

人附睾蛋白 4 在肺癌诊断中的应用价值

江 涛(河南科技大学第一附属医院检验科,河南洛阳 471003)

【摘要】 目的 探讨人附睾蛋白 4(HE4)在肺癌诊断中的应用价值。**方法** 将在该院进行治疗的 202 例肺癌患者作为观察组,选择同期健康体检者 180 例为对照组,对两组人群的 HE4 水平进行检测,对比肺癌患者与健康人群 HE4 水平差异,并分析不同种类肺癌患者在采取 HE4 与其他血清肿瘤标志物[鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)、癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)及细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)]联合检测后阳性检出率的提高情况。**结果** 肺癌患者 HE4 水平明显高于健康人群,观察组患者阳性检出率(74.26%)也明显高于对照组的 6.11%,差异有统计学意义($P<0.05$)。对观察组肺癌患者采取不同肿瘤标志物的联合检测,HE4 联合 SCC、CEA、NSE、CYFRA21-1 检测的阳性率高于 SCC、CEA、NSE、CYFRA21-1 四项指标联合检测的阳性检出率;鳞癌、腺癌、小细胞未分化癌、大细胞未分化癌患者的 HE4 和其他指标联合检测阳性率(82.69%、84.78%、85.18%、84.00%)均高于未和 HE4 联合检测时的阳性率(67.31%、67.39%、83.33%、68.00%),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 血清肿瘤标志物 HE4 应用于肺癌的诊断中,可有效提高肺癌确诊率,对早期癌变的发现与确诊有一定意义,具有积极的临床价值。

【关键词】 血清肿瘤标志物; 人附睾蛋白 4; 肺癌

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.10.016 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)10-1342-02

Application value of HE4 in diagnosis of lung cancer JIANG Tao(Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471003, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical value of human epididymis protein 4(HE4) in the diagnosis of lung cancer. **Methods** A total of 202 cases of lung cancer in our hospital were taken as the observation group, at the same period 180 individuals undergoing the physical examination were selected as the control group. The HE4 level was detected in the two groups and the difference between them was analyzed. Then after the combined detection of different tumor markers of HE4 with other tumor markers SCC, CEA, NSE and CYFRA21-1 in the patients with different kinds of lung cancer, the increase situation of positive detection rate was analyzed. **Results** The serum HE4 level in the lung cancer patients was significantly higher than that in the healthy people, the positive detection rate in the observation group was significantly higher than that in the control group with statistical difference(74.26% vs. 6.11%, $P<0.05$). The combined detection was adopted in the lung cancer group, the positive rate of HE4 combined with SCC, CEA, NSE and CYFRA21-1 was significantly higher than that of the combined detection of SCC, CEA, NSE and CYFRA21-1; positive detection rates of HE4 combined with other indicators in squamous cell carcinoma, adenocarcinoma cell carcinomas, small cell undifferentiated carcinoma and large cell undifferentiated carcinoma were (82.69%, 84.78%, 85.18%, 84.00%) were higher than those of other indicators combined detection (67.31%, 67.39%, 83.33%, 68.00%), the differences were statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** The application of serum tumor marker HE4 in the diagnosis of lung cancer can effectively improve the diagnosis rate of lung cancer lesions, has certain significance for early discover cancer lesion and has an active clinical value.

【Key words】 serum tumor markers; HE4; lung cancer

肺癌是最常见的一种恶性肿瘤,环境、职业接触、吸烟、辐射等均可导致癌症的发生^[1]。有研究发现,对肺癌患者进行人附睾蛋白 4(HE4)水平的检测能够获得较高的阳性率,HE4 与其他血清肿瘤标志物[鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)、癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)及细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)]联合检测后还能提高肺癌患者的阳性检出率^[2]。为进一步研究 HE4 在肺癌患者诊断中的应用价值,特选取本院的 202 例肺癌患者及 180 例健康体检者进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 1 月至 2015 年 5 月入住本院的

202 例肺癌患者作为观察组,同期 180 例健康体检者作为对照组。观察组中男 121 例,女 81 例;年龄 33~75 岁,平均(52.31±13.38)岁;组织学分类:鳞癌 52 例,腺癌 46 例,小细胞未分化癌 54 例,大细胞未分化癌 50 例。所有患者均经 CT 诊断及病理学检查确诊为肺癌,无心、肝、肾等严重疾病,无其他肿瘤疾病史。对照组中男 108 例,女 72 例;年龄 35~79 岁,平均(51.11±13.76)岁;经检查后显示身体各项指标正常,健康状况较为良好。本研究通过了医学伦理委员会批准,患者及家属均签署知情同意书,参与试验。两组患者的性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 对两组研究对象进行血清肿瘤标志物 HE4 水平

