

联合检测 PIVKA II、AFP、Ferritin 对肝细胞癌的诊断价值

赵芬¹, 郭庆波², 曲凯³, 梁欢^{4△}

(1. 烟台市福山区人民医院检验科, 山东烟台 264000; 2. 潍坊市益都中心医院检验科, 山东潍坊 262500;
3. 西安交通大学第一附属医院肝胆外科, 陕西西安 710061; 4. 西安交通大学第一附属医院
急诊科, 陕西西安 710061)

摘要:目的 检测并分析肝细胞癌患者血清异常凝血酶原 II (PIVKA II)、甲胎蛋白 (AFP) 与血清铁蛋白 (Ferritin) 的表达水平, 探讨以上指标单独及联合检测对肝细胞癌的诊断价值。方法 用化学发光法检测 40 例肝细胞癌, 37 例肝硬化和 39 例慢性肝炎患者 (阴性对照), 42 例体检健康者 (健康对照) 血清中 PIVKA II、AFP、Ferritin 的表达, 分析癌症患者与其各病理特征的关系, 采用 Pearson 线性相关分析各项目的相关性, 并采用 ROC 曲线分析指标单独与联合检测肝细胞癌的诊断效能。结果 肝细胞癌组 PIVKA II、AFP、Ferritin 水平均明显高于阴性对照组及健康对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。癌症患者病理分期越晚, 分化程度越低, PIVKA II、AFP 水平越高; 有腹水组 AFP 水平明显高于无腹水组, 淋巴结转移组的 PIVKA II 水平明显高于无转移组 (均 $P < 0.05$)。Pearson 线性相关分析显示, PIVKA II、AFP、Ferritin 3 个指标彼此之间呈正相关关系 (均 $P < 0.05$); 3 个指标联合检测 ROC 曲线下面积、灵敏度及特异度均大于各个指标单独检测 ($P < 0.05$)。结论 联合检测 PIVKA II、AFP、Ferritin 比单独检测对肝细胞癌有更好的诊断价值, 对肝细胞癌的诊断及鉴别诊断有重要意义。

关键词: 异常凝血酶原 II; 甲胎蛋白; 铁蛋白; 肝细胞癌

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.21.006

中图法分类号: R735.7

文章编号: 1673-4130(2018)21-2615-04

文献标识码: A

Diagnostic value of combined detection of PIVKA II, AFP and Ferritin in hepatocellular carcinoma*

ZHAO Fen¹, GUO Qingbo², QU Kai³, LIANG Huan^{4△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Fuhsan District People's Hospital, Yantai, Shandong 264000, China;
2. Department of Clinical Laboratory, Weifang Yidu Central Hospital, Weifang, Shandong 262500, China;
3. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong
University, Xi'an, Shaanxi 710061, China; 4. Department of Emergency, the
First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China)

Abstract: Objective To detect and analyze the levels of abnormal prothrombin II (PIVKA II), alpha-fetoprotein (AFP) and serum ferritin (Ferritin) in patients with hepatocellular carcinoma, and to explore the diagnostic value of the above indices alone and in combination for hepatocellular carcinoma. **Methods** The expressions of PIVKA II, AFP and Ferritin in serum of 40 cases of hepatocellular carcinoma, 37 cases of cirrhosis and 39 cases of chronic hepatitis (negative control) and 42 cases of healthy controls were detected by chemiluminescence. The relationship between cancer patients and their pathological features was analyzed, and the correlation of each item was analyzed by Pearson analysis method. The diagnostic efficacy of hepatocellular carcinoma was assessed by ROC curve analysis individually and jointly. **Results** The levels of PIVKA II, AFP and Ferritin in the hepatocellular carcinoma group were significantly higher than those in the negative control group and the healthy control group ($P < 0.05$). The later the stage of cancer, the lower the degree of differentiation, the higher the level of PIVKA II, AFP. AFP level in ascites group was significantly higher than that in non-ascites group, and PIVKA II level in lymph node metastasis group was significantly higher than that in non-metastasis group (all $P < 0.05$). Pearson analysis showed that there was a positive correlation among the three indexes (all $P < 0.05$), and the area under the ROC curve, sensitivity and specificity of the three indexes were greater than those of the individual indexes ($P < 0.05$). **Conclusion** Combined detection of PIVKA II,

作者简介: 赵芬, 女, 主管技师, 主要从事肿瘤标志物的诊断研究。△ 通信作者, E-mail: 1554838757@qq.com。

本文引用格式: 赵芬, 郭庆波, 曲凯, 等. 联合检测 PIVKA II、AFP、Ferritin 对肝细胞癌的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(21): 2615-2617.

