

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.15.013

文章编号: 1005-8982(2017)15-0062-06

## 常用肿瘤标志物在上皮性卵巢癌诊断中的临床价值

张曦匀, 帕提曼·米吉提, 古扎丽努尔·阿不力孜

(新疆医科大学附属肿瘤医院, 新疆 乌鲁木齐 830011)

**摘要:目的** 研究常用肿瘤标志物糖链抗原(CA125 和 CA199)、人附睾蛋白 4(HE4)、乳酸脱氢酶(LDH)单项及联合检测在上皮性卵巢癌诊断中的临床价值。**方法** 用化学发光微粒子免疫检测法和酶速率法检测 220 例上皮性卵巢癌患者、78 例卵巢上皮性交界性肿瘤患者、120 例卵巢成熟性畸胎瘤患者及 162 例卵巢子宫内膜异位症患者血清中肿瘤标志物浓度。**结果** ①上皮性卵巢癌组的 CA125、CA199、HE4 及 LDH 高于其他 3 组( $P < 0.008$ );②4 种肿瘤标志物中 HE4 诊断上皮性卵巢癌的敏感性为 73.18%, 特异性为 98.89%, 约登指数(Youden index)为 72.07%, 受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积为 0.952, 综合其他评价指标, 可得出 HE4 的诊断能力最好;③联合检测组中 CA125、CA199、HE4 及 LDH 四项联合检测诊断上皮性卵巢癌的敏感性为 97.73%, 特异性为 25.00%, ROC 曲线下面积为 0.973, 其诊断价值最高。**结论** CA125、CA199、HE4 及 LDH 4 项联合检测是诊断上皮性卵巢癌比较理想的肿瘤标志物组合, 对卵巢良恶性肿瘤的鉴别诊断具有重要临床价值。

**关键词:** 肿瘤标志物; 联合检测; 上皮性卵巢癌; 诊断

**中图分类号:** R737.31

**文献标识码:** A

## Clinical value of commonly used tumor markers in epithelial ovarian cancer diagnosis

Xi-Yun Zhang, Patiman Mijit, Guzalnur Abliz

(Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the clinical value of CA125, CA199, HE4 and LDH single and combined detection in epithelial ovarian cancer diagnosis. **Methods** Chemiluminescent microparticle immunoassay and enzyme rate assay were used to detect the serum levels of tumor markers, 220 epithelial ovarian cancer patients, 78 epithelial ovarian borderline tumor patients, 120 ovarian mature teratoma patients and 162 ovarian endometriosis patients were detected. **Results** The levels of CA125, CA199, HE4 and LDH in epithelial ovarian cancer group were significantly higher than other three groups ( $P < 0.008$ ). The sensitivity of HE4 in the diagnosis of epithelial ovarian cancer was 73.18%, the specificity was 98.89%, the Youden index was 72.07% and the area under the ROC curve was 0.952. HE4 was the best among four tumor markers when considered all evaluation indexes. The sensitivity of combined detection of CA125, CA199, HE4 and LDH was 97.73%, the specificity was 25% and the area under the ROC curve was 0.973. Combined detection of four tumor markers showed the highest diagnostic value. **Conclusions** The combined detection of CA125, CA199, HE4 and LDH is the ideal combination of tumor markers on epithelial ovarian cancer diagnosis, and has certain clinical value in benign and malignant ovarian tumors diagnosis.

**Keywords:** tumor marker; combined detection; epithelial ovarian cancer; diagnosis

卵巢癌(ovarian cancer)作为妇科常见的三大恶性肿瘤之一,病死率居首位,且其发病率有逐年增高趋势,而上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)

约占卵巢癌的 85%~90%,严重威胁着女性身心健康。卵巢癌的 5 年生存率与肿瘤分期有关,早期卵巢癌可高达 70%~90%,而晚期卵巢癌仅为 20%~30%<sup>[1]</sup>。由

