

异常凝血酶原对原发性肝癌的诊断价值

胡明芬¹, 庄林¹, 李云丽¹, 柏保利¹, 杨红洁¹, 彭静², 李冬玲³, 禹蔚琴¹, 王晴晴¹, 匡小林¹ (1. 昆明市第三人民医院 肝一科, 昆明 650000; 2. 昆明市第三人民医院 人工肝室, 昆明 650000; 3. 昆明市第三人民医院 检验科, 昆明 650000)

摘要: **目的** 探讨异常凝血酶原(PIVKA-II)对原发性肝癌(PLC)的诊断价值。**方法** 收集2015年12月至2016年5月于本院住院的436例肝病患者,其中原发性肝癌患者108例,慢性乙型肝炎(CHB)患者108例,慢性丙型肝炎(CHC)患者111例,肝硬化患者109例。采用电化学发光法检测所有患者血清PIVKA-II和甲胎蛋白(AFP)水平。比较PIVKA-II、AFP单独及联合检测诊断原发性肝癌的敏感度、特异度和曲线下面积。**结果** 原发性肝癌组、慢性乙型肝炎组、慢性丙型肝炎组和肝硬化组患者血清PIVKA-II水平(mAu/ml)分别为1708.5(14, 75000)、24(10, 916)、26(4, 83)和22(1.13, 5474),原发性肝癌组患者PIVKA-II的中位值显著高于慢性乙型肝炎组、慢性丙型肝炎组和肝硬化组,差异有统计学意义(Z 值分别为-10.899、-10.414、-11.415, P 均 < 0.001)。原发性肝癌组、慢性乙型肝炎组、慢性丙型肝炎组和肝硬化组患者血清AFP水平(ng/ml)分别为436.3(0.79, 7121000)、3.49(0.61, 1614)、4.12(1.08, 73.26)和4.57(0.73, 9422),原发性肝癌组患者AFP的中位值显著高于慢性乙型肝炎组、慢性丙型肝炎组和肝硬化组,差异有统计学意义(Z 值分别为-8.937、-9.124、-9.001, P 均 < 0.001)。PIVKA-II、AFP及PIVKA-II联合AFP的敏感度分别为90.40%、94.15%、92.51%,差异无统计学意义($\chi^2 = 4.105$, $P = 0.318$); PIVKA-II、AFP及PIVKA-II联合AFP的特异度分别为82.41%、61.11%、81.48%,其中PIVKA-II及PIVKA-II联合AFP与AFP单独检测的特异度差异有统计学意义($\chi^2 = 3.167$, $P = 0.014$),而PIVKA-II与PIVKA-II联合AFP检测的特异度间差异无统计学意义($\chi^2 = 4.973$, $P = 0.403$)。**结论** 血清PIVKA-II诊断原发性肝癌的价值高于AFP, PIVKA-II与AFP联合PIVKA-II的诊断价值无差异。

关键词: 异常凝血酶原; 原发性肝癌; 甲胎蛋白; 诊断

Diagnostic value of abnormal prothrombin on primary liver cancer

HU Ming-fen¹, ZHUANG Lin¹, LI Yun-li¹, BAI Bao-li¹, YANG Hong-jie¹, PENG Jing², LI Dong-ling³, YU Wei-qin⁴, WANG Qing-qing¹, KUANG Xiao-lin¹ (1. Department of Liver Diseases, the Third People's Hospital of Kunming, Kunming 650000, China; 2. Department of Blood Purifying Center, the Third People's Hospital of Kunming, Kunming 650000, China; 3. Department of Laboratory Department, the Third People's Hospital of Kunming, Kunming 650000, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of PIVKA-II on primary liver cancer (PLC).

