

多分子标志物在卵巢癌诊断与治疗中的研究进展

翟婧菲 王杏茶*

承德医学院附属医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i5.16547

[摘要] 卵巢癌作为女性生殖系统常见的恶性肿瘤,因其早期症状隐匿、缺乏特异性诊断指标,多数患者确诊时已处于晚期,预后较差。分子标志物在卵巢癌的早期诊断、病情监测、治疗方案选择及预后评估中发挥着关键作用。本文综述了卵巢癌常见分子标志物的分类及特性,探讨多分子标志物在诊断与治疗中的应用价值,分析联合检测的技术方法,并对未来研究方向进行展望,旨在为卵巢癌的临床诊疗提供参考。

[关键词] 卵巢癌; 分子标志物; 诊断; 治疗

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A

Research Advances in Multimolecular Markers for Ovarian Cancer Diagnosis and Treatment

Jingfei Zhai Xingcha Wang*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University

[Abstract] Ovarian cancer, a common malignant tumor of the female reproductive system, often presents with subtle early symptoms and lacks specific diagnostic markers. Consequently, most patients are diagnosed at an advanced stage with poor prognosis. Molecular biomarkers play a crucial role in the early diagnosis, disease monitoring, treatment selection, and prognosis assessment of ovarian cancer. This review categorizes and characterizes common molecular markers in ovarian cancer, explores the diagnostic and therapeutic value of multi-marker approaches, analyzes technical methods for combined testing, and outlines future research directions. It aims to provide reference for the clinical diagnosis and treatment of ovarian cancer.

[Key words] ovarian cancer; molecular markers; diagnosis; treatment

引言

卵巢癌是全球女性癌症相关死亡的主要原因之一,其发病率虽低于宫颈癌和子宫内膜癌,但病死率却居妇科恶性肿瘤首位。据统计,卵巢癌患者的5年生存率仅为47%,而早期诊断的患者5年生存率可高达90%,可见早期诊断对改善卵巢癌预后至关重要。然而,卵巢癌发病隐匿,早期无典型临床症状,传统的诊断方法如超声检查、血清CA125检测等存在灵敏度和特异性不足的问题,难以满足临床需求。随着分子生物学技术的发展,分子标志物在卵巢癌研究中的应用日益广泛。从传统的血清肿瘤标志物到新型的液体活检标志物,多分子标志物的联合检测为卵巢癌的精准诊断和个体化治疗提供了新的思路。近年来,大量研究表明,单一分子标志物的检测存在局限性,而多分子标志物的联合应用可显著提高诊断的准确性,为治疗方案的制定和疗效评估提供更可靠的依据。

1 卵巢癌常见分子标志物的分类及特性

1.1 血清肿瘤标志物

血清肿瘤标志物因其检测便捷、可重复性好,在卵巢癌的临

床诊断中应用最为广泛。其中,糖类抗原125(CA125)是目前应用最广泛的血清标志物,在卵巢癌患者中其水平显著升高,尤其在浆液性卵巢癌中阳性率可达80%以上。唐月莲等(2024)的研究发现,晚期卵巢癌患者血清CA125水平与肿瘤负荷呈正相关,且治疗后CA125水平下降幅度可作为评估疗效的重要指标。然而,CA125并非卵巢癌特异性标志物,在子宫内膜异位症、盆腔炎等良性疾病中也可升高,其特异性有待提高。除CA125外,其他血清肿瘤标志物如糖类抗原199(CA199)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原153(CA153)等也常用于卵巢癌的辅助诊断。侯纪帅等(2024)对6种肿瘤标志物的研究显示,CA125联合CA199、CEA检测可将高级别浆液性卵巢癌的诊断灵敏度提高至92.3%,显著优于单一标志物检测。此外,人附睾蛋白4(HE4)作为一种新型血清标志物,在卵巢癌诊断中表现出较高的特异性,尤其在早期卵巢癌中,HE4与CA125联合检测可弥补CA125在早期诊断中的不足。

