

应用异常凝血酶原在乙型肝炎病毒感染者中筛查HCC研究进展

赵琴, 刘园园, 雷旭, 雷飞飞, 李刚, 李芳, 李金科, 杨靖, 刘龙, 谭华炳

赵琴, 刘园园, 雷旭, 雷飞飞, 李刚, 李芳, 李金科, 杨靖, 刘龙, 谭华炳, 湖北医药学院附属人民医院肝病研究所 湖北省十堰市 442000

赵琴, 房县人民医院检验科 湖北省十堰市 442100

赵琴, 主管技师, 主要从事临床病原学检验工作.

作者贡献分布: 课题设计、论文定稿及审校工作主要由谭华炳完成; 赵琴在谭华炳的指导下完成论文撰写; 刘园园、雷旭、雷飞飞、李刚、李芳、李金科、杨靖及刘龙参与文献的收集与整理.

通讯作者: 谭华炳, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 442000, 湖北省十堰市茅箭区朝阳中路39号, 湖北医药学院附属人民医院肝病研究所. renmthb@163.com

收稿日期: 2017-01-02

修回日期: 2017-02-14

接受日期: 2017-02-20

在线出版日期: 2017-03-28

PIVKA-II as a screening marker for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection

Qin Zhao, Yuan-Yuan Liu, Xu Lei, Fei-Fei Lei, Gang Li, Fang Li, Jin-Ke Li, Jing Yang, Long Liu, Hua-Bing Tan

Qin Zhao, Yuan-Yuan Liu, Xu Lei, Fei-Fei Lei, Gang Li, Fang Li, Jin-Ke Li, Jing Yang, Long Liu, Hua-Bing Tan, Institute of Liver Disease, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Qin Zhao, Clinical Laboratory, Fang County Renmin Hospital, Shiyan 442100, Hubei Province, China

Correspondence to: Hua-Bing Tan, Professor, Chief Physician, Institute of Liver Disease, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, 39 Chaoyang Middle Road, Maojian District, Shiyan 442000, Hubei Province,

China. renmthb@163.com

Received: 2017-01-02

Revised: 2017-02-14

Accepted: 2017-02-20

Published online: 2017-03-28

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) infection is highly prevalent in China. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer in the world, and HBV infection is the most common predisposing factor for HCC. China has 53.3% of HCC cases worldwide and 80% of HCC cases are related to HBV-associated hepatitis. HCC grows silently with mild or no symptoms until advanced. Due to the absence of effective treatment for advanced stage hepatic cancer, screening for high-risk population for early detection is of particular importance. Alpha fetoprotein (AFP) is the most widely used biomarker for HCC surveillance, but has a sensitivity of only 60%, and it is easy to be effected by other factors. Studies have suggested that the level of prothrombin induced by vitamin K absence-II (PIVKA-II) in serum (40 mAU/mL) could be used as a predictive biomarker of HCC. PIVKA-II proved to be superior to AFP for early detection of HCC with regard to higher sensitivity and specificity. Furthermore, PIVKA-II can be used to discriminate between different histopathological grades of HCC. The combined detection of PIVKA-II and AFP in HCC is important for early diagnosis, therapeutic efficiency and prognosis evaluation, especially in AFP-negative HCC.

背景资料

我国由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起的肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占总患者的80%,占世界患者的53.5%,确诊后80%为中晚期HCC,失去最佳治疗机会.在HBV感染者中早期筛查HCC十分重要.既往筛查指标甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)敏感性较低,1/3以上HCC患者检测阴性.寻找敏感性高、特异性高的早期筛查项目是当前研究的热点.

同行评议者

何清, 主任医师, 深圳市第三人民医院肝病II科; 黄成, 副主任医师, 复旦大学附属中山医院肝外科

■ 研发前沿

异常凝血酶原也称维生素K缺乏诱导的蛋白质(protein induced by vitamin K absence, PIVKA-II), 由HCC细胞分泌, HCC患者血中PIVKA-II水平升高是HCC细胞的特性, 检测血中PIVKA-II成为早期筛查HCC较理想的指标. 本文通过综述文献发现, PIVKA-II与AFP联合是早期筛查HCC的较理想指标.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Screening; Prothrombin induced by vitamin K absence-II; Alpha-fetoprotein; Research progress

Zhao Q, Liu YY, Lei X, Lei FF, Li G, Li F, Li JK, Yang J, Liu L, Tan HB. PIVKA-II as a screening marker for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(9): 803-809 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/803.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.803>

