仑伐替尼对行射频消融术后肝癌患者疗效及对 AFP-L3、AFP、DCP 水平及免疫功能的影响

董丹丹[1]，邱 利[1]，胡 毅[1]，刘建中[2*]
（1. 武汉市第七医院感染肝病科，湖北武汉 430071；2. 武汉市第七医院检验中心，湖北武汉 430071）

摘要：目的 仑伐替尼对行射频消融术（radiofrequency ablation，RFA）后肝癌患者疗效及对血清甲胎蛋白异质体（alpha-fetoprotein variant，AFP）-L3、AFP 及异常凝血酶原（abnormal prothrombin，DCP）水平及免疫功能的影响。**方法** 选取我院 2021 年 8 月至 2024 年 8 月收治的肝癌患者 209 例，将其分为对照组（n = 105）和试验组（n = 104）。两组均予 RFA，治疗后对照组予 FOLFOX 方案治疗，试验组予仑伐替尼治疗，观察两组临床疗效、血清 AFP-L3、AFP 及 DCP 水平变化，以及免疫功能、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、总胆红素（total bilirubin，TBil）水平变化和并发症发生情况。**结果** 治疗后，试验组临床疗效高于对照组（85.71% vs. 69.23%）（P < 0.05）。两组血清 AFP-L3、AFP 及 DCP 水平较前均降低，且试验组低于对照组（P < 0.05）。两组白细胞分化抗原（cluster of differentiation，CD）3$^+$、CD4$^+$、CD4$^+$/CD8$^+$水平较前均升高，且试验组高于对照组（P < 0.05）；两组 CD8$^+$、AST、ALT、TBil 水平较前均降低，且试验组低于对照组（P < 0.05）。两组并发症总发生率差异无统计学意义（P > 0.05）。**结论** 对于肝癌患者，仑伐替尼联合 RFA 可帮助改善其 AFP-L3、AFP 及 DCP 水平及免疫功能，提高对肿瘤的控制效果。

关键词：仑伐替尼；射频消融术；肝癌；甲胎蛋白异质体；甲胎蛋白；异常凝血酶原；免疫功能
中图分类号：R735.7 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)03-0254-006
引用：董丹丹, 邱利, 胡毅, 等. 仑伐替尼对行射频消融术后肝癌患者疗效及对AFP-L3、AFP、DCP水平及免疫功能的影响[J]. 世界临床药物, 2025, 46(3): 254-259. DOI：10.13683/j.wph.2025.03.008

Effect of renvastinib on the level of AFP-L3, AFP, DCP and immune function in patients with hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation

DONG Dandan[1], QIU Li[1], HU Yi[1], LIU Jianzhong[2*]
(*1. Department of Infectious Liver Disease, Wuhan NO.7 Hospital, Wuhan 430071, Hubei Province, China; 2. Inspection Center, Wuhan NO.7 Hospital, Wuhan 430071, Hubei Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the efficacy of lenvatinib in treating liver cancer patients after radiofrequency ablation (RFA) and its effects on serum alpha-fetoprotein variant (AFP)-L3, AFP, abnormal prothrombin (DCP) levels and immune function. ***Methods*** A total of 209 patients with liver cancer admitted to our hospital from August 2021 to August 2024 were selected and divided into control group (n=105) and experimental group (n=104). After RFA treatment, the control group was treated with FOLFOX regimen, and the experimental group was treated with lenvatinib. Clinical efficacy, serum AFP-L3, AFP and DCP levels, immune function and the changes of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBil) levels and complications were observed in the two groups. ***Results*** After treatment, the clinical effect of experimental group was higher than that of control group (85.71% vs. 69.23%) (P<0.05). Serum levels of AFP-L3, AFP and DCP in both groups were decreased compared with those before treatment,

收稿日期：2025-01-28
作者简介：董丹丹，副主任医师，研究方向：肝炎、肝病肿瘤诊治。
通信作者：刘建中，主任医师，研究方向：肝病病原学相关检测研究工作。

and the experimental group was lower than the control group ($P<0.05$). The levels of cluster of differentiation (CD) 3^+, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in both groups were increased compared with before treatment, and the experimental group was higher than the control group ($P<0.05$). The levels of $CD8^+$, AST, ALT and TBil in both groups were all decreased than before treatment, and the experimental group was lower than the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence of complications between the two groups ($P>0.05$). ***Conclusion*** Lenvatinib combined with RFA can improve the level of AFP-L3, AFP, DCP and immune function, and improve the control effect of tumor in patients with liver cancer.

