

· 论 著 ·

HE4 与 CA125 联合检测在子宫内膜异位症患者的临床应用

罗 娜, 黄星华, 钟幸容, 钟婉婷, 关小明
(佛山市中医院检验科, 广东佛山 528000)

摘要:目的 探讨血清附睾蛋白 4(HE4)、癌抗原 125(CA125)单项及联合检测在子宫内膜异位症鉴别诊断中的应用价值。

方法 回顾性分析 105 例卵巢子宫内膜异位症患者(内异症组)、53 例卵巢恶性肿瘤患者(卵巢恶性肿瘤组)、64 例体检健康者(对照组)血清 HE4 与 CA125 水平。结果 子宫内膜异位症组、卵巢恶性肿瘤组和对照组血清 HE4 阳性率分别为 57.1%、90.6% 和 12.5%, 三者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。子宫内膜异位症组、卵巢恶性肿瘤组和对照组血清 CA125 阳性率分别为 44.8%、92.5% 和 14.1%, 三者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。70 pmol/L \leq HE4 $<$ 150 pmol/L 诊断子宫内膜异位症灵敏度、特异度分别为 57.14% 和 53.86%; 35 U/mL \leq CA125 $<$ 150 U/mL 诊断子宫内膜异位症灵敏度、特异度分别为 44.76%、61.24%; 两者联合检测, 灵敏度和特异度达 70.32% 和 60.38%, 三者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 血清 CA125 及 HE4 阳性率在子宫内膜异位症患者中明显升高, 二者联合测定可进一步提高诊断的灵敏度。

关键词: 子宫内膜异位症; 附睾蛋白 4; 癌抗原 125

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.14.054

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)14-2075-02

Clinical application of combined detection of HE4 and CA125 in patients with endometriosis

Luo Na, Huang Xinghua, Zhong Xingrong, Zhong Wanting, Guan Xiaoming

(Department of Clinical Laboratory, Foshan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract: Objective To investigate the application value of single or combined detection of HE4 and CA125 in the differentiation diagnosis of endometriosis. **Methods** The detection results of serum HE4 and CA125 levels in 105 cases of patients with ovarian endometriosis (endometriosis group), 53 cases of patients with (ovarian malignant group) tumor and 64 healthy women undergoing the healthy physical examination (control group) were performed the retrospective and statistical analysis. **Results** The positive rates of serum HE4 in the endometriosis group, ovarian malignant tumor group and control group were 57.1%, 90.6% and 12.5% respectively with statistically significant difference among them ($P < 0.05$). The positive rates of serum CA125 in the above 3 groups were 44.8%, 92.5% and 14.0% respectively, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). (3) The sensitivity and specificity of 70 pmol/L \leq HE4 $<$ 150 pmol/L for diagnosing endometriosis were 57.14% and 53.86% respectively, which of 35 U/mL \leq CA125 $<$ 150 U/mL for diagnosing endometriosis were 44.76% and 61.24%. But the sensitivity and specificity of their combined detection were 70.32% and 60.38%. There were statistically significant differences of sensitivity and specificity among single and combined detection of HE4 and CA125 ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum HE4 and CA125 levels are significantly elevated in the patients with endometriosis, their combined detection could further raise the sensitivity for diagnosing endometriosis.

Key words: endometriosis; epididymis protein 4; cancer antigen 125

子宫内膜异位症(简称内异症)是指具有生长功能的子宫内膜组织出现在子宫以外身体其他部位, 该病的发病细胞在病理上呈良性形态学表现, 而临幊上呈侵袭性的“恶性”生物学行为, 患者呈持续加重的盆腔粘连、疼痛、不孕, 是目前困扰患者和妇科医师的难题之一^[1]。目前, 癌抗原 125(CA125)广泛应用于内异症诊断的常规辅助检查方法。但 CA125 的特异度和灵敏度均有局限。附睾蛋白 4 是新的肿瘤标志物, 有促进肿瘤细胞浸润、转移、促进血管生成的作用, 而内异症是具有侵袭、转移和易于复发的类肿瘤样疾病, 因此推测 HE4 可能与内异症的发生、发展关系密切^[2]。本文通过研究内异症组、卵巢恶性肿瘤组和健康对照组妇女血清 HE4、CA125 水平, 探讨血清学指标 HE4 与 CA125 两者单独或联合检测在内异症中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2014 年 6 月在本院经腹腔镜检查或开腹手术后病理检查确诊为内异症的患者 105 例, 按 1985 年美国生育协会修订的标准分期, 其中 I 期 19 例、II 期 35 例、III 期 31 例及 IV 期 20 例。年龄 17~61 岁, 平均 38.7

