

· 论 著 ·

探讨血清 HE4、CA125 与 TSGF 检测对卵巢癌诊断的价值

李楠, 姚亚超, 李亚红, 张珍, 李泽泳, 邱厚匡, 严芳
(广东省第二人民医院检验医学部, 广东广州 510317)

摘要:目的 探讨血清人附睾上皮分泌蛋白(HE4)、糖类抗原 125(CA125)和肿瘤特异性生长因子(TSGF)检测在卵巢癌诊断中的价值。方法 采用 ELISA 法检测 HE4、化学发光法检测血清 CA125,全自动生化法检测 TSGF 水平。采集 85 例卵巢癌患者、60 例卵巢良性肿瘤患者及 55 例健康体检者血清,分析各标志物单项和联合检测对卵巢癌的诊断价值。结果 卵巢癌患者血清 HE4、CA125 和 TSGF 水平均明显高于卵巢良性疾病患者组和健康对照组($P < 0.05$),HE4、CA125 和 TSGF 在卵巢癌组的阳性检出率分别为 64.7%、72.9%和 77.6%,与良性卵巢肿瘤组和健康对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在卵巢癌单项标志物检测中,血清 TSGF 的灵敏度(77.8%)优于 CA125、HE4;而血清 HE4 的特异度最高。HE4 和 TSGF 联合检测的约登指数最高(64.8%)。血清 HE4、TSGF 联合检测对卵巢癌诊断的敏感度和阴性预测值均高于单项检测,分别为 88.2%、82.1%,且高于 HE4、CA125 联合检测。结论 在卵巢癌的早期诊断中血清 HE4、TSGF 联合检测比血清 HE4、CA125 联合检测更有意义。

关键词:人附睾上皮分泌蛋白 4; 糖类抗原 125; 肿瘤特异性生长因子; 卵巢癌; 约登指数

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.01.026

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)01-0060-03

Value of serum HE4, CA125 and TSGF detection in diagnosis of ovarian cancer

Li Nan, Yao Yachao, Li Yahong, Zhang Zhen, Li Zeyong, Qiu Houkuang, Yan Fang

(Experimental Center, Guangdong Provincial Second People's Hospital, Guangzhou, Guangdong 510317, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of human epididymis secretory protein4 (HE4), carbohydrate antigen (CA125) and tumor specific growth factor (TSGF) in the diagnosis of ovarian cancer. **Methods** Serum was collected from 85 cases of ovarian cancer, 60 cases of benign ovarian tumor and 55 individuals undergoing healthy physical examination. Serum HE4 level was determined by ELISA, serum CA125 level was measured by CLIA and the TSGF level was detected by the automatic biochemical assay. The diagnostic values of single marker detection and their combined detection were analyzed. **Results** Serum HE4, CA125 and TSGF expression levels in the patients with ovarian cancer were significantly higher than those in the patients with benign ovarian diseases and healthy controls ($P < 0.05$). The positive rates of serum HE4, CA125 and TSGF in the ovarian cancer group were 64.7%, 72.9% and 77.6% respectively, which showing the statistical difference compared with those in the benign ovarian tumor group and the healthy control group. In the detection of single marker, the sensitivity of serum TSGF (77.8%) was superior to that of CA125 and HE4, while the specificity of serum HE4 was highest. The Youden index for the combination detection of HE4 and TSGF was highest (64.85%). The sensitivity and negative predict value of the combination detection of HE4 and TSGF for diagnosing ovarian cancer were higher than those of the single marker detection, which were 88.2% and 82.1% and higher than those of the combination detection of HE4 and CA125. **Conclusion** Compared with the combination detection of HE4 and CA125, the combination detection of HE4 and TSGF has more significance in the early diagnosis of ovarian cancer.

