

CA199、CA125 和 YKL40 单项与联合检测在 卵巢上皮性肿瘤临床诊断中价值比较

孙 蓓,刘亚红

(陕西中医药大学第二附属医院妇二科,陕西 咸阳 712000)

摘要: **目的** 探讨肿瘤标志物 CA199、CA125 和 YKL40 在卵巢上皮性肿瘤患者体内表达情况及其与疾病临床分期之间的关系。**方法** 将 2013 年 5 月~2015 年 6 月在本院收治的 61 例原发性卵巢癌患者纳入恶性肿瘤组,选取同期本院确诊为卵巢上皮性良性肿瘤患者 60 例纳入良性肿瘤组,对照组则选取本院妇科体检结果正常的妇女 60 例,采用免疫分析法测定三组血清 CA199、CA125 表达情况,采用免疫组织化学方法检测卵巢组织中 YKL40 表达情况。**结果** 恶性肿瘤组患者 CA199、CA125 和 YKL40 阳性表达率显著高于良性肿瘤组和对照组,差异极显著性($P < 0.01$);良性肿瘤组显著高于对照组($P < 0.05$);不同肿瘤病理分期中,Ⅲ、Ⅳ期患者的 CA199、CA125 和 YKL40 阳性表达率显著高于 I、II 期患者($P < 0.05$);YKL40 在不同类型卵巢上皮性肿瘤患者体内阳性表达率差异不显著($P > 0.05$),而 CA199 和 CA125 分别在黏液性和浆液性卵巢癌患者体内检出率较高($P < 0.05$)。**结论** 随着卵巢上皮性肿瘤恶性程度的升高 CA199、CA125 和 YKL40 阳性表达率逐渐上升,联合检测 CA199、CA125 和 YKL40 能显著提高疾病临床诊断的准确率,从而为疾病的临床发生、发展以及预后提供重要的判断依据。

关键词: 卵巢上皮性肿瘤; 肿瘤标志物; CA199; CA125; YKL40

中图分类号:R737.31 文献标识码:A

Study on the Clinical Single and Combined Detection Value of Three Tumor Markers YKL40, CA125 and CA199 in the Patients with Ovarian Epithelial Tumor

SUN Bei, LIU Yahong

(Gynecology Department, the Second Affiliated Hospital of Shanxi University of Chinese Medicine,
Xianyang, Shanxi 712000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of CA199, CA125 and YKL40 in ovarian epithelial tumor and provide reliable parameters for the clinical diagnosis and prognosis of this disease. **Methods** 61 cases of primary ovarian cancer patients were enrolled into malignant tumor group, treated in our hospital during May 2013 to 2015 June. 60 cases of ovarian benign epithelial tumor patients and 60 cases of healthy women were enrolled into benign tumor group and control group, respectively. The expression of CA125 and CA199 in serum of three groups was determined by immune analysis. The expression of YKL40 in ovarian tissues was determined by immunohistochemistry. **Results** The positive expression rates of CA199, CA125 and YKL40 in malignant tumors group were significantly higher than that of benign tumor group and control group, and the difference was very significant ($P < 0.01$). The positive expression rates of CA199, CA125 and YKL40 in benign tumor group was significantly higher than that of control group, the difference was significant ($P < 0.05$). In different pathological stages, the positive expression of in III and IV period were significantly higher than that of I and II period. The positive expression rate of YKL40 in different types of ovarian epithelial tumor patients was not significantly different ($P > 0.05$), and CA125 and CA199 were significantly higher in mucinous and serous ovarian cancer patients ($P < 0.05$), respectively. **Conclusion** The positive expression rate of CA199, CA125 and YKL40 increased with the changing of ovar-

an epithelial tumor malignant degree, combined detection of CA199, CA125 and YKL40 can significantly improve the accuracy of clinical diagnosis, so as to provide an important basis for the clinical development and clinical diagnosis of ovarian epithelial tumor.

