

of reduced IgA in children[J]. Med Arch, 2014, 68(6): 236-239.

[12] von Gunten S, Smith DF, Cummings RD, et al. Intravenous immunoglobulin contains a broad repertoire of anticarbohydrate antibodies that is not restricted to the IgG2 subclass[J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 123(6): 1268-1276.

[13] Stapleton NM, Andersen JT, Stemerding AM, et al. Competition for FcRn-mediated transport gives rise to short half-life of human IgG3 and offers therapeutic potential[J]. 2011(2): 599.

[14] Brezski RJ, Jordan RE. Cleavage of IgGs by proteases associated with invasive diseases: an evasion tactic against host immunity[J]. MAbs, 2010, 2(3): 212-220.

[15] Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens[J]. World Allergy Organ

J, 2015, 8(1): 17.

[16] van Schouwenburg PA, Kriekaert CL, Nurmohamed M, et al. IgG4 production against adalimumab during long term treatment of RA patients[J]. J Clin Immunol, 2012, 32(5): 1000-1006.

[17] Yamamoto M, Tabeya T, Naishiro Y, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases[J]. Mod Rheumatol, 2012, 22(3): 419-425.

[18] Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, et al. IgG4-related disease[J]. Annu Rev Pathol, 2014(9): 315-347.

(收稿日期: 2015-11-15)

• 综 述 •

# CA125、CA724、HE4 和 CEA 联合检测在卵巢癌诊断中的应用

白珊珊 综述, 何雅军<sup>△</sup>审校

(暨南大学医学院附属广州红十字会医院, 广东广州 510220)

**关键词:** 卵巢癌; 糖类抗原 125; 人附睾蛋白 4; 癌胚抗原; 糖类抗原 724; 联合检测

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 05. 025

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2016)05-0639-03

随着人类生活水平的提高, 寿命的延长, 内分泌代谢疾病的增加, 近年来卵巢癌发病率逐年上升且有年轻化的趋势。卵巢癌是发病率仅次于子宫颈癌和子宫内膜癌的一种女性生殖系统常见肿瘤, 并且其病死率位居妇科肿瘤之首。主要原因是卵巢癌早期症状与卵巢良性病变相似, 且进展迅速。由于缺乏有效的早期诊断手段, 仅有不到 25% 的患者就诊时属于早期<sup>[1]</sup>。卵巢癌晚期 5 年生存率仅 20%~30%, 且术后复发率高达 70%, 而早期发现卵巢癌并选择适当的手术治疗与有效的化疗, 其 5 年生存率高达 90%<sup>[2]</sup>, 故早期发现、及时治疗对改善卵巢癌预后意义重大。目前临床上常采用盆腔检查、宫腔镜、阴道超声、诊断性刮宫和血清肿瘤标志物(TM)对卵巢癌进行诊断, 可是至今仍没有高灵敏度的特异指标用于卵巢癌早期诊断、发现复发、监测治疗反应和判断预后。由于附件在盆腔内的位置较深, 频繁卵巢外扩散使盆腔检查及影像学检查的应用受到限制。而卵巢癌患者在亚临床阶段有一些相关基因的变异, 产生一些相应的代谢产物, 这些代谢物即为 TM, 近年来发现其出现在血液或其他体液中并可以被检测用以协助诊断。此外, TM 在影像学改变及出现临床症状前数月即升高<sup>[3]</sup>, 因此早期 TM 检测有助于卵巢癌的早期诊断。目前, TM 已广泛用于卵巢癌的早期诊断, 常用标志物有糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)、糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 153(CA153)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 724(CA724)等, 几种标志物诊断价值并不完全重叠。本文就卵巢癌常用标志物 CA125、HE4、CEA 及 CA724 的联合应用进行综述。

## 1 CA125

CA125 是相对分子质量为  $(2\sim10)\times10^5$  的糖蛋白抗原, 存在于人体间皮组织(腹膜、胸膜、心包膜)及米勒管上皮组织

(输卵管、子宫内膜、宫颈内膜), 在上皮性卵巢癌细胞中 CA125 高度表达, 并分泌入血液。此外, CA125 在胚胎发育过程中存在于体腔上皮化生组织细胞表面, 出生后即消失, 在卵巢癌中复现。用卵巢浆液性乳头状囊腺瘤癌细胞株 OVCA433 免疫 BALB/c 小鼠, 经与骨髓瘤细胞杂交得到单克隆抗体 OC125, OC125 识别的抗原即为 CA125。因此, 血清 CA125 检测对上皮性卵巢癌诊断价值高。