1.2 组织学标志物

组织学标志物主要通过对卵巢癌组织样本进行检测获得,反映肿瘤细胞的生物学特性和病理特征,对卵巢癌的诊断、分型

及预后评估具有重要意义。其中, p53基因突变是卵巢癌尤其是高级别浆液性卵巢癌中最常见的分子事件, Santoro等(2024)的研究指出, p53蛋白的异常表达可作为高级别浆液性卵巢癌的特征性标志物, 其阳性表达率高达96%, 有助于病理类型的鉴别诊断。此外, BRCA1/2基因突变与卵巢癌的发生密切相关, 携带BRCA1/2突变的女性患卵巢癌的风险显著增加。关慧鑫等(2022)的研究表明, BRCA1/2不仅是卵巢癌的易感基因, 其表达状态还可作为预测卵巢癌患者对铂类化疗敏感性的重要标志物, BRCA突变型患者对铂类药物的响应率明显高于野生型患者。同时, 组织学标志物如Ki-67、VEGF等可反映肿瘤细胞的增殖活性和血管生成能力, 对评估肿瘤恶性程度和预后具有一定价值。

1.3 液体活检标志物

液体活检标志物是指通过检测血液、腹水等体液中的循环肿瘤细胞(CTCs)、循环肿瘤DNA(ctDNA)、微小RNA(miRNA)等获得的标志物, 具有无创、可重复检测等优势, 在卵巢癌的早期诊断和病情监测中展现出良好的应用前景。刘洪璐等(2018)的研究发现, 外周血中的miRNA具有稳定的表达特性, 其中miR-21、miR-155在卵巢癌患者中表达显著上调, 可作为卵巢癌早期诊断的潜在标志物, 其联合检测的灵敏度可达85%。ctDNA作为肿瘤细胞释放到血液中的DNA片段, 携带肿瘤特异性基因突变信息, 可实时反映肿瘤的分子特征。Moskov等(2025)通过深度血浆蛋白质组学研究, 筛选出由8种蛋白质组成的标志物panel, 能够有效区分卵巢良性肿瘤和恶性肿瘤, 其诊断准确性明显优于传统标志物。CTCs作为完整的肿瘤细胞, 可反映肿瘤的侵袭和转移能力, 在卵巢癌患者外周血中检测到CTCs往往提示预后不良。

1.4 其他新型标志物

随着分子生物学研究的深入, 越来越多的新型标志物被发现。长链非编码RNA(lncRNA)作为一类不编码蛋白质的RNA分子, 在卵巢癌的发生发展中发挥着重要的调控作用。陈卓静等(2024)的研究表明, lncRNA可作为竞争性内源RNA参与卵巢癌的病理过程, 其中lncRNAHOTAIR在卵巢癌组织中高表达, 与肿瘤分期、淋巴结转移密切相关, 可作为卵巢癌诊断和预后评估的新型标志物。

此外, 肿瘤干细胞标志物如CD133、ALDH1等也受到广泛关注。关慧鑫等(2022)指出, 卵巢癌肿瘤干细胞具有自我更新和多向分化能力, 其标志物的表达与卵巢癌的复发、耐药密切相关, 有望成为卵巢癌靶向治疗的新靶点。糖酵解相关生物标志物如HK2、GLUT1等在卵巢癌中异常表达, 常文龙等(2020)的研究显示, 这些标志物的检测水平可反映肿瘤细胞的代谢状态, 对卵巢癌的诊断和预后评估具有一定的临床价值。

2 多分子标志物在卵巢癌诊断中的应用

2.1 早期诊断中的联合检测价值

卵巢癌的早期诊断是改善患者预后的关键, 但由于早期症状不明显, 缺乏有效的诊断方法, 多数患者确诊时已处于晚期。传统的血清CA125检测在早期卵巢癌中的灵敏度较低, 仅为40%-60%, 难以满足早期诊断的需求。多项研究表明, 多分子标志物的

