

# 卵巢癌患者血清唾液酸含量检测的价值

胡宏峰, 卢仁泉, 胡娟, 江铭磊, 郭林

复旦大学附属肿瘤医院检验科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

**[摘要]** 背景与目的: 目前临床上用于辅助诊断卵巢癌的血清标志物相对缺乏。该研究旨在探讨血清唾液酸(sialic acid, SA)含量检测在卵巢癌患者的辅助诊断、疗效监测等中的临床应用价值。方法: 采用酶法检测332例妇科恶性肿瘤患者、230例妇科良性疾病患者及194名健康对照者的血清SA含量; 同时采用化学发光法检测上述标本的血清CA125及HE4含量。结果: 妇科恶性肿瘤患者的血清SA含量为584.0(499.8, 702.5) mg/L, 明显高于妇科良性疾病组 [497.0(454.0, 559.0) mg/L] 及健康对照组 [475.0(443.8, 505.0)mg/L,  $P<0.05$ ]; 其中卵巢癌组血清SA含量最高 [675.0(582.0, 816.0) mg/L]; 血清SA联合CA125检测对卵巢恶性肿瘤的灵敏度高达95.17%, 阴性预测值为94.37%; 卵巢癌患者随访测定过程中, 血清SA含量随着病情的好转, 其浓度逐步降低。结论: 血清SA含量检测可应用于卵巢癌的早期筛查、鉴别诊断及疗效监测。

**[关键词]** 妇科肿瘤; 卵巢癌; 血清唾液酸; 酶法

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.07.011

中图分类号: R737.31 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2017)07-0588-05

**The value of serum sialic acid levels detection in ovarian cancer** HU Hongfeng, LU Renquan, HU Juan, JIANG Minglei, GUO Lin (Department of Clinical Laboratory, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)  
Correspondence to: GUO Lin E-mail: guolin500@hotmail.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** There is a lack of serum markers for the diagnosis of ovarian cancer currently. This study aimed to investigate the clinical significance of serum sialic acid (SA) levels in patients with ovarian cancer in auxiliary diagnosis and efficacy monitoring. **Methods:** Enzyme reaction method was used to analyze serum SA levels and chemiluminescence was employed to detect CA125 and HE4 in participants including 194 healthy controls, 332 patients with gynecological cancer and 230 patients with benign disease. **Results:** The serum SA levels in patients with gynecological cancer [584.0 (499.8, 702.5) mg/L] were higher than those in patients with benign disease [497.0 (454.0, 559.0) mg/L] and healthy controls [475.0 (443.8, 505.0) mg/L,  $P<0.05$ ]. The serum SA levels in patients with ovarian malignant tumors [675.0 (582.0, 816.0) mg/L] were the highest. The sensitivity of the combined detection of serum SA with CA125 for ovarian malignant tumors was up to 95.17%, and the negative predictive value was 94.37%. With the improvement of the condition, the serum concentration of SA in patients with ovarian cancer gradually decreased. **Conclusion:** The detection of serum SA can be applied to early screening, differential diagnosis and efficacy monitoring.

**[Key words]** Gynecological cancer; Ovarian cancer; Serum sialic acid; Enzyme reaction

唾液酸(sialic acid, SA)本质是神经氨酸的乙酰化衍生物, 存在于人体的各种组织细胞, 是细胞膜的重要组成成分<sup>[1]</sup>。作为糖类脂质、糖蛋白及糖肽的构成单位, 与生物体的许多生物功能相关, 参与许多重要的生理过程。随着恶性肿瘤细胞的增殖、转移、浸润及细胞黏附性降低, SA的含量有所升高<sup>[2]</sup>。

近年来, 妇科肿瘤发病率居高不下, 无论是良性还是恶性肿瘤的预先筛查及肿瘤的疗效监测, 临床均无快速便捷的标志物。有研究表明, 血清SA含量的变化与肿瘤的发生、发展及转移有着密切的关系<sup>[3]</sup>, 测定血清SA含量对于恶性肿瘤的早期筛查及疗效监测有一定的临床价值。本研究对332例妇科恶性肿瘤患者、230例妇科良性疾病患者及194名健康对照者的血清SA含

