

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 08. 017

人附睾蛋白 4 和糖类抗原 19-9 联合检测在卵巢癌 临床诊断与病理分型中的应用价值*

方友琴¹, 方友华², 林开健¹, 陈 艳^{3△}

(1. 重庆市万州区人民医院妇产科 404100; 2. 重庆市第五人民医院呼吸科 400062;
3. 重庆市万州区人民医院护理部 404100)

摘 要:目的 探讨人附睾蛋白 4(HE4)和糖类抗原 19-9(CA19-9)联合检测在卵巢癌临床诊断和病理分型中应用价值。**方法** 选取 2015 年 9 月至 2017 年 2 月万州区人民医院妇产科诊治的 64 例卵巢癌患者为受试对象,并以同期就诊的 64 例卵巢良性肿瘤患者为对照人群,利用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测患者血清 CA19-9 和 HE4 的水平,以 ROC 曲线评价其诊断价值,并对不同病理分型患者 CA19-9 和 HE4 水平进行比较。**结果** CA19-9 最佳诊断临界值为 37.9 U/L;血清 CA19-9 $\geq$ 37.9 U/L 预测卵巢癌阳性的特异度为 88.16%,灵敏度为 76.59%;HE4 最佳诊断临界值为 55.74 pmol/L;血清 HE4 $\geq$ 55.74 pmol/L 指示卵巢癌阳性的特异度为 90.64%,灵敏度为 82.91%;良性卵巢肿瘤患者 CA19-9 与 HE4 水平明显低于卵巢癌患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);CA19-9 与 HE4 联合检测诊断卵巢癌的特异度与单独检测比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但灵敏度明显高于单独检测($P<0.05$);卵巢上皮型肿瘤患者 CA19-9 和 HE4 水平较卵巢非上皮型肿瘤者高($P<0.05$);此外,黏液型、透明细胞肿瘤、子宫内膜样肿瘤和移行细胞肿瘤的卵巢癌患者 CA19-9 和 HE4 水平均显著低于浆液型卵巢癌患者($P<0.05$)。**结论** 联合检测血清 CA19-9 与 HE4 可提高卵巢癌临床诊断灵敏度,且对肿瘤病理分型具有积极的辅助指导作用。

关键词:卵巢癌; 糖类抗原 19-9; 人附睾蛋白 4; 病理分型

中图法分类号:R711.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)08-1108-04

Clinical value of combined detection of human epididymal protein 4 and carbohydrate antigen 19-9 in clinical diagnosis and pathological typing of ovarian cancer*

FANG Youqin¹, FANG Youhua², LIN Kaijian¹, CHEN Yan^{3△}

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Wanzhou People's Hospital of Chongqing, Chongqing 404100, China; 2. Department of Respiratory, the Fifth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400062, China; 3. Department of Nursing, Wanzhou People's Hospital of Chongqing, Chongqing 404100, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of combined detection of human epididymal protein 4 (HE4) and carbohydrate antigen 19-9(CA19-9) in clinical diagnosis and pathological typing of ovarian cancer. **Methods** The 64 cases of ovarian cancer from September 2015 to February 2017 in our hospital were selected as the subjects, and 64 patients with ovarian benign tumor were enrolled as the control group. The serum levels of CA19-9 and HE4 were determined by enzyme linked immunosorbent assay(ELISA). The diagnostic value was evaluated by ROC curve, and the contents of CA19-9 and HE4 in different pathological types were compared. **Results** The best diagnostic critical value of CA19-9 was 37.9 U/L. The positive prediction of ovarian cancer specificity was 88.16% and the sensitivity was 76.59% when the level of serum CA19-9 more than 37.9 U/L; The best diagnostic critical value of HE4 was 55.74 pmol/L. The positive prediction of ovarian cancer specificity was 90.64% and the sensitivity was 82.91% when the level of serum HE4 more than 55.74 pmol/L; The levels of CA19-9 and HE4 in patients with benign ovarian tumors were significantly lower than those in patients with ovarian cancer($P<0.05$). The specificity of combined detection of CA19-9 and HE4 in diagnosis of ovarian cancer was not statistically significant as compared with that of individual detection($P>0.05$), but the sensitivity was higher than that of individual detection($P<0.05$). The content of CA19-9 and