联合检测可显著提高卵巢癌早期诊断的灵敏度和特异性。吉丽盈等(2020)的研究显示, 血清CA125联合HE4检测对早期卵巢癌的诊断灵敏度可达78.6%, 特异性为90.2%, 明显高于单一CA125检测。张蕾(2020)发现, CA125、CA199、CEA、AFP四项肿瘤标志物联合检测在早期卵巢癌诊断中的阳性检出率为82.5%, 显著高于单一标志物检测。此外, 液体活检标志物与血清标志物的联合应用进一步提高了早期诊断的准确性, 白洁等(2024)的研究指出, 血清CA125+HE4联合外周血miR-21检测可将早期卵巢癌的诊断灵敏度提升至90%, 为卵巢癌的早期发现提供了新的方法。

2.2 鉴别诊断中的应用

卵巢癌的鉴别诊断主要是与卵巢良性肿瘤、子宫内膜异位症等疾病相区分, 避免误诊和过度治疗。单一标志物在鉴别诊断中存在局限性, 而多分子标志物的联合检测可提高鉴别诊断的准确性。Feduniw等(2024)的系统评价和荟萃分析显示, CA125水平在子宫内膜异位症和子宫内膜异位症相关卵巢癌的鉴别中具有一定价值, 但单独使用CA125的鉴别效能有限, 联合检测CA125与HE4可显著提高鉴别诊断的准确性, 其曲线下面积(AUC)可达0.92。侯纪帅等(2024)的研究发现, 6种肿瘤标志物(CA125、HE4、CA199、CEA、AFP、 β -HCG)的联合检测在高级别浆液性卵巢癌与卵巢良性肿瘤的鉴别诊断中, 灵敏度为91.3%, 特异性为93.5%, 明显优于单一标志物。此外, 组织学标志物如p53、WT1等在卵巢癌与其他妇科肿瘤的鉴别诊断中也具有重要作用, 有助于明确病理类型。

2.3 不同病理类型卵巢癌的诊断差异

卵巢癌包含多种病理类型, 如浆液性癌、黏液性癌、子宫内膜样癌等, 不同病理类型的卵巢癌在临床特征、治疗反应和预后方面存在显著差异, 准确的病理分型对治疗方案的选择至关重要。多分子标志物的检测可辅助不同病理类型卵巢癌的诊断。Santoro等(2024)的综述指出, 高级别浆液性卵巢癌具有独特的分子特征, p53基因突变和BRCA1/2异常表达是其重要的分子标志物, 而黏液性卵巢癌则常表现出KRAS基因突变和CEA的高表达。唐月莲等(2024)的研究发现, 不同病理类型的卵巢癌患者血清肿瘤标志物的表达存在差异, 浆液性癌患者CA125水平显著升高, 而黏液性癌患者CA199的阳性率较高。同时, 液体活检标志物如ctDNA的基因突变谱可反映不同病理类型卵巢癌的分子特征, 为精准诊断提供依据。

3 多分子标志物在卵巢癌治疗中的应用

3.1 治疗方案选择的指导作用

卵巢癌的治疗以手术联合化疗为主, 近年来靶向治疗和免疫治疗的应用逐渐广泛, 而多分子标志物的检测可指导治疗方案的个体化选择。BRCA1/2基因突变状态是卵巢癌靶向治疗选择的重要依据, 携带BRCA1/2突变的卵巢癌患者对PARP抑制剂具有较高的敏感性。李荔枝等(2021)的研究表明, BRCA1/2突变型卵巢癌患者接受PARP抑制剂治疗的客观缓解率可达70%, 显著高于野生型患者。此外, PD-L1的表达状态可指导免疫治疗的应用, PD-L1阳性表达的卵巢癌患者接受免疫检查点抑制剂治疗的疗效

更好。Bukowski等(2024)的研究指出,叶酸受体 α (FR α)在卵巢癌组织中高表达,可作为靶向治疗的新靶点,针对FR α 的抗体药物偶联物在临床试验中显示出良好的疗效,为FR α 阳性卵巢癌患者提供了新的治疗选择。多分子标志物的联合检测可更全面地评估患者的分子特征,为治疗方案的选择提供更精准的指导。

