

## 论著·临床研究

## PIVKA-Ⅱ、AFP-L3、CEA 联合检测在原发性肝癌中的诊断价值研究

李洪波<sup>1</sup>, 张伟鹏<sup>2△</sup>(1. 湖北医药学院附属国药东风总医院肿瘤科, 湖北十堰 442000; 2. 荆门市第二人民医院  
肿瘤内科, 湖北荆门 448000)

**摘要:**目的 探讨维生素 K 缺乏诱导蛋白(PIVKA-Ⅱ)、肿瘤相关抗原甲胎蛋白-13(AFP-13)、癌胚抗原(CEA)联合检测在原发性肝癌中的诊断价值。方法 选取 2017 年 3 月至 2018 年 3 月湖北医药学院附属国药东风总医院诊治的疑似肝癌患者 90 例, 将其按照诊断方式不同分为对照组( $n=45$ )和研究组( $n=45$ ), 对照组应用常规 CT 扫描诊断, 研究组应用肿瘤标志物 PIVKA-Ⅱ、AFP-L3 和 CEA 进行诊断, 2 组患者均用手术治疗的方式, 比较 2 组患者的临床诊断准确率。结果 诊断结果方面, 研究组共检查出 42 例, 总符合率为 93.3%; 对照组共检查出 38 例, 总符合率为 84.4%, 研究组患者的诊断符合率明显高于对照组( $P<0.05$ )。研究组灵敏度、特异度分别为 91.6%、80.9%, 对照组灵敏度、特异度分别为 76.5%、65.2%; 研究组及对照组检查时间分别为( $16.4\pm 2.1$ )min、( $22.3\pm 2.4$ )min, 研究组灵敏度和特异度更高, 检查时间更短( $P<0.05$ )。结论 在原发性肝癌诊断中应用肿瘤标志物 PIVKA-Ⅱ、AFP-L3 和 CEA 进行诊断, 可以达到较高的诊断准确率, 同时缩短检出时间, 对原发性肝癌的治疗有重要意义。

**关键词:** 维生素 K 缺乏诱导蛋白; 肿瘤相关抗原甲胎蛋白-13; 癌胚抗原; 原发性肝癌; 近期治疗率

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.21.025

**中图法分类号:** R730.43; R735.7

**文章编号:** 1673-4130(2019)21-2663-04

**文献标识码:** A

## Diagnostic value of combined detection of PIVKA-Ⅱ, AFP-L3 and CEA in primary hepatocellular carcinoma

LI Hongbo<sup>1</sup>, ZHANG Weipeng<sup>2△</sup>

(1. Department of Oncology, Dongfeng General Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Hubei Medical College, Shiyan, Hubei 442000, China; 2. Department of Oncology, the Second People's Hospital of Jingmen, Jingmen, Hubei 448000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the diagnostic value of combined detection of PIVKA-Ⅱ, AFP-13 and CEA in primary liver cancer. **Methods** A total of 90 patients with suspected hepatocellular carcinoma admitted to Dongfeng General Hospital Affiliated to Hubei Medical College from March 2017 to March 2018 were divided into control group ( $n=45$ ) and research group ( $n=45$ ) according to different diagnostic methods. The control group was diagnosed by conventional CT scan, while the study group was diagnosed by tumor markers PIVKA-Ⅱ, AFP-L3 and CEA. The two groups were treated by surgery, and the accuracy of clinical diagnosis was compared between the two groups. **Results** In terms of diagnostic results, 42 cases were detected in the study group, with a total coincidence rate of 93.3%; 38 cases in the control group, with a total coincidence rate of 84.4%. The coincidence rate in the study group was significantly higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). The sensitivity and specificity of the study group were 91.6% and 80.9% respectively, while those of the control group were 76.5% and 65.2%. The examination time of the study group and the control group were ( $16.4\pm 2.1$ ) min and ( $22.3\pm 2.4$ ) min, respectively. The sensitivity and specificity of the study group were higher and the examination time was shorter ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The application of tumor markers PIVKA-Ⅱ, AFP-L3 and CEA in the diagnosis of primary hepatocellular carcinoma can achieve high diagnostic accuracy and shorten detection time, which is of great significance for the treatment of primary hepatocellular carcinoma.