检测,具体检测方法如下:清晨空腹取肘部静脉血 3 mL,混匀,3 000 r/min 离心 10 min,应用 HE4 试剂盒对 HE4 水平进行测定,观察所有研究对象的 HE4 水平及阳性检出率。对观察组分别进行 HE4、SCC、CEA、NSE、CYFRA21-1 五项指标,以及 SCC、CEA、NSE、CYFRA21-1 四项指标的联合检测,比较二者阳性检出率的差异。进而针对不同种类肺癌的阳性检出率进行比较:鳞癌患者,分别进行 SCC、CYFRA21-1 联合 HE4,SCC 联合 CYFRA21-1 检测;腺癌患者,分别进行 CEA、CYFRA21-1 联合 HE4,CEA 联合 CYFRA21-1 检测;小细胞未分化癌患者,分别进行 NSE 联合 HE4,NSE 检测;大细胞未分化癌患者,分别进行 CEA 联合 HE4,CEA 检测。比较有 HE4 指标检测参与情况下阳性检出率的提高情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,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 两组 HE4 水平检测结果 肺癌患者血清 HE4 水平明显高于健康人群,观察组患者阳性检出率(74.26%)也明显高于对照组的 6.11%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组 HE4 水平检测结果

组别	<i>n</i>	HE4 水平 ($\bar{x} \pm s$, pmol/L)	阳性率 [<i>n</i> (%)]
对照组	180	48.27±13.02	11(6.11)
观察组			
鳞癌	52	98.76±30.18	44(84.62)
腺癌	46	78.94±19.23	29(63.04)
小细胞未分化癌	54	109.01±31.65	44(81.48)
大细胞未分化癌	50	78.43±19.76	33(66.00)

2.2 HE4 联合其他指标在肺癌的阳性检出情况比较 观察组肺癌患者经联合检测发现,HE4 联合 SCC、CEA、NSE、CYFRA21-1 检测的阳性率(89.60%)高于 SCC、CEA、NSE、CYFRA21-1 四项指标联合检测的阳性检出率(78.71%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 不同类型肺癌采用 HE4 联合其他指标检测的阳性检出情况比较 鳞癌、腺癌、小细胞未分化癌及大细胞未分化癌患者的 HE4 和其他指标联合检测阳性率均高于未和 HE4 联合检测时的阳性率,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 不同类型肺癌患者检测的阳性检出情况比较

肺癌类型	<i>n</i>	检测方法	阳性数 (<i>n</i>)	阳性率 (%)
鳞癌	52	HE4+SCC+CYFRA21-1	43	82.69
		SCC+CYFRA21-1	35	67.31
腺癌	46	HE4+CEA+CYFRA21-1	39	84.78
		CEA+CYFRA21-1	31	67.39
小细胞未分化癌	54	HE4+NSE	46	85.18
		NSE	45	83.33
大细胞未分化癌	50	HE4+CEA	42	84.00
		CEA	34	68.00

3 讨 论

由于环境及空气质量的恶化,罹患肺癌的人数逐年攀升,并呈现出低龄化的趋势。临床上的 CT 及病理学诊断对癌症的确诊率很高,但是这类方法在无明显临床症状的癌症初期对癌症的诊断精确率较低^[3]。肺癌的早期诊断对控制疾病的发展是有极高价值的。对肺癌患者进行 HE4 水平的检测能够获得较高的阳性率,HE4 与其他血清肿瘤标志物(SCC、CEA、NSE 及 CYFRA21-1)联合检测后还能提高肺癌患者的阳性检出率。大量临床资料表明其阳性检出率在 78%左右。本研究将 HE4 联合 SCC、CEA、NSE、CYFRA21-1 检测,进而观察患者的阳性检出情况,结果表明,五项指标检测后阳性率明显提高,提高至 89.60%。由此可见,将血清肿瘤标志物 HE4 应用于肺癌的诊断中是有一定应用价值的,临床工作者可根据患者血清 HE4 水平判定患者罹患肺癌的可能性^[4]。由于 HE4 在肺癌患者中的阳性率明显高于健康人群,因此 HE4 的检测可以促进疾病的早期发现,更早地采取合理的治疗方法,有效控制病情的发展与恶化,也很大程度地提高了患者病症治愈的可能性^[5]。

