

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.21.008

## 血清人附睾分泌蛋白 4 与糖类抗原 125 检测对卵巢肿瘤的诊断价值

袁琳, 陈艳丹<sup>△</sup>

(中国人民解放军陆军军医大学大坪医院野战外科研究所检验科, 重庆 400042)

**摘要:**目的 探讨人附睾分泌蛋白 4(HE4)与糖类抗原 125(CA125)检测在卵巢肿瘤中的临床诊断价值。方法 选取该院 2015 年 3 月至 2016 年 8 月收治的 44 例卵巢癌患者纳入卵巢癌组, 42 例良性卵巢肿瘤患者纳入良性卵巢肿瘤组, 同期体检健康者 40 例纳入对照组, 采用酶化学发光法检测所有研究对象血清 HE4 和 CA125 水平, 并进行比较。结果 卵巢癌组血清中 HE4 和 CA125 水平明显高于良性卵巢肿瘤组和对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。良性卵巢肿瘤组血清中 HE4 和 CA125 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 HE4 与 CA125 检测对提高卵巢癌的诊断水平有重大意义, 也是评判卵巢癌疗效和预后较为理想的方法。

**关键词:**人附睾分泌蛋白 4; 糖类抗原 125; 卵巢癌; 良性卵巢肿瘤**中图法分类号:**R737.31**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2018)21-3191-03**The clinical value of combined detection of serum human epididymal secretory protein 4 and carbohydrate antigen 125 in the diagnosis of ovarian tumors**YUAN Lin, CHEN Yandan<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical diagnostic value of human epididymal secretory protein 4 (HE4) and carbohydrate antigen 125 (CA125) in ovarian tumors. **Methods** A total of 44 patients were collected in ovarian cancer group, 42 patients in ovarian benign tumor group, 40 healthy subjects in control group from March 2015 to August 2016. Enzyme chemiluminescence method was used to detect serum HE4 and CA125 levels, then compared the two indicators in the three groups. **Results** The levels of serum HE4 and CA125 in ovarian cancer group were higher than those in benign ovarian tumor group and control group, the differences were significant ( $P < 0.05$ ). The levels of serum HE4 and CA125 in benign ovarian tumor group were higher than those in control group, the differences were significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** HE4 and CA125 detection is of great significance to improve the diagnosis of ovarian cancer, and they are also ideal method to evaluate the efficacy and prognosis of ovarian cancer.

**Key words:** human epididymal secretory protein 4; carbohydrate antigen 125; ovarian cancer; benign ovarian tumor

卵巢肿瘤是女性生殖器常见肿瘤, 其中卵巢恶性肿瘤因起病隐匿, 症状不明显, 发现较晚, 导致预后较差, 是妇科恶性肿瘤中病死率最高的肿瘤, 可发生于任何年龄段的女性。卵巢恶性肿瘤如果能够被及早发现、尽早治疗, 可将患者的 5 年生存率提高到 90%<sup>[1]</sup>。因此, 选用有效的血清肿瘤标志物筛查卵巢恶性肿瘤具有极其重要的临床意义。目前, 血清糖类抗原 125(CA125)是临床应用最为广泛的卵巢肿瘤标志物之一, 但是 CA125 特异度不高, 部分妇科良性疾病如卵巢囊肿、子宫内膜异位症等, 以及一些非妇科疾病患者的血清 CA125 也时有升高。人附睾分泌蛋白 4(HE4)是近年来提出的卵巢肿瘤标志物, HE4 在恶性卵巢肿瘤组织中高表达, 而在正常卵巢组织及其

他正常组织中表达较低或者不表达<sup>[2]</sup>。因此, 检测 HE4 对诊断恶性卵巢肿瘤具有较高的特异度。本研究通过比较卵巢良、恶性肿瘤患者和健康人群 HE4 和 CA125 水平, 探讨了 HE4 和 CA125 在卵巢肿瘤的早期诊断和良恶性鉴别诊断中的临床价值, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 3 月至 2016 年 8 月本院收治卵巢癌患者 44 例纳入卵巢癌组, 年龄 34~74 岁, 平均(53.7±11.5)岁; 良性卵巢肿瘤患者 42 例纳入良性卵巢肿瘤组, 年龄 31~71 岁, 平均(52.5±10.7)岁。卵巢癌组与良性卵巢肿瘤组患者均经病理组织检查确诊, 无其他重要脏器疾病, 无肿瘤家族史。

