

## 《现代医院》杂志栏目

- |         |       |
|---------|-------|
| 现代化纵论   | 专业技术篇 |
| 学科进展    | 论著·论述 |
| 实验与应用研究 | 临床经验  |
| 传统医学    | 医技诊疗  |
| 临床药学    | 护理技术  |
| 心理医学    | 医改实践  |
| 质量管理    | 应急管理  |
| 文化建设    | 人力资源  |
| 后勤支持    | 信息服务  |
| 社区卫生服务  | 预防保健  |
| 医师手记    | 港澳台链接 |
| 科技新知    | 辞海查新  |
| 院刊集锦    | 医院采撷篇 |

### 杂志社服务电话

020—83310901  
83310902

### 历年期刊

更多>>

- 2010年9月第10卷第9期
- 2010年8月第10卷第8期
- 2010年7月第10卷第7期
- 2010年6月第10卷第6期
- 2010年5月第10卷第5期
- 2010年04月第10卷第4期



文章检索

文章标题  所有栏目  关键字

## 血清HE4和CA125在卵巢恶性肿瘤中的诊断应用

[ 作者: 柯玲1 刘发河2 ] 来源: 本站原创 阅读量: 144

1广东省茂名市人民医院妇科, 2广东省茂名市人民医院检验科

**摘要** 目的: 探讨比较人血清附睾蛋白4 (HE4) 含量和CA125浓度在卵巢恶性肿瘤的鉴别诊断应用。方法: 用酶联免疫吸附试验检测三组妇女血清中HE4、CA125的水平。三组分别为体检健康妇女作为正常对照组 (n=48)、按术后病理结果分为卵巢良性病变组 (n=44) 和恶性病变组 (n=40)。结果: (1) HE4、CA125在恶性病变组的水平与正常对照组和良性病变组比较均有显著的升高, 差异有统计学意义 (P < 0. 01); (2) 血清HE4、CA125在卵巢癌的阳性检出率分别为72. 5%和60%, 与正常对照组和良性病变组比较差异有统计学意义 (P < 0. 01); (3) HE4与CA125联测诊断卵巢癌的灵敏度为76. 4%, 阴性预测值82. 3%, 与HE4、CA125各单项检测值相比均升高。结论: 单项血清检测, HE4诊断卵巢癌灵敏度优于CA125; HE4与CA125联检, 可进一步提高诊断卵巢癌灵敏度和阴性预测值。

Comparison the utility of serum HE4 and CA125 in the diagnosis of patients with ovarian cancer

**Abstract Objective:** Comparison the utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) and CA125 in the diagnosis of patients with ovarian cancer. **Methods:** Using enzyme-linked immunosorbent assay to detect the serum HE4, CA125 levels in three groups according to their postoperative pathology results, which including the normal control group (n=48), the benign group (n=44) and the malignant group (n=40). **Results:** (1) The level of HE4 and CA125 in the malignant group was significantly higher than that in the other two groups, with a significant difference (P<0.01). (2) The positive rate of serum HE4 and CA125 in the malignant group were 72.5% and 60% respectively, which has a significant different with the normal control group and benign group (P<0.01); (3) The sensitivity was 76.4% and the negative predictive value was 82.3%, both elevated compared to the single test of each when combing the serum of HE4 and CA125 in the malignant group for ovarian cancer.

**Conclusion:** The single detection of serum HE4 in the diagnosis of ovarian cancer was superior to CA125, combing the serum of HE4 and CA125 can improve the sensitivity and negative predictive value on diagnosis in ovarian cancer.

**Keywords:** human epididymis protein 4 (HE4); ovarian; malignant tumor

卵巢癌是女性生殖器官常见的恶性肿瘤[1], 发病率仅次于宫颈癌和子宫内膜癌而列居第三位, 由于其发病隐匿, 难被早期发现, 预后凶险, 死亡率居妇科恶性肿瘤之首。肿瘤标志物检测简便且无创, 在肿瘤的筛查、诊断、指导治疗、估计预后等方面有着非常广泛的运用前景。就卵巢癌而言, 目前只有癌抗原125(CA125)检测被广泛应用于临床卵巢癌的诊断, 但由于其在子宫内膜异位症、盆腔炎症等妇科良性疾病中也会升高, 所以应用CA125诊断卵巢癌并不特异, 因此, 需要一种灵敏性和特异性较强的标志物来提高卵巢癌的诊断水平。人附睾蛋白4 (human epididymis gene protein 4, HE4) 是一种新的肿瘤标志物, 其在良性肿瘤及正常组织中含量极低, 但在卵巢癌中含量很高。国外已有将血清HE4应用于卵巢癌诊断的研究[2], 国内的报道尚较少见。本文选取卵巢癌病人、良性卵巢肿瘤病人、正常对照组进行血清HE4、CA125水平的测定, 通过分析不同病例的血清HE4、CA125水平, 从而为卵巢恶性肿瘤患者通过血清HE4水平的测定来进行诊断提供理论依据。

