

## • 临床检验研究论著 •

## 血清人附睾蛋白 4 检测对卵巢癌的诊断价值研究

陈宗波<sup>1</sup>, 陈展泽<sup>2</sup>, 李国选<sup>1</sup>, 周碧芸<sup>1</sup>, 刘伟旗<sup>3</sup>, 李子萍<sup>4△</sup>

(1. 南海经济开发区人民医院检验科, 广东佛山 528237; 2. 佛山市第一人民医院, 广东佛山 528000;

3. 佛山市禅城区中心医院, 广东佛山 528031; 4. 佛山科学技术学院医学院检验系, 广东佛山 528000)

**摘要:** 目的 探讨血清人附睾蛋白 4(HE4)对卵巢癌的诊断价值。方法 采用电化学发光免疫分析法测定 91 例卵巢癌患者(卵巢癌组), 69 例良性卵巢疾病患者(良性组)及 60 例健康者(对照组)血清 HE4, 计算其受试者工作特征(ROC)曲线的曲线下面积(AUC)。结果 卵巢癌组患者血清 HE4 水平[(146.81±81.29) pmol/L]显著高于对照组[(43.16±25.64) pmol/L]及良性组[(59.86±39.87) pmol/L]( $P<0.01$ )。以血清 HE4≥140 pmol/L 为阳性界值, 血清 HE4 测定对卵巢癌诊断的敏感性为 82.4%(75/91), 特异性为 89.9%(62/69), 诊断效率为 85.6%。浆液性腺癌、子宫内膜样腺癌及其他卵巢癌患者血清 HE4 水平显著高于黏液性腺癌( $P<0.01$ )。Ⅲ、Ⅳ 期卵巢癌患者血清 HE4 水平明显高于Ⅰ、Ⅱ 期( $P<0.01$ )。结论 HE4 测定对卵巢癌的辅助诊断具有临床价值。

**关键词:** 卵巢肿瘤; 诊断; 人附睾蛋白 4

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.09.017

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2014)09-1129-03

## A study on diagnostic value of serum human epididymis protein 4 detection for ovarian cancer

Chen Zongbo<sup>1</sup>, Chen Zhanze<sup>2</sup>, Li Guoxuan<sup>1</sup>, Zhou Biyun<sup>1</sup>, Liu Weiqi<sup>3</sup>, Li Ziping<sup>4△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Nanhai Economic Development Zone, Foshan, Guangdong 528237, China; 2. the First People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangzhou 528000, China; 3. Central Hospital in Chancheng District, Foshan, Guangdong 528031, China; 4. Department of Medical Laboratory Science, Medical College, Foshan University of Science and Technology, Foshan, Guangdong 528000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the diagnostic value of serum human epididymis protein 4 (HE4) for ovarian cancer.

**Methods** Electrochemiluminescence immunoassay was employed to detect the serum HE4 of 91 patients with ovarian cancer (ovarian cancer group), 69 patients with benign ovarian disease (benign group) and 60 healthy people (control group). Area under the curve (AUC) of receiver operator characteristic (ROC) curve for HE4 was calculated. **Results** Serum HE4 level [(146.81±81.29) pmol/L] of patients in ovarian cancer group was significantly higher than those in control group [(43.16±25.64) pmol/L] and benign group [(59.86±39.87) pmol/L] ( $P<0.01$ ). Set serum HE4≥140 pmol/L as positive cutoff value, the diagnostic sensitivity of serum HE4 detection for ovarian cancer was 82.4% (75/91), specificity 89.9% (62/69) and diagnostic efficiency 85.6%. Serum HE4 levels of patients with serous adenocarcinoma, endometrial adenocarcinoma or other ovarian cancer were markedly higher than that with mucinous adenocarcinoma ( $P<0.01$ ). Serum HE4 levels of patients with stage Ⅲ, Ⅳ ovarian cancer were obviously higher than those with Ⅰ, Ⅱ stage ( $P<0.01$ ). **Conclusion** HE4 detection has clinical value for the auxiliary diagnosis of ovarian cancer.

