

· 论 著 ·

人附睾分泌蛋白 4 和糖类抗原 125 对卵巢癌诊断意义^{*}

牟永平¹, 崔宏伟², 斯 琴³, 苏日娜¹, 梁俊青^{4△}(内蒙古医科大学附属人民医院:1. 检验科;3. 妇瘤科;4. 乳腺科, 呼和浩特 010020;
2. 内蒙古医科大学附属医院临床医学研究中心, 呼和浩特 010050)

摘要:目的 探讨血清中人附睾分泌蛋白 4(HE4)和糖类抗原 125(CA125)在盆腔肿瘤中的临床诊断价值。方法 选取 56 例卵巢癌、64 例盆腔良性肿瘤、60 例健康女性的血清标本, 采用电化学发光免疫方法检测所有研究对象的血清 HE4 和 CA125 水平。结果 卵巢癌组血清 HE4(189.94 pmol/L)与 CA125(89.39 U/L)表达水平明显高于盆腔良性肿瘤组(HE4=56.74 pmol/L, CA125=45.11 U/L)和健康对照组(HE4=46.36 pmol/L, CA125=34.24 U/L), 差异有统计学意义($P<0.01$)。卵巢癌不同病理分期的Ⅲ、Ⅳ 期表达水平(HE4=236.25 pmol/L, CA125=206.35 U/L)明显高于Ⅰ、Ⅱ 期(HE4=96.36 pmol/L, CA125=67.8 U/L), 差异有统计学意义($P<0.01$)。以盆腔良性肿瘤组作为参照, HE4 对卵巢癌的特异性、敏感性和阴性预测值、阳性预测值分别为 85.71%、71.67% 和 73.84%、84.31%。HE4 的特异性明显高于 CA125($P<0.01$); CA125 对卵巢癌的敏感性(86.67%)高于 HE4(71.67%), 差异有统计学意义($P<0.01$)。HE4 曲线下面积(0.87)高于 CA125(0.81)($P<0.01$)。HE4 与 CA125 联合检测明显提高特异性和阴性预测值, 分别为 95.15% 和 92.13%($P<0.01$)。结论 血清 HE4 对卵巢癌具有重要的临床诊断价值, 其鉴别诊断效能优于 CA125, 且与 CA125 联合检测有助于提高卵巢癌的临床意义。

关键词:人附睾分泌蛋白 4; 糖类抗原 125; 卵巢癌; 盆腔肿瘤**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2016.20.001**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2016)20-2805-03

Significance of serum human HE4 and CA 125 for diagnosis of epithelial ovarian cancer^{*}

MU Yongping¹, CUI Hongwei², SI Qin³, SU Rina¹, LIANG Junqing^{4△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 3. Department of Gynecological Cancer; 4. Department of Galactophore, Affiliated People's Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010020, China; 2. Department of Clinical Medical Research Center, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhhot, Inner Mongolia 010050, China)

Abstract: Objective To evaluate the value of HE4, CA125 in the diagnosis of epithelial ovarian cancer (EOC). **Methods** A total of 54 samples with epithelial ovarian cancer, 64 suspicious benign pelvic mass, and 60 health controls were consecutively enrolled in this study. **Results** Good diagnostic performance in discriminating benign from EOC patients was obtained for CA125 and HE4. Serum level of HE4 of the patients in the three group were 189.94 pmol/L, 56.74 pmol/L and 46.36 pmol/L. Levels of CA125 were 89.39 U/L, 45.11 U/L and 34.24 U/L. There were statistically significant differences between the groups($P<0.05$). The serum HE4 and CA125 levels of the patients with ovarian cancer at stage Ⅲ, Ⅳ (HE4=236.25 pmol/L, CA125=206.35 U/L) were significantly higher than the cases at stage Ⅰ, Ⅱ (HE4=96.36 pmol/L, CA125=67.8 U/L $P<0.05$). Benign pelvic mass as control, the specificity (SP) was 86.6%, sensitivity (SN) was 82.6%, positive predictive value and negative predictive value of the serum HE4 were 85.71%, 71.67%, 73.84%, and 84.31% respectively. SN of CA125 was 86.67%, higher than that of HE4 (71.67%, $P<0.01$). The area under curves (AUC) of HE4 was 0.87 higher than that of CA125 (0.81), ($P<0.01$). Combing detection of ovarian cancer was higher than that of HE4 and CA125 alone. SP was 95.15%, negative predictive value was 92.13% ($P<0.01$). **Conclusion** Overall, the level of serum CA125 and HE4 increase significantly, which shows well diagnostic performance to EOC from benign diseases. The combined detection of CA125 and HE4 could improve the diagnostic power in cervical cancer prominently, so it has great reference value in the diagnosis of epithelial ovarian cancer.