收稿日期:2017-02-28

[通信作者] 古扎丽努尔·阿不力孜, E-mail: gulnr@qq.com

于卵巢癌的早期症状隐匿,缺乏有效的早期筛查手段,约 80%的患者就诊时已为晚期,故早诊断、早治疗对卵巢癌的预后具有极其重要的意义。临床上常将肿瘤标志物(tumor marker, TM)作为诊断及鉴别卵巢肿瘤良恶性的主要方法之一<sup>[2]</sup>,但肿瘤标志物单项检测的诊断价值有限,对肿瘤的筛查和辅助诊断存在一定的局限性,所以许多专家和学者都将肿瘤标志物的联合检测作为成为近年来研究的热点。本研究旨在通过对上皮性卵巢癌、卵巢上皮性交界性肿瘤、卵巢成熟性畸胎瘤及卵巢子宫内膜异位囊肿患者的糖链抗原(CA125、CA199)、人附睾蛋白 4(Human epididymis protein 4, HE4)及乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的血清浓度进行检测,探讨这 4 种常用肿瘤标志物单项及联合检测在上皮性卵巢癌诊断中的临床价值,为今后的临床工作提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2013 年 1 月 -2015 年 12 月新疆医科大学附属肿瘤医院收治的卵巢肿瘤患者作为研究对象。所选患者均为初治病例,经影像学检查提示患有卵巢肿瘤,术后由组织病理学检查(金标准)确诊分组:上皮性卵巢癌组 220 例,卵巢上皮性交界性肿瘤组 78 例,卵巢成熟性畸胎瘤组 120 例,卵巢子宫内膜异位囊肿组 162 例。其中,卵巢癌组按照病理分型:浆液性腺癌 152 例,黏液性腺癌 38 例,透明细胞癌 18 例,子宫内膜样癌 12 例。按照 FIGO 分期:Ⅰ期 33 例,Ⅱ期 40 例,Ⅲ期 99 例,Ⅳ期 35 例,分期不明 13 例。入选病例均排除妊娠和盆腔炎等妇科疾病,无其他部位肿瘤病史,无高血压病、糖尿病及肾功能异常等内科慢性病史。上皮性卵巢癌组年龄 19~77 岁,平均 45 岁,卵巢上皮性交界性肿瘤组年龄 15~77 岁,平均 42 岁,卵巢成熟性畸胎瘤组年龄 14~75 岁,平均 41 岁,卵巢子宫内膜异位囊肿组 22~68 岁,平均 41 岁,4 组患者年龄差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本采集** 4 组患者于术前 2~3 d 在空腹条件下抽取肘静脉血 5 ml,送本院检验科进行肿瘤标志物浓度检测。

**1.2.2 检测方法** 所有血液标本置于未加抗凝剂的试管中,室温下静置 30 min,低速离心机以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清并进行测定。采用化学发光微

粒子免疫检测法检测 CA125、CA199 及 HE4,采用酶速率法检测 LDH。使用正规检测仪器及原装配套试剂,操作过程严格按照标准操作说明书进行。

**1.2.3 结果判定** CA 125 $\geq$ 35 u/ml, CA 199 $\geq$ 35 u/ml, LDH $\geq$ 240 u/ml, 绝经前 HE4 $\geq$ 70 pmol/L, 绝经后 HE4 $\geq$ 140 pmol/L 判定为阳性。联合检测采用平行诊断实验即有一项检测为阳性即判定联合检测阳性。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件,肿瘤标志物浓度水平的个体差异较大,呈非正态分布,用中位数(M)和四分位数( $P_{25}, P_{75}$ )表示,多组比较用秩和检验,两两比较用 Mann-Whitney *U* 检验。诊断效能评价指标以敏感性、特异性、Youden 指数、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比、Kappa 值及 ROC 曲线下面积表示,用 *Z* 检验进行比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 4 组肿瘤标志物浓度水平

上皮性卵巢癌组 CA125、CA199、HE4 和 LDH 浓度水平均高于其他 3 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。卵巢上皮性交界性肿瘤组 HE4 浓度水平高于卵巢成熟性畸胎瘤组及卵巢子宫内膜异位囊肿组,差异有统计学意义( $P=0.000$ ),而卵巢成熟性畸胎瘤组与卵巢子宫内膜异位囊肿组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。卵巢成熟性畸胎瘤组 CA125 浓度水平低于卵巢上皮性交界性肿瘤组和卵巢子宫内膜异位囊肿组,差异有统计学意义( $P=0.000$ ),而卵巢上皮性交界性肿瘤组与卵巢子宫内膜异位囊肿组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。卵巢上皮性交界性肿瘤组、卵巢成熟性畸胎瘤组、卵巢子宫内膜异位囊肿组 3 组间比较 CA199 及 LDH 浓度水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

