

子宫内膜癌患者 BMI 与血清 HE4, CA125 联合检测的诊断价值*

李玲^a, 罗雅文^a, 何霞^a, 羊建^a, 文勃^b

(雅安市人民医院 a. 检验科; b. 呼吸儿科, 四川雅安 625000)

摘要:目的 评价身体质量指数(body mass index, BMI)与人附睾分泌蛋白(human epididymis protein 4, HE4)、糖类抗原 125(carbohydrate antigen, CA125)联合检测在子宫内膜癌诊断中的价值。方法 选择 2016 年 3 月~2017 年 6 月住院拟行手术治疗子宫内膜癌患者 81 例, 子宫内膜良性病变患者 70 例; 采集所有研究对象的身高、体重资料, 计算 BMI; 采用电化学发光法检测血清 HE4 和 CA125 含量水平, 并对结果进行分析。结果 子宫内膜癌组患者血清 HE4 ($Z=-17.613$), CA125 ($Z=-5.327$) 含量水平, 以及 BMI ($t=2.264$) 较子宫内膜良性病变组明显升高, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$); 子宫内膜癌组肥胖率(49.4%)高于内膜良性病变组(30.0%) ($\chi^2=5.859, P=0.015$); 在 BMI $<28.0 \text{ kg/m}^2$ 和 BMI $\geq 28.0 \text{ kg/m}^2$ 水平子宫内膜癌组 HE4 含量均高于内膜良性病变组 ($Z=-8.026, -12.154$, 均 $P<0.05$), 而 CA125 仅在 BMI $<28.0 \text{ kg/m}^2$ 时子宫内膜癌组高于内膜良性病变组 ($Z=-7.178, P<0.05$); ROC 曲线分析显示, HE4, CA125 和 BMI 单独检测的曲线下面积分别为 0.795, 0.692 和 0.648; 而三项联合检测的曲线下面积最大, 为 0.841。三项联合检测的敏感度和特异度分别为 0.75, 0.79, Youden 指数为 0.54; 均优于各指标单项检测时的诊断效能。结论 BMI 与血清 HE4, CA125 联合诊断子宫内膜癌效能优于单项检测。

关键词:子宫内膜癌; 人附睾蛋白 4; 糖类抗原 125; 身体质量指数; 诊断价值

中图分类号: R737.33; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2018)05-091-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.05.024

Diagnostic Value of Combined Detection of Body Mass Index and Serum HE4, CA125 in Patients with Endometrial Carcinoma

LI Ling^a, LUO Ya-wen^a, HE Xia^a, YANG Jian^a, WEN Bo^b

(a. Department of Laboratory Medicine;

b. Department of Respiratory Pediatrics, Ya'an People's Hospital, Sichuan Ya'an 625000, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the value of combination detection of BMI and HE4, CA125 in the diagnosis of endometrial carcinoma. **Methods** 81 patients with endometrial cancer and 70 patients with endometrial benign lesion were enrolled in this study. The height and weight of all the patients were collected, then the BMI of all the patients were accounted. The levels of CA125 and HE4 were detected by electrochemiluminescence, and the results were analyzed. **Results** The level of HE4 ($Z=-17.613$), CA125 ($Z=-5.327$) and BMI ($t=2.264$) in the patients with endometrial cancer group were significantly increased comparing to endometrium benign lesion group (all $P<0.05$). The obesity rate of endometrial carcinoma group (49.4%) was significantly higher than that of endometrial benign lesion group ($\chi^2=5.859, P=0.015$). Further subgroup analysis according to BMI (BMI $<28.0 \text{ kg/m}^2$ versus BMI $\geq 28.0 \text{ kg/m}^2$) revealed significant differences between endometrial cancer group and endometrial benign lesion group for HE4 levels ($Z=-8.026, -12.154$, all $P<0.05$), while serum CA-125 levels were significantly different only in BMI $<28.0 \text{ kg/m}^2$ ($Z=-7.178, P<0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of HE4, CA125 and BMI was 0.795, 0.692 and 0.648 respectively, while the AUC of combination detection of HE4, CA125 and BMI was the largest, which was 0.841. The sensitivity and specificity of combination detection were 0.75 and 0.79, and the Youden index was 0.54, which was better than the diagnostic efficiency of the single item test. **Conclusion**

The combination detection of BMI and HE4, CA125 in diagnosis of endometrial carcinoma is superior to single detection.

