

重庆地区 853 名健康女性血清人附睾蛋白 4 水平分布^{*}

刘 怡¹, 李 骄², 景 戌¹, 张青云^{3△} (1. 重庆医药高等专科学校, 重庆 401331; 2. 西南林业大学, 昆明 650224; 3. 北京大学肿瘤医院, 北京 100142)

【摘要】 目的 探讨重庆地区不同年龄段健康体检女性血清人附睾蛋白 4(HE4)的水平分布,为验证本地区的女性血清 HE4 水平参考区间提供参考。**方法** 选取 2013 年 1~12 月在重庆某三甲医院进行健康体检的健康女性 853 名,分为 6 组:20~29 岁组、30~39 岁组、40~49 岁组、50~59 岁组、60~69 岁组、≥70 岁组,检测、比较各年龄组 HE4 水平。**结果** 20~29 岁组、30~39 岁组、40~49 岁组、50~59 岁组间 HE4 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);将她们合并为<60 岁组后,与 60~69 岁组及≥70 岁组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);以 $\bar{x}\pm 2s$ 为参考上限,参考区间分别为:60 岁以下 HE4<60.83 pmol/L,60~69 岁 HE4<84.51 pmol/L,70 岁及以上 HE4<93.79 pmol/L。**结论** 重庆地区女性血清 HE4 水平受年龄因素影响,建议按照 60 岁以下、60~69 岁、70 岁及以上分别建立女性血清 HE4 水平的参考区间。

【关键词】 重庆地区; 健康女性; 参考区间; 人附睾蛋白 4

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.23.009 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)23-3254-02

Investigation on distribution of the serum human epididymis protein 4 levels in 853 healthy women in Chongqing^{*}

LIU Yi¹, LI Jiao², JING Xu¹, ZHANG Qing-yun^{3△} (1. Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China; 2. Southwest Forestry University, Kunming 650224, China; 3. Beijing Cancer Hospital, Beijing 100142, China)

【Abstract】 Objective To investigate the distribution of serum human epididymis protein 4(HE4) levels in healthy women of different age groups and areas of Chongqing, and provide reference to evaluate the local reference range of serum HE4 level of healthy women in Chongqing. **Methods** A total of 853 healthy women, conducted physical examination in a grade A hospital from Jan. to Dec. 2013, were enrolled in this study and divided into 6 groups, including 20—29 years old group, 30—39 years old group, 40—49 years old group, 50—59 years old group, 60—69 years old group and ≥70 years old group. The serum HE4 levels were detected by chemiluminescence method and analyzed among these age groups. **Results** There was no significant differences of serum HE4 levels among 20—29 years old, 30—39 years old, 40—49 years old, and 50—59 years old group($P>0.05$). However, significant difference of serum HE4 levels was observed among <60 years old, 60—69 years old and ≥70 years old group($P<0.05$). Using $\bar{x}\pm 2s$ as reference range limits, the reference range of serum HE4 in <60 years old group, 60—69 years old group and ≥70 years old group was <60.83 pmol/L, <84.51 pmol/L and <93.79 pmol/L, respectively. **Conclusion** Age could be an influencing factor of the serum HE4 level in women of Chongqing. The reference range of serum HE4 should be established separately for <60 years old group, 60—69 years old group and ≥70 years old group.

【Key words】 Chongqing; healthy women; reference range; human epididymis protein 4

卵巢肿瘤在女性生殖系统肿瘤中发病率居第三位,而病死率居第一位。由于目前尚无成熟的早期诊断方法,70%患者确诊时已属晚期,因此卵巢肿瘤的早期诊断一直是非常具有意义的课题。多种相关的卵巢肿瘤标志物已进入临床应用,如癌抗原(CA)125、19-9、72-4,癌胚抗原(CEA)等,其中 CA125 被认为是相关性、与诊断意义最高的卵巢肿瘤标志物,常用作卵巢癌的辅助诊断及复发监测^[1-3]。但由于 CA125 在一些妇科良性疾病如子宫内膜异位、卵巢囊肿等以及其他系统的恶性疾病也可出现增高,导致其特异性不高;而只有 50%的 I 期卵巢癌和 80%的上皮性卵巢癌出现 CA125 的增高,因此其敏感性也不高。所以临床上需要更加敏感而特异的标志物来协助诊断或进行早期筛查。人附睾蛋白 4(HE4)是一种分泌性糖蛋白,在人体中是低水平的表达,但在卵巢癌组织和患者血清中均高度

