

• 论 著 •

联合检测 HE4、CA125 和 CA199 在卵巢癌和良性卵巢囊肿的应用价值探讨

欧燕兰, 黄丽英, 黄千峰, 樊少仪, 张 秀[△]

(广州医科大学附属广东省妇幼保健院/广东省妇产医院体检科, 广东广州 510010)

摘要:目的 探讨联合检测人附睾蛋白 4(HE4)、糖类抗原 125(CA125)和糖类抗原 199(CA199)在卵巢癌和良性卵巢囊肿中的应用价值。方法 采用化学发光免疫分析法检测 45 例原发性卵巢癌患者(卵巢癌组)、60 例良性卵巢囊肿患者(良性疾病组)和 30 例体检健康者(对照组)血清 HE4、CA125 和 CA199 水平, 并进行比较分析。结果 卵巢癌组患者血清 HE4、CA125 和 CA199 水平均高于良性疾病组与对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 良性疾病组患者血清 CA125 水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但血清 HE4、CA199 水平与对照组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$); 三者联合检测用于诊断卵巢癌患者的灵敏度提高到 82.2%, 而特异度也保持在 90.0%。结论 联合检测 HE4、CA125 和 CA199 对卵巢癌的早期诊断及鉴别具有重要的临床意义。

关键词: 卵巢癌; 良性卵巢囊肿; 人附睾蛋白 4; 糖类抗原 125; 糖类抗原 199

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.18.025

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)18-2677-02

Study on the clinical value of combined detection of HE4, CA199 and CA125 in diagnosis of ovarian cancer and benign ovarian cysts

Ou Yanlan, Huang Liying, Huang Qianfeng, Fan Shaoyi, Zhang Xiu[△]

(Department of Physical Examination, Guangdong Province Maternal and Child Health Care Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University/Obstetrics and Gynaecology Hospital in Guangdong Province, Guangzhou, Guangdong 510010, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical value of combined detection of human epididymis protein 4(HE4), carbohydrate antigen 199(CA199) and carbohydrate antigen 125(CA125) in diagnosis of ovarian cancer and benign ovarian cysts. **Methods** The serum levels of HE4, CA125 and CA199 were determined by using chemiluminescent immunoassay in 45 cases of patients with ovarian cancer(ovarian cancer group), 60 cases of patients with benign ovarian cyst(benign disease group), and 30 cases of healthy individual(control group). **Results** The serum levels of HE4, CA199 and CA125 in the ovarian cancer group were higher than those in the ovarian cancer group and control group, there were statistically significant differences($P < 0.05$). Compared with the control group, the serum level of CA125 in benign disease group was significantly higher($P < 0.05$), while no statistically significant differences of serum levels of HE4 and CA199 were observed between the two groups($P > 0.05$). The sensitivity of combined detection of the three indicators increased to 82.2%, and the specificity remained at 90.0%. **Conclusion** Combined detection of HE4, CA125 and CA199 might have clinical significance in early diagnosis and identification of ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer; benign ovarian cyst; human epididymis protein 4; carbohydrate antigen 125; carbohydrate antigen 199

卵巢是原发性肿瘤最多的部位, 卵巢癌发病率居女性生殖系统恶性肿瘤第 3 位, 由于其早期临床无特异性表现, 导致诊断难、治疗难, 使其病死率居妇科恶性肿瘤第 1 位^[1]。研究表明, 早期卵巢癌患者通过手术和化疗治疗, 其 5 年生存率可以达到 90% 以上, 所以对其进行早期诊断和早期治疗具有极其重要的意义^[2]。对于卵巢癌, 目前尚缺乏特异、灵敏的诊断指标。近年来, 血清肿瘤相关抗原的测定和研究为卵巢癌的诊断提供了新的途径, 然而单一肿瘤标志的检测结果仍缺乏特异性和敏感性。因此, 本研究选择了联合检测肿瘤相关抗原人附睾蛋白 4(HE4)、糖类抗原 125(CA125)和糖类抗原 199(CA199), 并比较它们在卵巢癌患者和健康人体的表达水平, 以探讨 3 种指标联合检测对卵巢癌诊断的临床应用价值, 为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 1 月至 2014 年 12 月住院和门诊患者 135 例, 年龄 21~75 岁, 其中原发性卵巢癌患者 45 例(卵巢癌组)、良性卵巢囊肿患者 60 例(良性疾病组), 均符合《中国常见

