

• 论 著 •

3 种血清指标联合检测对卵巢癌早期诊断的价值

陈 辰¹, 戴 楠², 高玲娟¹, 曾 玉¹

(1. 南京市妇幼保健院检验科 210004; 2. 江苏省丹阳市人民医院妇产科 212300)

摘 要:目的 探讨血清人附睾蛋白 4(HE4)诊断卵巢癌的最佳切割值, 分析联合检测 HE4、糖类抗原 125(CA125)和 D-二聚体(D-dimer)在卵巢癌早期诊断筛查中的应用价值。方法 选取卵巢癌患者 40 例(卵巢癌组), 卵巢良性肿瘤患者 65 例(良性肿瘤组), 健康体检妇女 48 例(对照组), 用化学发光法检测血清 CA125 和 HE4 水平, 用免疫比浊法测定血浆 D-dimer 水平。结果 HE4 的最佳切割值为 54.31 pmol/L; 卵巢癌组 3 项指标水平均高于良性肿瘤组、对照组, 且差异具有统计学意义($P < 0.01$); 在卵巢良性肿瘤组与对照组中, CA125、D-dimer 水平差异无统计学意义($P > 0.05$), 而 HE4 水平差异有统计学意义($P < 0.01$); HE4+CA125 2 项指标联合检测后敏感度、特异度、准确度分别为 91.8%、81.4%、83.2%, 其敏感度高于 3 项指标单独检测, 且 HE4+CA125+D-dimer 联合检测的敏感度、特异度、准确度分别为 95.0%、76.5%和 81.0%, 其敏感度高于 HE4+CA125 2 项联合检测。结论 HE4+CA125+D-dimer 联合检测可提高卵巢癌早期筛查的敏感度。

关键词: 卵巢癌; 人附睾分泌蛋白 4; 糖类抗原; D-二聚体

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.01.026

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)01-0068-03

Clinical significance of the combined detection of 3 serum markers in early diagnosis of ovarian cancer

CHEN Chen¹, DAI Nan², GAO Lingjuan¹, ZENG Yu¹

(1. Nanjing Maternal and Children Health Hospital, Nanjing, Jiangsu 210004, China; 2. Department of Gynaecology and Obstetrics, Danyang People's Hospital, Danyang, Jiangsu 212300, China)

Abstract: **Objective** To explore the best cut-off value of serum human epididymis protein 4(HE4) in the diagnosis of ovarian cancer, and analyze the clinical significance of combined detection of HE4, carbohydrate antigen 125(CA125) and D-dimer for early screening and diagnosis of ovarian cancer. **Methods** A total of 49 patients with ovarian cancer, 63 patients with benign tumor and 47 healthy women were collected. The content of CA125, HE4 and D-dimer were detected by chemical luminescence immunoassay and turbidimetric inhibition immunoassay, respectively. **Results** The new cut-off value of HE4 was 54.31 pmol/L. The serum levels of HE4, CA125 and D-dimer in the ovarian cancer group were all significant higher than those in the ovarian benign tumor group and the healthy group($P < 0.05$). No significant difference between the healthy group and benign disease group was found in CA125 and D-dimer content($P = 0.293, 0.359$), while a significant difference in HE4 level($P < 0.01$). The sensitivity and specificity of combined detection of the HE4+CA125 increased to 91.8%, 85.4%, which was higher than that of the diagnosis detection of the three indicators respectively. The sensitivity and specificity of combined detection of the HE4+CA125+D-dimer were 95.0%, 76.5%, which was higher than the combined detection of the HE4+CA125. **Conclusion** The combined detection of CA125+HE4+D-dimer could improve the sensitivity for early diagnosis and screening of ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer; human epididymis protein 4; carbohydrate antigens; D-dimer

卵巢癌是一种较为常见的妇科恶性肿瘤, 其发病率在妇科恶性肿瘤中位列第三, 排在宫颈癌与子宫内膜癌之后^[1]。由于早期阶段症状不明显, 诊断较困难, 患者发现时往往已接近晚期, 病死率很高, 晚期患者 5 年生存率仅 20%~40%^[2], 且大多预后不良, 严重危害了女性健康。目前, 用于早期诊断卵巢癌的特异度指标较为缺乏, 常用检测指标血清糖类抗原 125(CA125)敏感度不高, 且很容易受到生理因素(如月经)和良性疾病(如子宫内膜异位症)的影响, 用于早期筛查会造成一定比例的误诊或漏诊^[3], 因此必须寻找更为有效的早期筛查指标提高临床诊断效率。Hellstrom 等^[4]在 2003 年首次报道了人附睾蛋白 4(HE4)可作为卵巢癌诊断的血清肿瘤标志物, 其在对照组织和良性肿瘤组织中水平极低, 在卵巢癌组织中水平较高^[5]。近年来, 许多研究表明 HE4 联合 CA125 检测, 可提高卵巢癌的诊断效率。据临床统计, 超过 90% 的恶性肿瘤患者的相关凝血功能指标有异常^[6], 特别是血浆 D-二聚体(D-di-

