

附录

表 1 cfDNA 联合型液体活检诊断肝癌研究汇总
Table 1 Summary of studies on diagnosis of liver cancer by cfDNA combined liquid biopsy

年份	作者	检测面板	病例数	HCC 临床分期	重要检测技术	截断值	主要研究结果 (敏感度/特异度/AUC)
2018 年	Yan 等 ^[19]	HCC 指数 = $\exp(HX) / [1 + \exp(HX)]$; HX = $0.246 \times \text{年龄} + 0.006 \times \text{AFP} + 0.098 \times \text{cfDNA 总浓度}$	HCC:24 例 CLD:62 例	BCLC A 期:14 例 BCLC B 期:8 例 BCLC C 期:2 例	Qubit 法	AFP > 80.5 ng/mL; cfDNA 总浓度 > 30 ng/mL	cfDNA 总浓度:63%/94%/0.82 AFP:48%/93%/0.67 HCC 指数:87%/100%/0.98
2016 年	Huang 等 ^[20]	cfDNA 完整性分析	HCC:53 例 CLD:15 例 健康对照:22 例	BCLC A 期:45 例 BCLC B 期:8 例	PCR 技术	AFP > 20 ng/mL	cfDNA 完整性分析:43%/100%/0.71 AFP:51%/100%/0.61 cfDNA 完整性分析 + AFP:79%/100%/0.85
2020 年	Tao 等 ^[21]	体细胞拷贝数畸变	HCC:262 例 CLD:257 例	训练队列: BCLC 0 ~ A 期:73 例 BCLC B ~ D 期: 35 例 验证队列: 均为 BCLC 0 ~ A 期	SCNA 分析 (低 深度全基因组测 序 WGS)	AFP > 25 ng/mL	体细胞拷贝数畸变:70%/95%/0.89
2016 年	Liao 等 ^[22]	cfDNA 突变分析: TERT、 CTNNB1、TP53 突变	HCC:41 例 健康对照:10 例	TNM I/II 期:24 例 TNM III/IV 期:17 例	首次应用高通量 测序平台 Illumi- naMiSeq	AFP > 20 ng/mL	cfDNA 突变分析:23%/90% (高 AFP 组) cfDNA 突变分析:13%/90% (低 AFP 组) 统计分析认为 cfDNA 突变与浓度分 析无相关性
2019 年	An 等 ^[23]	cfDNA 突变面板 (包括 354 个突变基因)	HCC:26 例 CLD:20 例	TNM I 期:20 例 TNM II/III 期:6 例	NGS	AFP > 400 ng/mL	cfDNA 总浓度:0.87; cfDNA 突变面 板:0.88 着重分析 cfDNA 谱和肿瘤组织测序 的突变验证
2019 年	Qu 等 ^[24]	HCCscreen:cfDNA 突变分析 (TP53、CTNNB1、AXIN1、 TERT) + cfDNA 定量分析 + HBV 整合 + AFP + PIVKA + 年龄 + 性别	HBsAg 阳性者: 训练队列 176 例 验证队列 331 例	UK	PCR	AFP > 400 ng/mL	HCCscreen:98%/100% (随访至 2019 年) HCCscreen:88%/93% (随访至 2021 年) 验证队列为前瞻性研究
2019 年	Xiong 等 ^[25]	11 种 cfDNA 突变: TP53、CT- NB1、AXIN 1、JAK 1、Eps 15、 CACNA2D4、ARID1A、FLCN、 SETD 2、PTEN 和 BUB1B	HCC:37 例 健康对照:6 例	UK	NGS 文库, PCR 技术	AFP > 40 ng/mL	cfDNA 突变谱:65%/100%/0.92 cfDNA 突变谱 + AFP:53%/100%/ 0.86

