

·综述 General review·

异常凝血酶原在肝癌临床诊疗中的应用价值

余微微, 李秋艳, 罗云程, 虞希祥

【摘要】 原发性肝癌(PHC)是我国最常见的恶性肿瘤之一,在全球的发病率和病死率也居高位。尽管肝癌诊断和治疗技术正在不断完善,肝癌的预后仍不甚理想。原因主要在于肝癌的早期检出率较低,使得根治性措施难以实施。血清异常凝血酶原(PIVKA)-II 是近年来国内外学者广泛关注的血清学标志物。本文综合介绍其在肝癌诊断、疗效评价、预后监测等方面的临床应用。

【关键词】 原发性肝癌;血清学标志物;异常凝血酶原;临床价值

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2021)-11-1193-04

Application of PIVKA-II in clinical diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma YU Weiwei, LI Qiuyan, LUO Yuncheng, YU Xixiang. Department of Interventional Vascular Surgery, Wenzhou Municipal Third Clinical College, Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang Province 325000, China

Corresponding author: YU Xixiang, E-mail: yudsa@126.com

【Abstract】 Primary hepatocellular carcinoma (PHC) is one of the most common malignant tumors in China, and its morbidity and mortality are quite high in the world. Although the diagnosis and treatment methods of PHC have been constantly improved, its prognosis remains unsatisfactory. The main reason is that the early detection rate of PHC is low, which makes radical treatment difficult to be implemented. Protein induced by vitamin K absence or antagonist II (PIVKA-II) is a new serological marker that has been widely concerned by domestic and foreign scholars in recent years. This paper aims to make a comprehensive introduction about its clinical application in the diagnosis, efficacy evaluation, prognosis monitoring of PHC. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 1193-1196)

【Key words】 primary hepatocellular carcinoma; serological marker; PIVKA-II; clinical value

原发性肝癌(PHC)是我国常见的恶性肿瘤之一。根据 2018 年 WHO 全球癌症报告,PHC 在全球发病率和病死率分别位居第 6 位和第 3 位^[1]。肝细胞癌(HCC)是 PHC 组织学上最常见的类型。PHC 的发生发展与多种因素有关,在我国以 HBV 的慢性感染最为常见^[2]。PHC 起病隐匿,早期症状不明显,临床上约 2/3 患者确诊时已是中晚期^[3],仅少数适合根治性手术切除,预后较差。因此,早期筛查和诊断对降低 PHC 高病死率、提高远期生存率具有重要意义。AFP 是目前应用于监测和诊断肝癌最广泛的血清标志物,其灵敏度为 40%~65%,特异度为 76%~96%^[4],早期诊断价值有限。自 1984 年 Lieberman 等^[5]首次提出血清异常凝血酶原(protein induced by

vitamin K absence or antagonist,PIVKA)-II 可作为 PHC 的血清学标志物以来,PIVKA-II 逐渐成为国内外研究的热点,近年来被列入多个国家的临床推荐指南^[6-7]。本文将从诊断、疗效、预后等方面综合介绍 PIVKA-II 在临床上的应用价值。

1 PIVKA-II 定义及来源

PIVKA-II 又称为脱- γ -羧基凝血酶原(des-gamma-carboxy prothrombin,DCP)。凝血酶原即凝血因子 II,是由肝脏合成的维生素 K 依赖的凝血因子。生理条件下,凝血酶原中所有的谷氨酸残基在肝细胞内全部羧化为 γ -羧基谷氨酸,转化为正常的凝血酶原。整个羧化过程需要维生素 K 作为辅酶参与其中。当

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.11.025

基金项目:浙江省医药卫生科学研究项目(2019KY663)、温州市科技计划项目(Y20140390、Y20180182)

作者单位:325000 浙江 温州医科大学温州市第三临床学院介入血管外科(俞微微、罗云程、虞希祥);成都京东方医院甲状腺乳腺外科(李秋艳)

通信作者:虞希祥 E-mail: yudsa@126.com

机体缺乏维生素 K 或应用维生素 K 拮抗剂时,凝血酶原前体羧化不足,从而形成大量 PIVKA-Ⅱ^[8]。PHC 患者 PIVKA-Ⅱ也有明显的升高,具体机制尚未明确,有研究猜测 PIVKA-Ⅱ的升高可能与 γ -羧基凝血酶原转录后表达异常和过多的凝血酶原前体产生有关^[9]。

