

血清肿瘤标志物 HE4 对肺癌的诊断价值*

季红兵, 唐芹芳, 陈思聪, 孙 静 (东南大学医学院附属盐城医院检验科, 江苏盐城 224001)

摘要:目的 探讨血清肿瘤标志物人附睾蛋白 4(human epididymis, HE4)对肺癌的诊断价值。方法 以 80 例肺癌患者为病例组, 30 例肺部良性疾病患者为良性对照组, 30 例健康人为健康对照组, 检测所有研究对象的血清癌胚抗原(CEA), 细胞角蛋白片段 21-1(CYFRA21-1), 神经元特异性烯醇化酶(NSE)和 HE4 水平。结果 病例组血清 CEA, NSE, CYFRA21-1 和 HE4 水平均高于良性对照组或健康对照组($P < 0.05$)。四种标志物诊断肺癌患者的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)分别为 0.870, 0.818, 0.746 和 0.897。腺癌患者血清 CEA 和 HE4, 鳞癌患者血清 CYFRA21-1, 小细胞肺癌(SCLC)患者血清 NSE 水平较高($P < 0.05$)。血清 CYFRA21-1(AUC=1.000), CEA(AUC=0.727)和 HE4(AUC=0.622)水平检测对鳞癌诊断有价值($P < 0.05$), 血清 CEA(AUC=0.954)和 HE4(AUC=0.944)水平检测对腺癌诊断有价值($P < 0.05$), 检测血清 NSE(AUC=0.876)水平对 SCLC 诊断有价值($P < 0.05$)。结论 肺癌患者血清 HE4, CEA, NSE 和 CYFRA21-1 等肿瘤标志物表达异常, 患者血清 HE4 水平与肿瘤的病理类型及转移情况相关, 血清 HE4 对腺癌有较高的敏感度, 血清 HE4 水平检测可用于肺癌辅助诊断及病情评估。

关键词:癌胚抗原; 细胞角蛋白片段 21-1; 神经元特异性烯醇化酶; 人附睾蛋白 4; 肺癌; 诊断

中图分类号:R734.2; R730.43 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2017)02-110-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.02.030

Application of Serum HE4 in the Diagnosis of Lung Cancer

Ji Hong-bin, TANG Qin-fang, CHEN Si-cong, SUN Jing

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Yancheng Hospital
of Southeast University Medicine School, Jiangsu Yancheng 224000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic values of human epididymis (HE4) in lung cancer. **Methods** 80 patients with lung cancer were the experimental group, 30 patients with benign pulmonary disease were the benign control group, and 30 healthy people were healthy control group. The levels of carcinoma embryonic antigen (CEA), cytokeratin protein fragment 21-1 (CYFRA21-1), neuron specific enolase (NSE) and HE4 in serum were detected. **Results** The levels of CEA, NSE, CYFRA21-1 and HE4 in lung cancer patients were higher than those in both the benign control group and the healthy control group ($P < 0.05$). The areas (AUC) under the receiver operating characteristic (ROC curve) were 0.870, 0.818, 0.746 and 0.897 for serum CEA, NSE, CYFRA21-1 and HE4 levels in diagnosis of lung cancer. The levels of CEA and HE4 were higher in patients with adenocarcinoma, the level of CYFRA21-1 was higher in patients with squamous cell carcinoma, the level of NSE was higher in patients with small cell lung cancer (SCLC) ($P < 0.05$). The detections of CYFRA21-1 (AUC=1.000), CEA (AUC=0.727) and HE4 (AUC=0.622) in serum are favorable for the diagnosis of squamous cell carcinoma, The detections of serum CEA (AUC=0.954) and HE4 (AUC=0.944) levels are favorable for the diagnosis of adenocarcinoma, and the detections of NSE (AUC=0.876) was favorable for the diagnosis of SCLC ($P < 0.05$). **Conclusion**

The levels of CEA, NSE, CYFRA21-1 and HE4 in serum were abnormal in patients with lung cancer. The HE4 level in the patients was correlated with the pathological types and the metastasis of lung cancer. The detection of serum HE4 could be used in the diagnosis and evaluation of lung cancer.

