

肿瘤标志物CA125, CA199, HE4及血HCG在卵巢恶性肿瘤中的表达与临床进展研究

茹一鸣, 陈志芳*

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

摘要

卵巢恶性肿瘤是威胁女性身心健康的常见多发病, 在妇科肿瘤中死亡率最高, 故探究卵巢恶性肿瘤诊断或判断预后的生物标志物或血清学标志物, 成为临床工作的一项重要研究领域。已有较多有关研究及文献报道, 讨论血清肿瘤标志物CA125, CA199, HE4在卵巢恶性肿瘤中的表达与研究进展。近年, 血HCG对于卵巢恶性肿瘤的影响也受到了关注。实验发现, 血HCG, 血HCG的产物可作为诊断卵巢恶性肿瘤的依据。另有实验证明, 血HCG可刺激离体的卵巢恶性肿瘤细胞生长。或者, 血HCG与卵巢恶性肿瘤上的HCG受体结合, 直接或间接调控其生长。

关键词

卵巢恶性肿瘤, 肿瘤标志物CA125/CA199/HE4, 血HCG

Expression and Clinical Progress of Tumor Markers CA125, CA199, HE4 and HCG in Ovarian Malignant Tumors

Yiming Ru, Zhifang Chen*

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 29th, 2024; accepted: Feb. 23rd, 2024; published: Feb. 29th, 2024

Abstract

Ovarian cancer is a common and frequent disease that threatens women's physical and mental health, with the highest mortality rate among gynecological tumors. Therefore, exploring biomark-

*通讯作者。

文章引用: 茹一鸣, 陈志芳. 肿瘤标志物CA125, CA199, HE4及血HCG在卵巢恶性肿瘤中的表达与临床进展研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 4435-4439. DOI: 10.12677/acm.2024.142615

ers or serological markers for the diagnosis or prognosis of ovarian cancer has become an important research field in clinical work. There are many related studies and literature reports to discuss the expression and research progress of serum tumor markers CA125, CA199, HE4 in ovarian malignant tumors. In recent years, the effect of serum HCG on ovarian malignant tumors has also received attention. Experimental findings show that serum HCG and the products of serum HCG can be used as the basis for the diagnosis of ovarian malignant tumors. Other experiments have shown that HCG can stimulate the growth of ovarian cancer cells *in vitro*. Alternatively, blood HCG binds to HCG receptors on ovarian malignancies, directly or indirectly regulating their growth.

Keywords

Ovarian Malignant Tumor, Tumor Markers CA125/CA199/HE4, Blood HCG

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

卵巢恶性肿瘤是常见的妇科肿瘤之一, 由于该疾病发展早期症状不明显, 确诊时常已处于晚期阶段, 大多数患者预后较差, 死亡率较高。目前仍缺乏可靠的诊断标志物以及其他能够早期发现和适合筛查的诊断方法。因此, 找寻特异度与敏感度较高的卵巢肿瘤生物标志物对于提高卵巢肿瘤患者的诊断及预后具有重大意义。肿瘤标志物(Tumor Marker, TM), 也称为肿瘤标记物, 是指存在于肿瘤细胞组织中的一类物质, 可以通过免疫学检测的方法进行检测。卵巢组织中不同疾病谱血清中 TM 的表达水平不同, 可导致 TM 出现不同程度的变化。TM 的异常存在对提示卵巢肿瘤的诊断与鉴别诊断、预后等具有重要的参考价值, 为尽可能在早期诊断卵巢肿瘤提供了一个新的研究方向。目前临床常见的同卵巢肿瘤相关的肿瘤标志物主要有 CA125, CA199, HE4 这三个。近期研究发现血 HCG 与部分卵巢肿瘤也有较密切关系, 故本综述将血 HCG 同 CA125, CA199, HE4 等肿瘤标志物一起分析其在卵巢肿瘤中的表达与临床进展情况。

