

AFP 联合 ALT 和 T-Bil 检测在肝细胞肝癌中的诊断价值

蒲癸宏¹ 徐玉娟¹ 龚睿¹ 李军¹ 李美析¹ 王强²

(1. 乐山市中医医院检验科, 四川 乐山 614000; 2. 川北医学院附属医院检验科, 四川 南充 637000)

【摘要】 目的 探讨肿瘤标志物甲胎蛋白(AFP)在肝细胞肝癌(HCC)患者血清中的表达水平及其联合 ALT 和 T-Bil 检测在 HCC 诊断中的应用价值。方法 选取乐山市中医医院 2017 年 1 月~2019 年 12 月确诊为肝细胞肝癌的初诊患者 552 例(HCC 组),其中早期 HCC 患者 196 例(早期 HCC 组),另选取肝脏良性疾病 1857 例作为对照组,检测和比较 HCC 患者和对照组患者血清 AFP、ALT 和 T-Bil 水平,以 AFP/(ALT×T-Bil)作为 AFP 联合 ALT 和 T-Bil 诊断 HCC 的联合诊断方式,运用受试者工作特征(ROC)曲线分析和比较 AFP 和联合诊断方式对 HCC 的诊断效能。结果 HCC 组患者血清 AFP 水平明显高于对照组 ($P<0.001$),而血清 ALT 和 T-Bil 水平均明显低于对照组 ($P<0.001$)。AFP 血清水平和联合诊断方式计算结果与 HCC 的肿瘤大小呈明显的正相关 ($r=0.325, P<0.001$; $r=0.217, P<0.001$)。联合诊断方式诊断 HCC 和早期 HCC 的 ROC 曲线下面积(AUROC)分别为 0.869 (95% CI: 0.852~0.886) 和 0.841 (95% CI: 0.812~0.870),均明显高于 AFP 的 0.782 (95% CI: 0.758~0.806) 和 0.741 (95% CI: 0.702~0.779) ($P<0.001$)。以 AFP ≥ 20 ng/ml 肝脏良性疾病人群为对照,联合诊断方式诊断 AFP ≥ 20 ng/ml 的 HCC 和早期 HCC 的 AUROC 分别为 0.960 (95% CI: 0.949~0.972) 和 0.945 (95% CI: 0.924~0.964),均明显高于 AFP 的 0.805 (95% CI: 0.773~0.837) 和 0.734 (95% CI: 0.673~0.795) ($P<0.001$)。结论 联合诊断方式适用于 HCC 的诊断,尤其在诊断 AFP ≥ 20 ng/ml 的 HCC 和早期 HCC 时,联合诊断方式的诊断价值能得到进一步的提高。

【关键词】 肝细胞肝癌;甲胎蛋白;丙氨酸氨基转移酶;总胆红素

【中图分类号】 R735.7 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.02.030

Diagnostic value of AFP combined with ALT and T-Bil in hepatocellular carcinoma

PU Guihong¹, XU Yujuan¹, GONG Rui¹, LI Jun¹, LI Meixi¹, WANG Qiang²

(1. Department of Laboratory Medicine, Leshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Leshan 614000, Sichuan, China;
2. Department of Laboratory Medicine, The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the serum level of AFP in hepatocellular carcinoma (HCC) patients and the diagnostic value of AFP combined detection of ALT and T-Bil in HCC diagnosis. **Methods** The serum levels of AFP, ALT and T-Bil in 552 HCC patients and 1857 benign liver diseases patients were detected and compared, and the ratio of AFP/(ALT×T-Bil) was used as the combined diagnostic model of AFP combined with ALT and T-Bil in HCC diagnosis. The receiver operating characteristic (ROC) curves were used to analyze and compare the diagnostic efficacy of AFP and combined diagnostic model in HCC diagnosis. **Results** The serum level of AFP in HCC patients was significantly higher than that of benign liver diseases patients ($P<0.001$), while the serum levels of ALT and T-Bil were significantly lower than those of benign liver diseases patients ($P<0.001$). There were significant positive correlations between serum level of AFP and the value of combined diagnostic model with tumor size ($r=0.325, P<0.001$; $r=0.217, P<0.001$). The area under the ROC curves (AUROCs) of combined diagnostic model in HCC and early HCC diagnosis were 0.869 (95% CI: 0.852-0.886) and 0.841 (95% CI: 0.812-0.870) respectively, which were significantly higher than those of AFP [0.782 (95% CI: 0.758-0.806) and 0.741 (95% CI: 0.702-0.779)] ($P<0.001$). Benign liver diseases patients