Key words: human epididymis secretory protein4; carbohydrate antigen; tumor specific growth factor; ovarian cancer; Youden index

卵巢癌在妇科肿瘤中发病率仅次于宫颈癌和子宫体癌居第三位,而其致死率却占据首位^[1]。近年来,卵巢癌的发病率呈上升趋势^[2-3]。然而卵巢癌患者早期症状不明显,就诊时超过 70% 患者已为临床晚期。卵巢癌早期治疗,其 5 年生存率可达 92%,然而晚期的卵巢癌 5 年生存率不足 50%^[4]。因此卵巢癌的早期诊断与早期治疗是改善预后的关键。人附睾上皮分泌蛋白(HE4)是近年发现的新肿瘤标志物。2003 年 Hellstrom^[5]发现 HE4 敏感度与血清糖类抗原 125(CA125)相当,而特异度更高,可作为卵巢恶性肿瘤的血清肿瘤标志物。肿瘤特异性生长因子(TSGF)作为一种广谱肿瘤标志物,在肿瘤早期辅助诊断、监测肿瘤复发和转移方面得到了公认并广泛应用于临床^[6-7]。本研究分析了包括卵巢恶性肿瘤患者、卵巢良性肿瘤患者和正常妇女在内的 200 例血清标本中的 CA125、

HE4 和 TSGF 水平,评估单项和联合检测在卵巢癌中的诊断价值,提高卵巢癌的早期诊断率。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选择本院 2012 年 12 月至 2014 年 10 月妇科肿瘤住院患者标本,按术后病理结果分为卵巢癌组和良性卵巢肿瘤组。卵巢癌组 85 例,年龄 26~73 岁,平均 52.6 岁。卵巢良性肿瘤组 60 例,年龄 16~57 岁,平均 41.0 岁。另外选择 50 例健康对照,为本院体检中心体检合格的健康妇女,年龄 20~65 岁,平均 49.1 岁,均无心、肝、脾、肺、胃等重要脏器疾患,肝、肾功能试验均正常,无肿瘤史以及家族史。

1.2 方法 所有对象均清晨空腹静脉采血并及时分离血清,置 -20 °C 保存,统一实验。应用化学发光法检测血清 CA125 水平,仪器为罗氏 COBAS6000systemE601 免疫分析仪,试剂

为其配套原装试剂;应用酶联免疫吸附方法定量分析血清 HE4 浓度,检测试剂盒由瑞典康乃格公司生产,最后用 PB-940 多功能微孔板分析仪读数进行定量分析。TSGF 应用化学比色法测定,仪器为日立 7180 型全自动生化分析仪。严格按照试剂及仪器操作说明书操作,并同时做室内质控,质控结果在控。CA125 的参考值范围是 0~35 IU/L;HE4 的参考值范围是 0~150 pmol/L;TSGF 的参考值范围是 0~71 U/mL。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组受试者 3 项指标比较 健康对照组、卵巢良性肿瘤组和卵巢癌组的 HE4、CA125 和 TSGF 检测结果见表 1。卵巢癌组 HE4、CA125 和 TSGF 水平明显高于其他两组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 血清 HE4、CA125 和 TSGF 分别单项及联合检测对卵巢

癌的诊断效果评价 结果显示,单项检测时,TSGF 的敏感度最高为 77.6%,而 HE4 为 72.9%,CA125 为 64.7%。在特异度方面,HE4 为 90.0%,明显高于 CA125(75.0%)和 TSGF(78.3%)。约登指数最高的是 HE4、TSGF 联合检测为 64.8%。而 HE4、TSGF 联合检测的敏感度、阴性预测值均高于单项检测,经统计学分析,差异均有统计学意义($P < 0.05$),HE4、TSGF 联合检测的敏感度和阴性预测值均高于 HE4、CA125 联合检测。HE4+CA125+TSGF 3 项联合检测敏感度略高 HE4、TSGF 2 项检测,但阴性预测值不及 HE4、TSGF 两项检测,见表 2。

表 1 各组血清 HE4、CA125 水平比较

组别	<i>n</i>	HE4(pmol/L)	CA125(IU/L)	TSGF(U/ml)
卵巢癌组	85	365.5±172.9 [△]	485.6±362.5 [△]	101.5±23.5 [△]
卵巢良性肿瘤组	60	60.9±42.2	37.2±33.9	60.8±13.2
健康对照组	55	49.3±34.9	11.8±7.2	58.5±8.5