Key words: ovarian epithelial tumor; tumor marker; CA199; CA125; YKL40

卵巢癌(Ovarian cancer)是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一,其死亡率居所有妇科恶性肿瘤之首^[1],疾病预后较差。目前,临床手术是卵巢癌患者的首选治疗方法,同时可以配合进行化疗^[2]。早期诊断是卵巢癌患者临床治疗效果的关键因素,而卵巢癌患者疾病早期没有明显的临床症状,因此卵巢癌的肿瘤标志物检测具有十分重要的临床意义^[3]。本研究对本院2013年5月~2015年6月收治的卵巢上皮性肿瘤患者临床资料进行统计分析,探讨肿瘤标志物CA199、CA125和YKL40在卵巢上皮性肿瘤患者体内表达情况及其与疾病临床分期之间的关系,为该疾病的临床诊断和预后提供可靠参数。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本文纳入的均为2013年5月~2015年6月本院就诊患者或健康体检的妇女,其中恶性肿瘤组患者61例,年龄在34~65岁,平均年龄为 50.2 ± 3.7 岁,其中浆液性、黏液性和内膜性癌患者分别有22、18、21例,根据FIGO 2000年版癌症临床分期标准其中I~IV期患者分别20、18、13、10例。良性肿瘤组患者60例,年龄在33~68岁,平均年龄为 51.3 ± 4.0 岁,其中浆液性肿瘤患者33例,黏液性肿瘤患者27例。对照组60例为体检结果正常的妇女,年龄在34~67岁,平均年龄为 50.7 ± 3.8 岁。三组在平均年龄方面不存在统计学差异($P > 0.05$)。

1.2 样本采集 三组患者均于清晨空腹采集静脉血,4℃放置30 min后,5 000 rpm离心5 min,收集上层血清-20℃保存备用。恶性肿瘤组与良性肿瘤组患者术中采集病灶组织,对照组则采集正常的卵巢组织。

1.3 检测方法及判断标准 采用罗氏全自动发光仪测定三组血清中CA199、CA125表达情况,具体操作参照仪器使用说明进行,阳性判断标准为CA199 > 37 u/mL, CA125 > 35 u/mL。采用免疫组织化学方法测定YKL40,所有组织样本均经过10%

福尔马林浸泡、石蜡包埋以及连续切片,以试剂盒(北京中山生物科技公司)提供的阴性和阳性对照,具体操作按照使用说明进行。其判断标准根据阳性细胞百分比和阳性细胞染色强度进行,阳性细胞强度判断方法为高倍镜下随机取3个视野,计算每个视野中阳性细胞比例,并取平均数,具体打分标准如下^[4]:阳性细胞率为0%判为0分, <25%为1分, 25%~50%为2分, >50%为3分;阳性细胞染色强度判断方法为:无色记0分,浅棕黄色记1分,棕黄色记2分,深棕黄色记3分。综合得分(阳性细胞染色强度+阳性细胞百分比)判断标准为:0分判为阴性,1~2分判为(+),3~4分判为(++),5~6分判为(+++)。YKL40阳性标准为>(对照组得分+1.96SD值)。

1.4 统计学方法 本研究中所有数据均通过SPSS20.0软件进行处理,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性,以 $P < 0.01$ 为差异极显著。

2 结果

2.1 卵巢癌不同临床分期的血清CA199、CA125表达情况 不同临床分期卵巢癌患者的CA199、CA125表达阳性率见图1,统计结果表明,III、IV期卵巢癌患者CA199与CA125阳性率显著高于I、II期患者($P < 0.05$)。

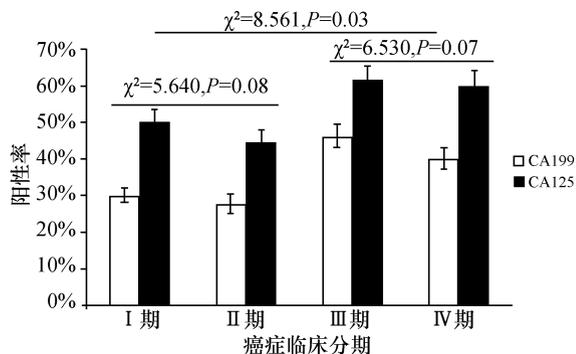


图1 卵巢癌不同临床分期的血清CA199、CA125表达情况比较

2.2 卵巢癌不同组织分型的血清 CA199、CA125 表达情况

浆液性患者 22 例,黏液性患者 18 例,内膜性患者 21 例,统计结果表明,CA125 阳性率在浆液性癌症患者中最高,为 77.27% (17/22),CA199 阳性率在黏液性癌症患者中最高,为 83.33% (15/18),具体情况见图 2 ($P < 0.05$)。

2.3 三组 YKL40 阳性率比较

通过显微观察,在卵巢肿瘤细胞以及正常卵巢细胞(见图 3)的包膜以及胞浆内均能观察到。恶性肿瘤组患者 YKL40 阳性率为与强阳性率为高于良性肿瘤组与对照组,差异有显著性($P < 0.01$),良性肿瘤组患者 YKL40 阳性率高于对照组 ($P < 0.01$),良性肿瘤组患者

