

血清人附睾蛋白 4 检测在肺癌诊断中的意义

薛霞 杨凡 单咏梅 冯麒 周宏

作者单位:200065 上海市,上海市同济医院检验科

通讯作者:杨凡,E-mail:yangfanyang@hotmail.com

【摘要】 目的 探讨人附睾蛋白 4(human epididymis protein 4, HE4)在肺癌诊断中的意义。方法 采用酶联免疫吸附试验检测 60 例肺癌患者和 60 例肺良性疾病患者血清中 HE4 的含量,分析其表达差异;采用电化学发光法检测神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin 19 fragment, cyfra21-1)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平,分析其与 HE4 表达的相关性。结果 HE4 在肺癌患者中阳性率(42.0%)低于 cyfra21-1(55.0%)、CEA(50.0%),高于 NSE(27.0%)。肺癌组 HE4 水平明显高于肺良性疾病组,差异有统计学意义($P < 0.05$),肺癌患者血清 HE4 水平与 NSE、cyfra21-1 呈正相关($r = 0.478, r = 0.300, P$ 均 < 0.05),与 CEA 无相关性($r = 0.133, P = 0.311$)。HE4、NSE、cyfra21-1 联合检测可提高肺癌诊断的灵敏度(78.0%)和特异性(86.0%)。结论 HE4 是有价值的肺癌诊断标志物,与 NSE、cyfra21-1 联合检测有助于提高肺癌的检出率。

【关键词】 肺癌;人附睾蛋白 4;神经元特异性烯醇化酶;细胞角蛋白 19 片段;癌胚抗原

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2013.02.008

The significance on the diagnosis of lung cancer by using serum human epididymis protein 4

XUE Xia, YANG Fan, SHAN Yong-mei, et al. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Tongji Hospital, Shanghai 200065, China

【Abstract】 **Objective** To study the significance of human epididymis protein 4 (HE4) in the lung cancer diagnosis. **Methods** HE4 serum levels in 60 patients of lung cancer and 60 patients of benign lung disease were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Analyzing the expression differences between the two groups. The serum levels of carcinoembryonic antigen(CEA), neuron-specific enolase(NSE), cytokeratin 19 fragment (cyfra21-1) were determined by electrochemiluminescence assay. The correlation of these indexes with HE4 were analyzed. **Results** The positive rate of HE4 in lung cancer patients was 42.0%, which lower than cyfra21-1(55.0%) and CEA(50.0%), higher than NSE(27.0%). The HE4 serum level was significantly higher in lung cancer group than that in benign lung disease group, and the difference had statistical significance ($P < 0.05$). HE4 had positive correlation with NSE and cyfra21-1 in lung cancer patients ($r = 0.478, r = 0.300, P$ all < 0.05), while there was no correlation with CEA ($r = 0.133, P = 0.311$). The sensibility (78.0%) and specificity(86.0%) were improved when HE4, NSE and cyfra21-1 were combinational detected. **Conclusion** HE4 is a valuable diagnostic marker for lung cancer and it will improve the detection rate of lung cancer combined with the tumor markers of NSE and cyfra21-1.

【Key words】 Lung cancer; Human epididymis protein 4; Neuron-specific enolase; Cytokeratin 19 fragment; Carcinoembryonic antigen

人附睾蛋白 4 (human epididymis protein 4, HE4) 是乳清酸性蛋白的一种,其基因位于染色体 20q12-13.1 上。临床研究^[1,2]表明卵巢癌患者血清中高表达 HE4,其已成为卵巢癌的重要诊断标志物。在临床实践中发现除卵巢癌外,HE4 在多种肿瘤都存在表达异常增高的现象。肺癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一,因其起病隐匿且无特异性临床表现,导致早期诊断困难。目前临床常用的肺癌诊断标志物如神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific eno-

lase, NSE)、细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin 19 fragment, cyfra21-1)及癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)的灵敏度和特异性尚不能令人满意。因此本文通过检测 HE4 在肺癌患者中的表达及其与 NSE、cyfra21-1、CEA 表达的相关性来探讨血清 HE4 检测在肺癌诊断中的意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2012 年 6 月至 2013 年 4 月我院确诊为肺癌的住院患者 60 例,其中男性 37 例,

