

• 临床检验研究论著 •

卵巢癌患者联合检测血清 HE4 和 CA125 的临床价值*

邱振华¹, 王茂生², 杨长福², 魏 凯³, 柯 玲⁴, 麦大海⁵(高州市人民医院:1. 检验科;2. 肿瘤科, 广东高州 525200; 茂名市人民医院:3. 检验科;
4. 妇科;5. 肿瘤科, 广东茂名 525000)

摘要:目的 探讨人附睾上皮分泌蛋白 4(HE4)和肿瘤相关糖类抗原 125(CA125)联合检测在卵巢癌的诊断和鉴别诊断中的应用价值。方法 采用化学发光免疫法检测 51 例卵巢癌患者和 37 例卵巢良性病变患者血清 CA125, 用酶联免疫法检测 HE4 水平, 另设 40 例健康体检女性为健康对照组, 检测数据结合临床资料进行统计学分析。结果 卵巢癌组患者的血清 HE4、CA125 水平均显著高于卵巢良性病变组和健康对照组($P < 0.01$)。Ⅲ~Ⅳ期患者的血清浓度显著高于Ⅰ~Ⅱ期($P < 0.01$)。联检 HE4 和 CA125 诊断卵巢癌的敏感度为 84.6%, 特异度为 83.9%, 准确度为 89.4%, 敏感度和准确度相比任一单项检测均得到提高, 特异度与单项检测 CA125 时保持一致。结论 联合检测血清 HE4 和 CA125 有助于提高卵巢癌的诊断效能, 对卵巢肿瘤的良好鉴别诊断具有一定应用价值。

关键词: 抗原, 肿瘤相关, 碳水化合物; 卵巢肿瘤; 酶联免疫吸附测定

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.15.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)15-1984-03

Clinical value of combined detection of serum HE4 and CA125 in patients with ovarian cancer*

Qiu Zhenhua¹, Wang Maosheng², Yang Changfu², Wei Kai³, Ke Ling⁴, Mai Dahai⁵

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Oncology, Gaozhou Municipal People's Hospital, Gaozhou, Guangdong 525200, China; 3. Department of Clinical Laboratory; 4. Department of Gynecology; 5. Department of Oncology, Maoming Municipal People's Hospital, Maoming, Guangdong 525000, China)

Abstract: Objective To investigate the application value of the combined detection of the serum levels of tumor-associated carbohydrate antigen 125(CA125) and human epididymis epithelial secretory protein 4 (HE4) in the diagnosis and the differentiation diagnosis of ovarian cancer. **Methods** Serum levels of CA125 and HE4 in 51 patients with ovarian cancer, 37 patients with benign ovarian tumor and 40 healthy females as the healthy control group were measured by chemiluminescent immunoassay (CLIA) and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) respectively. The detection results combined with the clinical data were performed the statistical analysis. **Results** The serum levels of CA125 and HE4 in the ovarian cancer group were significantly higher than those in the benign ovarian tumor group and the healthy control group ($P < 0.01$). Serum concentration in the stage Ⅲ-Ⅳ were higher than that in the stage Ⅰ-Ⅱ ($P < 0.01$). In the combined detection of HE4 and CA125, the sensitivity, specificity and accuracy for diagnosing ovarian cancer were 84.6%, 83.9% and 89.4% respectively. Their sensitivity and accuracy were higher than those of any single marker detection, the specificity was consistent with that in the single CA125 detection. **Conclusion** The combined detection of serum CA125 and HE4 is conducive to increase the diagnosis efficiency and has certain application value in the differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumor.

Key words: antigens, tumor-associated, carbohydrate; ovarian neoplasms; enzyme-linked immunosorbent assay

卵巢癌死亡率居女性生殖系统恶性肿瘤之首, 其发病率有逐年升高的趋势, 国内资料显示从 2004 年起, 卵巢癌已取代子宫内膜癌成为上海市发病率最高的女性生殖系统恶性肿瘤^[1]。由于缺乏可靠的肿瘤标志和早期缺乏典型的临床症状, 约 70% 的患者发现时已到晚期, 且晚期卵巢癌患者的 5 年生存率仅为 28%^[2]。糖类抗原 125(CA125)作为卵巢癌标记物的临床价值已得到肯定, 但其仍然存在灵敏度和特异度不甚满意的问题, 随着蛋白质组学技术的不断发展, 寻找新的肿瘤标志物, 或者将 CA125 与其他标记物联合检测, 用于卵巢癌的诊断、治疗和预后评估是目前的研究热点。本文采用化学发光免疫测定法检测血清 CA125 水平, 同时用酶联免疫法测定人附睾上皮分泌蛋白 4(HE4)水平, 探讨两项标志物在卵巢癌诊断及鉴

