联合检测肿瘤标志物在卵巢癌诊断中的临床应用评价*

邹瑟音[△], 夏 勇, 梁思宇, 许潇萍 (广州医科大学附属第三医院检验科, 广州 510150)

【摘要】 目的 本研究通过检测盆腔肿块性质待查患者血清人附睾蛋白 4(HE4)和糖链抗原 125(CA125)的水平并计算卵巢癌的风险评估模型(ROMA)指数,分析其在卵巢癌诊断的临床意义。**方法** 收集 2012 年 10 月至 2013 年 10 月广州医科大学附属第三医院妇科及妇科肿瘤病房收治的盆腔肿块性质待查患者血清 71 例,分为卵巢癌组和良性疾病组,另收集 34 例健康体检人群作为对照组,测定 HE4 和 CA125 水平并计算 ROMA 指数。**结果** 血清 HE4 阳性预测值 70.0%,阴性预测值 91.8%,灵敏度 58.3%,特异度 94.9%;血清 CA125 阳性预测值 28.6%,阴性预测值 94.4%,灵敏度 83.3%,特异度 57.6%;总体 ROMA 指数阳性预测值 40.9%,阴性预测值 93.9%,灵敏度 75.0%,特异度 78.0%;CA125 在不同类型卵巢癌中均有异常表达,而 HE4 仅在部分类型卵巢癌中有异常表达,两者不能互相取代而应互为补充。**结论** 以联合 CA125 与 HE4 的 ROMA 指数来评估盆腔肿块性质待查患者罹患卵巢癌的风险,比单独应用 HE4 或 CA125 更具有临床参考价值。

【关键词】 人附睾蛋白 4; 糖链抗原 125; 卵巢癌; 卵巢癌的风险评估模型; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.23.035 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)23-3316-02

卵巢癌(OC)是女性生殖系统最常见的三大恶性肿瘤之一,其病死率位居第一位,且近年来其发病率呈上升的趋势,现已成为妇科疾病中严重威胁妇女健康的一种恶性疾病^[1-2]。血清中的肿瘤标志物检测由于操作简便、快速、容易获取、创伤性小,且可在病理组织学诊断前进行,因而被广泛应用于临床^[3],已成为目前临床上最为常用的检测卵巢癌的首选肿瘤标志物^[4]。然而,在某些妇科良性疾病和生理情况或者在某些恶性肿瘤患者血清糖链抗原 125(CA125)水平均可异常升高,这使 CA125 在临床应用中缺乏特异性。人附睾蛋白 4(HE4)作为近年来国内外研究较热的卵巢癌新型肿瘤标志物,其是否可以取代 CA125 成为临床新的首选标志物或与 CA125 互补仍然存在争议^[5-6]。本研究通过分别检测盆腔肿块性质待查患者和健康体检人群血清中 HE4 和 CA125 的水平,回顾性分析 HE4 和 CA125 在卵巢癌早期诊断中的临床意义,并应用到卵巢癌的风险评估模型(ROMA)来评估联合检测在卵巢癌早期诊断中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 10 月至 2013 年 10 月本院妇科及妇科肿瘤病房收治的以盆腔肿块性质待查拟行手术的患者 71 例,根据术后病理报告,分为卵巢癌组与良性病变组;其中卵巢癌组 12 例,年龄 21~65 岁,平均(41±16)岁,包括浆液性癌 6 例、黏液性癌 3 例、透明细胞癌 2 例、子宫内膜样癌 1 例;良性病变组 59 例,年龄 19~74 岁,平均(40±15)岁,包括浆液性囊腺瘤 5 例、黏液性囊腺瘤 4 例、纤维瘤 4 例、畸胎瘤 2 例、卵巢囊肿 20 例,异位妊娠 10 例、非特异未分类 14 例。另收集同期在本院体检中心体检合格的健康女性 34 例为对照组,年龄 24~60 岁,平均(39±10)岁,均未发现心、肺、肝、生殖系统等系统疾病,无家庭肿瘤病史。