AFP and Ferritin has better diagnostic value for hepatocellular carcinoma than single detection. It is important for the diagnosis and differential diagnosis of hepatocellular carcinoma.

Key words: abnormal prothrombin II ; alpha-fetoprotein; ferritin; hepatocellular carcinoma

肝细胞癌占原发性肝癌的 80% 左右, 发病率及病死率一直居高不下, 发现时已到中晚期, 严重威胁患者的生活质量^[1]。甲胎蛋白 (AFP) 与血清铁蛋白 (Ferritin) 一直是诊断原发性肝癌的首选标志物^[2], 但有研究表明, AFP 的灵敏度与特异度均不高, 仍有 1/3 的患者被漏检^[3]。异常凝血酶原 II (PIVKA II) 首先在肝细胞癌患者的血清中发现, 近些年有欧美学者研究提示, PIVKA II 对肝癌的诊断效能高于 AFP^[4]。因此, 本文选取 PIVKA II、AFP、Ferritin 这 3 个指标单独及联合检测, 探讨其对肝细胞癌的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1—12 月经病理检查确诊的肝细胞癌患者 40 例作为观察组, 平均年龄 52 岁, 选取同期肝硬化患者 37 例及慢性肝炎患者 39 例为阴性对照组, 平均年龄分别为 48、46 岁。选取体检健康人员 42 例为健康对照组, 平均年龄 50 岁。3 组年龄、性别差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 均未发现影响肿瘤标志物的合并症, 观察组术前均未接受过放疗。

1.2 标本采集 治疗前抽取各组研究对象空腹静脉血 5 mL, 置于促凝管中, 室温静置 60 min 后 3 000 r/10 min 离心, 吸取血清置于 -80 °C 保存。

1.3 方法 应用雅培化学发光仪 SRi2000 测定 PIVKA II 水平 (试剂批号 78091LP11), 贝克曼化学发光仪 Dix800 测定 AFP (试剂批号 632756)、Ferritin (试剂批号 723546) 水平, 试剂盒购自雅培诊断及贝克曼库尔特公司, 检测均严格按照试剂盒说明书操作。

1.4 统计学处理 应用 SPSS19.0 软件对数据进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组数据组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 组间两两比较采用 LSD- t 检验, 制作单独及联合检测的 ROC 曲线, 评价 PIVKA II、AFP 及 Ferritin 对肝细胞癌的诊断价值。运用 Pearson 线性相关分析各项目间的相关性, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组中 PIVKA II、AFP、Ferritin 水平的比较 肝细胞癌组 PIVKA II、AFP、Ferritin 水平均明显高于肝硬化、慢性肝炎及健康对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 血清 PIVKA II、AFP、Ferritin 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PIVKAII(AU/L)	AFP(ng/mL)	Ferritin(ng/mL)
肝细胞癌组	40	266.12±108.7	284.62±91.4	368.60±84.37
肝硬化组	37	27.32±12.36	20.86±5.13	250.82±36.26
慢性肝炎组	39	24.77±9.45	10.42±3.61	193.74±35.65
健康对照组	42	13.25±5.17	2.31±2.69	33.36±10.14

2.2 血清 PIVKA II、AFP、Ferritin 水平与肝细胞癌病理参数的关系 癌症患者病理分期越晚, 分化程度越低, PIVKA II、AFP 水平越高; 有腹水组 AFP 水平明显高于无腹水组, 淋巴结转移组的 PIVKA II 水平明显高于无转移组 ($P < 0.05$), 其他分组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 血清 PIVKA II、AFP、Ferritin 水平与肝细胞癌病理参数的关系 ($\bar{x} \pm s$)

病理参数	n	PIVKAII(AU/L)	AFP(ng/mL)	Ferritin(ng/mL)
病理分期				
I期	5	100.33±55.23	40.52±31.37	289.84±87.92
II期	20	190.11±65.40	130.68±83.62	339.27±91.46
III期	15	310.26±64.34	300.65±77.96	366.62±82.15
分化程度				
高分化	6	95.66±48.65	30.86±21.93	257.26±86.27
中分化	18	210.17±54.36	130.74±68.14	294.85±76.50
低分化	16	320.58±44.13	280.74±93.88	334.25±100.76
腹水				
有	12	282.62±78.51	210.52±162.74	373.28±69.93
无	28	243.56±79.73	120.41±81.85	331.74±60.96
淋巴结转移				
有	30	280.57±96.33	300.86±62.65	364.52±65.9
无	10	170.15±81.44	270.21±77.63	318.45±86.41

