

· 论 著 ·

血清 PIVKA-II 与 AFP 联合检测在原发性肝癌临床诊断中的应用*

文小艳, 欧明林, 陈洁晶, 刘凤英, 薛 雯, 向 祯, 杨桂淇[△](中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院检验科/广西代谢性疾病研究
重点实验室, 广西桂林 541002)

摘要:目的 探讨血清异常凝血酶原(PIVKA-II)与甲胎蛋白(AFP)联合检测对原发性肝癌(PHC)患者的临床诊断价值。方法 收集 2016 年 2 月至 2018 年 1 月在该院住院的 607 例患者血清,其中有 141 例 PHC 患者(PHC 组),152 例肝硬化患者(肝硬化组),164 例慢性乙型肝炎患者(慢性乙型肝炎组)和 150 例体检健康者(健康对照组)。对 4 组血清标本的 PIVKA-II 和 AFP 水平进行检测,利用 SPSS17.0 分析软件对本研究的所有检测数据进行统计学分析。结果 PHC 组血清 PIVKA-II 和 AFP 水平均较肝硬化组、慢性乙型肝炎组和健康对照组更高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。血清 PIVKA-II 单项诊断 PHC 的灵敏度为 78.72%,特异度为 78.76%;血清 AFP 单项诊断 PHC 的灵敏度为 68.09%,特异度为 85.62%。PIVKA-II 与 AFP 进行联合检测时的灵敏度为 83.69%,与单独 AFP 检测比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.379, P < 0.05$)。结论 血清 PIVKA-II 在临床上对 PHC 诊断的灵敏度较 AFP 的灵敏度高,与 AFP 进行联合检测可提高对 PHC 诊断的灵敏度和特异度,为临床诊断提供重要依据。

关键词:甲胎蛋白; 异常凝血酶原; 原发性肝癌; 临床诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.13.014

中图法分类号:R735.7

文章编号:1673-4130(2020)13-1594-04

文献标识码:A

Application of serum PIVKA-II and AFP in clinical diagnosis of primary hepatocellular carcinoma*

WEN Xiaoyan, OU Minglin, CHEN Jiejing, LIU Fengying, XUE Wen,
XIANG Zhen, YANG Guiqi[△](Department of Clinical Laboratory of No. 924 Hospital of Chinese PLA/Guangxi
Key Laboratory of Metabolic Diseases Research, Guilin, Guangxi 541002, China)

Abstract: Objective To investigate the significance of serum prothrombin induced by vitamin K absence-II (PIVKA-II) and alpha-fetoprotein (AFP) in clinical diagnosis of primary hepatocellular carcinoma (PHC). **Methods** A total of 607 samples from February 2016 to January 2018 were collected, including 141 cases of PHC (PHC group), 152 cases of liver cirrhosis (liver cirrhosis group), 164 cases with chronic hepatitis B (chronic hepatitis B group) and 150 cases of healthy controls (healthy control group). The levels of PIVKA-II and AFP in the serum samples of each group were measured, and all the data of this study were analyzed by SPSS17.0 software. **Results** The levels of serum PIVKA-II and AFP in PHC group were significantly higher than those in liver cirrhosis group, chronic hepatitis B group and healthy control group ($P < 0.01$). The the sensitivity and specificity of serum PIVKA-II were 78.72% and 78.76% for diagnosis of PHC, respectively, and sensitivity and specificity of serum AFP were 68.09% and 85.62% for diagnosis of PHC, respectively. The sensitivity of PIVKA-II combined with AFP was 83.69%, which compared with AFP alone, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 9.379, P < 0.05$). **Conclusion** The sensitivity of serum PIVKA-II in clinical diagnosis of PHC was higher than that of AFP. Combination of serum PIVKA-II with AFP can improve the diagnostic sensitivity and specificity for diagnosis of PHC, and provide an important basis for clinical diagnosis.

Key words: alpha-fetoprotein; prothrombin induced by vitamin K absence-II; primary hepatocellular carcinoma; clinical diagnosis

* 基金项目:广西重点实验室建设项目(17-259-57)。

作者简介:文小艳,女,主管技师,主要从事临床生化、微生物学和免疫学检验研究。△ 通信作者, E-mail:498553290@qq.com。

本文引用格式:文小艳,欧明林,陈洁晶,等.血清 PIVKA-II 与 AFP 联合检测在原发性肝癌临床诊断中的应用[J].国际检验医学杂志, 2020,41(13):1594-1597.

