

阳性 216 例(15.6%),说明来自母亲的抗体中存在 IgG-A/B 联合抗体,该抗体既能够和试剂 A 型红细胞结合也可以和 B 型红细胞结合。

Rh 溶血病是母亲免疫刺激产生针对患儿抗原的抗体,该抗体致敏患儿红细胞。输血和妊娠均可刺激产生抗体。母亲无输血史第一次妊娠患儿不会得 Rh 溶血病,第二次妊娠有可能发病^[11-12]。2015 年 Rh 溶血病送检的样本 70 例,其中患儿母亲大于 1 次妊娠或有输血史的样本 36 例,检出阳性 23 例(63.9%),阴性 13 例(36.1%),说明有 36.1% 的孕妇经过免疫刺激没有产生 Rh 血型抗体或者虽产生了抗体但由于某些因素没有与患儿红细胞结合,这项结论需要母亲的血样进行验证。从 23 例阳性样本中检出的抗体分布来看抗-D 数量最多 11 例(47.8%),其次为抗-E 4 例(17.4%),其中混合抗体抗-Ce、抗-Ec 也有检出。由于抗体鉴定谱细胞格局的限制,检测过程中怀疑为混合抗体时最好用其他格局的谱细胞重新鉴定以区分特异性。

综上所述,本地区新生儿溶血病以 ABO 血型不合者占大多数,未见其他血型系统如 MNs、Kell 等。临床送检时要先确定新生儿及母亲的血型,若母亲为“O”型,新生儿为“A”型或“B”型,要引起高度重视,同时结合新生儿黄疸的情况,及时送检,达到早发现早治疗的目的。母亲为 Rh 阴性的孕妇有输血史或第二次怀孕,在孕期要检测母体血浆是否产生不规则抗体,及早发现积极采取相应干预措施。

参考文献

[1] 蒋红周. 浅谈新生儿溶血病[J]. 医学信息. 2010, 23(7): 2168-2169.

[2] 郭步庆. 溶血三项与新生儿溶血病的关系[J]. 中国社区

医师, 2014, 30(4): 103-104.

[3] Akanmu AS, Oyedeji OS, Adeyeno TA, et al. Estimating the Risk of ABO Hemolytic Disease of the Newborn in Lagos[J]. Blood Transfus, 2015(3): 560738.

[4] 王从刚, 陈靖, 包建国, 等. 安徽池州地区 ABO 新生儿溶血病检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(5): 615-616.

[5] 徐新, 刘琦, 王霞. 新生儿 ABO 溶血病与 ABO 血型的关系[J]. 现代医药卫生, 2016, 12(16): 2484-2486.

[6] 罗伟琼, 杨玉发, 李庚娣, 等. 微柱凝胶试验技术在新生儿溶血病检测中的应用[J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(1): 74-75.

[7] 林园. 新生儿溶血病(HDN)免疫血液学试验推荐方案[J]. 中国输血杂志, 2012, 25(2): 95-100.

[8] Simmons DP, Savage WJ. Hemolysis from ABO Incompatibility[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2015, 29(3): 429.

[9] 江梦天. 武汉地区新生儿溶血病发生情况及类型分析[J]. 中国输血杂志, 2012(S1): 31-32.

[10] 王晖. 新生儿溶血三项检测的临床意义[J]. 中国现代医药杂志, 2015, 17(1): 13-15.

[11] 王同显, 马保凤, 焦淑贤. Rh 血型不合新生儿溶血病产前诊断研究进展[J]. 中国输血杂志, 2006, 19(1): 86-88.

[12] 李一丁, 刘巍, 王娇. D 致新生儿溶血病 1 例[J]. 中国输血杂志, 2010(S1): 101-103.

(收稿日期: 2016-11-18 修回日期: 2017-01-09)

• 临床研究 •

血清 HE4 和 CA125 联检对卵巢癌的诊断价值

郝艳梅¹, 郝亚飞²

(1. 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院核医学科, 内蒙古包头 014010;

2. 鄂尔多斯市乌审旗人民医院检验科, 内蒙古鄂尔多斯 017300)

摘要:目的 探讨联检血清人附睾蛋白 4(HE4)与 CA125 水平变化与卵巢癌关系。方法 采用罗氏全自动电化学发光免疫分析仪测定 55 例卵巢癌患者、67 例卵巢良性疾病患者(经病理检查确诊)和 100 例健康对照者的血清 HE4 和 CA125 水平,并分析两者之间的相关性及其与卵巢癌的关系。结果 血清 HE4、CA125 水平在卵巢癌组均明显高于良性疾病组、健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。且在卵巢癌组中,血清 HE4 和 CA125 水平存在相关性,而两者在良性疾病组无相关性。两者联检能够提高卵巢癌的诊断效能。结论 HE4 是一种很好的、能够预测早期卵巢癌的肿瘤标志物,若与 CA125 联合测定大大提高卵巢癌的诊断效能。

