

• 论 著 •

CA125、HE4、血浆 D-二聚体联合检测在卵巢癌早期诊断中的价值研究

章玉玲, 黄迎峰

(湖北省荆州市中医医院检验科 434000)

摘要:目的 探讨糖类抗原 125(CA125)、人附睾分泌蛋白 4(HE4)联合血浆 D-二聚体水平检测在卵巢癌早期诊断中的应用价值。方法 选取 2014 年 1 月至 2016 年 6 月该院妇科收治的确诊卵巢癌患者 56 例及 50 例良性卵巢肿瘤患者,同期选取该院健康体检女性 50 例,采用化学发光的方法测定血清 CA125、HE4 水平,采用免疫比浊法测定血浆 D-二聚体水平。对比分析三者对卵巢癌的早期诊断价值。结果 癌症组 CA125、HE4、血浆 D-二聚体水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),且 HE4 检测卵巢癌具有较高的灵敏度(89.28%)和特异度(88.00%),三者联合检测的灵敏度和特异度都得到了大幅度的提高。结论 CA125、HE4、血浆 D-二聚体联合检测可以提高卵巢癌早期诊断的准确度。

关键词:卵巢癌; 糖类抗原 125; 人附睾分泌蛋白 4; D-二聚体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.03.022

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)03-0347-03

Study on value of combined detection of carbohydrate antigen 125, human epididymis protein 4 and plasma D-dimer in diagnosis of early ovarian cancer

ZHANG Yul ing, HUANG Yingfeng

(Department of Clinical Laboratory, Jingzhou Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jingzhou, Hubei 434000, China)

Abstract: Objective To explore the value of combined detection of carbohydrate antigen 125(CA125), human epididymis secretory protein 4 (HE4) and plasma D-dimer in early diagnosis of ovarian cancer. **Methods** Fifty-six patients with ovarian cancer and 50 patients with benign ovarian tumors in the gynecology department of our hospital from January 2014 to June 2016 were selected. Contemporaneous 50 women undergoing healthy physical examination were selected. The chemiluminescence method was adopted to determine serum CA125 and HE4 levels, and the immune turbidimetry method was adopted to detect plasma D-dimmer level. Their early diagnostic values for ovarian cancer were comparatively analyzed. **Results** The serum CA125 and HE4 levels and plasma D-dimer level in the cancer group were significantly higher than those in the control group with statistical difference($P < 0.05$), moreover HE4 had higher sensitivity(89.28%) and higher specificity (88.00%) for detecting ovarian cancer. In the 3-index combined detection, sensitivity and specificity were greatly improved. **Conclusion** The combined detection of CA125, HE4 and plasma D-dimer can improve the accuracy of early diagnosis of ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer; carbohydrate antigen 125; human epididymis protein 4; D-dimer

卵巢癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,发病率仅次于子宫颈癌和子宫体癌,但卵巢癌病死率最高。卵巢癌起病隐匿,早期症状不明显,发现时多已为晚期,而且晚期患者 5 年生存率仅为 20%~30%^[1]。因此,卵巢癌早期发现、早期诊断尤为重要。目前,卵巢癌的最为普及的主要检测手段是检测血清中的糖类抗原 125(CA125)水平,但 CA125 单独检测的灵敏度、特异度均有限,所以研究者常常结合其他检测项目来提高其灵敏度。本研究主要探讨 CA125、人附睾分泌蛋白 4(HE4)、血浆 D-二聚体联合检测在卵巢癌诊断中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2016 年 6 月本院妇科收治的确诊卵巢癌患者 56 例(癌症组),年龄 38~68 岁,均符合卵巢癌的诊断标准。选取同期妇科住院患者 50 例,均为良性囊肿患者(良性组),年龄 31~60 岁。另外选取 50 例健康体检女性(对照组),年龄 30~60 岁,3 组年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有研究对象均排除其他肿瘤、感染及心血管疾病,均未进行化疗、放疗及手术治疗,近 1 个月内没有使用影响凝血功能的药物,并对此次研究知情并同意。

1.2 方法 所有研究对象均避开月经期,早晨 8 点左右空腹

抽血 3 mL,各两管。未加抗凝的试管用来测定 CA125、HE4 水平,3 000 r/min 离心 5 min,取上清液待检,若不及时检测需要冷冻保存;另一管抗凝剂枸橼酸钠与血液 1:9 抗凝,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液测定 D-二聚体。采用贝克曼 DXI800 用化学发光的方法测定 CA125、HE4;采用日立 7600 生化仪用免疫比浊的方法测定 D-二聚体。操作者严格按照操作规程及试剂盒说明书操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行处理,各项检测指标结果均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采取 t 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 CA125、HE4 及血浆 D-二聚体水平比较 癌症组 CA125、HE4 及血浆 D-二聚体水平明显高于良性组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);良性组的 CA125 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 血清 CA125、HE4 及血浆 D-二聚体对卵巢癌的诊断价值比较 以试剂盒的参考区间为界,判断每项指标的阴性。联合检验时,出现一项或一项以上阳性即判断为阳性。由表 2 可以看出单项检测时 HE4 的灵敏度和特异度均高于 CA125、D-

