

肾功能进展过程中发挥着重要的作用。Fried 等^[9]发现 CRP、Fg 水平升高与高水平的血清肌酐、eGFR 下降程度密切相关;提示我们 CKD 患者血清高 Fg 水平可促肾小球内微血栓的形成、加速病程进展并参与动脉粥样硬化的形成与发展。说明了纤维蛋白的沉积不仅是肾脏局部凝血/纤溶异常的病理产物,并可在血管内皮细胞的活化损伤下,具有重要的促炎症作用。因此,凝血活化产生的纤维蛋白,不仅可阻塞血管引起微循环障碍和缺血性改变,而且也可作为一种较强的致炎性因子,加重肾组织炎症反应,促进肾脏疾病的发展,而透析后 CRP 有所下降可能与血液透析清除炎症因子有关。本实验未得出透析与非透析患者 Fg 与 CRP 的相关性,可能是因为透析后凝血功能更加紊乱,既可表现为高凝,也可表现为纤溶亢进。

3.4 MHD 患者应定期检查,以预防血栓栓塞性并发症。针对血液透析引起的内皮细胞损伤、高凝状态的机制,临床上可选用生物相容性较好的膜材料、碳酸盐透析液、安全有效的抗凝剂(如低分子量肝素),治疗并发症,控制高血压、高血脂等来改善凝血纤溶系统的紊乱,是防止体外循环凝血,保证透析质量的重要措施,这不仅有利于预防血栓栓塞性并发症发生,而且对保护肾功能,提高生存质量有重要的临床意义。

参考文献

- 1 唐盛,龚智峰.慢性肾脏病流行病学调查研究进展[J].中国临床新医学,2011,4(5):478-481.
- 2 Dubin R, Cushman M, Folsom AR, et al. Kidney function and multiple hemostatic markers: cross sectional associations in the multiethnic study of atherosclerosis[J]. BMC Nephrol, 2011, 12(1):3.
- 3 Bufano G, Usberti M, Mandolfo S, et al. Von Willebrand factor and autoantibodies against oxidized in hemodialysis patients treated with vitamin E-modified dialyzers[J]. Int J Artif Organs, 2004, 27(3):214-221.
- 4 Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management[J]. Thromb Res, 2006, 118(3):397-407.
- 5 Rios DR, Carvalho MG, Lwaleed BA, et al. Hemostatic changes in patients with end stage renal disease undergoing hemodialysis[J]. Clin Chim Acta, 2010, 411(3-4):135-139.
- 6 王海燕. 肾衰竭[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2003:325.
- 7 Miyamoto T, Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation as a risk factor and target for therapy in chronic kidney disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2011, 20(6):662-668.
- 8 Hung AM, Cmwford DC, Griffin MR, et al. CRP polymorphisms and progression of chronic kidney disease in African Americans[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(1):24-33.
- 9 Fried L, Solomon C, Shlipak M, et al. Inflammatory and prothrombotic markers and the progression of renal disease in elderly individuals[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(12):3184-3191.

[收稿日期 2015-10-08][本文编辑 黄晓红]

博硕论坛·论著

联合检测 CA125 与 HE4 对卵巢癌诊断价值的 Meta 分析

白珊珊, 何雅军

作者单位: 510220 广东,暨南大学医学院附属广州红十字会医院检验科

作者简介: 白珊珊(1988-),女,在读硕士研究生,研究方向:临床检验诊断学。E-mail:837740174@qq.com

通讯作者: 何雅军(1965-),女,医学硕士,主任技师,硕士研究生导师,研究方向:临床检验诊断学。E-mail:heyajun0801@163.com

[摘要] 目的 评述联合检测糖类抗原 125(CA125)与人附睾蛋白 4(HE4)在卵巢癌诊断中的价值。方法 计算机检索 PubMed、CNKI、维普等数据库。收集自建库至 2015-02 有关卵巢癌诊断中联合检测 CA125 与 HE4 的文献。采用 Stata 12.0 进行 Meta 分析。结果 11 篇文献符合纳入标准,其中卵巢癌病例组为 834 例,正常或非卵巢癌病例对照组为 1 784 例。各研究之间存在差异性,按照随机效应模型计算,CA125 单独检测及 CA125 联合 HE4 检测,对卵巢癌的汇总灵敏度、阴性似然比、诊断比值比(DOR)分别为 0.72[95% CI(0.65,0.78)]与 0.89[95% CI(0.85,0.92)],0.35[95% CI(0.27,0.46)]与 0.13[95% CI(0.09,0.18)],10