CA125 是卵巢癌筛查常用的标志物, 是浆液性卵巢癌首选标志物, 可在临床症状出现前 4~6 个月升高。早在 2009 年, Medeiros 等<sup>[4]</sup>完成了评估 CA125 诊断卵巢癌准确性的 Meta 分析, 结果显示 CA125 对卵巢癌的灵敏度为 80%、特异度为 75%。CA125 对卵巢癌的敏感性与卵巢癌病理分期相关, 按国际妇产科联盟(FIGO)分期法, CA125 的临界值(cut-off 值)为 35 U/mL 时, CA125 对 FIGO I 期的灵敏度为 66%, II 期为 74%, III 期为 94%, IV 期为 100%。CA125 对肿瘤组织具有高灵敏度和特异度, 但单独用于人群筛查时其灵敏度不够。朱振宁等<sup>[5]</sup>得出当 CA125 的 cut-off 值为 35 U/mL 时, 其诊断卵巢癌的灵敏度为 65%、特异度为 75%。另外, CA125 对卵巢癌的特异性不强, 除卵巢癌外, CA125 在许多良性疾病(子宫内膜异位症、卵巢囊肿)及生理情况(月经期、妊娠期)均升高。在大多数研究中, I 期卵巢癌检查 CA125 的灵敏度在 50%~60%。鉴于 CA125 的灵敏度有限, 易发生漏诊, 需要新的 TM 来代替或补充, 以更灵敏地发现早期卵巢癌。

## 2 HE4

HE4 由 Kirchhoff 在 1991 年发现, 属于蛋白质“4-硫”核心家族。HE4 是由两个“乳清蛋白域”和一个“4-二硫化中心”组成的一种相对分子质量为  $13\times10^3$  的一种酸性、半胱氨酸丰富的

分泌型糖蛋白。HE4 的相对分子质量远低于 CA125,这可能是由于肿瘤发生时 HE4 比 CA125 更早、更易分泌进入血液。HE4 在良性疾病患者和健康人血清中水平极低,但在卵巢癌患者血清中很高。HE4 作为卵巢癌 cDNA 后出现的一个潜在生物标志物,杂交试验发现一些卵巢癌组织 HE4 表达相对于正常组织增加,说明 HE4 在癌旁细胞不表达。进一步使用基因表达序列分析(SAGE)技术研究卵巢癌细胞、组织和原发癌,证实了 HE4 作为一个潜在标志物在卵巢癌中表达上调。

HE4 促进卵巢癌转移和黏附。在体外研究显示,HE4 敲除可导致肿瘤生长抑制。将 HE4 基因转入癌细胞后发现 HE4 能抑制细胞转移和活体外移植瘤形成。HE4 可分泌进入体液中,在浆液性和子宫内膜样卵巢癌中检测到的 HE4 被认为是一种分泌型糖蛋白,即 N-糖基化分泌蛋白。

HE4 并非肿瘤特异性蛋白。乳腺正常腺上皮、女性生殖道、附睾、输精管、远端肾小管、呼吸道上皮细胞、结肠黏膜和唾液腺都表现 HE4 免疫反应<sup>[6-7]</sup>。在 Drapkin 等<sup>[8]</sup>研究发现,大多数非卵巢癌不表达 HE4,正常组织表达仅局限于生殖道及呼吸道上皮。HE4 阳性免疫反应在卵巢癌中突出,但在其他肿瘤中也发现阳性。在不同肿瘤中,卵巢癌的 HE4 表达水平最高。卵巢癌中 HE4 高表达已引起广泛的关注。Drapkin 等<sup>[8]</sup>应用免疫组化比较 HE4 在恶性卵巢癌、良性卵巢肿瘤和部分卵巢恶性疾病组织中的表达。卵巢癌不同组织学亚型 HE4 表达不同:93%浆液性卵巢癌呈阳性,子宫内膜肿瘤 100%阳性,透明细胞癌 50%阳性,黏液性卵巢癌不呈阳性。原发性输卵管癌和正常输卵管上皮都发现 HE4 表达,这降低了 HE4 的特异性。