别诊断的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 7 月至 2013 年 12 月分别在高州市人民医院和茂名市人民医院住院女性患者 51 例为卵巢恶性肿瘤组(卵巢癌组), 均为临床、病理学已确诊的患者, 年龄 26~82 岁, 平均年龄 53 岁。其中浆液性癌 39 例, 子宫内膜样癌 12 例; Ⅰ~Ⅱ期 16 例, Ⅲ~Ⅳ期 35 例。门诊与住院部经病史、临床表现、病理确诊的患者 37 例为卵巢良性病变组, 年龄 18~76 岁, 平均年龄 49 岁。其中卵巢浆液性囊腺瘤 18 例, 卵巢黏液性囊腺瘤 12 例, 其他 7 例。选择同期在医院体检中心体检合格的健康女性 40 例作为健康对照组, 无心、肝、肺、肾等重要脏器疾患, 肝、肾功能检查正常, 均经检查排除卵巢疾病,

* 基金项目: 广东省科技计划(2012B031800344); 广东省医学科研基金(A2011671)。 作者简介: 邱振华, 男, 副主任检验师, 主要从事临床免疫学诊断与检验研究。

近期也无妇科附件炎症疾患,年龄 19~72 岁,平均年龄 48 岁。

1.2 方法 各组均空腹采集外周静脉血 3~5 mL,分离血清后待测。美国贝克曼-库尔特公司生产的 ACCESS-2 型全自动微粒子化学发光仪及其配套试剂盒测定 CA125。HE4 测定采用康乃格诊断公司试剂盒,严格按照试剂盒使用说明书采用酶联免疫法测定。

1.3 阳性判断标准 CA125>35 U/mL,HE4>70 pmol/L。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计分析软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间资料对比用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用四格表计算诊断指标的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确度。

2 结果

2.1 各组血清 CA125、HE4 测定结果比较 见表 1。结果显示卵巢癌组血清 CA125、HE4 水平均明显高于卵巢良性病变组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。同时,卵巢良性病变组血清 CA125、HE4 水平与健康对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 各组血清 CA125、HE4 测定结果比较				
组别	<i>n</i>	CA125(U/mL)	HE4(pmol/L)	
卵巢癌组	51	294.7±301.5	232.5±117.2	
卵巢良性病变组	37	22.3±14.2*	45.3±26.2*	
健康对照组	40	16.6±8.5*	37.2±21.9*	

*: $P<0.01$,与卵巢癌组比较。

2.2 诊断效率 血清学标志物 CA125、HE4 单独及联合检测诊断卵巢癌的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确度,见表 2。当两项肿瘤标志物联检时,设定当其中任意一项检测数据超出参考指标即判定为阳性。结果显示,两项标志物联检的敏感度为 84.6%,特异度为 83.9%,准确度为 89.4%,敏感度和准确度相比单项检测均得到提高,特异度与单项检测 CA125 时基本一致。另外,当两项标志物同时阳性时,联检特异度为 100.0%。

表 2 CA125、HE4 单独及联合检测诊断卵巢癌的评价(%)					
项目	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
CA125	74.7	84.1	86.5	71.8	82.0
HE4	82.3	90.6	88.3	79.6	85.2
联合检测	84.6	83.9	87.3	90.1	89.4

2.3 不同病理分期中血清 CA125、HE4 水平比较 见表 3。血清 CA125、HE4 水平随病理 FIGO 临床分期增高而增高,临床分期中Ⅲ~Ⅳ期患者与Ⅰ~Ⅱ期相比,血清 CA125、HE4 水平差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 3 不同病理分期中血清 CA125、HE4 水平比较				
病理分期	<i>n</i>	CA125(U/mL)	HE4(pmol/L)	
Ⅰ~Ⅱ期	16	62.9±36.5	115.6±53.1	
Ⅲ~Ⅳ期	35	424.7±286.9*	345.3±220.8*	

*: $P<0.01$,与Ⅰ~Ⅱ期比较。

3 讨论

CA125 在细胞内合成并贮存在细胞内,正常情况下,因细胞间的连接和基膜的阻挡作用,CA125 不能进入血液,健康人血清中检测不到 CA125 或浓度很低。当组织发生恶变时,细

胞内合成的 CA125 集中到细胞的边缘,使局部细胞膜去极化而转运出胞,另外,浸润性肿瘤细胞可以破坏组织结构,细胞间的连接和基膜遭破坏后分泌的 CA125 可释放到血液中,因此,检测血清中 CA125 水平可为恶性肿瘤疾病的诊治提供重要的诊断依据。本文卵巢癌患者血清 CA125 水平明显高于卵巢良性病变组和健康对照组($P<0.01$),其对卵巢癌诊断的敏感度、特异度分别为 74.7%和 84.1%,证实 CA125 是一种卵巢癌相关抗原,可用于卵巢癌的临床诊断与鉴别。肿瘤病理分级常常代表肿瘤恶性程度,与近年研究结果相似^[3-4],本文显示卵巢癌分期越晚血清 CA125 水平越高,提示血清 CA125 水平可以反映肿瘤负荷。另外,多数研究都支持血清 CA125 的动态变化与卵巢癌预后的相关性,其动态下降水平常常可以提示对治疗的反应性^[5-6]。并且,术后 CA125 半衰期越短,CA125 水平下降越快的病例,卵巢癌的复发率会更低,复发的间隔时间也会更长,CA125 半衰期可作为判断卵巢癌的预后及指导临床治疗的指标^[4,7]。