Keywords: endometrial carcinoma; HE4; CA125; BMI; diagnostic value

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是女性生殖系统常见的三大恶性肿瘤之一, 约占女性生殖系统恶性肿瘤的 20%~30%, 发病率为妇科恶性肿瘤的第二位^[1]。随着生活水平的提高, 肥胖人口增多, 子宫内膜癌的发病率在世界范围内呈上升

趋势, 每年估计约有 32 万例新增病例^[2], 已经引起人们的高度重视。在诊断子宫内膜癌方面, 缺乏敏感且特异的肿瘤标志物。目前临床常用于子宫内膜癌诊断和监测的肿瘤标志物是人附睾分泌蛋白 4(human epididymis protein 4, HE4)和糖类抗原

* 作者简介: 李玲(1981—), 女, 大学本科, 主管技师, 主要从事临床免疫学检验与研究, E-mail: huamaomao5678@126.com。

通讯作者: 文勃(1980—), 男, 大学本科, 副主任医师, E-mail: wenboliling@163.com。

125(carbohydrate antigen, CA125)^[3,4]。很多研究已证实肥胖是子宫内膜癌发生发展的危险因素之一;而身体质量指数(body mass index, BMI)是一种公认的评定肥胖程度的方法^[5]。本研究拟对子宫内膜癌患者 BMI 与 CA125, HE4 的关系进行研究,探讨 BMI 与血清 HE4, CA125 联合检测对子宫内膜癌的诊断价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2016 年 3 月~2017 年 6 月来雅安市人民医院拟行手术治疗的良、恶性子宫内膜病变患者 151 例;子宫内膜病变的诊断以术后石蜡切片病理报告为金标准。其中子宫内膜癌患者 81 例,年龄 44~71 岁,包括浆液性乳头状腺癌 5 例,透明细胞癌 3 例,子宫内膜样腺癌 63 例,混合型腺癌 10 例。子宫内膜良性病变患者 70 例,年龄 36~66 岁,包括子宫黏膜下平滑肌瘤 20 例,子宫内膜息肉 30 例,更年期功能失调性子宫出血 12 例,子宫内膜增生过长 8 例。两组患者年龄差异无统计学意义。对所有研究对象进行身高、体重资料采集,并按 $BMI = \text{体重} / \text{身高}^2$ 计算 BMI^[5]。内膜良性病变组与子宫内膜癌组研究对象之间一般资料无明显差异($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 试剂与仪器 检测血清 HE4, CA125 的试剂及试剂配套的校准品均购于罗氏公司(Roche 公司,瑞士),检测血清 HE4, CA125 的仪器为罗氏电化学发光免疫分析仪 e 601(Roche 公司,瑞士)。

1.3 方法 所有研究对象均于清晨空腹抽取静脉

血 3.0~5.0 ml,置于 37℃ 孵育箱孵育至血液凝集完全后 3 500r/min 离心 5 min,用于检测。采用罗氏 e601 电化学发光免疫分析仪检测血清 HE4, CA125 含量水平;检测前依照操作规程完成每日维护及室内质控,质控在控后再检测样本并记录检测的实验数据。

1.4 统计学分析 采用 SPSS20.0 软件进行统计分析。若定量资料呈正态分布,采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。若定量资料呈偏态分布,采用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]来表示,两独立样本比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验。百分比的比较采用卡方检验。应用受试者工作特征曲线(ROC)评价 BMI, 血清 HE4, CA125 单项及联合检测诊断子宫内膜癌,采用 SPSS 软件绘制 ROC 曲线;以能获得最大 Youden 指数[(敏感度+特异度)-1]的检测值为最佳阈值(cut off 值),并计算各指标单项和联合检测的诊断效能。所有假设检验均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象血清 HE4, CA125 水平的比较