YKL40 强阳性率高于对照组 ($P < 0.01$),见表 1。

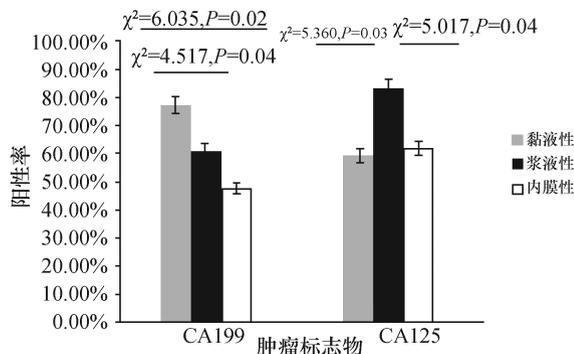


图 2 卵巢癌不同组织分型的血清 CA199、CA125 表达情况

表 1 三组 YKL40 阳性率比较

组别	n	-	+	++	+++	阳性率(+ ~ +++)(%)	强阳性率(++ ~ +++)(%)
恶性肿瘤组	61	18	15	16	12	70.49 ^a	45.90 ^a
良性肿瘤组	60	41	13	5	1	31.67 ^b	10.00 ^c
对照组	60	50	9	1	0	16.67	0.00

与良性肿瘤组和对照组相比,a; $P < 0.01$;与对照组相比,b; $P < 0.01$,c; $P < 0.05$

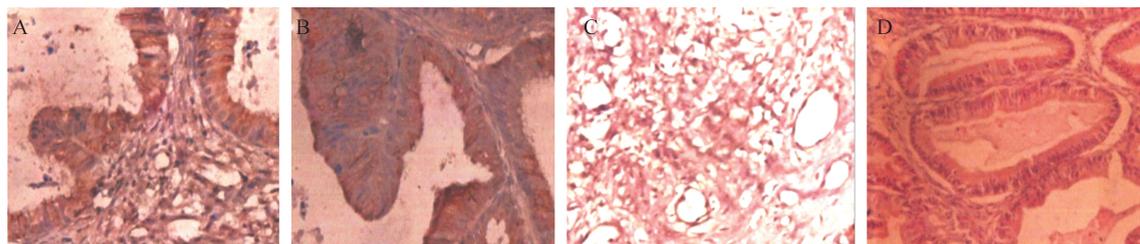


图 3 YKL40 在卵巢肿瘤细胞中的表达(SP 400 ×) A:浆液性卵巢癌;B:黏液性卵巢癌;C:内膜性卵巢癌;D:正常卵巢组织

2.4 CA199、CA125 和 YKL40 三联检测

恶性肿瘤组患者 CA199、CA125 和 YKL40 阳性表达率分别为 40.98% (25/61)、62.29% (38/61)、70.49% (43/61),良性肿瘤组为 21.67% (13/60)、25.00% (15/60)、31.67% (19/60),对照组为 15.00% (9/60)、11.67% (7/60)、16.67% (10/60),将三种肿瘤标志物进行联合检测恶性肿瘤组、良性肿瘤组和对照组,三组指标中有两种为阳性的就判定为阳性患者,肿瘤的检测率分别为 77.05% (47/61)、33.33% (20/60)、18.33% (11/60),均高于各指标的单检测结果。

3 讨论

目前临床报道的卵巢癌肿瘤标志物种类较多,且这些标志物在卵巢癌患者临床检测的价值众说不

一,由于卵巢癌患者疾病早期缺乏典型的临床症状^[5],因此开展肿瘤标志物筛查对于患者疾病的早期诊断和治疗具有十分重要的临床意义,如何选择肿瘤标志物就成为首要难题^[6]。

YKL40 又称为 MMP2,是一类糖软糖蛋白,目前报道有 20 多种,该抗原在恶性肿瘤细胞中易于激活,引发肿瘤细胞的迁移,有研究表明^[7],YKL40 在促进肿瘤细胞的分裂增殖以及肿瘤细胞的分裂周期调节中起到重要作用。本文中 YKL40 在不同类型卵巢上皮性肿瘤患者体内阳性表达率差异不显著 ($P > 0.05$),表明 YKL40 检测在卵巢上皮性肿瘤临床疾病分型中具有重要意义。

