

## 血清高尔基体糖蛋白 73 与 MIF 水平联合检测对原发性肝癌的诊断和预后价值研究

邢文静<sup>1a</sup>, 卢相琴<sup>2</sup>, 齐敬聪<sup>1b</sup>, 段林梅<sup>1a</sup> (1. 张家口市传染病医院 a. 检验科; b. 肝病科, 河北张家口 075000; 2. 张家口市第一医院检验科, 河北张家口 075000)

**摘要:** 目的 探讨联合高尔基体糖蛋白 73 (golgi glycoprotein, GP73), 巨噬细胞移动抑制因子 (migration inhibitory factor, MIF) 诊断原发性肝癌 (primary liver cancer, PLC) 以及预测原发性肝癌患者预后的价值。方法 选择 2016 年 1 月~2020 年 1 月张家口市传染病医院肝病科收治的 137 例原发性肝癌患者 (肝癌组)、101 例肝良性肿瘤患者 (肝良性肿瘤组) 和 109 例于门诊体检的健康志愿者 (健康对照组)。检测血清 GP73, MIF 水平, 比较原发性肝癌不同病理特征和预后血清 GP73 和 MIF 水平差异。Kaplan-Meier 法绘制不同 GP73 和 MIF 水平原发性肝癌患者生存曲线, 受试者工作特征曲线 (ROC) 分析 GP73 和 MIF 诊断原发性肝癌以及预测原发性肝癌患者预后的价值。结果 肝癌组血清 GP73 ( $68.53 \pm 21.35 \mu\text{g/L}$ ), MIF ( $123.35 \pm 20.48 \text{ pg/ml}$ ) 水平高于肝良性肿瘤组 ( $13.42 \pm 6.52 \mu\text{g/L}$ ,  $43.02 \pm 7.61 \text{ pg/ml}$ ) 和健康对照组 ( $13.13 \pm 6.25 \mu\text{g/L}$ ,  $42.12 \pm 7.58 \text{ pg/ml}$ ), 差异有统计学意义 ( $t=25.081\sim39.309$ , 均  $P < 0.05$ )。TNM 分期 III~IV 期血清 GP73 ( $75.11 \pm 7.16 \mu\text{g/L}$ ), MIF ( $127.62 \pm 10.82 \text{ pg/ml}$ ) 水平高于 I~II 期 ( $54.15 \pm 10.42 \mu\text{g/L}$ ,  $114.02 \pm 12.05 \text{ pg/ml}$ ), 差异有统计学意义 ( $t=13.696, 6.586$ , 均  $P=0.000$ ), 死亡患者血清 GP73 ( $78.32 \pm 6.06 \mu\text{g/L}$ ), MIF ( $130.12 \pm 6.03 \text{ pg/ml}$ ) 水平高于存活患者 ( $58.00 \pm 10.03 \mu\text{g/L}$ ,  $116.07 \pm 12.94 \text{ pg/ml}$ ), 差异有统计学意义 ( $t=14.467, 8.239$ , 均  $P < 0.05$ )。GP73  $\geq 68.53 \mu\text{g/L}$  组, MIF  $\geq 123.35 \text{ pg/ml}$  组患者生存率 [34.29% (24/70), 33.80% (24/71)] 低于 GP73  $< 68.53 \mu\text{g/L}$  组的 62.69% (42/67) 和 MIF  $< 123.35 \text{ pg/ml}$  组的 63.64% (42/66) ( $\text{Log-Rank}\chi^2=10.270, 11.450$ , 均  $P < 0.05$ )。GP73, MIF 联合检测诊断原发性肝癌、预测原发性肝癌患者预后的曲线下面积分别为 0.872, 0.868, 高于单独指标检测 (均  $P < 0.05$ )。结论 原发性肝癌患者血清 GP73, MIF 水平均明显增高, 且与 TNM 分期和患者预后均存在一定关系, GP73, MIF 联合检测可为原发性肝癌诊断和预后预测提供参考。

**关键词:** 高尔基体糖蛋白 73; 巨噬细胞移动抑制因子; 原发性肝癌

中图分类号: R735.7; R30.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 02-066-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.02.014

### Study on the Diagnostic and Prognostic Value of Serum Golgiglycoprotein 73 Combined with MIF Level in Primary Liver Cancer

