

## 血清HE4、CA125联合检测对子宫内膜癌的诊断价值

陈燕娥,吴学明,陈绵

(海口市妇幼保健院妇产科,海南 海口 570203)

**【摘要】** 目的 探讨人附睾分泌蛋白4 (HE4)、肿瘤标志物CA125联合检测对子宫内膜癌的诊断价值。方法 将2014年10月至2015年4月我科收治的56例子宫内膜癌归为A组、65例子宫良性疾病为B组和60例健康体检者为对照组,采用电化学发光免疫法和ELISA双抗夹心法分别检测三组受检者的血清HE4和CA125水平,并比较单项或两项联合检测对子宫内膜癌的敏感性和特异性。**结果** (1) A组患者的血清HE4和CA125水平分别为(75.22±3.12) pmol/L、(32.98±3.28) U/mL,均明显高于B组的(43.87±2.87) pmol/L、(17.64±2.04) U/mL和对照组的(30.08±2.0) pmol/L、(11.08±1.98) U/mL,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),而B组和对照组的血清HE4、CA125水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );(2)子宫内膜癌患者Ⅲ期的血清HE4和CA125水平较Ⅱ期和Ⅰ期显著升高( $P<0.05$ );HE4诊断子宫内膜癌的敏感性和特异性分别为41.07%、98.21%,CA125为33.93%、89.29%,二者联合检测为53.57%、94.64%。**结论** HE4和CA125均可作为子宫内膜癌检测标志物,且可作为子宫内膜癌肿瘤良恶性的辅助诊断及鉴别指标,HE4联合CA125检测可提高诊断准确率。

**【关键词】** 人附睾分泌蛋白4;子宫内膜癌;CA125;诊断;价值

**【中图分类号】** R737.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2016)07-1054-03

**Clinical value of combined detection of HE4, CA125 in application of endometrial carcinoma.** CHEN Yan-e, WU Xue-ming, CHEN Mian. Department of Obstetrics and Gynecology, Maternal and Child Health Hospital of Haikou, Haikou 570203, Hainan, CHINA

**【Abstract】 Objective** To discuss the value of combined detection of human epididymis secretory protein 4 (HE4), and tumor marker cancer antigen 125 (CA125) in the diagnosis of endometrial carcinoma. **Methods** From Oct. 2014 to Apr. 2015, 56 patients with endometrial carcinoma admitted in our hospital were selected as group A, and 65 patients with uterine benign disease were selected as group B. Sixty healthy subjects were enrolled as the control group. Serum HE4 and CA125 levels were detected by electrochemical luminescence immunoassay (ECLIA) and double-antibody Sandwich ELISA. The sensitivity and specificity of separate or combined detection of the two indexes in the diagnostic value of endometrial carcinoma were evaluated. **Results** (1) The serum HE4 and CA125 levels in group A [(75.22±3.12) pmol/L, (32.98±328) U/mL] were significantly higher than those in group B [(43.87±2.87) pmol/L, (17.64±2.04) U/mL] and the control group [(30.08±2.0) pmol/L, (11.08±1.98) U/mL], with statistically significant differences ( $P<0.05$ ), and there were no statistically significant differences in the two indexes between group B and the control group ( $P>0.05$ ). (2) Serum HE4 and CA125 levels in patients with endometrial carcinoma of stage III were significantly higher than those in patients of stage II and stage I ( $P<0.05$ ). The sensitivity and specificity of HE4 in the diagnosis of endometrial cancer were 41.07% and 98.21%, and those of CA125 were 33.93% and 89.29%, respectively. The sensitivity

基金项目:海南省科学技术厅项目(编号:SQ2015ZRJJ0474)

