

卵巢癌肿瘤标志物的研究进展

杨天时¹, 董宇贺², 石 宇³综述, 谢 风^{1△}审校

(1. 吉林大学中日联谊医院检验科, 吉林长春 130033; 2. 吉林大学中日联谊医院检验科, 吉林长春 130033;
3. 吉林大学中日联谊医院检验科, 吉林长春 130033)

摘 要:卵巢癌和宫颈癌是女性生殖器官恶性肿瘤之中最常见的, 其中卵巢恶性肿瘤的发病率处在第三位, 第一位为子宫颈癌, 第二位为子宫体癌, 卵巢癌对妇女的生命健康造成极其严重的威胁。有大量的研究数据证明, 肿瘤标志物的早期发现与卵巢癌的预后有重要的关系, 本文就卵巢癌的肿瘤标志物进行综述。

关键词:卵巢癌; 肿瘤标志物; 甲胎蛋白; 糖类抗原 125; 人类附睾蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.10.028

中图法分类号:R737.31

文章编号:1673-4130(2018)10-1258-03

文献标识码:A

卵巢位于盆腔的深部, 早期查体触诊不易发现, 而且早期没有明显的疼痛感也没有特异性的临床症状, 故对于本病的早期诊断, 目前尚无准确的方法。在女性生殖系统疾病中, 卵巢癌是发病率位于第三位, 病死率位于第一位的恶性肿瘤^[1]。因缺乏明显临床症状, 大部分患者(约 66.7%)就诊时已处于晚期, 临床治疗效果及预后不佳, 5 年存活率较低, 仅为 20.0%~36.1%^[2]。若在早期就能明确诊断卵巢癌, 并给予积极和正确的治疗, 患者的生存率可大大提高, 甚至可以达到 90.0%^[3]。因此对于提高卵巢癌的早期诊断率, 找到一个或几个敏感性和特异性较强的肿瘤标志物显得尤为重要。

1 肿瘤胚胎抗原性标志物

1.1 甲胎蛋白(AFP) 血清 AFP 是卵黄囊及胚胎肝细胞产生的一种糖蛋白, 是胚胎期的蛋白产物, 然而当婴儿出生后器官发生恶性病变的时候, 则可恢复 AFP 合成甲胎蛋白的能力, 例如同样具有分泌 AFP 能力的肝癌细胞和卵巢生殖细胞^[4]。

AFP 是检测肝癌最特异性的指标, 同样对卵巢癌的诊断有参考意义, 尤其是对于卵巢内胚窦瘤、未成熟畸胎瘤等有特异性价值。在肿瘤再次发作或者发生转移的时候, 纵使存在微小的瘤灶, AFP 也会再次升高, 因此较其他检查方法来说更加敏感^[5]。

1.2 癌胚抗原(CEA) CEA 是一种高度糖化的大分子糖蛋白, 是在人胚胎中分离和纯化中得到的。在生殖系统的恶性肿瘤中都有表达, 在消化道肿瘤特别是结肠癌患者体内高度表达^[6]。从侯玉艳^[7]的试验结果中得知, 卵巢癌组患者的 CEA 为(19.31±9.86) ng/mL, 明显高于卵巢良性疾病组患者。但 CEA 在多种肿瘤组织中都会高度表达, 是广谱的肿瘤标志

物, 因而特异性较差, 临床上往往与其他肿瘤标志物联合检测^[8]。

2 糖类标志物

2.1 糖类抗原(CA)125 CA125 是一种糖蛋白, 来源于胚胎发育时期的体腔上皮, 不存在于正常的卵巢组织中。在陈燕等^[9]研究发现, 卵巢癌患者血清中 CA125 水平约为健康女性的 5~10 倍, 并且 CA125 水平越高, 卵巢癌的预后就越差。但 CRAMER 等^[10]在研究了 35 种肿瘤标志物后, 认为尽管有新的肿瘤标志物可以用于卵巢癌的早期检测, 但是敏感度最高的肿瘤标志物仍是 CA125。血清 CA125 是临床上常用的卵巢癌肿瘤标志物, 与卵巢癌的诊断、治疗效果及预后密切相关^[11]。

