

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.07.019

## PIVKA-II、TSGF 和 CA125 联合检测在肝癌筛查及诊断中的应用价值

罗小娟,邱志琦,詹建清

(广东省佛山市第一人民医院检验科 528000)

**摘要:**目的 探讨联合检测血清中人类异常凝血酶原(PIVKA-II)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)和糖类抗原 125(CA125)在肝癌筛查及诊断中的应用价值。方法 选取 2016 年 6 月至 2018 年 1 月在该院接受治疗的肝病患者 180 例作为研究对象,另选取同期在该院体检的健康志愿者 90 例作为对照组,均在空腹 10~12 h 后于清晨采集 3 mL 外周循环血液标本进行 PIVKA-II、TSGF 和 CA125 检测,并采用统计学手段分析阳性结果。结果 180 例肝病患者经病理检查确诊为肝癌 42 例,肝硬化 56 例,肝炎 82 例;肝癌患者 PIVKA-II、TSGF 和 CA125 水平均明显高于肝硬化、肝炎患者及对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );联合检测 PIVKA-II、TSGF 和 CA125 的阳性确诊率(敏感度)、特异度明显优于单项指标检测,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 PIVKA-II、TSGF 和 CA125 联合检测在肝癌筛查及诊断中具有良好的临床应用价值。

**关键词:**人类异常凝血酶原; 肿瘤特异性生长因子; 糖类抗原 125; 肝癌筛查; 诊断

**中图分类号:**R446.1;R735.7

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2019)07-0931-04

**The clinical value of combined detection of PIVKA-II, TSGF and CA125 in the screening and diagnosis of hepatocellular carcinoma**

LUO Xiaojuan, QIU Zhiqi, ZHAN Jianqing

(Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528000, China)

**Abstract: Objective** To discuss the value of combined detection of human abnormal prothrombin (PIVKA-II), tumor specific growth factor (TSGF) and carbohydrate antigen (CA)125 in the screening and diagnosis of hepatocellular carcinoma. **Methods** A total of 180 cases of liver disease who were treated in the hospital from June 2016 to January 2018 were selected, 90 cases of healthy volunteers in the hospital were chosen as control group, and 3 mL peripheral blood samples were collected after 10–12 hours fasting in the morning, respectively for the use of PIVKA-II, TSGF and CA125 detections, and positive results were observed and analyzed by statistical research methods. **Results** In 180 patients with liver disease, 42 cases were diagnosed as liver cancer, 56 cases as cirrhosis group, 82 cases as hepatitis group. The levels of PIVKA-II, TSGF and CA125 in liver cancer patients was significantly higher than those in cirrhotic patients, hepatitis patients and control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The results of positive diagnosis rate (sensitivity rate), and specificity of joint detection of PIVKA-II, TSGF and CA125 were significantly better than the use of single methods for detection ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The joint detection of PIVKA-II, TSGF and CA125 has good clinical value in the screening and diagnosis of hepatocellular carcinoma.

**Key words:** human abnormal prothrombin; tumor specific growth factor; carbohydrate antigen 125; liver cancer screening; diagnosis

癌症是中国乃至世界上致死率最高的疾病之一,癌症筛查作为癌症的二级防御手段,对早期癌症的诊断尤为重要<sup>[1]</sup>。由于我国肝炎病毒(HBV、HCV等)携带者较多、乙醇摄入过多及现代人不良的生活习惯等原因,肝癌已成为我国发病率、致死率最高的癌症之一<sup>[2]</sup>。据统计,在本院就诊的肝癌患者处于不同年龄阶段,且男性明显多于女性。肝癌早期无明显特

征,需经过一段病理变化过程,在确诊时大多已演变成中晚期。因此,精确的癌症筛查对于肝癌的预防和鉴别诊断具有重要意义。有研究发现,在肝癌患者中,人类异常凝血酶原(PIVKA-II)水平较非肝癌患者高,具有明显的诊断特异性<sup>[3]</sup>。糖类抗原 125(CA125)是一种大分子糖蛋白,普遍存在于癌细胞,尤其是卵巢上皮细胞<sup>[4]</sup>。肿瘤特异性生长因子(TS-