见表 1。经 K-S 检验,子宫内膜癌组患者血清 HE4, CA125 浓度水平呈偏态分布,所以采用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]来描述;经非参数 Mann-Whitney U 检验发现,子宫内膜癌组血清 HE4, CA125 水平较内膜良性病变组明显升高,差异有统计学意义($P = 0.000$)。

表 1 两组研究对象血清 HE4 与 CA125 水平的比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

项 目	内膜良性病变组($n=70$)	子宫内膜癌组($n=81$)	Z	P
HE4(pmol/L)	56.43(46.80, 66.82)	81.56(70.79, 179.54)	-17.613	0.000
CA125(U/ml)	13.04(9.46, 19.91)	20.50(11.02, 35.25)	-5.327	0.000

2.2 两组研究对象 BMI 的比较 见表 2。经 K-S 检验,两组研究对象的 BMI 呈正态分布,所以采用($\bar{x} \pm s$)来描述。子宫内膜癌组 BMI 为 $28.7 \pm 3.2 \text{ kg/m}^2$,较子宫内膜良性病变组($25.1 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$)明显增高($t = 2.264$, $P = 0.025$)。根据 2013

年我国出台的成人体重判定的 BMI 分级^[5],将各组研究对象 BMI $\geq 28.0 \text{ kg/m}^2$ 判为肥胖,将 BMI $< 28.0 \text{ kg/m}^2$ 判为不肥胖,子宫内膜癌组肥胖率(49.4%)高于子宫内膜良性病变组(30.0%),差异有统计学意义($\chi^2 = 5.859$, $P = 0.015$)。

表 2 不同 BMI 水平各组研究对象血清 HE4, CA125 的含量水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组 别	项 目	n	内膜良性病变组	n	子宫内膜癌组	Z	P
BMI $< 28.0 \text{ kg/m}^2$	HE4(pmol/L)	49	43.18(36.23, 56.52)	39	73.84(61.81, 82.06)	-8.026	0.000
	CA125(U/ml)		15.66(10.15, 20.91)		23.21(15.16, 37.18)	-7.178	0.000
BMI $\geq 28.0 \text{ kg/m}^2$	HE4(pmol/L)	21	61.13(51.98, 67.47)	42	121.21(71.84, 225.33)	-12.154	0.000
	CA125(U/ml)		12.79(9.62, 20.26)		14.66(10.14, 22.15)	-1.457	0.153

2.3 不同 BMI 水平各组研究对象血清 HE4, CA125 水平比较 根据 2013 年我国出台的成人

体重判定的 BMI 分级^[5],以是否肥胖为要求,将各组研究对象分为 BMI<28.0 kg/m² 和 BMI≥28.0 kg/m² 两个亚组。采用非参数 Mann-Whitney U 检验统计分析发现,HE4 在 BMI<28.0 kg/m² 和 BMI≥28.0 kg/m² 两个水平子宫内膜癌组较内膜良性病变组都有显著升高 (P<0.05);而 CA125 仅在 BMI<28.0 Kg/m² 水平子宫内膜癌组较内膜良性病变组有显著升高,差异有统计学意义 (P=0.000)。结果如表 2 所示。

2.4 血清 HE4,CA125 和 BMI 单项、联合检测诊断子宫内膜癌的 ROC 曲线分析 见图 1。采用

SPSS 软件绘制 HE4,CA125 和 BMI 单独及联合检测诊断子宫内膜癌的 ROC 曲线,HE4,CA125 和 BMI 单独检测的曲线下面积分别为 0.795,0.692 和 0.648;而三项联合检测的曲线下面积最大,为 0.841。

HE4,CA125 和 BMI 单独检测时,HE4 诊断子宫内膜癌的敏感度和特异度分别为 0.75,0.70,Youden 指数为 0.45,其诊断效能优于 CA125 和 BMI。三项联合检测的敏感度和特异度分别为 0.75,0.79,Youden 指数为 0.54;均优于各指标单项检测时的诊断效能。结果见表 3。