mer)在卵巢癌鉴别及诊断中有一定的临床价值。本研究分析了本院 2015 年 1 月至 2015 年 12 月卵巢肿瘤患者的资料, 其中卵巢癌患者 40 例, 良性卵巢肿瘤患者 65 例, 另选择健康体检者 48 例。尝试确定适用于本地区卵巢癌患者早期诊断的 HE4 最佳切割值, 并分析了 HE4 联合 CA125、D-dimer 检测的诊断效率, 探讨多指标联合筛查在卵巢癌患者早期诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取 2015 年 1—12 月南京市妇幼保健院妇科肿瘤病区住院治疗的全部卵巢癌患者 40 名(卵巢癌组); 选择同期住在该病区某病房(双人间)所有卵巢良性肿瘤患者, 共 65 名(良性肿瘤组); 选择该年每月 1 日, 来本院保健部某诊室体检的, 前 4 位各项体检指标均在正常范围内的健康妇女, 共 48 名(对照组)。3 组研究对象共计 153 例, 入院前无高血压, 心脏病等慢性疾病, 并排除年龄等影响因素, 采用回顾

性研究的方法,经患者知情同意后,查阅患者的术前抽血检查结果和健康体检者的体检结果。

1.2 方法与试剂 血清 HE4 和 CA125 的测定采用化学发光法,使用 Cobas 6000 化学发光仪及其原装试剂;血浆 D-dimer 测定使用 CA7000 全自动凝血分析仪及其原装试剂。

1.3 统计学处理 使用 SPSS19.0 统计软件包进行统计学分析,正态分布计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布资料则以中位数(M)和四分位数(P_{25} 和 P_{75})描述,3 组数据比较采用非参数 Kruskal-Wallis 检验,两两比较采用 Mann-Whitney 检验,切割值的计算通过绘制 ROC 曲线确定;诊断效率的评价通过绘制交叉表计算真阳性(a)、假阳性(b)、假阴性(c)、真阴性(d)例数,计算敏感度 $[a/(a+c)]$ 、特异度 $[d/(b+d)]$ 、准确度 $[(a+d)/(a+b+c+d)]$;以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 HE4 最佳切割值及其检测效率分析 绘制受试者工作特征(ROC)曲线,当 HE4 切割值为 54.31 pmol/L 时,约登指数最大,为 0.70,曲线下面积(AUC)为 0.876($P<0.01$),新的切割值特异度为 85.0%,敏感度为 85.0%。见图 1。

2.2 3 组人群 CA125、HE4、D-dimer 水平比较 对 3 组患者血清 CA125、HE4、D-dimer 水平进行测定,3 项指标水平在各组中存在差异,且差异具有统计学意义($P<0.01$)。3 组数据两两比较后,卵巢癌患者血清中 CA125、HE4、D-dimer 水平明

显高于卵巢良性肿瘤组及对照组,差异具有统计学意义($P<0.01$);CA125、D-dimer 水平在良性肿瘤组与对照组中差异无统计学意义($P>0.05$);而 HE4 水平在良性肿瘤组与对照组中差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

2.3 CA125、HE4、D-dimer 单独及联合检测诊断效能比较 分别对卵巢癌组、良性肿瘤组及对照组中 CA125、HE4、D-dimer 进行单独及联合检测,并对诊断效能进行评价。CA125+HE4 联合检测敏感度为 91.8%,均高于 3 项指标单独检测,CA125+HE4+D-dimer 3 项联合检测敏感度高达 95%,高于 CA125+HE4 2 项联合检测。见表 2。

