

- [7] BRIGUORI C, VISCONTI G, RIVERA NV, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury[J]. Circulation, 2010, 121(19): 2117-2122.
- [8] BENZER M, ALPAY H, BAYKAN O, et al. Serum NGAL, cystatin C and urinary NAG measurements for early diagnosis of contrast-induced nephropathy in children[J]. Ren Fail, 2016, 38(1): 27-34.
- [9] WACKER-GUBMANN A, BUHREN K, SCHULTHEISS C, et al. Prediction of contrast-induced nephropathy in

patients with serum creatinine levels in the upper normal range by cystatin C: a prospective study in 374 patients [J]. AJR Am J Roentgenol, 2014, 202(2): 452-458.

- [10] XU Q, WANG N N, DUAN S B, et al. Serum cystatin c is not superior to serum creatinine for early diagnosis of contrast-induced nephropathy in patients who underwent angiography[J]. J Clin Lab Anal, 2017, 31(5): e22096.

(收稿日期: 2018-01-10 修回日期: 2018-03-06)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 16. 036

PIVKA-Ⅱ与 AFP 联合检测在肝癌中的诊断价值*

王 欢, 陆惠慧, 徐令清, 李介华, 陈思静, 黄茂萍

(广州医科大学附属第六医院/清远市人民医院检验科, 广东清远 511518)

摘 要:目的 探讨血清样本中拮抗剂Ⅱ诱导的蛋白异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)和甲胎蛋白(AFP)水平在肝癌中的诊断价值。**方法** 选取该院 2015 年 11 月至 2017 年 6 月收治的 205 例肝癌患者(肝癌组)及 194 例肝硬化患者(良性肝病组)作为研究对象, 收集其血清样本, 比较两组患者中 PIVKA-Ⅱ、AFP 检测水平, 分析各单项指标及联合检测对肝癌的诊断价值。**结果** 肝癌组 PIVKA-Ⅱ、AFP 均显著高于良性肝病组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。肝癌组 PIVKA-Ⅱ 阳性率为 88.78% (182/205), 明显高于良性肝病组的 19.59% (38/194), 差异有统计学意义($\chi^2 = 192.9, P < 0.05$); AFP 在肝癌组中阳性率为 73.17% (150/205), 高于良性肝病组的 26.29% (51/194), 差异有统计学意义($\chi^2 = 145.7, P < 0.05$)。PIVKA-Ⅱ 的受试者工作特征曲线下面积为 0.906 (95% CI: 0.873~0.938, $P < 0.05$), AFP 曲线下面积为 0.812 (95% CI: 0.770~0.854, $P < 0.05$), 2 项指标联合检测的曲线下面积最大, 为 0.921 (95% CI: 0.891~0.951, $P < 0.05$)。**结论** PIVKA-Ⅱ 与 AFP 对肝癌均有较高的诊断阳性率, 二者联合检测可提高对肝癌的诊断价值。

关键词:异常凝血酶原; 甲胎蛋白; 肝癌

中图法分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)16-2478-03

肝癌是消化系统最为常见的肿瘤之一, 临床上肝细胞型肝癌占 80% 以上, 起病隐匿, 发现时很多已经发展到中、晚期, 同时该病的复发率及病死率很高, 缺少有效的治疗手段, 占癌症死亡人数的第 3 位^[1-3]。因此, 肝癌的早发现、早期治疗, 已成为肝癌防治的重要内容。综合考虑肝癌诊疗过程中的经济因素和相关损伤, 肝癌的特异性血清标志物成为早期肝癌患者筛查的重要手段^[4-6]。有研究者最早于 1984 年发现, 拮抗剂Ⅱ诱导的蛋白异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)在肝癌患者血清中具有较高的诊断特异性, 同时国内的相关研究中也有报道, 血清 PIVKA-Ⅱ 对于肝癌的诊断效能优于甲胎蛋白(AFP)^[7-8]。本研究检测肝癌患者和肝硬化患者血清标本中 PIVKA-Ⅱ、AFP 水平, 探讨 PIVKA-Ⅱ、AFP 检测在诊断肝癌中的价值, 为临床诊断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 11 月至 2017 年 6 月在本院就诊的肝癌患者 205 例作为研究对象, 依据原卫生部制定的《原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)》, 患者

