

2 种指标联合检测在卵巢癌早期诊断中的价值

薛 炜,王道霞,唐锦莉,陆建中,陶玲慧(安徽省马鞍山市中心医院检验科 243000)

【摘要】 目的 探讨血清人附睾分泌蛋白 4(HE4)和糖类抗原 125(CA125)联合检测在卵巢癌早期诊断中的应用价值。**方法** 选择 95 例卵巢肿瘤患者分为卵巢癌组(43 例)和卵巢良性肿瘤组(52 例),另选择同期健康体检者(30 例)作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组患者血清中 HE4 水平,化学发光方法检测血清中 CA125 水平,比较血清 HE4 和 CA125 水平在各组患者中表达。**结果** 血清 HE4 和 CA125 表达水平在卵巢癌组明显高于卵巢良性肿瘤组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);卵巢癌Ⅲ~Ⅵ期患者血清 HE4 和 CA125 表达水平明显高于卵巢癌Ⅰ~Ⅱ期($P < 0.05$)。HE4 与 CA125 单独检测检出率较低,联合检测能提高检出率。**结论** 血清 HE4 与 CA125 联合检测对卵巢癌早期检出率有重要的临床应用价值。

【关键词】 人附睾分泌蛋白; 糖类抗原 125; 卵巢癌

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.01.030 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)01-0073-02

Value of combined detection of two indexes in early diagnosis of ovarian cancer XUE Wei, WANG Dao-xia, TANG Jin-li, LU Jian-zhong, TAO Ling-hui (Department of Clinical Laboratory, Maanshan Municipal Central Hospital, Maanshan, Anhui 243000, China)

【Abstract】 Objective To explore the application value of combined detection of human epididymis protein 4 (HE4) and CA125 in early diagnosis of ovarian cancer. **Methods** 95 cases of ovarian cancer were selected and divided into the ovarian cancer group(43 cases)and the benign ovarian tumor group(52 cases). Contemporaneous 30 healthy individuals of physical examination were selected as the control group. The level of HE4 was tested by ELISA and CA125 was tested by chemiluminescence. The results were compared among various groups. **Results** The levels of serum HE4 and CA125 in the ovarian cancer group was significantly higher those that in the benign ovarian tumor group and the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum HE4 and CA125 in the stage Ⅲ - Ⅵ of ovarian cancer were significantly higher than those in the stage Ⅰ - Ⅱ of ovarian cancer ($P < 0.05$). The single detection of HE4 and CA125 had lower detection rate and their combined detection could increase the detection rate. **Conclusion** The combined detection of HE4 and CA125 has an important application value for the early diagnosis of ovarian cancer.

【Key words】 human epididymis protein 4; CA125; ovarian cancer

卵巢恶性肿瘤是威胁女性健康的恶性肿瘤之一,由于缺乏有效的早期筛查手段,70%的患者诊断时已为晚期,虽经肿瘤细胞减灭术和化疗,晚期患者的 5 年生存率仅为 20%~30%^[1]。糖类抗原 125(CA125)是目前诊断卵巢癌常用检测指标,但存在低敏感性和高假阳性等缺点。人附睾分泌蛋白 4(HE4)是近年来发现与卵巢癌有密切相关的肿瘤标志物,其与 CA125 联合检测能提高卵巢癌早期的检出率。本研究就 HE4 和 CA125 联合检测在卵巢癌早期诊断中的应用价值作一探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 7 月至 2014 年 6 月本院妇科收治的 95 例卵巢肿瘤患者,根据术后病理报告将患者分为卵巢癌组(43 例)和卵巢良性肿瘤组(52 例)。卵巢癌组年龄 31~75 岁,平均(54.5±17.0)岁,根据国际妇产科联盟临床分期标准分期:Ⅰ~Ⅱ期 20 例,Ⅲ~Ⅳ期 23 例。卵巢良性肿瘤组年龄 30~72 岁,平均(52.0±15.5)岁。选择同期健康体检者 30 例为对照组,平均(50.0±14.0)岁。

