

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170726.002

网络出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170726.1104.004.html

血清 HE4、SMRP、CA125、CA199、B7-H4、TPS 联合检测紫杉醇联合卡铂化疗对卵巢癌患者的效果

散 琴¹, 刘 洋¹, 段玉平¹, 熊莹莹², 孙 锐³

(1.十堰市妇幼保健院检验科,湖北 十堰 442000;2.武汉市普爱医院检验科,湖北 武汉 430034;3.武汉市普爱医院肿瘤科,湖北 武汉 430034)

[摘要] **目的:**探讨血清人附睾分泌蛋白 4(human epididymal protein 4, HE4)、可溶性间皮素相关蛋白(soluble mesothelin-related protein, SMRP)、糖类抗原 125(cancer antigen 125, CA125)、糖类抗原 199(cancer antigen 199, CA199)、B7 同源体 4(B7-H4)及组织多肽特异性抗原(tissue polypeptide specific antigen, TPS)联合检测紫杉醇联合卡铂化疗对卵巢癌患者的效果。**方法:**选择 2014 年 12 月到 2016 年 12 月在我院收治的 80 例卵巢癌患者,按照随机数字表法随机分为对照组($n=40$)和治疗组($n=40$)。对照组患者单纯给予卡铂化疗,治疗组患者给予卡铂联合紫杉醇化疗,1 个疗程为 21d,连续治疗 2 个疗程。检测两组患者治疗前后血清 HE4、SMRP、CA125、CA199、B7-H4 及 TPS 水平,统计分析并比较。**结果:**治疗前,两组患者血清 HE4、SMRP、CA125、CA199、B7-H4 及 TPS 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后的血清 HE4、SMRP、CA125、CA199、B7-H4 及 TPS 水平均明显低于治疗前,并且对照组患者血清 HE4、SMRP、CA125、CA199、B7-H4 及 TPS 水平均明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**紫杉醇联合卡铂治疗卵巢癌患者后血清 HE4、SMRP、CA125、CA199、B7-H4 及 TPS 水平明显下降,能够用于卵巢癌患者预后评估。

[关键词] 卡铂;紫杉醇;卵巢癌;人附睾分泌蛋白 4;可溶性间皮素相关蛋白;糖类抗原 125;糖类抗原 199;B7 同源体 4;组织多肽特异性抗原

[中图分类号] R737.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2017)14-1980-03

Effect of serum HE4, SMRP, CA125, CA199, B7-H4, TPS of carboplatin combined with paclitaxel on patients with ovarian cancer

SAN Qin¹, LIU Yang¹, DUAN Yu-ping¹, XIONG Ying-ying², SUN Rui²

(1.Clinical Laboratory, Shiyan Maternal and Child Health-Care Hospital, Shiyan 442000, Hubei Province, China; 2. Clinical Laboratory, Puai Hospital, Wuhan 430034, Hubei Province, China; 3. Oncology Department, Puai Hospital, Wuhan 430034, Hubei Province, China)

[Foundation Project]: It is supported by Youth Foundation of Hubei Nature and Science Foundation (2016CFB340), Basic Research Project of Wuhan Science and Technology Bureau (No.2015061701011626) and Key Project of Wuhan Commission of Health and Family Planning (No. WX15A08).

[Author]: SAN Qin (1986-), Female, M. B., Medium-grade Professional Title, Tel: 15997811096, E-mail: su1182233@163.com.

[Correspondence to]: SUN Rui (1988-), Male, M.D., Resident Physician.

Received: 2017-07-07 Revised: 2017-07-17

JHMC, 2017; 23(14): 1980-1982

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective:** To study the effect of serum HE4, SMRP, CA125, CA199, B7-H4, TPS of carboplatin combined with paclitaxel on patients with ovarian cancer. **Methods:** A total of 80 patients with ovarian cancer in our hospital from December 2014 to December 2016 were selected in this study. The subjects were divided into the control group ($n=40$) and the

[基金项目] 湖北省自然科学基金青年基金(2016CFB340);武汉市科技局基础研究项目(NO.2015061701011626);武汉市卫生与计划生育委员会重点项目(NO. WX15A08)

[作者简介] 散琴(1986-),女,本科,中级,电话:15997811096,E-mail:su1182233@163.com.

