

血清人附睾分泌蛋白 4 和 CA₁₂₅ 水平检测在卵巢恶性肿瘤中的诊断价值

董丽 昌晓红 叶雪 朱丽荣 赵旻 田莉 程洪艳 李小平 张虹
廖秦平 付天云 成夜霞 崔恒

【摘要】 目的 探讨血清人附睾分泌蛋白 4 (HE4) 和 CA₁₂₅ 水平检测在卵巢恶性肿瘤诊断中的价值。方法 用酶联免疫吸附试验方法对卵巢恶性肿瘤组 (30 例)、盆腔良性疾病组 (110 例, 其中卵巢良性肿瘤 45 例、子宫内膜异位症和子宫腺肌病 57 例和盆腔炎 8 例) 和正常组 (137 例) 妇女血清中 HE4 和 CA₁₂₅ 水平进行双盲检测, 结果以中位数表示, 分析两指标单独或联合检测诊断卵巢恶性肿瘤的价值。血清 HE4 和 CA₁₂₅ 正常值分别为 0~150 pmol/L 和 0~35 kU/L, 单独或联合检测时, 其中任一指标高于正常值即定为阳性。结果 (1) 卵巢恶性肿瘤组血清 HE4 和 CA₁₂₅ 水平分别为 244 pmol/L 和 601 kU/L, 分别与盆腔良性疾病组 (分别为 32 pmol/L 和 22 kU/L) 和正常组 (分别为 32 pmol/L 和 11 kU/L) 比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。卵巢恶性肿瘤组血清 HE4 单项检测的阳性率为 63.3%, 明显低于血清 CA₁₂₅ 单项检测的阳性率 (86.7%, $P = 0.036$)。 (2) 单项检测时, 以盆腔良性疾病组作参照人群时, HE4 和 CA₁₂₅ 单项检测的受试者工作特征曲线下面积 (ROC-AUC) 分别为 0.900 和 0.840, 其特异度为 100% 时的敏感度分别为 70% 和 7%, 两者比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.000$); 以正常组作参照人群时, HE4 和 CA₁₂₅ 单项检测的 ROC-AUC 分别 0.904 和 0.914, 其特异度为 100% 时的敏感度分别为 67% 和 87%, 两者比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.031$)。 (3) 联合检测时, 以盆腔良性疾病组作参照人群时, HE4 + CA₁₂₅ 联合检测和 CA₁₂₅ 单项检测的 ROC-AUC 分别为 0.894 和 0.840, 其特异度为 100% 时的敏感度分别为 50% 和 7%, 两者比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.000$)。以正常组作参照人群时, HE4 + CA₁₂₅ 联合检测和 HE4 单项检测的 ROC-AUC 分别为 0.914 和 0.904, 其特异度为 100% 时的敏感度分别为 87% 和 67%, 两者比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.031$)。以盆腔良性疾病组作参照人群时, HE4 + CA₁₂₅ 联合检测在特异度为 100% 时的敏感度 (50%) 虽然低于 HE4 单项检测 (70%), 但两者比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.070$)。 (4) 以 ROC 曲线最左上方的点 86 pmol/L、正常组 95% 参考值 50 pmol/L 和正常值的上限 150 pmol/L 为界值点, 比较 HE4 单项检测对卵巢恶性肿瘤的诊断能力, 结果显示, 界值点为 50 pmol/L 时的特异度和阳性预测值分别为 95% 和 63%, 明显低于界值点为 86 (分别为 100% 和 95%) 和 150 pmol/L (均为 100%) 时的特异度和阴性预测值 ($P < 0.01$)。结论 HE4 单项检测诊断卵巢恶性肿瘤的特异度优于 CA₁₂₅ 单项检测, 两者联合检测可以提高诊断能力。以 150 pmol/L 为界值点, 对卵巢恶性肿瘤的诊断正确率更高, 而以 86 pmol/L 为界值点有利于卵巢恶性肿瘤的筛查、降低漏诊率。

【关键词】 卵巢肿瘤; 肿瘤标记, 生物学; 附睾分泌蛋白类; CA-125 抗原

The values of serum human epididymis secretory protein 4 and CA₁₂₅ assay in the diagnosis of ovarian malignancy

