

· 临床论著 ·

血清肿瘤标记物与卵巢良恶性肿瘤的相关性分析

徐风亮 吴鹏 徐日

【摘要】 目的 分析血清肿瘤标记物糖类抗原 CA125、癌胚抗原(CEA)、人附睾蛋白4(HE4)与卵巢肿瘤性质、卵巢癌临床分期、组织学分型及预后的相关性。**方法** CA125、CEA 采用电化学发光法检测,HE4 采用酶联免疫(ELISA)法检测。选取 178 例卵巢肿瘤患者为研究对象,均经住院手术治疗,术后病理组织学确诊。其中,卵巢恶性肿瘤 92 例(卵巢癌组),卵巢良性肿瘤 86 例(卵巢良性病变组),所有病例术前、术后随访均有血清肿瘤标记物 CA125、CEA、HE4 检查资料,采用回顾性统计方法分析其与卵巢良恶性肿瘤的相关性。**结果** 卵巢癌组患者血清 CA125、CEA、HE4 水平与卵巢良性病变组比较差异有统计学意义($P < 0.01$);卵巢癌高分期组(Ⅲ、Ⅳ期)血清 CA125、CEA、HE4 水平分别为(423.42 ± 117.35) U/ml、(59.23 ± 19.97) ng/ml、(513.11 ± 221.13) pmol/L,卵巢癌低分期组(Ⅰ、Ⅱ期)分别为(207.19 ± 61.23) U/ml、(36.78 ± 9.41) ng/ml、(263.82 ± 102.43) pmol/L,两组比较差异有统计学意义(P 均 < 0.01);卵巢癌组手术后 3 个月血清 CA125、CEA、HE4 水平与术前比较差异有统计学意义($P < 0.01$);卵巢癌低分期组(Ⅰ、Ⅱ期)手术后 3 个月血清 CA125、CEA、HE4 水平与卵巢良性病变组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);卵巢癌高分期组(Ⅲ、Ⅳ期)手术后 3 个月血清 CA125、CEA、HE4 水平与卵巢良性病变组比较差异仍有统计学意义($P < 0.05$)。CA125、CEA、HE4 诊断卵巢癌的敏感性分别为 64.1%、30.4%、42.4%,三项联合检测诊断卵巢癌的敏感性高达 92.4%,联合检测与各单项检测敏感性比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 血清肿瘤标记物 CA125、CEA、HE4 联合动态检测是鉴别卵巢良恶性肿瘤的有效方法,对卵巢癌的早期诊断、临床分期、组织学分型及预后观察具有重要的临床应用价值。

【关键词】 卵巢肿瘤; 肿瘤标记; 生物学; 诊断; 肿瘤分期; 预后

Analysis of correlations between serum tumor marker and benign or malignant tumor XU Feng-liang, WU Peng, XU Ri. People's Hospital of Rizhao, Rizhao 276826, China

Corresponding author: XU Feng-liang, Email: xufengliang64@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the correlations between the serum tumor markers of CA 125, CEA, HE4 and ovarian tumor character, clinical stage, histological classification and prognosis. **Methods** The CA125 and CEA were detected by electrochemical luminescence method, and HE4 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). 178 cases of ovarian cancer patients were selected to study, of which, 92 cases were ovarian malignant tumor patients (ovarian cancer group), and 86 cases were ovarian benign tumor patients (control group). All the patients were confirmed with postoperative histology diagnosis after hospitalization and surgical treatment, and the preoperative as well as the postoperative levels of serum tumor markers of CA 125, CEA, HE4 were detected. The correlations between serum tumor marker and benign or malignant tumor were analyzed via retrospective analysis statistical method. **Results** The levels of the tumor makers CA 125, CEA and HE4 of ovarian cancer group were apparently higher than those of benign ovarian group ($P < 0.01$). The levels of tumor makers CA 125, CEA and HE4 of low stage (Ⅰ, Ⅱ) were (423.42 ± 117.35) U/ml, (59.23 ± 19.97) ng/ml, (513.11 ± 221.13) pmol/L. The levels of tumor makers CA 125, CEA and HE4 of high stage (Ⅲ, Ⅳ) were (207.19 ± 61.23) U/ml, (36.78 ± 9.41) ng/ml, (263.82 ± 102.43) pmol/L, and the high stage (Ⅲ, Ⅳ) of ovarian cancer group was significantly higher than that of the low stage (Ⅰ, Ⅱ) ($P < 0.01$). The difference of tumor makers level of preoperative group comparing with postoperative group were statistical significant ($P < 0.01$). The diagnosis of ovarian cancer sensitivity of CA 125, CEA and HE4 were 64.1%, 30.4% and 42.4%. The sensitivity of combined dynamic detection can reach up to 92.4%,

which was statistical significant comparing with each individual indicator ($P < 0.01$). **Conclusions** The combined dynamic detection of CA125, CEA and HE4 is a good indicator of early diagnosis, clinical stage, histological classification and prognosis of ovarian cancer, which is favorable for clinical early detection and early intervention.

