

血清 HE4 和 CA125 检测在卵巢癌诊断评估中的价值

宋霞¹, 程世红², 刘纯¹, 陈涛³, 刘亚丽¹

1. 兰州大学第一医院核医学科, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学资产与实验室管理处, 甘肃 兰州 730000;
3. 甘肃省康复中心医院检验科, 甘肃 兰州 730000

摘要: **目的** 探讨血清 CA125 和人附睾上皮分泌蛋白 4 (HE4) 检测在卵巢癌诊断中的应用及其价值。**方法** 2011 年 6 月至 2012 年 5 月因盆腔肿物行手术治疗的患者 238 例, 根据手术后病理报告将分成卵巢恶性肿瘤组 152 例和盆腔良性肿瘤组 86 例, 另选健康女性 61 例为对照组, 检测 3 组血清 HE4 和 CA125 水平。**结果** 卵巢癌患者血清 HE4 和 CA125 水平均明显高于盆腔良性肿瘤和健康对照者 (P 均 < 0.01)。单独检测血清 HE4 水平对卵巢癌诊断的特异性 (91.9%) 明显高于 CA125 (72.1%, $P < 0.05$); 单独检测血清 CA125 对卵巢癌诊断的敏感性 (79.6%) 明显高于 HE4 (54.6%, $P < 0.01$); 二项联合检测对卵巢癌诊断的敏感性 (87.5%) 和准确率 (80.1%) 显著高于 HE4 单独检测 (54.6% 和 68.1%, P 均 < 0.01)。**结论** 在卵巢癌的诊断上, CA125 有较高的灵敏性, 特异性较差; HE4 有较高的特异性, 灵敏性稍低; 两者联合检测有利于提高诊断的敏感性和准确率。

关键词: 人附睾上皮分泌蛋白 4; 糖类抗原 125; 卵巢癌

中图分类号: R 737.31 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)02-0251-03

卵巢癌是威胁女性健康的恶性肿瘤之一, 其早期临床症状不明显, 且缺乏有效的筛选方案, 多数患者就诊时已属晚期^[1]。晚期患者的 5 年生存率仅为 20% ~ 30%^[2]。目前应用最为广泛的卵巢癌肿瘤标志物糖类抗原 125 (CA125) 是至今唯一被临床认可, 广泛应用于卵巢癌肿的肿瘤标志物, 但由于仅 40% ~ 50% 的早期卵巢癌患者血清 CA125 水平升高^[3], 且在许多良性疾疾病如子宫内膜异位症、盆腔炎症和经期也有不同程度升高。2003 年, Hellstrom 等^[4] 研究发现人附睾上皮分泌蛋白 4 (human epididymis secretory protein 4, HE4) 可用于卵巢癌的早期诊断, Drapkin 等^[5] 通过免疫组化研究显示, HE4 在 93% 浆液性卵巢癌和 100% 子宫内膜样卵巢癌中均有表达。HE4 是蛋白 B7 家族成员之一, 基因通常在人类附睾上皮上表达, 因此被认为是附睾特异性、生殖相关蛋白, 在正常卵巢组织不表达, 而在卵巢恶性肿瘤组织中高达^[6]。目前关于 HE4 作为卵巢癌的血清肿瘤标志物研究较少, 本研究筛选 152 例卵巢癌术前患者、86 例盆腔良性肿瘤和 61 例正常妇女血样进行血清 HE4 水平检测, 并与血清 CA125 水平进行比较。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 6 月至 2012 年 5 月因盆腔肿物在我院妇产科行手术治疗的患者, 所有患者

根据手术后病理报告将分成卵巢恶性肿瘤组和盆腔良性肿瘤组。恶性组 152 例, 年龄 24 ~ 80 岁, 平均 59 岁; 其中包括浆液性腺癌、黏液性腺癌、子宫内膜癌、移行细胞癌。盆腔良性肿瘤 86 例, 年龄 20 ~ 82 岁, 平均 46 岁, 其中包括卵巢囊肿、良性子宫平滑肌瘤、巧克力囊肿、黏液性腺瘤。另选健康女性 61 例 (正常组), 年龄 18 ~ 65 岁, 平均 37 岁。

