

论著·临床研究

CA125、HE4、 β -HCG 和 AMH 联合检测在卵巢癌早期诊断中的应用价值*

林丽淑^{1,2}, 任溪³, 陈睿², 龙韵洪², 王革非^{1△}

(1. 汕头大学医学院微生物学与免疫学教研室, 广东汕头 515041; 2. 深圳市福田区第二人民医院检验科, 广东深圳 518049; 3. 深圳市妇幼保健院检验科, 广东深圳 518017)

摘要:目的 探讨联合检测糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)、 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、人类抗缪勒氏管激素(AMH)在早期诊断卵巢癌中的应用价值。方法 选取确诊卵巢癌患者 43 例为恶性组, 良性卵巢肿瘤患者 33 例为良性组, 体检健康女性 47 例为对照组。用化学发光法检测血清 CA125、HE4、 β -HCG、AMH 水平。并进行统计学分析和诊断性能评价。结果 CA125、HE4、AMH 3 个指标联合检测的受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.95, 与 CA125、HE4、 β -HCG、AMH 4 个指标联合检测 AUC 相同, 优于传统的 CA125、HE4 二联检(AUC=0.91)。结论 CA125、HE4、AMH 联合检测能提高早期卵巢癌的检出率。

关键词:糖类抗原 125; 人附睾蛋白 4; 绒毛膜促性腺激素; 抗缪勒氏管激素; 卵巢癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.13.005

中图法分类号:R446.1;R737.37

文章编号:1673-4130(2019)13-1553-04

文献标识码:A

Value of combined detection of CA125, HE4, beta-HCG and AMH in early diagnosis of ovarian cancer*

LIN Lishu^{1,2}, REN Xi³, CHEN Rui², LONG Yunhong², WANG Gefei^{1△}

(1. Department of Microbiology and Immunology, Medical College of Shantou University, Shantou, Guangdong 515041, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Second People's Hospital of Futian District, Shenzhen, Guangdong 518049, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Maternal and Child Health Care Hospital, Shenzhen, Guangdong 518017, China)

Abstract: Objective To explore the value of combined detection of carbohydrate antigen 125 (CA125), human epididymal protein 4 (HE4), β -human chorionic gonadotropin (β -HCG) and human anti-Müllerian hormone (AMH) in early diagnosis of ovarian cancer. **Methods** Forty-three patients with ovarian cancer were selected as malignant group, 33 patients with benign ovarian cancer as benign group and 47 healthy women as control group. Serum levels of CA125, HE4, β -HCG and AMH were measured by chemiluminescence. Statistical analysis and diagnostic evaluation were carried out. **Results** The area under working characteristic curve (AUC) of combined detection of CA125, HE4 and AMH was 0.95, which was the same as combined detection of CA125, HE4, β -HCG and AMH. It was better than the traditional CA125 and HE4 combined tests (AUC=0.91). **Conclusion** The combined detection of CA125, HE4 and AMH can improve the detection rate of early ovarian cancer.

Key words: human antigen 125; human epididymis secretory protein 4; chorionic gonadotropin; anti-müllerian hormone; ovarian cancer

卵巢恶性肿瘤是女性生殖器官常见的恶性肿瘤之一,发病率仅次于宫颈癌和子宫体癌,位列第 3 位,但卵巢上皮癌病死率却占各类妇科肿瘤首位^[1]。晚期卵巢癌生存率小于 30%,早期卵巢癌通过传统治疗手段化疗 5 年生存率达 90%^[2-3],但早期卵巢癌没

有明显的临床症状及有效的早期筛查手段,只有 25% 的卵巢癌能够被早期诊断^[4]。因此,提高卵巢癌的早期诊断效能是改善患者生存质量重要且有效的措施。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2018 年 2 月深

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31170852);广东省“扬帆计划”。

作者简介:林丽淑,女,主管技师,主要从事临床检验工作。△ 通信作者, E-mail: gefeiwang@stu.edu.cn。

本文引用格式:林丽淑,任溪,陈睿,等. CA125、HE4、 β -HCG 和 AMH 联合检测在卵巢癌早期诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(13): 1553-1556.