与良性卵巢肿瘤组和健康对照组比较,△: $P < 0.05$ 。

表 2 血清 HE4、CA125 和 TSGF 联检对卵巢癌诊断效果评价

项目	HE4		CA125		TSGF		HE4+CA125		HE4+TSGF		HE4+CA125+TSGF	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
卵巢癌(<i>n</i>)	55	30	62	23	66	19	70	15	75	10	76	9
良性卵巢肿瘤(<i>n</i>)	6	54	15	45	13	47	16	44	14	46	20	40
敏感度(%)	64.7		72.9		77.6		82.4		88.2 [△]		89.4	
特异度(%)	90.0		75.0		78.3		73.3		76.6		66.7	
阳性预测值(%)	90.2		80.5		83.5		81.4		84.3		79.1	
阴性预测值(%)	64.3		66.2		71.2		74.6		82.1 [△]		81.6	
准确率(%)	75.2		73.8		77.9		78.6		83.4		80.0	
约登指数(%)	54.7		47.9		55.9		55.7		64.8		56.1	

△: $P < 0.05$,与 HE4、CA125 和 TSGF 单项比较。

3 讨论

目前,CA125 被广泛地应用于卵巢癌的早期诊断,它的升高在 I 期卵巢癌患者的检出率仅为 50%,而在 II~IV 期的检出率可高达 90%~94%^[8]。但是 CA125 在某些良性疾病如子宫内膜异位症、卵巢囊肿、月经期、盆腔炎等也出现升高^[9],且这种假阳性通过影像学不容易排除。所以,作为诊断早期卵巢癌的标志物,CA125 的特异度还是不足的,迫切需要一种敏感度和特异度较强的标志物来辅助 CA125 或替代其提高卵巢癌的诊断水平^[10]。

TSGF 是恶性肿瘤形成和生长时促进肿瘤及周边毛细血管增殖并释放到外周血液中的一类小分子肽,在肿瘤形成早期就能明显升高,对恶性肿瘤的诊断意义重大^[11]。本文显示,TSGF 在卵巢恶性肿瘤的早期筛查中具有重要价值,与 HE4 联合检测对卵巢癌的早期诊断意义更大。

HE4 基因最早是由 Kirchhoff 等^[12]在人附睾上皮细胞中发现的,定位于染色体 20q12~13.1 上,全长只有 12 kb 左右,编码的蛋白质被认为是附睾特有的、与精子成熟有关的蛋白质。正常卵巢组织内不表达 HE4 蛋白,而卵巢癌组织内 HE4 蛋白高表达。本实验结果表明,HE4 单项检测鉴别良、恶性卵巢肿瘤的能力优于 CA125 和 TSGF 单项检测。在诊断卵巢癌时,HE4、CA125 和 TSGF 在卵巢癌组的水平与卵巢良性肿瘤组和健康对照组比较均有显著的升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。TSGF 的敏感度最高,HE4 在特异度方面最强,约登指数最高的是

HE4、TSGF 联合检测,为 64.8%。血清 HE4、TSGF 联合检测和血清 HE4、CA125 联合检测的敏感度和阴性预测值均高于任一单项检测,且血清 HE4、TSGF 联合检测的各个指标中除敏感度稍低于血清 HE4、CA125、TSGF 3 项联合检测外,其他均高于血清 HE4、CA125 联合检测和血清 HE4、CA125、TSGF 3 项联检。因此,在卵巢癌早期诊断时,采用 HE4、TSGF 联合检测更能够提高其诊断率,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 任海花,任卫东,马惠风. 卵巢癌临床流行病学调查报告[J]. 基层医学论坛,2009,13(1):62-63.
- [2] 尚丽新,赵雯,王心. 卵巢癌的诊治与预防[J]. 人民军医,2013,56(1):105-108.
- [3] 张艳,张菊新. 复发性卵巢癌诊疗进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(10):942-943.
- [4] Li J, Dowdy S, Tipton T, et al. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2009, 9(6):555-566.
- [5] Hellström I, Raycraft J, Hayden-ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma[J]. Cancer Res, 2003, 63(13):3695-3700.
- [6] Bunker S, Laubert T, Roblick UJ, et al. Serum biomarkers for improved diagnostic of pancreatic cancer; a current overview[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137(3):375-389. (下转第 64 页)

