

PIVKA-Ⅱ和 AFP 对原发性肝癌诊断价值的评估*

罗丽丹¹, 张 斌², 李 江³, 胡小宣^{1△}

(1. 湖南省人民医院肝病内科, 长沙 410005; 2. 中南大学湘雅二医院放射科, 长沙 410005;

3. 湖南省人民医院检验科, 长沙 410005)

摘要:目的 检测原发性肝癌(PHC)患者维生素 K 缺乏或拮抗剂-Ⅱ诱导蛋白(PIVKA-Ⅱ)和甲胎蛋白(AFP)水平,探讨两者单项和联合检测对肝癌的诊断价值。方法 回顾性研究 250 例肝病患者,其中病毒性肝炎组 39 例、肝硬化组 112 例和 PHC 组 99 例(I 期 19 例、II 期 17 例、III 期 39 例和 IV 期 24 例),对各组患者 PIVKA-Ⅱ和 AFP 的检测结果进行统计分析。结果 各期 PHC 组 PIVKA-Ⅱ水平均显著高于病毒性肝炎组和肝硬化组,各期 PHC 组 AFP 水平均高于肝硬化组,III 期 PHC 组 AFP 水平高于病毒性肝炎组。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),PIVKA-Ⅱ和 AFP 检测肝癌的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.884、0.788,两者联合检测的 AUC 为 0.892。PIVKA-Ⅱ检测肝癌灵敏度和特异度分别为 80.81%、84.11%,其灵敏度高于 AFP,两者并联检测灵敏度提高到 86.87%,串联检测特异度提高到 97.35%。结论 PIVKA-Ⅱ在 PHC 筛查、诊断等方面具有良好的临床运用价值,是一项优于 AFP 的肿瘤标志物,两者联合检测有助于提高肝癌的诊断效能。

关键词:原发性肝癌; 维生素 K 缺乏或拮抗剂-Ⅱ诱导蛋白; 甲胎蛋白; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.14.017

中图法分类号:R735.7

文章编号:1673-4130(2018)14-1721-04

文献标识码:A

Evaluation of PIVKA-Ⅱ and AFP in diagnosis of primary hepatic carcinoma*

LUO Lidan¹, ZHANG Bin², LI Jiang³, HU Xiaoxuan^{1△}

(1. Department of Hepatology, Pepol's Hospital of Hu'nan Province, Changsha, Hu'nan 410005, China; 2. Department of Radiology, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hu'nan 410005, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Pepol's Hospital of Hu'nan Province, Changsha, Hu'nan 410005, China)

Abstract: Objective To compare the diagnostic values of protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ (PIVKA-Ⅱ) and alpha fetoprotein (AFP) individually and in combination to find the best biomarker or biomarker panel for the diagnosis of primary hepatic carcinoma (PHC). **Methods** The study groups consisted of 99 PHC group (including 19 I stage, 17 II stage, 39 III stage and 24 IV stage), 39 patients with chronic hepatitis group and 112 patients with hepatic cirrhosis group. All patients were examined for serum levels of PIVKA-Ⅱ and AFP. **Results** The mean level of PIVKA-Ⅱ in patients with PHC was significantly higher than those in chronic hepatitis group and hepatic cirrhosis group, respectively. The levels of AFP in every stage of PHC were higher than that of hepatic cirrhosis group, and the levels of serum AFP in PHC III stage were greater than those in chronic hepatitis group. ROC analyses were also applied to all combinations of the markers. When the two biomarkers were analyzed individually, PIVKA-Ⅱ showed larger AUC (0.884) than AFP (0.788). For combinations of the biomarkers, the AUC was the highest (0.892). The sensitivity and specificity of PIVKA-Ⅱ were 80.81% and 84.11% respectively in diagnosis of PHC. The sensitivity and specificity of combinations could be improved to 86.87% and 97.35% with parallel and serial detection. **Conclusion** PIVKA-Ⅱ can serve as a marker for screening and diagnosing PHC. Its diagnostic value is higher than AFP. Combinations of the two biomarkers may improve detection of the primary hepatic carcinoma.