1.2 标本采集 所有研究对象均空腹取肘静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清-80℃冰箱保存待测。

1.3 检测方法 HE4 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验

(ELISA);往预先包被的 HE4 捕获抗体的包被微孔中,依次加入标本、标准品、辣根过氧化物酶标记的检测抗体,经过温育并彻底洗涤。用底物 TMB 显色,TMB 在过氧化物酶的催化下转化成蓝色,并在酸的作用下转化成最终的黄色,颜色的深浅和标本中的 HE4 呈正相关,用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度(OD 值),计算其浓度。CA125 测定采用电化学发光法。

1.4 判断标准 HE4 正常参考值为 0~150 pmol/L,CA125 为 0~35 U/mL,其中任 1 项目高于正常值即判定为阳性。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,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,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 HE4 和 CA125 测定结果 卵巢癌组血清 HE4 和 CA125 表达水平明显高于卵巢良性肿瘤组和对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 卵巢癌不同分期血清 HE4 和 CA125 测定结果 随着疾病的进展,血清 HE4 和 CA125 浓度进一步升高,卵巢癌Ⅲ~Ⅵ期患者血清 HE4 和 CA125 表达水平明显高于卵巢癌Ⅰ~Ⅱ期,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 HE4 和 CA125 两者单独和联合检测结果 HE4 与

CA125 单独检测检出率较低,联合检测能提高检出率。见表 3。

表 1 各组血清 HE4 和 CA125 测定结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HE4(pmole/L)	CA125(U/mL)
对照组	43	53.25±6.40	12.78±4.62
良性肿瘤组	52	69.41±14.37	15.10±2.98
卵巢癌组	43	485.64±70.10	633.83±129.85

表 2 卵巢癌组不同分期血清 HE4 和 CA125 测定结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HE4(pmole/L)	CA125(U/mL)
卵巢癌组	43	485.64±70.10	633.83±129.85
卵巢癌 I~II 期	20	340.55±41.30	491.32±101.48
卵巢癌 III~IV 期	23	622.18±87.42 ^a	771.50±183.61 ^a

注:与 I~II 期比较,^aP<0.05。

表 3 HE4 与 CA125 单独和联合检测结果(%)

组别	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
HE4	86.0	83.3	88.1	80.6
CA125	72.1	76.7	81.6	65.7
CA125+HE4	90.7	90.0	92.9	87.1

3 讨论

HE4 又称核心表位蛋白,其蛋白质结构中含有 4 个二硫键核心区域和两个由 8 个半胱氨酸组成的 WAP 结构域。从蛋白结构上讲,它是一种由乳清酸性蛋白基因编码的相对分子质量为 3×10^3 的分泌型糖蛋白,长 12 kb 左右,该基因由 5 个外显子和 4 个内含子组成,存在着多种剪切方式^[2]。HE4 相对分子质量比 CA125 小很多,故可能是 HE4 比 CA125 在卵巢癌早期更易分泌入血的原因^[3]。Montagnana 等^[4]研究发现,多数卵巢癌患者血清 HE4 水平有明显的升高。HE4 在卵巢癌中高表达,正常卵巢低表达,证实它是一个非常有诊断意义的肿瘤标志物,对卵巢癌早期诊断提供了较好的应用前景。张绍武等^[5]研究结果显示,随子宫内膜癌的分期提高而提高,血清 HE4 水平高低可在一定程度上反映患者的预后,说明 HE4 可以作为评估预后的一个指标,可以用于子宫内膜癌疗效评价。宋晓翠等^[6]研究发现,HE4 的表达和肿瘤转移、浸润有关,可作为判断预后及监测肿瘤复发的指标。本研究中卵巢癌组 HE4 为(485.64±70.10)pmole/L,明显高于良性肿瘤组的(69.41±14.37)pmole/L($P < 0.05$)。卵巢癌 III~VI 期明显高于卵巢癌 I~II 期($P < 0.05$),证实 HE4 对卵巢癌早期诊断有较好的应用价值。