通讯作者:陈燕娥。E-mail:yanec@126.com

## 参考文献

- [1] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 326-327.
- [2] 牟红新, 王婕, 张萍. 钙结合蛋白S100A1在卵巢癌中的表达及意义[J]. 中国计划生育学杂志, 2013, 21(8): 524-527.
- [3] 陈燕, 林莺莺, 郑瑜宏, 等. 血清HE4、CA125和ROMA指数评估卵巢癌风险性的初步评价[J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29(2): 168-174.
- [4] Olmeda DI, Moreno-Bueno G, Flores JM, et al. Snail is required for tumor growth and lymph node metastasis of human breast carcinoma DA-MB-231 cells [J]. Cancer Res, 2007, 67(24): 11721-11731.
- [5] Sviatoha V, Tani E, Kleina R, et al. Immunohistochemical analysis of the S100A1, S100B, CD44 and Bcl-2 antigens and the rate of cell proliferation assessed by Ki-67 antibody, in benign and malignant melanocytic tumours [J]. Melanoma Res, 2010, 20(2): 118-125.
- [6] 翁达飞, 章宜芬. 钙结合蛋白S100A1在肾细胞肿瘤中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(7): 1375-1377.
- [7] Parker BS, Argani P, Cook BP, et al. Alterations in vascular gene expression in invasive breast carcinoma [J]. Cancer Res, 2004, 64: 7857-7866.
- [8] Yokoyama K, Kamata N, Hayashi E, et al. Reverse correlation of E-cadherin and Snail expression in oral squamous cell carcinoma cells *in vitro* [J]. Oral Oncol, 2001, 37(1): 65-71.
- [9] 帅智峰, 刘婷, 于秀文, 等. 转录因子SNAIL与卵巢癌组织恶性表型之间的关系[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(5): 2348-2350.

(收稿日期:2015-09-18)

and specificity of combined detection were 53.57%, 94.64%. **Conclusion** HE4 and CA125 can be used as markers for diagnosis of endometrial cancer, and they can be used as indexes for auxiliary and differential diagnosis of benign and malignant endometrial carcinoma. Combined detection of HE4 and CA125 can improve the accuracy rate of diagnosis.

**【Key words】** Human epididymis secretory protein 4; Endometrial carcinoma; Cancer antigen 125 (CA125); Diagnosis; Value

子宫内膜癌是女性生殖道三大恶性肿瘤之一,近 20 年来子宫内膜癌的发病率有上升趋势。早期诊断子宫内膜癌可为临床治疗提供指导,改善患者预后,目前诊断内膜癌主要靠诊断性刮宫,为有创性操作,诊断符合率不高。研究表明,CA125 水平升高与晚期内膜癌有明显相关性,但是对早期内膜癌诊断及复发检测有一定的局限性,Ⅰ期内膜癌患者仅有 10%~20% CA125 升高,无症状复发的患者中有 25% 升高<sup>[1]</sup>。因此,寻找一种或一组诊断及鉴别子宫内膜癌的有效方法具有重要的现实意义。人附睾蛋白 4 (HE4) 为近年来新发现的血清肿瘤标志物,在卵巢癌诊断和监测方面具有重要价值<sup>[2]</sup>。本研究应用电化学发光免疫法和联免疫吸附试验分别检测子宫内膜癌患者、子宫良性疾病患者和健康者血清中 CA125 和 HE4 表达情况,旨在评价两种指标联合检测对子宫内膜癌的诊断价值,现报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 10 月至 2015 年 4 月我科收治的子宫内膜癌患者 56 例作为 A 组,经分段诊刮或宫腔镜直视下活检获取的子宫内膜经病理确诊为子宫内膜癌,内膜癌为首发病例,术前 3 个月均未应用任何激素治疗,排除其他内分泌及其他器官肿瘤史患者。年龄 33~55 岁,平均(44.24±3.22)岁;类型:子宫内膜样腺癌 40 例,子宫内膜浆液性乳头状腺癌 16 例;采用 1988 年国际妇产联盟(FIGO)分期标准<sup>[3]</sup>:Ⅰ期 32 例,Ⅱ期 13 例,Ⅲ期 11 例。选取同期来我院治疗的子宫良性疾病患者 65 例作为 B 组,年龄 32~54 岁,平均(44.43±3.18)岁。选取同期来我院健康体检者 60 例作为对照组,年龄 32~54 岁,平均(44.35±3.46)岁。所有受检者均知情同意,配合本次研究。

1.2 检测方法 所有受检者均在未治疗前清晨空腹静脉采血分离血清,-20℃环境保存。试剂均置于 2℃~8℃环境保存,在检测前应将标本和试剂放置常温下 30 min,并摇晃至均匀,洗涤液用医用蒸馏水稀释 20 倍使用。应用 ELISA 双抗夹心法检测血清 HE4,血清 HE4 试剂盒购自瑞典 CANAG 公司,根据试剂盒上的操作步骤完成;血浆 CA125 检测由本院临床检验室采用电化学发光免疫法常规测定。

HE4 的参考值为 0~150 pmol/L,HE4>150 pmol/L,判断为 HE4 阳性。CA125 参考值为 0~35 U/mL,CA125>35 U/mL 判断为阳性。

1.3 统计学方法 应用 SPSS18.0 统计学软件包进行数据分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组

