

## AFP、PIVKA-II联合检测对原发性肝癌的诊断价值

陈泽衍<sup>1</sup>,陈晓静<sup>2</sup>,郑文斌<sup>1</sup>,兰希<sup>1</sup>,郭伟权<sup>1</sup>,黄汉莲<sup>1</sup>,马雯<sup>1</sup>

1.南方医科大学深圳医院检验科,广东 深圳 518110;

2.深圳大学总医院检验科,广东 深圳 518055

**【摘要】** 目的 探讨血清甲胎蛋白(AFP)、异常凝血酶原(PIVKA-II)联合检测对原发性肝癌的诊断价值,为患者临床诊治提供指导。**方法** 选择2019年5~11月在南方医科大学深圳医院就诊的56例原发性肝癌患者作为观察组,选择我院同期体检健康人群50例作为对照组。检测并比较两组受检者的血清AFP、PIVKA-II水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析AFP、PIVKA-II对原发性肝癌诊断的敏感度、特异度及准确度。**结果** 观察组患者的血清AFP、PIVKA-II水平分别为(132.63±17.24) ng/mL、(1 562.56±129.32) mAU/mL,明显高于对照组的(2.35±0.78) ng/mL、(20.08±2.13) mAU/mL,差异均有显著统计学意义( $P<0.01$ );AFP诊断原发性肝癌的ROC曲线下面积为0.805,95%CI为0.723~0.888,PIVKA-II诊断原发性肝癌的ROC曲线下面积为0.678,95%CI为0.577~0.779,AFP+PIVKA-II诊断原发性肝癌的ROC曲线下面积为0.914,95%CI为0.890~0.939,AFP、PIVKA-II单独检测分别和联合检测曲线下面积比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );AFP+PIVKA-II联合检测的敏感度、特异度及准确度为96.43%、92.86%及94.64%,均明显高于AFP的82.14%、76.79%、79.62%和PIVKA-II的82.14%、75.00%、77.68%,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** AFP、PIVKA-II对原发性肝癌均具有较高的诊断阳性率,且两者联合检测可提高原发性肝癌的诊断价值。

**【关键词】** 原发性肝癌;异常凝血酶原;甲胎蛋白;诊断价值;敏感度;特异度

**【中图分类号】** R735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)10-1232-03

**Diagnostic value of combined detection of AFP and PIVKA-II for primary liver cancer.** CHEN Ze-yan<sup>1</sup>, CHEN Xiao-jing<sup>2</sup>, ZHENG Wen-bin<sup>1</sup>, LAN Xi<sup>1</sup>, GUO Wei-quan<sup>1</sup>, HUANG Han-lian<sup>1</sup>, MA Wen<sup>1</sup>. 1. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Hospital of Southern Medical University, Shenzhen 518110, Guangdong, CHINA; 2. Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518055, Guangdong, CHINA

**【Abstract】 Objective** To study the diagnostic value of combined detection of AFP and PIVKA-II for primary liver cancer, to provide guidance for the clinical diagnosis and treatment of patients. **Methods** Fifty-six patients with primary liver cancer treated in Shenzhen Hospital of Southern Medical University from May 2019 to November 2019 were selected as the observation group, and 50 healthy people in our hospital were selected as the control group. The serum AFP and PIVKA-II levels of the two groups were detected and compared. The sensitivity, specificity, and accuracy of AFP and PIVKA-II in the diagnosis of primary liver cancer were analyzed by ROC curve. **Results** The levels of serum AFP and PIVKA-II in the observation group were (132.63±17.24) ng/mL, (1 562.56±129.32) mAU/mL, significantly higher than (2.35±0.78) ng/mL, (20.08±2.13) mAU/mL in the control group ( $P<0.01$ ). The area under ROC curve in the diagnosis of primary liver cancer was 0.805 (95% CI 0.723-0.888) for AFP and 0.678 (95% CI 0.577-0.779) for PIVKA-II, which was significantly lower than 0.914 (95% CI 0.890-0.939) for AFP+PIVKA-II ( $P<0.05$ ). The sensitivity, specificity, and accuracy of AFP+PIVKA-II were 96.43%, 92.86%, and 94.64%, which were significantly higher than 82.14%, 76.79%, 79.62% of AFP and 82.14%, 75.00%, and 77.68% of PIVKA-II ( $P<0.05$ ). **Conclusion** AFP and PIVKA-II have high diagnostic positive rates for primary liver cancer, and their combined detection has high specificity and accuracy, which can improve the diagnostic value of primary liver cancer.