### 2.2 肿瘤标志物单项检测对上皮性卵巢癌的诊断价值

上皮性卵巢癌组为观察组,卵巢上皮性交界性肿瘤组、卵巢成熟性畸胎瘤组、卵巢子宫内膜异位囊肿组为对照组,将肿瘤标志物单项检测结果与组织病理学检查结果进行比较,结果显示:①真实性:CA125 和 HE4 的敏感性较高,分别为 92.73%和 73.18%;LDH 和 HE4 的特异性较高,分别为 99.17%和 98.89%;阳性似然比从高到低排序为 HE4、LDH、CA125 及 CA199,分别为 65.93、46.00、1.72 合 1.03;阴性似然

表 1 各组 CA125、CA199、HE4 和 LDH 浓度水平 [M, (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

组别	例数	CA125/(u/ml)	CA199/(u/ml)	HE4/(pmol/L)	LDH/(u/L)
上皮性卵巢癌组①	220	589.30(159.50, 1321.05)	152.61(11.29, 673.77)	343.95(121.15, 726.78)	264.31(173.90, 294.63)
卵巢上皮性交界性肿瘤组②	78	67.70(28.08, 256.20)	40.29(14.65, 109.01)	50.50(38.03, 72.30)	142.80(133.15, 165.45)
卵巢成熟性畸胎瘤组③	120	18.95(14.80, 24.48)	49.59(16.61, 154.37)	36.95(32.55, 44.55)	142.60(127.90, 155.38)
卵巢子宫内位异位囊肿组④	162	52.50(36.05, 95.68)	45.51(21.38, 92.10)	40.60(33.05, 45.85)	144.90(131.60, 160.33)
总体 H 值(P 值)		297.597(0.000) <sup>†</sup>	8.980(0.030) <sup>†</sup>	354.522(0.000) <sup>†</sup>	229.522(0.000) <sup>†</sup>

注: †P<0.05

比从低到高排序为 CA125、HE4、LDH 及 CA199, 分别为 0.16、0.27、0.62 及 0.97; HE4 的 Youden 指数最高为 72.09%, 其次是 CA125 和 LDH, 最低是 CA199 为 1.54%, 差异有统计学意义(P=0.000), 而 CA125 (38.84%) 和 LDH (37.35%) 两者比较差异无统计学意义(P>0.05)。②可靠性: Kappa 值从高到低排序为 HE4、LDH 和 CA125, 分别为 0.758、0.423 及 0.336, 与金标准诊断结果比较, 差异有统计学意义(P=0.000), CA199 的 Kappa 值与金标准诊断结果比较差异无统计学意义(P>0.05)。③收益性: 阳性预测值从高到低排序为 HE4、LDH、CA125 及 CA199, 分别为 97.58%、96.55%、51.26% 和 38.58%; 阴性预测值从高到低排序为 CA125、HE4、LDH 和 CA199, 分别为 91.21%、85.78%、72.41% 及 62.89%。④CA125、CA199、HE4 和 LDH 的 ROC 曲线下面积(A) 与完全随机情况下获得的面积(A<sub>2</sub>=0.5) 比较差异有统计学意义(P<0.05)。其中, HE4 的 ROC 曲线下面积最大为 0.952, 其次是 CA125 和 LDH, CA199 最小为 0.572, 差异有统计学意义(P=0.000), CA125 和 LDH 的 ROC 曲线下面积均为 0.873, 两者比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表 2 和图 1。

