

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.29.019
文章编号: 1005-8982 (2017) 29-0090-04

血清异常凝血酶原在肝细胞癌诊断中的疗效分析

刘宓, 钟银雪, 王伟, 刘脩

(贵州省肿瘤医院 检验科, 贵州 贵阳 550004)

摘要: 目的 探讨异常凝血酶原 (PIVKA-II) 在肝细胞癌 (HCC) 诊断中的疗效分析。**方法** 收集 2014 年 9 月 -2015 年 1 月于贵州省肿瘤医院收治的 HCC 患者 84 例、其他恶性肿瘤患者 54 例、慢性乙肝患者 88 例及乙肝表面抗原阴性和肝功能正常者 39 例, 采用化学发光 / 酶联免疫技术检测血清 PIVKA-II 和甲胎蛋白 (AFP)。**结果** HCC 组血清 PIVKA-II 和 AFP 水平高于其余各组, PIVKA-II 与 AFP 联合检测用于疾病诊断的敏感性为 90.50%, 优于单独诊断。**结论** 血清 PIVKA-II 的检测在 HCC 的诊断中具有较高的临床价值, 该项目可以作为 AFP 检测的补充, 两者联合检测可提高 HCC 的诊断效率。

关键词: 癌; 肝细胞; 异常凝血酶原; 甲胎蛋白

中图分类号: R446.62

文献标识码: A

Clinical value of serum abnormal prothrombin in diagnosis of hepatocellular carcinoma

Mi Liu, Yin-xue Zhong, Wei Wang, Xiao Liu

(Clinical Laboratory, Tumor Hospital of Guizhou Province, Guiyang, Guizhou 550004, China)

Abstract: Objective To discuss the clinical value of serum prothrombin induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) in diagnosing hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** This study recruited 84 patients with HCC, 54 patients with other malignant tumors (including lung cancer, endometrial cancer, appendix mucous adenocarcinoma, etc), 88 chronic hepatitis patients, and 39 patients with negative hepatitis B surface antigen (HBsAg) and normal liver function in Tumor Hospital of Guizhou Province from September 2014 to January 2015. The serum levels of PIVKA-II and alpha-fetoprotein (AFP) were measured by chemiluminescence enzyme technique. Their data were analyzed by SPSS17.0. **Results** The serum levels of PIVKA-II and AFP in the HCC group were higher than those in other groups. The combination of PIVKA-II and AFP was better than single use, the sensitivity of combination of PIVKA-II and AFP was 90.50%. **Conclusions** Serum PIVKA-II detection has higher clinical value for diagnosis of HCC. It can be used as a supplement to AFP detection. Joint PIVKA-II and AFP detection can improve the diagnosis efficiency of HCC.

Keywords: hepatocellular carcinoma; abnormal prothrombin; alpha-fetoprotein

肝癌以肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 为主。在中国, HCC 患者人数占全世界 HCC 患者总数的 55%, 在城市最常见肿瘤中排第 2 位, 在农村最