经 B 超、CT、病理及临床表现, 最后确诊为肝癌。患者中男 174 例, 女 31 例, 平均年龄(56.6 ± 13.3)岁。同时选择肝硬化患者 194 例作为良性肝病组, 诊断依据为《病毒性肝炎防治方案》, 其中男 151 例, 女 43 例; 平均年龄(56.9 ± 11.8)岁。两组研究对象的年龄、性别构成等基线资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 本研究采用美国雅培全自动生化免疫分析仪 I2000 检测血清 PIVKA-Ⅱ 与 AFP。使用的试剂、校准品均为美国雅培进口配套的原装试剂盒, 检测方法采用化学发光微粒子免疫分析法。日常质量控制品购自美国伯乐 Bio-Rad 公司。受检者均采集清晨空腹静脉血 2~4 mL, 常规送检, 分离血清上机检测。各指标参考范围: PIVKA-Ⅱ ≤ 40 mAU/mL、AFP ≤ 8.8 ng/mL 为阴性; PIVKA-Ⅱ > 40 mAU/mL、AFP > 8.8 ng/mL 为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 对数据进行分析。非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用秩和检验; 计数资

* 基金项目: 广东省清远市社会发展领域自筹经费科技计划项目(2016B048)。

料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 PIVKA-Ⅱ、AFP 对肝癌的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者血清中 PIVKA-Ⅱ、AFP 表达水平比较 肝癌组 PIVKA-Ⅱ、AFP 均显著高于良性肝病组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者血清中 PIVKA-Ⅱ、AFP 表达水平比较[M(P₂₅,P₇₅)]

组别	n	PIVKA-Ⅱ(mAU/mL)	AFP(ng/mL)
肝癌组	205	363.34(142.95,1 506.32)	210.80(7.1,1 210.0)
良性肝病组	194	26.70(17.15,37.09)	4.25(2.28,10.55)
U		-14.018	-10.819
P		<0.001	<0.001

2.2 两组患者 PIVKA-Ⅱ、AFP 阳性率比较 肝癌组 PIVKA-Ⅱ阳性率为 88.78%(182/205),明显高于良性肝病组的 19.59%(38/194),差异有统计学意义($\chi^2=192.9,P<0.05$);AFP 在肝癌组中阳性率为 73.17%(150/205),高于良性肝病组的 26.29%(51/194),差异有统计学意义($\chi^2=145.7,P<0.05$)。

2.3 肝癌组中不同 AFP 水平时 PIVKA-Ⅱ阳性检测结果 在肝癌组中 AFP≤200 ng/mL 时 PIVKA-Ⅱ阳性率为 81.37%(83/102),AFP>200 ng/mL 时 PIVKA-Ⅱ阳性率是 94.17%(97/103),差异有统计学意义($P=7.844,P=0.005$)。

2.4 血清 PIVKA-Ⅱ、AFP 单项及联合检测诊断肝癌的 ROC 曲线分析 绘制 PIVKA-Ⅱ、AFP 单项及联合检测诊断肝癌的 ROC 曲线,PIVKA-Ⅱ的 ROC 曲线下面积为 0.906(95%CI:0.873~0.938, $P<0.05$),AFP 曲线下面积为 0.812(95%CI:0.770~0.854, $P<0.05$),2 项指标联合检测的曲线下面积最大,为 0.921(95%CI:0.891~0.951, $P<0.05$)。

3 讨 论

长期以来,AFP 检测是诊断肝癌的重要依据,然而其缺陷也不可忽视。乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)和肝病加重的肝硬化患者,单独检测 AFP 水平可能存在特异性不足的情况。且睾丸癌、生殖细胞肿瘤等均会造成 AFP 升高,同时,有 30%~40%的肝癌患者 AFP 不升高^[9]。因此,临床上采用多种指标联合检测以提升诊断的正确率,但即使如此,肝癌的早期诊断仍然十分困难^[10-12]。B 超检查联合 AFP 检测是最常用的肝癌筛查和监测项目,然而 B 超受限于受检医院及检查者的技术水平,AFP 的灵敏度和特异度有限,导致在急性肝炎和肝硬化患者中假阳性率较高。

