

应用受试者工作特征曲线分析人附睾蛋白4和糖链抗原-125联合检测对卵巢癌的诊断价值

袁嘉玲 段瑞岐 郝明蓉

【摘要】 目的 探讨血清人附睾蛋白4(HE4)和糖链抗原-125(CA₁₂₅)对卵巢癌的诊断价值。方法 选择2009年1月至2010年8月因盆腔包块于本院住院治疗的59例患者为研究对象。根据其术后病理学检查结果将其分为卵巢癌组($n=29$)和盆腔良性疾病组($n=30$)。选择同期在本院体检中心体检的37例健康妇女纳入对照组。分别采用酶联免疫分析法(ELISA)和化学发光免疫法(CLIA)测定3组受试者血清HE4和CA₁₂₅水平,应用受试者工作特性曲线(ROC)对HE4和CA₁₂₅水平的单项和联合检测结果进行统计学分析(本研究遵循的程序符合本院人体试验委员会制定的伦理学标准,得到该委员会批准,分组征得受试对象本人的知情同意,并与其签署临床研究知情同意书)。结果 卵巢癌组血清HE4和CA₁₂₅水平均明显高于其他两组,差异有统计学意义($P<0.01, P<0.05$);盆腔良性疾病组与对照组HE4水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。以盆腔良性疾病组ROC下的面积(AUC)为参照,其他两组HE4和CA₁₂₅水平的单一或两者联合检测的相对ROC AUC分别为0.924, 0.793和0.931。HE4, CA₁₂₅诊断卵巢癌的临床诊断临界值分别为73.5 pmol/L和35 IU/mL。结论 HE4对卵巢癌有较高诊断价值。HE4联合CA₁₂₅检测有助于提高卵巢癌早期诊断的灵敏度和效率。

【关键词】 受试者工作特征曲线; 人附睾蛋白4; 糖链抗原-125; 卵巢癌

Value of Combined Detection of Human Epididymis Protein 4 and Carbohydrate Antigen-125 by Using Receiver Operating Characteristic Curve in Diagnosis of Ovarian Cancer YUAN Jia-ling, DUAN Rui-qi, QIE Ming-rong. Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. (Corresponding author: QIE Ming-rong, Email: qmrjzz@126.com)

【Abstract】 Objective To investigate the diagnostic value of human epididymis protein (HE4) and carbohydrate antigen-125 (CA₁₂₅) in ovarian cancer. **Methods** From January 2009 to August 2010, 59 women with pelvic mass were included into this study. They were divided into two groups according to pathological examination after operation, ovarian cancer group ($n=29$) and pelvic benign diseases groups ($n=30$). Meanwhile, another 37 healthy women who had the physical examination during the same period were recruited into control group. The study protocol was approved by the Ethical Review Board of Investigation in Human Being of West China Second University Hospital, Sichuan University. Informed consent was obtained from all participants. The single and combined detection of HE4 and CA₁₂₅ levels in the serum from three groups were quantitatively determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and chemiluminescence immunoassay (CLIA). At last, the area under curve (AUC) of the total results were evaluated by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** Serum HE4 and CA₁₂₅ levels in ovarian cancer group were significantly higher than those in other two groups with statistically significant difference ($P<0.01, P<0.05$). There was no significant difference between pelvic benign disease group and control group in the serum HE4 level ($P>0.05$). Reference to benign disease group (AUC=1), the correspondence AUC by ROC of HE4, CA₁₂₅ and the both indexes were 0.924, 0.793 and 0.931, respectively, and the cut off value of HE4 and CA₁₂₅ in clinical diagnosis was 73.5 pmol/L and 35 IU/mL, respectively. **Conclusions** Combined detection of HE4 and CA₁₂₅ could improve the sensitivity and efficiency in the diagnosis of early ovarian cancer.