DONG Li*, CHANG Xiao-hong, YE Xue, ZHU Li-rong, ZHAO Yang, TIAN Li, CHENG Hong-yan, LI Xiao-ping, ZHANG Hong, LIAO Qin-ping, FU Tian-yun, CHENG Ye-xia, CUI Heng. *Gynecologic Oncology Center, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: CUI Heng, Email: cuiheng20@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the value of human epididymis secretory protein 4 (HE4) and CA₁₂₅ in the diagnosis of ovarian malignancy. Methods HE4 and CA₁₂₅ in the serum specimens of malignant ovarian tumor group (30 cases), benign ovarian diseases (110 cases; 45 benign ovarian tumor, 57

作者单位: 100044 北京大学人民医院妇科肿瘤中心 [董丽 (现在北京积水潭医院妇产科 100035)、昌晓红、叶雪、赵旻、田莉、程洪艳、李小平、张虹、付天云、成夜霞、崔恒], 第一医院妇科 (朱丽荣、廖秦平)

通信作者: 崔恒, Email: cuiheng20@163.com

endometriotic diseases and 8 pelvic inflammation were included) and healthy women group (137 cases) were assayed double blindly. The levels and the diagnosis efficiency of the HE4 and CA₁₂₅ were analyzed.

Results (1) The median levels of HE4 and CA₁₂₅ were significantly higher in malignant ovarian tumor group (244 pmol/L and 601 kU/L respectively) than those of the benign ovarian diseases group (32 pmol/L and 22 kU/L respectively) and healthy women group (32 pmol/L and 11 kU/L respectively) ($P=0.000-0.029$). The median levels of CA₁₂₅ were also higher in endometriotic diseases and pelvic inflammation groups (53 and 41 kU/L respectively) than those of benign ovarian tumor group and healthy women group (12 and 11 kU/L respectively; $P=0.000-0.031$). (2) The positive rate of HE4 was lower than that of CA₁₂₅ in malignant ovarian tumor group ($P=0.036$). HE4 was negative in benign diseases and healthy women groups. But the positive rates of CA₁₂₅ were 56.1% and 5/8 respectively in endometriotic diseases and pelvic inflammation groups and there were significant differences compared with HE4 ($P=0.000$). (3) The HE4 assay had advantage over the CA₁₂₅ assay in receiver operating characteristic-area under the curve (ROC-AUC) and sensitivity with a specificity of 100% when ovarian malignancy was compared with controls having benign diseases and healthy women, benign tumor or benign diseases groups respectively. The CA₁₂₅ assay had advantage over the HE4 assay in ROC-AUC and sensitivity with the same specificity when ovarian cancers were compared with controls having healthy women group. (4) Combined assay of HE4 and CA₁₂₅ was better than CA₁₂₅ alone when ovarian malignancy was compared with controls having any group. (5) Combined assay was better than HE4 alone in ROC-AUC and sensitivity with the same specificity when ovarian cancers were compared with controls having benign diseases and healthy women or healthy women groups. And combined assay was lower in the ROC-AUC and the sensitivity with specificity of 100% than HE4 when ovarian cancers were compared with controls having benign tumors or benign diseases groups respectively. (6) The diagnosis efficiency of the HE4 assay at the level 86 pmol/L determined in ROC curve with controls having benign diseases and healthy women group and at the 95% reference level 50 pmol/L of healthy women or 150 pmol/L recommended by the kit respectively was compared. The sensitivity of 50 pmol/L was 73% higher than 150 pmol/L and 86 pmol/L, while the specificity and positive predictive value were lower ($P=0.002, P=0.000$). The specificity, accuracy and positive predictive value of HE4 assay at the set point of 150 pmol/L and 86 pmol/L were 100%, 96% and 96%. The set point of 86 pmol/L had advantage over 150 pmol/L at the sensitivity of diagnosis, 70% and 63% respectively. But the positive predictive value was 95% lower than 150 pmol/L, being 100%. There was no significant difference ($P=0.883, P=0.883$). **Conclusions** The specificity of HE4 assay is higher than CA₁₂₅ assay in the diagnosis of ovarian cancer and HE4 combined with CA₁₂₅ assay can improve the diagnoses. The set point of 150 pmol/L is advantageous for the accurate diagnosis, while the set point of 86 pmol/L is advantageous for the screening of malignant ovarian cancer.

