

• 论 著 •

血清 PIVKA-Ⅱ、TK1 和 AFP 联合检测在肝细胞癌诊断中的价值*

薄维波¹, 李海英¹, 安仲武¹, 冯小娟¹, 王 波¹, 闫朝春^{1△}, 朱洪波², 郭加友³

南京医科大学康达学院附属连云港市东方医院: 1. 检验科; 2. 普外科; 3. 肿瘤科, 江苏连云港 222042

摘 要:目的 探讨血清异常凝血酶原复合物(PIVKA-Ⅱ)、细胞质胸苷激酶 1(TK1)和甲胎蛋白(AFP)联合检测在肝细胞癌(HCC)中的诊断价值。**方法** 选择 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在连云港市东方医院住院的 61 例 HCC 患者为 HCC 组、50 例肝硬化(LC)患者为 LC 组、58 例慢性肝炎(CH)患者为 CH 组,另选择 60 例体检健康者作为对照组。采用化学发光法检测血清 PIVKA-Ⅱ和 AFP 水平,免疫印迹增强化学发光法检测血清 TK1 水平。采用二分类变量 Logistic 回归进行分析,产生新变量(预测概率),并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标,评估 PIVKA-Ⅱ、AFP、TK1 单项及联合检测诊断 HCC 的 ROC 曲线下面积(AUC)、灵敏度及特异度。**结果** HCC 组、LC 组、CH 组及对照组血清 PIVKA-Ⅱ、TK1 和 AFP 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。单独检测诊断 HCC 时,PIVKA-Ⅱ的灵敏度(86.89%)和 TK1 特异度(86.62%)最高;2 项联合检测诊断 HCC 时,AFP/TK1 并联检测(其中一项阳性即为阳性)的灵敏度(91.80%)和 AFP+PIVKA-Ⅱ串联检测(2 项均阳性才为阳性)的特异度(95.88%)最高;3 项联合检测诊断 HCC 时,AFP/TK1/PIVKA-Ⅱ并联检测的灵敏度(95.08%)和 AFP+TK1+PIVKA-Ⅱ串联检测的特异度(96.29%)较高。PIVKA-Ⅱ、TK1、AFP 单独检测诊断 HCC 的最佳临界值分别为 35.88 mAU/mL、2.15 pmol/L 和 11.70 ng/mL,3 项联合检测诊断 HCC 的 AUC[0.928(95%CI:0.799~0.952)]高于 PIVKA-Ⅱ、TK1、AFP 单独检测诊断 HCC 的 AUC [0.839(95%CI:0.753~0.886)、0.801(95%CI:0.720~0.843)、0.708(95%CI:0.549~0.740)],差异均有统计学意义($P<0.05$)。在 AFP 阴性的 HCC 患者中,PIVKA-Ⅱ和 TK1 联合检测的灵敏度(92.31%)高于二者单独检测的灵敏度(80.77%、57.69%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** PIVKA-Ⅱ、TK1 和 AFP 联合检测可明显提高 HCC 的早期诊断率,能有效地避免一些 AFP 阴性的 HCC 病例的漏检。

关键词:肝细胞癌; 异常凝血酶原复合物; 细胞质胸苷激酶 1; 甲胎蛋白; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.11.009

中图法分类号:R735.7

文章编号:1673-4130(2021)11-1317-05

文献标志码:A

The value of combined detection of serum PIVKA-Ⅱ, TK1 and AFP in the diagnosis of hepatocellular carcinoma*

BO Weibo¹, LI Haiying¹, AN Zhongwu¹, FENG Xiaojuan¹, WANG Bo¹,
YAN Chaochun^{1△}, ZHU Hongbo², GUO Jiayou³

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of General Surgery; 3. Department of Oncology, the Affiliated Lianyungang Oriental Hospital of Kangda College of Nanjing Medical University, Lianyungang, Jiangsu 222042, China