圳市福田区第二人民医院收治的确诊卵巢癌患者 43 例为恶性组,年龄 25~70 岁,平均 46.8 岁;良性卵巢肿瘤患者 33 例为良性组,年龄 24~63 岁,平均 43.0 岁;同期选取体检健康女性 47 例为对照组,年龄 22~74 岁,平均 43.6 岁。3 组年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有研究对象均排除服用影响糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)、 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、人类抗缪勒氏管激素(AMH)检测的含异嗜性抗体药物,空腹抽血 3 mL 于未加抗凝剂的干燥管中,室温静置 30 min 后,3 000 r/min 离心 5 min 后上机检测,抽血后 8 h 内未能及时上机检测的血清标本置-80℃冰箱保存。

1.2.2 仪器与试剂 CA125、 β -HCG 和 AMH 检测系统为贝克曼 DXI800 全自动化学发光仪,使用贝克曼公司原装标准品及试剂;HE4 检测系统为罗氏 Cobas8000 全自动生化分析仪,使用罗氏公司原装标准品及试剂。

1.2.3 标本检测 使用美国伯乐公司提供的 CA125、 β -HCG 质控品,罗氏公司提供的 HE4 质控品,美国贝克曼公司提供的 AMH 质控品进行室内质控,在室内质控在控的情况下,严格按仪器操作规程及试剂说明书检测 CA125、HE4、 β -HCG 和 AMH 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,资料为偏态分布,各项指标用中位数与四分位数描述[$M(P_{25} \sim P_{75})$],组间比较采用非参数 Mann-Whitney 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组各项血清学指标比较 与对照组相比,良性组 CA125、HE4 水平差异有统计学意义($P<0.05$),AMH 和 β -HCG 水平差异无统计学意义($P>0.05$),恶性组 CA125、HE4、 β -HCG 水平均明显升高,AMH 明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$);良性组与恶性组相比,CA125、HE4、AMH 和 β -HCG 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组各项血清学指标比较[$M(P_{25} \sim P_{75})$]

组别	CA125(U/mL)	HE4(pmol/L)	AMH(ng/mL)	B-HCG(mIU/mL)
对照组	12.9(4.10~21.70)	29.3(6.85~51.75)	0.79(0.77~0.81)	0.60(0.48~0.73)
良性组	27.4(11.20~43.60)	63.3(27.60~99.00)	0.59(0.56~0.62)	0.42(0.33~0.51)
恶性组	57.4(39.75~75.05)	167.2(80.18~254.23)	0.01(0.00~0.62)	1.13(0.38~1.89)
Z_1	-4.379	-2.673	-0.157	-1.468
P_1	0.000	0.008	0.875	0.142
Z_2	-4.960	-6.684	-4.491	-3.846
P_2	0.000	0.000	0.000	0.000
Z_3	-2.327	-4.700	-4.507	-4.891
P_3	0.020	0.000	0.000	0.000

注: Z_1 、 P_1 表示对照组与良性组比较; Z_2 、 P_2 表示对照组与恶性组比较; Z_3 、 P_3 表示良性组与恶性组比较

2.2 各项指标单独及联合检测在卵巢癌诊断中的诊断性能分析 诊断卵巢癌,HE4 单独检测的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)最高(0.91),其次依次为 CA125(0.80)、AMH(0.77)、 β -HCG(0.74)。CA125、HE4、AMH 3 个指标联合检测的 AUC 与 CA125、HE4、AMH、 β -HCG 4 个指标联合检测一致(0.95),CA125、HE4 联合检测的 AUC 同 CA125、HE4、 β -HCG 联合诊断一致(0.91)。见表 2 和图 1。诊断卵巢癌, β -HCG 单独检测的灵敏度最高(86.0%),其次依次为 HE4(83.7%)、CA125(69.8%)、AMH(57.4%)。CA125 单独检测的特异度最高(91.5%),其次依次为 AMH(88.4%)、HE4(83.0%)、 β -HCG(66.0%)。阳性预测值 CA125 最高(88.2%)。阴性预测值 CA125、HE4、AMH 联合

