

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.02.012

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20191204.1702.040.html\(2019-12-06\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20191204.1702.040.html(2019-12-06))

卵巢癌患者 PLR、HE4 及 CA125 的表达及意义研究*

孟立群,朱海萍,章宇

(浙江省诸暨市中心医院妇科 311800)

[摘要] **目的** 探讨卵巢癌患者血小板与淋巴细胞比值(PLR)、人附睾蛋白 4(HE4)及糖类抗原 125(CA125)的表达水平及其意义。**方法** 选取 2012 年 1 月至 2018 年 6 月该院就诊的 70 例卵巢癌患者(卵巢癌组)和体检的 70 例健康妇女(对照组),检测两组 PLR、HE4 及 CA125 水平,并按照国际妇产科协会(FIGO)分期、分化程度、是否具有淋巴结转移进行分组分析。**结果** 卵巢癌组 PLR $[(175.6 \pm 44.8) vs. (116.2 \pm 33.4)]$ 、HE4 $[(336.2 \pm 98.4) pmol/L vs. (54.1 \pm 9.5) pmol/L]$ 及 CA125 $[(433.9 \pm 167.8) U/mL vs. (19.6 \pm 5.2) U/mL]$ 明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);Ⅲ期和Ⅳ期卵巢癌患者 PLR $[(210.6 \pm 41.7) vs. (148.2 \pm 42.4)]$ 、HE4 $[(516.4 \pm 90.0) pmol/L vs. (270.3 \pm 88.1) pmol/L]$ 及 CA125 $[(628.9 \pm 148.1) U/mL vs. (367.1 \pm 125.4) U/mL]$ 明显高于Ⅰ期和Ⅱ期,差异有统计学意义($P < 0.05$);低分化卵巢癌患者 PLR $[(220.5 \pm 35.1) vs. (151.3 \pm 42.7)]$ 、HE4 $[(429.8 \pm 98.4) pmol/L vs. (285.1 \pm 98.4) pmol/L]$ 及 CA125 $[(541.8 \pm 144.2) U/mL vs. (388.2 \pm 162.8) U/mL]$ 明显高于高分化及中分化患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);有淋巴结转移的卵巢癌组患者 PLR $[(206.3 \pm 42.6) vs. (150.1 \pm 43.2)]$ 、HE4 $[(381.8 \pm 89.6) pmol/L vs. (296.3 \pm 92.4) pmol/L]$ 及 CA125 $[(496.4 \pm 155.0) U/mL vs. (389.1 \pm 143.9) U/mL]$ 明显高于无淋巴结转移患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 卵巢癌患者 PLR、HE4 及 CA125 表达水平明显升高,且随着 FIGO 分期、分化程度及淋巴结转移的恶化进一步升高。

[关键词] 卵巢肿瘤;血小板/淋巴细胞比值;附睾分泌蛋白质类;抗原,肿瘤相关,碳水化合物

[中图法分类号] R737.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)02-0219-04

Study on the expressions and significance of PLR, HE4 and CA125 in patients with ovarian cancer*

MENG Liqun, ZHU Hai ping, ZHANG Yu

(Department of Gynecology, Zhuji Central Hospital, Zhuji, Zhejiang 311800, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the levels and significance of platelet-lymphocyte ratio (PLR), human epididymis protein 4 (HE4) and carbohydrate antigen 125 (CA125) in patients with ovarian cancer. **Methods** A total of 70 patients with ovarian cancer (the ovarian cancer group) and 70 healthy women (the control group) were enrolled from January 2012 to June 2018. The levels of PLR, serum HE4 and CA125 in the two groups were tested and grouped according to international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) stage, degree of differentiation, and lymph node metastasis. **Results** In the ovarian cancer group, PLR $[(175.6 \pm 44.8) vs. (116.2 \pm 33.4)]$, HE4 $[(336.2 \pm 98.4) pmol/L vs. (54.1 \pm 9.5) pmol/L]$ and CA125 $[(433.9 \pm 167.8) U/mL vs. (19.6 \pm 5.2) U/mL]$ were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In stage III and IV ovarian cancer patients, PLR $[(210.6 \pm 41.7) vs. (148.2 \pm 42.4)]$, HE4 $[(516.4 \pm 90.0) pmol/L vs. (270.3 \pm 88.1) pmol/L]$ and CA125 $[(628.9 \pm 148.1) U/mL vs. (367.1 \pm 125.4) U/mL]$ were significantly higher than those in stage I and II, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In poorly differentiated ovarian cancer patients, PLR $[(220.5 \pm 35.1) vs. (151.3 \pm 42.7)]$, HE4 $[(429.8 \pm 98.4) pmol/L vs. (285.1 \pm 98.4) pmol/L]$ and CA125 $[(541.8 \pm 144.2) U/mL vs. (388.2 \pm 162.8) U/mL]$ were significantly higher than those in well differentiated and moderately differentiated patients, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In patients with lymph node

