

## 血清肿瘤标记物联合检测在上皮性卵巢癌诊断中的价值

赵艳<sup>1</sup> 王秀玲<sup>2</sup> 王清华<sup>2</sup> 田静<sup>1</sup>

1. 烟台市莱阳中心医院检验科, 山东 莱阳 265200;

2. 日照市人民医院检验科, 山东 日照 276826

**【摘要】** 目的 评价血清肿瘤标记物微小 RNA-200c-3p、糖类抗原 125 (CA125)、人附睾蛋白 4 (HE4) 联合检测在上皮性卵巢癌 (EOC) 诊断中的价值。方法 收集 2021 年 1 月—2022 年 12 月在我院初次诊治的 204 例 EOC 患者为研究对象, 另选取 50 例卵巢良性病变患者及 50 例健康人群作对照, 分别采用实时荧光定量聚合酶链反应法、化学发光法检测三组人群血清 miR-200c-3p、CA125 及 HE4 水平。结果 EOC 组血清 miR-200c-3p、CA125 及 HE4 水平明显高于良性对照组和正常对照组 ( $P < 0.01$ ), 良性对照组和正常对照组血清 miR-200c-3p、CA125 及 HE4 表达水平比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ ); 血清 miR-200c-3p、CA125 及 HE4 水平与 EOC 患者年龄、肿瘤组织类型无明显相关性 ( $P > 0.05$ ), 而与 EOC 临床分期、分化程度、转移及复发明显相关 ( $P < 0.01$ ); 血清 miR-200c-3p、CA125、HE4 联合检测诊断卵巢癌的敏感性、准确性、阴性预测值与各单项检测比较明显高 ( $P < 0.01$ ), 分别为 94.12%、92.13%、77.78%。结论 miR-200c-3p、CA125、HE4 都可作为诊断 EOC 的血清学指标, 三项联合检测明显提高 EOC 诊断价值。

**【关键词】** 上皮性卵巢癌; miR-200c-3p; CA125; HE4; 联合检测

EOC 是妇科常见的恶性肿瘤, 约占卵巢恶性肿瘤的 85% ~ 90%<sup>[1]</sup>。卵巢癌早期无特异性临床症状, 患者来医院就诊时大约 75% 已为中晚期, 据统计<sup>[2]</sup>, 仅有 20% ~ 30% 晚期卵巢癌生存率超过 5 年, 而早期卵巢癌手术根治术后 5 年生存率可达 90% 以上, 因此, 卵巢癌早期发现、早期手术根治尤为重要。超声影像学是卵巢癌传统筛查方法, 但对病变范围较小的早期卵巢癌易出现误诊与漏诊<sup>[3]</sup>。目前, 随着分子生物学研究的不断深入, 与卵巢癌发生发展密切相关的分子标记物不断被发现。本研究拟选取血清标记物 miR-200c-3p、CA125、HE4 联合检测, 探讨其在 EOC 早期诊断中的价值。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2021 年 1 月—2022 年 12 月在我院初次诊治的 204 例上皮性卵巢癌患者为

研究对象。入组标准: ① 204 例 EOC 均经病理组织学证实; ② 治疗前均未接受抗肿瘤相关治疗。排除标准: ① 排除其它系统伴有恶性肿瘤者; ② 排除患有严重妇科疾病患者。选取 50 例卵巢良性病变患者及 50 例健康人群作为良性对照组和正常对照组。三组人群年龄等一般基线资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 方法** 清晨 6:00—9:00 时抽取三组人群空腹静脉血各 8mL, 静置待自凝后, 离心分离血清待检。血清 miR-200c-3p 采用实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 法检测。血清 CA125、HE4 采用电化学发光法检测。正常参考值: miR-200c-3p: 2.14, CA125: 40.00U/mL, HE4: 149.82pmol/mL。

**1.3 结果判断** 血清 miR-200c-3p、CA125、HE4 单项检测超过参考值即判断为 EOC 阳性, 等于或低于参考值判断为 EOC 阴性; 联合检测组合中有一项或一项以上超过参考值即判断为 EOC

阳性,均小于或等于参考值判断为 EOC 阴性。

**1.4 统计学方法** 研究所得数据应用 SPSS22.0 统计学软件处理,以均数加减标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示计量资料,多组间均数比较采用方差分析 (F 检验),两组间均数比较采用 t 检验;以率 (%) 表示计数资料,组间比较行  $\chi^2$  检验。以病理组织学诊断为金标准,用四格表法统计计算血清 miR-200c-3p、CA125、HE4 单项及联合检测诊断 EOC 的临床价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义;以  $P < 0.01$  为差异有显著统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 三组人群血清 miR-200c-3p、CA125、HE4 表达水平比较** EOC 组血清 miR-200c-3p、