摘要

我国是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染高发地区, 由HBV感染引起的肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占HCC患者的80%, 我国的HCC患者占世界HCC患者的53.5%. 与HCC危害相反, 我国HCC确诊后80%为中晚期HCC, 失去最佳治疗机会. 在HBV感染者中早期筛查HCC患者是肝病学界一直在探索的问题. 既往用于筛查HCC的指标甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)敏感性较低, 几乎有1/3的HCC检测阴性. 寻找敏感性高、特异性高的HCC早期筛查项目成为肝病学界研究的热点. 异常凝血酶原也称为维生素K缺乏诱导的蛋白质(protein induced by vitamin K absence, PIVKA-II)由HCC细胞分泌, HCC患者血中PIVKA-II水平升高是HCC细胞的特性, 检测血中PIVKA-II成为筛查HCC较理想的指标. 本文通过综述国内外文献, 得出以下结论: (1)PIVKA-II是HCC的产物; (2)PIVKA-II与HCC病情关系密切, 应用PIVKA-II在HBV感染者中诊断HCC和判断预后是可行的; (3)将应用PIVKA-II筛查HCC的标准定为40 mAU/mL, 有利于提高敏感性和特异性; (4)PIVKA-II联合AFP筛查HCC, 有利于提高诊断的敏感性和特异性, 在AFP阴性HCC患者的PIVKA-II和AFP联合检测意义更大; (5)PIVKA-II在国内外众多指南中被指定为HCC筛查指标.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞肝癌; 筛查; 异常凝血酶原; 甲胎蛋白; 研究进展

核心提要: 本文通过综述, 确认异常凝血酶原(protein induced by vitamin K absence, PIVKA-II)是在乙型肝炎病毒感染者中早期筛查肝细

胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的有效指标: PIVKA-II是HCC的产物, PIVKA-II与HCC病情关系密切, 可用于诊断HCC和判断预后; PIVKA-II在甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)阴性HCC患者中阳性率高, 有利于早期发现AFP阴性HCC; PIVKA-II和AFP联合检测意义更大.

赵琴, 刘园园, 雷旭, 雷飞飞, 李刚, 李芳, 李金科, 杨靖, 刘龙, 谭华炳. 应用异常凝血酶原在乙型肝炎病毒感染者中筛查HCC研究进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25(9): 803-809 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/803.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i9.803>

0 引言

中国是“乙肝大国”, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是中国第一大传染病, 2006年全国HBV血清流行病学调查表明, 我国1-59岁一般人群乙型肝炎表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)携带率为7.18%^[1]. 中国是“肝癌大国”, 全世界每年发生肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)130万例, 53.5%为中国人, HCC是中国人发病率第5高的恶性肿瘤. 全球每年近60万患者死于HCC, 高居癌症相关性死亡原因第3位^[2], 中国的HCC死亡率与国外报告相似^[3]. HCC早发现、早诊断、早治疗、规范治疗是提高治愈率的关键, 但近80%的HCC患者都是到了中、晚期才能明确诊断, 是导致死亡率居高不下的原因^[4]. HBV感染与HCC关系密切, 约75%-80%的HCC患者由HBV感染引起^[5,6]. 鉴于中国高HBV感染率、高HCC发病率以及HBV感染和HCC的关系, 选择灵敏度较高、特异性较高的检测方法, 在HBV感染者中早期筛查HCC患者具有重要的临床意义和社会意义.

1 寻找HCC诊断的血清学指标是当前学术研究的热点

基于HCC发病率高、病死率高、早期诊断率低、早期治疗率低, 规范治疗率有待提高的现状. 寻找HCC早发现、早诊断的技术, 达到早治疗HCC, 并能指导规范治疗、科学判断预后的HCC筛查技术是肝病学术界研究的热点. 根据中国国情, HCC筛查指标必须具有操作简便、价格合理、较高敏感性、较好特异性、无创伤的特点, 才能发挥早期筛查的作用并加以推广. 肝脏超声检查在HCC筛查中发挥了一

定的作用,但在HCC诊断中影像学显影下出现肉眼可分辨的病灶区时病情已达中晚期居多,对HCC早期诊治意义不大^[7]。

目前,甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)是临床上常用的早期筛查HCC血清学标志物。但是,在HCC患者中AFP检测的灵敏度和特异性分别在39%-64%、76%-91%,其中约40%的HCC患者AFP并不升高,呈阴性^[8,9]。而且,在小HCC(肿瘤直径<5 cm)中AFP阳性率仅为25%。在欧洲AFP阴性率更高,包括肝内胆管癌、高分化和低分化的HCC或HCC已坏死液化者AFP水平均可出现不增高的情况^[10]。显然,AFP并不是早期筛查HCC的良好指标,寻找早期筛查HCC的指标成为国内外肝病学界研究的热点。经过几十年的系统研究,异常凝血酶原为脱 γ 羧基凝血酶原(des-gamma-carboxy-prothrombin, DCP)的简称,也称为维生素K缺乏诱导的蛋白质(protein induced by vitamin K absence, PIVKA-II),以其较好的敏感性、较高的特异性成为学界公认的早期筛查HCC的指标。

