

异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)对结直肠癌的辅助诊断价值

王 莹,喻 晶

(湖北省肿瘤医院,湖北 武汉 430079)

摘要: [目的] 评估异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)在结直肠癌诊断中的应用价值。[方法] 用化学发光法检测 101 例结直肠癌、25 例直肠息肉、79 名正常对照血清中的 PIVKA-Ⅱ、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA199)及糖类抗原(CA242)浓度。绘制受试者工作特征曲线(ROC),并进行比较分析。[结果] 结直肠癌患者的血清 PIVKA-Ⅱ 浓度为 30.19(18.51~45.85)U/L,显著高于直肠息肉患者的 22.48(19.00~26.18)U/L($U=1821.0, P<0.01$)以及健康对照组的 22.00(18.00~24.02)U/L($U=2660.0, P=0.013$)。根据 ROC 曲线分析,PIVKA-Ⅱ 辅助诊断结直肠癌的灵敏度为 33.66%,特异性为 94.94%。PIVKA-Ⅱ、CEA、CA199、CA242 诊断结直肠癌 ROC 曲线下面积分别为 0.518、0.686、0.699、0.557。[结论] PIVKA-Ⅱ 检测对结直肠癌的辅助诊断具有一定的价值。联合 CEA、CA199、CA242 可以提高诊断灵敏度。

关键词: 异常凝血酶原;结直肠癌;诊断

中图分类号: R735.3⁴ **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2017)02-0152-04

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.02.A015

Value of Serum PIVKA-Ⅱ Level in Diagnosis of Colorectal Cancer

WANG Kun, YU Jing

(Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China)

Abstract: [Purpose] To assess the value of serum abnormal prothrombin(PIVKA-Ⅱ) level in diagnosis of colorectal cancer. [Methods] Serum levels of PIVKA-Ⅱ, CEA, CA199 and CA242 were determined by chemiluminescent immunoassay(CLIA) in 101 patients with colorectal cancer, 25 with rectal polyp and 79 healthy subjects. Receiver operation characteristic(ROC) analysis was performed to evaluate the clinical value of these markers in diagnosis of colorectal cancer. [Results] Serum PIVKA-Ⅱ levels in colorectal cancer patients [30.19 (18.51~45.85)U/L] were significantly higher than those in rectal polyp patients [22.48 (19.00~26.18)U/L] ($U=1821.0, P<0.01$) and in healthy controls [22.0 (18.00~24.02)U/L] ($U=2660.0, P=0.013$). ROC analysis showed that the sensitivity and specificity of PIVKA-Ⅱ in detecting colorectal cancer were 33.66% and 94.94%, respectively. Area under the ROC curve for PIVKA-Ⅱ, CEA, CA199 and CA242 was 0.518, 0.686, 0.699 and 0.557, respectively. [Conclusions] PIVKA-Ⅱ testing may be used for diagnosis, staging and prognosis of colorectal cancer. The combination of PIVKA-Ⅱ with CEA, CA199 and CA242 may further improve the sensitivity of the tests.

Key words: abnormal prothrombin; colorectal cancer; diagnosis

PIVKA-Ⅱ 是一种异常脱羧基凝血酶原,能刺激肝癌细胞的增殖生长、侵袭转移。通过信号通路诱导肝癌细胞内基质的金属蛋白酶活性(MMP-2、MMP-9)和血管内皮生长因子(VEGF、TGF- α 、EGF)表达,促进肝癌细胞有丝分裂,与肝癌细胞的增殖、迁移、存活、成形、血管组织的再生密切相关。往往出现在

维生素 K 缺乏又或是华法林/苯丙香豆素治疗的患者中^[1-3]。正常个体体内无高浓度的 PIVKA-Ⅱ,但恶性肿瘤患者 PIVKA-Ⅱ 高表达,即便未出现维生素 K 缺乏,也可能存在高浓度的 PIVKA-Ⅱ^[3]。Seo 等^[1-3]研究者最早于 1984 年发现 PIVKA-Ⅱ 在肝癌患者的血清中高表达,并且具有较高的诊断特异性,被确定为甲胎蛋白 AFP 外又一肝癌标志物^[1-3]。有研究报道 PIVKA-Ⅱ 对其他消化道肿瘤也有一定的临床价值,