### 2.3 肿瘤标志物联合检测对上皮性卵巢癌的 diagnostic 价值

上皮性卵巢癌组为观察组, 卵巢上皮性交界性肿

瘤组、卵巢成熟性畸胎瘤组、卵巢子宫内位异位囊肿组为对照组, 将肿瘤标志物联合检测结果与组织病理学检查进行比较, 结果显示: ①4 项联合检测的敏感性优于 6 项联合检测, 3 项联合检测优于两项联合检测, 而特异性则与之相反, 其中, CA125、CA199、HE4 和 LDH 4 项联合的敏感性最高为 97.73%, 特异性最低为 25.00%。②联合检测组的 ROC 曲线下面积与完全随机情况下获得的面积比较差异有统计学意义(P<0.05), 其中, CA125、CA199、HE4 及 LDH 4 项联合的曲线下面积最大为 0.973, CA125、HE4 2 项联合的曲线下面积最小为 0.954, 差异有统计学意义(P<0.05)。见表 3 和图 2。

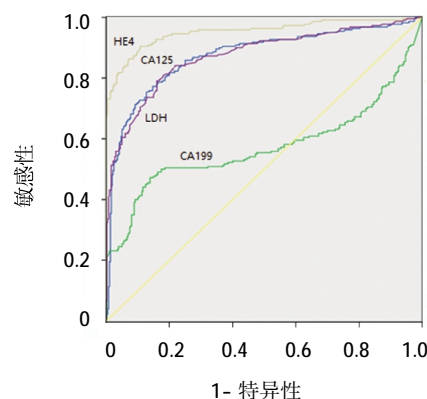


图 1 CA125、CA199、HE4、LDH 单项检测诊断上皮性卵巢癌的 ROC 曲线

表 2 CA125、CA199、HE4 和 LDH 单项检测对上皮性卵巢癌的 diagnostic 价值

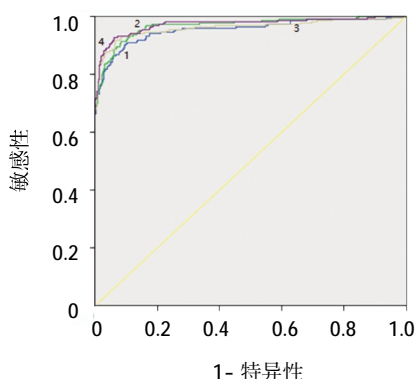
指标	上皮性卵巢癌组(220, +/-)	非上皮性卵巢癌组(360, +/-)	敏感性 / %	特异性 / %	Youden 指数 / %	阳性似然比	阴性似然比	阳性预测值 / %	阴性预测值 / %	Kappa 值 (P 值)	ROC 曲线下面积 (P 值)
CA125	204/16	194/166	92.73	46.11	38.84	1.72	0.16	51.26	91.21	0.336(0.000) <sup>1)</sup>	0.873(0.000) <sup>2)</sup>
CA199	125/95	199/161	56.82	44.72	1.54	1.03	0.97	38.58	62.89	0.014(0.717) <sup>1)</sup>	0.572(0.004) <sup>2)</sup>
HE4	161/59	4/356	73.18	98.89	72.09	65.93	0.27	97.58	85.78	0.758(0.000) <sup>1)</sup>	0.952(0.000) <sup>2)</sup>
LDH	84/136	3/357	38.18	99.17	37.35	46.00	0.62	96.55	72.41	0.423(0.000) <sup>1)</sup>	0.873(0.000) <sup>2)</sup>

注: 1) 与金标准诊断结果比较, P<0.05; 2) 与完全随机情况下获得 A<sub>2</sub>=0.5 比较, P<0.05

表 3 CA125、CA199、HE4 及 LDH 联合检测对上皮性卵巢癌的诊断价值

指标	上皮性卵巢癌组 (220,+/-)	非上皮性卵巢癌组 (360,+/-)	敏感性/ %	特异性/ %	ROC 曲线下 面积(P 值)
CA125+HE4	205/15	194/166	93.18	46.11	0.954(0.000) <sup>†</sup>
CA125+HE4+LDH	207/13	196/164	94.09	45.56	0.968(0.000) <sup>†</sup>
CA125+CA199+HE4	214/6	270/90	97.27	25.00	0.961(0.000) <sup>†</sup>
CA125+CA199+HE4+LDH	215/5	270/90	97.73	25.00	0.973(0.000) <sup>†</sup>