GF)具有癌症特异性,是恶性肿瘤细胞扩增繁殖所需的糖类物质和代谢物(脂蛋白、酶、氨基酸)的统称<sup>[5]</sup>。近年来,PIVKA-II、CA125、TSGF 3 种新型的肝癌肿瘤标志物应用于临床。本研究主要探讨 PIVKA-II、TSGF 和 CA125 在肝癌诊断中的重要意义,并研究其联合检测的效果,为寻求更精确的肝癌诊断指标提供思路和依据,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2016 年 6 月至 2018 年 1 月在本院接受治疗的 180 例肝病患者作为研究对象,男 122 例,女 58 例;年龄 26~78 岁,平均(39.26±9.80)岁;其中肝癌 42 例,男 34 例,女 8 例,年龄 26~75 岁,平均(48.22±7.43)岁,肝硬化 56 例,男 40 例,女 16 例,年龄 28~78 岁,平均(42.13±8.62)岁,肝炎 82 例,男 48 例,女 34 例,年龄 30~73 岁,平均(34.18±7.91)岁。另选取同期在本院体检的 90 例健康志愿者作为对照组,其中男 45 例,女 45 例;年龄 24~69 岁,平均(39.61±8.01)岁。肝病患者进行血尿常规、核磁共振成像(MRI)及病理检查等明确相应诊断<sup>[6]</sup>。受检者均排除肝脏以外的严重疾病,排除孕妇或哺乳期妇女,均经 B 超排除其他腹部疾病。所有受检者确认无精神疾病,意识清晰,能正确阅读文字资料,有正常的认知行为,均可配合及完成整个研究过程;并自愿参与本研究,且在医院伦理委员会监督及允许下完成,与医院签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 血清标本采集** 受检者空腹 10~12 h 后于清晨采血,避免抽烟,饮酒、茶和咖啡,禁用维生素 K 拮抗剂和抗生素,避免大量体力活动,禁止服药。采集静脉血 3 mL,4 000 r/min 离心 5 min 后,取上层血清立即检测。

**1.2.2 PIVKA-II、TSGF 和 CA125 检测** PIVKA-II 采用 LUMIPULSETM G1200 全自动化学发光免疫分析系统及配套试剂盒(化学发光法,富士瑞必欧株式会社)检测;TSGF 及 CA125 采用 Cobas E602 电化学发光免疫分析仪及配套试剂(Roche)检测。所有校准品及质控品均为配套。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执行。

**1.3 观察指标** 包括血清 PIVKA-II、TSGF 及 CA125,3 项指标均为阳性即诊断为肝癌,肝癌阳性标准:PIVKA-II ≥ 40 mAU/mL, TSGF ≥ 65 U/mL, CA125 ≥ 35 U/mL。对所有肝癌患者血清检出物敏感度与特异度进行比较。敏感度 = 真阳性 / (假阴性 + 真阳性) × 100%, 特异度 = 真阴性 / (假阳性 + 真阴性) × 100%。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,采用  $\chi^2$  检验;做受试者工作特征曲线(ROC 曲线),并计算曲线下面积(AUC)。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 4 组受检者 PIVKA-II、TSGF 和 CA125 水平比较** 见表 1。180 例肝病患者经病理检查确诊为肝癌 42 例(23.33%),肝硬化 56 例(31.11%),肝炎 82 例(45.56%)。肝癌组 PIVKA-II、TSGF 和 CA125 水平明显高于肝硬化组、肝炎组及对照组,并且肝硬化组和肝炎组又明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 4 组受检者 PIVKA-II、TSGF 和 CA125 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	PIVKA-II (mAU/mL)	TSGF (U/mL)	CA125 (U/mL)
肝癌组	42	82.47±32.33	72.80±28.66	54.80±13.28
肝硬化组	56	48.13±6.81	52.78±9.73	31.58±2.41
肝炎组	82	37.62±5.87	49.87±8.30	28.10±3.62
对照组	90	29.27±5.43	42.71±2.94	5.10±1.25

