

HE4 联合肿瘤标志物对结直肠癌术后复发风险的预测

何咪娜 赵慈余 鲁笑容
余姚市人民医院 检验科

DOI:10.12238/bmtr.v6i6.10999

[摘要] 目的: 探讨联合检测外周血人附睾蛋白4(HE4)、CEA、CA125和CA242肿瘤标志物对结直肠癌术后复发风险的预测价值。方法: 收集2022年1月至2023年1月余姚市人民医院收治的97例结直肠癌为研究对象,根据患者术后是否复发分为复发组和非复发组。收集所有患者临床信息并检测人附睾蛋白4和CEA、CA199、CA125、CA724、CA242和CA50肿瘤标志物水平。利用Logistic回归分析筛选出诊断结直肠癌术后复发独立危险因素的肿瘤标志物并构建联合因子,通过受试者工作特征(ROC)曲线分析比较单项肿瘤标志物和联合因子对结直肠癌术后复发的预测价值。结果: 结直肠癌复发组的CEA、CA199、CA125、CA242和HE4的水平均高于非复发组($P<0.05$);多因素Logistic回归分析,结果显示:CEA、CA125、CA242和HE4水平升高是结直肠癌术后复发的独立危险因素($OR=2.289、1.306、1.639、1.034$; P 均 <0.05)。ROC曲线分析,HE4联合CEA、CA125、CA242诊断结直肠癌术后复发的曲线下面积(AUC)为0.988,灵敏度0.952,特异度0.986,高于各肿瘤指标单独诊断结直肠癌。结论: HE4联合CEA、CA125、CA242检测对评估结直肠癌术后复发具有较高的预测价值,值得临床关注。

[关键词] 结直肠癌; 复发; 人附睾蛋白4; 肿瘤标志物

中图分类号: R574.63 文献标识码: A

The predictive value of HE4 combined with CEA, CA125, CA242 for postoperative recurrence risk of colorectal cancer

Mina He Ciyu Zhao Xiaorong Lu

Department of Laboratory Medicine, Yuyao People's Hospital

[Abstract] Objective: Explore the predictive value of combined detection of peripheral blood human epididymal protein 4 (HE4), CEA, CA125, and CA242 tumor markers for postoperative recurrence risk of colorectal cancer. Method: 97 cases of colorectal cancer admitted to Yuyao People's Hospital from January 2022 to January 2023 were collected as the research subjects, and were divided into a recurrence group and a non recurrence group according to whether the patients had postoperative recurrence. Collect clinical information from all patients and detect levels of human epididymal protein 4 and tumor markers such as CEA, CA199, CA125, CA724, CA242, and CA50. Using logistic regression analysis to screen tumor markers that are independent risk factors for postoperative recurrence of colorectal cancer, and constructing combined factors, the predictive value of single tumor markers and combined factors for postoperative recurrence of colorectal cancer was compared through receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. The levels of CEA, CA199, CA125, CA242, and HE4 in the recurrent colorectal cancer group were higher than those in the non recurrent group ($P<0.05$); Multivariate logistic regression analysis showed that elevated levels of CEA, CA125, CA242, and HE4 were independent risk factors for postoperative recurrence of colorectal cancer ($OR=2.289, 1.306, 1.639, 1.034$; $P<0.05$ for all). ROC curve analysis shows that the area under the curve (AUC) of HE4 combined with CEA, CA125, CA242 for diagnosing postoperative recurrence of colorectal cancer is

[Key words] colorectal cancer recurrence, human epididymal protein 4, tumor markers

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国常见的消化系统恶性肿瘤之一,并且已成为我国第二位恶性肿瘤发病率和第

五位的死亡率。虽然结直肠癌的诊疗技术取得的一定的进步,但结直肠癌的术后复发率仍高达30%^[1]。因此,探寻灵敏度高,

患者依从性好的具有预警结直肠癌术后复发的生物标志物是亟待解决的问题。近年来,血液生物标志物因其样本取材方便,患者易于接受等优点已得到临床的广泛应用,尤其是已广泛应用于临床的肿瘤标志物,其在肿瘤,炎症等疾病均对临床诊断和预后评估提供有价值的科学依据。因此本研究旨在探索血清肿瘤标志物对结直肠癌术后复发的预测价值,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

以2022年1月至2023年1月余姚市人民医院消化科收治的首次确诊为结直肠癌并接受结直肠癌根治性手术的97例患者为研究对象,通过电子病历系统收集患者的临床信息,包括年龄、性别、手术方案、肿瘤分化程度、有无淋巴转移、有无神经浸润等,以1年内是否复发为观察事件。

