

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.20.012

## AFP、AFP-L3/AFP、PIVKA-II 联合检测对原发性肝癌的诊断价值

谈艳芳, 刘利洪, 袁成良

德阳市人民医院检验科, 四川德阳 618000

**摘要:**目的 探讨血清甲胎蛋白(AFP)、甲胎蛋白异质体与甲胎蛋白比值(AFP-L3/AFP)、异常凝血酶原(PIVKA-II)联合检测对原发性肝癌的诊断价值。方法 选取 2019 年 4 月至 2020 年 4 月在该院住院的原发性肝癌患者 50 例作为原发性肝癌组, 良性肝病组(包括急、慢性肝炎, 肝硬化, 继发性肝癌等)50 例作为良性肝病组。采用德国西门子 ADVIA Centaur XP 全自动化学发光免疫分析仪检测血清 AFP、AFP-L3 水平, 采用日本富士 Lumipulse G1200 全自动免疫分析仪检测 PIVKA-II 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 AFP、AFP-L3/AFP、PIVKA-II 单独及联合检测对原发性肝癌的诊断价值。结果 原发性肝癌组患者血清 AFP、AFP-L3/AFP、PIVKA-II 水平明显高于良性肝病组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。血清 AFP 单独检测诊断原发性肝癌的灵敏度为 64.00%, 特异度为 48.00%; AFP-L3/AFP 单独检测诊断原发性肝癌的灵敏度为 84.00%, 特异度为 90.00%; PIVKA-II 单独检测诊断原发性肝癌的灵敏度为 76.00%, 特异度为 84.00%; AFP、AFP-L3/AFP、PIVKA-II 联合诊断原发性肝癌的灵敏度为 94.00%, 特异度为 78.00%。ROC 曲线分析结果显示, 血清 AFP、AFP-L3/AFP、PIVKA-II 单独检测及三者联合检测的曲线下面积分别为 0.581、0.843、0.770、0.905。结论 血清 AFP、AFP-L3/AFP、PIVKA-II 联合检测可提高原发性肝癌诊断的灵敏度和特异度。

**关键词:** 甲胎蛋白; 甲胎蛋白异质体; 异常凝血酶原; 原发性肝癌

**中图分类号:** R735.7

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1672-9455(2021)20-2970-03

**Diagnostic value of combined detection of AFP, AFP-L3/AFP and PIVKA-II in primary liver cancer**

TAN Yanfang, LIU Lihong, YUAN Chengliang

Department of Clinical Laboratory, Deyang People's Hospital, Deyang, Sichuan 618000, China

**Abstract: Objective** To investigate the diagnostic value of the combination of serum alpha fetoprotein (AFP), ratio of alpha fetoprotein heterogeneity to alpha fetoprotein (AFP-L3/AFP), abnormal prothrombin (PIVKA-II) in the diagnosis of primary liver cancer. **Methods** From April 2019 to April 2020, 50 patients with primary liver cancer were selected as primary liver cancer group, and 50 patients with benign liver disease (including acute and chronic liver disease, liver cirrhosis, secondary liver cancer, etc.) were selected as benign liver disease group. Serum AFP, AFP-L3/AFP levels were detected by Siemens ADVIA Centaur XP automatic chemiluminescence immunoassay analyzer, and PIVKA-II levels were detected by Japan Fuji Lumipulse G1200 automatic immunoassay analyzer. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of AFP, AFP-L3/AFP and PIVKA-II in primary liver cancer. **Results** The levels of serum AFP, AFP-L3/AFP and PIVKA-II in primary liver cancer group were significantly higher than those in benign liver disease group ( $P < 0.05$ ). The sensitivity and specificity of AFP in the diagnosis of primary liver cancer were 64.00% and 48.00% respectively. The sensitivity and specificity of AFP-L3/AFP in the diagnosis of primary liver were 84.00% and 90.00% respectively. The sensitivity and specificity of PIVKA-II in the diagnosis of primary liver cancer were 76.00%, 84.00%. The sensitivity and specificity of AFP, AFP-L3/AFP and PIVKA-II in the diagnosis of primary liver cancer were 94.00%, 78.00%. ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum AFP, AFP-L3/AFP, PIVKA-II and the combined detection of the three indicators were 0.581, 0.843, 0.770 and 0.905 respectively. **Conclusion** The combined detection of serum AFP, AFP-L3/AFP and PIVKA-II could improve the sensitivity and specificity of primary liver cancer diagnosis.