通信作者:王强,E-mail:wqiang-1981@126.com

引用本文:蒲癸宏,徐玉娟,龚睿,等. AFP 联合 ALT 和 T-Bil 检测在肝细胞肝癌中的诊断价值[J]. 西部医学, 2022, 34(3):304-308, 312. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.02.030

with AFP \geq 20 ng/mL as control group, the AUROCs of combined diagnostic model in the diagnosis of HCC and early HCC with serum levels of AFP \geq 20 ng/mL were 0.960 (95% CI: 0.949~0.972) and 0.945 (95% CI: 0.924~0.964) respectively, which were significantly higher than those of AFP [0.805 (95% CI: 0.773~0.837) and 0.734 (95% CI: 0.673~0.795)] ($P<0.001$). **Conclusion** The combined diagnostic model is suitable for HCC diagnosis, especially in the diagnosis of HCC and early HCC with serum level of AFP \geq 20 ng/ml, the diagnostic value can be improved greatly.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Alpha-fetoprotein; Alanine aminotransferase; Total bilirubin

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上第五常见的恶性肿瘤,也是第三常见的癌症相关死亡原因^[1-2],每年有超过 50 万的新发病例,并造成每年 30~50 万人的死亡^[3-4]。HCC 患者的 5 年生存率与诊断的时期密切相关,早期 HCC 患者的 5 年生存率超过 75%,而中晚期 HCC 患者的 5 年生存率远低于 10%^[5-6]。由于诊断早期 HCC 非常困难,大多数患者诊断时已处于中晚期,这是造成 HCC 预后较差的主要原因^[1,7]。

HCC 的诊断主要依赖于影像学检测技术和肿瘤标志物的检测,而肿瘤标志物广泛被临床医生和受检者接受^[8-9]。甲胎蛋白(Alpha-fetoprotein, AFP)是目前临床运用非常广泛的用于诊断 HCC 的肿瘤标志物^[10-11],并被写入我国肝病学会发布的 HCC 诊断指南中。在临床使用过程中,约 80% 的肿瘤大小 <3 cm 的早期 HCC 病例不存在 AFP 的升高,因此,AFP 诊断早期肝细胞肝癌的敏感性仅为 20%~60%^[12-13]。丙氨酸氨基转移酶(ALT)是常用于评价肝细胞急性损伤的生物标志物,在急慢性病毒性肝炎、酒精性肝炎以及肝硬化人群中,均升高;而在 HCC 人群中,ALT 不升高或仅存在轻度升高^[14]。胆红素是一种内源性化合物,在某些情况下可能有毒,但另一方面,轻度非结合型高胆红素血症可能会预防心血管疾病和肿瘤的发展^[15]。多个研究^[16]表明,HCC 患者血清总胆红素浓度远远低于良性肝病患者。因此,基于以上情况,尝试在 HCC 人群中,通过 AFP、ALT 和总胆红素(Total bilirubin, T-Bil)建立一种联合诊断模式,期望能够通过建立的联合诊断模式提高对 HCC 的诊断敏感性,同时提高与其它肝脏疾病之间的鉴别诊断价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取乐山市中医医院 2017 年 1 月~2019 年 12 月确诊为肝细胞肝癌的初诊患者 552 例(HCC 组),其中早期 HCC 患者 196 例(早期 HCC 组),血清 AFP \geq 20 ng/mL 的 HCC 患者 351 例,血清 AFP \geq 20 ng/mL 的早期 HCC 患者 106 例。另选取肝脏良性疾病 1857 例作为对照组。纳入标准:入选患者均为首诊患者,并且在血液样本采集前均未进行任何临床干预措施。HCC 诊断按照中国临床肿瘤学

