

# 血清 HE4、CA125、VEGF 联合检测对 卵巢癌诊断价值分析

牛艳昕 王楠 刘杰

**摘要** 目的 探讨血清人附睾蛋白 4(HE4)、癌抗原-125(CA125)、血管表皮生长因子(VEGF)联合检测对卵巢癌诊断价值,为临床诊断提供一定的参考价值。方法 本研究病例来源于 2013 年 5 月~2015 年 5 月期间笔者医院收治的 107 例卵巢疾病患者,按照术后病理结果将其分为卵巢癌组 43 例与良性病变组 64 例。选择同期于笔者医院体检中心体检的健康女性 50 例作为健康对照组。检测各组血清 HE4、CA125、VEGF 水平变化及联合检测敏感度和特异性。结果 卵巢癌组和卵巢良性病变组血清 HE4 水平明显高于健康对照组( $P < 0.05$ );卵巢癌组血清 HE4 水平明显高于卵巢良性病变组( $P < 0.05$ );卵巢癌组和卵巢良性病变组血清 CA125 水平明显高于健康对照组( $P < 0.05$ );卵巢癌组血清 CA125 水平明显高于卵巢良性病变组( $P < 0.05$ );卵巢癌组和卵巢良性病变组血清 VEGF 水平明显高于健康对照组( $P < 0.05$ );卵巢癌组血清 VEGF 水平明显高于卵巢良性病变组( $P < 0.05$ );血清 HE4 + CA125 + VEGF 联合检测敏感度和特异性明显高于单检测血清 HE4、CA125、VEGF( $P < 0.05$ )。结论 血清 HE4、CA125、VEGF 在卵巢癌患者中呈高表达,3 种肿瘤标志物联合检测具有着较高的敏感度和特异性,可作为诊断卵巢癌的重要手段,具有重要研究价值。

**关键词** 人附睾蛋白 4 癌抗原-125 血管表皮生长因子

**中图分类号** R543 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.10.037

**Diagnostic Value of Combined Detection of Serum HE4, CA125 and VEGF in the Diagnosis of Ovarian Cancer.** Niu Yanxin, Wang Nan, Liu Jie. Department of Obstetrics and Gynecology, Jinhua People's Hospital of Zhejiang Province, Zhejiang 321000, China

**Abstract Objective** To investigate the value of serum human epididymis protein 4 (HE4), cancer antigen - 125 (CA125) and vascular epidermal growth factor (VEGF) in the diagnosis of ovarian cancer, and provide some reference value for clinical diagnosis.

**Methods** A total of 107 cases of ovarian disease in our hospital from May 2013 to May 2015 were studied. According to the postoperative pathological results, it was divided into 43 cases of ovarian cancer group and 64 cases of benign lesion group. We selected 50 cases of the healthy women the same period in physical examination center of our hospital as a healthy control group. Serum levels of HE4, CA125, VEGF, and the combined sensitivity and specificity were detected. **Results** The level of serum HE4 in ovarian cancer group and benign ovarian disease group was significantly higher than that in healthy control group ( $P < 0.05$ ), and the serum HE4 level was significantly higher than that in patients with benign ovarian disease ( $P < 0.05$ ). The level of serum CA125 in ovarian cancer group and benign ovarian disease group was significantly higher than that in healthy control group ( $P < 0.05$ ), and the serum CA125 level was significantly higher than that in the patients with benign ovarian disease ( $P < 0.05$ ). The level of serum VEGF in ovarian cancer group was significantly higher than that in ovarian benign disease group ( $P < 0.05$ ). The sensitivity and specificity of combined detection of serum HE4 + CA125 + VEGF were significantly higher than that of single detection of serum HE4, CA125, VEGF sensitivity and specificity ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** Serum HE4, CA125 and VEGF in ovarian cancer patients showed higher expression. Combined detection of three tumor markers had high sensitivity and specificity. It can be used as an important means of the diagnosis of ovarian cancer, and has the important research value.

