

• 论 著 •

联合检测血清 HE4、CA125、CA72-4 及 IL-6 在卵巢恶性肿瘤诊断中的应用价值

杨文杰¹, 柯振符¹, 邱国英², 黎 舒¹, 刘瑜平¹

(茂名石化医院: 1. 检验科, 2. 妇产科, 广东茂名 525000)

摘要: **目的** 探讨联合检测血清人附睾分泌蛋白 4(HE4)、癌症抗原 125(CA125)、糖类抗原 72-4(CA72-4) 及白细胞介素 6(IL-6) 水平在卵巢恶性肿瘤诊断中的应用价值。 **方法** 分别采用电化学发光法(ECLI)和酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 32 例卵巢癌患者、56 例卵巢良性疾病患者及 40 例健康女性者血清中 CA125、CA72-4 和 HE4、IL-6 水平并进行统计学分析。 **结果** 卵巢癌患者血清中 HE4、CA125、CA72-4 及 IL-6 水平明显高于卵巢良性疾病组和健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); HE4、CA125、CA72-4 及 IL-6 单项检测敏感度以 CA125 最高, 为 75.0%, 特异度以 HE4 最高(83.9%), 单项检测的诊断效率最高为 79.5%, 联合检测的敏感度、特异度和诊断效率分别为 96.9%、71.4% 和 80.7%, 除特异度外, 敏感度、诊断效率(ACC)均高于任一单项。 **结论** 联合检测血清 HE4、CA125、CA72-4 及 IL-6 可提高对卵巢癌的诊断效率, 有助于卵巢恶性肿瘤的诊断及鉴别诊断。

关键词: 卵巢癌; 人附睾分泌蛋白 4; 白细胞介素 6

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.06.016

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)06-0755-03

Clinical value of combined detection of serum HE4, CA125, CA72-4 and IL-6 in diagnosis of ovarian malignant tumor

Yang Wenjie¹, Ke Zhenfu¹, Qiu Guoying², Li Shu¹, Liu Yuping¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Maoming Petrochemical Hospital, Maoming, Guangdong 525000, China)

Abstract: **Objective** To study the application value of the combined detection of serum HE4, CA125, CA72-4 and IL-6 in the diagnosis of ovarian malignant tumor. **Methods** The serum levels of CA125 and CA72-4 were determined by ECLI, and the serum levels of HE4 and IL-6 were determined by ELISA in 32 patients with ovarian cancer, 56 patients with benign ovarian disease and 40 healthy controls. The detection results were performed the statistical analysis. **Results** The serum levels of HE4, CA125, CA72-4 and IL-6 in the ovarian cancer group were significantly higher than those in the other two groups with statistically significant differences ($P < 0.01$); the sensitivity of CA125 detection in the single index detections was highest (75.0%), the specificity of HE4 was highest (83.9%), the highest diagnostic efficiency of single index detection was 79.5%. The sensitivity, specificity and efficiency of the combined detection for diagnosis were 96.9%, 71.4% and 80.7%. Except the specificity, the sensitivity and diagnostic efficiency of the combined detection were higher than those of any one of single index detection. **Conclusion** The combined detection of serum HE4, CA125, CA72-4 and IL-6 could increase the diagnostic efficiency of ovarian cancer and conduces to the diagnosis and help to the diagnosis and differential diagnosis of ovarian malignancies.

Key words: ovarian cancer; human epididymis protein 4; interleukin 6

卵巢癌是女性生殖器官常见的恶性肿瘤之一, 其发病率在妇科恶性肿瘤中位居第二, 病死率在女性生殖器官恶性肿瘤中居首位。卵巢癌早期 5 年生存率为 95%, 但因病变部位深入盆腔, 早期临床症状不明显, 大部分患者待妇科检查触及包块或出现腹腔积液时确诊已属晚期, 晚期卵巢癌患者的 5 年生存率仅为 20%~25%^[1], 因此早发现、早诊断、早治疗是提高患者生存率和生活质量的关键, 提高卵巢癌的早期诊断水平有重要的意义。肿瘤标志物(TM)的检测已广泛应用于各类肿瘤疾病的鉴别诊断及疗效观察。鉴于现有的 TM 单项检测敏感度及特异度均不理想, 目前临床上倾向于将几种标志物联合检测以提高诊断的敏感度和特异度, 本研究通过联合检测血清人附睾分泌蛋白 4(HE4)、癌症抗原 125(CA125)、糖类抗原 72-4(CA72-4) 及白细胞介素 6(IL-6) 四项指标, 探讨其在卵巢癌诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 88 例于 2012 年 3 月至 2014 年 5 月间

