

• 调查报告 •

健康女性血清 HE4 和 CA125 水平及 ROMA 值的调查

杨静静, 黄 猛, 杨佳锦, 张 将, 穆 萨, 唐爱国[△]
(中南大学湘雅二医院检验科, 湖南长沙 410011)

摘要:目的 评估健康女性血清 HE4, CA125 水平及 ROMA 值, 建立相应的 95% 可信区间。方法 利用电化学发光免疫测定法检测健康女性血清 HE4 和 CA125 的水平, 计算 HE4/CA125、ROMA 值以及 HE4、CA125、HE4/CA125 和 ROMA 的 95% 可信区间, 同时分析其不同年龄组、不同绝经状态下的分布规律。结果 健康女性血清 HE4 和 CA125 及 HE4/CA125 和 ROMA 的 95% 可信区间分别为 HE4 $\leq$ 82.62 pmol/L, CA125 $\leq$ 30.91 U/mL, HE4/CA125 $\leq$ 6.49, ROMA $\leq$ 19.27。健康女性血清 HE4 水平在 60 岁以上年龄组高于其他年龄组; 50 岁以上的健康女性血清 CA125 水平明显低于 50 岁及以下的健康女性; 而 HE4/CA125 在 50 岁以上的健康女性中明显高于 50 岁以下的; 健康女性 $>50\sim60$ 岁年龄段的 ROMA 值低于 60 岁以上年龄段, 而明显高于 50 岁以下年龄段($P<0.05$)。绝经后健康女性血清 HE4 水平以及 HE4/CA125、ROMA 值高于绝经前健康女性, 而 CA125 的水平绝经后低于绝经前($P<0.05$)。HE4/CA125 与 ROMA 在绝经前健康女性组成正相关, 而在绝经后组成负相关。结论 本研究可为评估中国健康女性 HE4、CA125、ROMA 水平及建立相应的参考区间提供一个参考。

关键词: 人附睾蛋白 4; CA-125 抗原; ROMA; 电化学发光法; 卵巢癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.16.031

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)16-2129-02

Serum HE4 CA125 and ROMA level in healthy women of China

Yang Jingjing, Huang Meng, Yang Jiajin, Zhang Jiang, Mu Sa, Tang Aiguo[△]
(Department of Clinical Laboratory, the Second Xiangya Hospital Central
South University, Changsha, Hunan 410011, China.)

Abstract: Objective To assess the HE4, CA125, ROMA level and establish the corresponding 95% confidence intervals in healthy Chinese women. Methods HE4 and CA125 serum concentrations were determined in a group of healthy women in China with electrochemiluminescence immunoassay(ECLIA). Then calculated the value of HE4/CA125, ROMA and the 95% confidence intervals(CI) of HE4, CA125, HE4/CA125 and ROMA, and analyzed its distribution in different age groups and different menopausal status. Results The 95%CI were HE4 $\leq$ 82.62 pmol/L, CA125 $\leq$ 30.91 U/mL, HE4/CA125 $\leq$ 6.49 and ROMA $\leq$ 19.27. The concentration of HE4 in >60 years-old women was higher than women in other age. The concentration of CA125 in >50 years old women was lower in ≤ 50 years-old women. The HE4/CA125 in >50 years old women was higher in ≤ 50 years-old women. The ROMA value in >60 years-old women was higher than that of $>50\sim60$ years old. Women ≤ 50 years-old had a lower ROMA value than $>50\sim60$ years-old($P<0.05$). The concentration of HE4 and HE4/CA125, ROMA in postmenopausal group was higher than premenopausal group($P<0.05$). The CA125 concentration in postmenopausal group was lower than premenopausal group($P<0.05$). Conclusion The results could provide a reference to assess the HE4, CA125, ROMA level and establish the corresponding reference intervals in healthy Chinese women with electrochemiluminescence immunoassay(ECLIA).