Key words: renvastinib; radio frequency ablation; liver cancer; alpha-fetoprotein variant; abnormal prothrombin; immune function

肝癌是临床常见恶性肿瘤之一，早期无明显症状，很难被发现，而一旦症状出现则意味着肿瘤已较大，可能已侵犯周围器官或组织，严重威胁生命安全[1—2]。肝癌致死率较高，是继肺癌、结直肠癌和胃癌后的第 4 大癌症死亡原因[3]。手术是目前治疗肝癌的常用方法，可阻止肿瘤进展，其中射频消融术（radiofrequency ablation，RFA）可在影像技术引导下定位肿瘤，有创伤小、恢复快等优点，尤其针对结节型、团块型肝癌，可提高肿瘤完全坏死率[4]。

甲胎蛋白（alpha-fetoprotein，AFP）是早期确诊肝癌的重要指标，是肝癌特异性肿瘤标志物，可辅助诊断原发性肝癌及其他恶性肿瘤。AFP 异质体（alpha-fetoprotein variant，AFP）-L3 来源于癌变肝细胞，对肝癌具有极高的特异性，其与肿瘤组织大小、分化、恶性程度密切相关。异常凝血酶原（abnormal prothrombin，DCP）亦为肝癌标志物之一，当发生肝细胞癌变时，其水平升高。故而，AFP-L3、AFP、DCP 可为评估 RFA 治疗提供一定参考[5]。现探讨仑伐替尼对肝癌患者血清 AFP-L3、AFP 及 DCP 及免疫功能的影响，为临床治疗提供新思路，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择我院 2021 年 8 月至 2024 年 8 月收治的肝癌患者。本研究经我院伦理委员会批准（2019 伦审第 001 号）。

根据疾病控制率（disease control rate，DCR）计算样本量，采用有效率计算公式 $n=p_1\times(1-p_1)+p_2\times(1-p_2)/(p_2-p_1)^2\times(\mu_\alpha+\mu_\beta)^2$，取 $\alpha=0.05$，$\beta=0.10$，则 $\mu_\alpha=1.96$，$\mu_\beta=1.28$，预试验中观察组 DCR 为 90%，对照组 DCR 为 72%，$n=[(0.90\times0.10)+(0.72\times0.28)]\times(1.96+1.28)^2/(0.90-0.72)^2$，计算得出 $n=94$，两组最少需 186 例，实际入组 209 例。

纳入标准：①符合《原发性肝癌诊疗指南（2024 年版）》[6]，经术后病理组织检查确诊为肝细胞癌，分化程度、大小、数目、分期等符合 RFA 使用情况。②均为肝内单发病灶，未发生肝外转移。③无心理疾病，沟通无障碍，愿意配合治疗。④签署知情同意书。

排除标准：①合并其他恶性肿瘤。②癫痫、痴呆等，或合并其他精神疾病。③腹腔内存在大量积液。④签署知情同意书。

1.2 分组及方法

根据治疗方案的不同，将患者分为 2 组，采用 FOLFOX 方案（5- 氟尿嘧啶、亚叶酸钙、奥沙利铂）治疗者设为对照组，消融结束后 D7，采用甲磺酸仑伐替尼者设为试验组。

两组均接受 RFA：局部浸润麻醉后，患者取平卧位，通过超声精准标记穿刺点。采用美国冷循环射频消融治疗系统，初始功率设为 50W，随后每 2 min 递增 10W，直至达最大功率 95W。需注意的

