

HE4 和 CA125 联合检测在女性上皮性癌诊断中的应用研究

杨滇宇, 杨 凡, 万海英(同济大学附属同济医院检验科, 上海 200065)

【摘要】 目的 探讨人附睾蛋白 4(HE4)和糖链抗原 125(CA125)联合检测在女性上皮性癌诊断和鉴别诊断中的应用价值。**方法** 于 2011 年 3 月至 2012 年 4 月,对 58 例上皮性癌和 64 例良性病变女性患者进行血清 CA125 和 HE4 检测,分析 CA125 和 HE4 在良、恶性病变患者中的表达水平及二者联合检测的诊断效能。**结果** 上皮性卵巢癌和其他上皮性癌患者血清 HE4、CA125 水平均高于良性病变患者($P<0.05$),上皮性卵巢癌和其他上皮性癌患者血清 HE4 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。HE4、CA125 单项检测的诊断灵敏度分别为 46.6% 和 60.3%,联合检测诊断灵敏度为 70.7%,较单项检测明显提高($P<0.05$)。以良性疾病患者为参照人群,HE4、CA125 单项检测及二者联合检测的受试者工作特征曲线下面积分别为 0.783、0.679 和 0.791。血清 HE4 临界值设为 107.145 pmol/L 时,诊断指数最大,灵敏度和特异度分别为 69.0% 和 78.1%。**结论** HE4 是灵敏度较高的上皮性癌血清标志物,与 CA125 联合检测有助于提高肿瘤的检出率和诊断效能,有良好的应用前景。

【关键词】 人附睾蛋白 4; 糖链抗原 125; 上皮性癌

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.18.014 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)18-2532-02

Combined detection of HE4 and CA125 in diagnosis of women epithelial carcinoma YANG Dian-yu, YANG Fan, WAN Hai-ying (Clinical Laboratory, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065, China)

【Abstract】 Objective To study the value of combined detection of carbohydrate antigen 125 (CA125) and human epididymis protein 4 (HE4) in the diagnosis of women epithelial carcinoma. **Methods** From Mar. 2011 to Feb. 2012, serum levels of CA125 and HE4 were detected in 58 patients with women epithelial carcinoma and 64 patients with gynecological benign diseases. All results were statistically analyzed. **Results** Serum levels of CA125 and HE4 were significantly higher in patients with ovarian cancer or women epithelial carcinoma than patients with gynecological benign diseases ($P<0.05$). There was no significant difference between patients with ovarian cancer and patients with women epithelial carcinoma ($P>0.05$). The sensitivity of HE4 and CA125 were 46.6% and 60.3%, respectively, and that of combined detection was 70.7%, which was higher than single test ($P<0.05$). Taking patients with gynecological benign diseases as reference group, the area under receiver operating characteristic curve of single detection of HE4, CA125 and combined detected were 0.783, 0.679 and 0.791. When the cutoff value of serum HE4 was set at 107.145 pmol/L, the Youden index was the biggest, and the sensitivity and specificity was 69.0% and 78.1% respectively. **Conclusion** Combined detection of CA125 and HE4 could increase the detection rate and improve the diagnostic performance.

【Key words】 human epididymis protein 4; carbohydrate antigen 125; epithelial carcinoma

人附睾蛋白 4(HE4)在良性肿瘤及正常组织中的水平极低,但在上皮性癌,尤其是在上皮性卵巢癌组织中的水平显著升高,是可用于肿瘤筛查的新型标志物^[1]。糖链抗原 125(CA125)是用于肿瘤筛查的传统肿瘤标志物,但仅有 50%~60%的早期卵巢癌患者存在 CA125 水平的异常改变,并且某些良性疾病也会导致 CA125 水平升高,不利于良、恶性疾病的鉴别诊断。关于 HE4 在卵巢癌诊断中的应用,已有文献报道,但尚未见其在上皮性癌中的应用价值研究^[2]。本研究检测并比较了上皮性癌和良性疾病女性患者血清 HE4 和 CA125 水平,旨在探讨血清 HE4 和 CA125 联合检测在女性上皮性癌诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 3 月至 2012 年 4 月于本院经组织病理学检查确诊的上皮性癌女性患者 58 例,包括上皮性卵巢癌

22 例、子宫内膜癌 6 例、乳腺癌 7 例、宫颈腺癌 3 例、肺腺癌 6 例、胃肠道腺癌 14 例,另纳入女性良性疾病患者 64 例。

1.2 仪器与试剂 酶联免疫吸附法血清 HE4 检测试剂盒(瑞典康乃格公司),Alisei 型全自动酶联免疫分析仪(意大利 SE-AC 公司),E601 型全自动电化学发光分析及配套 CA125 检测试剂盒(德国 Roche 公司)。

