

· 综述 ·

甲胎蛋白异质体在儿童肿瘤中的研究进展

黄一晋 王焕民

100045 首都医科大学附属北京儿童医院肿瘤外科

通信作者:王焕民, Email: wanghuanmin@bch.com.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2017.05.017

【摘要】 甲胎蛋白(alpha-fetal protein, AFP)是一种糖蛋白,自发现伊始,甲胎蛋白一直在相关儿童肿瘤(肝母细胞瘤、卵黄囊瘤、胰母细胞瘤等)的临床诊断中起到重要作用,但诊断作用并不完美,甲胎蛋白有三种异质体(AFP-L1, AFP-L2, AFP-L3),近年来,对其作用机制及功能的研究愈发加深。

【关键词】 甲胎蛋白类; 蛋白质亚型; 肿瘤; 肝胚细胞瘤

Research advances of alpha-fetoprotein variants in pediatric tumors Huang Yijin, Wang Huanmin
Department of Surgical Oncology, Affiliated Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: Wang Huanmin, Email: wanghuanmin@bch.com.cn

【Abstract】 Alpha-fetoprotein (AFP) has been used as an important tumor marker for hepatoblastoma (HB) and malignant germ cell tumors (GCTs) in pediatric patients. With a low diagnostic specificity, it has 3 isoforms of AFP-L1, AFP-L2 and AFP-L3. This review summarizes recent advances in researches on AFP and its variants.

【Key words】 Alpha-fetoprotein; Protein isoforms; Neoplasms; Hepatoblastoma

甲胎蛋白(alpha-fetal protein, AFP)是一种糖蛋白,隶属于超白蛋白家族。在正常情况下,妊娠6周时即可在胎儿及母体血清中出现,主要由卵黄囊(Yolk sac)及胎儿肝细胞(Fetal liver)产生,妊娠12周左右,卵黄囊退化,胎儿肝细胞成为AFP的主要来源,同时AFP含量达到高峰,随着胎儿肝脏细胞的成熟,AFP含量逐渐下降,至足月儿童1岁时,绝大多数患儿体内AFP水平可至正常成年人水平(0~6 μg/L),目前发现在肝母细胞瘤、肝细胞癌、胚胎性肿瘤及部分肝外肿瘤也可合成甲胎蛋白。自发现伊始,AFP作为一种临床肿瘤生物标记物在成人患者肝细胞癌及恶性生殖细胞肿瘤的临床应用方面起到重要的作用。在儿科领域,AFP在胎儿缺陷筛查及肿瘤诊治方面也起到不可或缺的作用,但AFP于儿童肿瘤的诊断特异性及敏感性并不完美,仍需进一步研究。随着对儿童肿瘤机制研究的逐步深入,现已发现AFP并非单一成分,根据其于植物凝集素亲和力的不同,其存在多种异质体,现就AFP功能结构及异质体在儿童肿瘤领域应用综述如下。

一、AFP结构及其生理功能

AFP于1956年首先被发现^[1],它是一种单链糖蛋白,相对分子量为 69×10^3 ,分子结构包括590个氨基酸,其中包括一条单天冬酰胺连接的碳水化合物链(Asn233)^[2-3]。在人胚胎期,AFP主要由卵黄囊、胎儿肝细胞产生^[4-5],在妊娠过程中,最早29d时即可检测到胎儿血清AFP^[6],随即AFP水平快速上升,至10到13周时(即妊娠3个月末左右)达到高峰,胎儿的AFP水平高达3 000~5 000 μg/ml,随即缓慢下降,至胎儿35周时,下降至200~300 μg/ml,最终足月时,

胎儿体内的AFP趋近与50 μg/ml^[7]。在出生后,有研究表明足月新生儿平均AFP水平为48.3 μg/ml,最高可达200 μg/ml,而同期早产儿(<37周)的平均血清AFP为158 μg/ml,在出生后5.1 d内,血清AFP即下降一半^[8]。此后AFP快速下降,至正常足月儿童1岁时,绝大多数儿童体内血清AFP水平可至正常成年人水平(0~6 μg/L)^[9]。需要注意的是,AFP水平与性别无关,但个体差异性很大^[10],即不能单纯凭借AFP数值去轻易诊断疾病。在临床上,AFP被视为一种肿瘤相关的蛋白,长期应用于检查先天性疾病及作为相关肿瘤的血清标记物。现已发现AFP有许多重要的生理功能,其中主要包括:结合及转运配体;双向调节免疫功能^[11-14];生长调节因子^[15];细胞信号传导^[16]及介导细胞凋亡^[17]。

