

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.22.015

## PIVKA-Ⅱ、AFP 在原发性肝癌诊断中的应用价值\*

邱志琦<sup>1</sup>, 王欣悦<sup>2</sup>

(1. 广东省佛山市第一人民医院检验科 528000; 2. 南方医科大学, 广州 510515)

**摘要:**目的 探讨血清中拮抗剂Ⅱ诱导的蛋白(PIVKA-Ⅱ)、甲胎蛋白(AFP)在原发性肝癌(PHC)患者诊断中的临床价值。**方法** 收集 2016 年 3 月到 2018 年 4 月于佛山市第一人民医院住院的 62 份 PHC 血清标本(PHC 组), 48 份肝硬化肝炎(肝硬化肝炎组)、50 份肝恶性肿瘤患者(肝恶性肿瘤组)和 100 份健康体检者血清标本(体检组)。分别检测各组标本 PIVKA-Ⅱ和 AFP 水平, 分析 PIVKA-Ⅱ和 AFP 单独检测与联合检测灵敏度与特异性。**结果** 单独检测血清 PIVKA-Ⅱ和 AFP 水平在 PHC 组、肝硬化肝炎组、肝恶性肿瘤组和体检组中, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。各组联合检测 PIVKA-Ⅱ和 AFP 的阳性率均高于单独检测; 单独检测 PIVKA-Ⅱ的灵敏度为 88.7%, 单独检测 AFP 的灵敏度为 74.2%, 联合检测 PIVKA-Ⅱ和 AFP 的灵敏度为 96.8%, 单独检测 PIVKA-Ⅱ和单独检测 AFP 与联合检测比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** PIVKA-Ⅱ在肝癌的诊断中具有重要意义, 与 AFP 相比可提高诊断灵敏度与特异度, 二者联合检测对肝癌早期诊断及治疗监测具有重要临床价值。

**关键词:** PIVKA-Ⅱ; 甲胎蛋白; 原发性肝癌

中图法分类号: R34

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)22-3377-03

**The value of PIVKA-Ⅱ and AFP in the diagnosis of primary hepatic carcinoma\***QIU Zhiqi<sup>1</sup>, WANG Xinyue<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528000, China; 2. Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

**Abstract: Objective** To investigate the value of testing serum PIVKA-Ⅱ and AFP level for primary hepatic carcinoma and evaluate clinical effect. **Methods** Collected 62 serum samples of primary hepatic carcinoma from March 2017 to April 2018 as the study group, 48 cirrhotic hepatitis patients, 40 patients with hepatic malignancy, and 100 healthy subjects had serum samples as controls. The levels of PIVKA-Ⅱ and AFP in specimens were measured separately. The results of the study group and the control group were compared to analyze the sensitivity and specificity of the detection and combined detection of PIVKA-Ⅱ and AFP.  $\chi^2$  test analysis to determine whether the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Results** The levels of serum PIVKA-Ⅱ and AFP levels alone were significantly higher in 260 specimens of primary hepatic carcinoma, hepatic sclerosis, hepatitis, liver malignant tumor, and healthy controls ( $P < 0.05$ ). The positive rate of combined detection of PIVKA-Ⅱ and AFP in the experimental group and the control group were also higher than those detected separately. The sensitivity of PIVKA-Ⅱ alone was 88.7%, the sensitivity of AFP alone was 74.2%, and the sensitivity of combined detection of PIVKA-Ⅱ and AFP was 96.8%. The difference between PIVKA-Ⅱ alone and AFP alone and combined detection was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** PIVKA-Ⅱ has important significance in the diagnosis of primary hepatic carcinoma. Combined with AFP, it can improve the sensitivity and specificity of diagnosis, and has important clinical value for the early diagnosis and treatment monitoring of primary hepatic carcinoma.