会发布的原发性肝癌诊疗指南(2018. V1)标准进行^[11]。肝脏仅有单个肿瘤且肿瘤直径 ≤ 5.0 cm,或存在 2~3 个肿瘤结节,单个肿瘤直径 <3.0 cm,无血管侵犯和肝外转移的情况定义为早期 HCC^[17-18]。对照组中胆管疾病 223 例,胆囊疾病 405 例,肝炎疾病 466 例,肝硬化 558 例,肝囊肿 99 例,肝血管瘤 106 例,血清 AFP ≥ 20 ng/mL 的肝脏良性患者 444 例。

1.2 血清 AFP、ALT 和 T-Bil 水平检测 血清 AFP 浓度采用 Centaur XP 化学发光检测系统及其配套试剂盒检测(西门子股份公司,德国),血清 ALT 和 T-Bil 浓度采用 BS-2000M 全自动生化检测系统及其配套试剂盒检测(迈瑞医疗国际股份有限公司,中国)。

1.3 统计学分析 数据分析采用 SPSS 19.0 软件包完成。试验数据采用中位数(四分位间距)表示,AFP, ALT 和 T-Bil 联合建立的诊断方式,其数据采用相应指标检测结果计算所得的指数值表示。两组人群性别比较采用 Pearson Chi-square test,两组间数据比较采用 Mann-Whitney U 检验,两因素相关性分析采用 Pearson 相关分析,ROC 曲线确定诊断临界值、曲线下面积、诊断敏感度和特异性。曲线下面积比较采用 Medcalc 12.3 软件包完成。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 HCC 组患者和对照组年龄均集中于中老年人,以男性为主,HCC 组患者年龄高于对照组($P<0.001$)。HCC 患者和早期 HCC 患者血清 AFP 水平均明显高于对照组患者($P<0.001$),而血清 ALT 和 T-Bil 水平均明显低于对照组患者($P<0.001$)。见表 1、图 1。

2.2 联合诊断方式在 HCC 和早期 HCC 中的诊断价值 HCC 组患者血清 AFP 水平和联合诊断方式指数水平与肿瘤大小呈明显正相关($P<0.001$) (见图 2)。HCC 组和早期 HCC 组联合诊断方式指数水平明显高于对照组($P<0.001$) (见图 3A)。以肝脏良性疾病人群为对照,诊断阈值分别设定为 12.75×10^{-3} 和 7.44×10^{-3} 时,联合诊断方式诊断 HCC 和早期 HCC 的 AUROC 分别为 0.869 (95% CI: 0.852~0.886) 和 0.841 (95% CI: 0.812~0.870),均明显高

表 1 一般资料比较

Table 1 Clinical characteristics of the study population

临床特征	HCC 组 (n=552)	早期 HCC 组 (n=196)	对照组 (n=1857)
年龄 (年)	59 (49~67) ^①	60 (50~67)	53 (44~64)
性别 (男/女)	454/98	163/33	1152/705
AFP (ng/mL)	141.20 (7.12~3761.73)	32.20 (5.55~645.23) ^①	4.00 (2.00~18.20)
ALT (IU/L)	41.00 (25.00~68.00) ^①	33.80 (23.25~58.38)	55.00 (22.00~289.50)
T-Bil (μmol/L)	20.90 (14.70~31.65) ^①	21.85 (15.73~33.48)	33.00 (16.50~127.50)
肿瘤大小 (cm)	6.70 (4.03~10.20)	3.20 (2.20~4.20)	NA
AFP≥20ng/mL [n(×10 ⁻²)]	351 (63.59)	106 (54.08)	444 (23.91)

注: . 与对照组比较, ①P<0.001; NA. Not applicable, 不适用

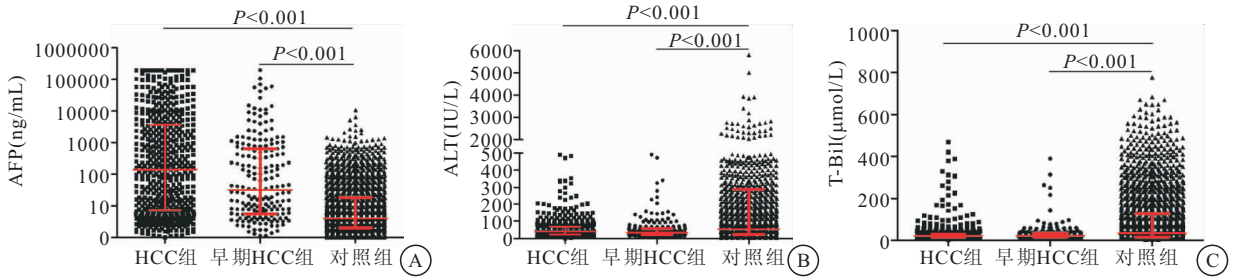


图 1 3 组患者血清 AFP、ALT 和 T-Bil 水平之间的比较

Figure 1 Comparison of serum level of AFP, ALT and T-Bil in HCC patients, early HCC patients and control population

