

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.10.007

## 糖类相关抗原 125 和间皮素联合检测在上皮型卵巢癌临床诊断与病理分型\*

方友琴<sup>1</sup>, 方友华<sup>2△</sup>, 林开健<sup>1</sup>

(1. 重庆市万州区人民医院妇产科 404100; 2. 重庆市第五人民医院呼吸科 400062)

**摘要:**目的 探讨糖类相关抗原 125(CA125)和间皮素(MSLN)联合检测在上皮型卵巢癌临床诊断和病理分型的临床应用价值。方法 选取 2016 年 7 月至 2017 年 7 月万州区人民医院妇产科诊治的 56 例上皮型卵巢癌患者(卵巢癌组),并以同期就诊的 56 例卵巢良性肿瘤患者作为对照组,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 2 组患者血清 CA125 和 MSLN 水平,以受试者工作特征(ROC)曲线评价其诊断价值,并对不同病理分型患者 CA125 和 MSLN 进行比较。结果 CA125 最佳诊断临界值为 35.8 U/mL;血清 CA125 $\geq$ 35.8 U/mL 预测卵巢癌阳性的特异度为 89.74%,灵敏度为 78.30%。MSLN 最佳诊断临界值为 5.36 ng/mL;血清 MSLN $\geq$ 5.36 ng/mL 指示卵巢癌阳性的特异度为 82.16%,灵敏度为 79.93%。对照组患者 CA125 与 MSLN 水平明显低于卵巢癌组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。CA125 和 MSLN 检测鉴别诊断卵巢癌的特异度为 91.76%,与 2 项指标单独检测结果比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );而联合检测的灵敏度为 90.34%,均明显高于 2 项指标单独检测,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。黏液型、透明细胞肿瘤、子宫内膜样肿瘤、移行细胞肿瘤的卵巢癌患者 CA125 和 MSLN 水平均显著低于浆液型,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 联合检测血清 CA125 与 MSLN 可显著提高卵巢癌临床诊断的灵敏度,且对肿瘤病理分型具有一定的临床辅助作用。

**关键词:**卵巢癌; 糖类相关抗原 125; 间皮素

中图分类号:R711

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)10-1396-04

### Clinical value of combined detection of carbohydrate antigen 125 and mesothelin\*

FAMG Youqin<sup>1</sup>, FANG Youhua<sup>2△</sup>, LIN Kaijian<sup>1</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, People's Hospital of Wanzhou District, Chongqing 404100, China; 2. Department of Respiration, Fifth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400062, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical value of combined detection of carbohydrate antigen 125 (CA125) and mesothelin (MSLN) in clinical diagnosis and pathological typing of ovarian cancer. **Methods** The 56 cases of ovarian cancer from July 2016 to July 2017 in our hospital were selected as the subjects, and 56 patients with ovarian benign tumor were enrolled as the control group. The serum levels of CA125 and MSLN were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The diagnostic value was evaluated by ROC curve, and the contents of CA125 and MSLN in different pathological types were compared. **Results** The best diagnostic critical value of CA125 was 35.8 U/mL; the positive prediction of ovarian cancer specificity was 89.74% and the sensitivity was 78.30% when the level of serum CA125 more than 35.8 U/mL; the best diagnostic critical value of MSLN was 5.36 ng/mL; the positive prediction of ovarian cancer specificity was 82.16% and the sensitivity was 79.93% when the level of serum MSLN more than 5.36 ng/mL; the levels of CA125 and MSLN in patients with benign ovarian tumors were significantly lower than those in patients with ovarian cancer ( $P<0.05$ ); the specificity of combined detection of CA125 and MSLN in diagnosis of ovarian cancer was not statistically significant as compared with that of individual detection ( $P>0.05$ ), but the sensitivity was higher than that of individual detection ( $P<0.05$ ); in addition, the levels of CA125 and MSLN in mucinous type, clear cell tumor, endometrioid tumor and transitional cell tumor in patients with ovarian cancer

\* 基金项目:重庆市万州区科委资助基金项目(wzstc-042017064)。

作者简介:方友琴,女,副主任医师,主要从事卵巢癌早期诊断和治疗的研究。△ 通信作者,E-mail:527925095@qq.com。

were significantly lower than those in serous ovarian cancer ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The combined detection of serum CA125 and MSLN can significantly improve the sensitivity of clinical diagnosis of ovarian cancer, and has a positive auxiliary guiding role in pathological classification of tumor.