Methods A total of 436 patients with liver diseases were enrolled in our hospital from December 2015 to May 2016, including 108 cases with PLC, 108 cases with chronic hepatitis B (CHB), 111 cases with chronic hepatitis C (CHC), and 109 cases with liver cirrhosis. The serum PIVKA-II and alpha-fetoprotein (AFP) levels were measured by electrochemiluminescence in all patients. The sensitivity, specificity and AUS of PIVKA-II, AFP and PIVKA-II combined with AFP in diagnosing primary liver cancer were analyzed.

Results The serum levels of PIVKA-II (mAu/ml) in PLC group, CHB group, CHC group and liver cirrhosis group were 1708.5 (14, 75000), 24 (10, 916), 26 (4, 83) and 22 (1.13), respectively. The median value of PIVKA-II in PLC group was significantly higher than those in CHB group, CHC group and liver cirrhosis group ($Z = -10.899, -10.414, -11.415, P < 0.001$). The serum levels of AFP (ng/ml) in PLC group, CHB group, CHC group and liver cirrhosis group were 436.3 (0.79, 7121000), 3.49 (0.61, 1614), 4.12 (1.08, 73.26) and 4.57 (0.73, 9422), respectively. The median value of AFP in PLC group was significantly higher

than those in CHB group, CHC group and liver cirrhosis group ($Z = -8.937, -9.124, -9.001, P < 0.001$). The sensitivity of PIVKA-II, AFP and AFP combined with PIVKA-II in diagnosing PLC were 90.40%, 94.15% and 92.51%, respectively, which had no significant difference ($\chi^2 = 4.105, P = 0.318$). The specificity of PIVKA-II, AFP and AFP combined with PIVKA-II in diagnosing PLC were 82.41%, 61.11% and 81.48%, respectively. The specificity of PIVKA-II and PIVKA-II combined with AFP in the diagnosis of PLC were significantly higher than that of AFP ($\chi^2 = 3.167, P = 0.014$), which had no statistical difference between PIVKA-II and PIVKA-II combined with AFP ($\chi^2 = 4.973, P = 0.403$). **Conclusion** The diagnosing value of serum PIVKA-II in primary liver cancer is higher than that of AFP, but has no difference between PIVKA-II combined with AFP.

Key words: PIVKA-II; Primary liver cancer; Alpha fetoprotein; Diagnose

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是全球最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率均较高,世界范围内每年新增和死亡肝癌病例中约一半发生于中国^[1]。甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)对原发性肝癌诊断的阳性率一般为60%~70%,尚有30%~40%的肝癌患者AFP检测呈阴性^[2]。人异常凝血酶原,即维生素K缺乏或拮抗剂II诱导的蛋白(prothrombin induced by vitamin K absence or antagonist-II, PIVKA-II)最早由Liebman等于1984年发现,PIVKA-II在一定比率的肝癌患者中升高,且具有较高的诊断特异性。国内研究报道血清PIVKA-II对于肝癌的诊断效能优于AFP^[3],PIVKA-II与AFP对肝癌均有较高的诊断阳性率和敏感度,若两者联合检测可显著提高肝癌特别是早期肝癌的检出率,联合测定AFP与PIVKA-II能提高对原发性肝癌诊断的特异性与灵敏度^[4-6]。在我国,原发性肝癌的发生与乙型、丙型肝炎病毒感染密切相关,但PIVKA-II与乙型肝炎病毒载量和丙型肝炎病毒载量相关性的文献未见报道,本研究进行了相关探讨,现总结如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2015年12月至2016年5月于本院住院的肝病患者436例,依据患者病情的类型将其分为4组:原发性肝癌组(108例)、慢性乙型肝炎组(108例)、慢性丙型肝炎组(111例)和肝硬化组(109例)。排除使用维生素K、维生素K拮抗剂及抗凝剂的患者。

1.2 诊断标准 肝癌的诊断符合卫生部《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》^[2];慢性乙型肝炎诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》^[7]的诊断标准,慢性丙型肝炎诊断符合《丙型肝炎防治指南(2015年版)》^[8]的诊断标准,肝硬化诊断符合《内科学》第6版中的诊断标准^[9]。

