

AFP、PIVKA-Ⅱ 和 CEA 检测在肝细胞癌临床诊断中的应用

张云

山东省枣庄市薛城区沙沟镇中心卫生院, 山东 枣庄 277015

【摘要】 目的 探讨甲胎蛋白(AFP)、异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)和癌胚抗原(CEA)检测用于肝细胞癌诊断的价值。方法 共纳入我院就诊的 50 例肝细胞癌患者为实验 1 组, 50 例肝炎患者为实验 2 组, 50 例肝硬化患者为实验 3 组, 50 例健康者为参照组, 选取的研究对象的就诊时间是在 2020 年 2 月—2021 年 2 月期间。以全自动免疫分析仪检测四组研究对象 AFP、CEA 以及 PIVKA-Ⅱ 三项指标水平, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线判断单一检测和联合检测的诊断价值。结果 实验 1 组患者的 AFP、CEA 以及 PIVKA-Ⅱ 水平明显高于其他组($P < 0.05$), 实验 2 组、实验 3 组的 AFP、CEA、PIVKA-Ⅱ 水平比较无显著差异($P > 0.05$), 与参照组比较, 差异明显($P < 0.05$)。以实验 2 组和实验 3 组作为对照绘制三项指标单独诊断肝细胞癌的 ROC 曲线, 结果显示 PIVKA-Ⅱ 单一诊断的准确度、灵敏度、特异度以及 AUC 高于 AFP、CEA 单一诊断。三项指标联合诊断的灵敏度、特异度高于 AFP、PIVKA-Ⅱ 联合诊断(序列实验、平行试验)。结论 AFP、CEA 以及 PIVKA-Ⅱ 联合诊断肝细胞癌诊断价值显著, 可弥补单一诊断的不足, 对此类疾病的诊治有积极意义。

【关键词】 甲胎蛋白; 癌胚抗原; 联合检测

肝细胞癌是常见肿瘤疾病之一^[1]。该疾病起病隐匿但发展速度较快, 癌细胞转移几率高, 预后不理想, 因此需尽早诊断并治疗。随着血液检验技术的不断完善, 血液指标在多种恶性肿瘤疾病诊断中发挥着越来越重要的作用。肝细胞癌患者血清中甲胎蛋白(AFP)含量会明显增加, 是最早用于该疾病诊断的血清标志物, 但其灵敏度、特异度不高, 单一检测时难以满足诊断需求^[2]。异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)和癌胚抗原(CEA)也是具有较高诊断价值的肿瘤标志物, 目前已经广泛应用。为明确 AFP、CEA 以及 PIVKA-Ⅱ 检测诊断肝细胞癌的价值, 进行以下研究。

1 资料及方法

1.1 临床资料 纳入我院 50 例肝细胞癌患者为实验 1 组, 50 例肝炎患者为实验 2 组, 50 例肝硬化患者为实验 3 组, 另选择同期至我院体检的 50 例健康者为参照组, 选取的研究对象的就诊时间是在 2020 年 2 月—2021 年 2 月期间。实验 1 组患者中男性 28 例、女性 22 例, 最大年龄为 65 岁, 最小年龄 28 岁, 平均年龄为(42.23±4.10)岁。实验 2 组患者中男性 25 例、女性 25 例, 最大年龄 62 岁, 最小年龄 24 岁, 平均年龄为(42.18±4.21)岁。实验 3 组患者中男性 26 例、女性 24 例, 最大年龄 64 岁, 最小年龄 21 岁, 平均年龄(43.87±4.78)岁。

参照组中男性 25 例、女性 25 例, 最大年龄 68 岁, 最小 22 岁, 平均年龄为(42.58±4.08)岁。

纳入标准: 肝癌以及肝硬化均经病理或者影像学检查确诊, 肝炎患者符合《中国慢性肝炎防治指南》^[3]中的诊断标准; 研究对象的个人信息以及临床资料真实且完整; 患者意识清醒且具有独立思考的能力; 患者对本研究知情同意。