表 3 血清 HE4,CA125 和 BMI 单项及联合检测对子宫内膜癌诊断效能比较

项 目	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	Youden 指数
HE4	0.75	0.70	0.72	0.74	0.45
CA125	0.68	0.66	0.66	0.67	0.34
BMI	0.63	0.60	0.61	0.62	0.23
HE4+CA125+BMI	0.75	0.79	0.78	0.76	0.54

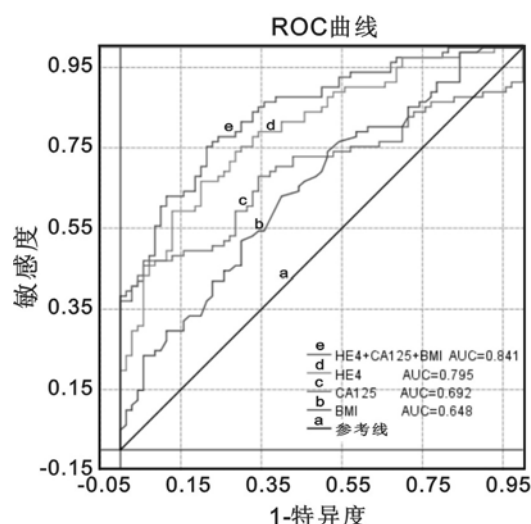


图 1 血清 HE4,CA125 和 BMI 单项及联合检测诊断子宫内膜癌的 ROC 曲线

3 讨论 子宫内膜癌是发生于子宫内膜的一组上皮性的恶性肿瘤,是女性生殖道三大恶性肿瘤之一,多发于中老年女性。近年来,子宫内膜癌的发病率呈逐年上升趋势,严重威胁女性的健康,甚至生命。目前,子宫内膜癌的诊断主要依靠诊断性刮宫取病变组织病理活检来确定,但诊断性刮宫是盲目性操作,对一些小的或位于宫角的病灶,可能会出现漏诊,并且诊断刮宫为有创检查,又会对患者造成身心伤害,不适用于常规体检和筛查^[6]。而血清肿瘤标志物的检测可以早期发现、辅助诊断及鉴别诊断子宫内膜病变的性质,评价子宫内膜癌的治疗效果并监测肿瘤的复发;具有创伤小、操作方便等优点,成为目前临床研究的热点和方向。

CA125 是目前对子宫内膜癌诊断和监测的主

要肿瘤标志物,在晚期子宫内膜癌及有子宫外转移的子宫内膜癌患者血清中表达较高,但在部分妇科炎症、子宫内膜异位症等良性病变中也出现升高^[7,8]。因此,CA125 特异性不高,其水平升高也不能单独作为诊断子宫内膜癌的指标,但 CA125 在临床上对子宫内膜癌的筛查与诊断中仍起着重要的参考作用。HE4 是近年发现的一种新的肿瘤标志物,属于乳清酸性 4-二硫化中心蛋白家族,最早发现于人附睾上皮细胞中,随后在呼吸道上皮、乳腺上皮、生殖道上皮、肾脏远曲小管、结肠黏膜等均有表达,但在正常组织及良性肿瘤中含量极低。近年来研究表明^[9,10],子宫内膜癌患者血清中 HE4 的表达水平较健康人群明显升高,提示 HE4 对子宫内膜癌的诊断具有辅助作用。近年来很多研究显示^[11,12],HE4 对子宫内膜癌的诊断效能优于 CA125。本研究通过检测良、恶性子宫内膜病变患者术前血清 HE4,CA125 水平发现,子宫内膜癌组血清 HE4 和 CA125 水平明显高于内膜良性病变组,这与文献^[7~10]研究报道一致。这提示肿瘤标志物 HE4 和 CA125 对子宫内膜癌的诊断及鉴别诊断有一定临床价值。ROC 曲线分析发现,单项指标检测时,HE4 诊断子宫内膜癌的曲线下面积高于 CA125,提示 HE4 优于 CA125。