2 PIVKA-Ⅱ诊断 PHC 的价值

目前 PHC 早期筛查手段主要包括超声检查和血清学检查。欧洲肝病学会(EASL)指南推荐超声监测周期为 6 个月^[10]。然而超声检查受到超声设备和操作者技术差异的限制,对 <1 cm 的 PHC 小结节检出率较低^[11-12]。因此,血清学检查可能是筛查早期 PHC 的效益更高、更为便捷、客观的方法。AFP 是目前应用最广泛的血清学标志物,然而 AFP 在临床应用中仍有许多不足之处:部分 PHC 晚期患者 AFP 始终不见增高;慢性肝炎、肝硬化等慢性肝脏疾病患者及某些生殖系统肿瘤中也存在一定的增高^[3]。因此欧洲国家已不再推荐 AFP 作为肝癌早期筛查中定期监测的指标^[10]。

目前诊断 PHC 时,PIVKA-Ⅱ和 AFP 最为常用的临界值分别是 40 mAU/mL、20 μ g/mL。Li 等^[13]对 49 篇 AFP 及 PIVKA-Ⅱ诊断 PHC 的研究进行 meta 分析,结果显示 PIVKA-Ⅱ诊断 PHC 的灵敏度优于 AFP。而 Xing 等^[3]的 meta 分析则是从肿瘤大小、患者种群及病因三方面综合比较 PIVKA-Ⅱ和 AFP,所有结果进一步证实了 PIVKA-Ⅱ的诊断优越性,受试者工作特征曲线的曲线下面积(AUC)为 0.856 和 0.770。目前学术界较为肯定的观点是 PIVKA-Ⅱ和 AFP 的表达水平与肿瘤大小呈明显的正相关^[14-17]。Ricco 等^[18]对不同慢性肝脏疾病人群中 PHC 患者的 PIVKA-Ⅱ、AFP 水平差异进行分析对比,结果显示,在任何人群中,PIVKA-Ⅱ水平与肿瘤大小均存在显著相关性,而 AFP 仅在慢性乙肝病毒人群表现出相关性。早期肝癌不仅临床表现不明显,各项检查包括 PIVKA-Ⅱ和 AFP 也相对不敏感,进一步加大了诊断筛查难度。实际工作中,临床上更需要的是在肝炎、肝硬化及肝脏相关良性疾病中筛查早期肝癌。对于早期 PHC 和 AFP 不增高的 PHC,PIVKA-Ⅱ在诊断中也显示出优势。约 70% 的 AFP 阴性的 HBV 相关肝癌患者血清中 PIVKA-Ⅱ水平异常升高^[3]。因此可以认为 PIVKA-Ⅱ可弥补 AFP 在诊断 HBV 相关肝癌上的不足。Wang 等^[15]研究报道了 PIVKA-Ⅱ在乙肝相关性 PHC 的早期诊断价值,结果显示

PIVKA-Ⅱ以临界值 32.09 mAU/mL 检测 AFP 阴性肝癌,诊断灵敏度和特异度分别为 51.02% 和 84.47%;检测早期肝癌时,诊断灵敏度和特异度分别为 54.61% 和 81.92%。该研究还发现 PIVKA-Ⅱ在肝硬化群体中诊断 PHC 能力高于 AFP,在无肝硬化的慢性肝病群体中情况则相反。吴玉英等^[8]分别检测 1 599 例患者血清标本的 PIVKA-Ⅱ以及血浆凝血酶原时间(其中 HCC 组 202 例,慢性肝病组 1 288 例,健康对照组 109 例),结果显示 PIVKA-Ⅱ诊断 HCC 的灵敏度为 95.05%,特异度在健康组、慢性肝病组和总人群中分别为 98.17%,90.30% 和 90.91%。由于 PIVKA-Ⅱ缺乏正常凝血因子的功能,而 PHC 患者中的 PIVKA-Ⅱ增高机制尚未明确,吴玉英等^[8]认为 PHC 患者的 PIVKA-Ⅱ升高多不伴有凝血酶原时间延长,此可作为与慢性肝炎的鉴别要点。总体而言,对于大多数人群,PIVKA-Ⅱ在 PHC 的诊断尤其是早期诊断中展现出较大的优势,诊断效能优于目前临床上最为常用的 AFP,同时 PIVKA-Ⅱ水平可以反映肿瘤发展进程,为临床工作中的肿瘤分期、诊疗计划的制订提供参考依据。临床上选择 PIVKA-Ⅱ进行肿瘤筛查时,注意首先排除维生素 K 缺乏、饮酒或者服用华法林等抗凝剂的情况,以免造成误诊。

