

血清 HE4 CA125 和 T 淋巴细胞亚群联合检测在早期卵巢癌中的诊断价值

陈丽艳(湖北省恩施自治州中心医院临床检验中心 445000)

【摘要】 目的 分析血清人附睾上皮分泌蛋白 4(HE4)、糖链抗原 125(CA125)和 T 淋巴细胞亚群联合检测在早期诊断卵巢癌中的价值。方法 选取 2011 年 6 月至 2013 年 9 月恩施自治州中心医院接受治疗的 60 例卵巢恶性肿瘤患者为观察组,另选 60 例卵巢良性肿瘤患者为对照组,同时选取自愿参与本次研究的 60 例健康女性为健康对照组。采用酶联免疫分析和电化学发光免疫分析对 180 位女性进行 HE4、CA125 水平检测,采用流式细胞术检测 3 组女性的外周血 T 淋巴细胞亚群的变化情况。结果 观察组血清 HE4、CA125 水平明显高于其他两组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组外周血 T 淋巴细胞 CD4 亚群减少,CD8 亚群增加,CD4/CD8 比值明显下降($P < 0.05$);观察组患者血清 HE4、CA125 和 T 淋巴细胞亚群联合检测敏感性为 95.4%,特异性为 98.7%。I ~ II 期患者外周血 T 淋巴细胞亚群阳性率低于 III ~ IV 期患者,I ~ II 期患者 CD4/CD8 比值高于 III ~ IV 期患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 血清 HE4、CA125 和 T 淋巴细胞亚群联合检测能够显著提高卵巢癌的早期诊断水平,值得临床推广和应用。

【关键词】 HE4; CA125; T 淋巴细胞亚群; 卵巢癌

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.20.050 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)20-2909-02

卵巢癌是妇科临床常见的恶性肿瘤,其发病率仅次于宫颈癌和子宫体癌,而且病死率极高,已经严重危及到女性的生命健康^[1]。由于卵巢癌临床无典型的症状表现,而且难以区分良恶性肿瘤,因此临床诊断和治疗十分困难^[2-4]。本研究旨在分析血清人附睾上皮分泌蛋白 4(HE4)、糖链抗原 125(CA125)和 T 淋巴细胞亚群联合检测在鉴别恶性肿瘤、良性肿瘤的临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 6 月至 2013 年 9 月本院接受治疗的 60 例卵巢恶性肿瘤患者为观察组,60 例卵巢良性肿瘤患者为对照组,同时选取自愿参与本次研究的 60 例健康女性为健康对照组,所有病例均经病理确诊。观察组患者年龄为 37 ~ 74 岁,平均年龄(51.1 ± 3.6)岁;依据临床分期 FIGO 标准:I ~ II 期 23 例,III ~ IV 期 37 例。对照组患者年龄为 38 ~ 74 岁,平均年龄(52.1 ± 6.1)岁。观察组患者年龄为 38 ~ 74 岁,平均年龄(52.4 ± 6.2)岁。3 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),组间具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 仪器和试剂的选用 HE4 酶联免疫分析选用 Fujirebio 人 HE4 测定试剂盒 96T(瑞典 CanAg 公司);CA125 电化学发光免疫分析选用罗氏 E170 全自动电化学发光试剂盒和发光仪(德国罗氏公司);T 淋巴细胞群检测仪选用 FACSCalibur 型流式细胞仪(美国 BD 公司)。

1.2.2 血清 HE4、CA125 的检测 血清 HE4 检测采用酶联免疫分析试剂盒,CA125 检测采用电化学发光免疫分析法。使用罗氏 E170 全自动电化学发光仪,所有试剂盒及仪器的使用均遵照使用说明书进行,阳性标准为 HE4 > 150 pmol/L, CA125 > 35 U/mL。

1.2.3 外周血 T 淋巴细胞亚群的检测 将抗凝的静脉血 2 mL 缓慢注入 2 mL 的淋巴细胞分离液中,采用半径为 19 cm 的离心机以 1 500 r/min 离心 10 min,提取分离后的淋巴细胞

