

• 论 著 •

## AFP 和 DCP 单项与联合检测对原发性肝癌诊断价值的 Meta 分析\*

李玉霞<sup>1,2</sup>, 田中华<sup>3</sup>, 应红<sup>1</sup>, 李倩<sup>1</sup>, 唐运祥<sup>1</sup>, 李维<sup>2△</sup>

重庆市急救医疗中心:1. 核医学科;2. 临床实验诊断中心, 重庆 400014;3. 重庆市中医院药剂科, 重庆 400021

**摘要:**目的 系统评价甲胎蛋白(AFP)和异常凝血酶原(DCP)单项与联合检测在原发性肝癌(PHC)中的诊断价值。方法 检索 Cochrane Library、Embase、PubMed、PML、中国知网、万方医学数据库以及维普中文数据库获取 AFP 和 DCP 单项与联合检测诊断 PHC 的文献,依据纳入和排除标准筛选文献并提取数据。利用诊断性研究质量评价量表对纳入的文献进行质量评价,并采用 Meta-DiSc1.4 软件和 Stata15.0 软件对研究指标进行 Meta 分析。结果 共纳入中英文文献 45 篇。AFP 单项检测汇总的灵敏度、特异度、诊断比值比(DOR)分别为 0.67(95%CI:0.66~0.69)、0.82(95%CI:0.81~0.83)、11.58(95%CI:9.02~14.86);DCP 单项检测汇总的灵敏度、特异度、DOR 分别为 0.76(95%CI:0.75~0.77)、0.87(95%CI:0.86~0.88)、29.07(95%CI:21.86~38.64);AFP 和 DCP 联合检测汇总的灵敏度、特异度、DOR 分别为 0.85(95%CI:0.84~0.86)、0.79(95%CI:0.78~0.80)、30.03(95%CI:22.09~40.82)。AFP、DCP 单项检测与 AFP 和 DCP 联合检测的受试者工作特征曲线下面积(AUC)分别为 0.82、0.89、0.92。Z 检验显示,AFP 单项检测与 DCP 和 AFP 联合检测的 AUC 间差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 联合检测血清 AFP 和 DCP 能显著提高 PHC 的诊断准确性,能有效避免一些由 AFP 单项检测造成的假阴性病例,有助于早期诊断 PHC。

**关键词:**原发性肝癌; 异常凝血酶原; 甲胎蛋白; 诊断价值; Meta 分析

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2021.22.007

**中图法分类号:**R735.7;R730.43

**文章编号:**1673-4130(2021)22-2718-06

**文献标志码:**A

**Diagnostic value of AFP and DCP in primary hepatocellular carcinoma with single and combined detection: a Meta-analysis\***

LI Yuxia<sup>1,2</sup>, TIAN Zhonghua<sup>3</sup>, YING Hong<sup>1</sup>, LI Qian<sup>1</sup>, TANG Yunxiang<sup>1</sup>, LI Wei<sup>2△</sup>

1. Department of Nuclear Medicine; 2. Clinical Laboratory Diagnostic Center, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China; 3. Department of Pharmacy, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China

**Abstract: Objective** To evaluate the diagnostic value of alpha-fetoprotein (AFP) and des-gamma-carboxy-prothrombin (DCP) alone and combined detection in primary hepatocellular carcinoma (PHC). **Methods** Literatures of AFP, DCP alone and combined detection for diagnosing PHC were obtained through searching Cochrane Library, Embase, PubMed, PML, CNKI, Wanfang database, VIP database. Literatures were screened according to the inclusion and exclusion criteria and data were extracted. Quality of included literatures was evaluated by quality assessment of diagnostic accuracy studies. Meta-analysis was employed by Meta-DiSc1.4 and Stata15.0. **Results** Totally 45 literatures in Chinese or English were included. The pooled sensitivity, specificity, diagnostic test odds ratio (DOR) and 95%CI of AFP alone were 0.67 (95%CI:0.66—0.69), 0.82 (95%CI:0.81—0.83), 11.58 (95%CI:9.02—14.86); and for those of DCP alone were 0.76 (95%CI:0.75—0.77), 0.87 (95%CI:0.86—0.88), 29.07 (95%CI:21.86—38.64); while for those of AFP combined with DCP were 0.85 (95%CI:0.84—0.86), 0.79 (95%CI:0.78—0.80), 30.03 (95%CI:22.09—40.82). The area under receiver operating curve (AUC) of AFP, DCP and AFP combined with DCP were 0.82, 0.89 and 0.92, respectively. Significant statistically difference in the AUC between the AFP and AFP combined with DCP was found by Z test ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The combined detection of AFP and DCP can improve the diagnostic accuracy for PHC, and it can avoid some false negative PHC cases caused by detecting AFP alone. This will be good for diagnosing PHC early.

\* 基金项目:重庆市中青年医学高端人才工作室项目(ZQNYXGDRCGZS2019008)。

作者简介:李玉霞,女,技师,主要从事免疫检验和肿瘤检验相关研究。△ 通信作者, E-mail:liwei0111@163.com。

本文引用格式:李玉霞,田中华,应红,等. AFP 和 DCP 单项与联合检测对原发性肝癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(22):2718-2723.