收住于本院行手术治疗的患者, 根据术后病理报告, 将患者分为卵巢癌组和卵巢良性疾病组。卵巢癌组 32 例, 年龄 28~69 岁, 平均 53 岁。卵巢良性疾病组 56 例, 年龄 19~58 岁, 平均 41 岁。另选取本院体检合格的健康妇女 40 例作为健康对照组, 年龄 21~72 岁, 平均 44 岁, 均无心、肝、肺、胃等重要脏器的疾病, 肝、肾功能正常, 妇科检查正常。

1.2 标本采集 所有对象均于清晨空腹状态下采肘静脉血 3 mL, 室温静置 30 min 后, 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清于 -18 ℃ 冰箱保存待用。

1.3 方法 CA125 和 CA72-4 均采用电化学发光免疫法, 采用罗氏公司生产的 cobas e601 型电化学发光仪及配套的试剂进行检测, CA125 正常参考范围为小于 35 U/mL, CA72-4 小于 6.9 U/mL。HE4 及 IL-6 均采用双抗体夹心 ELISA 法检测, 采用上海科华公司生产 KB-360 型酶标仪进行测定, HE4 试剂盒购自瑞典康乃格公司, HE4 临界值设为小于 75 pmol/L; IL-6 试剂盒购自上海华元生物试剂公司, 所有实验均严格

按照操作说明书进行。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 率的比较采用 χ^2 检验处理, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血清 HE4、CA125、CA72-4 和 IL-6 水平比较 卵巢

表 1 三组血清 HE4、CA125、CA72-4 和 IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	HE4(pmol/L)	CA125(U/L)	CA72-4(U/L)	IL-6(pg/mL)
卵巢癌组	32	298.6±111.5*	393.6±535.1*	22.50±10.80*	72.3±17.7*
卵巢良性疾病组	56	33.7±10.9	41.5±21.3 [△]	2.79±1.68	38.4±9.7 [△]
健康对照组	40	31.6±12.1	10.5±6.2	2.68±1.73	23.0±6.7

*: $P < 0.01$, 与另外两组比较; [△]: $P < 0.01$, 与健康对照组比较。

2.2 血清 HE4、CA125、CA72-4 和 IL-6 水平测定对卵巢恶性肿瘤的诊断价值分析 以试剂盒参考范围上限为临界值, 当以卵巢良性疾病组为参照人群时, 血清 HE4、CA125、CA72、IL-6 单独检测及联合检测(其中之一高于参考值即判断为阳性)对卵巢恶性肿瘤诊断的敏感度、特异度、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)及诊断效率(ACC)结果, 见表 2。

表 2 血清各项水平测定对卵巢恶性肿瘤诊断价值分析(%)

项目	敏感度	特异度	PPV	NPV	ACC
HE4	71.9	83.9	71.9	83.9	79.5
CA125	75.0	78.6	66.7	84.6	77.3
CA72-4	59.4	75.0	57.6	76.4	69.3
IL-6	68.8	71.4	57.9	80.0	70.5
四项联合检测	96.9	71.4	66.0	97.6	80.7

3 讨 论

CA125 是研究者用卵巢浆液性囊泡腺癌患者的腹腔积液细胞制备的单克隆抗体 OC125 识别的一种糖蛋白, 相对分子质量约 200×10^3 。是应用最早的卵巢癌诊断标志物。其浓度与肿瘤大小及分期有关, 是卵巢癌早期诊断、盆腔肿块的鉴别诊断及疗效监测的较好指标^[2-4], 但有研究显示早期患者仅有约 50% 出现 CA125 水平升高, 此外 CA125 水平在子宫内膜异位症、盆腔炎等良性疾病中也会有不同程度的升高^[5]。