**Key words:** alpha fetoprotein; alpha fetoprotein heterogeneity; abnormal prothrombin; primary liver cancer

**作者简介:** 谈艳芳, 女, 副主任技师, 主要从事临床检验医学研究。

**本文引用格式:** 谈艳芳, 刘利洪, 袁成良. AFP、AFP-L3/AFP、PIVKA-II 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(20):2970-2972.

肝癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,发病呈年轻化趋势,由于发病隐匿,一旦诊断多数患者已属晚期,失去了手术和治疗的最佳时机<sup>[1-2]</sup>。目前,筛查原发性肝癌最常用的肿瘤标志物为甲胎蛋白(AFP),由于 AFP 的灵敏度和特异度较低,仍有 30%~40% 的肝癌患者确诊时 AFP 水平在正常范围<sup>[3]</sup>。同时,部分急、慢性肝炎及肝硬化等良性肝病患者 AFP 水平也升高,对肝癌的诊断造成极大干扰。因此,寻找一种早期肝癌标志物显得尤为重要。OKUYAMA 等<sup>[4]</sup>研究发现,甲胎蛋白异质体(AFP-L3)由肝癌细胞产生,是检测原发性肝癌的新的肿瘤标志物。有研究发现,异常凝血酶原(PIVKA-II)也是原发性肝癌的特异性肿瘤标志物<sup>[5-6]</sup>。本研究主要检测本院原发性肝癌及良性肝病患者 AFP、PIVKA-II 水平及甲胎蛋白异质体与甲胎蛋白比值(AFP-L3/AFP),探讨 3 项指标单独及联合检测对原发性肝癌的诊断价值,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 4 月至 2020 年 4 月在本院住院的原发性肝癌患者 50 例作为原发性肝癌组,男 45 例,女 5 例;年龄 28~80 岁;良性肝病患者 50 例作为良性肝病组,男 34 例,女 16 例;年龄 25~78 岁。原发性肝癌患者经病理学及 CT、MRI、彩超等影像学检查结合临床诊断确诊,并未行手术切除。良性肝病患者为经病理学及 CT、MRI、彩超等影像学检查结合临床诊断确诊的急、慢性肝炎,肝硬化,继发性肝癌患者,均未进行治疗。因华法林、抗菌药物、维生素 K 等药物会影响血清 PIVKA-II 水平,排除正在使用这些药物的患者,并排除妊娠女性。两组患者年龄、性别等比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可

比性。

**1.2 方法** 采用德国西门子 Centaur XP 全自动化学发光免疫分析仪检测血清 AFP、AFP-L3 水平,AFP 试剂购自德国西门子股份有限公司,AFP-L3 试剂购自北京热景生物技术有限公司。采用日本富士 Lumipulse G1200 全自动免疫分析仪检测 PIVKA-II 水平,试剂为配套试剂。以上所有检测项目均按照仪器说明书进行,所有质控在控。利用亲和吸附微量离心柱法,经过离心去除保护液、清洗、吸附、洗脱等过程获得 AFP-L3 分离液,上机测定血清 AFP-L3 水平。三者联合诊断时 AFP、PIVKA-II 和 AFP-L3/AFP 检测结果只要有一项阳性即判定为阳性。血清 AFP、PIVKA-II、AFP-L3/AFP 判断原发性肝癌的临界值分别为 20 ng/mL、40 mAU/mL、 $>10\%$ 。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 软件进行统计分析,呈偏态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,采用秩和检验;计数资料以率或构成比表示,采用  $\chi^2$  检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 AFP、AFP-L3/AFP、PIVKA-II 对原发性肝癌的诊断效能。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 原发性肝癌组与良性肝病组患者血清 AFP、PIVKA-II 和 AFP-L3/AFP 比较** 原发性肝癌组患者血清 AFP、PIVKA-II、AFP-L3/AFP 明显高于良性肝病组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 血清 AFP、PIVKA-II、AFP-L3/AFP 单独及联合检测对原发性肝癌的诊断效能** ROC 曲线分析结果显示,血清 AFP、PIVKA-II、AFP-L3/AFP 单独检测及三者联合检测的曲线下面积分别为 0.581、0.843、0.770、0.905,见表 2。

