

# 应用 ROC 曲线分析人附睾分泌蛋白 4 和糖类抗原 153 在广西早期乳腺癌诊断中的价值

王 英 李佩章 黄玲莎 黄 蕾 江宗蔚 黄文成

**摘要** 目的 应用 ROC 曲线(receiver operating characteristic curve)分析血清人附睾分泌蛋白 4(human epididymis protein 4, HE4)和糖类抗原 153(carbohydrate antigen 153, CA153)在广西早期乳腺癌诊断中的价值。方法 用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测 100 例 I ~ II 期乳腺癌患者及 50 例健康对照者血清中 HE4 和 CA153 水平,应用 ROC 曲线(receiver operating characteristic curve)分析 HE4 和 CA153 对乳腺癌的诊断价值。结果 早期乳腺癌组 HE4 和 CA153 水平高于健康对照组,差异有统计学意义( $P=0.000$ ),当 HE4 和 CA153 的截断值分别为  $\geq 99.35\text{pg/L}$  和  $\geq 28.35\text{U/L}$  时, HE4 的 AUC 为 0.897,  $P=0.000$ , 95% CI: 0.848 ~ 0.947; CA153 的 AUC 为 0.859,  $P=0.000$ , 95% CI: 0.801 ~ 0.916, 为乳腺癌最佳临床诊断临界点。结论 HE4 和 CA153 水平变化可作为诊断早期乳腺癌重要参考依据。

**关键词** 乳腺癌 HE4 CA153 ROC 曲线

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.12.015

**Value of HE4 and CA153 in Diagnosis of Early Stage Breast Cancer by ROC Curve Analysis.** Wang Ying, Li Peizhang, Huang Lingsha, et al. *Guangxi Institute for Cancer Research, Guangxi 530021, China*

**Abstract Objective** To explore the diagnostic significance of serum human epididymis protein 4 (HE4) and carbohydrate antigen 153 (CA153) in early stage breast cancer by receiver operating characteristic curve (ROC curve). **Methods** Serum HE4 and CA153 levels were detected with enzyme-linked immunosorbent (ELISA) in 100 cases I - II patients with breast cancer surgery and 40 cases with normal healthy controls. We explored the diagnostic significance of serum HE4 and CA153 in breast cancer by ROC curve. **Results** HE4 and CA153 levels in early stage breast cancer patients were higher than that of the healthy normal group, and the difference was statistically significant ( $P=0.000$ ). It is the best clinical tipping point for the diagnosis of breast cancer when the cutoff value of HE4 and CA153 were  $\geq 99.35\text{pg/L}$  and  $\geq 28.35\text{U/L}$ , the AUC of HE4 was 0.897,  $P=0.000$ , 95% CI: 0.848 - 0.947; the AUC of CA153 was 0.859,  $P=0.000$ , 95% CI: 0.801 - 0.916. **Conclusion** The change of HE4 and CA153 levels can be used as important reference for diagnosis of early breast cancer.

**Key words** Breast cancer; HE4; CA153; Receiver operating characteristic curve

乳腺癌是目前威胁全世界女性健康的恶性肿瘤之一,发生率逐年上升并有年轻化趋势,有报道,在 2008 年乳腺癌占女性新增癌症病例的 23%,死亡人数占 14%,位居第 1 位<sup>[1-3]</sup>。早期发现、早期诊断、早期治疗是降低乳腺癌病死率、提高乳腺癌患者生存质量的关键。目前除了传统的检查(超声影像、X 射线检查等)外,临床多采用血清学检测技术进行乳腺癌的诊断<sup>[4]</sup>。本研究通过应用 ROC 曲线分析广西早期乳腺癌患者血清中 HE4 和 CA153 水平变化,探讨 HE4 和 CA153 在早期乳腺癌诊断中

