

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.15.003

PLT、PIVKA-Ⅱ、ALB 联合检测在 AFP 阴性肝细胞癌和肝硬化中的鉴别诊断价值*

韦芳沂¹,阮学莲¹,蒙继煜¹,陈华平¹,秦雪^{1,2△}

1. 广西医科大学第一附属医院检验科,广西南宁 530021;2. 广西高校临床检验诊断学重点实验室,广西南宁 530021

摘要:目的 探讨异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)、血小板计数(PLT)、清蛋白(ALB)联合检测在甲胎蛋白阴性肝细胞癌(AFP-NHCC)和肝硬化(LC)中的鉴别诊断价值。方法 选取2021年1月至2023年3月在广西医科大学第一附属医院住院治疗的69例AFP-NHCC患者作为AFP-NHCC组,另选取同期52例LC患者作为LC组,检测两组PLT、PIVKA-Ⅱ、ALB水平,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析3项指标在AFP-NHCC和LC中的鉴别诊断价值。结果 AFP-NHCC组PLT、PIVKA-Ⅱ、ALB水平均明显高于LC组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示,PLT、PIVKA-Ⅱ、ALB单独检测鉴别诊断AFP-NHCC和LC的曲线下面积(AUC)分别为0.758、0.879、0.941,3项指标联合检测鉴别诊断AFP-NHCC和LC的灵敏度为91.3%,特异度为94.2%,AUC为0.977。结论 PLT、PIVKA-Ⅱ、ALB联合检测可以弥补单独检测的劣势,可提高对AFP-NHCC与LC之间的鉴别诊断价值,具有重要的临床应用价值。

关键词:甲胎蛋白阴性肝细胞癌;肝硬化;异常凝血酶原;血小板计数;清蛋白

中图分类号:R735.7;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)15-2155-04

The value of combined detection of PLT, PIVKA-Ⅱ and ALB in the differential diagnosis of AFP-negative hepatocellular carcinoma and cirrhosis*WEI Fangyi¹, RUAN Xuelian¹, MENG Jiyu¹, CHEN Huaping¹, QIN Xue^{1,2△}

1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China; 2. Guangxi University Key Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics, Nanning, Guangxi 530021, China

Abstract: Objective To investigate the value of combined detection of abnormal prothrombin induced by abnormal prothrombin (PIVKA-Ⅱ), platelet count (PLT) and albumin (ALB) in the differential diagnosis of alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma (AFP-NHCC) and liver cirrhosis (LC). **Methods** A total of 69 AFP-NHCC patients hospitalized in the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from January 2021 to March 2023 were selected as the AFP-NHCC group, and 52 LC patients during the same period were selected as the LC group. The levels of PLT, PIVKA-Ⅱ and ALB in the two groups were detected. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the differential diagnostic value of three parameters in AFP-NHCC and LC. **Results** The levels of PLT, PIVKA-Ⅱ and ALB in AFP-NHCC group were significantly higher than those in LC group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of PLT, PIVKA-Ⅱ and ALB in the differential diagnosis of AFP-NHCC and LC were 0.758, 0.879 and 0.941 respectively. The sensitivity of combined detection of three indicators in the differential diagnosis of AFP-NHCC and LC was 91.3%, the specificity was 94.2%, and the AUC was 0.977. **Conclusion** Combined detection of PLT, PIVKA-Ⅱ and ALB can make up for the disadvantages of individual detection and improve the differential diagnosis value between AFP-NHCC and LC, which has important clinical application value.

