

# 血清 HE4、CA125 在子宫内膜癌中的研究

荐桂丽<sup>1</sup>,任玉环<sup>2</sup>

(1.青海大学研究生院,青海 西宁 810016;

2.青海大学附属医院妇科,青海 西宁 810000)

**摘要:**子宫内膜癌是妇科常见的女性生殖系统的恶性肿瘤,其总体预后较好,但发病率逐年上升且逐渐年轻化,目前位居女性生殖道恶性肿瘤首位,因此其防控形势日益严峻。研究表明,血清人附睾蛋白 4(HE4)、血清糖类抗原 125(CA125)在正常子宫内膜和卵巢中低表达,而在子宫内膜癌患者中阳性表达率较高,可提高子宫内膜癌诊断的敏感性和特异性,在子宫内膜癌的早期诊断、早期治疗以及提高患者预后等方面有一定的临床价值。本文就 HE4、CA125 在子宫内膜癌患者诊治中的研究作一综述,以期为其临床诊断提供参考。

**关键词:**子宫内膜癌;血清人附睾蛋白 4;血清糖类抗原 125

**中图分类号:**R730.43

**文献标识码:**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2021.02.015

**文章编号:**1006-1959(2021)02-0053-03

## Study on Serum HE4 and CA125 in Endometrial Cancer

JIAN Gui-li<sup>1</sup>,REN Yu-huan<sup>2</sup>

(1.Graduate School,Qinghai University,Xining 810016,Qinghai,China;

2.Department of Gynecology,Affiliated Hospital of Qinghai University,Xining 810000,Qinghai,China)

**Abstract:**Endometrial cancer is a common malignant tumor of the female reproductive system in gynecology. Its overall prognosis is good, but its incidence is rising year by year and gradually younger. It currently ranks first in female reproductive tract malignancies, so its prevention and control situation is becoming increasingly severe. Studies have shown that serum human epididymal protein 4 (HE4) and serum carbohydrate antigen 125 (CA125) are low in normal endometrium and ovaries, and the positive expression rate is higher in patients with endometrial cancer, which can improve the endometrium sensitivity and specificity of cancer diagnosis have certain clinical value in the early diagnosis and early treatment of endometrial cancer and the improvement of patient prognosis. This article reviews the research of HE4 and CA125 in the diagnosis and treatment of endometrial cancer patients, in order to provide references for their clinical treatment.

**Key words:**Endometrial cancer;Serum human epididymal protein 4;Serum carbohydrate antigen 125

子宫内膜癌(endometrial cancer,EC)原发于子宫内膜上皮组织,多见于围绝经期及绝经后妇女,约占女性生殖道恶性肿瘤的20%~30%<sup>[1]</sup>。随着人们生活水平的提高,EC的发病率也呈逐年上升趋势,且发病年龄趋于年轻化,严重威胁着女性身心健康。目前,影像学检查及诊断性刮宫术依旧是EC的主要诊断方式,但影像学检查的特异性较差,对于早期EC和子宫内膜增生难以分辨。诊断性刮宫是诊断EC的金标准,具有94.4%的敏感性和97.3%的特异性<sup>[2]</sup>,但其是有创检查,还存在遗漏病灶的可能性,而且对操作者的水平要求较高。近年来,研究发现肿瘤标志物的检测对诊断EC also 具有重要意义。肿瘤标志物由肿瘤细胞产生,广泛存在于人体的细胞、组织、血液中,在正常细胞中一般不表达,但当患者体内发生癌变的情况时,随着癌细胞的异常增殖,肿瘤标志物的含量可异常升高。肿瘤标志物检测还具有创伤小、易于操作、高效及经济等优点,在临床中被广泛应用,为恶性肿瘤的早期诊断、评估疗效、判断预后及预测转移复发提供重要信息。近年来临床对血清人附睾蛋白4(HE4)、血清糖类抗原125(CA125)的研究较多,如在二者与卵巢癌<sup>[3]</sup>、肺癌<sup>[4]</sup>、

乳腺癌<sup>[5]</sup>、子宫内膜异位症<sup>[6]</sup>等疾病的发生、发展及预后有联系,具有一定的临床参考价值。也有很多研究学者认为,HE4、CA125在EC的诊断、治疗及监测预后有临床意义。因此,本文就HE4、CA125在子宫内膜癌患者诊治中的研究作一综述,以期为其临床诊断提供参考。

