

• 临床检验研究论著 •

人附睾分泌蛋白 4 与糖类抗原 125 联合测定在盆腔肿瘤诊断中的意义

郭 梅,王晓东[△],李凤焕

(中国人民解放军第二五四医院检验科,天津 300142)

摘要:目的 探讨人附睾分泌蛋白 4(HE4)与糖类抗原 125(CA125)联合测定在卵巢和子宫肿瘤的诊断价值。方法 分别采用酶联免疫吸附法和电化学发光免疫测定 112 例卵巢癌、92 例子宫癌、145 例卵巢良性病变、138 例子宫肌腺瘤以及 56 例健康女性的血清 HE4 和 CA125 水平。结果 盆腔良恶性肿瘤血清 HE4 和 CA125 水平比较,卵巢恶性肿瘤组[HE4(246.80±52.81) pmol/L, CA125(439.20±305.80) U/mL]、子宫恶性肿瘤组[HE4(196.50±38.15) pmol/L, CA125(463.80±127.60) U/mL]与对照组[HE4(19.76±16.45) pmol/L, CA125(15.67±11.19) U/mL]比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 联合检测血清 HE4 和 CA125 水平可以提高诊断盆腔肿瘤的灵敏度和准确度。

关键词:卵巢肿瘤; 子宫内膜肿瘤; 肿瘤标记,生物学; 抗原,肿瘤相关,碳水化合物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.05.006

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)05-0523-02

Significance of combined detection of human epididymal secretory protein 4 and carbohydrate antigen 125 in diagnosing pelvic tumor

Guo Mei, Wang Xiaodong[△], Li Fenghuan

(Department of Clinical Laboratory, the 254th Hospital of PLA, Tianjin 300142, China)

Abstract: Objective To investigate the value of the combined detection of serum human epididymal secretory protein 4(HE4) and carbohydrate antigen 125(CA125) in diagnosing ovarian and uterine tumor. **Methods** Serum levels of HE4 and CA125 were detected in 112 cases of ovarian cancer, 92 cases of uterine cancer, 145 cases of ovarian benign diseases, 138 cases of uterine adenomyoma and 56 cases of healthy controls by ELISA and electrochemiluminescence(ECL) immunoassay respectively. **Results** Serum levels of HE4 and CA125 were (246.80±52.81) pmol/L and (439.20±305.80) U/L in the ovarian malignant tumor group, (196.50±38.15) pmol/L and (463.80±127.60) U/mL in the uterine malignant tumor group and (19.76±16.45) pmol/L and (15.67±11.19) U/mL in the control group, the differences had statistical significance($P<0.05$). Serum levels of HE4 and CA125 before operation and in postoperative 2 weeks in the ovarian cancer group and the uterine cancer group had statistical difference ($P<0.05$). **Conclusion** The combination detection of serum HE4 and CA125 can improve the accuracy and sensitivity in the diagnosis of pelvic tumors.

Key words: ovarian neoplasms; endometrial neoplasms; tumor markers, biological; antigens, tumor-associated, carbohydrate

宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌是妇科的三大盆腔恶性肿瘤,特别是卵巢癌因发病隐匿、早期诊断率低导致其致死率极高,由于卵巢癌早期症状缺乏特异度,早期肿瘤在一般的盆腔检查时难以察觉,超过 70%~75% 的卵巢癌患者被确诊时已处于晚期且扩散,错过了最佳治疗时机。但如果能早期发现早期治疗且癌细胞仅局限于卵巢,其 5 年生存率可达 90% 以上,所以早期确诊对改善盆腔肿瘤预后非常重要。本研究旨在探讨应用人附睾分泌蛋白 4(HE4)与糖类抗原 125(CA125)联合测定探讨在卵巢和子宫肿瘤的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 1 月至 2013 年 5 月本院妇科盆腔肿物手术患者血清,根据术后病理报告将患者分为卵巢癌组(卵巢良性病变组 145 例、卵巢恶性肿瘤组 112 例)和子宫癌组(子宫良性肌腺瘤组 138 例、子宫恶性肿瘤组 92 例);另外选取同期的 56 例健康体检妇女作为对照组。分别选取卵巢癌组 52 例和子宫癌组 46 例术后 2 周按时抽血复查肿瘤标志物的患者与其术前 HE4 及 CA125 水平进行对比分析。