* 基金项目:重庆市万州区科委项目(WZStc-042017064)。

作者简介:方友琴,女,副主任医师,主要从事卵巢癌方面的临床诊断研究。△ 通信作者,E-mail:454260070@qq.com。

HE4 in epithelial ovarian tumor patients were higher than non-epithelial tumors($P<0.05$). In addition, The levels of CA19-9 and HE4 in mucinous type, clear cell tumor, endometrioid tumor and transitional cell tumor in patients with ovarian cancer were significantly lower than those in serous ovarian cancer ($P<0.05$).
Conclusion The combined detection of serum CA19-9 and HE4 can significantly improve the sensitivity of clinical diagnosis of ovarian cancer, and has a positive auxiliary guiding role in pathological classification of tumor.

Key words: ovarian cancer; carbohydrate antigen 19-9; human epididymal protein 4; pathological classification

卵巢癌是临床上女性生殖系统常见的恶性肿瘤,其早期临床症状并不显著,绝大多数患者确诊时已属晚期,错过了最佳的治疗时机^[1]。因此,如何早期发现与诊断卵巢癌是提高卵巢癌防治效果的关键。糖类抗原 19-9(CA19-9)是一类低聚糖类抗原,在胰腺癌、胃癌、肺癌等多种恶性肿瘤患者的血清中均能表达,但在健康人血清中的表达量普遍较低,是临床上应用较为广泛的一类肿瘤标志物^[2-3]。人附睾蛋白 4(HE4)是一种具有免疫保护作用的蛋白酶抑制剂,已有研究显示约 80%以上卵巢癌患者 HE4 水平均可呈现显著升高^[4]。本研究以万州区人民医院诊治的 64 例卵巢癌患者为受试对象,探讨血清 CA19-9 与 HE4 联合检测诊断卵巢癌的临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 9 月至 2017 年 2 月万州区人民医院妇产科诊治的 64 例卵巢癌患者为受试对象,年龄 28~61 岁,平均(48.76±7.32)岁;依据国际妇产科联盟(FIGO)分期标准^[5]:Ⅲ期 48 例,Ⅳ期 16 例;病理分型:上皮型恶性肿瘤 53 例(黏液型 16 例,浆液型 28 例,透明细胞肿瘤 4 例,子宫内膜样肿瘤 3 例,移行细胞肿瘤 2 例),非上皮型恶性肿瘤 11 例。所有患者均经病理学检查确诊,且 CT 或 MRI 检测均未发现淋巴结转移等;肝肾功能、心电图检查及骨髓功能未发现明显异常,Karnofsky 功能状态评分均大于 80 分。同时,选择同期住院治疗的 64 例良性卵巢肿瘤患者为对照组,年龄 27~64 岁,平均(47.24±6.88)岁。两组患者在年龄、民族、经济状况、基础疾病等方面的比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 所有受试对象均采集清晨空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min,4 ℃离心 20 min,置于一 80 ℃冰箱中保存备用。运用抗原或抗体固相化的方式,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)分别检测 CA19-9 和 HE4 水平,ELISA 试剂盒均购于上海恒远生物科技有限公司,检测仪器为美国 Bio-Rad Model 580 酶标仪。具体操作均按照试剂盒说明书由专业检验技术人员操作完成,并严格依据测定流程的每个环节予以质量控制。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本的 Student-*t* 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验进行比较;鉴别诊断价值通过受试者工作特征(ROC)曲线分析;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CA19-9 与 HE4 在卵巢癌临床诊断中的价值分析 ROC 曲线分析结果显示,CA19-9 曲线下面积为 0.716,最佳诊断临界值为 37.9 U/L;血清 CA19-9≥37.9 U/L 预测卵巢癌阳性的特异度为 88.16%,灵敏度为 76.59%;HE4 曲线下面积为 0.906,最佳诊断临界值为 55.74 pmol/L。血清 HE4≥55.74 pmol/L 指示卵巢癌阳性的特异度为 90.64%,灵敏度为 82.91%。

2.2 卵巢癌与良性肿瘤患者 CA19-9 与 HE4 水平比较 良性卵巢肿瘤患者 CA19-9 与 HE4 水平明显低于卵巢癌患者,差异均有统计学意义($P<0.05$),而且卵巢癌患者上述两项指标的水平高于最佳诊断临界值,见表 1。

