

血清 CA125 和 OPN 联检在卵巢癌患者中的诊断价值

杨 波 贾 佳 石冬梅 李 静 陈 莉

(宁夏回族自治区银川市妇幼保健院妇科 宁夏 银川 750001)

摘要 目的 探讨 CA125 和 OPN 联检在卵巢癌诊断中的应用价值。方法 以 50 例正常健康人为对照,对经组织病理学确诊的 69 例卵巢癌患者和 54 例卵巢良性肿瘤患者术前行血清 CA125(放免法)和 OPN(ELISA 法)测定。比较二种血清标志物在正常人、卵巢良性肿瘤和卵巢癌病例中的表达水平。以正常人血清 OPN 均值 $\pm 1.96S$ 作为上下界,计算 OPN 临界值,大于临界值即为 OPN 阳性。血清 CA125 ≥ 35 U/mL 为阳性。比较三组病例中血清 CA125 和 OPN 单检及联检的灵敏度及特异性。比较二种血清标志物在卵巢癌及卵巢良性肿瘤的不同组织分型中的灵敏度。结果 卵巢癌组血清 CA125 和 OPN 的水平均显著高于正常对照组和卵巢良性肿瘤组($P < 0.01$) ,OPN 临界值为 27 ng/mL。在卵巢癌诊断中 CA125、OPN 检测的敏感度分别为 66.7%和 85.5% ,二者联检的敏感度为 95.7%。同时二者联检对浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌和子宫内膜样腺癌的敏感度分别为 91.7%、70.0%和 66.7%。结论 血清 CA125 和 OPN 是卵巢癌诊断的敏感性指标,二者联检可提高卵巢癌、特别是粘液性卵巢癌诊断的敏感度。

关键词 卵巢癌,CA125,OPN

中图分类号 R737.31 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)09-1742-03

Evaluation of Selected Serum Proteins CA125 and OPN as Diagnosis of Ovarian Cancer

YANG Bo, JIA Jia, SHI Dong-mei, LI Jing, CHEN Li

(Yinchuan Maternity and Child Health Care Hospital, Yinchuan 750001, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the value of serum proteins CA125 and OPN as diagnosis of ovarian cancer. **Methods:** The expression of serum CA125 and OPN in 69 patients with ovarian cancer, 54 patients with ovarian benign tumor and 50 normal persons were detected by RIA and ELISA. The concentration of serum E2 and SO were examined by ELISA and the relationship was analyzed. We contrasted the sensitivity and specificity of combined determination of CA125 and OPN in three groups. We contrasted the sensitivity of combined determination of CA125 and OPN in different pathologic-types of ovarian cancer. **Results:** The serum CA125 and OPN in cancer group is higher expressed than the other two groups, with statistical significance ($P < 0.01$). The sensitivities of CA125 and OPN are 66.7% and 85.5% in the diagnosis of ovarian cancer, the combined determination one is 95.7%. In patients with ovarian serous adenocarcinoma, mucous adenocarcinoma and endometrioid adenocarcinoma, the sensitivities of combined determination of CA125 and OPN are 91.7%, 70.0% and 66.7%. **Conclusion:** The measurement of serum CA125 and OPN is an effective method in the diagnosis for patients with ovarian cancer. The positive rate can be increased by the combined use of CA125 and OPN for patients with mucous adenocarcinoma.

Key words: Ovarian cancer; CA125; OPN

Chinese Library Classification(CLC): R737.31 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)09-1742-03

前言

血清肿瘤标志物检测作为卵巢癌的重要辅助诊断手段之一,受到临床广泛重视。目前发现的 CA125、CA199、AFP、CRP 和 CEA 作为卵巢癌血清标志物各有利弊^[1-3]。本文利用放免和酶联免疫的方法分别对卵巢癌、卵巢良性肿瘤和正常人血清中 CA125 及 OPN 水平进行了检测,旨在探讨 CA125 和 OPN 联检在卵巢癌诊断和病理分型中的价值,报道如下:

1 资料与方法

1.1 研究对象

作者简介 杨波 (1976-) 男,主治医师,主要研究方向 妇科肿瘤的
诊断与治疗。电话:13995209990 E-mail:76309917@qq.com
(收稿日期 2011-08-28 接受日期 2011-09-23)