Keywords: carcinoma embryonic antigen; cytokeratin protein fragment 21-1; neuron specific enolase; human epididymis 4; serum markers; lung cancer

人附睾蛋白 4(HE4)是新发现的一种肿瘤标志物,对卵巢癌、子宫内膜癌和乳腺癌等恶性肿瘤的早期诊断和监测复发具有潜在价值^[1,2]。研究证实,HE4 与肺癌发生发展和预后具有密切关系^[3,4]。本研究针对 HE4, CEA, CYFRA21-1 和 NSE 等血清标志物在肺癌诊断中的应用价值进行

了对比和分析,现将研究的具体情况报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 1 月~6 月我院收治的肺癌患者 80 例作为病例组,所有纳入患者均经肺部 CT, MRI 等影像学检查及肺组织活检或术后病理检查确诊。其中,男性 55 例,女性 25 例,年

* 作者简介:季红兵(1972-),男,本科,副主任技师,主要从事免疫学检验, Tel:13921872299, E-mail: jhb72@163.com。

龄为49~84岁,平均年龄 65.2 ± 9.8 岁,病理类型为:鳞癌29例,腺癌21例,小细胞肺癌(SCLC)16例,未分化癌14例。选取同期在我院就诊的肺部良性疾病患者30例作为良性对照组,其中,男性21例,女性9例,年龄为44~81岁,平均年龄 63.8 ± 8.7 岁,疾病构成为:肺炎25例,肺结核5例。选取同期在我院接受体检的健康人30例作为健康对照组,其中,男性20人,女性10人,年龄为41~79岁,平均年龄 62.2 ± 8.6 岁,纳入的研究对象均经临床检查排除各重要器官系统病变。三组研究对象的年龄、性别构成的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究纳入的研究对象均对本研究知情并签署知情同意书,本研究方案经我院医学伦理委员会审核通过。

1.2 试剂与仪器 电化学发光分析仪为罗氏 Cobas 6000 全自动分析仪,试剂均为罗氏配套,NSE批号为12133113122,HE4批号为112732-01,CEA批号为11731629-322,CYFRA21-1批号为1182096122。

1.3 方法 采集三组研究对象的清晨空腹外周血标本(病例组和良性对照组均于接受相关治疗之前),室温静置1h后以4000 r/min的速度离心分

离血清,置于 -20°C 冰箱保存待测,应用电化学发光法对血清标本中的HE4,CEA,NSE和CYFRA21-1水平进行检测比较,检测应用的电化学发光分析仪、质控品及配套试剂均购自罗氏公司,检测步骤严格按照说明书进行。

1.4 统计学分析 本研究所有数据均应用SPSS 13.0统计软件建立数据库并进行统计学分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示,多组之间比较应用单因素方差分析进行处理,两两比较应用LSD法进行处理。血清标志物的诊断效能比较应用受试者工作特性曲线(ROC曲线)下面积(AUC)进行比较,以上统计学检验均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组研究对象血清标志物水平的比较 见表1。三组研究对象的血清CEA,NSE,CYFRA21-1和HE4水平的差异均有统计学意义($P < 0.05$),其中,病例组患者的上述血清标志物水平均高于良性对照组和健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而良性对照组与健康对照组研究对象的上述血清标志物水平的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 肺癌患者血清CEA,NSE,CYFRA21-1,HE4水平的比较

组别	病例组($n=80$)	良性对照组($n=30$)	正常对照组($n=30$)	F	P
CEA(ng/ml)	46.09 ± 39.56	14.52 ± 3.06	14.43 ± 2.92	18.901	<0.001
NSE(ng/ml)	22.57 ± 33.76	11.26 ± 6.79	8.75 ± 5.23	21.122	<0.001
CYFRA21-1(ng/ml)	40.86 ± 44.35	8.07 ± 3.91	7.52 ± 4.03	16.428	<0.001
HE4(pmol/L)	175.18 ± 167.22	34.04 ± 4.77	29.67 ± 5.37	21.883	<0.001

2.2 肺癌患者血清标志物水平与病理类型、肿瘤分期和转移情况的相关性 见表2。不同病理类型的肺癌患者血清CEA,NSE,CYFRA21-1和HE4水平的差异均有统计学意义($P < 0.05$),其中,腺癌患者的血清CEA和HE4水平高于其它病理类型,鳞癌患者的血清CYFRA21-1水平高于其它病理类型,SCLC患者的血清NSE水平高于其它病理类型,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),不同TNM分期及转移情况的肺癌患者的血清CEA和HE4水平的差异均有统计学意义(均 $P <$

0.05),其中,有转移的肺癌患者的血清CEA和HE4水平高于无转移的TNM I~II期患者和无转移的TNM III~IV期患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而不同TNM分期及转移情况的肺癌患者血清NSE和CYFRA21-1水平差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表3。检测血清CEA,NSE,CYFRA21-1和HE4四种标志物水平对于诊断肺癌均有价值($P < 0.05$),AUC分别为0.870,0.818,0.746和0.897,见表4。检测四种血清标志物水平诊断肺癌的ROC曲线见图1。