1.3 标本的收集、处理和检测 采集所有患者的清晨

空腹血5 ml,新鲜标本3小时内送检。PIVKA-II的检测采用富士G1200分析仪,试剂盒购自富士瑞必欧株式会社,采用电化学发光法检测^[10];AFP的检测采用罗氏Cobas e 601,试剂由罗氏诊断产品上海有限公司提供,采用电化学发光法检测^[10]。

1.4 统计学处理 本研究资料采用SPSS 13.0数据分析软件进行分析,两组间计量资料不符合正态分布或方差不齐,故采用秩和检验Mann-Whitney U检验法,结果采用中位数(最小值,最大值)表示。两指标的相关性采用Spearman相关分析。诊断价值采用ROC分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者的一般资料 各组研究对象的性别、年龄等临床资料差异无统计学意义($\chi^2 = 1.856, P = 0.312; F = 3.935, P = 0.137$),见表1。

2.2 各组患者血清PIVKA-II水平 原发性肝癌组、慢性乙型肝炎组、慢性丙型肝炎组和肝硬化组患者血清PIVKA-II水平(mAu/ml)分别为1708.5(14, 75000)、24(10, 916)、26(4, 83)和22(1.13, 5474),肝癌组患者PIVKA-II的中位值显著高于慢性乙型肝炎组、慢性丙型肝炎组和肝硬化组,差异有统计学意义(Z 值分别为-10.899、-10.414、-11.415, P 均 < 0.001),见表2。

2.3 各组患者血清AFP水平 原发性肝癌组、慢性乙型肝炎组、慢性丙型肝炎组和肝硬化组患者血清AFP水平(ng/ml)分别为436.3(0.79, 7121000)、3.49(0.61, 1614)、4.12(1.08, 73.26)和4.57(0.73, 9422),肝癌组患者AFP的中位值显著高于慢性乙型肝炎组、慢性丙型肝炎组和肝硬化组,差异有统计学意义(Z 值分别为-8.937、-9.124、-9.001, P 均 < 0.001),见表2。

2.4 PIVKA-II和AFP单独与联合诊断原发性肝癌的ROC分析 PIVKA-II、AFP及PIVKA-II联合AFP

诊断原发性肝癌的曲线下面积分别为0.905、0.832和0.912，均可作为诊断PLC的指标（表3、图1）。PIVKA-II、AFP及PIVKA-II联合AFP的敏感度分别为90.40%、94.15%、92.51%，差异无统计学意义（ $\chi^2 = 4.105$ ， $P = 0.318$ ）。PIVKA-II、AFP及PIVKA-II联合AFP的特异度分别为82.41%、61.11%、81.48%，其中PIVKA-II及PIVKA-II联合AFP与AFP检测的特异度差异有统计学意义（ $\chi^2 = 3.167$ ， $P = 0.014$ ），而PIVKA-II与PIVKA-II联合AFP检测的特异度差异无统计学意义（ $\chi^2 = 4.973$ ， $P = 0.403$ ）。

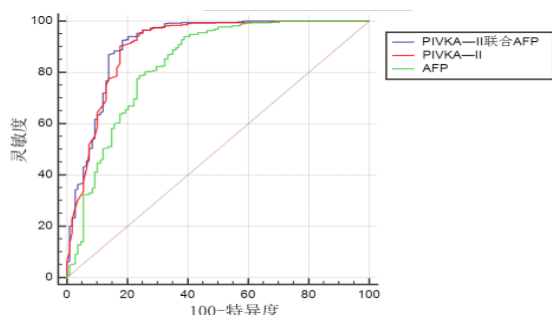


图1 PIVKA-II、AFP及PIVKA-II联合AFP诊断原发性肝癌的ROC曲线

3 讨论

原发性肝癌作为一类恶性度高、病情发展快、治疗效果差且病死率高的消化系统恶性肿瘤，其诊断尤其是早期诊断依旧是困扰临床工作者的一大难题^[11-14]。血清AFP水平检测联合肝脏影像学检查是目前最常用的诊断原发性肝癌的手段，然而，AFP对原发性肝癌诊断的阳性率一般为60%~70%^[15-17]，其敏感性和特异性皆未达到令人满意的效果，故单独选择AFP用于原发性肝癌患者的血清学诊断易出现漏诊^[18-20]。

