

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.16.001

sEGFR、RDW 与 CA125 联合检测在卵巢癌中的诊断价值*

李颖¹, 蓝婷², 王悦², 穆春艳², 冯潜^{1△}

1. 徐州医科大学附属医院检验科, 江苏徐州 221002; 2. 徐州医科大学, 江苏徐州 221004

摘要:目的 探讨可溶性表皮生长因子受体(sEGFR)、红细胞分布宽度(RDW)及糖类抗原 125(CA125)联合检测在卵巢癌诊断中的价值。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 3 月徐州医科大学附属医院收治的 30 例卵巢癌患者作为卵巢癌组, 30 例卵巢囊肿患者作为卵巢良性肿瘤组, 另选取同期 34 例健康体检女性作为健康对照组。比较各组 sEGFR、RDW 和 CA125 水平。分析 sEGFR、RDW 和 CA125 水平与卵巢癌患者临床病理特征的关系。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标单独及联合检测对卵巢癌的诊断效能。结果 卵巢癌组 sEGFR、RDW、CA125 水平明显高于卵巢良性肿瘤组和健康对照组, 卵巢良性肿瘤组 CA125 水平明显高于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。年龄 > 50 岁的卵巢癌患者 CA125 水平高于年龄 ≤ 50 岁的卵巢癌患者, Malpica 分级高级别卵巢癌患者 CA125 水平高于低级别患者, III~IV 期卵巢癌患者 RDW 和 CA125 水平均高于 I~II 期患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。卵巢癌患者 sEGFR 水平与 CA125 水平呈正相关($r = 0.424, P = 0.020$), RDW 水平与 CA125 水平也呈正相关($r = 0.753, P = 0.011$)。sEGFR、RDW 和 CA125 联合检测诊断卵巢癌的曲线下面积(AUC)最大, 为 0.982, 高于各指标单独及任意两项指标联合检测。sEGFR、RDW 和 CA125 联合检测鉴别诊断卵巢癌和卵巢良性肿瘤的 AUC 最大(0.927), 高于各指标单独及任意两项指标联合检测。结论 sEGFR、RDW 和 CA125 联合检测可提高对卵巢癌的诊断效能, 同时还有助于卵巢癌与卵巢良性肿瘤的鉴别, 具有较高的临床价值。

关键词: 卵巢癌; 可溶性表皮生长因子受体; 红细胞分布宽度; 糖类抗原 125

中图分类号: R737.31

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)16-2161-04

Diagnostic value of combined detection of sEGFR, RDW and CA125 in ovarian cancer*

LI Ying¹, LAN Ting², WANG Yue², MU Chunyan², FENG Qian^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China; 2. Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China

Abstract: **Objective** To investigate the value of combined detection of soluble epidermal growth factor receptor (sEGFR), red blood cell distribution width (RDW) and carbohydrate antigen 125 (CA125) in the diagnosis of ovarian cancer. **Methods** A total of 30 ovarian cancer patients admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2018 to March 2019 were selected as the ovarian cancer group, and 30 ovarian cyst patients were selected as the ovarian benign tumor group. In addition, 34 healthy women who underwent physical examination during the same period were selected as the healthy control group. The levels of sEGFR, RDW and CA125 in each group were compared. The relationship between sEGFR, RDW and CA125 levels and clinicopathological characteristics in ovarian cancer patients was analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic performance of each index alone and in combination for ovarian cancer. **Results** The levels of sEGFR, RDW and CA125 in the ovarian cancer group were significantly higher than those in the ovarian benign tumor group and the healthy control group, and the CA125 level in the ovarian benign tumor group was significantly higher than that in the healthy control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The CA125 level in ovarian cancer patients aged > 50 years was higher than that in ovarian cancer patients aged ≤ 50 years, the CA125 level in patients with Malpica grade high-grade ovarian cancer was higher than that in low-grade patients, and the RDW and CA125 levels in patients with stage III-IV ovarian cancer were higher than those in patients with stage I-II

* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81802063); 徐州医科大学附属医院发展基金项目(XYFM2021010)。