HE4 又名核心表位蛋白 2(WFDC2), 其基因最早是从人附睾上皮细胞中发现, 是由两个乳清酸性蛋白(WAP)域与一个 4-二硫化中心组成, 属于抑蛋白酶家族, 是近年来新发现的肿瘤标志物, 1991 年首先由 Kirchhoff 等^[6]报道。HE4 在卵巢癌组织中高表达, 但在正常组织包括卵巢组织中不表达或低表达, 是卵巢癌表达上调最显著的基因之一, 被认为是卵巢癌的最佳标志物。有研究报道 93% 浆液性上皮卵巢癌、100% 子宫内膜上皮癌和 50% 透明细胞卵巢癌高表达 HE4, 而黏液性卵巢癌却不表达 HE4^[7]。HE4 参考区间的调查显示, 40 岁以上女性血清 HE4 < 62.4 pmol/L^[8], 但另有研究报道认为, HE4 临界值设为 75 pmol/L 时, 对卵巢癌的诊断效率最高^[9], 故本研究将 HE4 的参考上限设置为 75 pmol/L, 高于此值时为阳性。

CA72-4 是由两种单克隆抗体 CC49 和 B72.3 所定义的肿瘤相关糖蛋白, 它是一种高分子量的糖蛋白复合物, 可被单克

隆组血清 HE4、CA125、CA72-4 和 IL-6 水平明显高于其他两组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 卵巢良性疾病组血清 CA125 水平及 IL-6 均高于健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 卵巢良性疾病组血清 HE4 及 CA72-4 与健康对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 结果见表 1。

隆抗体 B72.3 所识别的一种肿瘤相关糖蛋白抗。Kjeldsen 等^[10]应用免疫组织化学技术证明, CA72-4 在绝大多数健康者组织中不表达, 而在成人的胃、结肠、直肠、胰腺、乳腺及卵巢等腺癌组织中呈强势表达。郭少磊等^[11]研究报道, 粘液性癌同时检测 CA72-4 对 CA125 的辅助意义较大, 其检测卵巢癌的阳性率可由 66.7% 提高到 83.3%。

IL-6 是一种多效性的细胞因子, 具有强有力的免疫功能调节活性, 能调节细胞增殖、细胞分化、免疫防御机制及血细胞生成等。研究表明, IL-6 在卵巢癌中高表达, 与卵巢癌的发生、发展及化疗的敏感度密切相关, 并与卵巢癌的不良预后有关^[12]。

本研究表 1 结果显示, 卵巢癌组血清 HE4、CA125、CA72-4 及 IL-6 水平明显高于卵巢良性疾病组和健康组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。虽然卵巢良性疾病组血清 CA125 及 IL-6 比健康对照组要高 ($P < 0.01$), 但升高幅度明显低于卵巢癌组。表 2 结果可见, 单项检测 CA125 及 CA72-4 的敏感度分别只有 75% 和 59.4%, 与黄文成等^[13]的报道较一致, 但黄文成等^[13]的报道还表明联合检测 CA125 及 CA72-4 可使卵巢癌阳性检出率提高到 89.6%, 由此说明检测 CA125 及 CA72-4 对卵巢癌诊断具有互补作用。当以卵巢良性疾病为参照人群, 联合检测 HE4、CA125、CA72-4 及 IL-6 诊断卵巢癌的敏感度为 96.9%、诊断效率为 80.7%, 均高于任一单项, 但特异度比单项检测 HE4、CA125 及 CA72-4 均要低。理想的 TM 应具有高敏感度并非高特异度, 在妇科恶性肿瘤和良性疾病筛查中, 联合检测可提高检测敏感度但会降低特异度^[14]。由于单独检测 CA125 对卵巢癌诊断敏感度和特异度不高, 美国临床生化科学院(NACB)专家组及其他权威组织并不推荐用于筛查无症状女性^[15]。但通过联合检测肿瘤标志物来对提高对卵巢癌诊断的敏感度和特异度已经有不少的研究报道, 联合检测 CA125、CA72-4 和 CA19-9 的敏感度为 91.5%^[16], 联合检测 HE4、CA125 与 TSGF 敏感度为 89.5%^[17], 联合检测 HE4、CA125 和 CA724 的敏感度为 91.7%^[18], 但均低于本研究联合检测 HE4、CA125、CA72-4 及 IL-6 的敏感度 96.9%。

