

人血清附睾蛋白 4 和糖类抗原 125 联合检测对卵巢癌的诊断价值

陈宗波¹, 陈展泽², 李国选¹, 周碧芸¹, 刘伟旗³, 李子萍^{4△} (1. 广东省佛山市南海经济开发区人民医院 528234; 2. 广东省佛山市第一人民医院 528000; 3. 广东省佛山市禅城区中心医院 528000; 4. 广东省佛山科学技术学院医学院 528000)

【摘要】目的 测定卵巢癌患者血清附睾蛋白 4(HE4)和糖类抗原(CA)125 水平,探讨血清 HE4 和 CA125 联合测定对卵巢癌的诊断价值。**方法** 选择佛山市第一人民医院、佛山市第二人民医院、佛山中医院、佛山禅城区中心医院 2012 年 1 月至 2013 年 5 月收治的 160 例住院或门诊患者,将其分为卵巢癌组 91 例和卵巢良性肿瘤组 69 例。同时选择同期健康体检女性 60 例健康对照组。采用电化学发光免疫分析测定血清 HE4 和 CA125 水平。并检测卵巢癌病理分期与 HE4、CA125 水平的关系。**结果** 卵巢癌患者血清 HE4、CA125 水平均明显高于卵巢良性肿瘤组和健康对照组($P < 0.01$);指标单独检测,HE4 敏感性、特异性和诊断效率均高于 CA125;并联试验时,敏感性明显提高,串联试验时,特异性明显提高。单独和联合检测中,并联试验对卵巢癌阳性检出率最高。卵巢癌患者随着病理分期升高血清 HE4 和 CA125 水平依次升高,但卵巢癌患者 I 期血清 CA125 水平与卵巢良性肿瘤组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 与 CA125 相比,HE4 为最佳单项卵巢癌肿瘤标志物,联合检测并联试验可提高诊断敏感性,串联试验可提高诊断特异性。

【关键词】 血清附睾蛋白 4; 糖类抗原 125; 联合检测; 卵巢癌

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.06.012 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)06-0749-03

Values of serum human epididymis protein 4 and carbohydrate antigen 125 in the diagnosis of ovarian cancer CHEN Zong-bo¹, CHEN Zhan-ze², LI Guo-xuan¹, ZHOU Bi-yun¹, LIU Wei-qi³, LI Zi-ping^{4△} (1. the People's Hospital of Foshan Nanhai Economic Development Zone, Foshan, Guangdong 528234, China; 2. the First People's Hospital of Foshan City, Foshan, Guangdong 528000, China; 3. Central Hospital of Foshan Chancheng District, Foshan, Guangdong 528000, China; 4. Medical College, Foshan University of Science and Technology, Foshan, Guangdong 528000, China)

【Abstract】Objective To explore the values of serum human epididymis protein 4 (HE4) and carbohydrate antigen 125 (CA125) in the diagnosis of ovarian cancer. **Methods** Serum levels of HE4 and CA125 were detected in 91 patients with ovarian cancer, 69 patients with benign ovarian diseases and 60 healthy females by using chemiluminescence immune assay. **Results** Serum levels of HE4 and CA125 in patients with ovarian cancer were significantly higher than patients with benign ovarian diseases and healthy subjects ($P < 0.01$). The sensitivity, specificity and diagnostic performance of HE4 were higher than CA125, when being detected alone. Combined assay of parallel test of HE4 and CA125 could improve sensitivity and Combined assay of series test could improve specificity. Compared with individual and combined assay, the positive detection rate of parallel test was higher. With the elevating of staging of ovarian cancer, serum levels of HE4 and CA125 were also elevated. But there was no significant difference of serum CA125 level between patients with ovarian cancer at stage I and patients with benign ovarian tumors ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with CA125, HE4 could be the best single tumor marker for diagnosis of ovarian cancer. Combined assay of parallel test could improve the diagnostic sensitivity and combined assay of series test could improve the diagnostic specificity.

