

本文引文格式:覃国庆,覃亚勤.热休克蛋白 90 $\alpha$ 联合 AFP、AFP-L3 诊断原发性肝癌研究进展[J].右江民族医学院学报,2024,46(5):802-806,811.

【医学综述】

## 热休克蛋白 90 $\alpha$ 联合 AFP、AFP-L3 诊断原发性肝癌研究进展

覃国庆<sup>1</sup>,覃亚勤<sup>2</sup>

(1. 广西医科大学第二临床医学院,广西 南宁 530007;

2. 广西南宁市第四人民医院,广西 南宁 530023)

**摘要:** 原发性肝癌常用的血清学指标有甲胎蛋白(AFP)、甲胎蛋白同工酶 L3(AFP-L3)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)、脱- $\gamma$ -羧基凝血酶原(DCP)、热休克蛋白 90、血浆 DNA 和 RNA 标志物、循环肿瘤 DNA 等,对诊断都有一定的意义,但是单项检测都存在特异性和敏感性不足问题,对早期诊断有局限性,越来越多的研究表明联合检测意义更大。为进一步阐明热休克蛋白 90 $\alpha$  联合 AFP、AFP-L3 联合检测的临床价值,本文综述热休克蛋白 90 $\alpha$  这一新的检测指标的生物学特性,联合 AFP 和 AFP-L3 检测对诊断的特异性和敏感性,潜在优势和面临的问题,为原发性肝癌的早期诊断提供新的方向和参考。

**关键词:** 原发性肝癌;热休克蛋白 90;甲胎蛋白;甲胎蛋白同工酶 L3

**中图分类号:** R735.7

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1001-5817(2024)05-0802-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.05.025

原发性肝癌,尤其是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),作为全球发病率较高的恶性肿瘤之一,其发病率逐年上升。该病在早期往往缺乏明显的症状,使得许多患者在晚期才被发现,从而影响了治疗效果和患者的生存率,对人类健康造成了严重威胁<sup>[1]</sup>。尽管在过去几十年里取得了在治疗领域的一些进展,但早期的准确诊断仍然是挑战重重。传统的原发性肝癌诊断方法主要依赖于影像学和血清学检测。影像学检测主要包括超声检查、计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)、磁共振胰胆管造影、胶囊内镜、正电子发射断层扫描等,这些影像学技术的综合应用,尤其是结合超声、CT、MRI 等多种手段,有助于医生更全面、准确地评估患者的原发性肝癌情况。在血清学检测中,常用的血清学指标有甲胎蛋白(AFP)、甲胎蛋白同工酶 L3(AFP-L3)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)、脱- $\gamma$ -羧基凝血酶原(Des- $\gamma$ -carboxyprothrombin, DCP)等,其中 AFP 作为最典型的标志物之一,尽管在一些病例中显示出较高的敏感性,但其在早期诊断中的特异性和准确性仍然有限。如 AFP 和 AFP-L3 的应用,尽管在一定程度上有助于诊断,但其单一性和有限的敏感性限制了对肿瘤的准确检测<sup>[2]</sup>。这些血清学指标的联合应用可以提供更全面、多角度的信息,有助于医生对患者的原发性肝癌情况进行全面评估,从而更准确地进

行诊断和制定治疗方案。随着对肿瘤生物学的深入研究,人们逐渐认识到肿瘤微环境和分子水平的变化对肝癌的形成和发展具有重要影响。因此,寻找新的、更敏感的生物标志物成为提高原发性肝癌早期诊断准确性的迫切需求。

在这一背景下,本综述将关注热休克蛋白 90(heat shock protein 90, HSP90)作为一个新的诊断标志物,尤其是其与 AFP、AFP-L3 联合应用的临床价值。HSP90 作为细胞内分子伴侣蛋白,在肿瘤细胞中的表达和功能日益受到关注。通过综合 HSP90 与传统标志物的联合应用,有望提高对原发性肝癌的敏感性和特异性,为早期诊断提供更可靠的手段。通过深入探讨这一联合诊断的理论基础、临床研究和未来展望,期望为原发性肝癌的早期检测和治疗提供新的视角和可能性。

### 1 诊断原发性肝癌常用指标

#### 1.1 传统血清学指标

1.1.1 AFP AFP 是一种胎儿发育过程中产生的蛋白质,在正常成年人的血液中水平较低。然而,在一些原发性肝癌患者中,特别是 HCC 患者,AFP 水平可能升高<sup>[3-4]</sup>,这使得 AFP 成为最常用的肝癌标志物之一,主要用于肝癌的筛查、诊断和监测治疗反应。在一些患者中,AFP 的升高可以与肿瘤负担及疾病的进展相