**Key words:** primary hepatocellular carcinoma; des-gamma-carboxy-prothrombin; alpha-fetoprotein; diagnostic value; Meta-analysis

肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,其发病率位居恶性肿瘤第三位,5 年生存率仅为 14.1%<sup>[1-2]</sup>,严重威胁国民的生命和健康。在原发性肝癌(PHC)中,肝细胞癌(HCC)是最主要的组织学分型,占 PHC 的 70%~85%<sup>[3]</sup>。

早期筛查能明显降低肝癌的病死率<sup>[4]</sup>。我国《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》建议对肝癌高危人群至少每隔 6 个月进行一次筛查<sup>[5]</sup>。目前临床常用的血清学筛查指标主要为甲胎蛋白(AFP),但其单独应用的灵敏度和特异度并不十分理想,因此 AFP 被推荐与其他指标联合检测,以提高对 PHC 的诊断效能<sup>[5]</sup>。脱  $\gamma$ -羧基凝血酶原,又被称为维生素 K 缺乏或拮抗产生的异常蛋白,是由 LIEBMAN 等<sup>[6]</sup>首次发现的一种异常凝血酶原(DCP),其在 HCC 患者血清中异常升高,与 HCC 的发生、发展密切相关,是灵敏且特异的 HCC 血清学肿瘤标志物。目前,已有许多文献报道 DCP 单项检测或联合 AFP 检测可用于诊断 HCC<sup>[7-15]</sup>,但这些报道或多或少存在一定差异。因此,本研究通过 Meta 分析综合评价 AFP 和 DCP 单项与联合检测用于诊断 PHC 的价值,以期为临床应用提供参考。

## 1 材料与方法

**1.1 纳入标准** (1)研究对象为中国人; (2)病理诊断(金标准)确诊的 PHC 患者为病例组,非 PHC 患者为对照组; (3)研究类型:国内外公开发表的关于 DCP 单项或联合 AFP 检测诊断 PHC 的诊断试验; (4)DCP 检测方法为化学发光或电化学发光法; (5)能从文献中完整提取四格表数据[真阳性例数(TP)、假阳性例数(FP)、假阴性例数(FN)和真阴性例数(TN)]。

**1.2 排除标准** (1)研究对象同时合并其他恶性肿瘤,无法获取单独的肝癌数据; (2)研究对象为继发性肝癌患者,或仅为小肝癌,或经外科治疗后的肝癌,或 AFP 为低值或阴性的肝癌; (3)无法完整提取四格表数据; (4)动物、体外试验; (5)综述、病例报告、信件、会议论文、学位论文等。

**1.3 文献检索** 检索数据库包括中国知网、万方医学数据库、维普中文数据库、PubMed、PML、Cochrane Library、Embase。检索年限为建库至 2020 年 5 月 25 日。语种限定为中文和英文。中文检索关键词(或缩写)包括:甲胎蛋白、异常凝血酶原、脱  $\gamma$ -羧基凝血酶原、AFP、DCP、PIVKA-II、原发性肝癌、肝细胞癌。英文检索词包括:AFP、DCP、PIVKA-II、alpha-fetoprotein、des- $\gamma$ -carboxy-pmthrombin、des-gamma-carboxy-pmthrombin、protein induced by vitamin K absence or antagonist-II、primary hepatocellular carcinoma、hepatic cell carcinoma。

**1.4 资料提取** 由两位研究人员独立按照纳入和排除标准筛选文献并进行数据提取,若遇分歧,通过讨论或由第三位研究者决定。各研究信息包括文献的第一作者、发表时间、研究对象的种族、病例组及对照组的数量、临界值(cut-off 值)、DCP 的检测方法、诊断试验参数信息(包括 TP、FP、TN、FN、灵敏度和特异度)。

**1.5 文献质量评价** 利用诊断性研究质量评价量表(QUADAS)进行文献质量评价<sup>[16]</sup>,分别对 14 个条目按“是”“否”或“不清楚”3 个判断标准逐一进行评价。由两位研究人员独立进行文献质量评价,若有异议,通过讨论或由第三位研究者决定。

**1.6 统计学处理** 利用 Meta-DiSc1.4 软件和 Stata15.0 软件进行统计学处理,内容包括:异质性检验、Spearman 相关分析、发表偏倚、汇总灵敏度、汇总特异度以及汇总受试者工作特征(SROC)曲线等。若存在异质性,则采用随机效应模型对效应指标进行加权定量合并,反之则采用固定效应模型。通过 Z 检验分析 AFP、DCP 单项检测以及两者联合检测的曲线下面积(AUC)的差异。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 文献检索和资料提取** 根据关键词初步检索出 652 篇中英文文献。根据纳入与排除标准最终确定纳入 45 篇文献,包括中文文献 40 篇,英文文献 5 篇。文献筛选及纳入过程见图 1。所纳入的文献中共有 34 篇将 AFP 与 DCP 联合检测作为诊断指标。纳入文献中病例组共 5 762 例,对照组共 8 426 例。纳入文献的基本特征见表 1。

