

血清 CA125 和人附睾蛋白 4 联合检测在维吾尔族女性卵巢癌中诊断的研究^{*}

章 涤,王 飞[△],冯阳春,霍怡杉(新疆医科大学附属肿瘤医院检验科,乌鲁木齐 830011)

【摘要】 目的 探讨人血清 CA125 和人附睾蛋白 4(HE4)水平在维吾尔族女性卵巢良、恶性肿瘤诊断中的应用价值。**方法** 检测 235 例维吾尔族女性血清标本,其中卵巢癌 104 例(卵巢癌组),卵巢良性疾病 71 例(卵巢良性疾病组);体检健康女性 60 例(健康对照组)。采用微粒子发光法分别检测所有研究对象的血清 CA125 和 HE4 含量,并计算发病风险计算值(ROMA)指数。**结果** 卵巢癌组 CA125、HE4 及 ROMA 指数明显高于其他 2 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。健康对照组和卵巢良性疾病组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。根据受试者工作特征曲线(ROC)分析,未绝经者 HE4 检测卵巢癌的临界值为 43.7 pmol/L,敏感性 69.5%,特异性 84.0%;CA125 的临界值为 19.0 U/mL,敏感性 92.9%,特异性 76.0%;ROMA 指数的临界值为 19.0%,敏感性 74.6%,特异性 92.0%。绝经者 HE4 的临界值为 47.1 pmol/L,敏感性 76.1%,特异性 70.5%;CA125 的临界值为 15.3 U/mL,敏感性 81.4%,特异性 64.4%;ROMA 指数的临界值为 20.0%,敏感性 79.1%,特异性 86.3%。ROMA 指数诊断价值高于 HE4 及 CA125。**结论** CA125 和 HE4 联合检测有助于维吾尔族女性卵巢癌的诊断价值。

【关键词】 人附睾蛋白 4; CA125; 卵巢癌; 微粒子发光

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.04.027 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)04-0503-03

卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤,其中最常见的病理类型是上皮性卵巢癌(EOC),其发病率在女性生殖系统肿瘤中占第 3 位,病死率居妇科恶性肿瘤之首。EOC 具有临床发现晚、转移早、治疗效果差等特点,70%的卵巢癌患者在确诊时已属晚期^[1-2]。随着肿瘤细胞减灭术及有效化疗方案的进展,其 5 年生存率约 30%,而早期 EOC 患者 5 年生存率可达 90%^[3]。因此,早期诊断是改善 EOC 患者预后的关键。人附睾蛋白 4(HE4)是乳清酸性蛋白(WAP)中的一种,在细胞生长和分化及防御微生物中起作用。HE4 最先在附睾组织中发现,在男、女性生殖系统、乳腺、气管、唾液腺中也有表达。HE4 基因位于染色体 20q12~13.1,全长约 12 kb,由 5 个外显子和 4 个内含子组成,有多种剪切方式,其编码的小分子分泌型蛋白与细胞外蛋白酶抑制剂有极高的同源性。

HE4 的实验室参考区间的建立除考虑检测方法的不同,民族和地域是异质性的主要来源。新疆维吾尔族有独特的地域及民族特色,本研究旨在建立更适合新疆维吾尔族女性诊断卵巢癌的 HE4 临界值,同时联合血清 CA125 建立适合发病风险计算值(ROMA)的临界值,使其对卵巢癌的诊断效率更高,可进一步提高该民族女性 EOC 筛查的敏感性和特异性,改善卵巢癌的诊断与盆腔包块的良、恶性鉴别诊断。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 均为新疆维吾尔族女性。(1)卵巢癌组:收集 2013 年 1 月至 2014 年 6 月初次在该院住院或门诊就诊的卵巢癌患者 104 例,均经影像学 and 病理确诊,其中未绝经者为 60 例,平均年龄(42.4±7.2)岁,根据临床国际妇产科联盟(FIGO)分期,Ⅰ期 2 例、Ⅱ期 17 例、Ⅲ期 7 例、Ⅳ期 18 例,无淋巴结转移 31 例、淋巴结转移 29 例;绝经者 44 例,平均年龄(56.1±8.9)岁,根据 FIGO 分期,Ⅰ期 5 例、Ⅱ期 6 例、Ⅲ期 23 例、Ⅳ期 12 例,无淋巴结转移 23 例、淋巴结转移 11 例。(2)卵巢良性疾病组:为同期住院或门诊的患者 71 例,其中未绝经者

50 例,平均年龄(40.4±8.6)岁,卵巢囊肿 32 例,卵巢纤维瘤 18 例;绝经者 21 例,平均年龄(61.5±10.2)岁,卵巢囊肿 11 例,卵巢纤维瘤 10 例。(3)健康对照组:该院同期体检健康者 60 例,为无恶性病史,无急性慢性感染,无外部疾病征兆者,其中未绝经者 30 例,平均年龄(36.9±8.4)岁;绝经者 30 例,平均年龄(55.2±8.1)岁,均无肝、肾、生殖等系统疾病。

