

人附睾蛋白 4 和糖类抗原 125 在卵巢癌诊断中的应用探讨

邱晓明[△], 陈添彬, 陈 静, 陈媛媛(福建医科大学附属第一医院检验科, 福建福州 350005)

【摘要】 目的 探讨血清人附睾蛋白 4(HE4)和糖类抗原 125(CA125)两种肿瘤标志物在卵巢癌诊断中的应用价值。**方法** 采用罗氏 Cobase 601 全自动电化学发光免疫分析仪对 574 例妇科附件肿块或术后复查患者进行血清 HE4 和 CA125 检测,并结合病理诊断将患者分为卵巢癌组 18 例,卵巢癌术后组 12 例,良性组 544 例。比较 3 组患者血清 HE4 和 CA125 水平的差异,并运用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 HE4 和 CA25 在卵巢癌诊断中的性能。**结果** 卵巢癌组 HE4 和 CA125 水平中位数分别为 262.0 pmol/L、373.3 U/mL,良性组为 48.0 pmol/L、17.2 U/mL,卵巢癌术后组为 49.2 pmol/L、18.4 U/mL。HE4 对卵巢癌诊断的最佳界值为 115.7 pmol/L,灵敏度为 94.4%,特异性为 96.9%,ROC 曲线下面积为 0.984;CA125 的诊断灵敏度为 83.3%,特异性为 75.4%,ROC 曲线下面积为 0.911。**结论** HE4 检测对卵巢癌诊断的临床效能优于 CA125 检测,可单独用于卵巢癌的辅助诊断。

【关键词】 卵巢癌; 人附睾蛋白 4; 糖类抗原 125

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.18.018 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)18-2541-02

Investigation on the application value of human sapiens epididymis specific protein 4 and cancer antigen 125 in the diagnosis for ovarian cancer QIU XIAO-ming[△], CHEN Tian-bin, CHEN Jing, CHEN Yuan-yuan (Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fujian, Fuzhou 350005, China)

【Abstract】 Objective To investigate the application value of human sapiens epididymis specific protein 4 (HE4) and carbohydrate antigen 125(CA125) in the diagnosis of ovarian cancer. **Methods** The serum levels of HE4 and CA125 in 574 adnexal mass patients or post-operation patients were detected by automatic electrochemical luminescence immunity analyzer of Roche Cobase 601. According to clinical and pathological diagnosis, the 574 female patients were divided into three groups, 18 patients in ovarian cancer group, 12 patients accepted ovarian cancer operation in post-operation group, 544 patients with benign tumor in benign disease group. The differences on the levels of HE4 and CA125 in the three groups were compared, and the performances of HE4 and CA125 in the diagnosis of ovarian cancer were determined by the receiver operating characteristic(ROC) curve. **Results** The median levels of HE4 and CA125 in the ovarian cancer group, benign disease group and post-operation group were 262.0 pmol/L and 373.3 U/mL, 48.0 pmol/L and 17.2 U/mL, 49.2 pmol/L and 18.4 U/mL respectively. The upper limit of normal for HE4 in diagnosing for ovarian cancer was 115.7 pmol/L, and the sensitivity was 94.4%, the specificity was 96.94%, the area under the ROC curve was 0.984. The sensitivity, specificity and area under the ROC curve of CA125 were 83.3%, 75.4% and 0.911 respectively. **Conclusion** The detection of HE4 is superior to the detection of CA125, and could be used in the assist diagnosis of ovarian cancer separately.

