

0.05; $r = -0.47, P < 0.05$), 而与 TG 无相关性。甲状腺功能亢进组 Hcy 与 FT3、FT4 间呈明显负相关 ($r = -0.58, P < 0.05; r = -0.51, P < 0.05$); Hcy 与 TC 水平呈明显正相关 ($r = 0.62, P < 0.05$), 而与 TG、叶酸、维生素 B₁₂ 无相关性。

3 讨 论

Hcy 是一种含硫基的氨基酸, 是蛋氨酸脱甲基后生成的主要中间代谢产物。Hcy 由体内甲硫氨酸经脱甲基等一系列反应, 以 VitB₆ 为辅因子转化为胱硫醚和半胱氨酸, 最后分解为丙氨酸、硫酸和水。另一途径是 Hcy 经过甲基化作用重新形成蛋氨酸参加蛋氨酸循环, 此过程需要叶酸和 VitB₁₂ 的参与。因此 B 族维生素 (VitB₆、VitB₁₂、叶酸) 是 Hcy 代谢中必要的辅助^[1-2]。

本研究结果显示甲状腺功能减退组 Hcy 水平明显升高, 与 FT3、FT4 间呈明显负相关 ($r = -0.65, P < 0.05; r = -0.46, P < 0.05$); 同时甲状腺功能减退组叶酸水平明显降低, Hcy 与叶酸、维生素 B₁₂ 呈负相关 ($r = -0.50, P < 0.05; r = -0.47, P < 0.05$)。甲状腺功能亢进组 Hcy 与 FT3、FT4 间呈明显负相关 ($r = -0.58, P < 0.05; r = -0.51, P < 0.05$); 而与叶酸、维生素 B₁₂ 无相关性。说明甲状腺功能减退时代谢率降低, 胃酸分泌减少, 肠道吸收功能不良, 可造成叶酸、维生素 B₁₂ 缺乏, 使 Hcy 代谢受阻, 而致 Hcy 堆积。甲状腺功能减退时, 转甲基酶的诱导生成减少也影响 Hcy 甲基化, 使 Hcy 水平升高。

同时本试验测定甲状腺功能异常患者 TC 水平, 甲状腺功能减退患者 TC 水平明显降低 ($P < 0.05$), 而甲状腺功能亢进患者 TC 水平明显升高 ($P < 0.05$), 血浆 Hcy 与甲状腺功能异常患者 TC 呈正相关 ($r = 0.41, P < 0.05; r = 0.62, P < 0.05$)。说明血清中 TC 水平受甲状腺激素的调节, 甲状腺激素能促进甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMGCoA) 还原酶的合成, 使 TC 合成增多, 但同时又促进 TC 转变为胆汁酸, 增加 TC 的转化, 而且此作用强于前者, 故当甲状腺功能减退时, 血清 TC 的转化减慢, 从而血 TC 水平升高, 甲状腺功能亢进时, TC 转化加速, 水平下降。

许多研究已证实, 高同型半胱氨酸血症是致心脑血管疾病的独立危险因素^[2], 血浆 Hcy 较高的国家如芬兰和冰岛心血管疾病发病率明显高于血浆 Hcy 较低的国家如西班牙、法国和日本等^[3], 并且血浆 Hcy 每下降 3 μmol/L 则缺血性心脏病

• 临床研究 •

发病率下降 16%, 深静脉血栓形成发病率下降 25%, 脑卒中发病率下降 24%^[4], 其机制与血管内皮损伤, 血管平滑肌细胞增殖和迁移, 促血小板凝集, 增加纤维蛋白酶原生成等有关^[5]。甲状腺功能减退患者心脑血管疾病发生率较健康人群高 2 倍, 可能与高同型半胱氨酸血症和高脂血症有关^[6-10]。因此对于甲状腺功能异常患者监测 Hcy 对降低心脑血管疾病发病率具有重要意义。

综上所述, 甲状腺功能减退患者血浆 Hcy 水平较高, 因此积极应用叶酸等方法降低 Hcy^[9], 从而有助于降低冠心病、脑卒中及深静脉血栓形成的风险, 进一步的研究有待深入。

