

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.12.009

血清 CA125、HE4 联合阴道彩色多普勒在卵巢癌高危人群早期筛查中的临床价值*

辜卫红¹, 胡天惠^{1△}, 薛涛²

(江苏省淮安市妇幼保健院:1. 更年期门诊;2. 麻醉科 223003)

[摘要] **目的** 探讨血清癌胚抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)联合阴道彩色多普勒检查在卵巢癌高危人群早期筛查中的临床价值。**方法** 将纳入研究的对象分为 3 组:健康组 100 例,高危组 80 例,卵巢癌组 32 例。对比 3 组血清 CA125、HE4 水平及超声评分。**结果** 卵巢癌组 HE4 和 CA125 水平及超声评分较其他两组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);高危组的阳性检出率及 CA125 水平均高于健康组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);高危组中,CA125、HE4 联合超声的阳性检出率均高于其他检测方法($P < 0.05$);CA125+HE4 联合阴道超声筛查的敏感性 & 特异性明显高于其他筛查方法,差异有统计学意义($P < 0.05$);HE4 特异性明显高于 CA125,但敏感性低于 CA125($P < 0.05$)。**结论** CA125、HE4 联合阴道超声检查有利于提高卵巢癌高危人群的早期筛查,便于节约医疗成本,提高检出率。

[关键词] 卵巢癌高危人群;CA125;HE4;阴道;超声检查,多普勒,彩色**[中图分类号]** R737.31**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)12-1613-03

Clinical value of serum CA125 and HE4 combined with vaginal color Doppler in early screening of ovarian cancer among high-risk populations*

Gu Weihong¹, Hu Tianhui^{1△}, Xue Tao²

(1. Outpatient Department of Menopause; 2. Department of Anesthesiology, Huaian Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Huaian, Jiangsu 223003, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical value of serum CA125 and HE4 combined with transvaginal color Doppler (TVCD) examination in early screening of ovarian cancer among high-risk populations. **Methods** The included research subjects were divided into 3 groups: 100 cases in the healthy group, 80 cases in the high-risk group and 32 cases in the ovarian cancer group. The serum CA125 and HE4 levels and ultrasonic scores were compared among 3 groups. **Results** The HE4 and CA125 levels and ultrasound scores in the ovarian cancer group were significantly increased compared with the other two groups, the difference was statistically significant ($P < 0.01$); the positive detection rate of CA125 plus HE4 levels combined with ultrasonic examination in the high-risk group was higher than that of other detection method ($P < 0.05$); the sensitivity and specificity of CA125+HE4 combined with vaginal ultrasound screening were obviously higher than those of other screening method, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the specificity of HE4 was significantly higher than that of CA125, but its sensitivity was lower than that of CA125 ($P < 0.05$). **Conclusion** CA125 and HE4 combined with TVCD is helpful for early screening of ovarian cancer in high-risk populations, easy to save medical cost and improves its detection rate.

[Key words] ovarian cancer risk groups; CA125; HE4; vagina; ultrasonography, Doppler, color

筛查是为对某些严重危害人类健康的疾病,选择有效、简便的筛检试验,早期发现疾病,从而得到及时、有效的治疗以减低病死率^[1]。卵巢癌是一种起病隐匿且死亡率高的女性生殖道肿瘤。I 期卵巢癌患者的 5 年生存率为晚期卵巢癌患者的 3 倍^[2],统计显示在我国卵巢癌每年新发病人数为 19.2 万,其中死亡人数高达 11.4 万;在美国卵巢癌每年发病人数为 2.2 万,死亡人数为 1.6 万^[3],美国曾与日本联合进行过 1 次大规模的卵巢癌筛查策略,结果发现,筛查组与对照组相比,卵巢癌患者平均生存期明显延长,这可以反应筛查有利于早期发现患病者,可以减低卵巢癌病死率^[4],临床方面迫切需要提高卵巢癌的筛查水平,卵巢癌的早期诊断、早期治疗是其改善预后的重要手段。本研究回顾性分析了健康人群、卵巢癌患者及卵巢

癌高危人群的癌胚抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)及阴道超声指标,从而探讨 CA125、HE4 及阴道超声在卵巢癌诊断中的价值,寻找最佳的早期筛查方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 10 月至 2016 年 1 月本院妇科的体检者及就诊者。将纳入研究的对象分为 3 组:健康组 100 例,年龄 20~64 岁,平均年龄为 39 岁;卵巢癌组 32 例,年龄 27~65 岁,平均年龄为 40 岁;高危组 80 例,年龄 18~65 岁,平均年龄为 43 岁。3 组患者年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入及排除标准^[5]。纳入标准如下,(1)健康组:均来自本院妇科体检者,均无冠心病、糖尿病、高血压等基础病史;肝、肾功能正常;乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎

* 基金项目:江苏省淮安市科技计划项目——应用研究与科技攻关计划(社会发展)课题基金(HAS2014)。作者简介:辜卫红(1968—),副主任医师,本科,主要从事妇产科学基础与临床研究。△ 通信作者,E-mail:hth520jy@163.com。

炎病毒(HCV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)、梅毒等血液检测均为阴性;(2)高危组:①50岁以上的绝经女性;②遗传因素,乳腺癌1号基因(BRCA1),乳腺癌2号基因(BRCA2)有突变的携带者;有遗传性的卵巢癌与乳腺癌家族史的女性;③生殖内分泌因素,子宫内膜异位的妇女、罹患乳腺癌的妇女、接受过卵巢刺激治疗,从未受孕的妇女、服用促排卵药物的妇女;④高动物脂肪、高蛋白和高热量饮食者,以上因素具备其一者^[6]。(3)卵巢恶性肿瘤患者为通过病理确诊的卵巢癌首发患者,无术前化、放疗其他治疗,无其他肿瘤病史。排除标准:3组妇女均排除妊娠及其他器官肿瘤病史,采血时间均排除月经期。

1.2 方法

1.2.1 标本的收集、测定 (1)标本采集:取2 mL受试者清晨的空腹血,放于黄帽BD真空管之内,1 h内置于离心10 min,离心机为3 000 r/min,保存上层血清于-40 °C。(2)HE4检测:标本于冰箱取出,待平衡至室温,混匀数次,有颗粒状沉淀的以10 000×g离心10 min后取其上清液检测;检测试剂:瑞典康乃格ELISA试剂盒;操作步骤按照试剂盒中说明书进行。(3)CA125检测:方法见HE4检测方法。(4)超声检测:彩色多普勒超声诊断仪(型号:PHILIPS-IU22),采用腔内探头,以5~9 MHz频率,经阴道二维超声常规观察肿瘤位置、大小、形态、边缘及内部回声,用Finkler超声评分法评分^[7]:无回声囊肿、边界清楚,纤维瘤,结节性囊肿如输卵管积水,记1分;若无回声囊肿、边界稍欠规则,囊肿包膜光滑且低回声,记2分;若无回声囊肿见绝经后,或为囊肿低回声,内膜样瘤,记3分;等回声、超声表现非特异性:卵巢实性增大;血肿或卵巢良性肿瘤,记4~6分;表现与卵巢肿瘤一致:分隔多或囊性肿物不规则,记7~9分;若有上述特征且伴有腹腔积液,记10分。

1.2.2 参考值及诊断标准^[8] CA125≥35 U/mL为阳性;HE4≥150 pmol/L为阳性。彩超检查阳性判断Finkler超声评分大于或等于7分判断为阳性。若3指标任1项阳性即为阳性,三者均阴性则为阴性。统计他们在高危人群中的阳性率,评价各指标对卵巢癌的诊断性能。敏感性=真阳性/真阳性+假阴性,特异性=真阴性/假阳性+真阴性。

1.3 统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用秩和检验分析,计数资料以率表示,组间采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组CA125、HE4水平及超声评分比较 卵巢癌组血清HE4、CA125水平及超声评分较其他两组明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$);对比CA125水平,高危组高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 CA125、HE4水平及Finkler超声评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HE4(pmol/L) 范围	CA125(U/mL) 范围	超声评分 (分)
健康组	100	24.03±4.19	15.71±6.65	0.83±0.16
高危组	80	28.24±5.82	26.59±4.81 ^a	0.92±0.18
卵巢癌组	32	398.80±74.20 ^{ab}	478.40±194.92 ^{ab}	7.32±1.37 ^{ab}

^a: $P<0.01$,与健康组比较;^b: $P<0.05$,与高危组比较。

2.2 比较3组的阳性检出率,以及各项检测方法的阳性检出

率 3组中,高危组的阳性检出率高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$);高危组中,CA125+HE4联合超声的阳性检出率均高于其他检测方法($P<0.05$),其他两组,分别对每组的4种检测方法进行两两比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 各组及其各项指标的阳性检出率比较[n%]