2 PIVKA-II是HCC的产物

PIVKA-II与正常凝血酶原的区别在于其氨基酸特定位置上的谷氨酸残基未经羧基化。既往认为,HCC细胞中 γ 羧基化酶活性受损、维生素K代谢异常导致维生素K可用性下降,从而导致凝血酶原前体在HCC组织中过表达^[11]等,故将DCP又称为PIVKA-II。但现有研究证明,DCP与维生素K代谢异常无关:临床研究证明,HCC患者在肿瘤切除或治疗消退后PIVKA-II水平很快下降乃至正常范围,说明PIVKA-II是HCC细胞自身的产物,PIVKA-II水平显著升高与维生素K缺乏无关^[11-15];为进一步证实上述推断,研究者开展的动物实验证实,在肿瘤种植后2 wk,血中PIVKA-II水平开始升高,且随着时间延长而逐渐增高^[16],补充维生素K,PIVKA-II含量并不降低;HCC细胞株经过培养后,在基质中测得高浓度的PIVKA-II,与培养时间长短及培养细胞浓度呈正相关^[11];而其他癌细胞株培养后未能检测出PIVKA-II。以上临床实验和动物实验说明,HCC患者血中PIVKA-II水平升高是HCC细胞的特性。当肝脏发生HCC时,内质网不能将PIVKA-II羧化成有活性的正常凝血酶原,从而使血清

PIVKA-II水平升高。发现血液中PIVKA-II异常升高,就可以为HCC发现提供依据。为规范学术用语,与有关研究接轨,本文仍将异常凝血酶原简称为PIVKA-II。

3 应用PIVKA-II在HBV感染者中筛查HCC

3.1 应用PIVKA-II在HBV感染者中诊断HCC的可行性

嗜肝病毒是公认的致HCC因子,中国HBV感染是最主要的致HCC因子,中国80%的HCC与HBV感染相关,PIVKA-II改变与HBV感染相关HCC密切相关。HBV相关HCC患者高浓度的PIVKA-II有更明显的恶性肿瘤特征^[16],HBV相关性HCC患者中PIVKA-II诊断HCC的敏感性优于AFP^[17]。国内外众多学者分析PIVKA-II与AFP在筛查HCC方面的优势:朱宇等^[18]采用比较曲线下面积,血清PIVKA-II检测HCC的能力显著优于AFP,可增加HCC诊断的敏感性。

3.2 应用PIVKA-II筛查HCC的标准及应用

应用PIVKA-II诊断HCC,选择正常值范围非常关键。研究^[19]发现,测量血清PIVKA-II单独诊断HCC的临界点选择20、30、40及60 mAU/mL时,敏感性分别为77.1%、59.4%、55.2%、52.1%,特异性分别为58.4%、80.5%、90.9%、96.1%,说明选用PIVKA-II 40 mAU/mL作为诊断HCC的临界点时,效能最高。目前,国内外临床上应用PIVKA-II早期筛查HCC的检测点就定在40 mAU/mL。有些个案也能在一定程度上说明PIVKA-II在HCC早期筛查中的效果,奥田博明^[20]报道1例肝硬化患者PIVKA-II含量初为80 mAU/mL,4 mo后PIVKA-II升至110 mAU/mL,超声波检查发现HCC大小为1.2 cm×1.4 cm,以后随着肿瘤增至1.5 cm×1.7 cm和2.4 cm×2.8 cm,PIVKA-II分别为150 mAU/mL和310 mAU/mL;在这个病程中,AFP含量始终在10 ng/mL以下。有作者随访了1例慢性活动性肝炎患者,当PIVKA-II含量从正常升至780 mAU/mL时,发现1个直径为4 cm的HCC肿块^[13]。我们在临床上发现1例慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者,随访过程中PIVKA-II升高至128 mAU/mL,而AFP正常,肝脏增强MRI检测未发现HCC,随访至第3月在肝脏发现1个1.1 cm的HCC,也说明PIVKA-II在HCC早期筛查中具有重要意义。临床上,肝硬化结节和HCC结节鉴别诊断

■ 相关报道

本文重点在“HBV感染者中早期筛查HCC”,特别强调临床与检验的结合,提出了根据HBV感染者临床表现、HBV DNA、HBV标志物不同,联合应用PIVKA-II、AFP、影像学早期筛查HCC的时间周期,对在HBV感染者中早期发现HCC患者具有指导意义。

■创新盘点

HBV感染是我国第一大传染病, 又是我国HCC的主要致病原因. 本文从HBV感染防治、临床与临床检验相结合、预后判断的角度谈HCC早期筛查, 从合理治疗的角度谈早期诊断, 有利于早发现、早诊断、早治疗及规范治疗.