**Key words:** ovarian cancer; carbohydrate antigen 125; mesothelin

卵巢癌是女性生殖系统常见的肿瘤之一,其发病率仅次于宫颈癌和子宫体癌,位居第 3 位。大多数卵巢癌患者早期症状不明显,确诊时已属晚期,治疗效果和预后均较差<sup>[1]</sup>。糖类相关抗原 125(CA125)是一种来源于体腔和苗勒管、位于染色体 19p13.2 区域且含有 5 797 个碱基对的跨膜糖蛋白,在卵巢癌、胰腺癌、宫颈癌等多种肿瘤血清中均显著增加,对肿瘤的早期判断具有良好的指示作用<sup>[2-3]</sup>。间皮素(MSLN)是分离 MabK 单克隆抗体时发现的一种细胞表面糖蛋白,主要表达于间皮组织,在卵巢癌、间皮瘤等肿瘤高表达,然而目前其生物学功能并不清楚<sup>[4]</sup>。现探讨血清 CA125 与 MSLN 联合检测对上皮型卵巢癌的临床诊断价值。报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2016 年 7 月至 2017 年 7 月万州区人民医院妇产科诊治的 56 例上皮型卵巢癌患者(卵巢癌组),年龄 27~63 岁,平均年龄(49.54±8.21)岁。依据国际妇产科联盟(FIGO)分期标准<sup>[5]</sup>: III 期 42 例,IV 期 14 例;病理分型:黏液型 26 例,浆液型 23 例,透明细胞肿瘤 3 例,子宫内膜样肿瘤 2 例,移行细胞肿瘤 2 例。纳入标准:(1)均经组织病理学检测确诊的卵巢癌。(2)医学影像学 CT 或 MRI 检查未发现淋巴结转移等。(3)肝、肾、心、肺及骨髓功能检查未发现显著异常。(4)Karnofsky 功能状态评分均大于或等于 80 分。选取同期住院治疗的 56 例良性卵巢肿瘤患者作为对照组,年龄 26~62 岁,平均年龄(48.16±7.47)岁。2 组患者的年龄、民族、经济状况、基础疾病等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。研究方案经该院伦理委员会批准,所有患者及家属均签署知情同意书。

**1.2 CA125 和 MSLN 检测** 2 组患者采集清晨空腹静脉血 5 mL,4 ℃ 3 000 r/min 离心 20 min,留取上清液,-80 ℃ 冰箱保存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)分别检测 CA125 和 MSLN,ELISA 试剂盒购于上海通蔚科技有限公司,仪器为美国 Bio-Rad Model 580 酶标仪,整体操作流程均严格参照试剂盒说明书由专业检验技术员进行,质量控制在控。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS18.0 统计软件进行数据分析。计量资料符合正态分布以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较使用独立样本 Student-*t* 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较应用  $\chi^2$  检验,诊断价值通过

受试者工作特征(ROC)曲线进行分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 ROC 曲线分析 CA125 与 MSLN 单独检测对卵巢癌的诊断价值** CA125 曲线下面积(AUC)为 0.784,最佳诊断临界值为 35.8 U/mL。血清 CA125  $\geq 35.8$  U/mL 预测卵巢癌阳性的特异度为 89.74%,灵敏度为 78.30%。MSLN 的 AUC 为 0.772,最佳诊断临界值为 5.36 ng/mL。血清 MSLN  $\geq 5.36$  ng/mL 预测卵巢癌阳性的特异度为 82.16%,灵敏度为 79.93%。

**2.2 2 组患者 CA125 与 MSLN 水平结果比较** 对照组患者 CA125 与 MSLN 水平明显低于卵巢癌组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );卵巢癌组患者 2 项指标均高于最佳诊断临界值。见表 1。

表 1 2 组患者血清 CA125 与 MSLN 水平结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(n)	CA125(U/mL)	MSLN(ng/mL)
卵巢癌组	56	39.75±6.44	7.88±1.26
对照组	56	16.09±1.82	1.93±0.49
<i>t</i>		18.831	9.340
<i>P</i>		<0.001	<0.001