关键词: 卵巢癌; 人附睾蛋白 4; 糖类抗原 125

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2017. 07. 046

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)07-0981-03

卵巢癌发病很隐匿,临床发现时,已经是中、晚期。即使第一次治疗有效,并且肿瘤部分或者完全消退,最终却有很多患者复发,这就是 5 年生存率低的重要原因^[1]。在卵巢癌诊断中,人们越来越重视人附睾蛋白 4(HE4)作用。有研究^[2]表明:HE4 在两类最常见的上皮性卵巢癌(EOC),即浆液性腺癌和子宫内膜样腺癌中的阳性率高达 90.0%~100.0%,术前联合 CA125 检测卵巢癌患者,敏感性可达 94.0%。由此可见,HE4 和 CA125 联合诊断卵巢癌的敏感性及特异性比单一指

标高,能够早期发现卵巢癌复发^[3-4]。所以,早期发现卵巢癌对患者预后是非常有意义。血清 CA125 的检测广泛地应用于卵巢癌的诊断及治疗监测,可是 CA125 却受正常的生理情况和一些良性卵巢肿瘤影响,导致其应用有一定的局限^[5]。研究表明:HE4 在正常卵巢组织与恶性组织中的表达差异存在显著性,其后者高表达,且血清 HE4 在鉴别卵巢良、恶性的特异性却比 CA125 高^[6]。本课题旨在联合检测血清 HE4 和 CA125 水平,分析两者在卵巢良恶性肿瘤以及盆腔其他良性疾病中的

表达差异,探讨两者联检在卵巢癌诊断中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 6 月至 2014 年 6 月内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院妇科住院的卵巢肿瘤患者 122 例,经术后病理学确诊:(1)卵巢癌组:55 例,依据国际妇产科联盟规定的临床分期标准进行分期:Ⅰ期 6 例,Ⅱ期 11 例,Ⅲ期 25 例,Ⅳ期 13 例,该组年龄 26~83 岁,中位年龄 45 岁。(2)卵巢良性病变组:67 例,其中(卵巢囊肿 34 例,卵巢纤维瘤 11 例,巧克力囊肿 9 例,浆液性囊腺瘤 13 例,该组年龄 25~79 岁,中位年龄 46 岁;(3)健康对照组:在该院体检合格的健康妇女 100 例,均无其他系统疾病,年龄在 22~85 岁,中位年龄 50 岁。3 组年龄进行统计学处理,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 标本采集 所有研究对象,术前 2~3 d 清晨空腹采集静脉血(抗凝管),离心血清冰箱保存。

1.3 方法 血清 HE4 和 CA125 测定采用罗氏全自动电化学发光免疫分析仪检测,试剂由罗氏诊断产品(上海)有限公司提供,质控在控,按标准化操作规程进行操作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对所得数据,进行单因素方差分析;如不同组间差异有统计学意义,则进行 S-N-K 检验(Q 检验),结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示;对各组的 HE4 与 CA125 进行相关性分析,阳性率进行 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各临床分组血清 HE4、CA125 检测 卵巢癌组血清 HE4 (234.34±81.26) pmol/L; CA125(587.63±326) U/mL,两者均高于健康对照组 [HE(49.46±15.87) pmol/L, CA125(18.39±7.02) U/mL] 和卵巢良性病变组 [HE4(57.38±22.61) pmol/L, CA125(56.31±17.69) U/mL],进行统计学处理,差异有统计学意义($P<0.01$);卵巢良性病变组与健康对照组的 HE4 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),卵巢良性病变组与健康对照组 CA125 水平比较差异也有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 各组血清 HE4 和 CA125 检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HE4(pmol/L)	血清 CA125(KU/L)
卵巢癌	55	234.34±81.26 [☆]	587.63±326.25 [☆]
良性肿瘤组	67	57.38±22.61 [*]	56.31±17.69 ^{**}
健康对照组	100	49.46±15.87	18.39±7.02

注:卵巢癌组与其他两组比较,[☆] $P<0.05$;血清 HE4 在良性肿瘤组与正常对照组之间的比较,^{*} $P<0.05$,血清 HCA125 水平在良性肿瘤组与正常对照组之间的比较,^{**} $P<0.05$ 。

2.2 卵巢癌的不同组织学类型的血清 HE4 和 CA125 水平的检测 卵巢癌患者的血清 HE4 和 CA125 含量检测:浆液性卵巢癌组和黏液性卵巢癌组之间存在差异,且差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 卵巢癌不同组织学类型患者血清 HE4 及 CA125 含量的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HE4(pmol/L)	血清 CA125(KU/L)
浆液性	36	296.31±104.25	698.31±278.54
黏液性	19	87.43±40.05	301.03±138.02