**2.2 4 组受检者 3 项指标单独或联合检测阳性结果比较** 见表 2。在 42 例肝癌患者中,PIVKA-II 检出肝癌 33 例(78.57%),TSGF 检出肝癌 31 例(73.81%),CA125 检出肝癌 28 例(66.67%),3 项指标联合检出肝癌 38 例(90.48%)。联合检测比单项检测阳性结果相对更高,准确检出肝癌的可能性更大( $P < 0.05$ )。肝癌组、肝炎组、肝硬化组单独或联合检测 PIVKA-II、TSGF 和 CA125 阳性率均明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 2 4 组受检者 3 项指标单独或联合检测阳性结果比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	PIVKA-II	TSGF	CA125	PIVKA-II + TSGF + CA125
肝癌组	42	33(78.57)	31(73.81)	28(66.67)	38(90.48)
肝硬化组	56	20(35.71)	17(30.36)	14(25.00)	23(41.07)
肝炎组	82	19(23.17)	21(25.61)	9(10.98)	27(32.93)
对照组	90	6(6.66)	2(2.22)	1(1.11)	7(7.78)

**2.3 3 项指标的敏感度和特异度比较** 见表 3。根据统计结果,在 180 例患者及 90 例对照者中,PIVKA-II 检出真阳性 33 例,真阴性 183 例,假阳性 45 例,假阴性 9 例,敏感度为 78.57%,特异度为 80.26%。TSGF 检出真阳性 31 例,真阴性 188 例,假阳性 40 例,假阴性 11 例,敏感度为 73.81%,特异度为 82.46%。CA125 检出真阳性 28 例,真阴性 204 例,假阳性 24 例,假阴性 14 例,敏感度为 66.67%,特异度为 89.47%。PIVKA-II、TSGF 和 CA125 联合检测检出真阳性 38 例,真阴性 171 例,假阳性 57 例,假阴性 4 例,敏感度为 90.48%,特异度为 75.00%。由表 3 可见,联合检测敏感度最高,但特异度相对单独使用 PIVKA-II、TSGF 或 CA125 检测均较低。提示 3 项指标联合检测在筛选肝癌患者中具有重要参考价值。

表 3 3 项指标的敏感度和特异度比较(%)

指标	敏感度	特异度
PIVKA-II	78.57	80.26
TSGF	73.81	82.46
CA125	66.67	89.47
PIVKA-II + TSGF + CA125	90.48	75.00

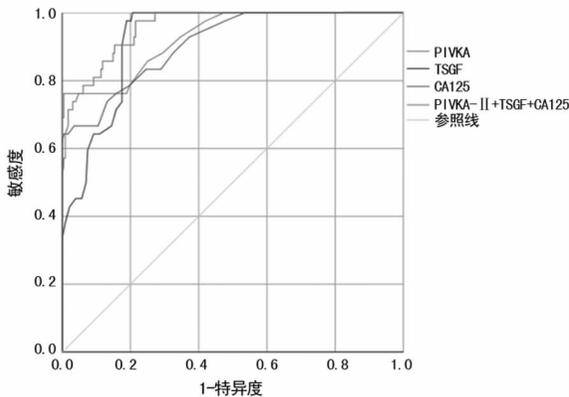


图 1 3 项指标单独和联合检测的 ROC 曲线

表 4 3 项指标单独和联合检测的 AUC 分析

指标	AUC	S	95% CI	P
PIVKA-II	0.925	0.022	0.883~0.967	<0.01
TSGF	0.923	0.016	0.891~0.955	<0.01
CA125	0.909	0.024	0.862~0.956	<0.01
PIVKA-II + TSGF + CA125	0.962	0.013	0.937~0.986	<0.01

**2.4 3 项指标单独和联合检测的 ROC 曲线及 AUC 分析** 见图 1、表 4。单独检测 PIVKA-II、TSGF 及 CA-125 的 AUC 分别为 0.925、0.923 和 0.909,结果差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),其中 PIVKA-II 的 AUC 值最大。通过建造回归模型可得出,联合检测