**Key words:** ovarian neoplasms; diagnosis; human epididymis protein 4

卵巢癌是常见的妇科恶性肿瘤之一, 发病率仅次于子宫颈癌和子宫内膜癌。卵巢癌位于盆腔深部, 早期症状不明显, 起病隐匿, 由于缺乏有效的早期诊断技术, 患者病死率居妇科恶性肿瘤的首位<sup>[1]</sup>。晚期卵巢癌患者 5 年生存率约 30%, 早期卵巢癌患者 5 年生存率可达 90%, 早期诊断是改善卵巢癌患者预后的关键。目前临幊上所采用的卵巢恶性肿瘤标志物检测对卵巢癌早期诊断的敏感性、特异性均不理想。人附睾蛋白 4(human epididymis protein 4, HE4)是新近发现的有诊断潜力的卵巢癌标志物, 在卵巢癌的早期诊断、鉴别诊断、疗效观察及预后方面具有较重要的临床价值<sup>[2]</sup>。目前国内、外多采用酶联免疫吸附测定对 HE4 水平进行检测, 本研究采用电化学发光免疫分析法测定血清 HE4 水平, 探讨其对卵巢癌诊断的临床价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2012 年 1 月至 2013 年 5 月佛山市第一、二人民医院, 佛山中医院, 佛山禅城区中心医院收治的住院或门诊卵巢癌患者 91 例, 将其作为卵巢癌组, 平均年龄 (55.31±18.85) 岁; 均经病理确诊, 病理诊断根据国际妇产科病理学会组织分类及诊断标准, 其中, 浆液性腺癌 37 例, 黏液性腺癌 18 例, 子宫内膜样腺癌 21 例, 其他卵巢上皮细胞癌 15 例(透明细胞癌 3 例, 混合型 7 例, 未分化癌 5 例); 手术病理分期根据 1988 年国际妇产科联盟标准, Ⅰ 期 22 例, Ⅱ 期 23 例, Ⅲ 期 18 例, Ⅳ 期 28 例。将同期住院的良性卵巢疾病患者 69 例作为良性组, 平均年龄 (56.4±17.1) 岁, 其中, 卵巢浆液性腺癌 38 例, 卵巢纤维瘤 9 例, 卵巢良性畸胎瘤 4 例, 卵巢子宫内膜异位囊肿 10 例, 其他类型 8 例。将同期进行健康体检的女

性 60 例作为对照组,平均年龄(52.72±15.84)岁,均无肝、肾、生殖系统疾病。

**1.2 标本采集** 上述受检者均空腹采集静脉血 3 mL, 静置 3 h, 3 000×g 离心 10 min, 血清保存于-80℃冰箱待测。

**1.3 血清 HE4 测定** 采用瑞士罗氏(Roche)公司 Roche Cobas E601 型全自动电化学发光免疫分析仪用电化学发光免疫分析法测定血清 HE4,试剂盒(批号 17270101)及质控品(批号 17419801)为仪器配套产品,严格按仪器和试剂盒说明书进行操作。每天、每批标本随机插入质控品,与检测标本同时测定,所得结果在质控图上进行分析,按质控规则要求报告结果。

**1.4 受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线对疾病诊断价值的标准** 参考《临床检验方法学评价》<sup>[3]</sup>, ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC):>0.5 时, AUC 越接近 1, 诊断效果越好; AUC: 0.5~0.7 时, 诊断价值较低; AUC: 0.7~0.9 时, 有较大诊断价值; AUC:>0.9 时, 诊断价值高。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS10.0 软件进行统计学分析, 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 *t* 检验, 以  $\alpha=0.05$  为检验水准, 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 各组受检者血清 HE4 水平的比较** 卵巢癌组患者血清 HE4 水平[(146.81±81.29) pmol/L]显著高于对照组[(43.16±25.64) pmol/L]及良性组[(59.86±39.87) pmol/L], 差异有统计学意义( $P<0.01$ ); 良性组患者血清 HE4 水平与对照组比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.2 血清 HE4 测定的 ROC 曲线分析结果** 采用 SPSS10.0 软件绘制 HE4 的 ROC 曲线, 并计算 ROC AUC 和临界值指数(cut off index, COI), 血清 HE4 的 ROC AUC 为 0.861, 有较大诊断价值, 血清 HE4 诊断的 COI 为 140 pmol/L(图 1)。

