early-stage hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res, 2004, 64(12): 2418-2433.

[21] Ben-Ari Z, Mor E, Papo O, et al. Cytokine gene polymorphisms in pantients infected with hepatitis B virus[J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(1): 144-150.

[22] Leung N. Treatment of chronic hepatitis B: case selection and duration of therapy[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2002, 17(4): 409-414.

[23] 孙余婕, 沈佐君, 吴赟, 等. 实时荧光 PCR 监测 HBV 感染患者拉米夫定治疗病毒 YMDD 变异[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(5): 533-537.

[24] 杨东华, 陈昱湖. 消化系统疾病治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 837-840.

[25] 赵德, 赵清琳. 乙型肝炎病毒隐性感染诱发肝硬化和肝癌的临床研究[J]. 中华临床医学研究杂志, 2008, 7(14): 1035-1036.

(收稿日期: 2010-12-10)

·综　　述·

脱-γ-羧基凝血酶原对肝细胞癌诊治的临床价值

黄　锦 综述, 宋汉明 审校

(安徽省马鞍山人民医院消化科　243000)

关键词: 肝肿瘤;　诊断;　脱-γ-羧基凝血酶原

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.12.031　　**文献标识码**: A　　**文章编号**: 1673-4130(2011)12-1335-02

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)是常见恶性肿瘤, 死亡率居消化系统肿瘤第 3 位。临床上, 超过 4/5 的 PHC 患者为肝细胞癌(hepatic cellular cancer, HCC)。防治 HCC 的关键在于早诊断、早治疗。虽然影像诊断技术不断发展, 但有一定局限性, 肿瘤标志物检测依然不可或缺。甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)是普遍使用的 HCC 血清诊断标志物, 但诊断灵敏度只有 40%～60%[1]。因此, 寻找新的肿瘤标志物对 HCC 的早期诊断有重要意义。脱-γ-羧基凝血酶原(Des-γ-carboxy-prothrombin, DCP)又称维生素 K 缺乏或拮抗剂Ⅱ诱导的蛋白质(protein induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ, PIVKA-Ⅱ)已经被证明有较高的临床应用价值。

1　DCP 的形成机制

生理条件下, 经维生素 K 依赖性的羧化酶催化, 凝血酶原肽链氨基端的 10 个谷氨酸残基全部羧化, 形成有活性的凝血酶。病理条件下, 这 10 个谷氨酸残基部分羧化, 形成异常凝血酶原(即 DCP)释放入血。理论上, 羧化不全的谷氨酸残基可能是 1 个或多个, 因此 DCP 具有不同亚结构[2]。HCC 导致 DCP 产生的原因可能为癌细胞形态变化过程中细胞骨架重排, 导致维生素 K 摄取异常[3]; 或癌细胞内维生素 K 依赖性的羧化酶存在基因缺陷, 造成酶的结构异常、活性改变等[4]。

2　DCP 在 HCC 进展中的作用

体外研究发现, DCP 具有细胞生长因子活性, 可通过 Met-Janus kinase1-STAT3 信号转导通路促进肝癌细胞增殖, 并且能刺激血管内皮细胞增殖和迁移, 说明 DCP 与肿瘤血管形成密切相关[5-7]。这些现象表明 DCP 在 HCC 形成和进展过程中起重要作用, 有望成为 HCC 治疗的新靶点。

3　DCP 对良、恶性肝病的鉴别诊断价值

DCP 对 HCC 具有很高的诊断灵敏度, 研究发现良、恶性肝脏疾病患者血清 DCP 水平差别显著, 当诊断临界值为 40 mAU/mL(1 AU 相当于 1 μg)时, 其诊断灵敏度为 48%～62%, 当诊断临界值为 84 mAU/mL 时, 灵敏度高达 87%, 高于常用的 HCC 标志物 AFP 或扁豆凝集素结合型 AFP(Lens culinaris agglutinin-reactive AFP, AFP-L3), 但存有争议[8-12]。DCP 诊断特异性高于 AFP 已得到一致认同, 其诊断特异性通常在 82%～98%[13]。重要的是, DCP 与 AFP 诊断 HCC 时相互独立、互相补充。

