

CA125、HE4及LIMK2在不同级别浆液性卵巢癌血清和组织中的表达及临床意义

杨雨晴¹,石小青¹,时春丽²

湖南省妇幼保健院妇产科¹、病理科²,湖南 长沙 410000

【摘要】 目的 检测糖类抗原125(CA125)、人附睾蛋白4(HE4)和LIM激酶2(LIMK2)在低、高级别浆液性卵巢癌血清和病理组织中的表达水平,并探讨其临床意义。方法 回顾性分析湖南省妇幼保健院2018年1月至2020年6月期间收治的103例浆液性卵巢癌患者的临床资料,将其分为低级别浆液性卵巢癌33例和高级别浆液性卵巢癌70例,检测并比较不同级别浆液性卵巢癌患者血清和病理组织中的CA125、HE4及LIMK2蛋白的表达差异。结果 高级别浆液性卵巢癌患者的血清CA125、HE4水平分别为(663.27±112.09)U/mL、(431.77±69.57)pmol/L,明显高于低级别浆液性卵巢癌的(488.34±100.11)U/mL、(302.15±60.32)pmol/L,差异均有统计学意义($P<0.05$);高级别浆液性卵巢癌患者的病理组织中HE4、LIMK2蛋白表达的阳性率分别为97.14%和100.00%,明显高于低级别浆液性卵巢癌患者的27.27%和15.15%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 CA125、HE4及LIMK2蛋白在高级别浆液性卵巢癌血清和病理组织的表达水平明显高于低级别浆液性卵巢癌,可以为临床诊疗工作提供鉴别依据。

【关键词】 低级别浆液性卵巢癌;高级别浆液性卵巢癌;糖类抗原125;人附睾蛋白4;LIM激酶2;病理

【中图分类号】 R737.31 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)13-1725-03

Expression of CA125, HE4, and LIMK2 in serum and tissues of serous ovarian cancer of different grades. YANG Yu-qing¹, SHI Xiao-qing¹, SHI Chun-li². Department of Obstetrics and Gynecology¹, Department of Pathology², Hunan Maternal and Child Health Hospital, Changsha 410000, Hunan, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the differences in the expression of carbohydrate antigen 125 (CA125), human epididymal protein 4 (HE4), and LIM kinase 2 (LIMK2) in serum and pathological tissues of low and high grade serous ovarian cancer and its clinical significance. **Methods** The clinical data of 103 patients with serous ovarian cancer admitted to Hunan Maternal and Child Health Hospital from January 2018 to June 2020 were retrospectively analyzed. They were divided into low-grade serous ovarian cancer (33 cases) and high-grade serous ovarian cancer (70 cases). The expression differences of CA125, HE4, and LIMK2 in serum and pathological tissue of patients with serous ovarian cancer of different grades were compared. **Results** The serum levels of CA125 and HE4 were (663.27±112.09) U/mL and (431.77±69.57) pmol/L in high-grade serous ovarian cancer patients, respectively, significantly higher than (488.34±100.11) U/mL and (302.15±60.32) pmol/L in low-grade serous ovarian cancer ($P<0.05$). The positive rates of HE4 and LIMK2 protein expression in high-grade serous ovarian cancer patients were 97.14% and 100.00%, respectively, which were significantly higher than 27.27% and 15.15% in low-grade serous ovarian cancer patients ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of CA125, HE4, and LIMK2 in serum and pathological tissue of high-grade serous ovarian cancer are significantly higher than those in low-grade serous ovarian cancer, which can provide a basis for clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Low-grade serous ovarian cancer; High-grade serous ovarian cancer; Carbohydrate antigen 125; Human epididymal protein 4; LIM kinase 2; Pathology

卵巢癌是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一。卵巢癌患者70%以上为上皮性卵巢癌^[1]。上皮性卵巢癌主要组织类型分为高级别浆液性卵巢癌、低级别浆液性卵巢癌、子宫内膜样癌、透明细胞癌和黏液性癌等^[2]。其中,高级别浆液性卵巢癌占2/3以上^[3]。卵巢癌初期临床症状不明显,容易发生腹腔转移,确诊时多已经发展为晚期。采取有效治疗手段的早期卵巢癌患者5年生存率可高达85%,而进展到晚期的仅为20%^[4]。因此,早发现早治疗对卵巢癌患者改善预后、延长生存时间极为重要。糖类抗原125(CA125)是目前比较常用的诊断卵巢癌血清学肿瘤标志物,也可作为上皮性卵巢癌复发的敏感指标^[5]。人附睾蛋白4(HE4)是近几年来出现的

