

## 血清人附睾蛋白4联合CA125检测 在卵巢癌诊断中的应用\*

闫先侠<sup>1</sup>, 孙 晓<sup>2</sup>, 张 华<sup>2</sup>, 牛爱军<sup>2</sup>

(1. 山东省精神卫生中心检验科, 济南 250014; 2. 济南军区总医院实验诊断科, 济南 250031)

**摘要:**目的 探讨血清 HE4 及 CA125 在卵巢良恶性肿瘤诊断及鉴别诊断中的临床应用价值。方法 采用电化学发光免疫法对 49 例卵巢癌患者、55 例卵巢良性肿瘤患者及 60 例正常对照者血清 HE4 及 CA125 水平进行了检测。结果 卵巢癌组血清 HE4 及 CA125 水平显著高于良性病变组及正常对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 良性病变组与正常对照组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); HE4 的 ROC 曲线下面积 (0.935) 要大于 CA125 (0.913), 根据 ROC 曲线确定最佳诊断界值, HE4 诊断卵巢癌的灵敏度 (89.8%) 及特异度 (89.9%) 均高于 CA125 (85.7%, 86.2%); HE4 联合 CA125 的灵敏度及特异度分别为 95.2% 和 84.6%。结论 HE4 可作为诊断卵巢癌的血清特异标志物, 其对卵巢癌的诊断价值要优于 CA125; 联合 CA125 可进一步提高卵巢良恶性肿瘤的鉴别诊断率。

**关键词:**人附睾蛋白4; CA125; 卵巢癌

中图分类号: R737.31; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2015)01-134-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.01.040

卵巢癌是妇科常见且死亡率较高的恶性肿瘤之一, 其发病率仅次于宫体癌及宫颈癌, 在女性生殖系统肿瘤中居第3位<sup>[1]</sup>。卵巢癌患者早期症状不明显, 发病隐匿且进展迅速, 约70%~80%的卵巢癌患者确诊时已处于晚期, 其5年生存率仅为30%~40%<sup>[2]</sup>, 而早期卵巢癌患者的存活率可达80%左右<sup>[3]</sup>, 因此如何提高卵巢癌的早期诊断率, 及时治疗是降低患者死亡率的关键。人附睾蛋白4 (human epididymis protein 4, HE4) 是近年来发现的卵巢癌血清标志物, 众多文献报道表明<sup>[4,5]</sup>, HE4 在卵巢癌的早期诊断方面比 CA125 更具优势, 而且 HE4 联合 CA125 检测可进一步提高卵巢良、恶性肿瘤的鉴别诊断率。本研究通过检测血清 HE4 及 CA125 水平, 以探讨其在卵巢良恶性肿瘤诊断及鉴别诊断中的临床应用价值。

### 1 材料与方法

#### 1.1 标本来源

1.1.1 卵巢癌患者组: 选取2013年2月~2014年1月在济南军区总医院妇科住院治疗的卵巢癌患者49例, 所有患者均经术后明确的病理(卵巢癌目前尚无明确的诊断标准, 只有依靠病理诊断确诊, 卵巢良性肿瘤亦是如此)诊断确诊, 其中浆液性腺癌34例, 黏液性腺癌5例, 透明细胞癌4例, 子宫内膜样腺癌3例, 移行细胞癌3例, 年龄42~73岁, 平均年龄  $54.8 \pm 12.1$  岁。

1.1.2 卵巢良性肿瘤患者组: 55例, 患者均为同期在济南军区总医院妇科住院治疗患者, 术后经病

理诊断为卵巢良性肿瘤, 其中浆液性囊腺瘤29例, 黏液性囊腺瘤12例, 纤维瘤8例, 成熟性畸胎瘤6例, 年龄38~70岁, 平均年龄  $52.3 \pm 11.8$  岁。

1.1.3 正常对照组: 选取同期在济南军区总医院体检中心女性健康体检者60例作为对照组, 肝、肾功能正常, 无心、肝、肺及胃等重要脏器疾患, 无家族肿瘤史。年龄39~71岁, 平均年龄  $50.4 \pm 10.9$  岁, 对照组与两组患者组在年龄方面差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

