

· 论 著 ·

HE4 和 CA125 联合检测对卵巢肿瘤鉴别诊断和病理分型的关系研究

李一冰, 姚秀华, 黄山鹰, 陈琛

(南方医科大学附属深圳市妇幼保健院妇产科, 广东深圳 518028)

摘要:目的 探讨糖蛋白抗原 125(CA125)与人附睾蛋白 4(HE4)联合检测的临床价值。方法 选取 2013 年 6 月至 2015 年 8 月收治的卵巢恶性肿瘤患者 46 例(恶性肿瘤组),卵巢良性肿瘤患者 48 例(良性肿瘤组),均检测血清 CA125、HE4 水平,并以 ROC 曲线评价其诊断价值,对不同病理分型患者 CA125、HE4 指标水平进行对比。结果 CA125 最佳诊断切值为 47.9 U/L,血清 CA125 \geq 47.9 U/L 预测卵巢恶性肿瘤阳性的特异性为 87.34%,敏感性为 76.69%;HE4 最佳诊断切值为 55.68 pmol/L,血清 HE4 \geq 55.68 pmol/L 预测卵巢恶性肿瘤阳性的特异性为 90.34%,敏感性为 83.01%;良、恶性卵巢肿瘤患者 CA125 与 HE4 水平差异具有统计学意义($P<0.05$);CA125、HE4 联合检测诊断卵巢恶性肿瘤特异性与单独检测差异无统计学意义($P>0.05$),但敏感性明显高于单独检测,差异具有统计学意义($P<0.05$);卵巢上皮性肿瘤患者 CA125、HE4 水平较非卵巢上皮性肿瘤患者高,且差异具有统计学意义($P<0.05$);黏液性卵巢恶性肿瘤患者 CA125、HE4 水平显著低于浆液性卵巢恶性肿瘤患者,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 通过联合检测血清 CA125 与 HE4,可显著提高卵巢肿瘤鉴别诊断价值,且 CA125 与 HE4 在卵巢恶性肿瘤病理分型中具有辅助作用。

关键词:卵巢肿瘤; 糖蛋白抗原 125; 人附睾蛋白 4; 病理分型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.08.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)08-1048-03

Study on the relationship of combined detection of HE4 and CA125 in differential diagnosis and pathological classification of ovarian tumors

LI Yibing, YAO Xiuhua, HUANG Shanying, CHEN Chen

(Department of Obstetrics and Gynecology, Shenzhen Maternal and Child Care Service Centre

Attached to Southern Medical University, Shenzhen, Guangdong 518028, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of combined detection of glycoprotein 125 (CA125) and human epididymis protein 4 (HE4). Methods 46 patients with ovarian malignant tumor (malignant tumor group) and 48 patients with benign ovarian tumors (benign tumor group) treated in our hospital from June 2013 to August 2015 were selected. The serum levels of CA125 and HE4 were detected in all the patients and its diagnostic value was evaluated by ROC curve. The levels of CA125 and HE4 in patients with different pathological types were compared. Results The best diagnostic value of CA125 was 47.9 U/L, The serum level of CA125 \geq 47.9 U/L predicted the specificity of ovarian malignant tumor was 87.34% and that the sensitivity was 76.69%. The best diagnostic value of HE4 was 55.68 pmol/L. The serum level of HE4 \geq 55.68 pmol/L predicted the specificity of ovarian malignant tumor was 90.34% and that the sensitivity was 83.01%. There was significant difference in CA125 and HE4 between the patients with benign and malignant ovarian tumors ($P<0.05$). No significant difference in the diagnosis of malignant ovarian tumor and the specificity by using combined detection of HE4 and CA125 ($P>0.05$) However, the sensitivity was significantly higher than that of single detection, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of CA125 and HE4 in patients with epithelial ovarian tumors were higher than those with non epithelial ovarian tumors, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of CA125 and HE4 in patients with mucinous ovarian cancer were significantly lower than those in patients with serous ovarian cancer ($P<0.05$). Conclusion The combined detection of serum CA125 and HE4 can significantly improve the value of differential diagnosis of ovarian tumors, and CA125 and HE4 may play an important role in the pathological classification of malignant ovarian tumors.