一种新的肿瘤标志物,在恶性肿瘤中尤其是卵巢癌、子宫内膜癌等中可高度表达。LIM激酶2(LIMK2)是一种存在于真核生物中的蛋白激酶,在肿瘤组织及细胞中可高表达^[6]。本研究主要检测CA125、HE4、LIMK2在低、高级别浆液性卵巢癌血清和病理组织中的表达差异,并探讨其临床意义,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性方法,收集湖南省妇幼保健院2018年1月至2020年6月期间治疗的103例浆液性卵巢癌患者。纳入标准:(1)均进行病理活检确诊为浆液性卵巢癌;(2)入组前未进行放化疗治疗;(3)病历资料完整;(4)排除重要脏器的病变及合并其他严

重疾病者。本研究经医院伦理委员会审批同意后开展,所有患者均签署知情同意书。103 例患者平均年龄(61.6±9.8)岁,其中低级别浆液性卵巢癌 33 例,高级别浆液性卵巢癌 70 例。

1.2 血清 CA125、HE4 检测方法 所有入组患者空腹 8 h 以上于次日早晨 8 点左右抽取 3 mL 静脉血,3 000 r/min 离心 10 min,然后分离血清,采用德国贝克曼 DXI-800 全自动化学发光分析仪及其配套试剂检测血清 CA125、HE4,参考范围分别为 0~35 U/mL、0~150 pmol/L。

1.3 病理组织 HE4、LIMK2 检测方法 HE4 组织化学染色采用北京中衫公司生产的 DAB 显色试剂盒、鼠抗人 HE4 单克隆抗体免疫组化检测试剂盒,出现棕黄色颗粒或团块则表明 HE4 阳性。LIMK2 采用福州迈新生物技术有限公司的 DAB 显色试剂盒、兔抗人 LIMK2 单克隆抗体,出现棕黄色颗粒即判断为阳性。

1.4 统计学方法 应用 SPSS21.0 软件进行数据统计学分析。计量资料符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用

χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同级别浆液性卵巢癌血清中 CA125、HE4 水平比较 高级别浆液性卵巢癌患者的血清 CA125、HE4 水平明显高于低级别浆液性卵巢癌,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 不同级别浆液性卵巢癌血清中 CA125、HE4 水平比较($\bar{x}\pm s$)

级别	例数	CA125 (U/mL)	HE4 (pmol/L)
低级别浆液性卵巢癌	33	488.34±100.11	302.15±60.32
高级别浆液性卵巢癌	70	663.27±112.09	431.77±69.57
<i>t</i> 值		4.531	4.621
<i>P</i> 值		0.001	0.001

2.2 不同级别浆液性卵巢癌病理组织中 HE4、LIMK2 蛋白表达水平比较 高级别浆液性卵巢癌患者 HE4、LIMK2 蛋白表达的阳性率明显高于低级别浆液性卵巢癌患者,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。不同级别卵巢癌组织中 HE4、LIMK2 蛋白的表达见图 1 和图 2。

表 2 不同级别浆液性卵巢癌组织中 HE4 蛋白、LIMK2 蛋白表达水平比较[例(%)]

级别	例数	HE4		LIMK2	
		阳性(<i>n</i> =77)	阴性(<i>n</i> =26)	阳性(<i>n</i> =75)	阴性(<i>n</i> =28)
低级别浆液性卵巢癌	33	9 (27.27)	24 (72.73)	5 (15.15)	28 (84.85)
高级别浆液性卵巢癌	70	68 (97.14)	2 (2.86)	70 (100.00)	0 (0)
χ^2 值		16.562	14.831	13.296	14.122
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