Key words:CA125; HE4; epithelial ovarian cancer; pelvic mass

卵巢癌在妇科肿瘤中每年新发病例约 23.8 万例, 发病率仅次于子宫颈癌和子宫体癌, 居第 3 位, 而其致死率却占首位, 约 15.2 万例患者死于卵巢癌^[1]。卵巢癌早期症状不明显, 只有 19% 的患者在癌组织突破卵巢之前能够被发现, 大多数患者就诊时已处于晚期, 且易腹腔转移及复发。卵巢癌早期治疗, 其 5 年生存率可达 92%, 但所有的卵巢癌 5 年生存率不足 50%。因此早期诊断与治疗是改善预后的关键^[2]。糖类抗原

125(CA125)是临床应用最广的卵巢癌血清标志物之一, 在疾病监测、化疗评估、随访中发挥了重要作用, 但早期患者的升高率不足一半, 且在许多良性疾病中也有升高, 其辅助诊断的特异性不高^[3]。人附睾分泌蛋白 4(HE4)是由 Kirchoff 等^[4]发现的一种酸性小分子分泌蛋白。有学者发现 HE4 mRNA 在卵巢癌组织中高表达, 但在正常组织中低表达或不表达。Drapkin 等^[5]发现 HE4 在卵巢癌患者的血清水平比健康者明

^{*} 基金项目: 国家重大专项科研子课题(20120901000700002472)。

作者简介: 牟永平, 女, 副主任技师, 主要从事肿瘤标志物研究。

△ 通讯作者, E-mail: Ling_junqing@126.com。

显增高。因此 HE4 作为一个新的卵巢癌肿瘤标志物,受到深入研究。

HE4 检测方法有酶联免疫吸附测定法(ELISA)、时间分辨荧光免疫分析法(TRIFA)、化学发光免疫分析法(CLIA)。ELISA 法敏感性低,适用于定性和半定量检测;TRIFA 法操作复杂,反应时间长,试剂成本高;CLIA 法操作简单,试剂较稳定,进口试剂成本较高,国产试剂合理。本研究采用以磁珠为载体,吖啶酯标记检测抗体的化学发光免疫分析技术开发 HE4 定量检测试剂盒,能辅助疾病的预防与控制、临床用药等。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 9 月至 2015 年 10 月在内蒙古医科大学附属医院和内蒙古医科大学附属人民医院妇科收治的、经手术及病理检查报告确诊为卵巢恶性肿瘤和盆腔良性肿瘤的患者,根据国际妇产科联盟(FIGO)2009 年手术病理分期标准,56 例上皮性卵巢癌患者包括浆液性腺癌、黏液性腺癌、子宫内膜癌、移行细胞癌(卵巢癌组)。盆腔良性肿瘤患者包括盆腔炎、子宫肌瘤等(盆腔良性肿瘤组)。健康对照者 60 例作为健康对照组。

1.2 检测方法 本研究获得医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。所有对象均空腹使用促凝管抽取静脉血 5 mL,室温静置 30 min,离心获取上层血清分装于试管,-80 °C 保存待测。试剂由广州达瑞生物技术股份有限公司提供(化学发光免疫分析法),仪器为 E601。采用罗氏电化学发光法检测血清 HE4 和 CA125 水平。所有操作均严格按照试剂盒及仪器说明书进行。阳性结果评价血清 HE4 和 CA125 的参考值分别为 0~140 pmol/L 和 0~35 U/mL。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量资料数据呈偏态分布,以中位数及四分位数表示,组间比较使用非参数 Kruskal-Wallis 秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组研究对象的一般资料结果比较 56 例卵巢癌组进行分期,I、II 期患者 36 例(64%),III、IV 期患者 20 例(36%),包括卵巢囊肿、良性子宫平滑肌瘤、巧克力囊肿、黏液性腺癌;年龄 36~72 岁,平均年龄 59 岁。盆腔良性肿瘤组 64 例,年龄 25~65 岁,平均 57 岁。健康对照组 60 例,年龄 16~77 岁,平均 48 岁。见表 1。

表 2 卵巢癌组不同分期患者血清 HE4 与 CA125 水平结果比较

卵巢癌组	n	HE4(pmol/L)			CA125(U/mL)		
		中位数	范围	P	中位数	范围	P
I、II 期	36	96.36	55.09~233.19	$P < 0.01$	67.80	65.60~109.90	$P < 0.01$
III、IV 期	20	236.25	121.56~413.61		206.35	49.16~449.48	

表 3 血清 HE4 和 CA125 在卵巢癌中的诊断结果比较(%)