【Key words】 Ovarian neoplasms; Tumor markers, biological; Diagnosis; Neoplasm staging; Prognosis

卵巢癌是女性生殖器官常见的肿瘤之一,其恶性致死率高居女性生殖道肿瘤之首。由于卵巢位于盆腔深部,早期症状隐匿,鉴别其良恶性相当困难,超过70%卵巢癌患者就诊时已为晚期^[1],因此卵巢癌的早期诊断对其预后具有重要影响^[2]。目前血清肿瘤标记物在卵巢恶性肿瘤的筛查、诊断中的研究较多,但研究肿瘤标记物与卵巢癌临床分期、组织学分型及预后的相关性较少^[3]。本文通过对178例卵巢肿瘤患者血清肿瘤标记物CA125、癌胚抗原(CEA)、人附睾蛋白4(HE4)联合动态监测,探讨其在卵巢良恶性肿瘤的鉴别诊断、临床分期、组织学分型及预后评定的临床应用价值。

资料与方法

1. 一般资料:选取2008年1月至2009年1月来我院妇瘤科住院手术的178例卵巢肿瘤患者为研究对象,均有完整的术前及术后随访血清肿瘤标记物检查资料,所有病例均经术后病理学确诊及组织学分型。其中,卵巢恶性肿瘤92例(卵巢癌组),年龄29~78岁,平均(57±10.4)岁;按照美国癌症研究委员会与国际抗癌联盟联合制定的病理学分期标准:I期18例、II期26例、III期29例、IV期19例。卵巢良性肿瘤86例(卵巢良性病变组),年龄27~79岁,平均(56±9.23)岁。所有病例随访3个月至5年。

2. 方法:所有研究对象术前及术后随访时空腹抽静脉血4 ml,静置自凝后相对离心力2264×g离心15 min分离血清,-20℃冰箱保存待检。CA125、CEA采用电化学发光法检测,仪器为罗氏公司ELeclys-2010,试剂为罗氏原装试剂;HE4采用ELESA法检测,试剂盒为瑞典CanAg公司产品,仪器为美国宝特ELX808型酶标仪。严格按操作说明进行,质控符合要求。

3. 肿瘤标记物:正常参考值CA125 < 35.00 U/ml、CEA < 5.00 ng/ml、HE4 < 150.00 pmol/L^[4]。凡高于上述标准者判断为阳性。

4. 统计学分析:统计学处理采用SPSS 13.0软件,行t检验、χ²检验,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

卵巢癌高分期组(III、IV期)血清CA125、CEA、HE4水平分别为(423.42±117.35)U/ml、(59.23±19.97)

ng/ml、(513.11±221.13)pmol/L,卵巢癌低分期组(I、II期)分别为(207.19±61.23)U/ml、(36.78±9.41)ng/ml、(263.82±102.43)pmol/L,两组比较差异有统计学意义(P 均<0.01)。

卵巢癌不同分期术前、术后3个月及与卵巢良性病变患者血清CA125、CEA、HE4水平比较,见表1。I、II期卵巢癌患者手术前后血清CA125、CEA、HE4水平比较差异有统计学意义($P < 0.01$),且I、II期术后3个月与卵巢良性病变组比较血清CA125、CEA、HE4水平差异无统计学意义($P > 0.05$);III、IV期卵巢癌患者手术前后血清CA125、CEA、HE4水平比较差异有统计学意义($P < 0.01$),但III、IV期术后3个月与卵巢良性病变组血清CA125、CEA、HE4水平比较差异仍有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 卵巢癌不同分期术前、术后3个月及与卵巢良性病变患者血清CA125、CEA、HE4水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CA125(U/ml)	CEA(ng/ml)	HE4(pmol/L)
I、II期卵巢癌 44	手术前	207.19±61.23	36.78±9.41 ^d	263.82±102.43 ^d
	手术后	22.5±9.34 ^{ab}	3.32±1.13 ^{ab}	58.42±26.37 ^{ab}
III、IV期卵巢癌 48	手术前	423.42±117.35 ^d	59.23±19.97 ^d	513.11±221.13 ^d
	手术后	107.23±43.22 ^{ac}	22.35±10.12 ^{ac}	201.23±65.23 ^{ac}
卵巢良性病变组 86		21.3±8.98	3.21±1.02	59.32±30.13