1.2 方法

1.2.1 样本收集 所有血清标本取自患者术前清晨空腹肘静脉采血 3 mL,室温静置 1 h 后 3 000 r/min 离心 10 min,血清样本于专用样本冻存管中,置-80℃冰箱保存待检。健康对

照组标本收集方法同患者组。

1.2.2 样本检测 采用电化学发光法定量测定血清中 HE4、CA125 水平,仪器为德国罗氏 Cobas E601 全自动电化学发光免疫分析仪,试剂为 Roche 原装配套试剂。检验过程中严格按试剂盒仪器操作说明书进行。

1.2.3 预测指数(PI)的计算 依据患者的 HE4 和 CA125 水平,再结合患者的绝经状态,分别用以下公式:绝经前 $PI = -12.0 + 2.38 \times \ln[HE4] + 0.0626 \times \ln[CA125]$;绝经后 $PI = -8.09 + 1.04 \times \ln[HE4] + 0.732 \times \ln[CA125]$; (LN 为自然对数)。

1.2.4 ROMA 值的计算 计算 ROMA 值(即概率预测)时,将 PI 输入公式: $ROMA(\%) = \exp(PI) / [1 + \exp(PI)] \times 100$ 即可算出 ROMA 指数。

1.2.5 判断标准 根据罗氏试剂说明书,HE4>140 pmol/L 为阳性,CA125>35 U/mL 为阳性,绝经前女性患者 ROMA 指数大于或等于 11.4% 定义为发现上皮性卵巢癌的高风险组,ROMA 指数小于 11.4% 定义为发现上皮性卵巢癌的低风险组;绝经后女性患者 ROMA 指数大于或等于 29.9% 定义为发现上皮性卵巢癌的高风险组,ROMA 指数小于 29.9% 定义为发现上皮性卵巢癌的低风险组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;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 各组血清 HE4、CA125 水平测定 卵巢癌组血清 HE4、CA125 水平分别明显高于良性病变组及对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),良性病变组和对照组血清 HE4、CA125 水平比较差异均无统计学意义($P=0.421, P=0.304$)。见表 1。

2.2 HE4 和 CA125 敏感性和特异性比较 HE4 和 CA125 比较,CA125 具有更高的灵敏度为 83.3%,而 HE4 具有更高的特异度和阳性预测值,分别为 94.9% 和 70.0%。见表 2、3。

* 基金项目:广州医科大学青年基金资助项目(2011A14)。

[△] 通讯作者,E-mail:zouseyin@126.com。

2.3 ROMA 指数风险评估结果 联合应用血清 HE4 和 CA125 计算 ROMA 指数对恶性卵巢癌进行风险评估。以盆腔包块患者术后病理确诊为判断标准,评估 ROMA 指数的阳性预测值、阴性预测值、灵敏度、特异度及准确度。本研究中,绝经前患者共有 54 例,其中确诊为卵巢癌的有 9 例,确诊为良性病变的有 45 例;绝经后患者共有 17 例,其中确诊为卵巢癌的有 3 例,确诊为良性病变的有 14 例。依据术后病理诊断结果,进行 ROMA 指数风险评估。见表 4。

表 1 各组血清 HE4 和 CA125 水平(±s)

组别	n	HE4(pmole/L)	CA125(U/ml)
卵巢癌组	12	295.27±465.36	348.35±369.85
良性病变组	59	78.54±99.17	89.84±279.92
对照组	34	45.25±7.87	22.83±27.04

表 2 盆腔包块患者 HE4 和 CA125 表达情况(n)

组别	异常表达		正常表达	
	HE4	CA125	HE4	CA125
卵巢癌组	7	10	5	2
良性病变组	3	25	56	34

表 3 HE4 和 CA125 灵敏度和特异度比较

项目	HE4(pmole/L)	CA125(U/ml)
阳性预测值(%)	70.0	28.6
阴性预测值(%)	91.8	94.4
灵敏度(%)	58.3	83.3
特异度(%)	94.9	57.6
准确度(%)	88.7	62.0

