

· 论著 ·

# HE4、CA125及CEA在卵巢癌中的表达及与病理特征、预后的关系研究

毛爱荣<sup>1,\*</sup> 袁晓雁<sup>1</sup> 程芳<sup>1</sup> 张敏<sup>2</sup>

1. 联勤保障部队988医院焦作院区妇科一区 (河南 焦作 454150)

2. 联勤保障部队988医院焦作院区生殖中心 (河南 焦作 454150)

**【摘要】目的** 分析HE4、CA125及CEA在卵巢癌中的表达及与病理特征、预后的关系。**方法** 选取2016年6月至2018年6月本院收治的65例经术后病理确诊为卵巢癌患者的相关临床资料作为研究组；同时选取同期50例本院健康体检者的相关临床资料作为对照组。比较研究组、对照组HE4、CA125及CEA表达水平差异，分析HE4、CA125及CEA与卵巢癌患者各病理参数的相关性，采用多元Logistic回归分析影响卵巢癌患者预后生存的危险因素。**结果** (1)研究组患者HE4、CA125及CEA水平明显高于对照组( $P<0.05$ )；(2)卵巢癌患者HE4、CA125及CEA与组织分化类型、临床分期、淋巴转移有关( $P<0.05$ )，与年龄、腹水等无关( $P>0.05$ )；(3)65例患者经两年随访后显示，患者2年生存率为56.92%(37/65)；(4)经多元Logistic回归分析显示，组织分化、HE4、临床分期、淋巴转移、CA125及CEA水平异常升高为影响卵巢癌患者预后生存的独立危险因素( $P<0.05$ )。**结论** HE4、CA125及CEA在卵巢癌中呈高表达状态。HE4、CA125及CEA与患者预后生存关系密切，可作为预测预后的标志物和潜在的治疗靶点。

**【关键词】** HE4；CA125；CEA；卵巢癌；病理特征；预后生存

**【中图分类号】** R737.31

**【文献标识码】** A

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2022.04.017

## Expression of HE4, CA125, and CEA in Ovarian Cancer and Their Relationship with Pathological Characteristics and Prognosis

MAO Ai-rong<sup>1,\*</sup>, YUAN Xiao-yan<sup>1</sup>, CHENG Fang<sup>1</sup>, ZHANG Min<sup>2</sup>.

1. Department of Gynecology Section 1, Joint Logistics Support Force 988 Hospital, Jiaozuo District, Jiaozuo 454150, Henan Province, China

2. Department of Reproductive Center, Joint Logistics Support Force 988 Hospital, Jiaozuo District, Jiaozuo 454150, Henan Province, China

**Abstract: Objective** To analyze the expression of HE4, CA125, and CEA in ovarian cancer and their relationship with pathological characteristics and prognosis. **Methods** Relevant clinical data of 65 patients with ovarian cancer diagnosed by postoperative pathology from June 2016 to June 2018 were selected as the study group. The differences in the expression levels of HE4, CA125, and CEA between the study group and the control group were compared. The correlation between HE4, CA125, and CEA and the pathological parameters of patients with ovarian cancer was analyzed, and the risk factors affecting the survival prognosis of patients with ovarian cancer were analyzed by multivariate logistic regression. **Results** (1) The levels of HE4, CA125, and CEA in the study group were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). (2) HE4, CA125, and CEA in patients with ovarian cancer are related to the type of tissue differentiation, clinical stage, and lymphatic metastasis ( $P<0.05$ ), but not related to age, ascites, etc. ( $P>0.05$ ). (3) After 65 patients were followed up for two years, the 2-year survival rate was 56.92% (37/65). (4) Multivariate Logistic regression analysis showed that the type of tissue differentiation, clinical stage, lymphatic metastasis, the abnormal increase of HE4, CA125, and CEA levels were independent risk factors affecting the prognosis of patients with ovarian cancer ( $P<0.05$ ). **Conclusion** HE4, CA125, and CEA are highly expressed in ovarian cancer. HE4, CA125, and CEA are closely related to the survival prognosis of patients, and it can be used as a prognostic marker and potential therapeutic target.