Key words: alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma; liver cirrhosis; abnormal prothrombin; blood platelet count; albumin

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81960390)。

作者简介:韦芳沂,女,在读硕士研究生,主要从事肝癌转移分子机制研究。△ 通信作者,E-mail:qinxue919@126.com。

据 2020 年统计,肝细胞癌(HCC)已成为全球第六大常见癌症和肿瘤相关死亡的第三大原因^[1]。HCC 是原发性肝癌的主要类型,占有原发性肝癌的 75%~85%^[2]。虽然甲胎蛋白(AFP)是诊断 HCC 时使用最广泛的肿瘤血清学标志物之一,但约有 40% 的 HCC 患者确诊时 AFP 显示为阴性^[3],表明其灵敏度与特异度均有限。近年来的研究显示,异常凝血酶原(PIVKA-II)作为诊断 HCC 的另一种重要肿瘤血清学标志物,显示出比 AFP 更高的灵敏度和特异度^[4]。但由于各种慢性肝病、梗阻性黄疸和胆汁淤积也会影响 PIVKA-II 水平,从而导致其灵敏度有限^[5]。有研究证据表明,血小板计数(PLT)在 HCC 的发生和发展中发挥重要作用^[6],PLT 及其衍生物可促进肝再生,而肝再生异常可导致肝纤维化和 HCC 发生^[7]。清蛋白(ALB)是负向急性时相反应蛋白之一,由肝实质细胞合成。当肝功能受损时,会导致合成 ALB 的能力不足,从而导致血清 ALB 水平降低。无论 HCC 还是肝硬化(LC),患者体内均会发生炎症反应,ALB 水平的变化会随着组织炎症反应的恶化而波动^[8]。目前,尚少有 PLT、PIVKA-II、ALB 联合检测用于 AFP 阴性 HCC(AFP-NHCC)和 LC 的鉴别诊断的相关报道。本研究回顾性分析 AFP-NHCC 和 LC 患者 PLT、PIVKA-II、ALB 水平,旨在探讨这 3 项指标单独及联合检测对 AFP-NHCC 和 LC 的鉴别诊断价值,为临床疾病筛查提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 3 月在广西医科大学第一附属医院住院治疗的 69 例 AFP-NHCC 患者作为 AFP-NHCC 组,其中男 63 例,女 6 例;有乙型肝炎(简称乙肝)病毒感染史 65 例,无乙肝病毒感染史 4 例;有吸烟史 44 例,无吸烟史 25 例;有饮酒史 41 例,无饮酒史 28 例;平均年龄(52.25±10.76)岁。另选取同期 52 例 LC 患者作为 LC 组,其中男 44 例,女 8 例;有乙肝病毒感染史 49 例,无乙肝病毒感染史 3 例;有吸烟史 17 例,无吸烟史 35 例;有饮酒史 29 例,无饮酒史 23 例;平均年龄(51.27±11.73)岁。两组性别、乙肝病毒感染史、饮酒史、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);而两组吸烟史

比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。AFP-NHCC 组纳入标准:(1)所有患者均为首次确诊,经病理检查诊断为 AFP-NHCC;(2)就诊前未接受化疗、放疗、射频消融、介入等抗癌治疗;(3)术前有完整的血清学资料,包括血常规、肝功能及肿瘤标志物的实验室数据。AFP-NHCC 组排除标准:(1)术前已在外院诊断且已接受抗癌治疗;(2)合并其他系统恶性肿瘤;(3)AFP 阳性 HCC;(4)实验室数据不全。LC 组纳入标准:所有患者经过 MRI 和(或)CT 检查,或者肝穿刺活检诊断为 LC。LC 组排除标准:(1)已进行门-腔静脉分流术、门-奇静脉分流术或脾切除术等;(2)已进行肝脏移植术;(3)伴有其他系统恶性肿瘤;(4)实验室数据不全。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究已获得广西医科大学第一附属医院医学伦理委员会审核批准(2023-E544-01)。

