

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.05.039

人附睾蛋白 4 与肺癌的相关性研究进展

史永久 综述,李玉中[△]审校

(大连医科大学附属第二医院检验科,辽宁大连 116000)

关键词:人附睾蛋白 4; 肺癌; 诊断; 预后

中图分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)05-0707-03

近年来,肺癌的发病率逐年增高。最新数据显示,2013 年国内肺癌发病人数和病死人数分别达到 73.3 万例和 59.1 万例,粗发病率和粗病死率已升至 53.86/10 万和 43.41/10 万,发病率和病死率均居恶性肿瘤第 1 位^[1]。由于肺癌起病隐匿,多数患者发现时已达中晚期,增加了肺癌治疗的难度。目前,临床上常用的肿瘤标志物有癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白片段 19(cyfra21-1)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)等,但对于肺癌的诊断而言,无论是灵敏度还是特异度方面均不能满足临床要求^[2-3]。因此提高肺癌早期诊断的能力,对于获得更好的治疗效果和提高肺癌患者的总体生存率至关重要。人附睾蛋白 4(HE4)是近年来新发现的一种肿瘤标志物,在肺癌诊断方面与传统肿瘤标志物相比具有较高的灵敏度和特异度,是当前研究的热点。

1 HE4 的分子结构与组织表达

HE4 又名乳清酸性蛋白质四硫化物核心蛋白-2,是近年来发现的一种新型肿瘤标志物。其基因位点位于人染色体 20q12-13.1 上,全长约 12 kb,包括 4 个内含子和 5 个外显子,是一种相对分子质量较小的、富含半胱氨酸的、酸性的、显示分泌蛋白特性的多肽,属于蛋白酶抑制剂家族^[4]。HE4 在人体许多正常组织中都可以有所表达,例如生殖道和呼吸道^[5],且常局限于管道上皮细胞中。同时,HE4 在一些肿瘤细胞中也可呈高表达状态。1999 年 SCHUMMER 等^[6]首先发现了 HE4 在卵巢癌细胞中高表达,随后大量研究表明,HE4 在卵巢癌的鉴别诊断^[7]、早期诊断^[8]以及复发监测^[9]方面具有良好的表现,目前已被美国食品药品监督管理局批准用于卵巢癌的早期诊断和监测^[10]。不仅如此,近些年来越来越多的研究认为 HE4 在肺癌的诊断和预后方面也具有很高的潜力^[11-12],值得进一步的挖掘和研究。

2 HE4 与肺癌诊断

HE4 在肺癌患者中的表达水平较高。CHOI 等^[11]采用化学发光免疫分析法测定了 100 例肺癌患者、57 例良性肺疾病患者和 274 例健康对照者血清标本中的 HE4 水平,并分析 HE4 表达水平与 TNM 分

期、肿瘤评分(ZPS 评分)、组织学癌症类型之间的关系,发现肺癌患者(所有组织学类型)的血清 HE4 水平(25.5~437.1 pmol/L,中位数 87.6 pmol/L)明显高于良性肺疾病患者(4.9~177.5 pmol/L,中位数 60.4 pmol/L; $P<0.01$)和健康对照者(20.0~381.9 pmol/L,中位数 44.6 pmol/L; $P<0.01$)。肺癌患者和健康对照之间 HE4 的 ROC 曲线下面积为 0.84(95%CI:0.78~0.89)。而且就肿瘤评分而言,任何分值的肺癌患者血清 HE4 水平均显著高于健康对照组。LAMY 等^[12]采用 ELISA 对 346 例非小细胞肺癌(NSCLC)和 41 例肺良性疾病患者的 HE4 水平进行检测,亦得出相似的结果(良性疾病患者 HE4 水平:26~356 pmol/L,中位数 50 pmol/L;NSCLC 患者:33~861 pmol/L,中位数 98 pmol/L),且当 HE4 水平的临界值为 53 pmol/L 时,诊断的灵敏度和特异度分别为 61%和 91%,显示出最佳的灵敏度-特异度关系。为进一步明确 HE4 血清水平对于肺癌的诊断价值,CHENG 等^[13]学者将 7 篇相关文献共 715 例肺癌患者和 549 例对照进行系统评价和 Meta 分析,在这些研究中血清 HE4 在肺癌诊断中的汇总估计为灵敏度 0.72(95%CI:0.68~0.75),特异度 0.85(95%CI:0.81~0.88),阳性似然比 4.68(95%CI:3.23~6.78),阴性似然比 0.31(95%CI:0.24~0.39),诊断优势比 17.14(95%CI:9.72~30.20),曲线下面积为 0.855 7,与传统肿瘤标志物 CEA、NSE 等相比,具有较高的灵敏度和特异度。此 Meta 分析显示血清 HE4 可作为诊断肺癌的潜在指标。

