

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.02.010

❖ 临床研究 ❖

YKL-40 与 HE4 联合 ROMA 指数鉴别卵巢肿瘤良恶性的诊断价值

岳瑞芹, 廖伟, 周新玲

(聊城市第二人民医院·山东第一医科大学附属聊城二院妇科, 山东 聊城 252600)

【摘要】目的: 探讨血清人类软骨糖蛋白 39 (YKL-40)、附睾蛋白 4 (HE4)、卵巢癌风险预测指数 (ROMA) 诊断卵巢肿瘤良恶性的临床价值。**方法:** 100 例卵巢癌患者设为恶性组, 100 例卵巢良性肿瘤患者设为良性组; 检测并对比两组患者的血清 YKL-40、HE4 水平、ROMA 指数; 分析不同病理学分期 (FIGO) 的卵巢癌患者 YKL-40、HE4、ROMA 指数差异, 并以病理学结果作为判断金标准计算各项指标单独或联合应用鉴别诊断卵巢肿瘤良恶性的价值。**结果:** 恶性组患者的 YKL-40、HE4、ROMA 指数均高于良性组 ($P < 0.05$); I 期和 II 期 (FIGO 分期) 的卵巢癌患者的 YKL-40、HE4、ROMA 指数均低于 III 期和 IV 期 (FIGO 分期) ($P < 0.05$); YKL-40、HE4、ROMA 指数诊断卵巢癌与卵巢良性疾病的灵敏度分别为 42.00%、47.00%、66.00%, 特异度分别为 93.00%、83.00%、77.00%; YKL-40 + HE4 + ROMA 指数三者联合诊断卵巢癌与卵巢良性疾病的灵敏度为 89.00%, 特异度为 86.00%。**结论:** YKL-40、HE4、ROMA 指数三者联合诊断卵巢癌与卵巢良性疾病的灵敏度高于三者单独检测, 具有较高的临床价值。

【关键词】 卵巢肿瘤; 人类软骨糖蛋白 39; 附睾蛋白 4; 风险预测指数; 诊断; 良恶性

【中图分类号】 R737.31 **【文献标志码】** A

Diagnostic value of YKL-40 and HE4 combined with ROMA index in differential diagnosis of ovarian tumor properties

YUE Rui-qin, LIAO Wei, ZHOU Xin-ling

(Department of Gynecology, the Second People's Hospital of Liaocheng, Liaocheng Second Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Liaocheng 252600, Shandong, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the value of serum human cartilage glycoprotein 39 (YKL-40), epididymal protein 4 (HE4) and ovarian cancer risk prediction index (ROMA) in differential diagnosis of ovarian tumor properties. **Methods:** 100 ovarian cancer patients were set as malignant group, and 100 ovarian benign tumor patients were set as benign group. The serum YKL-40, HE4 levels and the ROMA index of the two groups of patients were detected and compared. The difference of YKL-40, HE4, and ROMA indexes in ovarian cancer patients with FIGO were analyzed, and the pathological results were used as the gold standard to calculate the value of each index used alone or in combination in the differential diagnosis of benign and malignant ovarian cancer. **Results:** The YKL-40, HE4 and ROMA indexes of the malignant group were higher than those of the benign group ($P < 0.05$). The YKL-40, HE4 and ROMA indexes of ovarian cancer patients with stage I and II (FIGO stage) were lower than those in stage III and IV (FIGO staging) ($P < 0.05$). YKL-40 had a sensitivity of 42.00% and a specificity of 93.00% in the differential diagnosis of ovarian cancer and ovarian benign diseases, the sensitivity of HE4 in the differential diagnosis of ovarian cancer and ovarian benign diseases was 47.00%, specificity was 83.00%. ROMA index had a sensitivity of 66.00% and a specificity of 77.00% in the differential diagnosis of ovarian cancer and ovarian benign diseases, the sensitivity of YKL-40 + HE4 + ROMA index in the differential diagnosis of ovarian cancer and ovarian benign diseases was 89.00%, specificity was 86.00%. **Conclusion:** YKL-40 and HE4 combined with ROMA index in the differential diagnosis of ovarian cancer and ovarian benign diseases is higher than that of the three alone, and it has high clinical value.

