

联合检测血清 HE4、SMRP、CEA 与 CA125 在卵巢癌诊断中的应用价值研究

石榴花¹,任传路²,丁磊²,丁庆莉^{2△}(1.江苏省苏州市吴中区越溪卫生院检验科 215104;
2.中国人民解放军第一〇〇医院检验病理科,江苏苏州 215007)

【摘要】目的 检测卵巢癌患者血清人附睾蛋白 4(HE4)、可溶性间皮素相关蛋白(SMRP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)的表达水平,并对四项标志物单独和联合检测结果进行统计比较,探讨它们在卵巢癌诊断中的临床应用价值。**方法** 收集 65 例卵巢癌患者和 70 例健康体检者空腹静脉血清,ELISA 法检测 HE4、SMRP,化学发光法检测 CEA、CA125。**结果** 与健康对照组相比,卵巢癌组血清 HE4、SMRP、CEA、CA125 表达水平均较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HE4、SMRP 诊断卵巢癌的敏感度较高,其中 HE4 明显高于 CEA,差异有统计学意义($P < 0.05$);CA125、HE4 诊断特异度较高,均明显高于 SMRP,差异有统计学意义($P < 0.05$);准确度检测中,各指标间差异无统计学意义($P > 0.05$),其中 HE4 和 CA125 诊断准确度高于其他指标。CA125 与 HE4 组合联检时,敏感度提高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),但同时特异度明显降低($P < 0.05$);CA125、HE4、SMRP 三项组合联检时,敏感度得到更大提高($P < 0.05$),达到 78.46%,特异度较 CA125 单独检测仍有降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$);同时准确度得到了提高,高达 80.74%;CA125、HE4、SMRP、CEA 联合检测各项诊断效率指标变化均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 联合检测 CA125、HE4 以及 SMRP 能有效提高单独检测时卵巢癌的诊断效率指标,临床工作中将 HE4、CA125、SMRP 这几项标志物进行联合检测有助于卵巢癌的筛查和早期诊断。

【关键词】 卵巢癌; 糖类抗原 125; 人附睾蛋白 4; 可溶性间皮素相关蛋白; 癌胚抗原

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.08.023 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)08-1068-03

Study on application value of combined detection HE4, SMRP, CEA and CA125 in diagnosis of ovarian cancer SHI Liu-hua¹, REN Chuan-lu², DING Lei², DING Qing-li^{2△} (1. Department of Clinical Laboratory, Wuzhong District Yuexi Health Center, Suzhou, Jiangsu 215104, China; 2. Department of Laboratory and Pathology, 100 Hospital of PLA, Suzhou, Jiangsu 215007, China)

【Abstract】Objective To detect the serum levels of human epididymis protein 4(HE4), soluble mesothelin related proteins (SMRP), carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 125 (CA125) in ovarian cancer, and to conduct the statistical comparison on the detection results of single and combined detection of these four markers and to explore their clinical application value in the diagnosis of ovarian cancer. **Methods** The fasting venous serum was collected in 65 patients with ovarian cancer and 70 individuals undergoing the healthy physical examination. HE4 and SMRP were detected by ELISA; CEA and CA125 were detected through electro-chemiluminescence method. **Results** The expression levels of serum HE4, SMRP, CEA and CA125 in the ovarian cancer group were higher than those in the healthy control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the sensitivity of HE4 and SMRP for diagnosing ovarian cancer were higher, in which HE4 was significantly higher than CEA, the difference was statistically significant ($P < 0.05$) than other indicators, and HE4 was much higher than CEA, difference had statistic significance ($P < 0.05$). The specificity of CA125 and HE4 were higher than SMRP ($P < 0.05$); CA125 and HE4 had higher diagnosis specificity, which were significantly higher than SMRP with statistical difference ($P < 0.05$); in the accuracy detection, the difference among various indicators had no statistical significance ($P > 0.05$), in which the diagnosis accuracy of HE4 and CA125 was higher than that of other indicators. In the combined detection of HE4 and CA125, the sensitivity was increased with statistical difference ($P < 0.05$), meanwhile the specificity was significantly decreased ($P < 0.05$); in the combined detection of CA125, HE4 and SMRP, the sensitivity was greatly increased and reached to 78.46%. But its specificity was still decreased compared with the CA125 single detection, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). Meanwhile, its accuracy was increased and up to 80.74%; the change of various diagnosis efficiency indicators of CA125, HE4, SMRP and CEA combined detection had no statistical significance. **Conclusion** The combined detection of CA125, HE4 and SMRP could effectively increase the diagnosis efficiency indicators than their single detection. In the clinical work, the combined detection of CA125, HE4 and SMRP is conducive to the screening and early diagnosis of ovarian cancer.