### 1 HE4 单项检测诊断 EC 的价值

HE4 基因是 Kirchhoff C 等于 1991 年首次从人类附睾远端的上皮细胞中提取,HE4 基因位于染色体 20q12-13 上,全长 12 kb,由 124 个氨基酸构成,是乳清酸性 4-二硫化中心蛋白家族的成员之一,故 HE4 蛋白也称为乳清酸性蛋白(WFDC2)。HE4 除了存在于附睾中,在正常的成人细胞组织中,如输精管、女性生殖道的腺上皮、结肠粘膜、远端肾小管、呼吸道上皮、乳房和唾液腺中也可以检测到 HE4 蛋白。它对细胞的生长、分化和机体防御有重要作用,是一种新型肿瘤标志物,大量研究发现,其在女性生殖系统上皮细胞中高表达<sup>[7,8]</sup>。研究显示<sup>[9]</sup>,HE4 在良性肿瘤中一般无表达,在卵巢浆液性癌中高表达。2003 年 HE4 被指定为卵巢癌的血清学标志物,2012 年 NCCN 卵巢癌诊断和治疗指南也明确表明将 HE4 作为上皮性卵巢癌的肿瘤标志物<sup>[10]</sup>。HE4 在肺癌中也有研究,一项病例对照研究结果显示<sup>[11]</sup>,肺癌患者 HE4 水平明显高于健康对照组和良性肺疾

**作者简介:**荐桂丽(1995.3-),女,青海西宁人,硕士研究生,主要从事妇科疾病的研究

**通讯作者:**任玉环(1970.11-),女,青海西宁人,本科,主任医师,主要从事子宫肌瘤、卵巢囊肿及妇科内分泌治疗工作

病者,其敏感性可达 89.8%,特异性接近 100%,是肺癌的一项良好诊断指标。然而随着对其深入研究发现,在 EC 患者的血清和组织中也呈现高表达,而在正常组织以及子宫内膜良性病变中几乎无表达,在 EC 患者诊断中特异度较高,表明其在 EC 的早期诊断中优于其他肿瘤标志物<sup>[2]</sup>。Bignotti E 等<sup>[13]</sup>研究表明,在 EC 患者中 HE4 的表达水平显著高于正常人群,对于区分 EC 患者是否肌层浸润,可以用 70 pmol/L 作为其临界值,具有较高的灵敏度和阴性预测值,表明 HE4 是 EC 诊断与预后评估的一项重要指标。另有研究采用纯化的细胞外 HE4 处理 EC 细胞,结果显示其可明显提高细胞活力、细胞增殖以及促进 DNA 的合成<sup>[14]</sup>,因此可推断 HE4 在 EC 的进展和转移中过度表达,且 HE4 的过度表达增强了癌细胞的恶性行为,包括增殖,侵袭和集落的形成。周莉等<sup>[15]</sup>研究表明,在 EC 组与正常对照组和子宫良性病变组的比较中,EC 组 HE4 水平明显高于其他两组 ( $P < 0.05$ ),而且与 FIGO 分期、分化程度、肌层浸润深度与宫颈间质受累情况有明显的相关性,可能提示 HE4 对 EC 的术前诊断、评估术中是否行淋巴结清扫术等方面有很重要的预测价值。有研究显示<sup>[16]</sup>,HE4 与 EC 病理分期有密切的关系,是评估 EC 患者预后的独立因素。因此在临床工作中,HE4 水平明显升高者应该引起足够重视,如果诊断性刮宫并未发现子宫内膜病变,可考虑采取宫腔镜检查术及影像学检查等多种检查方法以尽可能减少 EC 的漏诊率,以免耽误患者的早期诊断和治疗。

## 2 CA125 单项检测诊断 EC 的价值

于 1983 年 Bast RC Jr 等<sup>[17]</sup>首次检测到了 CA125,CA125 是胚胎发育时期体腔上皮细胞分泌的一种糖蛋白,在女性生殖系统的内皮细胞和间皮细胞中广泛存在,当这些细胞受到炎症刺激或者肿瘤细胞破坏时,会引起细胞间连接或基底膜损伤,致使 CA125 释放入血而高表达,因此在健康女性或者肿瘤病变的患者血清中可有不同程度的增高<sup>[18,19]</sup>。潘君梅等<sup>[20]</sup>研究表明,CA125 在子宫内膜异位症的患者中可呈现高表达,且 III~IV 期子宫内膜异位症水平高于 I~II 期子宫内膜异位症患者及健康人群。另一项研究 CA125 与乳腺癌关系的研究中发现<sup>[21]</sup>,与对照组及乳腺良性病变组相比,乳腺癌患者 CA125 检测值明显升高。然而 EC 在确诊时常处于疾病早期,患者肿瘤细胞尚未分泌 CA125,因此在早期患者中升高水平并不显著;且当非 EC 患者患有盆腔炎症、子宫内膜异位症、肝炎、肝硬化及结核,或者合并妊娠或机体处于炎症反应期等情况时,血清 CA125 的水平也会有不同程度的升高<sup>[22]</sup>,因此将 CA125 作为 EC 的肿瘤标志物特异度不高。有研究

