

# 人血清附睾蛋白 4 和糖类抗原 125 在卵巢癌诊断中的应用

黄震英 孙静

作者单位: 300121 天津, 天津市人民医院检验科

通信作者: 孙静, Email: chinaeef@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2021.02.014

**【摘要】目的** 探讨人血清中附睾蛋白 4(HE4)和糖类抗原 125(CA125)在卵巢恶性肿瘤诊断及鉴别中的应用。**方法** 选择 2018 年 1 月 1 日—2019 年 4 月 1 日天津市人民医院收治的盆腔肿块拟进行手术患者 96 例作为研究对象,根据术后病理报告分为良性肿块组(40 例)和卵巢癌组(56 例);根据病理分期不同,将卵巢癌组患者分为早期组(I~II 期,24 例)和晚期组(III~IV 期,32 例);另外选择同期健康体检者作为健康对照组(50 例)。采用全自动酶联免疫分析仪测定所有受试者血清中 HE4,采用全自动化学发光分析仪测定 CA125,比较各组上述指标的差异,评价 HE4、CA125 单独与联合检测的诊断效能;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)并计算曲线下面积(AUC),比较 HE4、CA125 检测的诊断效能。比较不同病理分期卵巢癌患者的 HE4、CA125 水平以及阳性检出率;分析并比较卵巢癌患者手术前 2~3 d 和术后 1 d 的 HE4、CA125 水平。**结果** 卵巢癌组 HE4 和 CA125 均明显高于良性肿块组和健康对照组[HE4(pmol/L):365.00(211.98, 558.75)比 56.55(46.08, 73.18)、40.20(29.63, 48.30),CA125(kU/L):181.80(76.65, 383.68)比 22.60(20.23, 26.10)、13.35(10.95, 18.53),均  $P < 0.05$ ]。HE4/CA125 并联检测诊断卵巢癌的敏感度明显高于单独检测,但特异度和准确度均低于单独检测;HE4+CA125 串联检测诊断卵巢癌的敏感度低于单独检测,但特异度和准确度均高于单独检测。ROC 曲线分析显示,HE4、CA125 联合检测的 AUC 为 0.988[95% 可信区间(95%CI)为 0.977~0.996],高于 HE4、CA125 单独检测(AUC 分别为 0.968、0.913,95%CI 分别为 0.942~0.990、0.861~0.965)。卵巢癌晚期组 HE4、CA125 均明显高于早期组[HE4(pmol/L):539.95(416.03, 727.45)比 186.85(74.88, 260.25),CA125(kU/L):328.55(144.98, 518.58)比 79.65(31.65, 168.83),均  $P < 0.05$ ]。HE4、CA125 的阳性率均明显高于早期组[HE4:90.63%(29/32)比 66.67%(16/24),CA125:81.25%(26/32)比 54.17%(13/24),均  $P < 0.05$ ]。卵巢癌组术后 HE4、CA125 较术前均明显下降[HE4(pmol/L):197.25(157.18, 266.18)比 365.00(211.98, 558.75),CA125(kU/L):55.40(29.15, 173.30)比 181.80(76.65, 383.68),均  $P < 0.05$ ]。**结论** HE4 和 CA125 检测对卵巢癌的诊断及预后判断是很有意义的指标,值得应用推广。

**【关键词】** 人附睾蛋白 4; 糖类抗原 125; 卵巢癌

## Application of human epididymis protein 4 and carbohydrate antigen 125 in diagnosis of ovarian cancer

Huang Zhenying, Sun Jing. Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300121, China

Corresponding author: Sun Jing, Email: chinaeef@sina.com

**【Abstract】Objective** To investigate the significance of human epididymis protein 4 (HE4) and carbohydrate antigen 125 (CA125) in the diagnosis and differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumor. **Methods** Ninety-six patients diagnosed as pelvic mass in Tianjin Union Medical Center from January 1, 2018 to April 1, 2019 were selected as research subjects, and divided into ovarian cancer group (56 cases) and benign tumor group (40 cases). According to the different pathological stages, the patients were divided into early stage group (stage I–II, 24 cases) and late stage group (stage III–IV, 32 cases). Other 50 healthy subjects during the same period were selected as healthy control group. The levels of HE4 and CA125 in serum of all subjects were measured by automatic enzyme-linked immunosorbent analyzer and automatic chemiluminescence analyzer. The differences of the above indexes were compared among the groups, and the diagnostic efficacy of HE4 and CA125 were evaluated. The receiver operator characteristic curve (ROC) was drawn and the area under the curve (AUC) was calculated to compare the diagnostic efficiency of HE4 and CA125. The levels of HE4 and CA125 and the positive detectable rates in patients with different pathological stages of ovarian cancer were compared. The levels of HE4 and CA125 in patients with ovarian cancer 2–3 days before operation and 1 day after operation were analyzed and compared. **Results** The levels of HE4 and CA125 in ovarian cancer group were significantly higher than those in benign tumor group and healthy control group [HE4 (pmol/L): 365.00 (211.98, 558.75) vs. 56.55 (46.08, 73.18),