[95% CI(5,19)]与44[95% CI(28,71)]。两种检测方式的诊断效能比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 卵巢癌的临床辅助诊断中,与单独检测 CA125 比较,联合检测 CA125、HE4 的判别能力强,准确率高,可提高诊断效能。

[关键词] 糖类抗原 125; 人附睾蛋白 4; 卵巢癌; Meta 分析

[中图分类号] R 737.31 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2016)03-0213-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.03.09

Combined detection of CA125 and HE4 in the diagnosis of ovarian cancer: a Meta analysis BAI Shan-shan, HE Ya-jun. Department of Clinical Laboratory, the Fourth Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Red Cross Hospital, Guangdong 510220, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the importance of combined detection of tumor markers CA125 and HE4 in the diagnosis of ovarian cancer. **Methods** The digital literatures were retrieved from the databases of PubMed, CNKI and VIP to evaluate the significance of the combined detection of the tumor markers CA125 and HE4 in the diagnosis of ovarian cancer. Stata 12.0 software was used to conduct the Meta-analysis. **Results** A total of 11 literatures were obtained in the current work with 834 ovarian cancer cases and 1 784 controls. The result showed that the sensitivity, specificity and diagnostic odds ratio(DOR) index of the tumor markers CA125 and HE4 were 0.89[95% CI(0.85,0.92)], 0.13[95% CI(0.09,0.18)] and 44[95% CI(28,71)] respectively in the combined detection of tumor markers CA125 and HE4, while the indices of the sensitivity, specificity, diagnostic odds ratio(DOR) of the marker CA125 that was detected alone were 0.72[95% CI(0.65,0.78)], 0.35[95% CI(0.27,0.46)] and 10[95% CI(5,19)] respectively. There were significant differences between the two methods in diagnosing ovarian cancer. **Conclusion** The combined detection of the tumor markers CA125 and HE4 may provide more competent and valuable laboratory proofs for the clinical diagnosis of ovarian cancer than the detection of CA125 alone.

[Key words] CA125; HE4; Ovarian cancer; Meta analysis

卵巢癌是女性生殖系统常见的肿瘤之一,病死率为妇科肿瘤之首。卵巢癌早期症状隐匿且不特异,就诊时已有 70% 患者属晚期,而晚期卵巢癌患者 5 年生存率为 20% ~ 30%。因此卵巢癌的早期发现和早期诊断极其重要。目前,诊断卵巢癌首选标志物是糖类抗原 125(CA125),但 CA125 单独检测灵敏度、特异度有限。所以临床上常通过联合检测多种肿瘤标志物来提高灵敏度。本研究采用 Meta 分析法汇总分析国内外研究血清人附睾蛋白 4(HE4)联合 CA125 诊断卵巢癌的研究结果,旨在系统评价 HE4、CA125 联合检测在卵巢癌诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 资料来源 计算机检索 PubMed、CNKI、维普等数据库,有关 HE4 联合 CA125 检测在卵巢癌诊断中应用的文献,检索年限从建库至 2015-02,并追查所有纳入文献的参考文献。

1.2 方法

1.2.1 文献检索方法 以“卵巢癌”、“CA125”、“HE4”“联合检测”为检索词检索 PubMed、CNKI、维普等数据库,检索年限从建库至 2015-02,并追查所有纳入文献的参考文献。对纳入研究原始文献的文后参考文献进行手工检索,获取补充资料。文献检索策略采用主题词与自由词相结合的原则,中文检索词包

