

糖类抗原-125 与人附睾蛋白 4 联合检测女性卵巢及子宫疾病的研究

黄茂华, 王树英, 伍克俭, 夏庆宇, 靳志栋, 舒成凤(重庆市璧山区人民医院检验科 402760)

【摘要】 目的 探讨糖类抗原-125(CA125)与人附睾蛋白 4(HE4)联合检测女性卵巢及子宫疾病的价值。**方法** 选择 2010 年 10 月至 2013 年 12 月在该院就诊的 52 例恶性卵巢肿瘤和 118 例良性卵巢肿瘤患者,检测患者的血清 CA125 与 HE4 水平。另选同期在该院进行健康体检的健康女性 100 例作为健康对照组,并绘制 ROC 曲线,计算 AUC 值,比较联合检测与单项检测的评价指标。**结果** 良性卵巢肿瘤组血清 HE4 和 CA125 与健康对照组差异无统计学意义($P>0.05$),而恶性卵巢肿瘤组血清 HE4 和 CA125 水平较健康对照组明显升高;恶性卵巢肿瘤组 HE4 检测阳性率(80.8%)明显高于 CA125 的阳性率(76.9%),差异有统计学意义($P<0.05$);良性卵巢肿瘤组 HE4 检测阳性率与 CA125 差异无统计学意义($P>0.05$);HE4 检测的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值均明显高于 CA125,联合检测的灵敏度、特异性、阳性预测值高于单项检测,与 HE4 比较差异无统计学意义($P>0.05$),与 CA125 比较差异有统计学意义($P<0.05$),联合检测的灵敏度、AUC 明显高于单项检测。**结论** CA125 与 HE4 联合检测女性卵巢及子宫疾病可提高检测的灵敏度,适用于女性健康体检的评估。

【关键词】 糖类抗原 125; 血清人附睾分泌蛋白 4; 卵巢及子宫疾病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.13.037 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)13-1904-03

Study on combined detection of HE4 and CA125 assay in female ovary and uterine diseases HUANG Mao-hua, WANG Shu-ying, WU Ke-jian, XIA Qing-yu, JIN Zhi-dong, SHU Cheng-feng (Department of Clinical Laboratory, Bishan County People's Hospital, Chongqing 402760, China)

【Abstract】 Objective To study the value of the combined detection of HE4 and CA125 in female ovary and uterine diseases. **Methods** 52 cases of malignant ovarian tumors and 118 cases of benign ovarian tumors in our hospital from October 2010 to December 2013 were selected and detected the serum levels of CA125 and HE4. Contemporaneous 100 females of healthy physical examination were selected as the healthy control group. The ROC curve was drawn and AUC value was calculated. The values of the joint detection and single indicator detection were evaluated. **Results** The serum HE4 and CA125 levels had no statistically significant difference between the benign ovarian tumor group and the healthy control group ($P>0.05$); the serum HE4 and levels in the malignant ovarian tumor group were significantly higher than those in the healthy control group; the positive detection rate of HE4 in the malignant ovarian tumor group was significantly higher than that of CA125, the difference was statistically significant (80.8% vs. 76.9%, $P<0.05$); the positive detection rate in the benign ovarian tumor group had no statistical difference between CA125 and HE4 ($P>0.05$); the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the HE4 detection were significantly higher than those of CA125, which of the combined detection were higher than those of the single detection, but which had no statistical difference compared with HE4 ($P>0.05$) and had statistical difference compared with HE4 ($P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of HE4 and CA125 can increase the detection sensitivity in female ovarian and uterine diseases and is suitable for the evaluation of women's health check-up.

【Key words】 carbohydrate antigen 125; serum human epididymis secretory protein 4; ovary and uterus disease

卵巢和子宫疾病是女性最常见的生殖器官疾病,其发病率和复发率均较高,且呈逐年上升趋势,严重影响女性的身体健康和生活质量。其中卵巢癌、子宫内膜异位症、卵巢囊肿是对女性健康危害最严重的几种疾病。目前卵巢和子宫疾病筛查及评估预后中最常使用的血清学标记物是糖类抗原-125(CA125),但其敏感性和特异性均较低^[1]。英国的一项试验结果显示,阴道超声联合 CA125 灵敏度可达到 89.5%,但阳性预测值仅为 40%^[2]。为了提高对卵巢癌的检出率,研究人员都在试图探寻能与 CA125 相互补的肿瘤标记物。近年来有研究