2. 不同肿瘤标志物在卵巢恶性肿瘤中的表达特点及临床进展

2.1. CA125

癌症糖类抗原 125 (Carbohydrate antigen125, CA125)是一种糖蛋白复合物[1], 属于免疫球蛋白(IgG)类, 也是一种糖类抗原, 由国外学者 Bast 等在 1981 年首先发现。CA125 在不同种类的上皮细胞表面均有表达, 其本质为高分子量糖蛋白, 并以氨基酸端、结构域和羧基端三部分组成[2], CA125 的结构特点: 全长 179 kb, 在染色体 19p13.2 上定位。CA125 在胎儿出生前可以在体腔上皮细胞中检测到, 在胎儿出生后很快就会消失, 但在卵巢肿瘤中的癌组织细胞中又可以重新检测到 CA125 的异常表达, 是目前广泛应用于临床的卵巢肿瘤早期筛查、诊断与鉴别诊断的重要参考指标。有实验结果提示, 预测卵巢癌时, CA125 的平均灵敏度为 81.4% (95% CI: 74.6%~84.2%)、平均特异度为 56.8% (95% CI: 47.9%~65.4%) [3]。“CA125 的敏感度是低的, 在早期卵巢癌的检测中, 中间一半的卵巢癌 I 期患者的 CA125 在正常范围内”, 由 RADU 等报道[4]。除此之外, 另有研究表明, 在一些特殊情况下, 比如: 子宫内膜异位症, 子宫腺肌症, 月经, 妊娠早期等情况下, 血清 CA125 水平也会升高[5], 并伴随假阳性率的升高[2]。目前, 血清 CA125 在卵

巢癌生物标志物的研究中起到基石的作用, 在临床上, 血清 CA125 也有局限性, 但其仍是早期卵巢癌筛查的主要肿瘤标志物。目前临床上, 与卵巢肿瘤有关的许多早诊检测组合也是在血清 CA125 检测的基础上提出的。

2.2. CA199

癌症糖类抗原 199 (Carbohydrate antigen 199, CA199)本质上是一种糖类抗原, 1979 年, 由 Koprowski 等学者首次发现, 在成人的胃肠道和胰腺组织细胞中处于低表达水平。在临床应用中常作为卵巢肿瘤的肿瘤标志物, 用于临床上卵巢肿瘤的筛查、诊断及鉴别诊断。有一实验针对 203 例卵巢恶性肿瘤患者的 CA199 水平分析, CA199 敏感性 32.9%, 特异性 80.3%。CA199 对于不同种卵巢恶性肿瘤诊断的敏感性如下: 黏液性癌 > 浆液性癌 > 子宫内膜样癌 > 低分化腺癌, 说明 CA199 可以作为诊断卵巢黏液性癌较敏感的指标[6]。外国学者 Nakagawa 等研究表明, 卵巢黏液性交界性肿瘤 I 期的患者的血清 CA19-9 水平通过白细胞的间质浸润而升高, 并且癌前病变与炎症癌变的过程可能与糖基化紊乱有关, 故评估药物敏感性合适的生物标志物是 CA199 [7]。对于卵巢成熟性囊性畸胎瘤来说, CA199 是最敏感的肿瘤标志物, CA199 的升高率为 39%~59%, 明显比其他肿瘤标志物高[8]。临床应用中, CA199 在卵巢黏液性癌和浆液性癌中的阳性检出率较高[9], 根据有关文献所述, CA199 对于卵巢黏液型癌的诊断准确率有 75%以上, 故检测 CA199 可弥补 CA125 对黏液性囊腺癌灵敏度较低的缺点, 为鉴别不同类型的上皮类癌提供帮助[10]。

2.3. HE4

人附睾蛋白 4 (human epididymis protein 4, HE4)是作为一种新发现的可用于卵巢肿瘤筛查的肿瘤标志物, 在 1991 年首次提出, 逐渐成为近年来国内广大学者研究的热点和焦点。HE4 的首次发现是在人附睾上皮细胞中, 是乳清酸性四二硫键核心(WFDC)蛋白家族的成员[11], 其本质是糖蛋白, 在染色体 20q12~13.1 上定位, 相对分子量为 25 kDa, 并由 WFDC2 基因编码[12]。在正常组织和良性肿瘤组织中, HE4 的含量极低[13], HE4 在卵巢癌组织中特异性高表达。

