

• 论 著 •

肿瘤标志物 HE4、CA125、CA199、CA153、AFP 在卵巢癌早期诊断中的应用价值

范 婵¹, 肖光军¹, 胥国强¹, 刘艳婷¹, 龚国忠¹, 黄流海^{2△}
(遂宁市中心医院: 1. 检验科; 2. 妇产科, 四川遂宁 629000)

摘 要:目的 探讨肿瘤标志物血清人附睾蛋白 4(HE4)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 153(CA153)、甲胎蛋白(AFP)在早期卵巢癌诊断中的价值。方法 选取 2014 年 2 月至 2016 年 10 月在该院治疗的卵巢肿瘤患者 117 例, 其中卵巢癌组 69 例, 卵巢良性病变组 48 例, 同时选取健康自愿者 70 例为对照组, 检测各受试者血清 HE4、CA125、CA199、CA153、AFP 水平。结果 卵巢癌组 HE4、CA125、CA199、CA153、AFP 阳性率为 59.42%、68.12%、33.33%、46.38%、39.13%, 明显高于卵巢良性病变组和对照组($P < 0.05$)。CA125 诊断卵巢癌的灵敏度为 68.11%, 特异度为 88.98%, 阴性预测值为 78.33%, 阳性预测值为 82.68%, 约登指数为 0.571, 诊断效能优于其他肿瘤标志物指标。经病理检查, 69 例卵巢癌患者中, 浆液性腺癌 34 例, 黏液性腺癌 18 例, 子宫内膜样癌 17 例。浆液性腺癌 CA125 阳性率为 85.29%, 明显高于黏液性腺癌和子宫内膜样癌($\chi^2 = 9.398, P < 0.05$)。结论 CA125 在卵巢癌早期诊断中有较好的应用价值, 在浆液性腺癌中其阳性率较高。

关键词: 肿瘤标志物; 卵巢癌; 糖类抗原 125

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.19.022

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)19-2718-03

The clinical value of tumor markers HE4, CA125, CA199, CA153 and AFP in the early diagnosis of ovarian cancer

FAN Chan¹, XIAO Guangjun¹, XUE Guoqiang¹, LIU Yanting¹, GONG Guozhong¹, HUANG Liu hai^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Obstetrics and Gynecology,

Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum human epididymis protein 4 (HE4), carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen antigen (CA199), carbohydrate antigen 153 (CA153) and alpha fetoprotein (AFP) in the early diagnosis of ovarian cancer. Methods From February 2014 to October 2016, 117 patients with ovarian cancers who were treated in this hospital were selected, including 69 cases of ovarian cancer and 48 cases of benign ovarian lesions, and 70 healthy volunteers were selected as control group. The serum levels of HE4, CA125, CA199, CA153 and AFP were measured in all subjects. Results The positive rates of HE4, CA125, CA199, CA153 and AFP in the ovarian cancer group were 59.42%, 68.12%, 33.33%, 46.38% and 39.13%, respectively, which were significantly higher than those in the benign ovarian lesion group and the control group ($P < 0.05$). The sensitivity of CA125 in the diagnosis of ovarian cancer was 68.11%, the specificity was 88.98%, the negative predictive value was 78.33%, the positive predictive value was 82.68%, Youden index was 0.571. The diagnostic efficiency was better than that of other tumor markers. Pathological examination revealed 34 cases of serous adenocarcinoma, 18 cases of mucinous adenocarcinoma and 17 cases of endometrioid carcinoma in 69 cases of ovarian cancer. The positive rate of serous adenocarcinoma CA125 was 85.29%, significantly higher than mucinous carcinoma and endometrioid carcinoma ($\chi^2 = 9.398, P < 0.05$). Conclusion

CA125 has a good application value in the early diagnosis of ovarian cancer, the positive rate is higher in serous adenocarcinoma.

Key words: tumor marker; ovarian cancer; carbohydrate antigen 125

血清学指标在诊断卵巢恶性肿瘤过程中是重要的参考指标, 且检测较为方便、经济, 短期内可反复测量^[1]。人附睾蛋白 4(HE4)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 199(CA199)等指标是卵巢上皮恶性肿瘤增殖过程中释放的细胞膜表面抗原标志物, 在卵巢癌患者血清中异常表达, 并能够早期提示卵巢癌的发病风险, 为疾病的早期诊断提供参考^[2-4]。为进一步探讨临床上不同卵巢癌表面分子标志物的诊断学价值, 寻找更为理想的血清学指标, 本研究选取 2014 年 2 月至 2016 年 10 月在本院治疗的卵巢肿瘤患者 117 例为研究对象, 探讨其相关肿瘤标志物的表达变化, 了解其诊断学价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 2 月至 2016 年 10 月在本院治疗的卵巢肿瘤患者 117 例, 其中卵巢癌组 69 例, 平均年龄