是，为确保消融效果，需反复操作，确保整个病灶及边缘 1cm 以上组织得到彻底毁损。介入治疗后，以影像学检查监测消融范围和效果。两组均接受抑酸、保肝常规治疗。在消融结束后 D7，试验组予甲磺酸仑伐替尼胶囊（4 mg，正大天晴药业集团股份有限公司，20210513）持续不间断口服，体质量＜60 kg 者一日 8 mg，体质量≥ 60 kg 者一日 12 mg，疗程 21 d，连续治疗 2 个疗程。

1.3 观察指标

主要指标：疾病控制情况。在连续治疗两个疗程后的 1 个月内，所有患者均接受影像学复查，进行疗效评价。标准参照实体瘤疗效评价标准[6]。完全缓解（complete remission，CR）为病灶完全消失；部分缓解（partial remission，PR）为影像学复查示病灶直径总和缩小≥ 30%；疾病稳定（stable disease，SD）为病灶直径总和减小未达部分缓解，增加程度未达进展水平；疾病进展（progression disease，PD）为病灶直径总和增加≥ 20%。R_{DC} ＝（n_{CR} ＋ n_{PR} ＋ n_{SD}）/n_{tot}×100%，式中：R_{DC} 为 DCR，n_{CR} 为 CR 例数，n_{PR} 为 PR 例数，n_{tot} 为总例数。

次要指标：①在治疗前、治疗后，采集晨空腹 5 ml 静脉血，离心处理后分离血清，并存于 -80 ℃环境下，采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定血清 AFP-L3、AFP 及 DCP 水平。操作均按试剂盒和相关仪器说明书进行，均由同位经验丰富的医生完成。②免疫功能：在连续治疗两个疗程后 1 个月内，采集晨空腹 5 ml 静脉血，采用流式细胞仪测定白细胞分化抗原（cluster of differentiation，$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 水平。③肝功能：在连续治疗两个疗程后 1 个月内，采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定血清天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、总胆红素（total bilirubin，TBil）水平。④观察记录两组并发症发生情况，如高血压、乏力、腹泻，若出现则予对症治疗。

1.4 统计学分析

以 SPSS24.0 软件包处理本研究数据，符合正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，不符合正态分布采用中位数和四分位数间距表示，组间比较使用独立样本 t 检验或非参数检验，计数资料以 n（%）表示，χ^2 检验，P ＜ 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

试验组男 72 例，女 33 例，年龄 38 ～ 71 岁；对照组男 70 例，女 34 例，年龄 40 ～ 72 岁。两组一般资料差异无统计学意义（P ＞ 0.05），可比较，见表 1。

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目		试验组（n=105）	对照组（n=104）	χ^2/t值	P值
性别（男/女）/n（%）		72（68.57）/33（31.43）	70（67.31）/34（32.69）	0.038	0.845
年龄/岁		59.39±5.81	59.37±5.83	0.025	0.980
病程/年		2.24±0.35	2.19±0.31	1.093	0.276
分化程度/n（%）	高	36（34.29）	35（33.65）	1.799	0.407
	中	33（31.43）	35（33.65）		
	低	36（34.29）	34（32.69）		
肿瘤位置/n（%）	左	50（47.62）	51（49.04）	0.042	0.837
	右	55（52.38）	53（50.96）		
临床分期/n（%）	Ⅱ期	85（80.95）	83（79.81）	0.043	0.835
	Ⅲ期	20（19.05）	21（20.19）		
肿瘤直径/cm		5.60±1.21	5.68±1.25	0.470	0.639
Child-Pugh分级/n（%）	A	39（37.14）	43（41.35）	0.387	0.534
	B	66（62.86）	61（58.65）		
Karnofsky评分/分		71.62±5.80	71.48±5.38	0.181	0.857

2.2 两组疾病控制情况比较

试验组 CR 7 例（6.67%），PR 45 例（42.86%），SD 38 例（36.19%），PD 15 例（14.29%），DCR 85.71%（90 例）；对照组 CR 3 例（2.88%），PR 34 例（32.69%），SD 35 例（33.65%），PD 32 例（30.77%），DCR 69.23%（72 例）。试验组 DCR 高于对照组，差异具有统计

