·临床研究·

血清 HGF 和 CA125 水平检测对子宫内膜异位症诊断价值的探讨

周 静,戴 星△,胡 鸣
(南昌大学第四附属医院妇产科 330002)

摘 要:目的 探讨血清肝细胞生长因子(HGF)和 CA125 水平对子宫内膜异位症(EMs)的诊断价值。**方法** 采用酶联免疫吸附法(ELISA)和化学发光免疫分析法检测 45 例 EMs 患者血清 HGF 和 CA125 水平,并将其和正常组、对照组作比较。**结果** EMs 患者血清 HGF 和 CA125 水平及阳性率均明显高于正常组、对照组($P<0.05$),HGF 和 CA125 联合检测如以两项之一高于正常参考值为阳性判断标准,EMs 组阳性率为 84%,高于单一检测的 71%和 60%,而Ⅲ~Ⅳ期阳性率达 100%。联合检测如以两项均高于正常参考值为阳性判断标准,敏感性虽下降为 43%,但特异性为 99%,阳性预测值高达 100%。**结论** 血清 HGF 对 EMs 的诊断有一定的价值,与 CA125 联合检测有助于提高 EMs 的诊断准确性。

关键词:肝细胞生长因子;CA-125 抗原;血清;子宫内膜异位症
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.16.010 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-8348(2012)16-1589-02

Study on diagnostic value of testing serum Hgf and ca125 levels in patients with endometriosis

Zhou Jing, Dai Xing△, Hu Ming
(*Department of Obsterics and Gynecology, Fourth Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang* 330002, *China*)

Abstract: Objective To investigate the value of hepatocyt growth factor(HGF) in the pathogenesis of endometriosis(EMs) and its clinical potential value. **Methods** Enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) method was involved in determining the expression of HGF and CA125 in serum in the endometriosis group(EMs)($n=45$) and the normal control group($n=45$). **Results** The expressions of HGF and CA125 in the EMs group were obviously higher than those in the control group with statistical difference($P<0.05$). In combined detection of HGF and CA125, the positive rate was 84% in the endometriosis group, higher than 71% and 60% in the single index test respectively, meanwhile which would be up to 100% in stage III-IV. These indicated the combination detection could improve the positive rate in endometriosis, the sensitivity dropped to 43%, whereas the specificity was up to 99%, and the positive predictive value climbed up to 100%. **Conclusion** The expression of HGF might be involved in the pathogenesis of endometriosis, and the combination detection of serum HGF and CA125 is conducive to increase the diagnosis accuracy of endometriosis.

Key words: hepatocyte growth factor; CA-125 antigen; serum; endometriosis

子宫内膜异位症(endometriosis,EMs)简称内异症,是育龄期妇女的常见病和多发病之一,发病率呈逐年增高的趋势,其确切的发病机制尚不明确。糖类抗原 CA125 作为诊断内异症常规的辅助检测方法已被临床广泛应用,但 CA125 受到诸多因素影响,诊断敏感性和特异性均不高,往往需寻求其他检查方式或联合其他肿瘤标志物共同检测以期提高诊断符合率。肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor,HGF)是与细胞增生、运动、迁移、血管新生密切相关的细胞因子[1],近年来研究发现,HGF 不仅参与月经周期中子宫内膜增生、血管生成、脱落与凋亡的调控,而且与病理情况下的子宫内膜细胞迁移、增生、种植及血管新生有着密切的关系[2]。本组采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)和化学发光免疫分析法检测 EMs 患者血清 HGF 和 CA125 水平,探讨二者对 EMs 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1~12 月南昌大学第四附属医院妇产科住院患者,根据术后病理诊断分 EMs 组和对照组。EMs 组 45 例,采用修订的美国生殖学会 EMs 分期法(r-AFS)分期,轻微型 EMs 病例(Ⅰ~Ⅱ期)29 例,中重型 EMs 病例(Ⅲ~Ⅳ期)16 例。对照组 25 例,为因卵巢单纯囊肿、卵巢畸胎瘤而行腹腔镜手术者。正常组 20 例,为本院体检中心体检健康的妇女。90 例研究对象均于清晨空腹抽取静脉血 5 mL,常规分离血清,-40 ℃保存。所有研究对象均排除妊娠;6 个月内无甾体类激素治疗史;无代谢性疾病,内分泌疾病,肿瘤、急、慢性感染等并发性疾病。3 组研究对象年龄、月经等一般情况比较,差异无统计学意义。

1.2 试剂与仪器 HGF ELISA 试剂盒购自武汉博士德生物技术有限公司,采用奥地利 Anthos 2010 酶标仪检测。CA125 试剂盒购自北京科美生物科技有限公司,采用北京科美 GloRunner 半自动化学发光分析仪检测。