【Key words】 Ovarian neoplasms; Tumor markers, biological; Epididymal secretory proteins; CA-125 antigen

卵巢恶性肿瘤是威胁女性健康的恶性肿瘤之一,由于缺乏有效的早期筛查手段,70%的患者诊断时已为晚期,虽经肿瘤细胞减灭术和化疗,晚期患者的5年生存率仅为20%~30%。血清肿瘤标志物检测已在临床中广泛应用,因其检测方法简便、客观,有望成为肿瘤早期筛查的重要手段。临床常见的卵巢肿瘤标志物有很多种,如CA₁₂₅、CA_{19.9}、癌胚抗原等,其中CA₁₂₅对卵巢上皮性癌(卵巢癌)的敏感度最高,在辅助卵巢恶性肿瘤临床诊断、化疗监测及随访中发挥了重要作用^[1-2]。但由于血清CA₁₂₅水平仅在40%~50%的早期(I~II期)卵巢癌患者中升高,且在许多良性疾疾病如子宫内膜异位症、炎症中也升高,因此在卵巢恶性肿瘤的早期筛查中意义不大^[3]。临床需要更加敏感有效的血清肿瘤标志物出现。2003年,Hellström等^[3]用人附睾分泌蛋白4(human epididymis secretory protein 4, HE4)免疫小鼠后产生的单克隆抗体,通过酶联免疫吸附试验

(ELISA)方法检测卵巢恶性肿瘤患者的血清HE4,其敏感度与血清CA₁₂₅相当,而特异度更高,可作为卵巢恶性肿瘤的血清肿瘤标志物。但目前关于血清HE4的研究仍较少,其临床意义还需要进一步验证。本研究纳入了包括卵巢恶性肿瘤患者、盆腔良性疾病患者和正常妇女在内的277份血清样本进行研究,并与血清CA₁₂₅进行比较,以期对血清HE4作一较为客观全面的评价,探讨其在诊断卵巢恶性肿瘤中的价值。

资料与方法

一、资料来源及分组

选择2005年1月—2008年6月因盆腔肿物在北京大学人民医院和第一医院住院,拟行手术治疗的,所有患者均无明显影响肿瘤标志物的合并症存在。根据术后石蜡切片病理报告,将患者分为卵巢恶性肿瘤组和盆腔良性疾病组。其中,卵巢恶

性肿瘤组 30 例,包括卵巢癌 18 例,卵巢生殖细胞肿瘤 2 例,卵巢性索间质肿瘤 1 例,卵巢转移性癌 3 例(分别为胃癌、直肠癌和乳腺癌卵巢转移),输卵管浆液性癌 4 例,原发性腹膜癌 2 例;按照国际妇产科联盟(FIGO)分期,晚期(Ⅲ~Ⅳ期)20 例,早期 10 例;患者年龄 20~76 岁,平均 55 岁。盆腔良性疾病组 110 例,包括卵巢良性肿瘤 45 例(成熟性畸胎瘤 24 例、单纯囊肿 6 例、浆液性和黏液性肿瘤各 4 例、其他类型 7 例)、子宫内膜异位性疾病 57 例(包括子宫内膜异位症 37 例和子宫腺肌症 20 例)和盆腔炎 8 例;患者年龄 18~85 岁,平均 36 岁。另选择无高血压、糖尿病等内科慢性病史,乙型肝炎、人类免疫缺陷病毒感染、梅毒等血液检测阴性,肝肾功能正常,胸部 X 线检查正常,B 超检查证实无甲状腺、乳腺及盆腔包块的健康女性 137 例(正常组),其年龄为 21~69 岁,平均 39 岁。