HE4 是附睾分泌蛋白 E4 的前体,为 HE4 基因编码的一种蛋白酶抑制剂,具有保护免疫系统的功能,在人附睾上皮、近端气管上皮及女性生殖道组织中均表达。正常卵巢组织中几乎无表达,但在上皮性卵巢癌中过度表达,Hellström 等^[8]于 2003 年首先报道其可作为卵巢癌血清肿瘤标志物。Jacob 等^[9]报道 HE4 在所有卵巢子宫内腺样癌、93%的卵巢浆液性癌及 50%的卵巢透明细胞癌中高表达。本文卵巢癌患者血清 HE4 水平明显高于卵巢良性病变组和健康对照组($P<0.01$),其对卵巢癌诊断的敏感度、特异度分别为 82.3%和 90.6%,均高于血清 CA125,表明血清 HE4 鉴别卵巢良恶性肿瘤的能力优于血清 CA125,是出色的单项诊断指标^[10]。本文血清 HE4 和 CA125 水平随病理 FIGO 临床分期增高而增高,Ⅲ~Ⅳ期患者的血清浓度显著高于Ⅰ~Ⅱ期($P<0.01$),表明血清 HE4 和 CA125 与临床分期相关。另外,有研究显示在确诊卵巢癌前 1 年,即可检测出 HE4 血清水平的变化^[11-12],提示 HE4 可用于卵巢癌的早期筛查。

本文分析了血清 CA125 和 HE4 联合检测的效能,设定当其中任意一项检测数据超出参考指标即判定为阳性,结果显示,两项标志物联检的敏感度为 84.6%,特异度为 83.9%,准确度为 89.4%,敏感度和准确度相比单项检测均得到提高,特异度与单项检测 CA125 时基本一致。并且,当两项标志物同时阳性时,联检特异度为 100.0%。表明两项标志物联合检测具有良好的互补性,有助于提高诊断效能,是值得推荐的联检指标。

参考文献

[1] Zhang L, Huang J, Yang N, et al. microRNAs exhibit high frequency genomic alterations in human cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(24):9136-9141.

[2] Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al. Cancer statistics, 2001[J]. CA Cancer J Clin, 2001, 51(1):15-36.

[3] 刘若男. 卵巢癌患者血清标志物 CA125 和临床病理的关系及其临床意义[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2005, 19(9):637-638.

[4] 花纯宏, 宋林立, 王霞灵, 等. CA125 检测在评价卵巢癌预后中的作用[J]. 实用医技杂志, 2005, 12(5):1236-1239.

[5] 周慧梅, 黄惠芳, 潘凌亚, 等. 血清 CA125 值的变化对判断上皮性卵巢癌疗效及预后的临床研究[J]. 中国实用妇(下转第 1988 页)

量越多,肝脏纤维化程度不断增高,血清 ChE 浓度不断降低,而 HA 的浓度不断升高($P<0.05$)。血清 ChE 主要在肝脏合成,目前的研究发现,肝脏功能受损越严重,血清 ChE 的合成减少越明显,认为血清 ChE 能够作为肝脏合成和储备功能的一个重要特异性指标^[5-14]。HA 是一种大分子葡萄糖多糖,主要在结缔组织中分布,并且主要在肝脏的内皮细胞中清除^[15]。但是当 HBV 感染了肝细胞并且引发了免疫反应,并且对感染病毒的肝细胞产生损伤,结果一方面导致了肝细胞清除 HA 能力下降^[16],另外一方面肝脏间质成纤维细胞增生,HA 的合成明显增加^[17]。因此,血清 HA 浓度是反映肝脏损伤程度和判断肝纤维化程度较为敏感的指标。

研究表明,同时检测慢性乙型肝炎患者血清中的血清 IL-2、IL-6、IL-10、ChE 和 HA 浓度变化,能够为乙型肝炎患者病情及预后评估提供一定的临床参考价值。

参考文献

[1] Lee JM, Park JY, Kim do Y, et al. Long-term adefovir dipivoxil monotherapy for up to 5 years in lamivudine-resistant chronic hepatitis B[J]. *Antivir Ther*, 2010, 15(2): 235-241.

