# 血清异常凝血酶原联合甲胎蛋白检测对原发性肝癌的早期诊断价值*

井 沆[1]，武红权[1]，冉龙艳[1]，郭青青[1]，王树辉[1]**，杨 珊[2]
(1. 贵州省人民医院 检验科，贵州 贵阳 550002；2. 浙江中医药大学 医学技术学院，浙江 杭州 310053)

[摘 要] **目的**：探讨血清异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)联合甲胎蛋白(AFP)检测在原发性肝癌(PHC)早期诊断中的价值。**方法**：116 例肝病患者按病种分为 PHC 组($n=34$)、继发性肝癌组($n=17$)、肝硬化组($n=41$)及肝炎组($n=24$)，20 名无肝病病史健康体检人员作为对照组，分别于入院、或体检时采用化学发光法检测各组受检者血清 PIVKA-Ⅱ 及 AFP 水平，分析 PIVKA-Ⅱ 及 AFP 单项或联合检测诊断 PHC 受试者工作曲线下面积(ROC-AUC)、敏感度及特异性。**结果**：继发性肝癌组、肝硬化组、对照组和肝炎组血清 AFP 和 PIVKA-Ⅱ水平低于 PHC 组($P<0.001$)；ROC-AUC 结果显示，AFP 联合 PIVKA-Ⅱ检测诊断 PHC 的 $AUC^{ROC}$ 高于血清 PIVKA-Ⅱ单项及 AFP 单项诊断 PHC 的 $AUC^{ROC}$，PIVKA-Ⅱ又高于 AFP($P<0.05$)，PIVKA-Ⅱ单项检测对 PHC 的诊断价值优于 AFP ($Z=2.581$，$P<0.05$)，AFP 联合 PIVKA-Ⅱ检测对 PHC 的诊断价值优于 AFP 或 PIVKA-Ⅱ单项检测($Z=3.280$、$3.450$，$P<0.01$)；血清 PIVKA-Ⅱ单项检测诊断 PHC 的敏感性及特异度高于 AFP 单项检测($P<0.05$)，两项指标联合检测诊断 PHC 的敏感度和特异性高于 PIVKA-Ⅱ或 AFP 单项检测($P<0.05$)。**结论**：PIVKA-Ⅱ是诊断原发性肝癌的敏感指标，血清 PIVKA-Ⅱ联合 AFP 检测对 PHC 的诊断具有较高的特异性和敏感性。

[关键词] 肝肿瘤，原发性；肝炎；肝硬化；凝血酶原；甲胎蛋白；早期诊断
[中图分类号] R735.7 [文献标识码] A [文章编号] 1000-2707(2018)09-1023-04
**DOI**：10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.09.007

## The Clinical Value of Serum PIVKA-Ⅱ and AFP Detection of Hepatocellular Carcinoma

JING Hang[1], WU Hongquan[1], RAN Longyan[1], GUO Qingqing[1], WANG Shuhui[1], YANG Shan[2]
(*1. Department of Clinical Laboratory, The People's Hospital of Guizhou Province, Guiyang 550002, Guizhou, China; 2. College of Medical Technology, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China*)

[**Abstract**] **Objective**: To investigate the clinical values of abnormal serum prothrombin (PIVKA-Ⅱ) and alpha fetoprotein (AFP) in the diagnosis and therapeutic monitoring of primary hepatocellular carcinoma (PHC). **Methods**: 116 patients with liver disease as the exposed group, were divided into PHC group (34 cases), secondary hepatocellular carcinoma group (17 cases), liver cirrhosis group (41 cases) and hepatitis group (24 cases), while 20 normal people were served as the control group. Serum PIVKA-Ⅱ and AFP levels of each case, and area under the receiver operating characteristic (ROC-AUC), sensitivity and specificity of both PIVKA-II and AFP levels as well as the two indexes in the detection and diagnosis of HHC were analyzed. The difference and the changes of the indexes in each group were compared. **Results**: First, the serum PVIKA and AFP levels of patients with primary liver cancer were higher than those of patients with secondary liver cancer, liver cirrhosis, hepatitis and healthy controls($P<0.01$). Second, the sensitivity of PIVKA-Ⅱ was higher than AFP in diagnosis of PHC, and the specificity and sensitivity of AFP + PIVKA-Ⅱ combined detection were higher

*[基金项目]贵州省科技厅－贵州省人民医院科技联合基金项目[黔科合 LS 字(2012)002 号]
**通信作者 E-mail：402514580@qq.com
网络出版时间：2018－09－20 网络出版地址：http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20180920.1149.004.html

than that of single test. **Conclusion**: PIVKA-Ⅱ is a sensitive index for the diagnosis of primary liver cancer. The combined detection of serum AFP and PIVKA-Ⅱ can improve the specificity and sensitivity of the diagnosis of PHC, and reduce the rate of misdiagnosis. It is helpful for early diagnosis and prognosis.

