

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.04.016

血清 BDNF、CA125 及 HE4 联合用于卵巢癌诊断的效能分析

郭晓莉,陈艳梅[△]

陕西省延安市人民医院妇科,陕西延安 716000

摘要:**目的** 探讨血清糖类抗原 125(CA125)、血清脑源性神经营养因子(BDNF)及人附睾蛋白 4(HE4)联合检测在卵巢癌诊断中的价值。**方法** 选择 2018 年 1 月至 2021 年 2 月该院收治的卵巢癌疑似患者 223 例为研究对象,均进行血清 BDNF、CA125 及 HE4 的检测,将各项指标单项检测、3 项联合检测的结果与病理检查结果相比,评估诊断效能。**结果** 血清 BDNF、CA125、HE4 单项检测中诊断为阳性者分别有 143 例、132 例、139 例,诊断为阴性者分别有 30 例、26 例、27 例;3 项联合检测中诊断为阳性者有 165 例,诊断为阴性者有 32 例。3 项联合检测诊断的灵敏度、准确率均高于单项检测($P < 0.05$)。病理学确诊为阳性者血清 BDNF、CA125、HE4 水平分别为($1\,423.51 \pm 123.52$)pg/mL、(385.21 ± 52.01)U/mL、(432.52 ± 49.51)pmol/L,均明显高于阴性者的(612.52 ± 52.10)pg/mL、(13.05 ± 2.67)U/mL、(28.54 ± 5.12)pmol/L($P < 0.05$)。**结论** 血清 BDNF、CA125 及 HE4 3 项联合检测在卵巢癌诊断中效能较高,具有较高的应用价值。

关键词:脑源性神经营养因子; 糖类抗原 125; 人附睾蛋白 4; 卵巢癌

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)04-0497-04

Analysis on efficiency of serum BDNF,CA125 and HE4 combination in diagnosis of ovarian cancer

GUO Xiaoli,CHEN Yanmei[△]

Department of Gynecology,Yan'an Municipal People's Hospital,Yan'an,Shaanxi 716000,China

Abstract: Objective To investigate the value of combined detection of serum carbohydrate antigen 125 (CA125),brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and human epididymal protein 4 (HE4) in the diagnosis of ovarian cancer. **Methods** A total of 223 patients with suspected ovarian cancer treated in this hospital from January 2018 to February 2021 were selected as the research subjects. Serum BDNF,CA125 and HE4 levels were detected. The results of single item detection and 3-item combined detection were compared with the pathological test results to evaluate the diagnostic efficiency. **Results** There were 143 cases,132 cases and 139 cases of diagnosed positive by single detection of serum BDNF,CA125 and HE4 respectively,and there were 30 cases,26 cases and 27 cases of diagnosed negative; 165 cases were diagnosed as positive and 32 cases were diagnosed as negative by the 3-item combined detection. The sensitivity and accuracy of 3-item combined detection were higher than those of single item detection ($P < 0.05$). The expression levels of serum BDNF,CA125 and HE4 in the patients with positive pathological diagnosis were ($1\,423.51 \pm 123.52$) pg/mL, (385.21 ± 52.01) U/mL and (432.52 ± 49.51) pmol/L respectively, which were significantly higher than (612.52 ± 52.10)pg/mL, (13.05 ± 2.67)U/mL and (28.54 ± 5.12)pmol/L in the patients with negative ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum BDNF,CA125 and HE4 has high diagnostic efficiency and high application value in ovarian cancer.

Key words: brain derived neurotrophic factor; carbohydrate antigen 125; human epididymal protein 4; ovarian cancer

卵巢癌是妇科常见的恶性肿瘤之一,由于早期症状不明显,多数患者确诊时已经处于肿瘤晚期,而早期治疗 5 年生存率远高于晚期治疗,因此尽早地诊断对提高患者的生存率有着重要意义^[1-2]。卵巢癌早期症状隐匿,单靠临床症状远远不能确诊,所以就必须要结合其他生化检验项目或影像学检查以期尽早明确

诊断,妇科查体、阴道超声、腹部 CT 均可提示卵巢肿瘤的发展情况,操作简单、创伤性小,但在实际临床应用中,对于卵巢癌的筛查和诊断准确性参差不齐^[3-5]。在其他相关研究中提到人体血清中某些生化指标在卵巢癌的诊断中有着一定的价值,如血清糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)、血清间皮素及血

作者简介:郭晓莉,女,主治医师,主要从事妇科方面的研究。 [△] 通信作者,E-mail:597045667@qq.com。

本文引用格式:郭晓莉,陈艳梅.血清 BDNF、CA125 及 HE4 联合用于卵巢癌诊断的效能分析[J].检验医学与临床,2022,19(4):497-499.