排除标准: 受检前使用法华林、维生素 K 药物治疗患者; 合并重要脏器功能障碍; 合并其他类型肿瘤疾病; 妊娠或者哺乳期女性; 依从性差。

1.2 方法 抽取患者空腹状态下静脉血 3 毫升并置于零下 70 摄氏度环境中保存。离心处理后取血清检测, 检测仪器选择日本富士瑞必欧株式会社生产的全自动免疫分析仪(型号 G1200)测定 AFP、CEA 以及 PIVKA-Ⅱ 三项指标, 前两项指标检测方式为电化学发光法, 后者检测方式为酶化学发光法。正常值参考范围: AFP(0.89~8.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、CEA(0~5.0 ng/mL)、PIVKA-Ⅱ(0~40 mAU/mL)。

1.3 观察指标 (1)记录并比较四组研究对象的 AFP、CEA 以及 PIVKA-Ⅱ 三项指标水平。

(2)以实验 2 组+实验 3 组作为对照, 绘制 AFP、CEA 以及 PIVKA-Ⅱ 三项指标单一诊断肝细胞癌的诊断效能, 记录并比较 ROC 曲线下面积 ACU 值, 准确

度、灵敏度以及特异度。

(3)以实验 2 组+实验 3 组作为对照,绘制 AFP、CEA 以及 PIVKA-Ⅱ 三项指标联合诊断与 AFP、PIVKA-Ⅱ 联合诊断(序列实验、平行试验)的诊断效能。序列实验:AFP、PIVKA-Ⅱ 诊断结果均为阳性则表示最终结果为阳性;平行试验:AFP、PIVKA-Ⅱ 诊断结果中任意一项为阳性则表示最终结果为阳性。三项指标联合诊断时其中任意两项呈阳性则表示最终结果为阳性。

1.4 统计学方法 将检验数据输入 SPSS20.0 统计学软件,计数资料采用“例数,率”表示,以 χ^2 检验对比。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,以 t 检验,重复观测资料则行重复测量方差分析(球检验校正为 HF 法,统计量为 F)+

两两组间比较 LSD-t 检验(统计量为 LSD-t)+两两时间比较差值 t 检验(统计量为 t)。受试者工作曲线(ROC 曲线)进行诊断价值的判断,比较曲线下面积 ACU, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 四组研究对象的 AFP、CEA 以及 PIVKA-Ⅱ 水平 实验 1 组患者的 AFP、CEA 以及 PIVKA-Ⅱ 水平明显高于其他组,差异有统计学意义($P < 0.05$),实验 2 组、实验 3 组的 AFP、CEA、PIVKA-Ⅱ 水平比较无显著差异($P > 0.05$),与参照组比较,差异明显,具有统计学意义($P < 0.05$),详见表 1。

表 1 四组 AFP、CEA 以及 PIVKA-Ⅱ 水平($\bar{x} \pm s$)

组别(例)	AFP($\mu\text{g}/\text{mL}$)	CEA(ng/mL)	PIVKA-Ⅱ (mAU/mL)
实验 1 组(n=50)	147.46 \pm 45.56 ¹⁾	40.88 \pm 10.20 ¹⁾	902.23 \pm 158.20 ¹⁾
实验 2 组(n=50)	11.02 \pm 3.23	6.00 \pm 1.03	25.56 \pm 2.08
实验 3 组(n=50)	10.43 \pm 2.90 ³⁾	5.76 \pm 1.00 ³⁾	23.45 \pm 2.12 ³⁾
健康组(n=50)	2.10 \pm 0.46 ²⁾	2.01 \pm 0.86 ²⁾	22.02 \pm 1.78 ²⁾

注:与其他组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与实验 2 组、实验 3 组比较,²⁾ $P < 0.05$;与实验 2 组比较,³⁾ $P > 0.05$ 。

2.2 三项指标单一诊断肝细胞癌的诊断效能对比 以实验 2 组+实验 3 组作为对照绘制三项指标单独诊断肝细胞癌的 ROC 曲线,根据其灵敏度以及特异度结果分析确定 AFP、CEA 以及 PIVKA-Ⅱ 诊断肝细胞癌最

佳临界值分别为 37.11 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、8.78 ng/mL 、41.92mAU/mL。PIVKA-Ⅱ 单一诊断的准确度、灵敏度、特异度以及 AUC 高于 AFP、CEA 单一诊断。详见表 2。

表 2 AFP、CEA 以及 PIVKA-Ⅱ 单一诊断肝细胞癌的 ROC 曲线比较

检测方式	ACU(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)
单一 AFP 检测	0.800(0.676~0.858)	77.65	66.86	82.12
单一 CEA 检测	0.585(0.450~0.621)	58.62	50.23	77.67
单一 PIVKA-Ⅱ 检测	0.854(0.776~0.901)	90.21	86.21	88.43

