

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.02.015

HE4、CA125 和 CA19-9 在子宫内膜癌中的临床应用价值

郭君超¹,高玉东^{1△},王颖梅²

1. 天津市红桥医院妇产科,天津 300131;2. 天津医科大学总医院妇产科,天津 300052

摘 要:**目的** 探讨血清人附睾蛋白 4(HE4)、糖类抗原(CA)125 及 CA19-9 检测在子宫内膜癌辅助诊断及病理分期中的应用价值。**方法** 收集病理确诊的 62 例子宫内膜癌患者(子宫内膜癌组)、68 例子宫良性平滑肌瘤患者(子宫肌瘤组)和 256 例健康对照者(健康对照组)血清,采用电化学发光法检测 CA125、CA19-9 表达水平,采用酶联免疫吸附法检测 HE4 表达水平。**结果** 子宫内膜癌组 HE4、CA125 和 CA19-9 水平均高于子宫肌瘤组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。子宫内膜癌组 HE4、CA125、CA19-9 的阳性率分别为 69.35%(43/62)、66.13%(41/62)、56.45%(35/62),均高于子宫肌瘤组[2.94%(2/68)、20.59%(14/68)和 16.18%(11/68)],差异有统计学意义($P<0.05$)。HE4、CA125 和 CA19-9 联合检测对子宫内膜癌诊断的灵敏度为 93.67%,显著高于单独检测(69.35%、66.13%和 56.45%),差异有统计学意义($P<0.05$)。子宫内膜癌患者术后 3 个月血清 HE4、CA125 及 CA19-9 水平低于术前($P<0.05$);术后 6 个月血清 HE4、CA125 及 CA19-9 水平与术前和术后 3 个月相比,差异均有统计学意义($P<0.05$)。血清 HE4、CA125 和 CA19-9 水平与子宫内膜癌患者的年龄、病理类型无关($P>0.05$),而与病理分期、浸润肌层的深度及淋巴结转移情况有关($P<0.05$)。**结论** HE4、CA125、CA19-9 多指标联合检测可提高子宫内膜癌诊断的灵敏度,对于子宫内膜癌的早发现、早诊断以及提高子宫内膜癌患者的生存率有着一定的临床意义。

关键词:子宫内膜癌; 人附睾蛋白 4; 糖类抗原 125; 糖类抗原 19-9; 诊断效能

中图法分类号:R711.74 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)02-0198-04

The clinical value of serum human epididymis protein 4,carbohydrate antigen 125 and 19-9 in endometrial carcinoma

GUO Junchao¹,GAO Yudong^{1△},WANG Yingmei²

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Tianjin Hongqiao Hospital, Tianjin 300131, China;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Abstract: Objective To investigate the influence of diagnosis and its application value of combined detection of serum human epididymis protein 4 (HE4), cancer antigen 125 (CA125) and cancer antigen 19-9 (CA19-9) in endometrial carcinoma. **Methods** A total of 62 patients with endometrial carcinoma (endometrial carcinoma group), 68 patients with uterine fibroids (fibroids group) and 256 healthy controls (control group) were selected. Serum level of HE4 was measured by enzyme linked immunosorbent assay and serum levels of CA125 and CA19-9 were measured by electrochemiluminescence method. **Results** Serum levels of HE4, CA125 and CA19-9 in endometrial carcinoma group were significantly higher than those in the fibroids group and the control group ($P<0.05$). The positive rates of HE4, CA125 and CA19-9 were 69.35% (43/62), 66.13% (41/62) and 56.45% (35/62), which were significantly higher than that of fibroids group [2.94%(2/68), 20.59%(14/68), 16.18%(11/68)], differences were statistically significant ($P<0.05$). The sensitivity of combined detection of HE4, CA125 and CA19-9 in the diagnosis of endometrial cancer was 93.67%, which was significantly higher than the single test (69.35%, 66.13% and 56.45%), differences were statistically significant ($P<0.05$). Serum levels of HE4, CA125 and CA19-9 in patients with endometrial carcinoma were significantly lower at three months after surgery than before ($P<0.05$). Compared with three months after surgery and before surgery, there were also differences of HE4, CA125 and CA19-9 at six months after surgery ($P<0.05$). The levels of serum HE4, CA125 and CA19-9 were not correlated with the age and pathological type of endometrial carcinoma ($P>0.05$), but closely correlated with pathological stage, depth of myometrium invasion and lymph node metastasis ($P<0.05$). **Conclusion** Combined detection of HE4, CA125 and CA19-9 in