3. 2疗效评估中的应用

疗效评估是卵巢癌治疗过程中的重要环节,及时准确地评估疗效可指导治疗方案的调整,改善患者预后。传统的疗效评估方法如影像学检查存在滞后性,而多分子标志物的检测可实时反映治疗效果,为疗效评估提供早期依据。席艳等(2020)的研究发现,血清CA125和CEA水平的动态变化可作为卵巢癌化疗疗效评估的重要指标,治疗有效者CA125和CEA水平显著下降,而治疗无效者则无明显变化或升高。常文龙等(2020)的研究显示,CA125、HE4、VEGF三种标志物的联合检测在卵巢癌化疗疗效评估中的灵敏度为88.9%,特异性为91.7%,可更早地预测化疗疗效。此外,ctDNA的动态变化与卵巢癌治疗疗效密切相关,治疗有效的患者ctDNA水平迅速下降,而ctDNA持续阳性或升高往往提示治疗失败,有望成为疗效评估的新型标志物。

3. 3耐药性预测价值

卵巢癌化疗耐药是导致治疗失败和复发的主要原因,预测耐药性的发生对调整治疗方案具有重要意义。多分子标志物的检测可预测卵巢癌患者的耐药风险,为个体化治疗提供依据。李荔枝等(2021)的研究表明,ERCC1、BRCA1等基因的表达水平与卵巢癌对铂类化疗的耐药性相关,ERCC1高表达或BRCA1低表达的患者更容易产生铂类耐药,其无进展生存期明显缩短。Mackawy等(2025)的研究发现,基质金属蛋白酶1(MMP1)和基质金属蛋白酶3(MMP3)的基因变异和表达谱可作为卵巢癌耐药性预测的潜在标志物,MMP1和MMP3高表达的患者对化疗的耐药性增加,预后较差。此外,miRNA如miR-200c、miR-141等的表达异常与卵巢癌的耐药性相关,可作为耐药性预测的分子标志物,有助于早期识别耐药风险,及时调整治疗方案。

4 多分子标志物联合检测的技术方法

4. 1传统检测技术

传统的检测技术如酶联免疫吸附试验(ELISA)、放射免疫分析(RIA)、免疫组织化学(IHC)等在卵巢癌分子标志物的检测中应用广泛。ELISA具有操作简便、成本低、特异性较高等优点,常用于血清肿瘤标志物如CA125、HE4的检测,吉丽盈等(2020)的研究即采用ELISA方法检测血清CA125和HE4水平,取得了可靠的结果。IHC通过特异性抗体与组织中的标志物结合,可在组织水平上检测标志物的表达,常用于p53、Ki-67等组织学标志物的检测,在卵巢癌的病理诊断中不可或缺。然而,传统检测技术存在检测通量低、灵敏度有限等不足,难以满足多分子标志物联合检测的需求。例如,ELISA一次检测通常只能检测一种标志物,检测多种标志物需要耗费大量的样本和时间,且对低丰度标志物的检测灵敏度不足。

4. 2高通量检测技术

高通量检测技术如蛋白质芯片、基因芯片、下一代测序(NGS)等可同时检测多种分子标志物,显著提高了检测效率,在卵巢癌多分子标志物的联合检测中应用日益广泛。蛋白质芯片可同时检测血清中多种蛋白质标志物,Moskov等(2025)利用深度血浆蛋白质组学技术筛选出8种蛋白质组成的标志物panel,实现了卵巢良恶性肿瘤的有效区分,展示了高通量蛋白质检测技术的优势。NGS技术可对肿瘤组织或体液中的基因突变、基因表达等进行全面检测,Byfield等(2025)的研究表明,基于NGS的多分子标志物检测可指导晚期癌症患者的治疗选择,在卵巢癌中,NGS可同时检测BRCA1/2、KRAS、TP53等多个基因的突变状态,为靶向治疗提供依据。此外,数字PCR技术具有高灵敏度和绝对定量的特点,可用于ctDNA等低丰度标志物的检测,提高了检测的准确性。