**基金项目:** 广西科技厅项目(AA18221001);南宁市科学研究与技术开发计划项目(20213025-2)

**第一作者:** 覃国庆,在读硕士研究生,研究方向:肝病临床诊治, E-mail:370147129@qq.com

**通讯作者:** 覃亚勤,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:肝病及传染病诊治, E-mail:2858649716@qq.com

关联,AFP 的主要局限性在于其在一些早期原发性肝癌患者中的敏感性较低,尤其是对于小肿瘤和早期阶段的原发性肝癌,AFP 的升高并不总是显著。高达 40% 的 HCC 患者的 AFP 水平在正常范围内。此外,AFP 的升高并非特异于原发性肝癌,一些其他疾病,如慢性肝炎加重、肝硬化或胆管细胞癌患者可表达高 AFP 等,也可能导致 AFP 水平的上升<sup>[5]</sup>。尽管 AFP 存在一些限制,但其仍然是原发性肝癌诊断中的重要工具。

**1.1.2 AFP-L3** AFP-L3 是 AFP 的一种亚型,其在肝癌中的升高可能更为特异<sup>[6]</sup>。AFP-L3 主要是胎儿期产生的 AFP 分子在结构上发生变异,导致其在电泳时与正常成人 AFP 分子有别。AFP-L3 的检测可以增强对原发性肝癌的特异性,尤其是在 AFP 水平正常或轻度升高的患者中。由于其与正常 AFP 的结构差异,AFP-L3 在 HCC 的诊断中表现出更强的特异性<sup>[7]</sup>。与 AFP 的联合检测,可以提高对原发性肝癌的诊断准确性。特别是在一些患者中,AFP-L3 可能是唯一升高的指标,因此对于那些 AFP 水平正常的患者,AFP-L3 的检测尤为重要。类似于 AFP,对 AFP-L3 的动态监测对于了解原发性肝癌的进展、治疗效果和患者预后也具有重要意义,连续监测 AFP-L3 水平可以提供更全面的信息,AFP-L3 在原发性肝癌诊断中的应用前景广阔。未来的研究可能侧重于深入了解 AFP-L3 的生物学特性,以及通过联合其他新兴标志物,更精准地诊断原发性肝癌。

**1.1.3 GGT** GGT 是一种存在于细胞膜上的酶,在一些原发性肝癌患者中,GGT 水平可能升高<sup>[8]</sup>。在一些研究中<sup>[9]</sup>,GGT 的升高与原发性肝癌的发生和进展相关。然而,GGT 的升高并非原发性肝癌的特异性标志物,因为它在其他肝脏疾病中也可能升高。未来的研究可能更深入地探讨 GGT 在原发性肝癌发生和发展中的确切机制,并探索其在原发性肝癌诊断和监测中的更精准的应用。

## 1.2 新兴血清学标志物

**1.2.1 HSP90** HSP90 是一种分子伴侣蛋白,参与许多细胞信号传导通路和蛋白质折叠中,其在维持细胞稳态和应对环境变化中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。在原发性肝癌细胞中,HSP90 的表达水平通常较高,这可能与肿瘤细胞对于蛋白质折叠和信号传导的异常需求有关。一些研究表明<sup>[11]</sup>,HSP90 与 AFP 的表达水平在原发性肝癌中可能存在相关性,这使得 HSP90 成为原发性肝癌生物学研究中的一个热点。由于其在原发性肝癌中的特异性表达,HSP90 被视为一种可能的原发性肝癌标志物,其检测可能有助于提高对原发性肝癌的早期诊断准确性。联合 HSP90 与传统标志物(如

