

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.12.005

PIVKA-Ⅱ联合 AFP、AFP-L3 诊断原发性肝癌的 Meta 分析

刘荣静¹, 冯 培², 习 浩¹

1. 广州医科大学附属第二医院检验科, 广东广州 510620; 2. 广州医科大学
金城检验学院, 广东广州 511483

摘 要:目的 通过 Meta 分析评价异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)联合甲胎蛋白(AFP)、甲胎蛋白异质体 L3 (AFP-L3)检测对原发性肝癌的诊断价值。方法 采用互联网检索国内外数据库,根据纳入和排除标准筛选文献,评价纳入文献的质量时采用质量评价工具 QUADAS-2。对所收集信息进行合并比并对使用软件 Revman5.2 和 Meta-disc1.4。结果 共纳入 13 篇文献,PIVKA-Ⅱ联合 AFP、AFP-L3 检测原发性肝癌的灵敏度、特异度、阳性似然比(PLR)、阴性似然比(NLR)、诊断比值比(DOR)分别为 0.76(95%CI:0.74~0.78)、0.79 (95%CI:0.77~0.81)、3.36(95%CI:2.48~5.32)、0.25(95%CI:0.18~0.35)、17.71(95%CI:9.19~34.12),综合受试者工作特征曲线的曲线下面积为 0.879 0。结论 联合检测 PIVKA-Ⅱ、AFP、AFP-L3 更有助于对原发性肝癌的诊断,可作为重要的筛选指标。

关键词:原发性肝癌; 甲胎蛋白; 甲胎蛋白异质体 L3; 异常凝血酶原; Meta 分析

中图法分类号:R735.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)12-1648-04

Diagnostic value and Meta-analysis of serum AFP and AFP-L3 combined with PIVKA-Ⅱ in primary hepatocellular carcinoma

LIU Rongjing¹, FENG Pei², XI Hao¹

1. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou

Medical University, Guangzhou, Guangdong 510620, China; 2. KingMed School of

Laboratory Medicine, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 511483, China

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of combination detection of abnormal prothrombin (PIVKA-Ⅱ), alpha-fetoprotein(AFP) and alpha-fetoprotein heterogeneity L3(AFP-L3) in primary hepatocellular carcinoma by Meta-analysis. **Methods** The Internet was used to search domestic and foreign databases, the documents were screened according to inclusion and exclusion criteria, and the quality of the included documents were evaluated with QUADAS-2. A meta-analysis was performed using Revman5.2 and Meta-disc 1.4. **Results** A total of 13 references were included. Sensitivity, specificity, positive likelihood ratio(PLR), negative likelihood ratio(NLR) and diagnostic odds ratio(DOR) of PIVKA-Ⅱ, AFP combined with AFP-L3 were 0.76(95%CI:0.74~0.78), 0.79(95%CI:0.77~0.81), 3.36(95%CI:2.48~5.32), 0.25(95%CI:0.18~0.35) and 17.71(95%CI:9.19~34.12). The area under the sROC curve was 0.879 0. **Conclusion** AFP, AFP-L3 combined with PIVKA-Ⅱ may be as important indicators for the diagnosis of primary liver cancer.

Key words: hepatocellular carcinoma; alpha-fetoprotein; alpha-fetoprotein heterogeneity L3; abnormal prothrombin; Meta-analysis

原发性肝癌(PLC)包括肝细胞癌(HCC)、胆管细胞癌及二者同时组成的混合型肝癌,其中 HCC 最常见,占 90%以上,通常所称的肝癌一般是指 HCC。HCC 是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,由于其早期表现无特异性,而大多数患者被诊断为 HCC 时已为晚期,错失治疗的最佳时机,故早期诊断是 HCC 治疗的关键。目前,临床上常用的肝癌筛查标志物中甲胎蛋白(AFP)的灵敏度和特异度不高,一直受到人们的质疑;甲胎蛋白异质体(AFP-L3)具有更高的特异性;此外,异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)被认为在肝癌的诊断和鉴别诊断中具有重要的临床价值^[1-4]。因为单一血清标志物的局限性,多数学者会主张采取

PIVKA-Ⅱ联合 AFP、AFP-L3 检测的方式诊断早期肝癌^[5-18]。鉴于这些研究多为单中心、小样本量数据,且检测结果存在较大的差异,本文对这些报道进行了一次系统性评价和 Meta 分析。

