血清甲胎蛋白及异常凝血酶原Ⅱ和 α-L-岩藻糖苷酶对原发性肝癌的诊断价值

赵云[1]　刘兴祥[1]　张媛媛[1]　王莉娟[1]　曾东晓[1]

［摘要］ **目的**：探讨血清中甲胎蛋白（AFP）、异常凝血酶原Ⅱ（PIVKA-Ⅱ）、α-L-岩藻糖苷酶（AFU）联合检测对原发性肝癌（HCC）的诊断价值。**方法**：选择 2018 年 1 月—2019 年 7 月住院的 172 例肝病患者为研究对象，其中 HCC 患者 62 例（HCC 组）、肝硬化患者 54 例（肝硬化组）、慢性乙型肝炎患者 56 例（慢性乙型肝炎组）。采用化学发光法检测 AFP、PIVKA-Ⅱ，酶动力学法检测 AFU，比较各组水平差异；采用秩和检验和受试者工作特性曲线（ROC）分析三者在 HCC 诊断中的价值。**结果**：HCC 组的 AFP、PIVKA-Ⅱ和 AFU 水平均显著高于肝硬化组和慢性乙型肝炎组（$P<0.05$）；ROC 曲线分析显示：AFP、PIVKA-Ⅱ和 AFU 用于诊断 HCC 的 ROC 曲线下面积分别为 0.801、0.886 和 0.653。单项检测中，AFP 的敏感度最高，为 79.96%；PIVKA-Ⅱ的特异度与准确度均最高，分别为 89.13%与 83.77%。联合检测中，AFP＋PIVKA-Ⅱ组合的准确度最高，为 85.82%，AFP＋PIVKA-Ⅱ＋AFU 的特异度最高，为 98.80%；并联实验中 AFP/PIVKA-Ⅱ/AFU 组合的敏感度最高，为 88.71%。**结论**：AFP、PIVKA-Ⅱ、AFU 联合检测可以提高对 HCC 的诊断效能，弥补了单项检测的不足。

［关键词］ 原发性肝癌；甲胎蛋白；异常凝血酶原Ⅱ；α-L-岩藻糖苷酶
DOI：10.3969/j.issn.1671-038X.2021.09.04
［中图分类号］ R575　　［文献标志码］ A

Diagnostic value of serum alpha-fetoprotein, protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ, α-L-fucosidase in primary hepatocellular carcinoma

ZHAO Yun　LIU Xingxiang　ZHANG Yuanyuan　WANG Lijuan　ZENG Dongxiao
(Department of Clinical Laboratory, the Fourth People's Hospital of Huai'an, Huai'an, 223002, China)
Corresponding author: ZENG Dongxiao, E-mail: hasyxqz@163.com

Abstract　**Objective**: To explore the diagnostic value of semm tumor markers alpha-fetoprotein (AFP), protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ (PIVKA-Ⅱ), α-L-fucosidase (AFU) in the primary hepatic carcinoma (HCC). **Methods**: One hundred and seventy-two patients with liver disease from January 2018 to July 2019 were selected, 62 case with HCC patients (HCC group), 54 case of cirrhotic patients (liver cirrhosis group), and 56 case of chronic hepatitis B (chronic hepatitis B group). The serum levels of AFP and PIVKA-Ⅱ were detected by the method of chemiluminescent immunoassay; AFU was detected by enzyme-dynamic assay. The level differences of each group were compared, rank sum test and receiver operating characteristic curve (ROC) were used to analyze the value of the three markers in the diagnosis of HCC. **Results**: AFP, PIVKA-Ⅱ and AFU levels in HCC group were significantly higher than that of liver cirrhosis group and chronic hepatitis group ($P<0.05$); ROC curve analysis showed that the AFP, PIVKA Ⅱ and AFU area under the ROC curve applied to diagnosis of primary liver cancer was 0.801, 0.886 and 0.653, respectively. Among the single detection, AFP had the highest sensitivity of 79.96%, PIVKA-Ⅱ had the highest specificity and accuracy of 89.13% and 83.77%, respectively. In the combined detection, AFP＋PIVKA Ⅱ combination had the highest accuracy of 85.82%; AFP＋PIVKA-Ⅱ＋AFU combination had the highest specificity of 98.80%; AFP/PIVKA-Ⅱ/AFU had the highest sensitivity of 88.71%. **Conclusion**: AFP, PIVKA-Ⅱ and AFU combined detection can improve the efficiency to the diagnosis of primary liver cancer, makes up for the lack of single detection.