2.2 CA199 CA199 是一种低聚糖类抗原, 在血清中以唾液黏蛋白的形式存在, 健康人的血清中也可存在, 是临床上检测卵巢癌的常用标志物, 也是消化道肿瘤常用的标志物^[12]。在刘青青等^[13]的研究中显示卵巢癌的表达水平达(50.91±7.81)U/mL 时, CA199 阳性率可达 50.0%, 明显高于卵巢良性肿瘤组和健康对照组, 表明 CA199 在女性生殖系统肿瘤的诊断中有一定的参考价值。

在苏丽霞^[14]的试验研究中, 卵巢癌组 CA125、CA153、CEA、AFP 单项检测的敏感性较低, 分别为 88.6%、52.3%、34.1%、38.6%, 而肿瘤标志物的联合检测敏感性明显提高, 可达 93.2%, 这表明联合检测对于卵巢癌的检出率更有意义。

3 激素类

3.1 人绒毛膜促性腺激素(β -HCG) 测定患者血清的 β -HCG, 对卵巢无性细胞瘤这类卵巢绒毛膜癌和伴有绒毛膜癌成分的生殖细胞肿瘤的诊断有很大的帮

△ 通信作者, E-mail: xiefeng11@126.com。

本文引用格式: 杨天时, 董宇贺, 石宇, 等. 卵巢癌肿瘤标志物的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(10): 1258-1260.

助^[15]。可根据血清 β -HCG 水平判断肿瘤的恶性程度,也可精确反映癌细胞的数量,在一定程度上指导治疗方案,观察病情变化,评价治疗效果,因此也可以当做观察病情变化及癌症治疗效果的指标。

3.2 孕激素 有研究表明,孕激素可以抑制细胞的增殖,且与其剂量和作用时间有关,孕激素浓度越高、作用时间越长,对于细胞增殖抑制作用越明显^[16]。胡琢瑛等^[17]研究发现,孕激素能显著降低卵巢癌细胞 HO-8910 的 Bcl-2 蛋白表达,从而影响卵巢癌细胞的增殖与凋亡。

4 人类附睾蛋白 4(HE4)

HE4 基因位于染色体 20q12-13.1 上,长度约为 12 kb,HE4 编码的蛋白质与精子的成熟和机体的天然免疫有关^[5]。该基因在人类生殖管道的上皮组织中呈高表达,低表达于肺、肾脏、前列腺、甲状腺等组织中,在正常卵巢组织中不表达或低表达,在卵巢癌组织中呈异常高表达^[18]。有学者研究表明,在卵巢癌确诊前一年患者血清 HE4 含量就会发生变化,而且认为对于卵巢癌早期筛查 HE4 的检测十分重要^[10]。也有文献报道对于单一的肿瘤标记物,HE4 诊断卵巢癌的敏感性和特异性分别高达 72.9% 和 95%^[19],对于 I 期的肿瘤患者 HE4 为最好的单用肿瘤标志物,在诊断卵巢癌上,因 HE4 有较高的敏感性和特异性,故对于卵巢癌的早期筛查有着重要价值。KALOGERA 等^[20]的研究也表明,在卵巢癌和妇科其他良性疾病上,HE4 也是十分有价值的鉴别指标。HAMED 等^[21]通过对血清 HE4 和 CA125 水平的研究发现,在卵巢癌患者中,两者联合检测的敏感性可达 97%。

5 蛋白类标志物

5.1 血管内皮生长因子(VEGF) VEGF 是一种促血管生成因子,主要由肿瘤细胞产生,有两种分泌方式:自分泌或旁分泌。由于肿瘤细胞增殖较为迅速,需要大量的血管为肿瘤细胞提供营养,在肿瘤的发生和发展过程中,VEGF 可以促进血管内皮细胞的增生和迁移,所以肿瘤患者体内的 VEGF 含量均明显升高。杨丽娜等^[22]的实验表明,VEGF 蛋白的表达在卵巢癌组织中明显高于健康者,其表达与宫颈癌国际妇产科联盟(FIGO)分期、病理分级、淋巴结转移有关,故 VEGF 在肿瘤细胞的生长发展中有着极其重要的意义,抑制 VEGF 的生成,可能对肿瘤的侵袭有抑制和减缓作用。