表达。作为肿瘤标记物,HE4 对于卵巢癌的检测具有最高的灵敏度,尤其在无症状性早期,联合 CA125,HE4 在 95%特异性上具有最高 76.4%的灵敏度^[4-5]。另外,在子宫内膜癌早期,HE4 要比 CA125 更敏感^[6-7]。因此 HE4 可作为良好的妇科肿瘤筛查指标用于健康女性体检^[8-9]。本研究检测了 853 名健康体检女性的血清 HE4 水平,探讨了重庆地区不同年龄段健康女性的 HE4 水平的分布情况,旨在为本地参考区间的建立提供资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象来自于 2013 年 1~12 月在重庆某三甲医院进行健康体检的健康女性 853 名,根据检查确定均无良性或恶性妇科疾病,无恶性肿瘤以及其他内科疾病,年龄 21~83 岁。将研究对象按年龄段分为 6 组:20~29 岁组、30~

^{*} 基金项目:重庆市卫生局医学科研项目(2012-2-023)。

作者简介:刘怡,女,硕士,讲师,主要从事临床检验诊断学研究。△ 通讯作者,E-mail:zhqy_208@163.com。

39 岁组、40~49 岁组、50~59 岁组、60~69 岁组、≥70 岁组。所有对象均采清晨空腹静脉全血 4 mL,置于未加抗凝剂的试管中,室温下静置 1 h,3 000 r/min 离心 5 min 后取上清液。

1.2 仪器与试剂 罗氏 Cobas e601 电化学发光免疫分析仪, HE4 检测试剂盒(电化学发光法),标准品和质控品均由罗氏诊断产品有限公司提供。

1.3 方法 采用电化学发光方法检测,定标与质控严格按照仪器操作程序(SOP)执行,检测操作严格遵照说明书。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析和 SNK-Q 检验;以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清 HE4 水平分布 853 名健康体检女性的血清 HE4 水平在 20~29 岁组、30~39 岁组、40~49 岁组、50~59 岁组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);将她们合并为 <60 岁组后,平均水平为 (40.75 ± 10.04) pmol/L,与 60~69 岁组比较差异有统计学意义($t=2.578, P=0.006$);同样 <60 岁组与 ≥70 岁组比较差异有统计学意义($t=2.809, P=0.002$)。重庆地区健康体检女性血清 HE4 不同年龄组别的平均水平及分布情况,见表 1。

表 1 不同年龄健康体检女性血清 HE4 水平 (pmol/L)				
年龄(岁)	n	血清 HE4 水平($\bar{x} \pm s$)	中位值	95 百分位数
20~29	127	39.14±7.31	37.15	46.01
30~39	172	40.23±9.51	39.35	48.91
40~49	153	41.08±10.57	40.71	50.21
50~59	191	41.13±11.06	41.21	51.09
60~69	120	52.57±15.97	49.71	67.87
≥70	90	61.11±16.34	56.63	76.49

2.2 重庆地区女性血清 HE4 水平的参考区间 根据统计结果,以 $\bar{x} \pm 2s$ 为参考上限,重庆地区健康女性血清 HE4 水平参考区间应考虑分为 3 组:<60 岁组 HE4<60.83 pmol/L,60~69 岁组 HE4<84.51 pmol/L,≥70 岁组 HE4<93.79 pmol/L。