层,使用磷酸缓冲盐溶液(PBS)2 mL 漂洗、离心 2 次后,调整细胞数 10^6 个/mL,放置备用。取淋巴细胞液 100 μ L,三色鼠抗人 CD4-FITC、CD8-PE、CD3-PE-CY5 抗体液 10 μ L,采用半径为 19 cm 的离心机以 1 500 r/min 离心 15 min,使用 PBS 2 mL 漂洗后,再离心 1 次,加入 PBS 500 μ L 进行流式细胞仪检测,在上机前调整变异系数,并将系数稳定在 2% 以内,上机后收集 10^4 个细胞,测试完成后,使用 Cell Quest Plot 软件计算和分析数据^[5]。阳性标准为 CD4/CD8 \leq 1.2。

1.3 观察指标 观察记录 3 组患者血清 HE4、CA125 变化和 外周血 T 淋巴细胞亚群 CD3、CD4、CD8 的分布;记录观察组患者不同分期患者血清 HE4、CA125 和 T 淋巴细胞亚群水平及阳性率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者血清 HE4、CA125 水平的比较 观察组患者血清 HE4、CA125 水平明显高于其他两组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);对照组血清 HE4 假阳性率明显低于血清 CA125,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组患者血清 HE4、CA125 水平比较

组别	n	HE4		CA125	
		水平($\bar{x} \pm s$, pmol/L)	阳性率 [n(%)]	水平($\bar{x} \pm s$, U/mL)	阳性率 [n(%)]
观察组	60	423.60 ± 256.90	45(75.0)	412.20 ± 136.40	49(81.7)
对照组	60	68.50 ± 28.10	3(5.0)	31.51 ± 11.32	19(31.7)
健康对照组	60	67.10 ± 24.30	0(0.0)	13.51 ± 6.84	0(0.0)

2.2 3 组患者外周血 T 淋巴细胞亚群分布 观察组与其他两

组比较,外周血 T 淋巴细胞 CD4 亚群减少,CD8 亚群增加,CD4/CD8 比值显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 3 组患者外周血 T 淋巴细胞亚群检测结果比较

组别	n	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8
观察组	60	24.5±1.3	26.7±6.8	1.1±0.1
对照组	60	29.4±4.5	25.7±5.6	1.3±0.7
健康对照组	60	37.6±3.4	23.4±4.5	1.7±0.4

2.3 血清 HE4、CA125 和 T 淋巴细胞亚群对卵巢癌的诊断意义 血清 HE4、CA125 和 T 淋巴细胞亚群联合检测敏感性 & 特异性均高于其他检测,而且约登指数大,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 HE4、CA125 和 T 淋巴细胞亚群联合检测与单独检测比较

检测方法	敏感性(%)	特异性(%)	约登指数
血清 HE4	71.5	94.1	0.624
血清 CA125	73.1	86.4	0.601
血清 HE4+CA125	91.3	82.5	0.714
T 淋巴细胞亚群	85.6	79.5	0.762
血清 HE4+CA125+T 淋巴细胞亚群	95.4	98.7	0.936

2.4 观察组不同分期患者血清 HE4、CA125 和 T 淋巴细胞亚群水平及阳性率 I ~ II 期卵巢癌患者血清 HE4、CA125 及 T 淋巴细胞亚群阳性率低于 III ~ IV 期患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。I ~ II 期卵巢癌患者的 T 淋巴细胞亚群阳性率低于 III ~ IV 期卵巢癌患者,而 CD4/CD8 比值高于 III ~ IV 期患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 不同分期患者的血清 HE4、CA125 和 T 淋巴细胞亚群水平及阳性率比较

检测项目		I~II期(n=23)	III~IV期(n=37)
HE4	水平(pmol/L)	91.6±56.8	423.5±168.7
	阳性率(%)	11(47.8)	31(83.8)
CA125	水平(U/ml)	378.2±161.3	438.9±215.8
	阳性率(%)	18(78.3)	33(89.2)
T 淋巴细胞	水平(%)	1.2±0.5	0.9±0.2
CD4/CD8	阳性率(%)	17(73.9)	32(86.5)
综合阳性率(%)*		19(82.6)	33(89.2)

注:* 为 HE4、CA125 及 T 淋巴细胞亚群任一项检测为阳性的患者。

3 讨 论

早期卵巢癌患者无明显的临床特征和表现,不易被发现^[6-8],而卵巢癌的预后很大程度上取决于临床诊断分期。因此,卵巢癌早期诊断需要一种高灵敏性、高特异性的方法^[9-10]。近年来,临床常用的卵巢癌肿瘤标记物为血清 CA125^[11-12]。本研究结果显示,CA125 的敏感性为 73.1%,特异性为 86.4%,可见 CA125 的敏感性和特异性均较低。张霞等^[13]的研