1.2 标本采集 所有研究对象均空腹静脉采血 3 mL,混匀,4 000 r/min,离心 10 min,收集血清待测。

1.3 HE4 和 CA125 检测 采用美国 Abbott 公司 i2000 微粒子发光法检测,使用原厂配套的定标及试剂,操作均按照试剂和仪器说明书严格进行。

1.4 卵巢癌发病风险评估 计算预示值(PI)和 ROMA 值,未绝经者: $PI = -12.0 + 2.38 \times \ln(HE4) + 0.0626 \times \ln(CA125)$; $ROMA(\%) = \exp(PI) / [1 + \exp(PI)] \times 100\%$;绝经者, $PI = -8.09 + 1.04 \times \ln(HE4) + 0.732 \times \ln(CA125)$; $ROMA(\%) = \exp(PI) / [1 + \exp(PI)] \times 100\%$ 。血清 HE4 参考范围:绝经前小于或等于 70 pmol/L,绝经后小于或等于 140 pmol/L,CA125 为 0~35 U/mL。

1.5 统计学处理 计量资料经检验属于偏态分布,应用中位数及上、下四分位数表示。组间比较采用 Kruskal-Wallis 和 Mann-Whitney *U* 秩和检验。受试者工作特征曲线(ROC)计算曲线下面积、诊断指数,确定最佳临界点,利用 Rockit 0.9 β 软件对 ROC 曲线下面积进行 *Z* 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组研究对象血清 HE4、CA125 和 ROMA 指数检测结果比较 在未绝经和绝经者中,各组患者血清 HE4 和 CA125 水平和 ROMA 指数差异均有统计学意义($P<0.05$);卵巢癌组 HE4、CA125 含量和 ROMA 指数与卵巢良性疾病组、健康对照组两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),卵巢良性

^{*} 基金项目:新疆医科大学科研创新基金项目(xjc201272)。

[△] 通讯作者, E-mail: wangfei7776@126.com。

疾病组与健康对照组之间差异无统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组研究对象 HE4、CA125 和 ROMA 指数结果比较[中位数(四分位数)]

组别	<i>n</i>	HE4(pmol/L)	CA125(U/mL)	ROMA 指数(%)	
未绝经	卵巢癌组	60	45.5(37.8~53.9)	30.6(16.9~90.3)	13.44(6.96~31.7)
	卵巢良性疾病组	50	24.1(17.5~32.1)	11.5(8.5~25.8)	4.33(2.62~6.62)
	健康对照组	30	15.1(8.9~20.3)	7.6(5.4~9.8)	2.12(1.15~3.65)
绝经	卵巢癌组	44	68.1(48.6~213.5)	70.7(14.8~178.6)	36.71(12.99~74.19)
	卵巢良性疾病组	21	38.1(35~46.5)	29.0(16.5~48.8)	6.08(4.91~10.25)
	健康对照组	30	16.5(10.2~36.7)	24.9(11.3~43.5)	3.72(1.45~5.15)

2.2 各组研究对象血清 HE4、CA125 和 ROMA 指数临界值确定

2.2.1 未绝经者各指标临界值 以 60 例初诊卵巢癌组患者为肿瘤组,50 例卵巢良性疾病组患者和 30 例健康对照组为对照组,绘制 ROC 曲线。HE4 的 ROC 曲线下面积为 0.818,以 43.7 pmol/L 为临界值,HE4 检测卵巢癌的敏感性和特异性达到最佳,分别为 69.5%和 84.0%。CA125 的 ROC 曲线下面积为 0.758,以 19 U/mL 为临界值时,CA125 检测卵巢癌的敏感性和特异性达到最佳,分别为 92.9%和 76.0%。ROMA 指数的 ROC 曲线下面积为 0.901,以 19.0%为临界值时,敏感性 74.6%,特异性 92.0%。见图 1。

