

bined with whole body γ -knife on the immunological function in the patients with primary hepatic cancer (PHC)[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2010, 21 (3): 684-686.

[27] 黄致远, 陈义发, 朱鹏, 等. 槐耳颗粒对小鼠心脏移植物生存期的影响[J]. 临床外科杂志, 2008, 16(10): 688-689.

(收稿日期: 2015-10-25 修回日期: 2015-12-26)

• 综述 •

PIVKA-II 用于肝癌诊疗的研究进展

辛文瀚 综述, 罗 萍[△] 审校(成都中医药大学 610075)

【关键词】 人异常凝血酶原; 肝癌; 检验诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.07.056 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)07-0991-03

肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 其在我国的发病率和病死率居高不下, 且患者早期影像学检查不易发现, 实验室甲胎蛋白(AFP)检测特异性不高, 在鉴别诊疗方面存在一些自身缺陷。本文基于近几年国内外对 PIVKA-II 这一新型肝癌肿瘤标志物的临床研究进行梳理综述。

我国是肝炎大国, 每年由于慢性病毒性肝炎所导致的肝癌成为我国肝癌的主要成因, 肝癌在我国的发病率仅次于肺癌, 同时也是全球癌症死亡的首要原因, 诊出率位列世界第五^[1-3]。肝脏穿刺活检作为肝癌确诊的金标准, 虽然在诊断精准度上有着绝对的优势, 但由于患者依从性差, 且存在一定扩散癌变组织的风险, 目前临床对肝癌诊断手段主要采用影像学显影技术和肿瘤标志物检测。影像学检查在疾病的诊断和治疗中发挥着重要作用, 已成为了临床最大的证源。但是在肝癌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, 这对患者的早期诊治意义不大。因此, 结合相关肿瘤标志物检测是当前临床用于提高肝癌诊疗水平, 达到早期诊断、判断病情进展和预后的重要手段。肿瘤标志物是一类由肿瘤组织或其刺激机体产生的异常物质, 临床常用生化、免疫学方法对其进行测定来反应肿瘤的发生发展, 判断患者预后情况。目前, 临床上用于肝癌诊断的肿瘤标志物主要有甲胎蛋白(AFP)、 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)、白细胞介素(IL)-6 和 IL-10 以及一些糖类抗原, 其中以 AFP 最为常用。资料显示在肝癌患者中 AFP 检测的灵敏度和特异性分别在 39%~64%、76%~91%, 其中约 40% 的肝癌患者 AFP 并不升高, 呈阴性^[4-5]。此外, 其水平的上调还常出现在许多慢性肝炎, 急慢性肝炎, 肝硬化以及其他肿瘤患者中。而其他几类肿瘤标志物由于缺乏组织特异性, 则只用于辅助诊断。因此, 进一步寻找灵敏度和特异性更高的新一代肝癌肿瘤标志物以提高肝癌的诊疗水平具有重要意义。

人异常凝血酶原(PIVKA-II)是通过维生素 K 缺乏或拮抗剂 II 诱导的蛋白质, 又称为右旋- γ -羧基-凝血酶原。相关研究认为, PIVKA-II 产生机制可能与患者肝脏维生素 K 缺乏导致的代谢异常, 使得存在于凝血酶原氨基末端附近的 GIa 区的 10 个谷氨酸在羧化作用不完全而形成的无凝血活性的异常凝血酶原^[6-7]。自 1984 年首次报道以来其在肝癌诊断中逐渐成为研究热点^[8-9], 本文复习梳理近年来国内外相关研究成果, 对 PIVKA-II 在肝癌的诊疗中的价值进行综述如下。