表 4 ROMA 指数风险评估结果表

项目	绝经前		绝经后		绝经前+绝经后	
	卵巢癌	良性病变	卵巢癌	良性病变	卵巢癌	良性病变
高风险(n)	8	9	1	4	9	13
低风险(n)	1	36	2	10	3	46
阳性预测值(%)	47.1		20.0		40.9	
阴性预测值(%)	97.3		83.3		93.9	
灵敏度(%)	88.9		33.3		75.0	
特异度(%)	80.0		71.4		78.0	
准确度(%)	81.5		64.7		76.1	

3 讨 论

CA125 是目前临床应用最为广泛的卵巢癌血清学标志物^[7-8]。本研究显示,12 例确诊为卵巢癌的患者中有 10 例术前检测到 CA125 高水平表达,灵敏度高达 83.3%,漏诊率仅为 16.7%;而同时 59 例良性病变患者中有 25 例 CA125 表达异常,误诊率高达 42.4%,特异度仅为 57.6%,与众多研究结果相一致^[9-10]。有研究显示,HE4 与 CA125 具有相同的灵敏度,但 HE4 特异度更高,其在卵巢癌组织中高表达,但在正常卵巢组织或其他良性病变中不表达或低表达^[10]。在本研究中,12 例确诊为卵巢癌的患者中仅有 7 例术前检测到 HE4 高水平表达,灵敏度仅为 58.3%,远低于 CA125 的 83.3%,但在 59 例良性病变患者中仅有 3 例表达异常,特异度高达 94.9%,高于 CA125 的 57.6%,阳性预测值也比 CA125 的高很多(70.0%

和 28.6%),这与文献报道的 HE4 比 CA125 具有更高的特异度和阳性预测值的结论相一致,但阴性预测值和灵敏度却比 CA125 的低出许多,尤其是灵敏度,这可能与本研究中收集到的确诊为卵巢癌的患者例数偏少有关,但作者认为主要原因还是 HE4 表达的选择性要比 CA125 高。本研究 12 例确诊为卵巢癌的患者中,有 6 例为浆液性卵巢癌、1 例为子宫内膜样卵巢癌,HE4 和 CA125 均为高水平表达;3 例黏液性卵巢癌中有 2 例 CA125 表达水平升高,而 HE4 均为低水平表达;2 例透明细胞性卵巢癌 CA125 均为高水平表达,而仅有 1 例 HE4 表达水平略高于临界值(142.5 pmole/L);从以上数据来看,HE4 在浆液性和子宫内膜样卵巢癌中普遍呈高水平表达,而在黏液性和透明细胞性卵巢癌中表达水平并未升高,与文献^[11]报道结果一致。而 CA125 几乎在所有类型的卵巢癌中都呈高水平表达,尽管还有 20%左右的漏诊率,但是覆盖面比 HE4 宽很多,这为 CA125 比 HE4 具有更高灵敏度提供了理论依据。因此,HE4 和 CA125 在卵巢癌诊断中各有优缺点,不能相互取代,而应互为补充,联合应用。Park 等^[12]研究也表明,HE4 与 CA125 是相互补充的标志物,两者联合检测可以提高卵巢癌早期诊断的敏感性和准确性。

基于以上实验结果,本研究联合 HE4 和 CA125 应用到 ROMA 指数评估其临床应用价值。实验结果显示,ROMA 指数风险评估将 75%最后确诊为卵巢癌的患者归为高风险组(灵敏度),将 78%良性病变组患者归为低风险组(特异度),阳性预测值为 40.9%,阴性预测值为 93.9%,各指标均位于 HE4 和 CA125 之间,说明 ROMA 结合了 HE4 的高特异度、高阳性预测值和 CA125 的高灵敏度、高阴性预测值,同时克服了单独应用 HE4 出现的高漏诊率和单独应用 CA125 出现的高误诊率,充分体现了联合应用给临床带来了更为有意义的指导。尤其是在绝经前患者组,在保持 80.0%的特异度下,阴性预测值高达 97.3%,灵敏度高达 88.9%,准确度 81.5%,而绝经后患者组由于收集到的样本例数偏少,参考价值有限,还需扩大样本量做进一步研究。与其他文献报道的不一致处,可能由于纳入研究中的样本数和所采用的检测方法不同,此外不同地域之间 HE4 和 CA125 的基本表达水平及卵巢癌的发生率存在一定的差异也是影响灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值的重要因素。

