

· 论 著 ·

卵巢癌患者血清和肿瘤组织 CA125 和 SMRP 表达的临床意义*

毕波, 潘逸茹, 周慧敏, 姜文容, 甘洁民, 赵虎[△]
(复旦大学附属华东医院检验科, 上海 200040)

摘要:目的 探讨血清和肿瘤组织可溶性间皮素相关蛋白(SMRP)和糖类抗原 125(CA125)的表达水平对卵巢癌的临床意义。方法 用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测 82 例卵巢癌患者(A组)、76 例卵巢良性肿瘤组患者(B组)和 53 例健康妇女(C组)的血清 CA125 和 SMRP 水平,免疫组化检测卵巢组织中 CA125 和 SMRP 水平。1 年后测定卵巢癌的血清 CA125 和 SMRP 水平,分析各统计指标的相关性。结果 A 组 CA125 和 SMRP 阳性表达率明显高于 B 组。相对于 B 组和 C 组, A 组术前血清中 CA125 和 SMRP 水平上升显著($P < 0.05$); B 组术前血清中 CA125 水平高于 C 组($P < 0.05$);与 I、II 期比较,卵巢癌 III、IV 期术前患者的血清 CA125 和 SMRP 水平显著较高($P < 0.05$);与术前比较,术后 CA125 和 SMRP 水平明显降低($P < 0.05$)。出院 1 年后,与基本稳定患者相比,卵巢癌组中复发的患者血清 CA125 和 SMRP 水平明显上升($P < 0.05$)。对于诊断卵巢癌的敏感性和特异性,任何一项单独检测都不如结合血清 CA125 和 SMRP 检测。结论 CA125、SMRP 的联合检测对提高卵巢癌诊断的敏感性和特异性、早期诊断、病情监测与疗效评估具有重要价值。

关键词:卵巢癌; 血清; 可溶性间皮素相关蛋白; 糖类抗原 125

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.01.009

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)01-0022-03

Clinical significance of expression of SMRP and CA125 in serum and tumor tissues of patients with ovarian cancer

Bi Bo, Pan Yiru, Zhou Huimin, Jiang Wenrong, Gan Jiemin, Zhao Hu[△]

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract: Objective To explore the clinical significance of expression of soluble mesothelin related protein (SMRP) and carbohydrate antigen (CA125) in the serum and tumor tissues of the patients with ovarian cancer. **Methods** The preoperative and postoperative levels of SMRP and CA125 in serum and ovarian cancer tissues were detected in 82 patients with ovarian cancer (group A), 76 cases of benign ovarian tumor (group B) and 53 healthy women (group C) by using ELISA and the immunohistochemical method respectively. Serum levels of SMRP and CA125 in the ovarian cancer patients were measured after one year by ELISA. The correlation among the various statistical indexes was analyzed. **Results** The positive expression rates of SMRP and CA125 in the group A were significantly higher than those in the group B; compared with the group B and C, the preoperative serum level of CA125 and SMRP in the group A was significantly increased ($P < 0.001$); the preoperative serum CA 125 level in the group B was higher than that in the group C; compared with the stage I and II, the serum CA125 and SMRP in the stage III and IV of ovarian cancer were significantly increased ($P < 0.05$); compared with before operation, the postoperative SMRP and CA125 levels were significantly decreased ($P < 0.05$). After 1 year of discharge from hospital, compared with the basically stable patients, serum CA125 and SMRP levels in the patients with ovarian cancer recurrence were significantly increased ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity for diagnosing ovarian cancer, any single detection was inferior to the combination detection of CA125 and SMRP. **Conclusion** The combination detection of CA125 and SMRP has an important value for increasing the sensitivity and specificity of ovarian cancer diagnosis, early diagnosis, illness condition monitoring and effect evaluation.