[**Key words**] hepatic carcinoma, primary; hepatitis; liver cirrhosis; prothrombin; alpha fetoprotein; early diagnosis

2014 年中国肿瘤登记年报数据显示,肝癌在中国恶性肿瘤发病率居第 4 位,死亡率居第 2 位[1-2]。原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, PHC)在恶性肿瘤中的发病率排第 3[3]。PHC 患者出现临床症状时多在中晚期,肿瘤切除后 的复发率和转移率高,5 年生存率仅为 10%[4]。因此,肝癌的筛查和早期诊断对改善肝癌患者预后和降低肝癌的病死率具有重要意义。甲胎蛋白(alphafetoprotein, AFP)是胚胎干细胞产生的一种特殊糖元蛋白[5],1998 年 AFP 检查就开始应用于临床诊断 PHC,是目前 PHC 早期筛查和诊断的特异性指标[6]。研究发现,血清 AFP 为阴性的 PHC 患者的比例正呈现不断上升的趋势[7-9]。异常凝血酶原(protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ, PIVKA-Ⅱ)是最新发现的一种特异性较强、敏感性较高的肿瘤标志物[7-9],国内将 PIVKA-Ⅱ应用于肝癌诊断的研究报道较少。本研究通过检测 116 例肝病患者(包括 PHC、继发性肝癌、肝硬化及肝炎)及 20 名无肝病病史健康体检者血清 PIVKA-Ⅱ 及 AFP 水平,分析 PIVKA-Ⅱ及 AFP 单项或联合检测诊断 PHC 的受试者工作曲线下面积(ROC-AUC)、敏感度及特异性,探讨 PIVKA-Ⅱ联合 AFP 检测在 PHC 早期诊断中的应用价值。

## 1　材料与方法

### 1.1　对象

选择 2016 年 8 月 ~2016 年 11 月住院并经病理确诊的肝病患者 116 例,肝癌诊断符合卫生部 PHC 诊疗规范(2011 年版)。按病种分为 PHC 组($n=34$)、继发性肝癌组($n=17$)、肝硬化组($n=41$)及肝炎组($n=24$),选择同期健康体检者 20 例作为对照组;PHC 组患者男女比为 29∶5, 23 ~86 岁、平均 53 岁;继发性肝癌组男女比为 14∶3, 37 ~77 岁、平均 54 岁;肝硬化组男女比为 27∶14, 25 ~84 岁、平均 54 岁;肝炎组男女比为 15∶9, 26 ~77 岁、平均 44 岁;对照组男女比为 9∶11,22 ~62 岁、平均 48 岁。5 组受试者均未服用维生素 K 及维生素 K 拮抗剂类药物、NMTT 头孢类抗生素。对照组受试者各项检查指标均正常、无腹部及全身其他疾病,肝病各组排除梗阻性黄疸等疾病。该研究获得医院伦理委员会批准,受检者或家属知情同意参加该项研究。

### 1.2　方法

肝病各组患者于入院时、对照组于体检时采集空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,置于 -70 ℃冰箱冻存至检测。AFP 及 PIVKA-Ⅱ含量测定采用化学发光法,测定仪器、试剂盒、标准品及质控品购自美国雅培 Abbott 公司,将 8.78 μg/L 作为 AFP 检测肝癌的 cut-off 值、50 mAU/mL 作为 PIVKA-Ⅱ检测肝癌 cut-off 值。

### 1.3　观察指标

比较 5 组受检者血清 AFP 和 PIVKA-Ⅱ水平,绘制 PIVKA-Ⅱ和 AFP 单项及联合检测诊断 PHC 的 ROC 曲线,分析 PIVKA-Ⅱ 及 AFP 单项或联合检测对 PHC 敏感度和特异度评价其对 PHC 的诊断价值[11]。

