

• 论 著 •

血清 4 项指标联合检测在卵巢癌早期诊断中的临床价值

高卫红,陶 岚,丁 丽

(江苏省靖江市人民医院检验科,江苏靖江 214500)

摘要:目的 探讨联合检测血清人附睾蛋白 4(HE4)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 199(CA199)和糖类抗原 724(CA724)对卵巢癌早期诊断的临床价值。方法 选择经病理证实卵巢癌患者 40 例(卵巢癌组)、卵巢良性肿瘤患者 40 例(卵巢良性肿瘤组)、体检健康者 40 例(健康对照组),采用电化学发光法检测血清 CA125、CA199、CA724 水平,用 ELISA 法检测 HE4 水平。分析单项检测与联合检测在卵巢癌诊断中的价值。结果 卵巢癌组血清 HE4、CA125、CA199、CA724 各水平及阳性率明显高于卵巢良性肿瘤组和健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。卵巢良性肿瘤组和健康对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。卵巢癌组联合检测阳性率为 92.5%,明显高于单项检测($P < 0.05$)。HE4、CA125、CA199 和 CA724 单项检测比较,HE4 的灵敏度、特异度最佳。联合检测对卵巢癌 I 期、II 期的检出率明显高于单项检测,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 血清 HE4、CA125、CA199 和 CA724 联合检测可提高卵巢癌早期诊断的检出率。

关键词:卵巢癌; 血清人附睾蛋白 4; 糖类抗原 125; 糖类抗原 199; 糖类抗原 724

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.03.012

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)03-0319-03

Clinical value of combined detection of serum 4 indicators in early diagnosis of ovarian cancer

Gao Weihong, Tao Lan, Ding Li

(Department of Clinical Laboratory, Jingjiang Municipal People's Hospital, Jingjiang, Jiangsu 214500, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical value of the combined detection of serum human epididymis protein 4(HE4), carbohydrate antigen 125(CA125), carbohydrate antigen 199(CA199) and carbohydrate antigen 724(CA724) in the early diagnosis of ovarian cancer. **Methods** 40 cases of ovarian cancer verified by pathological examination(ovarian cancer group), 40 cases of ovarian benign tumor (ovarian benign tumor group) and 40 individuals undergoing the physical examination(healthy control group) were selected. The levels of CA125, CA199 and CA724 were measured by the electrochemiluminescence method, the HE4 level was measured by the enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). The values of single index detection and the combined detection in diagnosing ovarian cancer were analyzed. **Results** Serum HE4, CA125, CA199 and CA724 levels and positive rates in the ovarian cancer group were significantly higher than those in the ovarian benign tumor group and the healthy control group($P < 0.05$). There was no statistical difference between the ovarian benign tumor group and the healthy control group($P > 0.05$). The positive rate of the combined detection was 92.5%, which was significantly higher than the single index detection($P < 0.05$). In the comparison of HE4, CA125, CA199 and CA724 single detection, the sensitivity and specificity of HE4 detection were best. The detection rates of the stage I and II of ovarian cancer in the combined detection were significantly higher than that in the single index detection ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum HE4, CA125, CA199 and CA724 might increase the detection rate of early diagnosis of ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer; serum human epididymis protein 4; carbohydrate antigen 125; carbohydrate antigen 199; carbohydrate antigen 724

卵巢癌是女性常见的恶性肿瘤之一,其发病隐匿、病死率高,早期症状不明显,因此早诊断、早治疗尤为重要。糖类抗原 125(CA125)是目前临床上应用最多的卵巢癌诊断指标,但单项肿瘤标志物检测有很大的局限性,因此临床上常选择相关肿瘤标志物进行联合检测,以提高诊断的准确性。本研究通过联合检测人附睾蛋白 4(HE4)、CA125、糖类抗原 199(CA199)和糖类抗原 724(CA724)的水平,分析单项及联合检测诊断卵巢癌的灵敏度、特异度,探讨联合检测模式在卵巢癌早期诊断中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择经病理确诊的卵巢癌患者 40 例纳入卵巢癌组,年龄 31~70 岁,按照国际妇产科联盟(FIGO)的手术病理分期标准, I 期 5 例、II 期 8 例、III 期 21 例、IV 期 6 例。卵巢良性肿瘤患者 40 例纳入卵巢良性肿瘤组,年龄 20~68 岁。