* 基金项目:浙江省自然科学基金项目(LY17C040001)。

作者简介:孟立群(1979—),副主任医师,本科,主要从事卵巢癌研究。

metastasis, PLR $[(206.3 \pm 42.6) \text{ vs. } (150.1 \pm 43.2)]$, HE4 $[(381.8 \pm 89.6) \text{ pmol/L vs. } (296.3 \pm 92.4) \text{ pmol/L}]$ and CA125 $[(496.4 \pm 155.0) \text{ U/mL vs. } (389.1 \pm 143.9) \text{ U/mL}]$ were significantly higher than those in the patients without lymph node metastasis, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of PLR, HE4 and CA125 in patients with ovarian cancer are significantly elevated, which increase with the deterioration of FIGO stage, differentiation and lymph node metastasis.

[Key words] ovarian neoplasms; platelet/lymphocyte ratio; epididymal secretory proteins; antigens, tumor-associated, carbohydrate

近年来,卵巢癌的发病率及病死率均明显上升^[1],部分地区的流行病学报道发现,其每年平均发病率可达 485/100 000^[2]。在揭示卵巢癌病情进展基础机制的过程中发现,细胞因子的表达能够反映或参与卵巢生发上皮细胞的异常增殖和凋亡,参与早期癌细胞的发生、发展。其中血小板与淋巴细胞比值(platelet-lymphocyte ratio, PLR)能够反映患者体内血小板及淋巴细胞的比例变化,同时还能评估体内炎性反应的激活程度,预测机体 T 淋巴细胞的免疫功能^[3]。人附睾蛋白 4(human epididymis protein 4, HE4)是卵巢上皮细胞异常核分裂过程中释放的相关糖蛋白,其能够反映癌细胞纺锤体的分裂速度,参与癌细胞的持续性自我增殖过程^[4]。糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)是非特异性的肿瘤标志物,在上皮细胞恶性肿瘤患者中,CA125 的表达均明显上升^[5]。本研究探讨 PLR、HE4 及 CA125 在卵巢癌患者中的表达情况,并分析其与卵巢癌的临床病理特征的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月至 2018 年 6 月本院就诊的 70 例卵巢癌患者作为卵巢癌组,纳入标准:(1)卵巢癌的诊断标准参考卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第 4 版)^[6];(2)年龄 19~65 岁;(3)经手术后病理学检查证实为卵巢癌;(4)手术前患者无放疗、免疫治疗病史。排除标准:(1)伴有结核感染;(2)全身感染性疾病;(3)免疫功能疾病;(4)肝肾功能障碍;(5)近 3 个月有糖皮质激素类药物使用史。选取同期体检的 70 例健康妇女作为对照组。卵巢癌组年龄 45~65 岁,平均 (54.4 ± 6.6) 岁,国际妇产科协会(FIGO)分期:I 期 14 例、II 期 28 例、III 期 22 例、IV 期 6 例;分化程度:高分化 16 例、中分化 32 例、低分化 22 例;伴有淋巴结转移 38 例。对照组年龄 42~65 岁,平均 (55.1 ± 7.2) 岁。本研究获得医学伦理委员会批准及研究对象知情同意。两组一般资料比较,差异无统计

学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

所有患者在入院后第 2 天常规采集肘部静脉血 4 mL,自然凝固后采集上层清亮液体,−20 ℃放置冰箱保存。采用血细胞分析方法进行血小板及淋巴细胞的检测,并计算 PLR;采用 ELISA 法检测 HE4 水平;采用免疫发光仪器及配套试剂检测 CA125 水平,室内质量控制符合标准。

1.3 统计学处理

采用 SPSS16.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 PLR、HE4 及 CA125 水平比较

卵巢癌组 PLR、HE4 及 CA125 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组 PLR、HE4 及 CA125 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	卵巢癌组 ($n=70$)	对照组 ($n=70$)	t	P
PLR	175.6±44.8	116.2±33.4	8.894	0.000
HE4(pmol/L)	336.2±98.4	54.1±9.5	23.875	0.000
CA125(U/mL)	433.9±167.8	19.6±5.2	20.647	0.000

2.2 不同 FIGO 分期的卵巢癌患者 PLR、HE4 及 CA125 水平比较

III 期和 IV 期卵巢癌组患者的 PLR、HE4 及 CA125 水平明显高于 I 期和 II 期,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 不同分化程度卵巢癌患者 PLR、HE4 及 CA125 水平比较

低分化卵巢癌组患者的 PLR、HE4 及 CA125 水平明显高于高分化及中分化卵巢癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 有无淋巴结转移的卵巢癌患者 PLR、HE4 及 CA125 水平比较