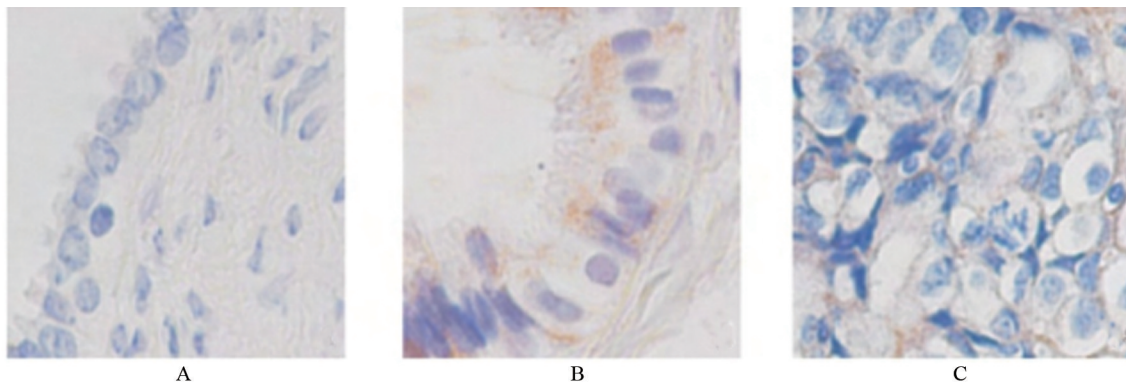


图 1 不同级别浆液性卵巢癌组织中 HE 的表达(×400)

注:A,正常卵巢组织;B,低级别浆液性卵巢癌;C,高级别浆液性卵巢癌。

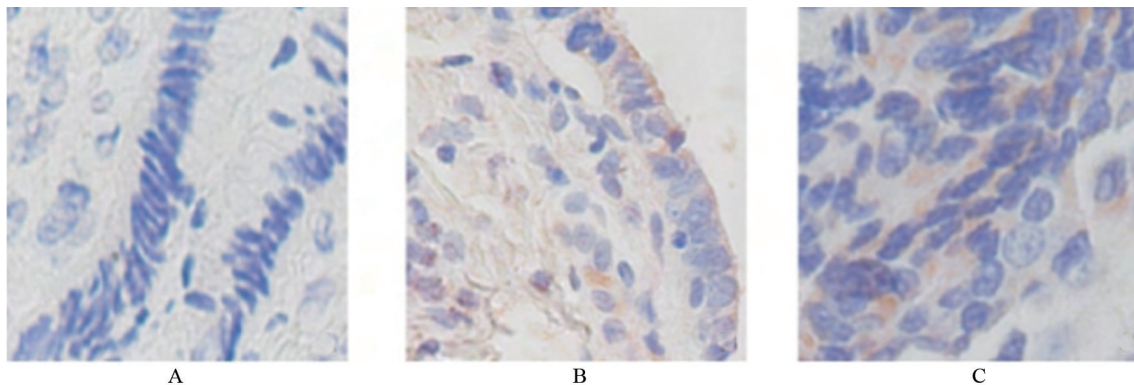


图 2 不同级别浆液性卵巢癌组织中 LIMK2 的表达(×400)

注:A,正常卵巢组织;B,低级别浆液性卵巢癌;C,高级别浆液性卵巢癌。

3 讨论

卵巢通常处于女性盆腔的深部,位置比较隐蔽,体积比较小,导致卵巢癌发病初期症状不明显,不容易与其他疾病区分开。浆液性卵巢癌是卵巢癌最常见的一种。70%的浆液性卵巢癌就诊时已是晚期,多数已经在盆腔和腹腔内发生转移^[7]。按照“二元论”模型的说法,浆液性卵巢癌主要分为低级别浆液性卵巢癌和高级别浆液性卵巢癌,低级别浆液性卵巢癌由良性的浆液性腺瘤发展而来,由于癌细胞生长缓慢,发现多为早期,预后较好;而高级别浆液性卵巢癌多为原位癌,来源于输卵管伞端,浸润性强,进展较快,发现已多为晚期,出现盆腔和腹腔的转移,预后不良^[8]。

CA125来源于胚胎发育期体腔上皮细胞,在正常的卵巢组织中并不存在。CA125是比较传统的卵巢癌的检测方法,大部分上皮性卵巢癌患者CA125水平均升高,以浆液性癌最为显著^[9]。但它的灵敏性和特异性均不高,在很多良性肿瘤中也可高度表达,因此容易漏诊误诊。HE4是近年来出现的一种新型肿瘤标志物,是一种分泌性糖蛋白,分子量约25 kD。最先发现于附睾远端上皮,正常情况下在卵巢组织几乎无表达,良性肿瘤中可呈现低表达,但在卵巢癌组织中存在高表达现象^[10-11]。LIMK2是LIM激酶家族成员,是一种丝氨酸苏氨酸激酶,在多种肿瘤中高度表达,可能参与例肿瘤的发生、发展、迁移、侵袭等过程^[12]。既往研究发现其在结肠癌、前列腺癌、宫颈癌等中高度表达,但目前对LIMK2在浆液性卵巢癌方面的研究比较少。

