· 临床检验研究论著 ·

ROMA 值对卵巢癌发病风险预测的价值

刘　青，董　佳，林　一，王厚照
（厦门大学附属成功医院检验科，福建厦门 361003）

摘　要：目的　探讨血清人附睾分泌蛋白 4（HE4）和 CA125 联合检测及卵巢恶性肿瘤风险算法（ROMA）值对卵巢癌发病风险预测的价值。**方法**　用化学发光法检测 212 例已确诊为卵巢癌的患者（卵巢癌组）、284 例确诊为卵巢良性肿瘤的患者（卵巢良性肿瘤组）血清 HE4 和 CA125 水平，计算 ROMA 值并对结果进行比较分析。将未绝经者和绝经者 ROMA 值分别大于 7.4％和 25.3％判断为卵巢癌发病高风险。**结果**　未绝经患者的敏感度和特异度分别为 82.86％和 75.83％；绝经患者的敏感度和特异度分别为 88.89％和 77.27％。高风险患者在卵巢癌中所占比例明显高于卵巢良性肿瘤组（$P<0.05$）。**结论**　联合检测血清 HE4 和 CA125 水平并计算 ROMA 值可用于对卵巢癌发病风险的预测。

关键词：卵巢肿瘤；　人附睾分泌蛋白 4；　抗原 CA-125
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2013.16.017　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**1673-4130(2013)16-2101-02

The value of combined HE4 and CA125 assays in prediction for the risk of ovarian cancer

Liu Qing, Dong Jia, Lin Yi, Wang Houzhao
(*Department of Clinical Laboratory, Chenggong Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen, Fujian* 361003, *China*)

Abstract: Objective　To investigate the value of combined serum HE4 and CA125 assays and calculate the ROMA in prediction for the risk of ovarian cancer. **Methods**　Chemiluminescence was used to measure the serum HE-4 and CA125 levels of 212 patients with ovarian cancer (ovarian cancer group) and 284 patients with ovary benign disease (benign ovarian tumor group), then ROMA value was calculate and analysed. The premenopausal and menopausal women were judged to be high-risk for ovarian cancer when their ROMA values were greater than 7.4% and 25.3% respectively. **Results**　The sensitivity and specificity of ROMA values for ovarian cancer risk assessment were 82.86% and 75.83% in premenopausal women, while 88.89% and 77.27% in menopausal women. The proportion of high-risk patients in ovarian cancer group was significantly higher than that in benign ovarian tumor group ($P<0.05$). **Conclusion**　The combined serum CA125 and HE4 levels measurements and ROMA values can be used for predicting the risk of ovarian cancer.

Key words: ovarian neoplasms;　human epididymis protein 4;　CA-125 antigen

卵巢囊肿住院的患者只有小部分会被最终诊断为卵巢癌。一种能准确鉴别卵巢癌恶性肿瘤高危或低危者的风险评估工具能对患者的治疗起到至关重要的作用。在卵巢癌肿瘤标志物检测时加入人附睾分泌蛋白 4（HE4）可增加检测的灵敏度和特异度，比单独用 CA125 来评估患者是否卵巢癌更有效[1]。笔者主要探讨了血清 HE4 和 CA125 水平联合检测在卵巢癌发病风险预测中的价值。

1　资料与方法

1.1　一般资料　卵巢癌组：选取本院 2010 年 1 月至 2011 年 7 月住院和门诊的卵巢癌患者 212 例，均经影像学和病理确诊；其中，未绝经者为 140 例，年龄 35～49 岁，平均 41 岁；绝经者 72 例，年龄 48～75 岁，平均 55 岁。卵巢良性肿瘤组：随机选取同期已确诊为卵巢癌良性肿瘤的住院患者 284 例，其中，未绝经者 240 例，年龄 27～48 岁，平均 35 岁；绝经者 44 例，42～87 岁，平均 65 岁。

1.2　方法

1.2.1　标本采集　对上述人群均进行空腹静脉采血 3 mL，3 500×g 离心 10 min，收集血清并于－20 ℃冻存待测。

1.2.2　血清 HE4 和 CA125 水平测定　采用美国雅培公司 Abbott i2000 Architect 全自动化学发光仪进行测定，参考范围为 0～70 pmol/L 和 0～35 IU/mL。