**Key words:** PIVKA-Ⅱ; AFP; primary hepatic carcinoma

原发性肝癌(PHC)是全世界最常见的腹部癌症之一,也是肝脏最常见的恶性肿瘤,发生率高,病死率高,病死率在消化系统恶性肿瘤中列第 3 位,我国每年死于肝癌的约 11 万人,占全世界肝癌死亡人数的

45%<sup>[1-3]</sup>。据统计发现,佛山市第一人民医院就诊患者中任何年龄段均可发病,且肝癌患者多见于男性,这可能跟男性患者喜欢抽烟、饮酒、饮茶、喝咖啡、熬夜等饮食生活习惯有关,该病发病较为隐匿,大多数

\* 基金项目:广东省佛山市医学类科技攻关项目(2015AB00319)。

作者简介:邱志琦,女,副主任技师,主要从事临床生化工作。

肝癌被确诊时已处于中晚期。目前临床上诊断肝癌主要以甲胎蛋白(AFP)结合影像学、病理学检查,AFP是自20世纪70年代就开始使用的肝癌标志物,也是目前肝癌最常用的肿瘤标志物<sup>[4]</sup>。但AFP诊断早期肝癌的灵敏度和特异度较低,且假阴性率较高,使患者不能尽早发现疾病而错过最佳治疗时间。近年来人类异常凝血酶原作为一种新型的肝癌肿瘤标志物出现在临床,即维生素K缺乏或拮抗剂Ⅱ诱导的蛋白(PIVKA-Ⅱ),其影响因素较少,只有在缺乏维生素K患者中才引起升高。PIVKA-Ⅱ最早于1984年被发现在一定比率肝癌患者中升高且具有较高特异性<sup>[5-6]</sup>。我国是PHC的高发区,肝癌一直是恶性肿瘤防控的重点。为进一步研究PIVKA-Ⅱ和AFP在PHC诊断中联合应用的价值,本文选取260例在佛山市第一人民医院就诊的患者血清进行比对分析,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集2016年3月至2018年4月在佛山市第一人民医院住院的260例患者血清标本,其中男182例,女78例,年龄25~79岁,平均年龄(39.61±7.20)岁。其中肝细胞癌患者62例(PHC组),男53例,女9例,年龄25~76岁,平均年龄(49.31±8.32)岁。肝硬化肝炎患者48例(肝硬化肝炎组),男35例,女13例,年龄43~79岁,平均年龄(61.18±8.71)岁。肝恶性肿瘤40例(肝恶性肿瘤组),男33例,女7例,年龄32~71岁,平均年龄(55.38±7.93)岁。同期健康体检者100例(体检组),男52例,女48例,年龄31~69岁,平均年龄(50.75±9.01)岁。PHC的诊断标准符合2011年国家卫生部制订的“原发性肝癌诊疗规范(2011年版)”<sup>[7]</sup>。所有受检者均在未接受有效治疗前自愿参与本课题研究并签署知情同意书,受检者均可配合研究,完成研究整个过程。对照组受检者均经B超排除其他腹部疾病。

### 1.2 方法

**1.2.1 血清标本采集** 受检者空腹10~12h后清晨抽血,避免抽烟、饮酒、饮茶、咖啡,禁用维生素K拮抗剂和抗生素给药,避免大量体力活动,禁止服药。采集静脉血3mL,4000r/min离心5min后,取上清液立即检测。

### 1.2.2 PIVKA-Ⅱ、AFP水平检测

PIVKA-Ⅱ检测采用LUMIPULSETM G1200全自动化学发光免疫分析系统,试剂采用配套的异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)检测试剂盒(化学发光法)(富士瑞必欧株式会社)。AFP检测仪器采用Cobas E602电化学发光免疫分析仪及配套试剂(Roche)。所有校准品及质控均为配套。检测系统所有性能参数均通过实验室性能验证,符合实验室要求,所有操作严格按照厂家提供的操作说明书进行。