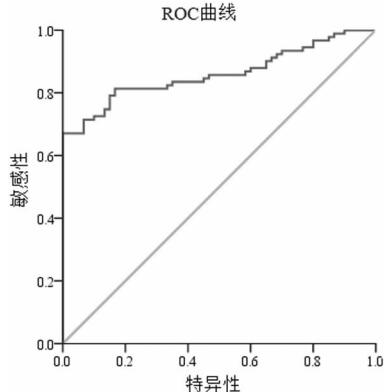


图 1 血清 HE4 测定的 ROC 曲线

**2.3 血清 HE4 测定对卵巢癌诊断价值的分析** 以血清  $HE4 \geq 140$  pmol/L 为阳性界值, 以病理诊断为金标准, 通过计算, 血清 HE4 测定对卵巢癌诊断的敏感性为 82.4%(75/91), 特异性为 89.9%(62/69), 阳性预测值为 91.5%, 阴性预测值为 79.5%, 诊断效率为 85.6%, 可以满足临床辅助诊断卵巢癌的需求。

**2.4 不同临床病理型卵巢癌患者血清 HE4 水平的比较** 浆液性腺癌、子宫内膜样腺癌及其他卵巢癌患者血清 HE4 水平分别为(179.41±91.34)、(161.21±79.62)、(145.21±66.48)pmol/L, 显著高于健康者[(43.16±25.64) pmol/L]及

黏液性腺癌[(64.35±44.15) pmol/L]( $P<0.01$ ), 但后者与健康者的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.5 不同临床分期卵巢癌患者血清 HE4 水平的比较** 不同临床病理分期卵巢癌患者随病情进展, 血清 HE4 水平升高, I、II、III 及 IV 期卵巢癌患者血清 HE4 水平分别为(108.32±56.64)、(120.26±61.91)、(169.75±77.64) 及 (185.31±87.57)pmol/L。其中, I 期与 II 期、III 期与 IV 期患者血清 HE4 水平比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), III、IV 期患者血清 HE4 水平明显高于 I、II 期, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

**2.6 卵巢癌患者手术前及每个化疗疗程结束后血清 HE4 水平比较** 25 例接受手术治疗的卵巢癌患者术前血清 HE4 水平[(178.3±82.54) pmol/L]显著高于健康者( $P<0.01$ ); 第 1~4 个化疗疗程后血清 HE4 水平分别为(91.7±50.33)、(48.45±28.21)、(43.36±25.87) 及 (40.51±21.76) pmol/L, 术后随着化疗疗程的延长, 血清 HE4 水平逐渐下降; 第 2~4 个化疗疗程后, 血清 HE4 水平与术前及健康者比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨 论

HE4 为 WAP-4-二硫化物核心结构域 2(WAP four-disulfide core domains 2, WFDC2)基因编码的产物, 是一种分泌蛋白, 属于乳酸蛋白结构域家族<sup>[4-5]</sup>, 也称乳清酸蛋白。现已证实 HE4 基因表达与卵巢癌相关, HE4 在卵巢癌组织中高度表达, 但在正常卵巢组织、瘤旁组织及良性肿瘤组织中不表达或极低度表达<sup>[6]</sup>。Moore 等<sup>[7]</sup>发现 HE4 是鉴别卵巢癌和卵巢良性疾病的最佳标志物, 本研究的结果也证实了这点。卵巢癌组患者血清 HE4 水平显著高于良性组和对照组, 良性组患者血清 HE4 水平与对照组的差异无统计学意义, 与文献[8-9]报道的结果基本一致, Moore 等<sup>[9]</sup>检测了 129 例卵巢上皮性细胞癌患者和 352 例卵巢良性肿瘤患者的血清 HE4 水平, 卵巢上皮性细胞癌患者血清 HE4 水平显著升高, 研究结果表明血清 HE4 水平可用于卵巢癌的辅助诊断。