但也有研究表明,HE4 并非在所有肺癌类型中表达,大多数小细胞肺癌(SCLC)和肺鳞癌病例缺乏 HE4(分别为 90.1%和 89.65%),仅有大约 10%的病例具有 HE4 免疫表达^[14]。另一方面,78.8%的肺不典型类癌表达 HE4,染色弥漫强烈。NAGY 等^[15]则报道 HE4 水平最高的是大细胞癌患者,其他组织学类型仅产生相似的值。这可能与样本数量不足、个别病理类型样本较少有关。目前关于 HE4 与不同病理类型肺癌的鉴别诊断的相关研究还较少,还有待进一步的研究考证。

[△] 通信作者,E-mail:dlliuyuzhong@126.com。

3 HE4 与其他肿瘤标志物的联合诊断

HE4 与胃泌素释放肽前体(proGRP)和 NSE 的联合应用有利于对肺癌组织病理学类型的鉴别。ZENG 等^[16]发现 proGRP 单独可以在 90.2% 的病例中正确区分 NSCLC 和 SCLC,而结合 proGRP、NSE 和 HE4 可将准确率提高到 93.8%,这为鉴别 NSCLC 和 SCLC 提供了有效的解决方法。

另一方面,HE4 与其他肿瘤标志物的联合检测可以提高检测的灵敏度,提高肺癌的诊断^[17]。肖然等^[2]对 214 例肺癌患者和 76 例健康人进行对比研究,使用 ELISA 对传统的肺癌 4 项(SCC、CEA、cyfra21-1、NSE)进行联合检查,得到的肺癌阳性率为 79.44%,而加入 HE4 后联合检测阳性率显著提升至 89.72%。在肺腺癌的诊断中,CEA 和 cyfra21-1 联合检测的阳性检出率为 68.46%,而 HE4 参与的联合检测阳性率为 82.31%。王强等^[3]使用电化学发光定量检测法对 HE4、CEA、cyfra21-1、NSE 进行联合检测,结果显示 4 项联合诊断的 AUC 最大(0.971),明显高于单项检测 HE4(0.916)、CEA(0.919)、cyfra21-1(0.769)、NSE(0.551)和传统肿瘤标志物的联合应用。王丹^[18]分别使用电化学发光免疫分析法和 ELISA 对 HE4 和软骨糖蛋白 39(HCgp-39)进行检测,数据显示 HE4、HCgp-39 联合检测的灵敏度(90.6%)、特异度(88.9%)、准确度(90.0%)等指标均高于 HE4(灵敏度 75.0%,特异度 83.3%,准确度 78.0%)和 HCgp-39(灵敏度 70.0%,特异度 75.0%,准确度 72.0%)单独检测($P<0.05$)。由此可见,HE4 与其他传统肿瘤标志物联合应用对检测的灵敏度、特异度有很大提高。但需要注意的是,虽然国内相关研究较多,但具体哪几种肿瘤标志物联合检测能够获得最好的诊断效率,目前国内外尚未得到统一的结论。同时由于缺乏大样本的临床研究和严密的 Meta 分析,难以对效应指标进行更准确、客观的评价。

4 HE4 与肺癌预后

高血清 HE4 水平是 NSCLC 预后不良的独立决定因素。LAMY 等^[12]人对蒙彼利埃-尼姆学院医院收集的 346 例经组织学证实和未经治疗的 NSCLC 患者 HE4 水平进行检测,并通过 COX 回归模型分析发现,治疗前高血清 HE4(140 pmol/L 以上)患者的总体生存时间[中位生存时间 17.7 周(95%CI:11.9~24.9)]明显短于血清 HE4 水平<140 pmol/L 的患者[中位生存时间 46.4 周(95%CI:38.6~56.3)];其中高 HE4 的 HR 风险比为 1.48(95%CI:1.12~1.95);调整后 $P=0.0057$,证明了高 HE4 水平是 NSCLC 预后不良结果的独立决定因素。HE4 水平还可以反映肺癌患者对放化疗的反应效果^[19]。LAN 等^[19]收集了 218 例患局部晚期非小细胞肺癌(LA-NSCLC)并接受同步放化疗的患者,研究数据显示血清 HE4