量进行测定,探索其在临床妇科肿瘤应用中的价值。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

本研究共纳入妇科恶性肿瘤患者332例。患者年龄24~83岁,其中卵巢癌145例(浆液性腺癌138例,透明细胞癌7例),宫颈鳞癌127例,子宫内腺样腺癌60例。均为复旦大学附属肿瘤医院2014年1月—2014年8月病理明确诊断的恶性肿瘤患者。妇科良性肿瘤患者230例,年龄17~83岁,其中卵巢良性肿瘤81例(成熟性畸胎瘤19例,卵巢囊肿29例,囊腺瘤33例),宫颈上皮内瘤变52例,子宫良性肿瘤97例(子宫平滑肌瘤51例,子宫内膜不典型增生12例,子宫内膜样囊肿26例,子宫肌瘤8例)。均为复旦大学附属肿瘤医院2014年1月—2014年8月病理明确诊断的良性病患者。健康对照者194名,年龄25~79岁,选取复旦大学附属肿瘤医院2014年1月—2014年8月健康体检女性人群,无心、肝、肺及肾等重要疾病,肝肾功能正常且无家族肿瘤患病史。本研究通过复旦大学附属肿瘤医院伦理审查委员会审查,所有患者均由本人或家属签署知情同意书。

### 1.2 标本来源

选取新入院未经手术及放化疗患者,静脉采血3~4 mL,2 620×g离心10 min,取上层血清立即检测或-80 °C冻存,1周内检测。

### 1.3 SA测定原理及方法

血清SA的测定采用浙江东瓯诊断产品有限公司试剂,严格按照说明书操作。在罗氏诊断产品(上海)有限公司P800全自动生化分析仪上利用酶法测定,在保证严格的质量控制下完成样品的检测。

### 1.4 统计学处理

所有结果以中位数(四分位间距, P25, P75)表示,均采用SPSS 13.0来分析。统计学方法采用非参数检验,两组数据之间比较采用Mann-Whitney *U*检验,3组数据之间比较则采

用Kruskal-Wallis检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 妇科恶性肿瘤组与妇科良性疾病组及健康对照组血清SA浓度之间的关系

妇科恶性肿瘤患者血清SA浓度为584.0(499.8, 702.5) mg/L,妇科良性组及健康对照组血清SA浓度分别为497.0(454.0, 559.0) mg/L及475.0(443.8, 505.0) mg/L,3组数据间差异均有统计学意义( $P<0.05$ ,图1)。

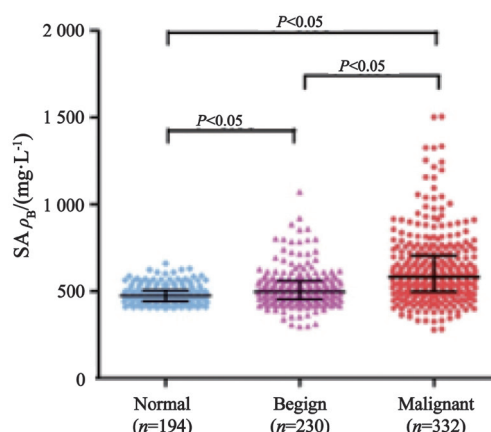


图1 妇科癌症组与对照组的血清SA浓度之间的关系

Fig. 1 The association of serum SA in gynecologic cancer group and control group

### 2.2 不同妇科癌症组间血清SA浓度之间的关系

卵巢癌组、宫颈癌组和子宫内膜癌组血清SA浓度分别为675.0(582.0, 816.0) mg/L、504.0(447.0, 602.0) mg/L和545.0(499.8, 597.0) mg/L,与健康对照组的475.0(443.8, 505.0) mg/L相比,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),其中卵巢癌组差异最为显著( $P<0.001$ ,图2)。故本研究后续实验,主要选取卵巢癌为研究对象,进一步比较分析血清SA水平在卵巢癌诊疗中的应用价值。

