

· 论 著 ·

血清间皮素、VEGF 与 CA125 对卵巢良恶性肿瘤的鉴别诊断价值

贾 莉, 王晓霜[△]

(重庆市中医院妇产科 400021)

摘要:目的 探讨血清间皮素、血管内皮生长因子(VEGF)与糖类抗原 125(CA125)对卵巢良恶性肿瘤的鉴别诊断价值。方法 测定 181 例卵巢癌和 136 例卵巢良性肿瘤患者血清间皮素、VEGF 和 CA125 水平,并进行 Pearson 相关性分析、受试者工作特征(ROC)曲线和联合指标的 Logistic 回归-ROC 曲线分析。结果 卵巢癌组血清间皮素、VEGF 和 CA125 水平显著高于卵巢良性肿瘤组($P<0.05$)。血清间皮素和 VEGF 水平与 CA125 均呈显著正相关($P<0.05$),相关系数(r)分别为 0.349 和 0.587。血清间皮素、VEGF 和 CA125 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.81、0.90 和 0.84,诊断界值分别为 5.04 ng/mL、57.2 U/mL 和 582.9 pg/mL。联合检测的 Logistic 回归-ROC 曲线的 AUC 为 0.93(95%CI:0.90~0.96),在临界值(概率)为 0.65 时,敏感度和特异度分别为 89.1%和 87.9%。联合检测血清间皮素、VEGF 和 CA125 的 Logistic 回归模型对卵巢癌和卵巢良性肿瘤的诊断正确率分别为 90.1%和 96.3%。结论 血清间皮素、VEGF 与 CA125 联合检测有助于卵巢良恶性肿瘤的鉴别。

关键词:卵巢癌; 间皮素; 糖类抗原 125; 血管内皮生长因子

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.06.015 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)06-0783-03

Value of serum mesothelin, VEGF and CA125 in differentiation diagnosis of benign and malignant ovarian tumors

JIA Li, WANG Xiaoshuang[△]

(Department of Obstetrics and Gynecology, Chongqing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China)

Abstract:Objective To investigate the value of serum mesothelin, vascular endothelial growth factor(VEGF) and carbohydrate antigen 125(CA125) in the differentiation diagnosis of benign and malignant ovarian tumors. **Methods** The levels of serum mesothelin, VEGF and CA125 in 181 patients with ovarian cancer and 136 patients with benign ovarian tumors were detected and the results were performed the Pearson correlation analysis, receiver operating characteristic(ROC) curve and Logistic regression-ROC curve analysis of the combined indicators. **Results** The levels of serum mesothelin, VEGF and CA125 in the ovarian cancer group were significantly higher than those in the benign ovarian tumors group($P<0.05$). Serum mesothelin was significantly correlated with VEGF and CA125($P<0.05$), the relative coefficients(r) were 0.349 and 0.587 respectively. The areas under the curve(AUC) of serum mesothelin, VEGF and CA125 were 0.81, 0.90 and 0.84 respectively, cutoff values were 5.04 ng/mL, 57.2 U/mL and 582.9 pg/mL, respectively. The AUC of logistic regression-ROC curve in combined detection of three serum biomarkers was 0.93 [95% confidence interval(CI):0.90-0.96], at the cut-off value(probability) of 0.65, the sensitivity and specificity were 89.1% and 87.9% respectively. The diagnosis accuracies of Logistic regression model for ovarian cancer and benign ovarian tumor were 90.1% and 96.3% respectively. **Conclusion** The combined measurement of serum mesothelin, VEGF and CA125 is conducive to the identification of benign and malignant ovarian tumors.