**Key words:** PIVKA-Ⅱ; AFP-L3; CEA; primary liver cancer; recent treatment rate

作者简介: 李洪波, 男, 研究生在读, 主要从事肿瘤学方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 252456235@qq.com。

本文引用格式: 李洪波, 张伟鹏. PIVKA-Ⅱ、AFP-L3、CEA 联合检测在原发性肝癌中的诊断价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(21):

世界现今已存在的恶性肿瘤中,原发性肝癌的发病率高达第 6 位。这个数据表明该疾病已严重影响人们的生活质量,并且严重威胁人们的生命。2012 年有研究人员统计发现,全世界因肝癌死亡的人数约 74 万,其中中国的病例死亡数占到了一半以上。由此可见,中国肝癌的致死率极高,居民健康受到了严重威胁<sup>[1]</sup>。中国临床早期通常采取常规的 CT 扫描对原发性肝癌患者进行诊断,但是常规 CT 扫描诊断范围有限,目前随着临床技术的不断发展,肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、肿瘤相关抗原甲胎蛋白-L3(AFP-L3)和维生素 K 缺乏诱导蛋白(PIVKA-II) 逐渐应用于原发性肝癌的诊断中,诊断准确率较高,灵敏度和特异度更好,检查时间更短<sup>[2]</sup>。所以在原发性肝癌诊断中应用肿瘤标志物 CEA、AFP-L3 和 PIVKA-II,对原发性肝癌的治疗有重要意义,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 3 月至 2018 年 3 月湖北医药学院附属国药东风总医院诊治的疑似肝癌患者 90 例为研究对象,将其按照诊断方式不同分为对照组和研究组。纳入标准<sup>[3]</sup>:(1)患者入院初步诊断为疑似肝癌;(2)患者均知情同意本研究;(3)患者生命的基本特征处于正常平稳的状态。排除标准:(1)严重的心脑血管疾病者;(2)肝肾功能异常患者;(3)精神异常不能配合诊断治疗者。研究组患者 45 例,男 21 例,女 24 例;年龄 39~71 岁,平均(58.6±3.9)岁;病程 0.8~3.0 年,平均(1.6±0.6)年;平均直径为(1.20±0.14)cm。对照组患者 45 例,男 20 例,女 25 例;年龄 36~72 岁,平均(56.8±4.6)岁;病程 1.0~3.5 年,平均(1.8±0.7)年;平均直径为(1.10±0.17)cm。本研究经湖北医药学院附属国药东风总医院经医院伦理委员会批准。2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

### 1.2 方法

**1.2.1 仪器** 研究组肿瘤标记物 PIVKA-II、AFP-L3 和 CEA 采用全自动化学发光分析仪(购自中国南昌高腾科技有限公司,型号 CHEMCLIN-CC-600)检测,

对照组使用的仪器为 CE16 层螺旋 CT(购自中国浙江中诚工程管理科技有限公司),具体参数为电流 380 mAs,电压 120 kV,螺距 1.375:1,层厚 1.0 mm<sup>[4]</sup>。

**1.2.2 诊断方法** 对照组应用常规 CT 扫描诊断。在患者进行检查的前 1 日应控制患者的饮食,清空患者肠道,使检查结果更加准确,还应在检查的当日禁饮食。让患者卧于床位,最好选取合适的位置仰卧,使用超声探头从腹部至盆腔进行多个方位的检查,观察纵切面、扇形切面及横切面,记录患者肿瘤的大小、位置、形态、数量、回声特点以及边缘位置<sup>[5]</sup>。

研究组应用肿瘤标志物 PIVKA-II、AFP-L3 和 CEA 进行诊断。当患者处于空腹状态时,从患者的静脉血管抽取新鲜血液 3 mL,置于离心管中,在高速离心机下进行离心分离,选取离心后的上清液,采用先进的全自动化学发光分析仪进行检测,并进行阳性判断,若处于正常值上限为阳性,低于正常值上限为阴性<sup>[6]</sup>。各项指标检测正常值 AFP-L3 为 0.0~13.6 μg/L,CEA 为 0~5 μg/L,PIVKA-II 为 0~34 ku/L。当出现 AFP-L3>20 μg/L,CEA>10 μg/L 或 PIVKA-II>34 kU/L 其中任意一项时即视为联合诊断阳性。此次研究的金标准为患者术后肿瘤标本的病理检测结果。