Key words: primary hepatic carcinoma; protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ; alpha fetoprotein; diagnosis

* 基金项目:湖南省科技计划项目(2015SK2048)。

作者简介:罗丽丹,女,主治医师,主要从事肝病学方面研究。△ 通信作者,E-mail:hxx5527392@sina.com。

本文引用格式:罗丽丹,张斌,李江,等. PIVKA-Ⅱ和 AFP 对原发性肝癌诊断价值的评估[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(14):1721-

原发性肝癌(PhC)是我国常见恶性肿瘤之一,以肝细胞癌(HCC)为主要病理类型^[1-2]。由于起病隐匿,进展迅速,确诊时多数患者已经出现血管侵犯或远处转移,预后极差、病死率高。一般认为血清甲胎蛋白(AFP)是检测 PhC 的特异性标志物,但需排除妊娠、生殖腺胚胎瘤、活动性肝炎及继发性肝癌等其他因素,检测肝癌的阳性率不足 70%。2010 版美国肝病研究学会(AASLD)指南已不再将 AFP 作为肝癌的筛查指标。因此,寻找一种新的肿瘤标志物用于 PhC 的筛查、诊断、术后监测和随访具有重要意义。维生素 K 缺乏或拮抗剂-II 诱导蛋白(PIVKA-II)是一种异常形式的凝血酶原。1984 年 LIEBMAN 等^[3]首次提出这种异常凝血酶原可能是一个诊断 PhC 的标记物。目前,亚太肝病学会(APASL)和日本肝病学会(JSH)均已在指南或共识中推荐将 PIVKA-II 作为 PhC 人群筛查、辅助诊断和疗效监测的一项重要指标,但国内仍然缺乏相关数据。本研究通过回顾性分析 PhC 患者的 PIVKA-II 水平,并与传统的肿瘤标志物 AFP 比较,以探求 PIVKA-II 在诊断 PhC 的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集湖南省人民医院 2016 年 12 月至 2017 年 7 月检测了 PIVKA-II 和 AFP 指标的肝病患者 250 例,根据诊断分成 PhC 组、病毒性肝炎组和肝硬化组。PhC 组 99 例,男 83 例,女 16 例,平均年龄(57.6±12.2)岁。病毒性肝炎组:包括乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)患者共 39 例,男 30 例,女 9 例,平均年龄(45.7±12.1)岁。肝硬化组:包括病毒性肝硬化(VLC)和酒精性肝硬化(ALC)患者共 112 例,男 88 例,女 24 例,平均年龄(54.6±9.9)岁。

1.2 方法 使用 Abbott i2000SR 全自动分析仪及配套异常凝血酶原检测试剂盒,采用化学发光微粒子免疫法(CMIA)检测血清 PIVKA-II 水平;采用索林 LI-AISON-XL 化学发光免疫分析仪及配套 AFP 检测试

剂盒检测血清 AFP 水平。严格按照仪器和试剂的使用说明进行操作。患者采血后,分离血清,并置于一 70 °C 冰箱待检。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件对数据进行统计分析。偏态分布的计量资料采用中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两组间比较采用秩和检验(Mann-Whitney *U* 检验)。率的比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),通过计算两检测指标的 ROC 曲线下面积(AUC)比较其诊断价值。采用四格表法计算两指标单项和联合检测诊断 PhC 的灵敏度和特异度。所有数据的统计分析均采用双侧检验法, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床资料 本组 99 例 PhC 患者,男 83 例(83.84%),女 16 例(16.16%),病因包括乙型肝炎 51 例(51.52%),丙型肝炎 6 例(6.06%),酒精性肝病 11 例(11.11%),病毒性肝炎合并酒精性肝病 16 例(16.16%),其他病因 15 例(15.15%)。81 例(81.82%)PhC 患者有肝硬化病史。按照《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》临床分期^[2],将患者分为 I 期 19 例(19.19%)、II 期 17 例(17.17%)、III 期 39 例(39.40%)和 IV 期 24 例(24.24%)。