XING Wen-jing<sup>1a</sup>, LU Xiang-qin<sup>2</sup>, QI Jing-cong<sup>1b</sup>, DUAN Lin-mei<sup>1a</sup>

(1a. Department of Clinical Laboratory; 1b. Department of Liver Disease, Zhangjiakou Infectious Disease Hospital, Hebei Zhangjiakou 075000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Hospital of Zhangjiakou, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the value of combined with golgiglycoprotein73 (GP73) and macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the diagnosis and prediction of prognosis of patients with primary liver cancer. **Methods** From January 2016 to January 2020, 137 patients with primary liver cancer (liver cancer group) from Department of Liver Diseases, Zhangjiakou Infectious Diseases Hospital, 101 patients with benign liver tumor (benign liver tumor group) and 109 healthy volunteers who underwent physical examination in outpatient department (healthy control group) were selected. The levels of serum GP73 and MIF were detected, and the differences in coagulation four indices, serum GP73 and MIF levels were compared among different pathological features and prognosis of primary liver cancer. Kaplan-Meier method was used to draw survival curves of primary liver cancer patients with different GP73 and MIF levels. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the value of GP73 and MIF in the diagnosis and prediction of prognosis of patients with primary hepatocellular carcinoma. **Results** The levels of serum GP73 ( $68.53 \pm 21.35 \mu\text{g/L}$ ) and MIF ( $123.35 \pm 20.48 \text{ pg/ml}$ ) in HCC group were higher than those in benign liver tumor group ( $13.42 \pm 6.52 \mu\text{g/L}$ ,  $43.02 \pm 7.61 \text{ pg/ml}$ ) and healthy control

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 20201605。

作者简介: 邢文静 (1986-), 女, 本科, 主管检验师, 研究方向: 检验医学, E-mail: plr354174@21cn.com。

通讯作者: 卢相琴 (1981-), 女, 本科, 主管检验师, 研究方向: 检验医学。

group( $13.13 \pm 6.25 \mu\text{g/L}$ ,  $42.12 \pm 7.58\text{pg/ml}$ ), the differences were statistically significant( $t=25.081\sim 39.309$ , all  $P<0.05$ ). The levels of GP73 ( $75.11 \pm 7.16 \mu\text{g/L}$ ) and MIF ( $127.62 \pm 10.82 \text{pg/ml}$ ) in patients with TNM III ~ IV stage were higher than those in patients with I ~ II stage ( $54.15 \pm 10.42 \mu\text{g/L}$ ,  $114.02 \pm 12.05\text{pg/ml}$ ), the differences were statistically significant ( $t=13.696$ ,  $6.586$ , all  $P<0.000$ ), and levels of GP73 ( $78.32 \pm 6.06 \mu\text{g/L}$ ) and MIF ( $130.12 \pm 6.03 \text{pg/ml}$ ) patients with death were higher than those patients with survival ( $58.00 \pm 10.03 \mu\text{g/L}$ ,  $116.07 \pm 12.94\text{pg/ml}$ ), the differences were statistically significant( $t=14.467$ ,  $8.239$ , all  $P<0.05$ ). The survival rate of patients in GP73  $\geq 68.53 \mu\text{g/L}$  group and MIF  $\geq 123.35 \text{pg/ml}$  group was 34.29% (24/70) and 33.80% (24/71) respectively. That was lower than that of 62.69% (42/67) and 63.64% (42/66) in GP73  $< 68.53 \mu\text{g/L}$  group and MIF  $< 123.35 \text{pg/ml}$  group ( $\log\text{-RANK}\chi^2=10.270$ ,  $11.450$ , all  $P<0.05$ ). The area under the curve by combined with GP73 and MIF in the diagnosis and prediction of prognosis of patients with primary liver cancer were 0.872, 0.868, respectively, which were higher than those of the single index ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of serum GP73 and MIF in patients with primary liver cancer are significantly increased, and there is a certain correlation with TNM stage and prognosis. The combination of GP73 and MIF can provide reference for diagnosis and prediction of prognosis of primary liver cancer.