十分重要又十分关键, 在鉴别上PIVKA-II可以发挥重要作用. PIVKA-II的血清水平在慢性肝炎急性加重和肝硬化等慢性肝病患者中不会升高, 而活动性肝炎和肝硬化患者体内AFP均有不同程度的升高, 因此PIVKA-II比AFP在HCC的鉴别诊断中更具特异性^[11]. 动态检测PIVKA-II水平变化能够较好地协助临床正确评价HCC的发生、发展、浸润转移和复发, 可以作为HCC预后的一个重要指标^[21]. 临床根据HBV感染危害程度, 对HBV感染者48 wk筛查1次PIVKA-II, 但有肝硬化、HCC家族史者增加筛查的频度; 对CHB患者每24 wk筛查1次PIVKA-II, 对有肝硬化、HCC家族史者增加筛查频度; 对肝硬化患者每12 wk筛查1次PIVKA-II, 对有HCC家族史者增加筛查频度; 所有需要筛查的人群, 根据临床需要增加筛查.

3.3 PIVKA-II联合AFP筛查HCC HBV感染相关HCC由于发病机制复杂, 恶性程度高, 早发现、早诊断、早治疗、规范治疗是改善预后的关键. 要达到早发现、早诊断、早治疗、规范治疗, 现有技术条件下, 联合具有互补性、价格合理、无创性的筛查技术十分关键. 有多重联合筛查的模式, 将既往筛查项目AFP与PIVKA-II联合是国内外最常用的联合模式, AFP和PIVKA-II具有显著意义的相关关系, 且二者具有互补关系, 所以两者同时测定可以提高HCC阳性诊断率. 多中心PIVKA-II和/或AFP筛查HCC研究对1099例HCC患者进行临床试验研究显示, AFP单独诊断HCC的灵敏度、特异性和准确性分别为72.2%、76.1%和85.2%, PIVKA-II单独诊断HCC的灵敏度、特异性和准确性分别为77.3%、90.4%和86.6%^[22-24]; 而AFP与PIVKA-II联合诊断HCC时, 其灵敏度、特异性和准确性分别为86.1%、83.1%、84.0%^[25]. 更早时期研究发现, PIVKA-II单独诊断HCC的灵敏度和特异性分别为72.7%和95.4%, 而AFP单独诊断HCC的灵敏度和特异性分别为65.3%和63.3%^[26,27]; PIVKA-II用于诊断HCC有较高的敏感性和特异性, 断价值高于AFP, 两指标在早期HCC的诊断上没有相关性, 两指标联合可以明显提高早期HCC的诊断效率^[28,29]. 国内有多篇较大样本量检测^[30-34], 对比分析AFP、PIVKA-II单用和联合的临床研究, 均显示出联合检测在HCC早期筛查中具有良好结果, 可提高其单独检测的

效能. 说明PIVKA-II联合AFP在HBV感染者HCC早期筛查中具有重要意义.

3.4 AFP阴性HCC患者的PIVKA-II和AFP联合检测意义更大 临床发现, AFP在CHB、肝炎后肝硬化、HBV相关肝衰竭患者中均有升高, 但因病情而异. 但如果发现AFP升高就需要考虑HCC. 基于此, AFP作为HBV感染者早期筛查HCC的指标. 但因AFP在转录水平上受多种因素调控, 约1/3的HCC患者血清AFP水平正常, 即所谓的AFP阴性HCC^[35]. 这类患者临床表现极不典型, 适宜手术、肝脏原位移植等治疗技术的小HCC所占比率大, 早发现、早诊断、早治疗可以显著提高治愈率, 减少复发率, 选择有效的联合检测技术具有重要意义. 最新研究^[36]显示, AFP阴性HCC患者PIVKA-II敏感性达92%. 既往研究结果提示, PIVKA-II在AFP阴性的HCC患者中的敏感性是46.2%^[37], Mita等^[27]PIVKA-II在AFP阴性的HCC患者中的敏感性为69%, Choi等^[22]对90例HCC患者血清进行对比检测发现, 有38例(占总患者人数的42.2%)患者AFP<20 μg/mL, 这通常在临床诊断中并不会引起医师的注意, 而PIVKA-II以40 mAU/mL为临界值判断, 其检出灵敏度可以达到95.9%. 4组研究PIVKA-II虽然在AFP阴性HCC中阳性率不同, 但均显示出PIVKA-II在AFP阴性HCC患者中的早期筛查HCC的优势, 说明AFP与PIVKA-II联合应用在诊断HCC患者的灵敏度和特异性平衡方面有优越性^[38,39]. 至于敏感性差距, 可能与HCC病因不同、入组病例一般情况不同有关.