括:人附睾蛋白 4、糖类抗原 125、卵巢癌、联合检测;英文检索词包括:HE4,CA125,Ovarian cancer,human epididymis protein,glycoprotein antigen 等。

1.2.2 文献纳入标准 (1)中文和英文文献。(2)样本量 ≥ 20 例。(3)所有纳入的研究金标准为组织病理学和(或)手术诊断,研究对象中有卵巢恶性肿瘤患者和正常对照或卵巢良性肿瘤对照。(4)全部提供血清 CA125、HE4 单独检测结果。(5)根据文献中的数据能够直接获得真阳性数(TP)、假阳性数(FP)、假阴性数(FN)及真阴性数(TN)或通过计算得出。(6)研究对象为中国女性,检测标本为血清。(7)标本检测方法为电化学发光免疫法。

1.2.3 文献排除标准 (1)文摘、综述、讲座和评述类文献。(2)通过文献中的数据不能直接获得 TP、FP、FN 及 TN,或通过计算也得不到的文献。(3)病例未经金标准确诊。(4)无正常对照组。(5)重复发表文献。

1.2.4 信息提取 采用统一的资料提取表对纳入的每篇文献提取以下基本信息:作者、发表年份、血清 CA125、HE4 检测结果(包括 TP、FP、FN、TN)。

1.2.5 质量评价 运用诊断准确性研究质量评价工具(quality assessment of diagnostic studies,QUADAS)评估纳入的研究文献质量。

1.3 统计学方法 应用 Stata12.0 软件进行统计分析, 汇总灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比 (diagnostic odds ratio, DOR) 及 95% 可信区间 (coincidence interval, CI), 个算合并后受试者工作特征曲线下面积 (summary receiver operating character curve area under curve, SROC AUC)。纳入研究的异质性检验采用 Cochrane-Q 检验和 I^2 检验评价, 若 $P < 0.05$ 或 $I^2 > 50\%$, 则表示存在显著异质性, 采用随机效应模型进行分析; 反之, 则采用固定效应模型进行分析。本研究数据中, 两个连续变量间呈线性相关时, 采用 Pearson 积差相关系数描述, 不满足积差相关分析的适用条件时, 采用 Spearman 秩相关系数来描述。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果 初筛获得相关文献 121 篇, 全部为中文文献。根据纳入与排除标准进一步严格筛选, 排除没有联合检测 CA125、HE4 结果的 50 篇, 无正常对照组或卵巢恶性肿瘤对照组的文献 2 篇, 不能获得 TP、FP、FN、TN 值的文献 11 篇, 标本检测方法不是电化学发光免疫法的文献 9 篇, 综述 49 篇。最终纳入本次 Meta 分析的文献 11 篇, 全部包含有单独检测 CA125 和联合检测 CA125、HE4 的结果。此 11 篇文献发表于 2013 ~ 2015 年, 研究对象中卵巢癌患者 834 例, 对照组共 1 784 例, 均提供单独检测 CA125 与 CA125 联合 HE4 检测对卵巢癌诊断的灵敏度和特异度, CA125 和 HE4 检测方法及其截断值。

2.2 纳入文献的基本信息 纳入本研究的 11 篇文献中, 病例组研究对象均为卵巢癌患者; 对照组受试者为卵巢良性病变患者或正常个体。见表 1。

表 1 纳入文献的基本信息

编号	第一作者	发表年份	文献出处	CA125 a/b/c/d	联合 CA125 与 HE4 a/b/c/d
1	陆中奎 ^[1]	2014	吉林医学	38/11/12/39	44/9/6/41
2	宋霞 ^[2]	2015	中国临床研究	121/24/31/62	133/28/19/58
3	宋颖 ^[3]	2015	临床检验杂志	20/10/20/32	27/3/13/39
4	范亚平 ^[4]	2014	山东医药	42/8/7/47	47/8/2/47
5	苏汉文 ^[5]	2014	医学研究杂志	90/39/88/91	158/15/20/115
6	赵素萍 ^[6]	2014	国际检验医学杂志	22/3/10/33	28/11/4/25
7	刘德梅 ^[7]	2014	中国卫生产业	34/15/12/28	43/15/3/28