【Key words】 human epididymis protein 4; carbohydrate antigen 125; combined assay; ovarian cancer; diagnostic value

卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤,发病率仅次于宫颈癌和子宫内膜癌,且近几年发病率有上升趋势。卵巢癌恶性程度高,病死率居妇科恶性肿瘤首位^[1]。因卵巢癌深居盆腔,早期无明显特异症状,70%患者发现时已属晚期,晚期卵巢癌 5 年生存率约 30%,早期卵巢癌患者 5 年生存率可达 90%。因此,早期诊断是改善卵巢癌患者预后的关键。目前,临床用于卵巢癌检查的肿瘤标志物主要为糖类抗原(CA)125,但

CA125 存在特性性、敏感性不够理想等缺点,因此,临床迫切希望能够找到取代或互补 CA125 的肿瘤标志物^[2]。人附睾蛋白 4(HE4)是新近发现有诊断潜力的卵巢癌标志物,在卵巢癌的早期诊断、鉴别诊断、疗效观察、预后估计以及转移和复发判断中具有重要的临床价值^[3]。目前 HE4 水平测定主要采用酶联免疫吸附试验^[1,4-5],本研究采用电化学发光免疫分析法测定血清 HE4 和 CA125 水平,探讨血清 HE4 和 CA125 联合检

测对卵巢癌诊断的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择佛山市第一人民医院、佛山市第二人民医院、佛山中医院、佛山禅城区中心医院 2012年1月至2013年5月收治的住院或门诊患者 160例,将其分为卵巢癌组和卵巢良性肿瘤组。其中卵巢癌组为卵巢癌患者 91例,平均年龄(55.3±18.8)岁,均经病理确诊。根据国际妇产科病理学会组织分类及诊断标准,其中浆液性腺癌 37例,黏液性腺癌 18例,子宫内膜样腺癌 21例,其他卵巢上皮细胞癌包括透明细胞癌 3例,混合型 7例,未分化癌 5例。手术病理分期根据 1988年国际妇产科联盟标准,分为 I 期 22例,II 期 23例,III 期 18例,IV 期 28例。卵巢良性肿瘤组为同期住院患者 69例,平均年龄(56.4±17.1)岁,包括卵巢浆液性腺瘤 38例,卵巢纤维瘤 9例,卵巢良性畸胎瘤 4例,卵巢子宫内异位囊肿 10例,其他类型 8例。同时选择同期健康体检女性 60例健康对照组,平均年龄(52.7±15.8)岁,均无肝、肾、生殖系统疾病。3组间一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。

1.2 方法 所有患者均空腹静脉采血 3 mL,静置 3 h,3 000×g 离心 10 min,血清保存于一80℃冰箱待测。采用电化学发光免疫分析法测定血清 HE4 和 CA125,试剂由德国罗氏公司提供,分析仪器为罗氏 cobas E601 电化学发光免疫分析仪,操作严格按仪器和试剂盒说明书进行。

1.3 判断标准 阳性界值标准:HE4≥140 pmol/L 为阳性,CA125>35 U/mL 为阳性。联合检测并联试验阳性标准:HE4 和 CA125 两个指标中任何一项大于或等于阳性临界值即为阳性。联合检测串联试验阳性标准:HE4 和 CA125 两个指标同时都大于或等于阳性界值即为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS10.0 统计软件对数据进行统计分析,检测数据以 $\bar{x}±s$ 表示,组间均值比较采用 t 检验,计数资料以百分率表示,阳性率比较用 χ^2 检验,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者血清 HE4 和 CA125 测定结果比较 卵巢癌组血清 HE4、CA125 水平较健康对照组及卵巢良性肿瘤组结果明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$)。卵巢良性肿瘤组血清 HE4、CA125 水平与健康对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),结果见表 1。

表 1 3组患者血清 HE4 和 CA125 测定结果比较($\bar{x}±s$)

组别	n	HE4(pmol/L)	CA125(IU/L)
健康对照组	60	43.16±25.64	15.32±9.58
卵巢良性肿瘤组	69	59.86±39.87	28.71±12.86
卵巢癌组	91	159.21±81.29 ^a	179.69±89.42 ^a

注:与其他两组比较,^a $P<0.01$ 。

2.2 血清 HE4 和 CA125 单项和联合测定对卵巢癌的诊断价值 卵巢癌组、卵巢良性肿瘤组共 160例,以病理组织诊断为金标准,指标单独检测,HE4 敏感性和特异性均高于 CA125;联合检测并联试验时,诊断效率为 89.4%,敏感性为 96.7%;串联试验时,灵敏性为 82.4%,特异性为 89.9%,诊断效率为 85.6%,特异性明显提高。卵巢癌组血清 HE4、CA125 联合检测并联试验阳性检出率明显高于 HE4、CA125 单独及串联试验阳性检出率($P<0.01$)。卵巢良性肿瘤组血清 HE4、CA125