40.20 (29.63, 48.30), CA125 (kU/L): 181.80 (76.65, 383.68) vs. 22.60 (20.23, 26.10), 13.35 (10.95, 18.53), all  $P < 0.05$ ]. The sensitivity of HE4/CA125 parallel detection in the diagnosis of ovarian cancer was significantly higher than that of single detection, but the specificity and accuracy were lower than those of single detection. The sensitivity of HE4+CA125 tandem detection in the diagnosis of ovarian cancer was lower than those of single detection, but the specificity and accuracy were higher than those of single detection. ROC curve analysis showed that the AUC of HE4 and CA125 combined detection was 0.988 [95% confidence interval (95%CI) was 0.977–0.996], which was higher than those of HE4 and CA125 alone (AUC was 0.968, 0.913, 95%CI was 0.942–0.990, 0.861–0.965). The serum levels of HE4 and CA125 in late stage group were significantly higher than those in early stage group [HE4 (pmol/L): 539.95 (416.03, 727.45) vs. 186.85 (74.88, 260.25), CA125 (kU/L): 328.55 (144.98, 518.58) vs. 79.65 (31.65, 168.83), both  $P < 0.05$ ], and the positive rates of HE4 and CA125 were significantly higher than those in early stage group [HE4: 90.63% (29/32) vs. 66.67% (16/24), CA125: 81.25% (26/32) vs. 54.17% (13/24), both  $P < 0.05$ ]. After operation, the levels of HE4 and CA125 in ovarian cancer group were significantly lower than those before operation [HE4 (pmol/L): 197.25 (157.18, 266.18) vs. 365.00 (211.98, 558.75), CA125 (kU/L): 55.40 (29.15, 173.30) vs. 181.80 (76.65, 383.68), both  $P < 0.05$ ]. **Conclusion** The combined detection of HE4 and CA125 is of great significance in the diagnosis and prognosis of ovarian cancer, which is worth popularizing.

**【Key words】** Human epididymis protein 4; Carbohydrate antigen 125; Ovarian cancer

卵巢癌是发生在卵巢的恶性肿瘤,由于其早期症状不明显,大部分(约70%)患者发现时已处于晚期<sup>[1]</sup>。对卵巢癌尽早做出诊断并采取干预措施,能够极大地提高患者的有效生存率。目前应用最为广泛的一项检测指标是糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125),与卵巢癌的病理分期和病情严重程度相关<sup>[2]</sup>,但敏感度和特异度均有限。人附睾分泌蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)是继CA125之后在临床上认可度很高的卵巢癌肿瘤标志物,在卵巢癌患者体内表达水平较高<sup>[3]</sup>。本研究通过测定目标受试者血清HE4和CA125水平,追踪上述指标在恶性肿瘤术后患者体内的变化,探讨二者在卵巢癌诊断和恶性肿瘤预后预测方面的意义。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象与分组** 选择2018年1月1日至2019年4月1日天津市人民医院收治的盆腔肿块拟进行手术患者96例作为研究对象,根据手术后的病理报告将其分为卵巢癌组(56例)和良性肿块组(40例);根据病理分期不同,将卵巢癌组患者分为早期组(I~II期,24例)和晚期组(III~IV期,32例)。另外选择同期在本院体检中心进行体检的50名健康女性作为健康对照组。排除标准:排除有心、肺、肝、胃等重要器官损伤和疾病以及存在肿瘤家族病史者。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 仪器与试剂** 使用瑞士帝肯公司生产的全自动酶联免疫分析仪(Tecan Freedom EVOlyzer-2150)测定HE4,试剂盒为瑞典康乃格公司生产;使用美国