**2.3 ROC 曲线分析 CA125 和 MSLN 联合检测对卵巢癌的诊断价值** CA125 和 MSLN 联合检测卵巢癌的特异度为 91.76%,与 2 项指标单独检测结果比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );但联合检测的灵敏度为 90.34%,均明显高于 2 项指标单独检测,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 CA125 和 MSLN 联合检测对卵巢癌的诊断价值(%)

检测项目	特异度	灵敏度
CA125	89.74	78.30
MSLN	82.16	79.93
CA125+MSLN	91.76	90.34
$\chi^2$	0.798	4.826
<i>P</i>	0.346	0.039

**2.4 不同病理分型的卵巢癌患者 CA125 与 MSLN 水平结果比较** 黏液型、透明细胞肿瘤、子宫内膜样肿瘤、移行细胞肿瘤卵巢癌患者 CA125 和 MSLN 水平均显著低于浆液型,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 不同病理分型的卵巢癌患者 CA125 与 MSLN 水平结果比较(̄x±s)

病理类型	例数(n)	CA125(U/mL)	MSLN(ng/mL)
浆液型	26	48.96±7.83	9.35±1.87
黏液型	23	38.76±6.21*	7.38±1.20*
透明细胞肿瘤	3	40.03±6.48*	7.11±1.36*
子宫内膜样肿瘤	2	39.21±6.11*	7.45±1.11*
移行细胞肿瘤	2	37.56±6.08*	7.23±1.04*

注:与浆液型比较,\*P<0.05

### 3 讨 论

卵巢癌是最常见的恶性肿瘤之一,其病死率高居各类妇科恶性肿瘤的首位,严重危害女性健康<sup>[6]</sup>。约 70% 的卵巢癌患者确诊时已是晚期,同时合并子宫、附件、大网膜及盆腔其他脏器的广泛转移,5 年生存率仅为 20%。因此,早期诊断并提高临床治疗效果,是临床难题,也是诸多研究的重点<sup>[7-8]</sup>。血清肿瘤标志物是一类操作简单、经济实用且检测创伤小的生物标志物,近年来普遍关注血清肿瘤标志物在卵巢癌早期识别、诊断、疗效、预后判定的应用前景,并取得一定的成就<sup>[9]</sup>。CA125 是从上皮型卵巢癌抗原检测中发现的一类糖蛋白,主要来源于心包、胸膜、腹膜等,正常卵巢组织不存在,卵巢癌患者血清中可被检出,具有较高的灵敏度。既往研究报道,CA125 可在多种恶性肿瘤(如胃癌、肺癌、肝癌、前列腺癌)组织中过度表达,是一种能辅助诊断肿瘤,并予以鉴别诊断及预测预后的血清肿瘤标志物<sup>[10]</sup>。但也有研究表明,虽然 CA125 在卵巢癌患者血清水平显著升高,但其特异度不高,单独检测无法早期诊断上皮型卵巢癌<sup>[11]</sup>。因此,血清生物标志物的联合检测可为此应用。MSLN 是一类新型的血清肿瘤标志物,相对分子质量约为 (42~45)×10<sup>3</sup>,远小于 CA125 蛋白,并可释放入血,比 CA125 的灵敏度更高。有研究证实,MSLN 水平在卵巢癌显著升高,与其他肿瘤标志物联合检测,可提高肿瘤的早期检出率<sup>[12-13]</sup>。本研究结果显示,卵巢癌组患者 CA125、MSLN 水平均明显高于对照组 (P<0.05),说明 2 项指标可能均与卵巢癌的发生、发展密切相关。CA125 与 MSLN 联合检测虽不能提高卵巢癌检出的特异度,却显著提高了灵敏度,提示两者联合测定诊断卵巢癌具有相互补充,相辅相成的作用,能显著降低卵巢癌的假阴性检出率,提高诊断的准确性。

有研究报道,尽管 CA125 水平与卵巢癌的病理类型有一定的相关性,但 MSLN 是否与卵巢癌的病理分型有关,目前尚未明确<sup>[14]</sup>。本研究结果表明,黏液型、透明细胞肿瘤、子宫内膜样肿瘤、移行细胞肿瘤