### 1? 资料与方法

1. 1? 一般资料? 选择我院2009年2月—2009年12月盆腔肿物住院患者84例, 按术后病理结果分为良性病变组和卵巢癌组。其中卵巢癌病人40例, 年龄在28-71周岁之间, 平均年龄为56. 7周岁; 良性卵巢肿瘤病人44例, 年龄在20-58周岁, 平均年龄为48. 5周岁; 正常对照组48例, 均为我院体检中心体检合格的健康女性, 年龄在20-55周岁, 平均年龄为39. 8周岁; 均无心、肝、肺、胃等重要脏器的疾患, 肝、肾功能正常, 无肿瘤家族史。

1. 2? 方法? 所有对象均清晨空腹静脉采血分离血清, -20℃冰箱保存。应用ELISA法检测血清HE4、CA125水平。血清CA125水平用CA125试剂盒检测(罗氏诊断试剂公司), 血清HE4水平检测用HE4 EIA试剂盒(瑞典康乃格公司), 严格按试剂说明书操作, 所有的质控品都在说明书所标注的范围内。

1. 3? 统计学分析? 应用SPSS 11. 5软件, 计量资料以 $\pm s$ 表示, 组间比较采用t检验, 率的比较采用2检验, P < 0. 05为差异有统计学意义。

### 2? 结果

分析结果见下列表格:

表1 各组血清CA125、HE4水平比较 ( $\pm s$ )

组别

正常对照组 (n=48)

良性疾病组 (n=44)

卵巢癌组 (n=40)

CA125(u/ml)

14.5±7.3

32.7±24.6

464.7±132.8★

HE4(pmol/l)

27.5±6.1

36.3±5.4

281.6±342.4★

注：与良性病变组和正常组比较，★P<0.01

表2 各组血清CA125、HE4检出阳性率

组别

正常对照组

良性疾病组

卵巢癌组

CA125(u/ml)

2.1%(1/48)

11.4%(5/44)

60%(24/40)★\*

HE4(pmol/l)

0

4.5%(2/44)

72.5%(29/40)★

注：与良性病变组和正常组比较，★P<0.01；与卵巢癌组HE4阳性率比较，\*P<0.05；

表3 CA125、HE4单检测和联检对卵巢癌诊断的性能比较(%)

标志物

灵敏度

特异度

阳性预测值

阴性预测值

CA125

60%

88.60%

82.80%

75%

HE4

72.50%

95.40%

93.50%

79.20%

CA125+HE4

76.40%

95.40%

93.50%

82.30%

由上表可见：①正常对照组、卵巢良性病变组和恶性病变组HE4和CA125的均值分别见表1，HE4、CA125在恶性病变组的水平与正常对照组和良性病变组比较均有显著的升高，差异有统计学意义(P<0.01)；②血清HE4、CA125在卵巢癌的阳性检出率分别为72.5%和60%，见表2，与正常对照组和良性病变组比较差异有统计学意义(P<0.01)，血清HE4、CA125在良性病变组阳性检出率分别为4.5%、11.4%(P>0.05)；③HE4与CA125联测诊断卵巢癌的灵敏度为76.4%，阴性预测值82.3%，见表3，与HE4、CA125各单项检测值相比均升高。

### 3? 讨论

CA125是卵巢上皮性类癌的相关性抗原，在胚胎期上皮细胞所分泌。正常情况下不分泌或极少分泌，但是当卵巢发生恶性病变时，即使临床上没有表现或病理上难以识别时，CA125值也会升高。因而是较好的诊断卵巢上皮癌指标[3]。但由于CA125在子宫内膜异位症、盆腔炎症等妇科良性疾病中也会升高，所以应用CA125诊断卵巢癌并不特异，假阳性率较高，其他相关的肿瘤标志物还有甲胎蛋白(AFP)、碱性磷酸酶(ALP)、癌胚抗原(CEA)、骨桥蛋白、CA72-4等，但尚无一种能取代血清CA125作为临床首选辅助诊断卵巢癌的地位。因此，需要一种灵敏性和特异性较强的标志物来提高卵巢癌的诊断水平。