Marrero 等[14]以美国人群为研究对象, 设立健康组、慢性肝炎组、肝硬化组、HCC 组共 207 例受试者, 血清检测结果表明, DCP 水平由高到低依次为 HCC、肝硬化、肝炎, 以 40mAU/mL 作为诊断临界值, 其诊断灵敏度高达 89%、特异性为 95%, 均高于 AFP; 在 AFP 阴性的 HCC 患者中, 约 60%呈 DCP 阳性。Tang 等[15]检测 DCP 在血清、组织中的表达, 发现癌组织中 DCP 水平高于癌旁组织, 且两者均与预后相关, 血清与组织 DCP 均升高的患者生存时间最短。

针对 DCP 已制备了 2 种单克隆抗体: MU-3 和 19B7。其中, MU-3 对肝癌细胞诱生的 DCP 反应性高, 而 19B7 对良性肝病诱生的 DCP 反应性较高。Murakami 等[16]将 DCP 比率(DCP 比率＝用 MU-3 检测的 DCP 值/用 19B7 检测的 DCP 值)引入临床诊断, 提高了对 HCC 的诊断特异性。

4　DCP 对早期 HCC 的诊断价值

DCP 对早期 HCC 有较高诊断价值, 尤其是对病毒性肝病基础上发生的 HCC 诊断阳性率明显高于 AFP, 两者联合检测对早期 HCC 的诊断灵敏度更高[17-18]。Beale 等[1]验证了多种血清肿瘤标志物, 发现 DCP、AFP 明显优于其他标志物, 两者联合检测有助与 HCC 的早期诊断。鉴于部分 HCC 患者血清 DCP、AFP 水平低于诊断界定值, 并且影像检查容易漏诊, Lok 等[19]总结认为, 监测 HCC 高危人群的血清 DCP、AFP, 并联合 B 超或 CT 检查是目前最好的 HCC 早期诊断策略。

5　DCP 与 HCC 的预后

肿瘤的分化程度、血管浸润等都是 HCC 预后的重要指标, 研究发现 DCP 与以上因素密切相关。Hasegawa 等[20]证实血清 DCP 水平能够反映 HCC 分化程度, 呈负相关。Nanashima 等[21]研究 271 例术后 HCC 患者, 发现血清 DCP 水平是门脉浸润及浸润程度的预判因素。DCP 还可作为 HCC 术后复发的判断标志, Kim 等[22]对 HCC 手术切除患者的研究发现, 血清 DCP 水平与肿瘤血管浸润相关, 即使在小肝癌患者中, 血清 DCP 水平升高仍然常常发生于组织血管浸润之前, 监测血清 DCP 能够早期诊断术后复发。Taketomi 等[23]研究了 90 例接受活体供体肝移植手术的 HCC 患者, 发现移植前血清 DCP 水平大于 300 mAU/mL 是独立的移植后复发相关因素。

6　DCP 与 HCC 的治疗

DCP 还可指导临床治疗。Kobayashi 等[24]回顾性分析了 328 例小肝癌患者，其中 199 例接受手术切除术，209 例进行射频消融治疗，研究表明血清 DCP 反映 HCC 的进展性和侵袭性，治疗前血清 DCP 高的患者采用手术治疗效果好，建议根据患者血清 DCP 水平选择治疗方案。

综上所述，DCP 作为诊断 HCC 的肿瘤标志物，具有以下优点：诊断灵敏度、特异性均较高，与 AFP 互为补充，可作为 HCC 早期诊断标志物。检测 DCP 可以判断患者的预后，为临床医生选择治疗方案、观察治疗效果提供帮助，具有极高的临床价值。需要指出的是，DCP 作为 HCC 血清标志物也有诊断局限性，与 AFP 联合检测虽然能提高早期诊断率，但总体仍无法令人满意，需要进一步深入研究。

参考文献

[1] Beale G, Chattopadhyay D, Gray J, et al. AFP, PIVKAII, GP3, SCCA-1 and follisatin as surveillance biomarkers for hepatocellular cancer in non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease[J/OL]. BMC Cancer, 2008[2010-11-05]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18638391.

[2] Naraki T, Kohon K, Saito H, et al. Gamma-Carboxyglutamic acid content of hepatocellular carcinoma-associated des-gamma-carboxy prothrombin[J]. Biochim Biophys Acta, 2002, 1586(3): 287-298.

