

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.23.020
文章编号: 1005-8982 (2018) 23-0091-04

SMRP、ANGPTL3 联合 ROMA 指数 诊断上皮性卵巢癌的临床分析

郑小妹, 陈曼玲

(海南医学院第一附属医院, 海南 海口 570102)

摘要: 目的 探讨血清可溶性间皮素相关蛋白 (SMRP)、血管生成素样蛋白 3 (ANGPTL3) 联合卵巢癌风险预测模型指数 (ROMA) 对上皮性卵巢癌的诊断价值。**方法** 选取该院收治的 97 例行卵巢切除术患者, 术后病理诊断确诊为上皮性卵巢癌 (47 例) 及卵巢良性疾病者 (50 例) 为研究对象, 同期选取 40 例体检健康女性为对照, 采用 ELISA 检测所有患者术前血清 SMRP、ANGPTL3 水平, 计算 ROMA 指数, 并回顾性分析 SMRP、ANGPTL3 和 ROMA 单独及联合诊断上皮性卵巢癌的准确性、敏感性及特异性。**结果** 3 组 SMRP、ANGPTL3 比较有差异 ($P < 0.05$)。上皮性卵巢癌组 SMRP 水平高于卵巢良性疾病组和对照组 ($P < 0.05$)。上皮性卵巢癌组 ANGPTL3 水平低于卵巢良性疾病组和对照组 ($P < 0.05$)。SMRP 诊断上皮性卵巢癌的符合率为 82.00%, ANGPTL3 诊断上皮性卵巢癌的符合率为 72.00%, ROMA 指数诊断上皮性卵巢癌的符合率为 90.00%; 单独 SMRP 诊断上皮性卵巢癌敏感性为 82.00%, 特异性为 95.74%, 单独 ANGPTL3 诊断上皮性卵巢癌敏感性为 72.00%, 特异性为 89.36%, 单独 ROMA 指数诊断上皮性卵巢癌敏感性为 90.00%, 特异性为 80.85%, 3 者联合诊断上皮性卵巢癌敏感性为 98.00%, 特异性为 97.87%。**结论** 血清 SMRP、ANGPTL3、ROMA 指数联合检查可为上皮性卵巢癌提供更为准确的诊断, 具有较高临床价值。

关键词: 上皮性卵巢癌; 可溶性间皮素相关蛋白; 人附睾蛋白 4; 癌胚抗原

中图分类号: R737.31

文献标识码: A

Value of serum SMRP, ANGPTL3 and ROMA index in diagnosis of epithelial ovarian cancers

Xiao-mei Zheng, Man-ling Chen

(The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570102, China)

Abstract: Objective To investigate the value of serum soluble mesothelin-related protein (SMRP), angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) index for diagnosis of epithelial ovarian cancers. **Methods** In this study, 47 cases of epithelial ovarian cancers and 50 cases of benign ovarian diseases treated in our hospital were selected as the observation group, and 40 healthy women having physical examination were selected as the control group. ELISA was used to detect serum SMRP and ANGPTL3 levels, and the ROMA index was calculated. The accuracy, sensitivity and specificity of SMRP, ANGPTL3 and ROMA in the diagnosis of epithelial ovarian cancers were retrospectively analyzed. **Results** There were significant differences in SMRP and ANGPTL3 among the epithelial ovarian cancer group, the benign ovarian disease group and the control group ($P < 0.05$). The level of SMRP in the epithelial ovarian cancer group was higher than that in the benign ovarian disease group and the control group ($P < 0.05$). The level of ANGPTL3 in the epithelial ovarian cancer group was lower than that in the benign ovarian disease group and the healthy group ($P < 0.05$). With the pathological diagnosis as the gold standard, the coincidence rate of SMRP in diagnosis of epithelial ovarian cancers was 82.00%, the coincidence rate of ANGPTL3 in diagnosis of epithelial ovarian cancers was 72.00%, and the coincidence rate

收稿日期: 2018-01-16

[通信作者] 陈曼玲, E-mail: cml666@163.com

of ROMA index for diagnosis of epithelial ovarian cancers was 90.00%. The sensitivity and specificity of SMRP in diagnosing epithelial ovarian cancers were 82.00% and 95.74% respectively. The sensitivity and specificity of ANGPTL3 in the diagnosis of epithelial ovarian cancers were 72.00% and 89.36%. The sensitivity and specificity of ROMA index in the diagnosis of epithelial ovarian cancers were 90.00% and 80.85%. The sensitivity of the combined three in the diagnosis of epithelial ovarian cancer was 98.00%, and the specificity was 97.87%. **Conclusions** The combined examination of serum SMRP, ANGPTL3 and ROMA index can provide more accurate diagnosis for epithelial ovarian cancers, and is of high clinical value.

