

• 论 著 •

联合检测 CA125、VEGF-C、 β 2-MG 对卵巢癌淋巴结转移早期诊断的价值

唐 颖¹, 赵长新^{2△}, 李永明³, 李宗婷³

(1. 枣庄矿业集团枣庄医院检验科, 山东枣庄 277100; 2. 江苏省连云港市第二人民医院检验科 222002;
3. 江苏省连云港市第二人民医院妇科 222002)

摘 要:目的 探讨卵巢癌患者血清糖链抗原 125(CA125)、血管内皮生长因子 C(VEGF-C)及 β 2 微球蛋白(β 2-MG)联合检测对卵巢癌腹膜后淋巴结转移的早期诊断价值。**方法** 纳入 51 例卵巢癌行腹膜后淋巴结清扫术的患者作为试验组,其中卵巢癌腹膜后淋巴结转移阳性者 29 例,选取同期卵巢良性肿瘤患者 32 例作为对照组。采用化学发光法检测血清 CA125,采用 ELISA 法检测血清 VEGF-C,采用胶乳增强免疫比浊法检测血清 β 2-MG,比较各组血清 CA125、VEGF-C、 β 2-MG 水平。**结果** 试验组血清 CA125、VEGF-C、 β 2-MG 水平分别为($1\ 682.5 \pm 261.5$) μ g/mL、($2\ 125.6 \pm 96.7$)pg/mL、(2.52 ± 0.61)mg/L,对照组分别为(30.5 ± 6.3) μ g/mL、($1\ 738.0 \pm 79.8$)pg/mL、(1.87 ± 0.56)mg/L,差异有统计学意义($P < 0.01$)。29 例卵巢癌腹膜后淋巴结转移阳性者血清 CA125、VEGF-C、 β 2-MG 水平更加显著,分别为($1\ 997.3 \pm 376.8$) μ g/mL、($2\ 895.2 \pm 126.8$)pg/mL、(4.95 ± 0.69)mg/L,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。联合检测血清 VEGF-C、 β 2-MG、CA125,对卵巢癌腹膜后淋巴结转移的诊断灵敏度、特异度、准确率分别为 95.8%、97.3%、98.5%。**结论** 联合检测血清 CA125、VEGF-C、 β 2-MG 对早期诊断卵巢癌腹膜后淋巴结转移有重要的临床价值。

关键词:糖链抗原 125; 血管内皮生长因子 C; β 2 微球蛋白; 卵巢癌; 淋巴结; 转移

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.14.012

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)14-1930-03

Value of combined detection of CA125 and VEGF-C, β 2-MG in early diagnosis of ovarian cancer lymph node metastasis

TANG Ying¹, ZHAO Changxin^{2△}, LI Yongming³, LI Zongting³

(1. Department of Clinical Laboratory, Zaozhuang Hospital, Zaozhuang Mining Group, Zaozhuang, Shandong 277100, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Lianyungang Municipal Second People's Hospital, Lianyungang, Jiangsu 222002, China; 3. Department of Oncology, Lianyungang Municipal Second People's Hospital, Lianyungang, Jiangsu 222002, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of combined detection of serum CA125, VEGF-C and β 2-MG levels on early diagnosis of retroperitoneal lymph node metastasis in the patients with ovarian cancer. **Methods** Fifty-one patients with ovarian cancer undergoing retroperitoneal lymph node cleaning operation were included as the experimental group, including 29 cases of positive retroperitoneal lymph node metastasis. Contemporaneous 32 cases of benign ovarian tumor were selected as the control group. The serum CA125 level was detected by using electricity chemiluminescence (electrocheminescence), serum VEGF-C level by using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and serum β 2-MG level by using the latex enhanced immune turbidimetric method. The serum CA125, VEGF-C and β 2-MG levels were compared among various groups. **Results** The serum CA125, VEGF-C and β 2-MG levels in the experimental group were ($1\ 682.5 \pm 261.5$) μ g/mL, ($2\ 125.6 \pm 96.7$)pg/mL and (2.52 ± 0.61)mg/L respectively, which in the control group were (30.5 ± 6.3) μ g/mL, ($1\ 738.0 \pm 79.8$)pg/mL and (1.87 ± 0.56)mg/L respectively, the difference between them was statistically significant ($P < 0.01$). The serum CA125, VEGF-C, β 2-MG levels in 29 cases of retroperitoneal lymph node metastasis were more significantly higher, which were ($1\ 997.3 \pm 376.8$) μ g/mL, ($2\ 895.2 \pm 126.8$)pg/mL and (4.95 ± 0.69)mg/L respectively, and the difference was statistically significant compared with the control group ($P < 0.01$). The sensitivity, specificity and accuracy rate of the combined detection of serum VEGF-C, β 2-MG and CA125 for diagnosing ovarian cancer retroperitoneal lymph node metastasis were 95.8%, 97.3% and 98.5% respectively. **Conclusion** The combined detection of serum VEGF-C, β 2-MG and CA125 has an important clinical value in early diagnosing retroperitoneal lymph node metastasis of ovarian cancer.