发现人附睾蛋白 4(HE4)在子宫内膜癌、卵巢癌中表达上调,可以成为子宫内膜癌和卵巢癌筛查的血清标志物^[3-4]。本研究通过检测血清 HE4 和 CA125 卵巢癌、子宫内膜异位症、卵巢囊肿女性中的水平,探讨 CA125 与 HE4 联合检测女性卵巢及子宫疾病的灵敏度和特异性,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 10 月至 2013 年 12 月在本院确诊为恶性卵巢肿瘤的女性患者 52 例(设为恶性卵巢肿瘤组),平均年龄 55 岁。其中,浆液性癌 18 例,黏液性癌 15 例、子宫

内膜癌 10 例、宫颈癌 7 例、绒毛膜癌 2 例；良性卵巢肿瘤患者 118 例(设为良性卵巢肿瘤组),平均年龄 52 岁。卵巢良性肿瘤 65 例、子宫内膜异位症 29 例、子宫肌瘤 24 例；另选在本院健康体检的健康女性 100 例(设为健康对照组),平均年龄 50 岁。三组研究对象年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究均获得患者的知情同意。

1.2 试剂与仪器 HE4 检测试剂盒(瑞典康乃格 CanAg Diagnostics AB 公司);StatFax2200 孵化振荡器(美国 Awareness 公司)、BIO-RAD model 680 酶标仪(美国 Bio-Rad 公司)、iWO-960 全自动洗板机(郑州安图生物工程有限公司)、KDC. 2046 立式低速离心机(科大创新有限公司)、ROCHE E170 电化学发光免疫全自动分析仪(美国 Bio-Rad 公司)。

1.3 方法 (1)样本采集:采取空腹静脉血 3~5 mL,静置 30 min,3 000 r/min 离心 5 min,分离血清,零下 80 ℃冰箱保存待测。(2)HE4 测定:采用酶联免疫吸附试验检测 HE4,严格按照说明书要求操作,使用酶标仪在 405 nm 波长进行比色,并通过标准曲线计算测定值。(3)CA125 测定:采用电化学发光法测定 CA125。HE4 $>150\text{ }\mu\text{mol/L}$ 为阳性,CA125 $>35\text{ U/mL}$ 为阳性。灵敏度=真阳性/(真阳性+假阴性) $\times 100\%$,特异性=真阴性/(假阳性+真阴性) $\times 100\%$,阳性预测值=真阳性/(真阳性+假阳性) $\times 100\%$,阴性预测值=真阴性/(假阴性+真阴性) $\times 100\%$ 。

1.4 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计学软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验。应用 MedCalc12.7.6 软件进行特征曲线 ROC 评价,单个指标直接做 ROC 曲线;多个指标联合诊断,先通过 Logistic 回归形成联合预测因子,再根据新的变量构建 ROC 曲线。以病理诊断为应变量,以 CA125、HE4 测定的结果为自变量建立 Logistic 回归模型,Logit(P)= $-2.147+0.025Y_{\text{CA125}}-0.013Y_{\text{HE4}}$,将各项指标的检测结果代入,求联合诊断的预测值(P)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 三组 HE4 和 CA125 表达水平比较 良性卵巢肿瘤组血清 HE4 和 CA125 与健康对照组差异无统计学意义($P>0.05$),而恶性卵巢肿瘤组血清 HE4 和 CA125 水平较健康对照组明显升高($P<0.01$),见表 1。

表 1 两组 HE4 和 CA125 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HE4(pmol/L) (<i>n</i> =52)	CA125(U/mL) (<i>n</i> =118)
恶性卵巢肿瘤组	52	215.14 $\pm$ 127.36	327.20 $\pm$ 93.65
良性卵巢肿瘤组	118	23.46 $\pm$ 10.35	22.40 $\pm$ 16.21
健康对照组	100	18.27 $\pm$ 11.30	17.26 $\pm$ 9.47

2.2 两种肿瘤标志物阳性率的比较 恶性卵巢肿瘤组 HE4 检测阳性率(80.8%)明显高于 CA125 的阳性率(76.9%),差异有统计学意义($P<0.05$);良性卵巢肿瘤组 HE4 检测阳性率与 CA125 差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两种肿瘤标志物阳性率的比较[*n*(%)]

肿瘤标志物	恶性卵巢肿瘤组	良性卵巢肿瘤组
HE4	42(80.8)	8(6.8)
CA125	40(76.9)	10(8.5)

2.3 单项检测与联合检测结果比较 HE4 检测的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值均明显高于 CA125,联合检测的灵敏度、特异性、阳性预测值高于单项检测,与 HE4 比较差异无统计学意义($P>0.05$),与 CA125 比较差异有统计学意义($P<0.05$),提示联合检测优于任一标志物单项检测,见表 3。

表 3 HE4 和 CA125 单独检测与联合检测结果比较(%)