[通讯作者] 孙锐(1988-),男,博士,住医医师。

[收稿日期] 2017-07-07 [修回日期] 2017-07-17 网络出版时间:2017-07-26 11:04:26

treatment group ($n=40$) randomly. The control group was treated with carboplatin while the treatment group was treated with carboplatin combined with paclitaxel. The two groups were treated for 2 periods, 21 days as a period. The serum HE4, SMRP, CA125, CA199, B7-H4, TPS levels of the two groups before and after treatment were compared. **Results:** There were no significant differences of the serum HE4, SMRP, CA125, CA199, B7-H4, TPS levels of the two groups before treatment ($P>0.05$). The serum HE4, SMRP, CA125, CA199, B7-H4, TPS levels of the two groups after treatment were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and that of the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusions:** Carboplatin combined with paclitaxel for patients with ovarian cancer can significantly reduce the serum HE4, SMRP, CA125, CA199, B7-H4, TPS levels, and can be used for the prognosis of patients with ovarian cancer after treatment.

[KEY WORDS] Carboplatin; Paclitaxel; Ovarian cancer; HE4; SMRP; CA125; CA199; B7-H4

卵巢癌是一种女性群体中发病率和致死率均较高的生殖系统恶性肿瘤,5年生存率仅为30%左右,严重威胁着广大女性的生命健康^[1]。有文献报道^[2],卵巢癌近年来在我国的发病率逐年增高,达到5%以上。卵巢癌好发于50岁以上女性,然而随着生活压力的增大和生存环境的改变,近年来该病有年轻化的趋势^[3]。卵巢癌起病隐匿,病理早期临床症状不典型,大多患者临床就诊时已经为晚期卵巢癌^[4]。由于大多数卵巢癌患者在子宫、附件、大网膜等处均有扩散,故往往治疗难度较大,并且预后较差^[5]。紫杉醇联合卡铂治疗卵巢癌是目前临床治疗卵巢癌的经典治疗方案,具有明确的疗效^[6]。人附睾分泌蛋白4(human epididymal protein 4, HE4)、可溶性间皮素相关蛋白(soluble mesothelin-related protein, SMRP)、糖类抗原125(cancer antigen 125, CA125)、糖类抗原199(cancer antigen 199, CA199)、B7同源体4(B7-H4)及组织多肽特异性抗原(tissue polypeptide specific antigen, TPS)均是在卵巢癌的诊断、疗效评价及预后中具有重要作用的血清肿瘤标志物^[7-9]。本研究探讨血清 HE4、SMRP、CA125、CA199、B7-H4 及 TPS 联合检测紫杉醇联合卡铂化疗对卵巢癌患者的效果,研究结果如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2014年12月~2016年12月期间在我院收治的80例卵巢癌患者作为研究对象。病例纳入标准:(1)本院病理科检测后确诊为卵巢癌;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)之前未接受过放疗治疗患者。病例排除标准:(1)心、肝、肾功能不全患者;(2)合并有其他恶性肿瘤患者;(3)妊娠、哺乳期妇女;(4)化疗禁忌症患者;(5)伴有精神类疾病患者。

所有研究对象分为对照组和治疗组,各40例患者,依照随机数字表法随机分组。对照组患者,年龄32~66岁,平均年龄(49.15 \pm 10.28)岁;体重40~70 kg,平均体重(52.16 \pm 13.33)kg;肿瘤类型:移行细胞癌6例、内膜样癌7例、黏液性囊腺癌13例、浆液性囊腺癌14例;病理分期:II期15例、III期16例、IV期9例。治疗组患者,年龄33~68岁,平均年龄(50.58 \pm 11.44)岁;体重40~72 kg,平均体重(53.67 \pm 12.94)kg;肿瘤类型:移行细胞癌7例、内膜样癌9例、黏液