### 2.3 卵巢癌中各指标联合检测

在145例卵巢癌患者中,9例患者CA125水平未见升高,但SA水平却异常升高;17例患者HE4阴性,而SA为阳性。实验表明,血清

SA检测可以作为卵巢癌鉴别诊断的一个实用标志物。

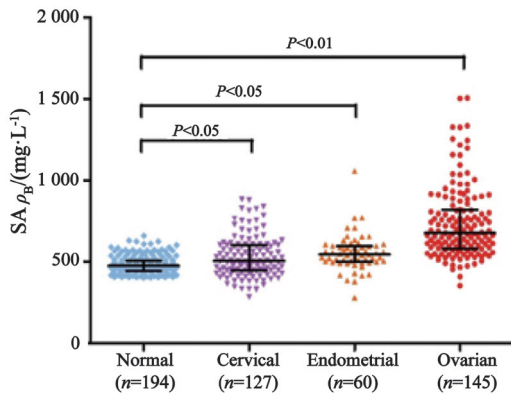


图2 卵巢癌组、宫颈癌组、子宫内膜癌组分别与对照组的血清SA浓度之间的关系

Fig. 2 The association of serum SA in ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer and normal

以卵巢癌及对照组为分析人群, 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 根据统计结果计算Youden指数, 并选择其最大的切点为临界点, 确定SA浓度小于612 mg/L为最佳临界值, 此时灵敏度为67.59%, 特异度为89.45%。

利用ROC曲线计算出SA检测结果的诊断性能分别用灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值表示, 同时计算出CA125、HE4及联合诊断的结果(表1), 血清SA诊断卵巢癌灵敏度为67.59%, 不如传统的肿瘤标志物CA125(88.28%)及HE4(80.69%), 但其联合CA125的灵敏度为95.17%, 高于单独使用CA125。因此SA联合CA125对于诊断卵巢癌有临床价值。

表1 卵巢癌组SA诊断特性及联合诊断

Tab. 1 Combined diagnosis of serum SA in ovarian cancer				
Serum marker	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
SA	67.59%	89.46%	77.17%	74.10%
CA125	88.28%	81.46%	71.51%	92.95%
HE4	80.69%	93.82%	87.31%	90.21%
SA+CA125	95.17%	73.09%	65.09%	94.37%
SA+HE4	93.10%	82.55%	73.77%	92.28%
CA125+HE4	91.03%	78.91%	69.47%	94.35%

## 2.4 卵巢癌患者的血清SA水平与病理特征之间关系分析

将卵巢癌患者组按年龄、肿瘤分期及淋巴结转移进行分组, 比较亚组间血清SA浓度间是否存在差异(表2)。肿瘤分期及淋巴结转移对卵巢癌患者血清SA浓度的影响见图3、4。

表2 卵巢癌患者血清SA浓度与病理特征之间关系

Tab. 2 The association of serum SA and clinicopathological characteristics				
Item	N	SA ρB/(mg·L <sup>-1</sup> )	Positive [n(%)]	P value
Age/year				>0.05
< 50	47	666.0 (570.0, 851.0)	31 (65.9)	
≥50	98	672.0 (585.0, 815.0)	67 (68.3)	
Stage				<0.05
I + II	44	641.0 (583.0, 742.0)	29 (65.9)	
III + IV	101	719.0 (584.0, 892.0)	69 (68.3)	
Lymph node metastasis				<0.05
Yes	83	783.0 (682.0, 921.0)	69 (83.1)	
No	62	598.0 (549.0, 651.0)	29 (46.8)	

