

血清人附睾分泌蛋白 4 检测在卵巢癌诊断中的临床应用

缪亚梅¹, 金梅²

(1. 泰州市溱潼人民医院, 江苏 泰州 225508; 2. 泰州市人民医院, 江苏 泰州 225000)

摘要: [目的] 探讨人附睾分泌蛋白 4(human epididymal protein 4, HE4)在卵巢癌诊断中的价值。[方法] 采用酶联免疫吸附试验和化学发光法检测 48 例卵巢癌患者、33 例卵巢良性肿瘤患者以及 38 例健康体检者血清 HE4 以及糖类抗原 125(CA125)的水平。[结果] 血清 HE4 诊断卵巢癌的 ROC 曲线下面积为 0.921(95%CI:0.887~0.955)。HE4 86.5pmol/L 为阈值时诊断敏感度为 66.7%, 特异性为 84.5%。而血清 CA125 诊断卵巢癌的 ROC 曲线下面积为 0.902(95%CI:0.857~0.947)。CA125 48.2U/ml 为阈值时诊断敏感度为 62.5%, 特异性为 81.7%。HE4 与 CA125 联合检测诊断卵巢癌的 ROC 曲线下面积为 0.947(95%CI:0.914~0.980)。卵巢癌Ⅲ~Ⅳ期患者血清 HE4 水平明显高于Ⅰ~Ⅱ期患者($P<0.001$), 有淋巴结转移患者血清 HE4 水平明显高于无淋巴结转移患者($P<0.001$)。[结论] HE4 可作为卵巢癌诊断的血清学标志物, 且与 CA125 联合检测可提高卵巢癌诊断效率。

关键词: 卵巢癌; 人附睾分泌蛋白 4; 糖类抗原 125

中图分类号: R737.31

文献标识码: A

文章编号: 1004-0242(2013)10-838-03

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2013.10.A016

Clinical Value of Serum Human Epididymal Protein 4 in The Diagnosis of Ovarian Cancer

MIAO Ya-mei¹, JIN Mei²

(1. Qintong People's Hospital of Taizhou City, Taizhou 225508, China;

2. Taizhou City People's Hospital, Taizhou 225000, China)

Abstract: [Purpose] To evaluate the diagnostic value of human epididymal protein 4 (HE4) for ovarian cancer. [Methods] Forty-eight cases with ovarian cancer, 33 cases with benign ovarian tumor and 38 cases of healthy control were enrolled. Serum HE4 and carbohydrate antigen 125 (CA125) level were detected by enzyme-linked immunosorbent assay and chemiluminescence assay. [Results] The area of ROC curve of HE4 for ovarian cancer diagnosis was 0.921(95%CI: 0.887~0.955). The sensitivity was 66.7% and specificity was 84.5% while HE4 cut-off was 86.5pmol/L. The area of ROC curve of CA125 for ovarian cancer diagnosis was 0.902(95%CI: 0.857~0.947). The sensitivity was 62.57% and specificity was 81.7% while CA125 cut-off was 48.2 U/ml. The area of ROC curve of HE4 combined with CA125 for ovarian cancer diagnosis was 0.947 (95%CI:0.914~0.980). Serum HE4 level in patients with stage Ⅲ~Ⅳ or with lymph node metastasis was significantly higher than in stage Ⅰ~Ⅱ or without lymph node metastasis respectively ($P<0.05$). [Conclusion] HE4 might be used as a serum marker in the diagnosis of ovarian cancer. It can improve the efficiency of diagnosis of ovarian cancer when combined with CA125.