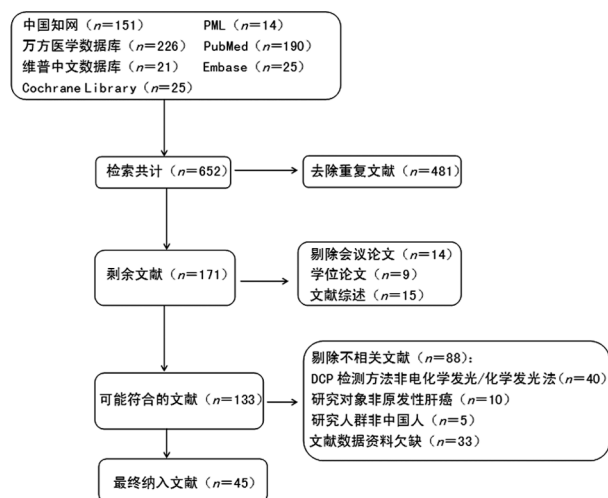


图 1 文献筛选及纳入过程

**2.2 纳入文献的质量评价** 所有纳入文献均经过 QUADAS 标准评估,汇总质量评价结果如下, (1) 文献变异来源:在关于变异的两个条目(条目 1、2)的评价中,对于条目 1“病例谱是否包含了各种病例及易混

淆的疾病病例”持“是”回答的符合率为 48.9%(22/45),表明纳入的文献存在疾病谱偏倚;对于条目 2“是否清晰明确地描述了研究对象的纳入标准”持“是”回答的符合率为 95.6%(43/45),表明纳入文献的纳入与排除标准的描述符合标准。(2)文献偏倚来源:有关偏倚的 9 个条目(条目 3~7、10~12、14)中,对于条目 4“金标准和待评价试验检测的间隔时间是否足够短,以避免出现疾病病情的变化”持“是”回答的符合率为 33.3%(15/45);对于条目 10“待评价试验的结果判读是否在不知晓金标准试验结果的情况下进行”

和条目 14“对退出研究的病例是否进行解释”均未持肯定回答。表明纳入的文献存在文献偏倚。其他条目持“是”回答的符合率均>95%。(3)报告质量评估:在报告质量的 3 个条目(条目 8、9、13)中,对条目 8“待评价试验的操作是否描述得足够清楚且可进行重复”和条目 9“金标准试验的操作是否描述得足够清楚且可以进行重复”持“是”回答的符合率为 97.8%(44/45);而对于条目 13“是否报告了难以解释的中间试验结果”持“否”的符合率为 100%,表明纳入文献均未报道难以解释的中间试验结果。