管内皮生长因子 C(VEGF-C)等,这几项指标在健康者血清中的水平与卵巢癌患者中存在明显差异,因此可以作为卵巢癌早期诊断的检测指标^[6-7]。本研究从 2018 年 1 月至 2021 年 2 月本院收治的卵巢癌疑似患者中选取 223 例作为研究对象,探讨血清脑源性神经营养因子(BDNF)、血清糖类抗原 125(CA125)及人附睾蛋白 4(HE4)三者联合检测对卵巢癌的诊断价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经本院伦理委员会批准,选择 2018 年 1 月至 2021 年 2 月本院收治的卵巢癌疑似患者 223 例作为研究对象,年龄 32~68 岁,平均(50.24±10.21)岁。纳入标准:(1)有明显的临床症状,临床医师结合病史与影像学检查结果怀疑为卵巢癌者;(2)临床资料完整者。排除标准:(1)已经确诊患有卵巢脓肿、宫颈炎等生殖道疾病或其他恶性肿瘤者;(2)近期有相关药物治疗,对检测指标造成影响者;(3)合并严重心、肝、肾等脏器原发性疾病。所有患者对本研究知情并同意。

1.2 方法 采集所有患者晨起空腹外周静脉血 5 mL,室温静置 30 min,采用高速离心机离心(上海医用分析仪器厂,1 200 r/min 离心 10 min),取上清液置于-80℃保存。采用化学免疫发光法检测血清 BDNF、CA125 及 HE4 水平,试剂盒均由德国罗氏公司提供,检测步骤严格按照说明书进行操作。各指标阳性判断标准:血清 BDNF>800 pg/mL、CA125>35 U/mL、HE4>140 pmol/L 为阳性。所有患者最终均进行病理组织学检查以明确诊断。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件做数据分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病理检查及血清 BDNF、CA125、HE4 检测结果 223 例疑似患者经病理检查确诊卵巢癌有 180 例,排除其他疾病 43 例,单项检测及 3 项联合检测结果见表 1~4。

表 1 血清 BDNF 检测结果与病理检查结果对比(<i>n</i>)			
BDNF 检测	病理检查		合计
	阳性	阴性	
阳性	143	13	156
阴性	37	30	67
合计	180	43	223

2.2 血清 BDNF、CA125、HE4 单项检测与 3 项联合检测的诊断效能 血清 BDNF、CA125、HE4 联合检测的灵敏度、准确率均高于单项检测(*P*<0.05);特异

度对比差异无统计学意义(*P*>0.05),3 项单项检测的灵敏度、特异度及准确率比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 5。

表 2 血清 CA125 检测结果与病理检查结果对比(<i>n</i>)			
血清 CA125 检测	病理诊断结果		合计
	阳性	阴性	
阳性	132	17	149
阴性	48	26	74
合计	180	43	223

表 3 血清 HE4 检测结果与病理检查结果对比(<i>n</i>)			
血清 HE4 检测	病理检查		合计
	阳性	阴性	
阳性	139	16	155
阴性	41	27	68
合计	180	43	223

表 4 3 项联合检测检测结果与病理检查结果对比(<i>n</i>)			
3 项联合检测	病理检查		合计
	阳性	阴性	
阳性	165	11	176
阴性	15	32	47
合计	180	43	223

表 5 不同检测方法诊断效能对比[<i>n</i> / <i>n</i> (%)]			
检测项目	灵敏度	特异度	准确率
BDNF	143/180(79.44)	30/43(69.77)	173/223(77.58)
CA125	132/180(73.33)	26/43(60.47)	158/223(70.85)
HE4	139/180(77.22)	27/43(62.79)	166/223(74.44)
3 项联合检测	165/180(91.67)*	32/43(74.42)	197/223(88.34)*

注:与 BDNF、CA125、HE4 相比,**P*<0.05。

2.3 血清 BDNF、CA125、HE4 表达水平对比 病理检查确诊为阳性者血清 BDNF、CA125、HE4 表达水平均高于阴性者(*P*<0.05),见表 6。