二、标本采集及处理

所有研究对象(手术患者于术前)均为空腹抽取肘静脉血 3~5 ml,进行双盲编号后,置 4℃ 冰箱,3 d 内离心(3000 r/min, 10~15 min)分装,放入 -80℃ 冰箱保存。实验前剔除溶血标本。

三、血清 HE4 和 CA₁₂₅ 检测方法

血清 HE4 和 CA₁₂₅ 检测的具体方法为:实验前 1 天将待测血清标本从 -80℃ 冰箱取出,置 4℃ 冰箱缓融。检测时室温保持在 20~25℃,检测前将试剂和血清标本平衡至室温,并将试剂和标本充分混匀。具体方法简述如下:清洗微孔板条 1 次。将 HE4 标准品、质控品及待测标本各 25 μl 分别加入微孔中(为保证实验可靠,本实验标准品及质控品采用复孔检测)。每孔中加入 100 μl 生物素标记的 HE4 抗体,置微孔板振荡器上室温孵育 1 h。弃掉孔内液体,充分清洗 3 次。每孔中加入 100 μl 示踪工作液,置微孔板振荡器上室温孵育 1 h。弃掉孔内液体,充分清洗 6 次。每孔中加入 100 μl 辣根过氧化物酶-四甲基联苯胺(HRP-TMB)底物液,加液应尽可能快速,置微孔板振荡器上室温、避光孵育 30 min。加入 100 μl 终止液,混匀,立即在酶标仪上于 405 nm 处测定吸光度(A)值。采用二项式拟合曲线法绘制标准曲线,质控品复孔检测结果的平均值在试剂瓶标示值范围内认为血清 HE4 检测结果有效。行重复实验验证结果的可靠性。血清 CA₁₂₅ 的检测方法与 HE4 类似。以上检测结果以中位数表示。血清 HE4 和 CA₁₂₅ 正常值分别为 0~150 pmol/L 和 0~35 kU/L,两者单独或联合检测时,其

中任一标志物高于正常值即定为阳性。

四、血清 HE4 检测诊断卵巢恶性肿瘤的界值点

由于肿瘤标志物术前检测的最终目的是提高恶性肿瘤的诊断率,故本研究将参照人群定为盆腔良性疾病组 + 正常组,其受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线最左上方的点即约登指数(Yonden index)最大的点的测定值,即为 86 pmol/L;正常组血清 HE4 测定值资料的 95% 参考值为 50 pmol/L。分别比较 HE4 以 86、50 pmol/L 和正常值的上限 150 pmol/L 为界值点时对卵巢恶性肿瘤的诊断能力。

五、统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理。计量资料采用多组秩和检验及两两组间比较,计数资料采用 χ^2 检验,配对计数资料采用 McNemar 检验^[3]。

对于评价诊断试验常用的指标敏感度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值等,本研究以病理诊断为“金标准”进行四格表法分析计算,其取值越接近于 1,说明其诊断价值越大,采用 χ^2 检验。通过建立 logistic 回归模型^[4-5],制作 ROC 曲线,又称诊断曲线,其曲线下面积(area under the curve, AUC)反映诊断试验的准确性,取值范围为 0.5~1,其值越接近于 1,说明诊断试验的价值越高^[6]。ROC 曲线最左上方的点为敏感度和特异度之和最大的点,也是约登指数最大的点。约登指数的计算公式为敏感度与特异度之和减去 1^[7],其兼顾了敏感度与特异度,可反映诊断试验发现患者与非患者的能力。

医学参考值范围是指包括绝大多数正常人的指标范围,是判定正常和异常的参考标准。临床常用的参考值范围为 95%,根据研究目的不同,采用单侧或双侧界值。本研究采用单侧界值。依据资料的分布类型有两种计算参考值范围的方法。对于正态分布资料可采用正态分布法制定,而对于偏态分布资料通常采用百分位数法。本研究中正常组血清 HE4 测定值资料经正态性检验符合偏态分布,故采用百分位数法。

结 果

一、各组血清 HE4 与 CA₁₂₅ 水平比较

卵巢恶性肿瘤组血清 HE4 和 CA₁₂₅ 水平分别为 244 pmol/L 和 601 kU/L,分别与盆腔良性疾病组(分别为 32 pmol/L 和 22 kU/L)和正常组(分别为 32 pmol/L 和 11 kU/L)比较,差异均有统计学意义

