·临床检验研究论著·

血清 CA125、HE4、SMRP 联合检测对卵巢癌的诊断价值研究*

李东杰，张亚梅，吴　涛，朴文花△
（宁夏人民医院临床医学检验诊断中心，宁夏银川 750021）

摘　要：目的　评估糖链抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)、可溶性间皮素相关肽(SMRP)联合检测在卵巢癌早期诊断中的价值及卵巢癌的高风险因素。**方法**　选择 43 例卵巢恶性肿瘤患者作为恶性组，54 例卵巢良性肿瘤患者作为良性组，45 例健康妇女作为对照组。采用 Roche Cobas 6000 全自动电化学发光免疫分析仪，酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清 CA125、HE4、SMRP 水平，并对卵巢癌高风险因素进行 Logistic 回归分析。**结果**　恶性组患者血清 CA125、HE4 及 SMRP 水平显著高于良性组及对照组($P<0.01$)。CA125、HE4 及 SMRP 单独检测诊断卵巢恶性肿瘤的敏感性分别为 73.3%、82.8%及 70.8%，特异性分别为79.1%、87.4%及 83.3%。CA125 与 HE4、SMRP 三者联合诊断卵巢恶性肿瘤的敏感性为 90.2%，特异性为 79.3%。Logistic 回归分析发现，初潮年龄小于 13 岁、月经周期小于 30 d、月经不规则为卵巢恶性肿瘤高危因素，其比值比(*OR*)分别为 2.11[95%可信区间(*CI*)：1.09～4.10]、1.91(95%*CI*：1.21～3.10)、1.57(95%*CI*：0.83～2.94)。**结论**　CA125 联合 HE4 或 SMRP 检测可明显提高诊断卵巢癌的敏感性。

关键词：卵巢肿瘤；　早期诊断；　附睾分泌蛋白质类；　可溶性间皮素相关肽；　糖链抗原 125
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2014.10.021　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1673-4130(2014)10-1282-03

A study on diagnostic values of combined detection of serum CA125, HE4, SMRP for ovarian cancer*

Li Dongjie, Zhang Yamei, Wu Tao, Piao Wenhua△
(*Clinical Laboratory Diagnostic Center, Ningxia People's Hospital, Yinchuan, Ningxia* 750021, *China*)

Abstract: Objective　To evaluate the values of combined detection of carbohydrate antigen 125(CA125), human epididymis gene protein 4(HE4), soluble mesothelin related peptides(SMRP) in early diagnosis for ovarian cancer and the high-risk factors of ovarian cancer. **Methods**　43 patients with malignant ovarian cancer were served as the malignant group, 54 patients with benign ovarian tumors as the benign group, 45 healthy women as the control group. Roche Cobas 6000 Automatic Electrochemiluminescence Immunoassay Analyzer and enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) were adopted to detect serum CA125, HE4, SMRP levels. High-risk factors of ovarian cancer was subject to Logistic regression analysis. **Results**　Serum levels of CA125, HE4 and SMRP of patients in malignant group were significantly higher than those in the benign group and the control group($P<0.01$). The sensitivities of CA125, HE4 and SMRP detection alone for ovarian cancer diagnosis were 73.3%, 82.8% and 70.8%, respectively, while their specificities were 79.1%, 87.4% and 83.3%, respectively. The sensitivity and specificity of joint detection of CA125, HE4, SMRP for ovarian cancer diagnosis were 90.2% and 79.3%, respectively. Logistic regression analysis showed that age at menarche younger than 13 years, menstrual cycle less than 30 d and irregular menstruation were the high-risk factors of ovarian cancer, with their odds ratio(OR) of 2.11[95% confidence interval(*CI*): 1.09－4.10], 1.91(95%*CI*: 1.21－3.10) and 1.57(95%*CI*: 0.83－2.94). **Conclusion**　CA125 detection combined with HE4 or SMRP can markedly improve the diagnostic sensitivity for ovarian cancer.

Key words: ovarian neoplasms;　early diagnosis;　epididymal secretory proteins;　soluble mesothelin related peptides;　carbohydrate antigen 125