收稿日期:2016-06-14;修回日期:2016-09-20

通讯作者:喻 晶, E-mail: yujings9774@sina.com.cn

在原发结直肠癌患者血清中也有高表达^[4-6]。本研究探讨 PIVKA-Ⅱ 在结直肠癌诊治中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 3 月 15 日至 2015 年 11 月 15 日在湖北省肿瘤医院胃肠外科住院治疗的结直肠癌患者 101 例,其中男性 61 例,女性 40 例,年龄 28~70 岁,平均年龄 55.6 岁,均经病理确诊。101 例结直肠癌患者局限期(Ⅰ~Ⅱ)14 例,转移期(Ⅲ~Ⅳ)87 例,其中有 9 例晚期结直肠癌患者肝功能异常,被证实发生肝转移,其余患者在观察期内肝功能指标均正常。直肠息肉患者 25 例(男性 16 例,女性 9 例),平均年龄 44.6 岁,均无其他疾病。健康体检者 79 名(男性 39 名,女性 40 名),平均年龄 43.5 岁,均无肺部、胃肠及肝肾等器官疾患。

1.2 试剂与仪器

采用美国雅培 Abbott 公司 PIVKA-Ⅱ 检测试剂盒,ARCHITECT-IU2000 化学发光分析仪,由雅培公司生产并提供原装配套试剂、校准品和质控物。CEA、CA199 采用意大利索灵公司 LIAISON XL 全自动化学发光免疫分析仪及原装检测试剂盒,CA242 采用深圳新产业 MAGLUMIN2000 全自动化学发光免疫分析仪及原装检测试剂盒。采用 BIO-RAD 的肿瘤标志物质控品。

1.3 标本采集

采用黄盖含分离胶的进口真空采血管,抽取待检者空腹静脉血 2~4ml;待血液自然凝固后,2300g(离心半径 5cm)离心 15min,分离血清,-80℃保存待测。

1.4 标本检测与质量控制

所有检测项目的室内质控、室间质评均合格。根据本实验室前期大样本量的研究结果^[7,8],确定 CEA、CA199、CA242、PIVKA-Ⅱ 数值的临界值分别为 7.2ng/ml、27U/ml、20IU/ml、32.14U/L。

将标志物组合按临床常用的三项组合(CEA+CA199+CA242),以及加上 PIVKA-Ⅱ 的四项组合(CEA+CA199+CA242+PIVKA-Ⅱ),分别计算以上两种组合的灵敏度、特异性和有效性。三种或四种标志物以并联形式联合检测时,其中任一标志物为

阳性即判断为阳性。灵敏度=真阳性数/(真阳性数+假阴性数)×100%,特异性=真阴性数/(真阴性数+假阳性数)×100%,准确性=(真阳性数+真阴性数)/总数。以灵敏度为纵坐标代表真阳性率,1-特异性为横坐标代表假阳性率,绘制 ROC 曲线,进行 ROC 曲线分析。

1.5 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行统计学分析。以 ROC 曲线确定 PIVKA-Ⅱ 临界值及 AUC;各组指标的浓度均呈偏态分布,采用中位数(四分位数)表示,各组间数据的比较采用非参数 Kruskal-Wallis 检验,判断各组间差异情况,再采用 MannWhitney U 检验进一步作两两比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PIVKA-Ⅱ 水平

2.1.1 结直肠癌、直肠息肉及健康对照血清 PIVKA-Ⅱ 水平

101 例结直肠癌患者、25 例直肠息肉患者和 79 名健康对照的血清 PIVKA-Ⅱ 呈偏态分布,采用中位数(四分位数)进行比较分析(Table 1)。结直肠癌患者血清 PIVKA-Ⅱ 水平明显高于直肠息肉患者($U=18210, Z=-2484, P<0.01$)及健康对照组($U=26600, Z=-3.486, P=0.013$);直肠息肉患者与健康对照组之间差异无统计学意义($U=957.0, Z=-0.232, P=0.816$)。