**Keywords:** golgiglycoprotein73; macrophage migration inhibitory factor; primary liver cancer

原发性肝癌是全球范围内发病率排名第六的恶性肿瘤,恶性程度高,在治疗过程中容易发生复发或转移,整体预后情况较差,是第二大癌症相关死因<sup>[1]</sup>。我国原发性肝癌的发病人数占全球的55%,且发病率呈上升趋势,虽然肝癌诊疗技术不断提高,但是患者总生存率并未显著提高<sup>[2]</sup>。早期发现和诊断肝细胞癌是提高患者生存率的关键,但是目前我国原发性肝癌早期诊断率偏低,早期肝癌检出比例仅为20%~30%,远低于日本的65%~70%<sup>[3]</sup>,因此亟需探寻与原发肝癌发病相关的敏感指标。高尔基体糖蛋白73(golgiglycoprotein73, GP73)是正常胆道上皮细胞表达的高尔基体特异性膜蛋白,在肝炎、肝硬化,尤其是原发性肝癌中表达显著增加<sup>[4]</sup>。巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)是T细胞分泌的一种可溶性蛋白因子,具有抑制巨噬细胞迁移的作用,在先天免疫和适应性免疫中具有上游调节作用,近期研究发现MIF在胃癌、肝细胞癌、胰腺癌和肺癌等多种恶性肿瘤中过表达,与肿瘤细胞增殖、新生血管形成均有关<sup>[5]</sup>。目前GP73, MIF联合在原发性肝癌诊断的报道尚不多见,鉴于此,本研究拟检测原发性肝癌患者血清GP73, MIF水平,探讨其联合诊断原发性肝癌以及预测预后的价值。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选择2016年1月~2020年1月张家口市传染病医院肝病科收治的137例原发性肝癌患者(肝癌组),纳入标准:①经CT/MRI/B超、肿瘤学标志物、病理学明确诊断为原发性肝癌,符合2017版《原发性肝癌诊疗规范》<sup>[6]</sup>;②首次诊断为原发性肝癌;③入组前未接受任何形式的抗肿瘤治疗。排除标准:①反复住院的肝癌患者;②并发其它部分的原发恶性肿瘤;③随访失联者。患者资料:男性81例,女性56例,年龄42~77岁,平均年龄 $60.15 \pm 12.05$ 岁,病理分型:肝细胞癌118例,

肝内胆管癌19例;肿瘤直径: $\geq 2\text{cm}$  71例,  $< 2\text{cm}$  66例;分化程度:低中度分化85例,高度分化52例;TNM分期:I~II期43例,III~IV期94例。另外选择同期我院肝胆外科接诊的101例肝良性肿瘤患者(肝良性肿瘤组)和109例于门诊体检的健康志愿者(健康对照组)。肝良性肿瘤组均经病理证实为良性病变,男性61例,女性40例,年龄38~78岁,平均年龄 $60.32 \pm 12.18$ 岁,病理分型:肝囊肿32例,血管瘤31例,结节性增生38例。健康对照组均排除恶性肿瘤、肝炎、肝硬化以及其它系统性疾病,男性63例,女性46例,年龄45~79岁,平均年龄 $60.28 \pm 12.74$ 岁。三组患者知情同意签署同意书,性别、年龄比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究获得张家口市传染病医院伦理委员会批准(伦理号20151205)。

**1.2 仪器与试剂** 美国BioTek公司Elx800酶标仪, GP73, MIF试剂盒购自深圳迈瑞生物医疗公司(批号AL0536, 190535)。

**1.3 方法** 肝癌组、肝良性肿瘤组患者入院次日清晨(体检者体检当日清晨)采集空腹静脉血3ml注入干燥试管。干燥试管标本待血液凝固后取上层液离心( $4^\circ\text{C}$ ,  $3\,000\text{r/min}$ , 离心时间15min, 离心半径10cm)上机检测。应用酶联免疫吸附试验检测外周血清GP73, MIF水平,具体操作严格按照试剂说明书进行。

随访:肝癌组患者均接受肝切除术或经导管肝动脉化疗栓塞治疗,出院后均由我科医护人员定期进行电话随访,随访至2021年6月。患者定期于门诊复查,复查内容包括血细胞检测、肿瘤标志物、腹部CT/MRI、全身骨扫描等。统计随访期间患者死亡情况。

**1.4 统计学分析** SPSS 25.00 进行数据分析, K-S法检验GP73, MIF等计量资料拟合优度符合正态分布以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用单因素方

差分析(两两对比采用LSD- $t$ 检验)或独立样本 $t$ 检验。性别以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验。Kaplan-Meier法绘制不同GP73和MIF水平原发性肝癌患者生存曲线,Log-Rank检验生存率的差异。受试者工作特征曲线(receiver operator characteristics curve, ROC)分析GP73和MIF诊断原发性肝癌以及预测原发性肝癌患者预后的价值。检验水准