间比较采用 *t* 检验,计数资料以率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组受检者的血清 HE4、CA125 水平比较 A 组患者的血清 HE4 和 CA125 水平分别与 B 组和对照组比较均显著提高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),而 B 组和对照组的血清 HE4、CA125 水平比较则差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 三组受检者的血清 HE4 和 CA125 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	HE4 (pmol/L)		CA125 (U/mL)	
		范围	平均值	范围	平均值
A 组	56	13.10~843.43	75.22±3.12 <sup>a</sup>	5.64~735.26	32.98±3.28 <sup>a</sup>
B 组	65	8.47~97.98	43.87±2.87	4.30~295.03 <sup>b</sup>	17.64±2.04
对照组	60	7.06~90.88	30.08±2.08	2.55~30.08	11.08±1.98

注:与 B 组和对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

2.2 子宫内膜癌不同分期患者的血清 HE4 和 CA125 水平比较 子宫内膜癌患者Ⅲ期的血清 HE4 和 CA125 水平较Ⅱ期和Ⅰ期显著升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),且呈现递增趋势,见表 2。

表 2 子宫内膜癌不同分期患者的血清 HE4 和 CA125 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

分期	例数	HE4 (pmol/L)	CA125 (U/mL)
Ⅰ期	32	86.35±15.34	36.58±4.33
Ⅱ期	13	118.35±17.69	42.38±8.56
Ⅲ期	11	136.73±28.06 <sup>a</sup>	48.65±9.02 <sup>a</sup>

注,与Ⅱ期和Ⅰ期比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

2.3 HE4、CA125 单项或联合诊断子宫内膜癌中的敏感性和特异性 以 CA125 参考值为 0~35 U/mL,CA125>35 U/mL 判断为阳性,HE4 的参考值为 0~150 pmol/L,HE4>150 pmol/L,判断为 HE4 阳性。HE4 诊断子宫内膜癌的敏感性和特异性分别为 41.07%、98.21%,CA125 为 33.93%、89.29%,二者联合检测为 53.57%、94.64%,见表 3。

表 3 HE4、CA125 单项或联合诊断子宫内膜癌中的敏感性和特异性(%)

标志物	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
HE4	41.07	98.21	98.21	55.36
CA125	33.93	89.29	94.64	53.57
联合检测	53.57	94.64	96.43	64.29

## 3 讨论

子宫内膜癌是女性生殖器官最常见的恶性肿瘤之一,占女性生殖道肿瘤的 20%~30%<sup>[4]</sup>。早期内膜癌预后较好,Ⅰb 期 5 年生存率可达 95.2%,Ⅲ期 5 年生存率降到 65%,Ⅳ期仅为 23%<sup>[5]</sup>。提高早期诊断率,可明

显改善预后。

当前对于子宫内膜癌的危险因素很明确,如HNPC(遗传性非息肉性结直肠癌)、Cowden Syndrome、肥胖、糖尿病、乳腺癌服用三苯氧氨等。对这些具有高危因素人群的监控及早诊断,现有检查手段如B超检查等手段准确性有限,因此寻找一种灵敏、高效的肿瘤标记物将具有重要意义。当前对于子宫内膜癌的诊断还尚无理想肿瘤标记物。现临床最常用的内膜癌肿瘤标记物是CA125,为癌抗原常见类型,主要分布于子宫内膜、羊膜细胞、胸膜以及腹膜等部位<sup>[6]</sup>。其受相关因素影响较多,包括经期、妊娠、和产褥期等。除良性的卵巢囊肿及子宫内膜异位症升高外,在肝硬化、充血性心力衰竭、原发性肝癌也有升高。因此,CA125作为内膜癌的肿瘤标记物具有假阳性及特异性不高的局限性。

HE4人附睾分泌蛋白4(HE4),又称核心表位蛋白2(WFDC2),属于抑蛋白酶家族。HE4基因最早是由Kirchhoff等<sup>[7]</sup>在人附睾上皮细胞中发现,主要由4个内含子和5个外显子组成,定位于染色体20q12~q13.1,其长度约为12 kb。研究显示在人正常组织中,HE4主要分布于生殖道和近端气管上皮中,其在唾液中分布最为广泛,在其他部位如肝脏、肌肉组织、肠胃道等器官中不表达<sup>[8]</sup>。目前对其酶活性、生物学活性尚不明了,可能主要发挥免疫调节和促进生殖细胞成熟的作用<sup>[9]</sup>。1999年,Schummer等发现HE4 mRNA在卵巢癌邻近组织中无表达,但广泛分布在卵巢癌内部组织中。HE4在在肺腺癌和间皮癌中较为少见,但在子宫内膜癌和卵巢癌中分布较广<sup>[10]</sup>。HE4可分泌入体液,其表达独立于CA125的表达,二者联合检测较单独检测更有价值<sup>[11]</sup>。