卵巢癌是严重威胁女性健康的恶性肿瘤之一。卵巢癌患者早期无典型的临床表现，大部分患者确诊时已在晚期，仅有 25%的患者在Ⅰ期发现，而Ⅲ、Ⅳ期卵巢癌患者 5 年生存率则由Ⅰ期时的 95%降至 20%～25%[1]，且卵巢癌术后复发率高。血清肿瘤标志物检测已在临床中广泛应用，因其检测方法简便、客观，有望成为肿瘤早期筛查的重要手段。临床常见的肿瘤标志物包括糖链抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)、人附睾蛋白 4(human epididymis gene protein 4, HE4)、可溶性间皮素相关肽(soluble mesothelin related peptides, SMRP)等。近年 Moore 等[2]分析包括 CA125 在内的 9 种肿瘤标志物单独及联合应用诊断盆腔肿瘤的价值，认为 HE4 和 CA125 联合检测的敏感性和特异性最高，并提出了基于血清 HE4 和 CA125 水平的卵巢恶性肿瘤的发病风险模型(risk of ovarian malignancy algorithm, ROMA)[3]，对盆腔肿瘤有较理想的诊断效率。本研究旨在研究 CA125、HE4、SMRP 联合检测在本地区恶性卵巢肿瘤和卵巢良性肿瘤中的鉴别诊断价值，并对卵巢癌的高危风险因素进行评估。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选择 2011 年 1 月至 2013 年 4 月本院收治的 43 例卵巢恶性肿瘤患者作为恶性组，其中，浆液性癌 18 例，浆

*　基金项目：宁夏回族自治区卫生厅重点科研计划项目(2011093)。　作者简介：李东杰，硕士，副主任技师，主要从事临床检验工作。
△　通讯作者，E-mail：wenhuapiao@163.com。

液性混合上皮性癌 6 例，黏液性癌 7 例，子宫内膜癌 4 例，非上皮性恶性肿瘤 8 例；均经临床病理确诊；按照国际妇产科联盟(international federation of gynecology and obstetrics，FIGO)分期法，卵巢恶性肿瘤Ⅰ期 5 例，Ⅱ期 7 例，Ⅲ期 19 例，Ⅳ期 12 例；患者年龄 25～82 岁，平均 59.3 岁；其中，绝经前 17 例(年龄 24～51 岁，平均 43.2 岁)，绝经后 26 例(年龄 49～83 岁，平均 60.5 岁)。选择本院同期收治的 54 例卵巢良性肿瘤患者作为良性组，其中，卵巢子宫内膜异位囊肿 22 例，卵巢浆液性囊腺瘤 5 例，卵巢黏液性囊腺瘤 4 例，卵巢成熟畸胎瘤 19 例，卵泡膜细胞瘤 4 例；均经临床病理确诊；患者年龄 21～83 岁，平均 61.3 岁；其中，绝经前 21 例，绝经后 33 例。另选择 45 例健康妇女作为对照组，年龄 23～70 岁，平均 44.5 岁；其中，绝经前 23 例，绝经后 22 例。

1.2　病史采集　用问卷调查表对检测对象进行调查，签署知情同意书，并进行体格检查，调查内容包括民族、职业、教育程度、生活习惯、饮食情况、既往病史、初潮年龄、月经周期、月经是否规则、绝经时间、是否服用口服避孕药等，排除可能的干扰因素。

1.3　检测方法　所有患者血液标本均于术前 1 d 空腹采集，分离血清后于－70 ℃冻存待测。空腹采集对照组健康者标本，保存方法同上。采用 Roche Cobas 6000 全自动电化学发光免疫分析仪(瑞士 Roche 公司)，酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA)检测血清 CA125、HE4 及 SMRP 水平。

1.4　统计学处理　采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析，数值均采用中位数(上、下范围)表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验，以 $\alpha=0.05$ 为检验水准，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。敏感性、特异性、曲线下面积(area under the curve，AUC)由各自受试者工作特征(receiver operator characteristic，ROC)曲线计算。并应用 Logistic 回归模型分析卵巢癌高危风险因素。

2　结　　果

2.1　CA125、HE4、SMRP 水平的比较　恶性组患者血清 CA125、HE4 及 SMRP 水平显著高于良性组及对照组，差异有统计学意义($P<0.01$)，见表 1。

表 1　3 组受检者 CA125、HE4 及 SMRP 水平的比较

组别	n	CA125(U/mL)	HE4(pmol/L)	SMRP(nmol/L)
恶性组	43	130.0(22.0～700.0)	229.8(47.1～742.1)	3.4(0.6～33.1)
良性组	54	23.6(9.9～70.0)	47.6(35.1～120.2)	0.9(0.1～2.3)
对照组	45	10.1(3.0～40.0)	30.1(12.0～70.0)	0.4(0.1～1.2)

2.2　CA125、HE4、SMRP 的诊断价值　以 35 U/mL 作为血清 CA125 最佳临界(cut off，CO)值，CA125 诊断卵巢恶性肿瘤的敏感性为 73.3%，特异性为 79.1%。以 73 pmol/L 作为血清 HE4 最佳 CO 值，HE4 诊断卵巢恶性肿瘤的敏感性为 82.8%，特异性为 87.4%。以 1.4 nmol/L 作为血清 SMRP 最佳 CO 值，SMRP 诊断卵巢恶性肿瘤的敏感性为 70.8%，特异性为 83.3%。CA125 与 HE4 联合诊断卵巢恶性肿瘤的敏感性为 90.1%，特异性为 79.3%。CA125 与 SMRP 联合诊断卵巢恶性肿瘤的敏感性为 75.7%，特异性为 79.2%。CA125 与 HE4、SMRP 三者联合诊断卵巢恶性肿瘤的敏感性为 90.2%，特异性为 79.3%。ROC AUC 显示，HE4 具有最大 AUC(0.95)，其次为 CA125(0.90)、SMRP(0.89)。