2.2 各组患者血清 PIVKA-II 和 AFP 比较 各组患者血清 PIVKA-II 和 AFP 水平检测情况见表 1。各期 PhC 组(I 期、II 期、III 期和 IV 期)PIVKA-II 的检测水平均显著高于病毒性肝炎组和肝硬化组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。仅 PhC 组 III 期与病毒性肝炎组比较 AFP 升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);其他期 PhC 组 AFP 与病毒性肝炎组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);各期 PhC 组 AFP 较肝硬化组均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。病毒性肝炎组 AFP 检测值较肝硬化组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),而两组 PIVKA-II 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 PIVKA-II 和 AFP 在各组患者血清中的检测结果 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	PIVKA-II (mAU/mL)	AFP(ng/mL)
病毒性肝炎组	39	22.86(18.52,28.33)	30.29(4.11,180.97)
肝硬化组	112	19.93(11.85,32.69)	3.85(2.37,7.92)*
PhC 组			
I 期	19	167.31(38.21,398.33)*#	19.90(8.00,88.51)#
II 期	17	290.41(50.80,4 099.52)*#	19.61(6.04,472.05)#
III 期	39	2 002.31(105.01,19 376.58)*#	188.5(17.06,1 210.00) ^Δ #
IV 期	24	423.45(56.83,3 574.14)*#	12.95(3.85,33 885.00)#

注:与病毒性肝炎组比较,* $P < 0.05$;与病毒性肝炎组比较,^Δ $P < 0.05$;与肝硬化组比较,# $P < 0.05$

2.3 PIVKA-II 和 AFP 单项和联合检测诊断 PhC 的 ROC 曲线分析 血清 PIVKA-II 和 AFP 诊断 PhC 的曲线下面积(AUC)分别为 0.884、0.788,提示

PIVKA-II 诊断肝癌的能力优于 AFP。两指标联合检测的曲线下面积是 0.892,大于两指标的单独测定,见图 1、表 2,说明 PIVKA-II + AFP 两指标联合检测诊

断 PHC 的效能优于两指标单独检测的效能。

表 2 PIVKA-II 和 AFP 诊断 PHC 的 AUC 评价

检验变量	AUC	SE	P	95%CI
PIVKA-II	0.884	0.025	<0.05	0.835~0.933
AFP	0.788	0.029	<0.05	0.730~0.845
PIVKA-II + AFP	0.892	0.024	<0.05	0.845~0.939

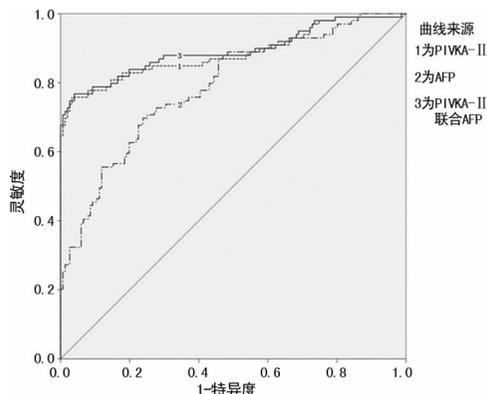


图 1 PIVKA-II 和 AFP 单项和联合检测诊断 PHC 的 ROC 曲线

2.4 PIVKA-II 和 AFP 单项和联合检测诊断 PHC 的效果评价

以《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》为金标准诊断 PHC,以 PIVKA-II > 40 mAU/mL、AFP > 20 U/L 作为临界值,PIVKA-II 诊断 PHC 的灵敏度和特异度分别为 80.81%、84.11%,AFP 检测的灵敏度和特异度分别为 56.57%、82.12%。经过 χ^2 检验,PIVKA-II 灵敏度优于 AFP,差异有统计学意义($P < 0.05$),两者的特异度比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。PIVKA-II 与 AFP 串联检测,特异度达到 97.35%,并联合检灵敏度提高到 86.87%,均显著高于单用 AFP 检测的特异度和灵敏度,差异有统计学意义($P < 0.05$),并高于单用 PIVKA-II 检测的特异度。

表 3 PIVKA-II 和 AFP 单项和联合检测的评价结果(%)

检测指标	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	诊断准确率
PIVKA-II	80.81 ^a	84.11 ^b	76.92	86.99	82.80
AFP	56.57	82.12	67.47	74.25	72.00
PIVKA-II+AFP(串联)	50.51	97.35 ^c	92.59	75.00	78.80
PIVKA-II+AFP(并联)	86.87 ^d	68.87	64.66	88.89	76.00