性囊腺癌12例、浆液性囊腺癌12例;病理分期:II期16例、III期14例、IV期10例。应用 t 检验比较两组分组后的年龄、体重、肿瘤类型、病理分期等临床一般资料,相比较具有可比性($P>0.05$)。所有病例均于治疗前告知本研究方案,征得患者同意并签署知情同意书,另外本研究获得本院医学伦理委员会批准。

1.2 实验方法

两组患者于入组后给予常规治疗,包括水化、保肝、护胃、利尿等基础治疗。对照组患者单纯给予卡铂(购自齐鲁制药有限公司,规格0.1 g/支,国药准字H10920028)治疗,具体为:依照药时曲线下面积(area under roc curve, AUC)=5,将卡铂溶于500 mL浓度为5.0%的葡萄糖溶液中,静脉滴注,滴注时间控制在5 h内,1 d,21 d为1个疗程,治疗2个疗程。治疗组患者在对照组治疗的基础上联合给予紫杉醇(购自哈药集团生物工程有限公司,规格30 mg/支,国药准字H20059962)治疗,具体为:100 mg/m²,溶于500 mL生理盐水溶液中,静脉滴注,滴注时间控制在3 h内,1 d,21 d为1个疗程,治疗2个疗程。治疗组患者治疗前2 d时给予地塞米松(购自郑州卓峰制药有限公司,规格5 mg/支,国药准字H41020055)以预防患者对紫杉醇过敏,用量为8 mg/d,连服3 d。

1.3 检测指标

所有研究对象均由同一位医护人员在治疗前后采集静脉血5 mL,离心取血清备用。检测血清人附睾分泌蛋白4(human epididymal protein 4, HE4)、可溶性间皮素相关蛋白(soluble mesothelin-related protein, SMRP)、糖类抗原125(cancer antigen 125, CA125)、糖类抗原199(cancer antigen 199, CA199)、B7同源体4(B7-H4)及组织多肽特异性抗原(tissue polypeptide specific antigen, TPS)水平,比较两组患者治疗前后以上血清肿瘤标志物水平。

应用双抗夹心酶联免疫(ELISA)法检测血清 HE4、SMRP、B7-H4 及 TPS 水平,采用购自上海创祥生物科技有限公司的检测试剂盒;应用化学发光微粒子免疫分析法检测血清 CA125、CA199 水平,采用 AIA-1800 型全自动酶免疫分析仪。

1.4 统计学处理

所有结果数据均采用 SPSS19.0 软件包处理,采用 t 检验统计以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示的计量资料, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 HE4、SMRP 及 CA125 水平治疗前后的比较

比较治疗前两组患者的血清 HE4、SMRP 及 CA125 水平,均无显著性差异($P>0.05$);比较治疗前后的血清 HE4、SMRP 及 CA125 水平,两组治疗后水平均低于治疗前,治疗组水平低于对照组,均具有显著性差异($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 HE4、SMRP 及 CA125 水平治疗前后的比较($n=40, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | HE4 (pmol/L) | SMRP (nmol/mL) | CA125 (U/mL) | |
|-----|-----------------|-------------------|-----------------|---------------|
| 治疗组 | 治疗前 | 182.52±14.38 | 39.14±7.33 | 152.41±18.60 |
| | 治疗后 | 22.46±8.11* # | 4.28±1.12* # | 11.32±5.12* # |
| 对照组 | 治疗前 | 179.44±13.20 | 38.56±6.83 | 149.23±17.54 |
| | 治疗后 | 64.75±8.47* | 10.50±3.87* | 32.86±4.91* |