1.3 方法 血清 HGF 测定采用酶联免疫吸附实验(ELISA)双抗体夹心法检测,操作严格按照说明书进行;通过酶联检测仪测定在 492 nm 处光密度(optical density,OD)值,阳性判断标准为 P/N≥2.1,P 为待测血清 OD 值,N 为阴性(正常人组)OD 值。血清 CA125 测定采用化学发光免疫分析法,操作及结果判定按说明书进行;血清 CA125≤35 U/mL 为正常值标准,超过正常值为阳性判断标准。

1.4 统计学方法 所有统计学处理均采用 SPSS13.0 软件完成,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 EMs 患者 HGF 和 CA125 的血清水平测定 EMs 组血

△ **通讯作者,**Tel:13879125100;E-mail:jingz64@163.com。

清 HGF 水平为(0.434±0.029)ng/mL,明显高于正常组的(0.175±0.014)ng/mL 和对照组的(0.204±0.013)ng/mL;3 组比较,差异有统计学意义(F=29.743,P<0.05)。EMs 组血清 CA125 水平为(62.934±24.789)U/mL,明显高于正常组和对照组,3 组比较,差异有统计学意义(F=88.605,P<0.05)。见表 1。

2.2 血清 HGF 水平与 EMs 临床分期的关系 EMs 组中Ⅲ～Ⅳ期患者血清 HGF 水平[(0.664±0.016)ng/mL]明显高于Ⅰ～Ⅱ期[(0.308±0.022)ng/mL],两者比较,差异有统计学意义(P<0.05),显示血清 HGF 水平随临床分期的加重而升高。见表 1。

表 1 正常组、对照组和 EMs 组患者血清 HGF 和 CA125 值的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	HGF(ng/mL)	CA125(U/mL)
正常组	20	0.175±0.014	10.002±3.327
对照组	25	0.204±0.013	15.412±4.309
EMs 组	45	0.434±0.029*△	62.934±24.789*△
Ⅰ～Ⅱ期	29	0.308±0.022	47.264±9.314
Ⅲ～Ⅳ期	16	0.664±0.016	91.336±17.475

*:P<0.05,与正常组比较;△:P<0.05,与对照组比较。

2.3 EMs 患者血清 HGF、CA125 阳性率比较 EMs 组血清 HGF 阳性率(71%)与 CA125(60%)比较,差异无统计学意义(P>0.05);EMs 组单一检测血清 HGF,Ⅲ～Ⅳ期阳性率(88%)高于Ⅰ～Ⅱ期(62%);联合检测(两项之一高于正常参考值为阳性判断标准)EMs 组阳性率为 84%,而Ⅲ～Ⅳ期阳性率高达 100%。见表 2。

表 2 对照组和 EMs 组患者血清 HGF、CA125 检测阳性率比较(%)

组别	n	HGF	CA125	联合检测*
对照组	25	8(2/25)	16(4/25)	24(6/25)
EMs 组	45	71(32/45)	60(27/45)	84(38/45)
Ⅰ～Ⅱ期	29	62(18/29)	55(16/29)	76(22/29)
Ⅲ～Ⅳ期	16	88(14/16)	69(11/16)	100(16/16)

*为 HGF、CA125 两项其中之一高于正常参考值为阳性判断标准。

表 3 HGF、CA125 单一和联合检测在 EMs 诊断中的评价(以 25 例对照组为参照)

指标	HGF(%)	CA125(%)	联合检测(%)	
			a	b
敏感性	71	60	88	43
特异性	92	84	77	99
诊断符合率	79	69	81	70
阳性预测值	94	87	86	100
阴性预测值	64	54	73	54

a 为一项阳性,b 为两项阳性。

2.4 血清 HGF、CA125 单一和联合检测对内异症的诊断价值 单一检测血清 HGF 水平对 EMs 诊断的敏感性、特异性及诊断符合率均高于 CA125,但两者比较差异无统计学意义(P>0.05)。联合检测血清 HGF、CA125 时,如以两项均高于正常参考值为阳性判断标准,虽敏感性降低为 43%,但特异性提高至 99%,阳性预测值为 100%。见表 3。