续表 1

年份	作者	检测面板	病例数	HCC 临床分期	重要检测技术	截断值	主要研究结果 (敏感度/特异度/AUC)
2019 年	Cai 等 ^[26]	wd 评分(基于 5 - hmC 的 32 个基因面板)	HCC:1204 例 CLD:392 例 健康对照:958 例	BCLC 0 ~ A 期	5 - hmC - Seal 技术(检测 cfDNA 全基因组 5 - 羟甲基胞嘧啶)	UK	训练队列:90%/79%/0.92 验证队列:83%/76%/0.88
2021 年	Cai 等 ^[27]	HCC 诊断评分:5 - hmC 诊断模型(wd 评分)、AFP、PIVKA	HCC:135 例 CLD:62 例 健康对照:165 例	TNM I/II 期:107 例 TNM III 期:28 例	5 - hmC 序列分析	AFP > 20 ng/mL; PIVKA > 40 ng/mL	HCC 诊断评分:79%/91%/0.92 (训练队列) HCC 诊断评分:94%/78%/0.95 (验证队列)
2011 年	Lizuka 等 ^[28]	混合检测器:SPINT2 甲基化 + SRD5A2 甲基化 + AFP + PIVKA	HCC:220 例 CLD:202 例	TNM I/II 期:107 例 TNM III/IV 期:113 例	MSP	AFP > 20 ng/mL; PIVKA > 40 ng/mL	AFP:57.4%/85.7% PIVKA:60.2%/89.3% 混合检测器:73.2%/87.7%
2013 年	Sun 等 ^[29]	TFP12 甲基化	HCC:43 例 CLD:24 例 健康对照:26 例	TNM I/II 期:25 例 TNM III/IV 期:18 例	MSP	AFP > 400 ng/mL	TFP12 甲基化:47%/83% (HCC 与 CLD 对照) TFP12 甲基化:47%/81% (HCC 与健康人群对照) AFP:54% TFP12 甲基化 + AFP:61%
2014 年	Li 等 ^[30]	IGFBP7 启动子甲基化	HCC:136 例 CLD:46 例 健康对照:35 例	TNM I/II 期:69 例 TNM III/IV 期:67 例	MSP	AFP > 20 ng/mL	IGFBP7 启动子甲基化:65%/83%/0.74 AFP:57%/52%/0.62 IGFBP7 启动子甲基化 + AFP:85%/41%
2014 年	Kuo 等 ^[31]	HOXA9 超甲基化	HCC:40 例 CLD:34 例	UK	Q - MSP	AFP > 10 ng/mL	HOXA9 超甲基化:73%/97% AFP:76% HOXA9 超甲基化 + AFP:95%/97%
2014 年	Ji 等 ^[32]	MT1M + MT1G 启动子甲基化	HCC:121 例 CLD:37 例 健康对照:31 例	TNM I / II 期: 64 例 TNM III / IV 期: 57 例	MSP	AFP > 20 ng/mL	MT1M 启动子甲基化:50%/95% (HCC 与 CLD 对照) MT1G 启动子甲基化:69%/84% (HCC 与 CLD 对照) AFP:56%/62%/0.75 (HCC 与健康人群对照) MT1M + MT1G 启动子甲基化:90%/81%/0.86 (HCC 与 CLD 对照) MT1M + MT1G 启动子甲基化:91%/84% (HCC 与健康人群对照)