于 AFP 的 0.782 (95% CI: 0.758~0.806) 和 0.741 (95% CI: 0.702~0.779) (P<0.001), 见表 2、图

3B、图 3C。

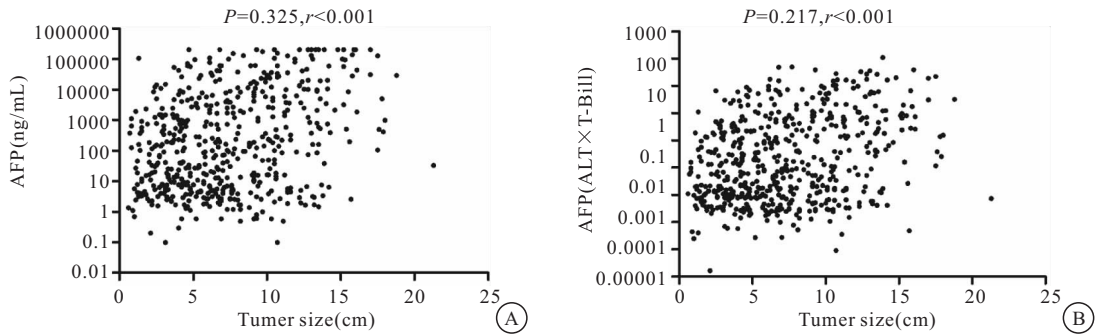


图 2 AFP 和联合诊断方式水平与肿瘤大小的相关性

Figure 2 Correlation between AFP and the value of combined diagnostic model with tumor size

表 2 AFP 和联合诊断方式在 HCC 和早期 HCC 中的诊断价值

Table 2 Diagnostic value of AFP and the combined diagnostic model in HCC and early HCC

诊断方式	HCC 组 (n=552)				早期 HCC 组 (n=196)			
	Cut-off	AUROC (95%CI)	敏感性 (×10 ⁻²)	特异性 (×10 ⁻²)	Cut-off	AUROC (95%CI)	敏感性 (×10 ⁻²)	特异性 (×10 ⁻²)
AFP (ng/mL)	121.75	0.782 (0.758~0.806)	51.27	90.25	114.05	0.741 (0.702~0.779)	40.82	89.88
联合诊断方式	12.75×10 ⁻³	0.869 (0.852~0.886)	72.10	82.50	7.44×10 ⁻³	0.841 (0.812~0.870)	80.10	72.27

2.3 联合诊断方式在血清 AFP≥20ng/mL 的 HCC 和早期 HCC 中的诊断价值 以 444 例血清 AFP ≥ 20 ng/mL 的肝脏良性疾病人群作为对照人群, 诊断阈值分别设定为 51.31×10⁻³ 和 55.51×10⁻³ 时, 联合诊断方式诊断血清 AFP≥20 ng/mL 的 HCC 和早期 HCC 的 AUROC, 均明显高于 AFP, 见表 3、图 4。

3 讨论

本文通过比较 HCC 人群和肝脏良性疾病人群血清 AFP, ALT 和 T-Bil 水平, 利用 ROC 曲线评价 AFP 单独和以 AFP/(ALT×T-Bil) 比值作为 AFP 联合 ALT 和 T-Bil 的诊断方式诊断早期 HCC, HCC 和血清 AFP 异常 HCC 的诊断价值。通过数据分析发