AFP)的检测,可能形成更全面的诊断方案。这种多标志物联合应用有助于弥补单一标志物的不足,提高诊断的特异性和敏感性。

**1.2.2 DCP** DCP 是一种凝血相关蛋白,在原发性肝癌细胞中的合成和分泌较为特异<sup>[12]</sup>。其在原发性肝癌的生物学过程中可能发挥一定的作用,研究发现<sup>[13]</sup>,原发性肝癌细胞中  $\gamma$  谷氨酰转氨酶的活性受到损害,与此同时,维生素 K 的代谢异常导致维生素 K 的可用性下降。这种情况导致了原发性肝癌组织中凝血酶原前体的过度表达。DCP 与 AFP 是两种不同的蛋白质,尽管二者都与凝血系统有关,但在结构和功能上存在差异。相比之下,DCP 在原发性肝癌中的表达变化更为特异。作为原发性肝癌标志物,DCP 的测定可以用于辅助 AFP 的检测。在一些 AFP 水平正常的原发性肝癌患者中,DCP 的升高可能更为显著,因此在这类情况下,DCP 的检测尤为重要。目前已被广泛用作原发性肝癌的肿瘤标志物,研究表明<sup>[14]</sup>,DCP 的检测可以帮助评估原发性肝癌患者的肿瘤负担和预测患者的生存期。

## 1.3 血浆 DNA 和 RNA 标志物

**1.3.1 微小 RNA(miRNA)** miRNA 是一类短小的非编码 RNA 分子,通常由 20~25 个核苷酸组成。它在细胞中发挥关键的调控作用,特别是在基因表达的调节中起到重要的角色<sup>[15]</sup>。在原发性肝癌的研究中<sup>[16]</sup>,研究者发现 miRNA 在原发性肝癌的发生和发展中发挥着重要的调控作用。某些 miRNA 被发现在原发性肝癌组织中表达异常,可能涉及到肿瘤抑制基因或促进癌症发展的基因的调节。由于 miRNA 在原发性肝癌细胞中的变化可以反映在血清中,因此研究人员开始探索 miRNA 是否可以作为潜在的原发性肝癌血清标志物。目前关于 miRNA 在原发性肝癌诊断方面的研究层出不穷,数量不断增加。然而,由于单个 miRNA 对原发性肝癌的诊断敏感性较差,准确性亦不尽如人意。因此,研究者普遍倾向于采用多种 miRNA 联合诊断的策略,并通常结合血清 AFP 的检测,以提升诊断的灵敏性和特异性<sup>[17]</sup>。

**1.3.2 循环肿瘤 DNA(ctDNA)** 循环肿瘤 DNA,简称 ctDNA,是肿瘤细胞释放到血液中的碎片性 DNA,这种 DNA 携带了肿瘤的突变信息,可以在血液中进行检测<sup>[18]</sup>。原发性肝癌细胞通常释放 ctDNA 到血液中,其中包含了原发性肝癌的遗传变异信息,这种释放是由于肿瘤细胞死亡、凋亡或其他机制引起的。由于 ctDNA 携带了肿瘤的遗传信息,因此对其进行检测可以提供原发性肝癌的分子特征。通过分析 ctDNA 中的突变、拷贝数变异等,可以实现对原发性肝癌的早期检测和分子亚型的识别。与传统的原发性肝癌标志物

相比,ctDNA 具有更高的特异性。由于其来源于肿瘤细胞,因此在某种程度上避免了其他疾病对标志物的干扰。

1.4 其他 其他原发性肝癌的血清标志物研究包括肿瘤相关的  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶同工酶<sup>[19]</sup>、尿转化生长因子- $\beta$ -1、循环细胞间黏附分子-1<sup>[20]</sup> 的血清水平以及血清  $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶<sup>[21]</sup> 的活性等。有些标志物如磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3、热休克蛋白 70(HSP-70)和谷氨酰胺合成酶<sup>[22-24]</sup> 已经显示出良好的前景。

## 2 原发性肝癌的诊断挑战

原发性肝癌的诊断一直是临床上的难题之一,主要由于以下几个方面的挑战:首先,原发性肝癌在早期常常没有明显的症状,使得患者在发现疾病时已经进展到晚期,限制了治疗的有效性<sup>[25]</sup>。其次,传统的原发性肝癌标志物,如 AFP 和 AFP-L3,尽管在某些情况下对诊断起到一定作用,但其敏感性和特异性有限,容易受到其他疾病的影响,导致误诊或漏诊<sup>[26]</sup>。此外,部分原发性肝癌患者可能存在 AFP 和 AFP-L3 的低表达或不表达,使得这些标志物在某些病例中失效<sup>[27]</sup>。因此,迫切需要寻找新的生物标志物,以提高原发性肝癌早期诊断的精准性和可靠性。研究者们开始关注 HSP90 作为潜在的原发性肝癌标志物,因其在肿瘤细胞中的表达与肿瘤的发生和发展密切相关<sup>[28]</sup>。通过深入挖掘 HSP90 的生物学特性,有望克服传统诊断手段的局限性,为更准确的原发性肝癌诊断打下基础。