### 1.4　统计学方法

所有数据采用 SPSS 17.0 统计软件处理,各组数据正态性检验采用 Kolmogorov-Smirnov($K-S$)检验; PIVKA-Ⅱ和 AFP 水平比较采用中位数(四分位数)[$M(P_{25}\sim P_{75})$]表示,组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis $H$ 检验,两两比较采用 Mann-Whitney $U$ 检验;用 Medcalc 软件绘制 ROC-AUC,敏感度、特异度及阳性率用率(%)表示,数据比较采用$\chi^2$ 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2　结果

### 2.1　血清 PIVKA-Ⅱ和 AFP 水平

经 $K$-$S$ 检验,各组数据均为非正态分布,采用经非参数检验 Kruskal-Wallis $H$ 检验得出,继发性肝癌组、肝硬化组、对照组和肝炎组被检者血清 AFP 和 PIVKA-Ⅱ水平低于 PHC 组,差异有统计学意义($P<0.001$)。见表 1。

表 1　各组被检者血清 PIVKA-Ⅱ和 AFP 的水平比较

Tab. 1　Comparison of AFP and PIVKA-Ⅱ levels in different groups

| 组别 | $n$ | PIVKA-Ⅱ(mAU/mL) | AFP(μg/L) |
|---|---|---|---|
| PHC 组 | 34 | 30 225.33(187.00 ~ 1 085.1) | 22 521.75 (6.78 ~ 409.54) |
| 继发性肝癌组 | 17 | 68.91 (20.30 ~ 37.39)[(1)] | 427.79 (2.52 ~ 8.60)[(1)] |
| 肝硬化组 | 41 | 429.80 (18.28 ~ 123.41)[(1)] | 43.40 (2.27 ~ 18.57)[(1)] |
| 肝炎组 | 24 | 36.32(25.87 ~ 42.49)[(1)] | 66.35(3.45 ~ 90.77)[(1)] |
| 对照组 | 20 | 26.31(20.55 ~ 32.15)[(1)] | 3.04(2.21 ~ 3.39)[(1)] |

[(1)] 与 PHC 组比较, $P<0.05$

**2.2**　血清 PIVKA-Ⅱ、AFP 单项或联合检测诊断 PHC 的 ROC-AUC

根据绘制的血清 PIVKA-Ⅱ和 AFP 浓度绘制 ROC 曲线(图 1)可知 AFP 联合 PIVKA-Ⅱ诊断 PHC 的 $AUC^{ROC}$ 高于血清 PIVKA-Ⅱ诊断 PHC 的 $AUC^{ROC}$ 及 AFP 诊断 PHC 的 $AUC^{ROC}$ 为 0.819(95% CI 为 0.744 ~ 0.880),差异有统计学意义($P<0.05$),提示血清 PIVKA-Ⅱ、AFP 单项或联合检测诊断 PHC 有较高的诊断价值。结合 ROC-AUC,PIVKA-Ⅱ单项检测对 PHC 的诊断价值优于 AFP($Z=2.581$, $P<0.05$),AFP 联合 PIVKA-Ⅱ检测对 PHC 的诊断价值优于 AFP 或 PIVKA-Ⅱ单项检测($Z=3.280$、$3.450$, $P<0.01$),见表 2。

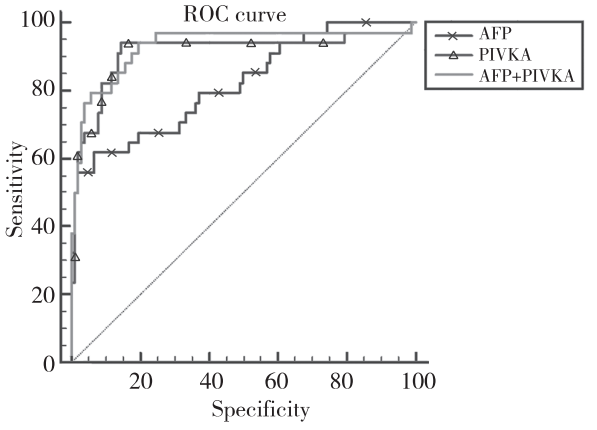



图 1　PIVKA-Ⅱ、AFP 单项或联合检测诊断 PHC 的 ROC 曲线

Fig. 1　The ROC curve of PHC diagnosis by PIVKA-Ⅱ and AFP individual and joint detection