串联试验假阳性检出率明显低于 CA125、HE4 及并联试验假阳性检出率($P<0.01$),结果见表 2。

2.3 卵巢癌患者各期血清 HE4、CA125 水平比较 卵巢癌患者随着病理分期升高血清 HE4 和 CA125 水平依次升高。其中血清 HE4 水平 I~IV 期明显高于卵巢良性肿瘤组($P<0.01$)。卵巢癌患者 I 期血清 CA125 水平高于卵巢良性肿瘤组,但差异无统计学意义($P>0.05$),II~IV 期明显高于卵巢良性肿瘤组,差异有统计学意义($P<0.01$)。血清 HE4 和 CA125 水平 II 期与 I 期、IV 期与 III 期比较,差异无统计学意义($P>0.05$),III 期和 IV 期明显高于 I 期和 II 期($P<0.01$),结果见表 3。

表 2 血清 HE4、CA125 单独或联合对卵巢癌的诊断价值[n(%)]

组别或诊断指标	n	HE4 (+)	CA125 (+)	并联试验 (+)	串联试验 (+)
卵巢癌组	91	75(82.4)	67(73.6)	88(96.7)	66(72.5)
卵巢良性肿瘤组	69	7(10.1)	13(18.8)	14(20.3)	1(1.5) ^a
敏感性(%)		82.4	73.6	96.7	72.5
特异性(%)		89.9	81.2	79.7	98.6
诊断效率(%)		85.6	76.9	89.4	83.8

注:与其他 3 种检测方法比较,^a $P<0.01$ 。

表 3 不同临床分期卵巢癌患者血清 HE4、CA125 水平比较($\bar{x}±s$)

组别	n	HE4(pmol/L)	CA125(U/L)
卵巢良性肿瘤组	69	59.86±39.87 ^a	28.71±12.86
卵巢癌组			
卵巢癌 I	22	108.32±56.64	43.58±14.34 ^b
卵巢癌 II	23	120.26±61.91 ^c	67.35±20.33 ^b
卵巢癌 III	18	169.75±77.64 ^c	278.66±99.89 ^{bc}
卵巢癌 IV	28	185.31±87.57 ^c	315.31±101.45 ^{bc}

注:与卵巢癌组各病理分期比较,^a $P<0.01$;与卵巢良性肿瘤组比较,^b $P<0.05$;与 I、II 比较,^c $P<0.01$ 。

3 讨论

目前,CA125 已成为临床卵巢癌和卵巢良性肿瘤辅助诊断、治疗效果评价及肿瘤有无复发的重要指标。但 CA125 在妇科良性疾病如卵巢囊肿、肌瘤、子宫内膜异位症及盆腔炎等疾病中也有异常表达,同时在卵巢癌 I~II 期敏感性较低仅为 50%,故特异性和早期敏感性均不理想^[6]。HE4 是一种分泌蛋白,也称乳清酸蛋白,属于乳酸蛋白结构域家族^[7]。现已证实 HE4 在卵巢癌组织中高度表达,在正常卵巢组织、癌旁组织及良性肿瘤中不表达或极低度表达,HE4 对卵巢癌诊断的敏感性和特异性较 CA125 高^[8]。本研究结果显示,卵巢癌组血清 HE4 和 CA125 水平明显高于健康对照组和卵巢良性肿瘤组($P<0.01$),表明 HE4 和 CA125 都可以作为卵巢癌的肿瘤标志物。HE4 对卵巢癌诊断的阳性率、敏感性、特异性和诊断效率都高于 CA125,与文献^[8]报道一致。这说明对于卵巢癌诊断,HE4 是比 CA125 更为理想的标志物。

临床上肿瘤标志的合理应用是联合检测。本研究结果显示,HE4 和 CA125 联合检测,敏感性提高到 96.7%,诊断

效率为 89.4%，对卵巢癌诊断阳性检出率最高。适用于门诊患者检查或卵巢癌的筛查。当 HE4、CA125 联合串联检测时，特异性为 98.6%，适用于卵巢癌患者的诊断。因此，HE4 和 CA125 联合检测，有较大临床价值。

文献报道 CA125 对 I 期卵巢癌诊断敏感性较低^[9]，主要原因可能是 HE4 和 CA125 均为分泌性蛋白，但 HE4 分子量比 CA125 小，很容易快速分泌到血中。因此，I 期卵巢癌患者，血中 HE4 很快升高，CA125 升高不明显，本研究结果也证实如此。本研究结果还显示，卵巢良性肿瘤组 CA125 假阳性率为 18.8%，明显高于 HE4 ($P < 0.05$)，符合文献报道结果^[10-11]。Rosen 等^[2]认为，CA125 在良性妇科肿瘤如卵巢囊肿也异常表达。Moore 等^[12]发现 HE4 是鉴别卵巢癌和卵巢良性疾病最佳标志物，本研究结果也证实如此。