参考文献

- [1] Stella G, Spada RS, Calabress S, et al. Association of thyroid dysfunction with vitamin B₁₂, folate and plasma homocysteine levels in the elderly: a population-based study in sicily[J]. Clin Chem Lab Med, 2007, 45(2): 143-147.
- [2] 李杨. 高血压病患者血浆同型半胱氨酸水平与缺血性脑卒中相关性研究[J]. 中国医药, 2011, 6(10): 1265.
- [3] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease evidence on causality from a meta-analysis[J]. Br Med J, 2002, 325(774): 1202-1206.
- [4] Alfthan G, Aro A, Gey KF. Plasma homocysteine and cardiovascular disease mortality[J]. Lancet, 1997, 48(1): 349-397.
- [5] Morris MS, Bostom AG, Jacques PF, et al. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey[J]. Atherosclerosis, 2001, 155(1): 195-200.
- [6] 朱建一. 老年甲状腺功能异常者高半胱氨酸测定的临床意义[J]. 临床检验杂志, 2008, 26(5): 378-379.
- [7] 方玉才, 邢小中, 蒋洪平, 等. 脑梗死患者治疗前后血浆同型半胱氨酸的变化[J]. 检验医学, 2008, 23(2): 190-192.
- [8] 马剑平. 高血压患者同型半胱氨酸与卒中关系的前瞻性研究[J]. 中华内科杂志, 2015, 32(1): 296-301.
- [9] 李刚. 叶酸联合维生素 B₁₂ 对高血压伴高同型半胱氨酸血症患者颈动脉硬化的影响[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(1): 182-184.
- [10] 吕海宏. 同型半胱氨酸体内代谢及调节的研究[J]. 当代医学, 2015, 21(1): 9-14.

(收稿日期: 2015-10-29)

联合检测血清 HE4 和 CA125 对卵巢癌患者的临床诊断价值探讨

雷震山¹, 高 鹏¹, 吴金斌²

(1. 广东省深圳市保健委员会办公室检验科, 广东深圳 518020; 2. 北京大学深圳医院检验科, 广东深圳 518036)

摘要:目的 探讨血清人附睾蛋白 4(HE4)和 CA125 联合检测在卵巢癌诊断中的临床价值, 为卵巢癌的临床治疗提供依据。**方法** 采用化学发光法对 97 例卵巢癌患者术前、术后, 71 例卵巢肿瘤良性患者和 100 例健康对照组血清 HE4 和 CA125 水平进行了检测。**结果** 卵巢癌患者术前血清 HE4 和 CA125 水平高于健康对照组和卵巢良性肿瘤组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 卵巢癌患者术后 1 个月血清 HE4 和 CA125 水平较术前明显下降 ($P < 0.05$); HE4 诊断卵巢癌的敏感度 (89.7%)、特异度 (93.0%) 及阳性率 (86.6%) 均高于 CA125, HE4 联合 CA125 检测的敏感度及阳性率要高于单一检测 ($P < 0.05$), 特异度低于二者的单独检测。**结论** HE4 作为诊断卵巢癌的血清特异标志物, 其对卵巢癌的诊断价值高于 CA125; 两者联合检测对卵巢癌的诊断效果更好, 有助于良、恶性肿瘤的鉴别诊断、评价手术疗效和病情变化。

关键词: 人附睾蛋白 4; 卵巢癌; 临床价值

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.04.051

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)04-0544-03

卵巢是目前妇科常见且病死率较高的恶性肿瘤之一, 其 发病率仅次于宫体癌及宫颈癌, 在女性生殖系肿瘤中居第 3

位^[1]。由于卵巢深藏于盆腔, 恶变早期无特异性症状, 早期诊断率仅 30% 左右, 超过 70% 的患者确诊时已是晚期, 并且已经扩散到其他器官, 所以提高卵巢癌的早期诊断水平对提高其治愈率具有重要的临床意义。血清肿瘤标志物的检测在癌症的诊断、疗效监测及预后评估等具有广泛的应用, CA125 是用于卵巢癌诊断中最常用的肿瘤标志物, 但由于 CA125 在月经期和一些盆腔良性疾病中也有升高, 因而限制了它在临床的应用。人附睾蛋白 4 (HE4) 是一种新发现的肿瘤标志物, 对辅助卵巢癌的早期诊断、鉴别诊断、治疗监测、预后评估中具有重要意义^[2]。本研究采用化学发光法测定血清 HE4 和 CA125 水平, 探讨联合检测血清 HE4 和 CA125 水平对诊断卵巢癌的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2015 年 5 月北京大学深圳医院妇科收治的住院卵巢癌患者, 对良性肿瘤患者和恶性肿瘤患者进行筛选, 要求入选病例手术前未接受任何激素治疗, 无合并其他器官肿瘤, 经筛选最后纳入研究的 97 例卵巢癌患者作为卵巢癌组, 均经手术和术后病理的确诊。根据国际妇产科病理学会组织分类及诊断标准, 其中浆液性腺癌 39 例, 子宫内膜样腺癌 20 例, 黏液性腺癌 19 例, 其他卵巢上皮细胞癌包括混合型 8 例, 透明细胞癌 5 例, 未分化癌 6 例, 平均年龄 (55.6 ± 17.4) 岁。选取同期在北京大学深圳医院妇科住院治疗的 71 例患者, 术后经病理诊断为卵巢良性肿瘤 (良性卵巢肿瘤组), 其中卵巢巧克力囊肿 31 例、卵巢单纯性囊肿 19 例、卵巢成熟型囊性畸胎瘤 13 例、纤维瘤 8 例, 平均年龄 (53.7 ± 13.7) 岁。另外选取同期在北京大学深圳医院健康体检中心女性体检健康者 100 例作为健康对照组, 平均年龄 (50.4 ± 9.4) 岁。健康对照组无糖尿病、肺结核、高血压等内科慢性病史, 心肺功能及肝、肾正常, 经 B 超检查无乳腺及卵巢肿块, 家族中无肿瘤病史。上述各组研究对象在体质量指数、年龄方面比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法 晨起采集肘静脉血 3 mL, 室温静置 1 h 左右, 以 4 000 r/min 离心 5 min, 即时分离血清 -70 °C 冻存待测。采用化学发光法测定血清 HE4 和 CA125 水平, 测定仪器为雅培 I2000 化学发光仪, 测定试剂为雅培原装配套试剂。