1.2 标本采集和处理 所有患者于入院后第2天清晨空腹静脉采血5 ml, 3 000 r/min 离心10 min, 即时分离血清-70℃冻存待测。

1.3 仪器与方法 采用电化学发光免疫法测定血清 HE4 及 CA125 水平, 测定仪器为罗氏 Cobas E601 电化学发光分析仪, 测定试剂为罗氏原装配套试剂。

1.4 统计学分析 血清 HE4 及 CA125 水平为非正态分布, 采用中位数及四分位间距表示总体水平, 同一指标两组间比较采用 wilcoxon 秩和检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验; 同时绘制受试者工作曲线 (ROC 曲线)。统计采用 SPSS17.0 软件进行分析。

### 2 结果

2.1 三组人群血清 HE4 及 CA125 水平比较 结果见表1。卵巢癌组血清 HE4 及 CA125 水平显著高于良性病变组及正常对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 良性病变组与正常对照组间比较差异

\* 作者简介: 闫先侠 (1971-), 女, 硕士学历, 副主任技师, 主要从事临床检验工作, 研究方向为肿瘤及精神疾病的实验室诊断, Tel: 13869192349, E-mail: yxx663@163.com。

通讯作者: 牛爱军, E-mail: naj90@sina.com。

无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 各组人群血清 HE4 及 CA125 水平比较

组别	n	HE4(pmol/L)		CA125(U/ml)	
		中位数	四分位数间距	中位数	四分位数间距
卵巢癌组	49	268.4	100.1~986.5	42.9	28.4~102.7
良性病变组	55	49.7	43.9~59.8	12.3	9.1~17.1
正常对照组	60	48.0	41.8~56.7	11.9	8.4~16.0

2.2 ROC 曲线分析 由于良性病变组与正常对照组间血清 HE4 及 CA125 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),将良性组与正常对照组合为一组,根据诊断试验的灵敏度及特异度来绘制 HE4 及 CA125 的 ROC 曲线,并对诊断试验的效能进行评价,见图1。HE4 及 CA125 的 ROC 曲线下面积及 95%置信区间见表2。

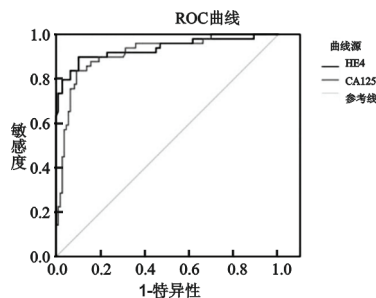


图1 HE4 及 CA125 诊断卵巢癌的 ROC 曲线

表2 HE4 及 CA125 曲线下面积及置信区间比较

诊断试验	曲线下面积	标准误	P 值	95%置信区间
HE4	0.935	0.26	0.000	0.884~0.985
CA125	0.913	0.25	0.000	0.864~0.963

2.3 HE4 和 CA125 对卵巢癌诊断灵敏度和特异度比较 选择 ROC 曲线上尽量靠近左上方即 Youden 指数最大的切点为最佳截断点,HE4 诊断卵巢癌的最大 Youden 指数(0.797)对应的截断点为 69.46 pmol/L,以此为诊断界值,HE4 诊断卵巢癌的灵敏度为 89.8%,特异度为 89.9%;CA125 最大 Youden 指数(0.719)对应的截断点为 21.23 U/ml,CA125 诊断卵巢癌的灵敏度为 85.7%,特异度为 86.2%。HE4 对卵巢癌诊断灵敏度及特异度均高于 CA125。HE4 联合 CA125 的灵敏度及特异度分别为 95.2%和 84.6%,联合检测的灵敏度要高于单一检测灵敏度。

3 讨论 人附睾蛋白 4(HE4)又称乳清酸性蛋白(WFDC2),是一种分子量为 25kD 的分泌蛋白,其基因的 cDNA 最早由 Kirchhoff 等<sup>[6]</sup>于 1991 年首先从附睾的上皮远端分离出来,在包括输卵管上皮、宫颈内腺、前庭大腺及子宫内膜腺体等女性生殖系统上皮,以及男性生殖系统的附睾和输精管中

高度表达,在近端气管上皮、腮腺、乳腺导管、结肠上皮及肾中亦有较高表达,在卵巢组织、胃肠组织、肌肉组织、肝、脾、淋巴、脑、造血系统及神经组织中不表达。相关研究<sup>[5,7]</sup>显示,HE4 在正常人及卵巢良性疾病病人中表达水平非常低,但在卵巢癌患者的癌组织及血清中都会出现高表达。

