

人附睾蛋白 4 与溶血磷脂酸联合检测对子宫内膜癌的临床诊断价值分析

陈波¹, 阮富旺¹, 刘肖瑛², 胡世莉¹, 李小梅¹ (1. 同济医学院附属东莞医院/东莞光华医院, 广东东莞 523416; 2. 东莞康华医院, 广东东莞 523080)

【摘要】 目的 探讨血清人附睾蛋白 4(HE4)和溶血磷脂酸(LPA)联合检测对子宫内膜癌的诊断价值。方法 采用酶联免疫吸附法和电化学发光法分别检测子宫内膜癌患者、子宫内膜异位症患者、功能失调性子宫出血患者及健康者血清 HE4 和血浆 LPA 水平,比较各研究组 HE4 和 LPA 水平及阳性率,分析 HE4、LPA 单项及联合检测对子宫内膜癌的诊断效能。结果 子宫内膜癌组 HE4、LPA 水平较其他 3 组明显升高($P < 0.05$);HE4 单项检测诊断子宫内膜癌的灵敏度为 48.58%、特异度为 95.74%,LPA 单项检测的诊断灵敏度为 68.96%、特异度为 87.23%,二者联合检测的诊断灵敏度为 75.86%、特异度为 87.23%,联合检测的诊断灵敏度较 LPA、HE4 单项增高($P < 0.05$)。结论 HE4 和 LPA 联合检测对子宫内膜癌的诊断效能优于二者单项检测。

【关键词】 子宫内膜癌; 人附睾蛋白 4; 溶血磷脂酸; 联合检测; 诊断效能

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.04.006 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)04-0445-03

Clinical values of combined detection of HE4 and LPA in diagnosis of endometrial carcinoma CHEN Bo¹, RUAN Fuwang¹, LIU Xiao-ying², HU Shi-li¹, LI Xiao-mei¹ (1. Affiliated Dongguan Hospital of Tongji Medical College/Dongguan GuangHua Hospital, Dongguan, Guangdong 523416, China; 2. Dongguan KangHua Hospital, Dongguan, Guangdong 523080, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the diagnostic value of combined detection of human epididymis proteins 4 (HE4) and lysophosphatidic acid LPA for endometrial carcinoma. **Methods** Enzyme linked immunosorbent assay and electrochemiluminescence were used for the detection of serum HE4 and plasma LPA in healthy subjects and three patient groups, including endometrial cancer, endometriosis uterine and dysfunctional uterine bleeding. The levels and positive rates of serum HE4 and plasma LPA were compared between the four groups. The diagnostic performance of HE4, LPA and combined detection in endometrial cancer were analyzed. **Results** The levels of HE4 and LPA in endometrial cancer patients were obviously higher than the other three groups ($P < 0.05$). The diagnostic sensitivities of HE4 and LPA in diagnosis of endometrial cancer were 48.58% and 68.96% respectively, and the specificities were 95.74% and 87.23% respectively. The specificity of combined detection of HE4 and LPA was 87.23%, and the sensitivity was 75.86%, which was higher than individual detection ($P < 0.05$). **Conclusion** The diagnostic value of combined detection of serum HE4 and LPA could be higher than individual detection for the diagnosis of endometrial cancer.

【Key words】 endometrial cancer; human epididymis protein 4; lysophosphatidic acid; combined detection; diagnostic performance

子宫内膜癌是女性生殖道常见的三大恶性肿瘤之一,患者人数约占女性恶性肿瘤患者总数的 7%,在女性生殖道恶性肿瘤患者中占 20%~30%,且近十年来其发病率逐年上升^[1]。子宫内膜癌的病死率亦较高,在常见妇科恶性肿瘤中居第二位。目前,子宫内膜癌的诊断多依赖诊断性宫颈组织病理学检查。人附睾蛋白 4(HE4)是新近发现的肿瘤标志物,在卵巢上皮性癌和子宫内膜癌组织中表达增加,在正常组织及良性肿瘤组织中表达水平较低或不表达^[2]。溶血磷脂酸(LPA)是一种细胞膜脂类衍生物,与多种肿瘤的生成和转移密切相关^[1,3-4]。本研究检测了 29 例子宫内膜癌患者、28 例功能失调性子宫出血(简称功血)患者、36 例子宫内膜异位症患者和 50 例健康妇女的血清 HE4、LPA 水平,旨在探讨 HE4、LPA 在子宫内膜癌

诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 4 月至 2013 年 4 月东莞光华医院妇科收治的 29 例经组织病理学检查结果确诊的子宫内膜癌患者纳入子宫内膜癌组,年龄 49~70 岁,平均(61.34±9.71)岁,临床分期为 I 期 17 例、II 期 8 例、III 期 4 例,组织病理类型为子宫内膜样腺癌 20 例、浆液性腺癌 6 例、混合型癌 3 例。同期确诊的功血患者 28 例纳入功血组,年龄 34~50 岁,平均(41.31±4.81)岁;子宫内膜异位症患者 36 例纳入子宫内膜异位症组,年龄 36~54 岁,平均(43.29±5.17)岁。同期体检健康女性 50 例纳入健康对照组,年龄 35~55 岁,平均(44.62±5.33)岁。所有患者在纳入本研究前均未接受任何激素类药物

治疗及手术治疗,子宫内膜癌患者未接受化疗、放疗。所有受试对象在纳入本研究时均处于非月经期,并同时排除盆腔炎性疾病、妊娠、肝脏及肾脏疾病、糖尿病、自身免疫性疾病及其他恶性肿瘤病史,妇科检查排除急性盆腔炎、盆腔脓肿等其他妇科疾病。各研究组受试对象年龄分布及体质量等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 以普通真空试管采集所有受试对象空腹静脉血 3 mL,室温静置 0.5 h,3 000 r/min 离心 15 min 后分离血清标本用于 HE4 检测。同时以含有乙二胺四乙酸的试管采集空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 5 min,取上清液,8 000 r/min 离心 5 min 彻底去除残留的血小板后取上清液标本用于 LPA 检测。血清 HE4 检测采用罗氏公司 E411 电化学发光法全自动免疫分析仪及配套试剂,酶联免疫吸附法 LPA 检测试剂盒购

自北京泰福仕科技开发有限公司。阳性判断标准:HE4 >90 pmol/L,LPA >3.27 μ mol/L。二者联合检测时,任一指标阳性判为二者联合检测阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理和统计学分析;计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间血清 HE4、LPA 水平比较 子宫内膜癌组 HE4、LPA 水平明显高于子宫内膜异位症组、功血组和健康对照组,比较差异均有统计学意义($P<0.05$);子宫内膜异位症组、功血组和健康对照组 HE4、LPA 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);见表 1。

表 1 各研究组 HE4、LPA 检测结果比较

组别	n	HE4			LPA		
		pmol/L($\bar{x} \pm s$)	t	P	μ mol/L($\bar{x} \pm s$)	t	P
子宫内膜癌组	29	106.07 \pm 32.09	—	—	5.03 \pm 1.82	—	—
子宫内膜异位症组	36	58.14 \pm 21.98	5.686	<0.05	2.27 \pm 0.99	6.017	<0.05
功血组	28	50.57 \pm 21.32	7.663	<0.05	2.32 \pm 0.88	7.105	<0.05
健康对照组	50	38.76 \pm 16.20	10.980	<0.05	1.71 \pm 0.56	10.350	<0.05

注:—表示无数据;t、P 值均为与子宫内膜癌组比较的 t、P 值。

2.2 各研究组 HE4、LPA 单项及联合检测阳性率比较 子宫内膜癌组 HE4、LPA 联合检测阳性率达 75.86%,高于 HE4、LPA 单项检测($P<0.05$),但 HE4、LPA 单项检测阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。子宫内膜异位症组、功血组及健康对照组 HE4、LPA 单项及联合检测的阳性率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 各研究组 HE4、LPA 单项及联合检测阳性率比较[n(%)]

组别	n	HE4	LPA	HE4、LPA 联合检测
子宫内膜癌组	29	14(48.58)	19(65.52)*	22(75.86)*▲
子宫内膜异位症组	36	1(4.82)	5(26.32)*	5(26.32)
功血组	28	1(3.57)	2(7.14)*	2(7.14)
健康对照组	50	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

注:与 HE4 单项检测阳性率比较,* $P>0.05$;与 HE4 单项检测阳性率比较,† $P<0.05$;与 LPA 单项检测阳性率比较,▲ $P<0.05$ 。

表 3 HE4、LPA 单项和联合检测对子宫内膜癌的诊断效能(%)