1.3 方法 采集所有研究对象空腹静脉血 3 mL,常规分离血清后进行 HE4 和 CA125 检测。结果判定标准:CA125 >35 U/mL 判为阳性,HE4 >150 pmol/L 判为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS11.5 软件进行数据处理和统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;相关性分析采用 Spearman 相关分析;诊断效能评价采用受试者工作特征(ROC)曲线;诊断结果一致性检验采用 $Kappa$ 检验。 $P<0.05$ 表示比较差异或统计参数有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清 HE4 检测结果比较 上皮性卵巢癌、其他上皮性癌和良性病患者血清 HE4 检测结果分别为 (230.12±206.60)、(227.82±185.34)和(112.21±117.48)pmol/L,上皮性卵巢癌和其他上皮性癌患者血清 HE4 水平高于良性病患者(*t*值分别为 3.293 和 3.816, $P<0.05$),上皮性卵巢癌患者血清 HE4 水平与其他上皮性癌患者比较,差异无统计学意义($t=0.046,P>0.05$)。

2.2 血清 HE4 和 CA125 水平相关性分析 Spearman 相关分析结果显示,上皮性癌患者血清 HE4 和 CA125 水平呈正相关,相关系数(*r*)为 0.460($P<0.05$)。

2.3 血清 HE4 和 CA125 单项及联合检测诊断灵敏度和特异度分析 HE4、CA125 单项检测对上皮性癌的诊断灵敏度分别为 46.6%和 60.3%,联合检测的诊断灵敏度达 70.7%,高于单项检测($P<0.05$)。见表 1。

表 1 血清 HE4 和 CA125 对上皮性癌的诊断 敏感度及特异度(%)		
指标	灵敏度	特异度
CA125	60.3	60.9
HE4	46.6	84.4
HE4、CA125 联合检测	70.7	57.8

2.4 ROC 曲线分析结果 以良性病患者作为参照人群,CA125 单项检测、HE4 单项检测及 CA125、HE4 联合检测,ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.679、0.783 和 0.791,CA125、HE4 单项检测 ROC AUC 比较差异有统计学意义($Z=5.02,P<0.05$),HE4 单项检测与 HE4、CA125 联合检测 ROC AUC 比较差异无统计学意义($Z=1.56,P>0.05$),CA125 单项检测与 HE4、CA125 联合检测 ROC AUC 比较差异有统计学意义($Z=5.29,P<0.05$)。当 HE4 临界值设为 107.145 pmol/L 时,诊断指数最大,灵敏度和特异度分别为 69.0%和 78.1%。

2.5 Kappa 检验分析结果 以 HE4>107.145 pmol/L 作为阳性临界值,以组织病理学诊断结果作为参考,则 HE4 诊断结果与组织病理学诊断结果具有中等程度的一致性($Kappa=0.472$)。HE4 与组织病理学诊断结果见表 2。

HE4 诊断结果	组织病理学诊断结果		合计
	良性疾病	上皮性癌	
良性疾病	50	18	68
上皮性癌	14	40	54
合计	64	58	122

3 讨 论

HE4 编码基因属于染色体 20q12~q13.1 位置上的 14 个同源基因之一,这些同源基因编码含有乳清酸型 4 个二硫键核心域的蛋白质^[3]。HE4 最早发现于附睾远端上皮组织中,最初被认为是一种与精子成熟相关的蛋白酶抑制剂^[4-5]。随后的研究发现,部分正常组织(包括呼吸道上皮和生殖道组织)以及多种肿瘤细胞系(包括卵巢癌、肺癌、结肠癌和乳腺癌等)也表

达 HE4^[6-10]。93%的浆液性上皮卵巢癌、100%的子宫内膜上皮癌和 50%的透明细胞卵巢癌高表达 HE4,而黏液性卵巢癌不表达 HE4^[8]。卵巢癌患者血清 HE4 水平也有所升高^[9-10]。国外已有学者对血清 HE4 在卵巢癌诊断中的应用进行了研究,并认为 HE4 是最有效的卵巢癌标志物之一^[6-7,11-14]。

本研究结果显示,上皮性卵巢癌和其他上皮性癌患者血清 HE4 水平高于良性病患者($P<0.05$),而上皮性卵巢癌与其他上皮性癌患者之间的比较差异无统计学意义($P>0.05$)。由此可见,上皮性卵巢癌及其他上皮性癌患者血清 HE4 水平均有所升高,说明 HE4 水平与病变组织的病理类型有关,提示 HE4 对于上皮组织来源的恶性肿瘤具有重要诊断价值。