学意义（$\chi^2 = 8.144$，$P < 0.05$）。

2.3 两组血清 AFP-L3、AFP 及 DCP 水平比较

治疗前，两组血清 AFP-L3、AFP 及 DCP 差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，两组血清 AFP-L3、AFP 及 DCP 水平较前均降低（$P < 0.05$），且试验组 AFP-L3、AFP 及 DCP 水平低于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2。

表 2 两组血清 AFP-L3、AFP 及 DCP 水平比较

Table 2 Comparison of serum AFP-L3, AFP and DCP levels between the two groups

项目		试验组（n=105）	对照组（n=104）	t值	P值
AFP-L3/	治疗前	8.28±0.96	8.21±1.07	0.498	0.619
μg·L^{-1}	治疗后	2.05±0.53*	4.34±0.65*	27.925	0.000
AFP/%	治疗前	23.10±3.06	23.47±2.48	0.959	0.338
	治疗后	8.39±1.85*	15.38±2.63*	22.240	0.000
DCP/	治疗前	44.58±8.56	44.61±8.63	0.025	0.979
ng·ml^{-1}	治疗后	10.76±2.64*	22.16±1.58*	37.834	0.000

注：较治疗前，*P<0.05。

Note: vs. before treatment, *P<0.05.

2.4 两组免疫功能比较

治疗前，两组免疫功能比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，两组 CD3$^+$、CD4$^+$、CD4$^+$/CD8$^+$水平较前均升高（$P < 0.05$），且试验组高于对照组（P<0.05）；两组CD8$^+$水平较前均升高降低，且试验组低于对照组（$P < 0.05$），见表 3。

2.5 两组肝功能比较

治疗前，两组 AST、ALT、TBil 水平比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，两组 AST、ALT、TBil 水平较前均降低（$P < 0.05$），且试验组低于对照组（$P < 0.05$），见表 4。

2.6 两组并发症发生情况比较

试验组高血压 1 例（1.90%），乏力 1 例（0.95%），腹泻 3 例（2.86%），总发生 6 例（5.71%）；对照组高血压 3 例（2.88%），乏力 4 例（3.85%），腹泻 5 例（4.81%），食欲减退 1 例（0.96%），总发生 13 例（12.50%）。试验组并发症总发生率高于对照组，但差异无统计学意义（$\chi^2 = 2.911$，$P = 0.088$），对症处理后好转。

表 3 两组免疫功能比较

Table 3 Comparison of immune function between the two groups

项目		试验组（n=105）	对照组（n=104）	t值	P值
CD3$^+$/%	治疗前	56.28±5.17	55.35±4.70	1.360	0.175
	治疗后	68.14±4.06*	60.13±3.37*	15.512	0.000
CD4$^+$/%	治疗前	34.68±2.79	34.93±3.55	0.566	0.572
	治疗后	43.64±4.13*	37.41±3.92*	11.183	0.000
CD8$^+$/%	治疗前	29.25±2.31	28.52±3.95	1.633	0.104
	治疗后	19.61±1.23*	24.32±2.38*	17.997	0.000
CD4$^+$/CD8$^+$	治疗前	1.11±0.16	1.14±0.12	1.532	0.127
	治疗后	1.94±0.25*	1.41±0.18*	17.574	0.000

注：较治疗前，*P<0.05。

Note: vs. before treatment, *P<0.05.

表 4 两组肝功能比较

Table 4 Comparison of liver function between the two groups

项目		试验组（n=105）	对照组（n=104）	t值	P值
AST/U·L^{-1}	治疗前	55.33±4.96	55.42±5.03	0.130	0.897
	治疗后	28.42±2.36*	30.17±2.58*	5.117	0.000
ALT/U·L^{-1}	治疗前	61.37±9.47	61.45±9.51	0.061	0.951
	治疗后	23.42±4.18*	25.80±4.01*	4.199	0.000
TBil/	治疗前	76.14±9.23	76.06±9.14	1.633	0.104
μmol·L^{-1}	治疗后	22.32±5.02*	25.25±5.36*	4.079	0.000

注：较治疗前，*P<0.05。

Note: vs. before treatment, *P<0.05.