女性 23 例, 年龄分布为 47~84 岁, 平均年龄 (54.6 ± 7.68) 岁; 同期收集肺良性疾病 (包括肺炎、慢性阻塞性肺病、肺良性肿瘤等) 患者 60 例, 其中男性 38 例, 女性 22 例, 年龄分布为 38~90 岁, 平均年龄 (52.9 ± 8.45) 岁, 所有病例均经影像学或病理学检查确诊。

1.2 方法 抽取患者外周静脉血 5 ml, 以离心半径 23 cm, 3000 r/min 离心 10 min 后分离血清待检。HE4 检测采用酶联免疫吸附实验方法, 试剂盒为瑞典康乃格公司提供, 仪器采用西亚克公司 Alisei 全自动酶免分析仪, 检测结果以 > 150 pmol/L 为阳性。cyfra21-1、NSE、CEA 检测采用电化学发光法, 试剂为德国罗氏公司提供, 仪器采用罗氏公司 E601 电化学发光仪, 质控品采用英国朗道公司肿瘤高低值质控品, 质控判断标准为 Westgard 多规则分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件分析数据, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本的 t 检验, 指标间相关性采用 Pearson 相关性分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺癌患者血清中 HE4、NSE、cyfra21-1、CEA 阳性率结果 HE4 在肺癌患者中阳性率 (42.0%) 低于 cyfra21-1 (55.0%) 和 CEA (50.0%), 高于 NSE (27.0%)。

2.2 肺癌与肺良性疾病患者血清 HE4 水平比较 肺癌组 HE4 检测水平高于肺良性疾病组, 经 t 检验两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 肺癌与肺良性疾病组患者血清 HE4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pmol/L)

组别	例数	HE4	t 值	P 值
肺癌组	60	237.08 ± 35.57	2.573	0.011
肺良性疾病组	60	132.99 ± 19.29		

2.3 肺癌患者血清 HE4 水平与 NSE、cyfra21-1、CEA 相关性分析 通过 Pearson 相关性分析发现肺癌患者血清 HE4 水平与 NSE 和 cyfra21-1 具有正相关性, 与 CEA 无相关性。见图 1~3 和表 2。

2.4 肺癌患者血清 HE4、NSE、cyfra21-1 联合检测的灵敏度和特异性结果 肺癌患者血清 HE4、NSE、cyfra21-1 联合检测的灵敏度和特异性均高于三项单独检测及 NSE+cyfra21-1 联合检测, 见表 3。