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$ 。

2.2 两组血清 CA199、B7-H4 及 TPS 水平治疗前后的比较

比较治疗前两组患者的血清 CA199、B7-H4 及 TPS 水平,均无显著性差异($P>0.05$);比较治疗前后的血清 CA199、B7-H4 及 TPS 水平,两组治疗后水平均低于治疗前,治疗组水平低于对照组,均具有显著性差异($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清 CA199、B7-H4 及 TPS 水平治疗前后的比较($n=40, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | CA199 (U/mL) | B7-H4 (U/L) | TPS (U/L) | |
|-----|-----------------|----------------|--------------|---------------|
| 治疗组 | 治疗前 | 152.64±28.45 | 0.96±0.12 | 131.41±21.98 |
| | 治疗后 | 13.41±5.17* # | 0.35±0.06* # | 24.28±7.20* # |
| 对照组 | 治疗前 | 153.55±30.80 | 0.94±0.15 | 130.57±22.43 |
| | 治疗后 | 39.21±7.48* | 0.58±0.08* | 68.89±9.52* |

注:与同组治疗前相比,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$ 。

3 讨论

卵巢癌细胞对化疗具有较高的敏感性,故卵巢癌的治疗中化疗措施应用最为常见。紫杉醇联合卡铂是临床治疗卵巢癌的经典化疗方案,具有明确的疗效且不良反应较少。提取于红豆杉属植物中的紫杉醇是一种新型的抗肿瘤药物,其特异性作用于卵巢癌肿瘤细胞的微管蛋白,阻碍癌细胞在分裂期纺锤体与纺锤体丝的形成,使细胞分裂终止于分裂期的 G2 期和 M 期,从而导致肿瘤细胞的分化与增殖^[10]。卡铂是一种铂类药物,抗癌谱广且水溶性较好,因此对多种癌细胞均有较好的杀灭作用,另外其胃肠道反应、肾毒性、神经毒性、耳毒性等不良反应的发生率较低^[11]。HE4、SMRP、CA125、CA199、B7-H4 及 TPS 等多种血清肿瘤标志物常用于卵巢癌早期诊断、疗效及预后的判断。本研究探讨血清 HE4、SMRP、CA125、CA199、B7-H4 及 TPS 联合检测紫杉醇联合卡铂化疗对卵巢癌患者的效果,以期对卵巢癌的预后判断给予一定的启示。

本课题研究结果显示,两组治疗后血清 HE4、SMRP、CA125、CA199、B7-H4 及 TPS 水平均明显低于治疗前,同时实验组血清 HE4、SMRP、CA125、

CA199、B7-H4 及 TPS 水平均明显低于对照组(均 $P<0.05$)。提示卡铂联合紫杉醇治疗卵巢癌患者后血清 HE4、SMRP、CA125、CA199、B7-H4 及 TPS 水平明显下降,可联合检测卵巢癌患者治疗后血清 HE4、SMRP、CA125、CA199、B7-H4 及 TPS 水平用于预后的判断。HE4 是 Whey 酸性蛋白家族分泌蛋白,是一种新型的肿瘤标志物,对卵巢上皮细胞敏感性和特异性较高,与肿瘤的侵袭与转移具有密切联系^[12]。CA125 在临床上首选用于卵巢癌的标志,其在血清中的水平与卵巢癌的发生与发展具有密切联系,常用于卵巢癌的诊断与预后判断^[13]。SMRP 是间皮素从癌细胞表明脱落形成的可溶性蛋白,在肿瘤的发生发展中释放入血,且其检测灵敏度高于 CA125^[14]。CA199 主要存在于细胞膜上,是一种以黏蛋白形式存在的脂质,有研究表明,其在血清中的水平随着卵巢癌的进展逐渐升高^[15]。B7-H4 是一种新发现的 B7 家族成员,对 T 细胞增殖、细胞因子产生具有抑制作用,从而负性调控 T 细胞免疫应答,在卵巢癌组织中高表达^[16-18]。TPS 在正常卵巢组织中表达较低,而在恶性卵巢癌组织中表达明显增高,随着恶性肿瘤的进展增加更明显^[19-20]。紫杉醇联合卡铂治疗卵巢癌效果显著,因此治疗后血清 HE4、SMRP、CA125、CA199、B7-H4 及 TPS 等肿瘤标志物水平明显降低。

