

• 临床检验研究论著 •

CA125、CA153、CA199 和 CEA 联合检测在上皮性卵巢癌中的诊断价值

冯先华¹, 郝 娟²

(1. 武汉市第一医院, 湖北武汉 430022; 2. 湖北中医药大学, 湖北武汉 430077)

摘要:目的 探讨血清中 CA125、CA153、CA199 和 CEA 四项肿瘤标志物的联合检测在上皮性卵巢癌诊断中的价值。方法 采用化学发光免疫测定法检测 54 例卵巢癌患者和 68 例卵巢良性病变患者手术前, 以及 55 例对照组(无妇科疾病及恶性疾病)妇女的血清样本中 CA125、CA153、CA199 及 CEA 水平。应用统计软件 SPSS 13.0 和 MedCalc 10.4.0.0 回顾性分析检测结果。结果 计算每种标志物单项及联合检测的敏感度、特异度及准确度。CA125 三项指标分别为 96.3%、64.7% 和 78.7%, 高于其他单项指标。而联合检测中 CA125 联合 CA153 敏感度高达 99.1%, 准确度为 79.5%, 分别高于单项最佳的 CA125 及其他联合检测方式($P < 0.05$)。结论 使用 CA125 与 CA153 联合检测对上皮性卵巢癌的诊断价值优于 CA125 单项检测及其他组合方式。

关键词: 上皮性卵巢癌; CA125; 肿瘤标志物; 联合检测; 诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.14.013

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)14-1846-03

Diagnostic value of combined detection of CA125, CA153, CA199 and CEA in epithelial ovarian carcinoma

Feng Xianhua¹, Xi Juan²

(1. Wuhan MUnicipal No.1 Hospital, Wuhan, Hubei 430022, China; 2. Hubei

University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430077, China)

Abstract: **Objective** To explore the value of the combined detection of four tumor markers of serum CA125, CA153, CA199 and CEA in the diagnosis of epithelial ovarian carcinoma (EOC). **Methods** The serum levels of CA125, CA153, CA199 and CEA were detected before operation in 54 cases of ovarian cancer and 68 cases of ovarial benign lesion and 55 healthy women as the control group, by using chemiluminescent immunoassay (CLIA). The statistical software SPSS 13.0 and MedCalc 10.4.0.0 were used to retrospectively analyze the results. **Results** The sensitivity, specificity and accuracy of the single index detection and the combined detection were calculated. The sensitivity, specificity and accuracy of CA125 were 96.3%, 64.7% and 78.7% respectively, which were higher than other single index's. In the combine detection, the sensitivity and accuracy of the combined detection of CA125 and CA153 were 99.1% and 79.5% respectively, which were higher than those in the optimal single index CA125 and the other combined detection ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of CA125 and CA153 is superior to the CA125 single index detection in the diagnostic value for EOC.

Key words: epithelial ovarian cancer; CA125; tumor markers; combined detection; diagnosis

近二十年来卵巢癌的存活率有所提高, 这是由于手术治疗的改进, 抗癌药物的发展及卵巢癌的筛查与早期发现^[1]。虽然上皮性卵巢癌(EOC)早期患者的生存率相对较高, 但由于卵巢的解剖位置原因, 早期肿瘤难以发现, 约 70% 患者发现时已属晚期, 而此期患者的生存率明显降低, 群体生存率仍只徘徊在 20%~30%, 因此有必要早发现、早诊断及早治疗 EOC, 改善患者的预后。由于 CA125 对于 EOC 的敏感度和特异度均不高, 若用 CA125 连续检测则可提高敏感度与特异度, 并排除一些假阳性^[2-3]。目前亦没有针对卵巢癌具有更高临床应用价值的血清肿瘤标志物, 为弥补单一标志物在肿瘤检测特异性和敏感性的不足, 因此有必要综合检测多种血清肿瘤标志物, 以便加强 EOC 诊断的敏感度和特异度。本研究即对 EOC 患者手术前血清 CEA、CA125、CA153 及 CA199 水平进行回顾性研究, 明确以上不同指标联合检测在 EOC 诊断中的应用价值, 探索有效的诊断组合。