3 讨论

肺癌现已成为世界范围内肿瘤患者死亡的首要原因, 而肺癌疗效和预后不佳的主要原因是难以早期诊断。肿瘤标志物的检测在早期诊断肺癌时可以

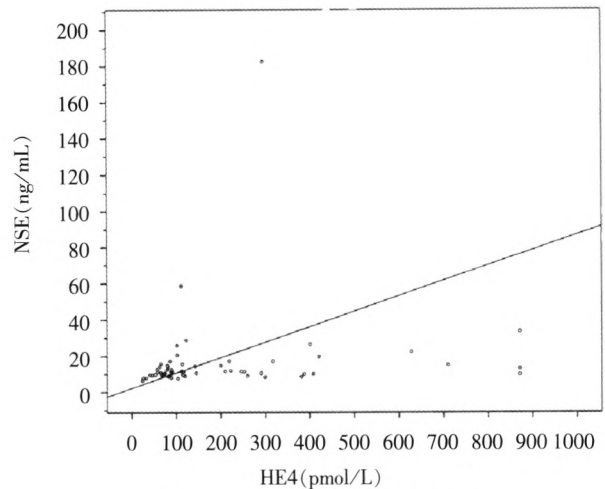


图 1 HE4 与 NSE 相关性分析

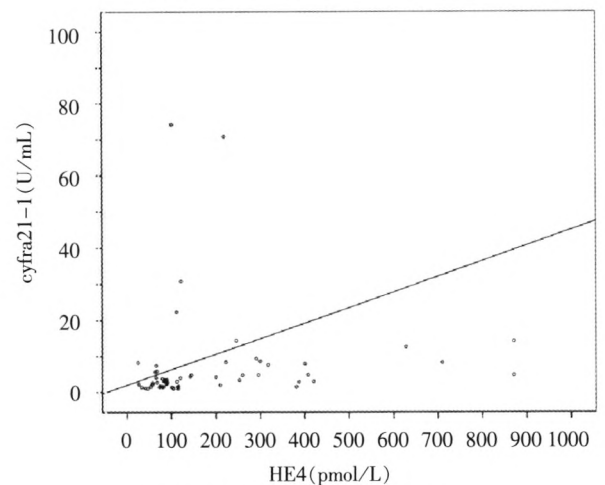


图 2 HE4 与 cyfra21-1 相关性分析

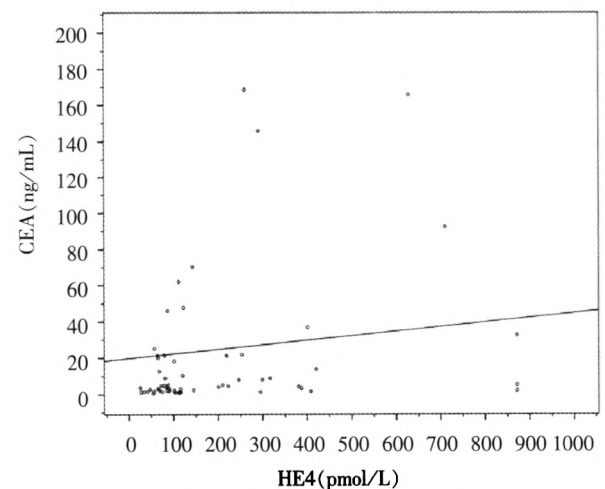


图 3 HE4 与 CEA 相关性分析

发挥作用, 目前常用的肿瘤诊断标志物包括 CEA、NSE、cyfra21-1 等。

CEA 是广谱的肿瘤标志物, 在胃肠道恶性肿瘤、乳腺癌、肺癌时均会增高, 但无特异性, 不适合作为恶性肿瘤的诊断指标; 血清 NSE 是神经元和神经内分泌细胞所特有的一种酸性蛋白酶, 神经内分泌肿瘤的特异性标志物, 目前, NSE 已作为诊断小细胞

表 2 肺癌患者血清中 HE4 水平
与 NSE、cyfra21-1、CEA 相关性分析

血清标志物	相关系数 <i>r</i>	<i>P</i> 值
HE4	-	-
NSE	0.478*	0.001
cyfra21-1	0.300**	0.020
CEA	0.133	0.311

注: *相关系数在 0.4-0.6 表示中度相关, **相关系数在 0.2~0.4 表示弱相关

表 3 肺癌患者血清 HE4、NSE、cyfra21-1
单独及联合检测的灵敏度和特异性比较(%)

血清标志物	例数	灵敏度	特异性
NSE	60	27.0	56.0
cyfra21-1	60	55.0	65.0
HE4	60	42.0	72.0
NSE+cyfra21-1	60	64.0	78.0
HE4+NSE+cyfra21-1	60	78.0	86.0