注:† 与完全随机情况下获得  $A_z=0.5$  比较,  $P<0.05$



1:CA125+HE4 ; 2:CA125+HE4+LDH ; 3:CA125+CA199+HE4 ; 4:CA125+CA199+HE4+LDH

图 2 CA125、CA199、HE4、LDH 联合检测  
诊断上皮性卵巢癌的 ROC 曲线

### 3 讨论

CA125 是目前临床应用最广的肿瘤标志物,不仅与胃癌、乳腺癌及肺癌等恶性肿瘤相关<sup>[3-4]</sup>,许多研究显示,在 50%~90% 的卵巢癌患者中 CA125 检测呈阳性<sup>[5]</sup>,是卵巢上皮性癌尤其是浆液性癌的首选标志物,对卵巢癌诊断和病情监测有重要价值<sup>[6]</sup>,但 CA125 对卵巢癌特异性不高,在卵巢良性、交界性肿瘤及子宫内膜异位症中亦可有 CA125 升高<sup>[7]</sup>,同时 CA125 水平还会受到月经周期、炎症及结核等诸多因素严重影响<sup>[8-9]</sup>。本研究结果显示,上皮性卵巢癌组 CA125 浓度水平高于卵巢上皮性交界性肿瘤组、卵巢成熟性畸胎瘤组和卵巢子宫内膜异位囊肿组 ( $P=0.000$ ),卵巢上皮性交界性肿瘤组和卵巢子宫内膜异位囊肿组 CA125 也有不同程度的升高,但其升高水平低于上皮性卵巢癌组。CA125 诊断上皮性卵巢癌的敏感性高达 92.73%,特异性为 46.11%,ROC 曲线下面积为 0.873,显示出较好的诊断价值 ( $P=0.000$ ),笔者的研究与国内外相关研究结果相符。本研究中 CA125 的 Kappa 值仅为 0.336,表明 CA125 对上皮性卵巢癌的诊断一致性较低 ( $P=0.000$ ),可能与 CA125

在卵巢上皮性交界性肿瘤组和卵巢子宫内膜异位囊肿组有一定程度表达有关,因此,CA125 准确诊断上皮性卵巢癌的能力仍有不足。

CA199 通常作消化道恶性肿瘤的检测指标<sup>[10]</sup>,在胰腺癌和结、直肠癌患者血清中浓度升高,近年研究发现其在卵巢癌的诊断中也有重要价值,是诊断卵巢黏液性腺癌和透明细胞癌较为理想的指标,同时在卵巢交界性、良性肿瘤以及卵巢子宫内膜异位囊肿中有也有一定程度的表达<sup>[11-12]</sup>。研究表明,上皮性卵巢癌组患者血清中 CA199 呈高表达并高于其他 3 组 ( $P<0.008$ ),而 3 组对照组间 CA199 水平比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。相关研究显示,CA199 诊断卵巢浆液性和黏液性癌的敏感性分别为 20.1%、78.2%,诊断卵巢黏液性癌优势明显<sup>[13]</sup>。本研究中,CA199 诊断上皮性卵巢癌的敏感性为 56.82%,与朱亚林等的研究结果相近<sup>[14]</sup>,但特异性仅为 44.72%,ROC 曲线下面积仅为 0.572,诊断价值较差 ( $P<0.05$ ),低于候娟娟等的研究结果<sup>[15]</sup>,这可能与上皮性卵巢组中黏液性癌及透明细胞癌样本例数较少有关,说明 CA199 单独作为上皮性卵巢癌的诊断指标价值还不高。

HE4 在上皮性卵巢癌组织中呈高表达,在肿瘤旁组织和良性肿瘤中呈低表达状态,因此 HE4 可作为区分卵巢肿瘤良、恶性的标志物,KALOGERA 等的研究也表明,HE4 对卵巢癌和其他卵巢良性疾病具有鉴别诊断的价值<sup>[16]</sup>。另外,HE4 在浆液性卵巢癌和子宫内膜样卵巢癌中的表达分别为 93% 和 100%,是诊断浆液性卵巢癌和子宫内膜样卵巢癌的一种新型肿瘤标志物<sup>[17-18]</sup>。国外文献报道,HE4 诊断卵巢癌的敏感性与 CA125 相当,而特异性更高,特别是对于早期卵巢癌的诊断具有较大潜力<sup>[19-20]</sup>。本研究显示,上皮性卵巢癌组的 HE4 血清浓度水平高于其他 3 组 ( $P=0.000$ ),HE4 诊断上皮性卵巢癌的敏感性和特异性都很高,分别为 73.18% 和 98.89%,ROC 曲线