雅培公司生产的i2000 SR全自动化学发光分析仪测定CA125,试剂盒为原装配套试剂。

**1.2.2 收集血标本** 使用分离凝胶真空采血管采集所有受检者空腹静脉血3 mL,以3 000 r/min(离心半径13.5 cm)离心10 min分离血清,保存于-80℃冰箱中待测。

**1.2.3 检测指标临界值** HE4临界值为150 pmol/L; CA125临界值为35 kU/L。

**1.3 伦理学** 本研究符合医学伦理学标准,并通过本院医学伦理委员会审批(审批号:2021-B17),所有检测均获得过受试者或家属的知情同意。

**1.4 统计学分析** 采用SPSS 20.0统计软件分析数据。对数据进行K-S正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[ $M(Q_L, Q_U)$ ]表示。本研究3组数据呈偏态分布,比较时采用非参数Kruskal-Wallis检验;两组间比较采用非参数Mann-Whitney秩和检验。绘制交叉表计算敏感度、特异度、准确度;绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线)并计算曲线下面积(area under curve, AUC),评价诊断效率。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 卵巢癌组共纳入56例患者,年龄32~87岁,平均(57.21±11.37)岁;临床病理分期为I期17例,II期7例,III期13例,IV期19例。良性肿块组共纳入40例患者,年龄21~79岁,平均(49.03±13.71)岁;其中卵巢囊肿22例,炎性包块8例,子宫内膜异位症7例,畸胎瘤3例。健康对照组50名

体检者年龄 33 ~ 85 岁, 平均 (57.60 ± 12.96) 岁。

**2.2 各组血清 HE4、CA125 水平比较** 测定 3 组血清中 HE4、CA125 水平, 两项指标在卵巢癌组中均明显高于良性肿块组和健康对照组, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。见表 1。

**表 1 不同肿瘤患者血清 HE4 和 CA125 水平与健康对照组的比较 [  $M(Q_L, Q_U)$  ]**

组别	例数 (例)	HE4 (pmol/L)	CA125 (kU/L)
健康对照组	50	40.20 (29.63, 48.30) <sup>a</sup>	13.35 (10.95, 18.53) <sup>a</sup>
良性肿块组	40	56.55 (46.08, 73.18) <sup>a</sup>	22.60 (20.23, 26.10) <sup>a</sup>
卵巢癌组	56	365.00 (211.98, 558.75)	181.80 (76.65, 383.68)

注: HE4 为人附睾分泌蛋白 4, CA125 为糖类抗原 125; 与卵巢癌组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

**2.3 HE4、CA125 单独检测与联合检测的诊断效能比较** 计算 HE4、CA125 单独检测以及二者串联和并联检测对卵巢癌诊断的敏感度、特异度及准确度, CA125 诊断的特异度和准确度均低于 HE4。当使用 HE4+CA125 串联检测时, 诊断卵巢癌的敏感度较单独检测降低, 但特异度升高, 准确度亦高于单独检测; 将二者并联检测, 诊断的敏感度较单独检测升高, 但特异度有所下降, 准确度亦低于 HE4、CA125 单独检测。见表 2。

**表 2 HE4 和 CA125 单独检测与联合检测的诊断效能比较**

检测指标	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)
HE4	75.00	92.50	82.23
CA125	75.00	90.00	81.25
HE4/CA125 并联	89.33	86.67	69.33
HE4+CA125 串联	55.37	97.18	93.75

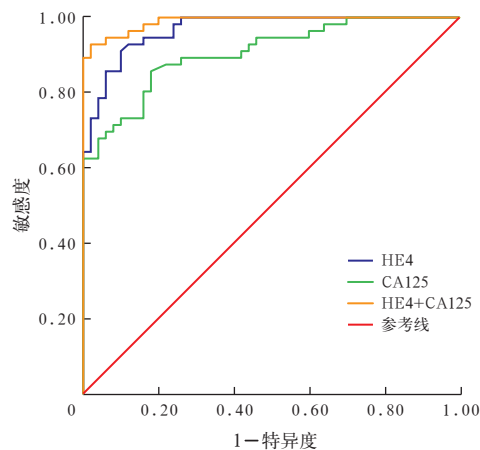
注: HE4 为人附睾分泌蛋白 4, CA125 为糖类抗原 125; 联合检测中, “+”为串联检测, 即 2 个指标同时阳性诊断为阳性; “/”为并联检测, 即 1 个指标阳性则诊断为阳性

**2.4 HE4、CA125 检测诊断卵巢癌 ROC 曲线分析** HE4、CA125 联合检测 AUC 为 0.988 [95% 可信区间 (95%CI) 为 0.977 ~ 0.996], 高于 HE4、CA125 单独检测 (AUC 分别为 0.968、0.913, 95%CI 分别为 0.942 ~ 0.990、0.861 ~ 0.965), HE4 的 AUC 高于 CA125, 表明 HE4 对卵巢癌的诊断效能比 CA125 更高。见表 3, 图 1。