**1.3 观察指标** 统计并详细记录 2 组患者临床诊断符合率、灵敏度、特异度、诊断时间。

**1.4 统计学处理** 数据采用 SPSS18.0 进行统计分析,其中计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,采用  $t$  检验, $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 研究组和对照组的临床诊断符合率比较** 诊断结果方面,研究组以 AFP-L3 = 20 μg/L,CEA = 10 μg/L,PIVKA-II = 34 kU/L 为临界值,其中任意一项高于界值即视为联合诊断阳性,共检查出 42 例,总符合率为 93.3%;对照组 CT 诊断为标准,共检查出 38 例,总符合率为 84.4%,研究组患者的诊断符合率明显高于对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 研究组和对照组与临床诊断符合率比较

诊断结果	对照组			研究组		
	病理结果 [n(%)]	CT 诊断 [n(%)]	符合率 (%)	病理结果 [n(%)]	PIVKA-II、AFP-L3 和 CEA 联合诊断[n(%)]	符合率 (%)
肝脓肿或炎性假瘤	12(26.7)	10(22.2)	83.3	13(28.9)	12(26.7)	92.3*
转移性肝癌	14(31.1)	11(24.4)	78.6	11(24.4)	9(20.0)	81.8*
原发性肝癌	19(42.2)	17(37.8)	89.5	21(46.7)	21(46.7)	95.2*
合计	45(100.0)	38(84.4)	84.4	45(100.0)	42(93.3)	95.6*

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

**2.2 研究组和对照组灵敏度、特异度和检查时间比较** 研究组灵敏度、特异度分别为 91.6%、80.9%，对照组灵敏度、特异度分别为 76.5%、65.2%；研究组及对照组检查时间分别为 (16.4 ± 2.1) min、(22.3 ± 2.4) min。研究组灵敏度和特异度更高，检查时间更短 ( $P < 0.05$ )。见表 2、图 1。

表 2 研究组和对照组灵敏度、特异度和检查时间比较

组别	n	灵敏度(%)	特异度(%)	检查时间( $\bar{x} \pm s$ , min)
研究组	45	91.6	80.9	16.4 ± 2.1
对照组	45	76.5	65.2	22.3 ± 2.4
$t/\chi^2$		6.623	5.272	11.572
P		<0.05	<0.05	<0.05

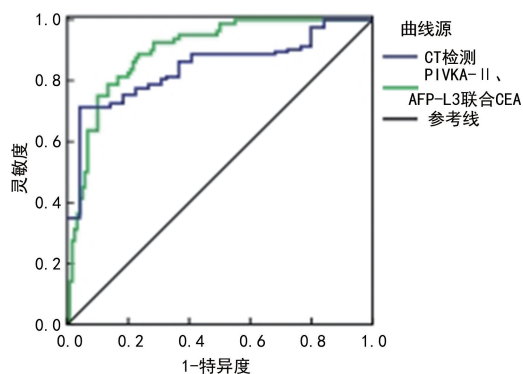


图 1 CT 及 AFP-L3、PIVKA-II 联合 CEA 诊断原发性肝癌的 ROC 曲线

### 3 讨论

肝癌属于消化系统病变的恶性肿瘤，发病机制隐匿，早期临床症状也不明显<sup>[8]</sup>。在被确诊的肿瘤患者中肝癌较为常见，确诊后生命周期短，且最长生命期短。因此，短时间内对肝癌疾病准确诊断和治疗十分重要<sup>[9-10]</sup>。

PIVKA-II，是凝血酶原的一种异常形式，近年被认为是原发性肝癌的新型敏感血清学标志物<sup>[11]</sup>。亚太肝病学会和日本肝病学会均已将 PIVKA-II 纳入指南中，推荐其用于原发性肝癌的筛查、辅助诊断、治疗效果监测、复发和预后评估。在中国，2015 年发布的《中国慢性乙型肝炎防治指南》也将 PIVKA-II 列为肝癌筛查的重要指标。肝脏是合成 PIVKA-II 的主要器官，肝癌细胞能够产生大量 PIVKA-II，同时分泌到肝细胞外，表达水平和肿瘤出现时间成正相关<sup>[11-12]</sup>，特异度和灵敏度都较高<sup>[13]</sup>。