Key words: ovarian neoplasms; glycoprotein 125; human epididymis protein 4; pathological type

卵巢肿瘤在临床中较为常见,是女性生殖系统的主要病变之一。卵巢恶性肿瘤患者多数在晚期才得以确诊,从而错过最佳治疗时机。早期发现并及时治疗,是提高卵巢恶性肿瘤患者远期存活率的关键,卵巢恶性肿瘤诊断的理想标志物,一直是临床研究重点^[1]。本研究对血清糖蛋白抗原 125(CA125)与人附睾蛋白 4(HE4)联合检测的临床价值进行了探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 6 月至 2015 年 8 月收治的卵巢

恶性肿瘤患者 46 例(恶性肿瘤组),年龄 29~68 岁,平均(47.23 \pm 4.35)岁,其中 34 例为卵巢上皮性恶性肿瘤(黏液性肿瘤 10 例,浆液性肿瘤 21 例,透明细胞肿瘤 1 例,子宫内膜样肿瘤 1 例,移行细胞肿瘤 1 例),12 例为非卵巢上皮性恶性肿瘤;卵巢良性肿瘤患者 48 例(良性肿瘤组),年龄 27~69 岁,平均(47.01 \pm 4.29)岁。两组患者年龄等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),存在可比性。

1.2 方法 所有对象均抽取空腹静脉血 4 mL,离心后分离血清,低温保存待检。CA125 采用化学发光微粒子免疫分析法

进行测定,仪器选择 I2000SR 免疫分析仪,试剂为原装配套试剂;HE4 采用酶联免疫吸附试验检测,仪器为 Bio-Rad 酶标仪,试剂盒为瑞典康乃格公司产品。具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 数据经完全录入 SPSS20.0 软件后进行统计学处理,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验,计数资料以 χ^2 检验,鉴别诊断价值通过 ROC 曲线法分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 CA125 与 HE4 在卵巢恶性肿瘤诊断中的价值分析 通过 ROC 曲线得出 CA125 曲线下面积为 0.752,最佳诊断切值为 47.9 U/L。血清 CA125 ≥ 47.9 U/L 预测卵巢恶性肿瘤阳性的特异性达到 87.34%,敏感性达到 76.69%;通过 ROC 曲线得出 HE4 曲线下面积为 0.911,最佳诊断切值为 55.68 pmol/L。血清 HE4 ≥ 55.68 pmol/L 预测卵巢恶性肿瘤阳性的特异性达到 90.34%,敏感性达到 83.01%。

2.2 两组患者 CA125 与 HE4 水平对比 良性肿瘤患者 CA125 与 HE4 水平明显低于恶性肿瘤患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),恶性肿瘤患者两指标水平高于最佳诊断切值。见表 1。

表 1 两组患者血清 CA125 与 HE4 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CA125(U/L)	HE4(pmol/L)
恶性肿瘤组	46	76.51 ± 3.24	92.22 ± 6.53
良性肿瘤组	48	22.15 ± 4.67	40.65 ± 5.97
t		65.304	39.989
P		<0.05	<0.05

2.3 CA125 联合 HE4 检测鉴别诊断卵巢恶性肿瘤的价值分析 CA125 联合 HE4 检测鉴别诊断卵巢恶性肿瘤的特异性为 88.49%,与单独检测对比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);敏感性为 89.53%,高于单独检测,且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 CA125 联合 HE4 检测鉴别诊断卵巢恶性肿瘤的诊断价值分析 (%)

检测方法	特异性	敏感性
CA125	87.34	76.69
HE4	90.34	83.01
CA125+HE4	88.49	89.53
χ^2	0.458	6.278
P	0.795	0.043

表 3 不同病理分型患者 CA125 与 HE4 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

病理分型	n	CA125(U/L)	HE4(pmol/L)
卵巢上皮性恶性肿瘤	34	86.92 ± 8.64*	94.73 ± 9.45*
非卵巢上皮性恶性肿瘤	12	44.89 ± 6.53	28.94 ± 4.52
浆液性肿瘤	21	113.41 ± 13.67 Δ	123.63 ± 14.52 Δ
黏液性肿瘤	10	57.64 ± 5.02	70.18 ± 7.45

注:与非卵巢上皮性恶性肿瘤相比,* $P < 0.05$;与黏液性肿瘤相比, $\Delta P < 0.05$ 。

2.4 不同病理分型患者 CA125 与 HE4 水平对比 卵巢上皮性恶性肿瘤患者 CA125 水平及 HE4 水平均明显较非卵巢上

皮性恶性肿瘤患者高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);黏液性卵巢恶性肿瘤患者 CA125 水平及 HE4 水平显著低于浆液性卵巢恶性肿瘤患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨 论

卵巢恶性肿瘤病死率较高,患者预后差,对女性健康有严重危害。卵巢恶性肿瘤早期诊断难度大,是学界研究、关注的重点。血清肿瘤标志物检测在肿瘤鉴别、诊断及预后判断中具有重要作用,且相比于其他诊断方法,其具有操作简单、经济性高及创伤小等优势^[2]。CA125 是临床诊断卵巢恶性肿瘤的传统标志物,其在卵巢恶性肿瘤早期的阳性表达率仅为 50%左右^[3],敏感性及特异性不高,已无法满足临床要求。HE4 被认为是新型肿瘤标志物,研究发现,HE4 在卵巢恶性肿瘤组织中具有高表达,而正常卵巢组织或癌旁组织中则未见表达^[4],因此其具有较高特异性。较多报道指出,通过 ELISA 法对 HE4 进行检测,无论在恶性肿瘤早期还是晚期,其特异性、敏感性均显著高于 CA125,具有重要临床意义^[5-6]。本研究纳入卵巢恶性肿瘤患者 CA125 与 HE4 水平显著高于良性肿瘤患者,且差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),提示两种指标同恶性肿瘤发生与发展有重要关联。