Key words: CA125; VEGF-C; β 2-MG; ovarian cancer; lymph node; metastasis

卵巢癌腹膜后淋巴结转移是影响手术治疗预后和复发的重要因素,临床诊疗发现腹膜后淋巴结转移阳性者 5 年生存率明显低于阴性者。目前,腹膜后淋巴结清扫术已被列入卵巢癌常规分期手术,但早期卵巢癌患者淋巴结转移率很低。如果术前能够正确评估患者的淋巴结转移状况,对患者选择性施行淋巴结清扫术,将有助于减少淋巴结清扫术的盲目性对淋巴结转

移阴性患者造成的不必要的手术创伤,保护患者淋巴系统免疫力,可能有益于患者的治疗与预后。

糖链抗原 125(CA125)是一种大分子糖蛋白,存在于胚胎发育中的体腔上皮细胞中,出生后消失,但在卵巢癌细胞中又可出现,CA125 分布广泛,除妇科恶性肿瘤外,在其他苗勒氏管衍生的良性肿瘤(如子宫内膜异位症及腹膜炎等)患者中,血

清 CA125 水平均有所升高。因此,血清 CA125 检测的特异性并不强,但其敏感性非常高,可达 95%,被认为是上皮性卵巢癌最敏感的标志物^[1-2]。研究人员采用杂交瘤技术获得 CA125 单克隆抗体,该抗体可识别卵巢癌相关抗原。目前,关于 CA125 在卵巢癌筛查、诊断、病情监测、指导手术和预后中的应用,已有大量临床研究报道^[3],证实 CA125 对卵巢癌的诊治具有重要参考价值,但其与卵巢癌淋巴结转移关系的研究报道较少。血管内皮生长因子 C(VEGF-C)又称淋巴管生成因子,是从人前列腺癌细胞株(PC-3)中分离出来的一种血管内皮生长因子(VEGF),经证实其为 VEGF 的一种新同源物。VEGF-C 是目前发现的特异的淋巴管内皮生长刺激因子。蒋玉萍等^[4]研究发现,VEGF-C mRNA 的表达可以被趋化因子 CXCL12 上调,可促进卵巢癌细胞迁移和侵袭,提示 VEGF-C 在肿瘤淋巴结转移中发挥重要作用。 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ -MG)是有核细胞分泌的一种小分子蛋白质。有研究表明,肿瘤细胞分泌 $\beta 2$ -MG 增多,可以作为诊断肿瘤的一项指标^[5],但目前对卵巢癌腹膜后淋巴结转移患者血清中 $\beta 2$ -MG 水平的研究缺乏相关报道。本研究旨在通过联合检测卵巢癌患者血清中 CA125、VEGF-C、 $\beta 2$ -MG 水平,分析其与卵巢癌腹膜后淋巴结转移间的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2014 年 12 月期间在枣庄矿业集团枣庄医院连云港市第二人民医院妇科和肿瘤科住院治疗的卵巢肿瘤患者 83 例。试验组为卵巢上皮癌患者 51 例,行肿瘤细胞减灭术同时行腹膜后淋巴结清扫术,年龄 29~70 岁,中位年龄 51 岁,其中 I 期 13 例,II 期 15 例,III 期 22 例,IV 期 1 例;病理分型:浆液性囊腺癌 21 例,黏液性囊腺癌 24 例,内膜样腺癌 4 例,透明细胞癌 1 例,混合型 1 例,未分类 1 例。对照组为卵巢良性上皮性肿瘤患者 32 例,年龄 16~75 岁,中位年龄 48 岁。所有纳入研究的病例均经病理检查证实。