1.2 方法 采集所有研究对象外周静脉血 2 mL 于紫色乙二胺四乙酸抗凝管,3 mL 于含有分离胶的黄色促凝管中。采用美国雅培全自动生化免疫分析流水线系统及配套试剂检测 PIVKA-II 和 ALB 水平,PIVKA-II 正常参考范围:0.00~40.00 mAu/mL,ALB 正常参考范围:40.00~55.00 g/L。采用美国贝克曼库尔特 LH780 全自动血细胞分析仪及配套试剂检测 PLT,PLT 正常参考范围:(125.00~350.00)×10⁹/L。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件对数据进行分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 PLT、PIVKA-II、ALB 单独及联合检测对 AFP-NHCC 和 LC 的鉴别诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AFP-NHCC 组和 LC 组 PLT、PIVKA-II、ALB 水平比较 AFP-NHCC 组 PLT、PIVKA-II、ALB 水平明显高于 LC 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 AFP-NHCC 组和 LC 组 PLT、PIVKA-II、ALB 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	PIVKA-II (mAu/mL)	PLT(×10 ⁹ /L)	ALB(g/L)
AFP-NHCC 组	69	170.89(38.80,709.65)	203.00(149.35,242.75)	43.60(41.75,45.30)
LC 组	52	28.16(21.25,80.39)	86.00(55.45,140.55)	31.70(27.55,34.92)
<i>Z</i>		4.843	7.166	8.289
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 PLT、PIVKA-II、ALB 单独及联合检测对 AFP-NHCC 和 LC 的鉴别诊断价值 以 AFP-NHCC 组为阳性样本,以 LC 组为阴性样本进行 ROC 曲线分析,结果显示,PLT、PIVKA-II、ALB 单独检测鉴别

诊断 AFP-NHCC 和 LC 的曲线下面积(AUC)分别为 0.758、0.879、0.941,3 项指标联合检测鉴别诊断 AFP-NHCC 和 LC 的 AUC 为 0.977,灵敏度为 91.3%,特异度为 94.2%。见表 2。

表 2 PLT、PIVKA-II 和 ALB 单独及联合检测对 AFP-NHCC 和 LC 的鉴别诊断效能

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	P	灵敏度(%)	特异度(%)
PIVKA-II	33.26 mAu/mL	0.758(0.671~0.844)	<0.001	84.1	55.8
PLT	110.50×10 ⁹ /L	0.879(0.820~0.938)	<0.001	94.2	65.4
ALB	37.75 g/L	0.941(0.899~0.983)	<0.001	91.3	88.5
3 项联合	—	0.977(0.955~0.999)	<0.001	91.3	94.2

注:—表示无数据。

3 讨论

HCC 是最常见的消化系统恶性肿瘤之一,其具有起病隐匿,恶性程度高,强异质性,强转移性,进展迅速,生存率低等特点^[9],并且常伴有 LC。AFP 属于血清蛋白家族成员之一,是筛查和诊断 HCC 时常用的血清学标志物^[10];然而,AFP 水平升高并非 HCC 独有,在慢性肝病、胃肠道肿瘤、生殖道肿瘤患者及妊娠妇女中也能观察到 AFP 水平升高。有 30%~40% 的 HCC 患者在确诊时 AFP 是阴性结果^[3],并且在慢性乙肝患者中,AFP 阳性率约为 30%,在乙肝相关的 LC 患者中其阳性率为 34%^[11]。由此可见,AFP 在 HCC 中的诊断效能已经不能满足临床诊断需求。即使 CT、MRI 及超声等影像学检查可以提高 HCC 的诊断效能,但由于患者肥胖及操作者的经验和技能等因素限制,这些技术还是很难鉴别小 HCC 和 LC 结节^[12]。AFP-NHCC 的诊断仍具有挑战性,因为大多数 AFP-NHCC 病例是早期的小 HCC,并未表现出典型的影像学特征^[13]。此外,肝结节性病变也可能表现出类似于 HCC 的影像学特征,导致难以鉴别诊断 AFP-NHCC 和 LC,从而增加了漏诊、误诊的可能性^[14]。而且影像学检查价格昂贵,病理组织学诊断具有创伤性,其耗时长,费用高昂,给患者的身心和经济带来负担,不易被患者接受,不利于疾病的早期筛查和检测^[15]。因此,需要更经济、准确、快速和可靠的血液学指标对 AFP-NHCC 和 LC 患者进行鉴别诊断。