4. 3检测技术的比较与优化

不同的检测技术在灵敏度、特异性、通量、成本等方面存在差异,在实际应用中需根据检测目的和条件进行选择。传统检测技术如ELISA和IHC操作简便、成本较低,适用于单个或少数标志物的检测,在基层医院仍具有重要的应用价值。高通量检测技术如NGS和蛋白质芯片可同时检测多种标志物,但成本较高,操作复杂,适用于科研和大型医疗机构的精准诊疗。Shahbazlou等(2024)的综述对比了表面等离子体共振(SPR)技术与传统检测技术在卵巢癌标志物检测中的应用,发现SPR技术具有高灵敏度、快速检测等优点,但其成本较高,普及度较低。为提高检测技术的性能,研究人员不断进行优化,如将传统检测技术与高通量技术结合,或开发新的检测方法,以提高检测的灵敏度、特异性和效率,降低成本,推动多分子标志物联合检测在临床中的广泛应用。

5 结语

多分子标志物在卵巢癌的诊断与治疗中发挥着越来越重要的作用,从常见的血清肿瘤标志物到新型的液体活检标志物,其分类不断丰富,特性逐渐明确。多分子标志物的联合检测显著提高了卵巢癌早期诊断的准确性,为不同病理类型的鉴别诊断提供了依据,同时在治疗方案选择、疗效评估和耐药性预测中展现出重要价值。然而,目前卵巢癌多分子标志物的研究仍存在一些問題,如部分新型标志物的临床价值有待进一步验证。

[参考文献]

- [1]唐月莲,黎钢,宋建文,等.晚期卵巢癌患者化疗方案病理类型及肿瘤标志物等指标特征与治疗复发后复发的相关性分析[J].中国妇幼保健,2024,39(9):1592-1595.
- [2]李海艳.经阴道彩超与腹部彩超联合血清肿瘤标志物对卵巢癌的诊断价值[J].中国医药指南,2020,18(26):2.
- [3]黄可,徐娟,贾雪梅.卵巢癌相关糖蛋白分子标志物及其促癌机制的研究进展[J].肿瘤学杂志,2020,26(9):5.
- [4]白洁,孙勤暖.生物分子标记物诊断早期卵巢癌的研究现状[J].现代医学与健康研究电子杂志,2024,8(2):123-126.
- [5]孙跃,谭晶,辛华.肿瘤标志物在卵巢癌诊断方面的研究

进展与应用[J].化工时刊,2020,34(6):4.

[6]韩亮.血清肿瘤标志物在卵巢癌早期诊断中的临床价值[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(13):178-179.

[7]张蕾.四项肿瘤标志物联合检测在早期卵巢癌诊断中的应用研究[J].健康大视野,2020,11(009):251.

[8]周鸣卓,张林涛,曲红梅.卵巢癌肿瘤标记物及早期诊断的研究进展[J].甘肃科技纵横,2023,52(11):78-82.

[9]刘洪璐,王熙才.外周血miRNA应用于肿瘤早期诊断的研究进展[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2018,25(02):109-117.

[10]Byfield D S,Bapat B,Becker L,et al.Biomarker Testing Approaches, Treatment Selection,and Cost of Care Among Adults With Advanced Cancer[J].JAMA network open,2025,8(7):e2519963.

[11]朱大柱,程凌利.HPV检测与肿瘤标志物检测在卵巢癌诊断中的价值[J].医学理论与实践,2023,36(19):3366-3368.

[12]岳丽娟,侯新丽,薛玲,等.肿瘤标志物联合检测在卵巢癌复发中的诊断价值[J].中国肿瘤临床与康复,2020(1):3.

[13]席艳,李泉.肿瘤标志物癌胚抗原和糖类抗原125检测在卵巢癌诊断与治疗中的应用[J].贵州医药,2020,44(11):2.