表 1 两组患者血清 CA19-9 与 HE4 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	CA19-9(U/L)	HE4(pmol/L)
卵巢癌组	64	46.51±6.51	87.63±8.95
良性卵巢肿瘤组	64	17.28±2.89	39.13±5.84
<i>t</i>		11.241	16.142
<i>P</i>		<0.01	<0.01

2.3 CA19-9 联合 HE4 检测鉴别诊断卵巢癌的价值分析 ROC 曲线分析结果显示,CA19-9 联合 HE4 检测鉴别诊断卵巢癌的特异度为 90.89%,与两项指标单独检测结果比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);而联合检测的灵敏度为 89.88%,明显高于两项指标单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2、图 1。

2.4 不同病理分型卵巢患者 CA19-9 与 HE4 水平比较 卵巢上皮型恶性肿瘤患者 CA19-9 和 HE4 水平均明显高于卵巢非上皮型恶性肿瘤患者,差异有统计学意义($P<0.05$);黏液型、透明细胞肿瘤、子宫内膜样肿瘤和移行细胞肿瘤的卵巢癌患者 CA19-9 和 HE4 水平均显著低于浆液型卵巢癌患者,差异均有统

计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 CA19-9 联合 HE4 检测鉴别诊断卵巢癌的价值分析(%)

检测方法	特异度	灵敏度
CA19-9	88.16	76.59
HE4	90.64	82.91
CA19-9+HE4	90.89	89.88
χ^2	0.508	5.251
P	0.673	0.044

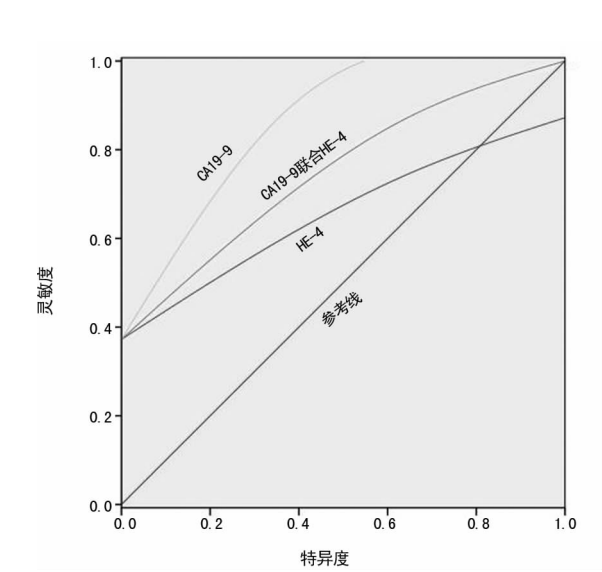


图 1 诊断 ROC 曲线图

表 3 不同病理分型卵巢癌患者 CA19-9 与 HE4 水平比较(±s)

病理分型	<i>n</i>	CA19-9(U/L)	HE4(pmol/L)
卵巢上皮型恶性肿瘤	53	49.83±7.46*	92.81±9.11*
浆液型	16	57.40±8.16	113.56±10.12
黏液型	28	45.64±7.11△	89.16±8.85△
透明细胞肿瘤	4	44.29±8.03△	88.94±9.01△
子宫内膜样肿瘤	3	46.01±4.18△	87.22±8.74△
移行细胞肿瘤	2	49.94±5.92△	90.28±5.19△
卵巢非上皮型恶性肿瘤	11	43.94±6.06	82.93±7.82

注:与卵巢上皮型非恶性肿瘤比较,* $P<0.05$;与浆液型比较,△ $P<0.05$

3 讨 论

流行病学调查显示,卵巢癌的发病率仅次于宫颈癌,高居女性生殖系统肿瘤的第二位,但卵巢癌的病死率却占各类妇科恶性肿瘤的首位,对妇女健康造成严重危害^[6]。由于卵巢的解剖位置、内分泌功能和发育过程均较为复杂,因此,早期临床症状并不典型,确诊时多数患者已扩散至子宫、附件、大网膜及盆腔其他脏器。卵巢癌的早期诊疗难度高、检出率低的问题一直备受学界关注,也是研究的重点^[7-8]。近年来,血清肿瘤标志物具有操作简单、经济实用和创伤小等优