$\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

2.1 各组血清GP73, MIF水平比较 见表1。肝癌组血清GP73, MIF水平高于肝良性肿瘤组和健康对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。肝良性肿瘤组与健康对照组血清GP73, MIF水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表1 各组血清GP73, MIF水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	肝癌组 ( $n=137$ )	肝良性肿瘤组 ( $n=101$ )	健康对照组 ( $n=109$ )	$F$ 值	$P$ 值
GP73 ( $\mu\text{g/L}$ )	$68.53 \pm 21.35$	$13.42 \pm 6.52$	$13.13 \pm 6.25$	82.315	0.000
MIF (pg/ml)	$123.35 \pm 20.48$	$43.02 \pm 7.61$	$42.12 \pm 7.58$	79.265	0.000

2.2 不同病理特征原发性肝癌患者血清GP73, MIF比较 见表2。TNM分期Ⅲ~Ⅳ期患者血清GP73和MIF水平高于Ⅰ~Ⅱ期,差异具有统计学

意义(均 $P < 0.05$ )。不同肿瘤直径、病理分型、分化程度患者血清GP73和MIF水平比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。

表2 不同病理特征患者血清GP73, MIF水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

类别	$n$	GP73 ( $\mu\text{g/L}$ )	$t$ 值	$P$ 值	MIF (pg/ml)	$t$ 值	$P$ 值
肿瘤直径 (cm)	$\geq 2$	$69.01 \pm 21.29$	0.275	0.784	$124.21 \pm 20.49$	0.796	0.428
	$< 2$	$68.01 \pm 21.30$			$121.42 \pm 20.51$		
病理分型	肝细胞癌	$68.75 \pm 21.28$	0.302	0.763	$123.89 \pm 20.35$	0.770	0.443
	肝内胆管癌	$67.16 \pm 21.51$			$120.00 \pm 21.07$		
分化程度	高度分化	$67.89 \pm 21.43$	0.274	0.785	$121.44 \pm 21.16$	0.852	0.396
	低中度分化	$68.92 \pm 21.32$			$124.52 \pm 20.13$		
TNM分期	Ⅰ~Ⅱ	$54.15 \pm 10.42$	13.696	0.000	$114.02 \pm 12.05$	6.586	0.000
	Ⅲ~Ⅳ	$75.11 \pm 7.16$			$127.62 \pm 10.82$		

2.3 不同预后患者血清GP73, MIF比较 见图1。截止随访结束,137例原发性肝癌患者中死亡71例,66例存活。死亡组血清GP73( $78.32 \pm 6.06 \mu\text{g/L}$ ), MIF( $130.12 \pm 6.03 \text{pg/ml}$ )水平高于存活组( $58.00 \pm 10.03 \mu\text{g/L}$ ,  $116.03 \pm 12.94 \text{pg/ml}$ ),差异有统计学意义( $t=14.467$ ,  $8.239$ , 均 $P < 0.05$ )。根据GP73, MIF水平将患者分为GP73  $\geq 68.53 \mu\text{g/L}$

L组(70例)和GP73  $< 68.53 \mu\text{g/L}$ 组(67例), MIF  $\geq 123.35 \text{pg/ml}$ 组(71例)和MIF  $< 123.35 \text{pg/ml}$ 组(66例)。GP73  $\geq 68.53 \mu\text{g/L}$ 组, MIF  $\geq 123.35 \text{pg/ml}$ 组患者生存率为34.29%(24/70)和33.80%(24/71),低于GP73  $< 68.53 \mu\text{g/L}$ 组和MIF  $< 123.35 \text{pg/ml}$ 组的62.69%(42/67)和63.64%(42/66)(Log-Rank  $\chi^2=10.270$ ,  $11.450$ ,  $P=0.003$ ,  $0.001$ )。