2.3 卵巢癌不同期别患者血清 HE4、CA125 水平的比较 Ⅲ/Ⅳ期卵巢癌患者血清 HE4 水平高于Ⅰ/Ⅱ期中 HE4 检测水平,但两者的差异无统计学意义($P>0.05$)。而血清 CA125 检测水平在Ⅲ/Ⅳ期卵巢癌患者中明显高于Ⅰ/Ⅱ期卵巢癌患者中的检测水平,两者的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 卵巢癌患者的不同临床分期血清 HE4 和 CA125 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

临床分期	n	HE4(pmol/L)	血清 CA125(KU/L)
Ⅰ/Ⅱ	17	218.59±75.61	216.31±93.35
Ⅲ/Ⅳ	38	235.84±91.05	761.93±359.76

2.4 血清 HE4 大于 90 pmol/L 作为阳性,其检测卵巢癌的灵敏度为 60%,阳性数 33 例,其中Ⅰ/Ⅱ期卵巢癌中 HE4 检测的灵敏度为 52.9%,阳性数 9 例,Ⅲ/Ⅳ期卵巢癌中 HE4 检测的灵敏度为 63.2%,阳性例数 24 例,Ⅲ/Ⅳ期检测的灵敏度比Ⅰ/Ⅱ期的高,其差异却无统计学意义($P>0.05$)。血清 CA125 大于 35 KU/L 作为阳性,其检测卵巢癌的灵敏度为 82.0%,阳性数 45 例,在Ⅰ/Ⅱ期卵巢癌的灵敏度为 58.8%,阳性数 10 例;Ⅲ/Ⅳ期卵巢癌中的灵敏度为 97.4%,阳性例数 35 例,两者比较有统计学意义($P<0.05$),结果见表 4。

表 4 不同其别卵巢癌患者血清 HE4 及 CA125 的阳性率[n(%)]

临床分期	n	HE4(pmol/L)	血清 CA125(KU/L)
Ⅰ/Ⅱ	17	9(52.9)	10(58.8)
Ⅲ/Ⅳ	38	24(63.2)	35(97.4)

2.5 在卵巢癌组 HE4 和 CA125 水平之间存在相关性($r=0.716$),而卵巢良性病变组 HE4 和 CA125 水平之间无相关性($r=0.028$),结果见表 5。

表 5 卵巢癌组和卵巢良性病变组的 HE4 和 CA125 之间相关性比较

组别	n	HE4(pmol/L)	血清 CA125(KU/L)	相关系数 r
卵巢癌	55	234.34±81.26	587.63±326.25	0.716
良性肿瘤组	67	57.38±22.61	56.31±17.69	0.028

2.6 卵巢癌的两标志物的诊断效能 血清 HE4 检测灵敏度是 60.0%,特异度是 87.4%,阳性预测值是 72.5%,阴性预测值是 75.1%,约登指数是 0.474。血清 CA125 的灵敏度是 82.0%,特异度是 69.3%,阳性预测值是 64.7%,阴性预测值是 59.5,约登指数是 0.513。HE4 和 CA125 联检时,有一项结果阳性为 HE4 和 CA125 联合检测阳性。两者联合检测的灵敏度是 87.5%,特异度 90.1%阳性预测值是 80.1%,阴性预测值是 88.9%,约登指数是 0.776,结果见表 6。

表 6 血清 HE4 和 CA125 检测卵巢癌的诊断效能

标志物	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	约登指数
血清 HE4	60.0	87.4	72.5	75.1	0.474
血 CA125	82.0	69.3	64.7	59.5	0.513
血清 HE4+CA125	87.5	90.1	80.1	88.9	0.776