原发性肝癌(PhC)是临床上较为常见的一种肝脏恶性肿瘤,该病发病隐匿,发现时很多已发展到中、晚期,病死率高,其死亡率在肿瘤死亡率中位列第 3 位^[1-2]。由于肝癌预后效果不是很好,因此,早发现、早治疗可提高 PhC 患者的生存率,并可在一定程度上改善其生存质量,这已成为医学研究的一个重点^[3]。目前,肝癌的确诊需通过常规的影像学和病理学等方式,且肝病理组织活检具有一定的难度和创伤性,既不利于疾病普查,又增加了肝癌早期筛查的难度^[4-5]。

近年来,有文献报道,异常凝血酶原(PIVKA-II)在 PhC 早期诊断中具有较高的特异度(87%~96%),而灵敏度为 28%~89%^[6-8]。此外,有文献报道,将 PIVKA-II 与 AFP 进行联合检测可明显提高 PhC 诊断的灵敏度和特异度,同时对肿瘤高危人群的筛查、辅助诊断和疗效的动态监测等都有重要的意义^[9]。本研究主要探讨 PIVKA-II 和 AFP 单独检测和联合检测在 PhC 诊断中的意义,为临床诊断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 2 月至 2018 年 1 月在本院肿瘤科、肾脏科、肝胆外科的住院患者及体检健康人群,共分为 4 个组。(1)PhC 组:经本院病理诊断初诊且未行手术的 PhC 患者 141 例,其中男 123 例,女 18 例,年龄 20~79 岁,平均(52.56±12.05)岁;(2)肝硬化组:152 例经临床确诊的肝硬化患者,其中男 112 例,女 40 例,年龄 24~82 岁,平均(53.84±11.29)岁;(3)慢性乙型肝炎组:164 例经临床确诊为慢性乙型肝炎的患者,其中男 124 例,女 40 例,年龄 21~78 岁,平均(43.37±11.21)岁;(4)健康对照组:于本院健康管理中心进行体检各项指标均正常且无其他疾病的体检健康者 150 例,其中男 94 例,女 56 例,年龄 19~65 岁,平均(44.67±10.95)岁。本次研究的使用对象为人体血液,涉及医学伦理学范畴,笔者已严格按照医学伦理学相关管理规定对其进行医学伦理学审查,并在本院伦理委员会监督之下开展相关研究工作,确保研究符合伦理委员会相关规定,维护患者权益,各组研究对象的性别、年龄等临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 仪器与试剂

使用日本富士瑞必欧公司生产 LUMIPULSE G1200 全自动免疫分析仪及其配套的检测试剂盒对受试者的血清 PIVKA-II 和 AFP 水平进行检测,电动离心机(上海安亭),PIVKA-II 的参考区间为 ≤ 40 mAU/mL,AFP 的参考区间为 ≤ 20 ng/mL。

1.3 方法

1.3.1 标本采集

所有受试者于次日早晨空腹抽取

肘部静脉血 3 mL 于促凝管(生化管)中,抽血前避免饮酒、喝咖啡、抽烟,并且禁用抗菌药物、维生素 K 拮抗剂等,常规送检,3 500 r/min,离心 10 min,取血清上清液用于 PIVKA-II 和 AFP 水平的检测。

1.3.2 检测方法

所有研究对象的血清 PIVKA-II 和 AFP 水平检测均使用 LUMIPULSE G1200 全自动免疫分析仪及其配套的检测试剂盒进行检测,且血清 PIVKA-II 和 AFP 水平的检测严格按照仪器及其试剂的使用说明书进行。在进行研究对象的血液标本检测时先进行校准品和质控检测,质控在控方可对血液标本进行检测。

1.3.3 观察指标

观察并比较各组血清 PIVKA-II 和 AFP 水平,比较单独检测样本血清 PIVKA-II 和 AFP 水平确诊 PhC 及两者联合检测同时表现为阳性诊断 PhC 的情况;同时对所有 PhC 患者的血清 PIVKA-II 和 AFP 的特异度与灵敏度进行对比。