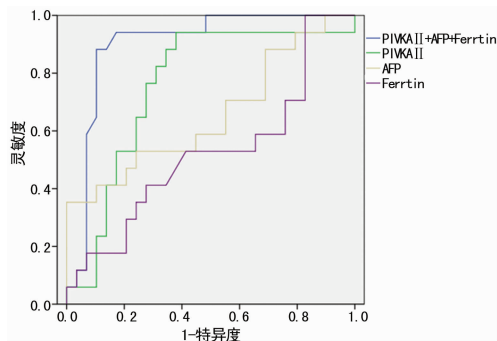


图 1 单独或联合检测患者血清 PIVKA II、AFP、Ferritin 水平的 ROC 曲线

表 3 血清 PIVKA II、AFP、Ferritin 水平对肝细胞癌的诊断灵敏度和特异度分析

标志物	曲线下面积	灵敏度 (%)	特异度 (%)	95%CI
Ferritin	0.523	62.1	50.7	0.457~0.691
AFP	0.655	75.5	72.3	0.640~0.836
PIVKA II	0.757	86.3	84.1	0.823~0.896
联合检测	0.899 [#]	94.8 [#]	93.9 [#]	0.907~0.992

注: 与 PIVKA II、AFP、Ferritin 各单项比较, [#] $P < 0.05$

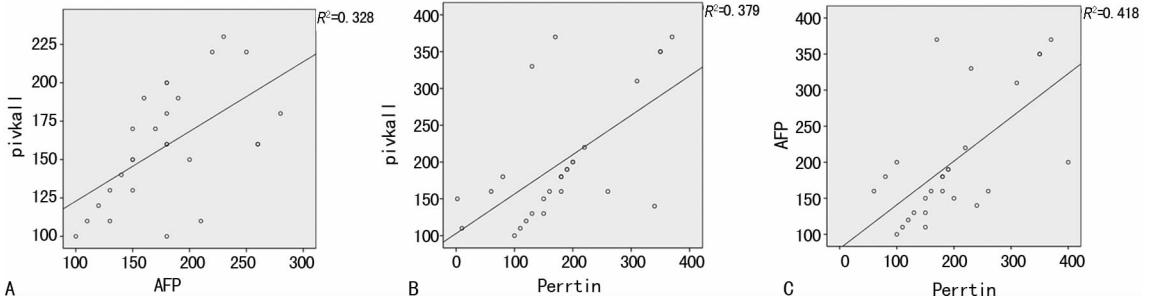
2.3 单独或联合检测血清 PIVKA II、AFP、Ferritin 水平对肝细胞癌的诊断意义 以术后病理诊断为金标准,PIVKA II、AFP、Ferritin 联合检测其中一项为阳性即视为检测阳性,三者均为阴性视为检测阴性。绘制单独及联合检测的 ROC 曲线,见图 1。三项指标联合检测 ROC 曲线下面积、灵敏度、特异度与各单项检测比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 运用 Pearson 线性相关分析各项目间的相关性

PIVKA II、AFP、Ferritin 各项目的相关性分析及散点图,见表 4、图 2。

表 4 PIVKA II、AFP、Ferritin 各项目的相关性分析

标志物	<i>r</i>	<i>P</i>
PIVKA II 与 AFP	0.536	0.023
PIVKA II 与 Ferritin	0.616	0.005
AFP 与 Ferritin	0.647	0.001



注:A 代表 PIVKA II 与 AFP、B 代表 PIVKA II 与 Ferritin、C 代表 AFP 与 Ferritin 之间的散点图

图 2 PIVKA II、AFP、Ferritin 3 项指标之间的散点图

3 讨论

原发性肝癌患者早期症状不明显,确诊时已到晚期,且 5 年生存率较低。目前诊断原发性肝癌的手段包括临床表现、影像学筛查及血清学检测,但容易出现漏诊,延误治疗^[5]。AFP 在我国已广泛使用,但 PIVKA II 的应用则刚刚开始,在 JI 等^[6]学者进行的多中心研究中,PIVKA II 诊断肝细胞癌的准确性较 AFP 高(12.30%~20.67%),国内学者吉阳涛等^[7]研究发现,PIVKA II 在肝癌组的表达要高于肝炎组,表明 PIVKA II 可作为一种有价值的肝癌标志物。ER-TLE 等^[8]研究发现联合检测 PIVKA II、AFP 时可进一步提高肝细胞癌的诊断灵敏度。本研究显示,肝细胞癌组 PIVKA II、AFP、Ferritin 的表达水平均高于肝硬化组、慢性肝炎组及健康对照组($P < 0.05$),表明这 3 项血清学指标均可用于肝细胞癌的辅助诊断。