1 资料与方法

1.1 文献检索范围及检索词 计算机检索截止日期为 2019 年 1 月。语言设定为中英文。检索中文数据库中国知网、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库,以及英文数据库 PubMed、Embase、Medicine、Europe PMC、Web of Science、Cochrane Library。中文检索词:甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体 L3、异常凝血酶原或去 γ-羧基凝血酶原、原发性肝癌、

Meta 分析、联合诊断。英文检索词:AFP or alpha fetal protein、AFP-L3 or lensculinaris agglutinin-reactive α -fetoprotein or alpha fetal protein-L3、PIVKA-II or DCP or γ -carboxy-prothrombin or protein induced by vitamin K absence or antagonist-II、HCC or hepatocellular carcinoma、PHC or primary hepatocellular carcinoma、liver tumor。

1.2 文献纳入标准 (1)研究对象为经病理或影像学确诊的 PLC;(2)文献为前瞻性或回顾性研究的随机对照试验;(3)文献为国内、外公开发表的关于 AFP、AFP-L3、PIVKA-II 单独及三者联合检测诊断 PLC 的诊断性研究;(4)文献中能直接或计算得出完整的四格表。

1.3 文献排除标准 (1)病例组未经“金标准”确诊;(2)非临床对照试验结果,如动物试验;(3)无法提供原始数据的信件、会议稿、综述、评论;(4)无试验组、对照组的结果;(5)非定量检测;(6)每组病例小于 20 例的研究;(7)重复性实验、老旧或重复发表文献。

1.4 数据提取 文献筛选与数据提取由 2 名研究者单独按照制订的纳入和排除标准对检索文献进行筛选,如遇分歧,则通过讨论决定^[3]。

1.5 文献质量评价 使用诊断准确性研究的质量评

价工具 QUADAS-2^[5]对纳入的文献进行质量评价,由 2 名研究者单独按照评价表进行评分,如结果产生分歧,则通过讨论决定以确保纳入文献的质量。

1.6 数据分析 使用软件 Revman5.3 及 Meta-Disc1.4 对纳入文献的数据进行分析。先用 Revman5.3 对文献进行质量评价,再用 Meta-Disc1.4 对数据进行异质性分析,其中包括阈值效应及非阈值效应。主要评价指标包括灵敏度对数与 1-特异度对数的 Spearman 相关系数、Q 统计量检验中的 P 值和 I^2 值。若 $P<0.05$ 或 $I^2>50\%$,则说明各研究间存在异质性,通过随机效应模型对数据进行合并效应量;无异质性的数据可转换为固定效应模型进行合并效应量。应用 Revman5.3 对异质性的数据进行亚组分析及性分析。计算灵敏度、特异度、阳性似然比(PLR)、阴性似然比(NLR)、诊断比值比(DOR),并绘制综合受试者工作特征曲线(sROC 曲线),计算曲线下面积(AUC)。

2 结 果

2.1 检索文献结果 初次检索共有 153 篇文献,通过纳入、排除标准,层层排除,共有 13 篇文献被纳入,共 1 821 例病例,2 566 例对照。纳入研究的基本信息见表 1。

表 1 纳入研究的基本信息(n)

作者	AFP 检测				AFP-L3 检测				PIVKA-II检测				AFP、AFP-L3 联合 PIVKA-II检测			
	TP	FP	FN	TN	TP	FP	FN	TN	TP	FP	FN	TN	TP	FP	FN	TN
付水等 ^[6]	32	36	21	127	37	19	16	144	39	17	14	146	50	41	3	122
CAVIGLIA 等 ^[7]	44	6	10	38	46	5	8	39	42	4	12	40	51	6	3	38
CHEN 等 ^[8]	88	64	114	580	86	64	116	580	132	64	70	580	149	64	53	580
ERTLE 等 ^[9]	85	15	85	405	52	6	118	414	102	26	68	394	118	39	52	381
刘传苗等 ^[10]	50	22	16	38	38	6	28	54	58	3	8	57	66	22	0	38
PARK 等 ^[11]	49	6	30	71	40	13	39	64	56	23	54	23	66	35	42	13
秦燕等 ^[12]	155	53	46	149	169	48	32	154	145	46	56	156	177	50	24	152
STERLING 等 ^[13]	45	86	29	212	27	25	47	273	29	31	45	267	57	121	17	177
孙雯雯等 ^[14]	66	8	26	62	62	5	30	65	76	7	16	63	87	15	5	55
LIM 等 ^[15] *	181	28	180	145	170	45	191	128	134	16	227	157	242	46	119	127
LIM 等 ^[15] #	—	—	—	—	103	13	258	160	—	—	—	—	242	46	119	127
VOLK 等 ^[16]	58	15	26	154	48	20	36	149	72	12	12	157	74	15	10	154
王秀芹等 ^[17]	43	16	19	83	39	7	23	92	53	24	9	75	56	45	6	54
ZINKIN 等 ^[18]	30	15	11	36	26	3	15	48	34	16	7	35	39	2	14	37