同时选取本院体检健康女性 40 例纳入对照组,均无盆腔、心、肝、肾等重要脏器疾病,无糖尿病、高血压等慢性内科疾病,年龄 30~68 岁,平均(50.6±9.8)岁。3 组研究对象年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** (1)标本采集:所有研究对象在清晨抽取空腹静脉血 3~5 mL,室温下静置 1 h,以 3 500 r/min 离心 10 min 后分离血清进行检测,所有研究对象在抽取标本前未经任何治疗。(2)标本检测:血清中 CA125 水平采用贝克曼 DXI800 化学发光分析仪进行检测,检测试剂盒为美国贝克曼公司提供的原装进口试剂盒;血清中 HE4 水平采用美国雅培 i2000SR 全自动化学发光免疫分析仪进行检测,检测试剂盒为美国雅培公司提供的原装进口试剂盒。检测过程均严格按照标准化操作流程,以及仪器和试剂操作说明书进行。(3)评价指标:比较 3 组研究对象 CA125 和 HE4 水平的差异,评价血清 CA125 和 HE4 与卵巢疾病严重程度的关系<sup>[3]</sup>。CA125 正常参考值为 0~35 U/mL,HE4 正常参考值为 0~150 pmol/L。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的 2 组间比较采用 LSD- $q$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

卵巢癌组血清中 HE4 和 CA125 水平明显高于良性卵巢肿瘤组和对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。良性卵巢肿瘤组血清中 HE4 和 CA125 水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

| 表 1 3 组研究对象 HE4 与 CA125 水平的比较( $\bar{x}\pm s$ ) |    |             |                |
|-------------------------------------------------|----|-------------|----------------|
| 组别                                              | n  | HE4(pmol/L) | CA125(U/mL)    |
| 对照组                                             | 40 | 53.2±20.0*# | 16.97±6.07*#   |
| 良性卵巢肿瘤组                                         | 42 | 87.0±20.8*  | 285.67±153.03* |
| 卵巢癌组                                            | 44 | 576.0±182.2 | 635.80±328.56  |

注:与卵巢癌组比较,\* $P<0.05$ ;与良性卵巢肿瘤组比较,# $P<0.05$

3 讨 论

近年来肿瘤标志物的检测已在临床中广泛应用,由于其具有简便、客观且创伤小等优势,已成为早期诊断肿瘤的一项重要辅助手段,对于肿瘤的早期发现、早期诊断、病情监测及疗效评估等方面都具有重要的意义。卵巢癌作为导致女性癌症相关死亡中的常见原因,起病隐匿,肿瘤体积较小不易被发现,恶性程度高,预后较差,因此寻找一种灵敏度和特异度均较高的肿瘤标志物必然成为妇科领域的研究热点。

CA125 是一种大分子多聚糖蛋白,也是重要的卵巢肿瘤相关抗原,作为一种卵巢肿瘤常用的肿瘤标志

物,在辅助卵巢恶性肿瘤的诊断、治疗监测和预后随访中具有重要作用,同时因为检测试剂价格低,操作简单,具有较高的灵敏度等优势成为临床医生首选指标<sup>[4]</sup>。本研究显示,血清 CA125 水平会伴随着卵巢疾病严重性的增加而明显升高,可见,血清中 CA125 水平的变化与卵巢肿瘤的发生、发展及转归密切相关,同时与范连琴等<sup>[5]</sup>的研究结论相符合。因此,CA125 在诊断卵巢疾病和盆腔包块性质类疾病时具有较高的灵敏度,与阴道超声结合有利于高风险卵巢癌患者早期筛查。但同时也缺乏特异性,CA125 在健康人的上皮组织也可产生,在某些卵巢良性疾病、子宫内膜癌、胰腺癌、乳腺癌等组织中也呈高表达,且某些假阳性结果不易通过阴道超声等影像学排除,特别是在鉴别绝经前女性的子宫内膜异位症等良性疾病与卵巢癌时<sup>[6]</sup>。CA125 可作为卵巢恶性肿瘤术后预后判断、化疗后的疗效观察指标,但它并不能作为诊断卵巢癌的特异性标志物。因此,需要寻找新型的卵巢癌生物标志物作为标志物 CA125 的补充,以联合检测提高卵巢癌的诊断效果<sup>[7-8]</sup>。