岁。卵巢恶性肿瘤患者 53 例(包括浆液性囊腺癌 22 例, 黏液性囊腺癌 20 例, 子宫内膜样癌 11 例), 年龄 35~83 岁, 平均 55.9 岁。且患者术前 6 个月均未行激素类药物治疗, 无肝肾疾病、糖尿病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤史等内外科疾病及妊娠。另外选择体检中心体检合格的健康女性 64 例为健康对照组, 年龄 18~55 岁, 平均 33.4 岁。

1.2 检测方法 所有患者均在术前未经任何治疗时, 空腹抽取外周静脉血 3 mL, 室温静置 30 min, 以 3 000 r/min 离心 10 min, -20 °C 冻存待测。CA125 测定采用电化学发光免疫法, 由瑞士 Roch 公司生产的 C6000 型电化学发光全自动免疫分析仪完成, 试剂为配套试剂, 以血清 CA125 \geq 35 U/mL 为阳性; HE4 测定采用酶联免疫法, 试剂盒由瑞典康乃格公司提供, 由美国 BIO-TEK 酶标仪检测, 以血清 HE4 \geq 70 pmol/L 为阳性。严格按照操作规程进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行数据处理与统计学分析, 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。临床诊断实验数据评价指标采用灵敏度、特异度。

2 结 果

2.1 各组别血清 HE4 阳性率比较 内异症组阳性率介于健康对照组与卵巢恶性肿瘤组之间, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。HE4 血清水平在 $70 \sim < 150 \text{ pmol/L}$, 内异症组阳性率(57.1%)明显高于卵巢恶性肿瘤组(15.1%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组别血清 HE4 阳性率比较[n(%)]

组别	n	HE4 (pmol/L)		
		<70	70~<150	≥150
内异症组	105	45(42.9)	60(57.1)*	0(0.0)
卵巢恶性肿瘤组	53	5(9.4)	8(15.1)	40(75.5)
健康对照组	64	56(87.5)	8(12.5)	0(0.0)

*: $P < 0.05$, 与卵巢恶性肿瘤组比较。

2.2 各组别血清 CA125 阳性率比较 卵巢恶性肿瘤组阳性率高于内异症组, 内异症组阳性率高于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。CA125 血清水平在 $35 \sim < 150 \text{ U/mL}$, 内异症组阳性率(36.2%)高于卵巢恶性肿瘤组(20.8%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组别血清 CA125 检测结果阳性率比较[n(%)]

组别	n	CA125 (U/mL)		
		<35	35~<150	≥150
内异症组	105	58(55.2)	38(36.2)*	9(8.6)
卵巢恶性肿瘤组	53	4(7.5)	11(20.8)	38(71.7)
健康对照组	64	55(85.9)	9(14.1)	0(0.0)

*: $P < 0.05$, 与卵巢恶性肿瘤组比较。

2.3 血清 HE4 与 CA125 单项及联合检测的诊断价值 HE4 在 $70 \sim < 150 \text{ pmol/L}$ 诊断内异症的灵敏度、特异度分别为 57.14%、53.86%。CA125 在 $35 \sim < 150 \text{ U/mL}$ 诊断内异症的灵敏度、特异度分别为 44.76%、61.24%, 两者联合检测时各值分别达 70.32%、60.38%, 3 组差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 血清 HE4 及 CA125 对内异症的鉴别诊断价值(%)

检测项目	灵敏度	特异度
HE4	57.14	53.86
CA125	44.76	61.24
HE4+CA125	70.32	60.38

3 讨 论

对 HE4 的研究显示, 其主要在肿瘤发生、发展中起作用, HE4 在多种肿瘤组织中高表达, 有促进肿瘤细胞浸润转移、促进血管生成的作用。近年来, 大量研究发现 HE4 在多数卵巢癌患者中浓度明显升高^[3]。本研究中 HE4 阳性率为 90.6%, 与文献报道一致。内异症作为一种类肿瘤样疾病, 发病机制最为认同的是子宫内膜种植学说。子宫内膜随月经血逆流经输卵管进入盆腔, 种植于卵巢和邻近的盆腔腹膜并生长、蔓延, 形成盆腔异位症。有学者推测 HE4 可能与内异症的发生、发展相关, 可能参与了异位内膜细胞的移植、定位、浸润、血管生成、粘附等过程^[4]。最早在 1925 年, Sampson 就已经提出内异症恶变这一概念, 并描述了异位内膜组织恶变的依据。郭丽娜等^[5]报道在卵巢内异症中, 不典型内异症可达 15%~35%, 而不典型内异症是典型内异症发展到癌变阶段的中间状态, 也就是“癌前状态”。在本研究中, 内异症组、卵巢恶性肿瘤组患者血清 HE4 阳性率明显高于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示 HE4 作为一种新的肿瘤标志物, 在妇科肿瘤及内异症的研究方面可以发挥重要作用。

