

HE4 与 CA125 联合检测对卵巢肿瘤鉴别诊断的价值

胡德宇, 唐振华[△] (上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院检验科 200030)

【摘要】 目的 评价 HE4 与 CA125 联合检测对卵巢肿瘤诊断的价值。**方法** 将 61 例健康体检妇女、20 例卵巢良性疾病患者及 70 例卵巢癌患者作为研究对象,按照经期情况,将 151 例研究对象分为绝经组和未绝经组,采用 ELISA 法与化学发光法分别对 151 例研究对象进行血清人附睾上皮分泌蛋白 4(HE4)和糖类抗原 125(CA125)检测,评价其诊断价值。**结果** 绝经组和未绝经组中,卵巢癌患者血清 HE4 水平均显著高于卵巢良性疾病患者与健康体检者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线分析表明,绝经组中 HE4 曲线下面积(AUC)为 0.978,CA125 AUC 为 0.877,HE4 的敏感度和特异度分别为 97.8%和 94.3%,CA125 的敏感度和特异度分别为 91.1%和 81.1%;未绝经组中 HE4 AUC 为 0.989,CA125 AUC 为 0.877,HE4 的敏感度和特异度分别为 92.0%和 88.6%,CA125 的敏感度和特异度分别为 84.0%和 74.3%,二者的差异有统计学意义($P < 0.05$)。对于卵巢疾病患者,未绝经者和绝经者卵巢癌发病风险计算值(ROMA)分别大于 14.4%和 12.5%时,可能存在卵巢癌发病的高风险。**结论** HE4 与 CA125 的联合检测并计算 ROMA,有助于卵巢癌的诊断及风险评估。

【关键词】 卵巢肿瘤; 人附睾上皮分泌蛋白 4; 糖类抗原 125; 卵巢癌发病风险计算值

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.19.020 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)19-2863-02

Value of combined detection of CA125 and HE4 in differentiation diagnosis of ovarian tumor HU De-Yu, TANG Zhen-Hua[△] (Department of Clinical Laboratory, International Peace Maternity and Child Health Care Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the value of the combined detection of carbohydrate antigen 125(CA125) and human epididymis secretory protein 4(HE4) in the diagnosis of ovarian tumor. **Methods** 70 cases of ovarian cancer, 20 cases of benign ovarian diseases and 61 healthy women of healthy physical examination were collected as the research subjects and divided into the menopause group and the non-menopause group according to the menstrual situation. The concentrations of serum CA125 and HE4 were detected by using the enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) and chemiluminescence method. **Results** In the menopause group and the non-menopause group, the serum HE4 level in the ovarian cancer group was significantly higher than that in the benign ovarian diseases group and the healthy control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis indicated that the area under curve(AUC) of HE4 in the menopause group was 0.978, AUC of CA125 was 0.877, the sensitivity and specificity of HE4 were 97.8% and 94.3% respectively, which of CA125 were 91.1% and 81.1% respectively; in the non-menopause group, AUC of HE4 was 0.989 and which of CA125 was 0.877, the sensitivity and specificity of HE4 were 92.0% and 88.6% respectively, which of CA125 were 84.0% and 74.3% respectively, the differences were statistically significant($P < 0.05$). For the patients with ovarian diseases, if the calculated value of ovarian cancer risk(ROMA) in the menopause patients and the non-menopause patients was more than 14.4% and 12.5% respectively, the high risk of ovarian cancer onset could exist. **Conclusion** The combined detection of HE4 and CA125 and ROMA calculation conduce to the diagnosis of ovarian cancer and the risk evaluation.

【Key words】 ovarian tumor; HE4; CA125; ROMA

病死率高、预后差是卵巢癌的特点,临床实践证明,有效改善卵巢癌预后的关键在于早期诊断。统计资料显示,90%的早期卵巢癌患者能够存活 5 年以上,而已发生转移的晚期卵巢癌患者 5 年生存率往往不足 30%^[1],糖类抗原 125(CA125)是早期诊断卵巢癌的血清标志物,其在良性卵巢肿瘤、盆腔炎、消化道肿瘤症等疾病中也有不同程度的升高^[2-3]。人附睾蛋白 4(HE4)是新型肿瘤标志物,对于早期鉴别和诊断卵巢癌具有极其重要的价值。Hellström 等^[4]研究发现,HE4 可应用于卵巢癌的早期诊断,其灵敏度和特异度均优于 CA125。本研究评估了联合检测 HE4 与 CA125 在中国人卵巢癌诊断中的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院 2012 年 11 月至 2014 年 9 月收治的未经治疗的卵巢疾病患者 90 例及同期体检健康者 61 例作为研究对象,按照是否绝经,分为绝经组和未绝经组。绝经组 77 例,平均(60.5±10.2)岁,包括卵巢癌 45 例(A-1 组),卵巢良性疾病 9 例(A-2 组),体检健康者 23 例(A-3 组);未绝经组 74 例,平均(36.6±9.6)岁,卵巢癌 25 例(B-1 组),卵巢良性疾病 11 例(B-2 组),体检健康者 38 例(B-3 组)。