肿瘤标志物	灵敏度	特异性	准确度	阳性预测值	阴性预测值
CA125	43.8*	82.2	75.2	78.2*	85.7
HE4	63.5*	91.5	49.0*	95.3	82.1
HE4+CA125	84.3	95.5	83.4	96.5	77.4

注:与联合检测比较,* $P<0.05$ 。

2.4 血清 CA125、HE4 与联合诊断的 ROC 曲线评价 应用 MedCalc12.7.6 软件构建单项检测和联合检测的 ROC 曲线,计算单项检测和联合检测的 AUC 值分别是 0.713、0.576、0.851,联合检测明显高于单项检测($P<0.05$),见表 4。

表 4 血清 CA125、HE4 与联合诊断的 ROC 曲线评价

肿瘤标志物	AUC 值	95%置信区间		标准误
		下限	上限	
HE4	0.763	0.692	0.795	0.025
CA125	0.576*	0.485	0.585	0.023
HE4+CA125	0.841	0.772	0.879	0.022

注:与联合检测比较,* $P<0.05$ 。

3 讨 论

卵巢癌、子宫内膜异位症、卵巢囊肿是妇科对女性健康危害最严重的疾病,且发病多比较隐匿,发现时已是中晚期。如果早期发现及时治疗其 5 年生存率可以提高到 90%,所以卵巢和子宫疾病的早期诊断对提高患者生存率意义重大。目前临床卵巢和子宫疾病的检查方法主要有妇科检查、肿瘤标志物检查和影像学检查等。其中妇科检查具有较高的特异性但是灵敏度低,且受检查医师临床经验限制^[5]。CA125 作为卵巢癌的肿瘤标志物其临床应用已经非常广泛,但其对早期的卵巢癌患者检查灵敏度较低,这一直是制约 CA125 作为卵巢癌一线筛查方法的重要因素,Skates 等^[6]研究发现,血清 CA125 水平有不断升高的趋势,即使目前 CA125 水平在正常范围,也不能排除患卵巢癌的风险。为了提高对卵巢癌的检出率,研究人员都在试图探寻能与 CA125 检测联合的检测方法,以提高卵巢及子宫疾病的早期筛查的灵敏度。Stirling 等^[7]采用 CA125 联合阴道超声,对 1 100 例高危妇女进行了筛查,筛查结果显示,这两种方法并不能增加早期卵巢癌的检出率及改善预后。近年来有研究发现 HE4 在子宫内膜癌、卵巢癌中表达上调,可以成为子宫内膜癌和卵巢癌筛查的血清标志物^[8]。HE4 是一种在卵巢上皮性癌中表达的糖蛋白,为一种小分子蛋白,含有 WAP 结构域,与蛋白酶抑制剂有较高的同源性。大多数卵巢癌患者中血清 HE4 水平明显提高,而在健康者及卵巢良性肿瘤患者血清中水平很低。HE4 表达与卵巢癌的临床分期密切相关,早期卵巢癌患者 HE4 和 CA125 表达水平明显高于非恶性者,而晚期又明显高于早期。本研究结果显示,良性卵巢肿瘤组血清 HE4 和 CA125 与健康对照组差异无统计学意义($P>0.05$),而恶性卵巢肿瘤组血清 HE4 和 CA125 水平较健康对照组明显升高($P<0.01$)。HE4 用于卵巢癌的检查特异

性高于 CA125, Drapkin 等^[9]研究发现, HE4 在 100% 的卵巢子宫内样癌及 93% 的卵巢浆液性囊腺癌中表达。此外, Montagnana 等^[10]研究证实, 血清 HE4 的水平在早期卵巢癌中明显高于 CA125 水平, 其在早期卵巢癌诊断中的灵敏度为 71.7%, 明显高于血清 CA125 的 45.9%。本研究中单项检测 CA125、HE4 灵敏度分别为 43.8%、63.5%, 特异性为 82.2%、91.5%, 与上述研究结果一致, 故 HE4 可以作为卵巢及子宫疾病筛查的指标。但研究发现, HE4 在用于女性疾病诊断时, 女性经期对其影响比较大, 而且两种方法单独用于卵巢和女性子宫疾病的检查都存在较高的假阳性。为克服假阳性较高的缺点, 本研究对 HE4 和 CA125 联合检测, 结果表明, 与单项检测相比, 联合检测的 AUC 值明显高于单项检测, 灵敏度明显提高。

综上所述, HE4 和 CA125 联合检测用于女性卵巢和子宫疾病, 可明显提高灵敏度, 在卵巢及子宫疾病早期诊断和治疗中效果较好, 适用于女性健康体检的评估。

参考文献

- [1] Kang S, Kim TJ, Nam BH, et al. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis[J]. J Surg Oncol, 2010, 101(1): 13-17.
- [2] Olivier RI, Lubsen-Brandsma MA, Verhoef S, et al. CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2006, 100(1): 20-26.
- [3] 孙静. 人附睾分泌蛋白与卵巢癌的关系[J]. 国际肿瘤学杂志, 2010, 37(3): 222-225.
- [4] Zheng H, Gao Y. Serum HE4 as a useful biomarker in

discriminating ovarian cancer from benign pelvic disease [J]. Int J Gynecol Cancer, 2012, 22(6): 1000-1005.