【Key words】 Ovarian tumor; Human cartilage glycoprotein 39; Epididymis protein 4; Ovarian cancer risk prediction index; Diagnosis; Benign and malignant

卵巢肿瘤在妇科临床工作中比较常见, B 超等影像学检测即可发现肿瘤病灶, 但不能判断肿瘤良

性或恶性, 需要取卵巢肿瘤组织进行病理检查以判断肿瘤性质。病理检查是目前临床判断肿瘤性质的

金标准,但病理检查取材创伤较大,出结果周期较长,患者的接受度往往不高^[1]。糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125,CA125)是临床应用广泛的肿瘤标志物,在卵巢癌的诊断中的敏感性高,但特异性低^[2]。临床上一直致力于寻找特异度、灵敏度均较高的血清标志物。

人类软骨糖蛋白 39(human cartilage glycoprotein-39,YKL-40)是壳质酶家族的分泌型糖蛋白,临床常将其作为风湿性关节炎、骨关节病的标志物,血清中 YKL-40 高表达与恶性肿瘤的不良预后有关^[3]。附睾蛋白 4(human epididymis protein 4,HE4)与卵巢癌的发生、转移密切相关,但其诊断价值尚未被充分认识^[4]。卵巢癌风险预测指数(risk of ovarian malignancy algorithm,ROMA)是由血清 HE4、CA125 水平经公式计算得到的指数,在上皮细胞型卵巢癌的诊断中具有较高的特异性和敏感性^[5]。本研究拟探讨血清 YKL-40、HE4、ROMA 鉴别卵巢肿瘤良恶性的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 5 月至 2021 年 5 月聊城市第二人民医院收治的 100 例卵巢癌患者设为恶性组;100 例卵巢良性肿瘤患者设为良性组。纳入标准:(1)卵巢癌符合人民卫生出版社《妇产科学》第 8 版^[6]中的诊断标准;(2)年龄 ≤ 75 岁;(3)经过病理学检查证实为卵巢癌;(4)均未接受放化疗、免疫学治疗;(5)患者本人签署知情同意书。排除标准:(1)既往手术后复发的卵巢肿瘤患者;(2)伴有其他系统或部位的恶性肿瘤;(3)未经过病理学检查证实;(4)免疫学、风湿性相关疾病患者。本研究符合医学伦理委员会的相关要求。

恶性组中,年龄(56.2 ± 7.00)岁;病理学类型:浆液性腺癌 56 例、低分化腺癌 26 例、黏液性腺癌 18 例;国际妇产科协会(FIGO)分期:I 期 19 例、II 期 29 例、III 期 40 例、IV 期 12 例。良性组中,年龄(55.0 ± 7.8)岁;卵巢囊肿 50 例、浆液性腺瘤 26 例、黏液性腺瘤 17 例、其他 7 例。两组患者的年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

所有研究对象均于清晨抽取空腹静脉血 3 mL,以转速 3 000 r/min 离心 10min,取血清冻存于 -80 °C 冰箱备用。后续将冻存的血清标本取出,室温融化,统一采用酶联免疫吸附法检测血清 YKL-40、HE4。

(1)YKL-40 检测:预先包被的抗体为 CHI3L1

多克隆抗体。检测相抗体为 CHI3L1 多克隆抗体,经生物素标记。酶标板孔中先后加入样品、生物素标记抗体 100 μ L/孔,充分反应后,采用磷酸缓冲盐溶液(PBS)洗涤 3 次。加入过氧化物酶标记的亲激素 100 μ L/孔,混匀,室温孵育 1 h。PBS 洗涤后加底物 200 μ L/孔显色,混匀,室温避光孵育 20 min。底物在过氧化物酶的催化下转化成蓝色,并在酸的作用下转化成最终的黄色。加入终止液 50 μ L/孔,轻轻震动酶标板至显色均匀。读取 450 nm 的 OD 值,代入标准曲线计算 YKL-40 水平。