3 PIVKA-Ⅱ联合其他肿瘤标志物的诊断价值

目前,尽管 AFP 是最为常用检测肝癌时的肿瘤标志物,但其诊断效能未能达到理想状态。PIVKA-Ⅱ在诊断 PHC 上虽略有优势,但 PIVKA-Ⅱ诊断早期肝癌、AFP 阴性肝癌的灵敏度仅 50% 左右^[15],PIVKA-Ⅱ与 AFP 水平无明显相关性或仅存在弱相关^[19-20],因此,联合二者诊断肝癌临床获益可能较单独检测更大。根据 Li 等^[7]报道,在肝硬化人群中,PIVKA-Ⅱ+AFP 联合诊断早期 HCC 效果优于二者单独使用(联合后 AUC 为 0.94,灵敏度为 81.1%,特异度为 91.4%)。这一结论与诸多学者^[9,16-18,21]的研究一致。

联合应用多项肿瘤标志物有望提高诊断能力。临床上用于诊断 PHC 的肿瘤标志物主要有 AFP、PIVKA-Ⅱ、甲胎蛋白异质体(AFP-L3)、高尔基体 73(GP73)、 α -L-岩藻糖苷酶(α -L-fucosidase,AFU)、磷脂酰基醇蛋白聚糖-3(glypican-3,GPC-3)等^[4]。临床上较为常用的联合方案为 PIVKA-Ⅱ、AFP、AFP-L3 三者联合。Qi 等^[22]对 PIVKA-Ⅱ、AFP、AFP-L3、CEA 在诊断肝癌的价值上进行对比研究并得出结论:相比其他两两联合或单独检测方案,联合 PIVKA-Ⅱ

和 AFP-L3 检测 PHC 的效能最佳。胡仁智等^[23]对 PIVKA-Ⅱ、AFP、AFP-L3 三种指标各种联合方案进行比较,结果显示 PIVKA-Ⅱ和 AFP 并联检测时灵敏度最高,用于人群筛查可降低漏诊率,而三者串联检测则获得最高的特异度,用于 PHC 高危人群的良恶性疾病鉴别诊断可降低误诊率。尚有研究表明,PIVKA-Ⅱ、AFP、AFP-L3 检测水平变化可作为 PHC 疗效和预后的有效指标,患者血清 AFP 水平高,PIVKA-Ⅱ、AFP-L3 降低预示着预后较好,生存率较高^[24]。许多 miRNA 参与了肿瘤的发展,其组织和血清学水平可以用作肿瘤的诊断标记。相关研究指出联合 miR-363-5p 和 miR-765 可显著提高 PIVKA-Ⅱ在 AFP 阴性 HCC 的诊断价值(AUC:0.930,灵敏度/特异度:79.4%/95.4%)^[25]。

4 PIVKA-Ⅱ评估疗效的价值

PHC 治疗上主张早期行外科手术完整切除肿瘤组织,并尽可能保留正常的肝组织,以免肝功能受损。对于 PHC 患者来说,理想的术后状态应是实现远期生存,同时无 PHC 的复发。然而临床上中晚期患者占较大比例,治疗效果不佳^[3]。李冬玲等^[16]发现 PHC 患者接受短期治疗后,血清 PIVKA-Ⅱ水平明显下降($Z=-3.99, P<0.001$),且下降幅度显著大于 AFP,结论与胡晓菲等^[9]的研究一致。吴洋洋等^[19]报道经射频消融后好转组 PIVKA-Ⅱ、AFP 水平明显低于进展组,且对于 AFP 阴性的肝癌患者,PIVKA-Ⅱ评估射频消融术后疗效较 AFP 更具优势。闫乐乐等^[26]的回顾性研究借助 mRECIST 标准分析血清标志物水平变化与疗效之间的关系,发现其与 Δ PIVKA-Ⅱ、 Δ AFP 呈明显的负相关,HCC 患者 TACE 术后 PIVKA-Ⅱ、AFP 水平下降值越大,对应的 mRECIST 标准疗效越好,所获得的临床治疗效果越好。因此,PIVKA-Ⅱ和 AFP 均可较好地反映 PHC 患者的临床治疗效果,并且前者的预测价值优于后者。