Key words: ovarian cancer; human epididymal protein 4; carbohydrate antigen 125; tumor marker

糖类抗原 125(CA125)是目前最常使用的卵巢癌诊断标志物,对卵巢癌的诊断具有重要作用,但仍具有一定的局限性,其敏感度和特异性仍不甚令人满意。研究发现卵巢癌患者血清人附睾分泌蛋白 4(human epididymal protein 4, HE4)水平异常增高^[1-3],

本研究通过检测卵巢癌患者血清 HE4 及 CA125 水平,探讨 HE4 在卵巢癌诊断中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2011 年 4 月至 2012 年 12 月泰州市人民

收稿日期:2013-05-27;修回日期:2013-07-15

通讯作者:金梅, E-mail: tzjinmei@126.com

医院住院患者, 卵巢癌 48 例均经临床及病理确诊, 年龄 43~75 岁, 平均年龄 51.1±10.3 岁。I~II 期 28 例, III~IV 期 20 例; 有淋巴结转移患者 17 例, 无淋巴结转移患者 31 例。卵巢良性肿瘤 33 例, 平均年龄 48.7±8.9 岁。另选取 38 名本院健康体检女性, 平均年龄 49.2±7.5 岁, 均排除器质性疾病。

1.2 检测方法

抽取各组患者治疗前清晨空腹静脉血 3ml, 分离血清, -70℃ 保存, 待检。采用酶联免疫吸附试验定量检测血清 HE4 水平, 试剂盒由瑞典康乃格公司提供, 严格按操作说明书进行; CA125 检测采用美国雅培 i2000 化学发光免疫分析仪及其配套试剂。

1.3 统计学处理

应用 SPSS15.0 软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两样本均数比较采用 t 检验; 率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清 HE4 水平对卵巢癌的诊断价值

卵巢癌组患者血清 HE4 与 CA125 含量明显高于卵巢良性肿瘤组以及健康对照组 (P 均 < 0.05); 卵巢良性肿瘤组血清 HE4 与 CA125 含量高于健康对照组 ($P < 0.05$) (Table 1)。

血清 HE4 诊断卵巢癌的曲线下面积为 0.921 (95%CI: 0.887~0.955)。根据 ROC 曲线选取阈值为 86.5pmol/L, 其诊断敏感度为 66.7%, 特异性为 84.5%。而血清 CA125 诊断卵巢癌曲线下面积为 0.902 (95%CI: 0.857~0.947), 根据 ROC 曲线选取阈值为 48.2 U/ml, 其诊断敏感度为 62.5%, 特异性为 81.7%。

HE4 与 CA125 联合检测诊断卵巢癌的 ROC 曲线下面积为 0.947 (95%CI: 0.914~0.980) (Figure 1)。

HE4 与 CA125 联合检测的阳性预测值比单项指标检测时有所增高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 两者联合检测的阴性预测值比 CA125 单项检测时明显增高 ($P < 0.05$), 但与 HE4 单项检测时比较

无统计学差异 ($P > 0.05$) (Table 2)。

2.2 血清 HE4 水平与卵巢癌分期与淋巴结转移的关系

卵巢癌 III~IV 期患者血清 HE4 水平 (276.3±85.1 pmol/L) 明显高于卵巢癌 I~II 期患者 (122.5±30.3 pmol/L) ($t=7.72, P < 0.001$)。卵巢癌有淋巴结转移患者血清 HE4 水平 (235.7±56.4 pmol/L) 明显高于无淋巴结转移患者 (156.9±43.6 pmol/L) ($t=5.39, P < 0.001$) (Figure 2)。

3 讨 论

HE4 作为新一代的卵巢癌早期诊断血清标志物, 近年来已引起人们的关注。HE4 是一种酸性蛋白, 属于蛋白酶类抑制剂。HE4 基因定位于染色体

Table 1 Comparison of HE4 and CA125 level among various ovarian lesions

Group	N	HE4 (pmol/L)	CA125 (U/ml)
Ovarian cancer	48	182.8±70.5	357.4±122.9
Benign ovarian tumor	33	47.3±16.2*	38.3±17.0*
Healthy control	38	25.5±11.6*#	21.6±7.8*#

*: compared with ovarian cancer, $P < 0.05$;

#: compared with benign ovarian tumor, $P < 0.05$ 。

Table 2 The diagnostic value of serum HE4 and CA125 for ovarian cancer (%)