作者简介:郭君超,女,主治医师,主要从事妇产科学方面的研究。△ 通信作者,E-mail:hqdcgh@163.com。
本文引用格式:郭君超,高玉东,王颖梅. HE4、CA125 和 CA19-9 在子宫内膜癌中的临床应用价值[J]. 检验医学与临床,2021,18(2):198-201.

endometrial carcinoma could further improve the sensitivity of the diagnosis of endometrial carcinoma. It has certain clinical significance for early detection, early diagnosis and improving the survival rate of patients with endometrial carcinoma.

Key words: endometrial carcinoma; human epididymis protein 4; cancer antigen 125; cancer antigen 19-9; diagnosis efficiency

子宫内膜癌是妇科最常见的三大恶性肿瘤之一,近年来发病率有逐年上升的趋势^[1]。子宫内膜癌早期临床症状不明显,多数患者就诊时已处于晚期,常伴有腹腔转移,治疗效果差,病死率高。子宫内膜癌虽然早期发现、早期治疗预后较好,但一直缺乏有效的早期筛查及预后监测的指标。目前,临床上主要应用糖类抗原(CA)125 和 CA19-9 作为子宫内膜癌诊断的标志物,尽管在诊断以及疗效监测方面有一定的临床意义,但有研究报道,仅 50%左右的子宫内膜癌患者血清 CA125 水平升高^[2],并且在许多妇科良性疾病患者中其水平也有不同程度的升高,对子宫内膜癌诊断的特异度、灵敏度较差。近年来的研究表明,人附睾蛋白 4(HE4)是一种新型的肿瘤标志物,子宫内膜癌患者血清 HE4 水平高于健康女性^[3],但有关 HE4 与子宫内膜癌患者的预后及临床病理特征之间的关系报道较少。因此,本研究旨在探讨 HE4 与子宫内膜癌临床病理特征的关系及联合 CA125 和 CA19-9 检测在子宫内膜癌辅助诊断、病理分期中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2018 年 6 月在天津医科大学总医院妇产科住院并经病理确诊的子宫内膜癌患者 62 例为子宫内膜癌组,年龄 32~80 岁、平均(53.4±7.9)岁,未绝经者占 53.2%。根据 2009 年国际妇产科联盟(FIGO)分期标准,Ⅰ期 21 例、Ⅱ期 25 例、Ⅲ~Ⅳ期 16 例;组织分化程度中 G1 者 25 例, G2 者 30 例, G3 者 7 例;病理类型中子宫内膜样腺癌 49 例,子宫内膜样腺癌伴鳞状分化 8 例,浆液性腺癌 2 例,透明细胞癌 2 例,恶性苗勒管混合瘤 1 例。选择子宫良性平滑肌瘤 68 例为子宫肌瘤组,年龄 26~78 岁、平均(52.9±8.5)岁,未绝经者占 56.1%。所有病例均排除其他恶性肿瘤病史。选择健康体检者 265 例为健康对照组,年龄 35~78 岁、平均(52.9±8.5)岁,未绝经者占 58.5%。

1.2 方法 采集所有受检者清晨空腹静脉血 4 mL 于血清分离管中,静置 30~60 min,3 000 r/min 离心 15 min 后分离血清,用于 HE4、CA125 和 CA19-9 水平的检测。应用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 HE4 水平,试剂盒由瑞典 Fujirebio Diagnostics Inc. 提供,仪器为瑞士 TECAN 酶标仪。血清 CA125 及 CA19-9 水平均采用罗氏公司 E601 全自动电化学发光分析仪检测,试剂由该公司提供,上述操作程序严格按照说明书执行。依据试剂厂家说明书,以血清