表2 不同病理类型肺癌患者血清标志物水平的比较

组别	鳞癌($n=29$)	腺癌($n=21$)	小细胞肺癌($n=16$)	未分化癌($n=14$)	F	P
CEA(ng/ml)	36.36 ± 25.24	94.18 ± 41.31	22.73 ± 9.91	20.79 ± 9.62	31.981	<0.001
NSE(ng/ml)	17.93 ± 6.73	18.23 ± 7.64	41.28 ± 19.17	17.30 ± 7.69	20.361	<0.001
CYFRA21-1(ng/ml)	93.86 ± 29.85	13.06 ± 9.70	9.23 ± 4.71	8.89 ± 3.65	118.612	<0.001
HE4(pmol/L)	125.05 ± 89.06	357.04 ± 220.40	101.51 ± 44.23	90.41 ± 49.04	19.287	<0.001

表3 不同TNM分期、转移情况肺癌患者血清标志物水平的比较

组别	TNM I~II期且无转移(n=28)	TNM III~IV期且无转移(n=16)	有转移(n=36)	F	P
CEA(ng/ml)	29.78±14.24	34.66±25.93	62.22±49.33	6.252	0.003
NSE(ng/ml)	21.49±11.22	23.11±16.97	23.64±16.01	0.193	0.825
CYFRA21-1(ng/ml)	36.67±43.49	37.54±42.06	48.13±47.27	0.576	0.565
HE4(pmol/L)	79.65±50.53	111.66±82.89	227.71±195.57	17.802	<0.001

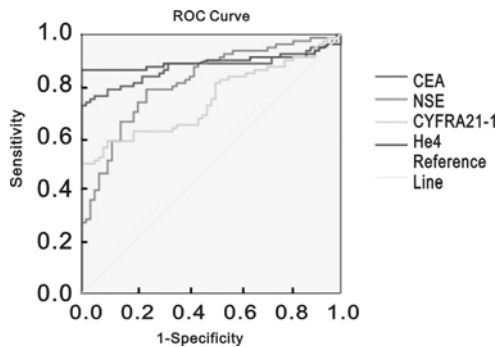


图1 血清标志物CEA,NSE,CYFRA21-1和HE4诊断肺癌的ROC曲线

表4 血清标志物CEA,NSE,CYFRA21-1,HE4对肺癌的诊断价值比较

检测变量	AUC	标准误	95%可信区间	
			下限	上限
CEA	0.870	0.033	0.806	0.934
NSE	0.818	0.035	0.749	0.888
CYFRA21-1	0.746	0.041	0.666	0.827
HE4	0.897	0.031	0.836	0.958

3 讨论 全球每年新发肺癌病例数约为160万例,占有恶性肿瘤的13%,每年约140万人死于肺癌,占有恶性肿瘤死亡病例的18%^[5]。研究显示,肺癌的预后与诊断时的临床分期密切相关,0期患者术后5年生存率可达90%以上,Ia期患者术后5年生存率为60%,而II~IV期患者5年生存率则从40%下降到5%以下^[6]。由于肺癌早期缺乏特异性症状,导致其早期诊断率较低,60%患者就诊时已属于晚期,失去了最佳治疗时机^[7]。

本次研究结果显示,病例组患者的血清CEA,NSE,CYFRA21-1和HE4水平均高于良性对照组或健康对照组($P<0.05$),检测上述四种标志物水平诊断肺癌的AUC分别为0.870,0.818,0.746和0.897,说明肺癌患者上述四种血清肿瘤标志物水平显著上升,检测这四种标志物可用于肺癌的辅助诊断,其中,以HE4和CEA的诊断效率最高。本研究结果显示,腺癌患者的血清CEA和HE4水平较高,鳞癌患者的血清CYFRA21-1水平较高,SCLC患者的血清NSE水平较高($P<0.05$)。检测血清CYFRA21-1(AUC=1.000),CEA(AUC=0.727)和HE4(AUC=0.622)水平诊断鳞癌,检测血清CEA(AUC=0.954)和HE4(AUC=

0.944)水平诊断腺癌,检测血清NSE(AUC=0.876)水平诊断SCLC均有价值($P<0.05$),说明肺癌患者的上述四种血清标志物水平与其肿瘤的病理类型具有一定的相关性,对于肺癌病理类型的辅助诊断具有应用前景。孙炜等^[8]研究显示,HE4在肺腺癌患者中的表达要高于其他病理类型的患者,与本研究结果一致。HE4主要是针对腺癌具有较高的诊断效率,而对于鳞癌则以CYFRA21-1的诊断效率最高,值得提出的是,在四种标志物中,仅有NSE一种对于SCLC的诊断具有价值,而SCLC的恶性度要显著高于NSCLC,这值得临床医生给予充分的重视。