1.2 标本采集及处理 所有研究对象(手术患者于术前)均空腹抽取肘静脉血 3 mL,混匀,4℃ 1 000×g 离心 15 min,收集血清-40℃冻存待测。

1.3 HE4 测定 采用双抗体夹心 ELISA 法检测 HE4,检测试剂由瑞典 CanAg 公司提供,严格按照试剂盒说明书操作,检测线性范围为 15~900 pmol/L。

1.4 CA125 测定 采用 Roche cobas e 601 全自动电化学发光免疫分析仪测定 CA125,检测试剂由德国罗氏诊断有限公司提供,检测线性范围为 0.6~5 000 kU/L。

1.5 卵巢癌的发病风险评估 根据 HE4 和 CA125 的检测值计算卵巢癌的发病风险,按女性月经状态的不同分别计算预示值(PI)和卵巢癌发病风险计算值(ROMA)^[5];绝经者,PI=-8.09+1.04×ln(HE4)+0.732×ln(CA125);ROMA(%)=exp(PI)/[1+exp(PI)]×100;未绝经者,PI=-12.0+2.38×ln(HE4)+0.626×ln(CA125);ROMA(%)=ePI/(1+ePI)×100。分别以 75%的卵巢良性疾病患者为低风险时相对应的 ROMA(特异度为 75%)为绝经和未绝经女性的临界值,患者的 ROMA 值高于临界值判断为高风险。分别计算出绝经组和未绝经组的阳性预测值和阴性预测值。

1.6 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计学软件进行统计分析。用中位数(四分位数)表达呈偏态分布的定量资料,组间比较采用非参数 Kruskai-Wallis H 检验,再采用 Mann-Whitney U 检验进一步做两两比较,采用受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC)。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 HE4 检测结果比较 在绝经组中,A-1 组 45 例卵巢癌患者血清 HE4 水平显著高于 A-2 组的卵巢良性疾病患者与 A-3 组的体检健康者,差异具有统计学意义(U 值分别为 38.6 和 45.5,P<0.05);未绝经组中,B-1 组 25 例卵巢癌患者血清 HE4 水平显著高于 B-2 组的卵巢良性疾病患者和 B-3 组的体检健康者,差异也有统计学意义(U 值分别为 73.5 和 100.0,P<0.01);而 A-2 组与 A-3 组、B-2 组与 B-3 组 HE4 水平分别比较,差异均无统计学意义(U 值分别为 154.6、66.4,P>0.05)。见表 1。

表 1 未绝经与绝经组血清 HE4 检测结果比较
[pmol/L,中位数(四分位数)]

组别		n	HE4
绝经组	A-1 组	45	122.5(71.5~224.4)
	A-2 组	9	56.9(45.6~68.8)
	A-3 组	23	43.1(12.6~68.5)
未绝经组	B-1 组	25	84.3(55.4~101.5)
	B-2 组	11	51.2(40.2~66.1)
	B-3 组	38	37.7(12.0~66.4)

2.2 血清 HE4 与 CA125 的诊断价值比较 绝经组中,当 HE4 临界值为 70.2 pmol/L 时,约登指数最大(为 0.978),AUC 为 0.978;当 CA125 的临界值为 18.6 kU/L 时,AUC 为 0.877,两项指标的 AUC 差异有统计学意义(P<0.05),此时 HE4 诊断卵巢癌的灵敏度和特异度分别为 92.8%和 98.3%,CA125 诊断卵巢癌的灵敏度和特异度分别为 91.1%和 81.1%。在未绝经组中,当 HE4 临界值为 66.3 pmol/L 时,约登指数最大(为 0.920),AUC 为 0.989,当 CA125 临界值为 20.5 kU/L 时,AUC 为 0.877,两项指标的 AUC 差异有统计学意义(P<0.05),此时 HE4 诊断卵巢癌的灵敏度和特异度分别为 88.6%和 97.8%,CA125 诊断卵巢癌的灵敏度和特异