3.5 PIVKA-II与HCC病情关系密切 PIVKA-II不但在HCC筛查中显示出优势, 而且与HCC分期与治疗效果有较好的相关性, 更在原发性HCC与转移性肝癌鉴别上具有优势. 在HCC、慢性肝病、继发性肝癌、其他肝脏病变和消化系统肿瘤等不同类型疾病的患者中检测PIVKA-II含量, 其中HCC患者中阳性率为77.3%, 其他分别为7.4%、23.2%、7.8%、7.9%^[40]. HCC患者的PIVKA-II值达到1000 mAU/mL, 其他疾病PIVKA-II仅约为50 mAU/mL^[41]. 而且, PIVKA-II也与HCC的分期相关, II、III和IV期HCC患者PIVKA-II的中位值分别为557.0、1788.5和8171.0 mAU/mL^[42], 对313例HCC患者检测发现, 肿瘤直径≥5 cm的患者PIVKA-II含量明显高于肿瘤直径小于

或等于5 cm的患者($P<0.01$); 同时PIVKA-II数值和肿瘤TNM分期呈正相关, TNM1期患者检测数值明显高于2、3期患者PIVKA-II检测数值^[43]。PIVKA-II滴度在观察治疗效果上也显示出一定的优势, 69例经过手术、肝动脉化学栓塞疗法和射频消融术治疗后病情有缓解的患者, 治疗前和治疗后PIVKA-II含量阳性的比例由76.8%降为14.5%^[26]。在HCC复发患者, PIVKA-II检测值达到455 mAU/mL, 而AFP处于正常水平^[43]。在HCC复发和肝内外转移预后上, PIVKA-II也显示出明显优势, 对180例小HCC患者回顾性分析发现, 术前PIVKA-II ≥ 200 mAU/mL成为HCC复发的独立危险因素^[44]。PIVKA-II的高血清水平反映HCC的侵袭性和组织血管浸润程度, 作为预测HCC肝外转移, 尤其是微小HCC转移的重要指标^[45]。对354例HCC患者进行研究发现, 76例在观察期内肿瘤肝外转移的患者, 其PIVKA-II ≥ 300 mAU/mL, 经Cox回归多因素分析发现, PIVKA-II为最显著的独立危险因子, 转移概率是PIVKA-II低组的3.7倍, 而同一时期AFP水平的差异并未影响病情进展^[46]。PIVKA-II在预测HCC肝内外转移方面具有的优势, 与PIVKA-II可以通过结合到激酶插入结构域受体, 刺激细胞增殖和血管内皮细胞的迁移, 这一方面为肿瘤迁移侵袭提供了条件, 另一方面通过检测PIVKA-II预判HCC转移的可能性^[47]。近期一项国内研究^[48]进一步证实, PIVKA-II用于诊断HCC灵敏度和特异性均优于AFP, 可以显著提高对HCC诊断的灵敏度和特异性。HCC是唯一被认可可以临床诊断的恶性肿瘤, 肿瘤标志物(PIVKA-II、AFP)联合影像学诊断居有非常重要的意义, 单纯肿瘤标志物不能作出HCC诊断。因此, PIVKA-II和/或AFP超过临界值时, 即使腹部超声无法检测到病变, 也需要实施更高灵敏度的检查如动态CT、MRI, 必要时需要进行增强CT、增强MRI检测; 如果仍为阴性要动态观察, 可能在观察过程中发现HCC病灶。通过PIVKA-II、AFP联合检测能更好更快地对HCC做出早期诊断, 并进而早期治疗, 规范治疗, 从而降低HCC复发、转移, 改善预后。

4 PIVKA-II在国内外指南中HCC筛查中的价值

鉴于PIVKA-II在HCC筛查中的敏感性、特异性, 众多的指南均将其列为HCC筛查的指标。

日本肝病学会建议HBV感染相关肝病每3-6 mo进行PIVKA-II联合AFP检测, 对于高危患者增加CT/MRI检查, 以进行肝癌的早期诊断^[49]。根据国内外研究成果, 以及早期筛查HCC的需要, 《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》和《慢性乙型肝炎防治指南(2015)》^[50,1]均将PIVKA-II列为HCC早期筛查指标。