表 1 原发性肝癌组与良性肝病组患者血清 AFP、PIVKA-II 和 AFP-L3/AFP 比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

| 组别     | n  | AFP(ng/mL)          | PIVKA-II (mAU/mL)      | AFP-L3/AFP(%)      |
|--------|----|---------------------|------------------------|--------------------|
| 原发性肝癌组 | 50 | 56.40(13.78,991.45) | 171.15(37.85,1 000.05) | 19.52(12.57,30.54) |
| 良性肝病组  | 50 | 20.05(4.95,49.75)   | 25.60(20.00,32.63)     | 6.03(4.22,8.06)    |
| Z      |    | 3.347               | 5.338                  | 7.673              |
| P      |    | $<0.001$            | $<0.001$               | $<0.001$           |

表 2 血清 AFP、PIVKA-II、AFP-L3/AFP 单独及联合检测对原发性肝癌的诊断效能

| 检测指标       | 曲线下面积 | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 阳性预测值(%) | 阴性预测值(%) | 准确度(%) |
|------------|-------|--------|--------|----------|----------|--------|
| AFP        | 0.581 | 64.00  | 48.00  | 55.17    | 57.14    | 56.45  |
| PIVKA-II   | 0.770 | 76.00  | 84.00  | 82.61    | 77.78    | 80.08  |
| AFP-L3/AFP | 0.843 | 84.00  | 90.00  | 89.36    | 84.91    | 83.13  |
| 三者联合检测     | 0.905 | 94.00  | 78.00  | 64.38    | 88.89    | 76.68  |

### 3 讨论

目前,原发性肝癌的诊断主要依赖于 B 超、CT、MRI、肝穿刺、血清 AFP 检测等,AFP 长期以来作为

原发性肝癌的血清学肿瘤标志物,由于 AFP 灵敏度和特异度较低,慢性肝炎、肝硬化、畸胎瘤、卵巢癌等患者血清 AFP 水平通常也会升高<sup>[7]</sup>。近年来,AFP

阴性的原发性肝癌患者出现上升趋势<sup>[8]</sup>。难以早期发现是原发性肝癌治疗效果差的主要原因<sup>[9]</sup>。通常中晚期肝癌常伴有肝内外及淋巴结转移,导致手术无法切除,容易复发。

PIVKA-II 是在维生素 K 缺乏的情况下,存在于凝血酶原的氨基末端附近谷氨酸在不完全羧化时产生的不能保持凝血活酶活性的第二因子<sup>[10]</sup>。随着蛋白质组学和分子生物学的快速发展,有研究显示,PIVKA-II 的产生机制可能与患者肝脏维生素 K 代谢异常、 $\gamma$  谷氨酸羧化能力减弱有关<sup>[11]</sup>。目前,PIVKA-II 商品化的检测试剂盒和全自动化学发光检测仪器已上市,PIVKA-II 作为一种新的肿瘤标志物在原发性肝癌患者中阳性率较高<sup>[12]</sup>。本研究发现,PIVKA-II 单独检测诊断原发性肝癌的灵敏度和特异度分别为 76.00% 和 84.00%,与朱宇等<sup>[13]</sup>研究一致。

AFP 为一种单链糖蛋白,在重型肝炎、肝硬化等疾病患者中 AFP 水平也往往较高,因此,AFP 诊断原发性肝癌的特异度较低。部分原发性肝癌患者 AFP 水平可出现略微增高,尤其是早期原发性肝癌。OKUYAMA 等<sup>[4]</sup>研究发现,AFP-异质体分为 3 种类型,即 AFP-L1、AFP-L2、AFP-L3,AFP-L1 存在于良性肝病患者血清中,AFP-L2 存在于孕妇血清中,AFP-L3 为肝癌患者癌细胞所特有。AFP-L3 较 AFP 有更高的特异度,是诊断肝癌的特异性指标。有研究报道,通过检测 AFP-L3 水平能够在良性肝病中发现肿瘤最大径 < 2 cm 的肝癌患者,比影像学提前 9~12 个月<sup>[14]</sup>。AFP-L3/AFP 可作为原发性肝癌的灵敏指标。AFP-L3 还与肝癌细胞的岩藻化有关,能客观反映肝癌的性质,可鉴别良、恶性肝病<sup>[15-16]</sup>。尤其是 AFP 阴性,AFP-L3/AFP > 10% 应警惕潜在癌症发生,注意后期随访<sup>[17]</sup>。