(54.42±8.44)岁; 卵巢良性病变组 48 例, 平均年龄(53.90±9.02)岁。纳入标准: (1)均为首次发病; (2)术前未进行放疗及其他治疗; (3)患者及家属知情同意并签署同意书。排除标准: (1)术后病理资料不完整; (2)有其他系统肿瘤病史。同时选取健康自愿者 70 例为对照组, 平均年龄(54.11±10.21)岁。各组受试者年龄比较, 差异无统计学意义($F = 2.106, P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 检测方法 入院后 24 h 内常规采集患者肘部静脉血 3 mL, 加入抗凝剂 2 mL, 1 000 r/min 离心(离心半径 10 cm) 5 min, 采用生物酶联免疫吸附试验检测相关指标, HE4、CA125、CA199、糖类抗原 153(CA153)和甲胎蛋白(AFP)检测试剂盒购自罗氏公司, 配套试剂及仪器购自南京伯斯金生物科技有限公司。

1.3 阳性标准 各指标阳性判断标准:CA125>35 U/mL, CA199>37 U/mL, CA153>35 U/mL, AFP>13.4 ng/mL, HE4>150 pmol/L。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较使用方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验比较。检验水准 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 3 组各肿瘤标志物阳性率[n(%)]

组别	<i>n</i>	HE4	CA125	CA199	CA153	AFP
卵巢癌组	69	41(59.42)	47(68.12)	23(33.33)	32(46.38)	27(39.13)
卵巢良性病变组	48	10(20.83)	11(22.92)	7(14.58)	8(16.67)	8(16.67)
对照组	70	0(0.00)	2(2.86)	0(0.00)	0(0.00)	3(4.29)

2.2 各肿瘤标志物诊断效能 CA125 诊断卵巢癌的灵敏度为 68.11%,特异度为 88.98%,阴性预测值为 78.33%,阳性预测值为 82.68%,约登指数为 0.571,诊断效能优于其他肿瘤标志物。见表 2。

表 2 各肿瘤标志物诊断效能

指标	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阴性预测值 (%)	阳性预测值 (%)	约登指数
HE4	59.42	91.53	80.39	79.41	0.509
CA125	68.11	88.98	78.33	82.68	0.571
CA199	33.33	94.07	76.67	70.70	0.274
CA153	46.38	93.22	80.00	74.83	0.396
AFP	39.13	90.68	71.05	71.81	0.298

2.3 CA125 在不同类型卵巢癌中的阳性比较 经病理检查,69 例卵巢癌中,浆液性腺癌 34 例,黏液性腺癌 18 例,子宫内膜样癌 17 例。浆液性腺癌 CA125 阳性率为 85.29%,明显高于黏液性腺癌和子宫内膜样癌($\chi^2=9.398, P<0.05$)。

3 讨论

由于先天性易感基因的携带,或者自身性激素受体的异常突变等,均可导致卵巢上皮细胞早期病变。研究显示,卵巢癌的发病率为 124/100 000~210/100 000,且在中国部分地区的发病率可进一步上升。手术治疗仍然是目前临床上治疗卵巢癌的主要方式,但多数患者临床确诊时已处于疾病的中晚期,失去了手术机会。而通过对疾病的早期诊断,具有下列优势:(1)卵巢癌的早期诊断能够为根治性卵巢癌切除术提供基础,提高病灶切除的完整性;(2)卵巢癌的早期诊断,能够为临床上早期的静脉化疗提供合适的机会,提高化疗的临床有效率,改善患者的远期生存预后。

CA125、CA199、CA153 是卵巢癌细胞分泌增殖过程中释放的相关癌蛋白抗原,细胞增殖活性越高,CA125、CA199、CA153 等相关标志物的释放越多,在卵巢癌的发病中晚期,相关指标可显著上升^[5]。已有的研究探讨了通过检测 CA125、CA199、CA153 指标评估卵巢癌早期的诊断效能,认为联合以上 3 个指标进行诊断,可以提高 25.00%左右的诊断灵敏度^[6-8]。AFP 及 HE4 在卵巢癌、肝癌等恶性肿瘤患者中异常表达,是特异度相对较高的肿瘤指标,其表达越高,临床分期越晚,细胞分化越差^[9-10],但缺乏对在不同类型卵巢癌中的对比