1 资料与方法

1.1 一般资料 EOC 组: 随机选择武汉市第一医院 2011 年 5 月至 2012 年 4 月间妇科进行手术治疗并通过病理确诊的原

发 EOC 患者 54 例, 排除其他恶性肿瘤病史, 未经任何治疗。按照国际妇产科联盟(FIGO)进行手术病理分析, 其中 I 期患者 7 例, II 期患者 4 例, III 期患者 32 例, IV 期患者 11 例; 浆液性囊腺癌患者 44 例, 黏液性囊腺癌患者 6 例, 子宫内膜样卵巢癌患者 3 例, 混合性 EOC 患者 1 例。良性卵巢疾病组: 选择同期经手术及病理证实的良性卵巢疾病患者 68 例, 其中浆液性囊腺瘤 29 例, 粘液性囊腺瘤 1 例, 卵巢畸胎瘤 12 例, 卵巢囊肿 23 例, 卵巢脓肿 3 例。对照组: 选取同期住院的其他科别排除妇科疾病及恶性疾病患者 55 例。受试者均为女性, 各组年龄相比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 标本的采集与处理 卵巢癌、良性卵巢疾病组患者均在手术前 1 周内清晨空腹条件下采肘静脉血 3 mL, 对照组在住院期间清晨空腹下采肘静脉血 3 mL, 均置于未加抗凝剂的试管中, 室温静置并以 3 000 r/min 离心 5 min, 分离血清后由武汉市第一医院检验科免疫室采用化学发光法测得数据。

1.3 仪器与试剂

1.3.1 仪器 (1) 台式离心机: 飞鸽牌离心机, 型号为 ANKE TDL-5-A。(2) 全自动化学发光免疫分析仪: ARCHITEC-

Ti2000。

1.3.2 试剂 CA125、CA153、CA199 及 CEA 四个检测项目均使用 ARCHITECTi2000 配套试剂。

1.4 肿瘤标志物检测 使用 ARCHITECT i2000 全自动免疫化学发光分析仪检测血清 CA125、CA153、CA199 及 CEA 水平。

1.5 结果判定标准 各项肿瘤标志物参考范围为 CEA: 0~5 ng/mL; CA125: 0~35 U/mL; CA153: 0.0~31.3 U/mL; CA199: 0~37 U/mL。

1.6 统计学处理 应用统计学软件 SPSS13.0 对数据进行处理和分析,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 四种肿瘤标志物在不同分组中的阳性检出率比较 在 EOC 组中,检出率高低依次为 CA125、CA153、CA199、CEA,可见 CA125 有最高的阳性检出率,为 96.3%;但在卵巢良性组中出现了一定的非特异的阳性反应,例如 CA125 和 CA199 阳性率分别有 35.3%、38.2%;对照组全部标志物检出率均为 0.0%。见表 1。

表 1 不同分组中四种肿瘤标志物的阳性检出率比较[n(%)]

组别	n	CA125	CA153	CA199	CEA
EOC 组	54	52(96.3)	32(59.3)	21(38.9)	11(20.4)
良性卵巢疾病组	68	24(35.3)	0(0.0)	26(38.2)	0(0.0)
对照组	55	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

2.2 三种肿瘤标志物联合检测在 EOC 中临床应用的比较 单项指标检测中,CA125 敏感度最高,达到了 96.3%,然而特异度只有 64.7%;而 CA153 敏感度为 59.3%,特异度为 100.0%。两项标志物的准确度均较高,分别达到 78.7%和 82.0%。而 CA199 则诊断效能不甚理想。由于前面的均数比较 CEA 在三组中均无差异,因此本研究只选用了三种糖基抗原作为联合检测的研究对象,以 CA125 为中心,分别研究本指标与其他两项联合的检测效能。虽然三项联合检测的敏感度达到了最高,但是综合三项指标对三种方法进行评价,认为 CA125 与 CA153 联合检测取得最佳效果,敏感性稍逊,但是特异度与准确度佳,见表 2。

表 2 各项标志物对 EOC 的诊断效能(%)

项目	敏感度	特异度	准确度
CA125(A)	96.3	64.7	78.7
CA153(B)	59.3	100.0	82.0
CA199(C)	38.9	61.8	51.6
CEA(D)	20.4	100.0	64.6
A+B	98.5	64.7	79.5
A+C	97.7	40.0	64.6
A+B+C	99.1	40.0	63.1

3 讨 论

EOC 对于女性而言是一项极具危害性的疾病。卵巢位于盆腔深部,很难通过常规的体格检查,查出卵巢早期的疾病,而

且卵巢肿瘤早期无典型的临床表现,80%卵巢癌患者获得诊断时已是中晚期,其 5 年存活率仅为 20%~30%^[4-5],而早期卵巢癌患者 5 年生存率为 70%~90%^[6],如果能够通过各种检查在癌症早期做出诊断,这样必然对患者的预后大有裨益。从 20 世纪 80 年代 CA125 被发现并应用于 EOC 的诊断之后,人们期待在有众多肿瘤标志物中筛选出能够对 CA125 进行补充,期待找到对 EOC 更好的联合检测方式或者优于 CA125 的标志物以获得更理想的临床效用。

