

论著·临床研究

卵巢上皮癌患者 CA125 和 HE4 水平及其临床意义分析

马书丽,李 静[△],袁 媛,王珊珊
(青岛大学附属医院检验科,山东青岛 266071)

摘 要:**目的** 观察卵巢上皮癌患者的糖类抗原 125(CA125)和人附睾蛋白 4(HE4)表达,并分析其临床意义。**方法** 选取 2016 年 2 月至 2017 年 8 月在该院接受治疗的卵巢上皮癌患者 100 例(卵巢癌组)为观察对象,同时选取同期在该院治疗的卵巢良性肿瘤患者为对照组。观察两组 CA125 和 HE4 表达,比较不同临床特征卵巢上皮癌患者 CA125 和 HE4 表达的差异,分析影响卵巢上皮癌患者 CA125 和 HE4 表达的因素。**结果** 卵巢癌患者的 HE4 和 CA125 水平分别为(88.92±7.14)pmol/L、(96.47±5.03)U/mL,均高于对照组,差异有统计学意义($t=-89.783, -150.504, P<0.05$);临床分期为Ⅲ+Ⅳ期、组织学分级为中、低分化、有淋巴结转移、死亡患者的 HE4 和 CA125 水平较高,不同年龄患者的 HE4 和 CA125 水平无明显差别;将单因素分析有意义的因素作为自变量,将 HE4 和 CA125 水平作为因变量进行多因素分析,结果显示,组织学分级和预后是影响卵巢癌患者血清 HE4 和 CA125 水平的因素。**结论** 卵巢上皮癌患者的 CA125 和 HE4 表达水平较高,且受患者组织学分级和预后的影响。

关键词:卵巢癌; 糖类抗原 125; 人附睾蛋白 4

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.14.023

中图法分类号:R737.31

文章编号:1673-4130(2019)14-1759-04

文献标识码:A

Levels of CA125 and HE4 in patients with epithelial ovarian cancer and their clinical significance

MA Shuli, LI Jing[△], YUAN Yuan, WANG Shanshan

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266071, China)

Abstract:**Objective** To observe the expression of carbohydrate antigen 125 (CA125) and human epididymal protein 4(HE4) in patients with epithelial ovarian cancer and to analyze their clinical significance. **Methods** 100 cases of ovarian epithelial carcinoma patients (ovarian cancer group) treated in a hospital from February 2016 to August 2017 were selected as the observation objects, and patients with benign ovarian tumors treated in a hospital at the same time were selected as control group. The expression of CA125 and HE4 in ovarian epithelial cancer patients with different clinical characteristics were observed and compared. The factors influencing the expression of CA125 and HE4 in ovarian epithelial cancer patients were analyzed. **Results** The levels of HE4 and CA125 in patients with ovarian cancer were (88.92±7.14)pmol/L, (96.47±5.03)U/mL, respectively, higher than those in control group, the difference was statistically significant ($t=-89.783, -150.504, P<0.05$). The levels of HE4 and CA125 were higher in patients with stage Ⅲ+Ⅳ clinical stage, middle or low histological grade, lymph node metastasis and death. There was no significant difference in the levels of HE4 and CA125 among patients of different ages. The significant factors of univariate analysis were taken as independent variables, and the levels of HE4 and CA125 were taken as dependent variables for multivariate analysis. The results showed that histological grade and prognosis were the factors influencing the levels of serum HE4 and CA125 in patients with ovarian cancer. **Conclusion** The expression levels of CA125 and HE4 in patients with epithelial ovarian cancer are higher, which are influenced by histological grade and prognosis.

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

卵巢癌是最常见的妇科生殖道恶性肿瘤,其中以卵巢上皮性肿瘤最为常见的,约占卵巢原发肿瘤的60%以上,对妇女患者的身体健康产生了严重威

胁^[1]。手术治疗是卵巢癌上皮癌中的主要治疗手段,能够最大限度地降低机体肿瘤细胞水平,术后辅助铂类等化疗技术能够取得较好的效果。但研究发现卵

作者简介:马书丽,女,主管技师,主要从事病原生物学研究。 [△] **通信作者,** E-mail: shuli200112@163.com。

本文引用格式:马书丽,李静,袁媛,等.卵巢上皮癌患者 CA125 和 HE4 水平及其临床意义分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(14):1759-1761.

