

血清人附睾蛋白 4、糖类抗原 153 在监测术后乳腺癌复发转移的探讨*

郭变琴, 吴立翔[△](重庆市肿瘤研究所检验科 400032)

【摘要】 目的 探讨人附睾蛋白 4(HE4)及糖类抗原 153(CA153)在乳腺癌患者术后与术后多年复发转移的含量,以及 HE4 与 CA153 的相关性。**方法** 对该院 2013 年 5~12 月的健康对照者 30 例(健康对照组)、乳腺癌术后无转移患者 29 例(患者无转移组)、乳腺癌术后复发转移患者 29 例(患者转移组)进行血清 HE4 和 CA153 检测,并分析 HE4 和 CA153 的相关性。**结果** 与健康对照组和患者无转移组比较,HE4、CA153 含量在患者转移组中明显升高,HE4、CA153 阳性率也明显提高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与健康对照组比较,HE4 含量和阳性率在患者无转移组明显提高,CA153 含量也明显增加,差异均有统计学意义($P<0.05$),但阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。HE4 和 CA153 具有良好的相关性($r=0.607, P<0.05$)。**结论** HE4 和 CA153 在乳腺癌术后复发转移的监测中起着重要的临床意义。

【关键词】 人附睾蛋白 E4; 糖类抗原 153; 乳腺癌; 术后

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.12.007 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)12-1676-02

The value of the HE4 and CA153 to breast cancer patients with recurrence and metastasis* GUO Bian-qin, WU Li-xiang[△] (Department of Clinical Laboratory, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400032, China)

【Abstract】 Objective To explore the human epididymis protein-4 (HE4) and CA153 in the patients for post-operative with recent breast cancer and many years and recurrence, metastasis, and analyze correlation analysis of the HE4 and CA153 in the serum of breast cancer patients. **Methods** HE4 and CA153 were detected in the health group, postoperative breast cancer without metastasis and postoperative breast cancer with recurrence and metastasis group by using the Roche electro chemiluminescence immunoassay analyzer E170. **Results** Compared with health group and the postoperative breast cancer without metastasis group, HE4, CA153 were obviously increased in the patients with breast cancer recurrence and metastasis ($P<0.05$); The positive rates for HE4 and CA153 were obviously increased in the patients with breast cancer recurrence and metastasis ($P<0.05$); Compared with health group, HE4 and the positive rates were obviously increased in the postoperative breast cancer without metastasis ($P<0.05$), and CA153 was obviously increased ($P<0.05$), and the positive rate for CA153 without difference ($P<0.05$); In addition, the correlation of HE4 and CA153 in the patients for postoperative breast cancer was good, and the correlation coefficient was 0.607, $P=0.000$. **Conclusion** HE4 and CA153 play an important role in monitoring the recurrence and metastasis of postoperative breast cancer.

【Key words】 human epididymis secretory protein E4; CA153; breast cancer; postoperative

乳腺癌是严重危害女性健康的最常见恶性肿瘤,造成乳腺癌预后不良的主要原因是其复发转移,约 1/3 乳腺癌患者在 5 年内复发转移或病死,而早期发现复发转移灶并及时治疗,仍可使部分患者获得较好的疗效,延长生存期^[1]。糖类抗原 153 (CA153) 是乳腺癌的肿瘤标志物,在复发转移的患者中有较高的敏感性^[2]。人附睾蛋白 4(HE4)是近年来用于卵巢癌早期筛查的肿瘤标志物,有研究表明 HE4 在乳腺癌中也有表达,然而其对乳腺癌的具体作用研究甚少^[3-4]。为探讨两者的应用价值,本研究联合检测 CA153 及 HE4 在术后乳腺癌患者的血清含量,同时探讨 HE4 与 CA153 的相关性。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集该院 2013 年 5~12 月住院患者乳腺癌术后血清标本。术后未发生转移患者 29 例(患者无转移组),其中 I 期 6 例,II 期 20 例,III 期 3 例。术后复发转移患者 29