1 作为肝癌早期诊断和鉴别诊断的指标

肝癌的发生伴随着一个长期的病理改变过程, 患者常有多年的肝病史, 从慢性肝炎, 肝硬化最后转变为肝癌。精确的筛

查方法对于肝癌的早期诊断并与其他肝病的鉴别诊断显得尤为重要。朱宇等^[6]对 136 例早期肝癌和 56 例肝炎患者研究发现, PIVKA-II 水平在慢性肝炎组与早期肝癌组和中晚期肝癌组含量差异有统计学意义($P < 0.01$), PIVKA-II 随着慢性肝炎, 早期肝癌, 到中晚期肝癌的进展过程, 其含量呈逐步上升趋势。若以正常人群组做参考, 以 25.5 mAu/mL 作为 PIVKA-II 肝癌诊断的临界值时, 其灵敏度和特异性可以分别达到 84.6% 和 90.6%。PIVKA-II AUC 曲线下面积为 0.936 (95%CI: 0.908~0.964) 显著优于 AFP 曲线面积 0.848 (95%CI: 0.800~0.896)。文献^[10]对 1 255 例慢性乙肝和肝癌患者进行对比研究发现, 慢性肝炎, 肝硬化等良性肝病患者的 PIVKA-II 常不超过 40 mAu/mL, 而临床常用于诊断原发性肝癌的 AFP 常用 10 ng/mL 作为诊断肝癌的临界值, 对比二者检验效能发现 PIVKA-II 其独立检测的灵敏度和特异性分别到达 73.9%、89.7%。而 AFP 其灵敏度为 67.5%, 特异性为 90.3%。在特异性无显著差异的情况下, PIVKA-II 有效提高了鉴别诊断的灵敏度。文献^[11]对 90 例肝癌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 μ g/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%。与此同时, 研究进一步发现, PIVKA-II 的血清水平在慢性肝炎急性加重和肝硬化的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 在肝癌的鉴别诊断中更具特异性^[12]。

近几年的研究还进一步揭示了 PIVKA-II 含量变化和肝癌进程的关系。文献^[13]研究者对 313 例原发性肝癌患者检测发现, 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, TNM 1 期患者检测数值明显高于 2, 3 期患者 PIVKA-II 检测数值 ($P = 0.025$), 且同样以 40 mAu/mL 为临界值对患者进行检测, 总体阳性率达到 82.6%。综上所述, PIVKA-II 在肝癌诊断能力和鉴别诊断上有着自身独特的优势, 且 PIVKA-II 检测值在一定程度上和肝癌病程进展呈正相关, 这充分显示了 PIVKA-II 具有较好的临床应用价值。

2 作为肝癌预后监测的指标:

早期肿瘤的治疗多以手术配合放、化疗。通常临床在治疗肝细胞癌(HCC)时认为, HCC 直径小于 2 cm 预后良好^[14]。然而, 切除肿瘤组织后患者的预后和复发因素仍然不明确。通过对肝癌患者 PIVKA-II 的监测发现, PIVKA-II 对于预后判

[△] 通讯作者, E-mail: 842380596@qq.com.

断具有重要的指导意义。Kim 等^[15]对 180 例小肝癌患者进行回顾性分析发现,术前 PIVKA-Ⅱ ≥ 200 mAu/mL,碱性磷酸酶(ALP) ≥ 80 IU/L 成为肝癌复发的前两个独立危险因素。具有这两项危险因素的患者 1、3、5 年期无病生存率分别为 83.7%、68.0%、65.3%;没有此两项危险因素的患者作为对照组其 1、3、5 年期的无病生存率分别为 98.9%、96.5%、92.7%。研究人员通过多元回归分析指出,PIVKA-Ⅱ ≥ 200 mAu 在肝癌复发中为首要危险因素其 Odds Ratio 值达到 3.265($P=0.024$)。在日本,PIVKA-Ⅱ 已被用作肝癌良好的诊断生物标志物。有报道认为 PIVKA-Ⅱ 的高血清水平反映 HCC 的侵袭性和组织血管浸润程度,韩国将其作为预测肝癌肝外转移,尤其是微小肝癌转移的重要指标^[16]。有研究证实了上述结论,他们对 354 例患者进行研究发现,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素,转移概率是 PIVKA-Ⅱ 低组的 3.7 倍^[17]。而处于同一时期的 AFP 水平的差异并未影响病情的进展。早些研究认为,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,这可能为肿瘤转移侵袭提供了条件^[18]。另有临床研究发现,PIVKA-Ⅱ 是肝癌微血管入侵后组织学或肝移植术后判定的一个独立预测因子^[19-20]。这些发现均表明,PIVKA-Ⅱ 在预测肝癌复发转移转归方面有着一定的临床价值,定期对患者进行 PIVKA-Ⅱ 的监测有利于最大程度治愈疾病和提高患者生存率。

3 PIVKA-Ⅱ 与 AFP 的联合检测应用

目前对 PIVKA-Ⅱ 检测最常用方法为双抗体一步夹心酶联免疫吸附试验(ELISA),最低检测浓度小于 1.0 ng/mL。由于 ELISA 成熟的技术基础和广泛的应用途径使得 PIVKA-Ⅱ 的进一步推广使用成为可能。临床上 PIVKA-Ⅱ 联合 AFP 多对肝癌进行诊断,可提高其单独检测的效能^[21-23]。有研究发现联合使用两者进行检测可以将灵敏度和特异性分别提高到 89.6%和 97.9%较单独检测,检验效能得到显著提升。另有研究者对 60 例 HCC 和 30 例排除肝癌的肝硬化患者血清中 PIVKA-Ⅱ 和 AFP 水平进行检测发现,PIVKA-Ⅱ 和 AFP 联合使用较 AFP 单独使用灵敏度升高 21.6%,较 PIVKA-Ⅱ 单独使用灵敏度升高 26.7%;对小肝癌患者则分别升高 15.8%和 21.1%。研究结果显示,尽管不同研究给出的数据有区间差异,这可能与研究者各自选择的检验水平,cut off 值有关,但是 PIVKA-Ⅱ 对于肝癌诊断的不失为一个敏感指标,如果与 AFP 结合使用,其敏感性将有显著性提高。