Key words　hepatocellular carcinoma; apha-fetoprotein; protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ; α-L-fucosidase

[1]淮安市第四人民医院检验科（江苏淮安，223002）
通信作者：曾东晓，E-mail：hasyxqz@163.com

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma,HCC)在我国常见癌症中排第 4 位,在常见癌症死亡原因中排第 3 位[1]。肝癌起病隐匿且病情进展快,影像学和病理诊断时多处于中晚期,因此对肝癌的早诊断、早治疗意义重大。血清肿瘤标志物的检测具有标本采集方便且无侵入性而广泛应用于临床[2]。甲胎蛋白(alpha-fetoprotein,AFP)是目前 HCC 诊断运用最广泛的血清标志物,但部分慢性肝病患者 AFP 也可增高,有些肝癌患者 AFP 却持续阴性[3]。近年研究发现,异常凝血酶原-Ⅱ(protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ,PIVKA-Ⅱ)可作为 HCC 的标志物[4],且在诊断肝癌的灵敏度方面比 AFP 有更强的优势[5]。α-L-岩藻糖苷酶(α-L-fucosidase,AFU)是一种溶酶体酸性水解酶,在发生肝癌时升高极为明显[6]。本文研究血清中 AFP、PIVKA-Ⅱ、AFU 的水平,分析其单项及联合检测在 HCC 诊断中的意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2018 年 1 月—2019 年 7 月 172 例住院患者的资料,分为 3 个组。其中 HCC 组 62 例,男 54 例,女 8 例;年龄(54.18±8.82)岁。肝硬化组 54 例,男 43 例,女 11 例;年龄(50.49±10.76)岁。慢性乙型肝炎组 56 例,男 47 例,女 9 例;年龄(40.54±9.64)岁。3 组研究对象的年龄、性别比较均差异无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。

HCC 患者以及肝硬化患者均经病理或影像学检查确诊,且 HCC 患者的诊断标准符合《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》[7];慢性乙型肝炎的诊断符合《中国慢性乙型肝炎防治指南》标准。剔除使用维生素 K 或华法林 2 种药物的患者,因这 2 种药物会影响血清 PIVKA-Ⅱ含量的测定。本研究经我院医学伦理委员会讨论批准后实施(No:HASY2020008 号)。

1.2 检测方法

采用化学发光法定量检测患者血清中 AFP 和 PIVKA-Ⅱ的水平,酶动力学法检测 AFU 的水平。Abbott Architect i2000 全自动免疫分析仪及配套的 AFP 和 PIVKA-Ⅱ试剂盒均为美国雅培产品,AU5800 全自动生化分析仪及配套的 AFU 试剂盒均为美国贝克曼-库尔特公司产品。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行数据统计分析。所有计数资料采用例(%)表示,数据比较采用 χ^2 检验。计量资料符合正态分布的组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析 ROC 曲线下面积。分别计算单独或联合检测 AFP、AFP-L3 及 PIVKA-Ⅱ的敏感度、特异度及准确度。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者血清中 AFP、PIVKA-Ⅱ、AFU 水平的比较

3 组患者血清 AFP 比较差异有统计学意义($\chi^2=40.8$,$P<0.001$),进一步两两比较可知,肝硬化组、慢性乙型肝炎组与 HCC 组比较均差异有统计学意义($U=713.0$、433.5,$P<0.01$);3 组血清 PIVKA-Ⅱ比较差异有统计学意义($\chi^2=71.6$,$P<0.001$),进一步两两比较可知,肝硬化组、慢性乙型肝炎组与 HCC 组比较均差异有统计学意义($U=322.0$、338.0,$P<0.01$);3 组血清 AFU 比较差异有统计学意义($\chi^2=10.8$,$P<0.05$),进一步两两比较可知,肝硬化组、慢性乙型肝炎组与 HCC 组比较均差异有统计学意义($U=1140.0$、61.5,$P<0.05$),见表 1。