PIVKA-II、TSGF、CA125 的 AUC 为 0.962,可见 3 项指标联合检测的诊断效果最佳。

### 3 讨 论

肝癌属于常见病死亡率高的恶性肿瘤,肝癌筛查已成为目前相关领域研究的重点及热点。随着社会的快速发展,人们生活环境存在污染问题、饮食安全隐患,以及现代人工作压力大、作息不规律等问题,导致肝癌的相关危险因素普遍存在。据统计,本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,这可能与男性患者遗传基因、饮食生活习惯和现代人生活工作压力大有关。癌症早期大多无明显临床特征,确诊时已处于中晚期,耽误患者治疗。现代医学常用影像技术(如 CT、MRI 等)或血液中肿瘤标志物进行筛查,但由于 CT、MRI 等技术存在限制因素,因此,找出敏感度及特异度高的肿瘤标志物,可极大提高诊断率和患者存活率。

本研究结果显示,肝癌组 PIVKA-II、TSGF 和 CA125 水平均明显高于肝硬化组、肝炎组及对照组,而且肝硬化组、肝炎组均明显高于对照组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。因此,建议联合检测 PIVKA-II、TSGF 和 CA125,以期获得更高的准确率。PIVKA-II 是人类异常凝血酶原,属于新型肿瘤标志物,有研究证明其具有良好的诊断价值<sup>[7]</sup>。本研究表明,单独使用 PIVKA-II 筛查肝癌具有较高的敏感度(78.57%)和特异度(80.26%)。相比之下,本研究中 TSGF 筛查肝癌的敏感度为 73.81%,特异度为 82.46%,对筛查肝癌亦具有良好的价值。多项研究结果显示,TSGF 作为恶性肿瘤标志物,对筛查各种癌症,如宫颈癌、肺癌、乳腺癌、肝癌等有重要意义<sup>[8-9]</sup>。CA125 常用于卵巢癌的诊断,但由于其也是普遍存在于癌组织的糖蛋白,也可作为其他癌症的标志物,但单独检测敏感度不高,仅为 66.67%,特异度较高,为 89.47%。PIVKA-II、TSGF 和 CA125 联合检测的敏感度能提高至 90.48%。通过比较分析 ROC 曲线,3 项指标联合检测的 AUC(0.962)较单独使用 PIVKA-II (0.925)、TSGF (0.923) 及 CA-125 (0.909) 均高,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。表明 3 项指标联合检测对肝癌有较好的诊断互补作用,可提高诊断率,对肝癌和肝硬化、肝炎的诊断与鉴别诊断有重要临床价值。

综上所述,在肝癌筛查及诊断方面,PIVKA-II、TSGF 和 CA125 筛查具有操作方便、快捷获取结果、减少患者创伤、降低成本等优势,具有良好的普查及诊断价值,并且相对更能让人们接受,扩大适用人群,更适用于患者进行肝癌早期筛查,从而提高肝癌手术成功率,有效进行术后监测,改善预后,降低肝癌复发、转移率。

受起来经济上有一定困难。而祖国医学对“泄泻”“便血”的研究颇深,《白头翁汤》由白头翁 15 g、黄柏 12 g、黄连 6 g、秦皮 12 g 四味药组方而成,最早出自于《伤寒论》中。有研究表明,白头翁汤发挥药效的主要物质基础是香豆素类、生物碱类、柠檬苦素类和皂甙类化合物<sup>[8]</sup>。通过对各化学成分的研究,白头翁汤具有抗炎、抗菌<sup>[9-10]</sup>、修复<sup>[11]</sup>、免疫调节<sup>[12]</sup>、抑制肠管运动<sup>[13]</sup>、抗腹泻<sup>[14]</sup>等作用。本院根据多年的临床经验,针对溃疡性结肠炎患者,在灌肠液中以“白头翁汤”为基础方加味当归、黄芩、木香等,起到较满意的疗效。本研究在对活动期湿热型溃疡性结肠炎大鼠的治疗中,加味白头翁汤灌肠液组 TGF-β1 和 IL-8 明显降低,而 IL-13 水平升高,通过调整细胞因子紊乱,使这些炎症因子在体内重新达到平衡状态,从而起到治疗效果,这与中医理论中“扶正”“制邪”观点一致。下一步将对加味白头翁汤灌肠液抑制促炎因子的相关信号通路做进一步研究。

参考文献

[1] 孙贵张,卜平,孔桂美. 溃疡性结肠炎免疫学发病机制进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2008,17(4):266-269.  
 [2] 吕永慧,孙丽红,张丹,等. 肠炎清提高治疗溃疡性结肠炎的临床疗效与实验研究[J]. 中医学杂志,2003,21(7):1103-1106.  
 [3] 谭彬,赵己未. 溃疡性结肠炎患者血清 IL-13、IL-8 的水平变化及意义[J]. 临床医学工程,2012,19(4):581-582.  
 [4] 项维. 中药治疗溃疡性结肠炎 52 例临床观察[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2012,26(1):63-64.