可以区分对 CRT 反应良好的患者和反应不佳的患者;与那些对 CRT 具有良好响应的患者相比,耐受 CRT 的患者平均血清 HE4 水平明显升高。而且与 HE4 水平低的患者相比,HE4 水平高的患者无复发生存期(RFS)和总生存期(OS)更短。

高血清 HE4 水平同样是 SCLC 的不良预后因素。WOJCIK 等^[20]通过研究发现,在治疗完成后 1 年内发生疾病进展或复发的 SCLC 患者中,HE4 表达水平明显高于基线水平 [130.9(56.1~477.3)pmol/L vs. 101.9(46.2~182.9)pmol/L, $P=0.0019$],且单变量分析证明当 SCLC 患者初始 HE4 水平<150 pmol/L 时,其 5 年生存率明显高于 HE4 水平 ≥ 150 pmol/L 的患者,这说明患者 5 年生存率与 HE4 初始水平具有显著的关系。

为了进一步明确 HE4 对于肺癌患者的预后价值,ZHONG 等^[21]筛选汇总了 8 份研究中共 1412 个病例进行 Meta 分析。其单因素分析结果($HR=1.73$,95%CI:1.19~2.52, $P=0.004$)和多因素分析($HR=2.49$,95%CI:1.89~3.28, $P<0.001$)均表明 HE4 在肺癌患者高表达与 OS 差密切相关。并且通过对单因素分析的结果进一步分层分析,观察到亚洲肺癌患者中 HE4 高表达与更差的 OS 相关($HR=2.48$,95%CI:1.88~3.26, $P<0.001$)。

5 总 结

本文通过综述不同的研究结果表明,HE4 在肺癌的诊断、联合诊断、预后方面均具有较高的应用价值。但目前 HE 的相关性研究还主要集中在卵巢癌与子宫内膜癌方面,对于肺癌的研究还不够充分,HE4 肺癌患者的诊断和预后价值还存在争议^[13-21]。一些研究数据和结果还存在着相差较大甚至矛盾的地方,这可能是由于以下几个方面的问题所造成:(1)不同实验检测 HE4 水平的方法不同。目前国内外主流的检测方法主要是 ELISA 和电化学发光法(ECLIA),有报道称对同一标本 ECLIA 检测值高于 ELISA 检测值^[22]。(2)一些研究收集的标本相对较少,研究结论不具有代表性。(3)不同文章收集的病例之间或同一文献收集到的病例之间,其肺癌类型与临床分期并不相同。(4)肺癌患者中 HE4 的发生、发展机制还不够清楚,年龄、吸烟^[23]、性别^[24]、肾功能^[5]都可以影响到 HE4 的表达水平,一些临床试验没有将其考虑在内。

因此,在 HE4 的研究方向和研究方法方面仍需要进一步的提高。一方面,目前国内学者研究方向仍主要集中在 HE4 与其他传统肿瘤标志物联合检测以提高诊断效率,虽然联合检测可以提高灵敏度及特异度,但具体哪一种或哪几种肿瘤标志物的结合才能形成诊断效率最优化,目前尚未得到统一的“金标准”,还需要后续更多大样本的数据研究;另一方面,由于血清 HE4 的测定易受到年龄、性别、吸烟等多种因素

的影响,许多研究并未将影响因素考虑在内,仍需要统一影响因素后进行临床试验来进一步验证其与肺癌发生、发展的关系。最后,HE4 检测是否对所有病理类型的肺癌均有应用价值,目前国内外观点尚不统一,甚至有矛盾的地方,有待于进一步的研究证明。但不可否认的是,HE4 作为一种新型的肿瘤标志物在肺癌的诊断和预后方面具有良好的潜力^[25],需要继续研究发掘,从而使 HE4 在肺癌诊断和预后监测中发挥更重要的作用。