**Keywords:** HE4; CA125; CEA; Ovarian Cancer; Pathological Features; Prognostic Survival

卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤，发病率位居第三，且近年来该病的发病率和死亡率呈现逐年上升的趋势<sup>[1]</sup>，保障患者预后是临床需要解决的重要课题之一。癌抗原125(cancer antigen 125, CA125)及癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)是临床上广谱肿瘤标志物，具有较高的临床应用价值并且被广泛应用<sup>[2]</sup>。而人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)的本质为蛋白质，大量研究发现其在卵巢癌组织中呈高表达状态，被临床认为对早期卵巢癌具有诊断价值，但未有研究能明确阐述HE4表达与卵巢癌的临床关系<sup>[3]</sup>。本研究就卵巢癌HE4、CA125及CEA的表达情况及与病理、预后相关性进行初步分析。

### 1 资料与方法

**【第一作者】** 毛爱荣，女，副主任医师，主要研究方向：妇科疾病的诊断与治疗。E-mail: baisibing3998914@163.com

**【通讯作者】** 毛爱荣

**1.1 一般资料** 收集本院病理科于2016年6月至2018年6月收治的65例经术后病理确诊为卵巢癌患者的相关临床资料作为研究组，年龄28~62岁，平均年龄(45.71±3.82)岁。

纳入标准：经病理学确诊为卵巢癌；未接受临床治疗者；各类资料未缺失。排除标准：合并白血病、其他恶性肿瘤者；沟通障碍者；妊娠期女性；年龄<18周岁。

同时选取同期50例本院健康体检者的相关临床资料，将其作为对照组，年龄29~62岁，平均年龄(45.75±3.79)岁。两组年龄等一般资料比较无差异，具有可比性( $P>0.05$ )。

**1.2 研究方法** 收集所有患者临床资料，比较HE4、CA125及CEA在研究组及对照组的表达情况；分析HE4、CA125及CEA与卵巢癌患者各病理参数的相关性，记录所有患者在随访时

间内存活及死亡情况,采用多元Logistic回归分析影响卵巢癌患者预后生存的危险因素。

**1.3 观察指标** 标准采样管采集空腹静脉全血5mL,离心(3000r/min)10min后,血清置于-20℃冰柜中待检。罗氏电化学发光免疫分析法检测血清HE4、CA125、CEA水平,试剂盒购于德国罗氏诊断有限公司,所有操作依据说明书进行。

**1.4 随访方法** 随访为期2年,截止于2020年6月或患者发生死亡。随访时间分布在2~24个月,平均随访时间为(15.71±5.93)个月。随访方式:电话、微信及回院复查。

**1.5 统计学方法** 本研究数据均采用SPSS 22.0软件进行统计分析,计数资料以n(%)表示,采用t检验,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )描述,行 $\chi^2$ 检验;采用多元Logistic回归分析影响卵巢癌患者预后生存的危险因素,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 对比研究组与对照组患者HE4、CA125及CEA水平** 研究组患者HE4、CA125及CEA水平明显高于对照组( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 研究组与对照组人群HE4、CA125及CEA水平比较

组别	HE4(pmol/L)	CA125(U/mL)	CEA(ng/mL)
研究组(n=65)	160.20±15.42	271.62±43.12	18.52±4.01
对照组(n=50)	52.33±12.01	40.11±11.24	3.47±0.97
t	40.834	39.976	25.936
P	<0.001	<0.001	<0.001