Index	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
HE4	66.7(32/48)	84.5(60/71)	74.4(32/43)	78.9(60/76)
CA125	62.5(30/48)	81.7(58/71)	69.8(30/43)	76.3(58/76)
HE4+CA125	85.4(41/48)	88.7(63/71)	83.7(41/49)	90.0(63/70)

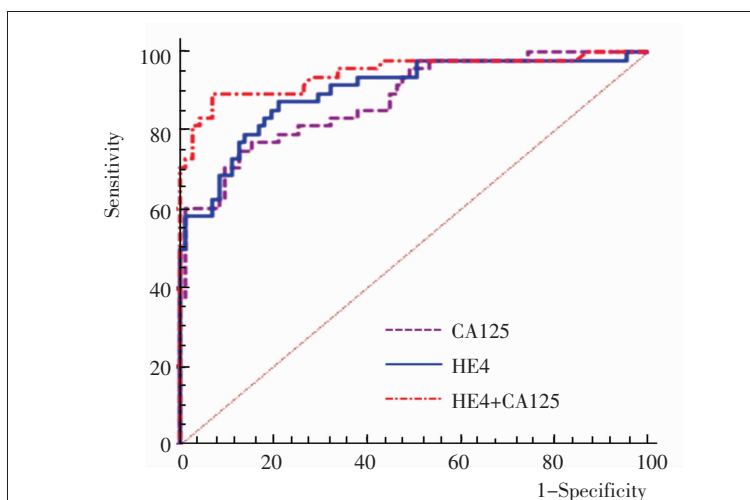
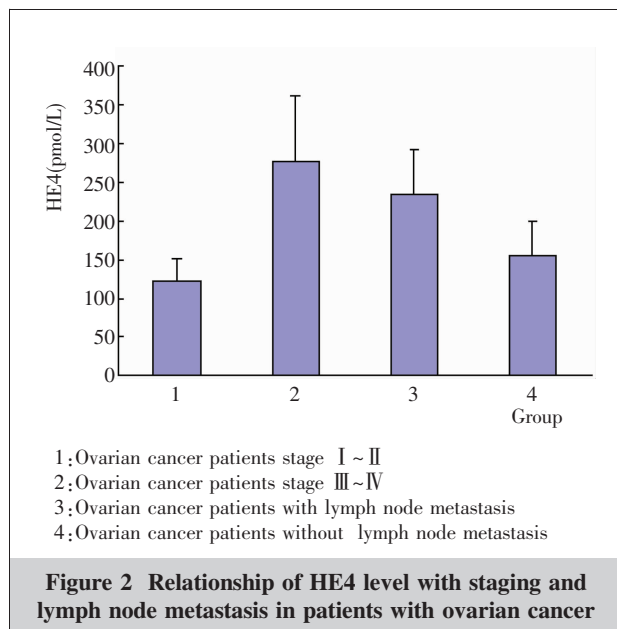


Figure 1 The ROC curve of HE4, CA125 and HE4+CA125 in the diagnosis of ovarian cancer