**Key words** Human epididymis protein 4; Cancer antigen - 125; Vascular epidermal growth factor

流行病学调查研究发现,卵巢癌发生率位居女性生殖系统肿瘤第 3 位,仅次于宫颈癌和子宫体癌,但该病却为妇科疾病中预后最差的一种恶性肿瘤,严

重威胁患者生命<sup>[1]</sup>。目前,对于卵巢癌发病机制尚不十分清楚,可能与年龄、环境、血型、生育以及精神因素等相关<sup>[2]</sup>。大部分卵巢癌患者就诊时已属晚期,而临床报道显示早期卵巢癌患者 5 年生存率高达 90%,故而早期诊断治疗尤为重要<sup>[3]</sup>。卵巢癌血清学标志物中,应用最广的癌抗原-125(CA125),但其敏

敏感度和特异性均较低,其在20%卵巢癌患者血清中几乎没有或极少<sup>[4]</sup>。近年来,发现人附睾蛋白4(HE4)和血管表皮生长因子(VEGF)作为新的肿瘤标志物,一些研究报道显示其敏感度和特异性均优于CA125<sup>[5,6]</sup>。笔者旨在分析血清HE4、CA125、VEGF联合检测对卵巢癌诊断价值,为临床提供一定的参考价值。

资料与方法

1. 一般资料:本研究病例来源于2013年5月~2015年5月期间笔者医院收治的107例卵巢疾病患者,均经医院伦理委员会审核及签订知情同意书者。按照术后病理结果显示,将其分为卵巢癌组43例与良性病变组64例。卵巢癌组中,患者年龄29~65岁,平均年龄45.29±9.52岁;其中卵巢子宫内膜样腺癌13例,卵巢浆液性癌30例;根据国际妇产科联盟(FIGO)2000年标准进行分期:I期10例,II期15例,III期14例,IV期44例。卵巢良性病变组中,患者年龄27~68岁,平均年龄46.58±8.79岁;其中子宫平滑肌16例,卵巢子宫内膜异位症38例,其他10例。选择同期于笔者医院体检中心体检的健康女性50例作为健康对照组,肝肾功能正常,均无重要脏器疾患,年龄26~70岁,平均年龄46.35±9.39岁。

2. 方法:(1)血清标本采集方法:所有入组研究对象均于入院当日采用真空静脉采血管清晨空腹采集患者外周静脉血5ml,放置20min,以转速为3000r/min离心6min,分离血清,置于-80℃下保存待测,于采集标本1周内检测。(2)指标检测方法:采用化学发光法微粒子免疫分析仪测定血清CA125,采用酶联免疫吸附法(ELISA法)测定HE4和VEGF。HE4≥80pmol/L为阳性,CA125≥35U/ml为阳性,VEGF≥135pg/ml为阳性。

3. 统计学方法:采用SPSS 19.0软件包进行处理数据,其中对于计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,针对组内计量资料采用配对t检验,针对组间比较采用独立样本t检验;其中对于计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组血清HE4水平比较:卵巢癌组和卵巢良性病变组血清HE4水平明显高于健康对照组( $t = 43.468, 9.324, P$ 均=0.000);卵巢癌组血清HE4水平明显高于卵巢良性病变组( $t = 45.320, P = 0.000$ ),详见表1。

表1 各组血清HE4水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	HE4 (pmol/L)
健康对照组	50	32.71 ± 5.62
卵巢癌组	43	315.37 ± 45.62 <sup>*#</sup>
卵巢良性病变组	64	47.82 ± 10.32 <sup>*</sup>

与健康对照组比较,\*P<0.05;与卵巢良性病变组比较,#P<0.05

2. 各组血清CA125水平比较:卵巢癌组和卵巢良性病变组血清CA125水平明显高于健康对照组( $t = 32.759, 15.096, P$ 均=0.000);卵巢癌组血清CA125水平明显高于卵巢良性病变组( $t = 36.747, P = 0.000$ ),详见表2。

表2 各组血清CA125水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CA125 (U/ml)
健康对照组	50	18.79 ± 5.42
卵巢癌组	43	2135.62 ± 457.29 <sup>*#</sup>
卵巢良性病变组	64	39.48 ± 8.42 <sup>*</sup>

与健康对照组比较,\*P<0.05;与卵巢良性病变组比较,#P<0.05

3. 各组血清VEGF水平比较:卵巢癌组和卵巢良性病变组血清VEGF水平明显高于健康对照组( $t = 23.012, 6.257, P$ 均=0.000);卵巢癌组血清VEGF水平明显高于卵巢良性病变组( $t = 17.988, P = 0.000$ ),详见表3。