TNF- α 是有单核-巨噬细胞分泌的小分子蛋白,对机体组织更新及内环境维持发挥重要的作用。TNF- α 可刺激 B 细胞增殖,使得血管通透性增加,趋化中性粒细胞,介导支原体肺炎炎症反应,同时引起肺组织损伤^[11]。TNF- α 是参与炎症反应最重要的介质之一,其水平与机体炎性反应程度呈正相关。TNF- α 可刺激机体释放炎症因子,过量炎症反应会导致器官损伤,同时还具有诱导中性粒细胞局部浸润及趋化作用,启动炎症反应^[12]。本研究结果显示,MPP 组患儿血清中 TNF- α 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$),且随着患儿治疗时间延长及病情转归,患儿血清中 TNF- α 水平较治疗前显著下降,且与死亡组相比,存活组患儿血清中 TNF- α 水平较低,从而提示 TNF- α 可能在 MP 发生及病情进展中起到重要的作用。MP 感染后会导致 T 淋巴细胞功能或毒素分泌功能提高,刺激 T 细胞分泌,使得 TNF- α 分泌水平显著升高,并介导多种白细胞介素分泌,进而加重机体炎症反应。因此,通过测定 MPP 患儿血清中 TNF- α 水平将有助于对患儿病情进行评价。

sTREM-1 是一种由嗜中性细胞及巨噬细胞分泌的受体蛋白,属于免疫球蛋白家族中一员,在识别免疫反应起到重要的调节作用,并具有促发及扩大炎症反应的作用^[13]。杨向红等^[14]认为 sTREM-1 是由膜结合蛋白 TREM-1 在基质金属蛋白酶作用下裂解的产物,缺乏跨膜结构域的分泌型蛋白,当细菌感染时,细胞中 sTREM-1 可从细胞中分泌及释放出来,导致血液中 sTREM-1 水平升高。目前已有研究发现,脓毒症患者血浆中 sTREM-1 水平显著升高,并能有效反映机体感染严重程度^[15]。通过测定患者血液中 sTREM-1 水平将有助于判断患者是否存在感染。本研究中 MPP 患儿血清中 sTREM-1 水平显著高于健康对照组,且随着患儿治疗时间延长,患儿病情转归后,且血清中 sTREM-1 水平较入院时显著下降,与死亡组相比,存活组患儿血清 sTREM-1 水平显著下降,从而表明血清中 sTREM-1 水平可作为 MPP 患儿病情发生及进展的预测指标,检测血浆中 sTREM-1 对评价 MPP 患儿病情转归及预后具有重要的意义。经 ROC 曲线显示,CRP、sTREM-1、TNF- α 在 MPP 中诊断灵敏度依次为 78.3%、85.0% 和 92.5%,特异度依从性为 76.0%、90.0% 和 89.0%,sTREM-1、TNF- α 在 MPP 患儿中灵敏度、特异度、AUC 均高于 CRP,这表明 sTREM-1、TNF- α 对 MPP 患儿临床诊断效能高于 CRP。通过联合多种细胞因子检测能有效提高检测灵敏度及特异度,因此这可作为日后 MPP 患儿临床诊断的有效方法,从而为 MPP 早期诊断及预后评估提供思路。

综上所述,血清 CRP、sTREM-1、TNF- α 在 MPP 中的诊断中具有一定的诊断价值,可作为 MPP 病情进展及预后的评价指标。

参考文献

[1] 董西华,阿布都外力·吐尼牙孜,杜毅鑫,等. PCT 和 CRP 联合检测在细菌性肺炎和支原体肺炎鉴别诊断中的价值[J]. 广东医学, 2014,25(10):1532-1534.