($P=0.000\sim 0.029$)。子宫内膜异位性疾病和盆腔炎患者血清 CA₁₂₅水平分别为 53 kU/L 和 41 kU/L, 分别与卵巢良性肿瘤患者(为 12 kU/L)和正常组(为 11 kU/L)比较, 差异均有统计学意义($P=0.000\sim 0.031$)。

卵巢恶性肿瘤组血清 HE4 和 CA₁₂₅的阳性率分别为 63.3% 和 86.7%, 两者比较, 差异有统计学意义($P=0.036$); 在血清 HE4 阳性的患者中, 血清 CA₁₂₅均为阳性。盆腔良性疾病组中不同病变和正常组血清 HE4 的阳性率均为 0, 而子宫内膜异位性疾病和盆腔炎患者血清 CA₁₂₅的阳性率分别可达 56.1% 和 5/8, 与同一病变血清 HE4 的阳性率比较, 差异均有统计学意义($P=0.000$)。见表 1。

二、HE4 与 CA₁₂₅单项或联合检测卵巢恶性肿瘤的 ROC-AUC 和相同特异度下的敏感度比较

单项检测时, 分别以盆腔良性疾病组 + 正常组、卵巢良性肿瘤患者和盆腔良性疾病组作参照人群, HE4 单项检测的 ROC-AUC 分别为 0.902、0.938 和 0.900, CA₁₂₅单项检测的 ROC-AUC 分别为 0.881, 0.890 和 0.840, 其特异度为 100% 时 CA₁₂₅单项检测的敏感度分别为 7%、10% 和 7%, HE4 单项检测分别为 67%、70% 和 70%, 两者分别比较, 差异均有统计学意义($P=0.000$)。以正常组作参照人群时, HE4 和 CA₁₂₅单项检测的 ROC-AUC 分别为 0.904 和 0.914, 其特异度为 100% 时的敏感度分别为 67% 和 87%, 两者比较, 差异有统计学意义($P=0.031$)。见表 2。

联合检测时, 以盆腔良性疾病组作参照人群时, HE4 + CA₁₂₅联合检测和 CA₁₂₅单项检测的 ROC-AUC 分别为 0.894 和 0.840, 其特异度为 100% 时的敏感度分别为 50% 和 7%, 两者比较, 差异有统计学意义($P=0.000$)。以正常组作参照人群时, HE4 + CA₁₂₅联合检测和 HE4 单项检测的 ROC-AUC 分别为 0.914 和 0.904, 其特异度为 100% 时的敏感度分别

为 87% 和 67%, 两者比较, 差异有统计学意义($P=0.031$)。以盆腔良性疾病组作参照人群时, HE4 + CA₁₂₅联合检测在特异度为 100% 时的敏感度(50%)虽然低于 HE4 单项检测(70%), 但两者比较, 差异无统计学意义($P=0.070$)。见表 2。

表 2 以不同人群作参照时血清 HE4 与 CA₁₂₅单项或联合检测卵巢恶性肿瘤的 ROC-AUC 和在特异度为 100% 时的敏感度比较

类别	ROC-AUC	敏感度(%)	P 值
以盆腔良性疾病组 + 正常组作参照			
HE4	0.902	67	0.000 ^a
CA ₁₂₅	0.881	7	0.000 ^b
HE4 + CA ₁₂₅	0.920	50	0.125 ^c
以卵巢良性肿瘤患者作参照			
HE4	0.938	70	0.000 ^a
CA ₁₂₅	0.890	10	0.031 ^b
HE4 + CA ₁₂₅	0.904	30	0.002 ^c
以盆腔良性疾病组作参照			
HE4	0.900	70	0.000 ^a
CA ₁₂₅	0.840	7	0.000 ^b
HE4 + CA ₁₂₅	0.894	50	0.070 ^c
以正常组作参照			
HE4	0.904	67	0.031 ^a
CA ₁₂₅	0.914	87	1.000 ^b
HE4 + CA ₁₂₅	0.914	87	0.031 ^c