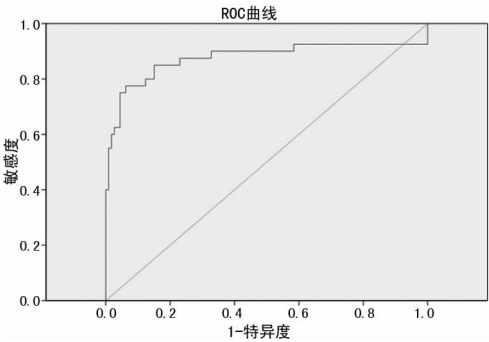


图 1 HE4 ROC 曲线

表 1 3 组人群血清中 CA125、HE4 及 D-dimer 水平比较[M(P_{25} 和 P_{75})]

组别	<i>n</i>	CA125(U/mL)	HE4(pmol/L)	D-dimer(mg/L)
卵巢癌组	40	145.00(38.60,680.60)	84.59(62.45,144.30)	0.95(0.37,2.30)
良性肿瘤组	65	16.38(10.86,25.09) *	46.14(38.48,52.15) *	0.17(0.10,0.29) *
对照组	48	15.09(9.62,24.40) *	39.40(35.4,45.89) *△	0.14(0.11,0.22) *
<i>H</i>		43.59	56.37	59.99
<i>P</i>		0.00	0.00	0.00

注:与卵巢癌组比较,* $P<0.01$;与良性肿瘤组相比,△ $P<0.01$ 。

表 2 CA125、HE4、D-dimer 单项及联合检测的诊断效能比较(%)

项目	敏感度	特异度	阳性预期值	阴性预期值	准确度
CA125	73.9	89.3	85.0	94.4	88.2
HE4	86.5	8.9	68.0	97.0	86.9
D-dimer	65.0	94.6	81.2	88.4	86.9
CA125+HE4	91.8	81.4	63.3	96.4	83.2
CA125+HE4+D-dimer	95.0	76.5	58.5	97.7	81.0

3 讨 论

目前,国内尚无统一的 HE4 切割值标准,实验室所用诊断标准大多数由罗氏诊断公司提供。罗氏提供的切割值是以欧美人群为研究对象,与本地区人群种族、基因等存在很大差异。罗氏公司提供的 HE4 切割值为 140 pmol/L,虽然具有较高的特异度,但其敏感度较低,会造成一定程度的漏诊,目前国内鲜有适用于本地区人群 HE4 切割值的报道,且结果相差很大^[7-8]。本研究中,通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线,确定新的 HE4 切割值为 54.31 pmol/L。其特异度为 85.0%,低于罗氏提供值(95.6%);敏感度为 85.0%,约登指数为 0.70,准

确度为 84.5%,分别高于罗氏公司提供值(70.3%、0.65、80.7%)^[8]。因此新的 HE4 最佳切割值为 54.31 pmol/L。此结果与卢仁泉等^[7]研究结果相接近。因此,本研究所得新的切割值更适用本地区。由于本研究实验标本量有限,有待更多受试人群加入,进行下一步更全面的研究。

对 3 组人群血清中 CA125、HE4、D-dimer 水平进行测定,经过 Kruskal-Wallis 检验结果显示,3 项指标水平在各组中存在差异,且差异具有统计学意义($P<0.01$)。经过 Mann-Whitney 检验,组间两两比较结果显示:卵巢癌患者血清中 3 项指标水平明显高于卵巢良性肿瘤组水平及对照组,且差异有

统计学意义($P < 0.01$),此结果与国内其他报道基本一致。本研究结果也显示,血清 CA125 和血浆 D-dimer 在良性肿瘤组与对照组的检测值差异无统计学意义($P > 0.05$)。此结果与国内部分报道略有不同,如欧燕兰等^[9]认为卵巢良性肿瘤组患者血清 CA125 水平,明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),此结果与可能是由于各试验所选择良性肿瘤患者的肿瘤类型、发生部位不同等原因有关。但在本研究中,血清 HE4 水平在良性肿瘤组与对照组中存在差异,且差异有统计学意义($P < 0.01$),此结果与国内外报道基本一致。

CA125 作为卵巢相关抗原,是最早用于卵巢癌的诊断与治疗检测的血清标志物。虽然 CA125 水平在卵巢癌组织中明显高于卵巢良性肿瘤,但单独 CA125 检测对卵巢癌诊断的敏感度仅为 73.9%。因此,单独将 CA125 应用于卵巢癌的早期筛查不够全面,要进一步寻找敏感度更高的血清标志物应用于卵巢癌的早期筛查。本研究对卵巢癌组、良性卵巢肿瘤组及对照组中 CA125、HE4、D-dimer 的水平进行单独及联合检测,绘制交叉表,计算单独检测、CA125 + HE4 2 项联合检测,CA125 + HE4 + D-dimer 3 项联合检测的敏感度、特异度、准确度等,对诊断效能进行评价。结果显示单独检测血清 HE4 水平对卵巢癌诊断的敏感度达到 86.5%,高于 CA125。CA125 + HE4 联合检测后敏感度为 91.8%,比 3 项指标单独检测显著提高。对 CA125 + HE4 + D-dimer 进行 3 项联合检测,敏感度为 95.0%,其敏感度又明显高于 CA125 + HE4 2 项联合检测,因此 CA125 + HE4 + D-dimer 联合检测可提高卵巢癌早期筛查的敏感度,与其他相关研究结果相似^[10]。