纳入标准:(1)术前所有患者符合《中国结直肠癌诊疗规范》^[2];(2)术后病理结果确诊为结直肠癌;(3)随访资料完整;排除标准:(1)伴有其他肿瘤疾病或自身免疫性疾病;(2)妊娠期妇女;(3)随访资料不完整;本研究经余姚市人民医院伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意。

1.2 随访方案

入选患者进行1年的随访,随访期间内如患者入院进行常规检查,包括肛门指诊,肝脏超声,胸腹盆CT等,并且所有患者在术后1年内进行结肠镜检查以确定是否复发,同时采集外周血进行肿瘤标志物检测。如患者在随访期间无法联系,则记录为失访。

1.3 实验室检测方法

所有入选者均采集静脉血3ml,3000r/min,10min,其中血清HE4采用电化学发光法,采用罗氏Cobase601电化学发光全自动免疫分析仪(试剂批号:05950929)检测;CEA、CA199、CA125检测采用电化学发光法,均采用ABBOTTi2000全自动免疫发光免疫分析仪(试剂批号分别为:34136FN00、44127FP00、44070FP00)CA724、CA50和CA242采用磁微粒化学发光法,采用Maglumi4000Plus全自动化学发光仪(试剂批号分别为:067220521、061220211、037220211)。每次检测时保证仪器状态稳定且室内质控在控。

1.4 统计学方法

采用SPSS20.0软件进行统计分析,正态分布的定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述分布情况,非正态分布的定量资料采用M(P₂₅, P₇₅)描述分布情况。组间比较采用Mann-Whitney检验。Mann-Whitney分析有统计学意义的则纳入多因素分析,Logistic回归分析筛选出诊断结直肠癌术后复发独立危险因素的肿瘤标志物并构建联合因子,通过受试者工作特征(ROC)曲线分析比较单项肿瘤标志物和联合因子对结直肠癌术后复发的预测价值。本研究所有检验均以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果

97例患者在12个月随访期间中,7例患者失访,随访率为92.78%。其中21例患者在随访期间复发,其余69例患者无复发,

复发率为23.33%。复发组年龄65.00(58.00,74.00)岁,男11例(52.38%);无复发组年龄64.00(54.00,69.00)岁,男32例(46.37%);两组的性别、年龄无统计学意义($\chi^2=0.233, Z=1.274, P=0.630, 0.202$)。

2.2 结直肠癌复发组和无复发组的肿瘤标志物水平比较

分析结直肠癌复发组和无复发组的肿瘤标志物血清水平的差异,CEA、CA199、CA125、CA242和HE4的水平在2组间的比较差异均有统计学意义(P均<0.05)见表1。

表1 结直肠癌复发组和无复发组的肿瘤标志物水平比较

组别	肿瘤标志物M(Q ₁ , Q ₃)						
	CEA(ug/L)	CA199(U/ml)	CA125(U/ml)	CA242(KU/L)	CA724(KU/L)	CA50(KU/L)	HE4(pmol/L)
复发组	10.50(4.80,22.15)	19.27(10.04,34.70)	13.80(8.70,22.95)	13.24(6.41,22.29)	1.45(0.98,3.31)	5.78(4.00,7.96)	174.27(101.56,282.61)
无复发组	2.90(1.98,4.06)	8.87(4.37,18.48)	8.10(4.55,8.10)	3.10(2.08,5.48)	2.28(1.13,3.47)	6.28(4.49,10.19)	102.00(55.64,144.96)
Z值	5.796	2.809	3.607	4.865	0.811	0.363	2.895
P值	<0.001	0.005	<0.001	<0.001	0.417	0.46	0.004

2.3 多因素Logistic回归分析

以有无复发为因变量,CEA、CA199、CA125、CA242和HE4为自变量进行多因素Logistic回归分析,结果显示:CEA(OR=2.289,95%CI:1.007~5.199,P=0.048)、CA125(OR=1.306,95%CI:1.061~1.608,P=0.012)、CA242(OR=1.639,95%CI:1.107~2.425,P=0.014)和HE4(OR=1.034,95%CI:1.002~1.066,P=0.034)水平升高是结直肠癌术后复发的独立危险因素(P<0.05)。