二聚体,但三者联合检验灵敏度可以达到92.85%,特异度可以达到92.00%。

表1 各组CA125、HE4及血浆D-二聚体水平比较

组别	n	CA125(U/mL)	HE4(pmol/L)	D-二聚体(μg/mL)
癌症组	56	406.56±198.24▲	376.48±168.32▲	3.13±1.78▲
良性组	50	34.28±23.68☆	48.32±17.68	0.25±0.14
对照组	50	12.37±6.78	42.34±12.56	0.22±0.09

注:与对照组和良性组比较,▲P<0.05;与对照组比较,☆P<0.05。

表2 CA125、HE4及D-二聚体检测卵巢癌的灵敏度、特异度、阴阳性预测值(%)

项目	灵敏度	特异度	阴性预测值	阳性预测值
CA125	70.58	63.63	70.00	64.29
HE4	89.28	88.00	89.28	89.28
D-二聚体	74.50	67.27	68.00	67.86
CA125+HE4+D-二聚体	92.85	92.00	92.85	92.00

3 讨 论

近年来,卵巢癌的发病率逐年提升,已经成为了威胁女性健康的三大恶性肿瘤之一。卵巢癌病因不明,因为病情隐匿,早期不易发现,超过75%的患者确诊时已处于晚期,并且容易发生腹腔内转移,治疗棘手^[1]。如果卵巢癌能早诊断,癌细胞仅在卵巢内,患者的存活率可提高75%~90%,因此,研究者必须寻找有效的检测指标指导卵巢癌的早期诊断,使得卵巢癌患者及早发现治疗提高生存率。与卵巢癌诊断相关的肿瘤标志物有很多,单一检测某种标志物,灵敏度和特异度很难达到要求,容易出现误诊、漏诊。多种标志物联合检测,可大幅度提高检测结果的准确度,提高早期诊断率^[2]。本报道主要研究CA125、HE4及D-二聚体在卵巢癌早期诊断中的价值。

CA125来源于胚胎发育期体腔上皮,在正常卵巢组织中不存在。它是1983年研究者从上皮性卵巢癌抗原检测出可被单克隆抗体OC125结合的一种糖蛋白,最早用于卵巢癌诊断的血清肿瘤标志物。但随着研究的不断深入和发展,CA125不是卵巢癌的特异性标志物,单独用于诊断早期卵巢癌的特异度较低^[3]。一些恶性肿瘤比如子宫内膜癌、宫颈癌、胰腺癌、乳腺癌、肠癌和肺癌患者CA125的水平也会升高^[4-6]。本研究显示,CA125在一些良性肿瘤患者中也有一定程度的升高。比如在子宫肌瘤、卵巢巧克力囊肿、卵巢畸胎瘤、子宫内膜异位囊肿等等都有不同程度升高。CA125诊断卵巢癌的灵敏度仅为70.58%,特异度仅为63.63%。这与赵瑞珩^[7]的报道一致。因此,CA125应用于卵巢癌的筛查易误诊漏诊。

HE4是从附睾上皮远端发现的,它是由2个乳清酸性蛋白域(WAP)和一个4-二硫中心(WFDC)组成,是一种分泌性糖蛋白,属于抑蛋白酶家族。它在卵巢癌组织中高表达,健康卵巢组织或其他肿瘤组织中不表达,由于它相对分子质量较小,在卵巢癌早期更容易进入血液,是近年来诊断早期卵巢癌的一个新的肿瘤标志物^[8]。它检测卵巢癌的灵敏度(89.28%)和特异度(88.00%)均高于CA125,这与雷震山等^[9]、黄茂华等^[10]的报道一致。另外有研究表明HE4在子宫肌瘤等良性妇科疾病的诊断及鉴别诊断中也有一定临床价值^[11-12]。HE4水平也可以反映疾病的发展趋势,用于卵巢癌患者手术及化疗