肝脏疾病发生时,由于肝细胞的变性、坏死、线粒

体肿胀而产生功能障碍,此时维生素 K 循环也受到影 响,导致凝血酶原前体的谷氨酸残基 γ 羧化障碍从而产生 PIVKA-Ⅱ。有关 PIVKA-Ⅱ产生的机制可能与以下几方面因素有关:(1)维生素 K 摄入不足。肝癌细胞产生 PIVKA-Ⅱ是维生素 K 缺乏时的一种具有时间依赖和细胞数量依赖的一种行为。临床研究也显示,不摄入维生素 K 的临床患者由于维生素 K 的摄入而出现 PIVKA-Ⅱ水平下降,随着给药时间延长,患者血液中 PIVKA-Ⅱ水平逐渐下降并呈较好的相关性,肝癌体积逐渐缩小,患者临床症状得到明显改善^[13-14]。(2) γ 谷酰基羧化酶活性减少。PIVKA-Ⅱ的氨基酸残基与正常凝血酶原的不同,凝血酶分子有部分功能性的结构区域,在 N 末端有 10 个 γ -羧基谷氨酸(Gla)残基,而这些 Gla 残基是由谷氨酸(Glu)残基在维生素 K 依赖的 γ 谷酰基羧化酶的羧化作用下转化而来的,当其活性减少,Glu 残基未被羧化而继续停留在 N 末端,当其被分泌出来就成为 PIVKA-Ⅱ。在一些肝癌细胞系中 γ 谷酰基羧化酶的 mRNA 及蛋白的特征并比较了他们的 PIVKA-Ⅱ的产物发现, γ 谷酰基羧化酶 2 号外显子链接变异体在 PIVKA-Ⅱ阳性的肝癌细胞中出现,而在 PIVKA-Ⅱ阴性的肝癌细胞中未出现。(3)凝血酶原的过度表达。凝血酶原的过度表达可能会导致 PIVKA-Ⅱ的产生,在一些肝癌细胞系中也观察到凝血酶原的过度表达,凝血酶原水平升高提示着每单位内源性凝血酶原中 γ 谷酰基羧化酶活性将会减少,这些发现都提示凝血酶原的过度表达可能会导致 PIVKA-Ⅱ的产生。(4)细胞骨架的改变。有关学者认为,当受到化学物质或缺氧的作用而导致细胞骨架的改变时,可使维生素 K 摄入不足,说明细胞骨架改变过程中能诱发 PIVKA-Ⅱ的产生。(5)缺氧。免疫荧光技术显示低氧刺激可以导致低密度脂蛋白(LDL)摄取的损害,从而导致维生素 K 摄入的不足。低氧刺激或缺氧诱导因子-1 可以促进上皮细胞-间充质转化,并且能够引发癌细胞表型的改变,而癌细胞表型的这种改变严重影响着维生素 K 的摄入。因此,肝癌细胞在低氧条件下可以产生 PIVKA-Ⅱ。

PIVKA-Ⅱ比 AFP 对肝细胞癌的诊断更加具有特异性,对其他肝病的影响相对程度较小,同时已被证实与肝癌分期、微血管侵犯、门静脉侵犯、肝内转移、肿瘤分化程度等肿瘤临床病理特征具有高度相关性。郑海伦等^[15]、李俊利等^[16]研究结果均发现,肝癌患者血清中 PIVKA-Ⅱ和 AFP 水平高于健康组和其他肝病对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),这与本研究结果相一致。本研究结果显示,肝癌组 PIVKA-Ⅱ阳性率为 88.78%,明显高于良性肝病组(19.59%),AFP 在肝癌组中阳性率为 73.17%,虽然高于良性肝病组(26.29%),但可以看出 PIVKA-Ⅱ在肝癌组中阳性率高于 AFP,同时在良性肝病组中 AFP 的阳性率高于 PIVKA-Ⅱ,说明血清 PIVKA-Ⅱ

的检测在肝癌的诊断特异度要高于 AFP,提示此两种肿瘤标志物对肝癌的诊断有一定互为补充的临床应用价值,可提高普通人群与高危人群的筛查和监测。本文通过 PIVKA-II 与 AFP 检测结果绘制的单项及联合检测的 ROC 曲线,PIVKA-II 的 ROC 曲线下面积为 0.906,AFP 曲线下面积为 0.812,2 项指标联合检测的的曲线下面积最大,为 0.921,也说明 2 项指标联合检测可以进一步提高肝癌的诊断。

