

• 论 著 •

血清 HE4、CA125 和 CA199 联合检测对卵巢癌早期诊断的临床研究*

郑红云¹,于 奇¹,申复进²,李 艳^{1△}

(武汉大学人民医院:1. 检验科;2. 妇产科,武汉 430060)

摘要:目的 探讨血清人附睾蛋白4(HE4)、糖类抗原125(CA125)和糖类抗原199(CA199)联合检测在卵巢癌早期诊断中的价值。方法 选取武汉大学人民医院妇产科2014年6月至2016年8月收治入院患者的临床资料,依据术后组织病理报告结果,将患者分为卵巢癌组和卵巢良性肿瘤组,其中卵巢癌患者90例,卵巢良性肿瘤患者94例,同期选取该院体检中心体检的健康女性98例作为健康对照组。该研究采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清HE4水平,采用化学发光法检测血清CA125和CA199水平。结果 与健康对照组比较,卵巢癌组中血清HE4、CA125、CA199水平均显著升高,差异有统计学意义($P<0.01$),其中HE4和CA125水平升高更为明显。与卵巢良性肿瘤组比较,卵巢癌组HE4、CA125水平显著升高,差异有统计学差异($P<0.01$),CA199轻度升高($P<0.05$)。与健康对照组比较,卵巢良性肿瘤组中CA125、CA199水平亦有明显升高($P<0.05$)。相关性分析结果显示,卵巢癌组中HE4、CA125和CA1993个检测指标间均有较强相关性,差异有统计学意义($P<0.01$)。在卵巢癌单项标志物检测中,血清CA125的灵敏度最高(87.8%),而血清HE4的特异度最高(95.7%)。血清HE4、CA125和CA199联合检测的灵敏度最高(96.7%),而特异度较差(61.0%)。结论 血清HE4、CA125和CA199联合检测可显著提高卵巢癌检出率,但特异度尚需结合其他实验室检查综合分析诊断。

关键词:人附睾蛋白4; 糖类抗原125; 糖类抗原199; 卵巢癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.19.009

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)19-2680-03

The value of combined detection of serum HE4, CA125 and CA199 in the early diagnosis of ovarian cancer*

ZHENG Hongyun¹, YU Qi¹, SHEN Fujin², LI Yan^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Obstetrics and Gynecology,
Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: Objective To investigate the value of detection of human epididymal epithelial secretory protein (HE4), carbohydrate antigen (CA125) and carbohydrate antigen (CA199) in the early diagnosis of ovarian cancer. **Methods** The clinical data of patients admitted to the hospital from June 2014 to August 2016 were collected from Renmin Hospital of Wuhan University. According to the postoperative pathology, the patients were divided into ovarian cancer group and ovarian benign tumor group. There were 90 cases in ovarian cancer group and 94 cases in ovarian benign tumor group, 98 cases of healthy women in the physical examination center of this hospital were selected as healthy control group. HE4 was detected by ELISA, serum CA125 and CA199 were detected by chemiluminescence method. **Results** Compared with healthy control group, the tumor markers of serum HE4, CA125 and CA199 levels were significantly increased ($P<0.01$), and HE4 and CA125 levels increased more significantly. Compared with ovarian benign tumor group, the levels of HE4 and CA125 significantly increased in ovarian cancer group, the difference was statistically significant ($P<0.01$), and the increase of CA199 less ($P<0.05$). Compared with healthy control group, the levels of CA125 and CA199 in the benign ovarian tumor group were significantly increased ($P<0.05$). Correlation analysis showed that there were strong correlations between the 3 indexes of HE4, CA125 and CA199 in the ovarian cancer group ($P<0.01$). The sensitivity of serum CA125 was highest (87.8%) in the detection of single marker of ovarian cancer, while the specificity of serum HE4 was the highest (95.7%). The sensitivity of combined detection of serum HE4, CA125 and CA199 was the highest (96.7%), but the specificity was poor (61.0%). **Conclusion** Combined detection of serum HE4, CA125 and CA199 could significantly improve the early detection rate of ovarian cancer, but the specificity must be combined with other laboratory tests, comprehensive analysis and diagnosis.