检测最高(97.5%),同 CA125、HE4、AMH、 β -HCG 联合检测一致。见表 3。

表 2 单独和联合检测诊断卵巢癌的价值

检测方法	AUC	标准误	渐进 Sig. b	渐进 95%CI
CA125	0.80	0.052	0.000	0.699~0.901
HE4	0.91	0.029	0.000	0.852~0.966
β -HCG	0.74	0.054	0.000	0.630~0.840
AMH	0.77	0.050	0.000	0.667~0.865
CA125、HE4	0.91	0.029	0.000	0.852~0.967
CA125、HE4、 β -HCG	0.91	0.029	0.000	0.852~0.967
CA125、HE4、AMH	0.95	0.022	0.000	0.904~0.989
CA125、HE4、 β -HCG、AMH	0.95	0.022	0.000	0.904~0.989

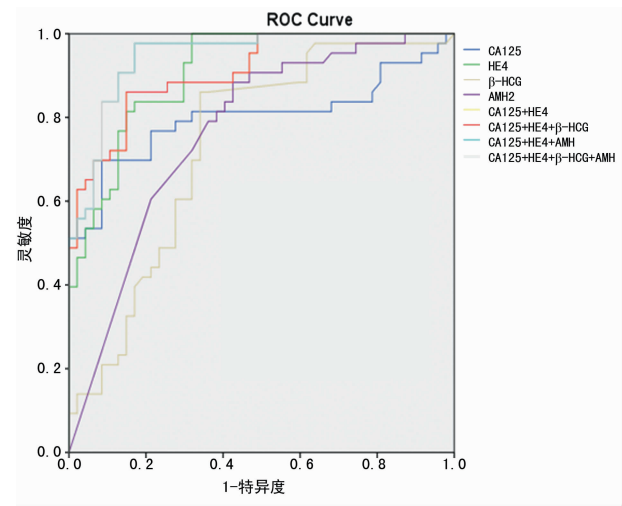


图 1 单项和联合检测诊断卵巢癌的 ROC 曲线

表 3 单独和联合检测诊断卵巢癌的灵敏度、特异度、 阴性预测值 (%)				
检测方法	灵敏度	特异度	阳性 预测值	阴性 预测值
CA125	69.8	91.5	88.2	76.8
HE4	83.7	83.0	81.8	84.8
β-HCG	86.0	66.0	69.8	83.8
AMH	57.4	88.4	81.9	69.4
CA125, HE4	86.0	85.1	84.1	87.0
CA125, HE4, β-HCG	86.0	85.1	84.1	87.0
CA125, HE4, AMH	97.7	83.0	84.0	97.5
CA125, HE4, AMH, β-HCG	97.7	83.0	84.0	97.5

3 讨 论

CA125 是卵巢上皮类癌的相关抗原,作为最广泛应用于卵巢癌诊断的血清标志物,升高见于 80%卵巢上皮癌^[5],对早期卵巢癌有较高特异度,已证实其血清检测水平与治疗效果和是否复发有相关性^[6]。本研究显示,CA125 在恶性卵巢肿瘤中诊断灵敏度为 69.8%,特异度为 91.5%。与 KATHERINA 等^[6]报道的灵敏度为 64%相近,单项特异度与阳性预测值最高,与 BASTANI 等^[5]的研究一致,验证了 CA125 在卵巢癌诊断中的价值。但只有 50%~60%卵巢癌于早期阶段升高,CA125 升高还见于子宫肌瘤、中内膜异位、卵巢囊肿及盆腔相关炎症等^[6]。卵巢癌早期鉴别诊断还需要借助其他检测指标。

HE4 是附睾分泌蛋白 E4 的前体物质,相对分子质量为 11×10³,少量表达于正常卵巢组织,过度表达于卵巢癌^[7]。本研究显示,HE4 对卵巢癌的灵敏度及特异度分别为 83.7%与 83.0%,与 HELLSTRÖM 等^[8]及 MOORE 等^[9]的报道较一致。血清学 HE4 单独检测卵巢癌诊断效能最优(AUC=0.91),综合诊断效能同 CA125、HE4 联合诊断,说明 HE4 单独检测诊断卵巢癌