二、AFP异质体

1970年, Purves等^[18]在对原发性肝癌患者血清做淀粉凝胶电泳实验中观察到AFP具有不同的迁移率,造成这种异质性的主要原因是AFP糖链结构的差异,进而提出AFP异质体的概念。现在已明确,AFP并非单一成分,其存在不同的异质体,不同疾病导致的血清AFP升高,这些AFP结构上蛋白部分相同,但AFP基因(AFP gene)表达及糖基化的不同,也就是其分子亚结构的糖链存在不同程度的变异,因此将氨基酸序列相同,而糖链不同的AFP称为AFP异质体(AFP variants),目前研究表明AFP的糖链并非遗传编码,而是依赖于存在于宿主细胞的内质网和高尔基复合物中的整套糖化酶,这些酶存在不同的组织分布,因此卵黄囊来源的AFP和肝脏来源的AFP不同,各种肿瘤细胞所产生的

AFP 存在差异也表明每种肿瘤宿主细胞中糖化酶的性质和数量的不同^[19]。

三、AFP 异质体的检测

目前研究表明,不同病理状态下细胞所产生的 AFP 拥有相同的氨基酸序列,在免疫学上相同。凝集素(lectin)是一类糖结合蛋白,能专一地识别某一特殊结构的单糖或聚糖中特定的糖基序列而与之结合,可根据凝集素的亲和性不同,鉴别 AFP 的来源。常用的凝集素包括刀豆蛋白 A(concanavalin A, Con A)、E 型红腰豆凝集素(phaseolus vulgaris agglutinin, PHA-E)、小扁豆凝集素(lens culinaris agglutinin, LCA)或豌豆凝集素(pisumsativum agglutinin, PSA)等。AFP 由于其糖链上有较多的岩藻糖苷酶,其与植物凝集素刀豆蛋白 A(Con A)和小扁豆素(LCA)有较大的亲和性^[20],临床及研究中多使用这两种植物凝集素。

1. 刀豆蛋白 A 刀豆蛋白 A(Con A)是一种从 *Canavalia ensiformis*(刀豆)中萃取出来的植物凝集素,可与多种糖类包括甘露糖(mannose)、葡萄糖(glucose)、葡萄聚糖(dextran)和糖蛋白上的糖类产生亲和性吸附作用,能沉淀多种糖类,广泛应用于糖蛋白的分离和纯化以及多糖、糖蛋白的糖链结构的研究。在临床实验中,常常使用亲和交叉免疫电泳对 AFP 异质体进行测定。在亲和交叉免疫电泳自显影图中,通常可出现 2 个峰,据 AFP 与 ConA 结合与否可分为结合型 AFP(R 波,距原点近的峰)和非结合型 AFP(NR 波,距原点远的峰),并因含量的多少而出现大小不同峰值,研究表明,良性疾病(良性畸胎瘤、胆道闭锁及正常新生儿)所产生的 AFP 仅有 R 波(结合型 AFP),而原发性肝癌细胞及卵黄囊瘤产生的 AFP 则同时有 R 波及 NR 波(非结合型 AFP)。

2. 小扁豆凝集素 依据 AFP 对小扁豆凝集素亲和力,AFP 被分为 3 种异质体^[21],AFP-L1 不与 LCA 反应,主要出现存在于慢性肝炎和肝硬化中,构成非恶性肝病中总 AFP 的主要部分;AFP-L2 与 LCA 有中度亲和力,主要来源于卵黄囊肿瘤,以及妊娠期孕妇血清中也能检出;以及 AFP-L3 与 LCA 有高度亲和力,AFP-L3 目前研究发现主要由原发性肝癌和肝母细胞瘤产生^[22],AFP-L3 可以用比率方式即 AFP-L3/AFP×100% 来表示^[23],AFP-L3 对于肝细胞癌的诊断已经是公认非常有效的一个指标,FDA 于 2005 年批准检测该指标应用于肝细胞癌诊断,并把 AFP-L3 诊断肝癌的阳性值界定为 10%。而我国于 1999 年第四届全国肝癌学术会议上已通过将 AFP-L3 作为原发性肝癌的肿瘤标记物之一。现国内外已广泛开展对 AFP-L3 的研究及临床应用,研究表明:AFP-L3 上的肽链 232 位天门冬酰胺位点上的 N-乙酰葡萄糖胺(N-acetyl glucosamine)的 α 1-6 岩藻糖(α 1-6 fucoseresidue)能与 LCA 特异性的结合^[24],然而胚胎期中的 AFP 分子几乎无岩藻糖成分,因而可以认为这种分子糖链的异常是糖基化异常的反映。至于 AFP-L3 分子糖链改变的机制尚未阐明。与其他糖蛋白一样,AFP 糖链连接与降解过程是在细胞内经糖基转移酶和(或)水解酶协同作用形成的。而肝癌细胞可能存在某种机制,影响某种或某些作用