## 3 HSP90 的生物学特性

HSP 又名应激蛋白,是机体受到外界不利因素(高温、缺氧、细胞因子释放等)刺激后,迅速合成表达的一类蛋白。热休克蛋白最早在 20 世纪 70 年代被发现,并成为一个重要的研究领域。HSP90 是在遗传上高度保守的热休克蛋白家族成员之一。HSP90 是一类重要的分子伴侣蛋白,在真核生物细胞中,HSP90 作为一种重要的分子伴侣,在维持细胞内蛋白质稳态方面起到关键的调节作用。HSP90 的底物蛋白种类繁多,因而 HSP90 广泛参与诸多生命活动。在人细胞中,HSP90 蛋白分为 HSP90 $\alpha$ (诱导型)和 HSP90 $\beta$ (组成型)<sup>[29]</sup>,研究表明<sup>[30]</sup>,HSP90 $\alpha$  和 HSP90 $\beta$  可与近 2000 个来自真核生物的蛋白质进行相互作用,因此 HSP90 广泛地参与了各种生命活动,如类固醇信号转导、蛋白质转运、细胞周期调控、细胞凋亡、免疫应答、癌症发展等过程。清华大学罗永章团队证明 HSP90 $\alpha$  可用于原发性肝癌患者的检测<sup>[31]</sup>。杨伟等<sup>[32]</sup> 采用酶联免疫检测试剂盒检测原发性肝癌患者血浆中 HSP90 $\alpha$  含量明显高于健康对照组,HSP90 $\alpha$  约登指数最大值为 0.803, cut-off 值为 63.38 ng/ml,其中

HSP90 $\alpha$  的敏感度为 0.914、特异度为 0.889,有较高的诊断效能,联合 AFP 检测敏感度高达 0.995,较单一检测敏感度高,但特异度下降。任玲君等<sup>[33]</sup> 通过 ELISA 法检测 193 例原发性肝癌患者、127 例乙型肝炎肝硬化患者、101 例慢性乙肝患者及 198 例体检者血清中 HSP90 $\alpha$ 、AFP 和 GPC3 水平,发现 HSP90 $\alpha$  在肝细胞肝癌患者血浆中高表达,单一检测时 HSP90 $\alpha$  敏感度为 0.742,为 3 个指标中最高,联合两个指标检测中,AFP 联合 HSP90 $\alpha$  检测的特异度最高,为 0.84。张庆辉等<sup>[34]</sup> 在诊断效能研究中,以血浆 HSP90 $\alpha$  = 271.595 为 cut-off 值诊断 HCC 的灵敏度为 95.56%,特异度为 97.78%,约登指数为 0.9334,提示血浆 HSP90 $\alpha$  对 HCC 具有较高的诊断效能,曲线下面积为 0.995。研究发现进展组和未进展组患者血浆 HSP90 $\alpha$  水平均在治疗后 1 个月内降低,表明肿瘤细胞的清除可以降低血浆 HSP90 $\alpha$  水平,并且进展组患者血浆 HSP90 水平高于未进展组,提示其具有潜在的疗效评价价值。在对 78 例原发性肝癌完成全部治疗的研究发现,一年内进展组和未进展组患者血浆 HSP90 $\alpha$  水平均随时间发生明显变化( $F_{\text{时间}} = 84.492, P < 0.01$ ),其中进展组患者血浆 HSP90 $\alpha$  水平明显高于未进展组( $F_{\text{组间}} = 61.217, P < 0.01$ ),且两组患者血浆 HSP90 $\alpha$  水平间具有交互作用,差异有统计学意义。FU Y 等<sup>[35]</sup> 研究发现,血浆 HSP90 $\alpha$  诊断 AFP 阴性 HCC 患者的灵敏度为 93.9%,特异度为 91.3%,诊断 AFP 局限性肝癌的灵敏度为 96.6%,特异度为 90.3%,保证了其对 HCC 优秀的诊断准确性。HSP90 通过与多种客体蛋白相互作用,参与调控细胞信号传导通路,维持肿瘤细胞的恶性特性。其在原发性肝癌中的作用机制正在被深入研究,从而揭示其在癌症发生和发展过程中的重要性。了解 HSP90 的生物学特性不仅有助于解释其在原发性肝癌中的潜在作用,也为其作为原发性肝癌诊断标志物提供了理论基础。通过综合这一分子的独特特性,结合传统的原发性肝癌标志物,有望开拓一种更为全面、灵敏且准确的诊断方法,为患者提供更好的临床结果。