表 1 3 组血清中 AFP、PIVKA-Ⅱ、AFU 水平的比较 $M(P_{25},P_{75})$

组别	例数	AFP/(ng·mL^{-1})	PIVKA-Ⅱ/(mAu·mL^{-1})	AFU/(U·L^{-1})
HCC 组	62	88.6(7.2,2000.0)	316.7(44.6,3462.4)	28.0(21.4,39.3)
肝硬化组	54	4.1(2.3,20.6)	27.4(20.5,31.3)	26.9(18.1,29.8)
慢性乙型肝炎组	56	3.2(2.2,5.6)	21.4(16.5,25.2)	24.6(18.6,26.6)
P		<0.01	<0.01	<0.05

2.2 ROC 曲线分析 AFP、PIVKA-Ⅱ及 AFU 对 HCC 的诊断效果

采用 ROC 曲线分析 AFP、PIVKA-Ⅱ及 AFU 单独用于诊断 HCC 和非 HCC 的效果,曲线下面积及 95%CI 见表 2、图 1。

2.3 血清中 AFP、PIVKA-Ⅱ和 AFU 单项及联合检测对 HCC 的诊断价值

单项检测中,AFP 检测的敏感度最高,为 79.96%;PIVKA-Ⅱ检测的特异度、准确度均最高,分别为 89.13%与 83.77%。将 AFP、PIVKA-Ⅱ及 AFU 进行联合检测分析,串联实验中,AFP+PIVKA-Ⅱ检测将准确度提高到了 85.82%,AFP+PIVKA-Ⅱ+AFU 检测的特异度最高,为 98.80%;并联实验中,AFP/PIVKA-Ⅱ/AFU 检测将敏感度提高到了 88.71%,见表 3。

表 2　血清 AFP、PIVKA-Ⅱ、AFU 诊断 HCC 的 ROC 曲线下面积比较

变量	曲线下面积	*SE*	*P*	95%*CI*
AFP	0.801	0.037	<0.01	0.728～0.874
PIVKA-Ⅱ	0.886	0.032	<0.01	0.823～0.948
AFU	0.653	0.045	0.01	0.564～0.742

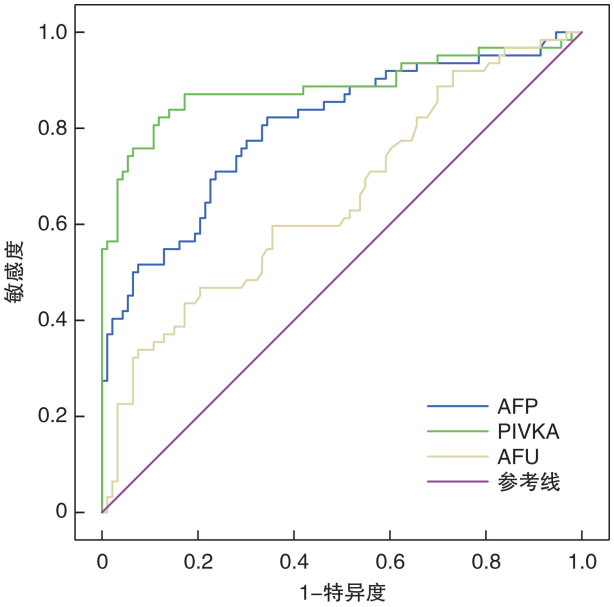

图 1　血清 AFP、PIVKA-Ⅱ及 AFU 鉴别诊断 HCC 的 ROC 曲线

表 3　血清中 AFP、PIVKA-Ⅱ及 AFU 单项检测及联合检测对 HCC 的诊断价值比较　　%

肿瘤标志物	敏感度	特异度	准确度
AFP	79.96	78.26	75.32
PIVKA-Ⅱ	75.81	89.13	83.77
AFU	52.58	65.65	66.23
AFP/PIVKA-Ⅱ	87.10	70.65	77.27
AFP＋PIVKA-Ⅱ	59.68	96.74	85.82
AFP/AFU	75.81	78.26	77.27
AFP＋AFU	47.74	94.74	64.94
PIVKA-Ⅱ/AFU	77.42	84.78	77.92
PIVKA-Ⅱ＋AFU	50.97	89.80	68.18
AFP/PIVKAⅡ/AFU	88.71	58.70	70.78
AFP＋PIVK-Ⅱ＋AFU	40.74	98.80	66.88