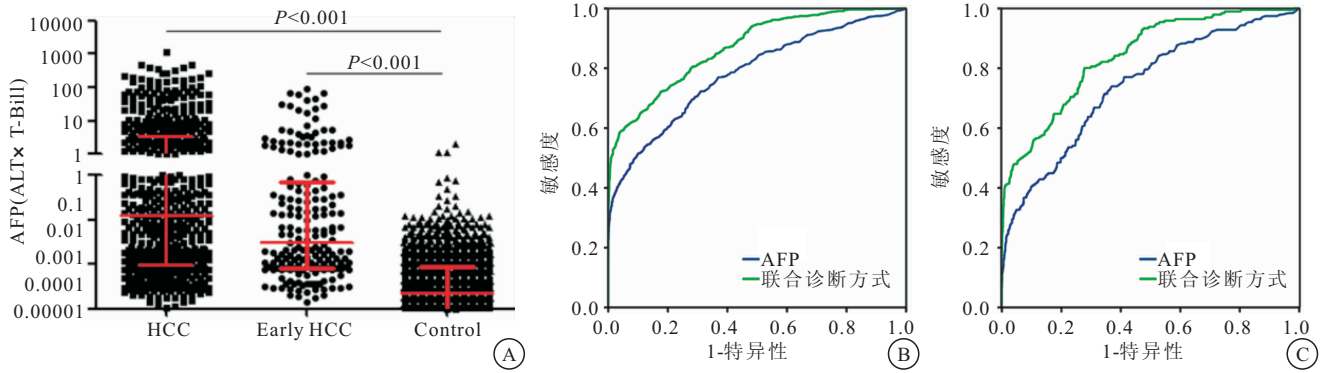
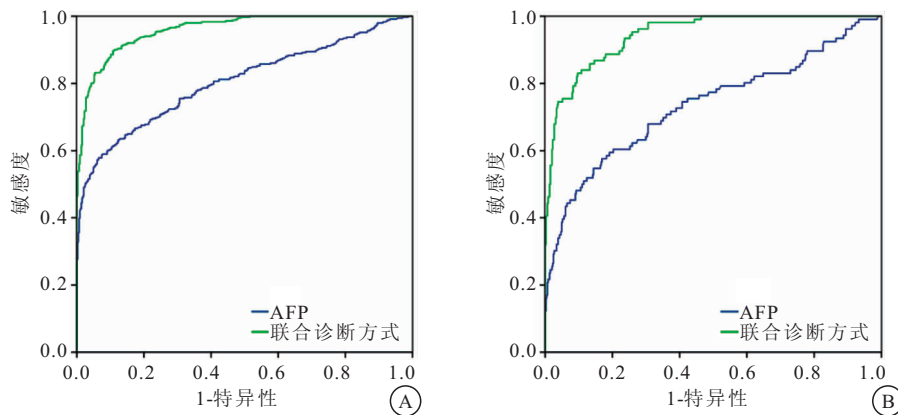


图 3 A. 3 组联合诊断方式指数水平之间的比较

Figure 3 Comparison of the value of combined diagnostic model among HCC patients, early HCC patients and control population

表 3 AFP 和联合诊断方式在血清 AFP ≥ 20 ng/mL 的 HCC 和早期 HCC 中的诊断价值Table 3 Diagnostic value of AFP and the combined diagnostic model in HCC and early HCC with serum level of AFP ≥ 20 ng/mL

诊断方式	AFP ≥ 20 ng/mL 的 HCC ($n=351$)				AFP ≥ 20 ng/mL 的早期 HCC ($n=106$)			
	Cut-off	AUROC (95%CI)	敏感性 ($\times 10^{-2}$)	特异性 ($\times 10^{-2}$)	Cut-off	AUROC (95%CI)	敏感性 ($\times 10^{-2}$)	特异性 ($\times 10^{-2}$)
AFP (ng/mL)	744.90	0.805 (0.773~0.837)	57.83	93.47	373.70	0.734 (0.673~0.795)	57.55	83.11
联合诊断方式	51.31×10^{-3}	0.960 (0.949~0.972)	88.60	89.87	55.51×10^{-3}	0.945 (0.924~0.965)	83.02	90.32

图 4 AFP 和联合诊断方式诊断血清 AFP ≥ 20 ng/mL 的 HCC 和早期 HCC 的 ROC 曲线Figure 4 ROC curve of AFP and the combined diagnostic model in HCC and with early HCC serum level of AFP ≥ 20 ng/mL diagnosis

注: A. AFP 和联合诊断方式诊断血清 AFP ≥ 20 ng/mL HCC 的 ROC 曲线; B. AFP 和联合诊断方式诊断血清 AFP ≥ 20 ng/mL 早期 HCC 的 ROC 曲线