常见肿瘤中排第 1 位^[1-2]。HCC 起病较隐匿, 死亡率高 (26.26/10 万人)^[3]。早期确诊 HCC, 可有效提高患者的生存期。

收稿日期: 2016-02-24

[通信作者] 王伟, E-mail: 13985020972@139.com; Tel: 13985020972

1984 年 LIEBMAN 等^[4]在 HCC 患者血浆中发现凝血酶原 (prothrombin induced by vitamin K absence or antagonist- II, PIVKA- II) 水平升高, 提出该种蛋白质可能作为 HCC 诊断的标志物。研究表明, PIVKA- II 可作为 HCC 诊断的补充, 与甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) 联合检测可提高诊断的敏感性和特异性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 9 月-2015 年 1 月于贵州省肿瘤医院收治的 HCC 患者 84 例做为 HCC 癌组。其中, 男性 56 例, 女性 28 例, 年龄中位数 51 岁 (41.3 ~ 61.8 岁)。选取同期本院收治的其它恶性肿瘤患者 (包括结肠癌、直肠癌、子宫内膜癌及阑尾粘液性腺癌等) 54 例作为其它恶性肿瘤组。其中, 男性 25 例, 女性 29 例, 年龄中位数 47 岁 (39.8 ~ 58.3 岁)。选取同期本院收治的乙肝表面抗原 (hepatitis b surface antigen, HBsAg) 阳性患者 88 例作为慢性乙肝组。其中, 男性 51 例, 女性 37 例年龄中位数 49 岁 (40 ~ 59.8 岁)。选取同期本院收治的 HBsAg 阴性同时肝功能正常者 39 例作为正常对照组。其中, 男性 17 例, 女性 22 例, 年龄中位数 46 岁 (38 ~ 61 岁)。各组间年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 所有肿瘤均由本院病理科确诊。

1.2 实验材料

血清 PIVKA- II 和 AFP 采用日本富士瑞必欧公司的 LUMIPULSE G1200W 全自动化学发光/酶联免疫分析及配套 PIVKA- II 和 AFP 试剂盒进行检测。标准品和质控品也为该公司生产的配套产品。

1.3 标本收集与保存

采集各组受试者的静脉血, 分离血清, 进行检测。如不能立即检测, 则将患者血清收集于离心管中置于 -20°C 冰箱保存备用。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS17.0 统计软件, 计量资料用中位数 (四分位间距) $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较用 H 检验; 两两比较用 Mann-Whitney U 检验, 相关分析用 Spearman 法。计数资料以率表示, 用 χ^2 检验。采

用受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC) 计算曲线下面积 (area under curve, AUC) 反应敏感性及特异性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 PIVKA- II 和 AFP 水平比较

各组间 PIVKA- II 和 AFP 比较, 采用 Kruskal-Wallis H 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); HCC 组与其他恶性肿瘤组、慢性乙肝组及正常对照组的血清 PIVKA- II 水平比较, 采用 Mann-Whitney U 检验, 差异有统计学意义 ($U = 302.5, 478.5$ 和 160.5 , 均 $P = 0.000$), HCC 组与其他恶性肿瘤组、慢性乙肝组及正常对照组的血清 AFP 水平比较, 采用 Mann-Whitney U 检验, 差异有统计学意义 ($U = 326.5, 536.0$ 和 215.5 , 均 $P = 0.000$), HCC 组血清 PIVKA- II 和 AFP 水平高于其余各组, 且乙肝阳性与否不影响 HCC 组和其他恶性肿瘤组 PIVKA- II 和 AFP 的水平; 对其他恶性肿瘤组、慢性乙肝组及正常对照组进行两两比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Spearman 等级相关分析血清 PIVKA- II 和 AFP 的呈正相关 ($r = 0.598$, $P = 0.000$)。见表 1。

2.2 各组血清 PIVKA- II 和 AFP 诊断 HCC 的 ROC-AUC 值比较

绘制 PIVKA- II 和 AFP 单独或联合诊断 HCC 的 ROC 曲线结果显示, 无论是 PIVKA- II 还是 AFP 都具有较好的诊断价值, 各组 PIVKA- II 的 AUC 均高于 AFP, 两者联合检测的 AUC 最高。见表 2 和附图。

2.3 各组 PIVKA- II 和 AFP 诊断 HCC 的敏感性与特异性比较

以所有组为对照, 40 mAU/ml 和 20 ng/ml 分别做为 PIVKA- II 和 AFP 的诊断切点, 统计血清 PIVKA- II、AFP 单独和联合用于诊断 HCC 的敏感性与特异性。单独 PIVKA- II 与 PIVKA- II + AFP 的敏感性比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.649$, $P = 0.546$), 单独 AFP 与 PIVKA- II + AFP 的敏感性比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.340$, $P = 0.034$), 两者联合诊断的诊断敏感性高于 AFP。各指标单独诊断与联合诊断的特异性比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3、4。

表 1 各组血清 PIVKA- II 和 AFP 的水平比较 M (P₂₅, P₇₅)