5 展望

PIVKA-II在HCC早期诊断中的价值优于AFP, 而且PIVKA-II联合AFP在HCC早期诊断中的价值更大, 但由于原有检测制剂不稳定, 导致推广应用困难。近年来, 检测试剂的进步, 采用酶促化学发光免疫检测法检测PIVKA-II, 只需取少量血液即可以快速准确的测定PIVKA-II含量, 经济节约、安全有效, 有利于HCC的早发现、早诊断、早治疗、规范治疗, 并对HCC预后有一定指导意义, 将为我国HCC筛查发挥重要作用。

6 参考文献

- 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015). 中国病毒学杂志 2015; 5: 401-424
- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 徐靖宇, 江义霞, 谢睿, 金海, 文国容, 庾必光. NCX1在肝癌中的表达、调控Ca²⁺浓度及其对肝癌细胞增殖和迁移的影响. 中国癌症杂志 2016; 26: 735-742
- Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014; 384: 2053-2063 [PMID: 24954675 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60220-8]
- Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: the major impact of China. *Hepatology* 2014; 60: 2099-2108 [PMID: 25164003 DOI: 10.1002/hep.27406]
- 辛文瀚, 罗萍. PIVKA-II用于肝癌诊疗的研究进展. 检验医学与临床杂志 2016; 13: 991-993
- Jia X, Liu J, Gao Y, Huang Y, Du Z. Diagnosis accuracy of serum glypican-3 in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review with meta-analysis. *Arch Med Res* 2014; 45: 580-588 [PMID: 25446613 DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.11.002]
- Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Kanke F, Satomura S. Clinical utility of highly sensitive Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with alpha-fetoprotein ≤ 20 ng/mL. *Cancer Sci* 2011; 102: 1025-1031 [PMID: 21244578 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01875.x]

应用要点

本文综述了应用PIVKA-II在HBV感染者中早期筛查HCC的价值, 其在HCC筛查中有较高敏感性和特异性, 对AFP阴性HCC价值更高, 将PIVKA-II与AFP联合, 可提高在HBV感染者中早期筛查HCC的效果, 达到早发现、早诊断、早治疗、科学判断预后, 应用前景广泛。

■名词解释

异常凝血酶: 脱γ羧基凝血酶原的简称, 既往认为与维生素K缺乏有关, 故称为维生素K缺乏诱导的蛋白质(PIVKA-II), PIVKA-II与正常凝血酶原的区别在于其氨基酸特定位置上的谷氨酸残基未经羧基化。目前证实, PIVKA-II是HCC细胞自身的产物。