HE4 的相对分子质量低于肾小球滤过阈,卵巢癌患者尿液 HE4 水平较健康人或良性疾病患者高。因此,尿液 HE4 有可能成为检测及诊断卵巢癌的非创伤性方法。CA125 水平随着年龄的增长而降低,而 HE4 水平随着年龄增长显著升高。考虑到年龄对 HE4 检测的剧烈影响,Urban 等<sup>[9]</sup>建议从 30~80 岁,每隔 10 岁设定 HE4 年龄特异阈值,计算其 95%置信区间。除了恶性卵巢疾病,许多因素会影响血清 HE4 水平。妊娠、肝肾功能异常也会影响 HE4 血清水平。

**2.1 HE4 用于卵巢癌的早期诊断** 大量研究指出,HE4 对卵巢癌的灵敏度高于 CA125,适合早期诊断。侯娟娟等<sup>[10]</sup>比较 7 种常见卵巢 TM 的研究中指出,当 cut-off 值为 140 pmol/L 时,HE4 的灵敏度(77%)最高,特异度为 97%,受试者工作特征(ROC)曲线下面积为 0.949。其灵敏度、特异度均优于 CA125,ROC 曲线下面积大于 CA125,伍雪梅等<sup>[11]</sup>、朱文磊<sup>[12]</sup>也得出相似结论。由于 HE4 受年龄和月经影响较大,田峰等<sup>[13]</sup>研究绝经前后 HE4 对卵巢癌诊断的影响得出,绝经期 cut-off 值为 70 pmol/L,绝经后 cut-off 值为 150 pmol/L 时,HE4 的灵敏度为 88%,特异度为 87%,诊断符合率为 87%。有荟萃分析结论指出,HE4 对卵巢癌的灵敏度为 83%、特异度为 90%,ROC 曲线下面积为 0.927 1。

**2.2 HE4 弥补 CA125 对早期卵巢癌诊断灵敏度较低的缺陷** 田峰等<sup>[13]</sup>研究指出,I、II 期卵巢癌组 HE4 水平明显高于卵巢良性肿瘤及健康对照组。HE4 有较高的特异度,CA125 有较高的灵敏度。HE4 对早期卵巢癌的灵敏度(59%)

高于 CA125(53%),尤其对 I 期卵巢癌的灵敏度(47%)明显高于 CA125(20%)。程洪艳等<sup>[14]</sup>、程雪菊等<sup>[15]</sup>研究得出 HE4 特别是对 I 期卵巢癌的诊断灵敏度高于 CA125。Rosen 等<sup>[16]</sup>采用免疫组化技术对 296 例患者卵巢癌组织进行研究发现,在一部分没有 CA125 表达的卵巢癌组织中存在 HE4 的高表达,提示 HE4 作为卵巢 TM 对 CA125 起互补作用。故 HE4 和 CA125 联合检测能更好地发现不同组织学类型的卵巢癌。

**2.3 HE4 用于疗效评估及复发监测** 超过 80%晚期卵巢癌患者经过标准化疗方案治疗后能获得临床缓解,但其中大多数在 2~5 年内将面临复发危险。因此,有必要对这些患者进行定期监测。程洪艳等<sup>[14]</sup>对 21 例卵巢癌患者术前及每次化疗后血清 CA125 和 HE4 进行监测,发现 CA125 和 HE4 高度相关。CA125 于治疗后 3 周下降至正常水平,HE4 于治疗后 2 周下降至正常水平,说明 HE4 较 CA125 更早随病情变化,能更有效地评判疗效。还有研究表明,HE4 将发现复发的时间提前到 4.5 个月,在 CA125 升高的患者中部分患者 HE4 在 CA125 之前升高,且上升水平更高。说明 HE4 比 CA125 能更好地预测复发。王芝琴等<sup>[17]</sup>对 75 例卵巢癌患者出院后 1 年 HE4、CA125 水平进行动态监测,发现术后 CA125、HE4 均低于术前;复发组血清 HE4、CA125 水平高于稳定组。李玉芳等<sup>[18]</sup>观察不同病理分期水平的 92 例卵巢癌和 46 例良性卵巢肿瘤患者术前、术后 HE4 与 CA125 水平,发现术后 CA125、HE4 明显降低,卵巢癌组水平明显高于卵巢良性肿瘤组,Ⅲ、Ⅳ期水平高于 I、II 期,中低分化组明显高于高分化组,存活组明显低于死亡组。可以得出 HE4 可以用于判断预后,发现复发。良性妇科疾病患者 HE4 水平很少升高,故 HE4 是鉴别卵巢良恶性肿瘤的良好指标,并可弥补 CA125 对早期卵巢癌灵敏度低的缺陷。HE4 和 CA125 联合检测可提高阳性检出率。姜靖等<sup>[19]</sup>验证了 I、II 期卵巢癌诊断中 HE4 联合 CA125 优于单独检测。