现,临床常用的肿瘤标志物 AFP 联合肝脏代谢相关的指标 ALT 和 T-Bil 用于诊断不同分类 HCC 的诊断价值均优于 AFP 单独使用时的诊断价值;联合诊断方式诊断血清 AFP 异常的早期 HCC 和 HCC 病例时获得很高的诊断价值,诊断敏感性均超过 80%,诊断特异性均超过 90%,从而在很大程度上提高了血清 AFP 异常的 HCC 在早期被发现的概率,提高受检人群的生存率。因此,联合诊断方式可作为 HCC,尤其是血清 AFP 异常的早期 HCC 和 HCC 的新诊断模式。

异常凝血酶原 (Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, PIVKA-II) 是一种在肝细胞合成过程中缺乏维生素 K 而导致合成缺陷的凝血酶原^[19]。作为新近发现的诊断肝细胞肝癌的肿瘤标

志物,PIVKA-II 具有比 AFP 更高的诊断价值,其在早期 HCC 的检测敏感性超过 50%^[20]。然而,由于 PIVKA-II 价格昂贵,较多医院,尤其是基层医院均未开展,因此,本研究仅对临床常用的肝细胞肝癌相关的肿瘤标志物 AFP 进行了分析和研究。研究数据表明,AFP 在部分 HCC 和肝脏良性疾病中均存在升高的情况,但在肝脏良性疾病中的升高程度或比例明显低于 HCC,这是 AFP 能够作为诊断 HCC 的肿瘤标志物的重要原因。而 AFP 诊断 HCC 的敏感性约为 50%,这与已有的报道结论一致^[21-22]。结果表明,单独使用 AFP 用于 HCC 的诊断时,会存在较大部分病例的漏检,从而限制了 AFP 作为 HCC 肿瘤标志物的广泛运用。HCC 病例中,血清 ALT 和 T-Bil 水平均

明显低于肝脏良性疾病人群,因此,我们以在 HCC 中血清水平存在明显升高的 AFP 与存在明显降低的 ALT 和 T-Bil 之间的比值构建了 HCC 的新诊断方式。结果表明,联合诊断方式对于诊断不同类型的 HCC 的诊断价值均明显优于 AFP 单独使用时,表明联合诊断方式适用于 HCC 的诊断。

血清 AFP ≥ 20 ng/mL 常作为诊断 HCC 的截断值^[23-24]。通常情况下,在临床症状没有出现之前,AFP 检测结果异常时才会引起临床医生和受检人群的足够重视,因此我们评估了在 AFP 出现异常时,联合诊断方式对血清 AFP 异常的早期 HCC 和 HCC 的诊断价值。血清 AFP 水平异常的 HCC 病例中,AFP 的诊断效率未出现明显的变化。然而,联合诊断方式在诊断血清 AFP 水平异常的早期 HCC 和 HCC 病例中的诊断效率较诊断所有早期 HCC 和 HCC 病例时的诊断效率有明显的提高,数据结果一方面表明,联合诊断方式是一种非常值得推广的诊断模式。另一方面,也是令我们非常担忧的,少部分 AFP 检测结果正常的病例应给予更多的关注,由于血清 AFP 水平与肿瘤大小呈正相关,我们认为应加强高风险人群的血清 AFP 的随访,同时定期进行灵敏度较高的影像学检测技术,如 CT 或 MRI,以便能够更加早期地对 HCC 进行诊断和治疗,提高 HCC 患者的生存率、预后以及患者生活质量。

4 小结与展望

联合诊断方式是一种适用于诊断 HCC 的诊断模式,诊断价值明显优于 AFP 单独运用时。而对于少部分的诊断阴性病例,可以采取随访及联合 CT 和 MRI 的方式来进一步提高诊断效率。另外,本研究进行了 3 种生物标志物的联合运用,达到了很好的效果,相信通过对更多肝脏代谢指标的数据分析或者肝脏代谢组学的研究,或许将能够更加早期和高效地诊断 HCC。

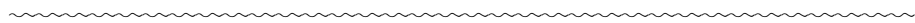
【参考文献】

[1] LLOVET J M, BURROUGHS A, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2003, 362(9399): 1907-1917.
 [2] 李宗芳, 田红卫. 液体活检技术在肝癌中的临床应用及展望 [J]. *西部医学*, 2019, 31(7): 985-989.
 [3] 王征夏, 尹思能, 索运生. 三种不同方式资料原发性肝癌患者的远期预后对比分析 [J]. *西部医学*, 2019, 31(7): 1061-1066.
 [4] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095-2128.
 [5] EL SERAG H B. Hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(12): 1118-1127.