Key words: human epididymal protein 4; carbohydrate antigen 125; carbohydrate antigen 199; ovarian cancer

卵巢癌是女性常见恶性肿瘤之一,其发生率仅次于子宫内膜癌和宫颈癌,但早期较难发现,因此,发现时一般为晚期,病死率居妇科肿瘤之首^[1-2]。卵巢癌早期诊断,其5年生存率可达90%~93%,然而,晚期的卵巢癌5年生存率低于50%^[3-4]。因而,早期诊断卵巢癌很有必要。随着临床医学的发展,越来越多的肿瘤标志物成为相应恶性肿瘤早期筛查的临床指

标^[5-6]。临床常见的卵巢癌肿瘤标志物有很多,如糖类抗原125(CA125)、糖类抗原199(CA199)等均已广泛应用于临床妇科肿瘤的血清学检测^[7-8]。但CA125用于早期诊断卵巢癌的特异度并不高。本研究通过对卵巢肿瘤患者血清人附睾蛋白4(HE4)、CA125、CA199的联合检测,研究其对卵巢癌的可能诊断价值。

* 基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2015CFB185、2015CFB723)。

作者简介:郑红云,女,副主任技师,主要从事肿瘤分子诊断与个体化医疗研究。 △ 通信作者, E-mail:yanlitf@163.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取武汉大学人民医院妇产科 2014 年 6 月至 2016 年 8 月收治入院患者的临床资料, 依据术后组织病理报告结果证实, 将患者分为卵巢癌组和卵巢良性肿瘤组。其中, 卵巢癌患者 90 例, 年龄 23~70 岁, 平均 50.23 岁; 卵巢良性肿瘤患者 94 例, 年龄 20~74 岁, 平均 39.1 岁。选取同期该院体检中心体检的健康女性 98 例作为健康对照组, 年龄 25~72 岁, 平均 46.2 岁。以上病例均排除心、肝、脾、肺、胃等重要脏器疾病, 肝、肾功能检测均正常, 无肿瘤史以及家族史。

1.2 方法 所有对象均清晨空腹静脉采血, 静置 15 min 血液凝固后分离血清, 编号后置于 -20 ℃ 冰箱保存。采用罗氏 E601 免疫分析仪及化学发光法检测血清 CA125 和 CA199 水平。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测量血清标本中 HE4 水平, 检测试剂盒购自瑞典康乃格公司。绝经前 HE4>60.8 pmol/L 判断为阳性, 绝经后 HE4>114.0 pmol/L 判断为阳性; CA125>68.6 U/mL 判断为阳性; CA199>37.0 U/mL 判断为阳性。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 SNK-q 检验; 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验进行比较; 相关性分析采用 Pearson 相关分析法。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血清 HE4、CA125 及 CA199 表达水平 与健康对照组相比, 卵巢癌组血清 HE4、CA125 和 CA199 水平均显著升高, 差异有统计学意义($P<0.01$), 其中 HE4 和 CA125 水平升高更为明显。与卵巢良性肿瘤组相比, 卵巢癌组血清 HE4 和 CA125 水平均显著升高($P<0.01$); CA199 水平轻度升高($P<0.05$)。与健康对照组相比, 卵巢良性肿瘤组 CA125 和 CA199 水平明显升高($P<0.05$), 而 HE4 表达水平正常。见

表 1。

2.2 血清 HE4、CA125 及 CA199 双变量相关性分析 血清 HE4 与 CA125、HE4 与 CA199、CA125 与 CA199 两两之间均有较强的相关性($P<0.01$), 可进行联合检测, 提高卵巢癌的检出率。见表 2。

表 1 3 组血清 HE4、CA125、CA199 表达水平($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HE4(pmol/L)	CA125(U/mL)	CA199(U/mL)
健康对照组	98	45.26±10.21	8.95±5.32	13.53±6.67
卵巢良性肿瘤组	94	48.43±9.80	5.38±23.84	37.28±7.24
卵巢癌组	90	310.57±88.56	894.01±624.74	91.24±24.31

表 2 血清 HE4、CA125 及 CA199 双变量相关性

检测指标	HE4	CA125	CA199
HE4	$r=1.000$	$r=0.775$ $P<0.01$	$r=0.334$ $P<0.01$
CA125	$r=0.775$ $P<0.01$	$r=1.000$	$r=0.346$ $P<0.01$
CA199	$r=0.334$ $P<0.01$	$r=0.346$ $P<0.01$	$r=1.000$

2.3 血清 HE4、CA125 和 CA199 单项及联合检测对卵巢癌的诊断效果评价 单项检测时, CA125 的灵敏度最高(87.8%), 略高于 HE4(82.2%), 明显高于 CA199(38.9%)。在特异度方面, HE4 最高(95.7%), CA125 为 91.4%, CA199 为 70.2%。约登指数及准确率最高的为 HE4 和 CA125 联合检测(81.6, 90.8%)。HE4 和 CA125 联合检测的灵敏度、阴性预测值均高于单项检测, 经统计学分析, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。血清 HE4、CA125 和 CA199 联合检测的灵敏度最高(96.7%), 而特异度较差(61.0%), 见表 3。