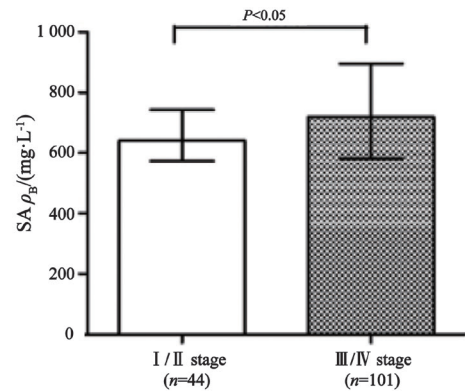


图3 卵巢癌组血清SA浓度与肿瘤分期之间的关系

Fig. 3 The association of serum SA and tumor staging

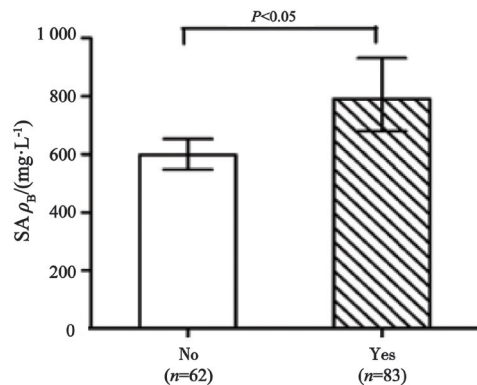


图4 卵巢癌组血清SA浓度与淋巴结转移间的关系

Fig. 4 The association of serum SA and lymph node metastasis

## 2.5 SA浓度对卵巢癌的疗效监测

经手术治疗, 本研究的30例卵巢癌患者中, 29例患者(96.7%)术后血清SA浓度低于术前, 其中编号为10的患者术后血清SA浓度升高, 查其病史发现术后病情恶化, 其余29例患

者术后病情好转(图5)。本研究进一步发现, 若以术后血清SA的浓度较术前测定结果降低20%及以上为手术治疗有效; 本研究中24例患者术后血清SA浓度下降达20%以上, 故其测定SA的判断准确率可达82.8%(24/29)。

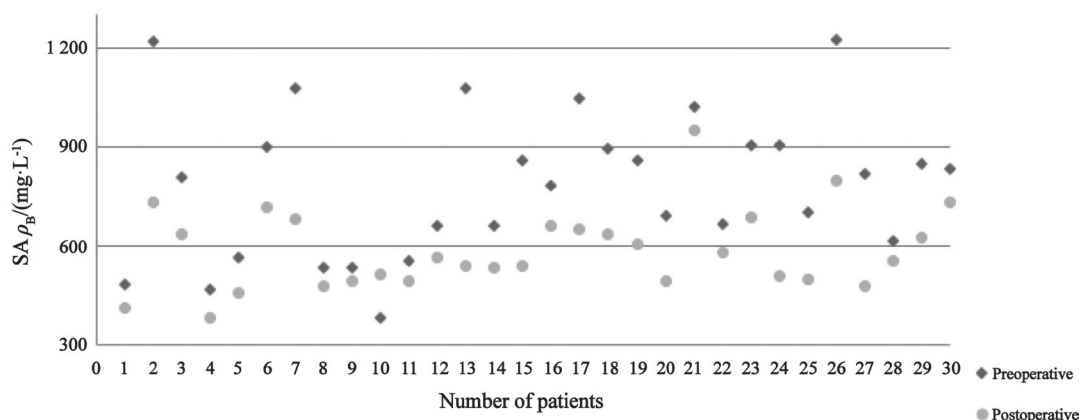


图5 卵巢癌患者手术前后SA浓度比较

Fig. 5 The comparison of serum SA in pre-and post-operative patients

The serum SA levels in patients with number 1, 8, 9, 11 and 28 decreased by less than 20% after operation, and the serum SA levels in patients with number 10 was higher than that before surgery

## 3 讨 论

卵巢癌是全球女性最常见的恶性肿瘤, 由于患者通常是在癌症晚期才被诊断出患有该病, 因此卵巢癌的死亡率一直居高不下<sup>[4]</sup>。如果能早期诊断出该病, 则患者的生存率会大大提高。近年来, 临床工作者对于SA的研究日益增多, 恶性肿瘤的发生、发展会直接影响血清SA的含量<sup>[5]</sup>。正常代谢时, 血清SA含量是稳定的, 一旦细胞发生癌变并恶性增殖时, 细胞膜上糖脂合成增加及细胞膜上糖脂转化异常, 造成脱落或分泌入血, 从而导致肿瘤患者血清SA浓度升高<sup>[6]</sup>。SA是一种广谱的肿瘤标志物, 通过早期测定血清SA含量, 能一定程度上提高卵巢癌的诊断效率<sup>[7]</sup>。

