

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.12.025

CA125、HE4 联合超声检查在卵巢肿瘤中的应用价值

韦金虎

(广西壮族自治区柳州市柳铁中心医院核医学科 545007)

摘要:目的 探讨联合检测血清肿瘤标志物人附睾蛋白 4(HE4)、糖类抗原 125(CA125)及超声检查在卵巢肿瘤疾病中的应用价值,为临床提供诊断依据。**方法** 选取 112 例卵巢肿瘤患者(观察组),56 例女性其他恶性肿瘤疾病患者(疾病对照组)和 56 例健康女性(健康对照组)为研究对象。应用免疫电化学发光法检测血清 CA125 和 HE4,并采用彩色多普勒超声经腹部或阴道扫描查看子宫、双附件区及盆腔。**结果** 观察组患者的 HE4、CA125 水平明显高于疾病对照组和健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组 HE4、CA125、超声检查阳性率高于疾病对照组和健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);HE4、CA125 联合超声检查的灵敏度、特异度为最高($P < 0.05$)。**结论** 联合检测血清肿瘤标志物 HE4、CA125 及超声检查对卵巢肿瘤的鉴别诊断具有较大的应用价值,可在临床中推广应用。

关键词:卵巢癌; 人附睾上皮分泌蛋白 4; 糖类抗原 125; 超声检查

中图分类号:R445.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)12-1715-03

Combined detection of CA125, HE4 and ultrasound in patients with ovarian cancer

WEI Jinhu

(Department of Nuclear Medicine, Liutie Central Hospital, Liuzhou, Guangxi 545007, China)

Abstract: Objective To explore the application value of serum tumor marker carbohydrate antigen (CA) 125, human epididymis gene product 4 (HE4) and ultrasound examination in ovarian tumor disease and to provide the basis for clinical diagnosis. **Methods** A total of 112 women with ovarian tumor (observation group), 56 female patients with other malignant tumors (disease control group) and 56 healthy women (healthy control group) were selected. The serum CA125 and HE4 were detected by immunoelectrochemiluminescence and the uterus, double accessory area and pelvic cavity were examined by color Doppler ultrasound scanning through abdomen or vagina. **Results** The CA125, HE4 content in observation group was significantly higher than that in disease control group and healthy control group ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of combined detection of CA125, HE4 and ultrasound were the highest ($P < 0.05$). **Conclusion** Combined detection of serum tumor markers CA125, HE4 and ultrasound has great value in the diagnosis and differential diagnosis of benign and malignant tumors of epithelial ovarian tumors, and could be promoted in clinic.

Key words: epithelial ovarian cancer; human epididymis gene product 4; carbohydrate antigen 125; ultrasound detection

卵巢癌是女性生殖系统常见的肿瘤之一,主要有上皮来源的肿瘤、生殖细胞来源的肿瘤、特异性性索间质来源的肿瘤。卵巢癌约占妇科肿瘤的 20%,发病率为 15/100 000,病死率达 70%~80%,严重威胁女性健康^[1-2]。卵巢癌的临床症状与是否存在附件肿块有关,且症状通常是模糊且无特异性的。上皮来源的卵巢癌占有所有卵巢癌的 50%~70%。由于早期上皮卵巢癌无典型临床症状,因此 70%~75%的卵巢癌在晚期才被发现有^[3]。根据国际癌症研究机构的统计,卵巢癌患者的 5 年生存率仅为 46%;若能够进行早期诊断,并进行及时治疗,患者生存率可高达 94%^[2-3]。糖类抗原 125(CA125)是目前卵巢癌诊断时应用最广泛

的肿瘤标志物之一。但其在卵巢癌早期灵敏度较低,特异度不高,在其他非卵巢癌疾病中也有一定的阳性率。因此,本研究采用 CA125、人附睾蛋白 4(HE4)以及超声检查进行联合检测,探讨其对卵巢癌诊断价值,旨在为该病的临床检测提供灵敏度和特异度更高的方法和依据。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 9 月至 2018 年 9 月本院经临床病理确诊的卵巢肿瘤女性患者 112 例(观察组),健康体检者 56 例(健康对照组),以及其他恶性肿瘤患者 56 例(疾病对照组)为研究对象。观察组中,良性肿瘤 56 例,卵巢囊肿 20 例,卵巢癌 36 例;年