组别	PIVKA- II / (mAU/ml)	AFP/ (ng/ml)
HCC 组 (n=84)	3 561 (226.8, 57 520)	2 000 (35.02, 35 001.3)
其他恶性肿瘤组 (n=54)	20.0 (15.75, 25.0)	2.8 (2.08, 3.58)
慢性乙肝组 (n=88)	19.0 (16.3, 23.0)	2.8 (2.0, 4.2)
正常对照组 (n=39)	19.0 (15.0, 22.0)	2.6 (1.7, 4.4)
H 值	131.600	130.500
P 值	0.000	0.000

表 2 血清 PIVKA- II 和 AFP 单独或联合诊断 HCC 的 ROC-AUC 值

组别	PIVKA- II / (mAU/ml)	AFP/ (ng/ml)	PIVKA- II +AFP
HCC 组对所有组	0.938	0.929	0.950
HCC 组对其他恶性肿瘤组	0.933	0.928	0.942
HCC 组对慢性乙肝组	0.935	0.927	0.942
HCC 组对正常对照组	0.951	0.934	0.964

表 3 血清 PIVKA- II 和 AFP 的诊断敏感性和特异性

因素	PIVKA-AUC		AFP	
	敏感性 /%	特异性 /%	敏感性 /%	特异性 /%
HCC 对其它所有疾病	84.50	92.80	77.40	96.80
HCC 对恶性肿瘤	86.50	94.40	82.40	98.10
HCC 对乙肝阳性	86.50	90.90	82.40	96.60
HCC 对乙肝阴性	84.50	95.70	79.80	98.10

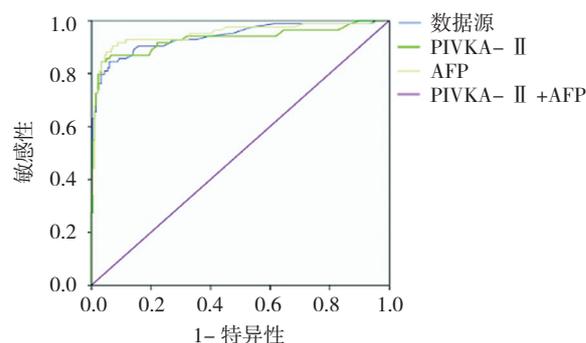
表 4 血清 PIVKA- II 和 AFP 诊断 HCC 的敏感性和特异性比较

因素	敏感性 /%	95%CI		特异性 /%	95%CI	
		下限	上限		下限	上限
PIVKA- II	84.5	0.74	0.91	92.8	0.89	0.96
AFP	77.4	0.69	0.87	96.8	0.93	0.99
PIVKA- II +AFP	90.5	0.81	0.96	94.5	0.90	0.97

3 讨论

早期确诊 HCC, 对患者进行及时治疗, 可有效提高患者的生存期。目前临床用于诊断 HCC 的方法主要是 AFP, 约 35% 的 HCC 患者血清 AFP 水平正常, 因此单一依靠 AFP 作为 HCC 筛查的标志物是不够的^[5]。