注：项目组合中，＋表示串联实验，即几个指标同时为阳性则诊断为阳性；/表示并联实验，即任一指标阳性即诊断为阳性。

3　讨论

HCC 是临床常见的恶性肿瘤，是导致我国肿瘤病死率上升的重要疾病[8]。HCC 疾病发展迅速且治疗效果不佳，建立早期诊断体系是其研究领域的热点与难点[9-11]。本研究以 AFP、PIVKA-Ⅱ、AFU 为研究对象，探讨其单独或联合检测在 HCC 诊断中的应用价值。

AFP 是一种由肝脏及卵黄囊在胚胎早期合成的血清糖蛋白，人体肝细胞发生癌变后，部分肝癌细胞可以产生 AFP，是早期诊断及筛查 HCC 的经典指标[12-13]。但临床上部分慢性肝炎和肝硬化患者也会出现 AFP 升高的现象，所以在 AFP 轻度至中度增高、甚至显著升高时，也很难据此区分 HCC 和其他肝病[14-15]，因此临床上亟待寻找新的标志物或与其组合，以弥补 AFP 对 HCC 筛查价值的不足。PIVKA-Ⅱ是一种由人体肝脏合成的无凝血活性的凝血酶原，研究显示肝癌患者血清 PIVKA-Ⅱ明显增高[16-17]，且诊断具有较高的特异性[18-20]。AFU 广泛存在于机体细胞溶酶体中，其活性在肾脏及肝脏中最高，研究认为，当肝细胞发生癌变时，AFU 随着肝癌细胞坏死而大量释放入血，使患者 AFU 水平明显升高[21]，这可能与机体 AFU 代偿性增高及肝癌细胞产生一种 AFU 抑制剂，使其对底物水解能力下降有关[22]。

本研究显示，HCC 组 AFP、PIVKA-Ⅱ、AFU 水平均高于肝硬化组及慢性乙型肝炎组，说明这 3 项指标均可以作为 HCC 鉴别诊断的依据。单项检测时，AFP 的敏感度最高，为 79.96%；PIVKA-Ⅱ的特异度、准确度及 ROC 曲线下面积最高，分别为 89.13%、83.77%与 0.886，由此可知 PIVKA-Ⅱ对肝癌的诊断效果优于 AFP，与相关研究报道相一致[23-24]。HCC 组 AFU 水平与其他 2 组相差不大，但差异有统计学意义，且 ROC 曲线下面积最小，为 0.653，说明 AFU 在肝癌与肝良性疾病的鉴别诊断中的价值弱于 AFP 与 PIVKA-Ⅱ。

本研究还显示，血清标志物联合检测能显著提高对 HCC 的诊断效果。将 AFP/PIVKA-Ⅱ/AFU 三者并联分析时，可将 HCC 诊断的敏感度提高到 88.71%；AFP＋PIVKA-Ⅱ串联分析时，准确度最高，为 85.82%。当 AFP＋PIVKA-Ⅱ＋AFU 同时阳性串联分析时，可将特异度提高到 98.80%，明显高于各指标单独诊断的效果。

综上所述，将 AFP、PIVKA-Ⅱ、AFU 联合检测可以提高对 HCC 的诊断效能，弥补了单项检测的不足。本研究的不足在于样本量较少，在今后的研究中应扩大样本检测量，为得出确切的结论提供临床依据。

参考文献

[1]　Chen W，Zheng R，Baade PD，et al. Cancer statistics in China，2015[J]. CA Cancer J Clin，2016，66(2)：115-132.

[2]　卓传尚，柳丽娟，周淑燕. AFP-L3 和 PIVKA-Ⅱ检测对高危人群良恶性肝病的鉴别诊断价值[J]. 现代检验医学杂志，2017，32(4)：40-42，46-46.