综上所述,紫杉醇联合卡铂治疗卵巢癌患者后血清 HE4、SMRP、CA125、CA199、B7-H4 及 TPS 水平明显下降,能够用于卵巢癌患者预后评估。

参考文献

- Bjørnslett M, Dahl AA, Sørebo θ, et al. Psychological distress related to BRCA testing in ovarian cancer patients [J]. *Familial cancer*, 2015, 14(4): 495-504.
- 刘毅,孙丽君. 卵巢癌个体化疗方案制定的实验研究[J]. *贵州医药*, 2013, 37(2): 99-104.
- 田红,于鹏,吴小茗,等. 卵巢癌的治疗药物研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(1): 103-107.
- Chen Y, Zhang L, Liu WX, et al. Prognostic significance of pre-operative anemia, leukocytosis and thrombocytosis in Chinese women with epithelial ovarian cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(3): 933-939.
- 郭春燕. 卵巢癌化疗现状和进展[J]. *医学理论与实践*, 2014, 27(5): 587-589.
- 张玥,黄春梅,邹于征,等. 白细胞介素-2 联合紫杉醇及卡铂治疗晚期卵巢癌疗效观察[J]. *临床医学*, 2014, 34(1): 1-3.
- 李丽君. 紫杉醇结合顺铂用于晚期卵巢癌治疗的临床疗效及安全性[J]. *中国医药指南*, 2015, 13(33): 168-169.
- Monk BJ, Poveda A, Vergote I, et al. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8): 799-808.

(下转第 1986 页)