Table 1 Comparison of PIVKA-Ⅱ levels in serum of colorectal cancer patients, rectal polyp patients and healthy controls

Groups	N	PIVKA-Ⅱ (U/L)
Colorectal cancer	101	30.19 (18.51~45.85)
Rectal polyp	25	22.48 (19.00~26.18)
Healthy controls	79	22.00 (18.00~24.02)

2.1.2 不同分期结直肠癌患者 PIVKA-Ⅱ 水平

PIVKA-Ⅱ 在Ⅲ、Ⅳ期结直肠癌患者阳性率达 41.38%,在Ⅰ~Ⅱ期患者阳性率为 28.57%。Ⅲ~Ⅳ期患者 PIVKA-Ⅱ 水平明显高于Ⅰ~Ⅱ期患者组($U=2343, Z=-2.36, P=0.03$)和健康对照组($U=2199.5, Z=-3.617, P<0.001$);但Ⅰ~Ⅱ期患者与健康对照组间无显著性差异($U=460.5, Z=-0.995, P=0.32$)(Table 2)。

Table 2 Comparison of PIVKA-Ⅱ levels in serum of colorectal cancer patients with different stages

Stages	N	PIVKA-Ⅱ (U/L)
I~Ⅱ	14	25.39(19.19~36.02)
Ⅲ~Ⅳ	87	35.68(20.21~49.77)
Healthy controls	79	22.00(18.00~24.02)

2.2 血清 PIVKA-Ⅱ 和 CEA、CA199、CA242 对结直肠癌的诊断价值

PIVKA-Ⅱ、CEA、CA199、CA242 四种标志物单项诊断结直肠癌患者的阳性数分别为 34 例、46 例、41 例、31 例,阴性数分别为 67 例、55 例、60 例、70 例。

四种标志物联合诊断结直肠癌的灵敏度可提高至 60.40%,特异性保持 81.01%(Table 3)。标志物三项 (CEA+CA199+CA242)、四项 (PIVKA-Ⅱ+CEA+CA199+CA242)组合诊断价值比较差异无统计学意义 ($\chi^2=3.14, P=0.27$)。

PIVKA-Ⅱ、CEA、CA199、CA242 诊断结直肠癌

Table 3 Comparison of serum PIVKA-Ⅱ, CEA, CA199 and CA242 levels to diagnose colorectal cancer

Tumor markers	Positive number	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
PIVKA-Ⅱ	34	33.66	94.94	60.56
CEA	46	45.54	96.20	65.00
CA199	41	40.59	96.20	67.78
CA242	31	30.69	97.47	60.00
CEA+CA199+CA242	52	51.49	84.81	83.77
PIVKA-Ⅱ+CEA+CA199+CA242	61	60.40	81.01	84.29

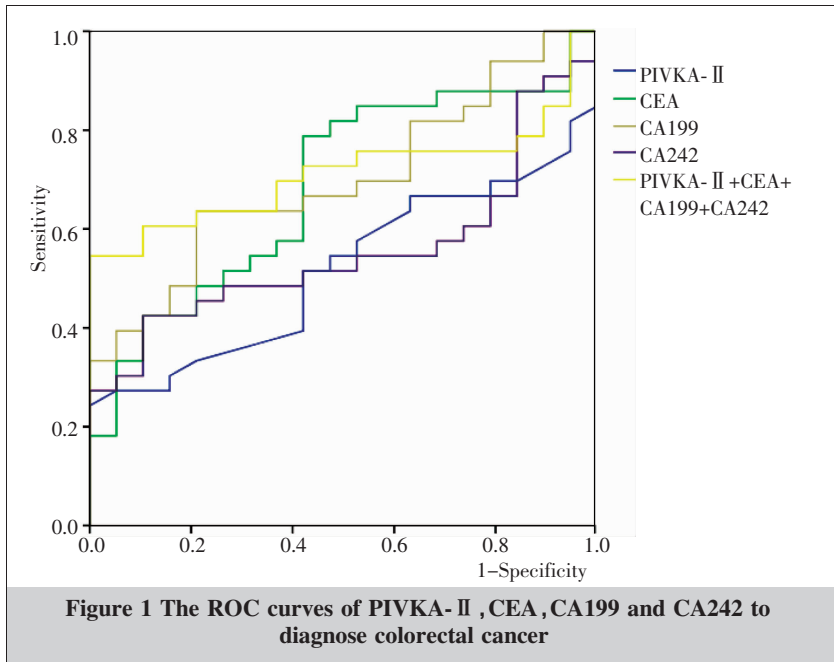


Figure 1 The ROC curves of PIVKA-Ⅱ, CEA, CA199 and CA242 to diagnose colorectal cancer