1.2 方法 血清 CA125 检测采用电化学发光法,仪器为 Elecsys 2010 电化学发光免疫分析仪(德国 Roche 公司生产),CA125 试剂盒购自 Roche 公司。血清 VEGF-C 检测采用 ELISA 法,使用仪器为 AP960 型全自动酶免分析仪(日本协和生产),VEGF-C ELISA 试剂盒购自 R&D 公司。血清 $\beta 2$ -MG 检测采用胶乳增强免疫比浊法,采用仪器为 Beckman AU5800 全自动生化分析仪(美国贝克曼公司生产), $\beta 2$ -MG 试剂盒购自宁波美康公司。严格按照仪器操作规程及试剂说明书进行检测。

1.3 手术方式 对照组行卵巢肿瘤切除术,试验组行卵巢癌肿瘤细胞减灭术同时行腹膜后淋巴结清扫术,2 组患者术后均经病理检查,所有淋巴结超薄病理切片检查,确定有无淋巴结转移。

1.4 统计学处理 采用 SPSS15.0 统计分析软件进行数据的统计学处理,正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验组与对照组血清 CA125、VEGF-C、 $\beta 2$ -MG 水平比较 试验组 51 例患者血清 CA125、VEGF-C、 $\beta 2$ -MG 水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。试验组中,有 29 例为卵巢癌腹膜后淋巴结转移阳性者,其血清 CA125、VEGF-C、 $\beta 2$ -MG 水平升高更加显著,分别为 $(1\,997.3 \pm 376.8)\,\mu\text{g/mL}$ 、 $(2\,895.2 \pm 126.8)\,\text{pg/mL}$ 、 $(4.95 \pm 0.69)\,\text{mg/L}$,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 血清 CA125、VEGF-C、 $\beta 2$ -MG 联合检测对卵巢癌淋巴结转移的诊断灵敏度、特异度、准确率 分别以 $765.75\,\mu\text{g/mL}$ 、 $2\,405.0\,\text{pg/mL}$ 、 $2.52\,\text{mg/L}$ 作为 CA125、VEGF-C、 $\beta 2$ -MG 的诊断界值,各项检测指标对卵巢癌淋巴结转移的诊断灵敏度、特异度、准确率见表 2,血清 CA125、VEGF-C、 $\beta 2$ -MG 联合检测对卵巢癌淋巴结转移的诊断灵敏度、特异度、准确率分别为 95.8%、97.3%、98.5%,高于其他组合或单一项目的检测。

表 1 试验组与对照组血清 CA125、VEGF-C、 $\beta 2$ -MG 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CA125($\mu\text{g/mL}$)	VEGF-C(pg/mL)	$\beta 2$ -MG(mg/L)
对照组	32	30.5 ± 6.3	$1\,738.0 \pm 79.8$	1.87 ± 0.56
试验组	51	$1\,682.5 \pm 261.5^*$	$2\,125.6 \pm 96.7^*$	$2.52 \pm 0.61^*$

注:与对照组比较,* $P < 0.01$ 。

表 2 血清各项检测指标对卵巢癌淋巴结转移的诊断灵敏度、特异度、准确率比较(%)

指标	灵敏度	特异度	准确率
CA125	77.5	78.5	73.9
VEGF-C	89.8	90.5	89.5
$\beta 2$ -MG	41.5	81.2	76.9
CA125+VEGF-C	91.5	93.8	95.2
CA125+ $\beta 2$ -MG	82.3	83.5	84.6
VEGF-C+ $\beta 2$ -MG+CA125	95.8	97.3	98.5

