

CA125, HE4 和 MMP7 联合检测在 I 型和 II 型上皮性卵巢癌患者诊断中的价值

付妮娜¹, 范婧晖¹, 钟 慧²

(1. 宝鸡市妇幼保健院检验科, 陕西宝鸡 721000; 2. 陕西省核工业二一五医院妇科, 陕西咸阳 712000)

摘要: **目的** 探究糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)和基质金属蛋白酶 7(MMP7)联合检测在 I 型和 II 型上皮性卵巢癌患者诊断中的价值。**方法** 选取 243 例上皮性卵巢癌患者为研究对象, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定分析 I, II 型上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)患者中 CA125, HE4 和 MMP7 的浓度水平, 分别评价 CA125, HE4 和 MMP7 联合检测在 I, II 型 EOC, 早晚期 I, II 型 EOC 和绝经前后 I, II 型 EOC 的诊断价值。**结果** I, II 型 EOC 中的 CA125 均显著高于良性肿瘤组($P < 0.001$)。I, II 型 EOC 中的 HE4 均显著高于良性肿瘤组($P < 0.001$)。相较于 I 型 EOC 中单一和多指标联合的 AUC 值, II 型 EOC 中多指标联合(CA125+HE4+MMP7)的 AUC 检测值较高; 早期 I, II 型 EOC 患者 CA125 的 M 值显著低于晚期($r = -6.2, P = 0.000$)。早期 I, II 型 EOC 患者 HE4 的 M 值显著低于晚期($r = -4.314, P = 0.002$)。相较于早期 I 型单一和多指标联合和 II 型单一指标中的 AUC 值, II 型 EOC 晚期患者中多指标联合(CA125+HE4+MMP7)的 AUC 检测值较高; 相较于 I, II 型 EOC 患者与良性肿瘤组, 多指标联合(CA125+HE4+MMP7)在绝经后 EOC 患者的 AUC 检测值较高。**结论** CA125, HE4 和 MMP7 联合标记物在 II 型 EOC 患者中的 AUC 检测值较高。

关键词: 上皮性卵巢癌(EOC); 糖类抗原 125(CA125); 人附睾蛋白 4(HE4); 基质金属蛋白酶 7(MMP7)

中图分类号: R737.31; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2019) 06-109-05

doi:10.3969 / j.issn.1671-7414.2019.06.027

Diagnostic Value of Combined Detection of CA125, HE4 and MMP7 in Type I and II Epithelial Ovarian Cancer

FU Ni-na¹, FAN Jing-hui¹, ZHONG Hui²

(1. Department of Clinical Laboratory, Baoji Maternal and Child Health Hospital, Shaanxi Baoji 721000, China;

2. Department of Gynecology, Shaanxi Nuclear Industry 215 Hospital, Shaanxi Xianyan 712000, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the diagnostic value of combined detection of CA125, HE4 and MMP7 in patients with type I and II epithelial ovarian cancer (EOC). **Methods** A total of 243 patients with epithelial ovarian cancer were selected as research objects and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied for analyzing the concentration levels of CA125, HE4 and MMP7 in patients with type I and II EOC, then evaluated the diagnostic value of combined detection of CA125, HE4 and MMP7 in patients with type I and II EOC, type I and II EOC at early and late stage, type I and II EOC before and after menopause respectively. **Results** The concentration levels of CA125 in type I and II EOC were significantly higher than that in the benign tumor group ($P < 0.001$), the concentration levels of HE4 in type I and II EOC were significantly higher than that in the benign tumor group ($P < 0.001$), and the AUC value of combined indicators (CA125+HE4+MMP7) in type II EOC was higher than that of single and combined indicators in type I EOC. The M value of CA125 in early stage I and II EOC patients was significantly lower than that in late stage ($r = -6.2, P = 0.000$). The M value of HE4 in early stage I and II EOC patients was significantly lower than that in late stage ($r = -4.314, P = 0.002$), and the AUC value of combined indicators (CA125+HE4+MMP7) in late stage type II EOC patients was higher than that of single and combined indicators in type I EOC patients and single indicator in type II EOC patients. The AUC value of combined indicators (CA125+HE4+MMP7) in EOC patients after menopause was higher than that in type I and II EOC patients and benign tumor group. **Conclusion** The AUC value of combined indicators (CA125+HE4+MMP7) in type II EOC patients was higher.