人PIVKA-II是肝脏在合成凝血酶原过程中前体羧化不完全，释放入血液，生物学上不具凝血酶活性。Liebma等最早于1984年发现，PIVKA-II水平在一定比率的肝癌患者中升高，且具有较高的诊断特异性。本研究中原发性肝癌患者PIVKA-II和AFP水平显著高于慢性乙型肝炎组、慢性丙型肝炎组和肝硬化组，与之前的研究结果一致^[21]。本研究中原发性肝癌患者PIVKA-II检测肝癌的曲线下面积为0.905，显著高于AFP单独检验的0.832，血清PIVKA-II对肝癌的诊断效能优于AFP。本研究显示PIVKA-II诊断肝癌的灵敏度为90.4%，特异度为82.41%，

表1 各组患者的基本资料

组别	例数	性别（男/女，例）	年龄（ $\bar{x} \pm s$ ，岁）
原发性肝癌组	108	93/15	55.42 ± 10.67
慢性乙型肝炎组	108	73/35	40.82 ± 14.26
慢性丙型肝炎组	111	68/43	43.67 ± 10.79
肝硬化组	109	78/31	50.97 ± 11.01
统计量值	-	$\chi^2 = 1.856$	$F = 3.935$
P值	-	0.312	0.137

注：“-”为无相关数据

表2 各组间 PIVKA-II 和 AFP 水平的比较 [中位数（最小值，最大值）]

组别	PIVKA-II (mAu/ml)	AFP (ng/ml)
原发性肝癌组 (n = 108)	1708.5 (14, 75000)	436.3 (0.79, 7121000)
慢性乙型肝炎组 (n = 108)	24 (10, 916) ^a	3.49 (0.61, 1614) ^d
慢性丙型肝炎组 (n = 111)	26 (4, 83) ^b	4.12 (1.08, 73.26) ^e
肝硬化组 (n = 109)	22 (1.13, 5474) ^c	4.57 (0.73, 9422) ^f

注：与原发性肝癌组相比：^aZ = -10.899，^aP < 0.001；^bZ = -10.414，^bP < 0.001；^cZ = -11.415，^cP < 0.001；^dZ = -8.937，^dP < 0.001；^eZ = -9.124，^eP < 0.001；^fZ = -9.001，^fP < 0.001

表3 各指标诊断原发性肝癌的ROC分析

指标	曲线下面积	标准误	敏感度 (%)	特异度 (%)
PIVKA-II	0.905	0.0201	90.40	82.41
AFP	0.832 ^a	0.0258	94.15 ^b	61.11 ^c
PIVKA-II联合AFP	0.912 ^{de}	0.0195	92.51 ^{ch}	81.48 ^{fi}

注：与 PIVKA-II 单独诊断相比：^aZ = 2.903，^aP = 0.004；^b $\chi^2 = 3.005$ ，^bP = 0.315；^c $\chi^2 = 4.152$ ，^cP = 0.009；^dZ = 1.286，^dP = 0.198；^e $\chi^2 = 5.173$ ，^eP = 0.177；^f $\chi^2 = 3.118$ ，^fP = 0.153；与 AFP 单独诊断相比：^gZ = 3.613，^gP = 0.003；^h $\chi^2 = 4.194$ ，^hP = 0.103；ⁱ $\chi^2 = 2.994$ ，ⁱP = 0.011