注:PIVKA-II 对 PHC 诊断的灵敏度和特异度分别与 AFP 相比, (χ^2)^a = 13.53, $P < 0.05$; (χ^2)^b = 0.21, $P > 0.05$ 。PIVKA-II + AFP (串联)诊断特异度与 AFP 相比, (χ^2)^c = 19.02, $P < 0.05$; 与 PIVKA-II 相比, (χ^2)^e = 15.75, $P < 0.05$ 。PIVKA-II + AFP(并联)诊断灵敏度与 AFP 相比, (χ^2)^d = 22.41, $P < 0.05$; 与 PIVKA-II 相比, (χ^2)^f = 1.34, $P > 0.05$

3 讨论

维生素 K 缺乏或拮抗剂-II 诱导蛋白(PIVKA-II)又称脱- γ -羧基凝血酶原(DCP),LIEBMAN 等^[3]

最早于 1984 年测定了原发性肝癌患者血清 PIVKA-II 的水平,首先提出异常凝血酶原可能是原发性肝癌标记物的观点,最近该指标成为国内外研究的热点之一。有学者提出 PIVKA-II 的产生可能与患者肝脏维生素 K 代谢异常、 γ -羧基凝血酶原转录后表达异常和过多的凝血酶原前体生成有关^[4-5]。

本研究共对 99 例 PHC、39 例病毒性肝炎和 112 例肝硬化患者进行了 PIVKA-II 和 AFP 的检测。国内外报道指出 PHC 组 PIVKA-II 的水平显著高于健康对照组、良性肝脏病变组及慢性病毒性肝炎组^[6-7];相比较而言,AFP 对早期肝癌的假阴性率较高,同时,在活动性肝炎、卵巢癌及畸胎瘤等患者中也可升高,因此,AFP 对 PHC 患者的诊断作用有限^[8]。本研究比较了两项指标在不同肝病中的表达情况,研究结果与国内外报道基本一致,PHC 患者 PIVKA-II 水平显著高于病毒性肝炎组和肝硬化组,而 AFP 的检测值在病毒性肝炎组中亦有升高,无法将病毒性肝炎患者与 I 期、II 期及 IV 期原发性肝癌患者进行鉴别。上述研究结果表明 PIVKA-II 水平与 PHC 密切相关,受病毒性肝炎、肝硬化的影响较小,而 AFP 的检测值在病毒性肝炎患者中亦可升高,用于诊断 PHC 具有一定的局限性^[9]。

国外多篇研究报道显示,PIVKA-II 是诊断 PHC 的一项灵敏指标。VIGGIANI 等^[10]报道在意大利原发性肝癌患者中,PIVKA-II (≥ 47 mAU/mL)诊断肝癌的灵敏度和特异度均高于 AFP (≥ 20 mg/mL),分别为 60%和 90%。SHARMA 等^[11]以 PIVKA-II > 9.2 ng/mL 为标准,在印度人群中诊断肝癌的灵敏度和特异度分别是 80%和 92.1%,并且高于 AFP 的检测效能。本研究结果显示以 PIVKA-II > 40 mAU/mL、AFP > 20 U/L 为阳性标准,PIVKA-II 诊断 PHC 的灵敏度和特异度分别为 80.81%、84.11%,其诊断的灵敏度明显优于 AFP(灵敏度为 56.57%),考虑与 PIVKA-II 对早期肝癌的诊断率高于 AFP 有关^[12-13]。但两者特异度比较差异无统计学意义($P > 0.05$),这点与相关文献不符,原因可能是本研究收集病毒性肝炎组例数偏少。两指标的 ROC 曲线 AUC 示 PIVKA-II 和 AFP 诊断肝癌的 AUC 分别为 0.884、0.788,进一步证明 PIVKA-II 对 PHC 的诊断能力优于 AFP。

由于 PIVKA-II 和 AFP 的产生机制不同,故两者在血清中是相对独立的,国外文献报道两者联合检测可能会提高肝癌的诊断效能。PARK 等^[14]关于韩国肝癌患者的研究显示,PIVKA-II > 40 mAU/mL 和 AFP > 10 ng/mL 串联诊断的 ROC 曲线 AUC 为 0.765,均大于两指标单独检测的 AUC。SAITTA 等^[15]研究指出两指标联合检测的 AUC 为 0.76,灵敏度和特异度分别为 70%和 94%,均高于两指标的单独检测值,提高了肝癌的诊断准确性。本研究结果显

