

人附睾蛋白 4 在卵巢癌患者手术前后的变化 及其对复发的监测价值

任红英

(湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院妇产科,湖北 襄阳 441000)

摘要:目的 分析人附睾蛋白 4(HE4)在卵巢癌患者手术前后的水平变化及其对复发的监测价值。**方法** 选取 80 例卵巢癌患者作为观察组,另选取 80 例同期体检健康的女性作为对照组,采用酶联免疫吸附法(ELISA)分别对两组的血清进行 HE4 检测,比较两组 HE4 水平变化,分析 HE4 对卵巢癌患者术后复发的监测价值。**结果** 观察组术前及术后 1 d、术后 1 周、术后 1 个月的 HE4 水平明显高于对照组,观察组治疗后的 HE4 水平明显低于治疗前水平($P < 0.05$);观察组 62 例患者术前 HE4 呈阳性,检测灵敏度为 81.25%,特异度为 33.33%;患者病理分级越低,HE4 阳性率越高。**结论** HE4 对检测卵巢癌具有较高的特异性和敏感性,临床诊断效果显著,值得推广应用,同时 HE4 还可作为预测卵巢癌患者术后复发的有效评价指标。

关键词:卵巢癌;人附睾蛋白 4;水平变化;复发;监测价值

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.02.030

The value of the monitoring the changes of human epididymis protein 4 in patients with ovarian cancer before and after operation

REN Hongying

(Department of Obstetrics and Gynecology, Xiangyang First People's Hospital,
Hubei University of Medicine, Xiangyang, Hubei 441000, China)

Abstract: Objective Analysis of human epididymis protein 4 (HE4) levels in patients with ovarian cancer before and after operation and the influence of which to the recurrence monitoring. **Methods** 80 cases of ovarian cancer patients were selected as the research object in the experimental group while 80 cases of the same period health examination women were as the control group. By enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) serum HE4 of the two groups were detected and compared. The value of analysis the change of the level of the two groups of HE4 for monitoring ovarian cancer recurrence were analyzed. **Results** The level of HE4 in the experimental group, one day, one weeks and one month after operation was significantly higher than that in the control group. The level of HE4 in the experimental group was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$). experimental group before 62 cases of HE4 in patients were positive, the detection sensitivity was 81.25% and the specificity was 33.33%. patients with pathologic stage is low, human epididymis protein 4 was positive rate is high. **Conclusions** HE4, with high specificity and sensitivity for detection of ovarian cancer, which is significant for the clinical diagnosis effect, is worth promoting the application. Meanwhile, HE4 can be used as an effective evaluation index for predicting the recurrence of ovarian cancer patients.

Keywords: ovarian cancer; human epididymis protein 4; level change; recrudescence; monitoring value

卵巢癌又称卵巢恶性肿瘤,是女性生殖器官常见的恶性肿瘤之一^[1-2],对女性健康已造成严重威胁,发病率仅次于宫颈癌和子宫体癌,列居第 3 位^[3]。近年来,临床对宫颈癌和子宫体癌的防治取得一定成效,但在卵巢癌的防治方面收效较小^[4]。有研究报道,人附睾蛋白 4(HE4)有助于卵巢上皮癌的早期诊断和评估风险^[5],为探讨 HE4 水平变化对预测卵巢癌发病风险的临床价值,笔者对收治的 80 例卵巢癌患者手术前后 HE4 水平进行分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取湖北医药学院附属襄阳市第

一人民医院 2012 年 6 月—2015 年 6 月收治的卵巢癌患者 80 例,将其作为观察组,患者年龄 27~63 岁,平均年龄(52.6 ± 7.8)岁,所有患者均经临床病理检查确诊为卵巢癌,排除肝脏及肾脏等重要脏器的并发症,其中 32 例为浆液性卵巢癌,26 例为黏液性卵巢癌,13 例为子宫内膜样卵巢癌,9 例为其他病理类型卵巢癌,按照国际妇产科联盟卵巢癌病理分期标准对患者进行分期,其中 I 期 11 例,II 期 17 例,III 期 33 例,IV 期 19 例,对患者进行病理分级,高分化 23 例,中分化 31 例,低分化 26 例;另选取同期同年龄段在湖北医药学院附属襄阳医院体检健康

的女性 80 例作为对照组,所有研究对象均知情同意,签署了知情同意书。本研究得到了湖北医药学院附属襄阳医院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法 对照组于清晨空腹采集 4 mL 静脉血,观察组患者在术前及术后 1 d、术后 1 周、术后 1 个月、术后半年、术后 1 年均于清晨空腹采集 4 mL 静脉血,将血样标本静置 30 min 后进行离心处理,存放于 -25 ℃ 冰箱中待检测。采用酶联免疫吸附法(HE4 测定试剂盒)分别检测血清 HE4 水平,比较两组 HE4 水平变化。对观察组患者术后进行为期 1 年的随访,并监测患者的 HE4 水平,分析其水平变化与病情复发的相关性。