[6] EVERHART J E, RUHL C E. Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(4): 1134-1144.
 [7] BRUIX J, REIG M, SHERMAN M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(4): 835-853.
 [8] NAKAMURA S, NOUSO K, SAKAGUCHI K, *et al.* Sensitivity and specificity of des-gamma-carboxy prothrombin for diagnosis of patients with hepatocellular carcinomas varies according to tumor size [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(9): 2038-2043.
 [9] CHOI S H, BYUN J H, LIM Y S, *et al.* Diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma 3 cm with hepatocyte-specific contrast-enhanced magnetic resonance imaging [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(5): 1099-1107.
 [10] LI C, ZHANG Z, 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): 11-25.
 [11] 赵雅琴, 奚维东. 索拉菲尼对肝癌患者的生存率、AFP-L3、ALT 和 AST 的影响 [J]. *西部医学*, 2015, 27(7): 1016-1018, 1021.
 [12] ERTLE J M, HEIDER D, WICHERT M, *et al.* A combination of α -fetoprotein and des- γ -carboxy Prothrombin is superior in detection of hepatocellular carcinoma [J]. *Digestion*, 2013, 87(2): 121-131.
 [13] REICHL P, MIKULITS W. Accuracy of novel diagnostic biomarkers for hepatocellular carcinoma: An update for clinicians (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(2): 613-625.
 [14] PARK S J, JANG J Y, JEONG S W, *et al.* Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(11): 5811.
 [15] FEVERY J. Bilirubin in clinical practice: a review [J]. *Liver Int*, 2008, 28(5): 592-605.
 [16] WANG T, ZHANG K H, HU P P, *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.
 [17] TZARTZEVA K, OBI J, RICH N E, *et al.*, Singal AG. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(6): 1706-1718.
 [18] POTÉ N, CAUCHY F, ALBUQUERQUE M, *et al.* Performance of PIVKA-II for early hepatocellular carcinoma diagnosis and prediction of microvascular invasion [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(4): 848-854.
 [19] GAO J, SONG P. Combination of triple biomarkers AFP, AFP-L3, and PIVAK-II for early detection of hepatocellular carcinoma in China: Expectation [J]. *Drug Discov Ther*, 2017, 11(3): 168-169.
 [20] WANG X, ZHANG W, LIU Y, *et al.* Diagnostic value of prothrombin induced by the absence of vitamin K or antagonist-II (PIVKA-II) for early stage HBV related hepatocellular carcinoma [J]. *Infect Agent Cancer*, 2017, 12: 47.