于糖链连接与降解的酶,使其发生代谢障碍,则可能导致 AFP 岩藻糖基化增高。肝癌组织 α 1-6 岩藻糖转移酶活性增高与肝癌形成岩藻糖基化 AFP 有关。而 α 1-6 岩藻糖转移酶参与的催化反应是将 GDP-岩藻糖(鸟苷二磷酸-岩藻糖)上的岩藻糖转移至糖蛋白 N-寡糖 N-乙酰氨基葡萄糖残基的还原末端(通过 α 1-6 连接)^[25]。

四、AFP 异质体在儿童肿瘤的临床应用

1. 有助于诊断及鉴别各种良性疾病 血清 AFP 对于诊断或提示恶性肿瘤具有重要意义,可以用于肿瘤早期筛查及诊断、肿瘤分期、监控复发、判断预后、评估治疗效果^[26]。血清 AFP 是诊断儿童肝母细胞瘤、肝细胞癌、性腺或性腺外的卵黄囊瘤、恶性畸胎瘤的重要标准,但是在非肿瘤性肝损伤时,如肝衰竭、病毒性肝炎等,肝细胞的再生也导致 AFP 的升高,反而提示预后良好^[27]。在儿科领域,多种非肿瘤疾病如胆道闭锁、先天性巨结肠、共济失调毛细血管扩张症、遗传性酪氨酸血症等均可引起 AFP 升高。而正常新生儿和小婴儿的血清 AFP 值高于正常值范围,早产儿(<37 周)的 AFP 甚至远远超过正常值范围^[8],这就导致 AFP 解读困难,特别是卵黄囊瘤(yolk sac tumor, YST)和肝母细胞瘤(hepatoblastoma, HB),常常起病于新生儿期^[28],很难与上述肿瘤及非肿瘤疾病鉴别,诊断 YST 及 HB 主要依靠定期复查 AFP 观察其趋势及影像学证据^[29],由于肝母细胞瘤的影像学表现多种多样,并没有固定特征性的表现^[30]。这种情况下应用 AFP 异质体为临床提供有效的辅助诊断证据是个不错的选择,文献报道:应用亲和交叉免疫电泳自显影图技术,利用血清 AFP 与 ConA 凝集素及与 LCA 的亲和力的区别,可将 AFP 分为 3 种疾病类型:①良性肝脏疾病型(BLD);②原发性肝细胞癌型(PHC);③卵黄囊瘤型(YST)^[31-32]。其中肝母细胞瘤属于 PHC 型^[31]。有研究表明应用上述异质体分型在儿童肝癌、肝母细胞瘤、良性肝脏疾病和卵黄囊瘤的诊断中,与临床或病理诊断的符合率达 93%^[33],Kinoshita 等^[34]研究表明,正常新生儿存在生理性的 AFP 升高,但 AFP-L3 异质体不会升高,同时应用 AFP-L3 异质体可区分肝母细胞瘤及良性畸胎瘤。在成人诊断原发性肝细胞癌方面,AFP-L3 已被广泛证实较 AFP 具有更好的敏感性和特异性。此外,研究表明,针对 AFP 阴性的患者(AFP<20 ng/ml),原发性肝细胞癌患者的 AFP-L3 百分比仍会显著升高^[35],对于 HB 患儿,AFP 阴性或<100 ng/ml 被视为预后不良^[36],可否应用 AFP-L3 提高诊疗效果,还需进一步临床对照试验及验证。

2. 预警肿瘤的发生 在成人肝细胞癌患者的诊治过程中,曾有学者对 27 例 AFP 20 ng/ml~400 ng/ml,影像学检查阴性,最后确诊为肝细胞癌的患者进行 AFP-L3 异质体含量的动态观察,发现 AFP-L3 异质体升高较影像学检查阳性早出现 3~28 个月,同时 AFP-L3 阳性预测肝细胞癌发生的正确率为 94%^[37],Shiraki 等^[38]对 AFP-L3 阳性的 HCC 患者进行回顾分析,发现有 41% 的患者 AFP-L3 升高早于影像学检查 12 个月,同时发现 AFP 异质体百分比不受 AFP>