注:“a”表示组内 HE4 与 CA₁₂₅的敏感度比较;“b”表示组内 CA₁₂₅与 HE4 + CA₁₂₅的敏感度比较;“c”表示组内 HE4 与 HE4 + CA₁₂₅的敏感度比较

三、血清 HE4 在不同界值点时对卵巢恶性肿瘤的诊断能力比较

当血清 HE4 界值点为 50 pmol/L 时, 其敏感度均较界值点为 150 和 86 pmol/L 时有所升高, 但特异度和阳性预测值明显下降, 差异有统计学意义($P=0.002, P=0.000$)。当界值点为 150 和 86 pmol/L 时, HE4 检测卵巢恶性肿瘤的特异度均可达到 100%, 准确度和阴性预测值均可达到 96%。当以 86 pmol/L 为界值点时, 其检测敏感度为 70%,

表 1 各组患者血清 HE4 与 CA₁₂₅水平比较

组别	总例数	HE4		CA ₁₂₅		P 值 ^b
		中位数 (pmol/L)	阳性 例数 百分率(%)	中位数 (kU/L)	阳性 例数 百分率(%)	
卵巢恶性肿瘤组	30	244	19 63.3	601	26 86.7	0.036
盆腔良性疾病组	110	32	0 0	22	41 37.3	0.000
卵巢良性肿瘤	45	25	0 0	12	4 8.9	0.058
子宫内膜异位性疾病	57	38	0 0	53	32 56.1	0.000
盆腔炎	8	26	0 0	41	5 5/8 ^a	0.000
正常组	137	32	0 0	11	0 0	-

注:“a”表示例数少于 10, 不计算百分率;“b”表示 HE4 与 CA₁₂₅间阳性率的比较;“-”表示无法比较

较界值点为 150 pmol/L 时升高,而阳性预测值较界值点为 150 pmol/L 时下降,但差异均无统计学意义 ($P=0.883, P=0.883$)。见表 3。

表 3 不同血清 HE4 界值点对卵巢恶性肿瘤的诊断能力比较 (%)

界值 (pmol/L)	敏感度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
50	73	95	93	63	97
86	70	100	96	95	96
150	63	100	96	100	96

讨 论

HE4 基因最早是由 Kirchhoff 等^[8]在人附睾上皮细胞中发现的,定位于染色体 20q12~13.1 上,全长只有 12 kb 左右,编码的蛋白质被认为是附睾特有的、与精子成熟有关的蛋白质。后来的免疫组化和基因芯片研究证实,在人正常组织中,HE4 主要在生殖道和近端气管上皮中有表达,唾液腺中也有较高表达,而正常卵巢组织中几乎无表达;在恶性肿瘤组织中,卵巢恶性肿瘤中常见表达上调,是卵巢恶性肿瘤中最常见的上调表达基因之一,在大多数非卵巢恶性肿瘤中不表达或低表达^[8]。Drapkin 等^[5]通过 RT-PCR 技术研究也发现,HE4 在卵巢恶性肿瘤细胞系中高表达,细胞培养液中含有分泌型 HE4。这些结果提示,HE4 具有作为肿瘤标志物的前提条件。但理想的标志物应具有良好的敏感度和特异度,HE4 的诊断价值如何?继 2003 年 Hellström 等^[3]的研究报道以后,2005 年 Drapkin 等^[5]通过免疫组化研究发现,HE4 在 93% 的卵巢浆液性癌和 100% 的卵巢子宫内膜样癌组织中有表达,在透明细胞癌组织中仅有 50% 的阳性表达率,黏液性肿瘤组织中未见表达。因此认为,HE4 是卵巢浆液性癌和子宫内膜样癌稳定的组织标志物。但此后未再见有大样本临床研究报道。

