

• 临床检验研究论著 •

人附睾蛋白 4 在卵巢癌诊断中的临床效能评价*

陈斌鸿,李彩霞,伍启康,梁指荣,李启欣,李炜煌
(广东省佛山市第一人民医院检验科,广东佛山 528000)

摘要:目的 探讨人附睾蛋白 4(HE4)作为一项新指标在卵巢癌诊断中的临床效能。方法 采用电化学发光检测技术测定 92 例恶性卵巢癌病患者、61 例良性卵巢病患者、50 例健康对照者的血清 HE4 和 CA125 水平,将数据进行临床效能评价,包括灵敏度(Sen)、特异度(Spe)、阳性预测值(PPV%)、阴性预测值(NPV%)、诊断有效率,并对 HE4 进行 ROC 曲线分析。结果 HE4 对卵巢癌的诊断灵敏度 88.04%,特异度 88.68%,诊断有效率 87.58%,高于 CA125。HE4 和 CA125 联检对诊断卵巢癌的灵敏度、阴性预测值分别为 90.21%和 87.77%。ROC 曲线下的面积为 0.917(95%可信区间 0.865~0.970)。结论 HE4 是一种有价值的卵巢癌诊断指标,与 CA125 联检可提高对卵巢癌诊断的灵敏度和阴性预测值。

关键词:卵巢肿瘤; 人附睾蛋白 4; 糖类抗原 125
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.12.009 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2013)12-1514-02

Efficiency evaluation of serum human epididymis protein 4 assay in the diagnosis of ovarian malignancy*

Chen Binhong, Li Caixia, Wu Qikang, Liang Zhirong, Li Qixin, Li Weixuan

(Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficiency of serum human epididymis protein 4 assay in the diagnosis of ovarian malignancy. **Methods** The electrochemiluminescence technology was used to detect serum HE4 and CA125 levels in 92 patients with malignant ovarian cancer patients and 61 cases of benign ovarian patients and 50 controls. The test data obtained clinical efficiency evaluation, which mainly includes sensitivity (Sen), specific degrees (Spe), accuracy (Acc), the positive predictive value (PPV%), negative predictive value (NPV%), and finally to the receiver-operating characteristic curve (ROC) analysis of HE4. **Results** The sensitivity of HE4 in the diagnosis of ovarian cancer was 88.04% and the specific degree was 88.68%, significantly higher than CA125. The sensitivity, negative predictive value of the dual marker combination of HE4 and CA125 were 90.21% and 87.77%. AUC of HE4 was 0.917(95% confidence interval was 0.865 to 0.970). **Conclusion** HE4 might be a good tumor marker in diagnosis of ovarian cancer. The combination of CA125 and HE4 might be a suitable synergy to improve the sensitivity and negative predictive value.

Key words: ovarian neoplasms; human epididymis protein 4; carbohydrate antigen 125

卵巢癌是女性生殖系统的常见肿瘤,其发病率在女性生殖系统肿瘤中居第 3 位,死亡率却居第 1 位^[1]。临床上目前最常用的卵巢肿瘤标记物是糖类抗原 125(CA125),但 CA125 水平仅在约 50%的早期卵巢癌患者中升高,且在其他良性疾病中,如子宫内膜异位症、盆腔炎症、子宫肌腺症等也会升高^[2]。由于人附睾蛋白 4(HE4)在正常的组织中含量极低,但在卵巢癌中含量却很高,国内外有文献报道 HE4 可作为诊断卵巢癌的一项新指标。由于卵巢癌发病隐匿,早期诊断率不高,70%发现时已为中晚期,而早晚期卵巢癌预后相差很大,晚期卵巢癌 5 年生存率为 20%左右,而早期 5 年生存率可达 80%~90%,故早期诊断卵巢癌对改善患者预后非常重要^[3]。本研究通过测定卵巢癌及卵巢良性病患者血清 HE4 水平,对 HE4 进行临床效能评价,并结合 CA125,探讨其临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择佛山市第一人民医院 2012 年 5~11 月入院前未经治疗的盆腔肿物患者共 153 例,按照病理诊断分为恶性卵巢癌组和卵巢良性病变组。其中恶性卵巢癌组患者 92 例,年龄 17~73 岁,平均 47.3 岁;卵巢良性病变组患者 61 例,年龄 33~65 岁,平均 44.5 岁。健康对照组选择本院保健科体

检健康人员 50 例,年龄 15~69 岁,平均年龄 45.0 岁,无其他系统及器官的疾患和肿瘤家族史,各组平均年龄无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 仪器及试剂 罗氏 cobase 601 全自动电化学发光免疫分析仪,所有试剂、校准品、质控物为罗氏原装配套产品。

1.3 方法 所有对象均清晨空腹静脉采血 4 mL,4 000 r/min 离心 4 min 后分离血清备用,批量检测。血清 HE4、CA125 的参考值参考试剂说明书。以上两项目在诊断试验中,均以大于参考值上限为阳性,不大于参考值上限为阴性。

1.4 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件对所得的实验数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,两组间率的比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 恶性卵巢癌组血清 HE4、CA125 浓度的平均值分别为 (300.77 ± 177.33) pmol/L、 (436.46 ± 218.26) U/mL,显著高于良性卵巢病变组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);同时恶性卵巢癌组 HE4、CA125 阳性率分别为 80.04%、71.74%,也显著高于良性卵巢病变组和健康对照组,

* 基金项目:广东省佛山市医学类科技攻关项目(201208005)。 作者简介:陈斌鸿,男,副主任检验技师,主要从事临床免疫和实验室管理研究。

差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 血清 HE4、CA125 在各临床分组间的阳性率及浓度比较