400 ng/ml 作为肝细胞癌诊断标准的限制,可作为早期肝细胞癌的独立诊断因子。而从前文可知,对于肝细胞癌及肝母细胞瘤患儿,体内 AFP 来源均属于 PHC 型,是否同样可以用 AFP 异质体去预测肝母细胞瘤发生,早期在影像学阴性时对 AFP 低浓度的肝母细胞瘤患儿进行 AFP 异质体检测,即可早期预警肝母细胞瘤的发生,这有待进一步前瞻性实验证实。

3. 治疗效果的评价 如果肝母细胞瘤在诊断时能够完全切除,首选是手术切除治疗^[39],同时因为肝母细胞瘤对化疗敏感,临床常常采用含顺铂与阿霉素类联合化疗方案进行术前和术后的化疗^[40],大量文献表明 AFP 可用于评估肝母细胞瘤的化疗效果^[41],另外,术后的 AFP 检测,对于肝母细胞瘤的治疗十分重要,肿瘤完整切除后,AFP 应逐渐下降至正常,如果 AFP 水平长时间不能降至正常,或降低后又反弹,则应该怀疑可能存在肿瘤残余、复发或远处转移,可根据 AFP 变化曲线及时调整治疗策略,如加大化疗剂量、或肝移植等^[42]。AFP-L3 是以百分含量表示,与 AFP 浓度及半衰期无关,这种特质决定了其在肿瘤切除后具有与 AFP 不同的变化特点,临床上检测 AFP-L3 并于术后定期复查以动态观察其变化,在早期发现成人肝细胞癌患者切除后的预后及复发检测具有重要意义^[43]。目前研究表明,较 AFP 而言,同样应用 AFP 异质体可更早的提示肝母细胞瘤及卵黄囊瘤术后的复发。在肝母细胞瘤或卵黄囊瘤患儿中,一般行根治性切除后 1 个月左右,AFP 转阴,AFP-L3 百分比也随之下下降,如果 AFP 明显下降,而 AFP-L3 百分比变化不明显,则提示手术不彻底,可能存在切缘残留、血管癌栓、卫星结节或肝外转移^[34]。可能的因素是主要瘤体切除后,AFP 的主要细胞来源消失,AFP 绝对值减少,但患儿体内仍存在与主要瘤体同源的肿瘤组织产生 AFP-L3。如果术后 AFP-L3 百分比随着 AFP 含量下降,而一段时间后 AFP 含量不下降,而 AFP-L3 百分比下降至正常范围(<10%),则提示手术较彻底,无残留肝炎或者肝细胞再生情况^[34]。

总之,近年来对 AFP 研究逐渐深入,在其结构、生理功能、异质体及临床应用特别是肿瘤方面都取得长足的进步,特别是 AFP 异质体 AFP-L3,在早期诊断、鉴别诊断、疗效评估和预后检测等方面均具有良好的应用前景,随着对其研究的进一步加深,AFP 异质体必将在儿童肿瘤中发挥更重要的作用。

利益冲突 无

作者贡献声明 黄一晋,列第 1 位,实施研究,分析/解释数据,起草文章,对文章的知识性内容作批评性审阅;王焕民,列第 2 位,对文章的知识性内容作批评性审阅,获取研究经费,行政、技术或材料支持,指导,支持性贡献

