

【临床研究】

沈慧敏^{1,2}, 梁武凤², 杨君², 华方方², 陈瑞香², 尹山兰²

中图分类号: R737.3 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2014)11-0922-03

SHEN Hui-min^{1,2}, LIANG Wu-feng², YANG Jun², HUA Fang-fang², CHEN Rui-xiang², YIN Shan-lan²

DOI:10.7683/xxvxxxb.2014.11.016

收稿日期:2014-08-12

作者简介:沈慧敏(1987-),女,满族,河南平顶山人,硕士研究生在读,医师,主要从事妇科微创研究。

通信作者:梁武凤(1953-),女,河南新乡人,学士,主任医师,主要从事妇科肿瘤研究。

markers detection, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of HE4, CA125 and LPA are useful to improve the diagnostic rate in epithelial ovarian cancer, and the levels of HE4, CA125 and LPA can react malignant degree of epithelial ovarian at a certain extent.

Key words: human epididymis secretory protein 4; lysophosphatidic acid; cancer antigen 125; epithelial ovarian cancer; combined detection

卵巢癌发病隐匿,且缺乏早期诊断方法,待发现时 70% 已属临床晚期^[1]。糖类抗原 125(cancer antigen 125, CA125)是最常用的诊断卵巢癌的肿瘤标志物,但血清 CA125 在检测上皮性卵巢癌时特异性和敏感性均较低^[2]。近年发现人附睾蛋白 4(human epididymis secretory protein 4, HE4)和溶血磷脂酸(lyso-phosphatidic acid, LPA)作为新的肿瘤标志物,对卵巢癌的早期诊断有重要价值。本研究通过观察上皮性卵巢癌患者血 HE4、CA125、LPA 水平,探讨其联合检测在上皮性卵巢癌诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2014 年 2 月新乡医学院第一附属医院妇产科收治的上皮性卵巢癌患者(卵巢癌组)30 例为观察对象,年龄 21 ~ 68 岁,平均(48.15 ± 10.43)岁,按照国际妇产科协会分期标准^[3]: I 期 8 例, II 期 10 例, III 期 9 例, IV 期 3 例。同期 30 例卵巢良性肿瘤患者为良性肿瘤组,年龄 18 ~ 66 岁,平均(47.43 ± 10.87)岁。均符合以下纳入标准:(1)受检者未妊娠,无心、肝、肺、肾等疾病,无血小板减少等血液系统疾病,无家族肿瘤遗传病史;(2)术前均未接受放射治疗及抗肿瘤药物治疗;(3)卵巢癌及卵巢良性肿瘤患者术中均探查并切除肿瘤,术后均经病理组织学确诊。另选同期门诊体检的健康女性 20 例为健康对照组,年龄 17 ~ 70 岁,平均(46.27 ± 14.84)岁。3 组年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 检测方法 拟手术患者于术前 1 d、健康对照组于体检日清晨空腹抽取静脉血 4 ~ 5 mL, 1 h 内分离血浆及血清,置于 -80 ℃ 冰箱保存,采用酶联免疫吸附法测定血清 HE4 水平,试剂盒由瑞典康乃格公司提供,采用无机定磷法测定血浆 LPA 水平,试剂盒由北京泰福仕公司提供,采用电化学免疫发光法测定血清 CA125,严格按美国雅培 AX-SYM 全自动化学发光仪及配套试剂说明书操作。

1.3 各肿瘤标志物诊断价值的评价标准 以病理诊断为金标准计算各肿瘤标志物诊断的敏感度(其值越接近 100%,说明漏诊率越小)、特异度(其值越接近 100%,说明误诊率越小)、约登指数(约登指数 = 敏感度 + 特异度 - 100%,其值越大则诊断价值