Abstract: Objective To investigate the value of combination detection of serum protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ (PIVKA-Ⅱ), cytoplasmic thymidine kinase 1 (TK1) and alpha-fetoprotein (AFP) in diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** From January 2018 to December 2019, 61 HCC patients who were hospitalized in Lianyungang Oriental Hospital were selected as the HCC group, 50 patients with liver cirrhosis (LC) as the LC group, 58 patients with chronic hepatitis (CH) as the CH group, and 60 healthy persons on physical examination were selected as the control group. The serum levels of PIVKA-Ⅱ and AFP were detected by electrochemiluminescence immunoassay, and the serum level of TK1 were detected by Western blot-enhanced chemiluminescence. A binary Logistic regression analysis was used to obtain the new variable of predicted probability, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to ana-

* 基金项目:江苏省连云港市卫生科技项目(201927)。

作者简介:薄维波,男,副主任技师,主要从事肿瘤标志物筛选与鉴定方面的研究。△ 通信作者, E-mail: bo61455659@126.com。

本文引用格式:薄维波,李海英,安仲武,等.血清 PIVKA-Ⅱ、TK1 和 AFP 联合检测在肝细胞癌诊断中的价值[J].国际检验医学杂志, 2021, 42(11): 1317-1321.

lyze each indicator and to evaluate the area under the ROC curve (AUC), sensitivity and specificity of the three indicators used alone or combination detection in the diagnosis of HCC. **Results** The differences were statistically significant in levels of serum PIVKA-Ⅱ, TK1 and AFP among the HCC group, the LC group, the CH group and the control group ($P < 0.05$). When HCC was diagnosed by single detection, the sensitivity of PIVKA-Ⅱ (86.89%) and the specificity of TK1 (86.62%) were the highest; When any two of these indicators were combined detection, the sensitivity (91.80%) of AFP/TK1 parallel detection and specificity (95.88%) of AFP+PIVKA-Ⅱ tandem detection were the highest in the diagnosis of HCC; In the diagnosis of HCC by combined detection of the three indicators, the sensitivity of AFP/TK1/PIVKA-Ⅱ parallel detection (95.08%) and the specificity of AFP+TK1+PIVKA-Ⅱ serial detection (96.29%) were higher. The best cut-off values of PIVKA-Ⅱ, TK1, and AFP for the diagnosis of HCC were 35.88 mAU/mL, 2.15 pmol/L and 11.70 ng/mL, respectively. The AUC[0.928 (95%CI: 0.799–0.952)] of the three indicators combined detection for the diagnosis of HCC was higher than that of PIVKA-Ⅱ, TK1 and AFP alone for the diagnosis of HCC[0.839(95%CI: 0.753–0.886), 0.801(95%CI: 0.720–0.843), 0.708(95%CI: 0.549–0.740)], the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In the AFP negative HCC patients, the sensitivity of the combined detection of PIVKA-Ⅱ and TK1 (92.31%) was higher than that of the two separate detections (80.77%, 57.69%), and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of PIVKA-Ⅱ, TK1 and AFP can significantly improve the early diagnosis rate of HCC and effectively avoid the missed detection of some AFP negative HCC cases.

Key words: hepatocellular carcinoma; protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ; thymidine kinase 1; alpha-fetoprotein; diagnosis

肝细胞癌(HCC)是最常见的恶性肿瘤,在世界范围内,其发病率和病死率居恶性肿瘤前列^[1],早期HCC患者无明显的症状,发现时大多数已处于中晚期,病死率较高。因此,HCC的早期诊断、早治疗,对患者的预后有很大帮助。LIEBMAN等^[2]学者于1984年首次报道,约90%的HCC患者血清异常凝血酶原复合物即维生素K缺乏或拮抗剂Ⅱ诱导的蛋白(PIVKA-Ⅱ)水平明显升高。细胞质胸苷激酶1(TK1)是近年发现的新型肿瘤标志物,其血清水平的高低与肿瘤细胞增殖速度呈正比例关系,是影响HCC患者预后的一项独立危险因素^[3]。本研究旨在探讨单独及联合检测PIVKA-Ⅱ、TK1和甲胎蛋白(AFP)对HCC患者的诊断价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2019年12月在本医院诊治的HCC患者61例、肝硬化(LC)患者50例、慢性肝炎(CH)患者58例及体检健康者60例作为研究对象,分别作为HCC组、LC组、CH组及对照组。HCC组患者中男38例、女23例,年龄36~65岁、平均(52.4±7.1)岁,并按国际抗癌联盟/美国癌症联合会(UICC/AJCC)2010年的TNM分期标准^[4]分为Ⅰ~Ⅱ期53例、Ⅲ~Ⅳ期8例;LC组患者中男35例、女15例,年龄36~75岁、平均(57.3±7.5)岁;CH组患者中男38例、女20例,年龄31~75岁、平均(49.3±5.8)岁;对照组中男33例、女27例,年龄26~58岁、平均(42.4±5.8)岁。HCC、LC、CH的诊断分别符合《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》和《病毒性肝炎防治方案》中的诊断标准^[5-6]。4组研究对象