CA125 又称 MUC16 蛋白,是由 MUC16 基因编码的一种高分子量跨膜糖蛋白,Bast 等<sup>[8]</sup>于 1981 年首先发现以卵巢浆液性囊腺癌细胞株 OVCA433 抗原产生的单克隆抗体 OC125 可以识别卵巢癌的 CA125 抗原,从而用于卵巢癌的诊断,并长期以来被作为公认的卵巢癌诊断和病情监测的首选肿瘤标志物,但其诊断卵巢癌的敏感度和特异度仍存在一定不足<sup>[9]</sup>,并易受到月经周期及其他一些妇科良性疾病如子宫腺肌病、内膜异位症、炎症等影响,出现假阳性或假阴性<sup>[10]</sup>。

本研究采用电化学发光法对 49 例卵巢癌患者、55 例卵巢良性肿瘤患者及 60 例正常对照者血清 HE4 及 CA125 水平进行了检测,结果显示,卵巢癌组血清 HE4 及 CA125 中位数水平均显著高于良性肿瘤组及正常对照组( $P<0.01$ ),良性肿瘤组与正常对照组间无显著性差异( $P>0.05$ ),表明 HE4 在卵巢癌组织中高表达,但在卵巢良性肿瘤组织及正常组织中为低表达,HE4 可作为诊断卵巢癌的血清特异标志物。Lu 等<sup>[7]</sup>研究表明 HE4 可影响表皮生长因子受体蛋白激酶信号通路,从而促进肿瘤细胞的黏附、迁徙及肿瘤生长。通过 ROC 曲线分析显示,HE4 曲线下的面积(0.935)要大于 CA125(0.913),表明 HE4 对卵巢癌的诊断价值要优于 CA125,通过对曲线进行诊断试验效能评价,得到 HE4 和 CA125 对卵巢癌的诊断界值分别为 69.46 pmol/L 和 21.23 U/ml,以此作为鉴别卵巢良恶性肿瘤的界点,HE4 诊断卵巢癌的灵敏度(89.8%)及特异度(89.9%)亦均高于 CA125(85.7%,86.2%),与 Holcomb 等<sup>[11]</sup>及 Li 等<sup>[12]</sup>报道一致,证实 HE4 在鉴别卵巢良恶性肿瘤时比 CA125 更为准确,其在诊断卵巢癌及判断复发等方面更具优势。本文研究结果亦显示,HE4 联合 CA125 检测时灵敏度可提高至 95.2%,从而弥补卵巢癌诊断中单一血清学指标的不足,进一步提高卵巢良恶性肿瘤的鉴别诊断率。但由于本研究样本量较少,未对 HE4 与卵巢癌不同临床分期,尤其是在早期以及不同组织类型肿瘤的相关性进行深入研究,血清 HE4 作为卵巢癌早期筛查血清标志物、最佳诊断界值的确立以及其与卵巢癌预后、复发等关系仍需大样本进一步研究探讨。

参考文献:

- [1] 曹王丽,宋佳希,李芳秋.单克隆抗体靶向治疗卵巢癌研究进展[J].医学研究生学报,2013,26(5):536-540.  
Cao WL,Song JX,Li FQ. Monoclonal antibody-based targeted therapy for ovarian cancer [J]. J Med Postgra,2013,26(5):536-540.
- [2] 王莹,续薇.血清人附睾分泌蛋白4联合CA125检测对卵巢癌的诊断价值[J].中国实验诊断学,2013,17(11):2079-2081.  
Wang Y,Xu W. Clinical diagnosis value of serum human epididymis protein 4 with carbohydrate antigen 125 in ovarian cancer[J]. Chin J Lab Diagn,2013,17(11):2079-2081.
- [3] 武建国.卵巢癌的生物标志物[J].临床检验杂志,2012,30(2):84-88.  
Wu JG. Biological marker of ovarian cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science,2012,30(2):84-88.
- [4] Zheng H,Gao YN. Serum HE4 as a useful biomarker in discriminating ovarian cancer from benign pelvic disease[J]. Int J Gynecol Cancer,2012,22(6):1000-1005.
- [5] 郑虹,高雨农,高维娇,等.卵巢上皮癌患者血清中人附睾蛋白4的水平及其与预后的相关性[J].中华肿瘤杂志,2013,35(6):445-449.  
Zheng H,Gao YN,Gao WJ, et al. Expression of serum human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer and its correlation with prognosis[J]. Chin J Oncol,2013,35(6):445-449.
- [6] Kirchhoff C,Habben I,Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors [J]. Biol Reprod,1991,45(2):350-357.
- [7] Lu R, Sun X, Xiao R, et al. Human epididymis protein 4(HE4) plays a key role in ovarian cancer cell adhesion and motility [J]. Biochem Biophys Res Commun,2012,419(2):274-280.
- [8] Bast RC,Feeney M,Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma [J]. J Clin Invest,1981,68(5):1331-1337.
- [9] Hogdall EV, Christensen L, Kjaer SK, et al. CA125 expression pattern, prognosis and correlation with serum CA125 in ovarian tumor patients. From The Danish "MALOVA" Ovarian Cancer Study [J]. Gynecol Oncol,2007,104(3):508-515.
- [10] 陈璐,孙敬,陈琛.人附睾蛋白在卵巢癌诊断中的应用[J].医学研究生学报,2013,26(8):836-838.  
Chen L,Sun J,Chen C. Application of human epididymis protein 4 in the diagnosis for ovarian cancer [J]. J Med Postgra,2013,26(8):836-838.
- [11] Holcomb K,Vucetic Z,Miller MC, et al. Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women [J]. Am J Obstet Gynecol,2011,205(4):358.e1-6.
- [12] Li F,Tie R,Chang K, et al. Dose risk for ovarian malignancy algorithm excel human epididymis protein 4 and CA125 in predicting epithelial ovarian cancer: A meta-analysis [J]. BMC cancer,2012(12):258.

收稿日期:2014-04-21

修回日期:2014-10-21

(上接 133 页)

尽管很少有研究揭示 SSc 患者血浆 D-dimer 浓度的变化规律,但是它与 SSc 的相关性是一个值得深入研究的话题<sup>[9]</sup>,尤其是在不同类型 SSc 以及不同严重程度肺动脉高压之间,高浓度的 D-dimer 反映机体处于一种高凝状态,最终导致病人血栓性疾病的发生,因此需严密监测,但其具体发生机制仍需进一步的研究。

#### 参考文献:

- [1] Kahaleh MB. Vascular involvement in systemic sclerosis(SSc)[J]. Clin Exp Rheumatol,2004,22(3 Suppl 33):S19-23.
- [2] Ames PR,Lupoli S,Alves J, et al. The coagulation/fibrinolysis balance in systemic sclerosis:evidence for a haematological stress syndrome[J]. Br J Rheumatol,1997,36(10):1045-1050.
- [3] Cerinic MM,Valentini G,Sorano GG, et al. Blood coagulation,fibrinolysis,and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis [J]. Semin Arthritis Rheum,2003,32(5):285-295.
- [4] Maeda M,Kachi H,Mori S. Plasma levels of molecular markers of blood coagulation and fibrinolysis in progressive systemic sclerosis (PSS) [J]. J Dermatol Sci,1996,11(3):223-227.
- [5] Prisco D,Antonucci E,Marcucci R, et al. D-dimer in the year 2000:current data and new perspectives[J]. Ann Ital Med Int,2000,15(4):267-272.
- [6] Subcommittee for scleroderma criteria of the American rheumatism association diagnostic and therapeutic criteria committee. Preliminary criteria for the classification of sclerosis (scleroderma) [J]. Arthritis Rheum,1980,23(5):581-590.
- [7] Arkel YS,Paidas MJ,Ku DH. The use of coagulation activation markers(soluble fibrin polymer,TpP,prothrombin fragment 1,2,thrombin-antithrombin,and D-dimer) in the assessment of hypercoagulability in patients with inherited and acquired prothrombotic disorders[J]. Blood Coagul Fibrinolysis,2002,13(3):199-205.
- [8] Stegnar M,Vene N,Bozic M. Do haemostasis activation markers that predict cardiovascular disease exist? [J]. Pathophysiol Haemost Thromb,2003,33(5/6):302-308.
- [9] Halevy D,Radhakrishnan J,Markowitz G, et al. Thrombotic microangiopathies[J]. Crit Care Clin,2002,18(2):309-320,vi.

收稿日期:2014-08-05

修回日期:2014-09-02