2.3　卵巢恶性肿瘤高危因素分析　将恶性组与对照组单因素分析中具有统计学差异的因素纳入二分类 Logistic 回归方程，分析筛选卵巢恶性肿瘤高危风险因素，发现初潮年龄小于 13 岁、月经周期小于 30 d、月经不规则为卵巢恶性肿瘤高危因素，其比值比(odds ratio，OR)分别为 2.11[95%可信区间(confidence interval，CI)：1.09～4.10]、1.91(95%CI：1.21～3.10)、1.57(95%CI：0.83～2.94)。

3　讨　　论

卵巢癌病死率居妇科恶性肿瘤的首位。卵巢恶性肿瘤的早期诊断一直为人们所关注，医学工作者一直寻找高敏感性、高特异性的肿瘤标记物。CA125 是胚胎发育过程中体腔上皮细胞表达的一种大分子糖蛋白，目前在临床上应用最广，其在早期诊断方面的敏感性和特异性均不能满足临床需求。HE4 存在于人附睾上皮细胞中，其基因定位于染色体 20q12-1311 上，编码的蛋白被认为是附睾特有的、与精子成熟有关的蛋白。1999 年 Wang 等[4]通过 cDNA 基因芯片发现 *HE4* 基因的表达与卵巢癌相关。Schummer 等[5]发现 HE4 在卵巢癌中高表达，但在正常卵巢组织或癌旁组织中不表达。国内、外已将血清 HE4 用于卵巢癌诊断的研究[6-7]，并认为 HE4 是有效卵巢癌标志物之一。间皮素是一种存在于正常间皮细胞表面的相对分子质量为 40 000 的多肽糖蛋白。间皮素在卵巢癌组织中表达增高，它的一个异构体可以从细胞表面脱落形成 SMRP，并释放入血。SMRP 的表达上调可在 40%～67%的卵巢癌患者血清中被检出[8]。

AUC 用来评价诊断试验的效果，其值越大提示试验的诊断价值越大。本研究中，CA125、HE4 及 SMRP 的 AUC 接近或大于 0.90，说明诊断价值均较高。本研究 HE4 诊断卵巢恶性肿瘤的敏感性为 82.8%，特异性为 87.4%；CA125 与 HE4 联合诊断卵巢恶性肿瘤的敏感性为 90.1%，特异性为 79.3%，CA125 与 HE4 联合诊断可以明显提高诊断卵巢癌的敏感性，这与国内、外的研究结果一致[9-10]。

本研究发现，恶性组患者血清 SMRP 水平较良性组和对照组明显升高，这与文献[11]研究结果一致。CA125 与 SMRP 联合诊断卵巢恶性肿瘤的敏感性为 75.7%，特异性为 79.2%。CA125 与 HE4、SMRP 三者联合诊断卵巢恶性肿瘤的敏感性为 90.2%，特异性为 79.3%。CA125 无论联合 HE4 还是 SMRP 均可明显提高诊断敏感性。本研究应用 Logistic 回归分析对卵巢癌风险因素进行分析，提示初潮年龄小于 13 岁、月经周期小于 30 d、月经不规则为卵巢恶性肿瘤的高危因素，其 *OR* 值分别为 2.11、1.91、1.57。一般认为，初潮年龄反映体内雌激素水平的变化，初潮年龄早，开始排卵时间早，卵巢上皮细胞接受刺激时间早，Moorman 等[12]在美国白种妇女中的研究也发现初潮年龄过早增加了发生卵巢癌的危险。月经周期小于 30 d 与月经不规则可能也是因为排卵次数增加，使患卵巢癌的危险性升高。国外研究提示，CA125 联合 HE4 或 SMRP 对高风险人群进行筛查，可明显提高卵巢癌的早期诊断率[11,13]，术前卵巢癌患者高血清 HE4 水平是预测不良预后的独立风险因子[14]。对卵巢癌高风险人群进行筛查对卵巢癌早期诊断具有重要价值。

综上所述，CA125 联合 HE4 或 SMRP 可明显提高诊断卵

巢癌的敏感性。HE4 和 SMRP 可在一定程度上补充完善 CA125 用于早期诊断卵巢癌及病情监测的缺陷，可能会为卵巢癌的血清学诊断、病情监测及预后评估提供新的思路，具有较好的临床应用前景。

参考文献

[1] Bast RC. Status of tumor markers in ovarian Cancer screening[J]. Clin Oncol, 2003, 21(10 Suppl): S200-205.