示,二者对诊断 PHC 具有互补性,联合检测时 ROC 曲线下面积最大(AUC 0.892),均高于两指标单独诊断的 ROC 面积;两指标并联可将诊断灵敏度提高到 86.87%,串联可将特异度提高到 97.35%,均高于 AFP 单独检测,并且高于 PIVKA-II 单独检测的特异度,提示 PIVKA-II 和 AFP 联合检测有助于提高 PHC 的诊断效能^[16]。上述研究结果可指导临床医师合理运用这两种检测指标,当筛查疑似 PHC 患者时,优选两指标的并联检测,有较高灵敏度,减少漏诊率;当用于确诊 PHC 时,优选串联检测,可提高诊断的特异度,降低误诊率。

本研究亦有不足之处。首先,由于在国内 PIVKA-II 尚未作为肝癌的筛查指标,标本来源有限,本研究未能设置健康人群组。北京佑安医院 HUANG 等^[6]对 132 例肝癌患者和 200 例健康志愿者的研究显示早期肝癌、晚期肝癌和健康人群的 Abbott PIVKA-II 检测值分别为(4 855.4±9 957.5)mAU/mL、(9 355.8±12 203.4)mAU/mL 和(16.7±7.5)mAU/mL,肝癌组的 PIVKA-II 水平明显高于健康人群组,差异有统计学意义($P<0.05$);同时,另有多篇外文文献支持该结论^[7,10,13]。由此可见,肝癌组和健康人群组的 PIVKA-II 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。其次,病毒性肝炎组例数略有不足,可能造成统计结论的偏差。因此,本课题组将在后续的工作中收集健康人群 PIVKA-II 检测数据,并纳入更多病毒性肝炎患者。

4 结 论

PIVKA-II 在 PHC 的筛查、诊断等方面具有良好的临床价值,是一项优于传统肿瘤标志物 AFP 的检测指标,PIVKA-II 和 AFP 联合检测有助于提高 PHC 的诊断效能。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7): 635-647.
- [3] LIEBMAN H A, FURIE B C, TONG M J, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 1984, 310(22): 1427-1431.
- [4] SUTTIE J W. Recent advances in hepatic vitamin K metabolism and function[J]. Hepatology, 1987, 7(2): 367-376.
- [5] INAGAKI Y, TANG WEI, MAKUUCHI M, et al. Clini-

- cal and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker des- γ -carboxyprothrombin[J]. Liver Int, 2011, 31(1): 22-35.
- [6] HUANG S J, JIANG F F, WANG Y, et al. Diagnostic performance of tumor markers AFP and PIVKA-II in Chinese hepatocellular carcinoma patients[J]. Tumour Biol, 2017, 39(6): 1010.
- [7] ISMAIL M M, MORSI H K, ABDULATEEF N A, et al. Evaluation of prothrombin induced by vitamin K absence, macrophage migration inhibitory factor and Golgi protein-73 versus alpha fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis and surveillance[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2017, 77(3): 175-183.
- [8] NGUYEN M H, GARCIA R T, SIMPSON P W, et al. Racial differences in effectiveness of alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus cirrhosis[J]. Hepatology, 2002, 36(2): 410-417.
- [9] 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, 23(10): 1134-1138.
- [10] VIGGIANI V, PALOMBI S, GENNARINI G A, et al. Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) specifically increased in Italian hepatocellular carcinoma patients[J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 51(10): 1257-1262.
- [11] SHARMA B, SRINIVASAN R, CHAWLA Y K, et al. Clinical utility of prothrombin induced by vitamin K absence in the detection of hepatocellular carcinoma in Indian population[J]. Hepatol Int, 2010, 4(3): 569-576.
- [12] POTIN, 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.
- [13] ZAKHARY N I, KHODEER S M, SHAFIK H E, et al. Impact of PIVKA-II in diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. J Adv Res, 2013, 4(6): 539-546.
- [14] PARK S J, JANG J Y, JEONG S W, et al. Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(11): 5811.
- [15] SAIITA C, RAFFA G, ALIBRANDI A, et al. PIVKA-II is a useful tool for diagnostic characterization of ultrasound-detected liver nodules in cirrhotic patients[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(26): 7266.
- [16] 孙燕妮, 王秀梅, 刘友德, 等. PIVKA-II 诊断 HBV 相关早期肝癌的应用价值[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(10): 1488-1491.

(收稿日期:2017-12-11 修回日期:2018-02-25)