1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 对所得数据进行统计学分析, 各组计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料采用 t 检验, 组间比较采用单因素方差分析, 组内比较采用 t 检验 (术前、术后比较采用配对 t 检验), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组人群血清 HE4 和 CA125 水平比较 卵巢癌组术前 HE4 和 CA125 水平明显高于良性卵巢肿瘤组和健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 卵巢癌组术后 1 个月 HE4 和 CA125 水平明显低于卵巢癌组术前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组人群血清 HE4 和 CA125 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HE4 (pmol/L)	CA125 (U/L)
卵巢癌组			
术前	97	257.11 ± 116.54	207.4 ± 33.6
术后 1 个月	97	136.47 ± 51.12 [#]	97.2 ± 14.9 [#]
良性卵巢肿瘤组	71	43.55 ± 21.27 [*]	17.1 ± 9.1 [*]
健康对照组	100	42.24 ± 19.16 [*]	16.9 ± 7.2 [*]

*: $P < 0.05$, 与卵巢癌组术前比较; #: $P < 0.05$, 与卵巢癌组术前比较。

2.2 血清 HE4 和 CA125 单独和联合检测对卵巢癌的诊断价值 卵巢癌组单独检测 HE4 的敏感度、特异度和阳性率均高于 CA125, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); HE4 和 CA125 联合检测敏感度、阳性率高于单独检测, 特异度低于二者的单独检测结果, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 血清肿瘤标志物单独与联合检测结果比较 (% , n/n)

血清肿瘤标志物	敏感度	特异度	阳性率
HE4	89.7(87/97) ^{*#}	93.0(159/171) ^{*#}	86.6(84/97) ^{*#}
CA125	82.5(80/97) [#]	86.0(147/171) [#]	81.4(79/97) [#]
HE4 和 CA125	94.8(92/97)	84.8(145/171)	92.8(90/97)

*: $P < 0.05$, 与 CA125 比较; #: $P < 0.05$, 与 HE4 和 CA125 联合检测结果比较。

3 讨论

卵巢癌是严重危及女性生命健康的主要肿瘤, 全世界范围内每年约有 190 000 例新卵巢癌病例, 并且每年约有 114 000 例死亡, 由于卵巢癌发病隐匿, 70% 病例确诊时已属晚期, 临床调查显示, 即使采用手术或化疗, 患者远期生存率也不容乐观, 有研究显示, 卵巢癌 5 年生存率仅为 25.7%, 而早期卵巢癌患者的 5 年生存率可达 90%, 因此对卵巢的早期诊断、早期治疗是改善预后的关键^[3]。肿瘤标志物的检查, 不仅创伤小、方便简单并且可以弥补早期超声检查因病灶小、主观性强而漏诊的缺点。