有学者指出,HE4 与 CA125 为相互补充的血清肿瘤标志物,在卵巢恶性肿瘤诊断中联合应用,可显著增加敏感性,减少假阴性结果,特别是在早期卵巢癌与良性卵巢肿瘤鉴别中,通过联合检测,可有效提高准确性^[7]。本研究经联合检测后发现,CA125 与 HE4 联合诊断、鉴别卵巢肿瘤可提高敏感性 ($P < 0.05$),且特异性无明显变化 ($P > 0.05$),提示两种指标联合检测,在卵巢肿瘤鉴别诊断中可提高准确度。有研究发现,HE4 与 CA125 同卵巢恶性肿瘤的病理类型具有密切关联^[8];国外有报道也证实,通过对 HE4 与 CA125 进行联合检测,可有效对卵巢癌与非卵巢癌患者予以区分,从而提高疾病诊断能力^[9-10]。研究发现,HE4 基因个编码蛋白的相对分子质量为 13×10^3 ,而糖化后成熟 HE4 蛋白含有 2 个 WFDC 结构域的单肽,其相对分子质量达到 $20 \times 10^3 \sim 25 \times 10^3$,作为一种蛋白酶抑制剂,其在多种肿瘤细胞中呈现高表达,因此检测 HE4 被认为是较多恶性肿瘤的辅助诊断方法^[11]。

国内外较多学者认为,单独将 HE4 或 CA125 作为卵巢肿瘤鉴别诊断的血清标志物均有各自局限性,而联合检测可显著提高诊断敏感性、特异性,且 HE4 浓度同病理分型具有相关性^[12-15]。本研究中,卵巢上皮性肿瘤患者 CA125 及 HE4 水平均明显较非卵巢上皮性肿瘤患者高,且差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),而黏液性卵巢恶性肿瘤患者上述指标水平显著低于浆液性卵巢恶性肿瘤患者,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),提示通过对卵巢恶性肿瘤患者血清 CA125、HE4 水平进行检测,能为肿瘤病理分型提供参考。

综上所述,CA125 与 HE4 联合检测可有效提高卵巢肿瘤鉴别,且两者同卵巢肿瘤病理类型有一定相关性,对病理分型具有相应价值。

参考文献

[1] 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.
 [2] 王懋杰,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. (下转第 1052 页)

腺癌患者临床疗效较理想,多数患者肿瘤缩小,病情发展稳定,总 RR 为 63.16%,DCR 为 86.84%,远高于只采用多西他赛治疗的患者;并且患者血清中 CEA、CA125 及 CA15-3 水平较治疗前有显著改善,与只采用多西他赛治疗的患者相比,差异有统计学意义($P < 0.05$),进一步证实卡培他滨联合多西他赛治疗晚期乳腺癌患者疗效更好,两药合用协同作用更强^[14-15]。

化疗药物应用于恶性肿瘤治疗时对人体正常组织也有不同程度毒副作用,因此选用化疗药物治疗时要尽可能降低药物毒副作用。本次采用卡培他滨联合多西他赛治疗的乳腺癌患者中,主要出现白细胞减少、血小板减少、中性粒细胞减少、贫血、脱发、恶心呕吐、手足综合征、皮肤色素沉着、ALT 升高以及肌肉关节疼痛等不良反应,但多数患者症状较轻,停药后减轻,也无需对症治疗,相对来说较为安全,患者耐受性好^[16]。

综上所述,卡培他滨联合多西他赛治疗晚期乳腺癌患者后血清肿瘤标志物水平显著降低,毒副作用轻,患者耐受性好,值得在乳腺癌患者中广泛推荐使用。

参考文献

[1] 冉健. 乳腺癌免疫生物治疗研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(2): 197-199.

[2] 郑莹, 吴春晓, 张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. 中国癌症杂志, 2013, 17(8): 561-569.

[3] 杨保庆, 车建华, 杨玲玲, 等. 吉西他滨联合唑来膦酸治疗乳腺癌多发骨转移临床疗效分析[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(10): 1258-1260.

[4] 雷风, 古定标, 白玉海, 等. 容积旋转调强放疗与常规放疗在早期乳腺癌保乳术后的疗效[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(8): 1278-1280.