HE4作为一种新型的肿瘤标记物,在卵巢癌早期诊断和疾病监测上具有重要价值。Hellström等<sup>[12]</sup>研究表明,HE4在在卵巢癌中的表达与CA125比较差异无统计学意义,但在卵巢良、恶性肿瘤的鉴别方面其假阳性要低于CA125。HE4在早期卵巢癌中的表达也较高。在本研究中,将HE4和CA125用于子宫内膜癌的诊断,研究结果显示,A组患者血清HE4和CA125水平均显著高于B组和对照组,而B组和C组差异无统计学意义。可见HE4和CA125均可作为子宫内膜癌患者独立的肿瘤标志物,但CA125指标在子宫良性疾病患者中也有升高,提示CA125在鉴别子宫内膜癌上存在不足。子宫内膜癌患者Ⅲ期的血清HE4和CA125水平与子宫内膜癌Ⅱ期和Ⅰ期比较均显著升高,且呈现递增趋势,提示血

清HE4和CA125可作为子宫内膜癌分期的参考依据。以CA125参考值为0~35 U/mL,CA125>35 U/mL判断为阳性,HE4的参考值为0~150 pmol/L,HE4>150 pmol/L,判断为HE4阳性。HE4诊断子宫内膜癌的敏感性和特异性分别为41.07%、98.21%,CA125为33.93%、89.29%,二者联合检测为53.57%、94.64%,这与徐可<sup>[13]</sup>研究结果一致。虽然二者联合检测并不能增加子宫内膜癌诊断敏感性,但是在预测值上联合诊断优于单一检测结果。HE4肿瘤标志物在血清中的表达独立于CA125,二者联合检测可获得更多的信息,可作为单一诊断的辅助和补充,弥补单项检测的局限性,提高子宫内膜癌诊断的准确性。

综上所述,HE4和CA125均可作为子宫内膜癌检测标志物,且可作为子宫内膜癌肿瘤良恶性的辅助诊断及鉴别指标,HE4联合CA125检测可提高子宫内膜癌诊断的准确性。

#### 参考文献

- [1] 吴飞,周慧芹,崔满华,等.联合检测CA125与HE4在子宫内膜癌诊断中的价值[J].中国妇幼保健,2011,26(10):1559-1561.
- [2] 白朝怡,王颖梅,滕飞,等.血清人附睾分泌蛋白E4及CA125联合检测对子宫内膜癌淋巴结转移的预测价值[J].中华妇产科杂志,2014,13(7):543-546.
- [3] 李京华,陈向东,王萍,等.HE4、CA125在子宫内膜癌辅助诊断中的作用[C].第一次全国中西医结合检验医学学术会议论文集,2014:324-324.
- [4] 吴双,耿敬姝.HE4在子宫内膜癌诊断中的应用价值评估[J].肿瘤学杂志,2014,20(11):955-958.
- [5] 赵灵琴,陈曦,陈鲁,等.人附睾分泌蛋白4和CA125联合检测在子宫内膜恶性肿瘤与子宫良性肿瘤鉴别诊断中的价值[J].中国癌症杂志,2012,22(11):820-824.
- [6] 吕佳楠,杨清.CA125、HE4、Ang II联合检测在子宫内膜癌诊断中的应用价值[J].医学综述,2015,12(3):401-403.
- [7] 王岚.血清CA125检测对子宫内膜癌的临床价值[J].海南医学,2012,23(1):119-123.
- [8] 蔡斌.人附睾蛋白4在妇科肿瘤诊断及监测中的应用[J].实用妇产科杂志,2012,28(1):25-27.
- [9] 杨彩虹,徐永辉,张雪玉,等.人附睾蛋白4在子宫内膜癌组织及血清中的表达及临床意义[J].中国肿瘤临床,2011,38(9):516-519.
- [10] 陈燕,林莺莺,郑瑜宏,等.血清HE4、CA125和ROMA指数评估卵巢癌风险性的初步评价[J].中国免疫学杂志,2013,29(2):168-174.
- [11] 王岚.血清CA125检测对子宫内膜癌的临床价值[J].海南医学,2012,23(1):119-123.
- [12] Hellström H, 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.
- [13] 徐可.HE4、CA125对卵巢癌诊断及鉴别诊断的价值分析[J].中国妇幼保健,2015,30(21):3725-3727.

(收稿日期:2015-11-19)