Keywords: epithelial ovarian cancer (EOC); carbohydrate antigen 125 (CA125); human epididymis protein 4 (HE4);

基金项目: 陕西省自然科学基金项目 (2013JM4016)。

作者简介: 付妮娜 (1982—), 女, 本科, 主管检验师, 研究方向: 临床生化免疫, E-mail: baofunin@qq.com。

通讯作者: 钟慧 (1968—), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤基础与临床研究, E-mail: 3220310835@qq.com。

matrixmetalloproteinases7 (MMP7)

卵巢癌是女性群体中第二大高发癌症,其死亡率位居妇科恶性肿瘤的首位。据统计分析,每年我国约有 5.2 万人死于卵巢癌,占全球总死亡人数的 42%。卵巢癌因发病隐匿,缺乏明显症状和有效诊断指标等,因此约有 70% 的病人在就诊时已属晚期,5 年生存率仅为 25% ~ 30%^[1-2]。卵巢癌病人预后差、易复发、生存年限低,因此研究卵巢癌有效的临床诊断指标对于改善患者的生存质量具有重要意义^[3-5]。

糖类抗原 125(CA125)是目前国内外普遍认可和广泛应用的用于卵巢癌临床诊疗的标志物,但其特异度不高,在非卵巢癌(如子宫内膜癌、子宫腺肌瘤、卵巢囊肿等)中也具有一定的阳性率,这样会对临床鉴别诊断造成不小的干扰^[6-9]。

人附睾蛋白 4(HE4)与 CA125 相类似,也可用于卵巢癌的诊疗中且特异度较高^[10]。基质金属蛋白酶 7(MMP7)是一种与癌的转移、侵袭相关的蛋白^[11]。关于上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)的临床研究学者大多会集中于单一指标的诊断价值分析,而对于多指标联合检测的价值分析报道较少。本文拟评估 CA125, HE4 和 MMP7 三者单独与联合使用在上皮性卵巢癌中的诊断价值。

1 材料和方法

1.1 研究对象 本研究纳入自 2016 年 1 月~2017 年 9 月我院收治的 243 例卵巢癌住院患者。纳入标准:在我院接受治疗并证实为卵巢癌的患者且病理报告完整。排除标准:出现颗粒细胞瘤或恶性畸胎瘤以及转移灶的肿瘤患者。对年龄在 47~56 岁之间的妇女进行更年期状态检查,定义为闭经一年。其中良性卵巢肿瘤 140 例(57.6%),绝经前患者 32 例,

平均年龄 41.3 ± 4.2 岁;绝经后患者 108 例,平均年龄 66.3 ± 3.6 岁。交界性肿瘤 30 例(12.3%),绝经前患者 17 例,平均年龄 40.3 ± 3.6 岁;绝经后患者 13 例,平均年龄 64.8 ± 4.3 岁。EOC 患者 73 例(30.0%),绝经前患者 14 例,平均年龄 44.3 ± 3.9 岁;绝经后患者 59 例,平均年龄 65.2 ± 4.2 岁。根据研究对象的临床病理将 EOC 进一步分为 I 型和 II 型肿瘤。I 型包括低级(G1)浆液性,低级(G1)子宫内膜样,所有透明细胞、黏液和过渡(brenner)癌。II 型包括高级(G2-G3)浆液性,高级(G2-G3)子宫内膜样,未分化癌和恶性混合性中胚层肿瘤。其中 EOC 受试者中 14 例为绝经前妇女, I 型 7 例, II 型 7 例, 59 例为绝经后妇女, I 型 20 例, II 型 39 例。本研究经由医院伦理委员会批准,所有患者或其亲属均签署书面知情同意书。

1.2 试剂和仪器 高速离心机购于广州吉迪仪器有限公司;酶联免疫吸附实验试剂盒购自美国 Immutopics 公司;真空采血管购于广州兆康生物科技有限公司。

1.3 方法 根据国际妇产联合会(International Federation of Obstetrics and Gynecology, FIGO)的标准术后将 EOC 可分为 I~IV 期。其中, I 和 II 期是 EOC 的早期阶段, III 和 IV 期是 EOC 的晚期阶段, I 和 II 型肿瘤分别又可分为早期和晚期阶段(选取组织样本 I 型和 II 型肿瘤,剔除未分化组织样本 4 例),见表 1。空腹采集患者静脉血 3 ml 立即将其置于真空试管内(无抗凝剂),室温下静置 30min,待自然凝固状送至检验科分析。使用酶联免疫法(ELISA)分别检测 CA125, HE4 和 MMP7 的浓度水平。