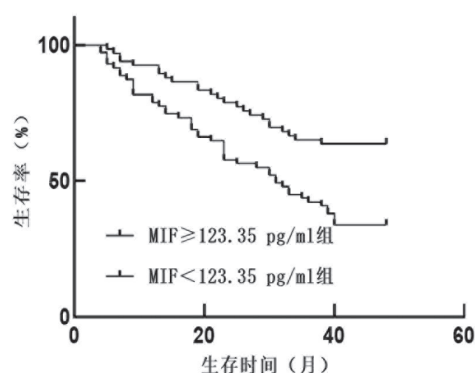
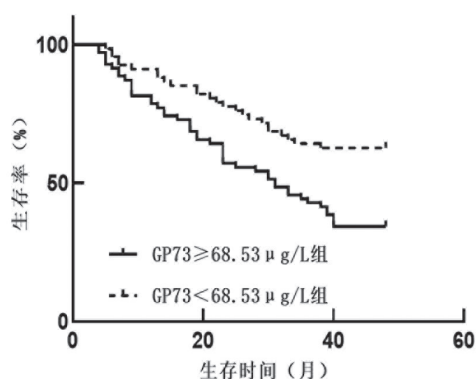


图1 不同GP73, MIF水平原发性肝癌患者生存曲线图

2.4 血清GP73, MIF诊断原发性肝癌的价值分析 见图2和表3。GP73, MIF诊断原发性肝癌的截断

值为 $43.25 \mu\text{g/L}$ 和 $72.45 \text{pg/ml}$ ,曲线下面积为0.758, 0.719。GP73, MIF联合检测诊断原发性肝癌的曲



线下面积为 0.872, 高于单独检测诊断 ( $z=3.688$ ,  $4.620$ , 均  $P=0.000$ )。

表 3 血清 GP73, MIF 诊断原发性肝癌的效能分析

项目	截断值	AUC (95%CI)	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
GP73	43.25 $\mu\text{g/L}$	0.758 (0.707~0.809)	86.86	70.95	0.578 1
MIF	72.45 pg/ml	0.719 (0.663~0.776)	78.83	74.76	0.535 0
联合		0.872 (0.831~0.912)	94.37	92.42	0.867 9

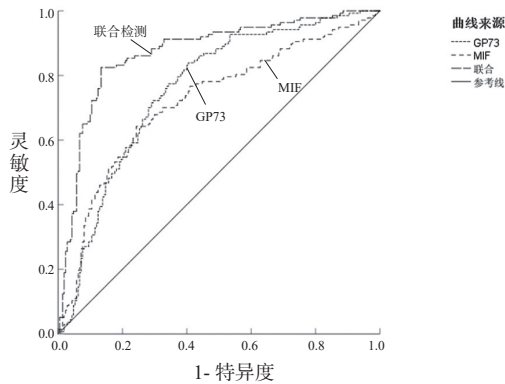


图 2 血清 GP73, MIF 诊断原发性肝癌的 ROC 图

2.5 血清 GP73, MIF 联合检测预测原发性肝癌患者预后的价值分析 见图 3 和表 4。GP73, MIF 预测原发性肝癌患者预后 (0=存活, 1=死亡) 的截

表 4 血清 GP73, MIF 预测原发性肝癌患者预后的效能分析

项目	截断值	AUC (95%CI)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
GP73	66.17 $\mu\text{g/L}$	0.764 (0.684 ~ 0.844)	73.24	86.36	0.5960
MIF	122.69 pg/ml	0.722 (0.637 ~ 0.807)	70.42	84.85	0.5527
联合		0.868 (0.808 ~ 0.929)	90.14	92.42	0.8256

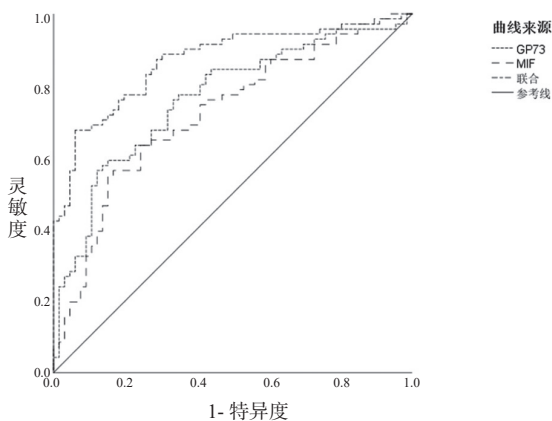


图 3 血清 GP73, MIF 预测原发性肝癌患者预后的 ROC 图

GP73 是高尔基体内的一种 II 型跨膜糖蛋白, 表达于肝、结肠、胃等上皮细胞, 参与上皮细胞增殖、分化, 并维持机体正常生存过程。正常肝脏上皮细胞中 GP73 呈低表达, 感染乙型肝炎可上调 GP73 表达, 且 GP73 水平与乙型肝炎进程有关<sup>[8]</sup>, 自身免疫性肝炎患者血清 GP73 水平也明显升高, 且随着肝炎损伤程度的加重而增高<sup>[9]</sup>, GP73 在 ALT 正常或轻度升高的慢性乙型肝炎感染患者中也明显增