作者简介: 李颖, 女, 副主任技师, 主要从事生化与分子生物学检验研究。△ 通信作者, E-mail: 369426247@qq.com。

ovarian cancer, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The level of sEGFR in ovarian cancer patients was positively correlated with the level of CA125 ($r = 0.424, P = 0.020$), and the level of RDW was also positively correlated with the level of CA125 ($r = 0.753, P = 0.011$). The combined detection of sEGFR, RDW and CA125 had the largest area under the curve (AUC) for the diagnosis of ovarian cancer, was 0.982, which was higher than that of each indicator alone or the combined detection of any two indicators. The combined detection of sEGFR, RDW and CA125 had the largest AUC (0.927) in the differential diagnosis of ovarian cancer and ovarian benign tumors, which was higher than that of each indicator alone or the combined detection of any two indicators. **Conclusion** The combined detection of sEGFR, RDW and CA125 can improve the diagnostic efficiency of ovarian cancer, and at the same time can assist in the identification of ovarian cancer and ovarian benign tumors, which has high clinical value.

Key words: ovarian cancer; soluble epidermal growth factor receptor; red blood cell distribution width; carbohydrate antigen 125

卵巢癌是妇科恶性肿瘤之一,其中上皮性卵巢癌约占 90%^[1]。2018 年,全球约有 295 414 例新发卵巢癌病例和 184 799 例卵巢癌死亡病例,卵巢癌在美国女性癌症死亡原因中位列第 5^[2]。约 70% 的卵巢癌患者确诊时已是晚期,如果能早期诊断,Ⅰ期卵巢癌患者的 5 年生存率可达 90% 左右^[3]。因此,寻找高灵敏度、高特异度的卵巢癌生物标志物,对于卵巢癌的早期诊断、治疗和预后均至关重要。糖类抗原 125 (CA125)是目前临床比较常用的卵巢肿瘤标志物,80%~90% 的晚期卵巢癌患者血清 CA125 水平升高。由于 CA125 水平在女性妊娠期、月经期、子宫内膜异位症和腹膜炎炎症性疾病中也会升高^[4],致使单独检测 CA125 诊断卵巢癌缺乏特异性。可溶性表皮生长因子受体(sEGFR)是一种跨膜酪氨酸激酶糖蛋白,定位于染色体 7p13.2-12.1 上,广泛表达于上皮细胞、间充质细胞和神经细胞等多种细胞表面^[5]。研究指出,表皮生长因子受体(EGFR)在包括卵巢癌在内的多种恶性肿瘤中过表达,其胞外片段还能以 sEGFR 的形式释放到血液中^[6],这为 sEGFR 作为卵巢癌的血清学标志物奠定了基础。红细胞分布宽度(RDW)是评估血液红细胞体积异质性的重要参数,主要用于贫血的诊断,在动脉粥样硬化、脑卒中及恶性肿瘤患者中 RDW 水平也会升高^[7]。本研究通过引入新兴指标 sEGFR,探讨其与常用指标 RDW 和 CA125 联合检测能否提升对卵巢癌的诊断效能,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 3 月在徐州医科大学附属医院就诊的 30 例卵巢癌患者作为卵巢癌组,年龄 34~75 岁,平均(55.00±9.01)岁。另选取 30 例卵巢囊肿患者作为卵巢良性肿瘤组,年龄 31~76 岁,平均(53.00±9.70)岁。选取同期 34 例健康体检女性作为健康对照组,年龄 35~72 岁,平均(54.00±5.40)岁。3 组年龄比较,差异无统计学意

义($P > 0.05$),具有可比性。卵巢癌及卵巢良性肿瘤患者纳入标准:(1)卵巢癌的确诊符合《卵巢癌诊疗规范(2018 年版)》相关标准;(2)均为初诊患者,且术前均未接受过放疗、化疗等相关治疗;(3)患者无肿瘤家族史。排除标准:(1)患有血液系统疾病或近 3 个月内有输血史;(2)患有其他恶性肿瘤;(3)患有糖尿病、心血管疾病、严重肝肾疾病;(4)处于疾病的急性炎症期。本研究经徐州医科大学附属医院医学伦理委员会批准,受试者均对本研究知情同意。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采集所有研究对象两管外周静脉血,1 管注入含乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝剂的采血管,约 2 mL,1 h 内检测 RDW;另一管注入含分离胶的生化采血管,3~4 mL,待血液完全凝固后,4 000 r/min 离心 10 min,分离血清置于-80 °C 冰箱,用于检测 CA125 和 sEGFR。