本研究结果显示,联合检测 HE4 和 CA125,通过计算 ROMA 指数来评估盆腔肿块性质待查患者罹患卵巢癌的风险,比单独应用 HE4 或 CA125 对临床早期诊断卵巢癌更具有参考价值。但 ROMA 是基于国外患者资料建立的评估模型,直接应用到国内会存在一定的误差,因此要建立基于国内患者资料的评估模型或根据国内健康人群设定 cut-off 值,才会使 ROMA 能更好地应用于临床。

参考文献

[1] Ho SM. Estrogen, progesterone and epithelial ovarian cancer[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2003, 1(1):73.
 [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2013 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(1):11-30.
 [3] Rauh-Hain JA, Krivak TC, Del Carmen MG, et al. Ovarian cancer screening and early detection in the general population[J]. *Rev Obstet Gynecol*, 2011, 4(1):15-21.
 [4] Steffensen KD, Waldstram M, Brandslund I, et al. Prognostic impact of prechemotherapy serum(下转第 3319 页)

生长激素释放激素-GH-类胰岛素生长因子轴主要调节人体身高,其中 GH 是由垂体前叶嗜酸性细胞分泌的包含 191 个氨基酸的单链多肽,是调控机体代谢的重要激素,能促进机体生长发育,为调控人体生长发育最重要的激素^[2]。GH 欠缺是引起患儿身材矮小及生长发育延迟的常见原因,故血清 GH 检测显得尤为重要。GH 合成与分泌受生长激素抑制激素(SS)及下丘脑生长激素释放激素(GHRH)共同控制。时间上 GH 分泌特点为昼夜差别大,仅凭借一次随机测定的血清 GH 不足以显示垂体分泌 GH 的储备功能,对诊断 GHD 无确切的临床价值^[7]。目前临床上诊断 GHD 通常凭借 GH 激发试验后的 GH 分泌峰值变化。GH 分泌状态水平受氨基酸、运动、血糖水平、睡眠及下丘脑-垂体及胰岛素样生长因子轴等相关因素影响,临床中应用一些生理性试验及药物激发试验来筛查与诊断 GHD,前者包括运动试验及深睡眠等,后者包括应用胰岛素、精氨酸及左旋多巴等进行激发试验作为确诊试验。胰岛素激发试验的机制在于外用胰岛素后诱导血糖下降,兴奋下丘脑促进 GHRH 分泌,从而促进垂体 GH 的合成和分泌^[8]。通常血糖逐步降低至最低水平后约 20 min 若 GH 不小于 10 ng/mL,提示分泌高峰出现;如果在低血糖出现后无 GH 上升即 GH 峰小于 10 ng/mL,表明垂体分泌 GH 和(或)下丘脑分泌 GHRH 不正常,即为 GHD。该试验的优势为其刺激可得到明确限定的反应,即血糖下降程度,由此可得到患儿对 GH 的反应情况。该试验的成功在于使用胰岛素激发后所诱发低血糖的水平。

本研究结果显示,胰岛素激发试验后,GH 完全缺乏者占 23.3%(28/120),部分缺乏者占 18.3%(22/120),完全不缺乏者占 58.3%(70/120),即激发试验阳性率为 58.3%,提示胰岛素激发试验有较高的阳性率,能更好地激发 GH 分泌,可作为临床诊断 GH 缺乏症的方法之一。儿童 GH 缺乏的诊断是综合性的,尤其是 GH 峰值显示为部分缺乏者,需结合临床其他相关资料进行综合判断评估,从而做出及时合理的治疗;另外,该检验方法尚存在部分假阴性结果,因而会导致治疗范围扩大化;因此,在诊断 GHD 时应结合临床其他资料进行综合判断,寻求两种较为理想的药物激发组合方式,以免造成误诊或漏诊。