PIVKA- II 又称维生素 K 缺乏或拮抗剂诱导蛋白,



附图 血清 PIVKA- II、AFP 及两者联合诊断 HCC 的 ROC 曲线

是凝血酶原的一种前体蛋白, 由肝脏合成, 依赖维生素 K 的凝血因子。它的生物学特性及理化性质与凝血酶原大致相同, 但不具备凝血酶原的生物学活性。袁联文等^[6]研究表明, 73.9% 的肝癌组织 PIVKA- II 染色阳性, 该研究从组织学角度证实血清 PIVKA- II 主要来源于肝癌组织。本研究结果显示, 无论与其他恶性肿瘤患者还是慢性乙肝患者相比, HCC 组的 PIVKA- II 的水平增高 ($P < 0.05$), 而其他各组之间 PIVKA- II 的水平则变化不大, 这表明 PIVKA- II 主要在 HCC 中表达。与 PIVKA- II 相同, HCC 组的 AFP 水平高于其余各组 ($P < 0.05$)。PIVKA- II 和 AFP 虽有相关性, 但程度不高。这可能是由于 AFP 和 PIVKA- II 产生的机制不同。AFP 主要来源于胎儿肝细胞, 当成人肝细胞发生癌变后, 部分肝细胞恢复产生 AFP 的功能, 使得血液中该种蛋白增多。而 PIVKA- II 主要是由于肝细胞变性坏死、线粒体肿胀、功能减退及维生素 K 利用发生障碍而影响维生素 K 循环, 凝血酶原前体谷氨酸残基的 γ -羧化障碍而产生。HCC 会大量产生抑制羧化反应的因子, 导致与 γ -羧化及维生素 K 循环有关的酶系异常, 维生素 K 摄取产生障碍, 进而使得 PIVKA- II 水平升高。由于两者的来源不同, 相关性不高, 因此联合运用于 HCC 的诊

断具有较好的临床意义。

分析血清 PIVKA- II 用于 HCC 诊断的 ROC 显示, 血清 PIVKA- II 和 AFP 均具有较高的诊断价值。JONG 等^[7]以 40 mAU/L 为切点时, PIVKA- II 的诊断敏感性和特异性分别为 60% 和 95%。濮珏彪等^[8]对原发性肝癌患者血清中 AFP 和 PIVKA- II 进行单独检测, 血清 AFP 的敏感性为 63.00%, 特异性为 84.91%; 血清 PIVKA- II 的敏感性为 84.6%, 特异性为 90.6%; 席强等^[9]以 40 mAU/L 为切点时, PIVKA- II 诊断 HCC 的敏感性为 87.16%, 高于 AFP 的 68.92%, 两者联合检测的敏感性为 93.24%。相较与其他研究, 本研究中 AFP 的敏感性 (77.4%) 高于其他研究。这可能与本研究中 HCC 组巴塞罗那分期 B 和 C 期患者人数较多, 因而导致结果偏高。

综上所述, PIVKA- II 用于 HCC 的诊断具有较高的敏感性和特异性, 是较好地用于检测 AFP 的补充指标。

参 考 文 献:

- [1] Asia-Pacific Working Party on Prevention of Hepatocellular Carcinoma. Prevention of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region: consensus[J]. Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(4): 657-663.
- [2] TANAKA M, KAYAYAMA F, KATO H, et al. Hepatitis B and C virus infection and hepatocellular carcinoma in China: A review of epidemiology and control measures[J]. Epidemiol, 2011, 21(6): 401-416.
- [3] SONG P P, FENG X B, ZHANG K M, et al. Scenning for and surveillance of high-risk patients with HBV-related chronic liver disease: Promoting the early detection of hepatocellular carcinoma in China[J]. BioScience Trends, 2013, 7(1): 1-6.
- [4] LIEBMAN H, FURIC B C, TONG M J, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular careinoma[J]. N Engl J Med, 1984, 310(22): 1427-1431.
- [5] SU J Y. A concise review of updated guidelines regarding the management of hepatocellular carcinoma around the world: 2010-2016[J]. Clinical and Molecular Hepatology, 2016, 22(1): 7-17.
- [6] 袁联文, 唐伟, 李永国, 等. 肝癌中脱-C-羧基凝血酶原的表达及意义[J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(7): 1543-1545.
- [7] JONG Y C, SEUNG W J, HEE Y, et al. Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA- II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP[J]. World Journal of Gastroenterology, 2013, 19(2): 339-346.
- [8] 濮珏彪, 王学锋, 彭奕冰, 等. 血清异常凝血酶原检测在原发性肝癌临床诊断中的应用[J]. 检验医学, 2014, 29(3): 270-273.
- [9] 席强, 孙桂荣, 丛培珊. 血清异常凝血酶原和甲胎蛋白联合检测对原发性肝癌的临床价值[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(12): 928-932.

(李科 编辑)