本研究对浆液性卵巢癌病理组织进行了免疫组化的检测方法,发现高级别浆液性卵巢癌组织中HE4、LIMK2的水平明显高于低级别浆液性卵巢癌,这与赫慧等^[13]的报道一致。LIMK2在高级别浆液性卵巢癌中具有较高的阳性检出率,这在刘鑫慧等^[14]的报道中也有体现。另外,血清肿瘤标志物中,用于浆液性卵巢癌的主要有CA125、HE4、CEA、D-二聚体等等,CA125、HE4在早期浆液性卵巢癌中具有很高的诊断价值^[15]。103例浆液性卵巢癌患者中高级别浆液性卵巢癌血清CA125、HE4水平明显高于低级别浆液性卵巢癌,而且病理组织中HE4、LIMK2蛋白在不同级别浆液性卵巢癌中的表达也有明显差异。在本研究中高级别浆液性卵巢癌病理组织中LIMK2的阳性检出率甚至可以达到100%。因此,CA125、HE4、LIMK2能更有效地区分浆液性卵巢癌的临床分级,为临床医

师的诊断和治疗提供参考。

综上所述,CA125、HE4及LIMK2在高级别浆液性卵巢癌血清和病理组织中的水平明显高于低级别浆液性卵巢癌,可以为临床诊疗工作提供鉴别依据。但本次研究样本量较小,可能存在一定的偏颇,有待以后加大样本量进一步研究验证。

参考文献

- [1] 刘雪芬,张国福,金俊,等.磁共振成像在上皮型卵巢癌分型中的鉴别价值及表观弥散系数值与CA-125和Ki-67表达及预后的关系[J]. 复旦学报(医学版), 2020, 47(4): 567-573.
- [2] GUAN J, DARB-ESFAHANI S, RICHTER R, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) correlates with long-term survival in patients with advanced high-grade serous ovarian cancer (HGSO): a study from the Tumor Bank Ovarian Cancer (TOC) Consortium [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145: 1063-1073.
- [3] 李永川. LINC00515在浆液性卵巢癌中的表达及与铂类耐药和预后的相关性分析[J]. 河北医药, 2020, 42(17): 2585-2593.
- [4] 常文龙,赵静,蔡会欣,等. 三种肿瘤标志物检测水平对卵巢癌的诊断及预后临床应用价值探讨[J]. 中华保健医学杂志, 2020, 22(3): 204-206.
- [5] 周颖,钱莉莉,朱晨辰,等. 上皮性卵巢癌CA125半衰期与器官转移聚类的相关性分析[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(4): 250-255.
- [6] 黄启璐,吴爱兵,杨志熊. LIM激酶及其抑制剂的研究进展[J]. 海南医学, 2020, 31(10): 1317-1320.
- [7] 王莉,蔡旺. miR-625-3p在卵巢浆液性癌中的表达及意义[J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(2): 139-143.
- [8] 田文秀,王晶,徐丹,等. 卵巢高级别浆液性癌组织中叉头框转录因子M1和胶质瘤相关癌基因同源蛋白-1的表达与患者临床病理特征和预后的关系[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(6): 66-69.
- [9] 李玮,李然,朱根海,等. 围手术期CA125水平对高级别浆液性卵巢癌的预后价值研究[J]. 东南大学学报(医学版), 2019, 38(5): 877-880.
- [10] 赵长燕,贺红梅,邵长好,等. IMP3、P16蛋白、HE4、P53蛋白在卵巢浆液性肿瘤中表达及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(6): 678-682.
- [11] 魏雅萍,要洁,王海宏. 血清糖类抗原125及人附睾蛋白4联合检测在卵巢癌诊断中的作用[J]. 山东医药, 2018, 58(37): 77-79.
- [12] 唐果,高鑫,魏寿江. LIMK与结肠癌关系的研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2020, 27(2): 252-256.
- [13] 赫慧,毕芳芳,杨清. MSLN、HE4和Ki67在高级别浆液性卵巢癌组织中的表达及意义[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(20): 3290-3294.
- [14] 刘鑫慧,毕芳芳,杨清. LIM激酶2在高级别浆液性卵巢癌组织中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(8): 1870-1872.
- [15] 马美英,张广礼,李莉. HE4、CA125及ROMA指数在早期浆液性卵巢癌诊断中的价值[J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(1): 74-76.

(收稿日期:2020-11-03)