表3 各组血清VEGF水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	VEGF (pg/ml)
健康对照组	50	123.14 ± 18.97
卵巢癌组	43	284.83 ± 45.31 <sup>*#</sup>
卵巢良性病变组	64	153.69 ± 30.16 <sup>*</sup>

与健康对照组比较,\*P<0.05;与卵巢良性病变组比较,#P<0.05

4. 血清HE4、CA125、VEGF联合检测在卵巢癌中的敏感度和特异性比较:血清HE4检出阳性45例、阴性62例,其中假阳性14例,假阳性率为21.88%;血清CA125检出阳性51例、阴性56例,其中假阳性26例,假阳性率为40.63%;血清VEGF检出阳性47例、阴性60例,其中假阳性19例、假阳性率为29.69%;血清HE4+CA125+VEGF联合检测敏感度和特异性明显高于单检测血清HE4、CA125、VEGF( $P < 0.05$ ),且HE4+CA125+VEGF联合检测敏感度明显高于HE4+CA125、CA125+VEGF( $P < 0.05$ ),HE4+CA125+VEGF联合检测特异性明显高于CA125+

VEGF ( $P < 0.05$ ), 详见表 4。

表 4 血清 HE4、CA125、VEGF 联合检测在卵巢癌中的敏感度和特异性比较 (%)

指标	敏感度	特异性
HE4	72.09*	78.13*
CA125	58.14*	59.38*
VEGF	65.12*	70.31*
HE4 + CA125	74.42*	81.40
HE4 + VEGF	81.40	88.37
CA125 + VEGF	69.77*	76.74*
HE4 + CA125 + VEGF	90.47	93.13

与 HE4 + CA125 + VEGF 比较, \*  $P < 0.05$

## 讨 论

卵巢癌病死率一直位居女性生殖系统恶性肿瘤之首<sup>[7]</sup>。由于目前对于卵巢癌的早期诊断仍然缺乏有效的方法,患者就诊时往往已经为晚期,而卵巢癌患者 5 年生存率由早期的 90% 下降为晚期 25% ~ 30%<sup>[8]</sup>。

CA125 是目前对卵巢癌研究最多的一种肿瘤,该血清肿瘤标志物对卵巢恶性肿瘤的诊断以及病情监测等方面具有一定意义,但该血清肿瘤标志物对早期肿瘤患者敏感度及特异性均不够理想,并且在早期表达的阳性率仅为 50% ~ 60%,故而临床迫切需要研究发现新的额卵巢癌高敏感度与特异性的标志物<sup>[9,10]</sup>。颜彦等<sup>[11]</sup> 研究报道显示,卵巢癌组血清 CA125 和 HE4 水平显著高于卵巢良性肿瘤正常组,且二者联合检测对卵巢癌具有较高的诊断价值。本研究结果显示,卵巢癌组和卵巢良性病变组血清 CA125 水平明显高于健康对照组,卵巢癌组血清 CA125 水平明显高于卵巢良性病变组,故而提示卵巢癌患者血清 CA125 呈高表达。

VEGF 是高度糖基化的一种碱性蛋白,作为作用最强的一种促血管生长因子,并且对肿瘤血管通透性增加以及肿瘤血管生成具有重要的调节作用<sup>[12]</sup>。有研究结果显示,卵巢癌患者血清 VEGF 表达均明显高于卵巢良性肿瘤组及正常对照组<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,卵巢癌组和卵巢良性病变组血清 VEGF 水平明显高于健康对照组,卵巢癌组血清 VEGF 水平明显高于卵巢良性病变组,故而提示卵巢癌患者血清 VEGF 呈高表达。HE4 是发现的一种新的潜在的血清肿瘤标志物,能够促进卵巢肿瘤细胞的转移,并且在卵巢癌患者血清中高表达,但在癌旁组织中不表达,以及在早期卵巢癌组织呈不同程度的表达上调<sup>[14]</sup>。研究结

果显示,卵巢癌组血清 HE4 水平明显高于对照组和盆腔良性疾病,提示 HE4 是较理想的一种卵巢癌肿瘤标志物<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,卵巢癌组和卵巢良性病变组血清 HE4 水平明显高于健康对照组,卵巢癌组血清 HE4 水平明显高于卵巢良性病变组,故而提示卵巢癌患者血清 HE4 呈高表达。