肺癌和神经母细胞瘤的重要标志物之一。cyfra21-1 是细胞支架的成分, 常出现于肺部组织特别是肺恶性肿瘤结合处, 是非小细胞肺癌的标志物。目前常用的肺癌诊断标志物在诊断灵敏度和有效性上均有不足。HE4 是 WFDC2 基因的产物, 在卵巢透明细胞癌、卵巢浆液性癌及卵巢子宫内样癌中高表达, 而在卵巢黏液性癌及正常卵巢组织中表达很低^[3]。国内学者的研究^[4,5]也认为 HE4 是敏感性很好的卵巢癌诊断标志物, 可以用于卵巢癌的早期筛查。另外有研究^[6-8]报道称 HE4 在乳腺癌、膀胱癌、宫颈癌等恶性肿瘤中也有明显的高表达, 说明 HE4 是一种上皮来源肿瘤的较为广谱的肿瘤标志物。有研究^[9]认为肺癌时 HE4 无明显异常, 但也有报道^[10]称肺癌患者血清 HE4 显著升高。本文研究结果显示, 肺癌组患者血清 HE4 水平高于肺良性疾病组, 且差异有统计学意义, 与后者研究结果一致。

本文研究结果显示, 肺癌患者血清 HE4 在肺癌组中阳性率达到 42.0%, 低于常用肺癌诊断标志物 CEA、cyfra21-1, 高于另一种肺癌诊断标志物 NSE, 与文献^[11]报道阳性率接近。另一方面, HE4 在肺癌患者血清中与 cyfra21-1 和 NSE 具有相关性, 但相关系数结果均低于 0.5, 这表明虽然相关性不大, 但在诊断肺癌时将 HE4 与 cyfra21-1、NSE 联合检测

可有助于提高肺癌检测的阳性率。

进一步研究结果显示, 应用 HE4 与 cyfra21-1、NSE 联合检测时, 肺癌诊断的灵敏度达到 78.0%, 特异性达到 86.0%, 较单项检测 (灵敏度 27.0%~55.0%, 特异性 56.0%~72.0%) 和 cyfra21-1、NSE 联合检测 (灵敏度 64.0%, 特异性 78.0%) 均有明显提高, 因此, 在条件许可时联合检测 HE4、cyfra21-1、NSE 可显著提高肺癌诊断的效率。

由于样本量限制, 本研究未通过 ROC 曲线分析对 HE4、cyfra21-1 与 NSE 联合检测在诊断肺癌时的诊断价值进行评估, 而 HE4 在不同地区、不同组织类型、不同分期的肺癌中的表达情况也都需要扩大样本量后做进一步的研究。

4 参考文献

- Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res*, 2003, 63: 3695-3700.
- Montagnana M, Lippi G, Ruzzenente O, et al. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass. *J Clin Lab Anal*, 2009, 23: 331-335.
- Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer*, 2009, 100: 1315-1319.
- 卢仁泉, 郭林, 胡娟. 人附睾上皮分泌蛋白 4 在卵巢癌诊治中的应用价值. *中华检验医学杂志*, 2009, 32: 1379-1383.
- 刘国瑞, 王艾丽, 刘琦, 等. 联合检测血清 CA125 和 HE4 用于卵巢癌诊断及鉴别诊断. *临床检验杂志*, 2010, 28: 119-121.
- 蔡徐山, 陈怡, 戴清清, 等. HE4、CA153 联合检测在乳腺癌辅助诊断中的应用. *检验医学*, 2011, 26: 91-93.
- 时春雷, 朱强, 韩莎莎, 等. 人附睾蛋白 4 在泌尿系统移行细胞癌中的表达. *中国实验诊断学*, 2012, 16: 2236-2238.
- 方芳, 达世俭, 湛达河, 等. 血清 HE4 鉴别诊断宫颈恶性肿瘤的临床价值. *中国实用医药*, 2011, 11: 120-121.
- Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissue. *Mod Pathol*, 2006, 19: 847-853.
- 甄拴平. 肺癌患者 3 项标志物检测的临床价值. *检验医学与临床*, 2012, 9: 1217-1218.
- Yamashita S, Tokuiishi K, Ohbo K, et al. Prognostic significance of HE4 expression in pulmonary adenocarcinoma. *Tumor Biol*, 2011, 32: 265-271.

(收稿日期: 2013-05-04)

(本文编辑: 陈淑莲)