有研究发现,HE4 指标水平在不同种类肺癌的诊断中应用价值也有所差异^[6]。根据组织学分类,肺癌分为鳞癌、腺癌、小细胞未分化癌及大细胞未分化癌四类^[7]。有研究表明,HE4 检测在鳞癌、腺癌及大细胞未分化癌中有极高的应用价值。对于鳞癌患者:SCC、CYFRA21-1 基础上联合 HE4 进行检测的阳性检出率明显高于 SCC、CYFRA21-1 二者联合检测^[8];对于腺癌患者:CEA、CYFRA21-1 基础上联合 HE4 进行检测的阳性检出率明显高于 CEA、CYFRA21-1 二者联合检测;对于未分化癌患者:CEA 联合 HE4 进行检测的阳性检出率明显高于单独采用 CEA 检测^[9],与本研究结果一致。然而对于小细胞癌患者,NSE 是检测阳性最好的肿瘤标志物,是否联合 HE4 进行检测对阳性率的检出影响是极小的。可见,HE4 在不同种类肺癌患者血清中的水平是有所差异的,对于鳞癌、腺癌及大细胞未分化癌患者进行常规标志物检测的同时联合 HE4 检测可有效提高阳性检出率,增加确诊率,一定程度上避免了错诊、漏诊情况的发生,使患者能够在癌症初期即能得到积极的治疗^[10]。

综上所述,血清肿瘤标志物 HE4 可有效提高肺癌病变的检出率,对早期癌变的发现与确诊有一定意义,具有积极的临床价值,适宜在临床上广泛应用。

参考文献

[1] 伏春明,翁维明.3 种肿瘤标志物联合检测在肺癌临床诊断中的价值[J]. 检验医学与临床,2013,10(19):2602-2603.

[2] Karlsen NS,Karlsen MA,Hogdall CK,et al. HE4 tissue expression and serum HE4 levels in healthy individuals and patients with benign or malignant tumors;a systematic review[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2014,23(11):2285-2295.

[3] 孙炜,田小平,庄惠芹,等. 肺癌患者血清 HE4 表达临床意义的初步探讨[J]. 现代检验医学杂志,2013,28(6):50-51.

[4] 肖然,胡昊昀,王瑞,等. 血清肿瘤标志物 HE4 检测在肺癌诊断中的应用价值探讨[J]. 检验医学,2014,29(9):893-896.

(下转第 1346 页)

进质量管理方法,近年来 6σ 质量管理标准已经被引入到临床实验室质量管理中,得到广泛的研究应用。2002 年卫生部临床检验中心首次将 6σ 的理论应用于临床实验室的质量控制领域^[5]。

临床实验室所采用检测系统性能的可接受性,是否达到实验室所规定的质量目标,选择何种适当的室内质控方案,以及是否需要改进方法的不精密度和偏倚,是临床检验质量管理的重要内容^[6]。目前国内临床实验室室内质控管理多采用 Westgard 多规则, QC 规则的确定方法,常采用功效函数图法、操作过程规范图法和方法决定图法,通过实验室已知的系统误差、随机误差、Pfr 和不精密度来决定 QC 规则和方法性能^[7]。分析性能 σ 值有助于评价质量控制过程的适用性,也能反映满足质量要求所需检验方法的性能^[8]。应用 σ 值判断 QC 规则适用性、方法性能更简便实用。通常 $\sigma \geq 6$ 说明方法学已达最佳水平,只需使用单一且宽松的规则即可达到理想的误差检出率^[9-10]; $5 \leq \sigma < 6$ 时,使用单一较严格的规则可达到分析质量保证; $4 \leq \sigma < 5$ 时,使用多规则对分析项目进行控制; $3 \leq \sigma < 4$ 时,应使用严格的多规则对分析项目进行控制;当 $\sigma < 3$ 时,除使用最严格的多规则质控方案外,还应使用必要的非统计学质量控制方法,如仪器维护、校准,人员培训,考虑方法学革新^[11-13]。