效果监测,对判断预后有重要意义^[13]。

D-二聚体是纤维蛋白原降解的特异性产物之一,在健康人体内水平很低,其增高反映了体内血液呈高凝状态和纤溶能力增强。高凝状态是肿瘤细胞生长和转移的重要条件。恶性肿瘤患者尤其在中晚期常常表现出凝血功能异常。肿瘤细胞在恶性生长的过程中容易造成凝血及纤溶障碍,晚期患者容易并发血栓栓塞综合征^[14]。本研究表明,癌症组患者D-二聚体水平明显高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。它与卵巢肿瘤的良、恶性程度密切相关,对于卵巢癌的诊断及病情评估方面有很重要的意义^[15],在卵巢癌预后中也有很重要的价值^[16]。但它的灵敏度和特异度也存在一定局限性。本研究中,D-二聚体的灵敏度仅为74.5%,特异度仅为67.27%。

综上所述,HE4作为一种较新的肿瘤标志物,在早期卵巢癌的筛查与诊断中可起到十分重要的作用。联合检测CA125、HE4及血浆D-二聚体,不仅可以帮助判别肿瘤的良恶性,也可以作为卵巢癌早期筛查与诊断的指标,更能预测血栓的形成。三者联合检查,灵敏度和特异度较之单项检查时都得到了大幅度提升,也提高了卵巢癌的诊断准确率,从而可以降低卵巢癌的病死率。

参考文献

- [1] 李蕾,沈铿.卵巢癌肿瘤异质性的研究进展及其临床意义[J].现代妇产科进展,2016,25(4):308-310.
- [2] 张燕,韩矿军,罗政权,等.分子诊断标记物在卵巢癌中的研究现状及进展[J].实用癌症杂志,2016,31(2):345-346.
- [3] 徐从剑,王宜生,杨子健.CA125在卵巢癌诊断中的应用困境与突破[J].中华实用妇科与产科杂志,2016,32(5):417-421.
- [4] 叶辉霞,李小毛,邓柳枝,等.CA125在子宫内膜癌诊断预测中的价值[J].广东医学,2014,35(16):2562-2563.
- [5] 王婧,李卉惠,车娟娟,等.胃肠道肿瘤标志物在胰腺癌中的诊断价值[J].临床和实验医学杂志,2014,13(13):1049-1052.
- [6] 徐莉,朱烨晗.血清CA125和IL-10水平测定在评估晚期非小细胞肺癌患者预后中的价值[J].临床肺科杂志,2016,21(4):616-618.
- [7] 赵瑞珩.ROC曲线评价血清CA125、CA199和CEA对卵巢癌的诊断价值[J].中国实验诊断学,2015,19(11):1954-1955.
- [8] 谌文丽,秦丰江,方娟.人附睾分泌蛋白4检测对恶性肿瘤鉴别及病理特征的关系[J].中国热带医学,2016,16(6):605-607.
- [9] 雷震山,高鹏,吴金斌.联合检测血清HE4和CA125对卵巢癌患者的临床诊断价值探讨[J].国际检验医学杂志,2016,37(4):544-546.
- [10] 黄茂华,王树英,伍克,等.糖类抗原-125与人附睾蛋白4联合检测女性卵巢及子宫疾病的研究[J].检验医学与临床,2015,12(13):1904-1906.
- [11] 禹夜,林仲秋.人附睾分泌蛋白4在妇科肿瘤中的研究进展[J].国际妇产科学杂志,2013,40(3):251-254.
- [12] 先君,郭舟群,王英红.人附睾蛋白4在妇科良性疾病中的评估作用研究[J].中国全科医学,2016,19(14):1667-1671.

(下转第352页)

断子宫内膜癌的敏感度与 CA125、HE4 比较差异均无统计学意义($P>0.05$)，当 CA125、HE4 与 SA 联合检测时，其敏感度为 78.7%，明显高于 SA 单项检测的敏感度，差异有统计学意义($P<0.05$)，表明 SA 单项检测即对子宫内膜癌有较好的诊断价值，而与 CA125、HE4 联合检测，可显著提高子宫内膜癌诊断的准确性。而以子宫良性疾病组为对照，CA125 诊断子宫内膜癌的敏感度要高于 SA，差异有统计学意义($P<0.05$)；无论以健康组还是子宫良性疾病组为对照，SA 单项检测的特异度明显高于 CA125，差异有统计学意义($P<0.05$)，提示 SA 与 CA125 比较而言，对子宫内膜癌可疑人群的鉴别有着更重要的价值。在卵巢癌组中，以卵巢良性疾病组为对照，SA 诊断卵巢癌的敏感度和特异度与 CA125、HE4 相比差异无统计学意义($P>0.05$)，表明 SA 对于诊断卵巢肿瘤，特别是良恶性肿瘤的鉴别诊断，有着与 HE4、CA125 相似的辅助诊断价值。以健康组+卵巢良性疾病组为对照时，HE4 诊断卵巢癌的敏感度与特异度分别为 70.9% 与 97.2%，CA125 诊断卵巢癌的敏感度与特异度分别为 85.5% 与 86.0%，与国内文献报道相比，HE4 的实验结果一致，而 CA125 在本实验中敏感度相对较高，可能是由于本实验检测 CA125 的方法采用电化学发光法，敏感度高于 ELISA 法所导致^[3]。三者联合检测诊断卵巢癌的敏感度高于 SA 与 HE4，特异度高于 CA125，说明三者的联合检测能够兼顾敏感度和特异度，对卵巢癌的诊断有着一定的临床价值。由于子宫内膜癌样本数相对较少，未在子宫内膜癌组中选取健康组+良性卵巢疾病作为对照组，未来仍需做更大样本的验证。