2007 年 1 月至 2010 年 12 月来我院就诊的卵巢肿瘤患者 123 例,根据组织病理学检查结果分为两组(卵巢癌组和卵巢良性肿瘤组)。卵巢癌组 69 例(浆液性 36 例,粘液性 30 例,子宫内膜样腺癌 3 例),年龄为 39.1 ± 10.5 岁。良性肿瘤组 54 例(浆液性囊腺瘤 27 例,粘液性囊腺瘤 23 例,畸胎瘤 4 例),年龄为 35.2 ± 12.5 岁。所有病例排除其他肿瘤病史。选取 50 例健康女性(年龄 37.4 ± 12.8 岁)为对照组(均来自本院体检)。

1.2 试剂及仪器

人 CA125 放免检测试剂盒(购自美国雅培),人 OPN ELISA 检测试剂盒(购自武汉中美科技),ELECTSY1010 全自动电化学发光分析仪(ROCHE 公司)Model 550 酶标仪(Bio-Rad 公司)。

1.3 方法

1.3.1 血样采集 采集患者术前空腹静脉血 5mL,正常对照组亦

收集等量空腹静脉血,室温静置 30 min 后,1000 rpm/min 离心 5min 吸取上清,-70℃保存。

1.3.2 血清 CA125 测定 采用放免法,严格按照试剂盒说明,行血清 CA125 含量测定。CA125 ≥ 35 U/mL 为阳性。

1.3.3 血清 OPN 测定 按照 ELISA 试剂盒说明书步骤设立复孔,行血清 OPN 含量测定。以健康女性血清 OPN 含量均值 ± 1.96S 作为上下界,计算 OPN 临界值,大于临界值为阳性。

1.4 统计学分析

所有数据采用 SPSS 10.0 软件进行统计分析。计量资料用

($\bar{x} \pm s$)表示,组间均值比较用 t 检验,多组间均数比较用方差分析,率的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.01$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 3 组病例血清 CA125、OPN 测定含量比较

如表 1 所示,卵巢癌组血清 CA125 水平显著高于正常对照组,而卵巢癌组血清 OPN 水平则显著高于卵巢良性肿瘤组及正常对照组,卵巢良性肿瘤组血清 OPN 水平与正常对照组的差别无统计学意义。

表 1 各组间血清 CA125 和 OPN 含量($\bar{x} \pm s$)比较
Table 1 Analysis of concentration of serum CA125 and OPN($\bar{x} \pm s$) in three groups

Group	Number	CA125(U/mL)	OPN(ng/mL)
Control	50	21.19 ± 7.28	20.85 ± 6.27
Ovarian benign tumor	54	28.63 ± 12.19	22.01 ± 5.99
Ovarian cancer	69	283.24 ± 122.78*	206.74 ± 151.65 [△]

注:与卵巢良性肿瘤组及对照组比 * $P < 0.01$,与正常对照组相比 $\Delta P < 0.01$

Note: The concentration of CA125 and OPN were significantly high, compared with the control group and benign tumor group,* $P < 0.01$ ovarian cancer group; compared with the control group, $\Delta P < 0.01$ ovarian cancer group

2.2 血清 OPN 临界值计算

以健康女性血清 OPN 含量均值 ± 1.96S 作为上下界,计算 OPN 临界值为 27 ng/mL,故 OPN ≥ 27 ng/mL 为阳性。

2.3 不同类型卵巢癌血清 CA125 和 OPN 水平

如表 2 所示,其中浆液性囊腺癌和子宫内膜样腺癌病例血

清 CA125 水平显著高于粘液性囊腺癌($P < 0.01$),而子宫内膜样腺癌血清 OPN 水平则低于其他两种卵巢癌($P < 0.01$),浆液性囊腺癌病例出现两种血清标志物双阳的比例高于其他两组($P < 0.01$)。

表 2 卵巢癌不同病理分型血清 CA125 和 OPN 水平分析(%)
Table 2 Sensitivity of serum CA125 and OPN in different pathologic-types of ovarian cancer(%)

Pathologic-types of ovarian	CA125	OPN	CA125 + OPN
Serous adenocarcinoma ^a	88.9(32 / 36)	86.1(31 / 36)	91.7(33 / 36)#
Mucous adenocarcinoma ^b	36.7(11 / 30)*	83.3(25 / 30)	70.0(21 / 30)
Endometrioid adenocarcinoma ^c	100.0(3 / 3)	66.7(2 / 3) [△]	66.7(2 / 3)