HE4 作为一种新型且特异的卵巢癌生物标志物受到临床的广泛关注,表达于卵巢上皮癌中,其基因存在多种剪切方式,结构与人分泌性白细胞蛋白酶抑制因子(SLPI)及弹性蛋白酶抑制剂(ELAFIN)等蛋白相似,具有疑似胰蛋白酶抑制剂的特性,在肿瘤的侵袭、转移、预后中发挥着重要作用,是近年来研究最多的肿瘤标志物之一<sup>[9]</sup>。HE4 最初在附睾远端的上皮细胞中被发现,因此被认为是附睾特有的,与精子成熟有关和生殖密切相关的蛋白质。后来的研究发现 HE4 在癌旁组织、多个正常组织(包括呼吸道和生殖道组织等)的上皮内表达,但是在细胞水平呈低水平表达,而分泌型的 HE4 在卵巢癌、子宫内膜癌患者血清中呈高水平表达<sup>[10]</sup>。YANG 等<sup>[11]</sup>和江涛等<sup>[12]</sup>的研究也证实卵巢癌患者的血清 HE4 水平明显高于良性卵巢肿瘤患者和健康对照人群,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),与本研究结论相符合。同时 YANG 等<sup>[11]</sup>用受试者工作特征曲线分析后得出结论为 HE4 对卵巢癌的诊断具有高度的特异性。也有研究者发现 HE4 对早期卵巢癌有较高的诊断价值,其在早期卵巢癌患者血清中明显升高,同时 HE4 的血清表达水平还与卵巢癌分期、分级相关,可监测病情的进展,辅助监控卵巢上皮癌患者病情复发和进展情况,作为晚期卵巢上皮癌和复发卵巢癌的诊断和评估指标<sup>[13]</sup>。

综上所述,在卵巢肿瘤的早期筛查和卵巢良恶性肿瘤的鉴别诊断中 CA125 和 HE4 有各自的优缺点。因此,临床上在诊断卵巢癌和评判其治疗效果时仅用一种肿瘤标志物并不能达到理想效果。因此用 HE4 检测提高卵巢癌诊断水平的同时,可结合 CA125 检测结果,提高对卵巢肿瘤疗效的评判和预后评估性能。

平与 CA199 的关系或许反映了糖脂毒性与胰腺外分泌的关系。血清 CA199 作为消化道肿瘤标志物之一,检测方便,在社区及体检中已经广泛开展,但其在糖尿病患者中轻度升高并不一定是恶性肿瘤的表现,可能还与血糖控制不佳有关。对于 CA199 轻度升高的 2 型糖尿病患者可在血糖控制达标后连续监测 CA199,如逐渐下降至正常范围,则这种升高可能是严重的糖脂代谢紊乱对胰腺的损伤所致。

## 参考文献

- [1] TAN J X, YOU Y, GUO F, et al. Association of elevated risk of pancreatic cancer in diabetic patients; a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(3): 1247-1255.
- [2] MANTOVANI A, TARGHER G. Type 2 diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma; spotlight on nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Ann Translat Med*, 2017, 5(13): 270.
- [3] GOONETILLEKE K S, SIRIWARDENA A K. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33(3): 266-270.
- [4] GUL K, NAS S, OZDEMIR D, et al. CA 19-9 level in patients with type 2 diabetes mellitus and its relation to the metabolic control and microvascular complications[J]. *Am J Med Sci*, 2011, 341(1): 28-32.
- [5] UYGUR-BAYRAMICLI O, DABAK R, ORBAY E, et al. Type 2 diabetes mellitus and CA 19-9 levels[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(40): 5357-5359.
- [6] HUANG Y, XU Y, BI Y F, et al. Relationship between CA 19-9 levels and glucose regulation in a middle-aged

and elderly Chinese population[J]. *J Diabetes*, 2012, 4(2): 147-152.