### 3 CA724

CA724 是胃肠道肿瘤和卵巢癌的 TM,特别是黏液性卵巢癌,且即使在交界性黏液性肿瘤中其阳性率也很高。与 CA125 联合可弥补 CA125 对黏液性卵巢癌敏感性差的缺陷。CA724 是通过以乳腺癌转移癌细胞膜免疫所制备的 McAbB7.2.3 及纯化抗原后制备的第二代 McAbCC49 所识别的抗原,相对分子质量为  $(220 \sim 400) \times 10^3$ 。研究者应用免疫组化技术证明 CA724 在健康人的绝大多数组织中不表达,而在成人的结直肠、胰腺、乳腺、卵巢中强表达<sup>[7]</sup>。CA724 对卵巢癌有一定特异性,常与其他 TM 联合应用。Bian 等<sup>[20]</sup>指出 CA724 与 CEA 联合检测卵巢癌组阳性率明显高于良性对照组和健康对照组。吴能龙等<sup>[21]</sup>也得出 CA724 对于卵巢癌的灵敏度为 16%,特异度为 92%,可弥补 CA125 对黏液性腺癌敏感性欠佳的缺点。另外,朱振宇等<sup>[5]</sup>指出 CA724 对于 I、II 期卵巢癌的灵敏度为 23%,特异度为 95%。CA724、HE4 及 CA125 三项联合检测可提高诊断灵敏度,减少漏诊率。

### 4 CEA

CEA 属细胞表面糖蛋白家族,相对分子质量为  $(150 \sim 300) \times 10^3$ ,存在于胚胎、胃黏膜上皮与一些恶性组织的上皮。通常在妊娠前 6 个月内水平升高,出生后水平已很低。而在肿

瘤状态时血清 CEA 水平异常升高。CEA 是一种广谱肿瘤标志物,对女性生殖系统恶性肿瘤均具有不同程度的灵敏度,其中卵巢黏液性囊性癌阳性率最高。对于上皮性卵巢恶性肿瘤,CEA 在病情检测、疗效评价等方面均有较好的应用。伍雪梅等<sup>[11]</sup>研究得出,CEA 对卵巢癌的灵敏度为 26%,特异度为 98%。姜靖等<sup>[19]</sup>均有相似结论。廖玲等<sup>[22]</sup>研究 CEA、CA125 及 CA199 联合检测不同肿瘤类型得出,CEA、CA125 升高常见于肺癌、食管癌、乳腺癌、卵巢癌。可见 CEA 对卵巢癌的灵敏度低但有一定的特异性,适合联合检测。

TM 是肿瘤细胞表达或宿主对肿瘤细胞反应产生的物质,是反映肿瘤存在和生长的化学物质,包括蛋白质、激素、酶、多胺、癌基因产物。可在血液、组织液、分泌物或肿瘤组织中检测到,正常情况下血清浓度很低或无。TM 与肿瘤组织分化特点、临床分期均有一定关系,不同类型的 TM 相对于不同的肿瘤具有一定的特异性,由于肿瘤基因的复杂性,至今尚未发现一种 TM 为癌细胞所特有。在某一恶性肿瘤组织中常常出现两项及以上指标升高。肿瘤患者常存在多种 TM 表达同时升高。由于卵巢癌组织的生物学多样性,导致不同标志物表达水平差异较大<sup>[23]</sup>,提示通过对不同生物学来源的卵巢癌标志物联合应用正好可以使它们优势互补,弥补其单独应用的不足。伍雪梅等<sup>[11]</sup>采用 CA125、HE4 及 CEA 联合检测,其灵敏度、诊断符合率、约登指数、阴性预测值均有不同程度的提高。CA125、CA724、HE4 联合检测也可提高灵敏度<sup>[12,21]</sup>。崔美兰等<sup>[24]</sup>采用 CA724、HE4 及 CA125 三项联合检测,灵敏度达 92%,较单项检测有所提高,减少了漏诊率。多项 TM 联合检测可提高灵敏度和准确性,四项联合检测优于三项,三项优于两项<sup>[25]</sup>。大量研究显示,单一检测阳性率偏低,临床上多采用 TM 联合检测的方法用于肿瘤的筛查,TM 联合检测可提高肿瘤诊断的灵敏度和特异度,降低漏诊率和误诊率。CA125、CA724、HE4 和 CEA 联合检测能进一步提高阳性检出率,提高灵敏度,降低漏诊率,是一组较科学、合理的 TM 群。