在子宫内膜样腺癌中, HE4 呈 100%表达[14]。有一项研究, 容纳了 3404 例患者, 并纳入 17 项研究的荟萃分析显示, HE4 检测的特异度显著高于 CA125, 其预测卵巢癌的各项指标为以下结果: 平均灵敏度为 79.4% (95% CI: 74.1%~83.8%)、平均特异度为 84.1% (95% CI: 79.6%~87.8%)。HE4 是理想的绝经前妇女的肿瘤标志物, 其不易受怀孕, 月经周期, 子宫内膜异位症等影响, 这点不同于 CA125 的高假阳性率[15]。不同研究显示, HE4 因卵巢肿瘤组织学亚型不同会有很大差别, 其在子宫内膜样腺癌中 100%表达, 而在黏液性腺癌中不表达[16]。除上述观点, HE4 在子宫内膜癌中也有较高阳性率, 故其检测特异性同样未达到 100% [17]。综合以上陈述, HE4 在卵巢恶性肿瘤的筛查诊断中依然存在较大的局限性。目前有多种评估模型, 例如: 卵巢癌风险算法(risk of ovarian malignancy algorithm, ROMA)、恶性风险指数(risk of malignancy index, RMI)、哥本哈根指数(Copenhagen index, CPH-I)等, 这些是基于血清 CA125 和(或)HE4 水平, 同时结合患者绝经状态等指标, 来预测可疑良性卵巢肿瘤患者患卵巢癌风险的评估模型, 特别是 ROMA 已被纳入《卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南》, 这些联合检测指标, 可提高卵巢癌诊断的灵敏度和特异度[18]。资料研究报道称, 诊断绝经后卵巢癌的最佳组合是血清 HE4、CA125 和 ROMA 指数的联合[19]。RMI、CPH-I 与 ROMA 在卵巢癌诊断上具有同等的效能[20]。综上所述, CA125 与 HE4 的联合检测, 还有在此基础上延伸的 ROMA 指数的模型计算在目前临床上的地位是简单高效的卵巢恶性肿瘤早期筛查手段之一。

2.4. 血 HCG

血 HCG 是糖蛋白激素, 由 α 和 β 两条多肽链组成。其 α 亚单位结构与促卵泡成熟激素、黄体生成素

及促甲状腺激素的 α 亚单位相同,而 β 亚单位仅有梭端的35个氨基酸与黄体生成素相似,是特异性很高的部分。血HCG由胎盘绒毛膜的合体滋养层细胞合成并分泌到血液中,经尿排出。血HCG的生理作用是维持妊娠,正常妊娠时血清及尿中可以检测到大量的HCG。大量资料表明在正常妊娠和某些肿瘤的血液中,至少有7种血HCG:规则的HCG,缺刻HCG,缺失C端的 β -亚单位,HCG碳水化合物变异物,游离 β -亚单位的HCG, β -核心片段,游离 α 亚单位。既往有研究表明, β -HCG被降解为 β -核心片段(β -cf-HCG),从尿液中排出,即尿促性腺激素多肽(UGP),但是最新研究发现,在15个细胞系体外培养的培养液中检测到 β -cf-HCG,证明其直接由癌细胞产生,而不是HCG和 β -HCG的代谢产物[21]。国外有研究报道,发现 β -核心片段在不同妇科肿瘤中阳性率不同:卵巢癌阳性率为84.4%,宫颈癌47.7%,子宫内膜癌37.8%。尿中检出UGP可用于盆腔包块的早期诊断,也可在结合家族史的基础上对有高危因素的妇女进行筛选,故 β -核心片段可做为卵巢恶性肿瘤的肿瘤标志物[21]。血HCG的另一代谢产物缺失C端的 β -亚单位常在卵巢癌患者的尿液中出现,也可作为卵巢癌的肿瘤标志物。大多数文章及学者认为几种标志物联合运用可提高诊断的敏感性。有较多文献及研究探讨HCG及其受体与卵巢癌发生发展的关系,目前认为HCG对癌细胞有直接和间接的作用。(1)直接作用表现在,卵巢癌细胞株进行离体培养发现,在培养基中加入HCG可刺激其生长[22]。(2)间接作用表现是影响卵巢癌细胞甾体激素的合成。大约30%的囊腺癌细胞原代培养时加入HCG,将使雌二醇的分泌量增加2~10倍。Kraemer等在体外培养卵巢癌细胞OVCAR-3时发现,当培养液中加入E2可促进细胞生长,而分别加入HCG,FSH时均可使E2增加[23]。体外实验证明,培养液中加入 10^{-8} ~ 10^{-6} mol/L的雌激素可刺激某些ER阳性的卵巢癌细胞生长,刺激程度与细胞内ER水平有关。据统计,行雌激素治疗4年,患卵巢癌危险率增加40%。这些更进一步地说明hCG有促进卵巢癌发生、发展的作用。