有淋巴结转移的卵巢癌患者 PLR、HE4 及 CA125 水平明显高于无淋巴结转移的卵巢癌患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 2 不同 FIGO 分期的卵巢癌患者 PLR、HE4 及 CA125 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	I 期+II 期 (n=42)	III 期+IV 期 (n=28)	t	P
PLR	148.2±42.4	210.6±41.7	-6.072	0.000
HE4(pmol/L)	270.3±88.1	516.4±90.0	-7.892	0.000
CA125(U/mL)	367.1±125.4	628.9±148.1	-7.956	0.000

表 3 不同分化程度的卵巢癌患者 PLR、HE4 及 CA125 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	高+中分化 (n=48)	低分化 (n=22)	t	P
PLR	151.3±42.7	220.5±35.1	-6.636	0.000
HE4(pmol/L)	285.1±98.4	429.8±98.4	-5.712	0.000
CA125(U/mL)	388.2±162.8	541.8±144.2	-3.793	0.000

表 4 有无淋巴结转移的卵巢癌患者 PLR、HE4 及 CA125 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	有淋巴结转移 (n=38)	无淋巴结转移 (n=32)	t	P
PLR	206.3±42.6	150.1±43.2	5.102	0.000
HE4(pmol/L)	381.8±89.6	296.3±92.4	3.671	0.000
CA125(U/mL)	496.4±155.0	389.1±143.9	2.748	0.008

3 讨 论

卵巢生发上皮细胞的持续性病变能够导致早期癌细胞的形成及其增殖调控的异常, 在合并有雌激素受体敏感性异常的人群中, 卵巢癌的发病率可持续上升^[7]。长期临床观察发现, 卵巢癌患者的 3 年病死率可超过 15%, 同时患者的总体生存时间也明显缩短^[8-9]。临床上对于卵巢癌患者的病情评估具有重要的意义, 其能够指导相关患者的诊疗及随访工作。虽然影像学检查能够在卵巢肿瘤的病情评估过程中发挥一定作用, 但受限于随访方式、医疗条件及患者经济承担能力, CT 或磁共振检查在评估卵巢肿瘤中仍然具有一定的局限。本研究对于卵巢癌患者血清中 PLR、HE4 及 CA125 的分析, 能够为临床上卵巢癌患者的病情评估提供血清学依据, 也能够进一步揭示卵巢癌的发生、发展机制。

PLR 可反映血小板及淋巴细胞的比例, 在卵巢肿瘤发生、发展过程中, 癌细胞与体内免疫因子的相互

作用能够诱导体内炎性因子的激活, 增加不同代谢性毒素的蓄积, 并最终提高血小板的激活程度^[10]。PLR 的升高还影响淋巴细胞的活性, 导致 T 淋巴细胞对卵巢癌细胞的吞噬作用减弱, 使早期癌细胞发生。HE4 主要表达于胚胎组织及神经元中, 而在新生儿或恶性肿瘤组织中, HE4 的表达水平可明显上升。HE4 的升高可反映体内癌细胞的持续性扩增过程, 反映癌细胞组蛋白或纺锤体的复制速度。CA125 是肿瘤糖蛋白因子, 在不同类型来源的上皮性恶性肿瘤患者中, CA125 的表达均可显著升高^[11]。部分研究者探讨了 HE4 或 CA125 在卵巢癌患者中的表达情况, 认为相关细胞因子的表达水平可明显升高^[12], 但对于 PLR 的分析研究不足。

本研究发现, 在卵巢癌患者中 PLR、HE4 及 CA125 的表达水平均明显升高, 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示 PLR、HE4 及 CA125 的高表达均可参与卵巢癌的病情进展。分析 PLR、HE4 及 CA125 的表达与卵巢肿瘤的发生、发展过程, 考虑可能与下列因素有关^[13-14]: (1) PLR 表达的升高可影响体内血小板及淋巴细胞的比例, 导致体内血小板过度激活, 增加下游炎性信号通路的激活程度, 进而增加癌细胞的增殖风险; (2) PLR 的上升还可反映体内淋巴细胞数量的下降, 淋巴细胞的下降导致肿瘤细胞免疫逃逸的发生; (3) HE4 及 CA125 表达的升高主要与卵巢癌细胞的异常增殖有关。王鑫等^[15]也发现, 在卵巢癌患者中, PLR 可上升 15% 左右, 同时在合并有明显的肿瘤晚期表现或肿瘤恶病质的患者中, 血小板的上升及淋巴细胞的下降也更为明显。在探讨 PLR、HE4 及 CA125 的表达与卵巢癌患者临床病理特征的关系中发现, 在临床分期较晚或癌细胞分化程度低的患者中, PLR、HE4 及 CA125 的水平往往较高, 这主要由于 PLR、HE4 及 CA125 的上升影响或反映了癌细胞的黏附和浸润能力, 提高了癌细胞的浸润深度, 导致了卵巢生发上皮细胞的分化成熟障碍^[16-18]。同时在发生了淋巴结转移的患者中, 相关细胞因子的表达水平同样明显升高, 高于未发生淋巴结转移者, 提示 PLR、HE4 及 CA125 对于癌细胞黏附淋巴组织能力有影响^[19-20]。临床上可以通过检测 PLR、HE4 及 CA125, 进而评估卵巢癌的病情进展情况。