Key words: ovarian cancer; serum; soluble mesothelin related protein; carbohydrate antigen 125

卵巢癌是一种常见的女性生殖系统恶性肿瘤,病死率居妇科恶性肿瘤的首位,卵巢癌早诊断、早治疗可以提高患者的生存时间,改善其预后。据统计,在明确诊断时有 70% 患者已到晚期,患者虽经临床上积极的治疗,但 5 年生存率不到 10%~30%^[1],主要原因是卵巢癌早期,患者没有出现典型的临床症状和表现,因此对于延长卵巢癌患者生存期来说,早诊断和早治疗具有重要的意义。在临床上,作为卵巢癌常用检测指标,糖类抗原 125(CA125)其敏感性和特异性较低^[2],使用 CA125 作为初次筛选的指标可能会产生漏诊和误诊。因此,迫切需要一种敏感性和特异性高的肿瘤标记物结合 CA125 使用。

间皮素(MSLN)是新发现的肿瘤细胞表面抗原,在正常组织中仅表达在体腔表面的间皮细胞,在恶性间皮瘤、胰腺癌及

卵巢癌等恶性肿瘤中表达。可溶性间皮素相关蛋白(SMRP)是 42~45 KDa 的蛋白质,为膜结合间皮素的蛋白水解产物^[3-4],是近年新发现的卵巢癌肿瘤标志物^[5-6]。

本项目联合 CA125 检测血清和肿瘤组织中 SMRP 的表达水平,评估其对卵巢癌诊断的敏感性和特异性,判断其在临床上的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择在华东医院和中山医院妇科于 2011 年 3 月至 2014 年 1 月行卵巢肿瘤切除手术的 211 例患者,征得患者同意,并签下同意书,依据术后病理结果分为卵巢癌组(A组)、卵巢良性肿瘤组(B组)和健康组(C组)。卵巢癌组 82 例(A组),平均年龄 58 岁,其中黏液性癌 18 例,浆液性癌 29 例,

* 基金项目:上海市卫生局科研项目(2011208)。 作者简介:毕波,女,副主任技师,研究方向为卵巢癌血清肿瘤标志物蛋白质组学及应用。 △ 通讯作者;E-mail:shliushaoyun@163.com。

浆液性混合上皮性癌 12 例,非上皮性恶性肿瘤 11 例,子宫内膜癌 12 例;按照 FIGO 分期法,卵巢恶性肿瘤 I~II 期 33 例,III~IV 期 49 例;在术前所有患者均未进行化疗和放疗。选择同期在华东医院和中山医院妇科收治的卵巢良性肿瘤 76 例(B 组),平均年龄 49 岁,其中卵巢子宫内膜异位囊肿 29 例,卵巢浆液性囊腺瘤 15 例,卵巢成熟畸胎瘤 14 例,卵巢黏液性囊腺瘤 13 例,卵泡膜细胞瘤 5 例。另外选择 53 例健康妇女为对照组(C 组),平均年龄 52 岁。

1.2 方法 所有患者在术前 1 天和术后 1 周的清晨采集空腹静脉血,检测血清 CA125 和 SMRP,用 3 000 r/min 离心血清 15 min,放在-70 ℃的冰箱内待测。使用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清中 CA125 和 SMRP 水平。按照 ELISA 的说明书对血清进行检测。在出院后 1 年对卵巢癌患者检测血清 CA125 和 SMRP。测定肿瘤组织中的 CA125 和 SMRP 蛋白,使用甲醛固定患者新鲜的肿瘤组织,脱水和石蜡包埋后,均按照操作说明书进行免疫组化染色。细胞膜上棕色颗粒说明其是 CA125 和 SMRP 的阳性细胞,对标本的染色程度和阳性细胞的百分比按照 Zheng 等^[7]的方法进行分级。一抗鼠抗人表皮素多克隆抗体(1:200 稀释),一抗鼠抗人 CA125 多克隆抗体(1:30 稀释),二抗辣根过氧化物酶标记羊抗鼠抗体(1:1 000 稀释)。