- [5] 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.
- [6] Skates SJ, Xu FJ, Yu YH, et al. Toward an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers[J]. Cancer, 1995, 76(10): 2004-2010.
- [7] Stirling D, Evans DG, Pichert G, et al. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international Federation of gynecology and obstetrics system[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(24): 5588-5596.
- [8] 欧健, 张晓霞, 王翠翠, 等. 血清 HE4 的检测及其在卵巢癌诊断中的意义[J]. 吉林大学学报, 2010, 36(3): 543-546.
- [9] Drapkin R, Vonhorsten HH, Lin YF, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas[J]. Cancer Res, 2005, 65(6): 2162-2169.
- [10] 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.

(收稿日期: 2015-01-20 修回日期: 2015-03-20)

(上接第 1903 页)

粥样硬化性心脏病的危险因素^[14]。

综上所述, 64 排螺旋 CT 冠状动脉血管造影成像技术可以安全准确的诊断心肌桥-壁冠状动脉, 具有较高的应用价值, 值得在临床工作中广泛推广应用。

参考文献

- [1] 邓炜, 黄益, 李耀国, 等. 64 排 CT 双时相冠脉重建在单纯性心肌桥中的临床价值研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2011, 9(3): 36-37.
- [2] 古今, 史河水, 韩萍, 等. 不完全与完全心肌桥-壁冠状动脉的 CT 影像特征分析[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(1): 40-44.
- [3] 古今, 史河水, 韩萍, 等. CT 冠状动脉成像诊断心肌桥的价值: 与传统冠状动脉造影对照分析[J]. 临床放射学杂志, 2013, 32(5): 644-648.
- [4] 张正铿, 陈燕浩, 金朝林, 等. 64 排螺旋 CT 冠状动脉成像与冠状动脉造影对心肌桥诊断价值的探讨[J]. 临床荟萃, 2011, 26(16): 1394-1396.
- [5] 蔡伟, 董彦, 袁飞, 等. 冠状动脉心肌桥影像及临床研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(2): 122-124.
- [6] 尹璇, 祝瑞江, 刘含秋, 等. 256 层螺旋 CT 冠状动脉造影在心肌桥检测中的应用[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2011, 17(1): 37-40.

- [7] 吴勇波, 陈志强, 李振龙, 等. 多排螺旋 CT 对心肌桥的诊断价值[J]. 中国心血管杂志, 2012, 17(1): 36-37.
- [8] 马恩森, 王武, 马国林, 等. 256 层 CT 冠状动脉成像对心肌桥-壁冠状动脉的形态学评价及量化分析[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(3): 175-178.
- [9] 施斌斌, 吴晶涛, 征锦, 等. 64 排螺旋 CT 冠状动脉成像与冠状动脉造影对心肌桥诊断的比较研究[J]. 医疗卫生装备, 2012, 33(8): 65-66.
- [10] 王良东, 邢孟琴, 张艳芹. 64 排螺旋 CT 冠状动脉成像诊断心肌桥价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(1): 65-66.
- [11] 林丽红, 钟朝辉, 胡毅, 等. 64 层螺旋 CT 冠状动脉 CTA 动态容积再现图像辅助诊断心肌桥的临床应用价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2014, 11(1): 8-10.
- [12] 王安明, 史跃, 朱丽丽, 等. 双源 CT 冠状动脉血管成像评价心肌桥与冠状动脉粥样硬化性病变的关系[J]. 中国临床医学影像杂志, 2010, 21(8): 579-581.
- [13] 顾玲玲. 心肌桥-壁冠状动脉的多层螺旋 CT 研究进展[J]. 实用放射学杂志, 2012, 28(11): 1791-1793.
- [14] 姜华, 任春慧, 李强, 等. 64 排螺旋 CT 冠状动脉成像检查对心肌桥诊断的应用价值[J]. 中国医疗器械信息, 2013, 19(2): 13-15.

(收稿日期: 2015-01-15 修回日期: 2015-03-10)