表 1 纳入文献的基本特征

| 作者                     | 病例组/<br>对照组(n/n) | DCP       |           |           |           |              | AFP       |           |           |           |                 | AFP+DCP(n) |    |    |     |
|------------------------|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------|------------|----|----|-----|
|                        |                  | TP<br>(n) | FP<br>(n) | FN<br>(n) | TN<br>(n) | cut-off 值    | TP<br>(n) | FP<br>(n) | FN<br>(n) | TN<br>(n) | cut-off 值       | TP         | FP | FN | TN  |
| 黄述婧等 <sup>[7]</sup>    | 80/188           | 72        | 28        | 8         | 160       | 40.00 mAU/mL | 70        | 63        | 10        | 125       | 7.00 U/L        | 78         | 82 | 2  | 106 |
| 邱志琦等 <sup>[9]</sup>    | 62/198           | 55        | 11        | 7         | 187       | 40.00 mAU/mL | 46        | 26        | 16        | 172       | 10.00 ng/mL     | 60         | 37 | 2  | 161 |
| 罗丽丹等 <sup>[11]</sup>   | 99/151           | 80        | 24        | 19        | 127       | —            | 56        | 27        | 43        | 124       | —               | 86         | 47 | 13 | 104 |
| 周淑燕等 <sup>[12]</sup>   | 54/124           | 43        | 27        | 11        | 97        | 40.00 mAU/mL | 42        | 81        | 12        | 43        | 10.00 ng/mL     | 46         | 87 | 8  | 37  |
| 高光剑等 <sup>[13]</sup>   | 88/85            | 76        | 3         | 12        | 82        | —            | 66        | 9         | 22        | 76        | —               | 76         | 9  | 12 | 76  |
| 毛艳红 <sup>[14]</sup>    | 80/220           | 57        | 22        | 23        | 198       | 40.00 mAU/mL | 48        | 38        | 32        | 182       | 20.00 ng/mL     | 66         | 52 | 14 | 168 |
| 钟志敏等 <sup>[16]</sup>   | 116/263          | 94        | 23        | 22        | 240       | 27.80 mAU/mL | 103       | 23        | 13        | 240       | —               | 89         | 10 | 27 | 253 |
| 濮珏彪等 <sup>[17]</sup>   | 100/265          | 74        | 27        | 26        | 238       | 40.00 mAU/mL | 63        | 40        | 37        | 225       | 20.00 ng/mL     | 81         | 63 | 19 | 202 |
| 周晓华等 <sup>[18]</sup>   | 60/50            | 48        | 4         | 12        | 46        | —            | 40        | 5         | 20        | 45        | —               | 52         | 1  | 8  | 49  |
| 傅美丽 <sup>[19]</sup>    | 100/100          | 76        | 11        | 24        | 89        | 40.00 mAU/mL | 65        | 20        | 35        | 80        | 20.00 ng/mL     | 61         | 1  | 39 | 99  |
| FENG 等 <sup>[20]</sup> | 329/524          | 246       | 68        | 83        | 456       | 87.00 mAU/mL | 232       | 31        | 97        | 493       | 21.33 ng/mL     | 292        | 84 | 37 | 440 |
|                        | 329/524          | 273       | 192       | 56        | 332       | 40.00 mAU/mL | 253       | 119       | 76        | 405       | 10.00 ng/mL     | —          | —  | —  | —   |
| JI 等 <sup>[21]</sup>   | 236/285          | 195       | 31        | 41        | 254       | 40.00 mAU/mL | 160       | 25        | 76        | 260       | 20.00 ng/mL     | 215        | 37 | 21 | 248 |
| YU 等 <sup>[22]</sup>   | 51/138           | 23        | 3         | 28        | 135       | 40.00 mAU/mL | 22        | 2         | 29        | 136       | 20.00 ng/mL     | —          | —  | —  | —   |
|                        | 51/138           | 28        | 10        | 23        | 128       | 32.00 mAU/mL | 38        | 18        | 13        | 120       | 5.00 ng/mL      | —          | —  | —  | —   |
| 林炳柱等 <sup>[23]</sup>   | 52/68            | 36        | 5         | 16        | 63        | 35.00 mAU/mL | 38        | 14        | 14        | 54        | —               | 47         | 18 | 5  | 50  |
| 吉阳涛等 <sup>[24]</sup>   | 87/78            | 69        | 30        | 18        | 48        | 27.80 mAU/mL | 63        | 25        | 24        | 53        | 7.00 ng/mL      | 79         | 43 | 8  | 35  |
| 秦亚楠等 <sup>[25]</sup>   | 113/217          | 94        | 11        | 19        | 206       | 44.50 mAU/mL | 75        | 83        | 38        | 134       | 16.65 ng/mL     | 101        | 87 | 12 | 130 |
| 鹿宁宁等 <sup>[26]</sup>   | 103/31           | 75        | 7         | 28        | 24        | 40.00 mAU/mL | 73        | 3         | 30        | 28        | 7.00 ng/mL      | 85         | 7  | 18 | 24  |
| 胡明芬等 <sup>[27]</sup>   | 108/328          | 98        | 58        | 10        | 270       | —            | 102       | 128       | 6         | 200       | —               | 100        | 61 | 8  | 267 |
| 郝锐等 <sup>[28]</sup>    | 65/222           | 41        | 18        | 24        | 204       | —            | 37        | 37        | 28        | 185       | —               | 47         | 46 | 18 | 176 |
| 孔令希等 <sup>[29]</sup>   | 75/183           | 61        | 8         | 14        | 175       | 40.00 mAU/mL | 59        | 64        | 16        | 119       | 8.78 $\mu$ g/L  | —          | —  | —  | —   |
| 邱志琦等 <sup>[30]</sup>   | 120/120          | 75        | 10        | 45        | 110       | 40.00 mAU/mL | 78        | 13        | 42        | 107       | 10.00 ng/mL     | —          | —  | —  | —   |
| 王欢等 <sup>[31]</sup>    | 205/194          | 182       | 38        | 23        | 156       | 40.00 mAU/mL | 150       | 51        | 55        | 143       | 10.00 ng/mL     | —          | —  | —  | —   |
| 薛莎等 <sup>[32]</sup>    | 207/94           | 186       | 3         | 21        | 91        | 40.00 mAU/mL | 144       | 21        | 63        | 73        | 20.00 $\mu$ g/L | 155        | 2  | 52 | 92  |
| 谈艳芳 <sup>[33]</sup>    | 80/200           | 66        | 43        | 14        | 157       | 35.00 mAU/mL | 60        | 57        | 20        | 143       | 7.00 U/L        | 74         | 45 | 6  | 155 |
| 王秀芹等 <sup>[34]</sup>   | 62/99            | 53        | 25        | 9         | 74        | 40.00 mAU/mL | 43        | 16        | 19        | 83        | 20.00 ng/mL     | —          | —  | —  | —   |
| 周小莉等 <sup>[35]</sup>   | 285/215          | 240       | 40        | 45        | 175       | 40.00 mAU/mL | 202       | 74        | 83        | 141       | 7.00 ng/mL      | 255        | 92 | 30 | 123 |
| 井沆等 <sup>[36]</sup>    | 34/102           | 32        | 20        | 2         | 82        | 50.00 mAU/mL | 23        | 31        | 11        | 71        | 8.78 $\mu$ g/L  | 33         | 44 | 1  | 58  |
| 林玉梅等 <sup>[37]</sup>   | 220/440          | 191       | 6         | 29        | 434       | 40.00 mAU/mL | 171       | 54        | 49        | 386       | 13.60 ng/mL     | —          | —  | —  | —   |
| 张军能等 <sup>[38]</sup>   | 53/112           | 44        | 4         | 9         | 108       | 40.00 mAU/mL | 37        | 23        | 16        | 89        | 20.00 ng/mL     | 49         | 19 | 4  | 93  |
| 付彪等 <sup>[39]</sup>    | 108/349          | 90        | 30        | 18        | 319       | 40.00 mAU/mL | 69        | 52        | 39        | 297       | 10.00 ng/mL     | 65         | 18 | 43 | 331 |
| 孙明辉等 <sup>[40]</sup>   | 258/100          | 201       | 16        | 57        | 84        | 40.00 mAU/mL | 178       | 24        | 80        | 76        | 20.00 ng/mL     | 218        | 12 | 40 | 88  |
| CHEN 等 <sup>[41]</sup> | 202/644          | 132       | 64        | 70        | 580       | —            | 88        | 64        | 114       | 580       | —               | 149        | 64 | 53 | 580 |
| 张明跃等 <sup>[42]</sup>   | 145/219          | 106       | 32        | 39        | 187       | 40.00 ng/mL  | 82        | 36        | 63        | 183       | 7.00 ng/mL      | —          | —  | —  | —   |
| 胡仁智等 <sup>[43]</sup>   | 56/132           | 36        | 15        | 20        | 117       | 40.00 mAU/mL | 51        | 39        | 5         | 93        | 20.00 ng/mL     | 53         | 51 | 3  | 81  |
| 胡迪等 <sup>[44]</sup>    | 40/90            | 28        | 5         | 12        | 85        | —            | 23        | 2         | 17        | 88        | —               | —          | —  | —  | —   |