断值为 66.17  $\mu\text{g/L}$ , 122.69 pg/ml, 曲线下面积为 0.764, 0.722。GP73, MIF 联合检测预测原发性肝癌患者预后的曲线下面积为 0.868, 高于单独检测 ( $Z=2.181$ ,  $3.244$ ,  $P=0.029$ ,  $0.001$ )。

### 3 讨论

乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒感染、肝吸虫病、酗酒吸烟、高脂饮食、黄曲霉毒素等是原发性肝癌发病的危险因素, 随着现代抗癌治疗技术的提高, 患者存活时间有所延长, 但是受个体差异、治疗敏感性、基因状态等影响, 加之肝癌病灶血供丰富, 癌细胞侵袭能力强, 治疗过程中容易发生肿瘤的复发或转移, 整体预后情况较差<sup>[7]</sup>。早期诊断、早期治疗有助于延长患者生存期, 改善生存质量。

高, GP73 可鉴别肝炎和肝纤维化<sup>[10]</sup>。GP73 被认为是肝脏损伤的敏感性指标<sup>[11]</sup>。本研究结果表明原发性肝癌患者血清 GP73 水平明显高于肝良性肿瘤组和健康对照组, 且 GP73 水平与原发性肝癌 TNM 分期和预后有关。KE 等人<sup>[12]</sup>报道也显示 GP73 是原发性肝癌患者肝切除术后短期预后的预测因子。分析 GP73 参与原发性肝癌的机制为: GP73 是负性免疫调控因子, 过表达 GP73 通过抑制宿主免疫反应, 促进肝炎病毒感染<sup>[13]</sup>, GP73 还可促使炎症因子白细胞介素-6、白细胞介素 1 $\beta$ 、转化生长因子- $\beta$  等释放, 诱发肝组织炎症性损伤, 进而加重肝脏组织坏死和硬化<sup>[14]</sup>, 诱导肝细胞恶变和进展。

MIF 是调节单核细胞迁移的促炎因子, 主要由活化 T 淋巴细胞分泌, 参与固有和适应性免疫, 与全身性感染和败血症、自身免疫性疾病、癌症和代谢紊乱等多种疾病发病有关<sup>[15]</sup>。现有研究显示, 白癜风患者血清 MIF 水平明显升高, MIF 水平与白癜风持续时间、严重程度呈正相关<sup>[16]</sup>, MIF 可促使促炎因子释放, 诱导滑膜成纤维细胞增殖, 中性粒细胞趋化和破骨细胞分化, 加重类风湿关节炎疾病活

动度和骨侵蚀<sup>[17]</sup>。在肝脏疾病中, MIF 发挥促氧化、促炎作用, 靶向 MIF 治疗可减轻肝脏中的氧化应激和炎症反应<sup>[18]</sup>。MIF 在肿瘤发生和进展中也扮演重要角色, MIF 可抑制 p53 介导的细胞凋亡, 亦可激活 PI3K / Akt 信号通路促使癌细胞增殖, 抑制癌细胞凋亡, 继而促进肿瘤进展<sup>[19]</sup>。MIF 基因启动子 794CATT 多态性与原发性肝癌患者术后生存密切相关<sup>[20]</sup>。本研究发现原发性肝癌患者血清 MIF 水平高于肝良性肿瘤组和健康对照组, MIF 水平与原发性肝癌 TNM 分期以及复发、死亡均有关, 与马晓飞等<sup>[21]</sup>人报道结果一致。推测 MIF 可能通过激活 c-Jun 氨基末端蛋白激酶 1(JNK1) 信号通路<sup>[22]</sup>促使肝癌细胞恶性增殖、侵袭和转移, 导致不良结局的发生。