年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核批准后实施,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与保存 抽取各研究对象清晨空腹静脉血5 mL,静置30 min,4 000 r/min离心15 min,分离血清,置于-25℃冰箱保存备用。

1.2.2 检测方法 采用美国贝克曼公司Dxl 800 Access化学发光免疫分析仪及其配套的试剂盒检测血清PIVKA-Ⅱ和AFP水平;采用深圳华瑞同康有限公司CIS-1型化学发光数字成像分析仪及TK1细胞周期分析试剂盒检测血清TK1水平。以上均严格按照仪器及试剂盒说明书进行操作。正常参考范围:PIVKA-Ⅱ<40 mAU/mL,TK1<2.0 pmol/L,AFP<10.0 ng/mL,高于正常参考值范围为阳性。

1.3 统计学处理 采用SPSS17.0统计软件对数据进行分析处理。采用Kolmogorov-Smirnov(K-S)检验对各组数据进行正态性检验,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验,两两比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以频数、率表示,比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)和二分类变量Logistic回归分析PIVKA-Ⅱ、TK1和AFP单项与联合检测对HCC的诊断效能,ROC曲线下面积(AUC)的差异比较采用 Z 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCC组与良性肝病组患者一般资料比较

HCC 组与良性肝病组患者(包括 LC 组、CH 组患者)的年龄、性别、病原学资料、肝功能分级(Child-pugh 分级)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。83.6%的 HCC 患者为乙型肝炎病毒(HBV)感染,62.3%的患者肝功能分级为 Child-pugh B 或 C 级。见表 1。

表 1 一般资料在 HCC 组与良性肝病组患者间的比较				
项目	HCC 组 (<i>n</i> =61)	良性肝病组 (<i>n</i> =108)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	52.4±7.1	53.6±7.5	2.136	0.387
性别[<i>n</i> (%)]			0.058	0.652
男	38(62.3)	73(67.6)		
女	23(37.7)	35(32.4)		
病原学[<i>n</i> (%)]			0.169	0.883
HBV	51(83.6)	88(81.5)		
HCV	8(13.1)	14(13.0)		
其他 [#]	2(3.3)	6(5.5)		
Child-pugh 分级[<i>n</i> (%)]			1.796	0.088
A 级	23(37.7)	53(49.1)		
B 级	29(47.5)	41(38.0)		
C 级	9(14.8)	14(12.9)		