Key words: ovarian cancer; mesothelin; CA125; vascular endothelial growth factor

卵巢癌是妇科最常见的恶性肿瘤,由于卵巢肿瘤隐藏于盆腔,起病较隐匿且部分良性肿瘤可转变为恶性,故临床较难鉴定肿瘤的性质^[1]。糖类抗原 125(CA125)常用于卵巢癌的筛查,但早期诊断仍有一定的局限性^[2]。研究发现,间皮素和血管内皮生长因子(VEGF)与卵巢癌的发生、术后转移等密切相关,但其诊断价值有待深入研究^[3-4]。因此,本研究以本院病理确诊的卵巢癌和卵巢良性肿瘤患者为研究对象,探讨血清间皮素、VEGF 和 CA125 对卵巢良恶性肿瘤的鉴别诊断价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2015 年 1 月至 2016 年 3 月妇产科收治入院,术后经病理确诊的卵巢癌患者 181 例为卵巢癌组。患者年龄 39~67 岁,中位年龄 45 岁;包括浆液性囊腺癌 79 例,黏液性囊腺癌 63 例,子宫内膜样腺癌 39 例;临床分期

I/II 期卵巢癌 86 例,III/IV 期卵巢癌 95 例。选取同期卵巢良性肿瘤患者 136 例为良性对照组,患者年龄 37~68 岁,中位年龄 42 岁;包括卵巢单纯性囊肿 59 例,浆液性囊腺瘤 41 例,黏液性囊腺瘤 23 例,子宫内膜异位症 13 例。

1.2 方法 采用 AIA2000 化学发光免疫分析仪测定血清 CA125 水平,其参考范围为 0~35.0 U/mL。采用酶联免疫吸附试验测定血清间皮素和 VEGF 水平,仪器为 DG5031 型酶标仪。间皮素试剂盒购于美国 ADL 公司,VEGF 试剂盒购于美国 RB 公司。严格参照试剂盒说明书操作,测定前建立血清间皮素和 VEGF 的标准曲线,测定中批内和批间变异系数均控制在 10%以内。参照试剂盒推荐的标准,血清间皮素和 VEGF 的临界值分别为 0~4.8 ng/mL 和 67.0~275.0 pg/mL。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,

非正态分布的计量资料以中位数(*M*)和四分位数间距(*P*₂₅~*P*₇₅)表示,组间比较采用非参数 Mann-whitney *U* 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线和 Logistic 回归分析进一步分析。以 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

表 1 两组血清间皮素、VEGF 和 CA125 水平比较[*M*(*P*₂₅~*P*₇₅)]

组别	<i>n</i>	间皮素(ng/mL)	CA125(U/mL)	VEGF(pg/mL)
卵巢癌组	181	6.29(4.82~9.34)*	144.8(90.0~204.9)*	1 160.0(790.4~1536)*
卵巢良性肿瘤组	136	3.87(2.75~4.92)	35.0(22.5~46.8)	278.3(185.5~377.4)
<i>Z</i>		-9.36	-12.6	-10.2

注:与卵巢良性肿瘤组比较,**P*<0.05。

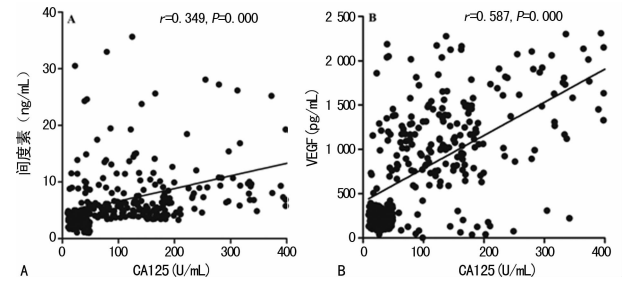
2.2 两组血清间皮素、CA125 和 VEGF 阳性率比较 I/Ⅱ期卵巢癌组间皮素、CA125 和 VEGF 检测阳性率分别为 46.5%、53.5%和 48.8%。Ⅲ/Ⅳ期卵巢癌组间皮素、CA125 和 VEGF 检测阳性率分别为 77.9%、84.2%和 80.0%,均显著高于 I/Ⅱ期卵巢癌组和卵巢良性肿瘤组(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组血清间皮素、CA125 和 VEGF 阳性率比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	间皮素	CA125	VEGF
卵巢良性肿瘤组	136	46(33.8)	60(44.1)	57(41.9)
卵巢癌组				
I/Ⅱ期	86	40(46.5)	46(53.5)	42(48.8)
Ⅲ/Ⅳ期	95	74(77.9)*#	80(84.2)*#	76(80.0)*#