3 讨 论

3.1 HGF 在 EMs 中的作用 HGF 又称扩散因子(scatter factor,SF),是与肿瘤细胞的增生、血管生成、侵袭性有着密切关系的生长因子,已有研究者采用原位杂交和免疫组织化学技术检测了 EMs 患者 HGF 的表达,发现 EMs 患者在位及异位内膜 HGF 的表达明显增强,并随着疾病的严重程度增加而升高[3-4]。本研究采用 ELISA 法检测 45 例 EMs 血清 HGF,结果显示 EMs 组患者血清中 HGF 水平明显高于正常组和对照组妇女,与相关文献报道相符[5]。进一步分析血清 HGF 水平与临床分期的相关性,结果显示随着疾病的进展,血清 HGF 水平不断上升,Ⅲ～Ⅳ期 EMs 患者血清 HGF 水平显著高于Ⅰ～Ⅱ期患者(P<0.05),显示血清 HGF 水平上调与临床分期平行,其异常表达与 EMs 病变的严重程度呈正相关。结果表明,HGF 在 EMs 的发生、发展过程中有重要的作用,而对其含量的测定也可能成为 EMs 临床诊断及判断病程重要的血清学标志。

3.2 血清 HGF 在 EMs 诊断中的意义 本研究显示,EMs 组血清 CA125 水平较正常组、对照组明显升高(P<0.05),并随着病情的严重程度而增加,这与 Maiorana 等[6]报道一致;但 CA125 诊断 EMs 的敏感性和特异性并不理想(分别为 60%和 84%),说明单一检测血清 CA125 对 EMs 有一定的辅助诊断价值,但十分有限。而 EMs 组血清 HGF 阳性率(71%)高于 CA125(60%),不同分期 EMs 的 HGF 和 CA125 阳性率比较,发现Ⅲ～Ⅳ期和Ⅰ～Ⅱ期 HGF 阳性率分别为 88%和 62%,高于 CA125 的 69%和 55%,显示单一检测血清 HGF 对各期 EMs 阳性检出率均高于血清 CA125,提示 HGF 作为 EMs 的诊断血清标志物,其敏感性要高于 CA125。此外还发现,单一检测血清 HGF,其特异性、诊断符合率、阳性预测值及阴性预测值也高于血清 CA125,显示血清 HGF 作为诊断 EMs 的价值稍优于 CA125。本结果表明,检测血清 HGF 水平对 EMs 的诊断是有一定意义的。

3.3 血清 HGF 和 CA125 联合检测在 EMs 诊断中的价值 本研究显示,HGF 和 CA125 联合检测阳性率高于单一检测,Ⅲ～Ⅳ期阳性率更是高达 100%,表明联合检测可提高 EMs 的阳性检出率,特别是Ⅲ～Ⅳ期 EMs 患者。联合检测如以两项均高于正常参考值为阳性判断标准,虽敏感性下降为 43%,但特异性达 99%,阳性预测值高达 100%,表明如血清 HGF 和 CA125 均为阳性者则可诊断为 EMs。本结果显示,HGF 和 CA125 联合检测可提高 EMs 的诊断敏感性和特异性。

总之,联合检测血清 HGF 和 CA125 有助于提高 EMs 的诊断准确性,但 HGF 能否成为 EMs 新的血清学肿瘤标志物,还有待收集更多样本进一步深入研究探讨。

参考文献:

[1] Kuhnen C, Muehlberger T, Honsel M, et al. Impact of c-Met expression on angiogenesis in soft tissue sarcomas: correlation to microvessel-density[J]. J Cancer Res Clin Onco, 2003, 129(7): 415-422.

[2] Starzinski-Powizt A, Zeitvogel A, Schreiner A, et al. In search of pathogenic mechanisms in endometriosis: the challenge for molecular cell biology[J]. (下转第 1592 页)

1.3 统计学处理 所有数据采用 Epi Data 3.0 录入，应用 SPSS11.0 进行统计分析。计量资料均以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用配对 t 检验，参数间进行 Pearson 相关分析，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病例组与对照组受检者血清 MDA、SOD、AST、ALT 的比较 病例组与对照组 SOD、MDA、AST、ALT 的比较结果显示，病例组 MDA、ALT、AST 高于对照组，SOD 低于对照组，且各指标差异均有统计学意义，见表 1。

表 1 病例组与对照组受检者血清 MDA、SOD、ALT、AST 的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	MDA(nmol/mL)	SOD(U/mL)	ALT(U/L)	AST(U/L)
病例组	2.61±0.90	75.77±15.97	38.34±23.31	32.66±12.36
对照组	2.41±0.93	80.65±15.20	23.53±12.74	29.55±9.53
t	2.655	−3.844	6.744	7.433
P	0.009	0.000	0.000	0.016

2.2 MDA、SOD、ALT、AST 的 Pearson 相关分析 对全部研究对象的四个指标进行 Pearson 相关分析，结果显示 MDA 与 ALT 呈正相关，SOD 活性与 AST 呈正相关。将病例组、对照组单独进行分析发现，病例组和对照组 SOD 与 AST 均呈正相关($P<0.05$)，其余指标均未见显著相关($P>0.05$)。见表 2。