## 4 AFP 与 AFP-L3 的角色

AFP 和 AFP-L3 是当前临床上常用于原发性肝癌诊断的标志物。然而,它们存在一些局限性:首先,AFP 水平在非原发性肝癌患者中也可能升高,导致误诊,例如 AFP 的水平升高可能提示着肝脏破坏和随后肝细胞再生的过程,常见于急、慢性肝病和肝硬化患者。遗传性和其他非肝性疾病也可导致 AFP 升高<sup>[26]</sup>。此外,约 30%~40% 的早期原发性肝癌患者并不表现出明显的 AFP 升高<sup>[36]</sup>。AFP-L3 是在肿瘤初期分泌的,虽然在一定程度上弥补了 AFP 的不足,但

其在临床实践中的特异性和敏感性仍然有待提高。在余晓辉等<sup>[37]</sup>等的 FER、AFP 及 AFP-L3 对原发性肝癌患者的诊断效果研究中发现,以检验结果大于正常值为阳性指标,AFP-L3 单独检测特异度为 0.825,为所有指标中最高,但其敏感度仅为 0.586。TATEISHIR 等<sup>[27]</sup>认为,对于 <5 cm 的 HCC 其阳性率仅为 22%~33%。丰先明<sup>[38]</sup>研究 ROC 曲线显示 AFP-L3 诊断初发 HCC 的曲线下面积为 0.70(0.62~0.76),最佳截断点为 5.7%,此时敏感度为 52.73%,特异度为 84.78%。因此,结合 HSP90 $\alpha$  作为附加标志物,具有潜在的优势。HSP90 $\alpha$  的高表达与肿瘤的生存和治疗耐受性有关,通过与 AFP、AFP-L3 联合应用,能够更全面地把握肿瘤的生物特征,提高原发性肝癌诊断的准确性。这种综合应用的理论基础为更精准的原发性肝癌筛查和诊断提供了新的方向。

## 5 联合诊断的理论基础

联合应用 HSP90 $\alpha$  与传统原发性肝癌标志物 (AFP、AFP-L3) 的理论基础建立在两个关键方面:首先,HSP90 $\alpha$  的高表达往往与肿瘤的生存和增殖密切相关。其在肿瘤细胞中的丰富表达可能反映了肿瘤对环境压力的应对机制,促使肿瘤细胞逃避免疫监测、维持生存和抵抗治疗。通过结合 HSP90 $\alpha$ ,能够更全面地了解肿瘤的生物特性,为原发性肝癌的早期诊断提供更多的信息。其次,与传统标志物相结合,特别是 AFP 和 AFP-L3,可以弥补它们单一性的不足。在一些原发性肝癌病例中,AFP 和 AFP-L3 的表达可能较低,甚至不表达,导致传统标志物的失效。通过与 HSP90 $\alpha$  的联合应用,能够增加对原发性肝癌的检测敏感性,降低误诊率,为患者提供更及时地诊断和治疗机会。这一理论基础将为 HSP90 $\alpha$  与传统标志物相结合,实现更为准确的原发性肝癌诊断奠定了基础。

## 6 临床研究和实践应用

在临床研究方面,目前国内外未见大量研究致力于 HSP90 $\alpha$  联合 AFP、AFP-L3 在原发性肝癌诊断中的有效性。但有涉及大规模的临床样本的研究,通过分析 HSP90 $\alpha$  与传统标志物的关联性,评估其在原发性肝癌早期诊断中的性能。在 1 项大型多中心研究中,有 1 647 人登记诊断原发性肝癌,HSP90 $\alpha$  诊断的敏感性和特异性分别为 92.7% 和 91.3%<sup>[35]</sup>,在实践应用方面,一些医疗机构已经开始探索将这一联合诊断方法引入临床实践。在一项 HSP90 $\alpha$ 、AFP、血清铁蛋白联合检测对原发性肝癌诊断价值的研究中<sup>[39]</sup>,原发性肝癌组 AFP 敏感性为 72.86%,SF 的敏感性为 70.00%,HSP90 $\alpha$  的敏感性为 30.00%,多项指标联合检测原发性肝癌的敏感性为 95.71%,与 1 项或 2 项联合检测相比,敏感性、准确性均有不同程度的升高。