肥胖是子宫内膜癌发生发展的危险因素之一,而 BMI 是常用的评估身体肥胖状况的指标^[5]。本研究发现,子宫内膜癌组患者 BMI 较良性病变组明显升高。依照 2013 年我国出台的成人体重判定的 BMI 分级依据,将各组研究对象 BMI≥28.0

kg/m² 判为肥胖,将 BMI<28.0 kg/m² 判为不肥胖;对两组研究对象的肥胖百分率进行比较发现,子宫内膜癌组肥胖率(49.4%)明显高于子宫内膜良性病变组(30.0%)($P=0.015$),这也提示肥胖与子宫内膜癌的发生有密切关系。

对肥胖(BMI \geq 28.0 kg/m²)、不肥胖(BMI<28.0 kg/m²)水平两组研究对象血清 HE4,CA125 的表达水平进行比较发现,在 BMI<28.0 kg/m² 和 BMI \geq 28.0 kg/m² 水平子宫内膜癌组 HE4 含量均高于内膜良性病变组($P<0.05$);而 CA125 仅在 BMI<28.0 kg/m² 水平子宫内膜癌组较子宫内膜良性病变组显著升高($P<0.05$)。ROC 曲线分析发现,BMI 单独检测诊断子宫内膜癌的 AUC 为 0.648;而 BMI 与 HE4,CA125 三项联合检测时的曲线下面积为 0.841,明显高于三项单独检测的 AUC。这表明 HE4,CA125 与 BMI 联合检测诊断子宫内膜癌效能优于单项检测。

综上所述,肥胖与子宫内膜癌的发生有密切关系,而 BMI 与 HE4,CA125 联合检测可提高诊断子宫内膜癌的诊断效能。

参考文献:

- [1] Ahmedin J, Freddie B, Melissa M, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int. J Cancer, 2015, 136(5): E359-E386.
- [3] 邢瑞青, 吴永昌, 陈慧昱, 等. 血清 CA125, HE4 及 ROMA 指数对卵巢癌诊断价值的临床研究[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(6): 37-40, 43.
Xing RQ, Wu YC, Chen HY, et al. Diagnostic value of serum CA125, HE4 and ROMA index in patients with ovarian cancer[J]. J Mod Lab Med, 2016, 31(6): 37-40, 43.
- [4] Zanotti L, Bignotti E, Calza S, et al. Human epididymis protein 4 as a serum marker for diagnosis of endometrial carcinoma and prediction of clinical outcome[J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(12): 2189-2198.
- [5] 中华人民共和国国家卫生与计划生育委员会. WS/TA28-2013 成人体重判定[S]. 北京: 中国标准出版社, 2013.
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. WS/TA28-2013. Adult weight determination[S]. Beijing: China Standard Publishing House, 2013.
- [6] 刘肖英. 宫腔镜下分段诊刮术对子宫内膜癌的诊断价值[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(2): 177-179.
Liu XY. Clinical value of fractional curettage in diagnosis of endometrial cancer under hysteroscopy[J]. Journal of Qiqihar University of Medicine, 2016, 37(2): 177-179.
- [7] Nikolaou M, Kourea HP, Tzelepi V, et al. The prognostic role of preoperative serum CA 125 levels in patients with endometrial carcinoma[J]. J BUON, 2014, 19(1): 198-202.
- [8] Modarres-Gilani M, Vaezi M, Shariat M, et al. The prognostic role of preoperative serum CA125 levels in patients with advanced endometrial carcinoma[J]. Cancer Biomark, 2017, 20(2): 135-141.
- [9] Dewan R, Dewan A, Hare S, et al. Diagnostic performance of serum human epididymis protein 4 in endometrial carcinoma: a pilot study[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(7): XC01-XC05.
- [10] Presl J, Ovesna P, Novotny Z, et al. Importance of preoperative knowledge of the biomarker HE4 in early-stage endometrial cancer regarding surgical management[J]. Anticancer Res, 2017, 37(5): 2697-2702.
- [11] Abbink K, Zusterzeel PL, Geurts-Moesot AJ, et al. HE4 is superior to CA125 in the detection of recurrent disease in high-risk endometrial cancer patients[J]. Tumour Biol, 2018, 40(2): 1010428318757103.
- [12] Chen Y, Ren YL, Li N, et al. Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 and their combination for endometrial cancer diagnosis: a meta-analysis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(10): 1974-1985.