CA125 及 HE4 表达水平与良性对照组和正常对照组比较明显高 ( $P < 0.01$ );良性对照组和正常对照组血清 miR-200c-3p、CA125 及 HE4 表达水平比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.2 血清 miR-200c-3p、CA125、HE4 在 EOC 患者不同生物学行为血清表达水平比较** 血清 miR-200c-3p、CA125 及 HE4 水平与 EOC 患者年龄、肿瘤组织类型无明显相关性 ( $P > 0.05$ ),而与 EOC 临床分期、分化程度、转移及复发明显相关 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

**2.3 血清 miR-200c-3p、CA125、HE4 单项及联合检测诊断 EOC 的价值** 以病理诊断为金标准,血清 miR-200c-3p、CA125、HE4 单项及联合检测诊断 EOC 的敏感性、准确性及阴性预测值比较差异显著 ( $P < 0.01$ )。见表 3。

表 1 三组人群血清 miR-200c-3p、CA125、HE4 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	miR-200c-3p	CA125 (U/mL)	HE4 (pmol/mL)
EOC 组	204	4.56 ± 1.17	186.61 ± 41.85	426.47 ± 105.63
良性对照组	50	1.09 ± 0.41 <sup>ab</sup>	26.74 ± 5.21 <sup>ab</sup>	103.56 ± 29.38 <sup>ab</sup>
正常对照组	50	0.95 ± 0.34 <sup>a</sup>	25.63 ± 4.39 <sup>a</sup>	97.66 ± 25.39 <sup>a</sup>

注:与 EOC 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与正常对照组比较, <sup>b</sup> $P > 0.05$ 。

表 2 miR-200c-3p、CA125、HE4 在 EOC 不同生物学行为血清表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

因素	n	miR-200c-3p	CA125 (U/mL)	HE4 (pmol/mL)
年龄(岁)				
≤ 55	72	4.70 ± 1.23 <sup>c</sup>	184.72 ± 40.27 <sup>c</sup>	415.29 ± 103.67 <sup>c</sup>
>55	132	4.48 ± 1.12	187.67 ± 49.35	432.33 ± 112.37
肿瘤组织类型				
浆液性	148	4.62 ± 1.23 <sup>c</sup>	187.98 ± 42.35 <sup>c</sup>	425.63 ± 103.4 <sup>c</sup>
粘液性	26	4.46 ± 1.18	182.23 ± 39.68	435.26 ± 107.36
子宫内膜样	30	4.35 ± 1.12	183.90 ± 40.39	424.19 ± 96.87
临床分期				
I ~ II 期	104	3.39 ± 1.08	112.37 ± 26.89	330.14 ± 53.26
III ~ IV 期	100	5.78 ± 2.12 <sup>d</sup>	263.24 ± 71.27 <sup>d</sup>	507.33 ± 175.61 <sup>d</sup>
分化程度				
高、中分化	140	3.52 ± 1.13	168.35 ± 29.34	336.37 ± 54.27
低分化	64	6.83 ± 2.54 <sup>d</sup>	226.76 ± 89.76 <sup>d</sup>	625.31 ± 189.85 <sup>d</sup>
转移				
无	66	4.11 ± 1.13	163.26 ± 30.30	349.12 ± 74.10
有	138	5.01 ± 2.24 <sup>d</sup>	197.83 ± 44.31 <sup>d</sup>	463.28 ± 120.11 <sup>d</sup>
复发				
无	126	3.11 ± 1.21	100.22 ± 14.81	253.98 ± 53.59
有	78	6.91 ± 2.76 <sup>d</sup>	325.36 ± 92.41 <sup>d</sup>	706.37 ± 187.51 <sup>d</sup>

注:与因素内部比较, <sup>c</sup> $P > 0.05$ ;与因素内部比较, <sup>d</sup> $P < 0.01$ 。

表 3 血清 miR-200c-3p、CA125、HE4 单项及联合检测诊断上皮性卵巢癌的价值比较[% (n)]

检测指标	敏感性	特异性	准确性	阳性预测值	阴性预测值
miR-200c-3p	71.57 (146/204)	94.00 (47/50)	75.98 (193/254)	97.99 (146/149)	44.76 (47/105)
CA125	65.69 (134/204)	92.00 (46/50)	70.87 (180/254)	97.10 (134/138)	39.66 (46/116)
HE4	60.78 (124/204)	96.00 (48/50)	67.72 (172/254)	98.41 (124/126)	37.50 (48/128)
miR-200c-3p+ CA125+HE4	94.12 (192/204) <sup>c</sup>	84.00 (42/50)	92.13 (234/254) <sup>c</sup>	96.00 (192/200)	77.78 (42/54) <sup>c</sup>