项目	健康组 (n=100)	高危组 (n=80)	卵巢癌组 (n=32)
CA125	1(1)	3(3.75)	30(93.75)
HE4	2(2)	2(2.5)	30(93.75)
CA125+HE4	2(2)	2(3.75)	30(93.75)
CA125+HE4+阴道超声	2(2)	7(8.75) ^b	31(96.87)
阳性检出率	7(7)	14(17.5) ^a	31(96.87)

^a: $P<0.05$,与健康组比较;^b: $P<0.05$,与CA125、HE4、CA125+HE4比较。

2.3 4种筛查方法价值的比较 以病理诊断为标准将CA125、HE4单筛、CA125联合HE4筛查、CA125+HE4联合阴道超声筛查卵巢肿瘤的准确性比较。CA125+HE4联合阴道超声筛查对卵巢癌诊断的敏感性 & 特异性明显高于其他方法,差异有统计学意义($P<0.05$)。HE4特异性74.4%明显高于CA125的60.7%,但敏感性低于CA125($P<0.05$),见表3。

表3 4种筛查方法的价值比较(%)

方法	敏感性	特异性	诊断符合率值
CA125	75.7 ^a	60.7 ^a	78.4
HE4	59.2 ^{ab}	74.4 ^{ab}	71.9
CA125+HE4	81.3 ^a	80.92 ^a	65.6
CA125+HE4+阴道超声	91.8	92.1	97.3

^a: $P<0.05$,与CA125+HE4+阴道超声比较;^b: $P<0.05$,与CA125比较。

3 讨论

卵巢癌发病隐匿,待出现明显的临床症状时往往都处于晚期,治疗效果不明显,病死率高^[9]。因此探寻早期发现此病的方法十分必要。本研究中,高危组的阳性检出率高于健康人群组,高危组中,CA125+HE4联合超声的阳性检出率均高于其他检测方法,且其敏感度、特异度也均高于其他筛查的方法。在单筛中CA125的敏感度要高于HE4,特异度低于HE4。因为在卵巢癌与卵巢良性疾病中,CA125水平均可升高,因此在临床上对甄别卵巢良恶性方面其缺乏一定的特异性,较易造成假阳性^[10]。HE4基因,最早发现于人附睾上皮细胞中,并被作为一种新型的血清肿瘤标志物,其在区分卵巢肿瘤的良恶性方面可能具有更为重大的意义^[11]。陈霞等^[12]采用ELISA试验对3组分别为:良性卵巢上皮肿瘤、交界性卵巢上皮肿瘤、卵巢癌患者的血清进行HE4水平监测,结果显示:卵巢癌组血清HE4水平明显比其他两组高,Ⅲ、Ⅳ期的卵巢癌患者较Ⅰ、Ⅱ期其血清HE4水平明显高,提示HE4与卵巢癌进展程度可能有关。因而将两种卵巢癌的血清指标联合,较之单纯一种可得到较为客观的检测结果。目前可测定血清HE4水平以作为鉴

别卵巢良、恶性肿瘤的重要指标,在卵巢癌的初期筛选上应用前景广阔。将其与 CA125 联检可相对弥补在卵巢癌的诊断中血清学指标的不足,且二者联合还可以监测卵巢癌患者的病情发展及转归预后。目前研究多认为卵巢肿瘤的各种标志物,对于早期卵巢癌的诊断其一项指标的特异度和敏感度都不同程度的存在一定的局限性,不宜单独筛查,最好联合多个标志物^[13]。Van Nagell 等^[14]对具有卵巢癌高危因素的 14 469 例妇女进行为期 12 年的筛查,其结论认为进行一年一次的阴道超声筛查对降低卵巢癌的分期和病死率有益,但是超声并不能对卵巢无增大或无形态异常的 I 期卵巢癌进行早期筛查。多项研究表明,超过一项的肿瘤标志物联合超声检测对于卵巢恶性肿瘤诊断的敏感性和特异性,均有帮助 有利于早期发现卵巢恶性肿瘤。卵巢癌的发病原因与其他恶性肿瘤一样尚未完全明了,但通过大量流行病学研究,发现了卵巢癌的多种高危因素,这对于卵巢癌早期诊断及预防具有深远意义^[15]。卵巢癌的发生率较之妇科其他恶性肿瘤较低,因而推行一般的人群筛查行之不易,不仅耗资巨大而且可能因过分的干预带来一些不必要的并发症^[16]。有临床报道 TVCDS 检查联合血清 HE4、CA125 水平检测诊断卵巢癌时,其一致性、敏感性、特异性、阳性预测值都得到了不同程度的提高,并达到较高的水平,而且均优于 TVCDS 单独检查或 CA125+HE4 水平测定,说明 TVCDS 检查联合血清 HE4+CA125 水平检测进行早期诊断卵巢癌的优势更为明显,临床应用价值更高^[17]。两者联合诊断可提高早期诊断卵巢癌的敏感性和特异性,降低卵巢癌的误诊率及漏诊率,为临床提供更有价值的综合诊断信息。