检测项目	特异性	敏感性	阴性预测值	阳性预测值
HE4	85.71	71.67	73.84	84.31
CA125	66.07*	86.67*	82.22	73.23
HE4+CA125	95.15*	62.11	92.13*	61.74*

注:与 HE4 比较,* $P < 0.05$ 。

表 1 3 组研究对象的一般资料结果比较

项目	卵巢癌组	盆腔良性肿瘤组	健康对照组
例数(n)	56	64	60
平均年龄(岁)	59(36~72)	57(25~65)	48(16~77)
病理分期			
I、II	36(64)		
III、IV	20(36)		

2.2 3 组研究对象血清 HE4 与 CA125 水平结果比较 卵巢癌组血清 HE4 水平中位数(189.84 pmol/L)高于盆腔良性肿瘤组(56.74 pmol/L)和健康对照组(46.369 pmol/L),差异有统计学意义($P < 0.01$)。卵巢癌组血清 CA125 水平中位数(89.39 U/mL)高于盆腔良性肿瘤组(45.11 U/mL)和健康对照组(34.24 U/mL),差异有统计学意义($P < 0.01$)。盆腔良性肿瘤组和健康对照组的 2 个指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。卵巢癌组 III、IV 期患者 HE4 表达量为(247.28±32.04)pmol/L,明显高于 I、II 期[(67.35±9.58)pmol/L],差异有统计学意义($P < 0.01$)。见图 1、2 和表 2。

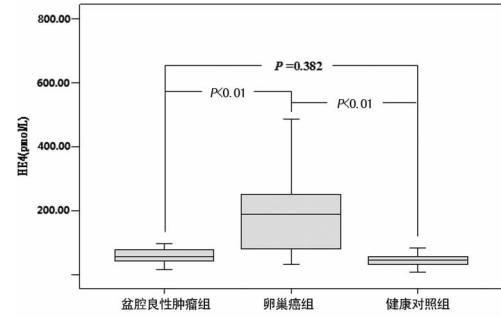


图 1 3 组研究对象血清 HE4 的表达量

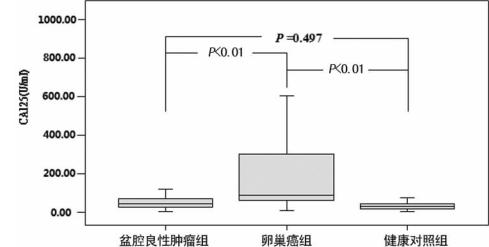


图 2 3 组研究对象血清 CA125 的表达量

2.3 卵巢癌组血清 HE4 和 CA125 的诊断结果比较 HE4 受试者工作特征(ROC)曲线下面积为 0.876,以 50.52 pmol/L 为临界值,HE4 检测卵巢癌的特异性和敏感性达到最佳,分别为 85.71% 和 71.63%。血清 CA125 单独检测在盆腔包块的 ROC 曲线下面积为 0.809,以 73.35 U/L 为临界值,CA125 检测卵巢癌的敏感性和特异性达到最佳,分别为 86.67% 和 66.07%。血清 HE4 检测诊断卵巢癌的敏感性、阴性预测值均高于 CA125,CA125 诊断卵巢癌的特异性、阳性预测值均高于

HE4、HE4 和 CA125 联合检测的敏感性较两者单独检测有所提高($P < 0.05$)。见表 3 和图 3。

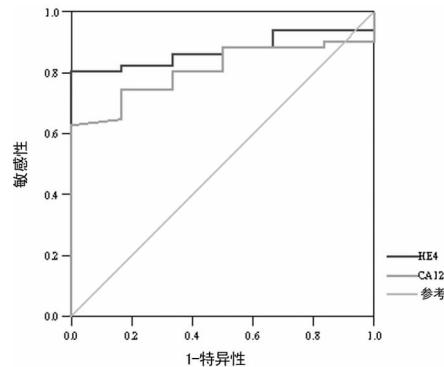


图 3 卵巢癌组患者血清 HE4 和 CA125 的 ROC 曲线

3 讨 论

CA125 是一种高分子糖蛋白, 来自体腔上皮组织的肿瘤相关抗原, 在卵巢癌的诊治及预后中被广泛应用^[6]。Medeiros 等^[7]检测 CA125 对卵巢癌的诊断分析发现, 其敏感性为 80%, 特异性为 75%, 尤其对 I 期患者的敏感性达 50%~60%, 需其他肿瘤标志物作为补充。虽然 CA125 对晚期卵巢癌具有较高的敏感性, 但仍然有 20% 的上皮性卵巢癌患者血清 CA125 检测呈阴性, 在某些生理情况下(如妊娠、月经期)和妇科良性疾病(如盆腔炎性、子宫内膜异位症、卵巢囊肿等)患者, 血清 CA125 水平也可高于健康者^[8]。因此单纯应用血清 CA125 诊断卵巢癌发热特异性较差, 临床应用价值较低。HE4 作为一种酸性蛋白, 在人体组织中具有蛋白酶抑制剂的作用。HE4 基因位于染色体 20q12~13.1, 长度约为 12 kb, 该基因编码的蛋白质与精子成熟和机体天然免疫有关。HE4 在人类生殖管道的上皮组织中呈高表达, 在肾脏、前列腺和甲状腺组织中低表达, 在健康卵巢组织中不表达或低表达, 而在卵巢癌组织中呈异常的高表达^[9]。HE4 在卵巢癌确诊前 1 年即发生变化, 检测 HE4 水平可作为卵巢癌早期筛查的有效方法。