目前, 糖链抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)是临床常用的卵巢癌标志物。但早期卵巢癌组织 CA125 水平无明显增高, CA125 对卵巢癌早期诊断的敏感性较低(13.0%~70.9%)<sup>[10]</sup>, 同时, 血清 CA125 水平在其他疾病中, 如卵巢平滑肌瘤、食管癌、胃癌、胰腺癌、肝癌及胆管癌等, 也会升高, 因此, CA125 对卵巢癌早期诊断的特异性不高, 而 HE4 对卵巢癌的早期诊断具有敏感、特异的优势<sup>[11]</sup>。本研究对血清 HE4 检测数据进行 ROC 曲线分析, 发现其 ROC AUC 为 0.861, 有较大诊断价值, COI 为 140 pmol/L, HE4 对卵巢诊断的敏感性为 82.4%(75/91), 特异性为 89.9%(62/69), 诊断效率为 85.6%, 与罗兆芹等<sup>[8]</sup>报道结果相近, 因此, 血清 HE4 测定对卵巢癌的辅助诊断具有较大的临床价值。

本研究发现, 浆液性腺癌、子宫内膜样腺癌及其他卵巢癌患者血清 HE4 水平显著高于健康者及黏液性腺癌患者, 与文献[12]报道基本一致, 可能的原因与上皮性卵巢癌的来源有关, 浆液性及其他卵巢癌来自卵巢表面的生发上皮, 而黏液性癌来源于化生的苗勒管上皮。结果提示, 血清 HE4 水平与病理组织类型有关, 对不同类型卵巢癌有不同的预测价值, 也有助于病理学组织学分型。

临床 I、II 期卵巢癌患者血清 HE 水平(下转第 1133 页)

经电泳转移至硝酸纤维膜上,因此,用 IBT 法检测抗 dsDNA 抗体的阳性率较低。而 IIF 采用绿蝇短膜虫为抗原基质,绿蝇短膜虫体内含有较大的 dsDNA 动基体,而不含其他 dsDNA,特异性强,该法检测抗 dsDNA 抗体的阳性率较低。

本研究中,ANA、抗 dsDNA 抗体和抗 ENA 抗体谱联合检测的阳性率均高于单个自身抗体检测的阳性率,与国内外文献报道一致<sup>[11-14]</sup>,同时,ANA、抗 dsDNA 抗体和抗 ENA 抗体谱的检测对 SLE 的诊断与鉴别诊断、病情的发展、疗效的观察都有重要意义,联合检测可明显提高其诊断准确率,值得在临幊上推广使用。

## 参考文献

- [1] 叶任高. 内科学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [2] 仲人前, 耿红莲. 自身免疫性疾病实验室诊断进展[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(8): 867-868.
- [3] 侯然, 程玉萍. SLE 研究进展[J]. 中国误诊学杂志, 2004, 4(8): 1218-1219.
- [4] Wu JF, Yang YH, Wang LC, et al. Antinucleosome antibodies correlate with the disease severity in children with systemic lupus erythematosus[J]. J Autoimmun, 2006, 27(2): 119-124.
- [5] 龚晓彬, 姚海林, 贺爱民. SLE 患者自身抗体, 免疫球蛋白, 补体检测分析[J]. 江西医学检验, 2006, 24(S1): S597-598.
- [6] 颜宏华, 张新伟, 解茂阳, 等. 九项自身抗体联合检测在系统性红斑狼疮诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(19): 2207-2208.