注:[#]表示甲型肝炎病毒(HAV)、丁型肝炎病毒(HDV)、戊型肝炎病毒(HEV)、黄曲霉素、环境因素、遗传因素等。

2.2 各组血清 PIVKA-Ⅱ、TK1 和 AFP 水平比较
经 K-S 检验各组数据均为非正态分布,故采用 *H* 检

验进行组间比较,结果显示,HCC 组、LC 组、CH 组及对照组血清 PIVKA-Ⅱ、TK1 和 AFP 水平比较,差异均有统计学意义($H=65.30、55.47、38.69,P<0.05$)。采用 *U* 检验进行两两比较,结果显示,HCC 组血清 PIVKA-Ⅱ水平高于 LC 组、CH 组和对照组,差异均有统计学意义($u=1\,368.47、544.62、1\,687.21,P<0.05$);LC 组、CH 组血清 PIVKA-Ⅱ水平与对照组比较,差异无统计学意义($u=685.32、478.35,P>0.05$)。HCC 组血清 TK1 水平高于 LC 组、CH 组和对照组,差异均有统计学意义($u=221.56、248.63、542.11,P<0.05$);LC 组、CH 组血清 TK1 水平高于对照组,差异均有统计学意义($u=1\,683.41、659.23,P<0.05$);LC 组和 CH 组血清 TK1 水平比较,差异无统计学意义($u=1\,067.23,P>0.05$)。HCC 组血清 AFP 水平高于 LC 组、CH 组及对照组,差异均有统计学意义($u=425.36、1\,652.31、488.25,P<0.05$);LC 组、CH 组血清 AFP 水平高于对照组,差异均有统计学意义($u=1\,425.47、887.36,P<0.05$);LC 组和 CH 组血清 AFP 水平比较,差异无统计学意义($u=1\,678.36,P>0.05$)。在 HCC 组中,血清 PIVKA-Ⅱ、TK1 水平随着病理分期严重程度的增加而逐渐升高,I~Ⅳ期血清 PIVKA-Ⅱ、TK1 水平比较,差异均有统计学意义($H=24.38、31.21,P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组血清 PIVKA-Ⅱ、TK1 和 AFP 水平比较[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]				
组别	<i>n</i>	PIVKA-Ⅱ(mAU/mL)	TK1(pmol/L)	AFP(ug/L)
HCC 组	61	2 078.36(148.63,21 687.77)	55.23(1.24,266.3)	288.63(6.98,3 621.75)
Ⅰ期	24	54.86(16.86,289.52)	6.78(1.54,10.62)	6.82(3.65,202.31)
Ⅱ期	29	186.38(24.33,1 063.87)	11.23(1.88,23.87)	31.25(7.52,395.23)
Ⅲ期	5	463.25(48.32,3 167.25)	15.47(2.69,48.67)	533.30(18.67,13 489.01)
Ⅳ期	3	1 258.49(63.22,28 763.32)	36.24(4.03,221.33)	99.87(9.08,1 862.40)
LC 组	50	24.31(12.57,388.21) ^a	2.39(0.79,15.66) ^{ab}	2.36(2.16,115.13) ^{ab}
CH 组	58	15.33(8.99,45.63) ^a	1.21(0.58,3.69) ^{ab}	2.10(1.36,24.80) ^{ab}
对照组	60	13.65(5.88,28.41) ^a	0.87(0.39,1.72) ^a	1.07(0.96,4.90) ^a

注:与 HCC 组比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 PIVKA-Ⅱ、TK1 和 AFP 单项及联合检测对 HCC 的诊断效能 单独检测诊断 HCC 时,PIVKA-Ⅱ的灵敏度(86.89%)和 TK1 的特异度(86.62%)最高;2 项联合检测诊断 HCC 时,AFP/TK1 并联检测(其中一项阳性即为阳性)的灵敏度(91.80%)和 AFP+PIVKA-Ⅱ串联检测(2 项均阳性才为阳性)的特异度(95.88%)最高;3 项联合检测诊断 HCC 时,AFP/TK1/PIVKA-Ⅱ并联检测(其中一项阳性即为阳性)的灵敏度(95.08%)和 AFP+TK1+PIVKA-Ⅱ串联检测(3 项均阳性才为阳性)的特异度(96.29%)较高。PIVKA-Ⅱ、TK1、AFP 单独