**【Key words】** Primary liver cancer; Abnormal thrombin; Alpha-fetoprotein; Diagnostic value; Sensitivity; Specificity

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是临床上常见的恶性肿瘤,随着人们生活水平的提高和生活方式的改变,其发病率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。原发性肝癌的临床表现为肝区疼痛、全身乏力、消瘦、食欲下降等症状,且肝癌起病隐匿,病情发展迅速<sup>[2-3]</sup>。因此,早期预测并及时给予治疗对原发性肝癌的发生发展及减

少患者死亡率起重要作用。目前有关原发性肝癌的发病机制尚不明确,但较多研究发现,原发性肝癌是由多种病因导致血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、异常凝血酶原(abnormal prothrombin, PIVKA-II)含量增高<sup>[4]</sup>。血清AFP一直以来都是肝癌诊断的标志物,其与肝癌发生及发展密切相关,在多种肿瘤中能表

基金项目:广东省自然科学基金(编号:2018A0303130119)

通讯作者:马雯, E-mail: mmww0517@163.com

现出较高浓度,也是多种肿瘤检测的重要指标。血清AFP是诊断肝癌的主要检测指标,但单一检测AFP水平会存在特异性不足,检测效果并不理想<sup>[5]</sup>。PIVKA-II是由于癌细胞对凝血酶原前体合成产生异常,导致凝血酶原前体不足所生成的蛋白质,是近年来新发现的检测原发性肝癌的标志物。原发性肝癌患者血清PIVKA-II含量越高,反映其病情越严重,说明PIVKA-II的水平变化对原发性肝癌具有诊断价值<sup>[6]</sup>。因此,血清AFP、PIVKA-II的关系被较多研究关注<sup>[7]</sup>。本研究通过观察AFP、PIVKA-II的水平变化,为早期预测疾病提供依据,现将结果报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年5月~11月南方医科大学深圳医院收治的56例原发性肝癌患者作为观察组。纳入标准:(1)符合《原发性肝癌诊断标准》<sup>[8]</sup>诊断标准;(2)患者诊疗及随访依从性较好,能够配合诊疗。排除标准:(1)有肝移植病史;(2)合并严重消化系统其他肿瘤者;(3)严重的心、脑、肺、肾脏疾病者。另选取50例体检健康者作为对照组。观察组中男性35例,女性21例;年龄33~72岁,平均(49.24±9.76)岁。对照组中男性28例,女性22例,年龄32~76岁,平均(51.18±9.83)岁。两组受检者的性别和年龄比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,入选受检者均知情并签署同意书。

1.2 观察指标与检测方法 采集所有受检者入组后第2天清晨空腹静脉血5 mL,3 000 r/min离心10 min后分离血清于2 h内完成检测,若不能及时检测,于-80℃冻存备检。血清AFP、PIVKA-II水平的检测均使用全自动电泳荧光免疫分析仪( $\mu$ TASWakoi30)测定,试剂盒均使用日本富士胶片和先存药株式会社生产的配套试剂盒。

1.3 判断标准 血清正常参考范围为PIVKA-II  $\leq 40$  mAU/m, AFP  $\leq 10$  ng/mL,所有阳性值以大于正常范围为判断标准,两项联合检测以一项或两项均阳性为阳性标准。

1.4 统计学方法 应用SPSS18.0软件进行数据统计学分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验,并使用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清AFP、PIVKA-II的诊断效能,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组受检者的AFP、PIVKA-II水平比较 观察组患者的血清AFP、PIVKA-II水平明显高于对照组,差异均有显著统计学意义( $P<0.01$ ),见表1。

2.2 绘制ROC曲线 AFP诊断原发性肝癌的ROC曲线下面积为0.805,95%CI为0.723~0.888,PIVKA-II诊断原发性肝癌的ROC曲线下面积为

表1 两组受检者的AFP、PIVKA-II水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	AFP (ng/mL)	PIVKA-II (mAU/mL)
观察组	56	132.63±17.24	1 562.56±129.32
对照组	50	2.35±0.78	20.08±2.13
$t$ 值		84.287	53.359
$P$ 值		<0.01	<0.01

0.678,95%CI为0.577~0.779,AFP+PIVKA-II诊断原发性肝癌的ROC曲线下面积为0.914,95%CI为0.890~0.939,AFP、PIVKA-II单独检测分别和联合检测曲线下面积比较差异均有统计学意义( $Z=1.855$ 、 $2.688$ , $P<0.05$ ),见图1。