表 3 血清 HE4、CA125 和 CA199 单项及联合检测对卵巢癌的诊断效果评价

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	准确率(%)	约登指数
HE4	82.2	95.7	94.9	89.9	89.1	77.9
CA125	87.8	91.5	90.8	88.7	78.8	79.3
CA199	38.9	70.2	55.6	54.5	54.9	9.1
HE4 和 CA125	93.3	88.3	88.4	93.3	90.8	81.6
HE4 和 CA199	86.6	66.0	70.9	83.8	76.1	52.6
HE4、CA125 和 CA199	96.7	61.7	70.7	95.1	78.8	58.4

3 讨 论

卵巢癌是一种常见的妇科疾病^[9-10]。卵巢是卵细胞产生的雌性生殖器官, 在大约 90% 的病例中, 卵巢癌发生在 40 岁以后, 大多数病例发生在 60 岁以后。在早期阶段, 卵巢癌通常不会引起明显症状。随着癌症的进展, 体征和症状可能包括: 骨盆或下腹部疼痛或沉重的感觉, 腹胀, 背痛, 月经期或绝经后阴道出血等。但如有这些症状中的一种或多种并不意味着女性一定患有卵巢癌。因为卵巢癌诊断时已到晚期, 一般很难治愈。在美国, 卵巢癌每年可导致约 14 000 名妇女死亡, 已远远超过其他妇科癌症。因而, 早期诊断卵巢癌至关重要。

根据美国和欧洲的流行病学调查, 卵巢癌在普通人群中的发病率为 40/10 万, 有效的筛查手段须满足灵敏度 $>75.0\%$ 、特异度 $>99.6\%$, 才能达到阳性预测值大于 10.0%^[11]。而提高其早期诊断率则可以显著提高卵巢癌患者

的生存率, 因此, 提高卵巢癌的早期诊断率始终是国内外的研究热点。血清肿瘤标志物具有易检测、创伤小、利于大规模筛查等优势, 目前广泛用于早期诊断、复发监测及疗效判断。部分血清肿瘤标志物可在早期升高, 比临床症状及影像学改变出现得早。在过去几十年中, 已经对数百种潜在的血清生物标志物进行了诊断, 包括广谱的细胞因子、生长因子、黏附分子、蛋白酶、激素、凝血因子、急性期反应物和凋亡因子, 但除了 CA125 之外, 其他并未应用于临床实践^[12]。如今, CA125 已被广泛应用于卵巢癌的早期筛查, 然而其灵敏度和特异度不高, 容易造成假阳性, 大量研究表明, 多项肿瘤标志物联合检测有助于提高卵巢癌的早期检出率。

CA125 是 Best 等在 1981 年将能被单克隆抗体 OA125 识别的抗原从上皮性卵巢癌抗原检测出来, 是由 MUC16 黏蛋白基因编码成的大分子多聚糖蛋白, 位于染色体 19p13.2 上, 卵

巢癌的早期,它的升高在Ⅰ期卵巢癌患者的检出率仅为50%,而在Ⅱ~Ⅳ期的检出率为90%~94%^[13]。但CA125对诊断早期卵巢癌并不是特异的,特别是对卵巢黏液性癌,其临床价值很有限。而且在子宫内膜癌、宫颈癌、乳腺癌等多种肿瘤中CA125水平均有不同程度的升高^[14],且这种假阳性通过影像学不容易排除。因此,不能单靠CA125异常作出卵巢恶性肿瘤的诊断,临床需要一种灵敏度和特异度更高的标志物来辅助CA125或替代其提高卵巢癌的诊断水平^[8]。

HE4基因最早由Kirchhoff等于1991年在人附睾上皮细胞中分离出来,位于染色体20q12~13.1上,全长12 kb左右^[15]。有学者研究发现,HE4对健康人群浆液性癌、透明细胞癌、子宫内膜癌、黏液性癌的筛查率分别为100%、43%、89%、22%^[16-17]。推测HE4基因可能是一个与卵巢癌相关的基因。基因芯片技术也显示,HE4在卵巢癌中高表达,更重要的是,HE4在19例CA125>30 U/mL的良性肿瘤组织中不增殖。HE4蛋白在正常卵巢组织内不表达或低水平表达,而HE4蛋白在卵巢癌患者体内高表达。本研究显示,卵巢癌组、卵巢良性肿瘤组、健康对照组中血清HE4的平均水平分别为(310.57±88.56)、(48.43±9.80)、(45.26±10.21)pmol/L,HE4水平在卵巢癌组中显著升高($P<0.01$),与上述说法符合。进一步研究结果显示,诊断卵巢癌时,CA125的灵敏度最高,HE4在特异度方面最强,约登指数最高的是HE4和CA125联合检测,为81.6。血清HE4和CA125联合检测的灵敏度和阴性预测值均高于任一单项检测,经统计学分析,差异均有统计学意义($P<0.05$)。故本研究结果显示,HE4和CA125联合检测对卵巢癌的早期诊断效果最好。