1.2.3　卵巢恶性肿瘤风险算法（ROMA）值的计算　绝经前妇女：预测值（PI）＝－12.0＋2.38×Loge（HE4）＋0.0626×Loge（CA125）；绝经后妇女：PI＝－8.09＋1.04×Loge（HE4）＋0.732×Loge（CA125）；ROMA 值（％）＝exp（PI）/［1＋exp（PI）］×100。选取特异性度为 75％的诊断界值。绝经前妇女 ROMA 值小于 7.4％判断为卵巢癌低风险，大于或等于 7.4％判断为卵巢癌高风险；绝经后妇女 ROMA 值小于 25.3％判断为卵巢癌低风险，大于或等于 25.3％判断为卵巢癌高风险。

1.3　统计学处理　采用 SPSS13.0 软件进行数据分析，计数资料采用率表示，率的比较使用 χ^2 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　HE4 和 CA125 联合检测用于未绝经患者卵巢癌发病风险的预测情况　见表 1，敏感度为 82.86％，特异度为 75.83％。卵巢良性肿瘤组和卵巢癌组比较，两组患者发病风险的差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表 1　两组中未绝经患者卵巢癌发病风险的分布（n）

组别	低风险	高风险	合计
卵巢良性肿瘤组	182	58	240
卵巢癌组	24	116	140
合计	206	174	380

表 2　两组中绝经患者卵巢癌发病风险的分布（n）

组别	低风险	高风险	合计
卵巢良性肿瘤组	34	10	44
卵巢癌组	8	64	72
合计	42	74	116

作者简介：刘青，女，主管技师，主要从事临床免疫学与检验研究。

2.2　HE4 和 CA125 联合检测用于绝经患者卵巢癌发病风险的预测情况　见表 2，敏感度 88.89%，特异度 77.27%。两组患者发病风险的差异有统计学意义（$P<0.05$）。

3　讨　论

目前，唯一临床接受的卵巢癌血清标志物是 CA125，尽管总体来说 CA125 有较高的灵敏度，但是仅用它筛选卵巢良性肿瘤存在严重不足的。因为在生理情况（月经期或妊娠期）和一些良性疾病（子宫内膜异位等）以及肝硬化、心衰等疾病患者中其水平都可能升高[2]。HE4 基因最早是由 Kirchhoff 等[3]在人附睾上皮细胞中发现的，定位于染色体 20q12～13.1 上，全长只有 12 kb 左右，编码的蛋白质被认为是附睾特有的并与精子成熟有关的蛋白质。后来的免疫组化和基因芯片研究证实，在人正常组织中，HE4 主要在生殖道和近端气管上皮中有表达，唾液腺中也有较高表达，而正常卵巢组织中几乎无表达；在恶性肿瘤组织中，如卵巢恶性肿瘤中常见其表达上调，是卵巢恶性肿瘤中最常见的表达上调基因之一，在大多数非卵巢恶性肿瘤中不表达或低表达[3]。现在认为，HE4 是诊断卵巢癌的一种新型血清标志物，尤其对于早期卵巢癌的诊断，HE4 和 CA125 联合检测并计算风险值可提高诊断能力[4]。

本研究通过对 212 例卵巢癌患者、284 例卵巢良性肿瘤患者血清 HE4 和 CA125 水平检测并计算卵巢癌发病风险（ROMA）值发现，ROMA 值用于卵巢癌发病风险评估的敏感度和特异度，未绝经患者分别为 82.86%和 75.83%；绝经患者分别为 88.89%和 77.27%。高风险患者在卵巢癌中所占比例明显高于卵巢良性肿瘤组（$P<0.05$）。

目前，HE4 在卵巢癌发病过程中的具体机制还尚未阐明，但国内近几年关于 HE4 的基础研究和临床实验资料报道逐渐增多[5-7]。本研究表明 HE4 和 CA125 联合检测并计算及风险值在卵巢癌发病风险预测中有很高的应用价值。

参考文献

[1] Moore RG, Mcmeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian Cancer in patients with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(1): 40-46.

[2] Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, et al. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian Cancer detection and monitoring for disease recurrence[J]. Gynecol Oncol, 2008, 110(3): 374-382.

[3] Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors[J]. Biol Reprod, 1991, 45(2): 350-357.

[4] 董丽，昌晓红，叶雪，等. 血清人附睾分泌蛋白 4 和 CA125 水平检测在卵巢恶性肿瘤中的诊断价值[J]. 中华妇产科杂志，2008，43(12)：935.

[5] 张东妹，徐惠贞，杨景阳. 血清 HE4 及 CA125 水平检测在早期卵巢恶性肿瘤诊断中的价值[J]. 中国肿瘤临床与康复，2010(4)：327-330，334.