续表 1

编号	第一作者	发表年份	文献出处	CA125 a/b/c/d	联合 CA125 与 HE4 a/b/c/d
8	梁美蓉 ^[8]	2013	中华临床医师杂志	40/1/12/27	46/1/6/27
9	郭继强 ^[9]	2013	放射免疫学杂志	46/4/20/58	55/3/11/59
10	刁玉娥 ^[10]	2013	实用医技杂志	61/49/17/35	71/13/7/71
11	陈宗波 ^[11]	2014	检验医学与临床	67/13/24/56	88/14/3/55

a: TP; b: FP; c: FN; d: TN

2.3 汇总灵敏度、特异度、阴性似然比和 DOR 单独检测 CA125 的灵敏度、特异度、DOR 的取值范围分别为 0.72 [95% CI (0.65, 0.78)]、0.80 [95% CI (0.70, 0.87)]、10 [95% CI (5, 19)] (见图 1)。联合检测 CA125、HE4 的灵敏度、特异度、DOR 的取值范围分别为 0.89 [95% CI (0.85, 0.92)]、0.84 [95% CI (0.77, 0.89)]、44 [95% CI (28, 71)] (见图 2)。CA125 单独检测及 CA125 联合 HE4 检测阴性似然比分别为 0.35 [95% CI (0.27, 0.46)] 与 0.13 [95% CI (0.09, 0.18)]。CA125 联合 HE4 检测对卵巢癌诊断的灵敏度、阴性似然比及 DOR 均显著优于 CA125 单独检测, 两者比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

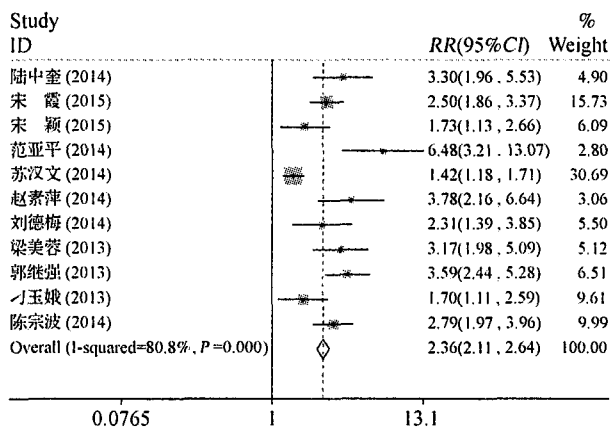


图 1 CA125 单独检测的 DOR 森林图

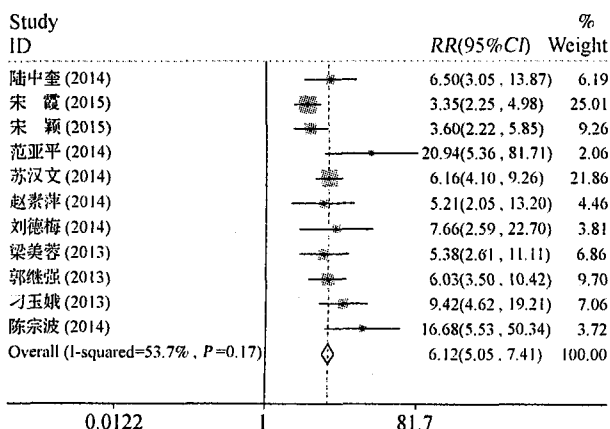


图 2 CA125、HE4 联合检测的 DOR 森林图

2.4 异质性检验 CA125 单独检测及 CA125 联合 HE4 检验 2 种方法诊断卵巢癌时,在特异度、阳性似然比以及 DOR 方面,均存在差异性。2 种检验方法的合并 SROC AUC 平面图(见图 3,4)均不呈“肩臂状”点分布,提示各研究间不存在阈值效应引起的异质性。