糖类抗原 CA125 是一种卵巢相关抗原,作为卵巢癌的诊断及病情监测标志物已获得了广泛的应用和肯定^[7],并主要用于浆液性 EOC。临床上经常将 35 U/mL 确定为血清 CA125 的健康范围上限。正常人 99%的血清 CA125 小于此临界值。有多家研究证实了超过 80%的 EOC 患者血清中 CA125 水平上升。但遗憾的是这种物质对于卵巢癌并不特异,在一些生理情况(如月经期和妊娠期)和妇科良性肿瘤及附件炎中,CA125 也可明显升高,但就目前为止,CA125 仍然是在 EOC 中临床应用最广泛的标志物。

鉴于同一种肿瘤中可同时出现几种标志物,而不同肿瘤又可出现同一种肿瘤标志物,单指标检测效率结果又不甚理想,因此本研究应用 CA125、CA153、CA199、CEA 四种指标联合检测 EOC,通过与对照组的差异,单项及多项联合敏感度、特异度及准确度的计算,以期找出其中能够具有最好检测效果的联合检测方式,为日后的诊断提供参考。本研究选用单项表现佳的三个糖基抗原来分析其联合检测效果,在联检中只要其中任意一项指标出现阳性即判断为阳性。结果为 CA125 联合 CA153 达到了最好的效果,敏感度高达 99.1%,准确度为 79.5%,分别高于单项最佳的 CA125 的敏感度 96.3%和准确度 78.7%,二者特异度相同,均为 64.7%。同时这种组合方式优于三项联合。

许多研究报道了 CA125 水平与 EOC 的分期及病理分型相关。本次研究对象的 54 例卵巢癌患者中,有 80%(43/54)患者已经属晚期(FIGO:Ⅲ、Ⅳ期),同时病理分型中同样有 81%(44/54)患者为浆液性囊腺癌。由于病例的病理及分期特征,手术前 CA125 水平较高,为(1 612.07±2 974.52)U/mL,显著高于卵巢良性疾病以及对照组,EOC 组算术平均值与各家报道的数据(38~500 U/mL)差别较大^[8-10]。但 Gadducci^[11]单独调查了 46 例患者(Ⅲ期 43 例、Ⅳ期 3 例),CA125 均数水平为(1 605±2 069)U/mL,与本文研究结果较为相似。

总之,本文在四种肿瘤标志物对 EOC 的诊断价值方面进行研究,但从临床应用意义来讲,有必要进一步对几种标志物的动态变化进行监测,期望有更大规模的临床研究对各种标志物进行应用价值的评价。

参考文献

[1] Moore RG, MacLaughlan S, Bast RC Jr. Current state of biomarker development for clinical application in epithelial ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2010, 116(2): 240-245.

[2] Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, et al. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial[J]. Obstet Gynecol, 2009, 113(4): 775-782.

[3] Bast RC Jr. Status of tumor markers in ovarian cancer screening [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(Suppl 10): 200-205. (下转第 1850 页)

6 天后降低到较低水平,而死亡组下降缓慢,直到第 6 天仍然维持在较高水平。本研究结果表明动态监测重症感染患者 PCT 值可以作为细菌感染控制情况的预后判断,并指导抗生素的应用。文献[1]报道:通过对 ICU 脓毒症患者动态检测 PCT 发现,PCT 水平随感染的控制可由高逐渐降至正常,而感染致死组则逐渐升高,但未能如同非感染组恢复至正常,这可能与继发感染的患者抗感染治疗而未能治愈有关。Stocker 等^[6]研究发现使用 PCT 指导感染治疗可缩短抗生素疗程,因此在重症感染患者中动态监测血清 PCT 水平可反映感染的控制情况,避免抗生素的滥用。Maniaci 等^[7]采用血清 PCT 检测研究婴儿发热性疾病时发现,血清 PCT 取 0.12 ng/L 为阳性阈值,诊断细菌感染的敏感度为 95.2%,阴性预测值可达 96.1%。因此笔者认为动态检测患者血清 PCT 水平,对判断重症患者合并感染与否及感染控制情况更有临床价值。

宋秀琴等^[8]研究表明,在严重创伤等致病因素作用下,机体将会发生一系列协调有序的急性反应,这一病理生理过程的主要反应之一就是先后产生多种炎症细胞因子,其中包括 PCT。严重创伤患者血清 PCT 水平在应激后第 1~3 天达到高峰,后逐渐降低,并与应激水平呈正相关。本研究的非感染组结果显示,血清 PCT 明显高于正常水平提示重症与创伤一样,均可引起应激反应,从而影响了患者血清 PCT 水平,这便解释了非感染组患者血清 PCT 水平增高的原因,而这种影响对重症患者初期血清 PCT 水平作为判断重症患者感染发生的价值有待临床进一步研究。