CA125 是目前用于卵巢癌诊断的最常用标志物,80%的卵巢癌患者存在 CA125 水平的异常。本研究中的相关性分析结果显示,上皮性癌患者血清 CA125 和 HE4 水平呈正相关($r=0.460,P<0.05$)。诊断效能分析结果显示,血清 CA125 单项检测对上皮性癌的诊断灵敏度(60.3%)高于 HE4 (46.6%),但 HE4 的诊断特异度(84.4%)高于 CA125 (60.9%),说明 HE4 能较好地弥补 CA125 假阳性率较高的局限性。血清 HE4 和 CA125 联合检测的诊断灵敏度为 70.7%,高于 HE4 和 CA125 单项检测,说明联合检测对上皮性癌的敏感性更强。以良性病患者作为对照,CA125、HE4 单项检测以及二者联合检测的 ROC AUC 分别为 0.679、0.783 和 0.791,进一步说明联合检测的诊断效能优于单项检测。上述结果说明血清 HE4 和 CA125 联合检测有助于上皮性癌的诊断、鉴别诊断,也有助于提高诊断率。

目前可用于临床的 HE4 检测试剂盒均有国外企业研制,后期的临床验证也在国外进行。因此,验证试剂盒标称的参考区间是否适用于中国人十分必要。本研究以良性病患者作为参照人群,通过绘制 ROC 曲线确定的临界值为 107.145 pmol/L,与试剂盒标称的临界值 150 pmol/L 差别较大。以 107.145 pmol/L 作为临界值时,HE4 对上皮性癌的诊断指数最大,诊断灵敏度和特异度分别为 69.0%和 78.1%,是最佳临界点。若从恶性肿瘤筛查、提高诊断灵敏度和准确性、降低漏诊率等方面考虑,临界值设为 107.145 pmol/L 优于 150 pmol/L;若从降低误诊率方面考虑,临界值设为 150 pmol/L 优于 107.145 pmol/L。因此,在临床应用中,应针对不同人群,对厂家提供的参考区间进行大样本量的验证,以确定最合适的参考区间,并向医生详细说明参考区间的临床意义。

以 HE4>107.145 pmol/L 作为上皮性癌的诊断标准,以组织病理学诊断结果作为参考,二者诊断结果一致性检验 $Kappa$ 值为 0.472,说明 HE4 对上皮性癌具有一定的诊断价值。但就一致性检验结果而言,HE4 检测与组织病理学检查对上皮性癌的诊断一致性相对较低,可能与以下因素有关:(1)本研究未对上皮性癌患者按临床分期、肿瘤类型及组织学分级进行分组研究;(2)未考虑研究对象的年龄、体质量指数、月经初潮年龄和是否绝经等因素。以后可通过大样本量的临床研究以提供更为详实的数据。

综上所述,HE4 是女性上皮性癌鉴别诊断的较好指标,但尚需进行大规模、多中心、纵向和前瞻性研究以进一步探讨其诊断效能和临床应用价值。

参考文献

[1] 陈洁晶,吴英松,宁云山,等. 卵巢癌肿(下转第 2536 页)

汁酸池的大小与胆汁酸的循环率呈负相关,循环率增加,使胆汁酸丢失增多,从而进一步降低了胆汁酸池的大小,增加了外周血中胆汁酸的水平^[9]。

本研究结果还显示,总胆汁酸水平与总胆红素、门冬氨酸氨基转移酶水平呈正相关,说明总胆汁酸水平不仅反映肝细胞损伤程度,同时也是判断胆汁淤积的有效指标^[10];而且,血清胆汁酸水平升高较总胆红素、门冬氨酸氨基转移酶水平升高更早,且更为明显。由此可见,总胆汁酸能更敏感地反映肝功能,尤其是肝脏的排泄功能。这是由于胆汁酸是肝脏所排泄的主要有机阴离子之一,且胆汁酸代谢水平主要受肝脏功能的影响。因此,胆汁酸可直接反映肝细胞的排泄功能。然而,胆红素水平无法直接反映肝脏的功能,因为胆红素水平受到诸如生成量、器官灌注等因素的影响。此外,虽然胆汁酸和胆红素均从胆汁中排泄,但胆汁酸池远大于胆红素池。人体内总胆汁酸池约 3~4 g,每天共有 6 倍于此数的胆汁酸进行肠肝循环,而每天经肝脏处理的胆红素不足 300 mg,肝脏对胆汁酸的负荷总量是对胆红素的负荷总量的数 10 倍。因此,发生肝功能损伤时,血清胆汁酸水平的升高往往比胆红素水平的升高更早,也更明显。

综上所述,血清胆汁酸、胆酸/鹅脱氧胆酸比值能够敏感地反映肝细胞损伤程度,是早期诊断肝移植术后排异反应的良好指标,能够为临床的诊断和治疗提供重要的参考。

参考文献

[1] 郭柯磊,孙晓北,李扬,等. 常规及新肝移植手术的现状

[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(53):10047-10051.