Key words: Human Epididymis Protein 4; CA-125 antigen; Risk of Ovarian Malignancy Algorithm; electrochemiluminescence immunoassay; ovarian cancer

卵巢癌是全球范围内女性病死率最高的生殖系统恶性肿瘤之一^[1-2]。卵巢癌的病死率与疾病分期密切相关, 90% 以上 I 期检出的卵巢癌患者可通过常规治疗痊愈, 早期卵巢癌患者的 5 年生存率可达 95%, 晚期则不足 30%^[3]。卵巢癌早期诊断, 及时手术和/或化疗是非常重要的^[4-7]。卵巢癌的诊断经阴道超声检查应用较为普遍, 但是其不能准确检测出肿块是良性还是恶性。而且, 这种检查结果的解读对临床技师的经验要求很高。另一种常规检测方法是检测肿瘤标志物。目前临床应用最广泛的肿瘤标志物是 CA125, 但其特异性较低, 某些良性卵巢疾病也会导致 CA125 水平升高, 容易出现假阳性。近年来研究表明, 血清人附睾蛋白 4(HE4) 水平在卵巢癌早期诊断、良恶性盆腔肿块的鉴别和复发检测方面有较好的临床应用价值。研究表明, HE4 诊断的敏感性与 CA125 相似, 但特异性较高^[8-9]。HE4 结合 CA125 以及卵巢恶性肿瘤风险算法(ROMA)可提高卵巢癌诊断的敏感性和特异性^[10]。目前的报道主要是基于卵巢良恶性疾病, 很少见健康妇女 HE4、CA125

及 ROMA 水平的报道。本研究检测了健康女性血清中 HE4、CA125 以及 ROMA 的水平, 并建立了 HE4、CA125 和 ROMA 的 95% 可信区间。旨在评价中国健康女性 HE4、CA125 和 ROMA 的水平, 为其参考范围的建立提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象来自于 2012 年 4 月至 2013 年 1 月在本医院进行健康体检的人群。纳入对象无良性或恶性妇科疾病, 无恶性肿瘤以及肝、肾、呼吸、心血管、血液系统疾病, 最终筛选出 188 位健康女性, 年龄范围 21~81 岁, 平均(46.06 $\pm$ 14.80)岁。按经期状态分类: 绝经前 108 例, 年龄范围 21~51 岁, 平均(35.06 $\pm$ 8.68)岁; 绝经后 80 例, 年龄范围 44~81 岁, 平均(60.18 $\pm$ 8.05)岁。将患者按年龄段分为 5 组: 21~30 岁、 $>30\sim40$ 岁、 $>40\sim50$ 岁、 $>50\sim60$ 岁、 >60 岁组。

1.2 仪器与试剂 罗氏 cobas e601 电化学发光免疫分析仪, 人附睾蛋白 4 检测试剂盒(电化学发光法), 糖类抗原 125 定量测定试剂盒(电化学发光法), 标准品和质控品均由罗氏诊断产

品(上海)有限公司惠赠。

1.3 方法 采用电化学发光方法检测 HE4 和 CA125。分析前先对 HE4、CA125 进行定标和质控,结果显示均在控。体检者于早晨空腹抽取静脉血,体检者在样本采集前 3 d 保持正常的生活习惯。样本收集于 5 mL 的凝胶分离管中,室温下放置 30 min 后,然后在 3 500 r/min 离心 5 min 分离血清,血清储存储存在-80 ℃冰箱中。预测指数(PI)根据下述公式计算,绝经前:PI=-12.0+2.38×LN(HE4)+0.0626×LN(CA125);绝经后:PI=-8.09+1.04×LN(HE4)+0.732×LN(CA125);ROMA(%)=exp(PI)/[1+exp(PI)]×100,其中 LN 为自然对数,exp(PI)=e^{PI}。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行分析,组间比较用方差分析和 SNK 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 健康女性血清 HE4、CA125 浓度以及 ROMA 值 188 位健康女性血清 HE4 和 CA125 水平及 HE4/CA125 和 ROMA 值分别如下,HE4:(50.32±12.48) pmol/L,CA125:(16.54±6.55) U/mL,HE4/CA125:3.51±1.57,ROMA:8.83±4.72。其 95% 可信区间分别为 HE4≤82.62 pmol/L,CA125≤30.91 U/mL,HE4/CA125≤6.49,ROMA≤19.27。

2.2 不同年龄组患者血清 HE4 和 CA125 水平 见表 1,>60 岁组和>50~60 岁组 ROMA 值与其他各组差异均有统计学意义(P<0.05),ROMA 值在 21~30 岁、>30~40 岁组、>50~60 岁三组中的差异无统计学意义(P>0.05)。