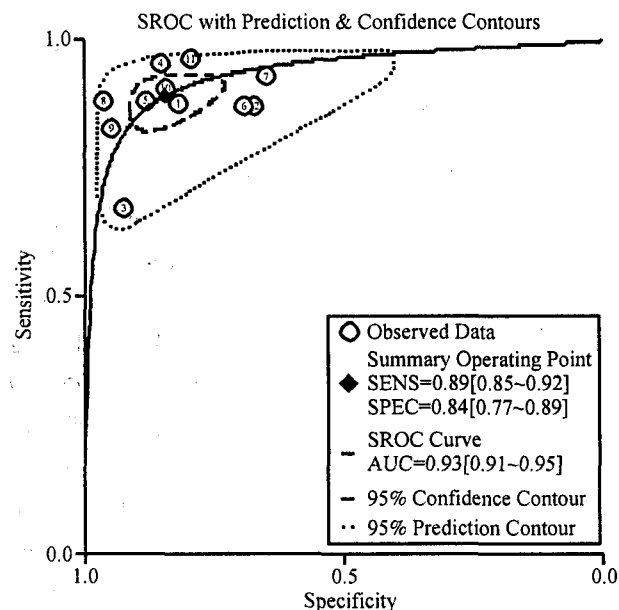


图3 CA125、HE4 联合检测 ROC 曲线

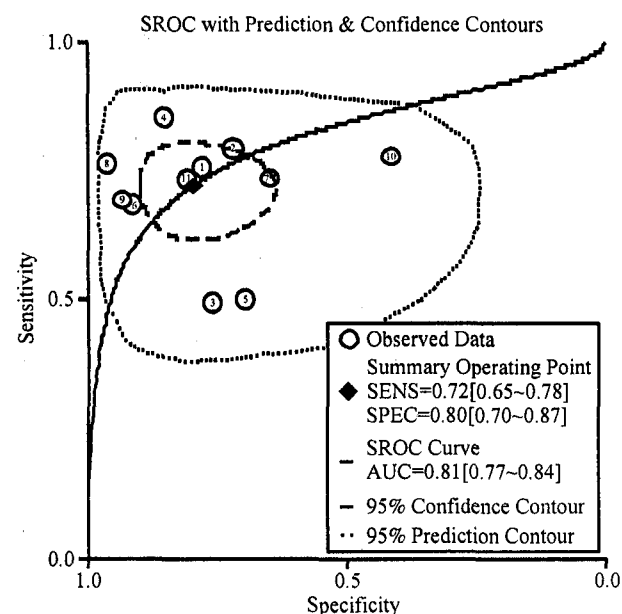


图4 CA125 单独检测 ROC 曲线

2.5 纳入文献的质量评估 采用诊断准确性研究质量评价工具 QUADAS 对纳入研究的文献进行质量评估,结果显示 QUADAS 的 14 条目,有 13 条全部满足,评估表明此次 Meta 分析纳入的 11 篇文献质量较好,保证了系统评价的可信度。

2.6 Meta 分析结果 采用随机效应模型进行 Meta 分析结果显示,CA125 单独检测及 CA125 联合 HE4 检测的 SROC AUC 分别为 0.81 [95% CI (0.77 ~ 0.84)] 和 0.93 [95% CI (0.91 ~ 0.95)], CA125 联合 HE4 检测优于 CA125 单独检测,且两者 Meta 分析结果比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 3,4。

2.7 发表偏倚评估 单独检测 CA125 的倒漏斗图不对称, Begg's 检验结果 P 值为 0.029,提示存在一定的发表偏倚(见图 5);联合检测的倒漏斗图 Begg's 检验结果 P 值为 0.062(见图 6)。