组别	n	HE4		CA125	
		阳性率[n(%)]	浓度(pmol/L)	阳性例数(%)阳性率[n(%)]	浓度(pmol/L)
恶性卵巢癌组	92	81(88.04)	300.77±177.33	66(71.74)	436.46±218.26
卵巢良性病变组	61	8(13.11) [#]	42.21±17.11 [#]	12(19.67) [#]	53.00±37.65 [#]
健康对照组	50	0(0.00) [#]	19.82±13.69 [#]	0(0.00) [#]	32.82±23.39 [#]

[#]: $P<0.05$,与恶性卵巢癌组比较。

2.2 单项检测时, HE4 的灵敏度(88.04%)、特异度(86.88%)、阳性预测值(91.01%)、阴性预测值(82.81%)、诊断有效率(87.58%)等指标均高于 CA125; HE4 和 CA125 联合检测的灵敏度(90.21%)和阴性预测值(87.77%)均高于 HE4 和 CA125 单项检测,见表 2。

表 2 血清 HE4、CA125 对卵巢癌的诊断指标比较					
指标	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	诊断有效率 (%)
HE4	88.04	86.88	91.01	82.81	87.58
CA125	71.74	80.32	84.62	65.33	75.16
HE4/CA125	90.21	78.69	83.33	87.77	84.97

2.3 以组织病理学诊断为金标准,根据诊断试验的敏感性和特异性绘制 ROC 曲线。HE4 测定值在 ROC 曲线下的面积为 0.917,95%的可信区间为 0.865~0.970,根据评价判断标准,该诊断试验的价值评价为优等级。

3 讨论

目前,临床上最常用的卵巢肿瘤标记物是 CA125,但 CA125 在很多其他的良性疾病中也会升高。HE4 是最早由 Kirchhoff 等^[4]克隆于人的附睾而等以命名。HE4 首先在附睾远端的上皮中被发现,由 WAP 类型的 4 个二硫键核心(WFDC)组成,与细胞外蛋白酶抑制剂有很高的同源性,其生物功能目前尚不清楚^[5]。后有研究发现^[6-7] HE4 基因 mRNA 在卵巢癌组织高表达,癌旁组织不表达,且在肺癌、肝癌、肾癌、甲状腺癌等癌症中也未见表达。Hellstrom 等^[8]研究了卵巢癌患者及健康妇女血清中 HE4 浓度,发现大多数卵巢癌患者血清中 HE4 浓度呈显著性升高。Moore 等^[9]报道 HE4 诊断卵巢癌的敏感度最高 72.9%,其特异度为 95.0%。对于良性肿瘤和 I 期卵巢癌患者的鉴别,HE4 为最佳单用标志物,血清 HE4 与 CA125 联合检测能更有效地辨别盆腔肿物的良、恶性。

本研究结果显示,恶性卵巢癌组 HE4、CA125 浓度的平均值分别为(300.77±177.33)pmol/L、(436.46±218.26)U/mL,阳性率分别为 80.04%、71.74%,均显著高于良性卵巢病变组和健康对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),说明在恶性卵巢癌中,HE4、CA125 具有相同的诊断意义。根据各组入选病例的平均年龄可预测,女性卵巢病变的高峰期在绝经前后。从表 2 可知,HE4 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、诊断有效率等指标均高于 CA125。就单项检测而言,HE4 对卵巢癌的诊断价值优于 CA125。此外,HE4 的 ROC 曲线下面积最大值为 0.917(95%可信区间为 0.865~0.970),根据评价判断标准,该诊断试验的价值评价为优等级。HE4 和 CA125 联合检测的灵敏度(90.21%)和阴性预测值

(87.77%)均高于 HE4 和 CA125 单项检测,支持了 Moore 等^[9]的研究结论。本研究未对入组的卵巢癌病例进行病理分期,可能是 HE4 灵敏度(88.04%)比 Hellstrom 等^[8]报道的结果偏高的原因,有研究报道卵巢癌从 I~IV 期,其 HE4 阳性率呈升高趋势。另外本研究 HE4 和 CA125 联检的特异性和阳性预测值低于 HE4 和 CA125 单项检测,有研究^[10]报道与 CA125 假阳性率高有关。

综上所述,血清 HE4 水平可作为卵巢癌的一个新的肿瘤标志物,在卵巢癌的诊断上具有理想的临床应用效能,与 CA125 联检可提高对卵巢癌诊断的灵敏度和阴性预测值。

参考文献

[1] Jemal A, Tiwari R C, Murray T, et al. American Cancer Society: Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2004, 54(1): 8-29.

[2] 韩文明. HE4 和 CA125 联合检测在卵巢癌中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(14): 1757-1758.

[3] 陈静波. 人附睾蛋白 4 在卵巢 Ca 的应用研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(18): 2233-2235.

[4] Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors[J]. Biol Reprod, 1991, 45(2): 350-357.

[5] Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumor marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms[J]. Oncogene, 2002, 21(17): 2768-2773.

[6] Wang K, Gan L, Mulligan J, et al. Monitoring gene expression profile changes in ovarian carcinomas using cDNA microarray[J]. Gene, 1999, 229(1): 101-108.

[7] Schummer M, Ng WV, Bumgarner R E, et al. Comparative hybridization of an array of 21,500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinoma[J]. Gene, 1999, 238(2): 375-385.

[8] Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma [J]. Cancer Res, 2003, 63(13): 3695-3700.

[9] Morre RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(1): 40-46.

[10] 袁媛, 孙伟莉, 李卫鹏, 等. HE4 与 CA125 联检在卵巢恶性肿瘤诊断中的价值[J]. 放射免疫学杂志, 2011, 24(4): 427-429.