【Key words】 Ovarian cancer; human sapiens epididymis specific protein 4; carbohydrate antigen 125

卵巢癌是一种常见的妇科生殖器官恶性肿瘤,病死率极高。一直以来糖类抗原 125(CA125)被广泛应用于卵巢癌的诊断、疗效观察和病情监测,但是由于其假阳性率高、特异性差,对卵巢癌的诊断效能有限。人附睾蛋白 4(HE4)是胰蛋白酶抑制剂属性的乳清酸性蛋白,当处于成熟糖基化形式时其相对分子质量为 $(20\sim 25)\times 10^5$ ^[1-3]。HE4 在呼吸道和生殖器官组织上皮中呈低表达,但在卵巢癌组织中呈高表达^[4]。有文献报道超过 80% 的卵巢上皮癌患者的血清中发现 HE4 升高^[5-6],因此,HE4 可作为卵巢癌血清肿瘤标志物。本研究通过测定卵巢癌患者、卵巢癌手术后患者及妇科生殖器官良性肿瘤患者的血清 HE4 及 CA125 水平,探讨 HE4 在卵巢癌的诊断、治疗、预后观察中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2012 年 1 月至 2013 年 10 月收治的疑似妇科生殖器官肿瘤患者 574 例为研究对象,年龄 15~85 岁,中位数为 42 岁。其中卵巢癌患者 18 例(卵巢癌组),年

龄 22~72 岁,中位数为 57 岁;卵巢癌术后复查 12 例(卵巢癌术后组),年龄 26~67 岁,中位数为 45 岁;其他良性肿瘤及非肿瘤性疾病患者 544 例(良性组)年龄 15~85 岁,中位数为 40 岁。

1.2 方法 所有患者均采空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,用罗氏 Cobase 601 全自动电化学发光免疫分析仪测定 HE4 和 CA125 水平,试剂、校准品和质控品均为罗氏原装配套产品。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件对数据进行统计处理,结果以中位数表示。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验数据是否符合正态分布,不符合正态分布的数据,组间比较采用非参数检验(独立样本 Kruskal-Wallis 检验), $P<0.05$ 表示比较差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 正态分布检验 经 Kolmogorov-Smirnov 检验,HE4 和 CA125 在人群中呈非正态分布($P<0.05$)。

2.2 三组患者两项指标比较 卵巢癌组患者血清 HE4 和 CA125 水平中位数 (262.0 pmol/L, 373.3 U/mL) 均明显高于良性组 (48.0 pmol/L, 17.2 U/mL) 和卵巢癌术后组 (49.2 pmol/L, 18.4 U/mL), 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 良性组与卵巢癌术后组比较差异无统计意义 ($P > 0.05$)。

2.3 HE4 水平的趋势 在所有受试人群中, HE4 水平在 50 岁以后有升高趋势。见图 1。

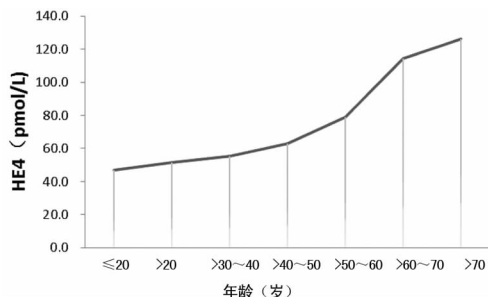


图 1 HE4 水平的趋势图

2.4 两项指标的 ROC 曲线分析 结合组织病理学诊断, 对 574 例患者的 HE4、CA125 水平进行 ROC 曲线分析, 得到 HE4 及 CA125 曲线下面积分别为 0.984 和 0.911。HE4 对于诊断卵巢癌的最佳临界值为 115.7 pmol/L, 灵敏度为 94.4%, 特异性为 96.9%。CA125 对于诊断卵巢癌的临界值为 122.25 U/mL, 灵敏度为 77.8%, 特异性为 92.3%, 若以正常参考值上限 35 U/mL 作为界值, 灵敏度为 83.3%, 特异性为 75.4%。

3 讨论

卵巢癌是妇科肿瘤中病死率居首位的恶性肿瘤, 其症状表现与是否存在附件包块有关, 然而, 由于大多数附件包块是良性的, 因此将卵巢癌从附件包块中筛选出来或在术前评估患者患恶性肿瘤的风险, 对治疗方案的制定至关重要^[7]。目前临床上常用的卵巢肿瘤标志物为 CA125, 由于 CA125 在其他疾病中也可升高^[8], 因此对卵巢癌的鉴别作用不佳。HE4 是一项新的卵巢癌特异性肿瘤标志物, 国内少部分实验室已开展此项检测项目, 但其正常参考值范围尚无统一标准。罗氏诊断公司 HE4 电化学发光检测试剂盒说明书提供的参考值为西班牙和德国两家实验室获得的健康妇女 HE4 水平, HE4 ≤ 140 pmol/L 为正常值范围。