【Key words】 receiver operating characteristic curve; human epididymal protein 4; carbohydrate antigen 125; ovarian cancer

* Project No. 2009SC0202, supported by the Scientific and Technological Research of Science Department of Sichuan Province

DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2012.02.010

基金资助项目:四川省科技厅科研项目(2009SC0202)

作者单位:610041 成都,四川大学华西第二医院妇产科

通讯作者郝明蓉(Email: qmrjzz@126.com)

卵巢癌是常见的妇科恶性肿瘤,无典型临床症状,起病隐匿,由于缺乏有效的早期诊断技术,死亡率居妇科恶性肿瘤首位^[1]。根据美国癌症协会(American Cancer Society)统计,2010年美国21 880例患者确诊

为卵巢癌，而因卵巢癌导致死亡的人数为 13 850 例^[2-3]。卵巢癌患者的 1 年生存率为 75%，5 年生存率仅为 46%。然而，若卵巢癌能被早诊断和早治疗，则患者的 5 年生存率可升高至 94%。目前，卵巢癌早期诊断率仅约为 15%^[3]。因此，寻找有效的早期诊断卵巢癌的血清肿瘤标志物，对于卵巢癌的治疗及预后具有极其重要的意义。目前，诊断卵巢癌的首选肿瘤标志物是糖链抗原-125(carbohydrate antigen, CA₁₂₅)，但仍存在灵敏度和特异度不甚满意的问题，因此寻找一个新的肿瘤标志物代替或联合 CA₁₂₅ 使用，以提高卵巢癌的早期诊断率至关重要。人附睾蛋白(human epididymal protein, HE)4 是近年卵巢癌研究的热点，本研究分析血清 HE4 和 CA₁₂₅ 水平在卵巢癌患者及健康人群的差异，旨在探讨 HE4 联合 CA₁₂₅ 检测在卵巢癌早期诊断中的应用价值。现将研究结果，报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组

选择 2009 年 1 月至 2010 年 8 月因盆腔包块在本院住院治疗的 59 例患者为研究对象，年龄为 16~65 岁。根据患者术后病理学检查结果，将其分为卵巢癌组($n=29$)，年龄为 22~65 岁，平均为 51 岁；盆腔良性疾病组($n=30$)，年龄为 16~54 岁，平均为 48 岁，包括卵巢子宫内膜囊肿($n=10$)、卵巢畸胎瘤($n=3$)、子宫肌瘤($n=6$)和卵巢良性囊肿($n=11$)。选取同期在本院体检中心体检的 37 例健康妇女纳入对照组，年龄为 25~60 岁，平均为 49 岁。纳入标准：3 组受试者均无心、肝、肺、肾等疾病，无家族肿瘤病史(本研究所遵循的程序均符合本院人体试验委员会制定的伦理学标准，分组征得受试对象的知情同意，并为之签署临床研究知情同意书)。3 组受试者平均年龄、相关内科疾病情况及家族肿瘤病史等比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 主要仪器与试剂 ARCHITECT i2000 SR 全自动免疫分析仪(雅培公司, 美国), Bio-Rad Model 550 酶标仪(伯乐公司, 美国); HE4 测定采用瑞典康乃格公司的原装配套试剂盒, CA₁₂₅ 测定采用 ARCHITECT i2000 SR 配套试剂(雅培公司, 美国)。

1.2.2 测定方法 本研究所有纳入对象均于清晨空腹时采集肘静脉血 3 mL, 常规分离血清(2000 r/min 离心 20 min), 并置于 -70℃ 保存。HE4 测定采用 ELISA 方法, CA₁₂₅ 测定采用化学发光免疫分析法(chemiluminescence immunoassay, CLIA)。所有操作均严格按照仪器和试剂盒说明书进行。

1.3 统计学方法

本研究数据采用 SPSS 13.0 统计学软件和 MEDCAL 9.2 统计学软件进行统计学处理。呈正态

分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 HE4 和 CA₁₂₅ 水平

卵巢癌组患者血清 HE4 水平分别与盆腔良性疾病组及对照组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.01$); 盆腔良性疾病组与对照组患者血清 HE4 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。而血清 CA₁₂₅ 水平在卵巢癌组及盆腔良性疾病组均升高, 与对照组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 3 组受试者血清 HE4 和 CA₁₂₅ 水平比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of serum HE4 and CA₁₂₅ levels among three groups($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HE4(pmol/L)	CA ₁₂₅ (IU/mL)
卵巢癌组	29	213.2 ± 228.2	175.7 ± 204.9
盆腔良性疾病组	30	36.1 ± 21.6	39.1 ± 39.8
对照组	37	30.2 ± 11.5	10.0 ± 6.9