综上所述,当前临床采用的常规肝癌肿瘤标志物对于肝癌诊断具有一定的价值,但对于慢性肝病,肝硬化的鉴别诊断,以及肝癌预后评估还有着自身的缺陷。寻找灵敏度更高,特异性更强的二线肿瘤标志物仍然十分重要和紧迫。PIVKA-Ⅱ 的发现可为临床肝癌诊断提供更为特异和敏感的指标,这不仅能提高肝癌的诊断精准性,满足其早期诊断和鉴别诊断的需要,同时对于疾病转归判断能力也有着明显的优势。由于 PIVKA-Ⅱ 检验方法较为成熟,技术要求相对较低,便于在各级各类医院开展,为其在我国广泛推广提供了可能。但诸多研究对于 PIVKA-Ⅱ 诊断肝癌的临界值尚存在细微差异,对预后判定复发的决定水平还尚无统一标准,这需要后期研究人员更大量的数据分析,以期制定出一个客观标准。

参考文献

[1] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of

liver disease; the major impact of China[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6):2099-2108.

- [2] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008.
- [3] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2):69-90.
- [4] Jia X, Liu J, Gao Y, et al. Diagnosis accuracy of serum glypican-3 in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review with meta-analysis[J]. *Arch Med Res*, 2014, 45(7):580-588.
- [5] Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Clinical utility of highly sensitive Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with alpha-fetoprotein < 20 ng/mL[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(5):1025-1031.
- [6] 朱宇,王海,王宏洁,等. 血清 PIVKA-Ⅱ 在肝癌诊断中的应用[J]. *临床和实验室医学杂志*, 2014, 13(7):513-516.
- [7] 廖元泉. PIVKA-Ⅱ 检验诊断肝细胞癌的临床应用[J/CD]. *临床检验杂志:电子版*, 2012, 1(2):116-117.
- [8] Inagaki Y, Tang W, Makuuchi M, et al. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker des- γ -carboxyprothrombin[J]. *Liver Int*, 2011, 31(1):22-35.
- [9] European Association For The Study of The Liver, European Organisation For Research And Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(4):908-943.
- [10] Malaguarnera G, Giordano M, Paladina I, et al. Serum markers of hepatocellular carcinoma [J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(3):2744-2755.
- [11] Choi JY, Jung SW, Kim HY, et al. Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA-Ⅱ in hepatocellular carcinoma according to total-AFP[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(3):339-346.
- [12] Inagaki Y, Tang W, Makuuchi M, et al. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker des- γ -carboxyprothrombin[J]. *Liver Int*, 2011, 31(1):22-35.
- [13] Manuel RP, Vinh LT, Lorenzo A, et al. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(1):325-339.
- [14] 廖远泉. PIVKA-Ⅱ 检验诊断肝细胞癌的临床应用[J]. *临床检验杂志*, 2012, 1(2):116-118.
- [15] Kim JM, Hyuck C, Kwon D, et al. Protein induced by vitamin K antagonist-Ⅱ (PIVKA-Ⅱ) is a reliable prognostic factor in small hepatocellular carcinoma[J]. *World J Surg*, 2013, 37(6):1371-1378.
- [16] Bae HM, Lee JH, Yoon JH, et al. 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 [J]. *Bmc Cancer*, 2011, 11(1):1-11.
- [17] Ertle JM, Heider D, Wichert M, et al. A combination of

alpha-feto-protein and des-gamma-carboxyprothrombin is superior in detection of hepatocellular carcinoma[J]. Digestion, 2013, 87(2): 121-131.

[18] Tatsuya F, Hidenori S, Naoki U, et al. Des-gamma-carboxyl prothrombin-promoted vascular endothelial cell proliferation and migration[J]. J Biol Chem, 2007, 282(12): 8741-8748.

[19] Annette SH, Gouw BC, Kusano H, et al. Markers for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma; Where do we stand[J]. Liver Transplantation, 2011, 17(2): 72-80.

[20] Shirabe K, Itoh S, Yoshizumi T. The predictors of microvascular invasion in candidates for liver transplantation with hepatocellular carcinoma-with special reference to the serum levels of desamma arboxy prothrombin[J]. J

Surg Oncol, 2007, 95(3): 235-240.

[21] Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2010, 138(2): 493-502.