CA125+HE4+阴道彩色多普勒在卵巢癌组阳性检出率较其他筛查方法的阳性检出率增高,但由于样本量偏少,增高不显。卵巢高危组中 CA125+HE4 联合超声的阳性率高于其他检测指标。提示血清 CA125+HE4 和超声联合检查明显提高卵巢癌高危人群中检出的阳性率,为卵巢癌较为准确的早期筛查方法。使卵巢癌能够早期诊断、早期治疗。

参考文献

- [1] Bharwani N, Reznick RH, Rockall AG. Ovarian cancer management; the role of imaging and diagnostic challenges[J]. Eur J Radiol, 2011, 78(1): 41-51.
- [2] Woodward PJ, Hosseinzadeh K, Saenger JS. From the archives of the AFIP; radiologic staging of ovarian carcinoma with pathologic correlation[J]. Radiographics, 2004, 24(1): 225-246.
- [3] Fields MM, Chevlen E. Ovarian cancer screening; a look at the evidence[J]. Clin J Oncol Nurs, 2006, 10(1): 77-81.
- [4] Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, et al. Use of a symptom index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2010, 116(3): 378-383.
- [5] 何青云, 张咏贤, 黎春霞. 血清 CEA、CA125 及阴道超声在卵巢癌筛查中的价值[J]. 中国实用医药, 2015, 10(24): 17-18.
- [6] 孔北华, 宋坤. 卵巢上皮性癌的易患风险因素及预防[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(9): 660-663.
- [7] 李巍, 崔恒, 冯捷, 等. 卵巢癌诊断的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2005, 40(7): 496-498.
- [8] 崔恒. 卵巢癌高危人群免费筛查项目招募[J]. 抗癌之窗, 2015, 72(1): 79-80.
- [9] Chou JL, Su HY, Chen LY, et al. Promoter hypermethylation of FBXO32, a novel TGF-beta/SMAD4 target gene and tumor suppressor, is associated with poor prognosis in human ovarian cancer[J]. Laboratory Investigation, 2010, 90(3): 414-425.
- [10] Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues[J]. Mod Pathol, 2006, 19(6): 847-853.
- [11] De Bruijn HW, Ten Hoor KA, Krans M, et al. Rising serum values of beta-subunit human chorionic gonadotrophin (hCG) in patients with progressive vulvar carcinomas[J]. Br J Cancer, 1997, 75(8): 1217-1218.
- [12] 陈霞, 赵桦, 鲁晓燕. 血清中人附睾上皮分泌蛋白 4 的测定与卵巢上皮性肿瘤患者临床病理特征的关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2010, 17(6): 365-367.
- [13] 陈伟, 张蕾, 程江. 血清肿瘤标志物联合检测对卵巢癌的临床应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(4): 540-541.
- [14] Van Nagell JR, Depriest PD, Reedy MB, et al. The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2000, 77(3): 350-356.
- [15] 赵文华. 卵巢癌危险因素研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2013, 40(1): 50-53.
- [16] 孔北华, 张友忠. 卵巢癌的高危因素及其早期诊断[J]. 浙江肿瘤, 2000, 6(4): 244-247.
- [17] 白彦霞, 汤海红, 沈娟, 等. 经阴道彩色多普勒超声结合血清 HE4、CA125 检测对早期卵巢癌的联合诊断价值[J]. 上海预防医学, 2016, 28(6): 372-375.

(收稿日期: 2016-11-20 修回日期: 2017-01-25)

《重庆医学》对临床研究论文医学伦理学要求

凡投本刊的涉及人的生物医学研究论文,作者应说明所在用的试验程序是否经过伦理审查委员会(单位性的、地区性的或国家性的)评估,注明批准号。涉及患者(受试者)的应签订知情同意书。

《重庆医学》编辑部