5.2 组织多肽特异性抗原(TPA) TPA 是一种常见的肿瘤标志物,较少出现在人体正常组织中,然而在上皮来源的肿瘤及转移瘤中含量则相对较高。尤其是在肿瘤细胞增殖的活跃期,TPA 呈高表达,而且可以大量进入患者的血液中,可以有效地体现肿瘤的

生物学行为,从而准确地反映肿瘤细胞的增殖和分裂情况。一些研究表明,TPA 在肿瘤的早期诊断、预测复发及转移、预后评价等方面有非常重要的作用,尤其是在肺癌、前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌等疾病的诊断方面^[23]。

5.3 蛋白质组学 在吴文娟等^[24]的实验中可知,血清中纤维连接蛋白 1(FN1),丝氨酸蛋白酶抑制剂(SERPINAL)及类黏蛋白 1(ORM1)蛋白的表达水平对卵巢癌铂类耐药有预警作用,ORM1 蛋白作为卵巢癌铂类耐药患者的诊断标志物可获得较高的敏感度及特异度。有学者建立了一套逻辑数据库的分析系统,对数据库中 162 例卵巢癌患者和 91 例健康妇女的血清蛋白成分进行了对照分析后,发现蛋白质组学监测可以使诊断卵巢癌的敏感性和特异性得到提高^[25]。

6 小 结

临床医学研究已经证实,卵巢癌已经成为威胁女性生命健康最主要的妇科疾病^[26]。肿瘤细胞的存在及代谢异常,导致癌症患者在体液及排出物中出现改变的物质即为肿瘤标志物,这些标志物往往在肿瘤细胞中出现一种过表达的状态^[27],故可以把这些标志物用于肿瘤的早期发现和高危人群的筛查。可以就激素类、蛋白类肿瘤标志物进行进一步的研究,发现具有高度特异性和敏感性的单一肿瘤标志物,或某两种具有明确诊断意义的肿瘤标志物;也可以就激素类(如孕激素、雌激素等)对于卵巢癌的治疗方面做进一步的研究和实验,从而得出对卵巢癌治疗效果最好的激素种类和效价,提高卵巢癌的生存率和预后,克服卵巢癌发现晚的弊端;加强女性的自我安全意识,育龄女性及绝经女性每年规律体检,力求及时发现早期的卵巢癌,从而对症治疗。而目前由于肿瘤细胞具有多样性及复杂性,同一肿瘤可能表达多种不同的肿瘤标志物,同一肿瘤的不同组织或不同肿瘤的不同组织可能会表达相同的肿瘤标志物^[28-29]。因此单一的肿瘤标志物对于诊断肿瘤的准确性比较低,临床中应用的敏感性也较低,故现在多采用多种肿瘤标志物进行联合检测,再结合患者的具体临床症状及表现进行判断。可以广泛采集卵巢癌组患者的血样与健康人的血样进行基因方面的对比,以求将卵巢癌的研究向前推进。

参考文献

- [1] 郑丽娥. HE4 和 CA125 联合检测对卵巢肿瘤鉴别诊断和病理分型的关系研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2013.
- [2] OBERAIGNER W, MINICOZZI P, BIELSKA-LASOTA M, et al. Surf vival for ovarian cancer in Europe; the across-country variation did not shrink in the past decade