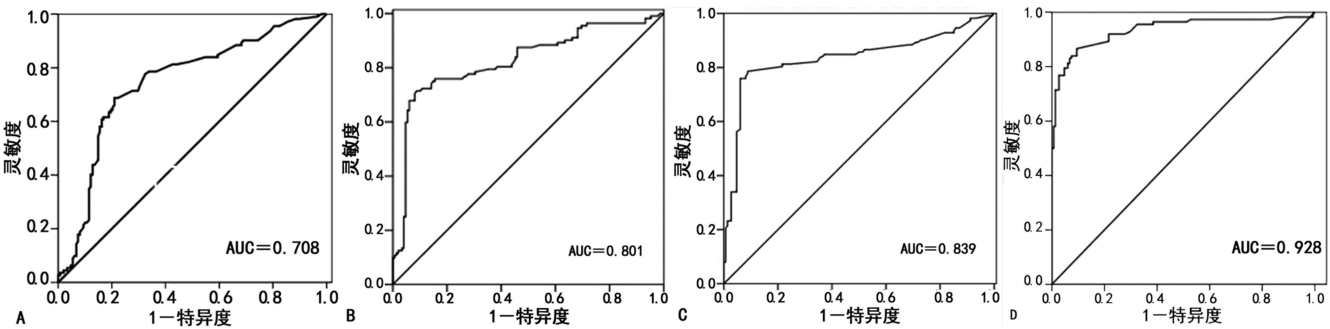
检测诊断 HCC 的最佳临界值分别为 35.88 mAU/mL、2.15 pmol/L 和 11.70 ng/mL,3 项联合检测诊断 HCC 的 AUC[0.928(95%CI:0.799~0.952)]高于单独检测诊断 HCC 的 AUC[0.839(95%CI:0.753~0.886)、0.801(95%CI:0.720~0.843)、0.708(95%CI:0.549~0.740)],差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3~5、图 1。

2.4 PIVKA-Ⅱ、TK1 在 AFP 阴性的 HCC 患者中的检测意义 在 26 例 AFP 阴性的 HCC 患者中,PIVKA-Ⅱ阳性 21 例,灵敏度为 80.77%;TK1 阳性 15 例,灵敏度为 57.69%;PIVKA-Ⅱ和 TK1 联合检

测阳性 24 例,灵敏度为 92.31%。PIVKA-Ⅱ和 TK1 ($P<0.05$)。联合检测的灵敏度高于单独检测,差异有统计学意义

表 3 PIVKA-Ⅱ、TK1 和 AFP 单独及联合检测对 HCC 的诊断效能

检测项目	阳性(n)	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预期值(%)	阴性预期值(%)	准确度(%)
AFP	35	57.38	73.65	68.42	51.25	65.35
TK1	48	78.69	86.62	87.00	83.00	84.29
PIVKA-Ⅱ	53	86.89	81.64	83.66	85.21	86.82
AFP+TK1	29	47.54	93.30	91.00	63.00	69.25
AFP/TK1	56	91.80	75.63	84.21	86.79	86.65
AFP+PIVKA-Ⅱ	26	42.62	95.88	92.00	64.55	65.38
AFP/PIVKA-Ⅱ	46	75.41	79.89	76.83	75.22	77.16
TK1+PIVKA-Ⅱ	23	37.70	94.50	96.52	58.88	69.25
TK1/PIVKA-Ⅱ	50	81.97	79.00	82.36	78.66	81.63
AFP+TK1+PIVKA-Ⅱ a	22	36.07	96.29	91.63	58.83	62.21
AFP/TK1/PIVKA-Ⅱ b	58	95.08	83.72	85.47	92.33	86.27



注:A、B、C、D 分别为 AFP、TK1、PIVKA-Ⅱ单独检测及三项联合检测诊断 HCC 的 ROC 曲线。

图 1 AFP、TK1 和 PIVKA-Ⅱ 单独及联合检测诊断 HCC 的 ROC 曲线

表 4 PIVKA-Ⅱ、TK1 和 AFP 联合检测诊断 HCC 的 Logistic 回归分析拟合参数

指标变量	回归系数	标准误	Wald	自由度	P	相对危险度
PIVKA-Ⅱ	0.001	0.002	23.665	1	0.003	1.006
TK1	0.471	0.063	8.621	1	0.000	1.156
AFP	0.255	0.177	15.474	1	0.018	1.687
截距	-3.866	0.887	12.683	1	0.010	0.007