有研究报道,AFP 与 PIVKA-II 联合检测诊断原发性肝癌的灵敏度、特异度均明显高于 AFP 单独检测<sup>[10]</sup>。另有文献报道显示,血清 AFP-L3/AFP 与肿瘤大小呈正相关,可辅助监测患者病情,AFP-L3/AFP > 10%,有复发的可能<sup>[18]</sup>。而 AFP 单独用于原发性肝癌诊断具有一定的局限性。

综上所述,AFP、PIVKA-II、AFP-L3/AFP 三者联合检测可提高原发性肝癌的诊断灵敏度和特异度,有利于患者早期诊断、早期治疗、治疗后随访及复发监测,提高患者的生存率和生活质量。

## 参考文献

[1] KAMANGAR F,DORES G M,ANDERSON W F. Patterns of cancer incidence,mortality,and prevalence across five continents:defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world[J]. J Clin Oncol,2006,24(14):2137-2150.

[2] 叶胜龙.2012 年肝癌领域研究进展[J].中华肝病杂志,2013,21(3):167-169.

[3] 赵树艳. AFP、AFP-L3、GP73 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 中国实验诊断学,2015,19(11):1901-1903.

[4] OKUYAMA M,UENO H,KOBAYASHI Y,et al. Target-selective photo-degradation of AFP-L3 and selective photo-cytotoxicity against HuH-7 hepatocarcinoma cells using an anthraquinone-phosol hybrid[J]. Chem Commun,2016,52(10):2169-2172.

[5] REGIST F. Classification of AFP-L3 immunological test systems[J]. Med Dev,2005,70:57748-57750.

[6] KIM D Y,PAIK Y H,AHN S H,et al. PIVKA-II is a useful tumor marker for recurrent hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. Oncology,2007,72(Suppl 1):S52-S57.

[7] HU K Q,KYULO N L,LIM N,et al. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein(AFP)in patients with chronic hepatitis C,but not hepatocellular carcinoma[J]. Am J Gastroenterol,2004,99(5):860-865.

[8] CEDRONE A,COVINO M,CATURELLI E,et al. Utility of alpha-fetoprotein (AFP) in the screening of patients with virus-related chronic liver disease;does different viral etiology influence AFP levels in HCC? A study in 350 Western patients [J]. Hepatogastroenterology,2000,47(36):1654-1658.

[9] 黄娅,张凤美,范志娟,等. 甲胎蛋白、异常凝血酶原联合检测在肝细胞肝癌诊断中的临床意义[J]. 中国实验诊断学,2013,17(5):882-885.

[10] 黄述婧,姜菲菲,王颖,等. AFP 与 PIVKA-II 联合检测在原发性肝癌诊断中的应用研究[J]. 标记免疫分析与临床,2016,10(23):1134-1138.

[11] 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,2014,29(3):270-273.

[12] LIU J W,ASA N,SUN J,et al. Differential diagnosis of two Chinese families with dyschromatoses by targeted gene sequencing[J]. Chin Med J,2016,129(1):33-38.

[13] 朱宇,王海,王宏洁,等. 血清 PIVKA-II 在肝癌诊断中应用[J]. 临床和实验医学杂志,2014,13(5):513-516.

[14] 黄彩云,韩素桂,张景华,等. 甲胎蛋白异质体/甲胎蛋白检测联合 CT 扫描在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 肿瘤防治研究,2014,41(2):163-165.

[15] 程田,刘献华,张清萍,等. 对甲胎蛋白异质体在诊断肝细胞癌中的价值评估[J]. 中国实验诊断学,2017,21(6):948-950.

[16] 赵晓玲,王晶晶,赵巧玉,等. 甲胎蛋白异质体比率在原发性肝癌鉴别诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(9):1228-1229.

[17] ZHANG X F,YIN Z F,WANG K,et al. Changes of serum alpha-feto-protein and alpha-fetoprotein-L3 after hepatectomy for hepatocellular carcinoma prognostic significance[J]. Hepatobil Pancreat Dis Int,2012,11(6):818-821.

[18] 司元全,王秀芹,高华,等. 甲胎蛋白和甲胎蛋白异质体联合检测对肝癌的诊断价值及其与肝癌大小的相关性研究[J]. 检验医学与临床,2017,14(11):1523-1524.