巢癌肿瘤细胞转移和疾病发展的速度加快,治疗时已多为中晚期,因而卵巢癌的早期诊断和预后研究对提高治疗效果具有重要意义^[2]。

肿瘤标记物因无创、简便、客观等优点,已在卵巢肿瘤的诊断、筛查及治疗方案的制定等方面具有重要作用,其中糖类抗原 125(CA125)和人附睾蛋白 4(HE4)是近期提出的最受关注的卵巢肿瘤标记物,但关于上述两种标记物的研究结果尚存在分歧^[3-4]。故而,本研究深入观察了卵巢上皮癌患者的 CA125 和 HE4 表达,并分析其临床意义,旨在为临床卵巢癌的早期诊断和预后提供数据参考,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 2 月至 2017 年 8 月在本院接受治疗的卵巢上皮癌患者为观察对象。纳入标准:(1)年龄为 18~65 周岁;(2)经病理检查确诊为卵巢上皮癌者;(3)无其他生殖系统疾病。排除标准:(1)临床资料不完全者;(2)近期接受过相关治疗者。根据标准共纳入患者 100 例作为卵巢癌组,年龄 29~60 岁,平均(39.04±10.92)岁;另选取同期本院治疗的卵巢良性肿瘤患者 100 例作为对照组,年龄 28~62 岁,平均(39.06±11.05)岁。两组的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),经伦理委员会评审通过,且患者均知情同意。

1.2 研究方法 取所有患者手术前空腹静脉血,3 500 r/min 离心后分离血清,-80 ℃条件下保存,电化学免疫发光分析法检测 CA125 及 HE4 水平,试剂盒均购于德国罗氏公司,实验操作严格按照试剂盒说

明书进行。
1.3 评价指标 观察两组 CA125 和 HE4 表达,比较不同临床特征卵巢上皮癌患者 CA125 和 HE4 表达的差异,分析影响卵巢上皮癌患者 CA125 和 HE4 表达的因素。

1.4 统计学处理 数据采用 Excel 录入后,采用 SPSS11.5 软件分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验、 χ^2 检验和回归分析法进行统计学处理。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 HE4 和 CA125 水平比较 卵巢癌组 HE4 和 CA125 水平分别为(88.92±7.14) pmol/L、(96.47±5.03)U/mL,均高于对照组,差异有统计学意义($t=-89.783$ 、 -150.504 , $P<0.05$)。见表 1。

表 1 卵巢癌组和对照组 HE4 和 CA125 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HE4(pmol/L)	CA125(U/mL)
对照组	100	22.15±2.08	14.20±2.14
卵巢癌组	100	88.92±7.14	96.47±5.03
<i>t</i>		-89.783	-150.504
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.2 不同特征卵巢上皮癌患者 HE4 和 CA125 水平的比较 表 2 显示,临床分期为Ⅲ+Ⅳ期、组织学分级为中、低分化、有淋巴结转移、死亡患者的 HE4 和 CA125 水平较高,差异有统计学意义($P<0.05$),不同年龄患者的 HE4 和 CA125 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 不同特征卵巢上皮癌患者 HE4 和 CA125 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	HE4(pmol/L)	<i>t</i> ₁	<i>P</i> ₁	CA125(U/mL)	<i>t</i> ₂	<i>P</i> ₂
年龄			-0.069	0.473		0.020	0.492
≥50 岁	42	88.93±2.66			97.85±5.03		
<50 岁	58	88.98±4.13			97.83±4.78		
临床分期			-36.165	<0.05		-34.953	<0.05
I+Ⅱ期	45	72.17±4.35			76.38±3.01		
Ⅲ+Ⅳ期	55	102.34±3.98			125.16±8.95		
组织学分级			-52.613	<0.05		-17.113	<0.05
高分化	35	73.46±3.05			88.25±4.02		
中、低分化	65	105.26±2.79			105.48±5.17		
淋巴结转移			40.752	<0.05		18.983	<0.05
有	52	98.33±2.35			114.25±10.05		
无	48	76.15±3.07			80.27±7.56		
预后			-91.885	<0.05		-40.218	<0.05
好转	54	55.46±4.11			70.17±6.85		
死亡	46	128.34±3.76			130.45±8.14		