CA125 和 HE4 的联合检测, 可用于女性卵巢癌风险评估^[9]。本研究结果显示, 卵巢癌患者血清 HE4 和 CA125 浓度中位数分别为 262.0 pmol/L 和 373.3 U/mL, 均明显高于良性组和卵巢癌术后组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 良性组与卵巢癌复发组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。故 HE4 和 CA125 均可作为卵巢癌的辅助诊断以及术后监测肿瘤是否切除完全或有无复发的指标。对于卵巢癌的诊断, HE4 在 ROC 曲线下的面积、诊断灵敏度和特异性都优于 CA125。诊断界值设定为 115.7 pmol/L 时, HE4 对卵巢癌诊断的灵敏度为 94.4%, 特异性为 96.9%, 单一指标即可达到很好的辅助诊断效果, 联合检测的意义更多地体现在风险评估上。本研究所得的诊断界值 115.7 pmol/L 低于试剂盒提供正常上限值 140 pmol/L, 笔者分析这可能是由于种族差异及仪器差异引起的, 提示每个实验室应建立适用于各实验室的正常参考值范围和医学决定值水平。本研究中 HE4 检测对诊断卵巢癌的特异性与 Moore 等^[10]报道的数据相近, 但是灵敏度却明显高于该报道, 这可能是由于该报道以 140 pmol/L 为正常上限值作为

阳性判别依据造成的。本研究所得恶性卵巢癌组和良性组 HE4 水平均值与陈斌鸿等^[11]报道的数据相近, 这也反映了 HE4 水平在人群中分布的相似性。本研究结果显示, 女性在 50 岁以后 HE4 水平有升高趋势, 提示 HE4 水平可能与女性绝经年龄有关。

综上所述, 血清 HE4 检测在恶性卵巢癌辅助诊断中具有良好的应用效能。HE4 检测可以单独用于卵巢癌的诊断或治疗监测, 也可以与 CA125 检测联合用于卵巢癌的风险评估, 但每个实验室应当建立适合各实验室的正常参考值范围。

参考文献

- [1] Israeli O, Goldring-Aviram A, Rienstein S, et al. In silico chromosomal clustering of genes displaying altered expression pattern in ovarian cancer[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2005, 160(1): 35-42.
- [2] Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumor marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissue and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms[J]. Oncogene, 2002, 21(17): 2768-2773.
- [3] Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal protein[J]. Rew Report, 1998, 3(2): 86-95.
- [4] Drapkin R, Von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4(HE4) is a secreted glycoprotein that is over expressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas[J]. Cancer Res, 2005, 65(6): 2162-2169.
- [5] 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.
- [6] Moore RG, Brown AK, Miller MC, 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.
- [7] Montagnana M, Danese E, Giudici S, et al. HE4 in ovarian cancer: from discovery to clinical application[J]. Adv Clin Chem, 2001, 55(1): 1-20.
- [8] Bast RC Jr, Brewer M, Zou C, et al. Prevention and early detection of ovarian cancer: mission impossible[J]. Recent Results Cancer Res, 2007, 174(6): 91-100.
- [9] 董作亮, 杜雪, 李江, 等. 血清人附睾分泌蛋白 4 和卵巢恶性肿瘤风险值在上皮性卵巢癌的诊断和风险评估中的应用价值[J]. 中国慢性病预防与控制, 2013, 21(4): 400-442.
- [10] Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass[J]. Gynecol oncol, 2009, 112(1): 40-46.
- [11] 陈斌鸿, 李彩霞, 伍启康, 等. 人附睾蛋白 4 在卵巢癌诊断中的临床效能评价[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(12): 1514-1515.