**2.3**　PIVKA-Ⅱ、AFP 单项或联合检测诊断 PHC 的敏感度和特异度

以对照组为参照,血清 PIVKA-Ⅱ诊断 PHC 的敏感性及特异度高于 AFP 诊断 PHC 的敏感性和特异度,差异有统计学意义($P<0.05$),联合检测 2 诊断 PHC 的敏感度高于 PIVKA-Ⅱ或 AFP 单项检测($P<0.05$),联合检测 1 作为判断 PHC 的特异性高于 PIVKA-Ⅱ或 AFP 单项检测($P<0.05$)。见表 3。

表 2　PIVKA-Ⅱ、AFP 单项或联合检测的 ROC-AUC 比较

Tab. 2　Comparison of area under the curve between PIVKA-Ⅱ and AFP individual and joint detection

| 检测指标 | ROC-AUC | |
|---|---|---|
| | $OR$(95% $CI$) | $P$ |
| AFP | 0.819(0.744 ~ 0.880) | 0.004 |
| PIVKA-Ⅱ | 0.912(0.852 ~ 0.954)[(1)] | 0.003 |
| AFP + PIVKA-Ⅱ | 0.930(0.874 ~ 0.967)[(1)(2)] | 0.003 |

[(1)] 与 AFP 比较, $P<0.05$; [(2)] 与 PIVKA-Ⅱ比较, $P<0.01$

表 3　血清 PIVKA-Ⅱ和 AFP 诊断 PHC 的敏感度和特异度(%)

Tab. 3　Sensitivity and specificity of AFP and PIVKA-Ⅱ level in diagnosis of PHC

| 项目 | 敏感度 | 特异度 |
|---|---|---|
| AFP | 67.64 | 69.60 |
| PIVKA-Ⅱ | 94.11[(1)] | 80.39 |
| 联合检测 1 | 64.70 | 95.09[(1)(2)] |
| 联合检测 2 | 97.05[(1)(2)] | 56.86 |

注:联合检测 1 指 AFP 及 PIVKA-Ⅱ检测结果均为阳性定义为阳性,联合检测 2 指 AFP 或 PIVKA-Ⅱ检测结果只要有 1 项为阳性即为阳性;[(1)] 与 AFP 比较, $P<0.05$; [(2)] 与 PIVKA-Ⅱ比较, $P<0.05$

## 3　讨论

AFP 虽是目前临床上诊断 PHC 的常用血清肿瘤标志物,但在 PHC 早期 AFP 浓度升高并不明显,这就延误了对 PHC 的早诊断和早治疗。PIVKA-Ⅱ是维生素 K 缺乏或拮抗剂 2 诱导的蛋白,研究显示 PIVKA-Ⅱ可以提高 PHC 的早期筛查和诊断[11]。本研究结果显示, PHC 组患者的血清 AFP 及 PIVKA-Ⅱ水平较继发性肝癌组、肝硬化组及肝