较 CA125 优,且可区分良、恶性卵巢肿瘤,诊断卵巢癌更有效益,与 BAKRANI 等^[10]和杨晓燕等^[11]的研究一致。HE4 血清学检测挑战了 CA125 诊断卵巢癌的传统,但其应用在大多综合医院并未像 CA125 那样普及,值得进一步推广应用于早期卵巢癌。CHUDECKA-GLAZ 等^[12]研究还提出,HE4 检测能应用于预测卵巢癌一线治疗的效果,可见 HE4 在卵巢癌诊疗中的地位正进一步提高。

β-HCG 由 237 个氨基酸组成,为妊娠时滋养细胞分泌的糖蛋白激素,由含 92 个氨基酸的 α 亚单位及 145 个氨基酸的 β 亚单位组成,β 亚单位分泌于某些肿瘤细胞,可作为肿瘤标志物^[13]。本研究中 β-HCG 单独检测诊断恶性卵巢癌的灵敏度和特异度分别为 86.0%与 66.0%,单项灵敏度最高,特异度较差,与万贞元等^[14]报道的 80.0%与 73.5%接近。对照组与恶性组 β-HCG 水平差异有统计学意义,β-HCG 单独检测诊断卵巢癌的 AUC 为 0.74, BASTANI 等^[13]的研究显示,β-HCG 单独检测的 AUC 为 0.64,但加入 CA125、HE4 联合检测未提高诊断卵巢癌诊断效能(AUC=0.91)。β-HCG 在恶性肿瘤如结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、卵巢原发性绒癌、胚胎性卵巢肿瘤及部分上皮卵巢癌中表现异常升高^[5],基于研究未对卵巢癌行病理学分组独立出卵巢上皮细胞癌,其对卵巢上皮细胞癌诊断价值有待进一步研究。

AMH 是由 2 个相同的 70×10³ 亚基组成的二聚体糖蛋白,属转化生长因子 β(TGF-β)超家庭成员^[15],参与胚胎早期性器官定向分化,诱导男性缪氏管退化,乌尔夫管发育成男性生殖系统,缪氏管发育成子宫、输卵管和阴道的上部分^[16]。女性 AMH 由卵巢颗粒细胞分泌,抑制优势卵泡募集,参与女性卵泡规律生成^[17]。LA MARCA 等^[18]指出,AMH 可作为诊断卵巢癌的重要标志物, NAKAMURA 等^[19]体外实验证实,AMH 作为抑癌基因或其产物抑制卵巢癌细胞增殖、侵袭、转移、耐药性。有研究表明,相对于对照组,加入人重组 AMH 的 OVCAR3 和 OVCAR8 细胞系凋亡明显降低^[20]。有研究团队发现,抑癌蛋白在胰腺癌中经常会出现功能异常,而该蛋白的功能异常会促进胰腺癌的生长,抑癌基因在抑制肿瘤细胞的增殖、诱导肿瘤细胞凋亡及改变肿瘤细胞能量代谢等方面起重要作用,若抑癌基因发生了突变或缺失,有可能发生恶性肿瘤,可以说抑癌基因的表达与恶性肿瘤的发生呈负相关^[21]。本研究显示,设想 AMH 作为抑癌基因或其产物存在,其降低可能增加发生卵巢癌的概率,或卵巢癌发生时 AMH 水平下降,另一机制可能为卵巢癌发生时,卵巢生理功能减弱导致 AMH 分泌减少。本研究 AMH 血清学水平与卵巢癌呈负相关,而与卵巢良性肿瘤无相关性,验证了研究设想。

AMH 单独检测诊断卵巢癌的 AUC 为 0.77, 特异度 (88.4%) 仅次于 CA125, CA125 与 HE4 联合诊断卵巢癌的 AUC 最高 (0.95), 阴性预测值达 97.5%, 支持 AMH、CA125 与 HE4 联合诊断可提高卵巢癌诊断价值的设想。此外, 考虑年龄等因素的影响, AMH 作为卵巢癌的争议标志物, 其机制还需要更进一步的临床研究数据支持。

4 结 论

AMH、CA125、HE4 3 个指标联合检测优于各单项指标和其他指标多项联合检测, 具有较高的诊断价值, 可以降低卵巢癌的病死率, 值得进一步临床研究以便更好地推广使用。

参考文献

[1] BUYS S, PATRIDGE E, BLACK A, et al. Effect of screening on ovarian cancer screening randomized controlled trial[J]. JAMA, 2011, 305(22): 2295.