- 2829-2836.
- 4 Lin Z, Luo M, Chen X, et al. Combined detection of plasma ZIC1, HOXD10 and RUNX3 methylation is a promising strategy for early detection of gastric cancer and precancerous lesions [J]. *J Cancer*, 2017, 8(6): 1038-1044.
 - 5 Li H, Li D, Meng N. Effects of RUNX3 mediated Notch signaling pathway on biological characteristics of colorectal cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(6): 2059-2068.
 - 6 Kang KA, Piao MJ, Ryu YS, et al. Cytoplasmic localization of RUNX3 via histone deacetylase-mediated SRC expression in oxidative-stressed colon cancer cells [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(7): 1914-1921.
 - 7 Kim BR, Kang MH, Kim JL, et al. RUNX3 inhibits the metastasis and angiogenesis of colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(5): 2601-2608.
 - 8 Yuan Z, Mo H, Mo L, et al. Suppressive effect of microRNA-138 on the proliferation and invasion of osteosarcoma cells via targeting SIRT1 [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6): 3417-3423.
 - 9 Yin Y, Tang L, Shi L. The metastasis suppressor gene KISS-1 regulates osteosarcoma apoptosis and autophagy processes [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(3): 1286-1290.
 - 10 He JY, Xi WH, Zhu LB, et al. Knockdown of Aurora-B alters osteosarcoma cell malignant phenotype via decreasing phosphorylation of VCP and NF- κ B signaling [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(5): 3895-3902.
 - 11 Long XH, Zhou YF, Peng AF, et al. Demethylation-mediated miR-129-5p up-regulation inhibits malignant phenotype of osteogenic sarcoma by targeting Homo sapiens valosin-containing protein (VCP) [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(5): 3799-3806.
 - 12 Dai H, Lv YF, Yan GN, et al. RanBP9/TSSC3 complex cooperates to suppress anoikis resistance and metastasis via inhibiting Src-mediated Akt signaling in osteosarcoma [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(12): e2572.
 - 13 Chao L, Liu J, Zhao D. Increased Six1 expression is associated with poor prognosis in patients with osteosarcoma [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5): 2891-2896.
 - 14 Li Y, Wagner ER, Yan Z, et al. The calcium-binding protein S100A6 accelerates human osteosarcoma growth by promoting cell proliferation and inhibiting osteogenic differentiation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(6): 2375-2392.
 - 15 Zhang XD, Wu Q, Yang SH. Effects of siRNA-mediated HIF-1 α gene silencing on angiogenesis in osteosarcoma [J]. *Pak J Med Sci*, 2017, 33(2): 341-346.
 - 16 Zhao J, Zhang ZR, Zhao N, et al. Retraction note to: VEGF silencing inhibits human osteosarcoma angiogenesis and promotes cell apoptosis via PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2017, 75(2): 255.
 - 17 Tsai HC, Tzeng HE, Huang CY, et al. WISP-1 positively regulates angiogenesis by controlling VEGF-A expression in human osteosarcoma [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(4): e2750.
-
- (上接第 1982 页)
- 9 Bandiera E, Zanotti L, Fabricio AS, et al. Cancer antigen 125, human epididymis 4, kallikrein 6, osteopontin and soluble mesothelin-related peptide immunocomplexed with immunoglobulin M in epithelial ovarian cancer diagnosis [J]. *Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM/FESCC*, 2013, 51(9): 1815-1824.
 - 10 于俊丽. 紫杉醇联合卡铂不同给药途径治疗卵巢癌 52 例疗效分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(3): 134-135.
 - 11 谭理慧, 吕燕华, 王喜华. 紫杉醇联合顺铂不同给药途径治疗晚期卵巢癌的疗效观察 [J]. *肿瘤药学*, 2012, 2(1): 16-64.
 - 12 Gislefoss RE, Langseth H, Bolstad N, et al. HE4 as an Early Detection Biomarker of Epithelial Ovarian Cancer: Investigations in Prediagnostic Specimens From the Janus Serumbank [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(9): 1608-1615.
 - 13 宋晓翠, 张文珺, 滕洪涛, 等. 血清 HE4、CA125 联合检测在卵巢癌术后复发诊断中的应用 [J]. *山东医药*, 2012, 52(14): 75-76.
 - 14 McIntosh MW, Drescher C, Karlan B, et al. Combining CA125 and SMR sera markers for diagnosis and early detection of ovarian carcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 95(1): 9-15.
 - 15 张春艳. 卵巢癌患者手术治疗前后血清 CA125、CA19-9、CEA 和 SA 检测的临床评价 [J]. *放射免疫学杂志*, 2011, 24(4): 389-390.
 - 16 张丽丽, 邵淑丽, 武燕. OPN 和 B7-H4 在上皮性卵巢肿瘤中的表达及意义 [J]. *癌症*, 2010, 29(1): 25-29.
 - 17 Van Dalen A, Favier J, Burges A, et al. Prognostic significance of CA 125 and TPS levels after 3 chemotherapy courses in ovarian cancer patients [J]. *Gynecol Oncol*, 2000, 79(3): 444-450.
 - 18 姚永良, 刘琴, 李祥元等. 血清 HE4、TPS 和 CA125 联检在卵巢癌诊断中的应用价值 [J]. *放射免疫学杂志*, 2010, 23(4): 409-411.
 - 19 Crispin TH, Louisa SC, Rathi G, et al. Vascular endothelial growth factor a promotes vaccinia virus entry into host cells via activation of the akt pathway [J]. *J Virol*, 2013, 87(5): 2781 - 2790.
 - 20 Fluegen G, Jankowiak F, Foehrding LZ, et al. Intrahepatic endometriosis as differential diagnosis: case report and literature review [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2013, 19(29): 4818-4822.