龄 20~78 岁,中位年龄 47.3 岁。疾病对照组中肺癌 17 例,直肠癌 14 例,乳腺癌 14 例,子宫内膜癌 11 例;年龄 20~78 岁,中位年龄 49.6 岁,健康对照组年龄 20~78 岁,中位年龄 48.9 岁。3 组研究对象一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 取 3 组研究对象晨起空腹肘静脉血 3 mL 进行 CA125、HE4 血清浓度检测,测试仪器为全自动电化学发光免疫分析仪 Cobas E601,试剂盒为罗氏诊断产品有限公司提供的 CA125 试剂盒(电化学发光法)及 HE4 试剂盒(电化学发光法)。操作方法严格按照仪器与试剂盒说明进行,检测过程中为保证结果的准确性,对高、低值进行质控品检测。血清 HE4 的参考范围为 0~140 pmol/L,血清 CA125 的参考范围为 0~35 U/mL。CA125 \geq 35 U/mL 为阳性,HE4 \geq 140 pmol/L 为阳性。采用彩色多普勒超声仪经腹部或经阴道扫描查看子宫、双附件区及盆腔。腹部探头频率控制在 3.5~5.0 MHz,阴道探头频率应控制在 5.0~7.5 MHz。经腹部或经阴道扫描查看子宫、双附件区及盆腔肿物,发现病灶后记录其大小、位置、形态、界限、回声,再用彩色多普勒超声仪测量血流、峰值速度以及相关指标。有卵巢内或附件肿大或囊肿判断为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用 t 检验。计数资料采用百分数表示,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 3 组研究对象 CA125、HE4 水平比较 观察组 CA125 水平为(5 035.0 \pm 518.6)U/mL,疾病对照组 CA125 水平为(1 117.65 \pm 101.38)U/mL、健康对照组 CA125 水平为(30.27 \pm 13.62)U/mL。观察组 CA125 水平明显高于疾病对照组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组 HE4 水平为(1 252.50 \pm 173.30)pmol/L、疾病对照组 HE4 水平为(182.72 \pm 79.38)pmol/L、健康对照组 HE4 水平为(30.27 \pm 13.62)pmol/L,观察组 HE4 水平明显高于疾病对照组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 3 组研究对象 CA125、HE4、超声检查阳性率比较 观察组 CA125 阳性率为 87.50%(98/112),疾病对照组 CA125 阳性率为 35.71%(20/56),健康对照组 CA125 阳性率为 17.86%(10/56),观察组 CA125 阳性率明显高于疾病对照组和健康对照组阳性率,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组 HE4 阳性率为 36.61%(41/112),疾病对照组 HE4 阳性率为 10.71%(6/56),健康对照组 HE4 阳性率为 3.57%

(2/56),观察组 HE4 阳性率明显高于疾病对照组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组超声检查阳性率为 100.00%,疾病对照组为 3.57%,健康对照组为 17.86%,观察组超声检查阳性率明显高于疾病对照组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 联合检测与单独检测的诊断价值比较 结果显示,联合检测 CA125 和 HE4 提高了诊断卵巢肿瘤疾病的灵敏度和特异度,均高于单独检测($P<0.05$)。联合超声检查,其灵敏度和特异度为最高。见表 1。

表 1 单独与联合检测在卵巢肿瘤疾病中的诊断价值(%)

检测项目	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
CA125	83.33	73.21	35.64	73.21
HE4	77.78	92.86	87.80	92.86
CA125+HE4	88.89	97.32	94.44	98.21
超声检查	100.00	89.29	32.14	89.29
CA125+HE4+超声检查	100.00	98.21	97.22	99.11