参考文献

- [1] 陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2017,26(1):1-7.
- [2] 肖然,胡昊昀,王瑞,等. 血清肿瘤标志物 HE4 检测在肺癌诊断中的应用价值探讨[J]. 检验医学,2014,29(9):893-896.
- [3] 王强,陈传艳,王东生,等. 血清 HE4,CEA,NSE 和 Cyfra21-1 联合检测在肺癌中的诊断价值[J]. 重庆医学,2017,46(26):3721-3722.
- [4] 王雅菲,王丽娟,托娅. 新型肿瘤标志物人附睾蛋白 4 的临床应用[J]. 分子诊断与治疗杂志,2016,8(5):356-360.
- [5] KARLSEN N S,KARLSEN M A,HOGDALL C K. HE4 tissue expression and serum HE4 levels in healthy individuals and patients with benign or malignant tumors: a systematic review[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014,23(11):2285-2295.
- [6] SCHUMMER M,NG W V,BUMGARNER R E,et al. Comparative hybridization of an array of 21,500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas[J]. Gene,1999,238(2):375-385.
- [7] GRANATO T,PORPORA M G,LONGO F,et al. HE4 in the differential diagnosis of ovarian masses[J]. Clin Chim Acta,2015,446:147-155.
- [8] JIA L T,ZHANG Y C,LI J,et al. The role of human epididymis protein 4 in the diagnosis of epithelial ovarian cancer[J]. Clin Transl Oncol,2016,18(3):233-239.
- [9] CAPRIGLIONE S,LUVERO D,PLOTTI F A,et al. Ovarian cancer recurrence and early detection: May HE4 play a key role in this open challenge? A systematic review of literature[J]. Medical Oncology,2017,34(9):164-168.
- [10] INGEGERD H,HELLSTROM K E. Two novel biomarkers,mesothelin and HE4,for diagnosis of ovarian carcinoma[J]. Expert Opin Med Diagn,2011,5(3):227-240.
- [11] CHOI S I,JANG M A,JEON B R,et al. Clinical usefulness of human epididymis protein 4 in lung cancer[J]. Ann Lab Med,2017,37(6):526-530.
- [12] LAMY P J,PLASSOT C,PUJOL J L. Serum HE4: an Independent prognostic factor in Non-Small cell lung cancer[J]. PLoS One,2015,10(6):e0128836.
- [13] CHENG D Y,SUN Y,HE H. The diagnostic accuracy of HE4 in lung cancer: a Meta-Analysis[J]. Dis Markers, 2015,2015:352670.
- [14] CELIK B,BULUT T. Human epididymis protein 4 may not be a reliable screening biomarker for detecting lung carcinoma patients[J]. Biomed Rep,2017,7(4):297-300.
- [15] NAGY B,KRASZNAI Z T,BALLA H,et al. Elevated human epididymis protein 4 concentrations in chronic kidney disease[J]. Ann Clin Biochem,2012,49(Pt 4):377-380.
- [16] ZENG Q,LIU M Q,ZHOU N,et al. Serum human epididymis protein 4 (HE4) may be a better tumor marker in early lung cancer[J]. Clin Chim Acta,2016,455:102-106.
- [17] 李妍,刘俊,任丽娜. HE4,NSE,CYFRA21-1 联合检测在肺癌诊断中的应用[J]. 中国疗养医学,2017,26(10):1081-1083.
- [18] 王丹. 血清 HE4 及 HCgp-39 水平变化对非小细胞肺癌患者的临床意义研究[J]. 实用医院临床杂志,2017,14(4):138-140.
- [19] LAN W G,HAO Y Z,XU D H,et al. Serum human epididymis protein 4 is associated with the treatment response of concurrent chemoradiotherapy and prognosis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer [J]. Clin Transl Oncol,2016,18(4):375-380.
- [20] WOJCIK E,TARAPACZ J,RYCHLIK U,et al. Human epididymis protein 4 (HE4) in patients with small-cell lung cancer[J]. Clin Lab,2016,62(9):1625-1632.
- [21] ZHONG H,QIAN Y Y,FANG S R,et al. HE4 expression in lung cancer, a meta-analysis[J]. Clin Chimica Acta,2017,470:109-114.
- [22] 黄津,杨宏伟,王毅. 人附睾蛋白 4 的临床应用进展[J]. 现代肿瘤医学,2015,23(13):1920-1923.
- [23] FERRARO S,BRAGA F,LANZONI M,et al. Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review[J]. J Clin Pathol,2013,66(4):273-281.
- [24] HERTLEIN L,STIEBER P,KIRSCHENHOFER A,et al. Human epididymis protein 4 (HE4) in benign and malignant diseases[J]. Clin Chem Lab Med,2012,50(12):2181-2188.
- [25] 马晴,王倩,钟殿胜. 人附睾蛋白 4 在肺癌中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志,2015,18(3):184-186.

(收稿日期:2018-09-11 修回日期:2018-11-23)