表 1 I 型和 II 型 EOC 类型分类

组织样本	阶段	等级				总数
		高	中	低	未分化	
黏液	I	2	1	1		4
	II		1			1
透明细胞	I	4				4
浆液	I	6	5	4		15
	II	2		3		5
子宫内膜样	I	3	3	1		7
	II			1		1
总计		17 (I 型)	10 (II 型)	10 (II 型)	4 (II 型)	

1.4 统计学分析 采用 SPSS17.0 和 Stata 12.1 统计软件进行数据统计分析。两组数据之间的比较使用 *t* 检验分析。组间或三个或更多个组的关系采用 Kruskal-Wallis 单因素方差分析。对各指标绘制受

试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),并计算曲线下面积(area under curve, AUC)值。针对 I 型和 II 型的个体标记及其组合,阳性预测值(positive predictive value, PPV)

和阴性预测值 (negative predictive value, NPV) 计算敏感度和特异度, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CA125, HE4 和 MMP7 的表达水平在 I, II 型 EOC 中的诊断价值 I, II 型 EOC 中的 CA125 均显著高于良性肿瘤组 ($P < 0.001$)。I, II 型 EOC 中的 HE4 均显著高于良性肿瘤组 ($P < 0.001$)。

表 2 CA125, HE4 和 MMP7 的表达水平诊断 I, II 型 EOC 的效能评价

生物标记物	良性	I 型 EOC		II 型 EOC		I 型 EOC				II 型 EOC			
	M	M	P^a	M	P^a	95%CI	AUC	敏感度 (%)	特异度 (%)	95%CI	AUC	敏感度 (%)	特异度 (%)
CA125	15.1	55.0	<0.001	397.3	<0.001	0.72~0.81	0.77	69.78	82.12	0.90~0.98	0.94	91.95	93.18
HE4	64.2	92.0	<0.001	349.3	<0.001	0.67~0.75	0.71	53.62	72.31	0.87~0.96	0.91	90.51	92.27
MMP7	-	62.3	<0.001	70.6	<0.001	0.68~0.76	0.72	51.24	83.46	0.84~0.93	0.89	87.03	93.18
CA125+HE4+MMP7	-	-	-	-	-	0.73~0.83	0.78	61.88	84.28	0.87~0.96	0.91	93.88	91.23

注: a: 与良性组比较。M: 中值。CA125 单位为 U/ml, HE4 单位为 pmol/L; MMP7 单位为 ng/ml, 下同。

2.2 CA125, HE4 和 MMP7 在早晚期 I, II 型 EOC 中的诊断价值 早期 I, II 型 EOC 患者 CA125 的 M 值显著低于晚期 ($P=0.000$)。早期 I, II 型 EOC 患者 HE4 的 M 值显著低于晚期 ($P=0.002$)。早期 I, II 型 EOC 患者中 MMP7 的 M 值与晚期差异无统计学意义 ($P=0.055$)。

早期 EOC 患者血清中 CA125, HE4 和 MMP7

表 3 CA125, HE4 和 MMP7 的表达水平诊断早晚期 I, II 型 EOC 的效能评价

生物标记物	阶段	I 型		II 型		I 型			II 型		
		M	M	t	P	AUC (95%CI)	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC (95%CI)	敏感度 (%)	特异度 (%)
CA125	早期	35.1	102.1	-6.2	0.000	0.7(0.65~0.75)	62.03	72.31	0.85(0.80~0.89)	81.50	86.42
	晚期	195.3	561.6			0.9(0.86~0.95)	92.32	88.25	0.98(0.95~1.00)	100	100
HE4	早期	72.2	133.9	-4.314	0.002	0.66(0.61~0.71)	45.08	71.04	0.81(0.77~0.86)	81.50	79.45
	晚期	131.2	475.5			0.86(0.82~0.90)	76.91	82.42	0.98(0.94~1.00)	97.72	96.31
MMP7	早期	29.8	30.2	-2.204	0.055	0.55(0.51~0.60)	41.04	69.45	0.74(0.70~0.79)	78.92	68.46
	晚期	69.8	72.1			0.71(0.66~0.76)	54.32	77.92	0.78(0.74~0.83)	88.03	69.63
CA125+HE4+MMP7	早期	-	-	9.000a	0.000	0.71(0.65~0.75)	47.94	78.39	0.83(0.79~0.88) ^a	84.76	81.53
	晚期	-	-	18.000b	0.000	0.92(0.87~0.96) ^b	92.68	89.29	0.98(0.94~1.00) ^{ab}	100	94.70