**表 3 HE4、CA125 单独和联合检测对卵巢癌的诊断效能**

检测指标	AUC	95%CI	特异度 (%)	敏感度 (%)	截断值
HE4	0.968	0.942 ~ 0.990	90.0	91.1	72.3
CA125	0.913	0.861 ~ 0.965	84.0	85.7	30.4
联合检测	0.988	0.977 ~ 0.996	95.0	92.9	

注: HE4 为人附睾分泌蛋白 4, CA125 为糖类抗原 125, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间; 空白代表无此项



注: HE4 为人附睾分泌蛋白 4, CA125 为糖类抗原 125, ROC 为受试者工作特征曲线

**图 1 HE4 和 CA125 检测诊断卵巢癌的 ROC 曲线**

**2.5 卵巢癌组不同分期患者的血清 HE4 和 CA125 水平以及阳性率比较** 本研究纳入 56 例卵巢癌患者中, 晚期组的 HE4 和 CA125 水平和阳性检出率均明显高于早期组, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。比较早期卵巢癌患者不同指标的阳性检出率, 可见 HE4 的阳性率明显高于 CA125, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

**表 4 不同分期卵巢癌患者血清 HE4 和 CA125 水平以及阳性率比较**

组别	例数 (例)	HE4 [ pmol/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]	HE4 阳性率 [% (例)]
早期组	24	186.85 (74.88, 260.25)	66.67 (16)
晚期组	32	539.95 (416.03, 727.45)	90.63 (29)
Z / $\chi^2$ 值		-6.362	4.987
P 值		0.000	0.026

组别	例数 (例)	CA125 [ kU/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]	CA125 阳性率 [% (例)]
早期组	24	79.65 (31.65, 168.83)	54.17 (13)
晚期组	32	328.55 (144.98, 518.58)	81.25 (26)
Z / $\chi^2$ 值		-4.561	56.000
P 值		0.000	0.000

注: HE4 为人附睾分泌蛋白 4, CA125 为糖类抗原 125

**2.6 卵巢癌组患者手术前后血清 HE4 和 CA125 水平比较** 将卵巢癌组患者术前 2 ~ 3 d 血清 HE4、CA125 水平与术后 1 d 进行比较, 术后 1 d 的 HE4 和 CA125 水平较术前均明显降低 (均  $P < 0.05$ )。见表 5。

**表 5 卵巢癌组患者手术前后 HE4 和 CA125 水平比较 [  $M(Q_L, Q_U)$  ]**

组别	例数 (例)	HE4 (pmol/L)	CA125 (kU/L)
术前 2 ~ 3 d 组	56	365.00 (211.98, 558.75)	181.80 (76.65, 383.68)
术后 1 d 组	56	197.25 (157.18, 266.18)	55.40 (29.15, 173.30)
Z 值		-4.155	-3.809
P 值		0.000	0.000

注: HE4 为人附睾分泌蛋白 4, CA125 为糖类抗原 125

### 3 讨论

近年来,我国卵巢癌的发病率呈逐年上升的趋势,其具有发现迟、转移快、治疗较为困难的特点。因此,疾病早期的明确诊断极为重要。传统的卵巢癌筛查方法主要为妇科检查、影像学检查以及肿瘤标志物测定。妇科盆腔检查一般用于较大病灶的卵巢癌,而超声检查对于良性卵巢肿物和卵巢癌的区分有一定困难<sup>[4]</sup>。CA125 和 HE4 是目前用于诊断卵巢癌的很有意义的肿瘤标志物。

CA125 是一种来源于体腔上皮细胞的高分子量跨膜糖蛋白,一般情况下在体内分泌较少或不分泌,当卵巢出现恶性病变时会急剧升高<sup>[5-6]</sup>,在盆腔良性肿物、肺癌、乳腺癌等患者的血清中亦会升高。单独检测 CA125 的敏感度较低,对诊断卵巢癌的特异度亦不十分理想<sup>[7-8]</sup>。HE4 是一种小分子蛋白酶抑制剂,是近几年刚应用于临床的肿瘤标志物。该指标在正常组织以及良性肿瘤中表达程度极低,在卵巢癌患者的血清中显著升高。此外,随着患者年龄的增加,HE4 的血清表达水平亦会升高,绝经期妇女的 HE4 水平普遍高于未绝经妇女,但 HE4 并不受月经周期的影响<sup>[9]</sup>。

本研究结果显示,卵巢癌组的 HE4 和 CA125 水平均明显高于健康对照组和良性肿块组,表明 HE4 和 CA125 可作为卵巢癌诊断的肿瘤标志物,用于卵巢癌与其他良性盆腔肿块类疾病的鉴别,效果较好。