卵巢癌患者 CA125 和 MSLN 水平均显著低于浆液型,提示通过对卵巢恶性肿瘤患者血清 CA125 和 MSLN 的检测,可为卵巢癌病理分型提供一定的参考,其原因可能是由于 MSLN 主要以糖基磷脂肌醇锚定的方式定位于细胞膜,被蛋白水解酶水解后,不但具有巨核细胞刺激活性,还可产生细胞黏附性,水解后 MSLN 蛋白片段又可在血清中被检测。因此,MSLN 不仅在多种肿瘤细胞中升高,并在一定程度上反映了卵巢肿瘤的恶性程度,是一类经济、实用的血清肿瘤标志物<sup>[15]</sup>。本研究结果证实,单独检测 CA125 或 MSLN 作为上皮型卵巢癌早期诊断的血清标志物均具有局限性,但联合检测可显著提高其灵敏度,对病理分型也有一定的临床指导意义,是一种良好的卵巢癌诊断方法。

综上所述,联合检测血清 CA125 与 MSLN 可显著增加卵巢癌临床诊断的灵敏度,且对肿瘤病理分型具有一定的辅助作用。但由于本研究纳入的研究标本量偏少,研究时间较短,也未与健康者进行比较,因此仍有一定的局限性,需后续临床试验或基础研究加以论证。

### 参考文献

- [1] TENG Z M, HAN R Q, HUANG X Y, et al. Increase of incidence and mortality of ovarian cancer during 2003 — 2012 in Jiangsu province, China [J]. Front Pub Heal, 2016, 4(1): 146-147.
- [2] HU L L, DU S Z, GUO W H, et al. Comparison of serum human epididymis protein 4 and carbohydrate antigen 125 as markers in endometrial cancer a Meta-Analysis [J]. Int J Gynecol Cancer, 2016, 26(2): 331-340.
- [3] WEI S U, LI H, ZHANG B. The diagnostic value of serum HE4 and CA-125 and ROMA index in ovarian cancer [J]. Biomedical Reports, 2016, 5(1): 41-44.
- [4] LAMBERTS L E, VAN OORDT C W, TER WEELE E J, et al. ImmunoPET with anti-mesothelin antibody in patients with pancreatic and ovarian cancer before anti-mesothelin antibody-drug conjugate treatment [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(7): 1642-1652.
- [5] KANDUKURI S R, RAO J Y. FIGO 2013 staging system for ovarian cancer: what is new in comparison to the 1988 staging system? [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2015, 27(1): 48-52.
- [6] GRIFFITHS C T, GROGAN R H, HALL T C. Advanced ovarian cancer: primary treatment with surgery, radiotherapy, and chemotherapy [J]. Cancer, 1972, 29(1): 1-7.
- [7] MINGELS M J, HAM M, KIEVIT I, et al. Ovarian cancer: treatment [J]. Modern Pathology, 2014, 27(7): 1002-1013.

治及治疗后的疗效评价提供了可靠的依据,具有较高的临床价值。

参考文献

[1] 王树春,辛毅,马智军,等. 3D-ASL 联合 MRA 诊断 DWI 阴性 TIA[J]. 中国医学计算机成像杂志,2016,22(1):5-8.

[2] 顾加和,李澄,王礼同. 动脉自旋标记技术研究进展及其在短暂性脑缺血发作中的应用[J]. 中国医学影像技术,2016,32(3):465-469.

[3] 吕蕾,李怡,鲍海华,等. 比较影像学在颈动脉斑块评估中的研究进展[J]. 山东医药,2016,56(17):101-104.

[4] 许洋,吕晋浩,马林,等. 多参数动脉自旋标记与动态磁敏感增强脑灌注成像在诊断短暂性脑缺血性发作中的对比[J]. 南方医科大学学报,2016,36(6):768-774.

[5] COUTTS S B. Diagnosis and management of transient ischemic attack[J]. Continuum (Minneapolis), 2017, 23(1):82-92.

[6] 谢佩含,刘进才,周宏,等. 2 型糖尿病并缺血性脑卒中患者颅内动脉管壁高分辨磁共振成像技术的临床应用研究[J]. 中国动脉硬化杂志,2016,24(9):949-953.

[7] LONG B, KOYFMAN A. Best clinical practice; controversies in transient ischemic attack evaluation and disposition in the emergency department [J]. J Emerg Med, 2017, 52(3):299-310.

[8] 李星亮,杨笑一,张玉强,等. 评估颈内动脉颅内段血管狭窄三种影像学方法的对比分析[J]. 介入放射学杂志,2014,23(4):333-336.