- 10 汤昭猷. 现代肿瘤学. 第3版. 上海: 复旦大学出版社, 2012: 345
- 11 Inagaki Y, Tang W, Makuuchi M, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker des-γ-carboxyprothrombin. *Liver Int* 2011; 31: 22-35 [PMID: 20874725 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02348.x]
- 12 Okuda H, Obata H, Nakanishi T, Furukawa R, Hashimoto E. Production of abnormal prothrombin (des-gamma-carboxy prothrombin) by hepatocellular carcinoma. A clinical and experimental study. *J Hepatol* 1987; 4: 357-363 [PMID: 3036940 DOI: 10.1016/S0168-8278(87)80546-9]
- 13 Fujiyama S, Morishita T, Sagara K, Sato T, Motohara K, Matsuda I. Clinical evaluation of plasma abnormal prothrombin (PIVKA-II) in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1986; 33: 201-205 [PMID: 2433199]
- 14 Lefrère JJ, Gozin D, Soulier JP, Bettan L, Mavrier P, Dhumeaux D, Guillaumont M, Leclercq M. Specificity of increased des-gamma-carboxyprothrombin in hepatocellular carcinoma after vitamin K1 injection. *J Hepatol* 1987; 5: 27-29 [PMID: 2821104 DOI: 10.1016/S0168-8278(87)80057-0]
- 15 Shah DV, Engelke JA, Suttie JW. Abnormal prothrombin in the plasma of rats carrying hepatic tumors. *Blood* 1987; 69: 850-854 [PMID: 3814818]
- 16 Kim HS, Park JW, Jang JS, Kim HJ, Shin WG, Kim KH, Lee JH, Kim HY, Jang MK. Prognostic values of alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence or antagonist-II in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 482-488 [PMID: 19197197 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318182015a]
- 17 Truong BX, Yano Y, VAN VT, Seo Y, Nam NH, Trach NK, Utsumi T, Azuma T, Hayashi Y. Clinical utility of protein induced by vitamin K absence in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Biomed Rep* 2013; 1: 122-128 [PMID: 24648907 DOI: 10.3892/br.2012.4]
- 18 朱宇, 王海, 王宏洁, 王懋杰, 韩彬彬, 张春, 李学祥, 杜君, 齐军. 血清PIVKA-II在肝癌诊断中的应用. *临床和实验医学杂志* 2014; 13: 513-516
- 19 Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, Kume Y, Ikeda H, Norman GL, Shums Z, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N. AFP, AFP-L3, DCP, and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HCC. *J Gastroenterol* 2010; 45: 1272-1282 [PMID: 20625772 DOI: 10.1007/s00535-010-0278-5]
- 20 奥田博明. 肝細胞癌と異常プロトロンビンPIVKA-II. *肝胆膵* 1987; (14): 759
- 21 李俊利, 尚佳, 宁会彬, 郭恩恩, 何佳. PIVKA-II在肝细胞癌诊断及预后判断中的作用. *临床肝胆病杂志* 2017; 33: 171-174
- 22 Choi JY, Jung SW, Kim HY, Kim M, Kim Y, Kim DG, Oh EJ. Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA-II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 339-346 [PMID: 23372355 DOI: 10.3748/wjg.v19.i3.339]
- 23 Seo SI, Kim HS, Kim WJ, Shin WG, Kim DJ, Kim KH, Jang MK, Lee JH, Kim JS, Kim HY, Kim DJ, Lee MS, Park CK. Diagnostic value of PIVKA-II and alpha-fetoprotein in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3928-3935 [PMID: 25852278 DOI: 10.3748/wjg.v21.i13.3928]
- 24 廖远泉. PIVKA-II检验诊断肝细胞癌的临床应用(日文译文). *临床检验杂志(电子版)* 2012; 1: 116-118
- 25 Park H, Kim SU, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Chon CY, Han KH, Seong J. Clinical usefulness of double biomarkers AFP and PIVKA-II for subdividing prognostic groups in locally advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2014; 34: 313-321 [PMID: 23895043 DOI: 10.1111/liv.12274]
- 26 Sakon M, Monden M, Goto M, Kanai T, Umeshita K, Endo W, Mori T. The clinical significance of PIVKA-II determination in patients with hepatocellular carcinoma: a comparative study with alpha-fetoprotein. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1990; 91: 588-593 [PMID: 1696680]
- 27 Mita Y, Aoyagi Y, Yanagi M, Suda T, Suzuki Y, Asakura H. The usefulness of determining des-gamma-carboxy prothrombin by sensitive enzyme immunoassay in the early diagnosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 1643-1648 [PMID: 9576283 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19980501)82:9<1643::AID-CNCR8>3.0.CO;2-B]
- 28 黄述婧, 姜菲菲, 王颖, 于艳华, 姜金丽. AFP与PIVKA-II联合检测在原发性肝癌诊断中的应用研究. *标记免疫分析与临床杂志* 2016; 23: 1134-1138, 1128
- 29 毛艳红. PIVKA-II联合AFP对原发性肝癌的诊断价值. *肝脏杂志* 2016; 21: 1056-1059
- 30 秦燕, 肖毅, 王曦, 彭燕, 谢静, 曲长青, 赵鑫. AFP、PIVKA联合AFP-L3诊断肝硬化患者合并肝癌的价值研究. *成都医学院学报* 2016; 11: 585-588, 591
- 31 季婷婷, 林纳, 徐芳, 金晓昇, 应卫星. PIVKA-II在原发性肝癌中的诊断价值. *肝胆胰外科杂志* 2015; 27: 315-317
- 32 Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, Morgan TR, Kim HY, Lee WM, Bonkovsky HL, Dienstag JL. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010; 138: 493-502 [PMID: 19852963 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.10.031]
- 33 Sharma B, Srinivasan R, Chawla YK, Kapil S, Saini N, Singla B, Chakraborty A, Kalra N, Duseja A, Dhiman RK. Clinical utility of prothrombin induced by vitamin K absence in the detection of hepatocellular carcinoma in Indian population. *Hepatol Int* 2010; 4: 569-576 [PMID: 21063479 DOI: 10.1007/s12072-010-9186-2]
- 34 Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, Kudo M, Lee JM, Choi BI, Poon RT, Shiina S, Cheng AL, Jia JD, Obi S, Han KH, Jafri W, Chow P, Lim SG, Chawla YK, Budihusodo U, Gani RA, Lesmana CR, Putranto TA, Liaw YF, Sarin SK. Asian Pacific

- Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2010; 4: 439-474 [PMID: 20827404 DOI: 10.1007/s12072-010-9165-7]
- 35 王静, 石明伟, 张侠. 甲胎蛋白阴性原发性肝癌诊断进展. *医学综述杂志* 2016; 22: 269-273
 - 36 林莺莺, 陈燕, 陈岩松, 胡敏华, 周旭升, 罗玲清. 异常凝血酶原(PIVKA)检测在肝细胞癌中的临床价值. *现代免疫学杂志* 2015; 35: 328-333, 327
 - 37 Ha TY, Hwang S, Kim KH, Lee YJ, Ahn CS, Moon DB, Song GW, Park KM, Kim N, Lee SG. Expression pattern analysis of hepatocellular carcinoma tumor markers in viral hepatitis B and C patients undergoing liver transplantation and resection. *Transplant Proc* 2014; 46: 888-893 [PMID: 24767373 DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.12.037]
 - 38 Okuda H, Nakanishi T, Takatsu K, Saito A, Hayashi N, Yamamoto M, Takasaki K, Nakano M. Comparison of clinicopathological features of patients with hepatocellular carcinoma seropositive for alpha-fetoprotein alone and those seropositive for des-gamma-carboxy prothrombin alone. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1290-1296 [PMID: 11903749 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02610.x]
 - 39 濮珏彪, 王学锋, 彭奕冰. 血清异常凝血酶原检测在原发性肝癌临床诊断中的应用. *检验医学杂志* 2014; 29: 270-273
 - 40 Kuromatsu R, Tanaka M, Shimauchi Y, Shimada M, Tanikawa K, Watanabe K, Yokoo T. Usefulness of ED036 kit for measuring serum PIVKA-II levels in small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 1997; 32: 507-512 [PMID: 9250899 DOI: 10.1007/BF02934091]
 - 41 Suh SW, Lee KW, Lee JM, You T, Choi Y, Kim H, Lee HW, Lee JM, Yi NJ, Suh KS. Prediction of aggressiveness in early-stage hepatocellular carcinoma for selection of surgical resection. *J Hepatol* 2014; 60: 1219-1224 [PMID: 24548529 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.027]
 - 42 Kim DY, Paik YH, Ahn SH, Youn YJ, Choi JW, Kim JK, Lee KS, Chon CY, Han KH. PIVKA-II is a useful tumor marker for recurrent hepatocellular carcinoma after surgical resection. *Oncology* 2007; 72 Suppl 1: 52-57 [PMID: 18087182 DOI: 10.1159/000111707]
 - 43 Rodriguez-Perálvarez M, Luong TV, Andreana L, Meyer T, Dhillon AP, Burroughs AK. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 325-339 [PMID: 23149850 DOI: 10.1245/s10434-012-2513-1]
 - 44 Kim JM, Hyuck C, Kwon D, Joh JW, Lee JH, Paik SW, Park CK. Protein induced by vitamin K antagonist-II (PIVKA-II) is a reliable prognostic factor in small hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2013; 37: 1371-1378 [PMID: 23443153 DOI: 10.1007/s00268-013-1966-0]
 - 45 Bae HM, Lee JH, Yoon JH, Kim YJ, Heo DS, Lee HS. Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II production is a strong predictive marker for extrahepatic metastases in early hepatocellular carcinoma: a prospective evaluation. *BMC Cancer* 2011; 11: 435 [PMID: 21985636 DOI: 10.1186/1471-2407-11-435]
 - 46 Ertle JM, Heider D, Wichert M, Keller B, Kueper R, Hilgard P, Gerken G, Schlaak JF. A combination of α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin is superior in detection of hepatocellular carcinoma. *Digestion* 2013; 87: 121-131 [PMID: 23406785 DOI: 10.1159/000346080]
 - 47 Fujikawa T, Shiraha H, Ueda N, Takaoka N, Nakanishi Y, Matsuo N, Tanaka S, Nishina S, Suzuki M, Takaki A, Sakaguchi K, Shiratori Y. Des-gamma-carboxyl prothrombin-promoted vascular endothelial cell proliferation and migration. *J Biol Chem* 2007; 282: 8741-8748 [PMID: 17255102 DOI: 10.1074/jbc.M609358200]
 - 48 沈聪龙, 郑丽萍. 血清PIVKA-II、AFP联合检测在肝癌诊断中的应用. *中国现代医生杂志* 2016; 54: 21-23
 - 49 建石良介. 肝細胞癌と異常プロトロンビンPIVKA-II. *日本医学介绍* 2005; 26: 51
 - 50 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版). *临床肿瘤学杂志* 2011; 16: 929-946

同行评价

我国是HBV感染大国,也是HCC发病大国。HBV感染是HCC的主要致病原因,在HBV感染者中筛查HCC的重要性不言而喻。本文通过文献综述的方法,介绍PIVKA-II与AFP联合在HBV感染者中早期筛查HCC的重要价值,以及PIVKA-II在HCC预后判断中的价值,对指导临床应用已有研究成果,规范HCC诊治具有重要意义。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