例(患者转移组),均为 IV 期。选择该院同期健康体检者 30 例(健康对照组)。本组患者资料均通过病例查阅证实。所有研究对象均征得本人同意。

1.2 标本采集 3 组研究对象均于清晨空腹采集肘静脉血,2 h 内分离血清,分装后于 -80 ℃ 低温冰箱保存待检。检测前融解,并进一步离心,待检。

1.3 仪器与试剂 瑞士罗氏公司生产的电化学发光免疫分析仪 E-170; HE4 及 CA153 均为瑞士罗氏公司配套试剂。

1.4 检测方法 应用瑞士罗氏公司 E170 电化学发光免疫分析仪及原装进口配套试剂,实验参数按照仪器说明书设置,质控品采用原装进口配套试剂,室内质控、室间质评均合格。以试剂盒建议的 35 U/mL 为 CA153 的临界值,70 pmol/L 为 HE4 的临界值,并经重庆医科大学附属第一医院检验科验证。当 HE4 或 CA125 超过临界值时,视为检测结果呈阳性,并进

* 基金项目:重庆市自然科学基金(cstc2014jcyjA10106)。

作者简介:郭变琴,女,博士,主管检验技师,主要从事乳腺癌发病机制研究。△ 通讯作者, E-mail: WLX124610@cuiyun.com。

行阳性率统计。试剂盒的高、低值质控均在要求范围内。

1.5 统计学处理 应用统计软件 SPSS 17.0 进行统计学分析,结果以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;两组间率的比较使用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Spearman 分析 HE4 和 CA153 的相关性。

2 结 果

2.1 3 组研究对象血清 HE4、CA153 含量结果比较 与健康对照组比较,HE4 含量在患者无转移组和患者转移组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);CA153 含量在患者无转移组,差异无统计学意义($P>0.05$),而在患者转移组明显增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。与患者无转移组比较,HE4 和 CA153 含量在患者转移组均明显增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组研究对象 HE4、CA153 含量结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HE4(pmol/L)	CA153(U/mL)
健康对照组	30	39.93±9.46	8.25±4.91
患者无转移组	29	59.24±19.38 ^a	11.83±4.34 ^a
患者转移组	29	78.31±35.83 ^{ab}	138.51±91.17 ^{ab}

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与患者无转移组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 乳腺癌患者血清 HE4、CA153 的阳性率结果比较 与健康对照组比较,患者无转移组 HE4 阳性率明显提高,差异有统计学意义($P<0.05$),而 CA153 差异无统计学意义($P>0.05$)。与患者无转移组比较,患者转移组 HE4 和 CA153 阳性率均明显增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 乳腺癌患者血清 HE4、CA153 的阳性率结果比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	HE4(>70 pmol/L)	CA153(>35 U/mL)
健康对照组	30	0(0)	0(0)
患者无转移组	29	7(24.14) ^a	0(0)
患者转移组	29	14(48.28) ^{ab}	27(93.10) ^{ab}

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与患者无转移组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 HE4 和 CA153 的相关性分析 应用 SPSS 17.0 软件、Spearman 分析术后乳腺癌患者血清中 HE4 和 CA153 的相关性,结果显示 HE4 与 CA153 具有良好的相关性($r=0.607$, $P<0.05$),表明 CA153 升高时,同时也伴 HE4 升高。

3 讨 论

近年来乳腺癌发病率正以每年 1%~2% 的速度递增,已居女性恶性肿瘤发病的首位^[5-6]。其发病更趋于低龄化,而且经治疗后肿瘤仍会复发,因此探究其复发原因成为研究热点。目前,乳腺癌的治疗仍以手术为主,有研究显示术后 3 年以内是乳腺癌复发转移高峰。现有的临床检测手段如 B 超、CT、MRI 及骨扫描等并不能早期发现复发转移的亚临床期病灶。近年来通过肿瘤患者外周血,检测循环肿瘤细胞(CTC)及肿瘤相关微小 RNA(microRNA 或 miRNA)、游离 DNA 已取得不少进展,但将其广泛应用于临床仍有困难,因此对常规肿瘤标志物的探讨具有更大的临床价值^[7-8]。