Keywords: epithelial ovarian cancer; SMRP; ANGPTL3; ROMA

上皮性卵巢癌是临床上最为常见的女性生殖系统恶性肿瘤之一^[1]。近年来,我国上皮性卵巢癌发病率呈现上升趋势,严重威胁着我国女性的身体健康及生命安全^[2]。由于上皮性卵巢癌发病无特异性临床症状及体征,单靠临床症状及体征进行术前诊断存在一定的局限性^[3]。本研究旨在探讨血清可溶性间皮素相关蛋白(soluble mesothelin related proteins, SMRP)、血管生成素样蛋白 3(angiotensin-like protein 3, ANGPTL3)联合卵巢癌风险预测模型指数(risk of ovarian malignancy algorithm, ROMA)对上皮性卵巢癌的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 5 月-2016 年 5 月于海南医学院第一附属医院收治的 97 例行卵巢切除术患者,且术后病理诊断确诊为上皮性卵巢癌及卵巢良性疾病患者作为研究对象。47 例上皮性卵巢癌患者作为上皮性卵巢癌组,年龄 36 ~ 73 岁,平均(49.37 ± 6.52)岁。50 例卵巢良性疾病患者作为卵巢良性疾病组,其中卵巢子宫内膜异位症者 21 例,良性上皮性卵巢肿瘤者 16 例,盆腔炎性包块者 13 例;年龄 21 ~ 72 岁,平均(48.16 ± 5.47)岁。同期选取 40 例无糖尿病、高血压等病史,超声检查无乳腺包块、盆腔包块等体检健康女性作为对照组,年龄 28 ~ 67 岁,平均(48.14 ± 5.03)岁。本研究经医院伦理委员会批准进行,受试者均了解本研究,患者本人及家属签署知情同意书。

1.2 方法

术前采集患者空腹状态下静脉血 3 ml, -20℃保存待检。采用 ELISA 法检测所有患者血清中 SMRP、ANGPTL3 水平,试剂盒由上海 Bio Mart 公司提供。具体操作严格按照试剂盒使用说明书进行。利用 ROMA 分析软件计算 ROMA 指数。

1.3 参考值及阳性判断值

ANGPTL3 正常参考值为 239 ~ 785 ng/ml,

<239 ng/ml 判断为阳性; SMRP 以 <1.5 nmol/L 判断为阳性;绝经前与绝经后 ROMA 指数的临界值参考值分别为 12.4% 和 13.5%,高于临界值则判断为高风险。以术后组织病理学诊断为金标准,敏感性 = 真阳性 / (真阳性 + 假阴性) × 100%, 特异性 = 真阴性 / (真阴性 + 假阳性) × 100%, 阳性预测值 = 真阳性 / (真阳性 + 假阳性) × 100%, 阴性预测值 = 真阴性 / (真阴性 + 假阴性) × 100%。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计学软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,两两比较用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 SMRP、ANGPTL3 水平比较

上皮性卵巢癌组 SMRP 和 ANGPTL3 分别为(2.01 ± 0.42) nmol/L 和(130.25 ± 97.23) ng/ml,卵巢良性疾病组 SMRP 和 ANGPTL3 分别为(1.24 ± 0.25) nmol/L 和(398.56 ± 123.27) ng/ml,对照组 SMRP 和 ANGPTL3 分别为(1.16 ± 0.34) nmol/L 和(388.47 ± 112.36) ng/ml。3 组 SMRP、ANGPTL3 比较,差异有统计学意义($F = 67.566$ 和 85.877 , 均 $P = 0.000$)。上皮性卵巢癌组与卵巢良性疾病组和对照组 SMRP 水平比较,差异有统计学意义($t = 11.049$ 和 10.253 , 均 $P = 0.000$);卵巢良性疾病组与对照组 SMRP 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。上皮性卵巢癌组与卵巢良性疾病组和对照组 ANGPTL3 水平比较,差异有统计学意义($t = 11.852$ 和 11.493 , 均 $P = 0.000$);卵巢良性疾病组与对照组 ANGPTL3 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 3 个指标诊断患者上皮性卵巢癌的符合率