1.2.2 检测方法 采用迈瑞全自动血细胞分析仪 BC-5390 检测 RDW;采用罗氏 cobas e601 全自动电化学发光免疫分析仪检测血清 CA125 水平。采用北京义翘神州科技有限公司生产的酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测血清 sEGFR 水平。所有操作均严格按照仪器和试剂说明书进行,室内及室间质控均在控。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 和 GraphPad Prism 8.0 软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验;采用 Pearson 相关进行相关性分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线进行诊断效能评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 sEGFR、RDW 与 CA125 水平比较 卵巢癌组 sEGFR、RDW、CA125 水平明显高于卵巢良性肿瘤组和健康对照组,卵巢良性肿瘤组 CA125 水平

明显高于健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 sEGFR、RDW 和 CA125 水平与卵巢癌患者临床病理特征的关系 年龄 > 50 岁的卵巢癌患者 CA125 水平高于年龄 ≤ 50 岁的卵巢癌患者, Malpica 分级高级别卵巢癌患者 CA125 水平高于低级别患者, III~IV 期卵巢癌患者 RDW 和 CA125 水平均高于 I~II 期患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 sEGFR、RDW 和 CA125 水平与卵巢癌患者临床病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	n	sEGFR		RDW		CA125	
		水平 (pg/mL)	P	水平 (%)	P	水平 (U/mL)	P
年龄 (岁)							
≤ 50	11	273.24 \pm 29.57	0.162	13.86 \pm 0.91	0.386	687.56 \pm 87.55	0.027
> 50	19	287.49 \pm 38.17		14.22 \pm 1.15		2 230.37 \pm 188.46	
Malpica 分级							
低级别	8	274.77 \pm 26.86	0.606	13.51 \pm 0.94	0.073	125.34 \pm 21.29	< 0.001
高级别	22	284.98 \pm 38.25		14.30 \pm 1.05		2 224.43 \pm 167.73	
临床分期 (期)							
I~II	8	275.74 \pm 26.89	0.743	13.30 \pm 0.41	0.012	340.28 \pm 54.38	0.022
III~IV	22	284.64 \pm 38.33		14.38 \pm 1.09		2 146.27 \pm 151.45	

2.3 卵巢癌患者 sEGFR、RDW 与 CA125 水平的相关性分析 卵巢癌患者 sEGFR 水平与 CA125 水平呈正相关 ($r = 0.424, P = 0.020$), RDW 水平与 CA125 水平也呈正相关 ($r = 0.753, P = 0.011$)。

2.4 sEGFR、RDW 和 CA125 单独及联合检测对卵巢癌的诊断效能 sEGFR、RDW 和 CA125 联合检测诊断卵巢癌的曲线下面积 (AUC) 最大, 为 0.982, 高于各指标单独及任意两项指标联合检测, 见表 3 和图 1。

表 3 CA125、RDW 和 sEGFR 单独及联合检测对卵巢癌的诊断效能

项目	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95% CI
sEGFR	61.00	80.45	0.759	0.638~0.881
RDW	86.67	73.33	0.866	0.777~0.954
CA125	90.13	84.12	0.919	0.844~0.993
sEGFR+RDW	80.67	89.24	0.927	0.865~0.989
sEGFR+CA125	92.33	81.67	0.969	0.935~1.000
RDW+CA125	83.84	90.08	0.940	0.882~0.998
sEGFR+RDW+CA125	96.67	86.33	0.982	0.957~1.000

2.5 sEGFR、RDW 和 CA125 单独及联合检测鉴别诊断卵巢癌和卵巢良性肿瘤的效能 sEGFR、RDW 和 CA125 联合检测鉴别诊断卵巢癌和卵巢良性肿瘤的 AUC 最大 (0.927), 高于各指标单独及任意两项指