1.2 标本采集 采用真空负压采血管,空腹抽取肿瘤患者及健康体检者静脉血 4 mL,自然凝集半小时后 4 000 r/min 离心

15 min,分离血清。

1.3 方法 采用电化学发光法测定 CA125,用酶联免疫吸附法测定 HE4。CA125 检测仪器与试剂为罗氏 E411 电化学发光分析仪及原装试剂和质控品,HE4 试剂为 Canage 产品,酶标仪为 Labsystem MK2。

1.4 统计学处理 数据分析采用 SPSS13.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用方差分析 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 盆腔良恶性肿瘤血清 HE4 和 CA125 水平比较 见表 1。

表 1 盆腔良恶性肿瘤血清 HE4 和 CA125 水平比较

组别	n	HE4(pmol/L)	CA125(U/mL)
卵巢良性病变组	145	21.88±13.23	72.88±13.23▲
卵巢恶性肿瘤组	112	246.80±52.81▲	439.20±305.80▲
子宫良性肌腺瘤组	138	20.70±11.62	91.85±31.51▲
子宫恶性肿瘤组	92	196.50±38.15▲	463.80±127.60▲
对照组	56	19.76±16.45	15.67±11.19

▲: $P < 0.05$,与对照组比较。

2.2 各组术前及术后 2 周 HE4 和 CA125 水平比较 HE4 和 CA125 水平均有明显降低, HE4 水平比 CA125 更快回归正常水平。HE4 和 CA125 手术前后水平比较见表 2。

表 2 各组术前及术后 2 周 HE4 和 CA125 水平比较

组别	n	HE4(pmol/L)	CA125(U/mL)
卵巢癌组	术前	52	246.80±52.81▲
	术后 2 周	52	57.52±36.48
子宫癌组	术前	46	196.50±38.15▲
	术后 2 周	46	48.66±27.82
▲: P<0.05,与同组术后 2 周比较。			

3 讨 论

在众多相关卵巢癌诊断的方法中, 糖链抗原 CA125 是最早得到公认的较为理想的血清肿瘤标志物。80% 的上皮细胞性卵巢癌患者血液中 CA125 水平升高^[1], 特别是盆腔肿瘤晚期患者 CA125 的灵敏度非常高, 在手术切除以及化疗前后都有非常明显的变化, 便于观察疗效动态监测。但由于 CA125 是上皮细胞组织病理变性转化而来, 许多部位上皮组织病变都会引起 CA125 升高^[2], 容易受月经周期、盆腔炎症的影响, 几乎所有的子宫肌腺症、子宫内膜异位等良性妇科疾病 CA125 均有超过正常女性均值 3~5 倍的升高^[3], 某些消化道肿瘤和胸部肿瘤患者 CA125 也有不同程度增高, 单纯 CA125 检测器官特异性不强又缺乏盆腔肿瘤良恶性鉴别的高特异性。

HE4 首先从人附睾远端上皮细胞中被克隆获得编码基因 cDNA, 为相对分子质量 13×10^3 富含半胱氨酸的小分子弱酸性蛋白, 由 4 个二硫键核心区及 2 个由 8 个半胱氨酸组成的高度保守的乳清酸性蛋白结构域^[4], 其氨基酸序列与生殖道分泌物中的细胞外蛋白酶抑制剂相似, 是一种与精子成熟有关的蛋白酶抑制剂^[5]。另有差异蛋白研究分析显示, HE4 在 93% 的浆液性上皮卵巢癌、43% 透明细胞卵巢癌、100% 子宫内膜上皮癌患者血清高度表达^[6], 22% 的黏液性卵巢癌低表达^[7], 而在正常卵巢组织不表达^[8-9], 近 20 年来, 卵巢癌的 5 年生存率一直徘徊在较低水平, 5 年复发率高达 80%, 且复发时间主要集中在治疗期的 3 年内。与 CA125 相比, HE4 的敏感度更高、特异度更强, 尤其是在疾病初期无症状表现的阶段。疾病早期 HE4 诊断的敏感度是 82.7%, 而 CA125 却仅有 45.9%。与 CA125 仅 20% 的特异度相比, HE4 的特异度高达 99%, 当临床医生仅仅凭借 CA125 的检测结果诊断卵巢癌时, 10 位女性中可能有 8 位会被误诊。HE4 与 CA125 是相互补充的标志物, 两者联合应用, 敏感度可增加到 92%, 能将假阴性结果减少 30%, 大大增加了卵巢癌诊断的准确度。HE4 联合 CA125 检测不仅有助于盆腔良恶性肿瘤的鉴别诊断^[10], 也是评估术后疗效及有无复发的重要指标。在卵巢癌的综合治疗方法中, 手术是减轻机体肿瘤负荷的重要手段, 卵巢癌患者术后的血清 HE4 和 CA125 水平一般都较术前都有明显下降, 但 HE4 下降速度快于 CA125, 可能与两种蛋白的半衰期不同有关, 而复发性卵巢癌患者血清 HE4 水平升高较 CA125 升高早 5~8 个月^[11], 这对于监测复发调整治疗方案更具优势。