CEA 是一种多糖蛋白复合物，可以用来鉴定肿瘤<sup>[14-15]</sup>。CEA 在健康人体内也会有少量的表达，当机体出现肿瘤时，尤其是消化系统恶性肿瘤，CEA 会大量表达<sup>[15]</sup>。血清 AFP-L3 水平在机体出现癌症时不断升高，并且会随着患者病情的加重而不断上升<sup>[16-17]</sup>。本研究中通过对以上三种肿瘤标志物的检验联合诊断肿瘤，联合诊断结果与病理检验结果高度

吻合，说明联合诊断的可信度高。联合诊断的灵敏度和特异度都高于影像学诊断，说明采用肿瘤标志物的检验联合诊断肿瘤的准确性能在常规影像诊断基础上有所提高。

肿瘤标志物检验和影像学诊断都是肿瘤诊断最常见的手段，也是筛查肿瘤的重要途径。本文研究结果显示，研究组患者的诊断符合率明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )，研究组的检查时间明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )，原因在于肿瘤标记物 CEA、PIVKA-II 和 AFP 的水平与肿瘤的恶性程度有着密切的关系，三者对于原发性肝癌患者的分期、预后以及肿瘤发生转移都起到重要的作用<sup>[12,18-20]</sup>。CEA、PIVKA-II 和 AFP 在原发性肝癌的早期诊断中都有一定的提示作用，因此，三者联合诊断符合率的提高和检查时间的缩短对于肝癌患者的尽早诊断和治疗有着重要的意义。由于肿瘤标志物检验的方法简单，可行性好，对于早期原发性肝癌的准确性高，检验时间短，因此，在筛查原发性肝癌方面有着较好的前景。但是肿瘤标志物检验也有其局限性，不能够直观的反应肿瘤的大小和准确分期限限制了其在临床上的应用范围。

### 4 结论

综上所述，在原发性肝癌诊断当中应用肿瘤标志物 PIVKA-II、AFP-L3 和 CEA 进行诊断，可以达到较高的诊断准确率，同时缩短检出时间，对原发性肝癌的治疗有重要意义。

### 参考文献

- [1] 张春访. 浅析进行肿瘤标记物联合检测在诊断原发性肝癌中的价值[J]. 当代医药论丛, 2017, 15(14): 44-45.
- [2] 邓乐, 温志立, 李林涛, 等. 血清标志物 AFP、CEA、GGT 的联合检测在原发性肝癌诊断中的临床价值[J]. 当代医学, 2017, 23(23): 65-68.
- [3] LIM T S, KIM D 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.
- [4] 江金华, 严汀华, 马宗明, 等. AFP-L3、AFP、SF、 $\beta_2$ -MG 联合检测对原发性肝癌诊断的临床价值研究[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(21): 21-23.
- [5] 李嘉妍, 宋金云, 王建芳, 等. AFP、CA19-9、CEA 联合检测对原发性肝癌的早期诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(7): 1291-1295.
- [6] 马海梅, 涂秀. AFP、CEA、CA199 联合检测在原发性肝癌中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(12): 1663-1664.
- [7] 王曦晖, 蒋祖辉, 周琼仙, 等. 血清 AFP、CEA、CA125 单独或联合检测对原发性肝癌早期诊断的临床价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(12): 2346-2348.
- [8] GAO J J, SONG P P. Combination of (下转第 2670 页)