续表 1

年份	作者	检测面板	病例数	HCC 临床分期	重要检测技术	截断值	主要研究结果 (敏感度/特异度/AUC)
2014 年	Han 等 ^[33]	TGR5 启动子甲基化	HCC:160 例 CLD:88 例 健康对照:45 例	TNM I/II期:94 例 TNM III/IV期:66 例	MSP	AFP > 200 ng/mL	TGR5 启动子甲基化:48.1%/86.3%/0.67 AFP:30.6%/92.1%/0.63 TGR5 启动子甲基化 + AFP:68.1%/78.4%
2014 年	Huang 等 ^[34]	INK4A 甲基化	HCC:66 例 CLD:43 例	TNM I/II期:31 例 TNM III/IV期:32 例	MSP	AFP > 200 ng/mL	INK4A 甲基化:74.2% AFP:45.5% INK4A 甲基化 + AFP:80.3%
2015 年	Wen 等 ^[35]	甲基化模型 I (RGS10、ST8SIA6、RUNX2、VIM) 甲基化模型 II (15 种甲基化标记)	HCC:36 例 CLD:17 例 健康对照:38 例	TNM I/II期:22 例 TNM III/IV期:14 例	MCTA - Seq 法	AFP > 20 ng/mL	甲基化模型 I 或 II 阳性:93%/91% (训练队列) 甲基化模型 I 或 II 阳性:100%/80% (验证队列) 甲基化模型 I 和 II 阳性:85%/100% (训练队列) 甲基化模型 I 和 II 阳性:56%/100% (验证队列)
2016 年	Dou 等 ^[36]	联合启动子甲基化:CDH1、DNMT3b、ESR1	HCC:183 例 CLD:173 例 健康对照:50 例	UK	MSP	UK	单基因启动子甲基化:0.75 CDH1 + DNMT3b + ESR1 联合甲基化:84%/66%/0.73
2017 年	Lu 等 ^[37]	APC + COX2 + RASSF1A + miR - 203 甲基化模型	HCC:203 例 CLD:104 例 健康对照:50 例	TNM I/II期:143 例 TNM III/IV期:37 例	MSP	AFP > 20 ng/mL	APC 甲基化:0.64 COX2 甲基化:0.76 RASSF1A 甲基化:0.67 miR - 203 甲基化:0.55 AFP:51%/62%/0.56 甲基化模型:84%/83%/0.87
2017 年	Dong 等 ^[38]	多启动子甲基化:RASSF1A、APC、BVES、TIMP3、GSTP1、HOXA9	HCC:98 例 CLD:165 例 健康对照:80 例	UK	MSP	AFP > 20 ng/mL	多启动子甲基化:74%/91%/0.83 (HCC 与 CLD 对照) 多启动子甲基化 + AFP:84%/79%/0.85 (HCC 与 CLD 对照)
2017 年	Hu 等 ^[39]	UBE2Q1 低甲基化	HCC:80 例 CLD:80 例 健康对照:20 例	TNM I/II期:34 例 TNM III/IV期:46 例	MSP	AFP > 200 ng/mL	UBE2Q1 低甲基化:66%/58%/0.62 AFP:0.67 UBE2Q1 低甲基化 + AFP:54%/88%/0.76
2019 年	Kisiel 等 ^[40]	MDMs(甲基化标记面板):HOXA1、EMX1、AK055957、ECE1、PFKP、CLEC11A	HCC:95 例 CLD:51 例 健康对照:98 例	BCLC 0 ~ A 期:46 例 BCLC B ~ D 期:49 例	MSP	AFP > 10 ng/mL	MDM:0.94 AFP:60%/91%/0.8 MDM + AFP:95%/92%/0.95

续表 1

年份	作者		检测面板	病例数	HCC 临床分期	重要检测技术	截断值	主要研究结果 (敏感度/特异度/AUC)
2020 年	Chalasanani 等 ^[41]	NP	联合检测面板: MDM (HOXA1、EMX1、TSPYL5) + B3GALT6 甲基化 + AFP + AFP-L3	HCC:135 例 健康对照:302 例	BCLC 0 ~ A 期:76 例 BCLC B ~ D 期: 59 例	PCR	AFP >20 ng/mL; AFP-L3 >10%	AFP:21%/98%/0.81 AFP-L3:40%/93%/0.81 联合检测面板:71%/90%/0.92
2020 年	Elsewify 等 ^[42]	WAE	血清甲基化 MP16	HCC:95 例 CLD:105 例 健康对照:30 例	UK	QPCR	AFP >400 ng/mL	MP16:51%/80%/0.7 MP16 + AFP:100%/76%/0.87

注:AUC,ROC 曲线下面积;HCC,肝细胞癌;CLD,慢性肝病;UK,不详;Qubit,量子位;QPCR,荧光定量聚合酶链式反应;MSP,甲基化特异性聚合酶链式反应;MCTA-Seq,甲基化的 CpG 扩增和测序。