3 讨论

肝癌可分为原发性肝癌和继发性肝癌，其中原发性肝癌指起源于肝脏本身的恶性肿瘤，而继发性肝癌则是其他部位恶性肿瘤转移至肝脏形成，其发病机制较复杂，可受环境和饮食因素影响[7—8]。RFA 可使肿瘤组织凝固性坏死并毁损，对肝硬化严重的肝癌患者亦适用，且操作相对简便，推广效果佳[9—10]。仑伐替尼有血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor，VEGFR）1 ～ 3 与成纤维细胞生长因子受体（fibroblast growth factor receptor，FGFR）1 ～ 4“双重靶点”抑制作用，

能解除肿瘤对抗血管生成药物的耐药性，通过抑制肿瘤微环境抑制其繁殖、生长及迁移[11]。仑伐替尼联合局部消融术可帮助控制肝癌细胞进展，帮助获益[12]。

AST、ALT、TBil是肝功能常用指标，当肝功能受损时，AST、ALT水平异常升高，同时导致细胞内酶释放入血，直接胆红素从毛细胆管和血管内回流入血，使TBil水平上升。免疫功能是由T细胞介导的细胞免疫，细胞免疫状态对于评估肿瘤生长意义重大，其中血清$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$是免疫功能常用指标，参与肿瘤免疫[13—14]。研究[12]显示，仑伐替尼联合治疗晚期肝癌效果显著，有助恢复免疫功能，改善肝功能；仑伐替尼可降低肿瘤标志物水平，改善免疫功能、肿瘤微环境，提高生存质量[15—16]。

本研究中，试验组临床DCR高于对照组，两组AST、ALT、TBil水平较前均降低，且试验组低于对照组；试验组血清$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平高于对照组，$CD8^+$水平低于对照组。结合已知研究结果，推测：RFA作为一种介入手术，对病灶周围组织损伤轻，患者术中失血少，可准确定位病灶，减轻对肝组织损伤；仑伐替尼可通过抑制多种信号途径达到抑制肿瘤细胞生长的目的，促进机体肝功能恢复；仑伐替尼联合治疗可识别并清除基因突变细胞，减轻肿瘤负荷，诱导T淋巴细胞活化，促使机体免疫系统重建，改善免疫功能。进一步提示，联合疗法可能通过激发更强的免疫反应达到控制癌细胞作用，这也为更多不可切除的肝癌类型的患者提供更多治疗选择。

AFP-L3、AFP及DCP均为肝癌肿瘤标记物，参与肝癌发生、发展。其中，AFP-L3可反映早期血管及浸润情况，其水平与肝癌恶性程度呈正相关；AFP在肝病、胃肠道部分恶性肿瘤等疾病中呈高表达，可有效反映肝脏受损后肝细胞再生情况；肝细胞坏死会影响维生素K代谢，使凝血酶原前体谷氨酸残基γ羧化过程受阻，导致DCP水平升高[17—18]。本研究中，试验组治疗后血清AFP-L3、AFP及DCP水平均低于对照组，提示除射频消融术抑制癌基因扩增、发挥抗肿瘤作用外，仑伐替尼能帮助抑制VEGFR、FGFR等多种激酶活性，有效抑制肿瘤细胞增殖和血管生成，从而保护肝脏，发挥良好的抗肿瘤作用，这与YANG等[19]的观点类似。此外，仑伐替尼抑制已知的不良反应包括高血压、乏力、腹泻等，本研究中的试验组并发症总发生率高于对照组，但差异无统计学意义，提示联合疗法并未增加并发症的发生。

4 结论

综上，对于肝癌患者，仑伐替尼联合RFA可帮助改善AFP-L3、AFP及DCP水平及免疫功能，提高对肿瘤的控制效果，且不增加严重不良反应。本研究有一定局限性，如研究时间较短、样本量不足等，今后可加大样本量、延长观察期，进一步深入探究。

参考文献：

[1] 张栋华, 宋爱军, 胡海军, 等. 经导管动脉化疗栓塞联合射频消融术治疗原发性肝癌患者的临床疗效[J]. 癌症进展, 2023, 21(8): 858-861.