2 结果

2.1 3 组各肿瘤标志物阳性率比较 卵巢癌组 HE4、CA125、CA199、CA153 和 AFP 阳性率分别为 59.42%、68.12%、33.33%、46.38%和 39.13%,明显高于卵巢良性病变组和对照组($P<0.05$);良性病变组 HE4、CA125、CA199、CA153 和 AFP 阳性率分别为 20.83%、22.92%、14.58%、16.67%和 16.67%,明显高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

研究。

肿瘤指标的高表达,可能从以下方面促进卵巢癌的发生发展^[11-12]:(1)相关肿瘤指标的高表达,可以通过提高卵巢上皮细胞细胞周期中 G1/S 期的比例,促进癌细胞的增殖;(2)肿瘤指标的高表达,可以促进癌细胞的侵袭或者变形能力,导致其对临近正常组织的浸润。迄今为止,不同类型的卵巢上皮肿瘤相关抗原,在诊断卵巢癌的过程中均具有一定的参考价值,且关于不同指标联合诊断的价值分析也较多,但缺乏各个指标的单独对比分析。本研究通过两年多对比研究发现,CA125 诊断卵巢癌的灵敏度虽然不高,但诊断的特异度可达 90.00%左右,其诊断学价值明显高于其他各型肿瘤相关抗原成分,提示 CA125 的血清学值参考作用更为理想。考虑 CA125 的表达,与癌细胞的早期分泌、增殖或分化的联系更为紧密,同时,在癌细胞 DNA 分裂的过程中,CA125 以囊泡作用释放的效果更为明显。最后,本研究发现在浆液性腺癌、黏液性腺癌或者子宫内膜样癌等腺癌组织中,浆液性腺癌 CA125 阳性率为 85.29%,明显高于其他两种腺癌,提示临床上 CA125 等指标的表达与浆液性腺癌的关系更为紧密。

综上所述,CA125、CA199、CA153、HE4 及 AFP 等各种类型的肿瘤细胞抗原成分,在卵巢癌患者血清中均存在一定程度的高表达,其中 CA125 在卵巢癌早期诊断中有较好的应用价值,在浆液性腺癌中其阳性率较高。

参考文献

[1] Zhen S, Bian LH, Chang LL, et al. Comparison of serum human epididymis protein 4 and carbohydrate antigen 125 as markers in ovarian cancer: a meta-analysis[J]. Mol Clin Oncol, 2014, 2(4): 559-566.

[2] 吴磊, 惠慧, 周云松, 等. 血清 CA125、HE4 单独或联合检测在卵巢癌中的诊断价值[J]. 山东医药, 2016, 56(29): 91-93.

[3] 徐丛剑, 王宜生, 杨子健. CA125 在卵巢癌诊断中的应用困境与突破[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(5): 417-421.

[4] 秦雪, 刘鑫丽, 王欣彦, 等. 血清 CA125 变化与上皮性卵巢癌预后及复发关系研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(5): 473-476.

(下转第 2722 页)

前,临床上对于自噬的机制尚不完全知晓,多与机体控制多种细胞内生物感染有关。本研究以小鼠作为研究对象,建立小鼠不动杆菌模型,并且分别植入生理盐水和自噬真核细胞,结果显示,两组小鼠植入后即刻病灶组织细菌定量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组植入后 24、48 h 病灶组织细菌定量,显著低于对照组($P<0.05$)。提示自噬细胞的注入能有效提高机体内不动杆菌的清除率,从而能维持机体内环境平衡,避免病原菌对机体产生的影响。由于自噬细胞植入机体后能提高细胞的自我吞噬能力,有效抑制炎症反应的发生和增殖,导致病原菌不会对机体产生明显的影响,从而能诱导巨噬细胞凋亡,减缓机体症状,帮助其早期清除病原菌。本研究中,观察组小鼠注射自噬真核细胞后肺部组织基本正常,肺泡腔开放,未见异常物质,肺泡壁无明显增厚,且壁内未见炎症细胞浸润。对照组小鼠由于注射生理盐水缺乏不动杆菌清除能力,导致肺部可见大量炎症细胞浸润,血管扩张,部分小鼠存在充血现象。可见,不动杆菌小鼠体内注射自噬真核细胞能诱导巨噬细胞凋亡,调节机体免疫,提高病原菌的清除能力^[15]。

综上所述,不动杆菌小鼠体内注射自噬真核细胞能提高机体清除率,诱导巨噬细胞凋亡,为临床不动杆菌感染清除提供依据和参考。

参考文献

[1] 解晓双,赵玉军,张德显,等. PBP_s 介导革兰阴性菌对 β-内酰胺类抗菌药物的耐药机制[J]. 中国预防兽医学报, 2013, 35(2):169-172.