下面积为 0.952, Kappa 值为 0.758, HE4 在上皮性卵巢癌的诊断中显示出非常高的诊断价值和诊断一致性 ( $P=0.000$ ), 笔者的研究与国内外研究结果相符<sup>[21-22]</sup>。

LDH 表达增高通常见于心肌梗死、传染性单核细胞增多症、急性肝炎及淋巴瘤等疾病, 卵巢恶性肿瘤生长时, 血清 LDH 水平随着病情进展而升高, 尤其到肿瘤晚期时升高明显<sup>[23]</sup>。近年来许多研究发现, 卵巢癌血清 LDH 水平高于卵巢良性肿瘤, 但早期卵巢癌 LDH 升高不明显, 且不同病理类型的卵巢癌之间 LDH 增高水平无明显差异, 表明 LDH 虽然有助卵巢良恶性肿瘤的鉴别, 但对卵巢癌的早期诊断及病理类型鉴别诊断意义不大<sup>[24-25]</sup>。本研究显示, 上皮性卵巢癌组 LDH 血清浓度水平高于其他 3 组 ( $P=0.000$ ), 而 3 组对照组中仅有 3 例 LDH 升高。本文中 LDH 诊断上皮性卵巢癌的敏感性只有 38.18%, 特异性高达 99.17%, 且 ROC 曲线下面积为 0.873, Kappa 值为 0.423, 显示出 LDH 对上皮性卵巢癌的诊断具有较好的诊断价值和中度诊断一致性 ( $P=0.000$ )。

本研究结果显示, CA125、CA199、HE4 及 LDH 4 项联合诊断上皮性卵巢癌的敏感性最高为 97.73%, 特异性最低为 25.00%, 这表明联合检测的敏感性随着联合项增加而提高, 同时特异性却降低。肿瘤标志物 4 项联合检测的 ROC 曲线下面积为 0.973, 高于单项检测、两项联合检测及 3 项联合检测, 这表明 CA125、CA199、HE4 及 LDH 4 项联合检测具有非常高的诊断价值。另外, 笔者也发现, 虽然 CA125、CA199、HE4 及 LDH 4 项联合的敏感性比 HE4 单项有优势, 但特异性非常低, 可能与 CA125、CA199 的假阳性率和 LDH 的假阴性率高有关, 与同类研究结果相符。

综上所述, CA125、CA199、HE4 及 LDH 在上皮性卵巢癌组中呈高水平表达, 血清浓度水平高于其他 3 组。其中, HE4 诊断上皮性卵巢癌的敏感性及特异性均较高, 且 Kappa 值  $>0.75$ , ROC 曲线下面积  $>0.9$ , 结合诊断实验的其他评价指标, 如 Youden 指数、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比及阴性似然比来进行综合评估, 可得出 HE4 诊断上皮性卵巢癌的能力最好, 其次是 LDH 和 CA125, 而 CA199 的诊断能力较差。虽然 CA125、CA199、HE4 及 LDH 四项联合诊断上皮性卵巢癌的敏感性高达 97.73%, ROC 曲线下面积高达 0.973, 体现出极高的诊断价值, 是比较理想的联合检测组合, 但要注意的是由于联合检测在提高上皮性卵巢癌诊断的敏感性的同时也