[3] Murata K, Sakamoto A. Impairment of clathrin-mediated endocytosis via cytoskeletal change by epithelial to fibroblastoid conversion in HepG2 cells: a possible mechanism of des-gamma-carboxy prothrombin production in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Oncol, 2008, 33(6): 1149-1155.

[4] Ueda N, Shiraha H, Fujikawa T, et al. Exon 2 deletion splice variant of gamma-glutamyl carboxylase causes des-gamma-carboxy prothrombin production in hepatocellular carcinoma cell lines[J]. Mol Oncol, 2008, 2(3): 241-249.

[5] Suzuki M, Shiraha H, Fujikawa T, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin is a potential autologous growth factor for hepatocellular carcinoma[J]. J Biol Chem, 2005, 280(8): 6409-6415.

[6] Fujikawa T, Shiraha H, Ueda N, et al. Des-gamma-carboxyl prothrombin-promoted vascular endothelial cell proliferation and migration[J]. J Biol Chem, 2007, 282(12): 8741-8748.

[7] Wang SB, Cheng YN, Cui SX, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin stimulates human vascular endothelial cell growth and migration[J]. Clin Exp Metastasis, 2009, 26(5): 469-477.

[8] Volk ML, Hernandez JC, Su GL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma may impair the performance of biomarkers: a comparison of AFP, DCP, and AFP-L3[J]. Cancer Biomark, 2007, 3(2): 79-87.

[9] Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, et al. AFP, AFP-L3, DCP, and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HCC[J]. J Gastroenterol, 2010, 45(12): 1272-1282.

[10] Durazo FA, Blatt LM, Corey WG, et al. Des-gamma-carboxyprothrombin, alpha-fetoprotein and AFP-L3 in patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(10): 1541-1548.

[11] Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Relationship between Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein and pathologic features of hepatocellular carcinoma[J]. Liver Int, 2005, 25(4): 848-853.

[12] Li D, Mallory T, Satomura S. AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma[J]. Clin Chim Acta, 2001, 313(1-2): 15-19.

[13] Malaguarnera G, Giordano M, Paladina I, et al. Serum markers of hepatocellular carcinoma[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(10): 2744-2755.

[14] Marrero JA, Su GL, Wei W, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in American patients[J]. Hepatology, 2003, 37(5): 1114-1121.

[15] Tang W, Kokudo N, Sugawara Y, et al. Des-gamma-carboxyprothrombin expression in cancer and/or non-cancer liver tissues: association with survival of patients with resectable hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Rep, 2005, 13(1): 25-30.

[16] Murakami N, Tamano M, Yoneda M, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) ratio is a useful prognostic tumor marker for single nodule hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55(81): 197-201.

[17] Yoon YJ, Han KH, Kim do Y. Role of serum prothrombin induced by vitamin K absence or antagonist-Ⅱ in the early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Scand J Gastroenterol, 2009, 44(7): 861-866.

[18] Marrero JA, Feng Z, Wang Y, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2009, 137(1): 110-118.

[19] 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.

[20] Hasegawa K, Imamura H, Ijichi M, et al. Inclusion of tumor markers improves the correlation of the Milan criteria with vascular invasion and tumor cell differentiation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing liver resection[J]. J Gastrointest Surg, 2008, 12(5): 858-866.

[21] Nanashima A, Tobinaga S, Kunizaki M, et al. Strategy of treatment for hepatocellular carcinomas with vascular infiltration in patients undergoing hepatectomy[J]. J Surg Oncol, 2010, 101(7): 557-563.

[22] Kim do Y, Paik YH, Ahn SH, et al. PIVKA-Ⅱ is a useful tumor marker for recurrent hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. Oncology, 2007, 72 (Suppl 1): 52-57.

[23] Taketomi A, Sanefuji K, Soejima Y, et al. Impact of des-gamma-carboxy prothrombin and tumor size on the recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation[J]. Transplantation, 2009, 87(4): 531-537.

[24] Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, et al. High serum des-gamma-carboxy prothrombin level predicts poor prognosis after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2009, 115(3): 571-580.

（收稿日期：2010-12-07）