2.2 HE4 和 CA₁₂₅ 单项和联合检测对卵巢癌的早期诊断价值

根据诊断试验对卵巢癌诊断的灵敏度和特异度绘制 HE4 及 CA₁₂₅ 单项和联合的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)。由于迄今尚无公认的有关卵巢癌诊断的 HE4 临界值, 本研究以盆腔良性疾病组 HE4 的 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)为参照(AUC = 1), 则卵巢癌组 HE4, CA₁₂₅ 及 HE4 与 CA₁₂₅ 联合检测的相对 ROC AUC 分别为 0.924, 0.793 和 0.931(图 1)。其 HE4 以约登指数(Youden's index)最大处的监测值为最佳诊断临界值^[7], 而最大约登指数(0.761)对应的 HE4 监测值为 73.5 pmol/L。因此, HE4 ≥ 73.5 pmol/L, CA₁₂₅ ≥ 35 IU/mL 为诊断卵巢癌阳性值。以 HE4 ≥

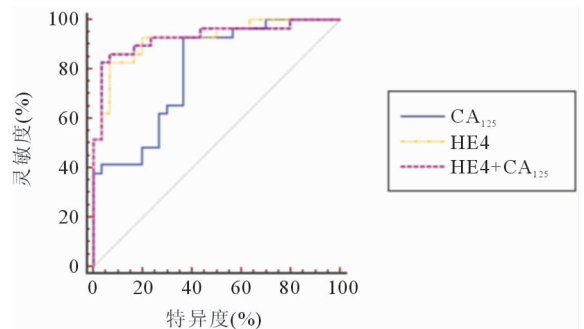


图 1 采用卵巢癌诊断的灵敏度和特异度绘制的卵巢癌组 HE4, CA₁₂₅ 单项或联合 ROC AUC
Figure 1 The ROC of single and combined detection of HE4 and CA₁₂₅ in the diagnosis of ovarian cancer

73.5 pmol/L, CA₁₂₅ ≥ 35 IU/mL 为诊断卵巢癌阳性值,对卵巢癌组和盆腔良性疾病组的诊断价值(表 2)。以盆腔良性疾病组为参考的 HE4 与 CA₁₂₅ 单项或联合检测的卵巢癌诊断灵敏度、特异度及阴性、阳性预测值进行比较(表 2、表 3)的结果显示,单项检测血清 HE4 水平,对卵巢癌诊断的特异度为 93.3%,明显高于 CA₁₂₅ (63.3%);单项检测血清 CA₁₂₅ 水平,对卵巢癌诊断的灵敏度为 93.1%,高于 HE4 (82.8%);而联合检测血清 HE4 与 CA₁₂₅ 水平,仅其中 1 项高于参考值,即视为结果呈阳性时,特异度为 63.3%,但联合检测的

灵敏度(96.6%)和诊断效率(93.1%)均高于单项检测中的任何一项。3 种诊断方法比较,CA₁₂₅ 和 HE4 + CA₁₂₅ 的诊断灵敏度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),HE4 与 CA₁₂₅, HE4 + CA₁₂₅ 间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);诊断的特异度、阳性预测值、阴性预测值 CA₁₂₅ 与 HE4 + CA₁₂₅ 间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而 HE4 与二者间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);至于总诊断效率,HE4 与 HE4 + CA₁₂₅ 和 CA₁₂₅ 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 以 HE4 ≥ 73.5 pmol/L, CA₁₂₅ ≥ 35 IU/mL 为诊断卵巢癌阳性值,对卵巢癌组和盆腔良性疾病组的诊断价值[n(%)]

Table 2 The value of single and combined detection of HE4 and CA₁₂₅ in the diagnosis of ovarian cancer between two groups [n(%)]

组别	n	HE4		CA ₁₂₅		HE4+CA ₁₂₅	
		+	-	+	-	+	-
卵巢癌组	29	24(82.8)	5(17.2)	27(93.1)	2(6.9)	28(96.6)	1(3.4)
盆腔良性疾病组	30	2(6.7)	28(93.3)	11(36.7)	19(63.3)	11(36.7)	19(63.3)

表 3 HE4, CA₁₂₅ 单项或联合检测对卵巢癌的早期诊断价值(%)

Table 3 Early diagnosis value of single and combined detection of HE4+CA₁₂₅ in the diagnosis of ovarian cancer (%)

肿瘤标志物	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	总诊断效率
HE4	82.8	93.3	92.3	84.8	92.4
CA ₁₂₅	93.1	63.3	71.1	90.5	79.3
HE4+CA ₁₂₅	96.6	63.3	71.8	95.0	93.1