本研究结果显示,胰岛素激发后,各时间段男、女间 GH 峰值强度比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示该实验方法不

存在性别特异性。其次,30~90 min 间的 GH 峰值强度差异无统计学意义($P>0.05$),但与 120 min 时比较差异有统计学意义($P<0.05$),该结果与胰岛素作用特点有关,胰岛素静脉注射后起效快,约在给药后 30 min 内达到峰值,并持续 60 min 左右,临床表现为 GH 明显下降,此后 GH 则逐渐回升。

值得注意的是,本试验虽有很多优点,但因其有低血糖致死的案例发生,故试验中必须特别谨慎,应在专业人员严格测试下进行。操作前向患儿及家长解释试验的整个操作过程,减少其紧张情绪;时刻与患儿交谈,转移其注意力,缓解其恐惧心理^[8];试验时患儿平卧,防止由于低血糖发作及晕针而导致摔倒。操作时务必备足 50% 葡萄糖注射液等相关抢救药品,应选择在抢救设备齐全的治疗室进行。

综上所述,胰岛素激发试验在儿童矮小症诊断中诊断阳性率高,有着重要的临床作用,在严密监测血糖的前提下值得在临床检验中广泛应用。

参考文献

- [1] 靳梅,郭敏哲. 487 例儿童矮身材原因分析及预防措施[J]. 中国妇幼保健,2012,27(24):3750-3751.
- [2] 陈蔚,张琴,罗小娟,等. 矮小儿童生长激素激发试验中血清 ghrelin 与生长激素关系探讨[J]. 中国儿童保健杂志,2013,21(3):244-246.
- [3] 林界秋,唐章荃,杨慧明. 矮小儿童生长激素检测的临床意义分析[J]. 西部医学,2012,24(8):1549-1550.
- [4] 徐静华,谢国锦,陈小琴,等. 运动筛查与生长激素激发试验在儿童矮小症中的应用[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(21):2594-2595.
- [5] 陈兰. 重组人生长激素治疗特发性矮小儿童的疗效观察及护理[J]. 医药前沿,2012,2(7):296-297.
- [6] 云素芳,苏秀兰,闫朝丽,等. 矮小症 31 例临床分析[J]. 疑难病杂志,2013,12(3):209-211.
- [7] 白华,刘健胜,江芸. 生长激素激发试验诊断矮小儿童的临床价值[J]. 山东医药,2010,50(37):48-49.
- [8] 顾惠凤,张丽萍. 矮小症两种不同方式激发试验的疗效评价及护理[J]. 护士进修杂志,2012,27(12):1103-1105.

(收稿日期:2014-04-18 修回日期:2014-06-12)

(上接第 3317 页)

levels of HER2, CA125, and HE4 in ovarian cancer patients[J]. Int J Gynecol Cancer, 2011, 21(6): 1040-1047.

- [5] Moore RG, Mcmeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(1): 40-46.
- [6] 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.
- [7] Urban P, Bilecová-Rabajdová M, Stefeková Z, et al. Overview of potential oncomarkers for detection of early stages of ovarian cancer[J]. Klin Onkol, 2011, 24(2): 106-111.
- [8] Cramer DW, O'rourke D J, vitonis a F. CA125 immune complexes in ovarian cancer patients with low CA125 concentrations[J]. Clin Chem, 2010, 56(12): 1889-1892.
- [9] Sandri MT, Bottari F, Franchi D, et al. Comparison of

HE4, CA125 and ROMA algorithm in women with a pelvic mass; correlation with pathological outcome[J]. Gynecol Oncol, 2013, 128(2): 233-238.

- [10] Karen KC, Nam JH. The use of HE4 in the prediction of ovarian cancer in Asian women with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2013, 128(2): 239-244.
- [11] Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues[J]. Mod Pathol, 2006, 19(6): 847-853.
- [12] Park Y, Lee JH, Hong DJ, et al. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases[J]. Clin Biochem, 2011, 44(10/11): 884-888.

(收稿日期:2014-04-10 修回日期:2014-06-12)