恶性肿瘤诊治规范(第二册)》卵巢癌的诊断标准^[3], 均经手术(介入)及病理证实为卵巢癌、卵巢囊肿。另选取本院 30 例体检健康者作为对照组。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 清晨抽取所有受试者空腹静脉血 3 mL, 室温静置 1 h 后离心, 分离血清待测。

1.2.2 检测方法 采用化学发光免疫分析法检测血清 HE4、CA199 和 CA125 水平, 使用仪器为美国雅培 i2000 全自动化学发光仪。判定标准: CA125 > 35 U/mL、CA199 > 31.1 U/mL、HE4 > 150 pmol/L 即为阳性, 三者联合检测时至少一项检测结果阳性即为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理与统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 样本均数比较采用 t 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组受试者各检测指标水平比较 卵巢癌组患者血清

HE4、CA125 和 CA199 水平均高于良性疾病组 and 对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 良性疾病组患者血清 CA125 水平高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 但 HE4 和 CA199 水平与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 13 组患者血清 CA125、HE4 和 CA199 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HE4(pmol/L)	CA125(U/mL)	CA199(U/mL)
卵巢癌组	45	445.50±233.78	431.21±281.22	49.91±57.81
良性疾病组	60	19.89±25.58*	38.19±12.21*#	20.67±6.25*
对照组	30	13.25±12.68*	13.96±3.51*	13.54±4.01*

*: $P<0.05$, 与卵巢癌组比较; #: $P<0.05$, 与对照组比较。

2.2 3 组受试者各检测指标阳性率比较 卵巢癌组患者血清 HE4、CA125 和 CA199 阳性率均高于良性疾病组 and 对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 而良性疾病组患者血清 HE4、CA125 和 CA199 阳性率与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。卵巢癌组患者血清 HE4、CA125 和 CA199 联合检测的阳性率最高(80.2%), 明显高于良性疾病组 and 对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 23 组患者血清 HE4、CA125 和 CA199 阳性率比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	HE4 阳性率	CA125 阳性率	CA199 阳性率	三项联合检测阳性率
卵巢癌组	45	28(62.7)	32(72.2)	24(50.0)	36(80.2)
良性疾病组	60	5(8.6)*	7(11.9)*	6(10.0)*	20(33.3)*
对照组	30	0(0.0)*	0(0.0)*	2(4.0)*	2(4.0)*

*: $P<0.05$, 与卵巢癌组比较。

2.3 HE4、CA125、CA199 单项及联合检测的诊断效能 三者联合检测的灵敏度提高到 82.2%, 而特异度也保持在 90.0%。HE4、CA125、CA199 单项及联合检测的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确度, 见表 3。

表 3HE4、CA125、CA199 单项及联合检测的诊断效能(%)

指标	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
HE4	71.4	80.5	82.42	34.2	59.0
CA125	61.5	56.5	89.7	45.1	71.2
CA199	48.0	61.1	64.8	38.6	61.9
HE4+CA125	78.0	85.0	89.0	55.0	85.9
HE4+CA199	72.0	82.0	81.0	52.0	84.6
CA125+CA199	79.0	76.0	86.0	87.5	80.5
HE4+CA125+CA199	82.2	90.0	81.0	56.6	87.3

3 讨 论

国内资料显示, 卵巢癌的发病率在 2.4~5.6%^[4], 由于早期缺乏特异症状, 使卵巢癌早期难以发现, 早期诊断与治疗困难, 导致病死率居妇科恶性肿瘤首位。因此, 卵巢癌的早期诊断对提高卵巢癌患者的生存率具有重要意义^[5]。