3 讨 论

血清 CA125 是卵巢癌诊断、治疗及监测中较常用的标志物,CA125 却易受好多疾病的影响导致敏感性及特异性不太理想^[7-8]。近几年来,许多学者尽力发现更好的肿瘤标志物。最早是在人附睾上皮细胞中发现了 HE4 基因,编码人附睾分泌蛋白 HE4,其与细胞外蛋白酶抑制剂有很好的同源性,然而生物功能目前并不清楚^[9-10]。Hellstrom 等^[6]发现:卵巢癌患者与正常人血清 HE4 蛋白含量有差异,大多数卵巢癌患者的血清 HE4 表达增加,这表明 HE4 能够作为临床诊断卵巢癌的新指标。并且 Moore 等^[9]发现:血清 HE4 含量在卵巢癌患者中增高,并且血清 HE4 联合 CA125 能够更有效的辨别良、恶性盆腔肿物。本研究表明:血清 HE4 和 CA125 水平与卵巢癌病理类型的有关。血清 HE4 及 CA125 水平在黏液性癌患者中明显低于浆液性癌患者。其原因是黏液性卵巢癌的起源是生化的苗勒管上皮;浆液性卵巢癌的起源是卵巢表面的上皮。血清 HE4、CA125 水平在卵巢癌组与健康对照组之间的差异呈显著性增高($P < 0.01$);卵巢良性疾病组 HE4 与健康对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);而卵巢良性疾病组的 CA125 水平与健康对照组相比较,呈显著性增高($P < 0.05$)。血清 HE4、CA125 分别检测卵巢癌的灵敏度:60.0%、82.0%而联合检测卵巢癌的特异度、灵敏度、阴性预测值、阳性预测值、约登指数都明显提高。这样就能提高卵巢癌诊断效能。血清 HE4 在卵巢癌中含量与临床分期无关,I/II 的灵敏度略低于 III/IV 期,差异无统计学意义($P > 0.05$),HE4 在卵巢癌早期(I、II 期)其特异性高于 CA125,两者联检在卵巢癌 I、II、III、IV 期的阳性率高于任何单项检测,与国外报道的一致^[9-11],刘群结^[12]发现:HE4+CA125 联合患者的年龄,能够提高盆腔肿块鉴别诊断的准确率,对绝经的妇女更适用。由此显示出 CA125 + HE4 联检用于卵巢癌诊断的价值优于 CA125。近年来国内外研究发现:卵巢恶性肿瘤具体病因不详,目前医学研究进展仍停留在——卵巢恶性发展是多因素多步骤形成的^[13-16],卵巢癌早晚的预后有很大差异,因此早发现、早诊断是现今卵巢治疗诊断研究领域热点问题。

本文没有针对卵巢癌组术后的 HE4 跟踪监测,仅仅选取 100 例健康妇女作为实验对照,并制定阳性阈值,因此缺乏大样本 HE4 参考范围的研究。综上所述,HE4 能够作为卵巢癌的新标志物,在其早期筛查上有很好的应用前景,和 CA125 的联合检测具有良好的诊断效能。

参 考 文 献

- [1] 李孟达,李玉洁,黄永文,等.影响上皮性卵巢癌远期疗效的因素分析[J].癌症,2004,23(11):1306-1310.
- [2] Chang X, Ye X, Dong L, et al. Human epididymis protein4 (HE4) as a serum tumor biomarker in patients with ovarian carcinoma[J]. Int J Gynecol Cancer, 2011, 21(5): 852-858.
- [3] Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian

carcinoma in patients with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2008, 108(2): 402-408.

- [4] 胡同秀,范社华,马媛.肿瘤标志物及凝血功能检测在卵巢癌鉴别诊断中意义[J].中华实用诊断与治疗杂志,2010,24(11):1100-1101.
- [5] 杨永彬,徐伟,陈建利,等.卵巢癌肿瘤标志物研究进展[J].国外医学妇产科学分册,2004,31(4):229-232.
- [6] Hellstrom I, Raycraft J, Hayden Ledbetter M, et al. The HE4 (VFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma[J]. Cancer Res, 2003, 63(35): 3695-3700.
- [7] Kirchoff 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.
- [8] Malkasian GD Jr, Knapp RC, Lavian PT, et al. Preoperative evaluation of serum CA125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign from malignant diseases[J]. Am J Obstet Gynecol, 1998, 159(3): 341-346.
- [9] Moore RG, Memeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(1): 40-46.
- [10] Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2008, 108(2): 402-408.
- [11] Morre RG, Brown AK, Miller Mc, et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adeno carcinoma of the uterus[J]. Gynecol Oncol, 2008, 110(2): 196-201.
- [12] 刘群结. CA125、CEA、HE4 与卵巢良恶性肿瘤的关系[J].实用癌症杂志,2015,30(4):482-484.
- [13] 严婷,王萍玲,赵来刚,等.血清 HE4 与 CA125 对卵巢上皮性癌诊断价值及其与临床病理特征的关系研究[J].实用妇产科杂志,2015,31(8):595-598.
- [14] 贾素娟,王治洁,张美琴,等.血清 HE4、CA125 和影像学检查在上皮性卵巢癌术后复发诊断中的应用价值[J].中国癌症杂志,2015,25(6):452-456.
- [15] Dikmen ZG, Colak A, Dogan P, et al. Diagnostic performances of CA125, HE4, and ROMA index in ovarian Cancer[J]. Gynecol Oncol, 2015, 36(4): 157-462.
- [16] Lokich E, Palisoul M, Romano N, et al. Assessing the risk of ovarian malignancy algorithm for the conservative management of woman with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2015, 139(2): 248-252.

(收稿日期:2016-11-16 修回日期:2017-01-07)