3 讨论

卵巢癌是仅次于宫颈癌、子宫内膜癌的第三位妇科恶性肿瘤。CA125 是卵巢上皮癌的重要血清标记物,其水平的高低反映肿瘤的大小及病变程度^[5],但其与卵巢癌腹膜后淋巴结转移之间的关系报道较少。Kim 等^[6]报道卵巢癌术前血清 CA125 水平具有预测淋巴结转移的价值,CA125 $\geq 535\,\mu\text{g/mL}$ 者淋巴结转移概率明显增加。本研究也发现,血清 CA125 水平较高的卵巢癌患者,发生淋巴结转移的概率较大,提示高水平血清 CA125 可以作为选择性淋巴结清扫术的参考指标。

肿瘤组织边缘毛细淋巴管是肿瘤细胞淋巴系统转移的主要门户。VEGF-C 具有促进肿瘤生长、侵袭和转移的作用,可能与肿瘤的淋巴结转移密切相关。VEGF-C 通过与表达于淋巴管内皮细胞的特异标记物血管内皮生长因子受体 3(VEGFR-3)作用,介导新生淋巴管的生长,对促进肿瘤的淋巴管浸润及淋巴结转移起到十分重要的作用。VEGF-C 能够促进肿瘤细胞生长,与肿瘤周边淋巴管的生成及癌细胞的淋巴管内扩散密切相关。人类多种肿瘤细胞内 VEGF-C 的表达与淋巴结转移相关,如乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌、食管癌、胃癌、肺癌、宫颈癌及恶性黑色素瘤等。近年有研究报道,卵巢癌组织 VEGF-C 表达水平与卵巢癌淋巴结转移率呈正相关^[7-9]。Vi-hinen 等^[10]发现恶性黑色素瘤患者血清 VEGF-C 水平超过 $1\,590\,\text{pg/mL}$ 时,癌细胞发生淋巴结转移的概率显著升高。Xu 等^[11]研究发现,高水平血清 VEGF-C 的结肠癌患者,其淋巴结转移率较高。Tamura 等^[12]检测非小细胞肺癌患者血清 VEGF-C、VEGF 及基质金属蛋白酶 9(MMP9)的水平,发现这 3 项指标均与淋巴结转移相关,其中 VEGF-C 的敏感性 & 特异性最好。Kimura 等^[13]发现食道癌患者术前血清 VEGF-C 水平较高者淋巴结转移概率升高且复发率增加。段林灿等^[14]研

究发现,肺腺癌患者血清 VEGF-C 水平与淋巴结转移率呈正相关,区域淋巴结转移的程度越高,患者血清 VEGF-C 水平也越高。王新玲等^[15]研究结果显示,宫颈癌患者血清 VEGF-C 表达水平与临床分期、肿瘤大小及淋巴结转移呈显著正相关。

β 2-MG 是一种从肾小管蛋白尿中分离的由 100 个氨基酸残基组成的蛋白质,人体的有核细胞能不同程度地产生 β 2-MG。健康人 β 2-MG 释放和合成速率非常恒定,血清中 β 2-MG 水平较低。研究显示,卵巢癌患者血液中 β 2-MG 水平明显高于卵巢良性肿瘤患者及健康人,卵巢癌Ⅲ、Ⅳ期患者血、尿 β 2-MG 水平的比值大于卵巢癌Ⅰ、Ⅱ患者^[16]。

本研究结果显示,试验组血清 CA125、VEGF-C、 β 2-MG 水平显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$),试验组中 29 例卵巢癌腹膜后淋巴结转移阳性者血清 CA125、VEGF-C、 β 2-MG 水平升高更加显著,与对照组比较,差异也有统计学意义($P<0.01$)。提示随着血清 CA125、VEGF-C、 β 2-MG 水平的升高,卵巢癌腹膜后淋巴结转移的发生率也提高。联合检测血清 VEGF-C、 β 2-MG、CA125,对卵巢癌腹膜后淋巴结转移的诊断灵敏度、特异度、准确率分别为 95.8%、97.3%、98.5%。

综上所述,CA125、VEFG-C、 β 2-MG 与卵巢癌腹膜后淋巴结转移有关,联合检测血清 CA125、VEFG-C、 β 2-MG 水平有助于早期诊断卵巢癌腹膜后淋巴结转移,为卵巢癌患者实施选择性淋巴结清扫术提供依据,有利于患者的治疗与预后。

参考文献

[1] 左双燕,阳赣萍,胡方祥,等.联合检测 CA125 CA199 和 CEA 对卵巢癌诊断价值的 Meta 分析[J].中国肿瘤临床,2012,39(5):263-268.