【Key words】 ovarian cancer; carbohydrate antigen 125; human epididymis protein 4; soluble mesothelin related proteins; carcinoembryonic antigen

卵巢癌是妇科常见的恶性肿瘤之一,且近几年患者具年轻化趋势。卵巢癌临床症状并不明显,超过 70%~75% 的患

者确诊时已处于癌症晚期,因此早期诊断和治疗尤为重要^[1]。临床上可用来筛查和诊断卵巢癌的肿瘤标志物,主要包括糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)及新近研究发现的人附睾蛋白 4(HE4)、可溶性间皮素相关蛋白(SMRP)、骨桥蛋白(OPN)等,但这些标志物用来单独诊断卵巢癌各有优缺点,其敏感度和特异度均有限^[2-5]。本文通过检测卵巢癌患者血清中 HE4、SMRP、CEA 与 CA125 表达水平,根据诊断效率指标(敏感度、特异度、准确度)高低进行统计分析,并将上述肿瘤标志物单项检测与各项联合检测结果进行比较,从而探讨对以上四个指标进行联合检测可能在卵巢癌临床诊断和筛查中具有的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 卵巢癌组选择 2013 年 10 月至 2015 年 10 月中国人民解放军第一〇〇医院收治的女性卵巢癌患者 65 例,年龄 41~78 岁,平均年龄 67.5 岁,诊断均经病理活体确认。健康对照组选择 2014 年 4 月至 2015 年 9 月来院健康体检者 70 例,年龄 40~75 岁,平均年龄 64.3 岁。经比较,两组年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 仪器与试剂 采用瑞典康乃格公司生产的 ELISA 试剂盒检测 HE4 和 SMRP,美国 BIO-RAD 公司生产的酶标仪判读

结果;采用新天地生物有限公司生产的化学发光仪和相应配套试剂检测 CEA、CA125。

1.3 方法 所有研究对象采集空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 5 min 后收集上层血清置于 -20 °C 冰箱保存待测,排除严重溶血、黄疸、脂血标本。复融后采用 ELISA 方法检测 HE4、SMRP,化学发光法检测 CEA、CA125。所有肿瘤标志物检测的操作流程严格按照相应仪器和试剂盒说明书规定的标准操作流程进行,参考值范围按照试剂盒推荐的标准执行:HE4(0~150 pmol/L),SMRP(0~1.643 2 nmol/L),CEA(0~5 ng/mL),CA125(0~35 U/mL)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件包统计结果并进行分析。各肿瘤标志物检测结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;诊断效率指标(敏感度、特异度、准确度)以百分数表示,采用 χ^2 检验进行比较;所有统计数据均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清中 HE4、SMRP、CEA、CA125 表达水平比较 卵巢癌组四项肿瘤标志物检测结果较健康对照组均升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清各项肿瘤标志物表达水平分析($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HE4 (pmol/L)	SMRP(nmol/L)	CEA(ng/mL)	CA125(U/mL)
卵巢癌组	65	171.28±40.51*	3.258 3±2.15*	6.57±3.12*	43.57±26.08*
健康对照组	70	45.94±18.87	0.844 3±0.39	2.69±1.94	21.88±14.34

注:与健康对照组相比,* $P<0.05$ 。

2.2 各项标志物单独检测对卵巢癌的诊断效率指标比较 本研究中单一标志物诊断卵巢癌敏感度由高到低分别为 HE4、SMRP、CA125、CEA,其中 HE4 敏感度明显高于 CEA,差异具有统计学意义($P<0.05$)。本研究中上述几种标志物单独检测在卵巢癌诊断中敏感度均一般,最高仅为 70.77%。特异度由高到低分别 CA125、HE4、CEA、SMRP,其中 CA125、HE4 特异度均明显优于 SMRP,差异具有统计学意义($P<0.05$)。准确度由高到低分别为 HE4、CA125、SMRP、CEA;差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 肿瘤标志物单项检测对卵巢癌诊断效率指标比较[%(n/n)]

诊断效率	HE4	SMRP	CA125	CEA
敏感度	70.77(46/65)*	67.69(44/65)	64.61(42/65)	56.92(37/65)
特异度	87.14(61/70)#	80.00(56/70)	90.00(63/70)#	82.86(58/70)
准确度	79.26(107/135)	74.07(100/135)	77.78(105/135)	70.37(95/135)