HE4基因最早是Kirchoff等[4]于1991年从人附睾远端上皮细胞中分离出来的，并认为HE4为WFDC2基因的编码产物，位于染色体20q12~13.1，全长为12kb左右，由5个外显子和4个内含子组成，该基因存在多种剪切方式，编码分泌小分子蛋白[5]。Helstrom等[6]把HE4作为一个潜在血清肿瘤标记物来鉴别卵巢癌，比较卵巢癌患者及正常

人血清中的HE4蛋白含量,发现大多数卵巢癌患者血清中的HE4蛋白量明显提高,而正常组织及良性疾病中含量很低。Lu[7]等发现,HE4检测可筛查出正常人群中100%的浆液性肿瘤、89%的子宫内膜肿瘤、43%的透明细胞瘤、22%的黏液性癌,推测该基因可能是一个卵巢癌相关基因,其启动子有可能应用于卵巢癌的靶向性基因治疗,其用于卵巢癌诊断的价值优于CA125。本文通过选取病例组和正常对照组进行血清HE4、CA125水平的测定,通过比较测定不同组别的血清HE4、CA125水平,探讨二者在卵巢恶性肿瘤的鉴别诊断应用。

根据本研究结果显示:(1)表1中正常对照组、卵巢良性病变组和恶性病变组 CA125的均值分别为 $14.5 \pm 7.3$  u/ml,  $32.9 \pm 24.6$  u/ml 和  $464.7 \pm 132.8$  u/ml; HE4 的均数分别为  $27.6 \pm 6.1$  pmol/l,  $36.3 \pm 5.4$  pmol/l 和  $281.6 \pm 342.4$  pmol/l; HE4、CA125在恶性病变组的水平与正常对照组和良性病变组比较均有显著的升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),表明HE4在诊断卵巢恶性肿瘤上与CA125有同样重要参考价值。(2)表2中血清CA125、HE4在卵巢癌组的阳性检出率分别为60%和72.5%,与健康组和良性病变组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),且卵巢癌组间HE4水平与CA125水平比较 $P < 0.05$ ,说明在进行卵巢癌诊断结果中,血清HE4检测的阳性符合率比CA125高;良性卵巢疾病组血清CA125阳性检出率为11.4%,HE4阳性检出率为4.5%,虽然在该组间比较无统计学意义( $P > 0.05$ ),但可以看出HE4在良性疾病组阴性符合率明显高于CA125趋势,CA125在良性疾病的检测中有较高的假阳性;该结果显示HE4在确诊和筛除卵巢癌诊断均比CA125准确率高,原因可能与HE4在正常的卵巢组织和癌旁组织中不表达,而在卵巢癌组织中高表达有关[8, 9]。(3)HE4与CA125联测诊断卵巢癌的灵敏度为76.4%,阴性预测值82.3%,与HE4、CA125单项检测值相比均升高。可见,血清HE4单项检测诊断卵巢癌灵敏度比CA125更高,HE4与CA125联检,可使卵巢癌诊断灵敏度提高,阴性预测值也提高。

综上所述,HE4作为一种新型的肿瘤标志物,在卵巢癌的鉴别诊断上有优于CA125的应用价值,其应用前景乐观。由于本研究样本量少、研究规模小,研究指标相对缩窄,而HE4的应用范围远远不止这些,其在卵巢癌的分期诊断、疾病监测等方面都期待有更多更深入的研究。

#### 参考文献

- [1]杨国奋,李晓明,谢丹,等. 卵巢癌组织中clusterin 蛋白表达和细胞凋亡检测[J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(12): 14-16.
- [2]Piver MS, Baker TR, Driscoll DL. Lack of substantial five year disease-free survival by primary aggressive surgery and cisplatin based chemotherapy or by salvage intraperitoneal cisplatin based chemotherapy. Eur J Gynaecol Oncol, 1990, 11: 243-250.
- [3] Igor B, Borut G. Preoperative value of CA125 as a reflection of tumor grade in epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 1996, 63: 166.
- [4] Kirchhoff C, Habben I, Ivel 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.
- [5] Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms [ J ]. Oncogene, 2002, 21 (17) : 2768-2773.
- [6] Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4(WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma [ J ] Cancer Res, 2003, 63 (13) : 3695-3700.
- [7] Lu KH, Patterson AP, Wang L, et al. Selection of potential markers for epithelial ovarian cancer with gene expression arrays and recursive descent partition analysis [ J ]. Clin Cancer Res, 2004, 10(10) : 3291-3300.
- [8] Wang K, Gan L, Jeffrey E, et al. Monitoring gene expression profile changes in ovarian carcinomas using cDNA microarray [ J ]. Gene, 1999, 229: 101- 108.
- [9] Schummer M, Ng W, Bumgarner R, et al. Comparative hybridization of an array of 21, 500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas [ J ]. Gene, 1999, 238: 375- 385.