注：与各单项检测比较，<sup>c</sup>P<0.01。

### 3 讨 论

研究报道<sup>[4]</sup>恶性肿瘤早期血清肿瘤标记物就有升高现象，比出现临床症状及影像学改变可提前 4 ~ 6 个月。血清肿瘤标记物虽然不是确诊恶性肿瘤的金标准，但它在早期恶性肿瘤筛查方面具有指导意义，跟踪检查有利于及早发现恶性病变，从而提高了早期诊断率。

miRNA 是一类非编码单链多功能小 RNA 分子，它在机体细胞的增殖凋亡及分化代谢等生理或病理过程中发挥重要的生物学作用。其表达异常严重影响细胞信号转导途径，致使细胞增殖和分化异常从而失去控制，最终导致肿瘤的发生和发展<sup>[5]</sup>。miR-200c-3p 属于 miR-200 家族成员，高水平表达具有促进卵巢癌细胞增殖、侵袭和转移等恶性生物学行为，在卵巢癌中发挥癌基因角色<sup>[6]</sup>。CA125 在卵巢上皮组织发生癌变时，癌组织 CA125 高水平表达，分泌到外周血液中致使血清 CA125 水平升高，健康人群血清 CA125 水平 <35U/mL，它是筛查卵巢癌应用最久、最广泛及最明确的经典标记物<sup>[7]</sup>。1993 年相关研究人员首次在卵巢癌组织中发现 HE4 有高表达，并分泌到外周血中，导致血清水平明显升高，正常卵巢组织不表达 HE4，HE4 在区分卵巢良性疾病方面特异性优于 CA125，并且卵巢癌临床分期越高，伴复发转移者其血清 HE4 表达水平越高<sup>[8]</sup>。但 HE4 诊断卵巢癌敏感性较低，可以作为标记物联合检测的有效补充。

本研究结果显示，EOC 组患者血清 miR-200c-3p、CA125 及 HE4 水平明显高于良性对照组和正常对照组 (P<0.01)，并且血清 miR-200c-3p、CA125 及 HE4 水平与卵巢癌生物学行为 (临床分期、分化程度、复发、转移等) 密切相关，以此根

据血清 miR-200c-3p、CA125、HE4 水平监控病情进展。血清 miR-200c-3p、CA125、HE4 三项联合检测可以做到相互印证、相互补充，弥补单项检查不足，联合检测敏感性、准确性明显较高，从而减少误诊与漏诊，有利于上皮性卵巢癌早期诊断。

### 参考文献

- [1] 徐杰茹, 陈磊, 张敏, 等. 1990 年—2019 年中国卵巢癌发病与死亡趋势及其年龄—时期—队列模型分析 [J]. 中国肿瘤, 2022, 31(4): 276-283.
- [2] 朱健, 蒋明博, 武鸣, 等. 江苏省 2006 年—2015 年卵巢癌变化趋势及现状分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(11): 1859-1864.
- [3] 程广文, 漆玖玲, 丁红, 等. 超声医学在卵巢肿瘤诊断和化疗效果评估中应用的研究进展 [J]. 复旦学报(医学版), 2021, 48(4): 545-549.
- [4] 姚俊阁, 李想, 岳青芬. 白蛋白结合型紫杉醇对二线治疗失败晚期卵巢癌患者血清 VEGF、CCL-18 水平的影响及安全性分析 [J]. 慢性病学杂志, 2021, 22(5): 739-741.
- [5] 马秋娟, 陈蒲香, 王雨荷. 非编码 RNA 在肿瘤微环境中促进卵巢癌发生发展的研究进展 [J]. 癌症进展, 2023, 21(4): 349-353.
- [6] 张小婷. 血清 miR-200c-3p 和 miR-195-5p 在卵巢癌中的表达及其对预后的预测价值 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17(23): 3396-3400.
- [7] 赵敏. 血清肿瘤标记物 CA125、HE4 与多层螺旋 CT 征象联合对卵巢癌的诊断价值 [J]. 科技与创新, 2020, 6(1): 65-66.
- [8] 左尔比亚·买买提, 古再力努尔·艾白, 阿斯木古丽·克力木. 动态监测 HE4、Smad4、HGF 预测卵巢癌外科术后早期复发的价值 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(8): 1345-1348, 1352.