

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.16.011

卵巢癌患者血清 PIVKA-Ⅱ、AFP、CYFRA21-1 的临床价值研究

钱留军

河南省驻马店市确山县人民医院检验科,河南驻马店 463200

摘要:目的 探讨卵巢癌患者血清异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)、甲胎蛋白(AFP)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)的临床价值。方法 选取 2017 年 1—11 月该院收治的 46 例卵巢癌患者作为卵巢癌组,32 例卵巢良性肿瘤患者为良性组,同期来院体检的健康者 30 例为对照组。检测并比较 3 组血清 PIVKA-Ⅱ、AFP、CYFRA21-1 水平,绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估血清 PIVKA-Ⅱ、AFP、CYFRA21-1 对卵巢癌的诊断价值。记录卵巢癌组随访 3 年的预后情况,比较不同预后患者的血清 PIVKA-Ⅱ、AFP、CYFRA21-1 水平。结果 良性组、对照组血清 PIVKA-Ⅱ、AFP、CYFRA21-1 水平明显低于卵巢癌组,对照组血清 PIVKA-Ⅱ、AFP、CYFRA21-1 水平明显低于良性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 PIVKA-Ⅱ、AFP、CYFRA21-1 联合检测的曲线下面积最大,为 0.969,特异度为 82.5%,灵敏度为 66.4%。卵巢癌组存活患者血清 PIVKA-Ⅱ、AFP、CYFRA21-1 水平明显低于死亡患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 卵巢癌患者血清 PIVKA-Ⅱ、AFP、CYFRA21-1 水平显著升高,且预后死亡的患者血清 PIVKA-Ⅱ、AFP、CYFRA21-1 水平明显高于存活患者。PIVKA-Ⅱ、AFP、CYFRA21-1 对卵巢癌的诊断具有重要临床意义,且联合诊断效能更高。

关键词:卵巢癌; 异常凝血酶原; 甲胎蛋白; 细胞角蛋白 19 片段

中图分类号:R737.31

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)16-2344-03

Clinical value of serum PIVKA-Ⅱ, AFP and CYFRA21-1 in patients with ovarian cancer

QIAN Liujun

Department of Clinical Laboratory, Queshan County People's Hospital, Zhumadian, Henan 463200, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical value of serum abnormal prothrombin (PIVKA-Ⅱ), alpha fetoprotein (AFP) and cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) in patients with ovarian cancer. **Methods** Totally 46 ovarian cancer patients treated in the hospital from January to November 2017 were selected as ovarian cancer group, 32 patients with benign ovarian tumors were selected as benign group, and 30 healthy patients who came to the hospital for physical examination at the same time were selected as control group. The serum levels of PIVKA-Ⅱ, AFP and CYFRA21-1 were detected and compared among the three groups. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was drawn to evaluate the diagnostic value of serum PIVKA-Ⅱ, AFP and CYFRA21-1 in ovarian cancer. The prognosis of ovarian cancer group was recorded and the serum levels of PIVKA-Ⅱ, AFP and CYFRA21-1 were compared. **Results** The serum levels of PIVKA-Ⅱ, AFP and CYFRA21-1 in benign group and control group were significantly lower than those in ovarian cancer group, and the serum levels of PIVKA-Ⅱ, AFP and CYFRA21-1 in control group were significantly lower than those in benign group ($P<0.05$). The area under the curve of combined detection of serum PIVKA-Ⅱ, AFP and CYFRA21-1 was 0.969, the specificity was 82.5%, and the sensitivity was 66.4%. The serum levels of PIVKA-Ⅱ, AFP and CYFRA21-1 in the surviving patients were significantly lower than those in the dead patients ($P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of PIVKA-Ⅱ, AFP and CYFRA21-1 were significantly increased in patients with ovarian cancer, the levels of PIVKA-Ⅱ, AFP and CYFRA21-1 in patients with death were significantly higher than those in patients with survival. PIVKA-Ⅱ, AFP, CYFRA21-1 are of great clinical significance in the diagnosis of ovarian cancer, and the combined diagnosis efficiency is higher.