本研究还分析了 HE4、CA125 对卵巢癌筛查检测结果的敏感度、特异度及准确度,并绘制相应的 ROC 曲线。结果显示,HE4 诊断卵巢癌的特异度和准确度均高于 CA125,与张善弟等<sup>[10]</sup>研究结果相符。将二者进行并联检测对提高卵巢恶性肿瘤的检出率有重要意义;而将两项指标串联检测对提高卵巢癌的诊断水平有临床应用价值。

本研究中 56 例卵巢癌患者按国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)标准分期进行分组,通过对数据的研究分析发现,在卵巢癌早期,HE4 的表达水平和阳性检出率均高于 CA125,因此 HE4 对卵巢癌的早期诊断有更高的临床应用价值。卵巢癌晚期患者的血清 HE4 和 CA125 水平均明显高于早期患者,充分证实 HE4 和 CA125 水平与患者的病情严重程度有关,与刘秀梅等<sup>[11]</sup>和付立业等<sup>[12]</sup>研究结果相符,表明血清 HE4 和 CA125 也可作为病情发展的观察指标。

另外,本研究对经手术病理金标准确诊卵巢癌

的患者进行了术后 HE4 和 CA125 水平的追踪。结果表明 HE4 和 CA125 在评估手术效果以及疾病预后方面具有重要临床价值。

综上所述,血清 HE4 和 CA125 检测在卵巢良恶性肿瘤的诊断和鉴别中有重要的临床应用价值。血清 HE4 和 CA125 并联检测诊断卵巢癌的敏感度较高,可用于对盆腔肿物患者进行早期筛查,而二者串联检测由于特异度和准确度均较高,可应用于临床,辅助病理学诊断明确卵巢肿物的良恶性。此外,二者水平在不同病理分期的诊断阳性率及手术前后比较中差异明显,可作为评价手术效果及预后观测的较好指标广泛应用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- 1 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 卵巢癌诊疗规范(2018 年版)[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5 (2): 87-96. DOI: 10.12151/JMCM.2019.02-12.
- 2 邢华蕊, 冯亚妮, 黎小芳, 等. 血清肿瘤标志物水平与卵巢癌患者病理特征及预后的关系分析[J]. 河北医学, 2020, 26 (8): 1404-1408. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2020.08.040.
- 3 李远明, 苏园园, 陈汝虹, 等. 探讨血清人附睾分泌蛋白 4 与癌胚抗原 125 联合检测在妇科盆腔肿块患者中的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32 (3): 472-474. DOI: 10.7620/zgfybj.issn.1001-4411.2017.03.15.
- 4 齐燕蓉, 丁亚. 肿瘤标志物癌胚抗原和糖类抗原 125 检测在卵巢癌诊断与治疗中的意义[J]. 中国医刊, 2020, 55 (2): 167-170. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2020.02.015.
- 5 林评樱, 吴媛, 李钟辉. CA125 与 HE4 检测在卵巢癌诊断及病情监测中的应用价值[J]. 临床医学工程, 2019, 26 (6): 787-788. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2019.06.0787.
- 6 孙涛. 血清 CA125 定量检测对卵巢癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 实用检验医师杂志, 2018, 10 (2): 65-70. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2018.02.001.
- 7 林蔚, 肖平, 吴祖常. 肿瘤标志物联合检测对妇科肿瘤的诊断价值[J]. 现代医院, 2018, 18 (9): 1385-1387. DOI: 10.3969/j.issn.1671-332X.2018.09.042.
- 8 张新新. 血清 HE4、CA125、SMRP 及外周血 TAP 联合检测对早期卵巢癌的筛查价值[J]. 黑龙江医学, 2021, 45 (4): 363-364, 366. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2021.04.010.
- 9 周建平, 宋晓龙, 李玉芳, 等. CA125、CA199、HE4 及 ROMA 指数对卵巢癌预后预测价值[J]. 河北医学, 2021, 27 (3): 499-503. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2021.03.031.
- 10 张善弟, 荆成宝, 禹梅. 血清 CEA、CA125 和 HE4 联合检测对卵巢癌的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33 (6): 122-124, 131. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.06.032.
- 11 刘秀梅, 何巍, 王秀艳. HE4、CA125 和 ROMA 指数和阴道超声检查与上皮性卵巢癌的病理类型与分期的相关性研究[J]. 河北医药, 2018, 40 (13): 1935-1939. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2018.13.003.
- 12 付立业, 田昕, 李妍, 等. 血清人附睾分泌蛋白 4(HE4)和 CA125 在卵巢癌患者围手术期的变化及临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25 (20): 3295-3298. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.20.023.

(收稿日期: 2021-06-01)

(本文编辑: 邵文)