HE4 是近年来研究较多的一个新的肿瘤标志物,其在良性肿瘤及正常组织中含量极低,但在卵巢癌中含量较高,主要

用于卵巢癌的早期诊断,具有较高的敏感性。HE4 在其他类型的肿瘤研究中并不多见,有研究报道,HE4 在乳腺癌中也有表达,然而其在乳腺癌中的应用价值研究甚少^[3-4]。有学者研究表明 HE4 高表达在乳腺癌细胞及乳腺癌组织细胞浆,同时与乳腺癌的淋巴结转移密切相关^[4]。本研究检测 58 例术后乳腺癌患者 HE4 含量,与健康对照组比较,患者无转移组和患者转移组 HE4 含量明显升高($P<0.05$),与患者无转移组比较,患者转移组 HE4 含量也显著提高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与健康对照组比较,患者无转移组和患者转移组 HE4 阳性率均明显增加,患者转移组 HE4 阳性率显著高于患者无转移组。本组结果提示,HE4 在乳腺癌的复发转移监测中具有一定作用。

CA153 在乳腺癌早期诊断的应用价值并不大,但出现转移时增高可达 80%,尤其是骨转移时 CA153 含量会显著升高,阳性率达 100%^[9-10]。本组检测 58 例术后乳腺癌患者血清 CA153,与健康对照组比较,CA153 在患者无转移组差异无统计学意义($P>0.05$),而在患者转移组明显增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。与患者无转移组比较,CA153 在患者转移组明显增加($P<0.05$)。本研究结果显示,与健康对照组比较,患者无转移组 CA153 阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。与患者无转移组比较,患者转移组 CA153 阳性率显著提高($P<0.05$)。本组结果表明 CA153 可作为监测乳腺癌复发转移的良好肿瘤标志物。

本研究对术后乳腺癌患者血清 HE4 和 CA153 进行相关性分析,结果显示两者具有良好的相关性($r=0.607$, $P<0.05$),提示 CA153 升高时,也伴 HE4 升高,表明 HE4 与乳腺癌的复发转移密切相关,可协同 CA153 监测乳腺癌的复发转移。本研究也发现 HE4 在患者无转移组的阳性率达 24.14%,而 CA153 为 0,由此推测 HE4 在乳腺癌复发转移的预测、预后及更早期预测中可能有一定的价值,本研究在后续的实验中,将进一步对未发生复发转移,而 HE4 升高的患者进行追踪及疗效评价,进行更深入的探讨。

参考文献

[1] Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(36): 9304-9308.

[2] 万文徽, 李吉友. 肿瘤标志物的临床应用[J]. 中华医学检验杂志, 1997, 20(1): 46-48.

[3] Galgano MT, Hampton GM, Frierson J. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues[J]. Mod Pathol, 2006, 19(8): 212-214.

[4] Kamei M, Yamashita S, Tokuiishi K. HE4 expression can be associated with lymph node metastases and disease-free survival in breast[J]. Cancer, 2010, 30(11): 4779-4783.

[5] Linos E, Spanos D, Rosner BA, et al. Effects of reproductive and demographic changes on breast cancer incidence in China: a modeling analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(19): 1352-1360.

[6] Fan L, Zheng Y, Yu KD, et al. Breast (下转第 1680 页)

生理变化,致使胆红素游离于组织细胞而检测水平相对偏低^[15-16]。分析本组尿蛋白对胆红素的影响因素,正常生理条件下,ALB 是胆红素的主要运输载体,在血浆中主要以胆红素-清蛋白复合体形式存在和传递,而肾病综合征蛋白尿主要以 ALB 尿丢失最高^[17]。本组证实这种胆红素与尿蛋白水平的变化关系,所以,若肾病综合征肾小球滤过膜的分子屏障及电荷屏障受损,在肾病综合征患者代谢过程中,胆红素水平会随尿蛋白的丢失而快速下降。

综上所述,虽然影响胆红素的代谢有诸多方面,但是本研究结果表明,胆红素与 24 hUp_r 水平呈负相关且两者水平呈同步平行变化关系,所以,胆红素与尿蛋白类似,对肾病综合征临床诊断及预后评价有着重要的临床价值。

参考文献

[1] Tanaka M, Fukui M, Okada H, et al. Low serum bilirubin concentration is a predictor of chronic kidney disease[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234 (2): 421-425.