[5] 陈秋芸, 何奇. 排毒汤预防乳腺癌术前新辅助化疗毒副作用的效果观察[J]. 中药材, 2015, 38(12): 2664-2666.

[6] 赵广章, 刘海英, 刘启龙, 等. TAC 方案新辅助化疗治疗

局部晚期乳腺癌临床疗效观察[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(11): 1495-1497.

[7] 庞英, Fischer I, Koch M 等. 乳腺癌患者的心身症状与生活质量[J]. 中国心理卫生杂志, 2013, 27(4): 257-261.

[8] 刘秋明, 曹亚丽, 吴晓波, 等. 乳腺癌分子分型与多西他赛密集新辅助化疗疗效及预后的关系研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(36): 4178-4182.

[9] 彭兴梅, 李爱国, 杨爱红, 等. 多西他赛联合希罗达和多西他赛联合顺铂治疗蒽环类耐药乳腺癌的临床疗效[J]. 江苏医药, 2014, 40(13): 1539-1541.

[10] 岳健, 马飞, 张灵小, 等. 卡培他滨联合多西他赛或长春瑞滨治疗乳腺癌肝转移的临床观察及疗效分析[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 23(21): 1304-1308.

[11] 杨期辉, 蒲成坤. 血清肿瘤标志物联合检测对乳腺癌诊断的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(17): 2336-2337.

[12] 高会全, 马学真, 朱超, 等. 卡培他滨治疗进展期三阴性乳腺癌疗效分析[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(4): 383-386.

[13] 蔺强, 刘月娥, 王娜, 等. 卡培他滨治疗化疗失败的非小细胞肺癌对照研究[J]. 中国癌症杂志, 2012, 22(7): 537-541.

[14] 黄芳. VEGF 和 CA153 表达水平与乳腺癌疾病进展的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(2): 147-148.

[15] 李剑英, 季从飞, 陈佳, 等. 卡培他滨维持治疗晚期乳腺癌的临床观察[J]. 中国癌症杂志, 2014, 24(5): 381-386.

[16] 焦洋, 宁洁, 王芳, 等. 晚期乳腺癌替吉奥与卡培他滨治疗疗效及安全性对比研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(7): 452-456.

(收稿日期: 2016-09-15 修回日期: 2016-12-16)

(上接第 1049 页)

[3] 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.

[4] 金霞霞, 沈波, 颜海希, 等. 血清 HE4 和 HE4/CA125 并联检测对人卵巢癌诊断试验的 Meta 分析[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(1): 72-76.

[5] 霍怡杉, 黄艳春, 王飞, 等. 人附睾蛋白 4 与 CA125 联合检测在卵巢癌中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(1): 68-70.

[6] 刘群结. CA125、CEA、HE4 与卵巢良恶性肿瘤的关系[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(4): 482-484.

[7] 黎明鸾, 陈蔚, 林叶飞, 等. CA125 及 HE4 蛋白在卵巢癌组织及血清中的表达及其临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(24): 4023-4026.

[8] 朱振宁, 魏娜, 严妮子. HE4 联合 CA125 在卵巢癌早期诊断中的应用价值[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(3): 623-624.

[9] Azzam AZ, Hashad DI, Kamel NAF, et al. Evaluation of HE4 as an extrabiomarker to CA125 to improve detection of ovarian carcinoma: Is it time for a step forward? [J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 288(1): 167-172.

[10] Sandri MT, Bottari F, Franchi D, et al. Comparison of HE4, CA125 and ROMA algorithm in women with a pelvic mass: Correlation with pathological outcome[J]. Gynecol Oncol, 2013, 128(2): 233-238.

[11] Kristjansdottir B, Levan K, Partheen K, et al. Diagnostic performance of the biomarkers HE4 and CA125 in type I and type II epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2013, 131(1): 52-58.

[12] 刘君, 宋静慧. 血清 CA125、HE4 在卵巢癌中的诊断及鉴别诊断[J]. 医学综述, 2014, 20(16): 3064-3065.

[13] Kondalsamy-Chennakesavan S, Hackethal A, Bowtell D, et al. Differentiating stage 1 epithelial ovarian cancer from benign ovarian tumours using a combination of tumour markers HE4, CA125, and CEA and patient's age[J]. Gynecol Oncol, 2013, 129(3): 467-471.

[14] 苏汉文, 向梅先. HE4 和 CA125 在卵巢肿瘤患者血清中的表达[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(10): 71-74.

[15] 范亚平, 孙黎, 牛爱军, 等. 血清人附睾蛋白 4、CA125 在卵巢癌诊断中的价值[J]. 山东医药, 2014, 54(29): 64-65.

(收稿日期: 2016-09-17 修回日期: 2016-11-18)