另选择同期接受健康体检女性 40 例纳入健康对照组,年龄 20~60 岁。

1.2 方法 所有患者均晨起空腹抽血 3 mL,自凝后分离血清, -20 °C 冰箱保存待检。CA125、CA199 和 CA724 检测采用罗氏公司全自动电化学发光免疫分析仪(Elecsys-2010)及罗氏原装试剂,严格按照操作规程操作。HE4 检测采用 ELISA 法,试剂盒购自瑞典 Conag 公司,严格按操作规程操作。酶标仪为美国 Bio-Rad 公司生产的 Bio-Rad 550。阳性预测值分别为:HE4 > 150 pmol/L、CA125 > 35 U/mL、CA199 > 39 U/mL 和 CA724 > 6.9 U/mL。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 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, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组受试者 4 项检测指标水平比较 卵巢癌组的血清 HE4、CA125、CA199 和 CA724 水平均高于卵巢良性肿瘤组和健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 卵巢良性肿瘤组与健康对照组 4 项指标水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 单项指标及联合检测阳性检出率比较 卵巢癌组单项及联合检测指标阳性率均明显高于卵巢良性肿瘤组与健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。卵巢癌组联合检测阳性率为 92.5%, 明显高于 HE4、CA125、CA199、CA724 单项检测的 90.0%、72.5%、45.0%、32.5%, 差异有统计学意义 ($P <$

0.05)。见表 2。

表 1 3 组受试者 4 项检测指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HE4 (pmol/L)	CA125 (U/mL)	CA199 (U/mL)	CA724 (U/mL)
卵巢癌组	40	272.4±50.3	349.2±118.20	135.4±61.6	40.7±17.2
卵巢良性肿瘤组	40	57.8±11.3*	28.6±8.30*	18.7±10.4*	5.4±3.6*
健康对照组	40	42.5±12.1*	16.9±2.24*	12.8±5.5*	2.8±1.3*

*: $P < 0.05$, 与卵巢癌组比较。

表 2 单项及联合检测阳性率比较 [$n(\%)$]

组别	n	HE4	CA125	CA199	CA724	联合检测
卵巢癌组	40	36(90.0) #	29(72.5) #	18(45.0) #	13(32.5) #	37(92.5)
卵巢良性肿瘤组	40	6(15.0) *	7(17.5) *	3(7.5) *	5(12.5) *	11(27.5) *
健康对照组	40	0(0.0) *	1(2.5) *	1(2.5) *	0(0.0) *	2(5.0) *

*: $P < 0.05$, 与卵巢癌组同种检测比较; #: $P < 0.05$, 与卵巢癌组 4 项指标联合检测比较。

2.3 单项及联合检测诊断卵巢癌价值比较 血清 HE4、CA125、CA199 和 CA724 单项检测结果显示, HE4 的灵敏度、特异度最佳, HE4 的灵敏度为 90.0%, 特异度为 92.5%, 阳性预测值为 85.7%, 阴性预测值为 92.5%, HE4 单项检测与联合检测比较结果显示, 联合检测的灵敏度为 92.5%, 阴性预测值为 95.7%, 均高于单项检测, 联合检测的特异度为 83.8%, 低于各单项检测。见表 3。

2.4 单项及联合检测对不同临床分期卵巢癌的诊断价值比较 血清 HE4、CA125、CA199 和 CA724 单项检测比较结果显示, 除 IV 期, HE4 单项检测对不同临床分期卵巢癌的诊断阳性率均优于其他 3 项指标单项检测。且 4 项指标的单项检测对 III、IV 期的诊断阳性率均高于对 I、II 期卵巢癌的诊断阳性率。

与单项检测结果比较显示, 联合检测对 I、II 期卵巢癌诊断阳性率明显高于单项检测, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 单项与联合检测对卵巢癌的诊断性能评价 (%)

检测指标	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
HE4	90.0	92.5	85.7	92.5
CA125	72.5	90.0	78.4	86.7
CA199	45.0	95.0	81.8	77.6
CA724	32.5	93.8	72.2	73.5
联合检测	92.5	83.8	74.0	95.7

表 4 单项及联合检测对不同临床分期卵巢癌的检出阳性率 [$n(\%)$]

分期	n	HE4	CA125	CA199	CA724	联合检测
I 期	5	3(60.0) #△▲	2(40.0) * #△▲	0(0.0) * #△▲	0(0.0) * #△▲	4(80.0)
II 期	8	6(75.0) #△▲	4(50.0) * #△▲	2(25.0) * #△▲	2(25.0) * #△▲	7(87.5)
III 期	21	20(95.2)	17(81.0) *	12(57.1) *	8(38.1) *	21(100.0)
IV 期	6	6(100.0)	6(100.0)	4(66.7) *	3(50.0) *	6(100.0)
合计	40	36(90.0)	29(72.5)	18(45.0)	13(32.5)	37(92.5)