1.4 统计学处理

应用 SPSS17.0 分析软件对所获得的检测数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验进行比较,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清标本间 PIVKA-II、AFP 的检测结果分析

PhC 组血清样本中的 PIVKA-II 和 AFP 水平明显较肝硬化组、慢性乙型肝炎组和健康对照组高,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

表 1 各组血清标本 PIVKA-II、AFP 的检测
结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PIVKA-II(mAU/mL)	AFP(ng/mL)
PhC 组	141	20 571.18±19 765.22 ^a	833.14±829.62 ^a
肝硬化组	152	1 308.62±2 166.88 ^{ab}	157.41±347.70 ^{ab}
慢性乙型肝炎组	164	35.44±33.53 ^{ab}	19.25±27.88 ^{ab}
健康对照组	150	28.15±5.82 ^b	5.89±5.36 ^b

注:与健康对照组比较,^a $P<0.01$;与 PhC 组比较,^b $P<0.01$ 。

2.2 各组血清标本 PIVKA-II、AFP 检测结果阳性率比较

在 141 例 PhC 组患者中,PIVKA-II 检出阳性 111 例(阳性率为 78.72%),AFP 检出阳性 96 例(阳性率为 68.09%),在 PhC 患者的临床诊断中两者的阳性率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.09, P = 0.043$)。在 466 例非 PhC 组患者血清样本中,PIVKA-II 检出阳性 99 例(阳性率为 21.24%),AFP 检出阳性 67 例(阳性率为 14.38%),在非 PhC 患者中 PIVKA-II 和 AFP 检出阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.51, P = 0.006$)。见表 2。

2.3 血清标本 PIVKA-II、AFP 单项与联合检测对 PhC 的诊断价值

在选取的 607 例患者中,用 PIV-

KA-Ⅱ水平检测出真阳性的有 111 例,真阴性 367 例,假阳性 99 例,假阴性 30 例,计算出其灵敏度和特异度分别为 78.72%、78.76%。用 AFP 检测出真阳性 96 例,真阴性 399 例,假阳性 67 例,假阴性 45 例,其灵敏度和特异度分别为 68.09%、85.62%。血清 PIVKA-Ⅱ与 AFP 联合检测结果发现,血清 PIVKA-Ⅱ与 AFP 两者均为阳性时,其灵敏度和特异度分别

为 63.12%、90.99%;血清 PIVKA-Ⅱ和 AFP 任意一项检测出阳性时,其灵敏度和特异度分别为 83.69%、75.54%。血清 PIVKA-Ⅱ与 AFP 联合检测 2 的灵敏度较单独检测 PIVKA-Ⅱ的灵敏度升高了 4.97%,与单独检测 AFP 比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.38, P < 0.05$)。见表 3。

表 2 各组血清标本 PIVKA-Ⅱ、AFP 检测结果阳性率比较[n(%)]

组别	n	PIVKA-Ⅱ 阳性	AFP 阳性	PIVKA-Ⅱ 和 AFP 阳性	PIVKA-Ⅱ 或 AFP 阳性
PHC 组	141	111(78.72)	96(68.09)	89(63.12)	118(83.69)
肝硬化组	152	67(44.08)	41(26.97)	28(18.42)	75(49.34)
慢性乙型肝炎组	164	29(17.68)	24(14.63)	14(8.54)	34(20.73)
健康对照组	150	3(2.00)	2(1.33)	0(0.00)	5(3.33)

表 3 血清标本 PIVKA-Ⅱ、AFP 单项与联合检测的灵敏度和特异度比较(%)

检测方法	灵敏度	特异度
AFP	68.09	85.62
PIVKA-Ⅱ	78.72 ^a	78.76
PIVKA-Ⅱ + AFP 联合检测 1	63.12	90.99 ^{ab}
PIVKA-Ⅱ + AFP 联合检测 2	83.69 ^a	75.54

注:项目组合中,PIVKA-Ⅱ + AFP 联合检测 1 指 PIVKA-Ⅱ 和 AFP 检测结果两项均为阳性则定义为阳性;PIVKA-Ⅱ + AFP 联合检测 2 指 PIVKA-Ⅱ 和 AFP 检测结果只要有 1 项为阳性即为阳性;与 AFP 比较,^a $P < 0.05$;与 PIVKA-Ⅱ 比较,^b $P < 0.05$ 。