1 项关于 HSP90 $\alpha$ 、AFP 和胸苷激酶 1(TK1)联合检测在肝细胞癌诊断中的作用研究发现<sup>[40]</sup>,HSP90 $\alpha$ 、AFP 和 TK1 联合检测可提高诊断敏感性(89.24%)和受试者工作特征曲线下面积(0.919),得出结论联合检测 HSP90 $\alpha$ 、AFP、TK1 对肝细胞癌的诊断价值高于单一肿瘤标志物。罗小怀等<sup>[41]</sup>研究发现,HSP90 $\alpha$  与 AFP 在原发性肝癌患者中都呈现高表达水平,与患者预后生存显著相关,两者联合检测可有效预测原发性肝癌患者的预后生存情况。通过在真实临床环境中测试这一诊断方案,研究者们能够更全面地评估其在各个阶段原发性肝癌患者中的适用性。这些实践经验为将来更广泛的应用奠定了基础。然而,需要注意的是,实际应用中可能会面临一些挑战,包括标本采集的标准化、技术操作的一致性以及不同病人群体之间的差异性。因此,未来的研究还需要深入挖掘这一诊断方法的适用范围,并不断优化其在不同实际场景中的性能。通过对临床研究和实践应用的深入了解,能够更全面地了解 HSP90 联合 AFP、AFP-L3 在原发性肝癌诊断中的实际价值和潜在局限。这为将来更广泛的应用提供了经验教训。

## 7 结论与展望

随着对 HSP90 $\alpha$  联合 AFP、AFP-L3 诊断原发性肝癌的研究不断深入,尤其是进一步的基础科研将有助于深入理解 HSP90 $\alpha$  在原发性肝癌发生、发展中的确切作用机制,通过揭示其与其他信号通路的交互以及对肿瘤生物学的影响,可以更好地理解为何 HSP90 $\alpha$  在联合诊断中具有潜在优势。在临床应用上,AFP 和 AFP-L3 联合检测,明显提高对肿瘤诊断的敏感性和特异性,这为早期原发性肝癌的更准确诊断提供了一种潜在的新途径。总之,HSP90 $\alpha$  联合 AFP、AFP-L3 在原发性肝癌诊断中呈现出令人期待的前景,未来的研究应更加注重多中心、大样本的临床试验,以验证这一联合诊断方法在不同人群和不同临床情境下的适用性,同时应更充分运用分子生物学和生物信息学技术更全面研究原发性肝癌分子特征分析,HSP90 $\alpha$  联合 AFP、AFP-L3 的诊断提供更精确的分子标志,为原发性肝癌的早期诊断提供更为可靠和个体化的解决方案,从而更好地满足个体化医疗的需求。

## 参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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.
- [2] NORMAN J S, LI P J, KOTWANI P, et al. AFP-L3 and DCP strongly predict early hepatocellular carcinoma re-