本研究通过对 277 例妇女血清 HE4 检测发现,卵巢恶性肿瘤组血清 HE4 水平明显高于正常值,而盆腔良性疾病组和正常组均明显低于正常值的高限,因此血清 HE4 检测即可将一部分恶性肿瘤患者区分出来;分别以不同人群作参照,观察 HE4 和 CA₁₂₅区分卵巢恶性肿瘤的能力,结果发现,分别以盆腔良性疾病组 + 正常组、卵巢良性肿瘤患者和盆腔良性疾病组作参照人群时,HE4 单项检测的 ROC-AUC 均高于 CA₁₂₅单项检测,但以正常组作参照人群时,CA₁₂₅单项检测的 ROC-AUC 高于 HE4 单

项检测,提示 HE4 单项检测鉴别良、恶性肿瘤的能力优于 CA₁₂₅单项检测,但 CA₁₂₅单项检测能更好地将恶性肿瘤患者从正常人群中区分出来。这与 Hellström 等^[3]的研究结果一致。

血清 CA₁₂₅水平虽然在大多数卵巢恶性肿瘤患者中升高,但仅在不足一半的早期患者中升高,且在许多良性疾病中也有升高,限制了其在临床中的应用。本研究 110 例良性疾病患者和 137 例正常妇女中,无一例 HE4 阳性,特异度达 100%,克服了 CA₁₂₅假阳性率高的限制,因此有望成为卵巢肿瘤的早期筛查指标之一。当特异度为 100% 时,HE4 单项检测对卵巢恶性肿瘤的敏感度仍可达到 67%,而 CA₁₂₅单项检测的敏感度明显下降,最低降至 7%,与 HE4 单项检测比较,差异有统计学意义,提示 HE4 单项检测在特异度方面优于 CA₁₂₅单项检测;另外,本研究中还发现,以盆腔良性疾病组 + 正常组、卵巢良性肿瘤患者和盆腔良性疾病组作参照人群时,在特异度为 100% 时,HE4 单项检测的敏感度均高于 HE4 + CA₁₂₅联合检测,进一步提示 HE4 单项检测对卵巢恶性肿瘤的敏感度也较高,这对卵巢肿瘤的鉴别诊断具有重要意义。

限于肿瘤标志物单项检测敏感度和特异度不高的特点,目前临床多将标志物联合检测。本研究发现,无论选择何组人群作为参照,HE4 + CA₁₂₅联合检测均优于 CA₁₂₅单项检测。但在与 HE4 单项检测比较时,以盆腔良性疾病组 + 正常组和正常组作参照人群时,HE4 + CA₁₂₅联合检测优于 HE4 单项检测,但以卵巢良性肿瘤患者和盆腔良性疾病组作参照人群时,HE4 + CA₁₂₅联合检测并不比 HE4 单项检测有优势,考虑原因仍可能与 CA₁₂₅单项检测的假阳性率高有关。Moore 等^[9]通过对包括 HE4 和 CA₁₂₅在内的多个肿瘤标志物单项和联合检测的分析发现,联合 3 种或以上的标志物,并未显著增加 HE4、CA₁₂₅及其他标志物联合检测的敏感度,因此认为,HE4 + CA₁₂₅联合检测是较为理想的联合检测方式;但其同时也指出,HE4 + CA₁₂₅联合检测并不提高 HE4 单项检测诊断 I 期卵巢恶性肿瘤的敏感度,反而使其敏感度由 45.9% 降低到 39.5%,进一步说明 HE4 单项检测对早期病变的检测优于 CA₁₂₅单项检测,可用于肿瘤的早期诊断中。

另外,由于 HE4 检测的开发研制均在海外,包括后期的临床验证也均在海外,在国内的应用尚未见报道,因此 HE4 检测是否适用于中国人尚不清楚。而且本研究中也发现,盆腔良性疾病组和正常