**2.2 HE4、CA125及CEA与卵巢癌患者临床病理因素的关系** 卵巢癌患者HE4、CA125及CEA与组织分化类型、临床分期、淋巴转移有关( $P < 0.05$ ),与年龄、腹水等无关( $P > 0.05$ ),见表2。

表2 HE4、CA125及CEA与卵巢癌患者不同病理参数的关系

病理参数	例数(n=65)	CA125(U/mL)	t	P	HE4(pmol/L)	t	P	CEA(ng/mL)	t	P	
年龄	<45岁	30	245.11±69.02	0.544	0.587	152.85±23.62	0.625	0.534	15.33±7.93	1.209	0.231
	≥45岁	35	253.94±61.68			156.22±19.84			17.37±5.62		
组织分化类型	高分化	31	196.58±31.68	11.906	<0.001	123.57±21.52	12.343	<0.001	12.22±2.51	9.506	<0.001
	中低分化	34	285.61±28.67			170.62±5.33			19.72±3.68		
腹水	无	37	203.52±24.81	1.307	0.195	127.52±17.66	0.714	0.477	10.62±4.06	1.198	0.235
	有	28	210.94±19.42			130.51±15.34			11.82±3.91		
临床分期	I+II	40	162.12±66.01	10.017	<0.001	114.52±30.26	6.543	<0.001	11.31±2.06	15.019	<0.001
	III+IV	25	297.51±17.23			158.13±17.49			20.68±2.97		
淋巴转移	无	42	184.53±37.96	12.452	<0.001	131.52±24.33	7.257	<0.001	10.79±4.01	10.832	<0.001
	有	23	291.67±21.56			169.94±9.46			20.86±2.61		

**2.3 卵巢癌患者预后情况** 65例患者经两年随访后显示,患者2年生存率为56.92%(37/65)。

**2.4 影响卵巢癌患者预后生存的单因素和多因素分析** 组织分

化类型、临床分期、淋巴转移、HE4、CA125及CEA水平异常升高为影响卵巢癌患者预后生存的独立危险因素( $P < 0.05$ ),见表3。

表3 影响直肠癌患者预后生存的单因素和多因素分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR值	95%可信区间	P值	OR值	95%可信区间	P值
年龄(<45岁vs≥45岁)	1.775	0.717~4.390	0.594			
组织分化类型(高分化vs中低分化)	1.962	1.535~2.506	0.016	2.125	1.605~2.813	<0.001
临床分期(I+II vs III+IV)	2.330	1.781~3.048	0.009	2.572	1.865~3.548	<0.001
淋巴结转移(有vs无)	1.960	1.595~2.048	0.013	2.330	1.778~3.054	<0.001
HE4(正常vs异常升高)	2.155	1.720~2.700	0.045	2.444	1.772~3.371	<0.001
CA125(正常vs异常升高)	2.565	1.984~3.316	0.033	2.401	1.775~3.247	<0.001
CEA(正常vs异常升高)	2.325	1.816~2.977	0.021	2.565	1.896~3.468	<0.001

### 3 讨论

卵巢癌是一种严重威胁女性健康的恶性肿瘤，随着外科技、放疗和化疗药物的进展，卵巢癌的治疗方法有了一定进展，但部分患者治疗效果仍不理想，预后较差，5年生存率约20%<sup>[4]</sup>。因此，提高卵巢癌患者的早期诊断、筛选敏感指标进行病情监测及疗效评估对患者具有重要意义<sup>[5]</sup>。

研究发现，卵巢癌亚临床阶段，病灶内可出现相关抗原，该类物质可在人体血液中被检出，实际上肿瘤相关抗原也许与宿主有相互作用的关系<sup>[6]</sup>。CEA存在于癌症细胞表面，属于结构蛋白，作为广谱肿瘤标志物，在恶性肿瘤的鉴别诊断、病情监测、疗效评价等方面具有重要临床价值<sup>[7]</sup>。而CA125是一种跨膜糖蛋白，位于染色体19p13.2上，是目前最常监测的肿瘤标志物之一，用于卵巢癌地诊断和治疗后随访监测的重要指标<sup>[8]</sup>。大量研究发现，CA125对于III~IV期晚期卵巢癌的敏感性高达85%左右。HE4定位于染色体20q12~q13.1上，全长为12kb左右，由5个外显子和4个内含子组成，是一种酸性蛋白质<sup>[9]</sup>。相关学者发现，HE4与肿瘤转移、侵袭、预后等及其蛋白酶活性密切相关，在肺癌、乳腺癌、胰腺癌及不同类型卵巢癌(上皮性卵巢、卵巢透明细胞癌及巢浆液性癌)中呈高表达状态<sup>[10]</sup>。研究指出，HE4检测卵巢癌灵敏度高，尤其是疾病早期阶段<sup>[11]</sup>。本研究对卵巢癌患者与正常人群HE4、CA125及CEA进行检测发现上述水平明显高于对照组，说明HE4、CA125及CEA与卵巢癌病情发展密切相关。