注:与卵巢良性肿瘤组比较,**P*<0.05;与卵巢癌组 I/Ⅱ期比较,#*P*<0.05。

2.3 血清间皮素、VEGF 和 CA125 相关性分析 血清间皮素水平与 CA125 呈正相关(*r*=0.379,*P*=0.000)。血清 VEGF 水平与 CA125 也呈正相关(*r*=0.587,*P*=0.000)。见图 1。



注:A 为血清间皮素与 CA125;B 为血清 VEGF 与 CA125。

图 1 血清间皮素、VEGF 与 CA125 的相关性分析

2.4 3 项指标单项 ROC 曲线和联合检测的 Logistic 回归-ROC 曲线分析 单项 ROC 曲线中,CA125 的曲线下面积(AUC)均优于 VEGF 和间皮素,分别为 0.90(95%CI:0.88~0.95)、0.84(95%CI:0.79~0.88)和 0.81(95%CI:0.76~0.86)。CA125 在临界值为 57.2 U/mL 时,灵敏度和特异度较高,分别为 87.8%和 84.6%。联合检测血清间皮素、VEGF 和 CA125 的 Logistic 回归-ROC 曲线的 AUC 最高,为 0.93(95%CI:0.90~0.96),在临界值(概率)为 0.65 时,灵敏度和特异度分别为 89.1%和 87.9%。见表 3。

2.5 3 项指标联合检测的 Logistic 诊断模型 以血清间皮素、VEGF 和 CA125 建立二分类 Logistic 诊断模型,以概率对卵巢癌和卵巢良性肿瘤患者进行分类诊断,该模型对卵巢癌和卵

2 结 果

2.1 两组血清间皮素、CA125 和 VEGF 水平比较 卵巢癌组血清间皮素、VEGF 和 CA125 水平显著高于卵巢良性肿瘤组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

巢良性肿瘤的诊断正确率分别为 90.1%和 96.3%。

表 3 3 项指标单项和联合检测的 Logistic 回归-ROC 曲线分析

项目	AUC(95%CI)	敏感度(%)	特异度(%)	临界值
间皮素	0.81(0.76~0.86)	71.8	80.1	5.04 ng/mL
CA125	0.90(0.88~0.95)	87.8	84.6	57.2 U/mL
VEGF	0.84(0.79~0.88)	86.2	80.9	582.9 pg/mL
3 项联合	0.93(0.90~0.96)	89.1	87.9	0.65

注:3 项联合检测的临界值为概率。

3 讨 论

卵巢癌恶性程度高且早期症状不典型,发现时多属中晚期而卵巢良性肿瘤则发展较缓慢、预后较好。CA125 常用于卵巢癌的筛查,但部分卵巢良性肿瘤如卵巢子宫内膜异位症、盆腔炎症性包块等也可升高。同时,CA125 在卵巢癌和卵巢良性肿瘤中均有一定的阳性率^[2]。因此,CA125 鉴别诊断卵巢癌和卵巢良性肿瘤仍有一定的局限性。本研究中,血清 CA125 在卵巢癌和卵巢良性肿瘤组均升高,I/Ⅱ期卵巢癌与卵巢良性肿瘤 CA125 均检出一定的阳性率,提示 CA125 单项指标尚不能较好地鉴别诊断早期卵巢癌和卵巢良性肿瘤。ROC 曲线分析表明,CA125 对卵巢肿瘤良恶性的诊断效能、灵敏度和特异度均较高。故 CA125 有助于卵巢癌的常规筛查,这与贾志凌等^[5]结论一致。