2.3 影响卵巢癌患者 HE4 和 CA125 水平的因素分析 将单因素分析有意义的因素作为自变量,将 HE4

和 CA125 水平作为因变量进行多因素分析,结果显示,组织学分级和预后是影响卵巢癌患者血清 HE4 和 CA125 水平的因素。见表 3。

表 3 影响卵巢癌患者血清 HE4 和 CA125 水平的因素分析					
因素	β	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
组织学分级					
HE4	1.698	11.457	0.002	5.134	2.098~11.246
CA125	1.705	12.042	0.008	4.982	1.687~10.971
预后					
HE4	1.286	9.024	0.012	4.253	1.492~9.354
CA125	1.435	10.058	0.009	4.018	1.395~10.041

3 讨 论

卵巢上皮癌约占卵巢肿瘤的 50%~70%,属于最常见的恶性妇科肿瘤,由于早期无明显临床症状,绝大多数患者确诊时多已出现腹腔内种植或Ⅲ、Ⅳ期颅内转移,这也是造成卵巢上皮癌高死亡率的主要原因^[5-6]。由于卵巢癌的转移可能性较高,因而早期给予恰当的干预尤为重要,其中 CA125、癌胚抗原(CEA)、铁蛋白及组织多肽抗原等血清标志物对诊断卵巢癌均具有较高价值,其中以 CA125 的临床检测应用最为普遍^[7-8]。

CA125 由 MUC16 基因编码,在卵巢癌的诊断、监测病情和预后判断等方面均具有重要作用,亦是现临床卵巢癌最常用的血清肿瘤标志物^[9-10]。但研究发现 CA125 在其他恶性肿瘤、部分良性疾病的发展过程中亦可出现异常表达,单纯通过 CA125 对卵巢癌进行早期筛查和诊断临床价值有限^[11-12]。因此,临床需要迫切需要探寻特异性肿瘤标记物,联合 CA125 共同诊断卵巢癌,进而提高卵巢癌的早期诊断率。

HE4 属于附睾分泌蛋白 E4 前体,亦是重要的蛋白酶抑制剂,具有高效的免疫系统功能,在机体附睾上皮、女性生殖道组织均具有存在表达,其中卵巢癌可存在异常高表达,但正常的卵巢组织并不会存在 HE4 表达^[13-14]。有研究报道超过 4/5 的卵巢上皮癌患者存在 HE4 的高表达^[15],这与 CA125 类似并有研究提示早在确诊卵巢癌前 1 年即可检测出血清 HE4 的异常变化,提示血清 HE4 具有成为早期筛查卵巢癌的重要指标的潜力^[16]。

本研究结果发现卵巢癌患者的 HE4 和 CA125 水平均高于对照组。该结果说明卵巢癌患者存在 HE4 和 CA125 的高表达,这也与先前的结论一致,上述两种血清因子均具有成为早期筛查和诊断卵巢癌重要指标的潜力。先前研究报道发现 HE4 与 CA125 两个指标的灵敏度差异较大,HE4 检测不受绝经状态影响,较 CA125 更适合区分绝经前患者肿瘤是良性还是恶性^[17];进一步对早期及进展期子宫内膜癌研究

发现,HE4 的 ROC 曲线面积要优于 CA125^[18]。

对不同特征卵巢上皮癌患者 HE4 和 CA125 水平的比较发现临床分期为Ⅲ+Ⅳ期、组织学分级为中、低分化、有淋巴结转移、死亡患者的 HE4 和 CA125 水平较高,不同年龄患者的 HE4 和 CA125 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。上述结果说明 HE4 和 CA125 可能参与了卵巢上皮癌的疾病进展和肿瘤细胞的转移,但具体机制尚不明晰,还有待进一步研究证实。

进一步的影响因素研究中将单因素分析有意义的因素作为自变量,将 HE4 和 CA125 水平作为因变量进行多因素分析,结果显示,组织学分级和预后是影响卵巢癌患者血清 HE4 和 CA125 水平的因素。上述结果进一步证实卵巢上皮癌患者的 CA125 和 HE4 受患者组织学分级和预后的影响,具有评价卵巢上皮癌病情进展和术后治疗效果的重要作用。

4 结 论

尽管本研究对卵巢癌 CA125 和 HE4 进行了研究,但由于时间关系尚未进行联合检测研究。相关研究提示 HE4 与 CA125 联合检测,不但能为临床诊断卵巢癌提供更准确的检测结果,还能帮助临床医生更好的判断盆腔肿块良性或恶性,早期卵巢癌患者的存活率可以提高到 75%~95%^[19-21];此外,HE4 与 CA125 联合检测还能帮助医生监测治疗效果并及早发现疾病复发和转移,改善卵巢癌的管理,因此有必要下一步对两者的联合检测进一步证实。总之,卵巢上皮癌患者的 CA125 和 HE4 表达水平较高,且受患者组织学分级和预后的影响。

参考文献

[1] 熊雯,周新娥,黄娟,等.血清 CA125、HE4 及 IL-17 检测对上皮性卵巢癌的早期诊断价值分析[J].中国计划生育和妇产科,2016,8(3):69-73.