(2)HE-4 检测:同法经包被、温育、洗涤、加酶、显色、终止等步骤,以空白孔调零,在试剂盒说明书规定的波长测量各孔的吸光度 OD 值。代入标准曲线计算 HE-4 水平。检测仪器:美国 CyELIEA Instruments 公司 BIO-RAD 酶标仪。试剂盒均购自罗氏公司。

1.3 判断标准

根据检测试剂盒提供的阳性判断标准:HE4 浓度 > 140 pmol/L 为阳性;YKL-40 浓度 > 59.975 ng/mL 为阳性;依据文献^[7]提供的 ROMA 指数阳性判断标准,绝经前患者 ROMA 指数 = $-12.0 + 2.38 \times \ln(\text{HE4}) + 0.0626 \times \ln(\text{CA125})$,绝经后患者 ROMA 指数 = $-8.09 + 1.04 \times \ln(\text{HE4}) + 0.732 \times \ln(\text{CA125})$ 。绝经前当 ROMA 指数 $> 11.4\%$ 为高风险,绝经后当 ROMA 指数 $> 29.9\%$ 为高风险。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。两组 YKL-40、HE4、ROMA 指数等计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料以频数表示,组间比较使用 U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的 YKL-40、HE4、ROMA 指数比较

恶性组患者的 YKL-40、HE4、ROMA 指数均高于良性组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者的 YKL-40、HE4、ROMA 指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	YKL-40 (ng/mL)	HE4 (pmol/L)	ROMA 指数 (%)
恶性组 ($n=100$)	95.94 ± 33.02	267.8 ± 76.3	38.49 ± 11.43
良性组 ($n=100$)	41.10 ± 18.64	84.1 ± 28.0	14.35 ± 6.61
t 值	14.463	22.602	18.283
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 不同 FIGO 分期的卵巢癌患者的 YKL-40、HE4、ROMA 指数比较

I 期和 II 期 (FIGO 分期) 的卵巢癌患者的 YKL-40、HE4、ROMA 指数均低于 III 期和 IV 期患者

(FIGO 分期),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同 FIGO 分期的卵巢癌患者的 YKL-40、HE4、ROMA 指数比较($\bar{x} \pm s$)

FIGO 分期	YKL-40(ng/mL)	HE4(pmol/L)	ROMA 指数(%)
I 期 + II 期($n = 48$)	87.30 \pm 27.84	241.8 \pm 58.0	32.74 \pm 8.94
III 期 + IV 期($n = 52$)	108.37 \pm 32.28	305.21 \pm 74.9	46.76 \pm 11.28
t 值	-3.485	-4.767	-6.922
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 YKL-40、HE4、ROMA 指数单独及联合应用鉴别诊断良恶性卵巢疾病的价值

YKL-40、HE4、ROMA 指数鉴别诊断卵巢癌与卵巢良性疾病的灵敏度分别为 42.00%、47.00%、66.00%，特异度分别为 93.00%、83.00%、77.00%；YKL-40 + HE4 + ROMA 指数鉴别诊断卵巢癌与卵巢良性疾病的灵敏度为 89.00%、特异度为 86.00%，均高于三者单独检测。见表 3。

表 3 YKL-40、HE4、ROMA 指数单独及三者联合应用鉴别诊断卵巢肿瘤良恶性的价值

指标	病理学		合计	灵敏度(%)	特异度(%)	漏诊率(%)	误诊率(%)
	阳性	阴性					
HE4	100	100	200	42.00	93.00	58.00	7.00
阳性	42	7	49				
阴性	58	93	151				
YKL-40	100	100	200	47.00	83.00	53.00	17.00
阳性	47	17	64				
阴性	53	83	136				
ROMA 指数	100	100	200	66.00	77.00	34.00	23.00
阳性	66	23	89				
阴性	34	77	111				
HE4 + YKL-40 + ROMA 指数	100	93	193	89.00	86.00	11.00	14.00
阳性	89	7	96				
阴性	11	86	97				