[2] 陈菲菲,狄红霞,蓝乐夫. 金黄色葡萄球菌重要毒力因子的功能及其抑制剂研究进展[J]. 中国科学, 2013, 58(36):3743-3752.

[3] 崔艳艳,高洪,严玉霖,等. 大肠埃希菌外膜蛋白 F 与细菌耐药性研究进展[J]. 动物医学进展, 2013, 34(6):164-166.

[4] 许婕灵,张振辉,江慧琳,等. 微小 RNA-101 和微小 RNA-125a-5p 在脂多糖诱导人 THP-1 巨噬细胞自噬中的调控作用[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(4):334-338.

[5] 林超,刘兆国,钱星,等. 自噬在心血管疾病中的作用研究进展[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(10):1347-1349.

[6] 杨翠,王猛,武超,等. 保护性自噬对顺铂诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡的抑制作用探讨[J]. 安徽医药, 2015, 19

(1):152-155.

[7] 于红红,吴玛莉,冷冷,等. 自噬与动脉粥样硬化的关系及中药的干预作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(7):736-740.

[8] Ding L, Wang X, Schnackenberg L, et al. Regulation of autophagy and apoptosis in response to ox-LDL in vascular smooth muscle cells, and the modulatory effects of the microRNA hsa-let-7 g[J]. Int J Cardio, 2013, 168(2):1378-1385.

[9] Salabei JK, Cummins TD, Singh M, et al. PDGF-mediated autophagy regulates vascular smooth muscle cell phenotype and resistance to oxidative stress[J]. Biochem J, 2013, 451(3):375-388.

[10] 杨亭,倪振洪,龚薇,等. 盐酸青藤碱诱导 EA.hy926 细胞自噬及其在抗炎中的作用[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(11):1084-1087.

[11] 张晓钰,徐丽慧,赵高翔,等. 葫芦素 E 抑制 HeLa 细胞 mTORC1 的活性并诱导细胞自噬[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(6):807-811.

[12] Choi CH, Lee BH, Ahn SG, et al. Proteasome inhibition-induced p38 MAPK/ERK signaling regulates autophagy and apoptosis through the dual phosphorylation of glycogen synthase kinase 3β[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 418(4):759-764.

[13] Huo L, Zhang J, Qu Z, et al. Vasorelaxant effects of Shunaoxin pill are mediated by NO/cGMP pathway, HO/CO pathway and Calcium Channel blockade in isolated rat thoracic aorta[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 173(31):352-360.

[14] 邱炳辉,漆松涛,曾浩,等. 神经外科 ICU 耐药鲍曼不动杆菌颅内感染的治疗[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(6):586-588.

[15] 徐艳春,赵莹,王丽,等. 某三级综合医院 05R(份标本细菌分布及耐药情况分析[J]. 黑龙江医药科学, 2013, 36(6):83-85.

(收稿日期:2017-04-09 修回日期:2017-05-27)

(上接第 2719 页)

[5] Momotani K, Tanaka T, Iwai E, et al. Ovarian clear cell adenofibromatous tumor of borderline malignancy associated with high levels of carbohydrate antigen 199[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2011, 37(5):472-477.

[6] 杨丽萍,李会影,任淑敏. 血清 HE4 联合 CA125 检测在卵巢癌诊断、治疗中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(24):7083-7084.

[7] 王琰,杨聪莉,程百茹,等. 尿液 HE4 联合 CA125 检测对卵巢癌的价值初探[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(3):220-223.

[8] 刘连红,罗建祥,徐月君,等. CA125 和 HE4 蛋白在卵巢癌组织及血清中的表达及其临床意义探讨[J]. 重庆医学, 2014, 43(28):3722-3723.

[9] 尚陈宇,刘冬冬,徐建华,等. HE4 和 CA125 联合检测在卵巢癌诊断及预后评估中的价值研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(33):5492-5494.

[10] 蒋显勇,袁才佳,易艳军,等. 血清 CEA、CA125 及端粒酶活性联合检测在卵巢癌早期诊断中的价值[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(21):37-40.

[11] 杨广水. CA125、CA199 与 CEA 联合检测在卵巢癌早期诊断中的价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(3):699-701.

[12] 董素民,李文澎,张秀玲,等. 血清 CA125、CA199、VEGF-C 联合检测对卵巢癌淋巴结转移的诊断价值[J]. 山东医药, 2016, 56(10):86-87.

(收稿日期:2017-02-13 修回日期:2017-05-07)