续表 1 纳入文献的基本特征

| 作者                   | 病例组/<br>对照组( <i>n</i> / <i>n</i> ) | DCP                |                    |                    |                    |              | AFP                |                    |                    |                    |             | AFP+DCP( <i>n</i> ) |    |    |     |
|----------------------|------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------|---------------------|----|----|-----|
|                      |                                    | TP<br>( <i>n</i> ) | FP<br>( <i>n</i> ) | FN<br>( <i>n</i> ) | TN<br>( <i>n</i> ) | cut-off 值    | TP<br>( <i>n</i> ) | FP<br>( <i>n</i> ) | FN<br>( <i>n</i> ) | TN<br>( <i>n</i> ) | cut-off 值   | TP                  | FP | FN | TN  |
| 胡玉海 <sup>[45]</sup>  | 50/50                              | 40                 | 13                 | 10                 | 37                 | —            | 39                 | 12                 | 11                 | 38                 | —           | 49                  | 2  | 1  | 48  |
| 吕春燕等 <sup>[46]</sup> | 98/225                             | 79                 | 39                 | 19                 | 186                | 40.00 mAU/mL | 68                 | 51                 | 30                 | 174                | 25.00 ng/mL | —                   | —  | —  | —   |
| 李恒等 <sup>[47]</sup>  | 60/120                             | 49                 | 12                 | 11                 | 108                | 40.00 AU/L   | 40                 | 15                 | 20                 | 105                | 20.00 μg/L  | 51                  | 47 | 9  | 73  |
| 张华等 <sup>[48]</sup>  | 34/70                              | 30                 | 10                 | 4                  | 60                 | 40.00 ng/mL  | 20                 | 4                  | 14                 | 66                 | 20.00 mAU/L | 31                  | 14 | 3  | 56  |
| 刘业琼等 <sup>[49]</sup> | 113/195                            | 85                 | 20                 | 28                 | 175                | 40.00 mAU/mL | 69                 | 34                 | 44                 | 161                | 20.00 ng/mL | 93                  | 45 | 20 | 150 |
| 王红艳等 <sup>[50]</sup> | 156/102                            | 111                | 21                 | 45                 | 81                 | 36.00 mAU/mL | 128                | 6                  | 28                 | 96                 | 28.65 ng/mL | —                   | —  | —  | —   |
| 王敏等 <sup>[51]</sup>  | 82/150                             | 66                 | 10                 | 16                 | 140                | —            | 54                 | 16                 | 28                 | 134                | —           | 70                  | 21 | 12 | 129 |
| 邹珍珍等 <sup>[52]</sup> | 218/174                            | 178                | 21                 | 40                 | 153                | 40.00 mAU/mL | 152                | 18                 | 66                 | 156                | 20.00 ng/mL | 197                 | 22 | 21 | 152 |
| 颜彦 <sup>[53]</sup>   | 28/112                             | 24                 | 10                 | 4                  | 102                | 40.00 mAU/mL | 23                 | 12                 | 5                  | 100                | 8.10 ng/mL  | 27                  | 13 | 1  | 99  |
| LI 等 <sup>[54]</sup> | 790/400                            | 507                | 36                 | 283                | 364                | 56.50 mAU/mL | —                  | —                  | —                  | —                  | —           | —                   | —  | —  | —   |

注:—表示该项无数据。

2.3 异质性检验

2.3.1 阈值效应 通过计算 Spearman 相关系数  $r$  来判断有无阈值效应。通过 Meta-DiSc1.4 软件计算可得,AFP 单项检测时, $r=0.363, P=0.012$ ;DCP 单项检测时, $r=0.004, P=0.978$ ;AFP 和 DCP 联合检测时, $r=0.306, P=0.078$ 。由此可知,AFP 单项检测时,存在阈值效应( $P<0.05$ ),而 DCP 单项检测与 AFP 和 DCP 联合检测均不存在阈值效应( $P>0.05$ )。