[2] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29.

[3] 王丽华, 陈福美, 仲艳密, 等. 超声联合血清 CA125 对卵巢癌的诊断价值分析[J]. 中国临床医学影像杂志, 2018, 29(2): 144-145.

[4] 周小铃, 谈思维. 各期卵巢恶性肿瘤诊断中肿瘤标志物联合检测的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 36(12): 1685-1687.

[5] BASTANI A, ASGHARY A, HEIDARI M H, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of serum level of prostatic acid phosphatase, CA125, LDH, AFP, and hCG-β in epithelial ovarian cancer patients[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2017, 38(3): 418-424.

[6] KATHERINA R, KOZAK, FENG S U, et al. Characterization of serum biomarkers for detection of early stage ovarian cancer[J]. Proteomics, 2005, 5(17): 4589-4596.

[7] CHIRAG A S, KIMBERLY A L, PALEY P, et al. Diagnostic performance of serum biomarkers mesothelin, HE4 and CA125[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18(5): 1365-1372.

[8] HELLSTRÖM I, RAYCRAFT J, HAYDEN-LEDBETTER M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma[J]. Cancer Res, 2003, 63(13): 3695-3700.

[9] MOORE R G, BROWN A K, MILLER M C, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2008, 108(2): 402-408.

[10] BAKRANI M, POOR K S, MEHRZAD V, et al. Comparison of the serum level of cancer antigen 125 and human epididymis protein 4 in ovarian cancer patients and healthy groups in Isfahan city[J]. Adv Biomed Res, 2017, 6: 124.

[11] 杨晓燕, 王秀妃, 赵莹, 等. CA125、HE4 对卵巢恶性肿瘤的辅助诊断价值[J]. 海南医学, 2018, 29(12): 1687-1690.

[12] CHUDECKA-GLAZ A, CYMBALUK-PLOSKA A, WEZO WSKA M, et al. Could HE4 level measurements during first-line chemotherapy predict response to treatment among ovarian cancer patients[J]. PLoS One, 2018, 13(3): e0194270.

[13] BASTANI A, ASGHARY A, HEIDARI M H, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of serum level of prostatic acid phosphatase, CA125, LDH, AFP, and hCG-β in epithelial ovarian cancer patients[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2017, 38(3): 418-424.

[14] 万贞元, 蒙发鹏, 温月红, 等. CA125、CEA、CA153、HCG 联合检测对卵巢癌的诊断价值[J]. 医学临床研究, 2014, 31(12): 2340-2342.

[15] 王肖. 抗苗勒管激素的妇科临床应用新进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2016, 43(4): 458-462.

[16] RZESZOWSKA M, LESZCZ A, PUTOWSKI L, et al. Anti-Müllerian hormone: structure, properties and application[R]. Via Medica, 2016, 87(9): 9669-9674.

[17] ALMEIDA F, COSTERMANS N, SOEDE N M, et al. Presence of anti-Müllerian hormone (AMH) during follicular development in the porcine ovary[J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0197894.

[18] LA MARCA A, VOLPE A. The Anti-müllerian hormone and ovarian cancer[J]. Hum Reprod Update, 2007, 13(3): 265-273.

[19] NAKAMURA T, MURASE T, OSUKA S, et al. The regulation of ovarian follicular growth by anti-müllerian hormone[J]. J Mammal Ova Res, 2018, 35(1): 13-19.

[20] ZHANG T, DENG L, XIONG Q, et al. Anti müllerian hormone inhibits proliferation and induces apoptosis in epithelial ovarian cancer cells by regulating the cell cycle and decreasing the secretion of stem cell factor[J]. Oncol Letters, 2018, 16(3): 3260-3266.

[21] GORE A J, DEITZ S L, PALAM L R, et al. Pancreatic cancer-associated retinoblastoma 1 dysfunction enables TGF-beta to promote proliferation[J]. J Clin Invest, 2014, 124(1): 338-352.