1.3 统计学处理 对所采集的数据均使用 SPSS17.2 统计软件进行数据分析。计量资料采用方差分析,使用 *t* 检验作组间比较;计数资料使用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者卵巢组织 CA125 和 SMRP 的表达 相对于 B 组,A 组 CA125 阳性率明显上升($P < 0.05$);相对于 B 组,A 组 SMRP 阳性率明显上升($P < 0.05$),见表 1。

表 1 CA125 和 SMRP 在 3 组患者卵巢组织中表达[n(%)]

组别	n	CA125/阳性	CA125/阴性	SMRP/阳性	SMRP/阴性
A 组	82	72(87.8)	10(12.2)	67(81.7)	15(18.3)
B 组	76	8(10.6)	68(89.4)	3(4.0)	73(96.1)
C 组	53	0(0.0)	53(100.0)	0(0.0)	53(100.0)

2.2 3 组患者血清 CA125 和 SMRP 表达情况 对于 B 组和 C 组,A 组术前血清 CA125 和 SMRP 水平显著变高($P < 0.05$);对于 I~II 期患者,III~IV 期卵巢癌患者血清 CA125 和 SMRP 水平显著变高($P < 0.05$);相对于术前的血清 CA125 和 SMRP 水平,术后其水平显著下降($P < 0.05$)。术前 B 组患者血清中的 CA125 水平大于 C 组($P < 0.05$),术后两组患者血清中的 CA125 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 3 组患者血清 CA125 和 SMRP 的表达情况($\bar{x} \pm s$)

组别	分类	CA125(U/mL)	SMRP(nmol/mL)
A 组	术前	198 ± 19.5	28.5 ± 8.9
	I~II 期	121 ± 31.2	19 ± 7.5
	III~IV 期	276 ± 21.2	37.5 ± 9.2
	术后	57 ± 11.2	8.2 ± 1.2
B 组	术前	23.8 ± 3.2	0.8 ± 0.2
	术后	9.1 ± 1.1	0.3 ± 0.1
	C 组	10.8 ± 2.3	0.1 ± 0.1

2.3 使用血清 CA125 和 SMRP 检测卵巢癌诊断的灵敏度和

特异度 检测血清 CA125 和 SMRP 水平,凡是高于正常都标记为阳性,以病理诊断作为标准。对于卵巢癌诊断的灵敏度和特异度,血清中联合检测 CA125 和 SMRP 都高于任何一项检测,见表 3。

表 3 血清 CA125 和 SMRP 对卵巢癌诊断的灵敏度和特异度

肿瘤标记物	n	灵敏度[% (n/n)]	特异度[% (n/n)]
CA125	211	85.5(71/83)	63.2(81/128)
SMRP	211	72.2(60/83)	55.5(71/128)
CA125+SMRP	211	95.2(79/83)	78.9(101/128)

2.4 患者出院 1 年后卵巢癌血清中的 CA125 和 SMRP 变化情况 卵巢癌患者出院后 1 年 26 例复发,78 例病情稳定。复发组的血清 CA125 和 SMRP 水平高于稳定组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 出院后 1 年卵巢癌组患者血清 CA125 和 SMRP 水平($\bar{x} \pm s$)

组别	CA125(U/mL)	SMRP(nmol/mL)
复发组	105.1 ± 11.2	8.7 ± 1.2
稳定组	0.3 ± 0.1	1.8 ± 0.9
<i>t</i>	6.451	5.421
<i>P</i>	0.031	0.039

3 讨 论

卵巢癌诊断一般使用血清 CA125 作为检测标志物,同时也是卵巢癌术后化疗疗效观察的重要指标^[8]。本研究显示,卵巢癌组血清 CA125 水平明显高于卵巢良性肿瘤组和健康对照组,但卵巢的其他疾病也会使血清 CA125 水平的升高,比如肝肿瘤、良性病变、乳腺肿瘤、子宫内膜异位症等疾病^[9],因此在卵巢癌的诊断中,血清 CA125 指标的变化存在着较高的假阳性率。寻找一种新的肿瘤标志物来提高卵巢癌诊断的灵敏性和特异性成为当务之急。