表 1 各组 sEGFR、RDW 与 CA125 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	sEGFR (pg/mL)	RDW (%)	CA125 (U/mL)
卵巢癌组	30	282.26 \pm 35.42	14.09 \pm 1.07	1 664.67 \pm 227.61
卵巢良性肿瘤组	30	265.89 \pm 16.60 ^a	12.74 \pm 0.76 ^a	33.35 \pm 7.57 ^a
健康对照组	34	262.86 \pm 12.03 ^a	12.08 \pm 0.54 ^a	18.20 \pm 2.36 ^{ab}

注: 与卵巢癌组比较, ^a $P < 0.05$; 与卵巢良性肿瘤组比较, ^b $P < 0.05$ 。

标联合检测, 见表 4 和图 2。

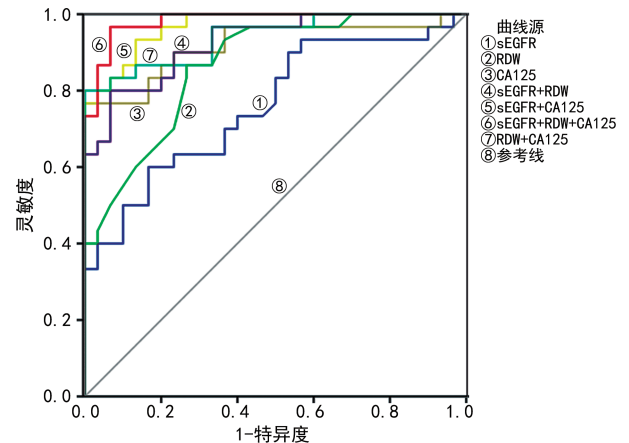


图 1 sEGFR、RDW 和 CA125 单独及联合检测诊断卵巢癌的 ROC 曲线

表 4 CA125、RDW、sEGFR 单独及联合检测鉴别诊断卵巢癌和卵巢良性肿瘤的效能

检测项目	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95% CI
sEGFR	53.48	77.29	0.724	0.592~0.885
RDW	82.95	70.59	0.814	0.704~0.923
CA125	87.54	74.71	0.868	0.779~0.957
sEGFR+RDW	77.46	82.53	0.847	0.754~0.940
sEGFR+CA125	76.76	83.24	0.901	0.814~0.988
RDW+CA125	81.35	80.12	0.909	0.839~0.978
sEGFR+RDW+CA125	90.67	82.09	0.927	0.853~1.000

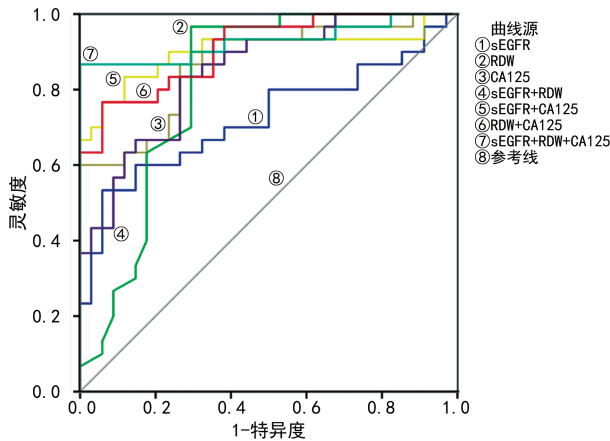


图 2 sEGFR、RDW 和 CA125 单独及联合检测鉴别诊断卵巢癌和卵巢良性肿瘤的 ROC 曲线

3 讨 论

RDW 作为反映红细胞体积分布的一个指标,常与红细胞平均体积联合,用于诊断不同类型的贫血。RDW 在肿瘤诊断和预后评估中也发挥着重要作用。杨焕等^[8]发现,卵巢癌患者的 RDW 水平较卵巢良性肿瘤患者明显升高,且晚期卵巢癌患者 RDW 水平升高更明显,这与本研究结果一致,提示 RDW 与卵巢癌的发生和进展密切相关,也提示其可能对良恶性卵巢肿瘤的鉴别诊断有一定的辅助作用。RDW 在卵巢癌中水平升高的具体机制尚不明确,有研究认为卵巢癌患者体内的慢性炎症和氧化应激反应加速了未成熟的红细胞释放入血,此外,卵巢癌患者由于消化功能或免疫功能受损,造成叶酸、维生素 B12、铁等营养物质流失,引起贫血,从而导致 RDW 水平升高^[9]。