参 考 文 献

- [1] Bergstrand CG, Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus[J]. Scand J Clin Lab Invest, 1956, 8(2): 174.
- [2] Yoshima H, Mizuochi T, Ishii M, et al. Structure of the asparagine-linked sugar chains of alpha-fetoprotein purified from human ascites fluid[J]. Cancer Res, 1980, 40(11): 4276-4281.
- [3] Mizejewski GJ. Alpha-fetoprotein as a biologic response modifier; relevance to domain and subdomain structure[J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1997, 215(4): 333-362.
- [4] Gitlin D, Perricelli A. Synthesis of serum albumin, prealbumin, alpha-foetoprotein, alpha-1-antitrypsin and transferrin by the human yolk sac [J]. Nature, 1970, 228(5275): 995-997.
- [5] Gitlin D, Perricelli A, Gitlin GM. Synthesis of -fetoprotein by liver, yolk sac, and gastrointestinal tract of the human conceptus[J]. Cancer Res, 1972, 32(5): 979-982.
- [6] Gitlin D, Boesman M. Serum AFP, albumin, and -G-globulin in the human conceptus[J]. J Clin Invest, 1966, 45(11): 1826-1838.
- [7] Gitlin D. Normal biology of alpha-fetoprotein [J]. Ann N Y Acad Sci, 1975, 259: 7-16.
- [8] Blohm ME, Vesterling-Hörner D, Calaminus G, et al. Alpha 1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age[J]. Pediatr Hematol Oncol, 1998, 15(2): 135-142.
- [9] Bader D, Riskin A, Vafsi O, et al. Alpha-fetoprotein in the early neonatal period—a large study and review of the literature [J]. Clin Chim Acta, 2004, 349(1/2): 15-23. DOI: 10. 1016/j. cccn. 2004. 06. 020.
- [10] Ball D, Rose E, Alpert E. Alpha-fetoprotein levels in normal adults[J]. Am J Med Sci, 1992, 303(3): 157-159. .
- [11] Lu CY, Changelian PS, Unanue ER. Alpha-fetoprotein inhibits macrophage expression of Ia antigens[J]. J Immunol, 1984, 132(4): 1722-1727.
- [12] Atemezem A, Mbemba E, Marfaing R, et al. Human α -fetoprotein binds to primary macrophages [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 296(3): 507-514.
- [13] Yachnin S. The immunosuppressive properties of alpha-fetoprotein; a brief overview[J]. Ann N Y Acad Sci, 1983, 417(417): 105-107.
- [14] Matsuura E, Kang Y, Kitakawa H, et al. Modulation of T cell function by alpha-fetoprotein: An in vivo study on porcine thyroid peroxidase-induced experimental autoimmune thyroiditis in transgenic mice producing human alpha-fetoprotein[J]. Tumour Biol, 1999, 20(3): 162-171.
- [15] Toder V, Blank M, Gold-Gefter L, et al. The effect of alpha-fetoprotein on the growth of placental cells in vitro [J]. Placenta, 1983, 4(1): 79-86.
- [16] Newby D, Dalglish G, Lyall F, et al. Alpha-fetoprotein and alpha-fetoprotein receptor expression in the normal human placenta at term [J]. Placenta, 2005, 26(2/3): 190-200. DOI: 10. 1016/j. placenta. 2004. 06. 005.
- [17] Li M, Li H, Li C, et al. Alpha fetoprotein is a novel protein-binding partner for caspase-3 and blocks the apoptotic signaling pathway in human hepatoma cells[J]. Int J Cancer, 2009, 124(12): 2845-2854. DOI: 10. 1002/ijc. 24272.
- [18] Purves LR, Van D, Bersohn I. Variants of alpha-fetoprotein [J]. Lancet, 1970, 2(7670): 464-465.
- [19] Lazarevich NL. Molecular mechanisms of alpha-fetoprotein gene expression[J]. Biochemistry (Mosc), 2000, 65(1): 117-133.
- [20] Zhao YJ, Ju Q, Li GC. Tumor markers for hepatocellular carcinoma[J]. Molecular and clinical oncology, 2013, 1(4): 593-