[2] 黄文峰,张小玲,谢志军,等. 肝移植的研究进展及常见并发症处理[J]. 中国组织工程研究,2012,16(5):907-910.
[3] 傅斌生,张彤,李华,等. 原位肝移植治疗终末期自身免疫性肝病[J]. 中华普通外科杂志,2011,26(6):503-505.
[4] 曹学民. 血清总胆汁酸测定在肝脏疾病中的临床意义[J]. 中国实验诊断学,2011,15(1):151-152.
[5] 张成顺. 总胆汁酸与血清酶联合检测在肝损害诊断中的临床应用[J]. 中国实验诊断学,2011,15(8):1376-1377.
[6] 林荣凯. 肝移植手术患者血清中总胆汁酸及其他生化指标监测的临床价值[J]. 中国现代医学杂志,2010,32(12):3443-3445.
[7] 胡秀娥. 肝炎肝硬化患者的肝功能检验临床分析[J]. 中外医学研究,2013,28(1):76-77.
[8] 张晓莉,徐莹,李勇. 免疫抑制药物在抗移植排斥反应过程中的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(53):10023-10026.
[9] 李俊,陈虹,范铁艳,等. 肝移植后肝功能的异常[J]. 中国组织工程研究,2013,31(35):5686-5692.
[10] 胡娅,刘丽. 新生儿黄疸胆红素和总胆汁酸测定的临床意义[J]. 中国现代医生,2013,51(15):117-119.

(收稿日期:2014-01-22 修回日期:2014-04-13)

(上接第 2533 页)

瘤标记物 HE4 基因的分子克隆与蛋白表达[J]. 热带医学杂志,2006,6(5):493-495.
[2] 黄啸,蔡树模,范建立,等. 晚期卵巢上皮性癌的综合治疗和预后分析[J]. 中华妇产科杂志,2002,37(5):291-293.
[3] Israeli O,Goldring-Aviram A,Rienstein S,et al. In silico chromosomal clustering of genes displaying altered expression patterns in ovarian cancer[J]. Cancer Genet Cytogenet,2005,160(1):35-42.
[4] Kirchhoff C,Habben I,Ivell R,et al. A major human epididymis specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors[J]. Biol Rep rod,1991,45(2):350-357.
[5] Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins[J]. Rev Reprod,1998,3(2):86-95.
[6] Bingle L,Singleton V,Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4(WFDC2),is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms[J]. Oncogene,2002,21(17):2768-2773.
[7] Galgano MT,Hampton GM,Frierson HF Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues[J]. Mod Pathol,2006,19(6):847-853.
[8] 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.
[9] Bouchard D,Morisset D,Bourbonnais Y,et al. Proteins with whey-acidic-protein motifs and cancer[J]. Lancet Oncol,2006,7(2):167-174.
[10] Hellstrom I,Raycraft J,Hayden-Ledbetter M,et al. The HE4(WTDC2)protein is a biomarker for ovarian carcinoma[J]. Cancer Res,2003,63(13):3695-3700.
[11] Scholler N,Crawford M,Sato A,et al. Bead-based ELISA for validation of ovarian cancer early detection markers[J]. Clin Cancer Res,2006,12(7):2117-2124.
[12] Hough CD,Sherman-Baust CA,Pizer ES,et al. Large-scale serial analysis of gene expression reveals genes differentially expressed in ovarian cancer[J]. Cancer Res,2000,60(22):6281-6287.
[13] Schummer M,Ng WV,Bumgarner RE,et al. Comparative hybridization of an array of 21 500 ovarian cDNAs for the discovery of genes over expressed in ovarian carcinomas[J]. Gene,1999,238(2):375-385.
[14] Gilks CB,Vanderhyden BC,Zhu S,et al. Distinction between serous tumors of low malignant potential and serous carcinomas based on global mRNA expression profiling[J]. Gynecologic Oncol,2005,96(3):684-694.

(收稿日期:2014-01-25 修回日期:2014-04-15)