[2] Ho JC, Hyun JC, Tae WL, et al. The mildly elevated serum bilirubin level is negatively associated with the incidence of end stage renal disease in patients with IgA nephropathy[J]. *Korean Med Sci*, 2009, 24(1): 22-29.

[3] Ho SS, Yeon SJ, Hark R. Relationship of serum bilirubin concentration to kidney function and 24-hour urine protein in korean adults[J]. *BMC Nephrology*, 2011, 12(29): 1-7.

[4] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 小儿肾小球疾病的临床分类、诊断和治疗[J]. *中华儿科杂志*, 2001, 39(12): 746-749.

[5] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(一): 激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(试行)[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(3): 167-170.

[6] Stocker R, Glazer AN, Ames BN. Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84(16): 5918-5922.

[7] Ryu S, Chanq Y, Zhanq Y, et al. Higher serum direct bilirubin levels were associated with a lower risk of incident chronic kidney disease in middle aged korean men[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): 1-8.

[8] Zelle DM, Deetman N, Alkhalaf A, et al. Support for a protective effect of bilirubin on diabetic nephropathy in humans[J]. *Kidney Int*, 2001, 79(6): 686-687.

[9] Boon AC, Bulmer AC, Coombes JS. Circulating bilirubin and defense against kidney disease and cardiovascular mortality: mechanisms contributing to protection in clinical investigations[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 307(2): 123-136.

[10] 胡鹏, 覃远汉, 经承学, 等. 原发性肾病综合征患儿血清胆红素、尿酸水平与脂质代谢紊乱的关系[J]. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(11): 860-867.

[11] Song MH, Gong JH, Li An J, et al. Effects of combined prednisone + fluvastatin on cholesterol and bilirubin in pediatric patients with minimal change nephropathy[J]. *Clinical Therapeutics*, 2013, 35(3): 286-293.

[12] Okada H, Fukui M, Tanaka M, et al. Low serum bilirubin concentration is a noval risk factor the development of albuminuria in patients with type 2 diabetes[J]. *Metabolism*, 2014, 63(3): 409-414.

[13] Kinra S, Rath B, Kabi BC. Indirect quantification of lipid peroxidation in steroid responsive nephrotic syndrome [J]. *Arch Dis Child*, 2000, 82(1): 76-78.

[14] Dogra G, Ward N, Croft KD, et al. Oxidant stress in nephrotic syndrome: comparison of F(2)-isoprostanes and plasma antioxidant potential [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(8): 1626-1630.

[15] Spear ML, Stahl GE, Paul MH, et al. The effect of 15-hour fat infusions of varying dosage on bilirubin binding to albumin[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1985, 9(2): 144-147.

[16] Amin SB. Effect of free fatty acids on bilirubin in premature infants[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2010, 34(4): 414-420.

[17] 彭晖, 余学清, 娄探奇, 等. 不同病理类型肾病患者蛋白尿成分与肾脏病理的关系[J]. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22(5): 271-274.

(收稿日期: 2014-12-25 修回日期: 2015-02-18)

(上接第 1677 页)

cancer in a transitional society over 18 years: trends and present status in shanghai, China[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 117(2): 409-416.

[7] Wang F, Zheng Z, Guo J, et al. Correlation and quantitation of microRNA aberrant expression in tissues and sera from patients with breast tumor[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 119(67): 586-593.

[8] 张敬杰, 欧阳涛, 万文徽, 等. 乳腺癌患者外周血浆中游离的肿瘤相关 DNA 检测及其临床意义[J]. *中华肿瘤杂*

志, 2007, 29(8): 609-612.

[9] 叶蓓, 柳光宇, 陆劲松, 等. 常用的乳腺癌血清肿瘤标志物在早期诊断中的应用价值不高[J]. *中国癌症杂志*, 2009, 19(10): 807-808.

[10] 王晓春, 刘运江, 刘现义, 等. hMAM mRNA 和 CK19 mRNA 联合检测乳腺癌骨髓微转移[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2007, 9(12): 676-679.

(收稿日期: 2014-12-25 修回日期: 2015-02-15)