炎组、对照组均明显升高($P<0.05$),提示两项指标在肝细胞癌的鉴别诊断方面有一定临床价值,可用于对自然人群对 PHC 的筛查和高危人群的监测。通过血清 PIVKA-Ⅱ 和 AFP 单项及联合检测诊断 PHC 的 ROC-AUC 比较,可以看出 AFP、PIVKA-Ⅱ及 AFP 联合 PIVKA-Ⅱ这三项在 PHC 的诊断中均有较高的诊断能力。此外结合 ROC-AUC,PIVKA-Ⅱ的 ROC-AUC 高于 AFP,表明 PIVKA-Ⅱ诊断 PHC 的价值高于血清 AFP。AFP 联合 PIVKA-Ⅱ的 ROC-AUC 高于单项 AFP 和 PIVKA-Ⅱ,说明 AFP 联合 PIVKA-Ⅱ对于 PHC 的诊断能力优于 AFP 和 PIVKA-Ⅱ。当以 8.78 μg/L 和 50 mAU/mL 分别作为 AFP 和 PIVKA-Ⅱ诊断 PHC 的临界值时,PIVKA-Ⅱ诊断敏感性可达 94.11%,血清 PIVKA-Ⅱ诊断 PHC 的敏感度明显高于 AFP,PIVKA-Ⅱ与 AFP 联合检测 2 较单项 AFP 使用灵敏度升高 29.41%,较单项使用 PIVKA-Ⅱ灵敏度升高 2.94%,这与李鹏等[12]报道的 AFP 和 PIVKA-Ⅱ联合使用能显著提高诊断 PHC 的诊断价值研究结果一致,从而减少了 PHC 的漏诊和误诊。因此,由上面的分析可得出,当 AFP 和 PIVKA-Ⅱ两者联合检测诊断 PHC 时,对 PHC 的诊断价值更高。在实际临床检测中,由于单项肿瘤标志物指标敏感性和特异性有一定的局限性,联合相关肿瘤标志物共同诊断肿瘤已成为提高检验诊断效能的重要方法,在本研究中,采用 PIVKA-Ⅱ和 AFP 联合诊断方案,联合检测 1 使诊断 PHC 的特异性提高到 95.09%,联合检测 2 使诊断 PHC 的敏感性提高到 97.05%,远高于之前单项检测的研究结果。提示在具体的临床工作中,可以结合临床的诊断目的选择不同的联合检测方案,若是鉴于人群的 PHC 筛查以尽可能的降低漏检,可以选择敏感度高的联合检测 2 方案,若是鉴于 PHC 的确诊,可以选择特异性高的联合检测 1 方案。联合检测血清 AFP 和 PIVKA-Ⅱ可称为临床诊断 PHC 的重要指标。

综上,本研究表明 PIVKA-Ⅱ检测对 PHC 早期诊断价值和能力优于 AFP。PIVKA-Ⅱ可作为独立特异的 PHC 诊断及评价指标,同时 PIVKA-Ⅱ与 AFP 联合检测可用于 PHC 高危人群的筛查,诊断及疗效的检测,联合使用较单一应用诊断价值更高。

## 4 参考文献


[1] POTÉ N, CAUCHY F, ALBUQUERQUE M, et al. Performance of PIVKA-II for early hepatocellular carcinoma diagnosis and prediction of microvascular invasion[J]. J Hepatol, 2015, 62(4): 848 – 854.

[2] KIM J M, KWON C H, JOH J W, et al. PIVKA-II is a useful marker in patients with modified UICC T3 stage hepatocellular carcinoma [J]. Hepatogastroenterology, 2013, 60(126): 1456 – 1462.

[3] WANG F S, FAN J G, ZHANG Z,et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. Hepatology, 2014, 60(6):2099 – 2108.

[4] SONG P, GAO J, INAGAKI Y, et al. Biomarkers: Evaluation of screening for and early diagnosis of hepatocellular carcinoma injapan and china[J]. liver cancer, 2013, 2(1):31 – 39.

[5] BOSETTI C, TURATI F, LA VECCHIA C. Hepatocellular carcinoma epidemiology[J]. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2014, 28(5): 753 – 770.

[6] 张春晨, 董勤. 原发性肝癌发病相关因素研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(75): 62 – 65.

[7] INAGAKI Y, TANG W, MAKUUCHI M, et al. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker des-γ-carboxyprothrombin[J]. Liver Int, 2011, 31(1): 22 – 35.

[8] YANG K, LEE T B, CHOI B H,et al. Development and applicability of the A-P 200 criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. Transplant Proc, 2016, 48(10): 3317 – 3322.

[9] 席强. 血清 PIVKA-II 和 AFP 联合检测对原发性肝癌的诊疗价值[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 23(12): 928 – 932.

[10] FUJITA K, KINUKAWA H, OHNO K, et al. Development and evaluation of analytical performance of a fully automated chemiluminescent immunoassay for protein induced by vitamin K absence or antagonist II[J]. Clin Biochem, 2015,48(18): 1330 – 1336.

[11] HAO X,CUN L Y,LI M C, et al. Clinical application of protein induced by vitamin K antagonist-II as a biomarker in hepatocellular carcinoma[J]. Tumor Biology, 2016, 37(12):15447 – 15456.

[12] 李鹏, 缪立凡, 郭昊, 等. 异常凝血酶原联合甲胎蛋白在原发性肝癌鉴别诊断中的临床价值[J]. 中国实用医药, 2017, 12(4): 72 – 73.


(2018-06-27 收稿,2018-08-17 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 丁廷森