## 参考文献

- [1] Bast RC. Status of tumor markers in ovarian cancer screening[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(10 Suppl): S200-S205.
- [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29.
- [3] 黄健林, 张震宇, 赵双玉, 等. 肿瘤筛查与肿瘤标志物[J]. 实用医技杂志, 2014, 21(2): 174-175.
- [4] Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, et al. Accuracy of CA 125 in the diagnosis of ovarian tumors: a quantitative systematic review [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009, 142(2): 99-105.
- [5] 朱振宇, 魏娜, 严妮子. HE4 联合 CA125 在卵巢癌早期诊断中的应用价值[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(3): 623-624.
- [6] 张文超, 陈维贤. 联合应用 HE4 和 ROMA 诊断卵巢癌的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(4): 518-519.
- [7] 孔宪涛. 肿瘤特异抗原和相关抗原的研究现状及检测[J]. 中华检验医学杂志, 2000, 23(1): 56-58.
- [8] Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by

- serous and endometrioid ovarian carcinomas [J]. Cancer Res, 2005, 65(6): 2162-2169.
- [9] Urban N, Thorpe J, Karlan BY, et al. Interpretation of single and serial measures of HE4 and CA125 in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, 21(11): 2087-2094.
- [10] 侯娟娟, 虎淑妍, 刘婷婷, 等. 血清肿瘤标志物在卵巢癌早期诊断中的临床价值[J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(8): 1101-1104.
- [11] 伍雪梅, 姜红微, 吴琳琳, 等. 肿瘤标志物联检在卵巢癌早期诊断中的研究[J]. 南昌大学学报: 医学版, 2014, 54(4): 51-53.
- [12] 朱文磊. 血清 HE4 和 CA125 诊断卵巢癌的临床应用价值比较分析[J]. 四川医学, 2014, 35(9): 1223-1225.
- [13] 田峰, 易梦璐, 齐素文, 等. 联合检测 HE4、CA125 和 CYFRA21-1 在卵巢癌诊断中的应用[J]. 检验医学, 2014, 29(7): 697-700.
- [14] 程洪艳, 刘亚南, 叶雪, 等. 血清人附睾分泌蛋白 4 (HE4) 和 CA125 在卵巢癌患者手术及化疗前后的变化[J]. 中国妇产科临床杂志, 2011, 12(3): 212-215.
- [15] 程雪菊, 马凯来, 徐凤娟, 等. HE4 等血清标志物检测在卵巢肿瘤早期诊断及随访中的应用[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(18): 1511-1513.
- [16] Rosen DG, Wang L, Atkinson JN, et al. Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2005, 99(2): 267-277.
- [17] 王芝琴, 许剑, 陈茵, 等. 卵巢癌患者血清和肿瘤组织 HE4 和 CA125 联合检测的临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(4): 412-414.
- [18] 李玉芳, 郭春霞, 郭端英. 卵巢上皮癌患者血清中 HE4 及 CA125 的水平及其与预后的关系[J]. 贵阳医学院学报, 2014, 39(4): 598-600.
- [19] 姜靖, 邓晓阳, 胡晓蕙. CA125、CA199 和 CEA 联合检测在卵巢癌诊断中的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(7): 1145-1148.
- [20] Bian J, Li B, Kou XJ, et al. Clinical applicability of multi-tumor marker protein chips for diagnosing ovarian cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(19): 8409-8411.
- [21] 吴能龙, 刘周华. 人附睾蛋白 4 与糖类抗原 CA125、CA724 联合测定对卵巢肿瘤的诊断价值[J]. 实用预防医学, 2012, 19(12): 1884-1886.
- [22] 廖玲, 张志成. 3 种肿瘤标志物的联合检测在恶性肿瘤诊断中的价值[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(1): 14-16.
- [23] Bignotti E, Ragnoli M, Zanotti L, et al. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients [J]. Br J Cancer, 2011, 104(9): 1418-1425.
- [24] 崔美兰, 王庆一, 赵春平, 等. HE4、CA125 和 CA72-4 联合检测对卵巢恶性肿瘤的诊断价值[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(3): 614-615.
- [25] 左双燕, 阳赣萍, 胡方祥, 等. 联合检测 CA125 CA199 和 CEA 对卵巢癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(5): 263-268.

(收稿日期: 2015-11-20)