间皮素是一种细胞表面抗原,常表达于胸、腹膜腔等间皮细胞,与卵巢癌细胞的生长、侵袭和黏附有关^[6]。毕淑娜等^[7]研究发现,卵巢癌患者血清间皮素水平显著高于健康对照组,且Ⅲ~Ⅳ期卵巢癌显著高于 I~Ⅱ期卵巢癌,提示血清间皮素有助于卵巢癌的诊断和分期。间皮素能增强卵巢癌细胞的增殖和迁移能力,且间皮素是 CA125 唯一的受体^[8],两者以特殊的方式相互作用可能共同参与癌细胞的脱落和转移^[9-10]。本研究中血清间皮素水平与 CA125 呈显著正相关,表明间皮素和 CA125 对卵巢癌的发生、发展具有协同效应。VEGF 是一种特异的促血管生长因子,通过影响肿瘤血管的生成促进肿瘤的生长及转移^[11]。本研究发现,卵巢癌患者血清 VEGF 水平显著高于卵巢良性肿瘤,诊断价值较高,与张艳艳等^[12]报道一致。血清 VEGF 水平和 CA125 也呈显著正相关,提示 VEGF 可能是监测卵巢癌或评估治疗效果较好的指标。由于血清 VEGF 参与了肿瘤血管的生成,间皮素促进了癌细胞的增殖和迁移,故联合检测血清 VEGF、间皮素和 CA125 水平,探讨血清 VEGF 和间皮素与 CA125 相关性也为深入研究卵巢癌的发

生机制,评估卵巢癌的诊断、药物治疗等提供了一定的实验依据。

联合检测多种标志物常用于卵巢癌和卵巢良性肿瘤的鉴别诊断以提高诊断效能。目前,较少有血清间皮素、VEGF 和 CA125 联合检测用于卵巢肿瘤良恶性鉴别的相关报道。借助二分类 Logistic 回归分析的 ROC 曲线表明,联合检测血清间皮素、VEGF 和 CA125 的诊断效能优于单一指标。以二分类 Logistic 回归建立诊断模型,分类诊断的正确率均在 90.0% 以上,效果也较为理想。

本文初步评价了血清间皮素、CA125 和 VEGF 对卵巢癌和卵巢良性肿瘤的鉴别诊断价值,发现血清间皮素、VEGF 和 CA125 均呈显著正相关,3 项联合检测有助于卵巢良恶性肿瘤的鉴别。尽管如此,本研究样本量较为有限,血清间皮素和 VEGF 在卵巢癌的诊断、分期、预后评估中的临床价值还需大样本进一步深入研究。

参考文献

[1] Doubeni CA,Doubeni AR,Myers AE. Diagnosis and management of ovarian cancer[J]. Am Fam Physician, 2016, 93(11):937-944.

[2] Zheng LE, Qu JY, He F. The diagnosis and pathological value of combined detection of HE4 and CA125 for patients with ovarian cancer[J]. Open Med, 2016, 11(1): 125-132.

[3] Madeira K,Dondossola ER,De Farias BF,et al. Mesothelin as a biomarker for ovarian carcinoma:a meta-analysis [J]. An Acad Bras Cienc,2016,88(2):923-932.

[4] Akcay T,Yasar O,Kuseyri MA,et al. Significance of serum c-erbB-2 oncoprotein,insulin-like growth factor-1 and

vascular endothelial growth factorlevels in ovarian cancer [J]. Bratisl Let Listy,2016,117(3):156-160.

[5] 贾志凌,赵满仓,杨永昌,等. 血清间皮素检测上皮性卵巢癌临床价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(4): 346-348.

[6] Chang MC,Chen CA,Chen PJ,et al. Mesothelin enhances invasion of ovarian cancer by inducing MMP-7 through MAPK/ERK and JNK pathways[J]. Biochem J,2012,442 (2):293-302.

[7] 毕淑娜,李晓林,王纯,等. 间皮素 mRNA 及蛋白在上皮性卵巢癌中的意义研究[J]. 中国优生与临床杂志,2014, 32(6):21-23.