值较低,0.7~0.9 时诊断价值中等, >0.9 时诊断价值较高^[7]。本研究结果显示,单项检测任一肿瘤标志物时,CA₁₂₅ 水平对卵巢癌诊断的灵敏度(93.1%)高于 HE4 (82.8%),HE4 的特异度(93.3%)则明显高于 CA₁₂₅ (63.3%),而 HE4 的 AUC(0.924)大于 CA₁₂₅ (0.793),二者比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),说明 HE4 对卵巢癌的诊断效能优于 CA₁₂₅。同时得到 HE4 和 CA₁₂₅ 的临床诊断临界点分别为 73.5 pmol/L 和 35 IU/mL,联合检测时,特异度为 63.3%,但灵敏度(93.1%)和 AUC(0.931)均高于单项检测其中任一肿瘤标志物,这提示联合检测可提高卵巢癌的阳性检出率,降低误诊率。但由于本研究样本量较小,有待进一步深入研究,尤其是扩大早期卵巢癌患者的样本量,进而探讨 HE4 在卵巢癌的早期诊断及其分期、分型中的作用,以指导临床。

3 讨论

在卵巢癌的诊断中,血清肿瘤标志物的检测具有简便、创伤小且客观的优点,在肿瘤筛查及诊断等方面应用广泛。一直以来 CA₁₂₅ 在卵巢癌的诊断中发挥重要作用,但 CA₁₂₅ 水平与临床分期密切相关,对于早期卵巢癌检测灵敏度低,而且易受其他妇科良性疾病,如子宫腺肌症、子宫内膜异位症、盆腔炎症等影响^[2, 8-10],因此临床迫切需要灵敏度和特异度均较高的指标,以利于卵巢癌的早期诊断及与盆腔良性疾病的鉴别诊断。

HE4 是由 Kirchhoff 等^[6]首先在人附睾上皮内发现,该基因表达的是一种酸性蛋白质^[4]。研究表明,HE4 在卵巢癌组织中高表达,而在癌旁组织、正常组织及良性肿瘤中低表达^[4-6],而且在早期卵巢癌组织中呈不同程度的表达上调^[11-12]。Moore 等^[13]报道,血清 CA₁₂₅ 呈阴性的卵巢癌患者,超过 1/2 HE4 呈阳性,而对于血清 CA₁₂₅ 呈阳性的盆腔良性疾病患者,血清 HE4 水平却并未升高。因此,HE4 可用于卵巢癌早期诊断,而且血清 HE4 联合 CA₁₂₅ 检测能更有效地对盆腔肿物进行鉴别。

ROC 是一种评价诊断试验准确度的有效工具, AUC 可具体量化诊断准确度。AUC 实际的取值范围为 0.5~1.0,而一般认为 AUC 为 0.5~0.7 时诊断价

参 考 文 献

- 1 Anastasi E, Granato T, Coppa A, *et al.* HE4 in the differential diagnosis of a pelvic mass: A case report [J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12 (1): 627-632.
- 2 Park YJ, 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.
- 3 Chang XH, Ye X, Dong L, *et al.* Human epididymis protein 4 (HE4) as a serum tumor biomarker in patients with ovarian carcinoma [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(5): 852-858.
- 4 Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, *et al.* Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(6): 2162-2169.
- 5 Hellstrom I, Raycraft J, Ledbetter MH, *et al.* The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(13): 3695-3700.
- 6 Kirchhoff C, Habben I, Ivell 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.
- 7 Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems [J]. *Science*, 1988, 240(4857): 1285-1293.
- 8 Montagnana M, Lippi G, Ruzzenente O, *et al.* The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass [J]. *J Clin Lab Anal*, 2009, 23(5): 331-335.
- 9 Escudero JM, Auque JM, Filella X, *et al.* Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases [J]. *Clin Chem*, 2011, 57(11): 1534-1544.
- 10 Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, *et al.* Serum HE4 concentration
袁嘉玲, 段瑞岐, 郝明蓉. 应用受试者工作特征曲线分析人附睾蛋白4和糖链抗原-125联合检测对卵巢癌的诊断价值[J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志: 电子版*, 2012, 8(2): 155-158.
- differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(8): 1315-1319.
- 11 Hellstrom I, Hellstrom KE. SMRP and HE4 as biomarkers for ovarian carcinoma when used alone and in combination with CA₁₂₅ and/or each other [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2008, 622(1): 15-21.
- 12 Li J, Dowdy S, Tipton T, *et al.* HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2009, 9(6): 555-566.
- 13 Moore R, Brown A, Miller M, *et al.* The use of novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 108(2): 402-408.

(收稿日期: 2011-09-05 修回日期: 2011-12-30)