CA199 是低聚糖类肿瘤相关抗原,临床报道表明^[8],在多种恶性肿瘤中均能检测到 CA199 抗原表达上调。此外,在不同病理类型的肿瘤组织中

CA199 的表达率存在明显的差异,因此是理想的肿瘤标志物。CA125 是一类糖蛋白抗原,其基因组位于 19 号染色体 p13.2 位置,其在人类胚胎发育过程中体腔上皮细胞中会少量表达,出生后该抗原表达沉默,而在肿瘤细胞中 CA125 会出现表达活跃,并且报道表明其在不同病理类型和临床分期的肿瘤组织中表达存在明显差异^[9],国外学者长期随访结果表明^[10],CA125 的阳性率与肿瘤患者的疾病预后呈负相关。本研究中 CA199 和 CA125 分别在黏液性和浆液性卵巢癌患者体内检出率较高($P < 0.05$),表明单独采用上述肿瘤标志物进行临床卵巢癌诊断并不能完全反映患者病情的发展情况,从而为临床的联合检测提供了理论依据。

本文结果表明,恶性肿瘤组患者的 CA199、CA125 和 YKL40 的阳性率显著高于良性肿瘤组和对照组患者,具体临床分型分析结果表明,三种抗原在临床 III、IV 期患者体内的阳性率显著高于 I、II 期患者,该结果与国内外学者报道一致^[11],表明其与肿瘤的恶性程度相关,从而为疾病的诊断和预后提供依据。本文也对三种肿瘤标志物的单独检测结果三联检测结果进行比较,结果表明,CA199、CA125 和 YKL40 三联检测能显著提高卵巢癌患者临床检测的敏感性,能有效降低误诊和漏诊情况。

综上所述,本研究结果表明随着卵巢上皮性肿瘤恶性程度的升高 CA199、CA125 和 YKL40 阳性表达率逐渐上升,联合检测 CA199、CA125 和 YKL40 能显著提高疾病临床诊断的准确率,从而为疾病的临床发生、发展以及预后提供重要的判断依据。

参考文献:

[1] 李宜川,芦琨,赵炎. 联合检测血清 CA125、CA199、

CA153 和 CA724 对卵巢癌的诊断价值[J]. 中国妇幼保健,2012,27(2):271-273.

[2] 侯松林,向斌. 4 种肿瘤标志物的检测对卵巢癌的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2012,9(4):418-419.

[3] Xu Y,Zhong R,He J, et al. Modification of cut-off values for HE4,CA125 and the ROMA algorithm for early-stage epithelial ovarian cancer detection;Results from 1021 cases in South China [J]. Clin Biochem,2015,15(15):309-314.

[4] 张莹,姜付显. 卵巢上皮性癌血清肿瘤标志物的研究进展[J]. 现代药物与临床,2012,27(5):507-511.

[5] 郝艳华,刘香萍,陈文萍,等. 血清 YKL-40 和 CA125 联合检测在卵巢癌诊断中的应用[J]. 热带医学杂志,2009,9(1):42-45.

[6] Lanchbury J. Companion diagnostics;the key to personalized treatment of breast and ovarian cancer [J]. MLO Med Lab Obs,2015,47(4):18-20.

[7] 郝艳华,程明刚,姚吉龙. 卵巢癌筛查和早期诊断的研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2009,24(11):1074-1076.

[8] 王永丽,梁建芳,郑绘霞,等. 卵巢上皮性肿瘤中 CA125、OPN 和 YKL-40 的表达与预后的关系[J]. 山西医科大学学报,2009,3(26):234-239,289.

[9] 吴晓慧,刘芳荪,李卫平,等. CA125、CA199 联合超声检查在卵巢上皮性癌诊断中的价值[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2009,25(12):928-931.

[10] Reader KL,Gold E. Activins and activin antagonists in the human ovary and ovarian cancer[J]. Mol Cell Endocrinol,2015,S0303-7207(15):30051-30054.

[11] 刘歆,齐元富. 血清肿瘤标志物联合检测对卵巢癌的诊断价值[J]. 肿瘤基础与临床,2014,17(5):455-457.

(此文编辑:蒋湘莲)

新书推荐:

南华大学药学与生物科学学院药学系陈临溪教授等主编的《新受体药理与临床》学术专著于 2015 年 10 月由人民军医出版社正式出版发行! 该书系统介绍了近年来新发现的受体分子,并阐述了这些受体的功能、生物特性、介导的细胞信号转导途径、调控方式,以及这些受体分子异常时介导和参与相关疾病的发生机制。欢迎订阅!