- [J]. *Acta Oncol*, 2012, 51(4): 441-453.
- [3] 王莹, 续薇. 血清人附睾分泌蛋白 4 联合 CA125 检测对卵巢癌的诊断价值[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(11): 2079-2081.
- [4] JAKIMOVSKA M, CERNE K, VERDENIK I, et al. Circulating serum sVCAM-1 concentration in advanced ovarian cancer patients: correlation with concentration in ascites[J]. *Radiol Oncol*, 2014, 48(3): 307-313.
- [5] 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.
- [6] 宋晓翠, 滕洪涛, 张建海, 等. 联合检测血清 HE4 和 CA125 在卵巢癌早期诊断及病情监测中的价值[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(14): 2380-2382.
- [7] 侯玉艳. 血清肿瘤标志物联合检测对卵巢肿瘤诊断的意义[J]. *中国卫生产业*, 2013, 11: 139-140.
- [8] LIU J, GAO J, DU Y, et al. Combination of plasma microRNAs with serum CA19-9 for early detection of pancreatic cancer[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(3): 683-691.
- [9] 陈燕, 林莺莺, 郑瑜宏, 等. 血清 HE4、CA125 和 ROMA 指数评估卵巢癌风险性的初步评价[J]. *中国免疫学杂志* 2013, 29(2): 168-174.
- [10] CRAMER D W, BAST R C, BERG C D, et al. Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(3): 365-374.
- [11] 师媛, 赵淑, 张玲, 等. 卵巢上皮性癌患者术前 CA125 及人附睾蛋白 4 水平检测在预测淋巴结转移中的应用[J]. *中国妇产科杂志*, 2017, 52(3): 195-198.
- [12] 李建丽, 董艳. 极低出生体质量儿应用两种静脉输液途径效果评价及成本分析[J]. *中华临床营养杂志*, 2016, 24(1): 33-33.
- [13] 刘青青, 王姣珍, 马海芬. CA125, CA199, CEA 联合检测在卵巢癌, 良性卵巢囊肿诊断中的临床价值[J]. *中国现代医生*, 2013, 7(51): 65-67.
- [14] 苏丽霞. 血清 CA125, CA153, CEA 及 AFP 的联合检测对卵巢癌的诊断价值探讨[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(15): 70-71.
- [15] 王琴, 秦明丽, 刘蔚. 基于血清 CA125, CA153 和 HCG 的 PLS-DA 模型对卵巢癌的诊断价值分析[J]. *成都医学院学报*, 2014, 9(4): 436-439.
- [16] 何芳, 朱艳. 孕激素对人卵巢癌细胞株 HO-8910 体外生长的影响[J]. *中国社区医师*, 2014, 30(13): 6-7.
- [17] 胡琢英, 邓小谷, 姚紫薇. 生殖激素对卵巢癌细胞株 HO-8910 体外生长的调控[J]. *重庆医科大学学报*, 2004, 29(2): 148-152.
- [18] 缪亚梅, 金梅. 血清人附睾分泌蛋白 HE4 检测在卵巢癌诊断中的临床应用[J]. *中国肿瘤*, 2013, 22(10): 838-840.
- [19] 李彩霞, 邹子宏, 徐元品, 等. 麻风患者治愈后外周血 Th17 及 Treg 细胞的检测[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2013, 27(3): 243-245.
- [20] KALOGERA E, SCHOLLER N, POWLESS C A, et al. Correlation of serum HE4 with tumor size and myometrial invasion in endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 124(2): 270-275.
- [21] HAMED E O, AHMED H, SEDEEK O B, et al. Significance of HE4 estimation in comparison with CA125 in diagnosis of ovarian cancer and assessment of treatment response[J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8(1): 11.
- [22] 杨丽娜, 吴娟, 赵静, 等. TWIST 和 VEGF 在上皮性卵巢癌中的表达[J]. *西安交通大学学报*, 2015, 36(3): 341-344.
- [23] 张君娜, 刘芳, 金家岩. 组织多肽特异性抗原检测在非小细胞肺癌中的临床意义探讨[J]. *中国实用医药*, 2014, 9(1): 48-49.
- [24] 吴文娟, 王琪, 张玮, 等. 卵巢上皮性癌铂类耐药患者血清中耐药相关的差异表达蛋白质的筛选及其临床价值[J]. *中国妇产科杂志*, 2016, 51(7): 515-523.
- [25] ALEXEG R C, ALEXE S, LIOTTA L A, et al. Ovarian cancer detection by logical analysis of proteomic data[J]. *Proteomics*, 2004, 4(3): 766-783.
- [26] 谢则金, 王厚照, 刘青, 等. 血清 HE4 与 CA125 联合检测在上皮性卵巢癌风险评估中的应用[J]. *临床军医杂志*, 2012, 40(2): 392-394.
- [27] 焦彦华, 王秀艳, 刘叶廷. 血清 CA125, CA72-4, CA199 单项检测及联合检测对诊断卵巢癌的临床价值[J]. *现代养生*, 2013, 12(24): 72-72.
- [28] 冯元玲. 血清 CA125, CEA 及 AFP 联合检测对卵巢癌的诊断价值[J]. *中国现代医生*, 2011, 49(3): 155-156.
- [29] 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.

(收稿日期: 2017-09-12 修回日期: 2017-11-02)