本研究 ROC 分析结果显示 GP73, MIF 联合诊断原发性肝癌、预测患者预后的效能分别为 0.872, 0.868, 均高于 GP73 和 MIF 单独检测, 说明联合检测原发性肝癌患者血清 GP73, MIF 水平能提供更可靠的信息, 更有助于疾病诊断和预后判断, 值得临床医师借鉴。

综上, 原发性肝癌患者血清 GP73, MIF 水平均增高, 且 GP73, MIF 与 TNM 分期和患者预后均有关, GP73, MIF 均可作为原发性肝癌诊断和预后评估的指标, 而联合各指标更有助于提高诊断效能。本研究局限性在于未观察血清 GP73, MIF 与原发性肝癌临床疗效的关系, 尚需进一步临床研究证实。

#### 参考文献:

- [1] HARTKE J, JOHNSON M, GHABRIL M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2017, 34(2): 153-159.
- [2] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 中国研究型医院学会肝病专业委员会, 中华医学会肝病学分会, 等. 原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020 版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(1): 60-77.  
Professional Committee for Prevention and Control of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases of Chinese Preventive Medicine Association, Committee of Hepatology of Chinese Research Hospital Association, Society of Hepatology of Chinese Medical Association, et al. Guideline for stratified screening and surveillance of primary liver cancer(2020 Edition) [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2021, 43(1): 60-77.
- [3] 周伟平, 杨远. 提高原发性肝癌的规范化诊断水平[J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(5): 430-432.  
ZHOU Weiping, YANG Yuan. Improving the standardized diagnosis level for primary liver cancer [J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2018, 17(5): 430-432.
- [4] 鲁凤民, 张芸. 血清高尔基体糖蛋白 73 在肝硬化

诊断中的应用及其相关机制 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26 ( 5 ) : 321-324.

LU Fengmin, ZHANG Yun. Diagnostic application of serum GP73 and the relevant mechanism in the diagnosis of liver cirrhosis [J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2018, 26(5): 321-324.

- [5] KOH H M, KIM D C. Prognostic significance of macrophage migration inhibitory factor expression in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(32): e21575.
- [6] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(12): 886-895.  
Bureau of Medical Administration, National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Diagnosis, management, and treatment of hepatocellular carcinoma (V2017) [J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2017, 25(12): 886-895.
- [7] 沈海涛, 焦荣红, 陆志成, 等. 原发性肝癌患者外周血 CD39<sup>+</sup>, CD73<sup>+</sup> 调节性 T 细胞和自然杀伤 (NK) 细胞的表达及其与肝损伤的相关性 [J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(1): 10-13.  
SHEN Haitao, JIAO Ronghong, LU Zhicheng, et al. Correlation between the expression of peripheral blood CD39<sup>+</sup> and CD73<sup>+</sup> in regulatory T cells and nature kill cell in patients with hepatocellular carcinoma and liver injury [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(1): 10-13.
- [8] 刘兴晖, 宋惠, 徐莉敏, 等. 乙型肝炎病毒对高尔基体糖蛋白 -73 表达的影响研究 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27(1): 49-50, 126.  
LIU Xinghui, SONG Hui, XU Limin, et al. Study on the effect of hepatitis B virus on the expression of Golgi protein 73 [J]. *Chinese Journal of Health Laboratory Technology*, 2017, 27(1): 49-50, 126.
- [9] 左凌云, 张斌, 钱晶晶, 等. 自身免疫性肝炎患者血清高尔基体糖蛋白 73 的变化特征 [J]. *肝脏*, 2019, 24(9): 1053-1054.  
ZUO Lingyun, ZHANG Bin, QIAN Jingjing, et al. Changes of serum Golgi protein 73 in patients with autoimmune hepatitis [J]. *Chinese Hepatology*, 2019, 24(9): 1053-1054.
- [10] WEI Meijuan, XU Zhengju, PAN Xingnan, et al. Serum GP73 - an additional biochemical marker for liver inflammation in chronic HBV infected patients with normal or slightly raised ALT [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1170.
- [11] 聂东雷, 陈亚晗. 血清高尔基体蛋白 73 与肝脏疾病研究进展 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(8): 735-737.  
NIE Donglei, CHEN Yahan. Progress of the correlation between serum Golgi protein 73 and liver diseases [J]. *Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy*, 2016, 30(8): 735-737.
- [12] KE Mengyun, WU Xiaoning, ZHANG Yao, et al. Serum GP73 predicts posthepatectomy outcomes in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2019, 17(1): 140.