Key words: ovarian cancer; abnormal prothrombin; alpha-fetoprotein; cytokeratin 19 fragment

卵巢癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,其发病率仅次于子宫癌,病死率居女性生殖器恶性肿瘤首位^[1]。由于卵巢癌早期症状不明显,并且缺乏特异的检测手段,多数患者确诊时病情已到晚期^[2]。晚

期卵巢癌 5 年存活率为 15%~25%,目前临床尚无治疗卵巢癌的特效药物^[3]。寻找卵巢癌早期诊断指标,尽早检出并给予科学指导是目前研究者重点关注的问题。血清异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)是一种维生素

作者简介:钱留军,男,副主任技师,主要从事生化、免疫研究。

本文引用格式:钱留军. 卵巢癌患者血清 PIVKA-Ⅱ、AFP、CYFRA21-1 的临床价值研究[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(16): 2344-2346.

K 缺乏诱导蛋白,也被称为 γ -羧基凝血素,其在日本及欧美已作为血清肿瘤标志物应用于临床^[4]。甲胎蛋白(AFP)是肝细胞癌经典的肿瘤标志物^[5]。细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)广泛存在于肺、胃、卵巢、宫颈等部位的上皮恶性肿瘤中,是诊断非小细胞肺癌最灵敏的肿瘤标志物^[6]。本研究通过检测卵巢癌患者血清 PIVKA-II、AFP、CYFRA21-1 水平,探讨其在卵巢癌中的临床价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1—11 月本院收治的 46 例卵巢癌患者作为卵巢癌组,年龄 31~65 岁,平均(49.48±7.50)岁;体质量 42~64 kg,平均(49.27±9.77)kg;上皮性癌 39 例,非上皮性癌 7 例;肿瘤高分化 18 例,低分化 28 例;肿瘤分期:Ⅰ期 8 例,Ⅱ期 7 例,Ⅲ期 18 例,Ⅳ期 13 例;有转移 20 例,无转移 26 例;肿瘤直径≤4 cm 25 例,>4 cm 21 例。纳入标准:(1)符合卵巢癌诊断标准者^[7];(2)具备电话随访条件者。排除标准:(1)合并严重心、肝、肾功能障碍者;(2)具有其他恶性肿瘤或全身感染性疾病者;(3)合并其他妇科疾病者;(4)中途退出研究者;(5)临床资料不完整者。另选取同期本院收治的 32 例卵巢良性肿瘤患者为良性组,年龄 28~63 岁,平均(48.97±6.99)岁;体质量 40~68 kg,平均(50.53±10.07)kg。选取来本院体检的健康志愿者 30 例为对照组,年龄 29~65 岁,平均(48.34±7.16)岁;体质量 44~67 kg,平均(50.25±9.59)kg。3 组研究对象年龄、体质量等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审批通过,所有参与

研究人员均知情且签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 分别于卵巢癌组、良性组患者入院第 2 天,对照组体检当天,抽取清晨空腹静脉血 2~4 mL,于离心机中以 3 000 r/min 离心 10 min,留取上清液,-80 ℃保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清 PIVKA-II、AFP 水平,采用郑州安图 A2000 全自动化学发光免疫分析仪检测血清 CYFRA21-1 水平。

1.2.2 随访 于每月 15 日由专人对卵巢癌组患者进行电话随访,共随访 3 年,随访期间记录卵巢癌组患者生存及死亡例数。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS25.0 进行数据分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 形式表示,多组比较采用非参数秩和检验,进一步两两比较采用 Mann-Whitney U 检验;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估血清 PIVKA-II、AFP、CYFRA21-1 对卵巢癌的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 PIVKA-II、AFP、CYFRA21-1 水平比较 良性组、对照组血清 PIVKA-II、AFP、CYFRA21-1 水平明显低于卵巢癌组,对照组血清 PIVKA-II、AFP、CYFRA21-1 水平明显低于良性组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组血清 PIVKA-II、AFP、CYFRA21-1 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	PIVKA-II (U/L)	AFP(μg/L)	CYFRA21-1(μg/L)
卵巢癌组	46	28.84(24.35,31.50)	40.31(31.03,48.22)	3.10(2.47,4.33)
良性组	32	23.31(18.24,26.94) ^a	28.63(20.90,32.02) ^a	1.34(0.98,1.69) ^a
对照组	30	18.35(15.72,21.00) ^{ab}	4.45(3.86,5.26) ^{ab}	1.04(0.88,1.23) ^{ab}