根据国际妇产科联合会(FIGO)和世界卫生组织的分类, 卵巢癌分为浆液性癌、黏液性癌、子宫内膜样癌、透明细胞癌及转移癌 5 种组织学亚型^[19]。由于本研究所收集病例有限, 未有足够病例数量覆盖上述 5 种组织亚型, 未能进行组织学分型比较, 有待进一步深入研究。综上所述, 联合检测 HE4、CA125、CA72-4 及 IL-6 的可显著提高对卵巢癌诊断的敏感

度,有助于提高早期卵巢癌的检出率,对卵巢癌诊断及筛查具有较高的临床应用价值。

参考文献

[1] Schwartz PE, Taylor KJ. Is early detection of ovarian cancer possible? [J]. Ann Med, 1995, 27(5): 519-528.

[2] Munkarah A, Chatterjee M, Tainsky MA. Update on ovarian cancer screening[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2007, 19(1): 22-26.

[3] Fritsche HA, Bast RC. CA125 in ovarian cancer: advances and controversy[J]. Clin Chem, 1998, 44(1): 1379-1380.

[4] 张春艳. 卵巢癌患者手术治疗前后血清 CA125、Hcy 和 HE4 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(4): 406-408.

[5] Hellström 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.

[6] Smale ST. Transcription initiation from TATA-less promoters within eukaryotic protein-coding genes[J]. Biochim Biophys Acta, 1997, 1351(1/2): 73-88.

[7] 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.

[8] 胡晓丹, 崔丽艳, 张捷. 健康人群血清 HE4 水平参考区间的初步探讨[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(12): 1376-1378.

[9] 刘国瑞, 王艾丽, 刘琦, 等. 联合检测血清 CA125 和 HE4 用于卵巢癌诊断及鉴别[J]. 临床检验杂志, 2010, 28(2): 119-121.

[10] Kjeldsen T, Clausen H, Hirohashi S, et al. Preparation and characterization of monoclonal antibodies directed to the tumor-associated

utedo-tinkedsialosyl-2-6a-nacetyl-galactosaminyl (sialosyl-Tn) epitope[J]. Cancer Res, 1988, 48(8): 2214-2220.

[11] 郭少磊, 高美华, 李武伦. CA125、CA72-4 的检测在卵巢癌早期诊断中的临床价值[J]. 中国医疗前沿, 2008, 3(6): 26-27.

[12] 王越, 牛秀琰, 郭小芹, 等. 卵巢癌细胞 IL-6、IL-8 分泌与其化疗敏感性及相关基因和凋亡抑制基因表达关系的初步探讨[J]. 免疫学杂志, 2009, 25(4): 436-441.

[13] 黄文成, 黄玲莎, 赵惠柳, 等. 联合检测血清 CA125 和 CA72-4 对卵巢癌诊断的价值[J]. 海南医学, 2005, 16(7): 152-153.

[14] 罗兵, 董秋萍, 李涛, 等. HE4、CA125、CA72-4、CA153、CA19-9、CYFRA21-1、TSH 在妇科肿瘤诊断中的评价[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(1): 71-74.

[15] 鄢盛恺. 美国临床生化科学院检验医学实践指南: 睾丸、前列腺、结直肠、乳腺及卵巢癌肿瘤标志物的应用[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(2): 139-144.

[16] 宋佐莉, 刘树业, 丁贤. 血清 CA125、CA72-4 和 CA199 联合检测对卵巢癌的诊断价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2007, 6(11): 32-33.