*: $P < 0.05$, 与 HE4 单项检测比较; #: $P < 0.05$, 与 III 期阳性率比较; △: $P < 0.05$, 与 IV 期阳性率比较; ▲: $P < 0.05$, 与联合检测比较。

3 讨 论

卵巢癌的早期诊断目前多依赖于血清肿瘤标志物, 血清 CA125、CA199、甲胎蛋白、癌胚抗原等在卵巢肿瘤早期诊断中发挥着重要作用。由于卵巢肿瘤组织来源的多样性, 因此, 单一肿瘤标志物灵敏度和特异度都不高, 很难满足临床需要^[1-5]。本研究选择 HE4、CA125、CA199 和 CA724 联合检测, 探讨该联合检测在卵巢癌早期诊断中的应用价值。

CA125 是一种卵巢癌相关抗原, 是目前诊断卵巢癌的常用标志物。其在血清中的水平与肿瘤临床分期有关联, 但对早期卵巢癌检出率较低^[6-7]。HE4 最早从人附睾上皮细胞中发现, 在正常组织, 包括卵巢组织中不表达或低表达, 但在卵巢癌

组织中高表达。有研究证明, HE4 诊断卵巢癌的灵敏度和特异度分别可达到 80% 和 90%, 具有很高的诊断价值^[8-9]。本研究结果显示, HE4 单项检测的灵敏度达到 90.0%, 特异度达到 92.5%, 因此 HE4 可作为早期诊断卵巢癌的参考。CA199 是单克隆抗体 CA199 能识别的一类与肿瘤相关的糖类抗原, 在妇科恶性肿瘤中有一定的阳性率^[5]。CA724 是一种高相对分子质量糖蛋白抗原, 是胃肠道肿瘤和卵巢癌的肿瘤标志物, 特别是诊断黏液性卵巢癌较好的血清肿瘤标志物^[4]。

本研究结果显示, 卵巢癌组单项检测卵巢癌阳性率明显高于卵巢良性肿瘤组和健康对照组, 说明 HE4、CA125、CA199 和 CA724 对卵巢癌诊断有较高的临床价值。(下转第 323 页)

细胞的比例也有很大差异,研究出一种普遍适用又高效的富集方法成为大家研究的热点。

肺癌患者化疗后的癌转移是影响患者生存的一个重要原因,目前有研究认为这种转移是由于患者体内还存在肺癌干细胞。如何识别、分离这些细胞,从而研究他们的遗传和蛋白上的变化,开发出针对性的药物成为将来研究的方向^[10-11]。

越来越多的研究发现,肺癌患者存在致癌基因突变,且以一种互斥的方式存在,这些癌基因包括 EGFR、Kras、ALK、MET 等^[12]。这些致癌基因的突变有些能预测小分子酪氨酸激酶抑制剂靶向疗法的疗效^[13-14]。所以,在确定一种给药方案前,往往要同时检测几个基因的突变情况。本研究发现在 Kras 第 12 位密码子中存在 4 种突变,包括 G12C、G12D、G12A、G12V,在第 13 位密码子中也存在 2 种突变,包括 G13D、Q61H,这些不同的突变对药物的疗效是否有不同的影响,虽然已经有些研究^[15],但还需要更多证据的支持。

参考文献

[1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009[J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59(4): 225-249.
 [2] Paz-Ares LG, De Marinis F, Dediu M, et al. Paramount: final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(23): 2895-2902.
 [3] Dacic S, Flanagan M, Ciepły K, et al. Significance of EGFR protein expression and gene amplification in non-small cell lung carcinoma [J]. Am J Clin Pathol, 2006, 125(6): 860-865.
 [4] Dziadziuszko R, Witta SE, Cappuzzo F, et al. Epidermal growth factor receptor messenger RNA expression, gene dosage, and gefitinib sensitivity in non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(10): 3078-3084.
 [5] Reungwetwattana T, Dy GK. Targeted therapies in development