**1.2.3 观察指标** 本研究观察指标包括血清PIVKA-Ⅱ、AFP水平,单独血清PIVKA-Ⅱ、AFP检测确诊肝癌,二项均为阳性诊断肝癌情况;其中肝癌阳性标准:PIVKA-Ⅱ>40mAU/mL,AFP>10ng/mL并对所有肝癌患者血清检出物灵敏度与特异度进行比较。灵敏度=真阳性/(假阴性+真阳性)×100%,特异度=真阴性/(假阳性+真阴性)×100%。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS19.0统计软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较采用t检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ ,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组血清标本PIVKA-Ⅱ和AFP水平比较** PHC组血清标本PIVKA-Ⅱ和AFP水平均显著高于肝硬化肝炎组、肝恶性肿瘤组和体检组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 各组PIVKA-Ⅱ和AFP水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PIVKA-Ⅱ (mAU/mL)	P	AFP(ng/mL)	P
PHC组	62	330.41±192.42	—	151.13±17.22	—
肝硬化肝炎组	48	34.14±3.57	0.034	4.21±1.61	0.046
肝恶性肿瘤组	50	22.79±7.23	0.043	3.57±0.43	0.049
体检组	100	17.62±3.21	0.045	3.07±0.92	0.024

注:—表示无数据

**2.2 各组PIVKA-Ⅱ和AFP检测阳性率比较** PHC组患者中,PIVKA-Ⅱ检出阳性55例(阳性率88.7%),AFP检出阳性46例(阳性率74.2%),两者阳性率比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.32, P < 0.05$ )。在198例非PHC患者中,PIVKA-Ⅱ检出阳性11例(阳性率20.2%),AFP检出阳性26例(阳性率36.3%),在非PHC患者中两者比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.71, P < 0.05$ ),见表2。

表2 各组PIVKA-Ⅱ和AFP检测阳性率比较[n(%)]

组别	n	PIVKA-Ⅱ阳性	AFP阳性	P	PIVKA-Ⅱ和AFP阳性	PIVKA-Ⅱ或AFP阳性
PHC组	62	55(88.7)	46(74.2)	0.038 0	40(64.5)	60(96.8)
肝硬化肝炎组	48	2(4.2)	4(8.3)	0.009 6	0(0.0)	6(12.5)
肝恶性肿瘤组	50	7(14.0)	6(12.0)		0(0.0)	13(26.0)
体检组	100	2(2.0)	16(16.0)		0(0.0)	18(18.0)

**2.3 单独检测与联合检测灵敏度和特异度比较** 在 260 例患者中, PIVKA-Ⅱ 检出真阳性 55 例, 真阴性 187 例, 假阳性 11 例, 假阴性 7 例, 灵敏度 88.7% 为, 特异度为 94.4%。AFP 检出真阳性 46 例, 真阴性 172 例, 假阳性 26 例, 假阴性 16 例, 灵敏度为 74.2%, 特异度为 86.9%。PIVKA-Ⅱ 和 AFP 全为阳性灵敏度为 64.5%, 特异度为 100.0%。PIVKA-Ⅱ 和 AFP 任意一项阳性灵敏度为 96.8%, 特异度为 81.3%。联合检测 PIVKA-Ⅱ 和 AFP 的灵敏度与单独检测 PIVKA-Ⅱ 或单独检测 AFP 比较, 差异均有统计学意义 ( $\chi^2=4.88, 20.60, P<0.05$ ), 见表 3。

表 3 单独检测与联合检测灵敏度和特异度比较

检测方法	灵敏度(%)	灵敏度 P 值	特异度(%)
PIVKA-Ⅱ	88.7	0.027 00 <sup>a</sup>	94.4
AFP	74.2	0.000 01 <sup>b</sup>	86.9
PIVKA-Ⅱ + AFP 联合检测	96.8	—	81.3

注: PIVKA-Ⅱ + AFP 联合检测的灵敏度与单独检测 PIVKA-Ⅱ 灵敏度比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; PIVKA-Ⅱ + AFP 联合检测的灵敏度与单独检测 AFP 灵敏度比较, <sup>b</sup> $P<0.05$ ; — 表示无数据