1.2 标本采集、试剂和检测方法 所有对象均空腹抽取肘静脉血 3 ml, 离心分装, 放 -80℃ 冰箱保存待检。试剂由罗氏公司提供, 测定仪器为 e601。采用罗氏电化学发光法检测血清 HE4 和 CA125 水平。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。采集数据呈偏态分布, 用中位数及四分位数表示, 组间比较用非参数 Kruskal-Wallis 秩和检验; 率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 HE4 和 CA125 水平比较 血清 HE4 和 CA125 水平卵巢癌组均明显高于正常组和良性组 (P 均 < 0.01), 正常组和良性组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 血清 CA125、HE4 单独检测和联合检测对卵巢癌诊断性能比较 单独检测对卵巢癌诊断的特异性 HE4 (91.9%) 明显高于 CA125 (72.1%, $P < 0.01$)。单独检测对卵巢癌诊断的敏感性, 血清 CA125 (79.6%) 高于 HE4 (54.6%, $P < 0.01$); 血清 HE4、CA125 联合检测对卵巢癌诊断的敏感性 (87.5%) 显

著高于单独检测 HE4 (54.6%, $P < 0.01$), 稍高于单独检测 CA125 (79.6%), 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。二项联合检测对卵巢癌诊断的准确率 (80.1%) 明显高于单独检测 HE4 (68.1%, $P < 0.01$), 稍高于单独检测 CA125 (76.9%), 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 各组血清 HE4 和 CA125 水平比较 $M(Q_1 \sim Q_3)$

组别	例数	HE4 (pmol/ml)	CA125 (IU/ml)
正常组	61	63.6 (40.6 ~ 86.6) ^a	36.9 (12.8 ~ 61.0) ^a
良性组	86	69.7 (43.3 ~ 96.1) ^a	69.1 (23.1 ~ 115.0) ^a
卵巢癌组	152	359.6 (89.5 ~ 629.7)	480.7 (269.2 ~ 692.2)

注:与卵巢癌组比较,^a $P < 0.01$; M 为中位数, Q_1 、 Q_3 为第 1 和第 3 四分位数。

表 2 血清 CA125、HE4 单独检测和联合检测对卵巢癌诊断性能比较

项目	例数	HE4		CA125		HE4 + CA125	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
恶性组(例)	152	83	69	121	31	133	19
良性组(例)	86	7	79	24	62	28	58
敏感性(%)		54.6 (83/152)		79.6 (121/152) ^b		87.5 (133/152) ^b	
特异性(%)		91.9 (79/86)		72.1 (62/86)		67.4 (58/86) ^b	
阳性预测(%)		92.2 (83/90)		83.4 (121/145)		82.6 (133/161) ^a	
阴性预测(%)		53.4 (79/148)		66.7 (62/93) ^a		75.3 (58/77) ^b	
准确率(%)		68.1 (162/238)		76.9 (183/238) ^a		80.1 (191/238) ^b	

注:与 HE4 比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$ 。

3 讨论

卵巢癌是女性生殖系统最常见的三大恶性肿瘤之一,其病死率占据妇科恶性肿瘤之首^[7]。如能在早期发现,患者 5 年存活率可达 85% 以上,然而绝大多数患者因缺乏特异性体征、症状以及特异性的血清标志物用于诊断,发现时多已是晚期。5 年存活率仅为 20% ~ 30%^[8-9]。

肿瘤标记物是肿瘤细胞异常表达的物质,可提示肿瘤的存在,在正常组织或良性疾病中不表达或仅轻微表达,但可在肿瘤患者的血清、组织或体液以及排泄物中检测到。CA125 是存在于卵巢癌细胞表面的一种高分子糖蛋白,相对分子质量为 200 000,是目前临床常用于卵巢癌诊断的肿瘤标志物,由于其特异性不强,在早期卵巢癌诊断中敏感性不高^[10]。HE4 基因最早从人附睾上皮细胞中发现,在卵巢癌组织中高表达,但在正常组织包括卵巢组织中不表达。有研究认为,HE4 作为一个潜在的血清肿瘤标记物来鉴别卵巢癌,检测简便且无创,在肿瘤的筛查、诊断、指导治疗、估计预后等方面有着非常广泛的应用前景。本研究检测 152 例卵巢癌、86 例盆腔良性肿瘤和 61 例正常女性血清 HE4、CA125 水平,结果显示,卵巢癌