注:与 a 和 c 相比 * $P < 0.01$,与 a 和 b 相比 $\Delta P < 0.01$,与 b 和 c 相比 # $P < 0.01$

Note: Compared with a and c, * $P < 0.01$ b group; compared with a and b, $\Delta P < 0.01$ c group; compared with b and c, # $P < 0.01$ a group

2.4 血清 CA125 及 OPN 联检的诊断效果

卵巢癌组有 3 例患者血清 CA125 及 OPN 检测全阴但 B 超及临床表现考虑性质不良者经术后病理组织学检查证实存在恶变,正常对照组有 8 例血清肿瘤标志物检测显示 CA125

阳性或 OPN 阳性或两者皆阳性后证实为子宫内膜异位症、早期妊娠、炎症和甲状腺机能减退。血清 CA125 及 OPN 联检对卵巢癌的诊断效果如表 3 所示。

表 3 血清 CA125 及 OPN 联检对卵巢癌的诊断价值(%)
Table 3 Value of the combined determination of serum CA125 and OPN in ovarian cancer (%)

Test Items	Sensitivity	Specificity
CA125	66.7(46 / 69)	84.0(42 / 50)
OPN	85.5(59 / 69)	92.0(46 / 50)
CA125 + OPN	95.7(66 / 69)	92.0(46 / 50)

3 讨论

CA125(carcinoma antigen, CA125)是 1983 年由 Bast 等以卵巢上皮癌细胞株(ovarian carcinoma antigen, OVCA433)为抗原制备的单克隆抗体 OC125 所特异性识别结合的糖蛋白。作为目前公认最好的卵巢癌血清肿瘤标志物,CA125 已成为临床卵巢肿瘤诊断的常规检查指标。有研究表明,卵巢癌临床诊断前一年即可从患者血清中观察到 CA125 水平的改变^[4]。但有研究显示,并非所有的卵巢恶性肿瘤均有 CA125 的表达,而且其他一些特殊条件下如子宫内膜异位、早期妊娠、炎症和其他恶性肿瘤都伴有血清 CA125 表达水平的增高^[5-8]。因此,寻找能够替代 CA125 的新的卵巢癌标志物对于卵巢癌筛查和诊断具有重要的意义。

随着蛋白组学技术的发展,在卵巢癌中差异表达的分子被发现,特别是一些能够分泌入血的可溶性蛋白受到了大家的重点关注。研究发现 OPN(Osteopontin)在某些肿瘤新生血管形成和瘤细胞迁徙转移的过程中发挥了重要作用^[9,10],由于 OPN 是一种分泌型的糖蛋白,其在体内表达水平的变化能够被其血清浓度反映出来。在一些大规模的卵巢癌血清标志物检测中显示术前 OPN 水平显著高于正常健康人群和卵巢良性肿瘤病例,在卵巢癌的早期和晚期诊断中灵敏度达 80.4%和 85.4%^[11]。

联合检测作为提高灵敏度和特异性的的重要手段,针对 CA125 和 OPN 各自的特点,国外有开展 CA125 和 OPN 联检用于卵巢癌诊断的报道^[12],二者联检可显著提高早期卵巢癌的检出率,同时量化的 OPN 可用于监测 CA125 水平正常的确诊患者^[13]。但国内鲜见 CA125 和 OPN 联检用于卵巢癌诊断的报道^[14]。我们收集了本院自 2007 年 1 月至 2010 年 12 月经组织病理学检查确诊的卵巢癌病例和卵巢良性肿瘤病例,开展了此方面的研究。

结果提示卵巢癌组血清 CA125 水平显著高于正常对照组,且存在 CA125 在浆液性囊腺癌和子宫内膜样腺癌中水平较高的现象。由此可见 CA125 对于所有体腔上皮特别是附中肾来源的组织的异常增生均有诊断意义。与此同时,卵巢良性肿瘤组 CA125 水平较正常对照组也略有升高。所有这些结果表明 CA125 在诊断卵巢上皮癌的灵敏度虽高,但特异性并不强。血清 OPN 水平检测结果提示 OPN 在卵巢癌患者体内的表达水平远高于卵巢良性肿瘤及正常对照组,且未表现出明显的细胞组织学类型的差异。这与 OPN 在多种肿瘤组织中被检测到的结果是相符的^[15]。