注: M: 中值。^a 与 I 型比较, ^b 与早期阶段比较。

2.3 CA125, HE4 和 MMP7 在绝经前后 I, II 型 EOC 的诊断价值 见表 4。绝经前 EOC 患者血清中 CA125, HE4 和 MMP7 临界值分别设定为 33.0 U/ml, 60.0 pmol/L 和 55.5 ng/ml; 绝经后 EOC 患者血清中 CA125, HE4 和 MMP7 临界值分别设定为 56.0 U/ml, 87.0 pmol/L 和 48.2 ng/ml。相较于 I, II 型 EOC 患者与良性肿瘤组, 多指标联合 (CA125+HE4+MMP7) 在绝经后 EOC 患者的 AUC 检测值较高。

3 讨论 在过去的数十年间关于卵巢癌的研究已经取得了较大进展, 但是由于该病相对较隐匿, 患

MMP7 在良性肿瘤中未发现, 而在 I, II 型 EOC 中的阳性表达率分别为 62.3% 和 70.6%。

血清中 CA125, HE4 和 MMP7 临界值分别设定为 60.0 U/ml, 70.0 pmol/L 和 67 ng/ml。

相较于 I 型 EOC 中单一和多指标联合的 AUC 值, II 型 EOC 中多指标联合 (CA125+HE4+MMP7) 的 AUC 检测值较高, 见表 2。

临界值分别设定为 68.0 U/ml、93.0 pmol/L 和 25.5 ng/ml; 晚期 EOC 患者血清中 CA125, HE4 和 MMP7 临界值分别设定为 112.0 U/ml、136.0 pmol/L 和 48.2 ng/ml。

相较于早期 I 型单一和多指标联合和 II 型单一指标中的 AUC 值, II 型 EOC 晚期患者中多指标联合 (CA125+HE4+MMP7) 的 AUC 检测值较高, 见表 3。

者一般发现时已处于晚期阶段, 且其五年生存率仅为 46.2%, 因此对于卵巢癌的早期检测意义重大。CA125 是目前国内外广泛应用的用于卵巢癌临床诊断和检测的肿瘤标志物之一, 有研究报道指出当卵巢出现异常时, CA125 的浓度水平就开始偏高^[12-13], 但是也有研究认为血清中 CA125 升高仅会出现在 40% ~ 50% 的早期卵巢癌患者中。HE4 的敏感度与 CA125 相当并且特异度更高^[14-15]。MMP7 是基质金属蛋白酶家族中分子量最小的成员, 其在肿瘤的发生、发展中发挥重要作用, 研究认为其与癌细胞的转移、侵袭有关^[16]。

表4 CA125, HE4 和 MMP7 的的表达水平诊断绝经前后 I, II 型 EOC 的效能评价

生物 标记物	良性 阶段	I 型			II 型			I 型			II 型		
		M	M	P ^a	M	P ^a		AUC (95%CI)	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC (95%CI)	敏感度 (%)	特异度 (%)
CA125	绝经前	23	40	0.076	731	<0.001		0.78(0.73~0.82)	55.59	73.21	0.9(0.85~0.94)	83.26	92.14
	绝经后	14	64	<0.001	327	<0.001		0.76(0.72~0.80)	66.66	78.13	0.93(0.88~0.97)	96.57	89.17
HE4	绝经前	57	73	1.000	239	<0.001		0.71(0.66~0.76)	55.56	76.32	0.91(0.86~0.96)	91.71	90.38
	绝经后	69	109	<0.001	412	<0.001		0.73(0.69~0.77)	60.63	79.16	0.91(0.85~0.95)	91.53	89.92
MMP7	绝经前	-	52.3	<0.001	57.9	<0.001		0.64(0.59~0.69)	43.03	73.29	0.72(0.68~0.77)	76.38	71.32
	绝经后	-	67.8	<0.001	73.2	<0.001		0.68(0.64~0.73)	53.09	69.91	0.79(0.74~0.83)	89.21	73.26
CA125+	绝经前	-	-	-	-	-		0.77(0.72~0.81)	44.42	78.23	0.89(0.85~0.93)	83.30	91.23
HE4+MMP7	绝经后	-	-	-	-	-		0.79(0.74~0.83)	66.74	82.16	0.93(0.88~0.98)	93.18	93.82