[3]　Ricco G，Cavallone D，Cosma C，et al. Impact of etiolo-

gy of chronic liver disease on hepatocellular carcinoma biomarkers[J]. Cancer Biomark, 2018, 21(3): 603-612.

[4] Svobodova S, Karlikova M, Topolcan O, et al. PIVKA-Ⅱ as a Potential New Biomarker for Hepatocellular Carcinoma-A Pilot Study[J]. In Vivo, 2018, 32(6):1551-1554.

[5] Nicolas P, 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.

[6] Mossad NA, Mahmoud EH, Osman EA, et al. Evaluation of squamous cell carcinoma antigen-immunoglobulin M complex(SCCA-IGM) and alpha-L-fucosidase (AFU) as novel diagnosticbio markers for hepatocellular carcinoma[J]. Tumour Biol, 2014, 35(11): 11559-11564.

[7] 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.

[8] 刘荣静, 冯培, 习浩. PIVKA-Ⅱ联合 AFP, AFP-L3 诊断原发性肝癌的 Meta 分析[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(12):22-24, 28-28.

[9] Hao X. Clinical application of protein induced by vitamin K antagonist-II as a biomarker in hepatocellular carcinoma[J]. Tumor Biol, 2016, 37(12): 15447-15456.

[10] 郑捷, 王勇, 樊国芳, 等. 超声引导下经皮肝脏穿刺活组织检查对甲胎蛋白阴性肝占位性病变诊断的价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(1):56-58.

[11] Kudo M, Ueshima K, Osaki Y, et al. B-Mode Ultrasonography versus Contrast-Enhanced Ultrasonography for Surveillance of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Multicenter Randomized Controlled Trial[J]. Liver Cancer, 2019, 8(4):271-280.

[12] 张毅敏, 王明丽, 单绿虎, 等. 肝癌组织中 PIVKA-Ⅱ水平及维生素 K2 对肝癌细胞中 PIVKA-Ⅱ的影响[J]. 中华全科医学, 2017, 15(5):838-840.

[13] 徐伟红, 姚怡婷, 曹华, 等. 血清 GP73, AFP-L3, AFP 及 AFU 检测在原发性肝癌诊断中的应用评价[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(4):262-266.

[14] Liu T. Diagnostic value of serum haptoglobin protein as hepatocellular carcinoma candidate marker complementary to α fetoprotein[J] Oncol Rep, 2010, 24(5):1271-1276.

[15] Lei YJ, Shi LJ, Zhao DH. FibroScan combined with serum GPC3 and AFP in early diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Exp Med, 2019, 18(9): 929-932.

[16] Ma XL, Zhu J, Wu J, et al. Significance of PIVKA Ⅱ levels for predicting microvascular invasion and tumor cell proliferation in Chinese patients with hepatitis B virusassociated hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2018, 15(6):8396-8404.

[17] Li T, Yu Y, Liu J, et al. PIVKA-Ⅱ level is correlated to development of portal vein tumor thrombus in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. Infect Agent Cancer, 2019, 14:13.

[18] 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.

[19] Caviglia GP, Abate ML, Gaia S, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in HBV cirrhotic patients assessed by the combination of miR-122, AFP and PIVKA-II[J]. Panminerva Med, 2017, 59(4):283-289.

[20] Kaur S, Morris D, Ho G, et al. An unusual case of primary acinar cell carcinoma of the liver and its treatment[J]. J Gastrointest Oncol, 2019, 10(5): 1021-1022.

[21] Wang K, Guo W, Li N, et al. Alpha-1-fucosidase as a prognostic indicator for hepatocellular carcinoma following hepatectomy: a large-scale, long-term study[J]. Br J Cancer, 2014, 110(7):1811-1819.

[22] 曾文冰. 血清 AFU 检测诊断原发性肝癌的意义[J]. 黑龙江医学, 2014(3):268-269.

[23] 文小艳, 欧明林, 陈洁晶, 等. 血清 PIVKA-Ⅱ与 AFP 联合检测在原发性肝癌临床诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(13):1594-1597.

[24] 林莺莺, 陈燕, 陈岩松, 等. 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.

(收稿日期:2021-04-13)