HE4>85 pmol/L、CA125>35 U/mL、CA19-9>30 U/mL 为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行分析。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,组间两两比较采用 LSD-*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 组受检者血清 HE4、CA125、CA19-9 水平的比较 子宫内膜癌组 HE4、CA125 和 CA19-9 水平均高于子宫肌瘤组和健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 3 组受检者血清 HE4、CA125、CA19-9 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HE4 (pmol/L)	CA125 (U/mL)	CA19-9 (U/mL)
子宫内膜癌组	62	127.3±47.9	97.6±43.2	85.4±32.2
子宫肌瘤组	68	42.8±13.1	31.2±9.8	30.3±9.5
健康对照组	265	39.3±13.6	25.7±7.3	21.1±7.5
<i>F</i>		56.78	104.68	71.69
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组患者血清肿瘤标志物阳性率的比较 子宫内膜癌组中 HE4、CA125、CA19-9 的阳性率分别为 69.35%(43/62)、66.13%(41/62)、56.45%(35/62),均高于子宫肌瘤组[2.94%(2/68)、20.59%(14/68)和 16.18%(11/68)],差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 肿瘤标志物单项和联合检测对子宫内膜癌诊断的灵敏度和特异度 HE4+CA19-9、CA125+CA19-9、HE4+CA125 和 HE4+CA125+CA19-9 联合检测诊断子宫内膜癌的灵敏度分别是 83.45%、81.51%、87.56%和 93.67%,均高于 HE4、CA125、CA19-9 单项检测(69.35%、66.13%和 56.45%),差异有统计学意义($P < 0.05$);HE4+CA125+CA19-9 联合检测的特异度(60.23%)明显低于 HE4 单项检测的特异度(91.10%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 子宫内膜癌患者手术前后血清 HE4、CA125 及 CA19-9 水平比较 子宫内膜癌患者术后 3 个月血清 HE4、CA125 及 CA19-9 水平低于术前($P < 0.05$);术后 6 个月血清 HE4、CA125 及 CA19-9 水平与术前和术后 3 个月相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 子宫内膜癌患者手术前后血清 HE4、CA125 及 CA19-9 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
时间	HE4 (pmol/L)	CA125 (U/mL)	CA19-9 (U/mL)
术前	127.3±47.9	97.6±43.2	85.4±32.2
术后 3 个月	81.2±31.2 [*]	57.4±23.7 [*]	51.8±30.1 [*]
术后 6 个月	51.8±37.5 ^{*#}	31.9±21.2 ^{*#}	33.7±22.7 ^{*#}
F	54.53	24.68	11.96
P	<0.05	<0.05	<0.05

注:与术前比较,^{*} $P<0.05$;与术后 3 个月比较,[#] $P<0.05$ 。

2.5 子宫内膜癌患者血清 HE4、CA125 和 CA19-9

表 3 血清 HE4、CA125 和 CA19-9 水平与子宫内膜癌患者各临床病理参数的关系($\bar{x}\pm s$)							
病理参数	<i>n</i>	HE4(pmol/L)	<i>P</i>	CA125(U/mL)	<i>P</i>	CA19-9(U/mL)	<i>P</i>
年龄(岁)			0.88		0.46		0.62
≤50	19	96.6±36.4		79.1±19.2		50.5±9.2	
>50	43	102.3±43.1		87.6±26.4		56.6±26.1	
病理分期			<0.01		<0.01		<0.01
I~II	46	73.6±25.3		40.5±9.6		33.5±11.2	
III~IV	16	122.3±47.4		132.3±67.7		93.2±11.3	
分化程度			<0.01		<0.01		<0.01
G1	25	61.5±21.3		43.5±11.3		38.7±13.4	
G2	30	101.3±45.7		82.3±35.2		79.7±33.2	
G3	7	112.3±41.2		73.6±45.7		68.3±37.4	
病理类型			0.78		0.91		0.89
子宫内膜样腺癌	49	144.1±51.7		94.1±55.8		73.6±35.2	
其他类型	13	132.7±62.6		87.6±23.9		68.7±27.5	
浸润肌层的深度			<0.01		<0.01		<0.01
≤1/2	28	57.6±23.3		58.7±33.7		47.6±13.8	
>1/2	34	108.7±43.5		103.7±52.5		88.7±46.8	
淋巴结转移			<0.01		<0.01		<0.01
有	27	215.2±83.7		151.2±65.9		115.2±43.5	
无	35	97.6±22.4		67.2±27.4		55.7±34.9	