[17] 高自颖, 甄拴平, 刘婷, 等. 血清 HE4、CA125 与 TSGF 联合检测在卵巢恶性肿瘤诊断中的应用研究[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(6): 55-57.

[18] 姚艳霞, 洪伟. 血清 HE4、CA125 和 CA724 检测在卵巢恶性肿瘤诊断中的应用[J]. 标记免疫分析与临床, 2012, 19(3): 149-152.

[19] 张建民. WHO 新的卵巢癌肿瘤组织学分类特点[J]. 中华病理杂志, 2002, 31(2): 175-178.

(收稿日期: 2014-11-18)

(上接第 754 页)

阳地区报道明显不同^[9]。这可能与贵州以少数民族为主, 不同的地理环境及人文构成、生活习惯等有关。

本组调查人群中经红细胞参数测定和血红蛋白电泳筛查后符合地贫基因检测条件者 5.61%, 确诊率为 84.61%。其中符合 α 地贫地贫基因检测条件者 2.62%, 确诊率为 78.64%, 符合 β 地贫基因检测条件者 2.99%, 确诊率为 86.57%。符合率较低可能与以下因素有关, 如单纯 HbF 升高常不能作为诊断 β 地贫基因携带者的依据且截断值大于 3.3%, 与其他研究结果相比偏低。 α 地贫的静止型和轻型患者临床上几乎没有任何表现, 血常规、Hb 电泳也可以没有异常发现, 临床上常常易漏诊、误诊, 更需要依赖基因诊断来确诊。但总体来说, 红细胞指数分析结合血红蛋白电泳检测, 尤其是 MCV、MCH 和 HbA2 定量检测仍是地贫筛查的可靠血液学指标。

本调查采用单管多重跨越断裂点的 gap-PCR 技术检测中国人 3 种常见的缺失型 α 地贫突变, β 地贫以反向点杂交法测定中国人 17 种常见 β 地贫点突变。由于未对所有的标本进行分子筛查, 可能会漏检极少量的静止型地贫样本, 因此实际总携带率要稍高于统计的地贫携带率。本次调查反映出渝东北区是地贫的高发区, 具有较高的基因携带率, 提示本地区应做好筛查和防治。随着库区环境进一步改变及移民搬迁的影响, 其地贫的发生及发展亦可能会受到一定的影响。

这次关于渝东北区人群地贫发病率的研究结果, 弥补了重庆三峡地区蓄水后, 该地区地贫资料方面的空白, 对于指导临床诊断、地贫的遗传咨询和产前诊断提供了有价值的基础资料。

参考文献

[1] Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia [J]. N Engl J Med, 2005, 353(11): 1135-1146.

[2] Xu XM, Zhou YQ, Luo GX, et al. The prevalence and spectrum of α and β thalassaemia in Guangdong Province: implications for the future health burden and population screening [J]. J Clin Pathol, 2004, 57(1): 517-522.

[3] Xiong F, Sun M, Zhang X, et al. Molecular epidemiological survey of haemoglobinopathies in the Guangxi Zhuang Autonomous Region of southern China [J]. Clin Genet, 2010, 78(2): 139-148.

[4] 陈萍. α 地中海贫血分子基础与临床研究现状 [J]. 广西医学, 2004, 26(5): 619-622.

[5] 全国血红蛋白病研究协作组. 20 省市自治区 60 万人血红蛋白病调查 [J]. 中华医学杂志, 1983, 63(1): 382-385.

[6] 王莉, 徐西华. 重庆地区 α 地中海贫血基因型研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(8): 1051-1053.

[7] 姚秀云, 张渝美. 重庆市汉族儿童 β -地中海贫血的分子流行病学研究 [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(7): 518-523.

[8] 仇小强, 陈萍, 张凝, 等. 广西三城市 7 岁以下儿童 β 地中海贫血发生率及其基因突变类型的研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2009, 30(1): 1021-1024.

[9] 喻芳, 钟春刑, 周强, 等. 贵州少数民族地区 β 地中海贫血的分子流行病学研究 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(2): 700-703.

(收稿日期: 2014-10-15)