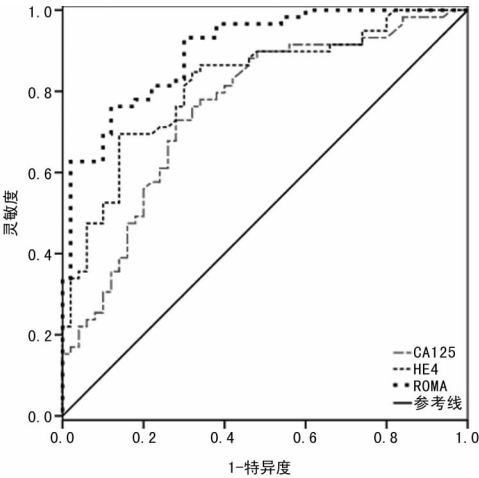


图 1 未绝经者各指标 ROC 曲线图

2.2.2 绝经者各指标临界值 以 44 例初诊卵巢癌组患者为肿瘤组,21 例卵巢良性疾病组患者和 30 例健康对照组为对照组,绘制 ROC 曲线。HE4 的 ROC 曲线下面积为 0.818,以 47.1 pmol/L 为临界值时,HE4 检测卵巢癌的敏感性和特异性达到最佳,分别为 76.1%和 70.5%。CA125 的 ROC 曲线下面积为 0.823,以 15.3 U/mL 为临界值时,CA125 检测卵巢癌的敏感性和特异性达到最佳,分别为 81.4%和 64.4%。ROMA 指数的 ROC 曲线下面积为 0.914,以 20.2 为临界值时,ROMA 指数检测卵巢癌的敏感性和特异性达到最佳,分别为 79.1%和 86.3%。见图 2。

2.2.3 各指标敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值 通常情况下,曲线下面积越大,鉴别诊断价值越高。未绝经者:比较 HE4 和 CA125 曲线下面积, Z 值 0.551, $P=0.652$;比较 HE4 和 ROMA 曲线下面积, Z 值 2.015, $P=0.038$;比较 CA125 和 ROMA 曲线下面积, Z 值 3.358, $P<0.001$ 。绝经

者:比较 HE4 和 CA125 曲线下面积, Z 值 0.282, $P=0.884$;比较 HE4 和 ROMA 曲线下面积, Z 值 2.236, $P=0.027$;比较 CA125 和 ROMA 曲线下面积, Z 值 2.003, $P=0.041$ 。未绝经者血清 CA125 预测卵巢癌的敏感性为 92.9%、阴性预测值为 93.4%,在 3 组中水平最高;ROMA 指数的特异性为 92.0%,在 3 组中最高。见表 2。

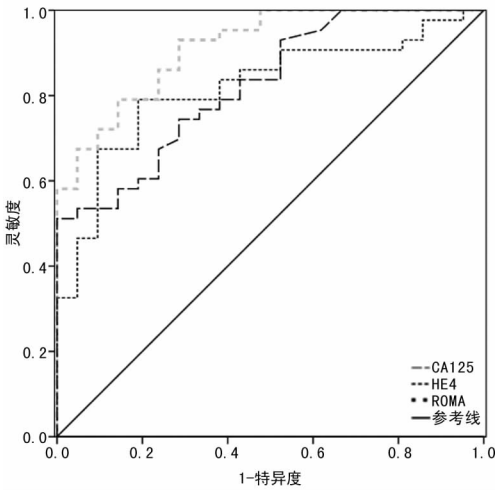


图 2 绝经者各指标 ROC 曲线图

表 2 血清 HE4 和 CA125 对卵巢癌诊断的敏感性 & 特异性结果比较 (%)

项目		曲线下面积	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
未绝经	HE4	0.818	69.5	84	76.5	78.6
	CA125	0.758	92.9	76	74.6	93.4
	ROMA 指数	0.901	74.6	92	87.4	82.8
绝经	HE4	0.818	76.1	70.5	69.1	77.4
	CA125	0.823	81.4	64.4	66.4	80.0
	ROMA 指数	0.914	79.1	86.3	76.0	82.7

3 讨论

血清肿瘤标志物检测因其无创、客观、简便的优势,在肿瘤的诊治过程中起到良好的辅助作用,CA125 是临床应用最广泛的肿瘤标志物,为肿瘤表面抗原,但卵巢良性及恶性疾病、乳腺癌、盆腔子宫内膜异位症、盆腔炎症性疾病及乳腺癌等均可导致 CA125 水平异常升高,使 CA125 对卵巢癌诊断的敏感性和特异性降低^[4]。经有关研究证实 HE4 在肺癌、乳腺癌、子宫内

膜癌中表达上调;另有研究表明其在卵巢癌表达也有升高,甚至在临床确诊卵巢癌前 2~3 年即可升高,可以成为卵巢癌筛查的血清标志物^[5-8]。

由于经期状态对卵巢癌的发病有较大影响,故本研究分未绝经和绝经分别进行讨论。在未绝经者和绝经者中,卵巢癌组患者血清 HE4、CA125 和 ROMA 指数呈高水平表达,血清含量显著高于健康对照组和卵巢良性疾病组,其在卵巢癌的诊断具有较高的临床价值。

本组以良性肿瘤+健康者为参照,绘制 ROC 曲线分析表明,未绝经维吾尔族女性 HE4 检测卵巢癌的临界值为 43.7 pmol/L;而绝经者 HE4 的临界值为 47.1 pmol/L。未绝经者血清 CA125 预测卵巢癌的敏感性为 92.9%、阴性预测值为 93.4%,在 3 组中水平最高,这可能与 CA125 假阳性率和特异性低相关^[9]。