3 讨 论

子宫内膜癌又称子宫体癌,是一组来源于子宫内膜腺体的上皮性恶性肿瘤,为妇科三大常见恶性肿瘤之一,占女性全身恶性肿瘤的 6%^[4]。近年来,随着居民生活水平的提高,子宫内膜癌的发病率也因受到生活习惯和环境因素的影响有逐年上升的趋势^[5]。用于诊断子宫内膜癌常用方法有妇科检查、组织学、细胞学、影像学、肿瘤标志物检测等。肿瘤标志物检测因其简便、快速、创伤小、客观,在病情的诊断、疗效观察、预后评价方面有着广泛应用。

血清 CA125 水平虽然在大多数子宫内膜癌患者中升高,特别是对复发或者转移性子宫内膜癌患者有

水平与临床病理特征的关系 本研究结果显示,血清 HE4、CA125 和 CA19-9 水平与子宫内膜癌患者的年龄、病理类型无关($P>0.05$)。肿瘤分期为Ⅲ~Ⅳ期的患者血清 HE4、CA125 和 CA19-9 水平明显高于 I~II 期患者($P<0.05$);浸润肌层的深度>1/2 的患者血清 HE4、CA125 和 CA19-9 水平明显高于浸润肌层的深度<1/2 的患者($P<0.01$);有淋巴结转移的患者血清 HE4、CA125 和 CA19-9 水平明显高于无淋巴结转移的患者($P<0.01$);组织分化程度为 G2 和 G3 的患者 HE4、CA125 和 CA19-9 水平高于 G1 患者($P<0.05$),见表 3。

一定的参考价值,但与其在卵巢癌中的作用相比,其灵敏度和特异度均较低,且在许多妇科良性疾病中也有不同程度的升高^[6-7],限制其在临床中的应用。CA19-9 是一种非特异性肿瘤相关抗原,主要用于消化系统肿瘤筛查及治疗中的病情监测,但在多种恶性肿瘤中也有不同程度的高表达,陈蓉等^[8]学者研究发现,妇科恶性肿瘤患者 CA19-9 检测阳性率为 52.4%,略低于 CA125 的 54.8%,明显低于 HE4 的 71.4%。近年来许多国家已将 HE4 作为卵巢癌早期筛查的最佳指标^[9-10],越来越多的研究证实子宫内膜癌组织和血清中存在 HE4 高表达的现象^[11-12]。本研究结果表明,子宫内膜癌组的血清 HE4 水平明显高

于子宫肌瘤组和健康对照组 ($P < 0.05$)。MOORE 等^[13]通过检测 233 例子宫内膜癌患者血清和 156 例对照者血清发现,在特异度同为 95% 的情况下,HE4 诊断子宫内膜癌的灵敏度为 65%,明显优于经典肿瘤标志物 CA125 的 25%;当特异度为 100% 时,HE4 单项检测诊断子宫内膜癌的灵敏度仍可达 65%。BIGNOTTI 等^[6]研究发现,子宫内膜癌组中 HE4 基因和蛋白的表达均明显高于健康对照组。他们还检测了 138 例子宫内膜癌患者和 76 例健康对照者血清 HE4 水平,结果发现,两者的 HE4 分别为 83 pmol/L 和 38 pmol/L,不论分期和分化程度,子宫内膜癌患者与健康对照者比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。本研究发现,HE4 单项检测诊断子宫内膜癌的特异度达 91.10%,因此 HE4 有望成为子宫内膜癌早期筛查指标之一。限于肿瘤标志物单项检测灵敏度和特异度不高的特点,目前临床多将标志物进行联合检测^[7,14-18]。本研究发现,HE4+CA125+CA19-9 联合检测诊断子宫内膜癌的灵敏度为 93.67%,优于 3 种指标单项检测,联合检测具有更好的诊断效能。本研究还发现,子宫内膜癌患者术后血清 HE4、CA125 及 CA19-9 水平均显著低于术前,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),提示血清 HE4、CA125 及 CA19-9 水平亦有助于判断手术效果及监测病情进展。KALOGERA 等^[17]学者研究认为血清 HE4 水平变化与患者临床病理特征有关。本研究发现 62 例子宫内膜癌患者中,浸润肌层的深度 $> 1/2$ 、低分化、分期晚、淋巴结转移的子宫内膜癌患者 HE4 水平较高,说明 HE4 可能与疾病的发生、发展具有一定的相关性。