显示<sup>[23]</sup>,血清 CA125 单独用于检测 I~II 期 EC 患者的阳性率仅为 14.08%。另有研究显示<sup>[24]</sup>,CA125 在 EC 患者中的敏感性和特异性较低,尤其是在早期特异性很低,故不建议使用 CA125。虽然研究表明 CA125 单项检测在 EC 早期诊断中应用价值不大,但 CA125 与 EC 有一定联系,有助于判断患者的病情严重程度并对复发或转移有一定的参考价值。周莉等<sup>[15]</sup>研究表明,CA125 在肌层浸润深度、肿瘤分化程度、宫颈间质受累情况与 FIGO 分期等方面具有与 HE4 相同的诊断效能,是一个独立影响因素,在 EC 组的表达水平显著高于正常组和子宫内膜良性病变组,但诊断价值显著低于与 HE4 联合检测的效能。另一项研究发现<sup>[25]</sup>,CA125 的阳性率随着 EC 的病理分级逐渐升高,在深肌层浸润和子宫外转移的病例中明显升高。因此 CA125 主要用于监测 EC 患者术后病情恢复情况及远期预后,或者联合 HE4 提高 EC 阳性率。

## 3 HE4、CA125 联合检测诊断 EC 的价值

除对 HE4、CA125 在 EC 患者中行单独检测外,二者联合检测在 EC 患者中的研究也较多。在一项回顾性分析研究中显示<sup>[26]</sup>,EC 患者血清 HE4、CA125 的水平及阳性率均高于子宫内膜增生患者和正常对照人群,且 HE4、CA125 两项联合检测的灵敏度、特异度、约登指数均高于单项检测;此外,该研究还发现,HE4 在对照组中无阳性表达,在 EC 患者中 HE4 单项诊断的灵敏度、特异度、准确率高于 CA125 单项检测,由此可见 HE4 单项诊断 EC 的价值可能高于 CA125,在正常人群中筛查 EC 有一定价值。另一项研究选取 EC、子宫内膜不典型增生患者和健康妇女分组进行 HE4、CA125 检测,结果显示 EC 组 HE4、CA125 水平均显著高于其余两组,且在 EC 组中 HE4、CA125 联合检测的阳性率显著高于单项检测;此外,HE4 和 CA125 的水平与 EC 临床分期呈正相关,与其分化程度呈负相关<sup>[27]</sup>。这表明 HE4、CA125 联合检测对 EC 的早期诊断、临床分期和分化程度有重要价值,可以作为评估 EC 患者疗效和预后的重要依据。综上所述,HE4、CA125 联合检测或 HE4 单独检测诊断 EC 的准确性和敏感度的效能均较 CA125 单独检测高,其中联合检测的效能最高,因此 HE4、CA125 联合检测在 EC 患者中应用价值更大。

## 4 总结

虽然肿瘤标志物目前已经成为恶性肿瘤的诊断手段之一,但是单项肿瘤标志物诊断的敏感性与特异性有限。很多研究也认为采用肿瘤标志物的联合检测方法优于单项检测,因此 HE4、CA125 两项联合检测明显优于其单项检测,可一定程度提高诊断

EC的灵敏度、准确率,并减少漏诊与误诊,可以成为EC的一项联合检测指标。在临床工作中,肥胖女性及伴有糖尿病或乳腺癌术后口服他莫西芬的女性均为EC的高危人群,适合定期检测HE4和CA125。在已患EC的患者中行HE4联合CA125检测,可以为其临床分期、肿瘤是否转移、是否需要淋巴结清扫、手术范围及临床预后提供一定的预测价值。然而HE4和CA125组合对EC进行诊断、治疗方法及其预后评估的敏感性和特异性仍需大量临床数据进一步研究。