注: * 表示 AFP-L3 的临界值为 5%, # 表示 AFP-L3 的临界值为 10%; TP、FP、FN、TN 分别表示真阳性、假阳性、假阴性、真阳性; — 表示此项无数据。

2.2 文献的质量评价 在软件 Revman5.1 中使用诊断准确性研究的质量评价工具 QUADAS-2 对纳入的文献进行质量评估,具体结果见图 1。

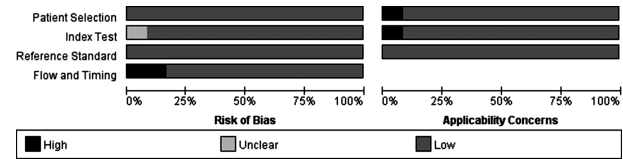


图 1 纳入的所有研究中偏倚与适应性评估

2.3 异质性分析 (1)阈值效应。因为不同的临界值(cut-off)可导致诊断试验的灵敏度、特异度不同,继

而产生阈值效应,所以首先检测诊断试验是否存在阈值效应,结果见表 2。提示研究中 AFP 单项、AFP-L3 单项、PIVKA-II 单项及 AFP、AFP-L3 联合 PIVKA-II 检测均不存在阈值效应。(2)非阈值效应。因为研究人群、“金标准”试验、病情严重程度不同引起的异质性称为非阈值效应。使用 Meta-Disc1.4 通过 Q 统计量检验和 I^2 值统计量进行非阈值效应引起的异质性检验,分析可得,AFP 单项、AFP-L3 单项、PIVKA-II 单项及 AFP、AFP-L3 联合 PIVKA-II 检测,Q 统计量检验的 $P<0.05$, $I^2>50\%$,由此可认为纳入的研究间有异质性。经过阈值效应及非阈值效应检

验后,可知数据具有异质性,需采用随机效应模式进行效应量的合并,通过亚组分析对异质性的来源进行探讨,并采用敏感性分析检测数据是否稳定。

2.4 合并效应量 采用随机效应模式对纳入的文献的各效应量进行合并,AFP 单项、AFP-L3 单项、PIVKA-Ⅱ 单项及 AFP、AFP-L3 联合 PIVKA-Ⅱ 检测诊断 PLC 的 AUC 分别为 0.796 7、0.845 7、0.796 7、0.879 0,其他合并效应量统计表见表 3。分析可知,

表 3 合并效应量统计表(95%CI)

项目	AFP	AFP-L3	PIVKA-Ⅱ	联合诊断
灵敏度	0.60(0.58~0.63)	0.50(0.47~0.52)	0.62(0.59~0.64)	0.76(0.74~0.78)
特异度	0.85(0.84~0.86)	0.89(0.88~0.91)	0.85(0.84~0.86)	0.79(0.77~0.81)
PLR	4.07(3.03~5.46)	5.10(3.77~6.90)	5.07(3.38~7.61)	3.36(2.48~5.32)
NLR	0.43(0.36~0.50)	0.48(0.40~0.58)	0.34(0.24~0.46)	0.25(0.18~0.35)
DOR	9.96(6.90~14.38)	11.40(7.23~17.97)	15.66(8.71~28.14)	17.71(9.19~34.12)

2.5 亚组分析与敏感性分析 亚组分析:将 14 组数据分为亚洲组和非亚洲组,合并联合检测的效应量,结果显示,二者的 Q 统计量检验的 $P<0.05$, $I^2>50\%$,可知二者异质性均未消失,说明地区分布是一个造成异质性很大的因素。敏感性分析:对研究进行敏感性分析,剔除质量较低的中文文献后差异仍有统计学意义($P<0.01$),结果与剔除前较一致(灵敏度为 0.77,95%CI:0.75~0.79);剔除权重最大的研究后,结果与剔除前的结果也较为一致(灵敏度为 0.81,95%CI:0.79~0.83),说明本研究结果稳定性较好。