国内学者席强^[9]研究表明,PIVKA II 与 AFP 水平随肿瘤体积增大和 TNM 分期的增高而增高,本研究显示 PIVKA II、AFP 的表达与癌症患者的分期及分化程度呈正相关,癌症期别越高、分化程度越低,PIVKA II、AFP 水平越高,另外有淋巴结转移患者 PIVKA II 的水平明显高于无转移患者,有腹水患者 AFP 的水平明显高于无腹水者,上述差异均有统计学意义($P < 0.05$)。而 Ferritin 与病理分期、分化程度、有无腹水及淋巴结转移均无相关性。上述结果表明,PIVKA II 与 AFP 的表达水平与肝细胞癌的发生发展密切相关,检测这 2 项指标对癌症的发生、发展具有重要意义。

李俊利等^[10]研究发现,PIVKA II 的诊断灵敏度与特异度均高于 AFP,国外学者 LIM 等^[11]发现联合检测 PIVKA II 与 AFP 可提高肝癌的筛查效率。本

研究结果表明,单项检测中,PIVKA II 对肝细胞癌的诊断灵敏度与特异度最高。联合检测 3 项指标比任何单项指标的诊断价值都高,曲线下面积最大为 0.899,提示指标的联合检测在肝细胞癌的诊断中最有价值。本研究还发现,PIVKA II、AFP、Ferritin 在肝细胞癌组同时升高,经相关性分析,三者之间均呈正相关关系($P < 0.05$),这与濮玉彪等^[12]的研究结果一致。

4 结论

PIVKA II 及 AFP 对肝细胞癌发生、发展、转移等具有重要意义,联合检测 PIVKA II、AFP、Ferritin 对肝细胞癌的筛查价值最高。但本研究为单中心研究,样本量较少且未对患者的预后追踪随访,今后应对这 3 项指标进行大规模、多中心研究。

参考文献

- [1] 吴朝,霍娜,李俊,等. 维生素 K 缺乏或拮抗剂 II 诱导蛋白与肝细胞癌关系研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2017,31(6):607-609.
- [2] 文君,李嘉,王春妍,等. 血清异常凝血酶原复合物、甲胎蛋白、铁蛋白检测对 HBV 相关肝细胞癌的辅助诊断意义[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(9):1729-1733.
- [3] 秦燕,肖毅,王曦,等. AFP、PIVKA II 联合 AFP-L3 诊断肝硬化患者合并肝癌的价值研究[J]. 成都医学院学报,2016,11(5):585-588.
- [4] 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 hepato-cellular carcinoma[J]. Gut and Liver, 2015, 9(2): 224-230.
- [5] 吴惠珍,李霄,吴恩昊,等. 血清肿瘤标记物变化对预测肝癌术后的生存价值的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(13): 1201-1204.

感冒退热合剂对 NK 淋巴细胞无调节作用。CD4⁺ 即辅助性 T 细胞 Th, Th1 介导细胞免疫、参与自身免疫疾病和炎症反应, Th2 介导体液免疫、促进抗体产生、参与过敏反应和体液免疫性疾病。CD8⁺ 活化后可以有效清除病毒, 是细胞免疫反应的主要执行者。本研究发现, 治疗组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 较治疗前升高, CD4⁺/CD8⁺ 比值无明显变化, 治疗组治疗后症状总分较治疗前明显降低, 研究结果显示治疗组细胞免疫功能增强, 揭示感冒退热合剂从细胞水平增强机体免疫力的机制, 通过提高 T 淋巴细胞亚群水平调节机体细胞免疫功能来治疗风热型感冒, 并且疗效较好。治疗组治疗后症状总分较对照组治疗后降低, 且治疗总有效率明显高于对照组, 表明治疗组治疗风热型感冒疗效明显优于对照组, 而且感冒退热合剂还具有良好的退热作用^[16]。