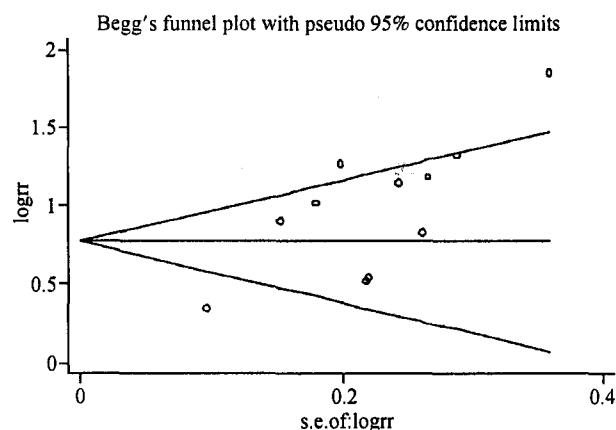


图5 CA125 单独检测漏斗图

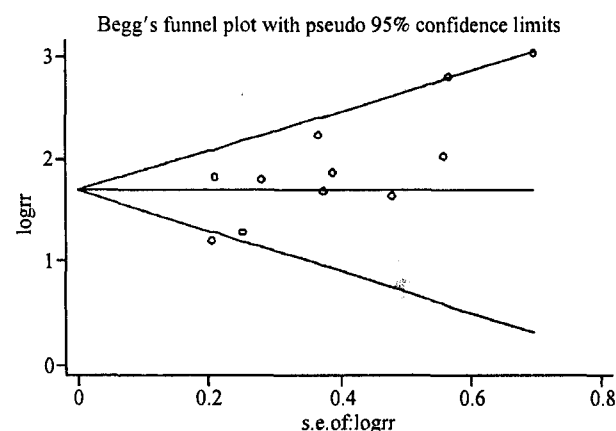


图6 CA125、HE4 联合检测漏斗图

3 讨论

3.1 HE4 由 Kirchhoff 在 1991 年发现,属于蛋白质“4-硫”核心家族。HE4 是由 2 个“乳清蛋白域”和 1 个“4-二硫化中心”组成的一种相对分子量为 13×10^3 kD 的酸性、半胱氨酸含量丰富的分泌型糖蛋白。HE4 分子量远小于 CA125,这可能是肿瘤发生时 HE4 比 CA125 更早、更易分泌进入血液的原因。HE4 在良性疾病和正常人血清中含量极低但在卵巢癌中很高。杂交试验^[12]发现在一些卵巢癌 HE4 表达相对于正常组织增加。说明 HE4 在癌旁细胞不表达。

3.2 CA125 存在于人体间皮组织(腹膜、胸膜、心包膜)及米勒管上皮组织(输卵管、子宫内膜、宫颈内膜)。CA125 是一种胚胎发育过程中存在于体腔上皮化生组织细胞表面的抗原,出生后即消失,在卵巢癌细胞中复现^[13]。CA125 是用卵巢浆液性乳头状囊腺瘤癌细胞株 OVCA433 免疫 BALB/c 小鼠,经与骨髓瘤细胞杂交得到单克隆抗体 OC125,OC125 识别的抗原即为 CA125。因此血清 CA125 检测对上皮性卵巢癌诊断价值高。CA125 是相对分子量为 $2 \times 10^5 \sim 10 \times 10^5$ 糖蛋白抗原。在上皮性卵巢癌细胞中 CA125 高度表达,并分泌入血液。

3.3 本研究对 HE4 联合 CA125 检测诊断卵巢癌的系统分析结果显示,灵敏度明显优于 CA125 单独检测 $\{0.89 [95\% CI (0.85, 0.92)] \text{ vs } 0.72 [95\% CI (0.65, 0.78)]\}$; DOR 明显优于 CA125 单独检测 $\{44 [95\% CI (28, 71)] \text{ vs } 10 [95\% CI (5, 19)]\}$; SROC AUC 及 Q 指数亦明显优于 CA125 单独检测。可见,CA125 联合 HE4 检测诊断卵巢癌的准确性明显优于 CA125 单独检测。