越大);将良性肿瘤组及健康对照组作为参照人群,应用 SPSS 19.0 软件建立 logistic 回归模型,绘制受试者工作特征曲线并计算曲线下面积(area under the curve, AUC), AUC 反映诊断的准确性,其值在 0.5 ~ 0.7 时有较低准确性, >0.7 ~ 0.9 时有一定的准确性, >0.9 时有较高的准确性^[4]。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;2 组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 HE4、CA125 及血浆 LPA 检测结果 结果见表 1。卵巢癌组血清 HE4、CA125 及血浆 LPA 水平明显高于良性肿瘤组及健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而良性肿瘤组与健康对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 3 组血清 HE4、CA125 及血浆 LPA 水平比较
Tab.1 Comparison of the levels of HE4, CA125 in serum and LPA in plasma among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | HE4/ ($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | CA125/ ($\times 10^3 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$) | LPA/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) |
|----------|----------|---|---|---|
| 健康对照组 | 20 | 81.98 ± 37.05 ^a | 27.61 ± 4.67 ^a | 2.390 ± 1.760 ^a |
| 良性肿瘤组 | 30 | 108.71 ± 88.21 ^a | 44.43 ± 35.89 ^a | 2.135 ± 1.153 ^a |
| 卵巢癌组 | 30 | 432.45 ± 319.37 | 183.14 ± 150.38 | 4.655 ± 1.720 |
| <i>F</i> | | 25.149 | 20.423 | 23.890 |
| <i>P</i> | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

注:与卵巢癌组比较^a $P < 0.05$ 。

2.2 卵巢癌组不同分期患者血清 HE4、CA125 及血浆 LPA 水平比较 结果见表 2。III ~ IV 期患者血清 HE4、CA125 及血浆 LPA 水平显著高于 I ~ II 期患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 卵巢癌组 I ~ II 期患者与 III ~ IV 期患者血清 HE4、CA125 及血浆 LPA 水平比较

Tab.2 Comparison of the levels of HE4, CA125 in serum and LPA in plasma between stage I - II and III - IV in ovarian cancer group ($\bar{x} \pm s$)

| 分期 | <i>n</i> | HE4/ ($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | CA125/ ($\times 10^3 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$) | LPA/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) |
|------------|----------|---|---|---|
| I ~ II 期 | 18 | 270.59 ± 264.23 | 84.26 ± 74.06 | 3.882 ± 1.374 |
| III ~ IV 期 | 12 | 675.24 ± 232.00 | 331.46 ± 105.55 | 5.815 ± 1.562 |
| <i>t</i> | | -4.425 | -7.040 | -3.482 |
| <i>P</i> | | 0.000 | 0.000 | 0.002 |

2.3 各标志物诊断价值评价 结果见表 3 及图 1。以病理诊断为金标准,将良性肿瘤组及健康对照组作为参照人群,并取特异度 90% 作为诊断界值时,血 HE4 + LPA + CA125 联合检测与单项及 2 项联合检测相比,AUC、敏感度、约登指数显著提高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 HE4、CA125 及 LPA 的 AUC 及诊断价值评价

Tab.3 Evaluation of diagnostic value and AUC of HE4, CA125 and LPA

| 肿瘤标志物 | AUC | 敏感度/% | 约登指数/% |
|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| CA125 | 0.794 ^a | 56.7 ^a | 46.7 ^a |
| LPA | 0.830 ^a | 66.7 ^a | 56.7 ^a |
| HE4 | 0.862 ^a | 76.7 ^a | 67.7 ^a |
| CA125 + HE4 | 0.887 ^a | 73.3 ^a | 63.3 ^a |
| CA125 + LPA | 0.874 ^a | 80.0 ^a | 70.0 ^a |
| HE4 + LPA | 0.896 ^a | 83.3 ^a | 73.3 ^a |
| CA125 + LPA + HE4 | 0.925 | 86.7 | 76.7 |

注:与 CA125 + LPA + HE4 联合检测比较^a $P < 0.05$ 。

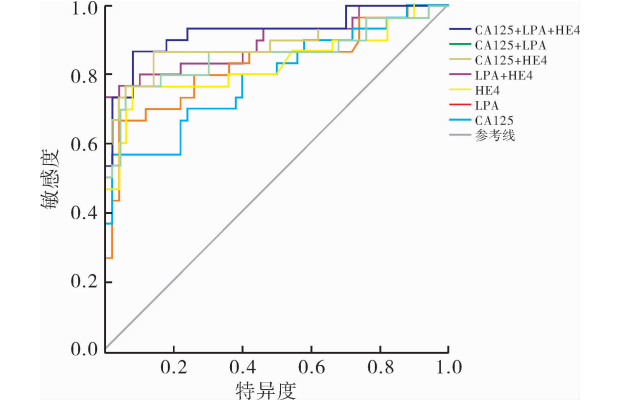


图 1 血清 CA125、HE4 及血浆 LPA 用于单项及联合检测上皮性卵巢癌的 AUC

Fig.1 AUC of CA125,HE4 in serum and LPA in plasma for individual and joint detections used in epithelial ovarian cancer