3. 结论与展望

卵巢组织复杂,不同类型肿瘤发生的可能性均有,是全身各脏器肿瘤类型最多的部位。就解剖部位来说,卵巢位于盆腔深部,发病早期症状不明显,患者不易自觉发现,故需要发掘临床上较易获取及检验的指标,已期望早期诊断卵巢恶性肿瘤并予以及时的治疗。目前已有较多文献及实验室研究证实常见的血清肿瘤标志物CA125,CA199及HE4与卵巢恶性肿瘤的关系及在卵巢恶性肿瘤中的表达特点,亦有基于血清CA125和(或)HE4水平并结合患者绝经状态等指标预测可疑良性卵巢肿瘤患者患卵巢癌风险的评估模型。但上述血清肿瘤标志物对不同类型的卵巢恶性肿瘤各有侧重,如何有效组合不同的血清肿瘤标志物以进一步提高诊断卵巢恶性肿瘤的灵敏度,特异度以及特异性,成为需要进一步考虑的问题。血HCG作为近几年新发现的卵巢恶性肿瘤相关标志物,目前有关研究较少,尤其是有关HCG受体与卵巢恶性肿瘤的关系的研究,需在未来作进一步探讨。

参考文献

- [1] 陈真云,李晓红,李虹,等. O-RADS分类结合CA125、HE4及ROMA在附件肿块中的诊断效能及影响因素[J]. 现代妇产科进展, 2023, 32(4): 287-292. <https://doi.org/10.13283/J.Cnki.Xdfckjz.2023.04.007>
- [2] Dochez, V., Caillon, H., Vaucel, E., Dimet, J., Winer, N. and Ducarme, G. (2019) Biomarkers and Algorithms for Diagnosis of Ovarian Cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a Review. *Journal of Ovarian Research*, **12**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0503-7>
- [3] Olsen, M., Lof, P., Stiekema, A., et al. (2021) The Diagnostic Accuracy of Human Epididymis Protein 4 (HE4) for Discriminating between Benign and Malignant Pelvic Masses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **100**, 1788-1799. <https://doi.org/10.1111/aogs.14224>
- [4] RAdu, M.R., Pradatu, A., Duica, F., et al. (2021) Ovarian Cancer: Bio-Markers and Targeted Therapy. *Biomedicines*, **9**, Article No. 693. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9060693>
- [5] 胡毓婷,黄晓民,缪恺,等. 超声造影联合血清学在卵巢癌早期筛查中的应用研究[J]. 中国超声医学杂志, 2022,