- man umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 481(1-2):63-70.
- [23] GUOHUA M, BING P, YUE C, et al. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2):BSR20160244.
- [24] ZHU W, GREGORY J C, ORG E. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk[J]. *Cell*, 2016, 65(1):111-124.
- [25] ZHANG F, CUI B, HE X, et al. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization[J]. *Protein Cell*, 2018, 9(5):462-473.
- [26] SMITS L P, KOOTTE R S, LEVIN E, et al. Effect of vegan fecal microbiota transplantation on carnitine- and choline-derived trimethylamine-N-Oxide production and vascular inflammation in patients with metabolic syndrome[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(7):e008342.
- [27] GREGORY J C, BUFFA J A, ORG E, et al. Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation[J]. *J Biol Chem*, 2014, 290(9):5647-5660.
- [28] ZHU Y, JAMESON E, CROSATTI M, et al. Carnitine metabolism to trimethylamine by an unusual Rieske-type oxygenase from human microbiota [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(11):4268-73.
- [29] MIAO J, LING A V, MANTHENA P V, et al. Flavin-containing monooxygenase 3 as a potential player in diabetes-associated atherosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2015, 7(6):6498.
- [30] WANG Z, ROBERTS A B, BUFFA J A, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis[J]. *Cell*, 2015, 163(7):1585-1595.
- [31] JUNG M J, LEE J, SHIN N R, et al. Chronic repression of mTOR complex 2 induces changes in the gut microbiota of diet-induced obese mice[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:30887.
- [32] MARCELA D, PREMYSL L. Anti-inflammatory activity of natural stilbenoids: a review, pharmacological research [J]. *Pharmacolo Res*, 2017, 124:126-145.
- [33] CHEN M L, YI L, ZHANG Y, et al. Resveratrol attenuates trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-induced atherosclerosis by regulating TMAO synthesis and bile acid metabolism via remodeling of the gut microbiota[J]. *MBio*, 2016, 7(2):2210-2215.
- [34] QIAO Y, SUN J, XIA S, et al. Effects of resveratrol on gut microbiota and fat storage in a mouse model with high-fat-induced obesity[J]. *Food Funct*, 2014, 5:1241-1249.
- [35] PIOTROWSKA H, KUCINSKA M, MURIAS M. Biological activity of piceatannol: leaving the shadow of resveratrol[J]. *Mutat Res*, 2012, 750:60-82.

(收稿日期:2019-03-04 修回日期:2019-05-16)

(上接第 2665 页)

- triple biomarkers AFP, AFP-L3, and PIVAKII for early detection of hepatocellular carcinoma in China: Expectation[J]. *Drug Discov Ther*, 2017, 11(3):168-169.
- [9] 郝磊, 郝坤. 血清 AFP、AFU、CEA、GP73 及糖链抗原系列联合检测对于早期原发性肝癌的诊断价值[J]. *实用癌症杂志*, 2017, 32(10):1609-1612.
- [10] 梁洁红. 血清 AFP、CEA、CA199 联合检测对诊断原发性肝癌的临床意义探讨[J]. *实用中西医结合临床*, 2016, 16(3):71-72.
- [11] 刘明浩, 姚丽. 血清 AFP、AFP-L3 及 GP73 三者联合检测在原发性肝癌诊断中的应用探究[J]. *中国继续医学教育*, 2016, 8(17):38-40.
- [12] KAIBORI M, MATSUI K, ISHIZAKI M, et al. Intraoperative detection of superficial liver tumors by fluorescence imaging using indocyanine green and 5-aminolevulinic acid[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(4):1841-1849.
- [13] 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*, 2017, 96(11):1-9.
- [14] 孙雯雯, 王秀芹, 司元全, 等. PIVKA-II、AFP、AFP-L3 联合检测在肝细胞肝癌诊断中的价值[J]. *检验医学与临床*, 2018, 25(2):161-163, 167.
- [15] 丁国祥, 丁月荷. 血清 CA199、CA242、AFP、CEA、Ferr 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. *青海医药杂志*, 2017, 7(2):49-50.
- [16] 王晓燕. 联合检测血清 GP73、AFP 及 AFP-L3 在原发性肝癌中的诊断价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(1):64-66.
- [17] REN J D, MA J S, ZHANG X G, et al. Diagnostic value of combined serum marker changes and quantitative MRI evaluation of cartilage volume of tibial plateau in a surgically-induced osteoarthritis dog model[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(6):2023-2035.
- [18] 袁星星, 姜菲菲, 贾泳梅, 等. 血清铁蛋白和甲胎蛋白及甲胎蛋白异质体-L3 单项与联合检测对原发性肝癌辅助诊断的临床应用价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2016, 39(8):604-608.
- [19] 赵睿, 王启之, 郑海伦. AFP-L3 与 GP73 在原发性肝癌中的诊断价值[J]. *中华全科医学*, 2016, 14(9):1477-1479.
- [20] YOSHIDA M, OGINO H, IWATA H, et al. Transient increases in serum  $\alpha$  fetoprotein and protein induced by vitamin K antagonist II levels following proton therapy does not necessarily indicate progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(3):3026-3034.

(收稿日期:2019-02-28 修回日期:2019-05-12)