5 PIVKA-Ⅱ评估预后的价值

国内研究表明,术前高水平 PIVKA-Ⅱ患者的 1、2、3 年生存率分别为 56%、28%、16%,明显低于低水平 PIVKA-Ⅱ患者(73%、54%、46%)^[27]。高水平 PIVKA-Ⅱ往往提示预后不佳。Lai 等^[28]对 3 篇有关 PIVKA-Ⅱ评估肝移植术后预后的临床价值的研究文献进行 meta 分析,结果显示术前 PIVKA-Ⅱ水平达到 300~450 mAU/mL 时,复发风险增加 5 倍,且

PIVKA-Ⅱ升高与无疾病生存时间(DFS)缩短显著相关($HR:5.04, P<0.001$)。Shimada 等^[29]选取了 584 例单发、直径<10 cm 的 PHC,评价 PHC 预后及临床病理特征,研究标志物水平与预后因素之间的关系,研究表明 PIVKA-Ⅱ ≥ 120 mAU/mL 能导致无复发生存时间(RFS)缩短,从而增加复发风险(对 OS 无明显影响)。姚明解等^[27]的研究分析了影响 HBV 感染相关肝癌患者生存的因素,结果显示术前高水平 PIVKA-Ⅱ(≥ 2855 AU/L)、AFP(≥ 64.60 μ g/L)、门静脉癌栓,包膜不完整为 HBV 感染相关肝癌患者预后的独立危险因素。无上述危险因素的患者多有较好的预后,并且随着危险因素个数的增加,患者术后的生存时间越短、生存率越低。Suh 等^[30]报道了 PIVKA-Ⅱ、AFP 和 PET CT 联合对肝移植术后患者预后监测价值,术前 PIVKA-Ⅱ ≥ 100 mAU/mL、AFP ≥ 100 μ g/L、PET CT 具备阳性征象的患者术后均复发 HCC,而不具备 3 种因素的人群中复发率仅为 11.1%。PIVKA-Ⅱ水平与肿瘤侵袭性和转移性相关。Ma 等^[20]的一项 117 例肝切除术后 HBV 相关 HCC 的研究中,单因素和多因素分析结果均提示术前 PIVKA-Ⅱ水平与微血管侵犯(MVI)和 Ki67 高表达显著相关($HR:3.77/2.99, P=0.014/0.020$),并且二者均为明确的 HCC 肿瘤复发和死亡相关因素。而较大的肿瘤(>5 cm)和晚期肿瘤更有可能出现血清 PIVKA-Ⅱ高水平表达。董静肖等^[17]在比较 PIVKA-Ⅱ和 AFP 诊断 HCC 的价值的同时,对二者与门静脉癌栓形成的关系也进行了探索;发现门静脉癌栓形成的 HCC 组 PIVKA-Ⅱ和 AFP 显著高于未形成组,因此认为 PIVKA-Ⅱ与肿瘤的转移存在一定的关系。PIVKA-Ⅱ不仅可以预测肿瘤发生发展情况,还可评估患者病情的严重程度,从而有利于实施个体化治疗策略,改善患者生活质量,延长患者术后生存期。

综上所述,PIVKA-Ⅱ在肝癌的诊断、疗效监测和预后评估上均有着良好的临床应用价值。通过联合 PIVKA-Ⅱ和其他肿瘤标志物(AFP、AFP-L3 等)可有效提高肝癌的检出率,从而实现早诊断、早治疗,改善患者的预后。关于 PIVKA-Ⅱ在肝癌中升高的具体机制及其在肝癌高危人群中的应用方面的研究相对较少,这些将是未来关注的热点。