为了进一步判断 HE4、CA125 和 ROMA 指数的卵巢癌诊断效率,提示 ROMA 指数在未绝经者和绝经者的诊断效率最高,换言之,ROMA 指数可以帮助临床医师更准确地评估患者患卵巢癌风险性的高低,进而判断腹腔肿块良恶性,尽快明确诊断,以便选择最适宜的治疗方案,争取最佳的治疗时机,获得最佳治疗效果。

综上所述,HE4 作为一种卵巢癌新的肿瘤相关标志物与 CA125 同样具有较好的诊断价值,血清 HE4、CA125 的联合检测及 ROMA 指数的计算有助于评估腹腔肿块患者患卵巢癌的风险性。对于早期及上皮性卵巢癌尤其是浆液性卵巢癌具有更好的预测价值,可提高卵巢癌的早期诊断效率,进而提高 5 年生存率。

参考文献

[1] Drapkin R, Hecht JL. The origins of ovarian cancer hur-
dles and progress[J]. Women's Oncol Rev, 2002, 2(1):

261-268.
[2] Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epidid-
ymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is
overexpressed by serous and endometrioid ovarian carci-
nomas [J]. Cancer Res, 2005, 65(6):2162-2169.
[3] Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, et al. Use of a symp-
tom index, CA125 and HE4 to predict ovarian cancer[J].
Gynecol Oncol, 2010, 116(9):378-391.
[4] Orals R, Rubin S, Thomas G, et al. Epithelial ovarian cancer
[M]. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:
36-38.
[5] Galgano MT, Hampton GM, Feierson HF. Comprehensive
analysis of HE4 expression in normal and malignant hu-
man tissues[J]. Mod Pathol, 2006, 19(4):847-853.
[6] Chen Y, Huachuan Z, Yujie Z, et al. Early diagnosis of ep-
ithelial ovarian cancer with cDNA microarray[J]. Chin J
Cancer Res, 2008, 20(2):110-114.
[7] Palmer C, Duan X, Hawley S, et al. Systematic evaluation
of candidate blood markers for detecting ovarian cancer
[J]. PLoS One, 2008, 3(7):e2633.
[8] Garnet L, Anderson C, Martin M. Assessing lead time of
selected ovarian cancer biomarkers: a nested case-control
study[J]. JNCL, 2010, 6(10):438-441.
[9] Sokbom K, Tae-Joong K, Byung-Ho N, et al. Preoperative
serum CA125 levels and risk of suboptimal cytoreduction
in ovarian cancer: a meta-analysis[J]. J Oncol, 2010, 101
(8):13-17.

(收稿日期:2015-07-25 修回日期:2015-09-20)

• 临床探讨 •

性染色体异常无创产前筛查回顾性研究*

李雅红, 林 颖, 孙 云, 蒋 涛[△](江苏省南京市妇幼保健院 210004)

【摘要】 目的 探讨非侵袭性产前检查(NIPT)者指征构成比和性染色体异常的临床特征。**方法** 2012 年 1 月至 2013 年 12 月该院进行 NIPT 的 10 023 例孕妇的基本资料和高通量平行测序结果进行统计分析,研究孕妇行 NIPT 的指征构成并分析性染色体异常的检测情况。**结果** 进行 NIPT 的孕妇主要是血清学筛查为高风险或者临界风险的孕妇,占 72.75%,单纯行 NIPT 者占 25.78%,差异有统计学意义($P<0.01$),与染色体异常相关的 B 超异常或筛查单项指标等异常而行 NIPT 者占 1.47%;NIPT 结果显示性染色体信号异常者 21 例,其中 1 例失访,14 例侵袭性检查染色体核型确认无异常,其余 6 例经确诊存在核型异常,分别为:47,XXY 1 例、47,XYY 3 例、46,XY,16p+1 例、46,XX,del(xq23-25) 1 例。**结论** NIPT 可检测性染色体异常,与侵袭性检查细胞核型符合率不够高,但对于 NIPT 性染色体检测结果异常者应当建议其做进一步检测。

【关键词】 高通量平行测序; 性染色体非整倍体; 非侵袭性产前筛查

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.04.028 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)04-0505-03

Turner's 综合征(45,X)、Klinefelter's 综合征(47,XXY)、XYY 综合征是常见的性染色体数目异常疾病,可表现为生殖

能力低下、不育、语言发育迟缓等,男性胎儿发病率为 1/500,女性为 1/850^[1-2]。常规血清学产前筛查仅可筛查 21-三体、18-

* 基金项目:江苏省卫生厅医学科研项目(H201343);南京市医学科技发展项目(ZKX14041);南京市科技发展计划(卫生项目)(201405041)。

[△] 通讯作者,E-mail:jiangzhang784@163.com。