表 1 不同年龄组 HE4 和 CA125 的浓度

年龄(岁)	n	HE4 (pmol/L)	CA125 (U/mL)	HE4/CA125	ROMA
21~30 组	39	44.52±8.01	18.62±6.85	2.72±1.09	6.02±2.53
>30~40 组	37	46.85±9.25	19.42±6.54	2.72±1.15	6.80±3.15
>40~50 组	37	46.41±9.19	17.52±6.17	2.87±0.90	7.77±4.07
>50~60 组	38	49.97±6.59	12.67±5.17 ^b	4.37±1.32 ^b	9.79±3.37
>60 组	37	64.08±16.47 ^a	14.47±5.51 ^b	4.88±1.80 ^b	13.91±5.43

^a:P<0.05,与其他 3 组比较;^b:P<0.05,与>40~50 岁组比较。

2.3 绝经前后血清 HE4、CA125 浓度的比较 绝经后血清 HE4 水平高于绝经前(*t*=-5.859,*P*<0.05);血清 CA125 水平在绝经后低于绝经前(*t*=5.370,*P*<0.05);HE4/CA125 和 ROMA 值在绝经后明显高于绝经前(*t*=-8.462、-9.231,*P*<0.05),见表 2。

表 2 绝经前后血清 HE4、CA125 浓度的比较

经期状态	n	HE4(pmol/L)	CA125(U/mL)	HE4/CA125	ROMA
绝经前	108	45.83±8.92	18.55±6.58	2.77±1.05	6.47±3.06
绝经后	80	56.34±14.08	13.83±5.46	4.51±1.61	12.03±4.70

2.4 HE4、CA125、HE4/CA125 和 ROMA 的 95% 可信区间 健康女性绝经前 HE4、CA125、HE4/CA125 和 ROMA 的 95% 可信区间分别为 HE4≤82.62 pmol/L,CA125≤36.55 U/mL,HE4/CA125≤6.49,ROMA≤21.77。绝经后 HE4、CA125、HE4/CA125 和 ROMA 的 95% 可信区间分别为 HE4≤90.76 pmol/L,CA125≤27.52 U/mL,HE4/CA125≤7.59,ROMA≤25.46。

2.5 HE4/CA125 与 ROMA 的相关性分析 HE4/CA125 与 ROMA 相关性分析示,绝经前 HE4/CA125 与 ROMA 成正相

关,相关系数 *r*=0.331(*P*=0.000)。绝经后 HE4/CA125 与 ROMA 成负相关,相关系数 *r*=-0.254(*P*=0.023)。

3 讨 论

HE4 是一个新的卵巢癌标志物,在良性妇产科疾病,卵巢癌与其他妇科恶性疾病的鉴别诊断中比 CA125 有更好特异性^[11]。ROMA 是一种评估上皮性卵巢癌风险的计算方法,预测女性盆腔肿块、卵巢囊肿等发展为上皮性卵巢癌的风险^[10]。监测血清 HE4 和 CA125 浓度同时结合 ROMA 值以及绝经状态对卵巢癌和其他妇科疾病的预防和早期诊断具有重要的意义。

目前国内外有很多关于卵巢癌和其他妇科疾病患者血清 HE4、CA125 水平的报道,但关于健康女性 HE4、CA125 的报道较少,且健康人仅仅是在其他病例分析中作为对照组,样本量比较小。Jose 等^[11]用化学发光酶免疫分析法对 65 例西班牙健康女性的检测报道健康女性血清 HE4 和 CA125 浓度的中位数分别为 HE4:54 pmol/L,CA125:15 U/mL,第 95 百分位分别为 HE4:123 pmol/L,CA125:45.7 U/mL。Amal 等^[12]分别用 ELISA 和化学发光酶免疫分析法对 30 例美国健康女性血清 HE4 和 CA125 的检测报道,健康女性血清 HE4 水平为(46.27±18.35) pmol/L,CA125 水平为(13.23±9.85) U/mL。本研究中健康女性血清 HE4 的水平为(50.32±12.48) pmol/L,CA125 的水平为(16.54±6.55) U/mL,HE4 与 CA125 的比值为 3.51±1.57,ROMA 值为 8.83±4.72。95% 可信区间分别为 HE4≤82.62 pmol/L,CA125≤30.91 U/mL,HE4/CA125≤6.49,ROMA≤19.27。本研究结果与 Jose 等^[11]和 Amal 等^[12]的报道的均不同,可能是由于检测方法、仪器、试剂的不同以及不同民族、地区、经济状况不同的人群所造成的检测结果的差异,具体的原因还有待进一步的研究。本研究结果与厂家提供的范围(HE4 的 98% 可信区间为 HE≤140 pmol/L,CA125 的 95% 可信区间为 CA125≤35 U/mL)也不相同,这可能是由于研究人群的不同所造成的。因此不同的国家和地区应该建立适合当地人群的参考范围。