本研究检测了两组患者的 CA125 和 SMRP 水平,发现在卵巢癌组织中两种肿瘤标志物表达明显较高,与良性卵巢肿瘤组织比较差异性显著,而在卵巢疾病组织和良性卵巢肿瘤组织中 SMRP 呈低表达或不表达,与 Heather 等^[10]和 McIntosh 等^[11]报道的一致。Rump 等^[12]提示组织间皮素的表达与卵巢癌的病理类型及分化等级有关,Tajima K 等^[13]研究提示组织间皮素的表达在浆液性、子宫内膜样卵巢癌显著高于粘液性卵巢癌;临床手术病理分期 III~IV 期显著高于 I~II 期。本研究显示 A 组术前卵巢癌组的血清 CA125 和 SMRP 水平显著高于另外两组,符合不同病理性质卵巢组织的 CA125 和 SMRP 检测;在患者的卵巢癌 III~IV 期中 CA125 和 SMRP 表达高于患者卵巢癌 I~II 期;在术后卵巢癌组的血清 CA125 和 SMRP 水平下降显著,这与 Hassan 等^[14]对恶性间皮瘤和卵巢癌的研究结论相一致,提示其可作为手术后观察卵巢癌治疗效果的指标之一。

术后 1 年,相对于病情稳定患者,卵巢癌复发者两种肿瘤标志物表达均变高,作为评价监测复发情况和临床疗效的血清 CA125 和 SMRP 表达情况可以作为重要指标。本研究结果还提示在卵巢癌诊断中,单独使用 SMRP 特异性高于 CA125,但敏感性低于后者,而联合使用 CA125 和 SMRP 检测,相对于单

独使用 CA125 或 SMRP,敏感性、特异性进一步得到提高。

综上所述,为了提高卵巢癌诊断的敏感性和特异性,可以联合检测组织和血清中的 CA125 及 SMRP,其对于卵巢癌病情的监测、患者的早期诊断及治疗效果的评估具有重要意义。

参考文献

[1] Chase DM, Wenzel L. Health-related quality of Life in ovarian Cancer patients and its impact on clinical management[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2011, 11(4): 421-431.

[2] Abdel-Azeez H, Labib H, Sharaf SM et al HE4 and mesothelin: novel biomarkers of ovarian carcinoma in patients with pelvic masses[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2010, 11(3): 111-116.

[3] Chang K, Pastan I, Willingham M. Frequent expression of the tumor antigen CAK1 in squamous-cell carcinomas[J]. *Int J Cancer*, 2011, 51(6): 548-554.

[4] Scholler N, Fu N, Yang Y, et al. Soluble member(s) of the mesothelin/megakaryocyte potentiating factor family are detectable in sera from patients with ovarian carcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 96(2): 11531-11536.

[5] Schneider J, Hoffmann H, Dienemann H, et al. Diagnostic and prognostic value of soluble Mesothelin-Related proteins in patients with malignant pleural mesothelioma in comparison with benign asbestosis and lung Cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(11): 1317-1324.

[6] Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 108(2): 402-

408.

[7] Zheng SJ, Li YN. Toxicariocide a inhibits SGC7901 proliferation, migration and invasion via NFkB signaling[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(14): 1602-1609.

[8] 刘日旭,刘希龙,刘明开. 血清糖类抗原 125、糖类抗原 72-4 和糖类抗原 19-9 联合检测对卵巢癌的诊断价值[J]. *中国医疗前沿:上半月*, 2010, 5(15): 64-65.

[9] 徐凤亮,吴鹏,徐日. 血清肿瘤标记物与卵巢良恶性肿瘤的相关性分析[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2013(6): 2407-2410.

[10] Beyer HL, Geschwindt RD, Glover CL, et al. MESOMARK (TM): A potential test for malignant pleural mesothelioma[J]. *Clin Chem*, 2007, 53(4): 666-672.

[11] McIntosh MW, Drescher C, Karlan B, et al. Combining CA125 and SMR sera markers for diagnosis and early detection of ovarian carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 95(1): 9-15.