2.4 肿瘤标志物单项及联合检测的ROC曲线分析

ROC曲线评价单指标肿瘤标志物与联合因子对结直肠癌术后复发的诊断价值,CEA的诊断结直肠癌术后复发曲线下面积为0.919,灵敏度和特异度分别为0.810,0.870;CA125的曲线下面积为0.761,灵敏度和特异度分别为0.677,0.754;CA242的曲线下面积为0.852,灵敏度和特异度分别为0.762,0.855;HE4的曲线下面积为0.709,灵敏度和特异度分别为0.667,0.797;联合因子曲线下面积为0.988,灵敏度和特异度分别为0.952,0.986。

3 讨论

结直肠癌是我国主要的恶性肿瘤之一,具有病程缓慢、早期症状隐匿以及晚期预后差等特点^[4]。有研究表明,有10%~50%的结直肠癌患者在术后出现复发或转移^[5]。因此,探寻具有预警和早诊结直肠癌复发的生物标志物具有重要的意义。

随着生物技术的飞速发展,血清肿瘤标志物因其快速、准确且无创的优点已经被广泛应用于肿瘤的临床辅助诊断。结直肠癌相关的常见血清肿瘤标志物主要包括CEA、CA199、CA125、CA242、CA50和CA724。近年来的研究表明,肿瘤标志物联合检测不仅可提高结直肠癌的诊断效率,而且在其预后和疗效监测中

均有重要意义。张刘平等研究表明^[6]CEA联合CA199预测结肠癌术后复发转移的效能远优于二者指标单独检测。刘琳^[7]和蔡尚党^[8]等学者的研究显示CA242和CA50的表达与结直肠癌恶性程度相关、分级相关。HE4是近年来发现与多种肿瘤疾病相关的新的肿瘤标志物,其在卵巢癌、子宫内膜癌、胃癌等多种恶性肿瘤中异常表达。Michael等学者的研究表明HE4联合sCRP、PG II、铁蛋白、CEA的预测模型对诊断结直肠癌有较好的价值。并且有研究表明,HE4与结直肠癌的临床分期相关^[8]。

本研究结果发现,复发组的CEA、CA199、CA125、CA242和HE4肿瘤标志物的表达明显高于无复发组,说明上述血清标志物对诊断结直肠癌复发均有潜在价值。经多因素Logistic回归筛选出对结直肠癌复发有独立诊断价值的CEA、CA125、CA242和HE4,构建联合因子,发现联合因子诊断结直肠癌复发的诊断效率高于各单项肿瘤标志物。

综上所述,本研究探讨了HE4联合CEA、CA125、CA242对结直肠癌患者术后复发的预测意义,发现联合HE4、CEA、CA125、CA242这4个肿瘤标志物能够进一步提高诊断效能,为结直肠癌患者的预后评估提供帮助。但本研究目前存在一定局限性,本研究纳入的患者数量偏少并且局限于本市人群,未来需要更大样本量且多中心的研究以进一步探讨。

[基金]

余姚市人民医院院内科项目(2023YA07)。

[参考文献]

[1]曹迪,于国志,任春成,等.围手术期外周血SEPT9水平变化对结直肠癌根治术预后的影响[J].国际外科学杂志,2023,50(09):

605-611,

[2]中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会.中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J].中华外科杂志,2018,56(4):241-258.

[3]谭琪,宗明,虞珊珊,等.联合检测外周血游离Septin9、SDC2、BCAT1基因甲基化在结直肠癌诊断中的意义[J].中华检验医学杂志,2021,03:204-211.

[4]王茜青,洪娟,郑晓颖,等.SRCAP和CEACAM5蛋白水平对结肠癌根治术后复发转移的预测价值[J].国际消化病杂志,2023,43(03):206-212.

[5]张刘平,许政文,张兴,等.血清miR-335-5p、CEA、CA19-9水平对结肠癌腹腔镜术后复发转移的预测价值[J].山东医药,2021,61(10):26-30.

[6]刘琳,张养民.血清多种肿瘤标志物联合检测对结直肠癌的诊断价值[J].实用癌症杂志,2016,31(06):976-978,982.

[7]蔡尚党,陈建设,娄宁,等.血清癌胚抗原、糖类抗原199、242及巨噬细胞抑制因子-1表达在老年结直肠癌患者诊断中的价值[J].中国老年学杂志,2016,36(14):3474-3475,3476.

[8]钟兰,宋妍妍,符宁,等.结肠癌患者血清人附睾蛋白4、分泌型蛋白Dkkopf1水平变化及临床意义[J].临床军医杂志,2019,47(08):825-827.

*通讯作者:

何咪娜(1982--),女,汉族,浙江余姚人,本科,研究方向:临床医学检验。