3 讨论

CA125 是杂交肿瘤家族中的一种肿瘤标志物,抗原决定簇位于一种相对分子质量较高的糖蛋白上,可存在于细胞培养液和血清中。CA125 在来源于上皮细胞的非黏液素卵巢肿瘤患者血清中有很高的检出率,正常卵巢的上皮细胞不表达。羊水和胎儿的体腔上皮细胞中都有可以检测到 CA125。CA125 可存在于成人的输卵管、子宫内膜和子宫颈的上皮细胞中,一些良性妇科疾病会引起 CA125 升高,如卵巢囊肿、盆腔炎、子宫内膜异位症、子宫肌瘤和子宫颈炎等^[3]。早期妊娠和一些良性疾病,如胰腺炎、良性胃肠道疾病、肾衰竭、自身免疫疾病等,CA125 也会轻度升高^[4]。除卵巢癌外,子宫内膜癌、乳腺癌、胃肠道癌、盆腹腔结核和其他恶性疾病 CA125 也会明显升高。HE4 属于疑似胰蛋白酶抑制剂属性的乳清酸性蛋白家族,其对应的基因编码 13 kD 蛋白质。当处于成熟的糖基化形式时,这种蛋白质的相对分子质量为 20~25 kD,其包含的一个单肽链中含有两个乳清酸性蛋白 4-二硫键核心结构域(WFDC 结构域)^[5]。HE4 在呼吸道和生殖道的上皮中呈低表达,但在卵巢癌组织中呈高表达,在卵巢癌患者中也可增高。血清 HE4 在卵巢癌诊断中,具有较高的诊断准确率,且随着病程加重表现出明显的持续升高,具有较高的应用价值^[4]。超声检查是诊断卵巢囊肿的重要方法,可确定囊肿位置、大小和形状,其诊断灵敏度和特异度均在 96%以上^[5]。典型囊肿表现为圆形或椭圆形,皮厚而粗糙,髓内可见细小的絮状光点。研究显示,大部分卵巢癌患者术前超声检查能显示出典型巧克力囊肿的表现,但部分患者囊肿回声图像无特异性^[6];良性卵巢肿瘤疾病患者也会有特异性囊肿回声图像,所

以单纯依靠超声检查作为卵巢癌的诊断方法是不可靠的。临床上分析患者除表现出相应的症状体征外,机体中很多血清因子的改变也对于了解疾病的状态发挥较大作用。肿瘤标志物的特异性能用来诊断不同类型的肿瘤,能作为恶性肿瘤治疗后随访以及预后的重要指标^[7-10]。

本研究结果表明,联合检测 CA125 和 HE4 诊断卵巢肿瘤的灵敏度为 88.89%,高于 HE4(77.78%)与 CA125(83.33%)单独检测,且特异度达 97.32%。同时联合超声检查,灵敏度达 100.00%,特异度为 98.21%。与研究^[10-13]结果相符。

综上所述,CA125、HE4 联合超声检测诊断卵巢肿瘤的灵敏度和特异度明显提高,有助于提高卵巢肿瘤检出率,减少漏诊和误诊,值得临床推广使用。

参考文献

[1] SASA K, ALEKSANDAR S, KATARINA J, et al. The utility of human epididymal protein 4, cancer antigen125, and risk for malignancy algorithm in ovarian cancer and endometriosis[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(2): 238-244.

[2] MOORE R G, BROWN A K, MILLER M C, 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.

[3] MOORE R G, BROWN A K, MILLER M C, et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(2): 196-201.

[4] 袁美莉. HE4 与 CA125 联合检测在卵巢癌诊断中的应用价值[D]. 西宁:青海大学, 2016.

[5] 谢幸. 苟文丽妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013:268-271.

[6] 周肇魁. 肿瘤标志物糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 199(CA199)和癌胚抗原(CEA)在卵巢良恶性肿瘤诊断中的应用价值[J]. *现代预防医学*, 2012, 39(17): 4514-4516.