作为一种新型的肿瘤标志物, 有关 HE4 蛋白的生物学功能、其在肿瘤组织中的作用机制以及影响因素等研究还处于初期阶段^[12], 但 HE4 在妇科盆腔恶性肿瘤组织中的特异性高表达, 尤其是在卵巢癌的诊断、鉴别诊断、疗效评估、复发监测等作用正被不断发现和证实, 临床医生还可通过 HE4 联合

CA125 计算 ROMA 指数(恶性风险计算方法), 对女性盆腔肿块的上皮性卵巢癌进行风险分级, 为临床诊治带来更广阔前景^[13-18]。

参考文献

- 杨佳锦, 黄猛, 杨静静. HE4 在卵巢癌中的研究进展及临床应用 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(9): 1122-1124.
- Kerbrat P, Lhommec C, Fervers B, et al. Ovarian cancer [J]. Br J Cancer, 2001, 84(1): 18-23.
- Huibnen K, Suvitie P, Huijss J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts [J]. Br J Cancer, 2009, 100(8): 1315-1319.
- Israeli O, Goldring A, Rienstein S, et al. In silico chromosomal clustering of genes displaying altered expression patterns in ovarian cancer [J]. Cancer Genet Cytogenet, 2005, 160(1): 35-42.
- Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins [J]. Rev Reprod, 1998, 3(2): 86-95.
- Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-ledbetter, et al. The HE4(WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma [J]. Cancer Res, 2003, 63(13): 3695-3700.
- Drapkin R, Von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4(HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas [J]. Cancer Res, 2005, 65(6): 2162-2169.
- Schummer M, Ng WV, Bumgarner RE, et al. Comparative hybridization of an array of 21,500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas [J]. Gene, 1999, 238(2): 375-385.
- Bingle L, Cross SS, High AS, et al. WFDC2 (HE4): a potential role in the innate immunity of the oral cavity and respiratory tract and the development of adenocarcinomas of the lung [J]. Respir Res, 2006, 7(1): 61-64.
- Park Y, Lee JH, Hong DJ, et al. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases [J]. Clin Biochem, 2011, 44(10): 884-888.
- 王杰, 齐军, 王海, 等. 人附睾蛋白 4 与糖类抗原 125 联合检测在卵巢癌诊断中的应用价值 [J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(7): 540-543.
- 陈静波. 人附睾蛋白 4 在卵巢癌中的应用研究进展 [J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(18): 2233-2235.
- 禹夜, 林仲秋. 人附睾分泌蛋白 4 在妇科肿瘤中的研究进展 [J]. 国际妇产科学杂志, 2013, 40(3): 251-254.
- 赵灵琴, 陈曦, 陈鲁, 等. 人附睾分泌蛋白 4 和 CA125 联合检测在子宫内膜恶性肿瘤与子宫良性肿瘤鉴别诊断中的价值 [J]. 中国癌症杂志, 2012, 22(11): 820-824.
- 宋晓翠, 滕洪涛, 张建海, 等. 联合检测血清 HE4 和 CA125 在卵巢癌早期诊断及病情监测中的价值 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28(14): 2380-2382.
- 赵慧, 斯卫国. 人附睾分泌蛋白 HE4 在卵巢上皮癌诊断中的研究进展 [J]. 泰山医学院学报, 2012, 33(3): 238-240.
- 方芳, 达世俭, 湛达河, 等. 血清 HE4 鉴别诊断宫颈良恶性肿瘤的临床价值 [J]. 中国实用医药, 2011, 6(33): 120-121.
- 杨军, 杨晓玲, 刘莺燕. 联合检测血清人附睾分泌蛋白 4 和癌抗原 125 对卵巢癌的诊断价值 [J]. 临床血液学杂志: 输血与检验, 2011, 24(6): 726-728.