[9] 许靖,陈秋惠. 弥散加权成像对短暂性脑缺血发作后发生缺血性脑卒中风险的评估价值[J]. 临床神经病学杂志,

2014,27(2):148-149.

[10] 吕璐璐,徐鹏,胡春峰,等. 头颈部 CT 血管造影和 ABCD-2 评分对短暂性脑缺血血管特征及介入疗效评价[J]. 介入放射学杂志,2014,23(5):381-384.

[11] 王雪娇,王野成,房莉. 短暂性脑缺血发作与颅内血管因素相关性分析[J]. 中国老年学杂志,2014,34(11):2969.

[12] 于海英,付建辉,张斌,等. 穿支动脉疾病型脑梗死的临床特点与预后分析[J]. 中国神经精神疾病杂志,2014,40(6):353-356.

[13] DUCA A, JAGODA A. Transient ischemic attacks advances in diagnosis and management in the emergency department [J]. Emerg Med Clin North Am, 2016, 34(4):811-814.

[14] 李晓夫,高颖,韩忠丽,等. 磁共振液体反转恢复序列血管高信号对短暂性脑缺血发作的临床价值[J]. 中国康复理论与实践,2015,21(5):505-508.

[15] 蒋志宏,马强,刘文博. 不同年龄 TIA 患者的发病因素及颅内动脉狭窄特点[J]. 山东医药,2015,55(31):85-86.

[16] DIELEMAN N, YANG W J, ABRIGO J M, et al. Magnetic resonance imaging of plaque morphology, burden, and distribution in patients with symptomatic middle cerebral artery stenosis[J]. Stroke, 2016, 47(7):1797-1802.

[17] 黄超,任向阳,周海涛,等. 上肢远程缺血后适应治疗对急性脑梗死神经功能及预后的影响研究[J]. 中国全科医学,2016,19(23):2767-2770.

[18] 史丽娜,于成超,成江,等. 经颅多普勒发泡实验在筛查隐匿性卒中合并卵圆孔未闭的应用价值[J]. 中风与神经疾病杂志,2017,22(1):48-50.

(收稿日期:2017-12-05 修回日期:2018-01-22)

(上接第 1398 页)

[8] SILVESTRINI R, DAIDONE M G, VENERONI S, et al. The clinical predictivity of biomarkers of stage III-IV epithelial ovarian cancer in a prospective randomized treatment protocol [J]. Cancer, 1998, 82(1):159-167.

[9] MAHDI H, XIU J, REDDY S K, et al. Biomarker comparison of epithelial ovarian cancer and endometrial cancer by multiplatform tumor profiling [J]. Gynecol Oncol, 2015, 137(1):208-208.

[10] WANG J W, GAO J, YAO H W, et al. Diagnostic accuracy of serum HE4, CA125 and ROMA in patients with ovarian cancer: a meta-analysis [J]. Tumour Biol, 2014, 35(6):6127-6138.

[11] COHEN J G, WHITE M, CRUZ A, et al. In 2014, can we do better than CA125 in the early detection of ovarian cancer? [J]. World J Biol Chem, 2014, 5(3):286-300.

[12] SCALES S J, GUPTA N, PACHECO G, et al. An anti-mesothelin-monomethyl auristatin e conjugate with potent

antitumor activity in ovarian, pancreatic, and mesothelioma models [J]. Mol Cancer Ther, 2014, 13(11):2630-2640.

[13] WU X H, LI D X, LIU L P, et al. Serum soluble mesothelin-related peptide (SMRP): a potential diagnostic and monitoring marker for epithelial ovarian cancer [J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(6):1309-1314.

[14] WANG D H, WU X H, QIAN S M, et al. Study on the mesothelin-specific cytotoxicity against epithelial ovarian cancer with full-length mesothelin cDNA-transduced dendritic cells [J]. Med Oncol, 2015, 32(4):116.

[15] HANAOKA T, HASEGAWA K, KATO T, et al. Correlation between tumor mesothelin expression and serum mesothelin in patients with epithelial ovarian carcinoma: a potential noninvasive biomarker for mesothelin-targeted therapy [J]. Mol Diagn Ther, 2017, 21(2):187-198.

(收稿日期:2017-11-12 修回日期:2018-01-04)