HE4 最早由 Kirchoff 等^[4]于 1991 年首次在人附睾远端上皮细胞中发现的, HE4 基因又名 WFDC2, 是一种编码含有乳清酸型 4 个二硫键核心域 (WFDC) 的分泌型蛋白质, 该基因位于人染色体 20q12-13.1, 全长约 12 kb, 由 4 个内含子和 5 个外显子组成, 存在多种剪切方式, 编码分泌小分子蛋白。经证实 HE4 在正常生殖系统、肾脏远曲小管、上呼吸道、乳腺上皮呈低表达, 此外在其他一些组织的导管和腺上皮也有表达, 但是正常卵巢组织上皮无表达^[5]。在卵巢癌、移行细胞癌、肾癌、乳腺癌、胰腺癌和消化系统肿瘤均有不同程度的表达, 尤以卵巢癌最为明显, 并于 2002 年被证实为卵巢癌血清标志物。多项研究表明 HE4 在卵巢上皮性癌 (EOC) 尤其是浆液性和子宫内膜样 EOC 中的阳性率高达 90% ~ 100%^[6]。Moore 等^[7]发现 HE4 是鉴别卵巢癌和卵巢良性疾病的最佳标志物。

CA125 是目前临床上广泛用于卵巢癌诊治的肿瘤标志物, 对卵巢癌的辅助诊断、治疗效果评估和预后监测都得到了公认。但由于 CA125 在上皮卵巢良性肿瘤、正常卵巢组织表面和上皮性癌组织中均有不同程度的表达, 并且在一些其他癌症如乳腺癌、肺癌和消化道的肿瘤中也会有一定程度的升高^[8], 同时在卵巢癌的 I ~ II 期敏感度较低, 仅为 50%, 因此, 应用 CA125 诊断假阳性率高、特异度低, 限制了它在临床中的应用。

本研究表 1 显示, 卵巢癌组术前血清 HE4 (257.11 ± 116.54) pmol/L 和 CA125 (207.4 ± 33.6) U/L 水平明显高于健康对照组和卵巢良性肿瘤组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明 HE4 在卵巢癌中高表达, 而在正常组织和卵巢良性肿瘤组织中为低表达, HE4 可作为诊断卵巢癌的特异肿瘤标志物, 与闫先侠等^[9]报道相一致, Lu 等^[10]研究表明 HE4 可影响表皮生长因子受体蛋白激酶信号通路, 从而促进肿瘤的黏附、迁徙及肿瘤生长。卵巢癌组术后 1 个月 HE4 和 CA125 水平明显低于恶性卵巢癌组术前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明 HE4 和 CA125 可用于卵巢癌的治疗监测和预测复发, 有研究显示 HE4 下降, 与卵巢癌患者的病情发展变化具

有良好的依从性^[11]。

临床上肿瘤标志物的合理应用是联合检测,表 2 显示卵巢癌组单独检测 HE4 的敏感度、特异度和阳性率分别为 89.7%、93.0% 和 86.6% 均高于 CA125 的检测结果,差异有统计学意义($P < 0.05$),卵巢癌组血清 HE4 和 CA125 联合检测的特异度低于二者的单独检测结果,差异有统计学意义($P < 0.05$),而阳性率、敏感度高于二者单独检测的结果,与欧健等^[12]报道相一致,提示 HE4 是一种比 CA125 具有更高阳性率、特异度和敏感度的肿瘤标志物,与 CA125 联合检测可进一步提高对卵巢癌诊断的敏感度和特异度,有较大的临床价值。

总之,血清 HE4 水平对鉴定上皮性卵巢恶性肿瘤具有肯定价值,在疾病初期无症状表现的阶段,敏感度明显优于 CA125,对其进行动态监测有助于评价手术疗效和病情变化。与 CA125 联合检测可进一步提高对卵巢癌诊断的敏感度和阳性率,对卵巢癌的早发现、早诊断、早治疗有重要的临床意义,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 涂晓波,徐冬梅.人附睾蛋白 4 与糖类抗原 CA125、CA199 联合测定对卵巢癌的诊断价值[J].中国卫生检验杂志,2014,24(1):90-94.

[2] 宋晓玲,李青,杨毓琴.人附睾蛋白 4 在卵巢癌中的进展[J].现代生物医学进展,2011,11(18):3583-3585.

[3] 周萍,袁建林,马秀萍,等.上皮性卵巢癌患者手术及化疗前后血清中人附睾蛋白 4 和糖类抗原 125 的变化[J].中国肿瘤临床与康复,2014,21(5):531-533.

[4] Kirchhoff C, Habben I, Lvell R, et al. A major human epididy-

mis-spe-cific cDNA Encodes a protein with sequence homology to extracellu- lar proteinase inhibitors[J]. Biol Reprod,1991,45(2): 350-357.

[5] Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumor marker gene HE4 (WFDC 2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms[J]. Oncogene, 2002,21(17):2768-2773.

[6] 邹姝丽,崔恒.人附睾分泌蛋白 4 在卵巢癌诊断中的应用[J].中国实用妇产科和产科杂志,2011,27(1):66-69.