1.3 评价指标 血清 HE4 的临床参考值为 0 ~ 140 pmol · L⁻¹,若血清 HE4 值高于 140 pmol · L⁻¹则为阳性。

1.4 统计学方法 用 SPSS18.0 统计软件包进行资料分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用独立样本 *t* 检验比较组间差异,配对样本 *t* 检验比较组内不同时间差异。计数资料以例或率描述,普通资料用 χ^2 检验,等级资料用秩和检验,以比较组间差异。所有检验均为双侧检验,当 *P* < 0.05 时为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 HE4 比较 观察组术前及术后 1 d、术后 1 周、术后 1 个月的平均 HE4 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.01),观察组治疗后半年及 1 年时的 HE4 水平与对照组比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05);观察组术前 HE4 水平显著高于术后,差异有统计学意义(*P* < 0.01),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 HE4 比较/(pmol · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)				
组别	例数	HE4	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	80	59.06 ± 14.83		
观察组	80			
治疗前		217.49 ± 36.24	36.189	0.000
治疗后 1 d		163.14 ± 27.69	29.642	0.000
治疗后 1 周		147.52 ± 22.65	29.232	0.000
治疗后 1 个月		101.43 ± 18.87	15.798	0.000
治疗后半年		58.39 ± 14.72	0.287	0.775
治疗后 1 年		63.26 ± 16.39	1.708	0.090

2.2 观察组术前 HE4 阳性的患者术后复发率分析 随访 1 年后对观察组 80 例患者再次进行临床病理检验,其中 64 例患者被检出卵巢癌复发,观察组术前 HE4 呈阳性的患者有 62 例,其中 52 例在术后 1 年内复发,由灵敏度 = 真阳性人数/(真阳性人数 + 假阴性人数) × 100% 及特异度 = 真阴性人数/(真

阴性人数 + 假阳性人数) × 100% 计算公式可得,灵敏度为 81.25%,特异度为 33.33%,准确率为 72.50%,见表 2。

表 2 术前 HE4 阳性的患者术后复发率分析/例			
指标	术后 1 年病理结果		合计
	复发	未复发	
HE4 阳性	52	10	62
HE4 阴性	12	6	18
合计	64	16	80

2.3 观察组术后 1 年复发与未复发患者 HE4 比较 观察组患者中,1 年有 80% 的患者病情复发,有 20% 的患者病情较为稳定,复发患者的 HE4 水平显著高于未复发患者,差异有统计学意义,见表 3。

表 3 术后 1 年复发与未复发患者 HE4 比较		
组别	例数	HE4/(pmol · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)
复发患者	64	194.52 ± 23.41
未复发患者	16	53.76 ± 16.83
<i>t</i> 值		22.587
<i>P</i> 值		0.000

2.4 观察组患者临床病理与 HE4 相关性分析 通过对观察组 80 例卵巢癌患者临床病理分析,发现 HE4 在不同病理分期及病理类型中的水平差异不明显,而在不同病理分级中差异有统计学意义(*P* < 0.05),患者病理分期越低,HE4 呈阳性率越高,见表 4。

表 4 患者临床病理与 HE4 相关性				
指标	例数	HE4 阳性/例(%)	χ^2 [<i>Z</i>]值	<i>P</i> 值
病理分期			[0.206]	0.977
I 期	11	8(72.73)		
II 期	17	13(76.47)		
III 期	33	26(78.78)		
IV 期	19	15(78.94)		
病理类型			0.015	>0.999
浆液性卵巢癌	32	25(78.12)		
黏液性卵巢癌	26	20(76.92)		
子宫内膜样卵巢癌	13	10(76.92)		
其他类型卵巢癌	9	7(77.78)		
病理分级			[21.177]	0.000
高分化	22	13(59.09)		
中分化	26	20(76.92)		
低分化	32	29(90.63)		

3 讨论

近年来,HE4 成为临床上一种新的诊断肿瘤的

标志物^[6-8]。HE4 首先由国外学者在人附睾上皮细胞中发现并被成功克隆,后经多方证实 HE4 与卵巢癌存在相关性,并在卵巢癌患者的血清中表达较高^[9]。正常情况下,HE4 在人体中的表达非常低,但在卵巢癌组织和患者血清中均高度表达,88% 的卵巢癌患者都会出现 HE4 升高的现象^[10-11]。研究资料显示,卵巢癌大都以上皮性癌最为常见,由于卵巢恶性肿瘤生长部位隐蔽,无法直接看到,早期卵巢恶性肿瘤症状不明显,仍缺乏简便实用的诊断方法^[12]。有学者报道^[13],HE4 的灵敏度和特异度均较高,为临床诊断卵巢癌提供了依据。为进一步探究 HE4 与卵巢癌发病风险的相关性,本研究通过对 80 例卵巢癌患者的 HE4 水平进行深入研究。

本研究表明,卵巢癌患者在手术前以及术后 1 d、术后 1 周、术后 1 个月的平均 HE4 水平明显高于健康女性,卵巢癌患者在手术前的 HE4 水平明显高于术后 HE4 水平,而卵巢癌患者在治疗后半年与治疗后 1 年的 HE4 水平与健康女性比较无明显差异。本研究结果提示,卵巢癌患者具有较高的 HE4 水平,可作为检测卵巢良性肿瘤和恶性肿瘤的诊断指标,这与国内学者的研究结果一致^[14]。