[2] Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2008, 108(2): 402-408.

[3] 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.

[4] Wang K, Gan L, Jeffery E, et al. Monitoring gene expression profile changes in ovarian carcinomas using cDNA microarray[J]. Gene, 1999, 229(1/2): 101-108.

[5] Schummer M, Ng WV, Bumgarner RE, et al. Comparative hybridization of an array of 21, 500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas[J]. Gene, 1999, 238(2): 375-385.

[6] Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian Cancer in patients with a pelvic mass[J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 203(3): 228.

[7] Scholler N, Crawford M, Sato A, et al. Bead-based ELISA for validation of ovarian Cancer early detection markers[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(7 Pt 1): 2117-2124.

[8] Hassan R, Remaley AT, Sampson ML, et al. Detection and quantitation of serum mesothelin, a tumor marker for patients with mesothelioma and ovarian Cancer[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(2): 447-453.

[9] 刘丽萍，吴小华，梁红霞. 卵巢癌患者血清 SMRP 和 HE4 的表达及其临床意义[J]. 中国老年学杂志，2011，31(4)：554-557.

[10] Abdel-Azeez HA, Labib HA, Sharaf SM, et al. HE4 and mesothelin: novel biomarkers of ovarian carcinoma in patients with pelvic masses[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2010, 11(1): 111-116.

[11] Mcintosh MW, Drescher C, Karlan B, et al. Combining CA 125 and SMR serum markers for diagnosis and early detection of ovarian carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 2004, 95(1): 9-15.

[12] Moorman PG, Palmieri RT, Akushevich L, et al. Ovarian Cancer risk factors in African-American and white women[J]. Am J Epidemiol, 2009, 170(5): 598-606.

[13] Fritz-Rdzanek A, Grzybowski W, Beta J, et al. HE4 protein and SMRP: Potential novel biomarkers in ovarian cancer detection[J]. Oncol Lett, 2012, 4(3): 385-389.

[14] Kalapotharakos G, Asciutto C, Henic E, et al. High preoperative blood levels of HE4 predicts poor prognosis in patients with ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2012, 5(1): 20-22.

（收稿日期：2014-02-06）

（上接第 1281 页）

的血小板功能。

综上所述，笔者认为，血小板直接参与 AP 的炎症过程，并发挥重要作用。通过动态监测 AP 患者 MCV 及 PDW 的变化，可对患者血小板功能、凝血状态、病情及预后进行评估。

参考文献

[1] Braekkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, et al. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø Study, Tromsø, Norway[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(1): 157-162.

[2] Järemo P, Lindahl TL, Lennmarken C, et al. The use of platelet density and volume measurements to estimate the severity of preeclampsia[J]. Eur J Clin Invest, 2000, 30(12): 1113-1118.

[3] Pizzulli L, Yang A, Martin JF, et al. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain[J]. Eur Heart J, 1998, 19(1): 80-84.

[4] Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction[J]. Lancet, 1991, 338(8780): 1409-1411.

[5] Collins CE, Cahill MR, Newland AC, et al. Platelets circulate in an activated state in inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 1994, 106(4): 840-845.

[6] Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity[J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96(3): 776-781.

[7] Mimidis K, Papadopoulos V, Kotsianidis J, et al. Alterations of platelet function, number and indexes during acute pancreatitis[J]. Pancreatology, 2004, 4(1): 22-27.

[8] Beyazit Y, Sayilir A, Torun S, et al. Mean platelet volume as an indicator of disease severity in patients with acute pancreatitis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012, 36(2): 162-168.

[9] 王雨田，陈岳祥.《中国急性胰腺炎诊治指南（草案）》解读[J]. 中国实用内科杂志，2009，29(4)：317-319.

[10] Radenkovic D, Bajec D, Ivancevic N, et al. D-dimer in acute pancreatitis: a new approach for an early assessment of organ failure[J]. Pancreas, 2009, 38(6): 655-660.

[11] 夏吉鹏，崔乃强，赵二鹏，等. 重症急性胰腺炎凝血功能紊乱与病情严重度及预后的关系[J]. 中国中西医结合外科杂志，2013，19(1)：3-5.

[12] 田玉玲，雷力民. 急性胰腺炎患者血浆凝血和纤溶功能变化的临床意义探讨[J]. 临床消化病杂志，2012，24(6)：360-361.

[13] 柯纪定，柯路. D-二聚体在急性胰腺炎患者中的预测作用[J]. 中华急诊医学杂志，2011，20(12)：1328-1329.

[14] Akbal E, Demirci S, Koçak E, et al. Alterations of platelet function and coagulation parameters during acute pancreatitis[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2013, 24(3): 243-246.

（收稿日期：2014-01-28）