CA199是一种肿瘤相关抗原,为唾液酸化的乳-N-岩藻糖Ⅱ,是一种黏蛋白的糖蛋白成分,主要存在于胎儿的胃、肠和胰腺等上皮细胞,健康人胰腺、胆管细胞、胃、结肠、子宫内膜等上皮亦可合成。有研究检测卵巢浆液性和黏液性癌中CA199的阳性率分别为20.1%、78.2%^[18],检测CA199可弥补CA125对黏液性囊腺癌检测灵敏度不高的缺点,对鉴别不同类型的上皮类癌有帮助,因此,CA199可作为卵巢黏液性癌一项有效的检测指标。本研究表明,在诊断卵巢癌时,HE4、CA125和CA199之间均有相关性,血清HE4与CA125、HE4与CA199、CA125与CA199两两均有较强相关性($P<0.01$)。HE4、CA125和CA199在卵巢癌组中的水平较卵巢良性肿瘤组和健康对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。CA125单项检测的灵敏度最高;HE4在特异度方面最强,且HE4单项检测鉴别良、恶性卵巢肿瘤的效果比CA125和CA199单项检测的效果好。血清HE4、CA125和CA199联合检测的灵敏度(96.7%)和阴性预测值(95.1%)略高于HE4和CA125两项联合检测。

因此,CA125和HE4都可用于卵巢良恶性包块的鉴别诊断,HE4在鉴别诊断卵巢良恶性病变特异度方面优于CA125,CA125与HE4联合检测优于单独检测。HE4、CA125和CA199三者联合检测可能提高卵巢癌早期的诊断效率,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 俞浩,黄劲雄,张海萍,等. CA125、AFP、CEA、CA199检测诊断卵巢癌的临床应用价值[J]. 福建医药杂志, 2004, 26(6):4-6.
- [2] 肖伟欢,HE4联合CA72-4、CA199血清糖类抗原检测对卵巢癌患者的临床意义[J]. 临床血液学杂志, 2016, 29(10):808-810.
- [3] Barbieri RL. In women who have a pelvic mass have you tried this new ovarian C a biomarker? [J]. OBG management, 2010, 22(4):8-12.
- [4] 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.
- [5] 崔恒. 卵巢癌的早期诊断[J]. 中国妇产科杂志, 2010, 11(6):403-405.
- [6] Piver MS. The gilda radner familial ovarian cancer registry 1981—2000[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2000, 21(4):325-333.
- [7] Seltzer V. Cancer screening in the postmenopausal women [J]. Clin Obstet Gynecol, 1996, 39(4):889-892.
- [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] Muto MG, Cramer DW, Brown DL, et al. Screening for ovarian cancer: the preliminary experience of a familial ovarian cancer center[J]. Gynecol Oncol, 1993, 51(1):12-20.
- [10] 黄巧真. 血清HE4、CA125/CA199联合检测对卵巢癌诊断价值的研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2013.
- [11] Badgwell D, Robert C, Bast Jr. Early detection of ovarian cancer[J]. Disease Markers, 2007, 23:397-410.
- [12] Nowak M, Janas K, Stachowiak G, et al. Current clinical application of serum biomarkers to detect ovarian cancer [J]. Prz Menopausalny, 2015, 14(4):254-259.
- [13] Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, et al. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use[J]. Int J Gynecol Cancer, 2005, 15(5):679-691.
- [14] 张海燕,王瑾,刘斌,等. 术前血清CA125水平与上皮性卵巢癌临床病理特征及预后的关系[J]. 肿瘤学杂志, 2013, 19(1):94-98.
- [15] 张艳,张菊新. 复发性卵巢癌诊疗进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(10):942-943.
- [16] Lu KH, Patterson AP, Wang L, et al. Selection of potential markers for epithelial ovarian cancer with gene expression arrays and recursive descent partition analysis [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(10):3291-3300.
- [17] Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues[J]. Mod Pathol, 2006, 19(6):847-853.
- [18] 朱明玥,陈帆. 肿瘤相关糖类抗原CA72-4、CA199和CA125联合检测对卵巢癌的诊断价值[J]. 新疆医科大学学报, 2011, 34(1):66-69.