3 讨 论

PHC 是我国引起癌症死亡的一种常见的肝脏恶性肿瘤,其发病率高,病情进展快,且 PHC 起病比较隐匿,大多数患者在发病早期并没有表现出典型的临床症状,一旦发现时多数已发展到中期甚至是晚期,另外部分患者还并发其他如肝肾功能损伤等严重疾病,通过手术切除其治愈率低并且容易发生复发或转移,对患者的生命健康和生活品质造成重大影响^[10-11]。因此,临床上如能够对肝癌做到早发现、早治疗,将对患者生存率及其生活质量的提高具有重要的价值^[12]。

目前,临床上对 PHC 的诊断主要是通过影像学检查、病理检查及血清肿瘤标志物检测等项目相结合。虽然血清 AFP 在 PHC 的诊断中具有重要临床价值,但由于其灵敏度、特异度偏低而存在一定的局限性,并且在肝硬化患者、部分肿瘤和慢性乙型肝炎患者的血清中,其 AFP 水平也会超出正常参考范围,造成临床诊断 PHC 时容易出现误诊和漏诊现象,而不能很好地满足临床的需求^[13-15]。有研究报道在部

分 PHC 患者中,其血清 PIVKA-Ⅱ的水平升高明显,表现出较高的灵敏度和特异度,可提高对 PHC 的早期筛查率、早期诊断率^[2,16]。本研究结果显示,PHC 组的血清 PIVKA-Ⅱ和 AFP 水平明显较肝硬化组、慢性乙型肝炎组及健康对照组更高($P < 0.05$),与相关研究报道结果相一致^[17-18],这提示 PIVKA-Ⅱ和 AFP 这两项指标对 PHC 的鉴别诊断具有重要的临床价值,可作为 PHC 筛查的新型肿瘤标志物。

本研究结果显示,在 PHC 患者的诊断中 PIVKA-Ⅱ检出的阳性率为 78.72%,AFP 检出的阳性率为 68.09%,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.09, P < 0.05$),说明单独检测血清 PIVKA-Ⅱ水平比单独检测 AFP 水平对 PHC 具有更高的诊断效能,与国外相关文献报道一致^[6-8]。另外,笔者通过比较血清 PIVKA-Ⅱ和 AFP 水平单独检测及联合检测试验对 PHC 的诊断价值发现,血清 PIVKA-Ⅱ单独检测的灵敏度明显较 AFP 高。PIVKA-Ⅱ与 AFP 联合检测 2 较单独检测 AFP 的灵敏度升高 15.60%,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.38, P < 0.05$),较单独检测 PIVKA-Ⅱ水平的灵敏度升高了 4.97%,与李鹏等^[19]报道的结果一致,联合检测既提高了 PHC 的诊断效能,又减少临床对 PHC 的误诊、漏诊。同时由表 3 可见采用 PIVKA-Ⅱ和 AFP 联合检测的方案中,PIVKA-Ⅱ + AFP 联合检测 1 能够提高对 PHC 诊断的特异度,该组合可将 PHC 诊断的特异度提高到 90.99%;PIVKA-Ⅱ + AFP 联合检测 2 可提高对 PHC 诊断的灵敏度,可将 PHC 诊断的灵敏度提高到 83.69%,从整体上看,比单独检测的结果相对更好。这提示在具体的临床工作中,可根据临床的需求来选择不同的联合检测方案,以最大程度地降低漏诊、误诊率。将血清 PIVKA-Ⅱ与 AFP 进行联合检测在 PHC 诊断中具有重要的

价值,也为临床诊断提供了数据参考。

4 结 论

单独检测血清 PIVKA-II 水平比单独检测 AFP 水平对诊断 PHC 的灵敏度更高,PIVKA-II 与 AFP 联合检测可提高对 PHC 早期筛查的灵敏度与特异性,弥补单独检测的不足,从而降低临床对 PHC 的漏诊和误诊率,为临床诊断提供参考依据,同时也为患者后续的临床监测提供有力的依据。

参考文献

[1] 贾保昌,罗小玲,梁嵘,等.联合检测血清 GP73 和 AFP 对原发性肝癌诊断价值的探讨[J].中华肿瘤防治杂志,2012,19(11):832-835.