2.3.2 非阈值效应异质性 利用  $Q$  统计量检验和  $I^2$  对纳入研究因非阈值效应引起的异质性进行检验。通过 Meta-DiSc1.4 软件计算可得,AFP 单项检测时, $I^2=86.8\%, P<0.001$ ,DCP 单项检测时, $I^2=87.5\%, P<0.001$ ,AFP、DCP 联合检测时, $I^2=79.6\%, P<0.001$ 。由此可见,AFP、DCP 无论是单项检测,还是二者联合检测, $Q$  统计量检验的  $I^2$  均  $>50\%, P$  均  $<0.05$ ,由此可认为纳入的研究存在异质性。进一步通过 Meta 回归分析法分析非阈值效应可能的异质性来源。以病例组人数差异为例,分别以病

例组人数 80、100、150 和 200 为截点进行 Meta 回归分析,结果显示每个人数截点的  $P$  均  $>0.05$ ,提示病例组人数差异不是非阈值效应异质性的来源。

2.4 发表偏倚 采用 Stata15.0 软件对纳入文献进行 Egger 检验并绘制漏斗图,结果显示纳入研究呈不对称性分布,且  $P_{\text{DCP}}<0.01, P_{\text{AFP}}<0.01, P_{\text{DCP+AFP}}<0.01$ ,表明差异有统计学意义,提示存在发表偏倚。

2.5 合并效应量 由前文可知,AFP、DCP 单项检测,AFP 和 DCP 联合检测均存在异质性,故采用随机效应模型合并效应量进行统计分析。分析结果显示,AFP 单项检测汇总的灵敏度、特异度、诊断比值比(DOR)分别为 0.67(95%CI:0.66~0.69)、0.82(95%CI:0.81~0.83)、11.58(95%CI:9.02~14.86);DCP 单项检测汇总的灵敏度、特异度、DOR 为 0.76(95%CI:0.75~0.77)、0.87(95%CI:0.86~0.88)、29.07(95%CI:21.86~38.64);AFP 和 DCP 联合检测汇总的灵敏度、特异度、DOR 为 0.85(95%CI:0.84~0.86)、0.79(95%CI:0.78~0.80)、30.03(95%CI:22.09~40.82)。见表 2。

表 2 AFP、DCP 单项和 AFP 联合 DCP 诊断 PHC 的合并效应量

| 指标      | 纳入文献数<br>( <i>n</i> ) | 病例组<br>( <i>n</i> ) | 对照组<br>( <i>n</i> ) | 汇总灵敏度<br>(95%CI) | 汇总特异度<br>(95%CI) | DOR<br>(95%CI)     | AUC<br>(SE) | Q 指数 |
|---------|-----------------------|---------------------|---------------------|------------------|------------------|--------------------|-------------|------|
| AFP     | 44                    | 4 972               | 7 971               | 0.67(0.66~0.69)  | 0.82(0.81~0.83)  | 11.58(9.02~14.86)  | 0.82(0.01)  | 0.75 |
| DCP     | 45                    | 5 762               | 8 426               | 0.76(0.75~0.77)  | 0.87(0.86~0.88)  | 29.07(21.86~38.64) | 0.89(0.01)  | 0.82 |
| AFP+DCP | 34                    | 3 800               | 6 161               | 0.85(0.84~0.86)  | 0.79(0.78~0.80)  | 30.03(22.09~40.82) | 0.92(0.01)  | 0.85 |

2.6 3 种诊断方法诊断准确性的比较 由表 2 可知,AFP 单项检测的 AUC 和 SE 分别为 0.82、0.01;DCP 单项检测的 AUC 和 SE 分别为 0.89、0.01;AFP 和 DCP 联合检测的 AUC 和 SE 分别为 0.92、0.01。 $Z$  检验显示 AFP 和 DCP 单项检测的 AUC 间差异有统计学意义( $Z=3.96, P<0.05$ );AFP 和 AFP 与 DCP 联合检测的 AUC 间差异有统计学意义

( $Z=6.15, P<0.05$ );DCP 和 AFP 与 DCP 联合检测的 AUC 间差异无统计学意义( $Z=1.88, P>0.05$ )。

3 讨论

AFP 长久以来是临床应用最广泛的诊断 PHC 的血清学肿瘤标志物,但其单独应用的灵敏度和特异度并不十分理想,尤其是在某些 AFP 阴性的 PHC 患者中存在一定的漏诊率<sup>[55]</sup>。DCP 在 PHC 患者的血清

中阳性率较高,有研究显示 DCP 对 PHC 的诊断具有较高的特异度<sup>[56]</sup>,很多研究显示 DCP 作为单一的诊断 PHC 的标志物要优于 AFP<sup>[8,11,44,54]</sup>。

目前认为对于存在明显异质性的诊断性试验,与汇总灵敏度和特异度相比,SROC 和 AUC 是比较合理的 Meta 分析指标,SROC 和 AUC 均不是单纯强调灵敏度或特异度<sup>[57]</sup>。有研究表明即使是在异质性比较明显的情况下,因异质性引起的 AUC 的偏差也小于 6%,这说明在异质性试验中,AUC 具有较高的检验效能<sup>[58]</sup>。对于诊断性试验而言,AUC 越大,诊断准确性越高。当  $AUC < 0.5$  时无诊断价值, $AUC > 0.9$  时诊断准确性最高<sup>[59]</sup>。本研究结果显示,AFP、DCP 单项检测的 AUC 分别为 0.82、0.89,表明其具有较高的诊断准确性,且 Z 检验显示两者间的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明对于 PHC 的诊断,DCP 单项检测较 AFP 有更好的诊断准确性;而 AFP 和 DCP 联合检测的 AUC 为 0.92,且 Z 检验显示 AFP 和 DCP 联合检测与 AFP 单项检测的 AUC 间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示联合检测血清 AFP 和 DCP 能显著提高对 PHC 的诊断准确性。AFP 和 DCP 联合检测与 DCP 单项检测的 AUC 经 Z 检验显示差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),尚不足以说明 AFP 和 DCP 联合检测对 PHC 诊断的准确性优于 DCP 单项检测。