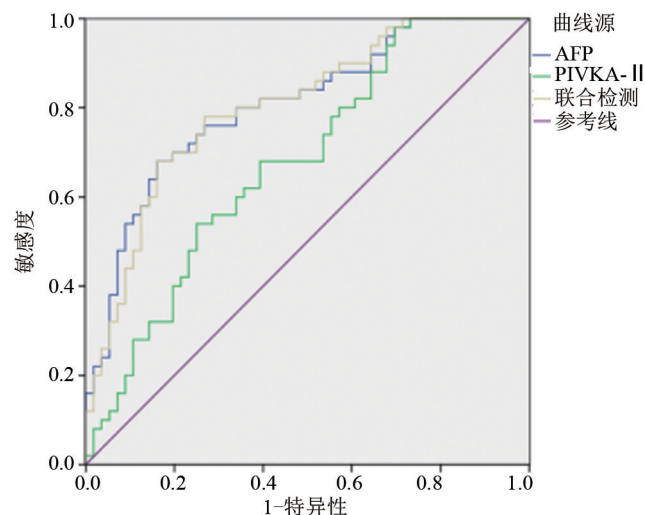


图1 血清AFP、PIVKA-II单独检测和联合检测原发性肝癌的ROC曲线

2.3 血清AFP、PIVKA-II单独检测和联合检测对原发性肝癌的诊断效能 AFP+PIVKA-II联合检测的敏感度、特异度及准确度明显高于AFP及PIVKA-II单独检测,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

表2 血清AFP、PIVKA-II单独检测和联合检测对原发性肝癌的诊断效能(%)

检验变量	敏感度	特异度	准确度
AFP	82.14	76.79	79.62
PIVKA-II	82.14	75.00	77.68
AFP+PIVKA-II	96.43 <sup>ab</sup>	92.86 <sup>ab</sup>	94.64 <sup>ab</sup>
$\chi^2$ 值	6.695	7.199	6.644
$P$ 值	0.035	0.027	0.036

注:与AFP比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与PIVKA-II比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

## 3 讨论

原发性肝癌是发生在肝脏的恶性肿瘤,也是消化系统最常见的肿瘤,有数据统计,肝癌死亡率位居所有肿瘤死亡率的第二位,高发年龄为50岁左右,男性多于女性<sup>[9-10]</sup>。原发性肝癌早期无明显症状,增加了诊断难度,等到症状出现时往往已经发展到晚期,且该病的复发率和死亡率偏高。因此,早期诊断并发现疾病具有重要意义<sup>[11]</sup>。

临床上治疗原发性肝癌目前仍旧缺少有效的治疗方式,故通过早期的诊断,争取最佳的治疗时间是

延缓病情持续发展的关键。血清 AFP 一直以来都是肝癌诊断的标志物,其与肝癌发生及发展密切相关,在多种肿瘤中能表现出较高浓度,也是多种肿瘤检测的重要指标。但单一检测 AFP 水平会存在特异性不足,检测效果并不理想<sup>[12]</sup>。PIVKA-Ⅱ是近年来新发现检测原发性肝癌的标志物,其是由于癌细胞对凝血酶原前体合成产生异常,导致凝血酶原前体不足所生成的蛋白质。PIVKA-Ⅱ可参与癌细胞的进展,在原发性肝癌诊断中敏感性要优于 AFP,并具有更高的特异性<sup>[13-15]</sup>。因此,临床上采取多种血清指标联合检测以提高诊断的准确率。

本研究结果显示,原发性肝癌患者血清 AFP 水平显著高于正常人群,且Ⅱ期患者血清 AFP 水平明显低于Ⅲ期、Ⅳ期患者,Ⅲ期患者血清 AFP 水平低于Ⅳ期患者<sup>[16]</sup>。提示,血清 AFP 在原发性肝癌患者中含量偏高,且会随着病情的严重程度而升高,可作为诊断原发性肝癌的重要指标。与周淑燕等<sup>[17]</sup>研究结果相似,血清 AFP 水平随着疾病的严重而升高,其与疾病的严重性及病情进展密切相关。分析其原因可能是,AFP 是人体内的一种糖蛋白,主要来源于胎儿肝细胞和卵黄囊。胎儿肝细胞由于未发育完全,会分泌出大量的 AFP,在胎儿出生约两周后,AFP 会在血液里消失,因此,正常人的 AFP 含量一般在 10 mAU/mL 以下。而原发性肝癌细胞是没有分化完成的细胞,所以会在血清里分泌大量 AFP。这也充分证明 AFP 水平变化在原发性肝癌的诊断价值。当原发性肝癌患者病情严重,血清 PIVKA-Ⅱ水平会随之升高,可作为原发性肝癌的发病机制<sup>[18]</sup>。分析其原因可能是,PIVKA-Ⅱ是凝血功能异常产生的蛋白质,癌细胞会直接影响凝血功能,导致凝血酶过度表达,从而在血清中产生大量的 PIVKA-Ⅱ。原发性肝癌患者血清 PIVKA-Ⅱ含量越高,反映出病情的严重程度,也充分说明 PIVKA-Ⅱ的水平变化对原发性肝癌的诊断价值。