组外周血 HE4、CA125 水平明显高于正常组和良性组,而良性组和正常组水平相当,HE4 对卵巢癌诊断的特异性明显高于 CA125,和董丽等^[11]的研究结果一致。目前临床多行肿瘤标志物的联合检测,本研究显示,HE4 和 CA125 联合检测可明显提高诊断的敏感性 (87.5%), 优于 HE4 单独检测 (54.6%), 稍高于 CA125 (79.6%), 和 Moore 等^[12]的研究一致。本研究显示在卵巢癌的诊断上,CA125 虽然具有较高的灵敏性但特异性较差;HE4 具有较高的特异性,灵敏度稍低。HE4 敏感性为 54.6%, 特异性为 91.9%; CA125 敏感性为 79.6%, 特异性为 72.1%; 两项联合检测的敏感性为 87.5%, 特异性为 67.4%, 与文献等报道一致^[13-15]。同时两项联合检测对卵巢癌诊断的准确率 (80.1%) 明显高于单独检测 HE4 (68.1%)。

综上所述,HE4 是一种在诊断卵巢恶性肿瘤上具有高度特异性的肿瘤标志物,当追求诊断的特异性,区分良性或恶性肿瘤时,应选择 HE4 单项检测;如进行卵巢肿瘤疾病的筛查,可选择 HE4、CA125 两项联合检测以提高诊断的敏感性、准确性。故联合检测 HE4 和 CA125,对卵巢癌早期诊断、判断恶性程度、评价疗效及评估预后均有重要意义。

参考文献

- [1] Badgwell D, Bast RC Jr. Early detection of ovarian cancer[J]. Dis Markers, 2007, 23(5-6): 397-410.
- [2] 陈丽梅, 章琼, 刘琦, 等. HE4—一种新的卵巢上皮性癌肿瘤标记物的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2010, 19(1): 66-68.
- [3] Riedinger J, Bonnetain F, Basuyau J, et al. Change in CA125 levels after the first cycle of induction chemotherapy is an independent predictor of epithelial ovarian tumor outcome[J]. Ann Oncol, 2007, 18(5): 881-885.
- [4] Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma[J]. Cancer Res, 2003, 63(13): 3695-3700.
- [5] Drapkin R, Von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas[J]. Cancer Res, 2005, 65(6): 2162-2169.
- [6] Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissue[J]. Mod Pathol, 2006, 19(6): 847-853.
- [7] 韩文明. HE4 和 CA125 联合检测在卵巢癌诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(14): 1757-1758.
- [8] 刘琛妹, 王永莉, 潘玉韵. 联合检测 CA125、HE4 和 RBP4 对预测上皮性卵巢癌的临床价值评价[J]. 热带医学杂志, 2012, 12(10): 1233-1236.
- [9] Lorkova L, Pospisilova J, Lacheta J, et al. Decreased concentrations of retinol-binding protein 4 in sera of epithelial ovarian cancer patients:

痰湿易生,脉道受阻^[7-8]。

子宫内膜异位症不仅与局部血气阻滞、积聚有关,亦与脏腑及气血功能失调密不可分^[9]。患者多有饮食失节、情志不畅情况,且病情缠绵,长期损耗,故其证“正虚”为本,“瘀结”为标。因此,其治疗原则以“益气固本、活血化瘀”为主^[10]。

本研究采用癥汤与孕三烯酮联合进行治疗,孕三烯酮是临床常用的治疗子宫内膜异位症药物,效果显著^[11],其为中等强度孕激素,具有雄激素样活性,可以抑制机体释放促性激素,从而抑制卵巢分泌功能,降低机体的孕激素及雌激素水平。孕三烯酮还可以作用于子宫内膜及其受体,促使内膜组织萎缩,患者停药后即可恢复正常的排卵功能,是较好的子宫内膜异位症辅助治疗药物。消癥汤中的莪术、三棱、昆布、党参、黄芪具有散结之功效;夏枯草则能够抗炎;三棱、炙地鳖虫、莪术、炙山甲片亦具有降低血黏度、抗凝血的作用^[12],同时还可以消肿、止血;而当归、黄芪及党参还可益气,增强患者的机体免疫力^[13],又有抗凝血、抗血栓、降低血黏度,止血、消肿等作用;诸药联用,起到益气固本、活血化瘀之功效,这与王桂兰^[14]提出的子宫内膜异位症应以“消癥散结、活血化瘀、行气止痛,同时调理冲任,标本兼治”为治疗原则的观点相一致。