3 讨论

卵巢癌患者如得到早期诊断和治疗,其 5 年生存率较高。目前卵巢癌的诊断方法以病理学检查、影像学检查、血清肿瘤标志物检测等为主,病理学检查是临床诊断卵巢癌的金标准,但需要穿刺取样,可造成一定的创伤,存在一定的风险,且技术要求较高,一般不用于常规筛查^[8]。超声等影像学检查可提示卵巢出现肿块,但无法判断肿块性质^[9]。血清肿瘤标志物检测操作方便,但目前尚无特异性和敏感性均较好的临床指标。CA125 是研究较早的卵巢癌血清标志物,但其特异性并不理想,在卵

巢癌早期时仅部分患者 CA125 水平升高,但其在子宫内膜异位症盆腔炎、卵巢良性疾病等患者体内也可能升高^[10]。

HE4 是一种酸性小分子多肽,其生理作用目前尚不完全清楚,可能参与免疫调节、促进生殖细胞成熟^[11]。HE4 在正常生殖系统上皮细胞中不表达,但在卵巢癌组织中高表达,因此临床上常将 HE4 作为卵巢癌的诊断标志物^[12]。但也有研究^[13]认为,在卵巢癌诊断方面,HE4 比 CA125 具有更强的特异性。ROMA 指数是由 HE4 和 CA125 通过公式计算得出的指数,Prakalo 等^[14]发现,ROMA 指数在卵巢癌诊断中的应用价值大于 HE4 和 CA125。YKL-40 是一种分泌型糖蛋白,是风湿性关节炎、严重骨关节病的标志物,在结肠直肠癌、恶性胶质细胞瘤、乳腺癌和卵巢癌等患者体内高表达^[15]。血清 YKL-40 表达增高往往预示着恶性肿瘤预后不良^[16]。本研究还以病理学结果作为判断金标准,计算各项指标单独或联合应用鉴别诊断卵巢癌良恶性的价值,发现 YKL-40 鉴别诊断卵巢癌与卵巢良性疾病的灵敏度为 42.00%、特异度为 93.00%；HE4 鉴别诊断卵巢癌与卵巢良性疾病的灵敏度为 47.00%、特异度为 83.00%；ROMA 指数鉴别诊断卵巢癌与卵巢良性疾病的灵敏度为 66.00%、特异度为 77.00%；YKL-40 + HE4 + ROMA 指数鉴别诊断卵巢癌与卵巢良性疾病的灵敏度为 89.00%、特异度为 86.00%。这一结果提示,YKL-40、HE4 单独应用于鉴别诊断卵巢癌与卵巢良性疾病的灵敏度较差、特异度较高,YKL-40 + HE4 + ROMA 指数鉴别诊断卵巢癌与卵巢良性疾病的灵敏度较三项指标单独应用时具有更高的临床价值。

卵巢癌与卵巢良性疾病的鉴别诊断对后续治疗方案的确具有决定性影响,但影像学检查不能明确病灶性质,病理学检查需要做穿刺活检,不能用于前期筛查。血清标志物操作简便、结果客观,是卵巢癌早期筛查的好方法。寻找灵敏度和特异性均较好的指标是明确诊断卵巢癌的关键。本研究选择 YKL-40、HE4、ROMA 指数鉴别三种研究比较热门的肿瘤诊断指标,发现卵巢癌患者上述指标均高于正常范围,其升高水平与肿瘤分期有关。这一结果与已有的研究结论基本一致。本研究的创新之处在于初步探讨 YKL-40、HE4、ROMA 指数单独及联合应用鉴别诊断良恶性卵巢疾病的价值,发现三项指标联合诊断卵巢癌与卵巢良性疾病的价值

(下转第 194 页)