[2] 易琳,黄学梅,刘预,等.CA125、CA199、CEA 联合检测在卵巢癌诊断中的应用[J].重庆医学,2012,41(32):3372-3374.

[3] 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(8):1101-1104.

[4] 蒋玉萍,吴小华,邢邯英,等.趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4 对卵巢上皮性癌细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响[J].中华妇产科杂志,2007,42(6):403-407.

[5] 廖玲,张志成.3 种肿瘤标志物的联合检测在恶性肿瘤诊断中的价值[J].现代医药卫生,2014,30(1):14-16.

[6] Kim HS, Park NH, Chung HH, et al. Significance of pre-operative serum CA-125 levels in the prediction of lymph

node metastasis in epithelial ovarian cancer[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2008, 87(11): 1136-1142.

[7] Kawakami M, Yanai Y, Hata F, et al. Vascular endothelial growth factor C promotes lymph node metastasis in a rectal cancer orthotopic model[J]. Surg Today, 2005, 35(2): 131-138.

[8] 范准,尚教慧,杨树才,等. Smad4 的表达与卵巢癌淋巴管生成及淋巴结转移之间的关系[J].解剖科学进展,2013,19(1):1-4.

[9] Nishida N, Yano H, Komai K, et al. Vascular endothelial growth factor C and vascular endothelial growth factor receptor 2 are related closely to the prognosis of patients with ovarian carcinoma[J]. Cancer, 2004, 101(6): 1364-1374.

[10] Vihinen PP, Hilli J, Vuoristo MS, et al. Serum VEGF-C is associated with metastatic site in patients with malignant melanoma. [J]. Acta Oncol, 2007, 46(5): 678-684.

[11] Xu TW, Chen DD. Serum vascular endothelial growth factor-C and vascular endothelial growth factor level in patients with colorectal carcinoma and clinical significance [J]. J Huazhong Univ Sci Technol, 2006, 26(3): 329-331.

[12] Tamura M, Oda M, Matsumoto I, et al. The combination assay with circulating vascular endothelial growth factor (VEGF)-C, matrix metalloproteinase-9, and VEGF for diagnosing lymph node metastasis in patients with non-small cell lung cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2004, 11(11): 928-933.

[13] Kimura H, Kato HN, Inose T, et al. Preoperative serum vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) levels predict recurrence in patients with esophageal cancer. [J]. Anticancer Res, 2008, 28(1A): 165-169.

[14] 段林灿,李高峰,黄云超,等.血清 VEGF-C 和肺腺癌淋巴结转移的关系[J].现代预防医学,2009,36(1):164-165.

[15] 王新玲,葛崇华,黄艳春,等.血清 VEGF-C 在新疆维吾尔族妇女宫颈上皮内瘤变及宫颈鳞癌中的表达及意义[J].中国妇幼保健,2011,26(1):112-114.

[16] 徐晓宏,张伟,王立新. β 2-微球蛋白检测与卵巢癌相关性的研究[J].中国实验诊断学,2011,15(8):1328-1330.

(收稿日期:2016-01-06 修回日期:2016-03-19)

(上接第 1929 页)

Lahanas A, et al. Increasing frequency of Gram-positive bacteria in spontaneous bacterial peritonitis [J]. Liver Int, 2005, 25(1): 57-61.

[8] Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future[J]. BMC Med, 2011, 9(1): 1-9.

[9] Khassawneh M, Hayajneh WA, Kofahi H, et al. Diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6 and immunoglobulin M[J]. Scand J Immunol, 2007, 65(2): 171-175.

[10] 武建国. 正确地解读 CRP[J]. 临床检验杂志, 2005, 23(5): 321-323.

[11] Vincent JL, Van Nuffelen M, Lelubre C. Host response biomarkers in sepsis: the role of procalcitonin[J]. Methods Mol Biol, 2015, 1237: 213-224.

[12] 刘丹,朱清静,万十千,等.血清降钙素原联合 C-反应蛋白检测诊断肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎价值探讨[J].实用肝脏病杂志,2015,18(1):80-81.

(收稿日期:2016-02-05 修回日期:2016-04-15)