HE4 是一种新的肿瘤标志物, 最早从人附睾上皮细胞中发现, 其在卵巢癌组织中表达较高。HE4 用于诊断卵巢癌的灵敏度、特异度更高, 尤其是在疾病初期无症状表现的阶段, HE4 的定量检测对于监测疾病状态、反映疗效及观测癌症复

发, 有着重要的参考价值^[6]。本研究结果显示, 卵巢癌组患者血清 HE4 表达水平为 (445.50±233.78) pmol/L, 阳性率为 62.7%, 均分别高于良性疾病组 and 对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。

CA125 是一种大分子多聚糖类蛋白, 是卵巢癌相关的特异性肿瘤标志物, 主要存在于宫颈上皮、子宫内膜等组织器官, 当组织器官异常增生时, 血清 CA125 水平就会异常升高, 较临床上能检查到的肿瘤, CA125 水平的升高要早 3~6 个月, 且对卵巢上皮肿瘤具有高特异度与高灵敏度。CA125 对卵巢癌恶性肿瘤的鉴别、预测患者的预后和预防复发有较好的警示价值^[7]。本研究结果显示, 卵巢癌组患者 CA125 表达水平为 (431.21±281.22) U/mL, 阳性率为 72.2%, 均分别高于良性疾病组 and 对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 与洪波^[7]报道的基本一致。

CA199 是一种低聚糖类抗原, 正常胰、胆管细胞, 胃、结肠和唾液腺上皮细胞均可表达, 血清正常值小于 37 U/mL, 它是胰腺癌和结、直肠癌的肿瘤标志物, 但对检测透明细胞癌和黏液性卵巢癌也有较高的灵敏度^[8]。本研究结果表明, 卵巢癌组患者 CA199 表达水平为 (49.91±57.81) U/mL, 阳性率为 50.0%, 均高于良性疾病组 and 对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 表明 CA199 在卵巢癌诊断和治疗上是一项重要的参考指标, 有着重要的参考价值。

本研究结果还显示, 将 CA125、CA199 和 HE4 三者联合检测后, 卵巢癌组患者阳性率高达 80.2%, 灵敏度和特异度分别为 82.2%、90.0%, 表明三项指标联合检测能弥补单项检测的不足, 与相关研究报道相似^[9]。

综上所述, 联合检测能提高卵巢癌的早期诊断率, 对提高卵巢癌患者的生存率具有重要意义, 为卵巢癌的早期诊断提供了有效途径, 也可用于卵巢癌高危人群的普查及筛选。

参考文献

[1] Guan X, Chen L, Wang J, et al. Mutations of phosphorylation sites Ser10 and Thr187 of p27Kip1 abolish cytoplasmic redistribution but do not abrogate G0/1 phase arrest in the HepG2 cell line[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 347(3): 601-607.

[2] 张桂杰, 徐文媛, 迟芳萍. CA125、CA199、CEA 联合检测在卵巢癌诊断中的实用价值[J]. 中国热带医学, 2008, 8(7): 1149.

[3] 全国肿瘤防治办公室. 中国抗癌协会[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1990: 32-34.

[4] 彭文清, 孙琳. 3 项肿瘤标志物联合检测在卵巢癌诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(20): 2613-2614.

[5] 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.

[6] 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.

[7] 洪波. 血清 CA125、AFP、CEA 联检对诊断卵巢癌的临床价值[J]. 放射免疫学杂志, 2009, 22(1): 35-36.

[8] 孙秀凤, 刘洪彬. 肿瘤五项标志物联合检测对诊断卵巢癌的临床应用价值[J]. 河北医药, 2009, 31(12): 1517-1518.

[9] 邵丽佳, 徐瑞龙, 胡轶. 血清 CA125、CA199、CEA 单检及联检对诊断卵巢癌的临床价值[J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(1): 92-93.