[7] 王灵彬. 上皮性卵巢肿瘤血清中 RASSF1A 基因异常甲基化检测及其临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(13): 2134-2136.

[8] 李炳琪, 王春昱, 郑春兰, 等. 血清 CA125、CA199、CEA 和 AFP 联合检测对卵巢癌的诊断价值[J]. *江苏医药*, 2013, 39(15): 1790-1792.

[9] 廖建梅, 杨舒萍, 陈顺姬, 等. 彩色多普勒超声引导下活检结合造影在卵巢肿瘤诊断中的应用[J]. *辽宁医学院学报*, 2014, 26(4): 57-59.

[10] 李子军, 郑雅琴, 徐仙凤, 等. 血清 HE4 和 CA125 水平联合 ROMA 预测和诊断卵巢癌的临床价值[J]. *肿瘤学杂志*, 2013, 19(3): 219-222.

[11] 李青, 宋晓玲, 吴祺琰, 等. HE4 与 CA125 联合检测在卵巢癌与卵巢子宫内膜异位囊腺瘤鉴别诊断中的临床应用[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(2): 389-392.

[12] 李莉, 王睿, 周欣, 等. 血清 CA125 和 HE4 水平与卵巢癌病情的相关性研究[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(5): 829-832.

[13] 肖林, 郭梅, 杨晓华, 等. HE4 和 CA125 联合检测在卵巢肿瘤诊断中的应用[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(1): 69-71.

(收稿日期:2019-01-02 修回日期:2019-02-24)

(上接第 1714 页)

[2] 冯雪君, 周永列. 血培养三级报告的临床应用价值[J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(12): 1450-1452.

[3] 李媛睿, 俞静, 刘婧娴, 等. 应用 MSK 试剂盒-质谱法直接鉴定阳性血培养标本[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2016, 36(2): 256-263.

[4] 王颖, 史利宁, 范明, 等. Bactec FX 和 Bact/Alert 3D 两种血培养系统对菌血症的检出性能分析[J]. *临床检验杂志*, 2012, 30(1): 13-15.

[5] 陆文香, 吴培南, 徐卫东. 血培养三级报告临床应用结果分析[J]. *临床检验杂志*, 2012, 30(5): 380-381.

[6] 王辉, 马筱玲, 钱渊, 等. 临床微生物手册[M]. 11 版. 北京:中华医学电子音像出版社, 2017:18.

[7] 李光辉, 朱德妹, 汪复, 等. 2012 年中国 CHINET 血培养临床分离菌的分布及耐药性[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2014, 14(6): 474-481.

[8] 郭健莲, 肖斌龙, 刘惠娜, 等. 血培养报阳时间在鉴别血流感染和采血污染中的应用[J]. *中国感染控制杂志*, 2015, 14(12): 803-806.

[9] 王敏, 许顺姬, 金春梅, 等. 血培养阳性报警时间对临床病

原菌鉴别的探讨[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(3): 528-531.

[10] 答嵘, 吴友伟, 王伟, 等. 血培养实验室污染菌群分布与阳性报警时间的判断[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(18): 2647-2649.

[11] 答嵘, 王伟, 李芳, 等. 血培养阳性培养物直接药敏试验的评价[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(20): 2971-2973.

[12] 倪语星, 尚红. 临床微生物学检验[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2012:26.

[13] SHACHOR-MEYOUHAS Y, SPRECHER H, MOSCOVIZ D, et al. Molecular-based diagnosis of bacteremia in the setting of fever with or without neutropenia in pediatric hematology-oncology patients[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2013, 35(7): 500-503.

[14] 肖永红. 利用抗菌药物 PK/PD 优化感染治疗[J]. *中国抗生素杂志*, 2017, 42(12): 1033-1039.

[15] 郭蓓宁. 抗菌药物代谢动力学/药效学的临床应用[J]. *实用医院临床杂志*, 2016, 13(2): 38-41.

(收稿日期:2018-12-28 修回日期:2019-02-20)