CA125 位于染色体 19p13.2 区域,含有 5 797 个碱基对的跨膜糖蛋白。CA125 在临床广泛应用于卵巢癌的诊断和疗效观察,但其特异性不高,除了在卵巢癌升高外,子宫内膜异位、怀孕、出血性囊肿、盆腔炎、刺激到腹膜的损伤等均可导致其升高,且其在 I/II 期卵巢癌检出敏感性较低,不能很好地提示早期卵巢癌^[7]。本实验表明,卵巢癌组 CA125 的水平高于卵巢良性肿瘤组,差异有统计学意义($P < 0.05$),并且随着分期的增加,其水平也明显升高。

Anastasi 等^[8]研究表明,在卵巢癌患者中,HE4 的敏感性为 96.9%,CA125 的敏感性为 85.7%,在其他类型疾病中,3.7%的患者 HE4 阳性,21.0%的患者 CA125 阳性。黄丽云等^[9]单独检测卵巢癌血清 HE4 和 CA125,特异性为 71.1%和 73.3%,敏感性为 93.3%和 86.7%,两者联合检测的特异性和敏感性分别为 93.3%和 97.8%,说明两者联合检测对卵巢癌的鉴别效果最佳。杨芳等^[10]研究发现血清 HE4 浓度单独筛查敏感性为 74%,CA125 敏感性为 62%,两者联合筛查敏感性能提高至 78%。本研究中,单独检测 HE4 敏感性和特异性分别为 86.0%和 83.3%;单独检测 CA125,敏感性和特异性分别为 72.1%和 76.7%;两者联合检测,敏感性和特异性可达 90.7%和 90.0%。因此,联合检测能提高卵巢癌的检出率。

综上所述,HE4 是卵巢癌与卵巢良性疾病鉴别的良好指标,是早期诊断卵巢癌的较好的肿瘤标志物之一,HE4 和 CA125 联合检测可提高卵巢癌诊断敏感性和特异性,提高卵巢癌早期检出率,具有重要的应用价值。

参考文献

- [1] 董丽,昌晓红,叶雪,等.血清人附睾分泌蛋白 4 和 CA125 水平检测在卵巢恶性肿瘤中的诊断价值[J].中华妇产科杂志,2008,43(12):931-936.
- [2] Hellstrom I, Raycraft J, Hayden L, et al. The HE4(WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma[J]. Cancer Res, 2003,63(13):3695-3700.
- [3] Drapkin R, Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4(HE4) is a secreted glycoprotein that is over-expressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas [J]. Cancer Res, 2005,65(6):2162-2169.
- [4] 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.
- [5] 张绍武,李治国,宁洁,等.子宫内膜癌患者血清人附睾分泌蛋白 4 水平及其临床意义[J].医学临床研究,2014,31(2):394-395.
- [6] 宋晓翠,滕洪涛,张建海,等.联合检测血清 HE4 和 CA125 在卵巢癌早期诊断及病情监测中的价值[J].实用医学杂志,2012,28(14):2380-2382.
- [7] 张保平,刘珊,董莉,等.血清 HE4 和 CA125 检测及 ROMA 模型在恶性卵巢癌诊断中的应用[J].现代检验医学杂志,2014,29(1):76-78.
- [8] Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, et al. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer[J]. Tumour Biol, 2010,31(2):113-119.
- [9] 黄丽云,许聆雁,何金龙.人附睾分泌蛋白 4 联合 CA125 检测在卵巢癌筛查鉴别中的意义[J].中国肿瘤临床与康复,2013,20(8):816-818.
- [10] 杨芳,张仙,何春容,等.联合检测 CA125 及人附睾蛋白 4 在诊断卵巢癌中的应用价值[J].西部医学,2014,26(5):541-542.