点,在卵巢癌临床鉴别诊断、预后判断等方面发挥的作用愈发显著^[9]。CA19-9 是一类糖类抗原,具有反映肿瘤存在的化学物质,在胃癌、肺癌、肝癌、前列腺癌肿瘤组织中 CA19-9 水平显著升高,而在正常组织或胚胎组织中 CA19-9 通常难以检测或水平极低,是一种可以辅助诊断恶性肿瘤,进行临床鉴别诊断及预后判定的传统血清肿瘤标志物^[10]。有研究发现,CA19-9 在部分女性生殖系统中的水平也能够出现一定程度的增高,其阳性表达率可达 40%左右,但灵敏度和特异度并不高,单独检测难以满足临床诊断卵巢癌的需求^[11]。HE4 被认为是一类新型的血清肿瘤标志物,在健康人体或癌旁组织水平较低或不表达,而在卵巢癌组织中水平可显著升高,并且高达 80%以上的卵巢癌患者均出现 HE4 高度表达,提示 HE4 亦可能是一种潜在的卵巢癌血清肿瘤标志物,具有较高的组织特异性^[12-13]。本研究结果显示,卵巢癌患者 CA19-9、HE4 水平均明显高于良性卵巢肿瘤患者,表明两项指标可能均与卵巢癌的发生、发展密切相关,而且 HE4 的诊断灵敏度和特异度均略高于传统血清肿瘤标志物 CA19-9。重要的是,研究结果还发现,CA19-9 与 HE4 联合检测虽然并不能提高卵巢癌检出的特异度,却显著提高了诊断的灵敏度,这对临床进一步利用其他方式早期确诊卵巢癌具有良好的指导价值。CA19-9 与 HE4 两者均为血清肿瘤标志物,但可相互补充,相辅相成,在卵巢癌诊断中的联合应用,亦能够降低假阴性检出率,尤其是在早期卵巢癌与良性卵巢肿瘤的鉴别诊断中,两者联合检测,可有效提高诊断的准确性。

有研究发现,HE4、CA19-9 与卵巢癌的病理类型具有一定关联性。国外也有报道证实,通过对 HE4 与 CA125 的水平测定,可有效鉴别卵巢癌与非卵巢癌患者,从而提高临床诊断卵巢癌的能力^[14]。本研究结果发现,卵巢上皮型恶性肿瘤患者 CA19-9 和 HE4 水平均明显高于卵巢非上皮型恶性肿瘤患者,而且黏液型、透明细胞肿瘤、子宫内膜样肿瘤和移行细胞肿瘤卵巢癌患者两项指标水平均显著低于浆液型卵巢癌患者。该结果提示,通过对卵巢恶性肿瘤患者血清 CA19-9 和 HE4 水平进行检测,可为卵巢癌肿瘤病理分型提供一定的参考。笔者分析其原因可能是由于 HE4 作为一种蛋白酶抑制剂,该基因能够编码的蛋白相对分子质量相对较低,而糖化后成熟的 HE4 蛋白含有 2 个结构域单肽,相对分子质量达到(20~25)×10³,显著增高,一方面表现为在多种肿瘤细胞中呈现高表达,另一方面则在一定程度上反映卵巢癌疾病严重程度或肿瘤的恶性程度^[15]。而且,实践结果发现,倘若单独将 CA19-9 或 HE4 作为卵巢肿瘤鉴别诊断的血清标志物均有各自局限性,联合检测的方式则可显著提高诊断灵敏度,对病理分型也有一定临床指导

意义。

综上所述,联合检测血清 CA19-9 与 HE4 可显著提高卵巢癌临床诊断灵敏度,且对肿瘤病理分型具有积极的辅助指导作用。然而,由于纳入研究的对象数量有限,观察周期较短,尚未获得健康人群的肿瘤标志物测定结果,故研究的结论仍有一定局限性,亟待后续多中心临床试验加以论证。

参考文献

[1] JACOBS I J,MENON U,RYAN A,et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial[J]. Lancet,2016,387(122):945-956.

[2] ZHANG J Y,HUANG T,ZHANG F,et al. Prognostic role of serum carbohydrate antigen 19-9 levels in patients with resectable hepatocellular carcinoma[J]. Tumor Biology,2015,36(4):2257-2261.

[3] SIMMONS A R,CLARKE C H,BADGWELL D B,et al. Validation of a biomarker panel and longitudinal biomarker performance for early detection of ovarian cancer[J]. Int J Gynecol Cancer,2016,26(6):1070-1077.

