046–5056. doi: [10.3748/wjg.v24.i44.5046](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i44.5046).
- [43] Jing W, Peng RY, Zhu M, et al. Differential expression and diagnostic significance of Pre-Albumin, fibrinogen combined with D-Dimer in AFP-Negative hepatocellular carcinoma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(3): 1669–1676. doi: [10.1007/s12253-019-00752-8](https://doi.org/10.1007/s12253-019-00752-8).
- [44] Gong X, Huang A. Differential expression and diagnostic significance of P53, MutS homologs 2, tropomyosin-4 in alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(8):e23353. doi: [10.1002/jcla.23353](https://doi.org/10.1002/jcla.23353).
- [45] Li TH, Jiao JP, Ke HT, et al. Role of exosomes in the development of the immune microenvironment in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1200201. doi: [10.3389/fimmu.2023.1200201](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1200201).
- [46] Zeng YL, Hu SY, Luo Y, et al. Exosome cargos as biomarkers for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(9): 2365. doi: [10.3390/pharmaceutics15092365](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092365).
- [47] Xiong Y, Xie CR, Zhang S, et al. Detection of a novel panel of somatic mutations in plasma cell-free DNA and its diagnostic value in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:5745–5756. doi: [10.2147/CMAR.S197455](https://doi.org/10.2147/CMAR.S197455).
- [48] Wang T, Zhang KH, Hu PP, et al. Combination of dual serum fluorescence, AFP and hepatic function tests is valuable to identify HCC in AFP-elevated liver diseases[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(58): 97758–97768. doi: [10.18632/oncotarget.22050](https://doi.org/10.18632/oncotarget.22050).
- [49] 吴雅丽, 张小峰, 沈锋. 循环肿瘤细胞在肝细胞癌诊疗中的应用及展望[J]. *海军军医大学学报*, 2024, 45(4): 495–499. doi: [10.16781/j.CN31-2187/R.20230198](https://doi.org/10.16781/j.CN31-2187/R.20230198).
Wu YL, Zhang XF, Shen F. Circulating tumor cells in diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: application and prospect[J]. *Academic Journal of Naval Medical University*, 2024, 45(4):495–499. doi: [10.16781/j.CN31-2187/R.20230198](https://doi.org/10.16781/j.CN31-2187/R.20230198).
- [50] Pan HW, Ou YH, Peng SY, et al. Overexpression of osteopontin is associated with intrahepatic metastasis, early recurrence, and poorer prognosis of surgically resected hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2003, 98(1):119–127. doi: [10.1002/cncr.11487](https://doi.org/10.1002/cncr.11487).
- [51] Gaál K, Tarr T, Lőrincz H, et al. High-density lipoprotein antioxidant capacity, subpopulation distribution and paraoxonase-1 activity in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15:60. doi: [10.1186/s12944-016-0229-0](https://doi.org/10.1186/s12944-016-0229-0).
- [52] Skoda AM, Simovic D, Karin V, et al. The role of the Hedgehog

- signaling pathway in cancer: A comprehensive review[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2018, 18(1):8–20. doi:10.17305/bjbms.2018.2756.
- [53] Tan EM. Autoantibodies as reporters identifying aberrant cellular mechanisms in tumorigenesis[J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(10):1411–1415. doi:10.1172/JCI14451.
- [54] Liu M, Varela-Ramirez A, Li JT, et al. Humoral autoimmune response to nucleophosmin in the immunodiagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(5): 2245–2252. doi:10.3892/or.2015.3854.
- [55] Liu M, Liu XX, Ren PF, et al. A cancer-related protein 14-3-3 ζ is a potential tumor-associated antigen in immunodiagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(5):4247–4256. doi:10.1007/s13277-013-1555-8.
- [56] Liu M, Zheng SJ, Chen Y, et al. Autoantibody response to murine double minute 2 protein in immunodiagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 906532. doi: 10.1155/2014/906532.
- [57] Li Q, Liu H, Wang H, et al. Anti-BIRC5 autoantibody serves as a valuable biomarker for diagnosing AFP-negative hepatocellular carcinoma [J]. *PeerJ*, 2024, 12:e17494. doi: 10.7717/peerj.17494.
- [58] Duan JY, Grando C, Liu SM, et al. The M3 muscarinic acetylcholine receptor promotes epidermal differentiation[J]. *J Invest Dermatol*, 2022, 142(12): 3211–3221. doi: 10.1016/j.jid.2022.06.013.
- [59] 郝芬林, 李涛, 姚宏, 等. 环状RNA在肝细胞癌发生发展中的作用研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(1):107–115. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.012.
- Hao FL, Li T, Yao H, et al. Association of circRNAs with the occurrence and development of hepatocellular carcinoma: recent progress[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(1): 107–115. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.012.
- [60] Zhou YJ, Mao XK, Peng R, et al. CircRNAs in hepatocellular carcinoma: characteristic, functions and clinical significance[J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(14):2033–2043. doi:10.7150/ijms.74713.
- [61] Callegari E, Elamin BK, Sabbioni S, et al. Role of microRNAs in hepatocellular carcinoma: a clinical perspective[J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6:1167–1178. doi: 10.2147/OTT.S36161.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:刘昂,苏鑫,李鉴,等.循环生物标记物在甲胎蛋白阴性肝细胞癌早期诊断中的研究进展[J].*中国普通外科杂志*, 2025, 34(1):150–159. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.240554

Cite this article as: Liu A, Su X, Li J, et al. Advances in circulating biomarkers for early diagnosis of alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(1): 150–159. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.240554

本刊2025年各期重点内容安排

本刊2025年各期重点内容安排如下,欢迎赐稿。

- | | | | |
|-----|-----------------|------|--------------|
| 第1期 | 肝脏外科临床与实验研究 | 第7期 | 肝脏肿瘤基础与临床研究 |
| 第2期 | 胆道外科临床与实验研究 | 第8期 | 胆道肿瘤基础与临床研究 |
| 第3期 | 胰腺外科临床与实验研究 | 第9期 | 胰腺肿瘤基础与临床研究 |
| 第4期 | 疝和腹壁外科临床与实验研究 | 第10期 | 胃肠肿瘤基础与临床研究 |
| 第5期 | 乳腺、甲状腺外科临床与实验研究 | 第11期 | 甲状腺肿瘤基础与临床研究 |
| 第6期 | 血管外科临床与实验研究 | 第12期 | 主动脉疾病基础与临床研究 |

中国普通外科杂志编辑部