[6] 姚永良，刘琴，李祥元. 血清 HE4、TPS 和 CA125 联检在卵巢癌诊断中的应用价值[J]. 放射免疫学杂志，2010，23(4)：409-411.

[7] 苏彤，王晓岩，刘辉，等. 联合检测附睾蛋白 4 和肿瘤抗原 125 在卵巢癌患者血清中的水平及临床意义[J]. 中国煤炭工业医学杂志，2011，14(10)：1421-1423.

（收稿日期：2013-05-08）

（上接第 2100 页）

据是在 GD 患者中存在抗 TSH 受体抗体（TRAb）[4]。此外，研究还表明遗传因素也是 GD 的起病的危险因素之一。现有的研究表明 GD 可能与 HLA 基因[5]及 FcRL3 基因[6]多态性相关。

GD 的免疫应答过程也依赖于免疫细胞间相互识别的多种抗原，其中 CD40 是与 T 细胞和 B 细胞功能有关的一种表面抗原，由 N 端信号肽、胞膜外区、跨膜区和胞浆区等区域组成，主要表达于 B 细胞、胸腺上皮细胞、活化的单核/巨噬细胞、树突状细胞、造血祖细胞、上皮细胞、内皮细胞和部分肿瘤细胞系表面，其主要功能为通过调节非受体型酪氨酸蛋白激酶，活化 Rel/NF-κB 等转录因子，诱导 Bcl-xL、Cdk4 和 Cdk6 蛋白活化，并且能够导致 T 细胞免疫的负性调节，引发自身免疫[3]。

通过对 GD 患者和健康人 CD40 基因 5′非翻译区域多态性基因型的分析，发现 GD 患者的 CC 基因型的频率为 46.09%，明显高于健康人（$P<0.05$），并且 GD 患者的 C、T 等位基因频率分布与健康人，差异有统计学意义（$P<0.01$）；本研究表明，CD40 基因的 5′非翻译区域多态性和 GD 的易感性有关，并且等位基因 C 可能是 GD 的易感基因，本研究结果和罗惠辛等[7]研究结果相一致。

叶石敦等[8]研究表明，通过 CD40 途径能够减少 $CD8^+$ 细胞的数量，从而导致 GD 的预后变差，提示 CD40 基因多态性可能与 GD 的预后相关。本研究表明有突眼症状的 GD 患者的 CC 基因型的频率明显高于没有突眼症状 GD 患者（$P<0.05$）；C 等位基因的频率明显高于没有突眼症状 GD 患者（$P<0.01$）；同样，复发的 GD 患者的 CC 基因型频率明显高于初发的患者（$P<0.05$），复发的 GD 患者 C 等位基因也明显高于初发的患者（$P<0.01$）。本研究表明 CC 基因型和 GD 的突眼症状、与预后相关。

综上所述，CD40 基因 5′非翻译区域多态性基因型可能与 GD 的发病、症状和预后相关。

参考文献

[1] 余毅恺，张木勋，胡蜀红，等. 影响甲亢患者药物治疗预后的因素分析[J]. 中华内分泌代谢杂志，2009，25(2)：184-185.

[2] 吕兆琴，孙斌. 肿瘤坏死因子-α 基因多态性与 Graves 眼病的相关性研究[J]. 山西医科大学学报，2008，39(7)：633-636.

[3] 文丽君，刘海燕. 淋巴细胞表面 CD40 分子的表达和作用[J]. 免疫学杂志，2011，27(5)：448-450.

[4] 韦华，李凤玲，方文珠，等. 测定血清 TRAb、HA 在 Graves 眼病中的临床意义[J]. 中国现代医药杂志，2010，12(7)：19-21.

[5] 曾建业，李山，何凤屏，等. 广西沿海地区 Graves 病与 HLA-DQA1、DRB1＊09 等位基因的相关性研究[J]. 广西医科大学学报，2009，26(2)：251-252.

[6] 郑瑞芝，赵志刚，张素华，等. FcRL3 基因三个单核苷酸多态性与重庆汉族人群 Graves 病关联研究[J]. 中华医学遗传学杂志，2009，26(6)：681-685.

[7] 罗惠辛，张鹏，邱明才. Graves 病甲亢和 CD40 基因单核苷酸多态性的相关性[J]. 天津医药，2006，34(4)：229-230.

[8] 叶石敦，莫雪梅，张光，等. vMIP-Ⅱ各受体结合活性位点分析[J]. 中国现代医学杂志，2006，16(23)：3546-3548.

（收稿日期：2012-12-16）