目前国内外尚未见各年龄段健康女性血清 HE4 和 CA125 水平的报道。本研究通过检测各年龄组血清 HE4 和 CA125 的水平来探索了 HE4、CA125、HE4/CA125 和 ROMA 的年龄分布。月经状态对血清 HE4 和 CA125 的浓度有不同程度的影响^[13]。绝经后健康女性血清 HE4 浓度以及 HE4/CA125、ROMA 值高于绝经前健康女性,而 CA125 的浓度绝经后低于绝经前。这与 Molina 等^[14]的报道一致,但其报道绝经前健康女性 HE4、CA125、ROMA 的第 95 百分位数分别为 HE4:138.3 pmol/L,CA125:46.8 U/mL,ROMA:46.8。而绝经后的第 95 百分位数分别为 HE4:132 pmol/L,CA125:28.8 U/mL,ROMA:33.4。HE4、CA125、ROMA 水平较 Molina 等^[14]的低。CLSI C28-A3^[15]推荐的计算参考区间最低样本量为 120,由于本研究绝经前后两组样本量均不足 120,本研究计算的绝经前后两组的 95% 可信区间不能作为绝经前和绝经后女性的参考范围,但可以为建立其参考范围提供参考。

目前国内外也没有关于 HE4 与 CA125 比值及其与 ROMA 相关性的报道。本研究相关性分析示 HE4/CA125 与 ROMA 在绝经前健康女性组成正相关,而在绝经后组成负相关。监测血清 HE4 和 CA125 水平,结合 ROMA 值可提高卵巢癌诊断的敏感性和特异性,由于 ROMA 值的计算较为复杂,可以通过 HE4 与 CA125 的比值并结合绝经状态来初步估计 ROMA 的水平。

HE4 是卵巢癌的一个新的标志物,结合 CA125 水平及 ROMA 值可以提高诊断的敏感性和特异性。本研究结果可为评估健康女性血清 HE4、CA125、ROMA 水(下转第 2132 页)

2.3 健康组和肺炎-早产-黄疸-贫血组新生儿检测结果的比较 肺炎-早产-黄疸-贫血组($n=18$)血清总维生素 D 水平的均值为 20.72 ng/mL,范围:3.75~53.83 ng/mL;血清钙的均值为 2.32 mmol/L,范围:1.79~2.86 mmol/L。与健康组比较,血清总维生素 D 水平差异无统计学意义($P>0.05$),血清钙水平差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 健康组和肺炎-早产-黄疸-贫血-凝血障碍组新生儿检测结果的比较 肺炎-早产-黄疸-贫血-凝血障碍组($n=9$)血清总维生素 D 水平的均值为 19.24 ng/mL,范围:11.49~40.20 ng/mL;血清钙均值为 2.32 mmol/L,范围:2.01~2.60 mmol/L。与健康组比较,血清总维生素 D 水平差异有统计学意义($P<0.05$),血清钙水平差异无统计学意义($P<0.05$)。

2.5 健康组和肺炎-早产-黄疸-贫血-凝血障碍-低体质量组新生儿检测结果的比较 肺炎-早产-黄疸-贫血-凝血障碍-低体质量组($n=4$)血清总维生素 D 水平的均值为 9.69 ng/mL,范围:7.02~12.30 ng/mL;血清钙的均值为 2.32 mmol/L,范围:1.79~2.36 mmol/L。与健康组比较,血清总维生素 D 水平差异有统计学意义($P<0.01$),血清钙水平差异无统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

维生素 D 是一种脂溶性类固醇激素前体,主要由皮肤经光照后产生。维生素 D 本身无生物活性,必须在肝脏和肾脏经过两步连续的羟基化过程成为有生物活性的 1,25-二羟基维生素 D^[1-3]。血清中检测出来的 95% 以上的 25-羟基维生素 D 为 25-羟基维生素 D₃,而只有服用了维生素 D₂ 补充剂的患者,25-羟基维生素 D₂ 才能达到检测水平^[4-6]。维生素 D₂ 的有效性被认为较弱^[7]。维生素 D 是维持骨骼健康的主要元素。儿童期维生素 D 的严重缺乏将导致骨骼畸形,即佝偻病。