患者 ROC 曲线下面积分别为 0.518 (95%CI:0.362~0.673)、0.686 (95%CI:0.539~0.833)、0.699 (95%CI:0.558~0.839)、0.577 (95%CI:0.400~0.713)。四项标志物联合曲线下面积为 0.713 (95%CI:0.572~0.853) (Figure 1)。

3 讨论

结直肠癌是严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一,也是死亡率最高的肿瘤之一,且生存期短,不易早期发现。目前临床常用的结直肠癌标志物有 CEA、CA199、CA242^[9-12]。有关结直肠癌新的标志物的研究报道尚少。人异常凝血酶原,即维生素 K 缺乏或拮抗剂Ⅱ诱导的蛋白(PIVKA-Ⅱ)。Seo 等研究者最早于 1984 年发现 PIVKA-Ⅱ在一定比例的肝癌患者中升高,且具有较高的诊断特异性^[1-3]。PIVKA-

Ⅱ水平测量可用于辅助肝细胞癌(HCC)诊断、监测 HCC 高危患者(丙型肝炎病毒感染、肝炎/肝硬化、乙型肝炎病毒感染)和 HCC 治疗监测^[2]。结直肠癌在组织机构上与肝脏邻近,易发肝转移,研究发现 PIVKA-Ⅱ对结直肠癌也具有一定的临床应用价值^[4]。由于 PIVKA-Ⅱ最早发现与肝癌相关^[5],本研究关注了所选患者的肝功能状况,101 例患者中仅 9 例被证实发生肝转移,存在肝功能异常。但本组 101 例结直肠癌患者中 PIVKA-Ⅱ阳性者共 34 例,远高于确认发生肝转移的患者 9 例,说明 PIVKA-Ⅱ本身在结直肠癌患者中有高表达。

有研究报道 PIVKA-Ⅱ在除肝癌外的消化道肿瘤中也有高表达^[4]。本研究证明,结直肠癌患者血清 PIVKA-Ⅱ浓度显著高于直肠息肉和健康对照组。PIVKA-Ⅱ与 CEA、CA199、CA242^[13,14]单项检测结直肠癌时,以 CEA 灵敏度最高,CA242 特异性最好。PIVKA-Ⅱ联合 CEA、CA199、CA242 诊断结直肠癌的灵

敏度为 60.40%, 特异性为 81.01%。PIVKA-Ⅱ联合传统的结直肠癌标志物可明显提高结直肠癌诊断的灵敏度。PIVKA-Ⅱ水平与肿瘤分期及转移显著相关, 分期越晚, 出现远处转移的患者血清 PIVKA-Ⅱ水平越高, 有的可达 1000U/L 以上。提示治疗前 PIVKA-Ⅱ水平越高的结直肠癌患者恶性度较高, 可能预示较差的预后。PIVKA-Ⅱ可联合 CEA、CA199、CA242 对结直肠癌患者进行动态监测, 对结直肠癌的诊断、疗效及复发转移监测具有一定的临床价值。但 PIVKA-Ⅱ对结直肠癌的疗效及复发转移的监测价值仍需进一步扩大样本验证。

综上所述, PIVKA-Ⅱ在结直肠癌患者血清中可呈现不同程度的高表达, 尤其是晚期发生肝转移的结直肠癌患者, 合理进行联合检测, 可对结直肠癌患者进行辅助诊断。建议在临床工作中, 将 PIVKA-Ⅱ联合 CEA、CA199、CA242 结合应用并进行动态监测, 可以更好地提高结直肠癌的临床诊疗水平。

参考文献:

- [1] Seo SI, Kim HS, Kim WJ, et al. Diagnostic value of PIVKA-Ⅱ and alpha-fetoprotein in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(13):3928-3935.
- [2] Poté N, Cauchy F, Albuquerque M, et al. Performance of PIVKA-Ⅱ for early hepatocellular carcinoma diagnosis and prediction of microvascular invasion[J]. J Hepatol, 2015, 62(4):848-854.
- [3] Akutsu N, Adachi Y, Isosaka M, et al. Mediastinal yolk sac tumor producing protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ[J]. Intern Med, 2015, 54(12):1531-1536.
- [4] Kato K, Iwasaki Y, Taniguchi M, et al. Primary colon cancer with a high serum PIVKA-Ⅱ level [J]. Int J Surg Case Rep, 2015, 6(3):95-99.
- [5] Matsueda K, Yamamoto H, Yoshida Y, et al. Hepatoid carcinoma of the pancreas producing protein induced by vitamin K absence or antagonist Ⅱ (PIVKA-Ⅱ) and alpha-fetoprotein (AFP)[J]. J Gastroenterol, 2006, 41(10):1011-1019.
- [6] Pu JB, Wang XF, Peng YB. Application of serum abnormal prothrombin in clinical diagnosis of primary hepatocellular carcinoma[J]. Laboratory Medicine, 2014, 29(3):270-273. [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[J]. 检验医学, 2014, 29(3):270-273.]
- [7] Lei DS, Yu J, Wang K, et al. Clinical significance of golgi protein 73 test in diagnosis of cancers[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2011, 38(10):1193-1196. [雷旦生, 喻晶, 王堃, 等. 高尔基体蛋白 73 检测在肿瘤诊断中的临床意义[J]. 肿瘤防治研究, 2011, 38(10):1193-1196.]
- [8] Lei DS, Pei F, Yu J, et al. Evaluation value of tissue polypeptide antigen combined with ProGRP, CEA, NSE, SCC and CYFRA21-1 on patients with lung cancer[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2015, 42(5):488-492. [雷旦生, 裴锋, 喻晶, 等. 组织多肽抗原联合 ProGRP、CEA、NSE、SCC、CYFRA21-1 在肺癌诊治中的价值[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(5):488-492.]
- [9] Li Y. The application of clinical detection on serum tumor markers in patients with colorectal cancer[J]. Chinese Journal of Medicine, 2008, 88(29):2023-2024. [李岩. 合理应用结直肠癌血清肿瘤标志物的临床检测[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(29):2023-2024.]
- [10] Chen L, Jiang BH, Di JB, et al. Predictive value of preoperative detection of CEA and CA199 for prognosis in patients with stage Ⅱ-Ⅲ colorectal cancer[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2015, 18(9):914-919. [陈蕾, 姜北海, 邸佳柏, 等. 术前检测癌胚抗原和糖链抗原 199 对结直肠癌 Ⅱ~Ⅲ 期患者预后的判断价值[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(9):914-919.]
- [11] Christensen IJ, Brünner N, Dowell B, et al. Plasma TIMP-1 and CEA as markers for detection of primary colorectal cancer: a prospective validation study including symptomatic and non-symptomatic individuals[J]. Anticancer Res, 2015, 35(9):4935-4941.
- [12] Lin BR, Lin YL, Lai HS, et al. Overall survival of stage Ⅲ colon cancer with only one lymph node metastasis is independently predicted by preoperative carcinoembryonic antigen level and lymph node sampling status[J]. PLoS One, 2015, 10(9):e0137053.
- [13] Zeng YB, Wang KX, Li ZS. New progress of pancreatic cancer markers [J]. Chinese Journal of Pancreatic Disease, 2011, 11(6):448-450. [曾彦博, 王凯旋, 李兆申. 胰腺癌标志物的新进展[J]. 中华胰腺病杂志, 2011, 11(6):448-450.]
- [14] Zhang QD, Jin ZX, Hao DS. Research progress in correlation with tumor markers and pancreatic cancer[J]. International Journal of Immunology, 2014, 37(1):57-60. [张泉东, 金政锡, 郝迪斯. 肿瘤标志物与结直肠癌相关性的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2014, 37(1):57-60.]