[2] Cui W, Sun CM, Deng BC, et al. Association of polymorphisms in the interleukin-4 gene with response to hepatitis B vaccine and susceptibility to hepatitis B virus infection: a meta-analysis[J]. *Gene*, 2013, 525(1): 35-40.

[3] Gu XB, Yang XJ, Hua Z, et al. Effect of oxymatrine on specific cytotoxic T lymphocyte surface programmed death receptor-1 expression in patients with chronic hepatitis B[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(8): 1434-1438.

[4] Krebs K, Bottinger N, Huang LR, et al. T cells expressing a chimeric antigen receptor that binds hepatitis B virus envelope proteins control virus replication in mice[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(2): 456-465.

[5] Park SH, Kim CH, Kim DJ, et al. Usefulness of multiple biomarkers for the prediction of significant fibrosis in chronic hepatitis B [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(4): 361-365.

[6] Lesmana CR, Gani RA, Hasan I, et al. Significant hepatic histopathology in chronic hepatitis B patients with serum ALT less than twice ULN and high HBV-DNV levels in Indonesia[J]. *J Dig Dis*, 2011, 12(6): 476-480.

[7] Godoy BA, Alvarado-Mora MV, Gomes-Gouvea MS, et al. Origin of HBV and its arrival in the Americas—the importance of natural

selection on time estimates[J]. *Antivir Ther*, 2013, 18(3): 505-512.

[8] Liu Q, Zheng Y, Yu Y, et al. Identification of HLA-A * 0201-restricted CD8⁺ T-cell epitope C64-72 from hepatitis B virus core protein[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 13(2): 141-147.

[9] Atan O, Aksu G, Ozgenc F, et al. Determination of intracellular Th1/Th2 type cytokines in lymphocytes of chronic hepatitis B patients treated with interferon-alpha [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2010, 21(4): 401-410.

[10] Liu M, Miao T, Zhu H, et al. IL-2-engineered nano-APC effectively activates viral antigen-mediated T cell responses from chronic hepatitis B virus-infected patients[J]. *J Immunol*, 2012, 188(3): 1534-1543.

[11] Xiang WQ, Feng WF, Ke W, et al. Hepatitis B virus X protein stimulates IL-6 expression in hepatocytes via a MyD88-dependent pathway[J]. *J Hepatol*, 2011, 54(1): 26-33.

[12] Kao JT, Lai HC, Tsai SM, et al. Rather than interleukin-27, interleukin-6 expresses positive correlation with liver severity in naive hepatitis B infection patients[J]. *Liver Int*, 2012, 32(6): 928-936.

[13] Wu JF, Wu TC, Chen CH, et al. Serum levels of interleukin-10 and interleukin-12 predict early, spontaneous hepatitis B virus e antigen seroconversion[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(1): 165-172.

[14] Koo JH, Lee MH, Kim SS, et al. Changes in serum histologic surrogate markers and procollagen III N-terminal peptide as independent predictors of HBeAg loss in patients with chronic hepatitis B during entecavir therapy[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(1/2): 31-36.

[15] Li F, Zhu CL, Zhang H, et al. Role of hyaluronic acid and laminin as serum markers for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. *Braz J Infect Dis*, 2012, 16(1): 9-14.

[16] Nath NC, Rahman MA, Khan MR, et al. Serum hyaluronic acid as a predictor of fibrosis in chronic hepatitis B and C virus infection [J]. *Mymensingh Med J*, 2011, 20(4): 614-619.

[17] Xia F, Lai EC, Lau WY, et al. High serum hyaluronic acid and HBV viral load are main prognostic factors of local recurrence after complete radiofrequency ablation of hepatitis B-related small hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(4): 1284-1291.

(收稿日期:2014-02-23)

(上接第 1985 页)

科与产科杂志, 2008, 24(3): 402.

[6] Riedinger JM, Eche N, Basuyau JP, et al. Prognostic value of serum CA 125 bi-exponential decrease during first line paclitaxel/platinum chemotherapy: a French multicentric study[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 109(2): 194-198.

[7] 高明, 张峰. P53 联合 CA125 半衰期检测在评价卵巢癌预后中的作用[J]. *浙江临床医学*, 2010, 12(10): 1049.

[8] Hellström 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] Jacob F, Meier M, Caduf R, et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 121(3): 487-491.

[10] Ruggeri G, Bandiera E, Zanotti L, et al. HE4 and epithelial ovarian cancer: comparison and clinical evaluation of two immunoassays and a combination algorithm [J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(15/16): 1447-1453.

[11] Anderson GL, McIntosh M, Wu L, et al. Assessing lead time of selected ovarian cancer biomarkers: a nested case-control study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(1): 26-38.

[12] Cramer DW, Bast RC Jr, Berg CD, et al. Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(3): 365-374.

(收稿日期:2014-02-08)