4 结 论

近年来国家大力发展中医药, 许多医院的自制中草药制剂往往凝聚着老一辈专家的心血, 并经多次改良, 具有疗效好, 价钱便宜, 不良反应少等优点, 在患者中口碑甚好, 感冒退热合剂即是本院其中一种自制中药。这些自制中药都是中医学专家们多年的理论研究和经验医学的积累产物, 本研究通过探讨其对机体免疫调节作用来揭示中药治疗疾病的机制, 为更好传承和发扬中医药提供基础。总之, 感冒退热合剂通过调节患者外周血淋巴细胞亚群来增强患者免疫功能, 治疗风热型感冒疗效显著, 值得临床进一步研究。

参考文献

[1] 胡燕, 白继庚, 胡先明, 等. 我国抗菌药物滥用现状、原因及对策探讨[J]. 中国社会医学杂志, 2013, 30(2): 128-130.

[2] 寇秋爱. 治疗感冒中药临床试验研究方案设计要点探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(3): 361-363.

[3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 58-60.

[4] 陈亚双, 孙世伟. 柴胡的化学成分及药理作用研究进展[J]. 黑龙江医药, 2014(3): 630-633.

[5] CHINNAM N, DADI P K, SABRI S A, et al. Dietary bioflavonoids inhibit Escherichia coli ATP synthase in a differential manner[J]. Int J Biol Macromol, 2010, 46(5): 478-486.

[6] DAI B D, CAO Y Y, HUANG S, et al. Baicalein induces programmed cell death in candida albicans[J]. J Microbiol Biotechnol, 2009, 19(8): 803-809.

[7] 马英华, 张晓娟. 牛蒡子药物应用的研究进展[J]. 中医药信息, 2017, 34(2): 116-119.

[8] 马传江, 曹广尚, 杨培民, 等. 绵马贯众的鉴定, 化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(28): 4013-4015.

[9] 孙巍. 板蓝根的化学成分和药理作用综述[J]. 中国医药指南, 2014, 12(9): 35.

[10] 廖颖文, 黎阳, 陈南官, 等. 四君子汤对反复呼吸道感染患儿免疫调节功能影响的研究[J]. 中医药导报, 2012, 18(2): 49-50.

[11] 姜毅, 张爱启, 吴春燕. 双花败毒饮治疗儿童季节性流感的免疫机制研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2012, 46(4): 370-371.

[12] 刘立, 冯蕾, 陈国英, 等. 舟曲泥石流灾后中药汤剂预防腹泻和感冒的效果评价[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(1): 243-245.

[13] 严峰, 许园园, 王萍, 等. 中医疗法对过敏性紫癜患者免疫功能的调节作用[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(18): 2569-2572.

[14] 卢秀花, 陈忠光, 王彦丽. 地锦草片对免疫性血小板减少症患者 T 淋巴细胞亚群及细胞因子的影响[J]. 中成药, 2017, 39(1): 50-54.

[15] 陈少艳, 刘基铎, 肖明锋, 等. 淋巴细胞亚群检测在感染性疾病中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(2): 206-208.

[16] 喻灿, 王凌, 李旭成, 等. 感冒退热合剂治疗风热型感冒的疗效观察[J]. 中国中医急症, 2017, 26(1): 167-170.

(收稿日期: 2018-02-02 修回日期: 2018-05-08)

(上接第 2617 页)

[6] JI J, WANG H, LI Y, et al. Diagnostic evaluation of des-gammacarboxy prothrombin versus alpha-fetoprotein for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in China: a large-scale, multicentre study[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153227.

[7] 吉阳涛, 孙洪涛, 王文静, 等. 联合 AFP 和 PIVKA II 诊断原发性肝细胞癌的价值[J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23(11): 1007-1010.

[8] ERTLE J M, HEIDER D, WICHERT M, et al. A combination of alphafetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin is superior in detection of hepatocellular carcinoma[J]. Digestion, 2013, 87(2): 121-131.

[9] 席强. 血清 PIVKA II 和 AFP 联合检测对原发性肝癌的

诊疗价值[D]. 青岛: 青岛大学, 2015.

[10] 李俊利, 尚佳, 宁会彬, 等. PIVKA II 在肝细胞癌诊断及预后判断中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(1): 171-174.

[11] LIM T S, KIM DO Y, HAN K H, et al. Combined use of AFP, PIVKA II, and AFP-L3 as tumor markers enhances diagnostic accuracy for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients[J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 51(3): 344-353.

[12] 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.

(收稿日期: 2018-02-08 修回日期: 2018-05-10)