的价值,为提高乳腺癌的早期诊断率提供新方向。现报道如下。

## 对象与方法

1. 研究对象:2015 年 1 月 ~ 2016 年 6 月在笔者医院住院的 100 例已经病理学确诊的 I ~ II 期乳腺癌患者,其中 I 期 38 例,II 期 62 例,患者年龄 28 ~ 69 岁,平均年龄  $46.8 \pm 9.6$  岁;另选取笔者医院体检健康女性 50 例为正常对照组,年龄 25 ~ 60 岁,平均年龄  $41.6 \pm 10.8$  岁。

2. 检测方法:所有检测对象均清晨空腹抽取静脉血 3mL,迅速分离血清冷藏待用。HE4 测定采用酶联免疫吸附试验(ELISA),试剂由瑞典康乃格诊断公司提供,仪器为美国雅培公司的 IMX 酶标分析仪;CA153 采用罗氏公司 cobas e-601 电化学发光分析

基金项目:广西卫生和计划生育委员会基金资助项目(Z2015590)

作者单位:530021 南宁,广西壮族自治区肿瘤防治研究所

通讯作者:李佩章,电子信箱:wangy88988@sina.com

仪及相应的配套试剂进行测定,所有操作均按操作规程严格执行。正常参考范围(均参考厂家给定范围) HE4:0 ~ 105pg/L, CA153:0 ~ 30U/L。

3. 统计学方法:用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计分析处理,计量资料采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ),两组间比较用 *t* 检验,绘制 ROC 曲线,并计算曲线下面积 AUC,确定最佳诊断截断值,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**结 果**

1. 乳腺癌组和正常对照组 HE4 和 CA153 水平比较:乳腺癌患者血清中 HE4 和 CA153 水平升高,明显高于健康对照组,差异有统计学意义 ( $P = 0.000$ , 表 1)。

**表 1 各组 HE4 和 CA153 检测结果 ( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	HE4 (pg/L)	CA153 (U/L)
乳腺癌	100	145.48 ± 69.93	59.76 ± 49.01
正常对照组	50	73.92 ± 19.02	18.78 ± 4.76
<i>t</i>		7.094	5.889
<i>P</i>		0.000	0.000

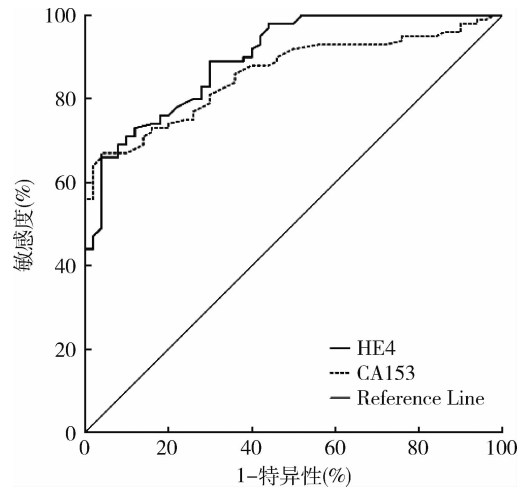
2. 两种肿瘤标志物的回归分析:经 Logistic 回归分析,两种肿瘤标志物均与乳腺癌诊断密切相关 ( $P < 0.05$ , 表 2)。

**表 2 两种肿瘤标志物 Logistic 回归结果分析**

因素	B	SE	Wald	P	OR
HE4	0.538	0.229	3.452	0.041	1.764
CA153	0.859	0.287	6.828	0.031	2.224
常量	-1.028	0.385	7.283	0.015	2.912

3. ROC 曲线分析 HE4 和 CA153 在乳腺癌中的诊断价值:以特异性为横坐标,敏感度为纵坐标,绘制 ROC 曲线,当 HE4 ≥ 99.35pg/L 时(截断值),敏感度为 66%,特异性为 96%,诊断符合率为 76%;曲线下面积(AUC)为:0.897,  $P = 0.000$ , 95% CI:0.848 ~ 0.947, HE4 越高诊断为有病的可能性越大;当 CA153 ≥ 28.35pg/L 时(截断值),敏感度为 67%,特异性为 98%,诊断符合率为 77%;曲线下面积(AUC)为:0.859,  $P = 0.000$ , 95% CI:0.801 ~ 0.916, CA153 值越高诊断患病的可能性越大(图 1)。