[8] 李冬秀,吴小华,曹瑾,等. 间皮素对卵巢上皮性癌细胞生长、粘附和侵袭能力的影响[J]. 现代妇产科进展,2010, 19(7):490-493.

[9] Hassan R, Ho M. Mesothelin targeted cancer immunotherapy[J]. Eur J Cancer,2008,44(1):46-53.

[10] Scholler N,Garvik B. Development of a CA125-mesothelin cell adhesion assays a screening tool for biologics discovery[J]. Cancer Letters,2007,247(1):130-136.

[11] Nieves BJ,Amore PD,Bryan BA. The function of vascular endothelial growth factor[J]. Biofactors, 2009, 35(4): 332-337.

[12] 张艳艳,李红雨,张慧,等. MTDH 和 VEGF 在上皮性卵巢癌中的表达及临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志,2014,19 (1):18-22.

(收稿日期:2016-09-05 修回日期:2016-12-08)

(上接第 782 页)
组,2 年内妊娠率高于普通组。

综上所述,戈舍瑞林联合腹腔镜治疗卵巢型子宫内膜异位症的临床治疗效果显著,具有良好的临床应用前景。

参考文献

[1] 李莉. 腹腔镜手术联合米非司酮治疗子宫内膜异位症临床效果观察[J]. 医药论坛杂志,2014,35(11):36-38.

[2] 李晓红,卿松,丁岩. LNG-IUS 对子宫内膜异位症月经模式影响的临床观察[J]. 中国医学创新,2014,11(15):16-19.

[3] 曹丽. 腹腔镜联合不同药物治疗子宫内膜异位症的疗效观察[J]. 中国实用医药,2015,10(31):205-206.

[4] 李小雪,张忠明. 腹腔镜联合 GnRH-a 治疗子宫内膜异位症的疗效观察[J]. 吉林医学,2013,34(8):1463.

[5] 黄清. 腹腔镜手术联合曲普瑞林治疗卵巢子宫内膜异位症 88 例[J]. 广西医科大学学报,2014,31(2):311-313.

[6] 张玉虹,刘晓娟. 腹腔镜联合地诺孕素和中药治疗子宫内膜异位症的临床观察[J]. 中国药房,2015,26(35):4960-4961.

[7] 朱向. 腹腔镜联合戈舍瑞林治疗子宫内膜异位症 53 例临床分析[J]. 中国医药指南,2013,11(26):86-87.

[8] 张宏梅. 腹腔镜联合米非司酮治疗子宫内膜异位症的疗效观察[J]. 中国医药指南,2012,10(31):461-462.

[9] 朱华,李洁. 腹腔镜联合药物治疗轻度子宫内膜异位症伴不孕的临床价值[J]. 吉林医学,2013,34(12):2238.

[10] 喻冬利,张利珍,贺素明. 腹腔镜在子宫内膜异位症中的疗效研究[J]. 中国当代医药,2012,19(14):36-37.

[11] 郭彬. 腹腔镜联合米非司酮与中药治疗 155 例子宫内膜异位症的疗效观察[J]. 当代医学,2014,20(24):149-150.

[12] 程爱花,王伟,郭丙静,等. 腹腔镜联合药物治疗卵巢子宫内膜异位囊肿的临床疗效分析[J]. 肿瘤学杂志,2012,18 (8):612-614.

[13] 白图门,白延青,姚路. 腹腔镜手术联合醋酸戈舍瑞林缓释植入剂治疗子宫内膜异位症伴不孕的临床观察[J]. 现代实用医学,2011,23(4):432-433.

[14] 杨小丽,董晓建. 腹腔镜术联合醋酸曲普瑞林治疗子宫内膜异位症的 87 例临床效果观察[J]. 中国性科学,2015, 24(12):14-16.

[15] 石艳芳. 腹腔镜联合不同药物治疗卵巢型子宫内膜异位症的效果观察[J]. 中外医学研究,2016,14(3):34-35.

(收稿日期:2016-09-15 修回日期:2016-12-11)