3 讨 论

近年来在基因分析和组织化学分析中已发现许多可能与卵巢癌相关的新的标志物,如 HE4、附膜蛋白(MUC1)、卵巢上皮性癌的间皮素(Mesothelin)等,其中 HE4 表达上调在卵巢癌中最常见,且在早、晚期患者中 mRNA 和蛋白的表达均上调^[10]。研究表明,HE4 的表达独立于 CA125 的表达,两者的联合检测将较单独检测获得更多的信息,同时可利用 CA125 和 HE4 的检测值建立卵巢癌风险预测模型(ROMA)用于评估患病风险。因此,对 HE4 水平分布所展开的调查对参考区间设置具有重要意义,并可成为多指标联合评估的基础。2012 年罗氏诊断的 HE4 定量检测在中国上市,同时开展了大样本研究,以评估 HE4 在不同疾患者群的水平分布,确定人群的 HE4 参考区间。但文献表明,HE4 的参考区间会因种族和地域的差异而出现差别,欧美人群参考区间明显高于亚洲人群(美国小于 150 pmol/L,韩国小于 33.2 pmol/L)。中国不同地区也可能存在差异,因此试剂盒说明书亦强调每个实验室要建

立自己的参考区间。

本文对重庆地区 853 名健康女性进行了 HE4 水平分布调查,发现年龄是影响 HE4 参考区间的因素,根据统计分析结果,20~29、30~39、40~49、50~59 岁组间血清 HE4 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);因此将她们合并为 <60 岁组,其平均水平为 (40.75 ± 10.04) pmol/L,与 60~69 岁组及 ≥70 岁组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。因此,建议在重庆地区按照 60 岁以下、60~69 岁、70 岁及以上分别建立女性血清 HE4 水平的参考区间,以 $\bar{x} \pm 2s$ 为参考上限,参考区间分别为:<60 岁组 HE4<60.83 pmol/L,60~69 岁组 HE4<84.51 pmol/L,≥70 岁组 HE4<93.79 pmol/L。考虑本研究只涉及重庆一家医疗机构,人群数量仅 853 名,所得结果仅供参考。

综上所述,卵巢癌的早期诊断是改善患者预后的关键,作为新的相关标志物,HE4 有很好的推广前景,扩大样本及增加采样机构,有助于进一步了解重庆地区健康女性的血清 HE4 分布情况。

参考文献

[1] 罗兵,董秋萍,李涛,等. HE4、CA125、CA72-4、CA153、CA19-9、CYFRA21-1、TSH 在妇科肿瘤诊断中的评价[J]. 安徽医科大学学报,2012,47(1):71-74.

[2] 邹洁洁. CA125、CA15-3 及 CA19-9 联检对卵巢癌诊断的价值[J]. 放射免疫学杂志,2013,26(6):831-832.

[3] 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肿鉴别诊断中的临床应用[J]. 现代肿瘤医学,2013,21(2):389-392.

[4] 罗兆芹,赵冰冰,张玮,等. 血清 HE4 浓度测定对卵巢恶性肿瘤的诊断价值[J]. 肿瘤防治研究,2012,39(3):312-317.

[5] 林莺莺,陈燕,胡敏华,等. 血清 HE4 与卵巢癌临床诊断的相关性研究——附 69 例 CA125 比对分析[J]. 现代免疫学,2013,33(1):66-70.

[6] 刘倩,郭健. HE4 和 CA125 监测老年卵巢癌转归的价值[J]. 标记免疫分析与临床,2011,18(6):374-379.

[7] 贾晓娟,韩军,文倩,等. 血清 CA125 和 HE4 在不同分期的卵巢癌中的表达[J]. 中国卫生检验杂志,2012,22(12):2931-2932.

[8] Park Y, Kim Y, Lee EY, et al. Reference ranges for HE4 and CA125 in a large Asian population by automated assays and diagnostic performances for ovarian cancer[J]. Int J Cancer, 2012, 130(5):1136-1144.

[9] 杨静静,黄猛,杨佳锦,等. 健康女性血清 HE4 和 CA125 水平及 ROMA 值的调查[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(16):2129-2130.

[10] 张琼,余娟平,徐伟文. HE4 在早期卵巢癌诊断中的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志,2013,5(1):44-48.