本研究对 2014 年 7~12 月参加原卫生部室间质评的希森美康 XE-2100 血细胞分析仪进行性能评价。高、中、低三水平质控品 WBC 项目 σ 均值为 3.7, Hb 为 4.3, RBC 为 5.0, PLT 为 2.8。RBC、Hb 使用 13s/R2s, $n=2$, 同时定期校准维护仪器, WBC、PLT 在临界水平, 应使用 13s/22s/R4s/41s, $n=4$, 定期校准维护仪器的同时, 还应加强操作人员的培训。如对高、中、低三质控水平分别评价, 可以发现低值水平分析性能较差, 质控规则应使用 13s/22s/R4s/41s, $n=4$, 并立即采取改进措施。经仪器校准、全面保养、操作人员培训后, 评价 2015 年 1~5 月分析性能发现, PLT 项目不精密度略有提高; 但 WBC、Hb、RBC 不精密度整体水平有明显提高。因此, 6σ 质量管理方法可以有效地应用于血细胞分析仪的质量管理, 有助于提高血常规项目的质量水平。

临床实验室质量管理最先应用于临床生物化学检测项目, 并已全面应用于临床实验室定量检测项目。需要注意的是, 血常规项目虽已实现自动化, 但其基础是血细胞形态学。部分值得临床注意的异常结果的报告, 最终依赖于复检规则的执行。因此, 如何将 6σ 质量管理标准应用到包括复检环节的全过程质量管理中, 将是需要进一步探讨的目标。

参考文献

[1] 王治国. 6σ 质量标准在临床实验室质量控制的应用(II)

(上接第 1343 页)

- [5] 王凤, 吕京滢, 沈铭红, 等. 肺癌组织中 HE4 表达及其与临床病理因素的关系[J]. 诊断病理学杂志, 2014, 21(12): 768-770.
- [6] 马晴, 王倩, 钟殿胜. 人附睾蛋白 4 在肺癌中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2015, 18(3): 184-186.
- [7] 于飞, 王倩, 钟殿胜, 等. 血清人附睾蛋白 4 检测对肺癌的诊断意义[J]. 天津医药, 2014, 42(2): 116-118.
- [8] Karisen MA, Sandhu N, Hogdall C, et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (RO-

[J]. 上海医学检验杂志, 2002, 17(3): 189-190.

- [2] 伍众文. 标准化 6σ 方法性能决定图制作及在临床生化检验质量管理中的应用[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(5): 387-389.
- [3] 王治国. 临床检验方法确认与性能验证[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 21-23.
- [4] Westgard JO, Westgard SA. The quality of laboratory testing today: an assessment of sigma metrics for analytic quality using performance data from proficiency testing surveys and the CLIA criteria for acceptable performance[J]. Am J Clin Pathol, 2006, 125(3): 343-354.
- [5] 王治国. 6σ 质量标准在临床实验室质量控制的应用[J]. 上海医学检验杂志, 2002, 17(2): 125-127.
- [6] 王伦善, 贾建安, 金玉亮, 等. 6σ 标准在临床生化质量管理中的应用[J]. 临床输血与检验, 2014, 16(3): 269-272.
- [7] Westgard JO, Westgard SA. Equivalent quality testing versus equivalent QC Procedures[J]. Lab Med, 2005, 36(10): 626-629.
- [8] 张灵玲, 张爽, 马韬, 等. 分析性能 σ 值、质量目标指数和不确定度在血细胞分析质量改进中的联合应用[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(22): 3102-3104.
- [9] 王双, 邱世颀. 六西格玛度量评价 Beckman Coulter LH750 血细胞分析仪性能[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(5): 605-606.
- [10] 温志国, 王全哲, 安亮, 等. 6σ 质量管理体系在临床实验室质量持续改进中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(19): 2247-2249.
- [11] 胡晓波, 季慧峰, 姚文瑛等. 6σ 理论在血液分析仪质量控制中的应用探讨[J]. 检验医学, 2007, 22(6): 707-710.
- [12] 郑浩, 喻靓, 胡娟, 等. 6σ 质量管理方法在临床化学检测性能评价中的应用[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(17): 3297-3301.
- [13] 赵霞, 汪萍, 张广慧, 等. 应用六西格玛理论评价和设计临床干化学检验室内质控规则[J]. 诊断学理论与实践, 2014, 13(5): 495-499.

(收稿日期: 2015-11-15 修回日期: 2016-01-20)

MA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2012, 127(2): 379-383.

- [9] 张平, 周洪兴, 白阳, 等. 人附睾蛋白 4 和细胞角蛋白 19 片段联合检测在非小细胞肺癌辅助诊断中的意义[J]. 检验医学, 2014, 29(12): 1215-1217.
- [10] 张一弓, 郑燕, 姜龙, 等. 肺癌患者血清 HE4 的预后意义[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2014, 34(6): 423-426.

(收稿日期: 2015-10-18 修回日期: 2015-12-20)