4. HE4 和 CA153 单项检测及联合检测对乳腺癌的诊断价值比较:HE4 和 CA153 联合检测的敏感度、准确性较单项检测显著提高 ( $P < 0.05$ , 表 3)。



**图 1 乳腺癌组 HE4 和 CA153 的 ROC 曲线**

**表 3 HE4、CA153 对乳腺癌诊断价值的评价 (%)**

项目	敏感度	特异性	准确性	阳性预测值	阴性预测值
HE4	66	96	76	97.1	58.5
CA153	67	98	77	98.5	59.8
HE4 + CA153	85*	94	88*	96.6	75.8*

与单项检测比较, \*  $P < 0.05$

**讨 论**

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,发病机制复杂,因其早期症状比较隐秘而不显著,大部分患者在就诊时病情已经发展至中、晚期,早期诊断乳腺癌是诊治乳腺癌的难点和热点<sup>[5]</sup>。血清肿瘤标志物是一种肿瘤相关抗原,在癌变组织中的含量升高,含量远远超过正常组织,易于进入血液和其他体液,便于采集及检测,目前广泛应用于肿瘤的早期筛查和诊断、疗效评价及复发转移监测等方面。HE4 首先由 Kirchoff 等<sup>[6,7]</sup> 在附睾组织中发现,是具有免疫保护作用的蛋白酶抑制剂家族,多项研究表明,HE4 是乳腺癌新的肿瘤标志物及预后监测指标<sup>[8-10]</sup>。

CA153 是一种高分子糖蛋白变体,存在于乳腺细胞上皮表面,目前被认为是诊断乳腺癌较为特异的肿瘤标志物之一<sup>[11]</sup>。研究显示,CA153 在超过半数的早中期乳腺癌患者血清中的表达明显升高,同时提示 CA153 可以作为乳腺癌一种较好的疗效评价及预后监测指标<sup>[12-14]</sup>。本研究提示,乳腺癌患者血中 HE4 和 CA153 水平有高表达,明显高于健康对照组,差异有统计学意义 ( $P = 0.000$ ),与文献报道一致<sup>[8,10]</sup>。经 Logistic 回归分析 HE4 和 CA153 水平对早期乳腺癌的影响,提示 HE4 和 CA153 均与乳腺癌诊断密切相关 ( $P < 0.05$ )。

通过 ROC 曲线和曲线下面积 AUC 分析 HE4 和 CA153 水平变化对早期乳腺癌诊断价值结果显示,当 HE4 和 CA153 的截断值分别为 99.35pg/L、28.35U/L 时,HE4 和 CA153 的曲线下面积 AUC 分别为 0.897、0.859 时,有较高的敏感度和特异性,提示 HE4 和 CA153 越高诊断为有病的可能性越大。本组资料同时显示,HE4 和 CA153 联合检测对乳腺癌诊断的敏感度、准确性和阴性预测值均比单项检测有明显提高,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),HE4 和 CA153 联合检测的特异性和阳性预测值低于单项检测,但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

综上所述,HE4 和 CA153 联合表达对早期乳腺癌的诊断有重要参考价值,HE4 和 CA153 的联合检测可为广西早期乳腺癌患者的早期诊断提供新的参考依据,对降低乳腺癌患者的病死率、提高生存率、改善生活质量具有一定的指导意义。

参考文献

- 1 Song Q, Huang R, Li J, *et al.* The diverse distribution of risk factors between breast cancer subtypes of ER, PR and HER2: A 10-year retrospective multi-center study in China [J]. PLoS One, 2013, 8(8): e72175
- 2 Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90
- 3 党小军, 张华, 王欣. 人附睾蛋白 4 (HE4) 在乳腺癌诊断中的价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(6): 84-85
- 4 刘彩霞, 白俊文. 血清肿瘤标志物检测对乳腺癌诊断的意义 [J]. 中国医学前沿杂志, 2015, 7(12): 44-46