注:与卵巢癌组比较,^a $P<0.05$;与良性组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 血清 PIVKA-II、AFP、CYFRA21-1 诊断卵巢癌的 ROC 曲线分析 ROC 曲线结果分析显示,血清 PIVKA-II、AFP、CYFRA21-1 联合检测的曲线下面积(AUC)最高,为 0.969,特异度为 82.5%,灵敏度为 66.4%。见表 2、图 1。

表 2 血清 PIVKA-II、AFP、CYFRA21-1 诊断卵巢癌的
诊断效能分析

检测指标	AUC	95%CI	<i>P</i>	特异度 (%)	灵敏度 (%)
PIVKA-II	0.747	0.635~0.838	<0.001	81.2	65.2
AFP	0.793	0.687~0.877	<0.001	93.7	63.0
CYFRA21-1	0.916	0.831~0.967	<0.001	100.0	78.3
联合检测	0.969	0.903~0.995	<0.001	82.5	66.4

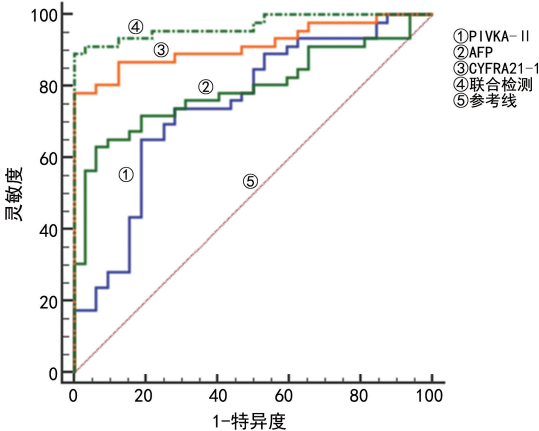


图 1 血清 PIVKA-II、AFP、CYFRA21-1 诊断
卵巢癌的 ROC 曲线

2.3 卵巢癌不同预后患者血清 PIVKA-Ⅱ、AFP、CYFRA21-1 水平比较 随访结果显示,随访 3 年后存活 19 例,死亡 27 例,卵巢癌组存活患者血清 PIV-

KA-Ⅱ、AFP、CYFRA21-1 水平明显低于死亡患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 卵巢癌不同预后患者血清 PIVKA-Ⅱ、AFP、CYFRA21-1 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	PIVKA-Ⅱ(U/L)	AFP(μg/L)	CYFRA21-1(μg/L)
存活组	19	25.04(16.87,33.66)	32.25(18.83,47.55)	2.31(0.87,3.90)
死亡组	27	31.22(23.47,40.65) ^a	45.98(30.04,58.63) ^a	3.59(1.89,5.21) ^a

注:与存活组比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

早期卵巢肿瘤无特异性临床症状,检出率较低,且其恶性程度及复发率均较高,患者病死率较高,预后较差^[8]。早期筛查是提高患者生存率、降低病死率的最佳手段。

PIVKA-Ⅱ作为肝癌早期诊断标志物,其在直肠癌及胰腺癌等患者中均具有较高水平^[9]。AFP 是肝细胞及卵黄囊合成的特殊球蛋白,其不仅能够作为肝癌的标志物,在生殖系统肿瘤中也具有一定的诊断价值^[10]。CYFRA21-1 是一种新的上皮来源性质的肿瘤标志物,近几年在肿瘤的临床应用中越来越广泛,在上皮性癌如肺癌、鼻咽癌及卵巢癌中均有不同程度的检出率^[11]。CYFRA21-1 是细胞角蛋白 19 的片段抗原,细胞角蛋白存在于正常上皮细胞内,能够构成细胞骨架中间丝成分,在多种正常上皮细胞和癌细胞中均有表达^[12]。正常情况下,CYFRA21-1 以寡聚物形式存在,血清水平较低,当细胞出现癌变时,其水平升高,激活的蛋白酶加速细胞降解,癌细胞坏死脱落后以溶解片段形式释放于血清及体液中,其水平能够反映肿瘤细胞增殖能力^[13]。本研究结果中,卵巢癌患者血清 PIVKA-Ⅱ、AFP、CYFRA21-1 水平均明显高于卵巢良性肿瘤患者及健康者。屈明利等^[14]研究结果显示,卵巢癌患者、卵巢良性肿瘤及健康体检女性的血清 AFP 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。胡薇等^[15]研究结果显示,PIVKA-Ⅱ、CYFRA21-1 在卵巢癌患者中的水平升高,且明显高于卵巢良性肿瘤组及对照组,与本研究结果一致。