#### 参考文献:

- [1]张欢欢,李群.血清CA125、凝血功能、血脂检测在子宫内膜癌分期中的价值[J].现代肿瘤医学,2017(12):134-137.
- [2]Ihata Y,Miyagi E,Numazaki R,et al.Amino acid profile index for early detection of endometrial cancer:verification as a novel diagnostic marker [J].International Journal of Clinical Oncology, 2014,19(2):364-372.
- [3]伍丽,黄健容,兰易,等.CEA,CA199和CA125单独和联合应用在卵巢癌诊断中的效能分析 [J].中国妇产科临床杂志, 2020,21(1):56-57.
- [4]艾万辉,阳小群,雷涛,等.HE4与CEA、CA125联合检测在肺癌诊断中的临床价值 [J].临床医药文献电子杂志,2017,4(65):12684-12685.
- [5]梁嘉晖,谢淑华.CEA、CA125和CA153与乳腺癌病理特征的关系及其术后化疗动态监测的意义 [J].现代医院,2015,15(12):53-55.
- [6]孟骞,顾振鹏,崔金秀,等.血清中CA125、HE4及NLR与子宫内膜异位症相关性及其诊断价值探讨[J].现代妇产科进展, 2018,27(12):918-920.
- [7]Fanfani F,Restaino S,Cicogna S,et al.Preoperative serum human epididymis protein 4 levels in early stage endometrial cancer: a prospective study [J].Int J Gynecol Cancer,2017,27(6): 1200-1205.
- [8]Bian J,Sun X,Li B,et al.Clinical significance of serum HE4, CA125,CA724,and CA19-9 in patients with endometrial cancer[J].Technol Cancer Res Treat,2017,16(4):435-439.
- [9]Saarelainen SK,Peltonen N,Lehtimäki T,et al.Predictive value of serum human epididymis protein 4 and cancer antigen 125 concentrations in endometrial carcinoma [J].American Journal of Obstetrics and Gynecology,2013,209(2):142.e1-142.e6.
- [10]Xiao L,Yiping G,Mingzi T,et al.Expression of HE4 in Endometrial Cancer and Its Clinical Significance [J].BioMed Research International,2015(2015):1-8.
- [11]In CS,Mi-Ae J,Ryul J B,et al.Clinical Usefulness of Human Epididymis Protein 4 in Lung Cancer [J].Annals of Laboratory Medicine,2017,37(6):526-530.
- [12]Dong C,Liu P,Li C.Value of HE4 combined with cancer-antigen 125 in the diagnosis of endometrial cancer [J].Pak J Med Sci,2017,33(4):1013-1017.
- [13]Bignotti E,Ragnoli M,Zanotti L,et al.Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients[J].Br J Cancer,2011,104(9):1418-1425.
- [14]Jiang SW,Chen H,Dowdy S,et al.HE4 transcription - and splice variants -specific expression in endometrial cancer and correlation with patient survival [J].Int J Mol Sci,2013,14(11): 22655-22677.
- [15]周莉,秦娟,陆安伟.人附睾蛋白4,CA125和CA19-9单项和联合检测对子宫内膜癌的的诊断价值 [J].贵州医药,2020,44(1):12-14.
- [16]Stiekema A,Lok C,Korse CM,et al.Serum HE4 is correlated to prognostic factors and survival in patients with endometrial cancer[J].Virchows Arch,2017,470(6):655-664.
- [17]Bast RC Jr,Klug TL,St John E,et al.A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer[J].N Engl J Med,1983,309(15):883-887.
- [18]范素鸿,林俊,马俊彦.表柔比星注射液联合顺铂注射液治疗晚期耐药性子宫内膜癌的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2017,33(5):404-407.
- [19]张艺,陈道楨,王珂,等.人附睾蛋白4时间分辨荧光免疫分析在妇科肿瘤诊断中的价值 [J].实用医学杂志,2017,33(5): 793-796.
- [20]潘君梅,王红芳.超声联合血清CA125水平检测在子宫内膜异位囊肿患者诊断中的准确度及敏感度[J].影像研究与医学应用,2018(2):93-95.
- [21]官燕飞,陈志强,袁春雷,等.外周血循环肿瘤细胞,糖类抗原153,糖类抗原125,癌胚抗原检测对105例乳腺导管原位癌或伴微小浸润癌的的诊断价值[J].山东大学学报(医学版),2020,58(2):72-78.
- [22]Fujiwara H,Suzuki M,Takeshima N,et al.Evaluation of human epididymis protein 4 (HE4)and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA)as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women [J].Tumour Biol, 2015,36(2):1045-1053.
- [23]潘姿女,丁金旺,樊璠,等.早期子宫内膜癌患者联合检测血清人附睾蛋白4、糖类抗原125及糖类抗原199的应用价值探讨[J].中国医师进修杂志,2014,37(27):32-35.
- [24]Yasa C,Takmaz O,Dural O,et al.The Value of Tumor Markers in Endometrial Carcinoma:Review of Literature [J].Journal of Cancer Therapy,2013,4(5):966-970.
- [25]Kumar NU,Sridhar MG,Srilatha K,et al.CA125 is a better marker to differentiate endometrial cancer and abnormal uterine bleeding[J].African Health Sciences,2018,18(4):972-978.
- [26]屈洁,刘果艳,王晓琴.CA125,CA153及HE4联合检测对子宫内膜癌的的诊断价值研究[J].癌症进展,2018,16(15):1903-1906.
- [27]赵珊珊.联合检测血清CA125和HE4对子宫内膜癌的的诊断价值[J].河南外科学杂志,2019(3):74-75.

收稿日期:2020-09-16;修回日期:2020-09-27

编辑/杜帆