组的中位测定值明显处于低值,与 HE4 检测提供的参考值(0~150 pmol/L)差别较大,由此可能使 HE4 具有较高的检测特异度,而使敏感度降低,故本研究尝试找出一界值点能兼顾敏感度和特异度,使 HE4 具有更高的诊断效能。由于 ROC 曲线最左上方的点为敏感度和特异度之和最大的点,也是约登指数最大的点,反映诊断试验发现患者与非患者的能力,而肿瘤标志物术前检测的最终目的是提高恶性肿瘤的诊断率,故本研究将参照人群定为盆腔良性疾病组+正常组,其 ROC 曲线上这一点的测定值为 86 pmol/L。虽然本研究中的正常组均来自北京地区,不能代表整个中国人,不具备制定中国人正常参考值范围的条件,但考虑样本数有 137 例,年龄在 21~69 岁,基本涵盖了疾病的高发年龄段,在北京地区有一定的代表性,故本研究仍按照计算参考值范围的方法找到了正常组的参考值范围为 0~50 pmol/L,并比较 HE4 在不同界值点时对卵巢恶性肿瘤的诊断能力,结果显示,以 86 和 150 pmol/L 为界值点对卵巢恶性肿瘤的诊断能力均优于 50 pmol/L。以 150 和 86 pmol/L 为界值点各有优势,如从诊断正确率的角度考虑,取界值点为 150 pmol/L 优于 86 pmol/L。但从恶性肿瘤筛查、减少漏诊率的角度考虑,取界值点为 86 pmol/L 优于 150 pmol/L。因此也提示我们,HE4 在国内临床应用时参考值范围

有可能需要进行一定的调整,因此仍需做更大样本的验证。

参 考 文 献

- [1] Gadducci A, Cosio S, Carpi A, et al. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacother*, 2004, 58:24-38.
- [2] Meyer T, Rustin GJ. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*, 2000, 82:1535-1538.
- [3] Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res*, 2003, 63:3695-3700.
- [4] Israeli O, Goldring-Aviram A, Rienstein S, et al. In silico chromosomal clustering of genes displaying altered expression patterns in ovarian cancer. *Cancer Genet Cytogenet*, 2005, 160:35-42.
- [5] 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. *Cancer Res*, 2005, 65:2162-2169.
- [6] 刘润幸. 使用 SPSS 作多变量观察值的 ROC 曲线分析. *中国公共卫生*, 2003, 19:1151-1152.
- [7] 胡良平. 检验医学科研设计与统计分析. 北京:人民军医出版社, 2004:170-171.
- [8] Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod*, 1991, 45: 350-357.
- [9] 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. *Gynecol Oncol*, 2008, 108:402-408.

(收稿日期:2008-08-29)

(本文编辑:姚红萍)

· 启 事 ·

关于文稿申请“快速通道”发表的规定和要求

为了使反映我国妇产科领域中有重大研究成果的论文尽快、及时在我刊发表,从 2003 年起,我们开辟了“快速通道”。现将中华医学会杂志社有关文稿申请“快速通道”发表的规定和要求公布如下:(1)论文要求:必须具有创新性、重要性和科学性,为国内首创,达到或超过国内或国际先进水平,该论文的早日公布将对临床和科研工作产生重大影响。(2)投稿要求:①首先由作者本人提出文稿进入“快速通道”发表的申请,提供说明论文需要通过“快速通道”发表理由的书面材料,并通过“特快专递”,将一式三份稿件及软盘送抵编辑部;②稿件应符合《中华妇产科杂志》稿约的要求,并附单位介绍信;③作者应同时提供省级及省级以上图书馆或医学信息研究所等单位出具的“查新报告”;④作者应提供两位同行知名专家(作者所在单位的专家和作者的

导师应回避)的推荐信;⑤作者可推荐 3~5 名审稿专家(需注明其详细联系方式,包括 Email)供编辑部参考;⑥作者提供申请快速发表论文的作者署名无争议,发明权(即首创权)无争议的证明。

凡符合上述规定和要求的论文,将由本刊编辑部聘请至少两位具有权威性的专家审阅,必要时请统计学方面的专家审阅。最后由总编辑或专业副总编辑审议,共同决定该稿件是否通过“快速通道”发表。

凡符合上述规定和要求的稿件,需要交纳稿件处理费,每篇 400 元,请通过邮局汇款至《中华妇产科杂志》编辑部,并在附言栏中注明“快速通道稿件处理费”。如编委会审查后同意“快速通道”发表的论文,本刊承诺该论文在收稿后的 4 个月内刊出。