由于 sEGFR 可以分泌入血,其作为肿瘤潜在标志物的价值愈加受到研究者的重视,有研究指出,在宫颈癌和胃癌中,患者 sEGFR 水平明显高于健康对照者^[10];在非小细胞肺癌中,患者 sEGFR 水平明显低于健康对照者^[11];而 TAS 等^[12]通过研究 55 例卵巢癌患者与 20 例健康女性的 sEGFR 水平发现,二者水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究显示,卵巢癌组 sEGFR 水平明显高于卵巢良性肿瘤组和健康对照组($P < 0.05$),但卵巢良性肿瘤组和健康对照组 sEGFR 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究与上述相关研究结果不一致,可能与研究人群的种族差异以及纳入样本量不同有关,因此结果仍需大样本的多中心临床研究加以验证。

本研究显示,sEGFR、RDW 及 CA125 联合检测诊断卵巢癌的效能最高,高于单独一项指标或任意两项指标联合检测。在鉴别诊断卵巢癌与卵巢良性肿瘤时,3 项指标联合检测的诊断效能也最高,提示将 3

项指标联合检测可提高对卵巢癌的诊断效能,并有助于卵巢癌与卵巢良性肿瘤的鉴别。

参考文献

- [1] BOUSSIOS S, KARIHTALA P, MOSCHETTA M, et al. Veliparib in ovarian cancer; a new synthetically lethal therapeutic approach[J]. Invest New Drugs, 2020, 38(1): 181-193.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.
- [3] TORRE L A, TRABERT B, DESANTIS C E, et al. Ovarian cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(4): 284-296.
- [4] KIM H, CHOI Y S, KIM J S, et al. Identification of serum biomarkers for diagnosis of endometriosis using multiplex immunoassays[J]. Reprod Sci, 2020, 27(5): 1139-1147.
- [5] HUTCHINSON R A, ADAMS R A, MCART D G, et al. Epidermal growth factor receptor immunohistochemistry: new opportunities in metastatic colorectal cancer[J]. J Transl Med, 2015, 7(13): 217.
- [6] MARAMOTTI S, PACI M, MANZOTTI G, et al. Soluble epidermal growth factor receptors (sEGFRs) in cancer: biological aspects and clinical relevance[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(4): 593.
- [7] 李泽源, 邓慧, 王毅, 等. 外周血红细胞体积分布宽度与缺血性脑卒中复发风险之间的关系研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(5): 428-431.
- [8] 杨焕, 周臣, 陆晓媛, 等. RDW、MPV 与血清 CA125 联合检测对卵巢良恶性肿瘤的鉴别作用[J]. 徐州医科大学学报, 2020, 40(2): 137-141.
- [9] 郭丽璇, 胡琼英, 付新刚, 等. RDW 和 CA125 联合应用对卵巢癌早期诊断的价值评价[J]. 现代预防医学, 2020, 47(6): 1079-1081.
- [10] OH M J, CHOI J H, KIM I H, et al. Detection of epidermal growth factor receptor in the serum of patients with cervical carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(12): 4760-4763.
- [11] LOCOCO F, PACI M, RAPICETTA C, et al. Preliminary evidence on the diagnostic and molecular role of circulating soluble EGFR in non-small cell lung cancer[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(8): 19612-19630.
- [12] TAS F, KARABULUT S, SERILMEZ M, et al. Increased serum level of epidermal growth factor receptor (EGFR) is associated with poor progression-free survival in patients with epithelial ovarian cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 73(3): 631-637.

(收稿日期:2021-11-16 修回日期:2022-03-08)