97 例患者中患有上皮性卵巢癌 50 例,以组织病理学诊断为金标准, SMRP、ANGPTL3 及 ROMA

指数诊断上皮性卵巢癌的符合率分别为 82.00%、72.00% 和 90.00%，漏诊率分别为 18.00%、28.00% 和 10.00%，误诊率分别为 4.00%、10.00% 和 18.00%。

2.3 3 个指标单独及联合检查患者上皮性卵巢癌的诊断结果比较

单独 SMRP 诊断上皮性卵巢癌敏感性为 82.00%，

特异性为 95.74%，单独 ANGPTL3 诊断上皮性卵巢癌敏感性为 72.00%，特异性为 89.36%，单独 ROMA 指数诊断上皮性卵巢癌敏感性为 90.00%，特异性为 80.85%，3 者联合诊断上皮性卵巢癌敏感性为 98.00%，特异性为 97.87%，阳性预测值为 98.00%，阴性预测值为 97.87%。见附表。

附表 SMRP、ANGPTL3、ROMA 指数单独及联合检查上皮性卵巢癌的诊断结果比较

指标	真阳性 / 例	假阳性 / 例	真阴性 / 例	假阴性 / 例	敏感性 / %	特异性 / %	阳性预测 / %	阴性预测 / %
SMRP	41	2	45	9	82.00	95.74	95.35	83.33
ANGPTL3	36	5	42	14	72.00	89.36	87.80	75.00
ROMA 指数	45	9	38	5	90.00	80.85	83.33	88.37
3 者联合	49	1	46	1	98.00	97.87	98.00	97.87

3 讨论

上皮性卵巢癌是来源于卵巢表面生发上皮的恶性肿瘤，占卵巢肿瘤的 50% ~ 70%，死亡率占据妇科恶性肿瘤之首^[4]。上皮性卵巢癌发病早期常隐匿，缺乏典型的临床症状及体征，常因误诊及漏诊而导致患者病情恶化，上皮性卵巢癌早期即可发生转移和扩散，76% 的患者确诊时已晚期^[5]。近年来，我国上皮性卵巢癌发病率大有增长趋势，早期诊断并及时干预治疗，是目前临床亟待解决的关键问题^[6]。

寻找有效、特异的肿瘤标志物进行肿瘤的早期诊断及治疗，是目前肿瘤研究的重要热点^[7]。SMRP 是近些年来发现的一种新的卵巢肿瘤标志物^[8]。间皮素是相对分子质量大约为 40000 的细胞表面糖蛋白，正常情况下表达于体腔表面间皮细胞中，SMRP 是其异构体之一，是膜结合间皮素的一种蛋白水解产物^[9]。可从细胞表面发生脱落释放入血，在恶性间皮瘤患者血清中表达水平升高，可作为恶性间皮瘤有效诊断指标。近年来，SMRP 作为新的卵巢癌肿瘤标志物引起了国内外学者的广泛关注。ANGPTL3 是血管生成素样蛋白中的一员，是一种分泌性的糖蛋白^[10]。研究表明，ANGPTL3 与受体整合素 $\alpha\gamma\beta 3$ 发生结合可以诱导血管的生成，受体整合素 $\alpha\gamma\beta 3$ 与多种肿瘤的生长、转移、浸润关系密切，尤其与肿瘤细胞血管生成之间存在着密切联系^[11]。有研究表明 ANGPTL3 在卵巢恶性肿瘤血清中呈低表达，其表达水平低于良性卵巢肿瘤患者以及正常健康受试者，提示 ANGPTL3 可以作为一种新型卵巢肿瘤标记物应用于临床^[12]。ROMA 指数是预测上皮性卵巢癌发病风险的模型^[13]。