- 38(1): 95-98. <https://doi.org/10.3969/J.Issn.1002-0101.2022.01.030>
- [6] 邹建文, 高华. CEA、CA199、CA724 和 CA125 在卵巢肿瘤中的诊断价值[J]. 山东医药, 2010, 50(7): 92-93. <https://doi.org/10.3969/J.Issn.1002-266X.2010.07.042>
- [7] Nakagawa, N., Koda, H., Nitta, N., *et al.* (2015) Reactivity of CA19-9 and CA125 in Histological Subtypes of Epithelial Ovarian Tumors and Ovarian Endometriosis. *Acta Medica Okayama*, **69**, 227-235.
- [8] Gadducci, A., Guerrieri, M. and Cosio, S. (2019) Squamous Cell Carcinoma Arising from Mature Cystic Teratoma of the Ovary: A Challenging Question for Gynecologic Oncologists. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **133**, 92-98. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.10.005>
- [9] 王萍, 洪波, 郭鹏. 血清多指标联合经阴道彩超对上皮性卵巢恶性肿瘤的研究[J]. 中国超声医学杂志, 2022, 38(5): 561-565. <https://doi.org/10.3969/J.Issn.1002-0101.2022.05.023>
- [10] 杨勇, 王冰. 人绒毛膜促性腺激素、人附睾蛋白 4、糖类抗原 199 联合检测对卵巢肿瘤的诊断价值[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(8): 1091-1093, 1101.
- [11] Zhang, R., Siu, M.K.Y., Ngan, H.Y.S. and Chan, K.K.L. (2022) Molecular Biomarkers for the Early Detection of Ovarian Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 12041. <https://doi.org/10.3390/ijms231912041>
- [12] Galgano, M.T., Hampton, G.M. and Frierson, H.F. (2006) Comprehensive Analysis of HE4 Expression in Normal and Malignant Human Tissues. *Modern Pathology*, **19**, 847-853. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800612>
- [13] 杨玲, 周建政. 人附睾蛋白 4 在上皮性卵巢癌中的应用价值[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(3): 683-688. <https://doi.org/10.3978/J.Issn.2095-6959.2021.03.030>
- [14] Zhang, C., Hu, H., Wang, X., *et al.* (2021) WFDC Protein: A Promising Diagnosis Biomarker of Ovarian Cancer. *Journal of Cancer*, **12**, 5404-5412. <https://doi.org/10.7150/jca.57880>
- [15] Lycke, M., Ulfenborg, B., Malchau Lauesgaard, J., Kristjansdottir, B. and Sundfeldt, K. (2021) Consideration Should Be Given to Smoking, Endometriosis, Renal Function (EGFR) and Age When Interpreting CA125 and HE4 in Ovarian Tumor Diagnostics. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **59**, 1954-1962. <https://doi.org/10.1515/cclm-2021-0510>
- [16] Drapkin, R., Von Horsten, H.H., Lin, Y., *et al.* (2005) Human Epididymis Protein 4 (HE4) Is a Secreted Glycoprotein That Is Overexpressed by Serous and Endometrioid Ovarian Carcinomas. *Cancer Research*, **65**, 2162-2169. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3924>
- [17] Behrouzi, R., Barr, C.E. and Crosbie, E.J. (2021) HE4 as a Biomarker for Endometrial Cancer. *Cancers (Basel)*, **13**, Article No. 4764. <https://doi.org/10.3390/cancers13194764>
- [18] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 490-500.
- [19] Zhang, L., Chen, Y. and Wang, K. (2019) Comparison of CA125, HE4, and ROMA Index for Ovarian Cancer Diagnosis. *Current Problems in Cancer*, **43**, 135-144. <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2018.06.001>
- [20] Hada, A., Han, L.P., Chen, Y., *et al.* (2020) Comparison of the Predictive Performance of Risk of Malignancy Indexes 1-4, HE4 and Risk of Malignancy Algorithm in the Triage of Adnexal Masses. *Journal of Ovarian Research*, **13**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00643-6>
- [21] Kinugasa, M., Nishimura, R., Koizumi, T., *et al.* (1995) Combination Assay of Urinary Beta-Core Fragment of Human Chorionic Gonadotropin with Serum Tumor Markers in Gynecologic Cancers. *Japanese Journal of Cancer Research*, **86**, 783-789. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1995.tb02469.x>
- [22] Wimalasena, J., Meehan, D., Dostal, R., Foster, J.S., Cameron, M. and Smith, M. (1993) Growth Factors Interact with Estradiol and Gonadotropins in the Regulation of Ovarian Cancer Cell Growth and Growth Factor Receptors. *Oncology Research*, **5**, 325-337.
- [23] Kraemer, S., Jaeger, W.H. and Lang, N. (2001) Growth Regulation Effects of Gonadotropin Induced Steroidogenic Response in Human Ovarian Cancer. *Anticancer Research*, **21**, 2005-2010.