3 讨论

早期卵巢癌患者血 CA125 阳性率仅为 50%,且在许多良性疾病中也有升高^[5],限制了其临床应用。HE4 在卵巢癌组织中高表达,而在癌旁组织中不表达,且在早期卵巢癌组织中即呈不同程度的表达上调^[6]。卵巢癌细胞能分泌 LPA 使患者血液中 LPA 水平明显升高,被认为是一个非常有价值的用于卵巢癌诊断、病情检测及预后判断的生物标志物^[7]。

本研究结果显示,卵巢癌组患者血 CA125、HE4、LPA 水平显著高于良性肿瘤组和健康对照组,

而良性肿瘤组 3 种指标与健康对照组比较差异无统计学意义,与邱建达^[8]研究结果相符,提示血 CA125、HE4、LPA 与卵巢癌的发生关系密切,在卵巢癌筛查方面有一定作用。卵巢癌组中高分期患者的血 CA125、HE4、LPA 水平与低分期患者比较差异有统计学意义,与袁源^[9]报道相符,表明血 CA125、HE4、LPA 水平不仅是卵巢癌的较好诊断指标,且可作为病情严重程度的检测判定指标。

本研究结果显示,HE4 及 LPA 的 AUC 均 > 0.5 ,表明 HE4 及 LPA 均可作为诊断卵巢癌的肿瘤标志物;而 CA125 + LPA + HE4 联合检测时 AUC、敏感度及约登指数均明显高于单项及 2 项联合检测,弥补了单项及 2 项联合检测的单一性及局限性。结果提示,CA125 + LPA + HE4 联合检测用于上皮性卵巢癌的敏感度高,诊断效能好,减少了漏诊率;而 CA125 单独检测时敏感度较差,漏诊率高,诊断效能差,不建议作为卵巢癌首选筛查。

综上所述,本研究认为 HE4、LPA 可在一定程度上反映上皮性卵巢癌恶性程度,CA125 + HE4 + LPA 联合检测诊断上皮性卵巢癌的敏感度高,漏诊率低,诊断效能大,结合临床症状、体征及影像学证据,有助于卵巢癌的早发现、早诊断及早治疗。

参考文献:

[1] Lee C K,Simes R J,Brown C,*et al.* A prognostic nomogram to predict overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer[J]. *Ann Oncol*,2013,24(4):937-943.

[2] 黄思毅,曾钦凤. HE4、CA125 和 sB7-H4 联合检测在卵巢癌早期诊断的临床价值[J]. *河北医学*,2011,17(4):443-446.

[3] 乐杰. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2011:356.

[4] 刘润幸. 使用 SPSS 作多变量观察值的 ROC 曲线分析[J]. *中国公共卫生*,2003,19(9):1151-1152.

[5] 杜春芳,赵霞,贾薇,等. 卵巢癌早期诊断血清学标记物研究新进展[J]. *现代肿瘤医学*,2013,21(12):2866-2869.

[6] 欧健,张晓霞,王翠翠,等. 血清人附睾蛋白 4 的检测及其在卵巢癌诊断中的意义[J]. *吉林大学学报:医学版*,2010,36(3):543-545.

[7] 劳明,潘忠勉,黄文成,等. 血浆溶血磷脂酸检测在妇科恶性肿瘤诊断中的应用研究[J]. *实用癌症杂志*,2007,22(4):347-349.

[8] 邱建达. 卵巢癌患者血清 HE4、CA125 和血浆 LPA 水平变化及临床意义[J]. *放射免疫学杂志*,2011,24(2):125-127.

[9] 袁源. 血清糖类抗原 125 和人附睾分泌蛋白 4 联合检测在卵巢癌中的价值[J]. *新乡医学院学报*,2012,29(11):850-852.

(本文编辑:李胜利 英文编辑:王 燕)