注: M: 中值。^a: 与良性组比较。

本研究旨在评估生物标志物 CA125, HE4 和 MMP7 单独和联合应用对 I, II 型 EOC 患者的诊断价值。结果发现 CA125, HE4 和 MMP7 是 II 型 EOC 患者的高度代表性标志物。CA125+HE4+MMP7 联合标记物在 II 型 EOC 患者中的检测值较高, 尤其在晚期阶段。另外, CA125, HE4 和 MMP7 单独或 CA125+HE4+MMP7 联合应用对 I 型 EOC 不具有良好的诊断能力。LU 等^[17] 人以相同的分类方法分出 I, II 型 EOC 并测试分析 14 种血清标记物, 结果发现 CA125 具备最大的诊断能力, II 型 EOC 的 AUC 值为 0.93, I 型 EOC 的 AUC 值为 0.89。这与本研究中报道结果相一致。

本研究基于 FIGO 的相关标准将 EOC 可分为 I~IV 期, 使用 ELISA 分别检测 CA125, HE4 和 MMP7 的浓度水平。最新的分子生物学特性将 EOC 作为一种高度异质性疾病, 基于形态学和分子遗传学, 提出了一种新型的肿瘤起源和进展模型, 将 EOC 分为 I, II 型肿瘤。I 型肿瘤以懒惰的方式表现, 有稳定的基因组和没有 TP53 (Tumor protein, TP53) 突变^[18-19]。II 型肿瘤有高度的遗传不稳定性, 有大多数 TP53 突变^[20]。

总体而言, 分子生物学对于更好了解 EOC 的发病机制是至关重要的, 其将有利于改善 EOC 患者的早期诊断和生存。本研究证实 CA125, HE4 和 MMP7 对 II 型 EOC 患者具有较好的诊断能力, 尤其是晚期 II 型 EOC。

参考文献:

- [1] TAYLOR K N, ESKANDER R N. PARP inhibitors in epithelial ovarian cancer[J]. Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery, 2018, 13(2):145-158.
- [2] CORRADO G, SALUTARI V, PALLUZZI E, et al. Optimizing treatment in recurrent epithelial ovarian cancer[J]. Expert Review of Anticancer Therapy, 2017, 17(12):1147-1158.
- [3] WEBB P M, JORDAN S J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer[J]. Best Practice & Research Clinical

Obstetrics & Gynaecology, 2017, 41(5):3-14.

- [4] 赵枰, 洪煜婧, 陈相, 等. 上皮性卵巢癌患者外周血循环肿瘤细胞检测的临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(4):50-51,56.
ZHAO Ping, HONG Yujing, CHEN Xiang, et al. Clinical significance of circulating tumor cells detection from peripheral blood of patients with epithelial ovarian cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(4):50-51,56.
- [5] SIDAWAY P. Ovarian cancer: Algorithm enables early detection[J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2017, 14(5):262.
- [6] TUNA M, JU Z, SMID M, et al. Prognostic relevance of acquired uniparental disomy in serous ovarian cancer[J]. Molecular Cancer, 2015, 14(1):29-31.
- [7] WU N Y, HUANG H S, CHAO T H, et al. progesterone prevents high-grade serous ovarian cancer by inducing necroptosis of p53-Defective fallopian tube epithelial cells[J]. Cell Reports, 2017, 18(11):2557-2565.
- [8] HARDWICK N R, FRANKEL P, RUEL C, et al. p53-reactive T cells are associated with clinical benefit in patients with platinum-resistant epithelial ovarian cancer after treatment with a p53 vaccine and gemcitabine chemotherapy[J]. Clinical Cancer Research, 2018, 24(6):1315-1325.
- [9] ELZEK M A, RODLAND K D. Proteomics of ovarian cancer: functional insights and clinical applications[J]. Cancer and Metastasis Reviews, 2015, 34(1):83-96.
- [10] 李玲, 罗雅文, 何霞, 等. 子宫内膜癌患者 BMI 与血清 HE4, CA125 联合检测的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(5):91-94.
LI Ling, LUO Yawen, HE Xia, et al. Diagnostic value of combined detection of body mass index and serum HE4, CA125 in patients with endometrial carcinoma[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(5):91-94.
- [11] MANDERS D B, KISHORE H A, GAZDAR A F, et al. Dysregulation of fibulin-5 and matrix metalloproteases in epithelial ovarian cancer[J]. Oncotarget, 2018, 9(18):14251-14267.
- [12] ABDALLA N, PIORKOWSKI R, BACHANEK M, et al. Does the risk of ovarian malignancy algorithm

(下转 156 页)