[2] 濮珏彪,王学锋,彭奕冰.血清异常凝血酶原检测在原发性肝癌临床诊断中的应用[J].检验医学杂志,2014,29(3):270-273.

[3] 龙璐,陈贞,王堃,等.血清 GPC3、GP73、AFP-L3 和 AFP 检测对原发性肝癌诊断的价值[J].中国现代医学杂志,2013,23(28):46-50.

[4] ZM MAGALOTTI D,BIANEHI G,GUELI C,et al. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma [J]. Cancer,1996,78(4):977-983.

[5] INAGAKI Y,TANG W,MAKUUCHI M,et al. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker desgamma-carboxyprothrombin[J]. Liver Int,2011,31(1):22-35.

[6] LOK A S,STEDING R K,EVERHART J E,et al. Desgamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma [J]. Gas Troenterol,2010,138(2):493-502.

[7] MARRERO J A,FENG Z,WANG Y,et al. Alpha-fetoprotein des-gamma carboxyprothrombin and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology,2009,137(1):110-118.

[8] SHARMA B,SRINIVASAN R,CHAWLA Y K,et al. Clinical utility of prothrombin induced by vitamin K absence in the detection of hepatocellular carcinoma in Indian population[J]. Hepatol Int,2010,4(3):569-576.

[9] STEFANIUK P,CIANCIARA J,WIERCINSKA-DRAPA L O A. Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroen,2010,16(4):418-424.

[10] NG KM Y T,BLACK D,CHU F C,et al. Prognostic determinants for survival after resection/ablation of a large hepatocellular carcinoma[J]. HPB(Oxford),2009,4(8):311-320.

[11] 沈从龙,郑丽萍.血清 PIVKA-II、AFP 联合检测在肝癌诊断中的应用[J].中国现代医学杂志,2016,54(19):21-23.

[12] 殷熙.血清异常凝血酶原检测在原发性肝癌临床诊断中的应用[J].世界临床医学杂志,2017,11(1):240.

[13] WAN H G,XU H,GU Y M,et al. Comparison osteopontin vs AFP for the diagnosis of HCC:a meta-analysis[J]. Clin Res Hepatol Gastroen,2014,38(6):706-714.

[14] FARINATI F,MARINO D,DE GIORGIO M,et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma:both or neither? [J]. Am J Gastroenterol,2006,101(12):524-532.

[15] DI BISCEGLIE A M,STERLING R K,CHUNG R T,et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C:results from the HALT-C Trial [J]. J Hepatol,2005,43(3):434-441.

[16] HAO X,CUN L Y,LI M C,et al. Clinical application of protein induced by vitamin K antagonist-II as a biomarker in hepatocellular carcinoma[J]. Tumor Biology,2016,37(12):15447-15456.

[17] 吴瑞宗,史春明,王艳.慢性肝病患者凝血功能检测结果分析[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(1):102-104.

[18] 胡明芬,庄林,李云丽,等.异常凝血酶原对原发性肝癌的诊断价值[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2017,9(1):79-82.

[19] 李鹏,缪立凡,郭昊,等.异常凝血酶原联合甲胎蛋白在原发性肝癌鉴别诊断中的临床价值[J].中国实用医药杂志,2017,12(4):72-73.

(收稿日期:2019-11-26 修回日期:2020-02-08)

(上接第 1593 页)

因素分析及预防措施[J].现代实用医学,2019,31(2):178-180.

[19] MASSER B,WHITE K,TERRY D. Beliefs underlying the intention to donate again among first-time blood donors who experience a mild adverse event [J]. Trans Apher Sci,2013,49(2):278-284.

[20] 赵冬梅,李梅,杨莹,等.秦皇岛市单采血小板献血者招募与保留策略[J].临床输血与检验,2018,20(5):507-510.

[21] ALSALMI M A,ALMALKI H M,ALGHAMDI A A,et

al. Knowledge,attitude and practice of blood donation among health professions students in Saudi Arabia; A cross-sectional study[J]. J Family Med Prim Care,2019,8(7):2322-2327.

[22] UGWU A O,MADU A J,EFOBI C C,et al. Pattern of blood donation and characteristics of blood donors in Enugu,Southeast Nigeria[J]. Niger J Clin Pract,2018,21(11):1438-1443.

(收稿日期:2019-10-22 修回日期:2020-01-10)