综上所述, 卵巢癌患者 PLR、HE4 及 CA125 水平均明显升高, 同时 PLR、HE4 及 CA125 的表达水平与卵巢癌临床分期、淋巴结转移等特征密切相关, 希望后续的研究可以深入探讨 PLR、HE4 及 CA125 的诊断学价值。

参考文献

[1] MALLEEN A, SOONG T R, TOWNSEND M K, et

- al. Surgical prevention strategies in ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151(1):166-175.
- [2] SADOWSKI E A, PARODER V, PATEL-LIPPMANN K, et al. Indeterminate adnexal cysts at US: prevalence and characteristics of ovarian cancer [J]. *Radiology*, 2018, 287(3):1041-1049.
- [3] 於永爱, 金仙玉, 杨一鸣. 血小板和纤维蛋白原在卵巢肿瘤中的表达及意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(24):5329-5331.
- [4] 於永爱, 金仙玉. HE4、Sp1 在上皮性卵巢癌中的表达及其临床意义 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2016, 17(5):391-394.
- [5] 熊雯, 周新娥, 黄娟, 等. 血清 CA125、HE4 及 IL-17 检测对上皮性卵巢癌的早期诊断价值分析 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2016, 8(3):69-73.
- [6] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(7):739-749.
- [7] 郑爱华, 金健, 王彦秋, 等. 下调 TPX2 表达对卵巢癌细胞增殖、凋亡的影响及其机制研究 [J]. *癌症进展*, 2018, 16(4):428-431.
- [8] MENON U, KARPINSKYJ C, GENTRY-MAHARAJ A. Ovarian cancer prevention and screening [J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(5):909-927.
- [9] SHAO Z, WEN Q, ZHU T, et al. Preventative effect of celecoxib in dimethylbenz[a]anthracene-induced ovarian cancer in rats [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 298(5):981-989.
- [10] 曹玉珠, 刘兆国, 单云龙, 等. 血小板介导肿瘤血行转移的作用及其机制研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(2):166-169.
- [11] 陈鹏, 郭桂林, 张燕菲, 等. 血清 CA125 联合 HE4 及卵巢恶性肿瘤风险算法指数在诊断绝经前后卵巢癌中的价值 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(22):5536-5538.
- [12] 王金花, 李利. 血清 HE4 和 CEA 水平在评估老年慢性盆腔炎患者转归卵巢癌风险中的价值 [J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2018, 10(4):62-66.
- [13] 王爱云, 曹玉珠, 韦忠红, 等. 血小板促进肿瘤生长与转移机制研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(8):1045-1049.
- [14] 孙立东, 李琦, 尹婕, 等. 肿瘤细胞诱导的血小板聚集在肿瘤转移中的作用及鸡血藤治疗的应用展望 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(14):229-234.
- [15] 王鑫, 张虹. 术前 NLR 和 PLR 对上皮性卵巢癌患者预后的评估价值 [J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(6):433-436.
- [16] LIAO J B, YIP Y Y, SWISHER E M, et al. Detection of the HE4 protein in urine as a biomarker for ovarian neoplasms; clinical correlates [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(3):430-435.
- [17] PELISSIER A, ROULOT A, GUÉRY B, et al. Serum CA125 and HE4 levels as predictors for optimal interval surgery and platinum sensitivity after neoadjuvant platinum-based chemotherapy in patients with advanced epithelial ovarian cancer [J]. *J Ovarian Res*, 2016, 9(1):90-95.
- [18] AL MUSALHI K, AL KINDI M, AL AISARY F, et al. Evaluation of HE4, CA-125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) in the preoperative assessment of patients with adnexal mass [J]. *Oman Med J*, 2016, 31(5):336-344.
- [19] LUO C H, ZHAO M, TANG Y X, et al. Increased HE4 mRNA expression correlates with high level of eIF3a mRNA and better survival in women with epithelial ovarian cancer [J]. *J Cancer*, 2018, 9(6):1088-1095.
- [20] ORANRATANAPHAN S, WANISHPONGPAN S, TERMRUNGRUANGLERT W, et al. Assessment of diagnostic values among CA-125, RMI, HE4, and ROMA for cancer prediction in women with nonfunctional ovarian cysts [J]. *Obstet Gynecol Int*, 2018, 28(6):1-5.

(收稿日期:2019-05-30 修回日期:2019-08-22)