注:与 CEA 比较,* $P<0.05$;与 SMRP 比较,# $P<0.05$ 。

2.3 各项标志物联合检测对卵巢癌的诊断效率指标比较 CA125 作为多年来临床上最常用的传统卵巢癌肿瘤标志物,本文中显示其确实具有良好的特异度,但和本文中 HE4、SMRP 相比,敏感度和准确度并不算最高。因此,本研究将 CA125 与其他几项肿瘤标志物联合检测,以判断各种联合检测组合能否提高 CA125 诊断卵巢癌的敏感度和准确度。结果显示,将 CA125 联合 HE4 检测时,敏感度得到提高,差异具有统计学意义($P<0.05$),但同时特异度明显降低($P<0.05$);将 CA125、HE4、SMRP 三项联合检测时,敏感度得到更大提高,达到 78.46%,差异具有统计学意义($P<0.05$),虽特异度较

CA125 单独检测仍有降低,但差异不具有统计学意义($P>0.05$);同时这一组合使卵巢癌诊断的准确度得到了提高,高达 80.74%,而本研究中四项标志物(CA125、HE4、SMRP、CEA)组合较 CA125 单独检测,各项指标变化均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 联合检测对卵巢癌诊断效率指标比较[%(n/n)]

指标	敏感度	特异度	准确度
CA125	64.61(42/65)	90.00(63/70)	77.78(105/135)
CA125+HE4	73.85(48/65)*	80.00(56/70)*	77.04(104/135)
CA125+HE4+SMRP	78.46(51/65)*	82.86(58/70)	80.74(109/135)
CA125+HE4+SMRP+CEA	69.23(45/65)	82.86(58/70)	75.56(103/135)

注:与 CA125 单独检测比较,* $P<0.05$ 。

3 讨论

HE4 是具有免疫保护作用的蛋白酶抑制剂家族成员,在正常组织中不表达或低表达,在肿瘤组织中高表达。目前,已有大量研究表明 HE4 与卵巢癌、子宫内膜癌、肺癌、膀胱癌等肿瘤有关^[6-7]。SMRP 是近年来新发现的一种肿瘤细胞表面抗原标志物,在恶性间皮瘤、卵巢癌、胰腺癌等恶性肿瘤疾病中高表达^[8]。前期研究提示 HE4、SMRP 对卵巢癌的诊断均具有一定的应用价值,但是它们的诊断效率是否优于 CA125、CEA 这些传统常用标志物,联合检测是否有助于提高卵巢癌的诊断效率尚处于论证阶段^[9-10],因此,本研究对卵巢癌患者血清中 HE4、SMRP、CEA、CA125 表达水平进行检测,与健康对照者进行比较分析;并将上述标志物进行单项和联合检测比较,根据诊断效率指标统计结果,判断各项标志物单独和联合检测在卵巢癌诊断中可能具有的应用价值。

本研究结果显示, 卵巢癌组血清 HE4、SMRP、CEA、CA125 表达水平均较健康对照组高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示上述四项指标均有可能成为卵巢癌良好的肿瘤标志物, 检测血清中上述标志物水平可以有助于卵巢癌的诊断和鉴别诊断, 这一结果与以往很多研究是一致的^[4-6,8]。文中单一标志物检测时, HE4、SMRP 诊断卵巢癌的敏感度排名靠前, 但这些标志物诊断的敏感度数值均不高。CA125、HE4 诊断特异度较高, 均明显高于 SMRP, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。准确度检测中, 各指标间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 其中 HE4 和 CA125 诊断准确度相对较高。因此本研究认为传统卵巢癌标志物 CA125 特异度较高, 但和 HE4、SMRP 相比, 敏感度和准确度较低, 较低的敏感度和准确度会使其临床运用价值受限。随后, 本研究将 CA125 与其他几项标志物联合检测, 探讨能否利用某种联合检测方式提高 CA125 在临床中诊断卵巢癌的敏感度和准确度。结果发现, 将 CA125 联合 HE4 检测时, 敏感度得到有统计学意义的提高 ($P < 0.05$), 但同时特异度明显降低 ($P < 0.05$); CA125、HE4、SMRP 三项联合检测时, 敏感度得到更大提高 ($P < 0.05$), 达到 78.46%, 虽特异度较 CA125 单独检测仍有降低, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 同时这一组合使卵巢癌诊断的准确度得到了提高, 高达 80.74%, 提高的敏感度和准确度提示这三项标志物组合起来可能很有临床应用价值。而本研究中四项标志物 (CA125、HE4、SMRP、CEA) 组合较 CA125 单独检测, 各项指标变化均无统计学意义 ($P > 0.05$), 这一结果提示 CEA 在卵巢癌诊断与鉴别诊断中可能运用价值并不高。因此, 本研究认为联合检测组合 CA125+HE4+SMRP 能有效提高文中标志物单独检测时对卵巢癌的诊断效率, 如果能将这三项标志物进行联合检测, 在临床工作中可以互相弥补单项检测时的不足, 可能会更有助于卵巢癌的筛查和早期诊断。

参考文献

[1] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee opinion

No. 477: the role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer [J]. *Obstet Gynecol*, 2011, 117(3):742-746.