此外,本研究还发现,将 HE4、CA125、VEGF 两两联合检测时,对卵巢癌检测的敏感度以及特异性均有不同程度的提高,其中 HE4 + VEGF 敏感度为 81.40%、特异性为 88.37%,与 HE4 + CA125 + VEGF 三者联合检测敏感度为 90.47%、特异性为 93.13%,虽差异无统计学意义,但 HE4 + CA125 + VEGF 三者联合检测时敏感度以及特异性均较高,诊断效果最佳。

综上所述,血清 HE4、CA125、VEGF 在卵巢癌患者中呈高表达,3 种肿瘤标志物联合检测具有着较高的敏感度和特异性,可作为诊断卵巢癌的重要手段,具有重要研究价值。

## 参 考 文 献

- Gayther SA, Mangion J, Russell P, *et al.* Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene[J]. *Radiology*, 2015, 3(4):211 - 228
- Bast RC, Boyer CM, Feng JX, *et al.* Molecular approaches to prevention and detection of epithelial ovarian cancer[J]. *Protein Struct Funct Bioinform*, 2014, 71(1):68 - 80
- 侯娟娟, 虎淑妍, 刘婷婷, 等. 血清肿瘤标志物在卵巢癌早期诊断中的临床价值[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 19(8):1101 - 1104
- 刘国林. 血清 4 项肿瘤标志物联合检测对卵巢癌的临床诊断及疗效监测价值[J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(8):953 - 954
- 潘秀芳, 郑志昂, 麦燕. 血清附睾蛋白 4、糖类抗原 125 及 19 - 9 水平在老年卵巢癌诊断及病理类型鉴别中的临床价值[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 5(12):19 - 21
- Karlan BY, Jason T, Kate W, *et al.* Use of CA125 and HE4 serum markers to predict ovarian cancer in elevated - risk women. [J]. *Cancer Epidemiol Biom Prev*, 2014, 23(7):1383 - 1393
- 李杰, 杜晓红, 胡悦, 等. 血清 3 项肿瘤标志物联合检测在早期卵巢恶性肿瘤诊断中的应用[J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(4):445 - 447
- 董作亮, 杜雪, 李江. 血清人附睾分泌蛋白 4 和卵巢恶性肿瘤风险值在上皮性卵巢癌的诊断和风险评估中的应用价值[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2013, 21(4):37 - 40
- Jiwen W, Jia G, Hongwen Y, *et al.* Diagnostic accuracy of serum HE4, CA125 and ROMA in patients with ovarian cancer: a meta - analysis. [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(6):6127 - 38
- Aya S, Kaoru A, Ito F, *et al.* Difference in mesothelin - binding ability of serum CA125 between patients with endometriosis and epithelial ovarian cancer[J]. *Int J Cancer*, 2014, 136(8):1985 - 1990

(转第 56 页)

型、开始及持续时间等方面进行个体化的运动指导。

在本研究报道的实例中,累计时间达 90min 快步走形式的餐后中等强度运动降低了糖尿病患者餐后各时间点的血糖水平,以上降糖效果于运动开始后 5min 开始出现并至少持续至运动结束后 1h (即血糖监测结束),同时,运动后患者餐后血糖峰值及达峰时间亦有显著改善。以往多数研究及指南推荐,糖尿病患者运动开始时间以餐后 1h 为宜;而本研究中实例提示,在不影响食物消化与吸收,且无低血糖反应风险的前提下,可建议患者于自身餐后血糖尚未达到峰值时即开始运动,可能有助于促进血糖消耗,并减小餐后血糖的升高幅度。