无论患肺炎的新生儿,乃至并发黄疸、贫血及凝血功能障碍的新生儿,总维生素 D 和血清钙的水平变化都不大,只有当

新生儿存在低体质量时总维生素才出现明显的变化,其水平明显低于健康新生儿,说明该类患儿存在一定程度的维生素缺乏。相反,血清钙的浓度相对稳定,并未出现明显降低的变化如果临床仅仅作血清钙的检测,即使进行补钙治疗新生儿也未必能完全吸收,直接检测新生儿血液中的总维生素 D 可有效地预防佝偻病的发生。

总维生素 D 和血清钙的水平在新生儿肺炎、早产、黄疸、贫血和凝血功能障碍等疾病中无明显差异,而血清总维生素 D 水平在伴有低出生体质的患儿中明显降低。

参考文献

[1] Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes. 2002,9(1):87-98.
[2] 李军军,丁晓春. 新生儿血清 25 羟维生素 D₃ 水平的动态变化及意义[J]. 中国儿童保健杂志,2012,20(2):130-131,148.
[3] 吴梅. 胎儿、新生儿及婴幼儿维生素 D 营养状况与日光暴露[J]. 中国儿童保健杂志,2011,19(4):341-342,345.
[4] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. N Engl J Med, 2007, 357(3):266-281.
[5] Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D₂) as a vitamin supplement[J]. Am J Clin Nutr, 2006, 84(4): 694-697.
[6] Hart GR, Furniss JL, Laurie D, et al. Measurement of vitamin D status; background, clinical use, and methodologies[J]. Clin Lab, 2006, 52(7-8):335-343.
[7] Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(11):5387-5391.

(收稿日期:2013-04-13)

(上接第 2130 页)
平及建立相应的正常参考范围提供一个参考。

参考文献

[1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2008, 62(1):10-29.
[2] Jacobs IJ, Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian Cancer[J]. Mol Cell Proteomics, 2004, 3(4): 355-366.
[3] 蔡徐山,朱晴晖. 一个有希望的卵巢癌新标志物——人附睾上皮分泌蛋白 4[J]. 检验医学, 2011, 26(12):876-882.
[4] Sandri MT, Bottari F, Franchi D, et al. Comparison of HE4, CA125 and ROMA algorithm in women with a pelvic mass; correlation with pathological outcome[J]. Gynecol Oncol, 2013, 128(2):233-238.
[5] Dunleavy R. Importance of early diagnosis in managing ovarian Cancer[J]. Nurs Times, 2006, 102(41):28-29.
[6] Chan KK, Chen CA, Nam JH, et al. The use of HE4 in the prediction of ovarian Cancer in Asian women with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2013, 128(2):239-244.
[7] Valentin L. Use of morphology to characterize and manage common adnexal masses[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2004, 18(1):71-89.
[8] Clauss A, Lilja H, Lundwall A. A locus on human chromosome 20 contains several genes expressing protease inhibitor domains with homology to whey acidic protein[J]. Biochem J, 2002, 368(Pt 1):233-242.

[9] Li J, Dowdy S, Tipton T, et al. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial Cancer management[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2009, 9(6):555-566.
[10] Moore 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.
[11] Escudero JM, Auge JM, Filella X, et al. Comparison of serum human epididymis protein 4 with Cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases[J]. Clin Chem, 2011, 57(11):1534-1544.
[12] Azzam AZ, Hashad DI, Kamel NA. Evaluation of HE4 as an extrabiomarker to CA125 to improve detection of ovarian carcinoma: is it time for a step forward[J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 288(1):167-172.
[13] Barceló B, Ayllón O, Belmonte M, et al. Proposed reference value of the CA 125 tumour marker in men. Potential applications in clinical practice[J]. Clin Biochem, 2008, 41(9):717-722.
[14] Molina R, Escudero JM, Augé JM, et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian Cancer; comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases[J]. Tumour Biol, 2011, 32(6):1087-1095.
[15] CLSI. C28-A3 Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline[S]. Wayne, PA: CLSI, 2011.

(收稿日期:2013-05-08)