注:与手术前比较,^a $P < 0.01$;与卵巢良性病变组比较,^b $P > 0.05$,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$

三种血清肿瘤标记物在卵巢肿瘤中的表达情况,见表2。

CA125、CEA、HE4及联合检测诊断卵巢癌的价值比较见表3。联合检查与各单项检查比较,敏感性、准确性、阴性预测值差异有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

近年来,基于分子生物学、免疫学和生物化学等有关学科和相关技术的迅猛发展,更多的血清肿瘤标记物在卵巢癌中的应用得到研究,如CA125、CEA、HE4等。这些物质存在于肿瘤细胞和组织中,也可以进入血液或其他体液,当肿瘤发生、发展时,这些物质明显升高,标示肿瘤的存在^[5]。

表2 三种血清肿瘤标记物在卵巢肿瘤中的表达情况(例)

卵巢肿瘤	例数	CA125 (+)	CEA (+)	HE4 (+)	联合检测(+)
恶性肿瘤	92	59	28	39	85
浆液性囊腺癌	44	39	9	27	43
黏液性囊腺癌	21	6	16	3	20
混合型囊腺癌	4	1	3	0	4
未成熟畸胎瘤	7	3	0	2	5
内胚窦瘤	6	3	0	4	5
子宫内膜样腺癌	5	4	0	1	4
交界性浆液性囊腺癌	5	3	0	2	4
良性病变	86	9	1	1	10
浆液性囊腺瘤	20	2	0	1	2
黏液性囊腺瘤	18	0	1	0	1
成熟畸胎瘤	26	1	0	0	1
内膜异位囊肿	11	4	0	0	4
卵泡膜纤维瘤	3	1	0	0	1
脓肿	8	1	0	0	1

注:肿瘤标记物联合检测阳性是指任何一项肿瘤标记物阳性即判断为恶性

表3 CA125、CEA、HE4及联合检测诊断卵巢癌的价值比较(%)

项目	敏感性	特异性	准确性	阳性预测值	阴性预测值
CA125	64.1	89.5	76.4	86.8	70.0
CEA	30.4	98.8	63.5	96.6	57.0
HE4	42.4	98.8	69.7	97.5	61.6
联合检测	92.4 ^a	88.4	90.4 ^a	89.5	91.6 ^a

注:与各单项比较,^a $P < 0.05$

CA125是一种卵巢癌相关抗原,是自卵巢浆液性囊腺癌中提取,可被单克隆抗体 OC125 所识别,是相对分子质量为 $(2 \sim 10) \times 10^5$ 的糖蛋白,其基因 MUC16 位于染色体 19q13.2 区域,并含有 5797 个碱基对,经转染技术证实 MUC16 就是 CA125^[6]。CA125 是研究最多的卵巢肿瘤标记物,在早期筛查方面,CA125 虽然在 I、II 期卵巢癌诊断敏感性不是很高,但仍被认为是经济、方便的过筛试验。有资料显示,临床还未诊断卵巢癌者血清即可检测到 CA125 升高(>35 U/ml),可比临床诊断提前 1~5 年时间^[7],可为临床早期干预赢得了时间。CA125 的升高与临床分期及病理类型相关,III、IV 期卵巢癌患者血清 CA125 水平显著高于 I、II 期($P < 0.01$);本研究显示,浆液性卵巢上皮癌 CA125 阳性检出率为 88.6%,黏液性卵巢上皮癌 CA125 阳性检出率为 28.6%,这与报道基本一致^[8]。对治疗患者的随访,CA125 是最佳的复发指标,其变化比客观证据早 1~6 个月;术后 CA125 再次升高应考虑卵巢癌的复发转移。但 CA125 升高并非卵巢恶性肿瘤所特有,一些非卵巢恶性肿瘤,如妊娠、内膜异位囊肿等也假性增高^[9],这也为诊断卵巢癌带来了一定的干扰,因此

CA125 假阳性不容忽视。

CEA 早在 20 世纪 60 年代中期就开始作为卵巢肿瘤的标记物在临床中进行应用,它是一种肿瘤相关抗原,也是一种结构相对复杂的可溶性糖蛋白,主要由胚胎的内胚层细胞分化而来,其分子质量约为 200 kD,由 FREED MAN 和 GOLD 从胎儿肠道和结肠癌中首次提取,在临床中也经常作为肠癌的辅助诊断指标。CEA 在卵巢黏液性囊腺癌中检出率较高,本组 21 例卵巢黏液性囊腺癌中 16 例 CEA 为阳性。