[2] 董动丽,顾劲松,赵绍杰,等.血清 HE4、CA125 检测及 ROMA 模型在卵巢癌诊断中的应用价值[J].重庆医学,2017,46(5):577-579.

[3] 黄斌.HE4 联合 CA125 对早期卵巢癌的诊断价值研究[J].实用癌症杂志,2016,31(5):720-722.

[4] 朱索宇,谭洁,张晨霞,等.力朴素联合奈达铂化疗对晚期卵巢癌患者血清 HE4、CA125、CA19-9、AFP、CEA 及 T 细胞亚群变化的影响[J].海南医学院学报,2016,22(15):1737-1740.

[5] 胡金龙,卢创新,赵伟锋,等.INSR 基因多态性与卵巢上皮癌化疗敏感性的相关性研究[J].癌症进展,2017,15(5):547-550.

[6] 孙洁.CA19-9、CA125 及 HE4 在卵巢癌中的检测意义[J].中国实验诊断学,2016,20(7):1146-1147.

[7] ROMAGNOLO C, LEON A E, FABRICIO A S, et al. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass; an Italian multicenter study[J]. Gynecol Oncol, 2016, 141(2):303-311.

(下转第 1786 页)

- [2] 罗亮,舒美兰,李舒眉,等.口腔扁平苔藓患者血清中可溶性程序性死亡受体 1 及其配体表达与免疫功能的相关性[J].中华口腔医学杂志,2015,50(10):585-589.
- [3] 李妍,徐薇,程海艳,等.白介素 4、10、12、13、IFN- γ 、TGF- β 在不同时期特异性皮炎病人血清中的变化[J].首都医科大学学报,2017,38(5):635-639.
- [4] 王春燕,王晓元,张燕,等.复方玄驹胶囊对类风湿关节炎患者 Th17 细胞/白介素 17 的影响[J].中药药理与临床,2016,32(6):198-201.
- [5] 梁雪艺,胡靖宇,周刚. miR-155、miR-146a 在口腔扁平苔藓患者外周血和组织中的变化与相关性研究[J].上海口腔医学,2015,24(6):729-734.
- [6] CARROZZO M,FRANCIA DI CELLE P,GANDOLFO S,et al. Increased frequency of HLA-DR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus-associated oral lichen planus[J]. Br J Dermatol,2001,144(4):803-808.
- [7] ZAKRZEWSKA J M,CHAN E S,THORNHILL M H. A systematic review of placebo-controlled randomized clinical trials of treatments used in oral lichen planus[J]. Brit J Dermatol,2005,153(2):336-341.
- [8] LI H J,LIN S P,YANG S,et al. Diagnostic value of serum complement C3 and C4 levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus[J]. Clin Rheumatol,2015,34(3):471-477.
- [9] 朱幼鸣,张克珍,杨立志.七味白术散合生脉散对干燥综合征患者血清 IgA,IgM,IgG 和 T 淋巴细胞亚群的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(21):2339-2341.
- [10] TURTLE C J,HANAFI L A,BERGER C,et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4⁺;CD8⁺ composition in adult B cell ALL patients[J]. J Clin Invest,2016,126(6):2123-2138.
- [11] 陈峙霖,周恩相.保乳手术后乳腺癌患者血 CD19⁺、自然杀伤细胞、白细胞介素-6 水平变化及其对乳腺癌复发的预测价值[J].中国临床医生杂志,2017,45(1):63-65.
- [12] 孙雯雯,沈娜,窦金霞,等.自然杀伤细胞和自然杀伤 T 细胞对结肠癌 HT29 细胞干细胞的体外杀伤实验研究[J].中国慢性病预防与控制,2015,23(12):912-914.
- [13] 赵培伟,乐鑫,丁艳,等.白细胞介素-4 和白细胞介素-13 基因多态性与过敏性紫癜的相关性分析[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(21):1626-1629.
- [14] 刘兰,张静,贾玉花,等. γ -干扰素、白细胞介素 17、白细胞介素 13 在毛细支气管炎患儿支气管肺泡灌洗液中变化的意义[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(4):314-315.
- [15] 李琳娟,黎敏,彭娟敏,等.白细胞介素-17 对人牙周膜成纤维细胞表达 RANKL、OPG 的影响[J].重庆医学,2017,46(23):3177-3179.
- [16] 刘楠,刘达,刘领波,等.白细胞介素 17 与血管内皮生长因子在鼻息肉组织中的表达及相关性分析[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2015,22(10):523-525.
- [17] 郭玉梅,李政霖,祁恒旭,等.血必净注射液治疗对晚期肺癌合并肺部感染患者血清炎症因子水平的影响[J].中国医药导报,2016,13(32):125-128.
- [18] 夏鑫钰,耿莹,叶宇,等.白细胞介素-17 基因多态性与侵袭性牙周炎的相关性研究[J].口腔医学,2015,35(6):417-420.