PIVKA-II 是由于维生素 K 缺乏或拮抗剂 II 诱导产生的一种异常蛋白质,其与 HCC 中肿瘤大小的相关性强于 AFP,并且在检测小 HCC 方面更有效^[16],但其水平升高并不仅限于 HCC,因为华法林使用、原发性胃癌、维生素 K 缺乏症、炎症性肠病、营养不良和酒精性肝病等干扰因素也可以导致非 HCC 患者血清 PIVKA-II 水平升高^[17]。本研究中 AFP-NHCC 组血清 PIVKA-II 水平明显高于 LC 组,其单独检测时鉴别诊断 AFP-NHCC 和 LC 的灵敏度为 84.1%,而特

异度仅为 55.8%,AUC 为 0.758,其 AUC 小于 PLT 和 ALB 单独检测的 AUC,由此提示,PIVKA-II 在 AFP-NHCC 与 LC 的鉴别诊断中价值有限,无法满足临床的诊断需求。PLT 是常规的血液学检查指标之一,其检测成本低、操作简便,结果可快速获得,也容易普及。本研究中 AFP-NHCC 组外周血 PLT 明显高于 LC 组,其单独检测时鉴别诊断 AFP-NHCC 和 LC 的灵敏度、特异度和 AUC 分别为 94.2%、65.4%、0.879,可推测 PLT 可作为 AFP-NHCC 和 LC 鉴别诊断的一种血液学指标。LC 患者外周血 PLT 异常的可能原因是 LC 患者容易出现门静脉高压,其在 PLT 减少的发生和进展中起一定作用^[18]。有高达 70.0% 的 LC 患者伴有 PLT 减少,这也是 LC 患者的常见表现^[19]。LC 患者 PLT 减少可由多种因素引起,包括受损肝脏减少血小板生成素产生,脾肿大引起 PLT 异常,脾功能亢进引起血小板破坏增加及病毒感染引起的骨髓造血受损等^[19]。

HCC 是一种典型的炎症反应相关癌症,大约有 90% 的病例与慢性肝炎有关^[9]。血清 ALB 是负向急性时相反应蛋白之一,当体内有炎症反应发生时,其水平会降低。此外,在 LC 患者中因肝功能受损可导致血清 ALB 水平降低。同时,AFP-NHCC 患者合并有不同程度的肝功能损害,这也会影响 ALB 水平的变化。鉴于 ALB 的半衰期相对较长,其被广泛应用于肝功能储备监测^[20]。本研究结果显示,ALB 单独检测时鉴别诊断 AFP-NHCC 和 LC 的灵敏度和特异度分别为 91.3%、88.5%,AUC 为 0.941,说明其具有一定的鉴别诊断价值。

本研究结果显示,AFP-NHCC 组 PLT、PIVKA-II、ALB 水平均明显高于 LC 组。PLT、PIVKA-II、ALB 鉴别诊断 AFP-NHCC 与 LC 具有重要意义。PLT、PIVKA-II、ALB 联合检测时鉴别诊断 AFP-NHCC 和 LC 的特异度高达 94.2%,灵敏度高达 91.3%,AUC 高达 0.977。由此可见,在单项指标鉴

别诊断 AFP-NHCC 与 LC 效能不佳的情况下,联合多项指标检测不但可以进一步提高 PIVKA-Ⅱ 的灵敏度和特异度,而且更能够弥补 PLT 与 ALB 单独使用的不足。PLT、PIVKA-Ⅱ 和 ALB 联合检测时鉴别诊断 AFP-NHCC 和 LC 的 AUC 大于 3 项指标单独检测,3 项指标联合检测可以起到互补作用,可提高诊断的准确度,对 AFP-NHCC 和 LC 的鉴别诊断具有重要作用。