(上接第 1130 页)

明显高于健康者,而Ⅲ、Ⅳ期卵巢癌患者血清 HE4 水平明显高于临床Ⅰ、Ⅱ期,与文献[13]报道相符合。结果表明,HE4 可能与临床进展有关,同时也提示,HE4 可用于卵巢癌的早期辅助诊断。

卵巢癌在手术化疗后,HE4 水平迅速下降,在第 2 次化疗结束后即恢复到正常水平,结果表明,HE4 可作为卵巢癌疗效观察和病情监测指标。

综上所述,HE4 是诊断卵巢癌的较好标志物,对卵巢癌的辅助诊断敏感、特异,诊断价值较大。同时,血清 HE4 水平与卵巢癌的发生、发展密切相关,血清 HE 水平测定对卵巢癌的病理分型、分期及疗效观察等有一定意义。

## 参考文献

- [1] Anastasi E, Granato T, Coppa A, et al. HE4 in the differential diagnosis of a pelvic mass: a case report[J]. Int J Mol Sci, 2011, 12(1): 627-632.
- [2] 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.
- [3] 杨有业, 张秀明, 王前, 等. 临床检验方法学评价[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [4] Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins [J]. Rev Reprod, 1998, 3(2): 86-95.
- [5] 卢仁泉, 郭林, 沈烨红. HE4 在卵巢癌诊治中的临床应用评价[J].

- [7] 陈兴国, 张小利, 刘春燕, 等. 系统性红斑狼疮患者血清抗 dsDNA 抗体的表达水平变化及临床意义分析[J]. 放射免疫学杂志, 2008, 16(1): 6-8.
- [8] Chloraki-Bobota A, Megalakaki C, Repoussis P, et al. Prevalence of autoantibodies (ANA, anti ds-DNA, ENA, IMF) and rheumatic syndromes in patients with lymphoproliferative diseases[J]. J BUON, 2007, 11(4): 485-489.
- [9] Hoxha A, Ruffatti A, Grypiotis P, et al. Antinuclear, anti-dsDNA and anti-ENA antibodies in patients affected with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis during treatment with infliximab[J]. Reumatismo, 2006, 58(2): 121-126.
- [10] 卞君成, 陈联, 王文昕, 等. ANA, 抗 ENA 抗体联合检测对自身免疫病诊断的意义[J]. 重庆医学, 2009, 38(18): 2334-2337.
- [11] 代方英. 自身免疫性疾病检查抗核抗体与可提取的核抗原谱的临床意义[J]. 中国医药指南, 2012, 10(4): 160-161.
- [12] 李锦荣, 梁玉全, 何秋贤, 等. 抗核抗体, 抗双链 DNA 及核抗原抗体联合检测对系统性红斑狼疮临床诊断的价值[J]. 黑龙江医学, 2010, 12(34): 881-883.
- [13] 邓学新, 曲昌华. 818 例自身免疫病抗 ENA 抗体与抗核抗体的对照分析[J]. 临床检验杂志, 2005, 23(4): 302-303.
- [14] 陆晓东, 成海龙, 潘红宁, 等. 系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎患者 ANA, ENA 多肽谱及抗 ds-DNA 抗体联合检测的意义[J]. 山东医药, 2009, 49(20): 80-81.

(收稿日期: 2014-01-15)

中国癌症杂志, 2010, 20(9): 680-685.

- [6] Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues [J]. Mod Pathol, 2006, 19(6): 847-853.
- [7] Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2008, 108(2): 402-408.
- [8] 罗兆芹, 赵冰冰, 张玮, 等. 血清 HE4 浓度测定对卵巢恶性肿瘤的诊断价值[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(3): 312-317.
- [9] 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.
- [10] Montagnana M, Lippi G, Ruzzenente O, et al. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass [J]. J Clin Lab Anal, 2009, 23(5): 331-335.
- [11] 武建国. 卵巢癌的生物标志物[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(2): 84-88.
- [12] Köbel M, Kaloger SE, Boyd N, et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies[J]. PLoS Med, 2008, 5(12): e232.
- [13] 刘国瑞, 王艾丽, 刘琦, 等. 联合检测血清 CA125 和 HE4 用于卵巢癌诊断及鉴别诊断[J]. 临床检验杂志, 2010, 28(2): 119-121.

(收稿日期: 2013-12-06)