[2] 徐仁良, 沈松柏, 余龙伍, 等. 载药微球经动脉化疗栓塞与传统肝动脉化疗栓塞分别联合索拉非尼治疗中晚期肝细胞肝癌的有效性和安全性对比[J]. 临床外科杂志, 2023, 31(4): 383-386.

[3] 李云涛, 胡新俊. 对比射频消融术与腹腔镜切除治疗原发性小肝癌的疗效及对肝功能指标甲胎蛋白水平的影响[J]. 中国药物与临床, 2022, 22(6): 485-488.

[4] 潘毅, 马吉安, 邹华, 等. 复方苦参注射液联合TACE对中晚期肝癌患者预后、生存质量和血清AFP、AFP-L3水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(23): 4454-4457.

[5] 罗铎, 欧志涛, 黄韫, 等. 原发性肝癌患者血清AFP、AFP-L3、PIVKA-II水平及与病理特征和预后的关系分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27(2): 140-143.

[6] 《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》编写专家委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. 中国临床医学, 2024,

31(2): 277-334.

[7] 梁勇, 廖波, 李春林, 等. 腹腔镜下肝癌切除术与射频消融术治疗肝细胞癌的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(6): 671-674.

[8] AFFO S, FILLIOL A, GORES GJ, *et al*. Fibroblasts in liver cancer: functions and therapeutic translation[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(8): 748-759.

[9] 古曦, 杨俭, 杨小玲, 等. 腹腔镜肝切除术与射频消融术对原发性肝癌患者肝功能和免疫功能及3年无瘤生存率的影响[J]. 西部医学, 2020, 32(7): 1016-1019.

[10] 吴林波, 刘秋宏, 王勇强. 射频消融联合不同介入栓塞化疗治疗原发性肝癌的疗效及对免疫功能的影响[J]. 川北医学院学报, 2020, 35(3): 474-477.

[11] LU YC, YANG YC, MA D, *et al*. FOLFOX-HAIC combined with targeted immunotherapy for initially unresectable hepatocellular carcinoma: a real-world study[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1471017.

[12] 郑伟, 魏鹏. 卡瑞利珠单抗联合仑伐替尼对晚期肝癌患者疗效及T淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国药物应用与监测, 2024, 21(4): 381-384.

[13] YIN Y, DAI H, SUN X, *et al*. HRG inhibits liver cancer lung metastasis by suppressing neutrophil extracellular trap formation[J]. Clin Transl Med, 2023, 13(6): e1283.

[14] 陈宇, 方汉林, 刘闻, 等. 全胸腔镜手术对肺癌病人的肿瘤标志物神经元特异烯醇化酶、降钙素原、$CD3^+$、$CD4^+$和$CD8^+$的影响[J]. 临床外科杂志, 2021, 29(2): 140-142.

[15] 吴小龙, 邓婧, 罗韬. 特瑞普利单抗联合仑伐替尼TACE治疗晚期肝癌的疗效及对肿瘤标志物预后的影响[J]. 河北医学, 2024, 30(10): 1745-1751.

[16] 张萌, 沙金平, 高毅, 等. 仑伐替尼联合肝癌介入化疗栓塞术在中晚期肝癌患者中的应用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(3): 275-276.

[17] 吕春, 沈兰超, 张梅芹. TACE术治疗原发性肝癌围术期血清异常凝血酶原、磷脂酰基醇蛋白聚糖-3变化分析[J]. 肝脏, 2019, 24(12): 1446-1448.

[18] 王志远, 卢立全, 牛继华. 血清AFP、AFP-L3、AFU、GP73联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 海南医学, 2022, 33(2): 216-218.

[19] YANG H, CHENG J, ZHUANG H, *et al*. Pharmacogenomic profiling of intra-tumor heterogeneity using a large organoid biobank of liver cancer[J]. Cancer Cell, 2024, 42(4): 535-551.

(编辑：虞 瑛)