### 3 讨 论

肝癌的发生伴随着一个长期的病理改变过程, 患者常有多年的肝病史, 从慢性肝炎、肝硬化最后转变为肝癌。由于肝癌的特点导致手术切除率低, 术后易发生转移、复发, 目前肝癌的诊断主要依赖于影像学检查和肝组织病理活检等方法。影像学检查不易发现较小的肿瘤和病变, 而病理活检有创伤性, 且存在一定扩散癌变组织的风险, 临床实施较难, 且需要检查人员具有较高的专业技术水平, 普查不易实现, 为肝癌的筛查和早期诊断带来了很大的困难。肝癌在发展过程中会产生相关的肿瘤标志物, 且这些标志物的变化可反映疾病的发展, 若标志物检测灵敏度和特异度高, 诊断及时均可大大提高患者手术成功率与存活率, 而且对预后有着良好的监测作用也更适用于普查。因此, 实验室检测对于肝癌的诊断有着极大的指导意义, 精确的筛查方法对于肝癌的早期诊断并与其他肝病的鉴别诊断显得尤为重要。能克服影像学检查和病理活检的不足, 提供便捷、高效且无创的肿瘤标志物检测, 能早期发现病变, 为肝癌的筛查和早期诊断提供重要的依据。

AFP 是 PHC 特异、灵敏的标志物, 但是目前发现病毒性肝炎和肝硬化患者中 AFP 水平亦见增高<sup>[8]</sup>。可见 AFP 目前已不能满足临床检测早期 PHC 的需求, 有研究显示, 在非肝癌血浆中 PIVKA-Ⅱ 假阳性仅占 3.4%, 对 AFP 阴性 PHC 检出率 22.6%, 提高了

PHC 诊断率, 对 PHC 与良性肝病, 继发性肝癌有鉴别意义<sup>[9]</sup>。根据相关研究, 可以联合 PIVKA-Ⅱ 和 AFP 对 PHC 进行早期诊断。本研究结果表明, 研究组血清 PIVKA-Ⅱ 和 AFP 水平显著高于对照组, 因此可以说明 PIVKA-Ⅱ 和 AFP 在 PHC 诊断中具有相对高的特异性。而联合检测 PIVKA-Ⅱ 和 AFP 的灵敏度较单独检测 PIVKA-Ⅱ 和单独检测 AFP 的灵敏度高, 且均有显著性差异。本研究结果与席强等<sup>[10]</sup>、周淑燕等<sup>[11]</sup>研究结果基本一致, 由此可以证明联合检测 PIVKA-Ⅱ 和 AFP 比单独检测二者对 PHC 的诊断更有价值更有意义。

综上所述, 联合检测 PIVKA-Ⅱ、AFP 灵敏度高, 能更好地用于临床 PHC 的早期诊断与检测, 从而提高患者手术成功率与存活率。

### 参考文献

- [1] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] PONTING C B, BELGATD T G. Transcribed dark matter: meaning or myth[J]. Hum Mol Genet, 2010, 19(R2): R162-R168.
- [3] COSTA F F. Non-coding RNAs: Meet thy masters[J]. Bioessays, 2010, 32(7): 599-608.
- [4] 柳兴军, 黄玉宝, 陈子祥. 腰大池置管持续引流联合鞘内注射给药治疗结核性脑膜炎患者疗效[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(9): 1005-9202.
- [5] ZM MAGALOTTI D, BIANEHI G, GUELI C, et al. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 1996, 78(5): 977-983.
- [6] INAGAKI Y, TANG W, MAKUUCHI M, et al. Clinical and molecular insight into the hepatocellular carcinoma tumour marker desgamma-carboxyprothrombin[J]. Liver Int, 2011, 31(1): 22-35.
- [7] 翁永强, 彭友多. 原发性肝癌的诊治策略[J]. 上海医药, 2018, 39(4): 5-8.
- [8] 沈铮, 沈霞. 甲胎蛋白及其异质体检测的临床应用价值[J]. 上海医学检验杂志, 2000, 15(6): 361-362.
- [9] 陈齐林. 原发性肝癌患者血浆中 PIVKA-Ⅱ 检测的意义[D]. 北京: 中国医科大学, 1996.
- [10] 席强, 孙桂荣, 丛培珊, 等. 血清异常凝血酶原和甲胎蛋白联合检测对原发性肝癌的临床价值[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(12): 928-932.
- [11] 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.