根据本实验结果及以往研究,需结合不同糖尿病患者血糖动态波动情况因人而异提出个性化运动治疗方案<sup>[8-11]</sup>:①运动治疗应配合营养治疗同时进行,尤其适用于病情控制稳定的轻、中型糖尿病患者且无明显运动禁忌证者的病程管理;②运动治疗需依据适量、经常性及个体化原则。笔者建议:(1)运动种类:根据体质及病情选择适合个人特点和有兴趣的轻至中等强度运动项目,如快步走、慢跑、太极拳、乒乓球、做操、跳舞等。(2)运动量及强度:以微微出汗、个体不感到过分劳累为宜,控制心率在最大心率的60%~80%,累计时间至少达到20~30min,需注意循序渐进,根据病情变化及时调整运动量,防止体力活动过多,引起低血糖反应或运动并发症,并做好运动前准备和运动后整理。(3)运动频率及时间:可根据自身情况灵活安排,一般建议5次/周,运动30~60分/次;亦可选择小量(20~40分/次)、分次(2~3次/天)运动。(4)运动时机:运动治疗对餐后血糖水平的降低作用可能更为明显,建议于自身餐后血糖尚未达到峰值时即开始,或于餐后(以吃第1口饭开始计算)0.5~1.0h开始为宜;需注意避开胰岛素或降糖药物血浓度达到高峰的时间,以预防低血糖发生,可

于运动时随身携带饼干或糖类以及及时处置。(5)运动疗法提倡持之以恒,其对病情的改善效果在运动后1~2周即可表现出来,若不坚持运动,经1~2天后很快消失。

另外,与一些研究中使用动态血糖监测系统相比,本研究所采用的指尖血糖监测方法所得数据相对较少,但优点在于对设备要求更为简易,可根据自身情况较灵活的选取日常监测时间点,适于糖尿病患者居家监测以了解自身个体化餐后血糖变化情况,并及时调整运动治疗方案。

#### 参考文献

- Lu L, Yu Z, Pan A, *et al.* Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7):1278-1283
- 王岩, 夏英, 徐国华. 新疆昌吉地区 2 型糖尿病餐后血糖的特点[J]. *新疆医学*, 2008, 38(2):19-21
- Franz MJ, Powers MA, Leontos C, *et al.* The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults[J]. *J Am Diet Assoc*, 2010, 110(2):1852-1889
- 周健, 贾伟平, 喻明, 等. 上海地区中国人餐后血糖状态的特征[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(14):970-975
- 姜静. 浅析运动疗法对 2 型糖尿病患者血糖的影响[J]. *黑龙江医药*, 2015, 28(1):165-167
- 苏桂蓉, 苏建彬, 王丽华, 等. 运动管理对早期 2 型糖尿病血糖波动及胰岛功能的影响[J]. *江苏医药*, 2014, 40(2):180-182
- 常凤, 李彦龙, 陈德明. 2 型糖尿病患者餐后血糖峰值时间及起始运动时间研究现状分析[J]. *南京体育学院学报:自然科学版*, 2013, 12(6):1-5
- 王凯, 刘玉荣, 南海歌. 糖尿病患者运动疗法对餐后血糖的影响及护理[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14(2):83
- 梁秋荣, 马建新, 黄宝华. 糖尿病患者不同运动处方的临床效果对比[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2009, 23(4):416
- 孙赞, 郑怀瑾. 社区不同强度运动指导对 2 型糖尿病患者血糖控制的影响的研究[J]. *现代预防医学*, 2015, 42(7):1220-1223
- 李慧君, 姚海霞. 运动疗法对调节糖尿病患者血糖作用的研究进展[J]. *内蒙古大学学报:自然科学版*, 2014, 45(2):221-224  
(收稿日期:2016-02-22)  
(修回日期:2016-03-17)

(接第 144 页)

- 颜彦, 柳洲, 刘大庆, 等. CA125、HE4 及 OPN 联合检测对卵巢癌的诊断价值[J]. *中国临床医学*, 2013, 20(4):440-442
- Liu J, Berry RE. Ganoderma lucidum inhibits proliferation of human ovarian cancer cells by suppressing VEGF expression and up-regulating the expression of connexin 43. [J]. *J Inverteb Pathol*, 2014, 14(1):434-434
- Nassir M, Guan J, Luketina H, *et al.* The role of HE4 for prediction

of recurrence in epithelial ovarian cancer patients—results from the OVCAD study[J]. *Tumor Biol*, 2015, 49(3):143-148

- 李敏, 陆明洋, 邓海峰, 等. ECLIA 和 CMIA 检测 HE4 对卵巢癌的诊断价值探讨[J]. *标记免疫分析与临床*, 2014, 21(4):439-441  
(收稿日期:2016-02-14)  
(修回日期:2016-03-20)