2.3 三项指标联合诊断肝细胞癌的诊断效能对比 以实验 2 组和实验 3 组作为对照,三项指标联合诊断的灵

敏度、特异度高于 AFP、PIVKA-Ⅱ 联合诊断(序列实验、平行试验),详见表 3。

表 3 三项指标联合诊断肝细胞癌的诊断效能对比

检测方式	灵敏度(%)	特异度(%)
PIVKA-Ⅱ 联合 AFP 检测(序列实验)	77.43	89.45
PIVKA-Ⅱ 联合 AFP 检测(平行实验)	90.32	79.34
三项联合检测	94.24	96.14

3 讨 论

肝细胞癌是发病隐匿且发展较快,主要发生于成年人,该疾病的发生一方面与长期食用变质食物,导致体内黄曲霉素浓度增加有关,另一方面与患者自身慢性

肝炎有关。随着病情进展,患者会出现不同程度的发热、肝区疼痛、食欲不振等症状,此时可能已经发展至中晚期,错过最佳治疗时期,因此需做到尽早诊断和治疗,提高患者生存率^[4]。

AFP 是一种血清糖蛋白,是胚胎早期由卵黄囊和

肝脏合成,已经广泛用于卵巢囊肿、原发性肝癌等疾病的诊断中,且在胆囊癌、胃癌、肺癌、肠癌以及卵巢癌等疾病中也有不同水平的 AFP 表达。研究发现,肝细胞癌患者的肿瘤体积越大,AFP 水平越高,因此可作为肿瘤大小的判断指标^[5]。但其灵敏度和特异度并不高,一般不会用该血清指标单一诊断。CEA 是常见的酸性糖蛋白,广泛存在于胃肠粘膜上皮、胚胎以及部分恶性组织表面,在乳腺癌、肝癌以及结肠癌等恶性肿瘤疾病中其含量会有明显增加^[6]。PIVKA-Ⅱ是常见肿瘤标志物,主要由拮抗剂Ⅱ诱导以及维生素 K 缺乏产生,因此其水平升高可能与癌细胞引起的肝代谢异常、肝脏维生素 K 水平偏低有关。该指标作为肝细胞的血清肿瘤标志物具有较高的特异度,可帮助该疾病的筛查和诊断,同时可对病情预后进行评估。本次研究结果显示,实验 1 组患者的 AFP、CEA 以及 PIVKA-Ⅱ水平明显高于其他组($P < 0.05$),实验 2 组、实验 3 组的 AFP、CEA、PIVKA-Ⅱ水平比较无显著差异($P > 0.05$),与参照组比较,差异明显($P < 0.05$)。说明肝细胞癌患者的各项指标水平更高。但以上指标作为肿瘤标志物也存在一定局限性,部分慢性肝病患者的 AFP 偏高,CEA 难以准确定位肿瘤位^[7]。ROC 曲线显示,单项指标诊断中,PIVKA-Ⅱ的诊断效能更佳,联合诊断中,三项指标联合诊断的灵敏度、特异度高于 AFP、PIVKA-Ⅱ联合诊断(序列实验、平行试验)。说明 AFP、CEA 以及 PIVKA-Ⅱ联合诊断的效果更理想。

综上所述,AFP、CEA 以及 PIVKA-Ⅱ联合诊断肝细胞癌诊断价值显著,可明显提高疾病的诊断灵敏度

和特异度,弥补单项指标诊断的不足,可推广及应用。

参考文献

- [1] 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):65-67.
- [2] 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):27-31.
- [3] 中华医学会肝病学会;中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J].实用肝脏病杂志,2016,19(3):389-400.
- [4] 侯帅,欧阳锡武,李荣华,等.血清 PIVKA-Ⅱ与 AFP 检测在原发性肝细胞癌诊断中的应用[J].生命科学研究,2019,23(2):128-134,167.
- [5] 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.
- [6] 邢瑞青,周磊,吴永昌,等.血清 PIVKA-Ⅱ和 AFP 联合检测对肝细胞癌的临床诊断价值研究[J].现代生物医学进展,2018,18(22):4277-4280.
- [7] 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):2663-2665+2670.