本研究共检测 180 例标本, 其中 57 例卵巢癌、64 例盆腔良性肿瘤、60 例健康对照者的血清 HE4 和 CA125 表达情况, 结果表明, 卵巢癌组患者血清 HE4 和 CA125 水平均高于盆腔良性肿瘤组和健康对照组, 且卵巢癌组Ⅲ、Ⅳ 期患者血清肿瘤标志物水平分别高于Ⅰ、Ⅱ 期患者, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 提示血清 HE4 和 CA125 水平检测对卵巢癌诊断具有重要的临床价值, 而 HE4 较 CA125 在卵巢癌组和盆腔良性肿瘤组的鉴别意义更大。王耀楷^[10]的研究显示, HE4 是卵巢癌和妇科其他良性疾病的有价值的鉴别指标, 卵巢癌组、盆腔良性肿瘤组、健康对照组血清 HE4 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且卵巢癌组Ⅲ、Ⅳ 期患者血清 HE4 水平高于Ⅰ、Ⅱ 期患者, 有淋巴转移的卵巢癌患者高于无淋巴转移者, 本研究结果与其一致。本研究对 2 种肿瘤标志物联合检测与单独检测的卵巢癌诊断结果进行比较, 证实血清 HE4 检测卵巢癌的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值均高于 CA125, 但两者联合检测的诊断效能优于 HE4, 尤其特异性可达 94.8%, 杨冬梅^[11]研究报道, 卵巢癌患者、卵巢良性病变患者、健康者的血清 HE4 和 CA125 水平存在差异, 卵巢癌患者

血清 HE4 和 CA125 水平明显升高, 联合检测血清 HE4 和 CA125 可提高诊断卵巢癌的准确性。肖林等^[12]研究结果表明血清 HE4 和 CA125 联合检测对卵巢癌诊断的价值更大。

综上所述, 血清 HE4 和 CA125 联合检测可弥补单项检测的不足, 提高早期卵巢癌的诊断率, 可作为卵巢癌高危人群早期筛查的血清肿瘤标志物。

参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. Globocan2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base No. 11 [Internet], international agency for research on cancer, Lyon, France [EB/OL]. [2015-08-12]. <http://globocan.iarc.fr>.
- [2] Foster T. A review of the current evidence for maintenance therapy in ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2009, 115(2):290-301.
- [3] Markmann S, Gerber B, Briese V. Prognostic value of CA 125 levels during primary therapy [J]. Anticancer Res, 2007, 27(4A):1837-1839.
- [4] Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins [J]. Rev Reprod, 1998, 3(1):86-95.
- [5] Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is over expressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas [J]. Cancer Res, 2005, 65(6):2162-2169.
- [6] 雷震山, 高鹏, 吴金斌. 联合检测血清 HE4 和 CA125 对卵巢癌患者的临床诊断价值探讨 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(4):544-546.
- [7] Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, et al. Accuracy of CA 125 in the diagnosis of ovarian tumors: a quantitative systematic review [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009, 142(2):99-105.
- [8] Steffensen KD, Waldström M, Brändström I, et al. The prognostic and predictive value of combined HE4 and CA-125 in ovarian cancer patients [J]. Int J Gynecol Cancer, 2012, 22(9):1474-1482.
- [9] Stiekema A, Lok CA, Kenter GG, et al. A predictive model combining human epididymal protein 4 and radiologic features for the diagnosis of ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2014, 132(3):573-587.
- [10] 王耀楷. 人附睾分泌蛋白 4 和 CA125 在卵巢癌早期诊断中的价值 [J]. 医学综述, 2015, 21(9):1700-1702.
- [11] 杨冬梅. 血清人附睾分泌蛋白 4 联合糖类抗原 125 诊断卵巢癌的价值分析 [J]. 中国社区医师, 2016, 32(11):140-141.
- [12] 肖林, 郭梅, 杨晓华, 等. CA125 和 HE4 联合检测在卵巢肿瘤诊断中的应用 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 21(1):69-71.