CA125 在宫颈上皮、子宫内膜和盆腔腹膜等上皮组织中均有表达, 与包括内异症在内的多种妇科疾病有关, 广泛应用于内异症的诊断和疗效观察^[6]。根据大量研究报告, 内异症患者血清 CA125 的阳性率为 37%~53%, 并且其血清水平及阳性率与病情进展相一致。本研究中内异症组 CA125 ≥ 35 U/mL 的阳性率为 44.8%, 这与报道相一致。Kitawaki 等^[7]报道内异症患者子宫内膜分泌 CA125 的能力是正常子宫内膜细胞的 2~4 倍, 本研究中内异症组血清 CA125 阳性率与健康对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。目前, CA125 测定是公认的辅助诊断内异症的非创伤性检查。但 CA125 诊断内异症灵敏度不高^[8], 只有与症状、影像学结合时才可为诊断提供参考, 可见单独应用 CA125 对于内异症的鉴别诊断仍存在局限性。

目前研究表明在异位内膜及周围组织中可检测出高浓度肿瘤标志物。但是单一的肿瘤标志物特异度和灵敏度都不够理想^[9], 因此肿瘤标志物的联合应用就成了临床研究的热点, 以提高检测的灵敏度。本研究中, HE4 血清水平在 $70 \sim < 150 \text{ pmol/L}$, 内异症组阳性率明显高于在卵巢恶性肿瘤组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 该水平内单项检测诊断内异症的灵敏度、特异度分别为 57.14% 和 53.86%; CA125 血清水平在 $35 \sim < 150 \text{ U/mL}$, 内异症组阳性率明显高于在卵巢恶性肿瘤组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。该水平内单项检测诊断内异症灵敏度、特异度分别为 44.76% 和 61.24%; 两者联合检测时各值分别达 70.32% 和 60.38%。表明联合检测 HE4 和 CA125 可提高内异症诊断的灵敏度, 灵敏度可提高到 70.32%, 而特异度无明显降低。

综上所述, 血清 HE4 和 CA125 在内异症患者中均有明显升高, HE4 以 $70 \sim < 150 \text{ pmol/L}$ 为界, CA125 以 $35 \sim < 150 \text{ U/mL}$ 为界, 对内异症有较好的辅助诊断价值, 两者联合应用更能提高诊断灵敏度, 有利于疾病的筛查、诊断, 以及疗效和预后的评估。

参 考 文 献

- 杨桂英, 郑丽萍. 妇科常见内分泌疾病及其所致不孕的诊疗[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(2): 126-127.
- Zhao ZZ, Nyholt DR, Loolas S, et al. Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene and the risk of familial endometriosis[J]. Mol Hum Reprod, 2008, 14(5): 531-538.
- 蔡斌, 席晓薇, 丰有吉, 等. 人附睾蛋白 4 在妇科肿瘤诊断及监测中的应用[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(1): 25-27.
- 张爱敏, 张鹏. 血清人附睾分泌蛋白 E4 和 CA125 联合检测对子宫内膜癌诊断的临床价值[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(2): 125-128.
- 郭丽娜, 刘彤华, 郎景和. 卵巢不典型子宫内膜异位症的恶变潜能研究[J]. 中华病理学杂志, 2001, 30(3): 169-172.
- 王晓秋, 李大金. 内分泌干扰物 TCDD 促进子宫内膜异位症发生、发展的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2010, 2(1): 29-30.
- Kitawaki J, Ishihara H, Koshiba H, et al. Usefulness and limits of CA-125 in diagnosis of endometriosis without associated ovarian endometriomas [J]. Hum Reprod, 2005, 20(17): 1999-2003.
- 王志红, 申爱荣. 子宫内膜异位症不孕症患者血清和腹腔液中 CA125 和抗转铁蛋白抗体水平[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(4): 652-654.
- Afshar Y, Hastings J, Roqueiro D, et al. Changes in eutopic endometrial gene expression during the progression of experimental endometriosis in the baboon, papio Anubis[J]. Biol Reprod, 2013, 88(1): 44-46.

(收稿日期: 2015-01-28)