指标	特异度	灵敏度	准确度
HE4	95.74	48.58	77.63
LPA	87.23	65.52	78.95
HE4、LPA 联合检测	87.23	75.86	82.89

2.3 HE4、LPA 单项及联合检测对子宫内膜癌的诊断效能比较 HE4 和 LPA 联合检测诊断子宫内膜癌的灵敏度为 75.86%,较 LPA、HE4 单项检测的诊断灵敏度增高($P<$

0.05),但诊断特异度较 HE4 单项检测略低($P>0.05$),与 LPA 单项检测相近($P>0.05$),诊断准确度与 LPA、HE4 单项检测比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

3 讨论

目前可用于子宫内膜癌诊断的检查方法包括超声检查、诊断性宫颈组织病理学检查和宫腔镜检查,但超声检查的漏诊率偏高;诊断性宫颈组织学检查受限于标本采集因素,有可能因组织标本采集于非病变区而出现漏诊;宫腔镜检查易受子宫出血、宫颈感染、子宫穿孔、宫颈裂伤等因素的影响。寻找更为敏感和特异的肿瘤标志物和恰当的检测方式,对提高子宫内膜癌的早期诊断率及改善患者预后具有重要意义。

HE4 又称乳清酸性蛋白,为 B7 家族成员之一,由位于染色体 20q12-q13.1 的 HE4 基因编码。HE4 最早发现于男性附睾组织中,最初被认为是一种与精子成熟相关的蛋白酶抑制剂。随着研究的不断深入,已证实 HE4 在正常组织中以气管和唾液腺表达水平最高^[5],正常卵巢组织不表达或表达水平较低,但在卵巢癌组织中表达水平较高^[6]。本研究结果显示,HE4 单项检测诊断子宫内膜癌的灵敏度为 48.58%,与 Powell 等^[7]报道的 45.5%和吴飞等^[8]报道的 43.33%相近。HE4 单独检测诊断子宫内膜癌的特异度达到了 95.74%,明显优于目前可用于诊断子宫内膜癌血清学指标,如糖链抗原(CA)125^[7]和 CA724^[9]。虽然 HE4 检测可用于子宫内膜癌的诊断,但由于其诊断灵敏度不高,使其无法在子宫内膜癌诊断中得以广泛应用。

LPA 又称磷脂信使,由 1 个甘油主链、1 个脂肪酸侧链、1 个羟基及 1 个磷酸基团组成,具有广泛的生物学活性,且作用特异性较高。有体外研究显示,LPA 具有促进子宫内膜癌细

胞株 HEC-1A 增殖、侵袭及分泌基质金属蛋白酶的功能,还可以促进子宫内腺癌细胞株 RL-952 分泌尿激酶型纤溶酶原活化剂(uPA)分泌,提示 LPA 可能是子宫内腺癌细胞生长和侵袭的潜在调控因子^[10-11]。本研究结果表明,LPA 单项检测诊断子宫内腺癌的灵敏度为 65.52%,优于 HE4 的诊断灵敏度,但其诊断特异度低于 HE4。

本研究同时分析了 HE4、LPA 联合检测对子宫内腺癌的诊断性能,结果显示,在诊断特异度为 87.23%的情况下,诊断灵敏度提高至 95.00%,明显高于二者单项检测,且诊断准确度也有所增加,说明 HE4 和 LPA 检测在子宫内腺癌诊断方面具有显著的互补性。因此,HE4、LPA 联合检测对提高子宫内腺癌的早期诊断率及改善患者预后具有重要临床意义。

参考文献

[1] Sorosky JL. Endometrial cancer[J]. *Obstet Gynecol*,2008, 111(1):186-187.
 [2] Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and dometrioid ovarian carcinomas[J]. *Cancer Res*,2005,65(6):2162-2169.
 [3] Panupinthu N, Lee HY, Mills GB. Lysophosphatidic acid production and action;critical new players in breast cancer initiation and progression[J]. *Br J Cancer*,2010,102(6): 941-946.
 [4] Bese T, Barbaros M, Baykara E, et al. Comparison of total plasma lysophosphatidic acid and serum CA125 as a tumor marker in the diagnosis and follow-up of patients

with epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*,2010,21 (4):248-254.
 [5] Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, et al. Use of a Symptom Index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*,2010,116(3):378-383.
 [6] Hellström 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.
 [7] Powell JL, Hill KA, Shiro BC, et al. Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer[J]. *J Reprod Med*,2005,50(8):585-590.
 [8] 吴飞,周慧芹,崔清华. 联合检测 CA125 与 HE4 在子宫内腺癌诊断中的价值[J]. *中国妇幼保健*,2011,26(10): 1559-1561.
 [9] 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.
 [10] Wang FQ, Ariztia EV, Boyd LR, et al. Lysophosphatidic acid(LPA) effects on endometrial carcinoma in vitro proliferation, invasion, and matrix metalloproteinase activity [J]. *Gynecol Oncol*,2010,117(1):88-95.
 [11] 周敬伟,张果,赵丽君,等. 溶血磷脂酸对子宫内腺癌 RL-952 细胞尿激酶型纤溶酶原激活剂分泌的影响[J]. *中国妇产科临床杂志*,2012,13(4):291-293.

(收稿日期:2013-09-12 修回日期:2013-11-16)

(上接第 444 页)

解速度,导致 2 h 内检测结果无明显差异^[3]。这与其他研究报道的胰岛素浓度下降程度与溶血程度呈正相关,即溶血程度越高,其浓度下降越明显有所不同^[7]。(2)可能是由于标本量较少,导致部分数据间无明显差异。本研究仅使用了 30 例标本,或许未能充分反映溶血程度导致的检测结果之间的差异性。(3)时间分辨免疫荧光分析法定量检测胰岛素对实验结果存在一定的影响。采用时间分辨免疫荧光分析法进行检测时,手工操作步骤相对较多,所需时间较长,影响结果的因素也相应较多。因此,在临床检测工作中,应特别注意以下事项:专人操作以保证操作手法的一致性;将实验温度控制在恒定状态(最好为 25℃);保证实验环境、仪器的清洁;不同批号的试剂、校准品不能混用;标记物稀释后应在 1 h 内使用,加样时保持吸头的均匀通畅,微孔板的震荡时间必须保证至少 5 min;洗液必须临用前配制^[8]。只有控制好实验操作中的各个步骤和环节,尽可能克服上述各种因素的影响,才能获得满意的实验结果,为临床医师的提供尽可能准确、客观的辅助诊断数据。

本研究初步探讨了溶血对时间分辨免疫荧光分析法定量检测胰岛素的影响,在以后的研究中可增加相应的纠正措施,并通过二元一次方程确定溶血程度、胰岛素检测结果和标本真实值三者的关系,并用回归方程纠正其影响^[9-10]。

参考文献

[1] Sapin R. Insulin assays:previously known and new analyt-

ical features[J]. *Clin Lab*,2003,49(3/4):113-121.
 [2] 张凤杰. 化学发光法测 C 肽、胰岛素对糖尿病的诊断价值 [J]. *中国误诊学杂志*,2011,34(11):8362-8363.
 [3] 徐颖,石建华,项平. 胰岛素降解酶基因与 2 型糖尿病的关系研究进展[J]. *蚌埠医学院学报*,2010,35(4):426-429.
 [4] 王月影,郭欣,文成伟,等. 溶血对电化学发光法测定胰岛素的影响[J]. *江苏医药*,2008,34(6):639-640.
 [5] 韩凤琴. 标本溶血对临床检验结果的影响[J]. *中国社区医师*,2010,12(23):248-249.
 [6] 肖宝敏. 标本溶血对临床检验结果的影响[J]. *中国社区医师*,2011,13(35):223-224.
 [7] 张慧涨,方强. 标本的不同处理对胰岛素检测结果的影响 [J]. *中国临床医学*,2010,17(6):901-902.
 [8] 马强,李来庆,贺安,等. C 肽与胰岛素双标记时间分辨免疫荧光分析法的建立即初步临床应用[J]. *生物化学与生物物理进展*,2011,38(7):670-676.
 [9] 刘云峰,邓清华,杜利容,等. 时间分辨免疫荧光分析法影响因素初探[J]. *泸州医学院学报*,2007,30(2):124-125.
 [10] 谢圣高,解茂阳,水小川,等. 溶血对氧化酶法测定葡萄糖的影响与纠正[J]. *湖北中医药大学学报*,2012,14(1):66-67.

(收稿日期:2013-09-03 修回日期:2013-11-25)