3 讨 论

世界卫生组织 GLOBOCAN 2012 的数据显示,肝癌发病率位居第 5 位,病死率位居第 2 位,年新发病例约 782 000 例,病死近 746 000 例。对肝癌高危人群的监测筛查和早期诊断是可采取有效干预措施以实现患者长期无复发生存的关键。在肝癌高危人群监测筛查和早期诊断方面,AFP 作为传统生物学标记物,在过去的 20 年中被广泛应用于临床实践。然而近年来,AFP 在肝癌监测筛查和早期诊断中的作用在研究和临床应用领域的争议日益激烈。有研究表明,AFP 缺乏足够的灵敏度和特异度以进行有效的监测,AFP-L3 在肝癌与良性肝病的诊断中,尤其对低浓度肝癌和良性肝病的鉴别诊断中具有重要的临床价值。PIVKA-Ⅱ 是诊断 HCC 良好的血清肿瘤标志物,诊断 HCC 时的灵敏度和特异度均高于 AFP;联合检测 PIVKA-Ⅱ 和 AFP 可提高 HCC 诊断的灵敏度,避免临床漏诊 HCC^[19]。因此,三者联合检测进行辅助诊断有助于早期发现 PLC。

本次研究显示,联合检测 AFP、AFP-L3、PIVKA-Ⅱ 诊断 PLC 灵敏度最高,高于三者单独检测的灵敏度,由此可以看出,联合检测有助于 PLC 的早期发现,减少对 PLC 的漏诊。sROC 曲线是一种评价诊断试验的方法,其 AUC 越大,说明其诊断准确性越好。本研究中,AFP、AFP-L3、PIVKA-Ⅱ 联合检测 AUC 为 0.879 0,高于三者单独检测,说明其诊断准确性好。同

联合检测 AFP、AFP-L3、PIVKA-Ⅱ 明显提高了对 PLC 诊断的灵敏度及 DOR。

表 2 阈值效应值统计表

项目	Spearman 相关系数	P
AFP	0.434	0.138
AFP-L3	0.240	0.409
PIVKA-Ⅱ	-0.170	0.578
AFP、AFP-L3 联合 PIVKA-Ⅱ (并联)	-0.075	0.799

时发现,AFP、AFP-L3、PIVKA-Ⅱ 联合检测的特异度为 0.79,比单独检测低,说明联合检测的真阴性率稍低,还需要 CT、磁共振等影像学及病理学技术的支持才能诊断为 PLC。

本次研究纳入的文献中,9 篇来自亚洲地区,4 篇来自非亚洲地区(美国、意大利和德国),在对研究进行亚组分析时,得出的结论是尚无足够的证据表明地区的差异是造成异质性的来源。收集文献信息时,无法从全部文献中收集到研究对象的性别比例、年龄及病因,导致无法进行分组,这对异质性来源的研究也是很大的障碍。

本次研究存在一定的局限性,是引起非阈值效应的因素。首先,纳入研究的文献量少,多为中英文文献;其次,病例组的病因(是病毒引起还是酒精引起)、疾病分级不明,对照组没有一致的标准(一些是良性肝病,一些为健康人对照);再次,在病例的排除上,因血液中 PIVKA-Ⅱ 水平会受口服抗凝剂如华法林等的影响,需将此类患者排除,但 13 篇文献中只有 VOLK 等^[16]的研究提及。影响因素还有检测手段,检测时间与诊断时间的间隔长短,三者检测是否同一标本同一时间等,以及前瞻性和回顾性研究随机对照试验数据的差异。

参考文献

[1] 应赞,田军. 甲胎蛋白联合甲胎蛋白异质体 L3 诊断原发性肝癌的 Meta 分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016,24(12):945-948.

[2] 倪颖,李瀚旻. 甲胎蛋白联合异常凝血酶原检测对原发性肝癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2017,27(5):303-307.

[3] 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.

[4] 童林,高致远,高春芳,等. AFP、AFP-L3% 和 PIVKA-Ⅱ 检测在原发性肝癌临床诊断中的应用[C]//中国免疫学会. 第十届全国免疫学学术大会汇编. 北京:中国免疫学会,2015:276-277. (下转第 1654 页)