本研究结果显示,AFP 诊断原发性肝癌的 ROC 曲线下面积为 0.805,95%CI 为 0.723~0.888,PIVKA-Ⅱ诊断原发性肝癌的 ROC 曲线下面积为 0.678,95%CI 为 0.577~0.779,AFP + PIVKA-Ⅱ诊断原发性肝癌的 ROC 曲线下面积为 0.914,95%CI 为 0.890~0.939;且联合检测 AFP+PIVKA-Ⅱ的特异度、准确度分别为 92.67%、93.53%。邢瑞青等<sup>[18]</sup>研究也显示,AFP+PIVKA-Ⅱ联合检测高于各种指标单独检测的诊断效能,对原发性肝癌早期预防更有意义,与本研究结果相似。本研究结果还显示,AFP+PIVKA-Ⅱ联合检测的敏感度、特异度及准确度为 96.43%、92.86%及 94.64%,均明显高于 AFP 的 82.14%、76.79%、79.62%和 PIVKA-Ⅱ的 82.14%、75.00%、77.68%,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。其原因可能是,AFP+PIVKA-Ⅱ联合检测可为检验变量提高敏感性和特异性,更有助于预测原发性肝癌严重程度,提升诊断效能,且诊断价值高。

综上所述,在原发性肝癌患者中 AFP、PIVKA-Ⅱ的表达和病情严重程度之间存在着密切关系,为靶向药物治疗原发性肝癌提供了新思路,且联合检测具有较高的特异度、准确度,临床应用价值高。但本研究时间较短,样本量不足,为更深入地探讨治疗机制,后期将开展大样本、多中心随机对照研究,以便更好地指导临床工作。

#### 参考文献

- [1] 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]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7): 635-647.
- [2] 杨婉婷, 侯恩存. 原发性肝癌治疗的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(21): 3495-3499.
- [3] ISLAM MJ, SAHA SK, DAS AK, et al. A case study on chronic hepatitis-C viral infection associated with hepatocellular carcinoma in a tertiary hospital of bangladesh [J]. Mymensingh Med J, 2019, 28(4): 935-939.
- [4] 张军能, 张焕棕, 陈李好, 等. 异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)在原发性肝癌临床诊断中的应用[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 44(2): 192-195.
- [5] KISHANIFARAHANI Z, AHADI M, KAZEMINEJAD B, et al. Inter-observer variability in histomorphological evaluation of non-neoplastic liver biopsy tissue and impact of clinical information on final diagnosis in shahid beheshti university of medical sciences affiliated hospitals [J]. Iran J Pathol, 2019, 14(3): 243-247.
- [6] 周泉宇, 吴红樱, 雷泽华, 等. PIVKA-Ⅱ与 AFP 检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 海南医学, 2018, 29(7): 960-963.
- [7] 吉阳涛, 孙洪涛, 王文静, 等. 联合 AFP 和 PIVKA-Ⅱ诊断原发性肝癌的价值[J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23(11): 1007-1010.
- [8] 杨秉辉, 任正刚. 原发性肝癌诊断标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(3): 135-135.
- [9] 祝普利, 尹超, 冯建龙. 原发性肝癌综合治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(6): 965-968.
- [10] 付彪, 吕沐瀚, 唐世孝. 异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)和甲胎蛋白在原发性肝癌中的诊断价值[J]. 广西医学, 2018, 40(19): 22-25.
- [11] KUDO M, UESHIMA K, OSAKI Y, et al. B-mode ultrasonography versus contrast-enhanced ultrasonography for surveillance of hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter randomized controlled trial [J]. Liver Cancer, 2019, 8(4): 271-280.
- [12] 杜阿妮, 赵智凝, 曹蓉. AFU、PIVKA-Ⅱ和 AFP 联合检测原发性肝癌的价值[J]. 肝脏, 2018, 23(11): 72-74.
- [13] 谈艳芳. 甲胎蛋白联合异常凝血酶原检测原发性肝癌的临床应用[J]. 中国基层医药, 2018, 25(15): 1915-1917.
- [14] KAUR S, MORRIS D, HO G, et al. An unusual case of primary acinar cell carcinoma of the liver and its treatment [J]. J Gastrointest Oncol, 2019, 10(5): 1021-1026.
- [15] CAVIGLIA GP, ABATE ML, GAIA S, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in HBV cirrhotic patients assessed by the combination of miR-122, AFP and PIVKA-Ⅱ [J]. Panminerva Med, 2017, 59(4): 283-289.
- [16] PARK MS, LEE KW, KIM H, et al. Usefulness of PIVKA-Ⅱ after living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. Transplant Proc, 2017, 49(5): 1109-1113.
- [17] 周淑燕, 卓传尚, 柳丽娟, 等. PIVKA-Ⅱ和 AFP 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1): 69-71, 76.
- [18] 邢瑞青, 周磊, 吴永昌, 等. 血清 PIVKA-Ⅱ和 AFP 联合检测对肝细胞癌的临床诊断价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(22): 87-90.

(收稿日期:2019-11-25)