本研究中,研究组总有效率为 85.19%,对照组为 67.90%;两组患者治疗后血清 CA125 值均显著下降,且研究组下降程度优于对照组;研究组患者复发率明显低于对照组;两组患者治疗后的血清 E2、FSH、LH 值均显著下降,研究组血清 E2、LH 值下降程度优于对照组。由此可见,采用中西医结合治疗子

宫内膜异位症不仅效果显著,且安全性高。

参考文献

- [1] Anon. Investigation of the role of tubal factor sterility in pelvic endometriosis[J]. Akush Ginekol (Sofia), 2014, 53(5): 10-13.
- [2] Morotti M, Remorgida V, Buccelli E, et al. Comparing treatments for endometriosis-related pain symptoms in patients with migraine without aura[J]. J Comp Eff Res, 2012, 1(4): 347-357.
- [3] 董亚娜, 潘文. 子宫内膜异位症性不孕症的中西医治疗研究进展[J]. 甘肃中医, 2011, 24(6): 42-44.
- [4] 马秀兰. 自拟消癥止痛散治疗子宫内膜异位症 30 例[J]. 甘肃中医, 2011, 24(6): 53-54.
- [5] 李萍, 孙建萍. 子宫内膜异位症慢性盆腔痛中西医治疗研究进展[J]. 国医论坛, 2011, 26(2): 52-54.
- [6] 陆建英, 董莉, 谭蕾, 等. 朱南孙治疗子宫内膜异位症经验举隅[J]. 西部中医药, 2013, 26(10): 42-44.
- [7] Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis[J]. Fertil Steril, 2012, 98(3): 511-519.
- [8] 邱锦敏, 谈勇. 子宫内膜异位症合并不孕术后的中西医治疗进展[J]. 北京中医药, 2013, 32(2): 154-156.
- [9] 黄惠玲. 子宫内膜异位症及其不孕的中医证治规律研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [10] 郑翠红, 黄光英. 子宫内膜异位症的中西医治疗进展[J]. 中西医结合研究, 2010, 2(2): 90-92.
- [11] 申清香, 何凤英, 魏付桥. 腹腔镜联合药物治疗中重度子宫内膜异位症的疗效分析[J]. 中国临床研究, 2011, 24(2): 127-128.
- [12] 郭丽娜, 李芬, 栾继红, 等. 中西医结合治疗子宫内膜异位症合并不孕 36 例疗效观察[J]. 河北中医, 2012, 34(7): 1024.
- [13] 董国英. 剖宫产术后 4 年切口子宫内膜异位症 1 例[J]. 中国临床研究, 2011, 24(8): 720.
- [14] 王桂兰. 中西医结合治疗子宫内膜异位症 32 例疗效观察[J]. 河南中医, 2013, 33(7): 1121-1122.

收稿日期: 2014-09-26 修回日期: 2014-10-31 编辑: 王娜娜

(上接第 252 页)

- a potential biomarker identified by proteomics[J]. Oncol Rep, 2012, 27(2): 318-324.
- [10] Rosen DG, Wang L, Atkinson JN, et al. Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2005, 99(1): 267-277.
 - [11] 董丽, 昌晓红, 叶雪, 等. 血清人附睾分泌蛋白 4 和 CA125 水平检测在卵巢肿瘤中的诊断价值[J]. 中华妇产科杂志, 2008, 43(12): 931-936.
 - [12] Moore RG, Brown AK, Miller MC, 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.

- [13] 姚艳霞, 洪伟. 血清 HE4、CA125 和 CA724 检测在卵巢恶性肿瘤诊断中的应用[J]. 标记免疫分析与临床, 2012, 19(3): 149-152.
- [14] 谢则金, 王厚照, 刘青, 等. 血清 HE4 与 CA125 联合检测在上皮性卵巢癌风险评估中的应用[J]. 临床军医杂志, 2012, 40(2): 392-394.
- [15] 田峰, 易梦璐, 齐素文, 等. 联合检测 HE4、CA125 和 CYFRA21-1 在卵巢癌诊断中的应用[J]. 检验医学, 2014, 29(7): 697-700.

收稿日期: 2014-10-10 修回日期: 2014-10-29 编辑: 石嘉莹