表 6 病理检查阳性者与阴性者血清 BDNF、CA125、 HE4 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)				
病理检查	<i>n</i>	BDNF(pg/mL)	CA125(U/mL)	HE4(pmol/L)
阳性	180	423.51±123.52	385.21±52.01	432.52±49.51
阴性	43	612.52±52.10	13.05±2.67	28.54±5.12
<i>t</i>		42.110	46.827	53.347
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

卵巢癌是女性常见的生殖系统三大恶性肿瘤之一,根据肿瘤的发展可分为 4 个阶段,早期患者症状

隐匿,因此难以及时发现,在确诊时往往已经是晚期,这时候再经手术治疗,5 年生存率最高只有 30%,而在早期进行手术治疗 5 年生存率最高可达 92%,因此尽早诊断在本病的治疗中具有重大意义,寻找一种有效、准确的诊断方法在临床上已经成为一项重要的研究内容^[8-10]。在卵巢癌的诊断中,现代影像学检查和广义肿瘤标志物是极为重要的两项内容,其中临床症状是先决条件,患者自感身体不适,长期出现不明原因的消化道或泌尿道症状,卵巢有激素分泌等其他功能障碍,或者在绝经后触摸子宫附件仍能触及卵巢,在年轻女性中触诊发现卵巢肿大、固定、硬化等异常情况。对于早期可以触摸到肿块的患者需要结合影像学检查定位诊断,而对于某些原发性肿瘤,可能存在卵巢外转移并在盆腔中形成小结节,这种情况仅依靠一种影像学检查是远远不够的。通过子宫直肠穿刺检查、阴道后穹窿吸液涂片检查以及腹水细胞学检查来诊断卵巢癌也是一种较为准确的诊断手段。除了上述诊断方法外,血清标志物近年来更多地被应用于临床,有些研究中均将多种血清标志物应用于卵巢癌的诊断^[11-12]。

HE4 与 CA125 在临床上都常作为卵巢上皮癌的检测指标,HE4 最早被当作与精子成熟相关的蛋白酶抑制剂,后来研究发现其在健康人体的卵巢组织中少量表达或不表达,而在卵巢癌患者体内大量表达,因此可作为一项诊断卵巢癌的检测指标^[13]。CA125 在正常卵巢组织中不存在,而存在于卵巢上皮性肿瘤组织中,其作为检测指标时,单独检测的特异度、灵敏度比较低。BDNF 是 20 世纪 80 年代国外首先发现的一种具有神经营养作用的蛋白质,能够经过信号刺激后释放到细胞外,与膜上受体相结合形成信号通路,帮助下游原癌基因信号传导,从而调节一系列的肿瘤活动^[14]。相关研究中证实,BDNF 参与了卵巢癌组织的侵袭与转移过程,在临床上作为一项诊断指标具有合理性,且在卵巢癌患者的预后中有一定的监测价值^[15-16]。癌细胞需要大量血供,会加速组织血管的增殖、生长,因此 BDNF 在许多人体恶性肿瘤中均存在异常表达,例如肺癌、胰腺癌、甲状腺癌、前列腺癌、卵巢癌等。本研究结果显示,病理诊断为阳性者血清 BDNF、CA125、HE4 水平均高于阴性者($P<0.05$)。在相关研究中提到健康人血清 BDNF <800 pg/mL、CA125 <35 U/mL、HE4 <140 pmol/L,而卵巢癌患者血清这 3 项指标水平则会呈现异常升高的状态。魏秀丽等^[13]研究中检测不同卵巢疾病患者的血清间皮素、HE4、CA125 及 VEGF-C 水平,结果显示卵巢恶性病变患者与交界性肿瘤患者有 3 项均值均高于良性病变组($P<0.05$),随着肿瘤恶性程度增加,这 4 种血清学指标均值均升高($P<0.05$),与本研究结果具有共同之处。