[4] FUJIWARA H,SUZUKI M,TAKESHIMA N,et al. Evaluation of human epididymis protein 4(HE4) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm(ROMA) as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women[J]. Tumour Biol, 2015, 36 (2): 1045-1053.

[5] DI RENZO G C,CONRY J A,BLAKE J A,et al. International federation of gynecology and obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals[J]. Int J Gynecol Obstet,2015,131(3):219-225.

[6] TAVANI A,GALLUS S,LA VECCHIA C,et al. Physical activity and risk of ovarian cancer: An Italian case-control study[J]. Int J Cancer,2001,91(3):407-411.

[7] BARRETT C L,DEBOEVER C,JEPSEN K A,et al. Systematic transcriptome analysis reveals tumor-specific isoforms for ovarian cancer diagnosis and therapy[J]. Proc

Natl Acad Sci U S A,2015,112(23):E3050-E3057.

[8] EBELL M H,CULP M B,RADKE T J. A systematic review of symptoms for the diagnosis of ovarian cancer[J]. Am J Prev Med,2016,50(3):384-394.

[9] SOLETORMOS G,DUFFY M J,ABU HASSAN S O,et al. Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer updated guidelines from the European group on tumor markers[J]. Int J Gynecol Cancer,2016,26(1):43-51.

[10] CHO H Y,KIM K,JEON Y T,et al. CA19-9 elevation in ovarian mature cystic teratoma: Discrimination from ovarian cancer-CA19-9 level in teratoma[J]. Med Sci Monit, 2013,19(7):230-235.

[11] NAKAGAWA N,KODA H,NITTA N,et al. Reactivity of CA19-9 and CA125 in histological subtypes of epithelial ovarian tumors and ovarian endometriosis [J]. Acta Med Okayama,2015,69(4):227-235.

[12] NASSIR M,GUAN J,LUKETINA H,et al. The role of HE4 for prediction of recurrence in epithelial ovarian cancer patients-results from the OVCAD study [J]. Tumor Biol,2016,37(3):3009-3016.

[13] KARLSEN M A,HØGDALL E V,CHRISTENSEN I J, et al. A novel diagnostic index combining HE4, CA125 and age May improve triage of women with suspected ovarian cancer — An international multicenter study in women with an ovarian mass[J]. Gynecol Oncol, 2015, 138(3):640-646.

[14] STIEKEMA A,BOLDINGH Q,KORSE C M,et al. Serum human epididymal protein 4(HE4) as biomarker for the differentiation between epithelial ovarian cancer and ovarian metastases of gastrointestinal origin[J]. Gynecol Oncol,2015,136(3):562-566.

[15] GISLEFOSS R E,LANGSETH H,BOLSTAD N,et al. HE4 as an early detection biomarker of epithelial ovarian cancer investigations in prediagnostic specimens from the Janus serumbank[J]. Int J Gynecol Cancer,2015,25(9):1608-1615.

(收稿日期:2017-09-13 修回日期:2017-11-23)

(上接第 1107 页)

[8] 蒋宗明,吴秀娟,仲俊峰,等. 左西孟旦用于 CPB 心脏手术后患者低心排综合症的疗效[J]. 中华麻醉学杂志, 2015,35(1):123-124.

[9] 滕晏丰,巫旋钦,陈庚,等. 比较左西孟旦与多巴胺在严重心脏瓣膜病合并心房颤动患者中的应用效果[J]. 中国循证心血管医学杂志,2016,8(8):961-964.

[10] 陈述,姚倩,王宗社,等. 左西孟旦抗氧化活性及心肌保护作用研究[J]. 西北药学杂志,2015,30(5):596-599.

[11] 周晔,周啸,万久贺,等. 静脉注射左西孟旦治疗心脏手术

后急性心功能衰竭[J]. 河北医药,2012,34(24):3741-3742.

[12] 陈祖君,裴锋博,吴慧,等. 左西孟旦对重症冠状动脉旁路移植患者术后血流动力学的影响[J]. 中华胸心血管外科杂志,2015,31(5):297-299.

[13] 李政. 左西孟旦在体外循环心脏手术中的心肌保护作用[D]. 合肥:安徽医科大学,2013.

(收稿日期:2017-07-20 修回日期:2017-10-05)