3.4 本研究尚存在以下局限:(1)国内外部分有关血清 CA125 联合 HE4 检测卵巢癌的诊断试验的文献质量及数据资料完整性欠佳,不符合本系统评价的纳入标准使本研究纳入样本量偏少;(2)纳入本系统评价的各研究中检测血清 CA125、HE4 实验室条件、检测仪器、试剂差异及研究设计和具体操作等因素,对实验结果均可能产生影响;(3)虽然采用广泛检索策略,但因灰色文献无法获取,不能排除纳入本研究文献选择的潜在偏倚;(4)本研究纳入文献部分研究对于研究人群的特征无具体统计,每篇文献所用 cutoff 值存在差异性,使病例选取存在偏倚。

综上所述,CA125 联合 HE4 检测对卵巢癌诊断

的灵敏度、阴性似然比、DOR 及 SROC AUC 均高于 CA125 单独检测,可提高卵巢癌诊断的敏感性和准确性,利于卵巢癌发现和诊断,对临床诊断卵巢癌有一定指导意义。

参考文献

- 1 陆中奎,侯有砚,邓勇莹,等.血清人附睾分泌蛋白 4 与 CA-125 联合检测诊断卵巢肿瘤的价值研究[J].吉林医学,2014,35(32):7189-7190.
- 2 宋霞,程世红,刘纯,等.血清 HE4 和 CA125 检测在卵巢癌诊断评估中的价值[J].中国临床研究,2015,28(2):251-252,257.
- 3 宋颖,朱晓飞. HE4 和 CA125 联合检测在卵巢癌中临床应用价值[J].临床检验杂志,2015,3(2):625-627.
- 4 范亚平,孙黎,牛爱军,等.血清人附睾蛋白 4、CA125 在卵巢癌诊断中的价值[J].山东医药,2014,54(29):64-65.
- 5 苏汉文,向梅先. HE4 和 CA125 在卵巢肿瘤患者血清中的表达[J].医学研究杂志,2014,43(10):71-74.
- 6 赵素萍,汪欣. HE4 和 CA125 联合检测在早期卵巢癌筛查中应用的评价[J].国际检验医学杂志,2014,35(23):3282-3284.
- 7 刘德梅. HE4、CA125 联合检测对卵巢恶性肿瘤的临床诊断价值[J].中国卫生产业,2014,11(30):34-36.
- 8 梁美蓉,曾四元,王素兰,等.人附睾蛋白 4 联合 CA125 检测在卵巢良恶性肿瘤诊断中的应用价值[J].中华临床医师杂志,2013,7(20):9148-9152.
- 9 郭继强.血清 HE4 和 CA125 联检在卵巢癌中的临床价值[J].放射免疫学杂志,2013,26(5):697-698.
- 10 刁玉娥.血清中人附睾蛋白 4 和糖类抗原 125 联合检测对卵巢癌的诊断价值[J].实用医技杂志,2013,20(11):1160-1161.
- 11 陈宗波,陈展泽,李国选,等.人血清附睾蛋白 4 和糖类抗原 125 联合检测对卵巢癌的诊断价值[J].检验医学与临床,2014,11(6):749-751.
- 12 袁源.血清糖链抗原 125 和人附睾分泌蛋白 4 联合检测在卵巢癌诊断中的价值[J].新乡医学院学报,2012,29(11):850-852.
- 13 罗凌,刘航,梁大华.神经元特异性烯醇化酶对癌性胸水诊断价值的 Meta 分析[J].中国临床新医学,2013,6(2):118-121.

[收稿日期 2015-06-15][本文编辑 刘京虹]

《中国临床新医学》杂志编辑部启事

为了加强与市、县医疗单位的交流与合作,提高广大业务技术人员医学论文的写作水平,《中国临床新医学》杂志编辑部的有关专家将分期分批赴各市、县医疗卫生单位进行“医学论文写作”、“医学文献检索”和“医学统计学应用”等有关方面的学术讲课。各医疗卫生单位如有这方面的需求,敬请与编辑部联系。联系电话:0771-2186013。

· 本刊编辑部 ·