有研究显示,经有效治疗的卵巢癌患者体内 CA125 水平明显下降,若尚未到达正常范围,提示有肿瘤细胞残留的可能,95% 的残存肿瘤患者其血清 CA125 水平 >35 U/mL^[17]。除了肿瘤之外,其他妇科良性疾病患者也可能出现血清 CA125 的异常升高,如子宫内膜疾病、卵巢囊肿、宫颈炎及子宫肌瘤等,因此单靠此项指标远不能确诊卵巢癌。另外,多数卵巢癌确诊患者血清 HE4 水平都会出现升高,且其水平与年龄呈正相关,年龄越大 HE4 水平越高,健康人血清 HE4 水平 <140 pmol/L,而在卵巢癌患者中则表现为高水平^[18]。在本研究中,将血清 BDNF、CA125、HE4 单项检测或 3 项联合检测应用于卵巢癌的诊断中,结果显示,3 项联合检测的灵敏度、准确率均高于各项单项检测($P<0.05$),3 项单项检测的灵敏度、特异度及准确率差异无统计学意义($P>0.05$)。多项联合检测很好地弥补了单一检测的不足,提高了对卵巢癌的诊断效能。苏媛媛等^[19]研究将 HE4、CA125 和 D-二聚体(D-dimer)联合用于卵巢癌早期筛查,结果显示,卵巢癌组 HE4、CA125 和 D-dimer 水平显著高于良性组和健康组($P<0.05$),良性组 HE4 水平高于健康组($P<0.05$),说明 HE4 在卵巢癌的诊断中相比之下更加有特异性,CA125、HE4 联合检测的灵敏度(90.31%)高于 HE4(88.93%)、CA125(73.71%)以及 D-dimer(64.89%)单项检测,而三者联合检测的灵敏度(94.87%)不仅高于 3 项单独检测,还高于 CA125、HE4 二者联合检测(90.31%),与本研究结果相同。

综上所述,在卵巢癌的早期诊断中,应用多种血清标志物进行联合检测,准确率较高,有助于疾病的早期诊断和治疗。

参考文献

- [1] 徐曦,李艳,袁远霞,等. MRI 检查联合血清 CA125、人附睾蛋白 4 水平检测对卵巢癌诊断效能分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2020,18(7):122-124.
- [2] 蒋东葵,陈兆亚,马冬梅,等. 血清胃泌素释放肽前体,甲胎蛋白和糖类抗原 199 单项及联合检测在卵巢癌诊断中的价值[J]. 诊断学理论与实践,2019,18(2):94-99.
- [3] 徐洁,王彦辉,史志涛,等. 螺旋 CT 分别联合 CA125、HE4 和 AFP 用于卵巢癌的诊断价值研究[J]. 中国性科学,2019,28(9):47-49.
- [4] 贺帅,马黎明,来艳君. HE4、CA125、SMRP 检测联合 ROMA 在卵巢癌诊断中的应用[J]. 实用癌症杂志,2019,34(3):362-364.
- [5] 包媛媛,洛若愚. 血清 CA125、HE4 联合 ROMA 指数在早期卵巢癌及卵巢子宫内膜异位囊肿中的鉴别诊断价值[J]. 中国性科学,2019,28(12):29-32.
- [6] 韩碧波,魏海东,郑磊,等. 经阴道彩色多普勒超声联合血清糖链抗原 125 和人附睾蛋白 4 水平 (下转第 503 页)

分析。

综上所述,本研究初步建立了南通地区健康人群以性别、年龄分层的 FBG 正常参考区间,为该地区人群糖尿病的预防、诊断及治疗提供更为有效的诊断标准。

参考文献

- [1] XIONG J, HU H, GUO R, et al. Mesenchymal stem cell exosomes as a new strategy for the treatment of diabetes complications[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 646233.
- [2] SUPABPHOL S, SEUBWAI W, WONGKHAM S, et al. High glucose; an emerging association between diabetes mellitus and cancer progression[J]. J Mol Med (Berl), 2021, 99(9): 1175-1193.
- [3] JAVEED N, MATVEYENKO A V. Circadian etiology of type 2 diabetes mellitus[J]. Physiology (Bethesda), 2018, 33(2): 138-150.
- [4] XU X, HUANG M, OUYANG Y, et al. PSK1 coordinates glucose metabolism and utilization and regulates energy-metabolism oscillation in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. Yeast (Chichester, England), 2020, 37(3): 261-268.
- [5] ADEDOKUN A O, TER GOON D, OWOLABI E O, et al. Prevalence, awareness, and determinants of type 2 diabetes mellitus among commercial taxi drivers in buffalo city metropolitan municipality South Africa; a cross-sectional survey[J]. Medicine, 2019, 98(9): e14652.