综上所述，血清 SA 作为一种广谱肿瘤标志物，检测便利，成本低廉，且对子宫内膜和卵巢癌的筛查具有很高的检出能力，对鉴别卵巢和子宫良恶性肿瘤也具有较好的价值，与 CA125 和 HE4 的联合检测则对卵巢癌和子宫内膜癌更具辅助诊断价值。

参考文献

- [1] Miyagi T, Wada T, Yamaguchi K, et al. Human sialidase as a cancer marker[J]. Proteomics, 2008, 8(16): 3303-3311.
- [2] 公帅, 孙桂荣, 刘明军, 等. 异常凝血酶原和唾液酸在慢性肾功能不全患者血清中的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(7): 900-903.
- [3] 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): 931-936.
- [4] 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.
- [5] Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus[J]. Gynecol Oncol, 2008, 110(2): 196-201.
- [6] 丛培珊, 孙桂荣, 张娜娜, 等. 人附睾蛋白 4 对子宫内膜癌和卵巢癌早期辅助诊断价值的评估[J]. 检验医学, 2011, 26(7): 447-451.
- [7] 程铖, 高春芳. 唾液酸的生物学意义及其在肝病中的研究进展[J]. 检验医学, 2013, 28(4): 333-336.
- [8] Li PL, Zhang X, Li TF, et al. Combined detection of sialic acid and hydroxyproline in diagnosis of ovarian cancer and its comparison with human epididymis protein 4 and carbohydrate antigen 125[J]. Clin Chim Acta, 2015, 439(2): 148-153.
- [9] Dadhich M, Prabhu V, Pai VR, et al. Serum and salivary sialic acid as a biomarker in oral potentially malignant disorders and oral cancer[J]. Indian J Cancer, 2014, 51(3): 214-218.
- [10] Ghosh S. Sialic acids: biomarkers in endocrinological cancers[J]. Glycoconj J, 2015, 32(3/4): 79-85.
- [11] 张铁, 王萍, 李京华, 等. 血清唾液酸对消化系统恶性肿瘤诊断价值的研究[J]. 中华健康管理学杂志, 2011, 5(5): 302-305.
- [12] 赵文娟. 卵巢癌患者手术治疗前后血清 TNF- α 、SA 和 SIL-2R 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2009, 22(6): 588-589.
- [13] 李惠新, 李晶. 血清脂质结合唾液酸, 组织多肽抗原, 组织蛋白酶, 卵巢癌抗原 X1 及 CA125 联合检测对卵巢癌上皮性癌的诊断价值[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 12(28): 942-944.
- [14] 戴谦, 吴炯, 郭玮, 等. 酶法检测唾液酸的性能验证及临床应用评估[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(3): 189-193.
- [15] 吴琼. 卵巢癌相关肿瘤标志物的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(8): 1450-1499.

(收稿日期: 2016-09-14 修回日期: 2016-11-04)



(上接第 348 页)

- [13] 王玥, 曲芫芫. 血清人附睾分泌蛋白 4 联合糖类多肽抗原 125 对卵巢癌患者的早期诊断和预后评估的价值[J]. 中国慢性病预防与控制, 2013, 21(3): 312-314.
- [14] 鲜枫, 谢忠. 恶性肿瘤相关性血栓栓塞研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(5): 432-434.
- [15] 李琳, 李佩玲, 王洋洋, 等. D-二聚体在卵巢癌及宫颈癌中

的应用价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(9): 126-128.

- [16] 刘萍, 郭志, 刘文欣, 等. 术前血浆 D-二聚体水平与浆液性卵巢癌一线化疗疗效及预后的相关性评价[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(18): 916-920.

(收稿日期: 2016-08-06 修回日期: 2016-10-29)