本研究旨在探讨血清 SMRP、ANGPTL3、ROMA 指数单独及联合对上皮性卵巢癌的诊断价值，为临床上准确诊断上皮性卵巢癌提供一定理论依据。

本研究结果表明，上皮性卵巢癌组 SMRP 水平高于卵巢良性疾病组及对照组，卵巢良性疾病组 SMRP 水平与对照组比较无差异，说明 SMRP 在上皮性卵巢癌患者血清中呈高表达，推测 SMRP 参与上皮性卵巢癌的发生，是潜在的卵巢上皮癌肿瘤标志物。同时，检测可以患者血清 SMRP 水平有助于鉴别诊断卵巢癌良性与否，与已报道研究结果一致^[14]。上皮性卵巢癌组 ANGPTL3 水平低于卵巢良性疾病组及对照组，卵巢良性疾病组与对照组 ANGPTL3 水平比较无差异，说明 ANGPTL3 在上皮性卵巢癌患者血清中呈低表达，ANGPTL3 于上皮性卵巢癌发生密切相关。3 者联合诊断上皮性卵巢癌的敏感性及特异性比单独诊断高，漏诊及误诊率少，具有较高临床价值。

综上所述，血清 SMRP、ANGPTL3 及 ROMA 指数联合检查可为上皮性卵巢癌提供更为准确的诊断，具有较高临床价值。

参 考 文 献:

- [1] 郭艳萍, 赵静. 上皮性卵巢癌的研究进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(02): 178-179.
- [2] 李小攀, 孙乔, 杨黎明, 等. 2002-2013 年上海市浦东新区居民卵巢癌发病死亡趋势分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(11): 823-826.
- [3] 宋坤, 孔北华. 上皮性卵巢癌的临床研究进展 [J]. 现代妇产科进展, 2013, 22(07): 527-533.
- [4] 周建军, 傅忠星, 王焯菁, 等. 2004 ~ 2011 年上海市卢湾区户籍人口常见妇科恶性肿瘤发病和死亡趋势分析 [J]. 中国肿瘤,

- 2016, 25(11): 854-859.
- [5] CRESS R D, CHEN Y S, MORRIS C R, et al. Characteristics of long-term survivors of epithelial ovarian cancer[J]. *Obstetrics & Gynecology*, 2015, 126(3): 491-497.
- [6] 申彦, 刘易欣. 上皮性卵巢癌的病理学新认识及早期诊断新进展 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2012, 39(04): 360-372.
- [7] SÓLÉTORMOS G, DUFFY M J, HASSAN S O A, et al. Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer: updated guidelines from the European Group on Tumor Markers[J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2016, 26(1): 43.
- [8] 刘丽萍, 吴小华, 梁红霞, 等. 血清可溶性间皮素相关肽在卵巢良恶性肿瘤鉴别诊断中的应用 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2012, 28(02): 137-139.
- [9] 贾志凌, 赵满仓, 杨永昌, 等. 血清间皮素检测上皮性卵巢癌临床价值 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2013, 27(04): 346-348.
- [10] 毛枫枫, 章佳新. 血管生成素样蛋白 3、4 在浸润性乳腺癌中的表达及临床意义 [J]. *中华乳腺病杂志 (电子版)*, 2016, 10(02): 76-81.
- [11] 张宝玉, 冯英梅, 王旭红, 等. 人血管生成素样蛋白 3 与糖尿病血管病变和血脂紊乱相关性研究 [J]. *临床医药实践*, 2014, 23(08): 565-568.
- [12] 叶聪. 联合检测血清 CA125 和 ANGPTL3 对卵巢上皮性癌诊断的临床意义 [D]. 长春: 吉林大学, 2013: 29-32.
- [13] 刘青, 董佳, 林一, 等. ROMA 值对卵巢癌发病风险预测的价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(16): 2101-2102.
- [14] 刘丽萍, 吴小华, 梁红霞, 等. 血清可溶性间皮素相关肽在卵巢良恶性肿瘤鉴别诊断中的应用 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2012, 28(02): 137-139.

(李科 编辑)