目前，肿瘤病理特征的相关性已成为评价肿瘤标志物价值高低及预后的有效衡量指标<sup>[12]</sup>。江雪莲等<sup>[13]</sup>研究指出，卵巢上皮癌患者中CA125、HE4的表达与肿瘤分化程度、临床分期、淋巴结转移呈正相关。类似的，袁世超等<sup>[14]</sup>研究发现，CEA、HE4在肿瘤发生、发展过程中可能存在相互作用，可在一定程度上反映预后情况。本研究发现HE4、CA125及CEA水平与组织分化类型、临床分期、淋巴转移密切相关，且HE4、CA125及CEA水平异常升高为影响卵巢癌患者预后生存的独立危险因素。考虑其原因一

方面，HE4在异常表达状态下，会扰乱癌胚基因水平，加速肿瘤细胞增殖、转移；另一方面，CA125、CEA经与糖蛋白受体结合，侧面加快了病情进展<sup>[15]</sup>，一定程度上提示临床，HE4、CA125及CEA可能通过参与肿瘤细胞分化、浸润和转移。

综上所述，HE4、CA125及CEA在卵巢癌中呈高表达状态，HE4、CA125及CEA与患者预后生存关系密切，可作为预测预后的标志物和潜在的治疗靶点。

### 参考文献

- [1] 徐文莉, 林燕华, 罗艺, 等. 上皮性卵巢癌血浆中microRNA-30a-5p含量与分级及分期的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2017, 9(6): 381-385.
- [2] 陈晓悦, 余娜, 董玲玲, 等. 子宫内膜癌患者血浆溶血磷脂酸、血清癌抗原125及人附睾蛋白4的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(7): 1261-1265.
- [3] 岳晚侠, 蒙树勇, 康博. 卵巢癌手术切除组织中SOCS-3表达情况及其与病理特征的关系[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(31): 69-70.
- [4] 钟文静, 战鹏, 朱晓峰, 等. CD133与SLC7A11在NSCLC中的表达及其与病理特征的关系[J]. 医学信息, 2019, 32(21): 92-94.
- [5] 黄玲, 翟桂蓉, 杨慧丽. 加味参苓白术散对卵巢癌术后患者血清炎症因子及性激素水平的影响[J]. 保健医学研究与实践, 2020, 17(1): 59-62.
- [6] 曹修娥, 栾芳, 刘义庆, 等. 卵巢癌患者SOD、Hcy和CA125的变化及与临床病理参数的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(6): 666-669, 673.
- [7] 王琴, 苑文军, 赵栋, 等. HE4结合CA125预测卵巢癌治疗预后的价值[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(2): 43-47.
- [8] 郭艳红, 钟惠敏, 周龙书. 外周血中clusterin和septin-9及CA125在卵巢癌患者中的表达及其意义[J]. 贵州医药, 2019, 43(1): 16-18, 37.
- [9] 翁艳, 褚云香, 王东盛, 等. CEA、CA125、CA19-9对胃癌的诊断价值及与TNM分期、淋巴结转移的关系[J]. 癌症进展, 2019, 17(5): 582-584.
- [10] 王静, 张帆, 吴琳娜, 等. miR-145调控CCND2蛋白影响卵巢癌细胞的迁移和侵袭[J]. 医学分子生物学杂志, 2019, 15(2): 114-118.
- [11] 于文亮. 卵巢癌患者血清中ROBO4、sB7-H4含量与肿瘤病理特征的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(11): 877-880.
- [12] 赵晓娟, 魏珂. 术前血清CA125和HE4水平预测卵巢上皮性癌患者淋巴转移的应用价值[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(6): 25-28.
- [13] 江雪莲, 高景春, 姜丽, 等. MAPK/ERK信号通路在卵巢上皮性癌组织和细胞中的表达及其临床意义[J]. 中华妇产科杂志, 2019(8): 541-547.
- [14] 袁世超, 吴贵阳, 徐丹红. 结肠癌组织中微RNA-26b和Unc-51自噬激活酶-2表达水平与临床病理特征及预后的关系[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(10): 1589-1591.
- [15] 周蓓, 王婧, 吴忠. BCRP与ki67在乳腺癌组织的表达及病理特征分析[J]. 中国处方药, 2019, 17(8): 12-14.

(收稿日期: 2021-04-01)