- 5 杨泽安. CEA、CA125 及 CA153 在乳腺癌中的检测价值 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2016, 13(3): 83-85
- 6 Hertlein L, Stieber P, Kirschenhofer A, *et al.* Human epididymis protein (HE4) in benign and malignant diseases [J]. Clin Chemlab Med, 2012, 50(12): 2181-2188
- 7 Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, *et al.* A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors [J]. Biol Reprod, 1991, 45(2): 350-357
- 8 郭变琴, 吴立翔. 血清人附睾蛋白 4、糖类抗原 153 在监测术后乳腺癌复发转移的探讨 [J]. 检验医学与临床, 2015, 12(12): 1676-1680
- 9 Kamei M, Yamashita S, Tokuiishi K, *et al.* HE4 expression can be associated with lymph node metastases and disease-free survival in breast cancer [J]. Anticancer Res, 2010, 30(11): 4779-4783
- 10 刘崇, 陈波, 姜佳怡, 等. 血清 CA153 和 HE4 检测在乳腺癌的临床意义价值 [J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(5): 565-567
- 11 Ghadge MS, Naik PP, Tiwari BP, *et al.* A comparative study of bone scan findings and serum levels of tumor marker CA15-3 in patients with breast carcinoma [J]. Indian J Clin Biochem, 2012, 27(1): 97-99
- 12 Chen Y, Zheng YH, Lin YY, *et al.* Clinical and prognostic significance of preoperative serum CA15-3, CEA and TPS levels in patients with primary breast cancer [J]. Chinese Journal of Oncology, 2011, 33(11): 842-846
- 13 南永刚, 许建林, 李楠, 等. CA153、CA125 联合 HER-2 检测在乳腺癌各临床分期诊断中的应用 [J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(19): 3070-3073
- 14 徐龙, 张冠中, 郑振东, 等. 血清 CEA 及 CA153 连续且显著降低对晚期乳腺癌无影像学进展的判定价值 [J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(19): 865-868 (收稿日期: 2017-12-21) (修回日期: 2017-12-24)

# 高同型半胱氨酸血症兔致动脉粥样硬化的实验研究

王晓萍 周明旺 颜春鲁 东红 杜改焕

**摘要** **目的** 复制可靠的兔高同型半胱氨酸血症 (HHcy) 致动脉粥样硬化 (AS) 模型。**方法** 采用 L-蛋氨酸皮下注射法建立 HHcy 家兔模型, 并设生理盐水组为对照, 比较两组注射前、注射后 4、8、12 周血清中 Hcy、TC、TG、HDL-C、LDL-C 值, 实验结束后超声观察腹主动脉狭窄程度及病理切片观察 AS 形成的情况。**结果** 皮下注射 L-蛋氨酸 4 周后血中 Hcy 明显高于正常组 ( $P < 0.05$ ), HHcy 模型形成; 造模 8、12 周 TC、TG 水平显著升高 ( $P < 0.05$ ); 造模 12 周模型组 LDL-C 水平显著升高 ( $P < 0.05$ ); 造模 12 周后腹主动脉超声与病理均提示有明显的 AS 征象。**结论** L-蛋氨酸皮下注射 80mg/(kg·d) 4 周可建立 HHcy 模型, 12 周时动脉粥样硬化表现明显。

**关键词** 同型半胱氨酸 动脉粥样硬化 实验研究 动物模型

**中图分类号** R541.4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.12.016

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目 (1208RJZA187); 甘肃省高等学校科研项目 (2013A-086)

作者单位: 730050 兰州, 甘肃省中医院 (甘肃中医药大学第一附属医院) (王晓萍、周明旺、东红、杜改焕); 730000 兰州, 甘肃中医药大学 (颜春鲁)

通讯作者: 王晓萍, 电子信箱: 695469449@qq.com