相应降低特异性, 所以临床诊断时需排除假阳性, 应用中应紧密结合临床表现, 特别是影像特点及病理组织学检查综合加以判断<sup>[26]</sup>。

#### 参 考 文 献:

- [1] HENSLEY M L. A step forward for two-step screening for ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13): 2128-2130.
- [2] 辛亚兰, 王卡娜, 何荣霞, 等. 血清肿瘤标志物在上皮性卵巢癌早期诊断中研究进展[J]. *中国妇幼保健*, 2011, 26(10): 1575-1578.
- [3] WANG G, QIN Y, ZHANG J, et al. Nipple discharge of CA15-3, CA125, CEA and TSGF as a new biomarker panel for breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(6): 9546-9565.
- [4] ZENG Y C, WU R, WANG S L, et al. Serum CA125 level predicts prognosis in patients with multiple brain metastases from non-small cell lung cancer before and after treatment of whole-brain radiotherapy[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(7): 48.
- [5] SU Z, GRAYBILL W S, ZHU Y. Detection and monitoring of ovarian cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2013(415): 341-345.
- [6] 范文勇. 血浆 CA125 在不同妇科疾病中的表达水平及其对疗效的评估价值[J]. *中国当代医药*, 2011, 18(3): 33-34.
- [7] 武春梅, 李霞莲, 李玲, 等. 联合检测肿瘤标志物在卵巢肿瘤诊断中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2014(6): 724-725.
- [8] 李洪英, 王兰. 子宫内异位症不孕患者血清 CA125 水平与术后妊娠结局的关系[J]. *河北医学*, 2014, 20(2): 195-197.
- [9] SANTULLI P, STREULI I, MELONIO I, et al. Increased serum cancer antigen-125 is a marker for severity of deep endometriosis[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015, 22(2): 275-284.
- [10] SUN Z, ZHANG N. Clinical evaluation of CEA, CA19-9, CA72-4 and CA125 in gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy[J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12(1): 397.
- [11] 秦万平, 林勃. 血清 CA125、CA199、CA153 联合检测在卵巢肿瘤中的运用[J]. *江西医学院学报*, 2006, 46(5): 79-80.
- [12] DEDE M, GUNGOR S, YENEN M C, et al. CA19-9 may have clinical significance in mature cystic teratomas of the ovary[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16(1): 186-193.
- [13] FIORETTI P, GADDUCCI A, FERDEGHINI M, et al. The concomitant determination of different serum tumor markers in epithelial ovarian cancer: relevance for monitoring the response to chemotherapy and follow up of patients[J]. *Gynecol Oncol*, 1992, 44(2): 155-160.
- [14] 朱亚林, 霍颖, 徐永居, 等. 血清 AFP、CEA、CA19-9、CA125、TS-GF 联合对卵巢癌的诊断价值[J]. *放射免疫学杂志*, 2009, 22(4): 390-391.
- [15] 候娟娟, 虎淑妍, 刘婷婷, 等. 血清肿瘤标志物在卵巢癌早期诊断中的临床价值[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(8): 1101-1104.
- [16] KALOGERA E, SCHOLLER N, POWLESS C, et al. Correlation of serum HE4 with tumor size and myometrial invasion in endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 124(2): 270-275.
- [17] 岳娟, 刘菲, 李艳红, 等. 卵巢癌早期诊断的血清肿瘤标志物研究

- 进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2015(5): 560-563.
- [18] DRAPKIN R, VON HORSTEN H H, LIN Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is over-expressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(6): 2162-2169.
- [19] GALGANO M T, HAMPTON G M, JR H F. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues[J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(6): 847-853.
- [20] LIN J, QIN J, SANGVATANAKUL V. Human epididymis protein 4 for differential diagnosis between benign gynecologic disease and ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 167(1): 81-85.
- [21] 张月萍. 人附睾蛋白 4 诊断卵巢癌的临床应用[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(1): 115-116.
- [22] ANASTASI E, GRANATO T, FALZARANO R, et al. The use of HE4, CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2013, 6(1): 44.
- [23] AWAIS G M. Serum lactic dehydrogenase levels in the diagnosis and treatment of carcinoma of the ovary[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1973, 116(8): 1053-1057.
- [24] 孙敏, 郭林. 乳酸脱氢酶水平在卵巢癌诊治中的意义[J]. *中国癌症杂志*, 2000, 10(3): 244-246.
- [25] 王敏, 张忠福, 门新华, 等. 肿瘤标记物联合检测对卵巢恶性肿瘤的诊断价值[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 1996, 12(6): 347-349.
- [26] 中华医学会检验分会, 卫生部临床检验中心, 中华检验医学杂志编辑委员会, 等. 肿瘤标志物的临床应用建议[J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(2): 103-116.