究结果显示,CA125 诊断卵巢癌的敏感性仅为 73.1%,诊断 I ~ II 期卵巢癌敏感性为 60.0%,诊断 III ~ IV 期卵巢癌的敏感性为 80.0%,与本研究结果相一致。此外,一些良性疾病中 CA125 也有一定的异常表达。HE4 检测早期卵巢癌虽然具有较高的敏感性,但在其他恶性肿瘤,如子宫内膜癌、肺癌等^[14]中也有表达,具有一定的局限性。本研究结果显示,观察组血清 HE4、CA125 水平明显高于对照组和健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 CA125 在对照组的假阳性较高,单独检测 HE4 特异性大于 CA125,而两者的敏感性差异无统计学意义($P > 0.05$)。

综上所述,采用血清 HE4、CA125 和 T 淋巴细胞亚群联合检测诊断卵巢癌,具有极高的敏感性和特异性,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 李留霞,张兰兰,李秀芳,等.六种肿瘤相关抗原自身抗体联合 CA125 检测对卵巢癌早期诊断的价值[J]. 郑州大学学报:医学版,2013,48(2):238-242.
- [2] 杨春玲,夏薇,张桂杰,等.血清 CA125、CA72-4 与人附睾分泌蛋白 4 检测在卵巢癌早期诊断中的临床价值[J]. 中国综合临床,2011,27(4):358-360.
- [3] Penson RT, Wenzel LB, Vergote I, et al. Quality of Life considerations in gynecologic cancer[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2010, 28(4):389-390.
- [4] 刘道真,刘朝霞,朱元方.血清 HE4、SLPI 及 CA125 联合检测在上皮性卵巢癌早期诊断中的价值[J]. 南昌大学学报:医学版,2013,53(7):9-12.
- [5] 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.
- [6] 左宏玲. B7-H4 在上皮性卵巢肿瘤组织中的表达及患者血清 B7-H4、HE4、CA125 水平对上皮性卵巢癌的诊断价值[J]. 河北医科大学,2012,45(12):79-81.
- [7] 沈泽忠,甘洁琼. TSGF、CA125 及 CEA 联合检测在卵巢癌早期诊断中的应用[J]. 国际医药卫生导报,2008,14(1):79-81.
- [8] 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.
- [9] 郭少磊,高美华,李武伦. CA 125、CA72-4 的检测在卵巢癌早期诊断中的临床价值[J]. 中国医疗前沿,2008,3(6):26-27.
- [10] 谢海,张春花. CA125、CA153 与 CEA 检测在卵巢肿瘤早期诊断中的临床价值[J]. 中国社区医师:医学专业,2010,12(19):174-175.
- [11] Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus[J]. Gynecol Oncol, 2013, 21(3):312-314.
- [12] 聂代静. CA125、HE4 联合检测及 ROMA 模型在卵巢癌诊断及预后方面的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志,2013,18(6):571-574.

续表 1 两组患者治疗 24 h 后各项血浆指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	SOD	CK-MB	LDH	cTnT($\mu\text{g/L}$)
对照组	治疗前	95.86 \pm 20.13	11.02 \pm 3.78	141.58 \pm 35.39	0.016 \pm 0.004
	治疗后	170.65 \pm 51.75	45.48 \pm 20.32	290.12 \pm 70.13	0.075 \pm 70.050

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者并发症发生情况比较 除出血外,治疗期间观察组患者的并发症发生率明显少于对照组,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 两组患者并发症情况比较[n(%)]

组别	n	梗死后心绞痛	再发心肌梗死	严重心律失常	肺水肿	死亡	出血
观察组	78	10(12.8) ^a	2(2.6) ^a	12(15.4) ^a	10(12.8) ^a	4(5.1) ^a	10(12.8)
对照组	78	30(38.5)	16(20.5)	32(41.0)	18(23.1)	10(12.8)	6(7.7)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

急性 ST 段抬高型心肌梗死是由冠状动脉闭塞、血流中断,导致部分心肌发生坏死,进而引起心肌机械功能失调的一种疾病,严重者会导致心源性休克甚至死亡。经研究证实,早期恢复冠状动脉血流是最有效的治疗和控制心肌坏死的途径^[5]。