(收稿日期:2019-01-20 修回日期:2019-04-25)

(上接第 1761 页)

- [8] 石榴花,任传路,丁磊,等.联合检测血清 HE4、SMRP、CEA 与 CA125 在卵巢癌诊断中的应用价值研究[J].检验医学与临床,2016,13(8):1068-1070.
- [9] ZHENG L E,QU J Y,HE F. The diagnosis and pathological value of combined detection of HE4 and CA125 for patients with ovarian cancer[J]. Open Med,2016,11(1):125-132.
- [10] 辜卫红,胡天惠,薛涛.血清 CA125、HE4 联合阴道彩色多普勒在卵巢癌高危人群早期筛查中的临床价值[J].重庆医学,2017,46(12):1613-1615.
- [11] TERLIKOWSKA K M,DOBRYZYCKA B,WITKOWSKA A M,et al. Preoperative HE4,CA125 and ROMA in the differential diagnosis of benign and malignant adnexal masses[J]. J Ovarian Res,2016,9(1):1-7.
- [12] 刘洋,李凤,张琨,等.CA125 联合 CA199 及 HE4 诊断卵巢癌价值的 Meta 分析[J].中国妇幼保健,2017,32(6):1339-1342.
- [13] XU Y,ZHONG R,HE J,et al. Modification of cut-off values for HE4,CA125 and the ROMA algorithm for early-stage epithelial ovarian cancer detection: Results from 1021 cases in South China[J]. Clin Biochem,2016,49(1/2):32-40.
- [14] 肖林,郭梅,杨晓华,等. HE4 和 CA125 联合检测在卵巢肿瘤诊断中的应用[J].河北医学,2016,22(6):955-957.
- [15] 龚时鹏,陈咏宁,张雅迪,等.血清 CA125、HE4 和哥本哈根指数在卵巢上皮性肿瘤良恶性鉴别诊断中的价值[J].南方医科大学学报,2017,18(5):628-632.
- [16] 李静,彭曦,江静,等.卵巢癌患者不同方案化疗前后 HE4 和 CA125 变化情况[J].中国医院药学杂志,2017,37(12):1171-1173.
- [17] 何海洋,凌开建,阎萍,等.CA125/HE4 和超声影像指标在不同类型盆腔包块的分布特征及恶性风险中的评估价值[J].现代妇产科进展,2018,17(1):23-27.
- [18] 张翠兰,苏亦平.血清 HE4 和 CA125 在卵巢癌早期筛查中的临床价值[J].中国妇幼保健,2017,32(24):6121-6123.
- [19] 徐宝琳.血清 AFP、HE4、CA125、SMRP 与卵巢癌病理参数的相关性研究[J].中国妇幼保健,2017,18(14):3162-3164.
- [20] 王雅菲,郭玉,王慧利,等. HE4、CA125 及 ROMA 在卵巢肿瘤良恶性鉴别的临床应用价值[J].标记免疫分析与临床,2017,24(11):1216-1220.
- [21] 薛苗,陈园园,李铭一,等.联合检测血清 HE4 和 CA125 对卵巢癌的诊断价值[J].诊断学理论与实践,2016,19(1):53-56.

(收稿日期:2019-02-20 修回日期:2019-04-26)