度分别为 84.0%和 74.3%。

2.3 ROMA 的诊断价值 对卵巢癌患者的 ROMA 值进行 ROC 曲线分析,绝经组中,选取 16.25%作为 ROMA 的临界值,此时敏感度和特异度分别为 97.7%和 90.5%。未绝经组中,选取 23.8%作为 ROMA 的临界值,此时敏感度和特异度分别为 94.3%和 89.5%。以 70 例卵巢癌患者为病例组,20 例卵巢良性疾病做对照组,当特异度为 75%时,未绝经组和绝经组的 ROMA 临界值分别为 12.5%和 14.4%,以此临界值为标准,未绝经组的 ROMA 阴性预测值为 91.7%,阳性预测值为 84.5%,绝经组的 ROMA 阴性预测值为 93.5%、阳性预测值为 86.8%。

3 讨 论

HE4 基因最早是由 Kirchhoff 等^[6]在人附睾上皮细胞中发的,定位于染色体 20q12~13.1 上,全长只有 12 kb 左右,其编码的蛋白质被认为是附睾特有的、与精子成熟有关的蛋白质。后来的免疫组化和基因芯片研究证实,在人体正常组织中,HE4 主要在生殖道和近端气管上皮中有表达,唾液腺中也有较高表达,而正常卵巢组织几乎无表达;而在卵巢恶性肿瘤中常见表达上调,是最常见的上调表达基因之一,在大多数非卵巢恶性肿瘤中不表达或低表达^[6]。这些结果提示,HE4 具有作为肿瘤标志物的前提条件。本研究通过对 151 例妇女血清 HE4 检测,发现其在卵巢癌组的血清水平呈高表达,卵巢癌妇女血清 HE 浓度明显高于卵巢良性疾病妇女和健康妇女(P<0.05),而卵巢良性疾病妇女与健康妇女之间 HE 浓度差异无统计学意义(P>0.05)。分别选取 70.2、66.3 pmol/L 作为绝经组和未绝经组的 HE 临界值,此时 HE 在绝经组中的敏感度和特异度分别为 97.8%、88.6%,在未绝经组中分别为 98.3%、92.8%,AUC 分别为 0.978 和 0.989,显示出很高的诊断价值。通过与传统的卵巢癌标志物 CA125 比较发现,在相同特异度的情况下,HE4 的敏感度高于 CA125,HE 的 ROC AUC 也高于 CA125。

临床上妇女盆腔肿块的发病逐年增多,为了早期对隐匿病灶的卵巢癌患者进行治疗,有必要对患者进行卵巢癌发病风险的评估。在确定未绝经组和绝经组在特异度为 75%的情况下,在绝经组中,ROMA 临界值为 14.4%时,其阳性预测值和阴性预测值分别为 93.5%和 86.8%;在未绝经组,ROMA 临界值为 12.5%时,其阳性预测值和阴性预测值分别为 91.7%和 84.5%,进一步说明 ROMA 在卵巢癌的临床诊断中有较高的实用价值。由此可见,HE4 与 CA125 联合检测并计算 ROMA,大大提高了单项 HE4 或 CA125 的检测价值。

综上所述,HE4 作为一种卵巢癌新的肿瘤相关标志物,具有比 CA125 更好的鉴别诊断价值。血清 HE4、CA125 的联合检测及 ROMA 的计算有助于评估卵巢癌患者的风险性。

参考文献

[1] Bast RC Jr,Brewer M,Zou C,et al. Prevention and early detection of ovarian cancer:mission impossible? [J]. Recent Results Cancer Res,2007,174:91-100.
[2] 刘亚南,叶雪,程洪艳,等.人附睾分泌蛋白 4 联合 CA125 在卵巢恶性肿瘤与子宫内膜异位症鉴别诊断中的价值 [J].中华妇产科杂志,2010,45(5):363-366.
[3] Rustin GJ,Bast RC Jr,Kelloff GJ,et al. Use of CA-125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer[J]. Clin Cancer Res,2004,10(下转第 2867 页)

支架置入成功率为 100%，略高于北美的 Wingspan 支架的多中心研究结果 98.8%^[11]，可能因与本研究中对拟行 MCA 支架置入的患者的选择要求较高有关。