综上所述,HE4 可作为卵巢癌的筛查指标,与血清 CA125、血浆 D-dimer 水平联合检测可以提高卵巢癌诊断的敏感度和筛查效率,是卵巢良恶性肿瘤的诊断和鉴别诊断的良好指标,对及早发现卵巢癌患者,提高卵巢癌患者的生存率有重要价值。也可用于卵巢癌高危人群的普查及筛选。

参考文献

[1] De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival

in Europe 1999-2007 by country and age: results of EU-ROCARE-5-a population-based study[J]. *Lancet Oncology*, 2014, 15(1): 23-34.

[2] 侯娟娟, 虎淑妍, 刘婷婷, 等. 血清肿瘤标志物在卵巢癌早期诊断中的临床价值[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 16(8): 1101-1104.

[3] Rosen DG, Wang L, Atkinson JN, et al. Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 99(2): 267-277.

[4] Hellstrom 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.

[5] Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 112(1): 40-46.

[6] 邢雪君, 任蕾, 杜桂琴, 等. 妇科肿瘤患者凝血功能的相关分析[J]. *血栓与止血学*, 2014, 20(2): 71-73.

[7] 卢仁泉, 郭林, 沈烨红. HE4 在卵巢癌诊治中的临床应用评价[J]. *中国癌症杂志*, 2010, 20(9): 680-685.

[8] 史跃燕, 朱自力. 血清人附睾蛋白 4 和卵巢癌风险预测模型指数诊断卵巢癌的最佳切割值[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(11): 1572-1574.

[9] 欧燕兰, 黄丽英, 黄千峰, 等. 联合检测 HE4、CA125 和 CA199 在卵巢癌和良性卵巢囊肿的应用价值探讨[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(18): 2677-2678.

[10] Bouza C, López-Cuadrado T, Almendro N, et al. Safety of balloon kyphoplasty in the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures in Europe: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur Spine J*, 2015, 24(4): 715-723.

(收稿日期: 2016-08-26 修回日期: 2016-11-15)

(上接第 67 页)

参考文献

[1] 王欣蓉. 妊娠早期空腹血糖测定结果回顾性分析[J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(11): 1517-1518.

[2] 袁涛, 和洁, 赵维纲, 等. 妊娠糖尿病相关不良妊娠结局的危险因素分析[J]. *中华临床营养杂志*, 2014, 22(5): 259-266.

[3] 马玉玲. 妊娠期血糖异常产妇妊娠结局临床分析[J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(23): 2557-2558.

[4] Kerényi Z, Tamás G, Kivimäki M, et al. Maternal glycaemia and risk of large-for-gestational-age babies in a population-based screening[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(12): 2200-2205.

[5] Landon MB. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 201(6, 1): S28-29.

[6] 邱丽萍. 妊娠期糖尿病孕期干预对妊娠结局的影响[J]. *浙江临床医学*, 2014, 16(9): 1361-1362.

[7] 唐洪. 妊娠期糖尿病的干预对母婴的影响研究[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(17): 559-560.

[8] 李丽贤, 江丽萍. 妊娠期糖尿病孕妇与正常孕妇妊娠结局差异比较[J]. *中国实用医刊*, 2015, 42(1): 91-92.

[9] 屈莉, 潘海英. 妊娠期糖尿病血糖控制对妊娠结局的影响[J]. *现代临床医学*, 2010, 36(2): 114-115.

[10] 陈小伟. 南京六合地区产检孕妇糖耐量试验结果分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(8): 1065-1066.

[11] 刘俊茹, 李乃君. 妊娠期糖尿病对妊娠结局的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2011, 26(14): 2110-2112.

[12] 高晓棠. 妊娠期糖尿病规范化治疗对妊娠结局的影响[J]. *临床医学*, 2013, 33(2): 70-72.

(收稿日期: 2016-08-22 修回日期: 2016-11-11)