20q12~13.1 上,全长约 12kB,该基因最早是在人附睾上皮细胞中发现,编码附睾特异性生育相关蛋白 HE4;研究认为其编码的蛋白质是附睾特有的、与精子成熟有关;也可能与天然免疫有关^[4]。HE4 在人体生殖道和近端气管上皮中高表达,而在前列腺、甲状腺、肺和肾脏等组织中低表达。正常卵巢组织不表达或低表达 HE4,而在卵巢癌组织中 HE4 却高表达。研究表明 HE4 可作为临床诊断卵巢癌的新型肿瘤标志物,可作为卵巢癌与妇科良性病变鉴别诊断的良好指标^[5,6]。李子军等^[7]回顾性分析卵巢肿瘤手术患者 70 例,用 ELISA 法检测 70 例卵巢癌和卵巢良性肿瘤患者血清中 HE4 与 CA125 水平,若将 CA125 及 HE4 的阈值定在 37U/ml、71.5pmol/L,则 CA125 和 HE4 诊断卵巢癌的敏感度和特异性分别为 97.5%、80.0%以及 80.0%、100.0%;CA125 诊断卵巢癌 ROC 曲线下面积为 0.868,HE4 的 ROC 曲线下面积为 0.939。屈娜等^[8]检索 Cochrane library、Medline 和 CBMDIS 等数据库中从建库至 2011 年 10 月有关血清 HE4 和 CA125 卵巢癌诊断试验的研究文献,总共纳入 13 篇文献,包括卵巢癌 652 例,盆腔良性肿瘤 607 例,健康对照 644 例。血清 HE4 在卵巢癌中的表达水平为 280.11 (95%CI:241.83~318.39)pmol/L,盆腔良性肿瘤为 7.71(95%CI:4.66~10.77)pmol/L;CA125 在卵巢癌中的水平为 522.54(95%CI:413.51~631.57)U/ml,盆腔良性肿瘤为 23.52(95%CI:17.89~29.16)U/ml。可见,HE4 与 CA125 相比能更好地区分

盆腔肿瘤的良恶性。本研究结果显示血清 HE4 诊断卵巢癌的 ROC 曲线下面积为 0.921 (95%CI:0.887~0.955),而血清 CA125 诊断卵巢癌的 ROC 曲线下面积为 0.902(95%CI:0.857~0.947),HE4 与 CA125 联合检测诊断卵巢癌的 ROC 曲线下面积为 0.947(95%CI:0.914~0.980)。可见,联合诊断价值比单一诊断价值要高。此外,卵巢癌 III~IV 期患者血清 HE4 水平明显高于 I~II 期患者,有淋巴结转移患者血清 HE4 水平明显高于无淋巴结转移患者,表明血清 HE4 水平与卵巢癌分期及有无淋巴结转移密切相关。

HE4 和 CA125 联合检测可提高卵巢癌的诊断效率,对卵巢癌早期诊断、卵巢恶性肿瘤的鉴别诊断、判断恶性程度及淋巴结转移情况、观察治疗效果等都具有积极意义。

参考文献:

- [1] Presl J, Kucera R, Topolcan O, et al. HE4 a biomarker of ovarian cancer[J]. Ceska Gynecol, 2012, 77(5):445-449.
- [2] Zheng H, Gao Y. Serum HE4 as a useful biomarker in discriminating ovarian cancer from benign pelvic disease[J]. Int J Gynecol Cancer, 2012, 22(6):1000-1005.
- [3] Langmar Z, Nemeth M, Vlesko G, et al. HE4 a novel promising serum marker in the diagnosis of ovarian carcinoma[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2011, 32(6):605-610.
- [4] Montagnana M, Danese E, Giudici S, et al. HE4 in ovarian cancer: from discovery to clinical application[J]. Adv Clin Chem, 2011, 55:1-20.
- [5] Kalogera E, Scholler N, Powless C, et al. Correlation of serum HE4 with tumor size and myometrial invasion in endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2012, 124(2):270-275.
- [6] Park Y, Lee JH, Hong DJ, et al. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases[J]. Clin Biochem, 2011, 44(10-11):884-888.
- [7] Li ZJ, Zheng YQ, Xu XF, et al. Clinic value of HE4, CA125 combined with risk of ovarian malignancy algorithm(ROMA) in the diagnosis for ovarian cancer[J]. Journal of Chinese Oncology, 2013, 19(3):219-222. [李子军, 郑雅琴, 徐仙凤, 等. 血清 HE4 和 CA125 水平联合 ROMA 预测和诊断卵巢癌的临床价值[J]. 肿瘤学杂志, 2013, 19(3):219-222.]
- [8] Qu N, Guo KJ. Meta-analysis of serum HE4's expression in ovarian cancer[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2012, 19(16):1258-1261. [屈娜, 郭科军. 卵巢癌血清人附睾分泌蛋白 4 表达水平的 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(16):1258-1261.]