[12] Rump, Geschwindt RD, Glover CL, et al. MESOMARK: a potential test for malignant pleural mesothelioma[J]. *Clin Chem*, 2012, 53(4): 666-672.

[13] Tajima K, Hiram M, Shiomi K, et al. ERC/mesothelin as a marker for chemotherapeutic response in patients with mesothelioma [J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(6B): 3933-3936.

[14] Hassan KA, Sampson ML. Detection and quantitation of serum mesothelin, a tumor marker for patients with mesothelioma and ovarian Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 12(2): 447-453.

(收稿日期:2014-11-18)

(上接第 21 页)

区抗体具有免疫活性,已经申请专利。由于 AEG-1 蛋白在多种恶性肿瘤细胞中高表达,因此 AEG-1 单链可变区抗体不仅具备了单链可变区抗体的相对分子质量小、易透过血管壁、清除快等优点,还具备可与大多数肿瘤细胞结合的特性。以 AEG-1 单链可变区抗体作为载体,连接放射性核素、生物毒素、药物等就可以靶向性的杀伤肿瘤细胞^[11],并且在 AEG-1 SCFV 上标记上 FITC 就能准确定位肿瘤细胞的位置,因此本研究为 AEG-1 单链可变区抗体在肿瘤早期诊断、示踪及治疗的应用提供了一定的理论基础。

当然,本研究中制备的 AEG-1 单链可变区抗体的敏感性相比全链抗体还有一定的差距。因此,笔者将在后续的研究中继续筛选具有更高特异性和敏感性的 AEG-1 单链可变区抗体。

参考文献

[1] Brack-W ER. Astrocytes: HIV cellular reser voirs and important participants in neuropathogene-sis[J]. *AIDS*, 1999, 13(1): 122.

[2] Su ZZ, Kang DC, Chen Y, et al. Identification and cloning of human astrocyte genes displaying elevated expression after infection with HIV-1 or exposure to HIV-1 envelope glycoprotein by rapid subtraction hybridization, RaSH [J]. *Oncogene*, 2002, 21(22): 3592-3602.

[3] Li J, Zhang N, Song LB, et al. Astrocyte elevated gene-1 is a novel prognostic marker for breast Cancer progression and overall patient survival[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(11): 3319-3326.

[4] Yu CP, Chen K, Zheng HQ, et al. Overexpression of astrocyte ele-

vated gene-1 (AEG-1) is associated with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) progression and pathogenesis[J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(5): 894-901.

[5] Song I, Wu J, Zhang H, et al. Over-expression of AEG-1 significantly associates with tumour aggressiveness and poor prognosis in human non-small celllung Cancer[J]. *J Pathol*, 2009, 219(3): 317-326.

[6] Liu LP, Wu JE, Ying Z, et al. Astrocyte elevated gene-1 upregulates matrix metalloproteinase-9 and induces human glioma invasion[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(9): 3750-3759.

[7] Xia Z, Zhang N, Jin H, et al. Clinical significance of astrocyte elevated gene-1 expression in human oligodendrogliomas [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010, 112(5): 413-419.

[8] Chen W, Ke Z, Shi H, et al. Overexpression of AEG-1 in rena cell carcin0Ma and its correlation with tumor nuckar grade and progression[J]. *Neoplasma*, 2010, 57(6): 522-529.

[9] Emdad I, Lee SG. Astrocyte elevated gene-1(AEG-1): A multifunctional regulator of normal and abnormal physiology[J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 130(1): 1-8.

[10] Lee SG, Su ZZ, Emdad L, et al. Astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) is a target gene of oncogenic Ha-ras requiring phosphatidylinositol 3-kinase and c-Myc[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(46): 17390-17395.

[11] 徐黎明,任桂萍,尹杰超,等. 基于流式细胞术的 scFv 抗体库筛选技术的建立[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2013, 29(1): 65-68.

(收稿日期:2014-08-20)