近年来，CTP 因对缺血性卒中具有很高的敏感性而成为一种重要的评价方式，其伪彩图能够直观地反映脑灌注情况。而 TTP 是 CTP 的其中一个重要参数，是指从开始注射造影剂到浓度达峰值的时间，反映血液到达感兴趣区的通路^[12]。因此，在血管支架置入前后 1 d 行 CTP 检查，可以直观地反映支架置入后血管的再通情况，本研究结果显示 MCA 支架置入后 TTP 较术前明显缩短，表明血管再通良好。同时，血管内支架置入后血管狭窄极大程度地减轻。但是在血管开通后会导致远端本已缺血缺氧的血管发生再灌注损伤，导致高灌注综合征甚至出现出血性死亡。既往报道，支架置入后 24 h 内是脑血流过度灌注发生的高危期^[13]，因此，术后需严格控制收缩压大于 24 h。本研究中，有 5 例患者术后发生轻度高灌注综合征，可能与血压控制欠佳有关，经积极治疗后好转。1 例患者出现出血性死亡。85 例患者在 Wingspan 支架置入 1 周后 NIHSS 评分均较术前显著降低，神经功能缺损显著改善。

尽管 2014 年 Lancet 发表的 SAMMPRIS 试验发现在整个试验过程中支架治疗组的终点事件发生率均显著高于药物治疗组^[14]，但仍不能就此否定了血管内支架置入治疗缺血性脑卒中的重要意义。此外，有学者认为该试验的分组及患者、手术支架的选择等方面存在较大的失误，为此提出建议，如改善患者的选择标准及支架等设备装置的选择等^[15]。针对这些不足，中国目前正在进行多中心随机对照试验，研究的主要目的在于用一种特殊的装置评估症状性颅内动脉狭窄的中国患者在支架置入后的 30 d 内的安全性^[15]。

总之，Wingspan 支架置入治疗 MCA 重度狭窄具有成功率高、疗效高和安全性高的特点，但是还需对术后可能会发生的并发症应具有一定的警惕和预见。

参考文献

[1] Battistella V, Elkind M. Intracranial atherosclerotic disease[J]. Eur J Neurol, 2014, 21(7):956-962.

[2] 贺雄军, 缪中荣, 凌锋, 等. 症状性大脑中动脉狭窄患者支架置入术后再狭窄影响因素的分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2008, 5(1):5-9.

[3] Paciaroni M, Eliasziw M, Kappelle LJ, et al. Medical complications associated with carotid endarterectomy [J]. Stroke, 1999, 30(9):1759-1763.

[4] 陆磊, 孙晓江, 张进, 等. 盐酸甲氯芬酯治疗急性脑出血的疗效评价[J]. 药学服务与研究, 2007, 7(4):271-273.

[5] 焦昌平, 吴培, 肖遥, 等. 支架成形术与药物治疗重度颅内

动脉狭窄的长期疗效对比[J]. 中国脑血管病杂志, 2013, 10(12):630-634.

[6] Suri MF, Johnston SC. Epidemiology of intracranial stenosis[J]. J Neuroimaging, 2009, 19(Suppl 1):11-16.

[7] Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz MI, et al. Warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial stenosis: subgroup analyses from WASID[J]. Neurology, 2006, 67(7):1275-1278.

[8] Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis[J]. Circulation, 2006, 113(4):555-563.

[9] Lylyk P, Vila JF, Miranda C, et al. Endovascular reconstruction by means of stent placement in symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis[J]. Neurol Res, 2005, 27(Suppl 1):84-88.

[10] Li J, Zhao ZW, Gao GD, et al. Wingspan stent for high-grade symptomatic vertebrobasilar artery atherosclerotic stenosis[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012, 35(2):268-278.

[11] Fiorella D, Levy EI, Turk AS, et al. US multicenter experience with the Wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results[J]. Stroke, 2007, 38(3):881-887.

[12] 朱灵, 汤永红, 段金海, 等. 大脑中动脉狭窄支架置入术后并发症相关因素分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(2):8-10.

[13] Qureshi AI. Interpretation and implications of prematurely terminated stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in the intracranial stenosis(SAMMPRIS) trial[J]. Neurosurgery, 2012, 70(1):264-268.

[14] Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis(SAMMPRIS): the final results of a randomised trial[J]. Lancet, 2014, 383(9914):333-341.

[15] Miao Z. Intracranial Angioplasty and Stenting before and after SAMMPRIS;" From Simple to Complex Strategy-The Chinese Experience"[J]. Front Neurol, 2014, 5:129.

(收稿日期:2015-01-25 修回日期:2015-03-15)

(上接第 2864 页)

(11):3919-3926.

[4] Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4(WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma[J]. Cancer Res, 2003, 63(13):3695-3700.

[5] Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass

[J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(1):40-46.

[6] 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 Reprod, 1991, 45(2):350-357.

(收稿日期:2015-04-25 修回日期:2015-08-15)