PIVKA-II和AFP联合检测的灵敏度为92.51%，特异度为81.48%，AFP单独诊断肝癌的灵敏度为94.15%，特异度为61.11%，AFP单独诊断肝癌的灵敏度高于PIVKA-II单独诊断和PIVKA-II与AFP联合检测，但特异度和曲线下面积均低于PIVKA-II单独诊断和PIVKA-II与AFP联合检测，故认为PIVKA-II与AFP联合检测诊断原发性肝癌的诊断效能高于PIVKA-II和AFP单独检测。二者联合检测可提高诊断的阳性率，减少漏诊率，具有更好的参考价值。

综上所述，血清PIVKA-II作为筛查肝癌的血清标志物，其诊断的灵敏度和特异性都高于AFP。而血清PIVKA-II和AFP联合检测能更快更好地对肝癌患者作出早期诊断，提高手术成功率，降低肝癌的复发和转移，改善患者预后。

参考文献

- [1] 王静, 石明, 张侠. 甲胎蛋白阴性原发性肝癌诊断进展[J]. 医学综述, 2016, 22(2): 269-272.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(10): 929-946.
- [3] 季婷婷, 林讷, 徐芳, 等. PIVKA-II在原发性肝癌中的诊断价值[J]. 肝胆胰外科杂志, 2015, 27(4): 315-317.
- [4] 戴卫锋. 血清胰岛素样生长因子-2、甲胎蛋白、 γ -谷氨酰转肽酶同工酶II及异常凝血酶原联合检测在肝癌诊断中的价值[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(15): 34-38.
- [5] 李生, 林英辉, 潘元平, 等. AFP、AFU和DCP联合检测对原发性肝癌的诊断意义[J]. 安徽医药, 2013, 17(10): 1720-1722.
- [6] Inagaki Y, Tang W, Makuuchi M, et al. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker desy-carboxyprothrombin[J]. Liver Int, 2011, 31(1): 22-35.
- [7] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015最新版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 9(5): 570-589.
- [8] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性丙型肝炎防治指南(2015最新版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 9(5): 590-606.
- [9] 刘厚玉. 内科学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 440-449.
- [10] 赵海珍, 其其格. 207例原发性肝细胞癌患者临床分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3): 89-91.
- [11] 朱宇, 王海, 王宏洁, 等. 血清PIVKA-II在肝癌诊断中的应用[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(7): 513-516.
- [12] 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.
- [13] 汤钊猷. 肝癌研究的变迁与趋势[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(3): 193-196.
- [14] 严丽波, 唐红. 慢性乙型肝炎诊治进展和展望[J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(2): 5-9.
- [15] 林莺莺, 陈燕, 陈岩松, 等. 异常凝血酶原(PIVKA-II)检测在肝细胞癌中的临床价值[J]. 现代免疫学, 2014, 35(4): 328-333, 327.
- [16] 高蕊, 刘中景, 陈菲, 等. 乙型肝炎相关性原发性肝癌相关危险因素的Logistic回归分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(4): 370-372.
- [17] 黎莉, 杨卫文, 魏涛, 等. 乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌的危险因素Logistic分析[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(7): 1653-1654.
- [18] 李佳红, 付娜, 牛学敏, 等. 573例原发性肝癌病因及临床特点分析[J]. 实用肝脏病学杂志, 2015, 18(4): 399-402.
- [19] 叶胜龙. 原发性肝癌研究当前面临的挑战[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(6): 819-823.
- [20] 姜树朋, 李艳, 汪明, 等. 慢性丙型肝炎患者HCV基因分型与HCV-RNA浓度和凝血功能关系的探讨[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(8): 1027-1029.
- [21] 吴瑞宗, 史春明, 王艳. 慢性肝病患者凝血功能检测结果分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(1): 102-104.

收稿日期: 2016-09-12

胡明芬, 庄林, 李云丽, 等. 异常凝血酶原对原发性肝癌的诊断价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2017, 9(1): 79-82.