- [30] 徐凡, 雷鸣, 龙隆, 等. 磷酸二酯酶 5 抑制剂的神经保护作用研究进展[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(05): 603-606.
- [31] 孙欢, 于明, 赵绮旎, 等. 磷酸二酯酶在心力衰竭治疗中的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(03): 115-120.
- [32] YANAGISAWA R, KATAOKA M, TAGUCHI H, *et al.* Impact of first-line sildenafil monotherapy for pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation journal*, 2012, 76(5): 1245-1252.
- [33] LAMBERT W C, LAMBERT M W, RING C M, *et al.* How sildenafil (Viagra®) may cause melanoma: a histopathologic study providing a potential physiological/etiopathological mechanism [J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*: JEADV, 2018, 32(5): 202-204.
- [34] GRAY-SCHOPFER V, WELLBROCK C, MARAIS R. Melanoma biology and new targeted therapy [J]. *Nature*, 2007, 445(7130): 851-857.
- [35] COHEN C, ZAVALA-POMPA A, SEQUEIRA J H, *et al.* Mitogen-activated protein kinase activation is an early event in melanoma progression [J]. *Clinical cancer research*, 2002, 8(12): 3728-3733.
- [36] DAVIES H, BIGNELL G R, COX C, *et al.* Mutations of the BRAF gene in human cancer [J]. *Nature*, 2002, 417(6892): 949-954.
- [37] LO J A, FISHER D E. The melanoma revolution: from UV carcinogenesis to a new era in therapeutics [J]. *Science (New York, NY)*, 2014, 346(6212): 945-949.
- [38] LIANG S, SHARMA A, PENG H H, *et al.* Targeting mutant (V600E) B-Raf in melanoma interrupts immunoeediting of leukocyte functions and melanoma extravasation [J]. *Cancer research*, 2007, 67(12): 5814-5820.
- [39] FEIL R. Viagra releases the brakes on melanoma growth [J]. *Molecular & cellular oncology*, 2017, 4(5): e1188874.
- [40] NOONAN F P, ZAIDI M R, WOLNICKA-GLUBISZ A, *et al.* Melanoma induction by ultraviolet A but not ultraviolet B radiation requires melanin pigment [J]. *Nature communications*, 2012, 3: 884.
- [41] MEYER C, SEVKO A, RAMACHER M, *et al.* Chronic inflammation promotes myeloid-derived suppressor cell activation blocking antitumor immunity in transgenic mouse melanoma model [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(41): 17111-17116.
- [42] SICA A, MASSAROTTI M. Myeloid suppressor cells in cancer and autoimmunity [J]. *Journal of autoimmunity*, 2017, 85: 117-125.
- [43] CALIFANO J A, KHAN Z, NOONAN K A, *et al.* Tadalafil augments tumor specific immunity in patients with head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Clinical cancer research*, 2015, 21(1): 30-38.
- [44] WEED D T, VELLA J L, REIS I M, *et al.* Tadalafil reduces myeloid-derived suppressor cells and regulatory T cells and promotes tumor immunity in patients with head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Clinical cancer research*, 2015, 21(1): 39-48.
- [45] HASSEL J C, JIANG H, BENDER C, *et al.* Tadalafil has biologic activity in human melanoma. Results of a pilot trial with Tadalafil in patients with metastatic Melanoma (TaMe) [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(9): e1326440.
- [46] MATTHEWS A, LANGAN S M, DOUGLAS I J, *et al.* Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors and Risk of Malignant Melanoma: Matched Cohort Study Using Primary Care Data from the UK Clinical Practice Research Datalink [J]. *PLoS medicine*, 2016, 13(6): e1002037.
- [47] MA J E. Sildenafil use and risk of malignant melanoma: A population based case-control study (1998-2010) [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2017, 76(6): AB235.
- [48] SWETTER S M, BOLDRICK J C, JUNG S Y, *et al.* Increasing incidence of lentigo maligna melanoma subtypes: northern California and national trends 1990-2000 [J]. *The Journal of investigative dermatology*, 2005, 125(4): 685-691.
- [49] TANG H, WU W, FU S, *et al.* Phosphodiesterase type 5 inhibitors and risk of melanoma: A meta-analysis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(3): 480-488.
- [50] SALONIA A, CAPOGROSSO P, CLEMENTI M C, *et al.* Is erectile dysfunction a reliable indicator of general health status in men [J]. *Arab journal of urology*, 2013, 11(3): 203-211.

(收稿日期: 2021-05-07; 修回日期: 2021-07-25; 编辑: 王小菊)



(上接第 308 页)

- [21] XING H, ZHENG YJ, HAN J, *et al.* Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II versus alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review with meta-analysis [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018, 17(6): 487-495.
- [22] MOROTA K, NAKAGAWA M, SEKIYA R, *et al.* A comparative evaluation of Golgi protein-73, fucosylated hemopexin, α -fetoprotein, and PIVKA-II in the serum of patients with chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(4): 711-718.
- [23] CUI R, WANG B, DING H, *et al.* Usefulness of determining a protein induced by vitamin K absence in detection of hepatocellular carcinoma [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2002, 115(1): 42-45.
- [24] KIM K H, KIM J Y, YOO J S. Mass spectrometry analysis of glycoprotein biomarkers in human blood of hepatocellular carcinoma [J]. *Expert Rev Proteomics*, 2019, 16(7): 553-568.

(收稿日期: 2021-05-10; 修回日期: 2021-12-15; 编辑: 王小菊)