- [6] GORDON C. Blood glucose monitoring in diabetes: rationale and procedure[J]. Br J Nurs, 2019, 28(7): 434-439.
- [7] MAIESE K. Cognitive impairment with diabetes mellitus and metabolic disease; innovative insights with the mechanistic target of rapamycin and circadian clock gene pathways[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2020, 13(1): 23-34.
- [8] TEO Z L, THAM Y C, YAN YU M C, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045; systematic review and meta-analysis[J]. Ophthalmology, 2021, 128(11): 1580-1591.
- [9] MELLO G P C, SIMÕES E F C, CRISTA D M A, et al. Glucose sensing by fluorescent nanomaterials[J]. Crit Rev Anal Chem, 2019, 49(6): 542-552.
- [10] MA J, LEI M, LI Y, et al. Influence of fasting glucose levels on achieving glycemic target in individuals with type 2 diabetes: a post hoc analysis[J]. Adv ther, 2020, 37(9): 3816-3826.
- [11] 谢微波, 王小林, 罗蓉, 等. 重庆市成人居民空腹血糖水平分布情况[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(4): 507-509.
- [12] 蔡梦珊, 熊戊霞, 吴文钦. 2015 年—2020 年某大型医院职工空腹血糖体检结果分析[J]. 医学信息, 2021, 34(15): 153-155.
- [13] JUNG M H, YI S W, AN S J, et al. Complex interaction of fasting glucose, body mass index, age and sex on all-cause mortality: a cohort study in 15 million Korean adults[J]. Diabetologia, 2020, 63(8): 1616-1625.

(收稿日期: 2021-06-17 修回日期: 2021-12-14)

(上接第 499 页)

- 检测对卵巢癌的诊断价值[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(10): 76-79.
- [7] 孙建民, 张勇军, 徐婉萍, 等. 血清糖类抗原 125、癌胚抗原、糖类抗原 19-9 联合检测诊断卵巢肿瘤的价值[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(8): 1776-1777.
- [8] 张慧玲, 吕艳关. 术前血清 CA125, HE4 和中性粒细胞与淋巴细胞比值联合检测在子宫内膜癌诊断中的作用[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(5): 107-110.
- [9] 来金欣, 叶嘉琪, 陈杰荣, 等. 血清糖类抗原 125 联合人附睾蛋白 4 及糖类抗原 199 检测诊断上皮性卵巢癌的意义[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(24): 34-37.
- [10] 童文先, 何安兵, 刘爱华, 等. HE4 和 CA125 联合 CD44 检测在卵巢癌诊断及预后评估中的价值[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(21): 58-60.
- [11] 郭萃琴, 宋俊杰, 朱东林, 等. CDFI 联合血清 HE4, CA125 水平检测对上皮性卵巢癌患者诊断效能的影响[J]. 中国性科学, 2018, 27(7): 57-61.
- [12] 郭华, 董辉, 吕娟, 等. 血清 TK1、HE4、CA125 联合检测在卵巢恶性肿瘤诊断中的价值[J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(12): 1404-1406.
- [13] 魏秀丽, 黄恺, 吕薇, 等. 血清间皮素、HE4、CA125 及

- VEGF-C 检测在卵巢癌诊断中的应用价值分析[J]. 中国性科学, 2019, 28(5): 51-54.
- [14] 张燕, 史文雯. 血清 CA125、HE4 及 MMP-10 联合检测在卵巢癌早期诊断中的临床价值研究[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(8): 1072-1074.
- [15] 薛玲玲. 血清 HE4 与 CA125 及 ROMA 在鉴别诊断卵巢恶性肿瘤中的临床应用价值[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(8): 155-157.
- [16] 魏雅萍, 要洁, 王海宏. 血清糖类抗原 125 及人附睾蛋白 4 联合检测在卵巢癌诊断中的作用[J]. 山东医药, 2018, 58(37): 77-79.
- [17] 陶苗苗, 孙杰. 血清糖类抗原 125 和人附睾蛋白 4 联合检测在卵巢癌诊断和分期中的意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(19): 2371-2373.
- [18] 赵晓娟, 魏珂. 术前血清 CA125 和 HE4 水平预测卵巢上皮性癌患者淋巴结转移的应用价值[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(6): 25-28.
- [19] 苏媛媛, 李静, 梁义娟. HE4、CA125 和 D-dimer 检测在卵巢癌早期诊断筛查中的应用价值[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(3): 368-370.

(收稿日期: 2021-06-07 修回日期: 2021-12-09)