[14]侯纪帅,赵邹宇,韦艳,等.6种肿瘤标志物对高级别浆液性卵巢癌术前诊断和预后评估的价值[J].中国医师杂志,2024,26(01):36-42.

[15]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):3.

[16]Mackawy H M A,Alharbi O H,Almatroudi A,et al.Matrix Metalloproteinases 1 and 3 in Ovarian Cancer: Diagnostic and Prognostic Potential of Genetic Variants and Expression Profiling[J].Diagnostics,2025,15(12):1521.

[17]Moskov M,Lindberg H J,Lycke M,et al.Deep plasma proteomics identifies and validates an eight-protein biomarker panel that separate benign from malignant tumors in ovarian cancer[J].Communications medicine,2025,5(1):230.

[18]李荔枝,谭亚琴.卵巢癌分子标志物及靶向治疗的研究进展[J].癌症进展,2021,19(7):6.

[19]关慧鑫,韩世愈.卵巢癌肿瘤干细胞及其标志物与卵巢癌靶向治疗的研究进展[J].中国生育健康杂志,2022,33(01):90-93+97.

[20]赵萍萍.血清肿瘤标志物在卵巢癌早期诊断中的临床价值[J].中华养生保健,2020,38(6):2.

[21]刘鲁娜.4种肿瘤标志物联合检测在卵巢癌诊断中的价值[J].实用妇科内分泌杂志(电子版),2020(008):007.

[22]Santoro A,Angelico G,Travaglino A,et al.The multiple facets of ovarian high grade serous carcinoma:a review on morphological,immunohistochemical and molecular features[J].Critical reviews in oncology/hematology,2024,208104603.

[23]肖叶,陈玉群,董严,等.多种血清肿瘤标志物联合应用在卵巢癌诊断中的临床价值[J].国际检验医学杂志,2022(014):43.

[24]陈卓静,徐王昕,牛丽娜.长链非编码RNA作为竞争性内源RNA在卵巢癌中的研究进展[J].癌症进展,2024,22(17):1881-1886.

[25]商泽斌,杨天昊,刘健,等.基于生物信息学和机器学习识别与验证卵巢癌中糖酵解相关生物标志物[J].空军军医大学学报,2023,44(9):867-875.

[26]Galema A H,Neijenhuis A K L,Lauwerends J L,et al.Effects of Neoadjuvant Therapy on Tumour Target Expression of Oesophageal Cancer Tissue for NIR Fluorescence Imaging[J].Molecular imaging and biology,2024,26(6):1-10.

[27]Feduniw S,Pruc M,Ciebiaera M,et al.Current evidence on CA-125 levels in differentiation between endometriomas and endometriosis-associated ovarian cancer-A systematic review and meta-analysis[J].Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders,2024,16(3-4):154-159.

[28]陈小春.HPV联合肿瘤标志物检查在卵巢癌诊断中的价值分析[J].实用妇科内分泌电子杂志,2024,11(3):96-98.

[29]徐倩倩,何爱琴,刘雅红.多模态MRI联合肿瘤标志物预测晚期高级别浆液性卵巢癌铂类敏感性的临床研究[J].中国CT和MRI杂志,2025,23(1):140-142.

[30]华慧兰,华锋.血清肿瘤标志物检测在卵巢癌诊断中的临床价值[J].实用医技杂志,2023,30(5):374-376.

[31]Bukowski K,Rogalska A,Marczak A.Folate Receptor Alpha-A Secret Weapon in Ovarian Cancer Treatment?[J].International journal of molecular sciences,2024,25(22):

[32]Shahbazlou V S,Vandghanooni S,Dabirmanesh B,et al.Recent advances in surface plasmon resonance for the detection of ovarian cancer biomarkers: a thorough review.[J].Mikrochimica acta,2024,191(11):659.

作者简介:

翟婧菲(2000--),女,汉族,河北衡水人,硕士研究生,研究方向: 妇科肿瘤。

*通讯作者:

王杏茶(1972--),女,汉族,河北石家庄人,硕士,研究方向: 妇科良恶性肿瘤的诊断及治疗。