[参考文献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics

- 2018;GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68: 394-424.
- [2] 张明媛, 牛俊奇. 东方国家原发性肝癌发病趋势及影响因素[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34:1399-1402.
- [3] Xing H, Zheng YJ, Han J, et al. Protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ versus alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review with meta-analysis[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2018, 17: 487-495.
- [4] 徐海峰, 杨华瑜, 张宏冰, 等. 改变肝癌早期诊断和治疗现状的新肝癌血清标志物[J]. 基础医学与临床, 2008, 28:104-108.
- [5] Lieberman HA, Furie BC, Tong MJ, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 1984, 310: 1427-1431.
- [6] 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 更新版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2015, 8:481-503.
- [7] Li T, Li H, Wang A, et al. Development and validation of a simple model for detection of early hepatocellular carcinoma in a liver cirrhosis cohort[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 9379-9386.
- [8] 吴玉英, 王秀丽, 黄春色, 等. 血清异常凝血酶原及血浆凝血酶原时间联合检测在肝细胞癌诊断中的应用[J]. 实验与检验医学, 2019, 37:15-17, 22.
- [9] 胡晓菲, 於建鹏, 王钢胜. PIVKA-Ⅱ 和 AFP 在原发性肝癌中的诊断和疗效监测中的临床应用价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16:1473-1476.
- [10] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69: 182-236.
- [11] Luo P, Liang C, Zhang X, et al. Identification of long non-coding RNA ZFAS1 as a novel biomarker for diagnosis of HCC[J]. Biosci Rep, 2018, 38: BSR20171359.
- [12] Monfardini L, Orsi F, Caserta R, et al. Ultrasound and cone beam CT fusion for liver ablation: technical note[J]. Int J Hyperthermia, 2018, 35: 500-504.
- [13] Li C, Zhang Z, Zhang P, et al. Diagnostic accuracy of des-gamma-carboxy prothrombin versus α -fetoprotein for hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. Hepatol Res, 2014, 44: E11-E25.
- [14] Wang Q, Chen Q, Zhang X, et al. Diagnostic value of gamma-glutamyltransferase/aspartate aminotransferase ratio, protein induced by vitamin K absence or antagonist Ⅱ, and alpha-fetoprotein in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25: 5515-5529.
- [15] Wang X, Zhang W, Liu Y, et al. Diagnostic value of prothrombin induced by the absence of vitamin K or antagonist-Ⅱ (PIVKA-Ⅱ) for early stage HBV related hepatocellular carcinoma[J]. Infect Agent Cancer, 2017, 12: 47.
- [16] 李冬玲, 尹光凤, 张淑琼, 等. PIVKA-Ⅱ 和 AFP 在原发性肝癌的诊断和疗效监测的临床应用[J]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2019, 7:219-222.
- [17] 董静肖, 杨晓欢, 王琦, 等. 异常凝血酶原和甲胎蛋白对肝细胞癌诊断价值的比较研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26: 1633-1637.
- [18] Riccio G, Cavallone D, Cosma C, et al. Impact of etiology of chronic liver disease on hepatocellular carcinoma biomarkers[J]. Cancer Biomark, 2018, 21: 603-612.
- [19] 吴洋洋, 王爱平, 董岚, 等. 异常凝血酶原评价射频消融术治疗原发性肝癌疗效的价值[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27: 4033-4036.
- [20] Ma XL, Zhu J, Wu J, et al. Significance of PIVKA-Ⅱ levels for predicting microvascular invasion and tumor cell proliferation in Chinese patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2018, 15: 8396-8404.
- [21] 周淑燕, 卓传尚, 柳丽娟, 等. PIVKA-Ⅱ 和 AFP 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32:69-71, 76.
- [22] Qi F, Zhou A, Yan L, et al. The diagnostic value of PIVKA-Ⅱ, AFP, AFP-L3, CEA, and their combinations in primary and metastatic hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34: e23158.
- [23] 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]. 中华肝病杂志, 2019, 27:634-637.
- [24] 谈艳芳, 刘利洪, 袁成良. 原发性肝癌术后甲胎蛋白异质体及异常凝血酶原的测值改变结果分析[J]. 吉林医学, 2019, 40: 2474-2476.
- [25] Tian Z, Yu T, Wei H, et al. Clinical value of LHPP-associated microRNAs combined with protein induced by vitamin K deficiency or antagonist-Ⅱ in the diagnosis of alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34: e23071.
- [26] 闫乐乐, 倪才方, 李智, 等. 肝细胞癌患者经肝动脉化疗栓塞术后 AFP、脱- γ -羧基凝血酶原水平的变化及其对治疗效果的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35:109-113.
- [27] 姚明解, 陈华楠, 钱相君, 等. 乙型肝炎病毒感染相关肝癌患者术前异常凝血酶原和甲胎蛋白水平对其预后影响的研究[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39:640-643.
- [28] Lai Q, Iesari S, Levi Sandri GB, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin in hepatocellular cancer patients waiting for liver transplant: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Biol Markers, 2017, 32: e370-e374.
- [29] Shimada S, Kamiyama T, Yokoo H, et al. Prognoses and clinicopathological characteristics for hepatocellular carcinoma originating from the caudate lobe after surgery[J]. World J Surg, 2019, 43: 1085-1093.
- [30] Suh KS, Lee HW. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma: how far can we go?[J]. Hepat Oncol, 2015, 2: 19-28.

(收稿日期:2020-06-14)

(本文编辑:俞瑞纲)