综上所述,HE4、CA125、CA19-9 多指标联合检测可提高子宫内膜癌诊断的灵敏度,对于子宫内膜癌的早发现、早诊断以及提高子宫内膜癌患者的生存率有着一定的临床意义。

参考文献

- [1] LI J, CHEN H, MARIANI A, et al. HE4(WFDC2) Promotes Tumor Growth in Endometrial Cancer Cell Lines [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(3): 6026-6043.
- [2] 周立香, 张虹. 术前血清 CA125、CA19-9 水平对子宫内膜癌的临床意义 [J]. *天津医科大学学报*, 2012, 18(2): 205-207.
- [3] LEITZMANN M F, KOEBNICK C, DANFORTH K N, et al. Body mass index and risk of ovarian cancer [J]. *Cancer*, 2009, 115(4): 812-822.
- [4] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics, 2013 [J]. *Cancer J Clin*, 2013, 63(1): 11-30.
- [5] 彭楠, 张培海, 韩建奎, 等. 18F-FDG PET/CT 检测妇科恶性肿瘤腹膜后淋巴结转移的临床价值 [J]. *实用妇产科杂志*, 2015, 31(1): 30-34.
- [6] BIGNOTTI E, RAGNOLI M, ZANOTTI L, et al. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients [J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(9): 1418-1425.
- [7] 潘姿女, 丁金旺, 樊峰, 等. 早期子宫内膜癌患者联合检测血清人附睾蛋白 4、糖类抗原 CA125 及糖类抗原 CA19-9 的应用价值探讨 [J]. *中国医师进修杂志*, 2014, 37(24): 32-34.
- [8] 陈蓉, 彭必江. 血清人附睾蛋白、CA125、CA199 联合检测诊断妇科恶性肿瘤的价值 [J]. *医学临床研究*, 2017, 34(2): 321-324.
- [9] 张智, 陈红霞, 徐晓霞. 血清人附睾蛋白 E4、CA125、CA199 联合诊断子宫内膜癌的价值 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(7): 1108-1111.
- [10] SIMMONS A R, BAGGERLY K, BAST RC JR. The emerging role of HE4 in the evaluation of epithelial ovarian and endometrial carcinomas [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2013, 27(6): 548-556.
- [11] 张爱敏, 张鹏. 血清人附睾分泌蛋白 E4 和 CA125 联合检测对子宫内膜癌诊断的临床价值 [J]. *中华妇产科杂志*, 2012, 47(2): 125-128.
- [12] OMER B, GENE S, TAKMAZ O, et al. The diagnostic role of human epididymis protein 4 and serum amyloid A in early-stage endometrial cancer patients [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(5): 2645-2650.
- [13] 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: 196-200.
- [14] 张智, 陈红霞, 徐晓霞, 等. 血清人附睾蛋白 E4、CA125、CA19-9 联合诊断子宫内膜癌的价值 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(7): 1108-1111.
- [15] 杨胜略, 刘红丽. 人附睾蛋白 4 在子宫内膜癌患者血清中的表达及其与 CA125 联合检测的临床价值 [J]. *淮海医药*, 2016, 34(1): 4-6.
- [16] 白朝怡, 王颖梅, 滕飞, 等. 血清人附睾分泌蛋白 E4 及 CA125 联合检测对子宫内膜癌淋巴结转移的预测价值 [J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(7): 543-546.
- [17] KALOGERA E, SCHOLLER N, POWLESS C, et al. Correlation of serum HE4 with tumor size and myometrial invasion in endometrial cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 124(2): 270-275.
- [18] ZANOTTI L, BIGNOTTI E, CALZA S, et al. Human epididymis protein 4 as a serum marker for diagnosis of endometrial carcinoma and prediction of clinical outcome [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(12): 2189-2198.

(收稿日期: 2020-03-26 修回日期: 2020-08-17)