能降低细菌已有的耐药性,使用抗菌药物需结合药敏试验结果、细菌耐药监测数据等,慎重选择敏感的抗菌药物,以降低细菌耐药水平。

综上所述,本院鲍曼不动杆菌检出率和耐药率均较高,且有继续蔓延的趋势,建议继续对鲍曼不动杆菌实施动态监测,了解其分布特点、耐药情况和易感因素,对其采取有针对性的、有效的防控措施。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
 - [2] JIANG W, LIU H, ZHONG M, et al. Study on the resistant genes to carbapenems and epidemiological characterization of multi-drug-resistant isolates [J]. Microb Drug Resist, 2013, 19(2): 117-123.
 - [3] 孙丽媛, 金丁萍, 严继承, 等. 166 所综合医院医院感染管理监控指标调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(17): 4034-4037.
 - [4] 曾翠, 任南, 黄勋, 等. 湘雅医院 15 年间医院感染现患率调查[J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(6): 367-373.
 - [5] OTTER J A, YEZLI S, FRENCH G L. The role played by contaminated surfaces in the transmission of nosocomial pathogens[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2011, 32(7): 687-689.
 - [6] ADUKWU E C, BOWLES M, EDWARDS-JONES V, et al. Antimicrobial activity, cytotoxicity and chemical analysis of lemongrass essential oil (*Cymbopogon flexuosus*) and pure citral[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2016, 100(22): 9619-9627.
 - [7] HU F P, GUO Y, ZHU D M, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005—2014 [J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(Suppl 1): S9-S14.
 - [8] ZHAO S Y, JIANG D Y, XU P C, et al. An investigation of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in a comprehensive hospital of East China [J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2015, 14(1): 7-14.
 - [9] 李文青, 吴伟元, 卢月梅, 等. 连续 11 年深圳地区鲍曼不动杆菌感染的临床分布及耐药趋势分析[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(6): 667-670.
 - [10] 姚胜萍, 付晓, 黄中秀, 等. 某医院鲍曼不动杆菌临床分布特征及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(增刊 2): 300-301.
 - [11] 李芮, 王学哲. 2014—2017 年锦州市部分医院鲍曼不动杆菌临床分布及耐药性分析[J]. 中国消毒学杂志, 2019, 36(3): 195-198.
 - [12] 孟甄, 金建玲, 刘玉庆, 等. 细菌耐药性的诱导与消除[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(9): 1047-1051.
- (收稿日期: 2019-09-09 修回日期: 2020-03-01)
-
- (上接第 1650 页)
- [5] WHITING P F, RUTJES A W, WESTWOOD M E, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(8): 529-536.
 - [6] 付水, 齐娟飞, 朱海燕, DCP、AFP-L3 和 AFP 在原发性肝细胞癌诊断中的价值[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(1): 75-78.
 - [7] CAVIGLIA G P, Abate M L, PETRINI E, et al. Highly sensitive alpha-fetoprotein, Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxyprothrombin for hepatocellular carcinoma detection [J]. Hepatol Res, 2016, 46(3): E130-E135.
 - [8] 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.
 - [9] ERTLE J M, WIEHER T, KÜPER R, et al. 965 sensitivity and specificity of AFP, AFP-L3 and DCP as tumor markers in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. J Hepatol, 2011, 54(Suppl 1): S385-S391.
 - [10] 刘传苗, 徐静. 肝细胞癌血清肿瘤标志物 DCP、AFP-L3 和 AFP 的表达及临床意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2012, 37(9): 1031-1033.
 - [11] PARK S J, JANG J Y, JEONG S W, et al. Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma[J]. Medicine, 2017, 96(11): e5811.
 - [12] 秦燕, 肖毅, 王曦, 等. AFP、PIVKA-II 联合 AFP-L3 诊断肝硬化患者合并肝癌的价值研究[J]. 成都医学院学报, 2016, 11(5): 585-588.
 - [13] STERLING R K, JEFFERS L, GORDON F, et al. Clinical utility of AFP-L3% measurement in north american patients with HCV-related cirrhosis [J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(10): 2196-2205.
 - [14] 孙雯雯, 王秀芹, 司元全, 等. PIVKA-II、AFP、AFP-L3 联合检测在肝细胞肝癌诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(2): 161-163.
 - [15] 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): 344-349.
 - [16] VOLK M L, HERNANDEZ J C, SU G L, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma may impair the performance of biomarkers: a comparison of AFP, DCP, and AFP-L3 [J]. Cancer Biomark, 2007, 3(2): 79-87.
 - [17] 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.
 - [18] ZINKIN N T, GRALL F, BHASKAR K, et al. Serum proteomics and biomarkers in hepatocellular carcinoma and chronic liver disease[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(2): 470-477.
 - [19] 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.
- (收稿日期: 2019-11-30 修回日期: 2020-03-08)