- currence after liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(6):1469-1477.
- [3] GŁOWSKA-CIEMNY J, SZYMAŃSKI M, KUSZERSKA A, et al. The role of alpha-fetoprotein (AFP) in contemporary oncology: The path from a diagnostic biomarker to an anticancer drug[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):2539.
- [4] EL-BAHRAWY M. Alpha-fetoprotein-producing non-germ cell tumours of the female genital tract[J]. *Eur J Can*, 2010, 46(8):1317-1322.
- [5] 朱嫦琳, 陈展泽, 李启欣. 基于决策曲线分析评估血清异常凝血酶原和甲胎蛋白在原发性肝癌中的诊断价值[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(19):2524-2529.
- [6] TAYOB N, KANWAL F, ALSARRAJ A, et al. The performance of AFP, AFP-3, DCP as biomarkers for detection of hepatocellular carcinoma (HCC): a phase 3 biomarker study in the United States[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(2):415-423. e4.
- [7] REN T Y, HOU X, ZHANG X, et al. Validation of combined AFP, AFP-L3, and PIVKA II for diagnosis and monitoring of hepatocellular carcinoma in Chinese patients[J]. *Heliyon*, 2023, 9(11):e21906.
- [8] 李亚玲. 多项生化指标联合检测对原发性肝癌诊断价值的研究[J]. *基层医学论坛*, 2024, 28(1):115-117, 126.
- [9] 梁丽娜, 罗志斋, 黄前方, 等. AFP、5'-NT、 $\gamma$ -GGT、PA 联合检测对原发性肝癌的诊断效能评估[J]. *右江民族医学院学报*, 2022, 44(6):850-855.
- [10] 胡琳, 王钰, 舒畅, 等. 血清 miR-599、s MR 联合 Hsp90 $\alpha$  检测对早期原发性肝癌的诊断价值[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(1):103-107.
- [11] 彭美蓉, 伍丽, 薛芳芳, 等. 血清 Hsp90 $\alpha$ 、AFP、Gpc3 在原发性肝癌早期诊断中的临床应用[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2022, 32(10):920-923.
- [12] 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.
- [13] LU Y C, SU T H, TSENG T C, et al. High PIVKA-II level and ASAP score predict 1-year risk of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic chronic hepatitis B patients[J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(6):2588-2597.
- [14] 张国伟, 张永涛, 岳保红. 甲胎蛋白 甲胎蛋白异质体比率及异常凝血酶原联合检测在肝癌早期诊断和预后中的应用价值[J]. *山西医药杂志*, 2024, 53(3):223-226.
- [15] LOBERA E S, VARELA M A, JIMENEZ R L, et al. MiRNA as biomarker in lung cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(11):9521-9527.
- [16] BADAMI E, BUSÀ R, DOURADINHA B, et al. Hepatocellular carcinoma, hepatitis C virus infection and miRNA involvement: perspectives for new therapeutic approaches[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(22):2417-2428.
- [17] YOUSUF T, DAR S B, BANGRI S A, et al. Diagnostic implication of a circulating serum-based three-microRNA signature in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Genet*, 2022, 13:929787.
- [18] BIGLARI N, SOLTANI-ZANGBAR M S, MOHAMMADIAN J, et al. ctDNA as a novel and promising approach for cancer diagnosis: a focus on hepatocellular carcinoma[J]. *EXCLI J*, 2023, 22:752-780.
- [19] GATES E W J, PRINCE-HALLÉE A, HEIDARI Y, et al. High-affinity fluorogenic substrate for tissue transglutaminase reveals enzymatic hysteresis[J]. *Biochemistry*, 2023, 62(21):3085-3095.
- [20] KANG L, KIM M, LEE Y M. Expression of ICAM-1 in blood vascular endothelium and tissues in human premalignant lesion and gastric/hepatocellular carcinomas[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2022, 79(4):170-176.
- [21] XIE L, LUO X. Diagnostic value of combined serum marker tests in hepatitis b virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. *Altern Ther Health Med*, 2023, 30(5):168-173.
- [22] JIANG J H, HU Y T, FANG D Z, et al. Glutamine synthetase and hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2023, 47(10):102248.
- [23] YE Y Y, YU B D, WANG H, et al. Glutamine metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma [J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10:1242059.
- [24] OKUDA K, UMEMURA A, KATAOKA S, et al. Enhanced antitumor effect in liver cancer by amino acid depletion-induced oxidative stress[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:758549.
- [25] 张迎春, 段慧. 肿瘤标志物与 C-反应蛋白检测诊断原发性肝癌的临床意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2021, 31(16):2011-2014.
- [26] HANIF H, ALI M J, SUSHEELA A T, et al. Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(2):216-229.
- [27] TATEISHI R, YOSHIDA H, MATSUYAMA Y, et al. Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. *Hepatol Int*, 2008, 2(1):17-30.
- [28] LI Z N, LUO Y. HSP90 inhibitors and cancer: prospects for use in targeted therapies (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2023, 49(1):6.
- [29] VAN OOSTEN-HAWLE P. Organismal roles of HSP90[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(2):251.
- [30] CHIOSIS G, DIGWAL C S, TREPPEL J B, et al. Structural and functional complexity of HSP90 in cellular homeostasis and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(11):797-815.