[2] 宋斌斌, 潘柏申. 卵巢癌血清标志物的临床应用[J]. *检验医学*, 2015, 30(8):866-870.

[3] 中华医学会检验分会, 卫生部临床检验中心, 中华检验医学杂志编辑委员会. 肿瘤标志物的临床应用建议[J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(2):103-116.

[4] 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, 30(8):1101-1104.

[5] 蒋显勇, 袁才佳, 易艳军, 等. 血清 CEA、CA125 及端粒酶活性联合检测在卵巢癌早期诊断中的价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24(21):37-40.

[6] 潘秀芳, 郑志昂, 麦燕. 血清附睾蛋白 4、糖类抗原 125 及 19-9 水平在老年卵巢癌诊断及病理类型鉴别中的临床价值[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 72(12):3343-3344.

[7] 王敏杰, 齐军, 王海, 等. 人附睾蛋白 4 与糖类抗原 125 联合检测在卵巢癌诊断中的应用价值[J]. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(7):540-543.

[8] 刘丽萍, 吴小华, 梁红霞, 等. 卵巢癌患者血清 SMRP 和 HE4 的表达及其临床意义[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(4):554-557.

[9] 任玉霞, 吴京芳. 卵巢癌患者血清可溶性间皮素相关蛋白的检测及其意义[J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(1):86-89.

[10] Hellstrom I, Hellstrom KE. SMRP and HE4 as biomarkers for ovarian carcinoma when used alone and in combination with CA125 and/or each other[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2008, 622(1):15-19.

(收稿日期:2015-11-22 修回日期:2016-01-15)

(上接第 1067 页)

130/0.4 电解质注射液等容血液稀释对老年患者肝肿瘤切除术中凝血功能的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2014, 34(7):839-842.

[7] 江楠, 邓晟华, 吴晓丹, 等. 羟乙基淀粉容量替代治疗对手术患者血流动力学和凝血功能的影响[J]. *中华普通外科学文献*, 2011, 5(3):191-194.

[8] 许幸, 吴新民, 薛张纲, 等. 全麻非心脏手术患者羟乙基淀粉 130/0.4 电解质注射液与羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠溶液容量治疗效果的比较:多中心、前瞻、随机、双盲、对照研究[J]. *中华麻醉学杂志*, 2011, 31(10):1165-1169.

[9] Akay MO, Bilir A, Oge T, et al. The evaluation of hydroxyethyl starch (6% HES 130/0.4) solution's potential preventive effects on coagulation status in women with gynecologic malignancies using rotation thromboelastography[J]. *Turk J Haematol*, 2014, 31(3):261-265.

[10] 郭崇勇, 王建丰. 6%羟乙基淀粉 200/0.5 氯化钠注射液对外科手术围术期凝血功能和肾功能的影响[J]. *临床外科杂志*, 2012, 20(8):560-562.

[11] 彭坚, 夏建国, 武潜, 等. 术前急性超容性血液稀释结合控制性降压在严重烧伤患者早期切痂植皮术中的应用[J]. *华中科技大学学报:医学版*, 2012, 41(3):364-366.

[12] Hung MH, Zou C, Lin FS, et al. New 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss during major abdominal surgery—a randomized, controlled trial [J]. *J Formos Med Assoc*, 2014, 113(7):429-435.

[13] Viljoen A, Page PC, Fosgate GT, et al. Coagulation, oncotic and haemodilutional effects of a third-generation hydroxyethyl starch (130/0.4) solution in horses[J]. *Equine Vet J*, 2014, 46(6):739-744.

[14] Skhirtladze K, Base EM, Lassnigg A, et al. Comparison of the effects of albumin 5%, hydroxyethyl starch 130/0.4 6%, and Ringer's lactate on blood loss and coagulation after cardiac surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2014, 112(2):255-264.

(收稿日期:2015-10-28 修回日期:2015-12-19)