表 5 PIVKA-Ⅱ、TK1 和 AFP 单项检测及三项联合检测诊断 HCC 的 AUC 及相关参数

检测项目	AUC	95%CI	标准误	P	最佳临界值
PIVKA-Ⅱ	0.839	0.753~0.886	0.033	0.001	35.88 mAU/mL
TK1	0.801	0.720~0.843	0.025	0.002	2.15 pmol/L
AFP	0.708	0.549~0.740	0.041	<0.001	11.70 ng/mL
联合检测	0.928	0.799~0.952	0.018	<0.001	—

注:—表示无数据。

3 讨 论

HCC 是我国最常见的恶性肿瘤,其病死率在恶性肿瘤中居于第 2 位,早期诊断 HCC 是治疗和延长患者生存期的关键。迄今为止,AFP 是临床上使用最广泛的 HCC 血清学标志物,但是其诊断的灵敏度及特异度均较低,约有 30% 的 HCC 患者 AFP 呈阴

性^[7],存在一定的漏诊率,而与其他肿瘤标志物联合检测可能会增加 HCC 的确诊率^[8]。

PIVKA-Ⅱ被认为是一种新型的肿瘤标志物,在日本和欧美一些发达国家,有研究表明 PIVKA-Ⅱ对于 HCC 的诊断效能明显高于 AFP,其作为 HCC 常规筛查手段在临床已经得到广泛应用^[9],现已将 PIVKA-Ⅱ作为诊断 HCC 的一项重要指标。

TK1 于 19 世纪 60 年代被发现在增殖细胞中表达^[9]。癌症患者血清中 TK1 水平和活性升高,而健康人较低或检测不出。有研究表明,TK1 可以适用于恶性肿瘤的细胞增殖度检测,对肿瘤细胞增殖活性的检测、疗效监测和预后评估具有重要的临床意义^[10-11]。

我国作为肝癌大国,每年肝癌的发病率约占全世界的一半以上,其中 90% 的病因为 HBV 感染,与日本和欧美的以 HCV 感染和酒精性肝病为主要病因学组成有明显区别。本研究显示,PIVKA-Ⅱ水平在 HCC 患者血清中升高,HCC 组与 LC 组、CH 组、对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),证实血清 PIVKA-Ⅱ是诊断 HCC 的一个较好指标。当发生 HCC 时,患者体内癌细胞合成凝血酶原前体发生异常,凝血酶原前体羧基缺乏,导致 PIVKA-Ⅱ的生成量增加,使血清中 PIVKA-Ⅱ水平明显升高。此外,本研究还显示,LC 组和 CH 组的血清 PIVKA-Ⅱ水平与对

照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),而 LC 组和 CH 组的血清 TK1 和 AFP 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),结果表明 PIVKA-Ⅱ不易受 CH、LC 等非 HCC 因素的影响,而 AFP 和 TK1 诊断 HCC 容易受到非 HCC 因素的影响,提示 PIVKA-Ⅱ比 TK1 能更好地区分良恶性肝病,可作为 HCC 早期筛查的重要肿瘤标志物,此研究结果与 LIM 等^[12]、罗丽丹等^[13]的研究报道一致。