- R, ORTEGO-MATE C. Effectiveness of flipped classroom in nursing education; a systematic review of systematic and integrative reviews [J]. *Int J Nurs Stud*, 2022, 135: 104327.
- [5] 刘兆会, 何雪颖, 孙涛, 等. 医学影像学 PBL 与 LBL 整合教学效果的分层研究 [J]. *医学影像学杂志*, 2019, 29(9): 1565-1567.
- [6] 俞敏华, 徐丽莹, 翁丁虎, 等. MOOC 结合雨课堂的《医学影像学》混合式教学模式初探 [J]. *医学教育研究与实践*, 2019, 27(3): 387-391.
- [7] 徐葳, 贾永政, 阿曼多·福克斯, 等. 从 MOOC 到 SPOC——基于加州大学伯克利分校和清华大学 MOOC 实践的学术对话 [J]. *现代远程教育研究*, 2014(4): 13-22.
- [8] 杨艳丽, 耿英华, 李骏, 等. “互联网+”背景下 SPOC 与翻转课堂教学模式在《内科学》教学中的构建与应用 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(8): 1148-1151.
- [9] GUO Y J, LIU H H, HAO A J, et al. Blended learning model via small private online course improves active learning and academic performance of embryology [J]. *Clin Anat*, 2022, 35(2): 211-221.
- [10] 徐二琴, 沈晖, 张琼玉, 等. 思维导图结合翻转课堂在诊断学教学中的应用探讨 [J]. *右江民族医学院学报*, 2021, 43(2): 274-276.
- [11] AWAN O A. The flipped classroom; how to do it in radiology education [J]. *Acad Radiol*, 2021, 28(12): 1820-1821.
- [12] STENTOFT D. Problem-based projects in medical education; extending PBL practices and broadening learning perspectives [J]. *Adv Health Sci Educ Theory Pract*, 2019, 24(5): 959-969.
- [13] 孙诗响, 李勤勃, 杨军, 等. “SPOC+翻转课堂”模式在肿瘤影像教学中的应用 [J]. *中国继续医学教育*, 2022, 14(9): 73-77.
- [14] ZHANG X M, YU J Y, YANG Y, et al. A flipped classroom method based on a small private online course in physiology [J]. *Adv Physiol Educ*, 2019, 43(3): 345-349.
- [15] HU T, ZHANG M L, LIU H, et al. The influence of “small private online course+flipped classroom” teaching on physical education students’ learning motivation from the perspective of self-determination theory [J]. *Front Psychol*, 2022, 13: 938426.
- [16] 古冬连, 韦波, 康巍, 等. 慕课结合翻转课堂在医学影像学教学中的应用 [J]. *中国继续医学教育*, 2019, 11(2): 16-18.

收稿日期: 2024-01-14; 修回日期: 2024-03-06

(上接第 806 页)

- [31] 宋晓敏. 分泌型热休克蛋白 90 $\alpha$  在肿瘤发生和转移中的作用机理 [D]. 北京: 清华大学, 2010.
- [32] 杨伟, 宁梅林, 杨晓芳, 等. 热休克蛋白 90 $\alpha$ 、甲胎蛋白检测在原发性肝癌中的应用价值 [J]. *大家健康(中旬版)*, 2018, 12(2): 61-62.
- [33] 任玲君, 余国庆, 方丽娟. 热休克蛋白 90 $\alpha$  甲胎蛋白和磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 联合检测在原发性肝癌诊断中的应用 [J]. *浙江临床医学*, 2020, 22(6): 874-876.
- [34] 张庆辉, 侯森, 唐新亚, 等. 血浆热休克蛋白 90 $\alpha$  在肝癌诊断及预后评估中的价值分析 [J]. *癌症进展*, 2019, 17(24): 2965-2968.
- [35] FU Y, XU X, HUANG D S, et al. Plasma heat shock protein 90 $\alpha$  as a biomarker for the diagnosis of liver cancer: an official, large-scale, and multicenter clinical trial [J]. *EBioMedicine*, 2017, 24: 56-63.
- [36] REICHL P, MIKULITS W. Accuracy of novel diagnostic biomarkers for hepatocellular carcinoma: an update for clinicians (review) [J]. *Oncology Rep*, 2016, 36(2): 613-625.
- [37] 余晓辉, 徐传华. FER、AFP 及 AFP-L3 对肝癌患者的诊断效果 [J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(21): 3264-3266.
- [38] 丰先明. 甲胎蛋白异质体在乙型肝炎病毒相关肝癌中的临床价值 [J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(12): 1820-1823.
- [39] 胥慧, 梁红梅, 黄华. Hsp90 $\alpha$ 、AFP、血清铁蛋白联合检测对原发性肝癌的诊断价值研究 [J]. *吉林医学*, 2020, 41(7): 1609-1610.
- [40] TANG Y P, LI K Z, CAI Z M, et al. HSP90 $\alpha$  combined with AFP and TK1 improved the diagnostic value for hepatocellular carcinoma [J]. *Biomark Med*, 2020, 14(10): 869-878.
- [41] 罗小怀, 桂普国, 杜一鸿. HSP90 $\alpha$  联合肿瘤标志物水平检测对肝癌患者预后的评估价值 [J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(9): 1405-1408.

收稿日期: 2023-12-17; 修回日期: 2024-02-08