本研究显示,在对 80 例卵巢癌患者进行为期 1 年的随访后,复查发现,其中有 64 例患者被临床确诊为卵巢癌复发。通过对卵巢癌患者术前 HE4 水平的分析发现,有 62 例患者术前 HE4 呈阳性,其中术后 1 年内有 52 例患者复发,复发率为 80%,患者术后病情较为稳定的占 20%,由此可见,卵巢癌患者术后 1 年复发率较高。经计算可得,HE4 的检测灵敏度为 81.25%,特异度为 33.33%,准确率为 72.50%。结果提示,HE4 可作为预测卵巢癌患者术后早期复发的有效评价指标,这与国内学者的研究报道一致^[15-16]。

本研究发现,通过对 80 例卵巢癌患者临床病理分析发现,不同病理分级的卵巢癌患者 HE4 水平差异明显,病理分级越低,HE4 阳性率越高^[17],而不同病理分期及不同病理类型的卵巢癌患者 HE4 水平无明显差异。

综上所述,HE4 对卵巢癌的临床诊断具有较高的灵敏度和特异度,卵巢癌患者手术治疗后的 HE4 水平明显低于治疗前水平,HE4 可作为卵巢癌临床诊断的有效评价指标,对监测术后患者病情转归及

预测卵巢癌复发具有重要的临床价值和应用前景。

参考文献

[1] 董慧敏,朱远航,宋志兴,等. 血清 HE4、VEGF 和 CRP 的联合检测在预测卵巢癌术后早期复发中的价值[J]. 中国卫生检验杂志,2014,24(11):1590-1592.

[2] 黄思毅,曾钦凤. HE4 CA125 和 sB7-H4 联合检测在卵巢癌早期诊断的临床价值[J]. 河北医学,2011,17(4):443-445.

[3] 宋晓翠,张文珺,滕洪涛,等. 血清 HE4、CA125 联合检测在卵巢癌术后复发诊断中的应用[J]. 山东医药,2012,52(14):75-76.

[4] 陈戴娣,陈寒凌,刘彩芬. 监测上皮性卵巢癌患者术后血清 HE4 和 CA125 水平的价值[J]. 国际妇产科学杂志,2015,42(5):594-596.

[5] 吴少芳,刘艳红. 人附睾蛋白 4 在卵巢上皮癌诊断中的应用价值[J]. 中华全科医学,2013,11(7):1111-1112.

[6] 刘倩,郭健. HE4 和 CA125 监测老年卵巢癌转归的价值[J]. 标记免疫分析与临床,2011,18(6):374-379.

[7] 贾素娟,王治洁,张美琴,等. 血清 CA125、HE4 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):451-455.

[8] 黄静. 血清 CA125、HE4 和 YKL-40 联合检测对卵巢恶性肿瘤的诊断价值[J]. 中国医刊,2014,49(2):69-70.

[9] 董慧敏,朱远航,宋志兴,等. 血清 HE4、VEGF 和 CRP 的联合检测在预测卵巢癌术后早期复发中的价值[J]. 中国卫生检验杂志,2014,24(11):1590-1592.

[10] 惠慧,吴磊,杨新园. HE4 检测对卵巢癌手术结果的预测分析[J]. 西部医学,2015,27(5):751-752,755.

[11] 苏彤,刘辉,任清霞,等. HE4、TSGF 和 CA125 联合检测诊断卵巢癌的价值[J]. 山东医药,2011,51(39):62-64.

[12] 周善良. 血清 HE4、CA125 与 TSGF 联合检测在卵巢恶性肿瘤诊断中的价值[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(31):3500-3501.

[13] 范群,李玉芳,范姜银柔,等. 血清 HE4、TSGF 和 CA125 联合检测诊断卵巢癌的价值[J]. 海南医学,2015,37(11):1634-1636.

[14] 王芝琴,许剑,陈茵,等. 卵巢癌患者血清和肿瘤组织 HE4 和 CA125 联合检测的临床意义[J]. 实用癌症杂志,2014,21(4):412-414.

[15] 朱自力,戴伟萍,肖春红,等. 血清 HE4、CA125 联合 ROMA 指数在卵巢癌预测和诊断中的应用价值[J]. 现代检验医学杂志,2014,29(2):76-77.

[16] 尚陈宇,刘冬冬,徐建华,等. HE4 和 CA125 联合检测在卵巢癌诊断及预后评估中的价值研究[J]. 中国妇幼保健,2014,29(33):5492-5494.

[17] 程洪艳,刘亚南,叶雪,等. 血清人附睾分泌蛋白 4(HE4)和 CA(125)在卵巢癌患者手术及化疗前后的变化[J]. 中国妇产科临床杂志,2011,12(3):212-215.

(收稿日期:2016-08-02,修回日期:2017-01-24)