598. DOI:10.3892/mco.2013.119.
- [21] Breborowicz J, Mackiewicz A, Breborowicz D. Microheterogeneity of alpha-fetoprotein in patient serum as demonstrated by lectin affino-electrophoresis [J]. Scand J Immunol, 1981, 14(1):15-20.
- [22] Taketa K. Alpha-fetoprotein: reevaluation in hepatology [J]. Hepatology, 1990, 12(6):1420-1432.
- [23] 张爱英, 陈怡, 侯传浩, 等. 甲胎蛋白异质体分离方法的优化 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(24):4630-4633. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.24.006.
Zhang AY, Chen Y, Hou CH, et al. The optimization of alpha-fetoprotein variants (AFP-L3) test [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2014, 14(24):4630-4633. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.24.006.
- [24] Ming-Qing DM, Hutchinson WL, Johnson PJ, et al. Differential alpha-fetoprotein lectin binding in hepatocellular carcinoma. Diagnostic utility at low serum levels [J]. Cancer, 1991, 67(2):476-480.
- [25] Mita Y, Aoyagi Y, Suda T, et al. Plasma fucosyltransferase activity in patients with hepatocellular carcinoma, with special reference to correlation with fucosylated species of alpha-fetoprotein [J]. J Hepatol, 2000, 32(6):946-954.
- [26] Debruyne EN, Delanghe JR. Diagnosing and monitoring hepatocellular carcinoma with alpha-fetoprotein: new aspects and applications [J]. Clin Chim Acta, 2008, 395(1/2):19-26. DOI:10.1016/j.cca.2008.05.010.
- [27] Schmidt LE, Dalhoff K. Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury [J]. Hepatology, 2005, 41(1):26-31. DOI:10.1002/hep.20511.
- [28] 柳龚堡, 刘百慧, 马阳阳, 等. 八例新生儿肝母细胞瘤病例分析并文献回顾 [J]. 中华小儿外科杂志, 2015, 36(4):269-272. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2015.04.007.
Liu GB, Liu BH, Ma YY, et al. Neonatal hepatoblastoma: a report of 8 cases with a literature review [J]. Chin J Pediatr Surg, 2015, 36(4):269-272. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2015.04.007.
- [29] Clericuzio CL, Chen E, Mcneil DE, et al. Serum alpha-fetoprotein screening for hepatoblastoma in children with Beckwith-Wiedemann syndrome or isolated hemihyperplasia [J]. J Pediatr, 2003, 143(2):270-272. DOI:10.1067/S0022-3476(03)00306-8.
- [30] Thompson PA, Chintagumpala M. Renal and hepatic tumors in the neonatal period [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2012, 17(4):216-221.
- [31] Tsuchida Y, Terada M, Honna T, et al. The role of subfractionation of alpha-fetoprotein in the treatment of pediatric surgical patients [J]. J Pediatr Surg, 1997, 32(3):514-517.
- [32] Ishiguro T, Tsuchida Y. Clinical significance of serum alpha-fetoprotein subfractionation in pediatric diseases [J]. Acta Paediatr, 1994, 83(7):709-713.
- [33] Ishiguro T, Sakaguchi H, Fukui M, et al. Alpha-fetoprotein subfractions in amniotic fluid identified by a modification of the method of concanavalin A, lentil lectin or phytohemagglutinin-E affinity crossed-line immunoelectrophoresis [J]. Tumour Biol, 1985, 6(3):195-205.
- [34] Kinoshita Y, Tajiri T, Souzaki R, et al. Diagnostic value of lectin reactive alpha-fetoprotein for neonfantile hepatic tumors and malignant germ cell tumors: preliminary study [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2008, 30(6):447-450. DOI:10.1097/MPH.0b013e31816916ad.
- [35] 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 Journal of Gastroenterology, 2013, 19(3):339-346. DOI:10.3748/wjg.v19.i3.339.
- [36] De foris M, Brugieres L, Zimmermann A, et al. Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: the SIOPEL group experience [J]. Eur J Cancer, 2008, 44(4):545-550. DOI:10.1016/j.ejca.2007.11.022.
- [37] Tu Z, Yin Z, Wu M. Prospective study on the diagnosis of hepatocellular carcinoma by using alpha-fetoprotein reactive to lentil lectin [J]. Chin Med Sci J, 1992, 7(4):191-196.
- [38] Shiraki K, Takase K, Tameda Y, et al. A clinical study of lectin-reactive alpha-fetoprotein as an early indicator of hepatocellular carcinoma in the follow-up of cirrhotic patients [J]. Hepatology, 1995, 22(3):802-807.
- [39] 葛军涛, 李龙, 乔国梁, 等. 影响肝母细胞瘤预后的危险因素分析 [J]. 中华小儿外科杂志, 2014, 35(12):918-922. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2014.12.009.
Ge JT, Li L, Qiao GL, et al. Analyses of risk factors affecting the prognosis of hepatoblastoma [J]. Chin J Pediatr Surg, 2014, 35(12):918-922. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2014.12.009.
- [40] Von Schweinitz D. Hepatoblastoma: recent developments in research and treatment [J]. Semin Pediatr Surg, 2012, 21(1):21-30. DOI:10.1053/j.sempedsurg.2011.10.011.
- [41] Hnl I. Defining hepatoblastoma responsiveness to induction therapy as measured by tumor volume and serum alpha-fetoprotein kinetics [J]. J Pediatr Surg, 2010, 45(1):121-128.
- [42] Koh KN, Park M, Kim BE, et al. Prognostic implications of serum alpha-fetoprotein response during treatment of hepatoblastoma [J]. Pediatr Blood Cancer, 2011, 57(4):554-560. DOI:10.1002/pbc.23069.
- [43] Zhang XF, Yin ZF, Wang K, et al. Changes of serum alpha-fetoprotein and alpha-fetoprotein-L3 after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: prognostic significance [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2012, 11(6):618-623.

(收稿日期:2016-11-02)