当然,本研究仍然存在一定的局限性。首先,纳入的所有研究均为回顾性研究,这可能增加典型病例的曝光率。其次,纳入研究的对照组构成不一,有的仅为体检健康者,有的还包括了良性肝病和/或非肝癌的其他恶性肿瘤,这也可能是引起异质性的原因之一。因此,还需进一步纳入更高质量、更大样本量的文献来验证本研究的结论。

## 参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADDE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI C V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. Lancet, 2018, 391(10125): 1023-1075.
- [3] 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]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 1419-1431.
- [4] 翟相威, 闫晓彤, 鲁凤民. 现有肝癌筛查能降低肝癌相关病死率[J]. 肝脏, 2019, 24(1): 11-12.
- [5] CHEN H, CHEN S, LI S, et al. Combining des-gamma-carboxyprothrombin and alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosing: an update meta-analysis and validation study[J]. Oncotarget, 2017, 8(52): 90390-90401.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 黄存敏. DCP 联合 AFP 对原发性肝癌的诊断价值[J]. 肝脏, 2016, 21(5): 372-374.
- [9] 邱志琦, 王欣悦. PIVKA-II、AFP 在原发性肝癌诊断中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(22): 3377-3379.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 高光剑, 潘耀振. PIVKA-II 及 AFP 对原发性肝癌的诊断价值[J]. 贵州医科大学学报, 2019, 44(1): 100-104.
- [14] 毛艳红. PIVKA-II 联合 AFP 对原发性肝癌的诊断价值[J]. 肝脏, 2016, 21(12): 1056-1059.
- [15] WHITING P, RUTJES A W, REITSMA J B, et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews[J]. BMC Med Res Methodol, 2003, 3: 25.
- [16] 钟志敏, 王维, 莫云丹, 等. 脱-γ-羧基凝血酶原对原发性肝癌的诊断价值探讨[J]. 检验医学, 2013, 28(5): 382-386.
- [17] 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.
- [18] 周晓华, 司徒坚塘, 陈艳玲. 原发性肝癌患者血清异常凝血酶原检测的意义[J]. 吉林医学, 2015, 36(14): 3036-3037.
- [19] 傅美丽. 血清异常凝血酶原检测在肝癌患者中的应用[J]. 中外医疗, 2015, 34(28): 116-118.
- [20] FENG X, SONG P, BIE P, et al. Des-γ-carboxyprothrombin plasma level in diagnosis of hepatocellular carcinoma in a Chinese population undergoing surgery[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 1663-1672.
- [21] JI J, WANG H, LI Y, et al. Diagnostic evaluation of des-gamma-carboxy prothrombin versus α-fetoprotein for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in China: a large-scale, multicentre study[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e153227.
- [22] YU R, XIANG X, TAN Z, et al. Efficacy of PIVKA-II in prediction and early detection of hepatocellular carcinoma: a nested case-control study in Chinese patients[J]. Sci Rep, 2016, 6: 35050.
- [23] 林炳柱, 刘小燕. 甲胎蛋白联合异常凝血酶原检测在肝癌早期诊断及疗效评估中的价值分析[J]. 河北医科大学学报, 2017, 38(10): 1193-1196.
- [24] 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.
- [25] 秦亚楠, 洪雷, 宋正霞, 等. 血清 PIVKA-II 在原发性肝癌诊断中的应用[J]. 肝脏, 2017, 22(12): 1103-1106.
- [26] 鹿宁宁, 张英华, 王海燕, 等. 血清甲胎蛋白联合维生素 K 缺乏或拮抗剂 II 诱导蛋白在肝细胞癌病理诊断中的应用价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(11): 2162-2165.
- [27] 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.
- [28] 郝锐, 郑雪松, 张莲莲, 等. 5 种血清标志物在肝癌诊断中的应用价值[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(2): 125-127.
- [29] 孔令希, 覃山子, 秦雪, 等. PIVKA-II、AFP、RDW 联合检测在肝细胞癌中的诊断价值[J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(6): 839-841.
- [30] 邱志琦, 詹建清. PIVKA-II 和 AFP-L3 在原发性肝癌诊断中的有效应用[J]. 吉林医学, 2018, 39(12): 2261-2262.
- [31] 王欢, 陆惠慧, 徐令清, 等. PIVKA-II 与 AFP 联合检测在肝癌中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(16): 2478-2480.