综上所述,本研究结果显示,PLT、PIVKA-Ⅱ 和 ALB 联合检测可进一步提高 AFP-NHCC 与 LC 的鉴别诊断效能,有助于 AFP-NHCC 和 LC 的鉴别,可对临床筛查 AFP-NHCC 及疑似 AFP-NHCC 病例鉴别诊断有重要应用价值。然而,本研究也存在一定的局限性:(1)本研究为回顾性分析,可能出现选择偏倚和混杂因素的干扰;(2)本研究的样本量相对较小,纳入的研究对象人数有限,并且他们都来自同一家医院。因此,后续研究将通过扩大样本量和开展多中心前瞻性研究来进一步评估 PLT、PIVKA-Ⅱ 和 ALB 对 AFP-NHCC 和 LC 的鉴别诊断价值。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] ZHANG C H, CHENG Y, ZHANG S, et al. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia[J]. *Liver Int*, 2022, 42(9): 2029-2041.
- [3] QI F, ZHOU A, YAN L, et al. The diagnostic value of PIVKA-Ⅱ, AFP, AFP-L3, CEA, and their combinations in primary and metastatic hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(5): e23158.
- [4] XING H, YAN C, CHENG L, et al. Clinical application of protein induced by vitamin K antagonist-Ⅱ as a biomarker in hepatocellular carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2016, 13: 10.
- [5] STROPLE J, LOVELL G, HEUBI J. Prevalence of sub-clinical vitamin K deficiency in cholestatic liver disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009, 49(1): 78-84.
- [6] PAVLOVIC N, RANI B, GERWINS P, et al. Platelets as key factors in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(7): 1022.
- [7] GARRIDO A, DJOUDER N. Cirrhosis: a questioned risk factor for hepatocellular carcinoma[J]. *Trends Cancer*, 2021, 7(1): 29-36.
- [8] TSUNEMATSU M, HARUKI K, TANIAI T, et al. The impact of C-reactive protein-albumin-lymphocyte (CAL-LY) index on the prognosis of patients with distal cholangiocarcinoma following pancreaticoduodenectomy[J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2023, 7(3): 503-511.
- [9] FORNER A, REIG M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1301-1314.
- [10] SONG P P, XIA J F, INAGAKI Y, et al. Controversies regarding and perspectives on clinical utility of biomarkers in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(1): 262-274.
- [11] YANG J G, HE X F, HUANG B, et al. Rule of changes in serum GGT levels and GGT/ALT and AST/ALT ratios in primary hepatic carcinoma patients with different AFP levels[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 21(4): 743-746.
- [12] MONFARDINI L, ORSI F, CASERTA R, et al. Ultrasound and cone beam CT fusion for liver ablation: technical note[J]. *Int J Hyperthermia*, 2018, 35(1): 500-504.
- [13] WANG T, ZHANG K H. New blood biomarkers for the diagnosis of AFP-negative hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1316.
- [14] JING W, PENG R, ZHU M, et al. Differential expression and diagnostic significance of pre-albumin, fibrinogen combined with D-Dimer in AFP-negative hepatocellular carcinoma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(3): 1669-1676.
- [15] LUO P, WU S, YU Y, et al. Current status and perspective biomarkers in AFP negative HCC: towards screening for and diagnosing hepatocellular carcinoma at an earlier stage[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(2): 599-603.
- [16] WANG C S, LIN C L, LEE H C, et al. Usefulness of serum des-gamma-carboxy prothrombin in detection of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(39): 6115-6119.
- [17] KANG K H, KIM J H, KANG S H, et al. The influence of alcoholic liver disease on serum PIVKA-Ⅱ levels in patients without hepatocellular carcinoma[J]. *Gut Liver*, 2015, 9(2): 224-230.
- [18] MURAWSKA N, FABISIAK A, FICHNA J. Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(5): 1198-1208.
- [19] KAJIHARA M, OKAZAKI Y, KATO S, et al. Evaluation of platelet kinetics in patients with liver cirrhosis: similarity to idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(1): 112-118.
- [20] TERASAKI F, SUGIURA T, OKAMURA Y, et al. Use of preoperative controlling nutritional status (CONUT) score as a better prognostic marker for distal cholangiocarcinoma after pancreaticoduodenectomy[J]. *Surg Today*, 2021, 51(3): 358-365.