for non-small cell lung cancer[J]. J Carcinog, 2013, 67(22): 257-274.
 [6] Sergina NV, Moasser MM. The HER family and cancer: emerging molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. Trends Mol Med, 2007, 13(12): 527-534.
 [7] Krebs MG, Hou JM, Sloane R, et al. Analysis of circulating tumor cells in patients with non-small cell lung cancer using epithelial marker-dependent and-independent approaches[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(2): 306-315.
 [8] Hiltermann TJ, Pore MM, van den Berg A, et al. Circulating tumor cells in small-cell lung cancer: a predictive and prognostic factor[J]. Ann Oncol, 2012, 23(11): 2937-2942.
 [9] Hou JM, Krebs MG, Lancashire L, et al. Clinical significance and molecular characteristics of circulating tumor cells and circulating tumor microemboli in patients with small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(5): 525-532.
 [10] Otto WR. Lung epithelial stem cells[J]. J Pathol, 2002, 197(4): 527-535.
 [11] Giangreco A, Arwert EN, Rosewell IR, et al. Stem cells are dispensable for lung homeostasis but restore airways after injury[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(23): 9286-9291.
 [12] Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(2): 175-180.
 [13] Nebhan C, Pao W. Further advances in genetically informed lung cancer medicine[J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(5): 521-522.
 [14] Nadal E, Chen G, Prensner JR, et al. KRAS-G12C mutation is associated with poor outcome in surgically resected lung adenocarcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(10): 1513-1522.
 [15] Ihle NT, Byers LA, Kim ES, et al. Effect of KRAS oncogene substitutions on protein behavior: implications for signaling and clinical outcome[J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(3): 228-239.

(收稿日期: 2015-09-28)

(上接第 320 页)

单项检测时, HE4 的灵敏度、特异度最佳,提示 HE4 是诊断卵巢癌的最佳单项指标,与相关文献报道一致^[9-10]。与单项检测相比, HE4、CA125、CA199 和 CA724 联合检测的灵敏度及阴性预测值均得到提高。

本研究对不同临床分期的卵巢癌检出率进行了比较,结果显示, HE4 和 CA125 诊断 I、II 期卵巢癌患者的灵敏度明显低于 III、IV 期卵巢癌患者,说明 HE4、CA125 检测卵巢癌的阳性率与临床分期关系密切,对中晚期卵巢癌的诊断灵敏度更高。HE4、CA125、CA199 和 CA724 联合检测后, I、II 期卵巢癌的阳性率分别升高至 80.0%、87.5%,提示联合检测能够明显提高 I、II 期卵巢癌患者诊断的阳性率,有利于早期诊断。但本研究由于卵巢癌 I、II 期样本量较小,上述结论还需扩大样本量以进一步证实。

综上所述, HE4、CA125、CA199 和 CA724 联合检测可明显提高卵巢癌诊断的灵敏度,对临床卵巢癌的早期发现、诊断,以及病情判断和疗效监测有着重要的临床价值。

参考文献

[1] Ozols RF, Bookman MA, Connolly DC, et al. Focus on epithelial ovarian cancer[J]. Cancer Cell, 2004, 5(1): 19-24.

[2] 刘露, 张木坤, 陈景连, 等. 血清 CA125、CA199 和 CEA 联合检测在卵巢癌诊断中的意义[J]. 重庆医学, 2011, 40(24): 2423.
 [3] 王新艳. 联合检测血清 CEA、CA125、CA724、SF 在卵巢癌疾病中的诊断价值探讨[J]. 中外健康文摘, 2011, 8(45): 234-235.
 [4] 厉建兰, 费萍, 徐凤亮. 探讨血清 CA125、CA724、CEA、AFP 联合检测诊断卵巢癌的临床应用价值[J]. 中国实用医刊, 2013, 40(2): 47-48.
 [5] 朱辉, 宋勇, 解佳妹. 血清 CA125、CA199 与 CEA 联合检测在卵巢癌诊断中的意义[J]. 淮海医药, 2014, 32(4): 379-380.
 [6] 范文勇. 血浆 CA125 在不同妇科疾病中的表达水平及其疗效的评估价值[J]. 中国当代医药, 2011, 18(3): 33-34.
 [7] 高雁荣, 黄伟娟. 血清 Mesothelin 和 CA125 联合检测上皮性卵巢癌诊断中的意义[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(1): 138-140.
 [8] 王秀宏. 血清肿瘤标志物在卵巢癌诊断中的应用[J]. 黑龙江医学, 2013, 37(5): 373-377.
 [9] 田园, 胡卫平, 江文静. 人附睾蛋白 4 在卵巢癌早期诊断及预后监测中的应用进展[J]. 医学综述, 2013, 19(13): 2349-2351.
 [10] 颜彦, 柳洲, 刘大庆, 等. CA125、HE4 及 OPN 联合检测对卵巢癌诊断的诊断价值[J]. 中国临床医学, 2013, 20(4): 440-442.

(收稿日期: 2015-10-10)