HE4 基因首先从附睾上皮远端分离出来,通过 cDNA 微阵列分析发现 HE4 基因与卵巢癌有关。Hellstrom 等将基因与蛋白质组技术相结合筛选出 HE4,并且证明 HE4 是 WFDC2 基因的产物。Hellstrom 等^[10]发现其在卵巢癌组织及卵巢癌血清中有高表达,而在卵巢良性肿瘤患者及正常人血清中含量极低,这为卵巢癌的早期筛查提供了新的方向。值得关注的是,浆液性卵巢癌血清 HE4 有较高的阳性检出率,本资料显示对浆液性卵巢癌 HE4 敏感性为 61.4%,特别是对于一些 CA125 阴性卵巢癌患者 HE4 显示水平升高,上海市妇科肿瘤重点实验室主任狄文教授指出,HE4 联合 CA125 常规检测具有明显的互补性,但黏液性卵巢癌表达 HE4 较低。HE4 浓度变化与病情发展相关,术后明显低于术前,高分期明显高于低分期,有报道称^[11]对于复发卵巢癌患者 HE4 水平上升比 CA125 的升高提前 6~69 周,这为今后的研究提供了重要信息。

综上,肿瘤标记物在肿瘤的筛查、诊断及预防中起着越来越重要的作用。由于单一肿瘤标记物的器官特异性有限,还不能对肿瘤作出准确的判断。血清肿瘤标记物的联合检测优于单用任何一种肿瘤标记物。根据 CA125 在浆液性卵巢上皮癌中阳性率高,复发卵巢癌患者 HE4 升高早于 CA125,CEA 在黏液性卵巢囊腺癌阳性率高等特点,三种指标联合检测可以取长补短,提高肿瘤检测的灵敏度和准确性。卵巢癌经过手术或综合治疗后,因肿瘤清除或负荷减少,肿瘤标记物水平亦有明显变化,通过动态监测血清肿瘤标记物水平变化可以对治疗效果起到监控和评估。因此 CA125、CEA、HE4 联合动态检测是鉴别卵巢良恶性肿瘤、监控治疗的有效方法,若能联合彩色阴道超声对肿瘤形态学特征、血流动力学方面的检查,则更能提高其敏感性、特异性^[12]。

参 考 文 献

- [1] 黄啸,蔡树梅,范建立,等.晚期卵巢上皮性癌的综合治疗和预后分析.中华妇产科杂志,2002,37:291-293.
- [2] 梁文通,彭丽珊.联合辅助检查对诊断卵巢恶性肿瘤的价值.遵义医学院学报,2005,28:266-268.
- [3] 梁英魁,郭勇,张燕群,等.CT和血清肿瘤标记物在卵巢癌诊断和分期中的应用.中国医学影像学杂志,2006,14:87-91.

[4] 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.中华妇产科杂志,2008,43:931-936.

[5] 周新,府伟灵.体液肿瘤标志物概述.临床生物化学及生化检验,2007,12:406-408.

[6] Maeda T, Inoue M, Koshiba S, et al. Solution structure of the SEA domain from the murine homologue of ovarian cancer antigen CA125 (MUC16). J Biol Chem, 2004, 279: 13174-13182.

[7] 胡越,蔡莲莲.血清CA125、癌胚抗原及甲胎蛋白鉴别附件肿块良恶性的价值.现代中西医结合杂志,2003,12:1571-1573.

[8] 宋现让,刘美芹,宋丽华.卵巢癌血清标志物研究进展.国外医学:临床生物化学,2001,22:254-256.

[9] 李桂平,卞度宏.血清CA125测定鉴别良恶性盆腔包块的探讨.实用妇产科杂志,1992,8:88.

[10] Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. Cancer Res, 2003, 63: 3695-3700.

[11] 栾晓蕊,李卫平,狄文.卵巢癌早期诊断的血清肿瘤标志物研究进展.国际妇产科杂志,2009,36:458-461.

[12] Kupesic S, Vujisic S, Kurjak A, et al. Preoperative assessment of ovarian tumors by CA125 measurement and transvaginal color Doppler ultrasound. Acta Med Croatica, 2002, 56: 3-10.

(收稿日期:2012-11-01)

(本文编辑:戚红丹)

徐凤亮,吴鹏,徐日.血清肿瘤标志物与卵巢良恶性肿瘤的相关性分析[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2013,7(6):2407-2410.