为了探讨 PCT 是否优于判断感染的其他常规指标,本研究同时监测了患者 CRP 和外周血白细胞数的变化,发现两组 CRP 和 WBC 均高于正常值,两组 CRP 比较有显著性差异外($P<0.05$),两者 WBC 差异无统计学意义($P>0.05$),这与高剑锋等^[9]研究相一致,提示在短期内白细胞水平变化不足以判断重症患者有无感染,可能与白细胞本身易受多种因素干预有关,如应激、感染类型、机体状态等。对感染组和非感染组 PCT、CRP 与白细胞相关性进行比较,除感染组 PCT 和 CRP 存在正相关($r=0.189$)外,拟合曲线 $Y_{PCT}=0.062X_{CRP}+10.372$ 表明两者在判断重症患者感染时相关性差。CRP 是患者在某种病理性情况下出现的一种由肝脏合成并分泌的急性期反应蛋白,除细菌感染外,病毒感染、急性排斥反应、心血管系统疾病及手术均可引起升高,因而对感染性疾病的诊断缺乏

特异性,而且浓度升高与临床预后也没有任何的关联^[10],本研究也表明 PCT 是反映重症并发感染的独立指标,与 CRP 和白细胞总数关联性小。

综上所述,血清 PCT 是判断重症患者感染与否的有效指标,独立并且明显优于传统的炎症指标(CRP 和 WBC),在重症患者中动态监测其水平对判断感染的控制情况,指导抗生素应用有一定临床价值。

参考文献

[1] 赵松,李文雄,王小文,等. 动态监测 ICU 脓毒症患者血清降钙素原水平的临床意义[J]. 中华医院感染学杂志,2010,12(16):2413-2415.

[2] 汪丽儿. 2 种血清降钙素原定量检测系统的性能评价[J]. 现代检验医学杂志,2012,27(5):119-123.

[3] Stolz D,Christ-Crain M,Bingisser R,et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy[J]. Chest,2007,131(1):9-19.

[4] 宋琼. 降钙素原在 ICU 中的诊断与应用[J]. 河北医学,2008,14(5):626-628.

[5] 刘息平,芦嘉,陈雪琴,等. 血清降钙素原在危重患者细菌感染检测中的应用[J]. 中国现代医药杂志,2008,10(3):29-31.

[6] Stocker M,Fontana M,Helou S,et al. Use of procalcitonin in guided decision making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early onset sepsis: prospective randomized intervention trial[J]. Neonatology,2009,97(2):165-174.

[7] Maniaci V,Dauber A,Weiss S,et al. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections[J]. Pediatrics,2008,122(4):701-710.

[8] 宋秀琴,时兢,俞娅芬,等. 动态检测血清降钙素原水平对多发伤患者伤情判断的临床意义[J]. 中国急救医学,2004,24(7):488-489.

[9] 高剑峰,郭新宾,陈心,等. 颅脑创伤后外周血白细胞的动态变化及意义[J]. 山东医药,2010,50(9):1-3.

[10] 吴少卿,文道林,曹文平. 血清降钙素原和 C 反应蛋白在细菌感染性疾病诊断中的意义[J]. 中国现代医药杂志,2009,11(4):66-68.

(收稿日期:2014-05-07)

(上接第 1847 页)

[4] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2009:278-280.

[5] 连丽娟. 林巧稚妇科肿瘤学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2006:461.

[6] Moore RG,MacLaughlan S,Bast RC Jr. Current state of biomarker development for clinical application in epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol,2010,116(2):240-245.

[7] Petri AL,Hogdall E,Christensen IJ,et al. Preoperative CA125 as a prognostic factor in stage I epithelial ovarian cancer[J]. APMIS,2006,114(5):359-363.

[8] 郭少磊,高美华,李武伦. CA125、CA72-4 的检测在卵巢癌早期诊断中的临床价值[J]. 中国医疗前沿,2008,3(6):26-27.

[9] 邹红云,余伍忠,何江,等. 12 项肿瘤标志物联合检测在卵巢癌诊

断中的应用分析[J]. 标记免疫分析与临床,2008,15(6):376-378.

[10] Nolen B,Marrangoni A,Velikokhatnaya L. A serum based analysis of ovarian epithelial tumorigenesis[J]. Gynecologic Oncology,2009,112(1):47-54.

[11] Tholander B,Taiube A,Lindgren A,et al. Pretreatment serum levels of CA-125, carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, and placental alkaline phosphatase in patients with ovarian carcinoma: Influence of histological type, grade of differentiation, and clinical stage of disease[J]. Gynecol Oncol,1990,39(1):26-33.

(收稿日期:2014-02-10)