表 2 研究对象的 MDA、SOD 与 ALT、AST 相关分析结果

指标	全部研究对象(n=300)		病例组(n=150)		对照组(n=150)	
	ALT	AST	ALT	AST	ALT	AST
SOD	0.036	0.191	0.113	0.241	0.090	0.187
MDA	0.125*	0.076	0.103	0.088	0.084	0.031

3 讨 论

在 NAFLD 中，各种原因导致肝内脂质沉积[4]，产生大量高度活性的氧自由基，一方面使脂质过氧化亢进、脂质过氧化产物如 MDA 增加，另一方面使机体抗氧化酶如 SOD 的活性降低，抗氧化能力减弱。肝细胞胞浆中富含 ALT，AST 为线粒体酶，当肝细胞膜和线粒体膜发生脂质过氧化损伤时，这些酶可释放入血，使血清 ALT、AST 升高。本组结果显示，NAFLD 患者外周血中 MDA 含量显著高于对照组，SOD 活性显著低于对照组，AST、ALT 水平较对照组高，与多数报道[5-7]相符。

有研究发现，与肝功能正常的 NAFLD 患者比较，肝功能异常的 NAFLD 患者的 MDA 水平更高，SOD 活性更低，NAFLD 患者 MDA 含量增高与肝组织炎症、坏死及纤维化呈显著正相关，提示 MDA 及 SOD 水平的变化可以在一定程度上间接反映肝功能的损害情况[8]。本研究中，与对照组相比，病例组 MDA 的变化趋势与 AST、ALT 一致，对全部研究对象四个指标的相关分析结果也发现，MDA 与 ALT 呈正相关，提示机体的脂质过氧化水平和肝功能之间呈正相关关系。本研究中 NAFLD 患者的 SOD 低于对照组，提示 NAFLD 患者血清抗氧化能力是降低的。然而，无论病例组还是对照组，其 SOD 活性均与 AST 呈正相关，这与相关文献报道不符[9]，是否与本研究的病例组人群病情可能处于初期，机体具有较好的代偿适应能力有关，有待进一步研究。

（志谢：感谢武警安徽总队医院体检中心对本研究的支持！）

参考文献：

[1] 夏菁，孙涛. 非酒精性脂肪肝发病机制及治疗研究进展[J]. 海军总医院学报，2010，23(2)：100-103.

[2] Day CP，James OF. Steatohepatitis：a tale of two “hits”[J]. Gastroenterology，1998，114(4)：842-845.

[3] 范建高. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 胃肠病学和肝病学杂志，2010，19(6)：483-487.

[4] 熊甲英，颜德中，邝国兵. 非酒精性脂肪肝对血清 C-反应蛋白及白细胞介素-6 水平的影响[J]. 实用医学杂志，2009，25(2)：334-335.

[5] 王素玲，刘燕玲，张力，等. 非酒精性脂肪肝患者血脂与血糖及肝功能检测结果分析[J]. 河北医药，2008，30(7)：1017.

[6] Oruc N，Ozutemiz O，Yuce G，et al. Serum procalcitonin and CRP levels in non-alcoholic fatty liver disease：a case control study[J]. BMC Gastroenterol，2009，17(9)：16.

[7] Saricam T，Kircali B，Koken T. Assessment of lipid peroxidation and antioxidant capacity in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Turk J Gastroenterol，2005，16(2)：65-70.

[8] Yesilova Z，Yaman H，Oktenli C，et al. Systemic markers of lipid peroxidation and antioxidants in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Am J Gastroenterol，2005，100(4)：850-855.

[9] 马加海，王雪岩，梁立升，等. 预处理对气腹所致大鼠肝脏损伤的保护作用[J]. 实用医学杂志，2009，25(23)：3933-3935.

(收稿日期：2011-10-11 修回日期：2011-12-19)

(上接第 1590 页)

Curr Mol Med，2001，1(6)：655-664.

[3] 宗利丽，李亚里，宋三泰，等. 子宫内膜异位症患者肝细胞生长因子及其受体 c-Met 的表达[J]. 第一军医大学学报，2004，24(6)：619-622.

[4] 吴娟子，刘佳，朱桂金，等. 肝细胞生长因子及其激活物在子宫内膜异位症的表达[J]. 中国妇幼保健，2008，23(28)：4033-4036.

[5] 宗利丽，李亚里，哈小琴，等. 子宫内膜异位症患者腹水与血清中肝细胞生长因子的检测[J]. 第一军医大学学报，2003，23(8)：757-760.

[6] Maiorana A，Cicerone C，Niceta M，et al. Evaluation of serum CA 125 levels in patients with pelvic pain related to endometriosis[J]. Int J Biol Markers，2007，22(3)：200-202.

(收稿日期：2011-09-30 修回日期：2011-12-04)