本研究结果显示,血清 PIVKA-Ⅱ、AFP、CYFRA21-1 联合检测的 AUC 最高,说明血清 PIVKA-Ⅱ、AFP、CYFRA21-1 联合检测能够辅助临床进行卵巢癌的早期诊断。随访显示,卵巢癌组死亡患者血清 PIVKA-Ⅱ、AFP、CYFRA21-1 水平明显高于存活患者,提示血清 PIVKA-Ⅱ、AFP、CYFRA21-1 水平与卵巢癌患者预后有一定联系。分析其原因,PIVKA-Ⅱ、AFP、CYFRA21-1 均为肿瘤标志物,卵巢癌预后较差患者通常病情较为严重,肿瘤标志物水平较高。

综上所述,卵巢癌患者血清 PIVKA-Ⅱ、AFP、CYFRA21-1 水平明显高于卵巢良性肿瘤患者及健康女性,3 种指标联合检测对卵巢癌有较好的诊断价值。

参考文献

[1] COBURN S B,BRAY F,SHERMAN M E,et al. Interna-

tional patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype[J]. Int J Cancer, 2017, 140(11):2451-2460.

[2] 刘京京. 复发性卵巢癌的分子靶向治疗进展[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(6):474-476.

[3] 马丽芳, 周琦, 李蓉. 贝伐单抗联合化疗对铂敏感型复发性卵巢癌的近期疗效及安全性研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(11):1532-1535.

[4] 王秀, 管世鹤, 陈礼文, 等. PIVKA-Ⅱ在原发性肝癌及肝癌合并门静脉癌栓中的诊断价值[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(9):1471-1475.

[5] 王希君, 沈容芳, 王想, 等. 甲胎蛋白高表达和低表达肝细胞肝癌的基因表达谱差异分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(5):396-402.

[6] 陈琼英, 赵雪峰, 韩福刚. 胃癌能谱 CT 表现与肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1 浓度的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(13):3148-3151.

[7] 沈铿, 彭澎, 吴鸣. 国际妇产科联盟妇科肿瘤 2009 年分期的解读[J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45(10):721-724.

[8] 郑丽. 卵巢癌化疗诱导周围神经病变的作用机制与临床研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(7):543-546.

[9] 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.

[10] 赵文淘, 韩留鑫, 夏加伟, 等. 血清 miR-26a、miR-122、AFP 联合检测对肝癌的诊断效能[J]. 山东医药, 2018, 57(7):73-75.

[11] 汪佩文, 巫协宁. CYFRA21-1 检测在良恶性疾病中的变化和意义[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(11):790-792.

[12] 解宝泉, 张志艳, 王袁, 等. 血清 Cyfra21-1、SCCA 和 TK1 基线水平与肺癌预后关系的巢式病例对照研究[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(5):734-737.

[13] 王戎娜, 杨超. CT、MRI 及 CYFRA21-1 联合检测在周围型肺癌诊断中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(1):126-128.

[14] 屈明利, 邓晓红, 赵侃侃, 等. 血清 CA125、CEA、AFP 联合检测在卵巢恶性肿瘤诊断中的临床价值[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(7):1065-1068.

[15] 胡薇, 徐鸿绪, 陈启斌, 等. 血清 CA724、CYFRA21-1 及 PIVKA-Ⅱ诊断卵巢癌价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(2):230-233.