[5] 陈观尚. 溃疡性结肠炎患者 C 反应蛋白的变化及美沙拉嗪联合白头翁汤灌肠的疗效观察[J]. 广东医学院学报,2011,29(2):147-148.  
 [6] 周宇,叶文桃,王皓,等. 溃疡性结肠炎患者血浆白介素-13 检测和临床价值[J]. 医师进修杂志,2004,27(17):16-17.  
 [7] KLEIN M B, YALAMANCHI N, PHAM H, et al. Flexor tendon healing in vitro: effects of TGF-beta on tendon cell collagen production[J]. J Hand Surg Am, 2002, 27(4): 615-620.  
 [8] 朱华旭,丁林生. 白头翁汤汤剂化学成分的分离研究[J]. 中成药,2006,21(6):313.  
 [9] 王孝先. 黄芩汤、白头翁汤、葛根芩连汤对肠道菌株抑菌作用的实验观察[J]. 中国中医基础医学杂志,2001,7(1):42-44.  
 [10] 曹送年. 中药复方及单味药对真菌的抑制作用[J]. 中华医学杂志,2005,50(12):782.  
 [11] 韩捷. 白头翁汤治疗乙酸诱发大鼠溃疡性结肠炎的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2002,8(3):38-40.  
 [12] 陈仲广,李鹏,汪斌. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的临床应用及作用机制研究进展[J]. 世界中西医结合杂志,2013,8(1):94-96.  
 [13] 吕锦芳,卢文超,宁康健. 白头翁汤对兔离体十二指肠运动性能的影响[J]. 中国中医药科技,2005,12(5):279-280.  
 [14] 时维静,孙海明,俞浩. 白头翁汤拆方抗腹泻试验研究[J]. 中兽医医药杂志,2007,26(1):30-31.

(收稿日期:2018-11-16 修回日期:2018-12-28)

(上接第 933 页)

参考文献

[1] ILBAWI A M, ANDERSON B O. Cancer in global health: how to prevention and early detection strategies relate[J]. Sci Transl Med,2015,7(278):278-282.  
 [2] CHEN J G, ZHANG S W. Liver cancer epidemic in China: past, present and future[J]. Semin Cancer Biol, 2011, 21(1):59-69.  
 [3] INAGAKI Y, TANG W, MAKUUCHI M, et al. Clinical and molecular insight into the hepatocellular carcinoma tumour maker desgammacarboxyprothrombin [J]. Liver Int, 2011, 31(1):22-35.  
 [4] WENBIN X, YU L L. Elevation of serum and ascites CA125 levels in liver cirrhosis [J]. World Chin J Digestol, 2003, 11(11):1720-1722.

[5] 蒋正明. 血清肿瘤特异性生长因子检测的临床意义[J]. 检验医学与临床,2012,9(18):2331-2333.  
 [6] 王国平,李娜萍,吴焕明. 临床病理诊断指南[M]. 2 版. 北京:科学出版社,2013:42-49.  
 [7] 胡晓菲,於建鹏,王钢胜. PIVKA-II 和 AFP 在原发性肝癌中的诊断应用价值[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(15):1473-1476.  
 [8] 张新果,何树光. 血清 TSGF 和 AFP 联合检测在原发性肝癌诊断中的应用价值[J]. 检验医学与临床,2011,8(15):1839-1840.  
 [9] 齐发梅,魏莲花,周爱花,等. 探讨 TSGF 在 6 种恶性肿瘤诊断中临床应用价值[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(2):198-199.

(收稿日期:2018-11-20 修回日期:2019-01-02)