综上所述,PIVKA-II 与 AFP 对肝癌均有较高的诊断阳性率,二者联合检测可提高对肝癌的诊断价值。

参考文献

- [1] 周晓华,司徒坚塘,陈艳玲,等.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.
- [2] 林晓渊.乙肝相关性肝癌中甲胎蛋白异质体和异常凝血酶原的水平差异[J].中国社区医师 2017,33(2):127-128.
- [3] 赵惠柳,朱波,欧超.肝癌肿瘤标志物的应用研究现状[J].实验与检验医学,2015,33(5):523-524.
- [4] 李三喜,吕杨,王森.GP3、AFP 和 CEA 联合检测对早期肝癌的诊断价值[J].检验医学与临床,2017,14(15):2241-2244.
- [5] 贾保昌,罗小玲,梁嵘,等.联合检测血清 GP73 和 AFP 对原发性肝癌诊断价值的探讨[J].中华肿瘤防治杂志,2012,19(11):832-835.
- [6] 向启云,谢传英,董艳娥,等.8 种血清标志物对肝癌的诊断价值[J].实用癌症杂志,2015,30(3):348-351.

- [7] 辛文瀚,罗萍. PIVKA-II 用于肝癌诊疗的研究进展[J]. 检验医学与临床,2016,13(7):991-993.
- [8] 朱宇,王海,王宏洁,等.血清 PIVKA-II 在肝癌诊断中的应用[J].临床和实验医学杂志,2014,13(7):513-516.
- [9] 王颖.3 项指标联合检测在原发性肝癌诊断中的临床价值[J].检验医学与临床,2016,13(24):3484-3485.
- [10] 柏兆方,董方,柴焯,等.肝癌血清学早期筛查与诊断标志物研究进展[J].胃肠病学和肝病杂志,2016,25(5):589-593.
- [11] BORENA W,STROHMAIER S,LUKANOVA A A,et al. Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 578 700 adults[J]. Int J Cancer, 2012,131(1):193-200.
- [12] RAZUMILAVA N,GOES G J. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2013,11(1):13-21.
- [13] LIM TS,KIM D Y,HAN K H,et al. Combined use of AFP, PIV-KA-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.
- [14] 席强.血清 PIVKA-II 和 AFP 联合检测对原发性肝癌的诊疗价值[D].青岛:青岛大学,2015.
- [15] 郑海伦,赵睿,李大鹏,等.肿瘤标志物 DCP 和 AFP 在原发性肝癌中的诊断价值[J].中华全科医学,2016,14(1):29-31.
- [16] 李俊利,尚佳,宁会彬,等. PIVKA-II 在肝细胞癌诊断及预后判断中的作用[J].临床肝胆病杂志,2017,33(1):171-174.

(收稿日期:2018-01-08 修回日期:2018-03-16)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.16.037

心肾贫血综合征患者 NT-proBNP、钠离子的变化及二者相关性分析^{*}

史云飞,王建榜,王西辉,吴娟,常盼,李鑫,任明岗,于军[△]

(西安医学院第二附属医院,西安 710038)

摘要:目的 探讨心肾贫血综合征(CRAS)患者氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)与钠离子水平的变化及二者的相关性。方法 选取该院 2015 年 10 月至 2016 年 8 月收治的 579 例心力衰竭患者,根据有无 CRAS 分为非 CRAS 组($n=509$)、CRAS 组($n=70$)。测量入院时的 NT-proBNP、钠离子水平,并对二者进行相关性分析。结果 非 CRAS 组患者与 CRAS 组患者的 NT-proBNP、钠离子水平比较,差异有统计学差异($P<0.05$)。在非 CRAS 组、CRAS 组及全体患者中,NT-proBNP 水平与钠离子水平均呈负相关($r=-0.319$ 、 -0.294 、 -0.358 , $P<0.001$)。结论 对于心力衰竭患者,在重视 NT-proBNP 水平的同时也要注意钠离子的水平,二者可结合考虑,及时判断患者发生 CRAS 的可能性高低,并积极纠正低钠血症、贫血、肾功能不全以减少并发症,提高患者生存率。

关键词:心肾贫血综合征;心力衰竭;氨基末端脑钠肽前体;钠离子

中图法分类号:R541.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)16-2480-03

贫血是心力衰竭患者中常见的伴随症状。肾功能不全也是在心力衰竭患者中常见的伴随症状,有资

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81470438);陕西省社会发展科技公关项目(2015SF119)。

[△] 通信作者,E-mail:395987579@qq.com。