[7] 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.

[8] 霍怡杉,黄艳春,王飞.人附睾蛋白 4 与 ca125 联合检测在卵巢癌中的诊断价值[J].检验医学与临床,2014,11(1):68-70.

[9] 闫先侠,孙晓,张华,等.血清人附睾蛋白 4 联合 CA125 检测在卵巢癌诊断中的应用[J].现代检验医学杂志,2015,30(1):134-136.

[10] Lu R, Sun X, Xiao R, et al. Human epididymis protein4 (HE4) plays a key role in ovarian cancer cell adhesion and motility[J]. Bionchem Biophys Res Commun,2012,419(2):274-280.

[11] 史文静,韩西群,徐晓明,等.血清人附睾蛋白 4 在卵巢癌诊断中的作用[J].实用医学杂志,2012,28(5):759-761.

[12] 欧健,张晓霞,王翠翠,等.血清人附睾蛋白 4 的检测及其在卵巢癌诊断中的意义[J].吉林大学学报:医学版,2010,36(3):543-545.

(收稿日期:2015-11-22)

• 临床研究 •

SAA、CRP、WBC 指标联合检测对儿童早期病毒感染性疾病的诊断价值

杨德平^{1,2}

(1.上海市浦东新区周浦医院检验科,上海 201318;2.上海同济大学医学院临床医学系,上海 200092)

摘要:目的 通过联合检测儿童患者血中血清淀粉样蛋白 A(SAA)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞(WBC)水平,探讨其对儿童早期病毒感染性疾病的诊断价值。**方法** 采用回顾性调查研究设计方法,在 2015 年 1~5 月抽取上海市浦东新区周浦医院门诊或入院儿童患者 450 例(包括 242 例病毒感染组、208 例细菌感染组)及 76 例健康对照组,检测其血中 SAA、CRP 和 WBC 的水平,对结果进行统计分析。**结果** 3 项指标中,SAA 在儿童病毒感染中的表达明显升高,而 CRP 和 WBC 在儿童病毒感染中的表达升高不明显,各组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。与细菌感染组相比,病毒感染组儿童血中 SAA 浓度中位数水平为 37 mg/L ($Z = -3.074, P = 0.002$)、CRP 浓度中位数水平为 7 mg/L ($Z = -2.502, P = 0.012$)和 WBC 中位数水平为 $8.07 \times 10^9/L$ ($Z = -2.676, P = 0.007$)。SAA 明显升高,CRP 和 WBC 偏低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。受试者工作特征曲线(ROC)分析发现,SAA、CRP、WBC 的曲线下面积分别为 0.712、0.552、0.582,当 SAA 的 cut-off 值为 8.27 mg/L 时,敏感度、特异度分别为 82.6%、57.4%;当 CRP 的 cut-off 值为 6.40 mg/L 时,敏感度、特异度分别为 84.3%、46.5%;当 WBC 的 cut-off 值为 $8.21 \times 10^9/L$ 时,敏感度、特异度分别为 61.2%、54.2%。**结论** SAA、CRP、WBC 联合检测相比单独的 WBC 或 CRP 检测及联合 WBC 和 CRP 检测可以更有效、更全面、更快速的提高儿童病毒性感染性疾病的检出率。SAA 作为新的感染指标可为儿童病毒性感染性疾病的早期辅助诊断和鉴别诊断提供有用的参考信息,为临床医生提供更敏感的诊断依据。

关键词:血清淀粉样蛋白 A; C 反应蛋白; 白细胞; 儿童病毒性感染性疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.04.052

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)04-0546-03

感染性疾病是儿童发病率最高的一类疾病,无论是细菌性感染疾病还是病毒性感染疾病都严重威胁儿童健康,是导致儿童死亡的主要原因之一,全面地早期诊断和及时治疗感染性疾病对其预后尤为重要^[1-2]。早期的病毒感染,通常不表现出特征性的临床症状,临床上很难判断。因此,早期预测病毒感染,可对儿童患者合理地实施抗感染治疗,能明显改善儿童患者的

预后。一个时期以来,在联合检测血白细胞(WBC)和 C 反应蛋白(CRP)应用于儿童感染性疾病的诊断,已被临床普遍接受,但同时结合血清淀粉样蛋白 A(SAA)测试早期儿童病毒性感染疾病报道很少。为此,本研究对 526 例儿童患者同时检测 SAA、CRP、WBC 水平,并进行相关联的统计学分析,旨在探讨与评价该 3 项指标联合检测对儿童早期病毒性感染性疾病的诊