[2] 钟召凤,张明,房瑞,等. 检测血清 C 反应蛋白在小儿支原体肺炎中的临床意义[J]. 国际呼吸杂志,2014,34(18):1371-1373.

[3] 郑晓莉,薛丽华. 肺炎患儿外周血超敏 C 反应蛋白、降钙素原及细胞免疫指标变化及意义[J]. 临床儿科杂志,2013,31(1):22-25.

[4] 童超强. 血清 C 反应蛋白检测在小儿支原体肺炎诊断中的临床价值[J]. 临床肺科杂志,2014,26(8):1411-1413.

[5] Luís M Coelho, Corresponding A, Jorge IF, et al. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia; a cohort study[J]. Crit Care, 2012,16(2):53-58.

[6] Sun Young Y, Hye J, Eun AY, et al. Effects of methylprednisolone pulse therapy on refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2014,6(1):22-26.

[7] Jeong E Shin, Bo RC, Won S, et al. Increased risk of refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children with atopic sensitization and asthma[J]. Korean J Pediatr, 2014,57(6):271-277.

[8] Naoyuki M, Corresponding AHA, Hideto T, et al. Macrolide-resistant mycoplasma pneumoniae pneumonia in adolescents and adults; clinical findings, drug susceptibility, and therapeutic efficacy [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013,10(57):5181-5185.

[9] 石丰月. C-反应蛋白检测在小儿细菌性肺炎与支原体肺炎中的临床比较[J]. 中华医院感染学杂志, 2013,23(13):3296-3297

[10] 乔红梅,庞焕香,张云峰,等. 肺炎支原体肺炎患儿 IL-6、IL-10、TNF- α 的变化[J]. 临床儿科杂志, 2012,30(1):59-61.

[11] 滕宁燕. 支原体肺炎患儿血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 的检测及其临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2012,22(3):533-535.

[12] Christiane S, Samuel S, Helmut H, et al. A novel rapid DNA microarray assay enables identification of 37 mycoplasma species and highlights multiple mycoplasma infections[J]. PLoS One, 2012,7(33):3237-3238.

[13] 杜娟,高伟良,冯清洲,等. sTREM-1 对老年呼吸机相关性肺炎的疗效及预后评估探讨[J]. 中国医师杂志, 2012,14(4):535-538.

[14] 杨向红,孙仁华,陈敏华,等. 可溶性髓细胞触发受体-1 对呼吸机相关性肺炎的早期诊断价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2014,23(2):200-203.

[15] Longxiang Su, Lin Feng, Qing Song, et al. Diagnostic value of dynamics serum sCD163, sTREM-1, PCT, and CRP in differentiating sepsis, severity assessment, and prognostic prediction[J]. Mediators Inflamm, 2013,14(1):89-90.

(收稿日期:2015-07-20)

(上接第 61 页)

[7] Deng B, Tan QY, Fan XQ, et al. Clinical value of assaying tumor supplied group of factor/tumor specific growth factor in patients with solitary pulmonary nodule[J]. Clin Lung Cancer, 2011,12(3):192-196.

[8] Duffy M J, Bonfrer J M, Kulpa J, et al. CA125 ovarian cancer; European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use[J]. Int J Gynecol Cancer, 2005,15(5):679-691.

[9] 张海燕,王瑾,刘斌,等. 术前血清 CA125 水平与上皮性卵巢癌临床病理特征及预后的关系[J]. 肿瘤学杂志, 2013,19(1):94-98.

[10] Hellström I, Raycraft J, Hayden-ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma[J]. Cancer Res, 2003,63(13):3695-3700.

[11] 熊将军,曹阳,张雨相. 多项肿瘤标志物检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2012,9(1):157-158.

[12] Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins [J]. Rev Reprod, 1998,3(2):86-95.

(收稿日期:2015-07-16)