血清 CA125 和 OPN 单检的灵敏度分别为 66.7%和 85.5%,而二者联检后对卵巢癌诊断的灵敏度达到了 95.7%。OPN 的测定有效弥补了部分粘液性囊腺癌血清 CA125 水平不高导致的漏检。由此可见,血清 CA125 和 OPN 联检对卵巢癌具有很高的诊断价值。

目前,由于 OPN 在卵巢癌发生发展中的详细机制,尚未阐明。而 OPN 在卵巢癌病程中动态变化及其与 CA125 水平变化的关系等,有待于进一步深入的研究。

参考文献(References)

[1] Diamandis EP. Cancer biomarkers: can we turn recent failures into

success?[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(19):1462-1467

- [2] Urban P, Bilecova -Rabajdova M, Stefekova Z, et al. Overview of potential oncomarkers for detection of early stages of ovarian cancer [J]. Klin Onkol, 2011, 24(2):106-111
- [3] Hellstrom I, Hellstrom KE. Two novel biomarkers, mesothelin and HE4, for diagnosis of ovarian carcinoma[J]. Expert Opin Med Diagn, 2011, 5(3): 227-240
- [4] Benajipal M, Neungton C. Pre-operative prediction of serum CA125 level in women with ovarian masses [J]. J Med Assoc Thai, 2007, 90 (10): 1986-1991
- [5] Kurdoglu Z, Gursoy R, Kurdoglu M, et al. Comparison of the clinical value of CA 19-9 versus CA 125 for the diagnosis of endometriosis [J]. Fertil Steril, 2009, 92(5):1761-1763
- [6] Cabar FR, Fettback PB, Pereira PP, et al. Serum markers in the diagnosis of tubal pregnancy [J]. Clinics (Sao Paulo), 2008, 63(5):701-708
- [7] Bataller Sifre R, Guiral Olivan V, Fernandez Rodriguez C, et al. The term "tumor marker" under revision. Report of a patient demonstrating such need (liver cirrhosis and CA 125)[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2008, 100(11): 734-736
- [8] Zhu W, Michael CW. WT1, monoclonal CEA, TTF1, and CA125 antibodies in the differential diagnosis of lung, breast, and ovarian adenocarcinomas in serous effusions [J]. Diagn Cytopathol, 2007, 35(6): 370-375
- [9] Song G, Cai QF, Mao YB, et al. Osteopontin promotes ovarian cancer progression and cell survival and increases HIF-1alpha expression through the PI3-K/Akt pathway [J]. Cancer Sci, 2008, 99 (10): 1901-1907
- [10] Anborgh PH, Mutrie JC, Tuck AB, et al. Pre- and post-translational regulation of osteopontin in cancer[J]. J Cell Commun Signal, 2011, 5 (2): 111-122
- [11] Nakae M, Iwamoto I, Fujino T, et al. Preoperative plasma osteopontin level as a biomarker complementary to carbohydrate antigen 125 in predicting ovarian cancer [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2006, 32(3): 309-314
- [12] Schorge JO, Drake RD, Lee H, et al. Osteopontin as an adjunct to CA125 in detecting recurrent ovarian cancer [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(10): 3474-3478
- [13] Mrochem J, Sadowski K, Deja R, et al. Evaluation of selected serum protein markers as early detectors of ovarian cancer [J]. Ginek Pol, 2008, 79(4): 271-275
- [14] 杨静华, 冯莉, 李丽, 等. OPN、CA125 和 CA199 检测对卵巢上皮癌诊断和预后的价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2007, (12): 740-742
- [15] Yang Jing-hua, Feng Li, Li Li, et al. Diagnosis and Prognosis Value of the Serum OPN, CA125 and CA199 Detection in Patients with Epithelial Ovarian Cancer[J]. Chinese Journal of Family Planning, 2007, (12): 740-742
- [15] 栾晓蕊, 李卫平, 狄文. 卵巢癌早期诊断的血清肿瘤标志物研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2009, 36(6): 458-461
- Luan Xiao-rui, Li Wei-ping, Di Wen. Advances on Serum Tumor Markers of Early Diagnosis of Ovarian Cancer [J]. J Int Obstet Gynecol, 2009, 36(6):458-461