本研究通过检测妇科恶性肿瘤患者(332例)、妇科良性疾病患者(230例)及健康对照者(194名)的血清SA含量, 发现妇科癌症患者的SA水平明显高于健康对照者( $P < 0.05$ ); 其中卵巢癌患者的血清SA水平差异尤其显著( $P < 0.001$ )。目

前临床最实用的卵巢癌标志物是CA125及HE4, 而本研究的145例卵巢癌患者中9例患者CA125阴性, 但SA却异常升高; 17例患者HE4阴性, 而SA为阳性。由此可见, 血清SA检测可以作为卵巢癌鉴别诊断的一种实用标志物。

按照患者的年龄将145例卵巢癌患者分为大于等于50岁(98例)及小于50岁(47例), 统计分析得出, 卵巢癌患者的血清SA浓度与年龄无明显相关; 将患者根据淋巴结是否发生转移分为转移组(83例)和非转移组(62例), 可得出两组血清SA浓度分别为783.0(682.0, 921.0)mg/L和598.0(549.0, 651.0)mg/L, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 若将患者按照肿瘤分期分为I/II期(44例)和III/IV期(101例)两组, 则两组SA浓度分别为641.0(583.0, 742.0)mg/L和719.0(584.0, 892.0)mg/L, 同样差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 即卵巢癌患者的血清SA浓度与患者的淋巴结转移及肿瘤分期相关。

血清SA浓度诊断卵巢癌的灵敏度为67.59%, 虽不及传统的肿瘤标志物CA125和HE4高, 但是其联合CA125的诊断灵敏度却高达

95.17%。此外血清SA检测可以使用酶法在生化分析仪上检测, 检测方便快捷、重复性好, 且成本低廉, 在临床上对于卵巢癌的初筛有应用价值。本研究还检测了30例卵巢癌患者术前及术后1周血清SA浓度, 随着患者病情的好转, 血清SA浓度出现不同程度的下降, 因此血清SA检测有助于卵巢癌患者的疗效监测; 同时血清SA检测还有助于判断患者手术治疗是否有效。由于上述30例卵巢癌患者仍在随访之中, 部分患者病情趋于稳定, 其血清SA浓度也维持在术后相应水平, 剩余患者的病情发展我们还将继续跟踪随访。

综上所述, 血清SA虽然诊断灵敏度不如传统的肿瘤标志物, 但其快速的检测方法及低廉的检测成本可适用于大批健康人群的卵巢癌初筛实验; 同时也可作为卵巢癌患者的疗效监测指标, 预测肿瘤的进展及评估预后。

#### [参 考 文 献]

- [1] 王懿杰, 严翠娥, 李学祥, 等. 血清唾液酸在肝癌患者诊疗中的临床应用 [J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(7): 643-647.
- [2] 王春燕, 刘 健, 贾 玫, 等. 血清唾液酸检测在妇科恶性肿瘤诊断中的评价 [J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(10): 1375-1377.
- [3] 田亚平, 齐 军, 高春芳, 等. 血清唾液酸临床应用价值和临床研究中应重视的问题 [J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(10): 880-882.
- [4] 卢仁泉, 郭 林, 沈烨红. HE4在卵巢癌诊治中的临床应用评价 [J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(9): 680-685.
- [5] FEIJOO-CARNERO C, RODRÍGUEZ-BERROCAL F J, PÁEZ DE LA CADENA M, et al. Clinical significance of preoperative serum sialic acid levels in colorectal cancer: utility in the detection of patients at high risk of tumor recurrence [J]. *Int J Biol Markers*, 2014, 19(1): 38-45.
- [6] SILLANAUKEE P, PONNIO M, JAASKELAINEN I P. Occurrence of sialic acids in healthy humans and different disorders [J]. *Eur J Clin Invest*, 1999, 29(5): 413-425.
- [7] PADLER-KARAVANI V, SONG X, YU H, et al. Cross-comparison of protein recognition of sialic acid diversity on two novel sialoglycan microarrays [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(27): 22593-22608.

(收稿日期: 2017-01-30 修回日期: 2017-03-14)