[22] Sharma B, Srinivasan R, Chawla YK, et al. Clinical utility of pro-thrombin induced by vitamin K absence in the detection of hepatocellular carcinoma in Indian population[J]. Hepatol Int, 2010, 4(3): 569-576.

[23] Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian Pacific Association for the study of the liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Int, 2010, 4(2): 439-474.

(收稿日期: 2015-09-25 修回日期: 2015-11-15)

• 综 述 •

胱抑素 C 在自身免疫性疾病中的作用*

白 姣 综述, 刘 纯[△] 审校(重庆医科大学附属第一医院内分泌内科 400016)

【关键词】 胱抑素 C; 自身免疫性疾病; 肾功能

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2016. 07. 057 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)07-0993-03

胱抑素 C(CysC)是半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族中的重要组成部分之一,其生理功能主要是:作为细胞内外蛋白水解调控的参与者,使细胞远离不适当的内源性或者外源性蛋白酶水解。已有多个研究认为 CysC 是评估肾小球滤过率(GFR)最可靠的指标之一^[1]。近几年来国内外研究发现 CysC 与自身免疫性疾病有着密切的联系。它在评估某些自身免疫性疾病的肾功能及某些发病机制中起重要作用。本文主要就 CysC 的生物学特性及其在甲状腺功能紊乱、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、1 型糖尿病、多发性硬化等自身免疫性疾病中的作用做一综述。

1 胱抑素 C 的生物学特性

CysC 是 1961 年由 Clausen 首次在脑脊液中发现的,它是一种以 122 个氨基酸残基多肽链为结构的蛋白,其相对分子质量相对较小,约为 13×10^3 ,可以在所有的有核细胞中表达,并以恒定的速度产生,不受胆红素、恶性肿瘤、炎症因子、溶血、三酰甘油等的影响,并与性别、年龄、肌肉量无关,在各种体液中分布广泛,尤其在精液和脑脊液中浓度最高,而在尿液中浓度最低。血清中 CysC 主要来源于有核细胞,它可以被肾小球自由滤过,在近端小管处被完全重吸收,而不会被肾小管分泌出去,也不能由肾小管重新进入血液,而是全部被肾小管上皮细胞吸收和分解代谢,因此可以作为临床判断肾功能状态最敏感、最精确的指标之一^[2]。

在人体生理条件下,抑制内源性半胱氨酸蛋白酶的活性是 CysC 的一个重要生理作用,如抑制组织蛋白酶、木瓜蛋白酶及胰蛋白酶等。因半胱氨酸蛋白酶对于水解蛋白、呈递抗原和降解细胞外基质蛋白都有决定性作用,所以作为半胱氨酸蛋白酶

抑制剂的主要成员,CysC 在以上各生理过程中发挥了重要的调控作用^[3]。

CysC 是至今发现的抑制组织蛋白酶 B 最强的抑制物,而且也有研究发现 CysC 在炎症的调控、骨吸收、胚胎着床及肿瘤侵蚀如在对多型核细胞趋化和吞噬的抑制中起到了关键作用^[4]。根据目前的研究结果,由于干扰 CysC 测定的物质还没被发现,因此进一步肯定了 CysC 测定结果的可靠性和真实性。

2 CysC 与自身免疫性疾病

2.1 CysC 在自身免疫性甲状腺疾病中的作用 甲状腺激素几乎作用于机体的所有组织,调节新陈代谢与生长发育,影响器官系统功能等,它是维持机体功能活动的基础性激素。目前在关于 CysC 与甲状腺疾病关系的研究中,血清 CysC 在甲亢患者中明显升高,而在甲减患者中显著降低,因此,在应用 CysC 评价肾功能时需考虑甲状腺功能对其的影响。

Kotajima 等^[5]指出血清 CysC 浓度在甲亢患者中升高,主要机制可能是由于血清转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 高水平及 T3 和 TGF- $\beta 1$ 对 CysC 产生的刺激作用。又有研究者发现,甲状腺激素对 GFR 的影响通过甲状腺激素对 CysC 的影响而表现,同时该研究观察到甲状腺激素对 CysC 的影响可以通过甲状腺功能异常条件下细胞更新或/和代谢率改变从而改变 CysC 的产生率来解释。而且因为该实验包括了不同起源的甲状腺疾病的患者,所以可以认为是甲状腺激素对 CysC 的直接效应^[6]。

Manetti 等^[7]研究提出,血清 CysC 可作为甲状腺激素外周作用的有效指标:血清 CysC 在临床甲亢患者中较健康人显

* 基金项目:国家临床重点专科建设资助项目(2011);重庆市渝中区科技计划项目(20140127)。

[△] 通讯作者, E-mail: liuchun200157@sina.com。