- [7] HUANG C K, SHABBIR A, LO C H, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for the treatment of type II diabetes mellitus in Chinese patients with body mass index of 25-35[J]. *Obes Surg*, 2011, 21(9): 1344-1349.
- [8] ESTEGHAMATI A, HAFEZI-NEJAD N, ZANDIEH A A, et al. CA 19-9 is associated with poor glycemic control in diabetic patients; role of insulin resistance[J]. *Clin Lab*, 2014, 60(3): 441-447.
- [9] KARUNAKARAN U, PARK K G. A systematic review of oxidative stress and safety of antioxidants in diabetes; focus on islets and their defense[J]. *Diabetes Metab J*, 2013, 37(2): 106-112.
- [10] TU Y F, YU H Y, ZHANG P, et al. Decreased serum CA19-9 is associated with improvement of insulin resistance and metabolic control in patients with obesity and type 2 diabetes after Roux-en-Y gastric bypass[J]. *J Diabetes Investig*, 2014, 5(6): 694-700.
- [11] BURKE S J, KARLSTAD M D, COLLIER J J. Pancreatic islet responses to metabolic trauma[J]. *Shock*, 2016, 46(3): 230-238.
- [12] HE X Y, ZHONG J, WANG S W, et al. Serum metabolomics differentiating pancreatic cancer from new-onset diabetes[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 29116-29124.
- [13] SHANG X J, SONG C Q, DU X M, et al. The serum levels of tumor marker CA19-9, CEA, CA72-4, and NSE in type 2 diabetes without malignancy and the relations to the metabolic control[J]. *Saudi Med J*, 2017, 38(2): 204-208.

(收稿日期:2018-01-16 修回日期:2018-05-08)

(上接第 3192 页)

## 参考文献

- [1] 黄茂华,王树英,伍克俭,等. 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[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(13): 1904-1906.
- [2] 张琼,余娟平,徐伟文. HE4 在早期卵巢癌诊断中的价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2013, 26(1): 44-48.
- [3] 苏彤,刘辉,任清霞,等. HE4、TSGF 和 CA125 联合检测诊断卵巢癌的价值[J]. *山东医药*, 2011, 51(39): 62-64.
- [4] 秦雪,刘鑫丽,王欣彦,等. 血清 CA125 变化与上皮性卵巢癌预后及复发关系研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32(5): 473-476.
- [5] 范连琴,范广忠. 血清人附睾蛋白 4 和人类软骨糖蛋白 39 对卵巢癌的诊断价值[J]. *中国基层医药*, 2015, 85(6): 819-820.
- [6] 梁美蓉,曾四元,王素兰,等. 人附睾蛋白 4 联合 CA125 检测在卵巢良恶性肿瘤诊断中的应用价值[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(20): 9148-9152.
- [7] 张海燕,王瑾,刘斌,等. 术前血清 CA125 水平与上皮性卵巢癌临床病理特征及预后的关系[J]. *肿瘤学杂志*, 2013, 19(2): 94-98.

- [8] 聂代静. CA125、HE4 联合检测及 ROMA 模型在卵巢癌诊断及预后方面的研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(6): 571-574.
- [9] 马二玲,刘越飞,刘晓旭,等. HE4 作为卵巢癌肿瘤标志物的研究进展[J]. *河北医药*, 2012, 34(1): 112-115.
- [10] 罗娜,黄星华,钟幸容,等. HE4 与 CA125 联合检测在子宫内膜异位症患者的临床应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(14): 2075-2076.
- [11] YANG Z J, LUO Z Q, ZHAO B B, et al. Diagnosis and preoperative predictive value of serum HE4 concentrations for optimal debulking in epithelial ovarian cancer[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(1): 28-34.
- [12] 江涛,周芳芳,李军,等. 血清人附睾蛋白 4 和糖类抗原 125 检测在早期卵巢癌诊断中的应用[J]. *微循环学杂志*, 2016, 26(2): 63-65.
- [13] HAMED E O, AHMED H, SEDEEK O B, et al. Significance of HE4 estimation in comparison with CA125 in diagnosis of ovarian cancer and assessment of treatment response[J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8(1): 11.

(收稿日期:2018-03-16 修回日期:2018-06-12)