血清肿瘤标志物单项检测诊断 HCC 的灵敏度和(或)特异度欠佳,为减少漏诊、误诊,可采用血清肿瘤标志物多项联合检测诊断 HCC。单项指标检测诊断 HCC 时,PIVKA-Ⅱ的灵敏度(86.89%)最高,但 TK1 的特异度(86.62%)最高;两项检测方案中,AFP/TK1 并联检测的灵敏度(91.80%)最高,而 AFP+PIVKA-Ⅱ串联检测的特异度(95.88%)最高;3 项检测方案中,AFP/TK1/PIVKA-Ⅱ并联检测的灵敏度(95.08%)较高,而 AFP+TK1+PIVKA-Ⅱ串联检测的特异度(96.29%)更高。PIVKA-Ⅱ、TK1 和 AFP 联合检测诊断 HCC 的 AUC 为 0.928,高于各指标单独检测($P<0.05$),且灵敏度和特异度也较各指标单独检测高,进一步验证了联合检测可明显提高 HCC 的诊断效能,对 HCC 高危人群的筛查及早期诊断有重要的临床参考价值。另外,通过 ROC 曲线得出 PIVKA-Ⅱ、TK1 和 AFP 诊断 HCC 的最佳临界值分别为 35.88 mAU/mL、2.15 pmol/L 和 11.70 ng/mL;其中 PIVKA-Ⅱ的最佳临界值比文献^[14-15]报道的 40 mAU/mL 略低,其原因可能为纳入的 HCC 患者主要为术前或行介入治疗的早中期患者(I~Ⅱ期 53 例,占 86.89%),晚期患者纳入不足(Ⅲ~Ⅳ期 8 例,仅占 13.11%),导致 HCC 组 PIVKA-Ⅱ平均水平有所降低,使最佳临界值略低于文献报道。另外,值得一提的是,本研究 26 例 AFP 阴性的 HCC 患者中有 21 例 PIVKA-Ⅱ阳性,灵敏度达到 80.77%,与林莺莺等^[16]报道观点相近,PIVKA-Ⅱ在 AFP 阴性的 HCC 患者中有较高的灵敏度,提示血清 PIVKA-Ⅱ在诊断 AFP 阴性的 HCC 时也存在一定的优势。此外,PIVKA-Ⅱ和 TK1 串联检测可提升特异度,说明 PIVKA-Ⅱ和 TK1 串联检测能有效地避免部分 AFP 阴性 HCC 病例的漏检,该研究结论亦少见相关文献报道。

综上所述,PIVKA-Ⅱ、TK1 和 AFP 联合检测可提高诊断 HCC 的灵敏度,PIVKA-Ⅱ和 TK1 检测对 AFP 阴性的 HCC 患者具有互补性,对 HCC 的早期诊断具有重要的应用价值。本研究作为回顾性研究,样本量较小,纳入的病例代表性有限,可能存在选择偏倚、信息偏倚等局限性,仍需进行大样本量的前瞻性、多中心研究进一步证实本研究的结论。

参考文献

[1] VILLANUEVA A. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl

J Med, 2019, 380(15):1450-1462.
 [2] 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.
 [3] 薄维波, 秦继宝, 李海英, 等. 细胞质胸苷激酶 1 在原发性肝癌中的表达及其对预后的临床意义[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(3):396-399.
 [4] 何斌, 沈艺南, 马涛, 等. 第 7 版与第 8 版美国癌症联合会肝癌 TNM 分期对术后无瘤生存的预测比较[J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33(9):760-763.
 [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(12):886-895.
 [6] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 中华医学会肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6):324-329.
 [7] 梁丽, 张建蕾, 宋妮. AFP 阳性与阴性肝癌患者的超声造影定量分析参数比较[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(1):71-73.
 [8] YANG J D, HAINAUT P, GORES G J, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(10):589-604.
 [9] SONG P P, GAO J J, INAGAKI Y, et al. Biomarkers: evaluation of screening for and early diagnosis of hepatocellular carcinoma in Japan and China[J]. Liver Cancer, 2013, 2(1):31-39.
 [10] 谢荣章, 陈树华. 联合血清 AFP、TK1 及 DKK1 水平检测对原发性肝癌诊断价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(8):939-941.
 [11] MUTAHR Z, CLAUSEN A R, ANDERSSON K M, et al. Thymidine kinase 1 regulatory fine-tuning through tetramer formation[J]. FEBS J, 2013, 280(6):1531-1541.
 [12] 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.
 [13] 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):1721-1724.
 [14] 周淑燕, 卓传尚, 柳丽娟, 等. PIVKA-Ⅱ和 AFP 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1):69-71.
 [15] 宋正霞, 丁芹, 秦亚楠, 等. 血清 PIVKA-Ⅱ测定在 41 例 HCC 诊断中的应用及其特异性分析[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(8):19-21.
 [16] 林莺莺, 陈燕, 陈岩松, 等. 血清异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)检测在肝细胞癌中的临床价值[J]. 现代免疫学, 2015, 35(4):328-333.