目前,许多急性 ST 段抬高型心肌梗死患者经冠状动脉溶栓治疗的效果不明显,短期内的并发症较多,心肌缺血再灌注损伤是导致这一现象的主要因素。而导致心肌缺血再灌注损伤的因素主要包括心肌代谢改变、微血管损伤、钙超载等,这些因素又导致细胞功能紊乱,膜通透性和完整性改变,使细胞中 LDG、cTnT、CK-MB 等大分子物质逸出,释放进入血液,进而引起血液中相应指标上升^[6]。然而 SOD 可有效清除自由基,保护受损细胞。本组研究中,两组患者的 LDG、cTnT、CK-MB 水平均明显高于对照组,但 SOD 升高幅度明显低于其他指标,说明急性 ST 段抬高型心肌梗死患者存在缺血再灌注损伤。

阿替普酶是重组 DNA 技术的第二代溶栓药物,为单链组织纤溶酶原激活物,其自身对纤溶酶原的激活作用不强,纤维蛋白会显著增强激活纤溶酶原的作用。而且对血栓中已经存在的与纤维蛋白结合的纤溶酶原具有选择性的激活作用,促进其转化为纤溶酶,且不影响血液循环中的纤溶酶原,对全身纤溶活性影响不大,不具抗原性,安全性强^[7]。本研究中,观察组患者的血管再通率明显高于对照组,并发症发生率明显低于对照组,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,阿替普酶治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死具有很高的临床使用价值,值得推广使用。

参考文献

[1] 王小萍,廖伟,周爱琴.急性心肌梗死溶栓治疗后 CK-MB 峰值出现时间对心功能的影响研究[C]//第十次中国中

西医结合学会心血管病学术大会暨第五次江西省中西医结合学会心血管病学术大会论文汇编,西安:西安电子科技大学出版社,2010:109-110.

[2] 李艳平.瑞替普酶溶栓联合早期冠脉介入治疗对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的影响[J].内蒙古中医药,2013,15(22):3.

[3] 傅向华,贾新未,张晶,等.急性心肌梗死伴心功能不全患者直接经皮冠状动脉介入治疗与溶栓治疗临床疗效的对比研究[C]//中华医学会第 11 次心血管病学术会议论文摘要集,西安:西安电子科技大学出版社,2009:120-121.

[4] Teirstein PS, Kao J, Watkins M, et al. Impact of platelet glycoprotein II b/III a Inhibition on the paclitaxel-eluting stent in patients with stable or unstable angina pectoris or provokable myocardial ischemia(a TAXUS IV substudy) [J]. Am J Cardiol,2011,11(22):195-196.

[5] 沈梅芳,吕岳娟,魏素娟.胸阻抗法血流动力学监测在急性心肌梗死急诊溶栓治疗患者中的应用及护理[C]//2007 年浙江省急诊医学学术年会论文汇编,西安:西安电子科技大学出版社,2007:132-133.

[6] 闫明洲,高春丽,赵添恩,等.急性心肌梗死早期静脉溶栓治疗的临床观察[J].白求恩医科大学学报,2001,18(3):279-280.

[7] Bolognese LF. Randomized comparison of upstream tirofiban versus downstream high bolus dose tirofiban or abciximab on tissue-level perfusion and troponin release in high-risk acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions: the Everest trial[J]. J Am Coll Cardiol,2013,18(13):159-160.

(收稿日期:2014-02-24 修回日期:2014-05-20)

(上接第 2910 页)

[13] 张霞,张西增,蔡庆岭,等. CA125、CA72-4 与 CEA 检测在卵巢肿瘤早期诊断中的临床价值[J]. 标记免疫分析与临床,2010,17(1):7-9.

[14] Jacobs J, Menon U. Progress and challenges in screening for early determine of ovarian cancer[J]. Mol Cell Pro-

teomics,2013,13(3):51-52.

[15] 张洞云,邵旭,袁彤,等.联合检测外周血 T 淋巴细胞亚群及血清 CA125 在卵巢良、恶性肿瘤鉴别及卵巢癌早期诊断中的应用[J]. 现代诊断与治疗,2007,18(3):133-136.

(收稿日期:2014-02-15 修回日期:2014-05-20)