- [32] 薛莎, 薛婷. 甲胎蛋白和异常凝血酶原对肝细胞癌的鉴别诊断效果[J]. 中国当代医药, 2018, 25(18): 106-108.
- [33] 谈艳芳. 甲胎蛋白联合异常凝血酶原检测原发性肝癌的临床应用[J]. 中国基层医药, 2018, 25(15): 1915-1917.
- [34] 王秀芹, 司元全. 血清 AFP、AFP-L3 与 PIVKA-II 联合检测在原发性肝癌诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(19): 2417-2419.
- [35] 周小莉, 宓余强, 徐亮, 等. 血清异常凝血酶原复合物在原发性肝癌诊断中的应用价值[J]. 世界华人消化杂志, 2018, 26(7): 425-433.
- [36] 井沆, 武红权, 冉龙艳, 等. 血清异常凝血酶原联合甲胎蛋白检测对原发性肝癌的早期诊断价值[J]. 贵州医科大学学报, 2018, 43(9): 1023-1026.
- [37] 林玉梅, 李新才, 黄超林, 等. 血清肿瘤标志物 AFP、CEA、CA199、PIVKA-II 在原发性肝癌诊断中的应用价值[J]. 中外医学研究, 2018, 16(20): 59-61.
- [38] 张军能, 张焕棕, 陈李好, 等. 异常凝血酶原(PIVKA-II)在原发性肝癌临床诊断中的应用[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(2): 192-195.
- [39] 付彪, 吕沐瀚, 唐世孝. 异常凝血酶原(PIVKA-II)和甲胎蛋白在原发性肝癌中的诊断价值[J]. 广西医学, 2018, 40(19): 2268-2271.
- [40] 孙明辉, 刘龙, 杨瑞萍, 等. 异常凝血酶原联合甲胎蛋白检测在 HBV 相关肝细胞癌中的诊断价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(4): 1-6.
- [41] CHEN H, ZHANG Y, LI S, et al. Direct comparison of five serum biomarkers in early diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 1947-1958.
- [42] 张明跃, 陈浩. AFP、DCP 和 AFP-L3% 联合检测对肝细胞肝癌的诊断价值[J]. 癌症进展, 2019, 17(6): 719-721.
- [43] 胡仁智, 赵世巧, 申波, 等. 血清甲胎蛋白及其异质体和异常凝血酶原对原发性肝癌的诊断价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(8): 634-637.
- [44] 胡迪, 马梦亭, 李明远, 等. PIVKA-II、AFP 和 AFP-L3 联合检测在肝细胞癌中的临床应用研究[J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(4): 405-409.
- [45] 胡玉海. PIVKA-II 联合 AFP 检测在原发性肝癌早期诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(13): 1930-1932.
- [46] 吕春燕, 裴豪, 戴亚萍, 等. 血清 AFP、AFP-L3 及 PIVKA-II 联合检测在原发性肝癌诊断中的价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(7): 1159-1162.
- [47] 李恒, 涂从银. 血清维生素 K 缺乏诱导蛋白 II 检测对原发性肝癌的诊疗价值[J]. 肝胆胰外科杂志, 2019, 31(7): 412-416.
- [48] 张华, 王新华, 刘利辉, 等. 血清异常凝血酶原、甲胎蛋白检测对肝细胞癌诊断价值的比较研究[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(3): 368-371.
- [49] 刘业琼, 邹珍珍, 沈丽娟, 等. 血清异常凝血酶原检测在原发性肝癌临床诊断中的价值分析[J]. 当代临床医刊, 2019, 32(1): 28-29.
- [50] 王红艳, 胡裕书, 王佳, 等. 血清异常凝血酶原在原发性肝癌诊断中的作用[J]. 肿瘤基础与临床, 2019, 32(2): 140-142.
- [51] 王敏, 张娜娜, 李芮, 等. 异常凝血酶原-II 与甲胎蛋白在原发性肝癌诊断中的应用价值分析[J]. 解放军医学院学报, 2019, 40(3): 247-251.
- [52] 邹珍珍, 王坤, 何璐, 等. 异常凝血酶原和甲胎蛋白联合检测在原发性肝癌中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(12): 1771-1773.
- [53] 颜彦. 异常凝血酶原联合甲胎蛋白对原发性肝癌的临床诊断[J]. 慢性病学杂志, 2019, 20(9): 1406-1407.
- [54] LI Y, CHEN J. Serum des-gamma-carboxy prothrombin for diagnosis of adult primary cancer in liver[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29(10): 972-976.
- [55] 杨颖, 木尼热·马合苏提, 包永江, 等. GP73 和 AFP 单项与联合诊断原发性肝癌的价值[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 11(24): 1034-1037.
- [56] JI D, YI S, JINYU Q, et al. A systematic review of des- $\gamma$ -carboxy prothrombin for the diagnosis of primary hepatocellular carcinoma[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(17): e3448.
- [57] 万豪光, 徐浩, 顾玉明, 等. GP73 和 AFP 单项与联合诊断对原发性肝癌诊断应用的 meta 分析[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 5(22): 357-361.
- [58] WALTER S D. Properties of the summary receiver operating characteristic (SROC) curve for diagnostic test data[J]. Stat Med, 2002, 21(9): 1237-1256.
- [59] SWETS J A. Measuring the accuracy of diagnostic systems[J]. Science, 1988, 240(4857): 1285-1293.

(收稿日期: 2021-02-22 修回日期: 2021-07-17)