综上所述，与 CA125 相比，HE4 为最佳单项卵巢癌肿瘤标志物，联合检测并联试验可提高诊断的敏感性，联合检测串联试验可提高诊断特异性，值得临床借鉴使用。

参考文献

[1] Anastasi E, Granato T, Coppa A, et al. HE4 in the differential diagnosis of a pelvic mass: a case report[J]. Int J Mol Sci, 2011, 12(1): 627-632.
 [2] Rosen DG, Wang L, Atkinson JN, et al. Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian Cancer[J]. Gynecol Oncol, 2005, 99(2): 267-277.
 [3] 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.
 [4] 武建国. 卵巢癌的生物标志物[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(2): 84-88.
 [5] 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.

[6] Escudero JM, Auge JM, Filella X, et al. Comparison of serum human epididymis protein 4 with Cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases[J]. Clin Chem, 2011, 57(11): 1534-1544.
 [7] Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins[J]. Rev Reprod, 1998, 93(2): 86-95.
 [8] 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.
 [9] Montagnana M, Lippi G, Ruzzenente O, et al. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass[J]. J Clin Lab Anal, 2009, 23(5): 331-335.
 [10] Kobel M, Kalloger SE, Boyd N, et al. Ovarian a subtypes are different disease in placation for biomarker studies [J]. PLoS Med, 2008, 5(12): 232-236.
 [11] Buys SS, Partridge E, Greene MH, et al. Ovarian Cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial[J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 193(5): 1630-1639.
 [12] Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2008, 108(2): 402-408.

(收稿日期: 2013-08-16 修回日期: 2013-11-06)

(上接第 748 页)

化与治疗前比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，考虑视网膜光凝只是对症治疗，控制疾病发展，没有从根本上治疗 Eales 病，另外，也可能观察 6 个月时间较短，NO/NOS 水平恢复需要更长时间。

总之，视网膜光凝治疗能有效控制 Eales 病的发展，NO、NOS 的变化参与了 Eales 病的发生和发展，但视网膜光凝治疗前后 NO、NOS 水平及其在 Eales 病发生机制中的具体作用及相互关系还有待进一步研究。

参考文献

[1] 邝立鹏. 在骨关节炎发病中凋亡因子 PD-1 的试验研究 [J]. 中外医学研究, 2013, 11(14): 43-44.
 [2] 王智明. 内皮源性心血管活性物质与心血管病分析 [J]. 中外医学研究, 2013, 11(6): 149-151.
 [3] 路璐, 王林洪, 邓淑娟. 视网膜缺血再灌注损伤的药物治疗进展 [J]. 中国医学创新, 2013, 10(24): 156-158.
 [4] Becquet F, Courtois Y, Goureau O. Nitric oxide in the eye: multifaceted roles and diverse outcomes [J]. Surv Ophthalmol, 1997, 42(1): 71-82.
 [5] Liu RH, Hotchkiss JH. Potential genotoxicity of chroni-

cally elevated nitric oxide: a review [J]. Mutat Res, 1995, 339(2): 73-89.

[6] Takeda M, Mori F, Yoshida A, et al. Constitutive nitric oxide synthase is associated with retinal vascular permeability in early diabetic rats [J]. Diabetologia, 2001, 44(8): 1043-1050.
 [7] Sennlaub F, Courtois Y, Goureau O. Inducible nitric oxide synthase mediates retinal apoptosis in ischemic proliferative retinopathy [J]. J Neurosci, 2002, 22(10): 3987-3993.
 [8] Marsden PA, Heng HH, Duff CL, et al. Localization of the human gene for inducible nitric oxide synthase (NOS2) to chromosome 17q11. 2-q12 [J]. Genomics, 1994, 19(1): 183-185.
 [9] Kröncke KD, Fehsel K, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide: cytotoxicity versus cytoprotection—how, why, when, and where [J]. Nitric Oxide, 1997, 1(2): 107-120.
 [10] 刘庆淮, 谢平, 戈应滨, 等. 一氧化氮及其合酶在糖尿病视网膜损伤中的作用 [J]. 中华眼科杂志, 2005, 41(9): 74-78.

(收稿日期: 2013-09-22 修回日期: 2013-12-12)