在本研究选取的四种血清标志物中,CEA是一种多糖蛋白复合物,也是一种广谱性肿瘤标志物,在多种肿瘤中表达且与其恶性化过程具有相关性,相关研究已证实,肺癌患者的血清CEA水平与其EGFR基因突变率具有相关性,检测血清CEA水平可用于指导肺癌患者的靶向治疗^[9]。肺癌患者的血清CEA水平与其预后也具有密切的相关性,肺癌患者CEA水平的升高与其术后生存率的下降独立相关,检测血清CEA水平可用于预测手术切除肿瘤后肺癌患者的预后,对于难以获得活检组织的复发型晚期肺癌患者,血清CEA水平可用于预测EGFR-TKI药物的治疗疗效^[10]。CYFRA21-1是一种上皮来源性的新型肿瘤标记物,可提示肺癌、鼻咽癌、食管癌、喉癌、膀胱癌、乳腺癌、卵巢癌及结直肠癌等恶性上皮癌的发生和发展^[11]。研究证实,血清CYFRA21-1水平与肺癌患者的影像学疾病控制(DC)和无进展生存期(PFS)等病情进展和预后指标有关^[12],可为早期调整治疗方案提供依据,并作为评价进展期肺癌患者化疗疗效的替代指标^[13]。NSE是一种神经元特异性的血清标志物,在急性脑血管病、癫痫、急性脑外伤、新生儿缺氧缺血性脑病等中枢神经系统损伤性疾病中,NSE可敏感地反映患者的神经元损害程度。作为一种血清肿瘤标志物,NSE与神经母细胞瘤和SCLC的相关特异性较高,但在NSCLC诊断方面的效率低于CEA等其它肿瘤标志物^[14],在临床上经常将NSE与CEA,CYFRA21-1,CA199,糖蛋白抗原125(CA125)、鳞状细胞癌相关抗原(SCC)

等进行联合检测,用于各类肺癌患者的鉴别诊断、化疗疗效评价和预后评价^[15]。HE4 属于乳清酸性4-二硫化中心蛋白家族的成员之一,具有胰蛋白酶抑制剂的特性。目前的国内外多项研究证实,HE4 与卵巢癌、子宫内膜癌、肺癌、膀胱癌等恶性肿瘤均有关^[16],且其敏感度与特异度均优于 CA125,美国FDA 已批准将其作为一种新的肿瘤标志物用于卵巢肿瘤的疗效及复发的监测^[17]。相关研究已证实,HE4 可在肺癌患者的血清、恶性胸腔积液中呈现高表达,是与肺癌相关的血清学标志物,能够作为肺癌早期辅助诊断的有用指标,具有较高的敏感度及特异度,并可能与患者的病理类型和 TNM 分期具有相关性,而且低 HE4 水平的肺癌患者的中位总生存期要显著长于高 HE4 水平的肺癌患者,HE4 血清水平能够作为判断肺癌患者预后的独立指标^[3]。同时,将 HE4 与 CEA, CYFRA21-1, NSE 等指标进行联合检测时,可显著提高其针对肺癌的诊断效率^[18]。

综上所述,肺癌患者 HE4 等血清肿瘤标志物异常表达,患者 HE4 血清水平与肿瘤的病理类型及转移情况具有相关性,检测血清 HE4 水平可用于肺癌的辅助诊断和病情评价。

参考文献:

- [1] Jiang Y, Wang C, Lu B, et al. Expression level of serum human epididymis 4 and its prognostic significance in human non-small cell lung cancer[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(12):5568-5572.
- [2] Guo YD, Wang JH, Lu H, et al. The human epididymis protein 4 acts as a prognostic factor and promotes progression of gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(4):2457-2464.
- [3] Jr NB, Bhattoa HP, Steiber Z, et al. Serum human epididymis protein (HE4) as a tumor marker in men with lung cancer[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52(11):1639-1648.
- [4] Iwahori K, Suzuki H, Kishi Y, et al. Serum HE4 as a diagnostic and prognostic marker for lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2012, 33(4):1141-1149.
- [5] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1):9-29.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 2013 年中国卫生统计年鉴[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2013. Ministry of Health of the People's Republic of China. Yearbook of Chinese Health Statistics, 2013[M]. Beijing: Chinese Peking Union Medical College Press, 2013.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 2014 年中国卫生统计年鉴[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2014. Ministry of Health of the People's Republic of China. Yearbook of Chinese Health Statistics, 2014[M]. Beijing: Chinese Peking Union Medical College Press, 2014.
- [8] 孙 炜, 田小平, 庄惠芹, 等. 肺癌患者血清 HE4 表达临床意义的初步探讨[J]. *现代检验医学杂志*, 2013, 28(6):50-51, 54. Sun W, Tian XP, Zhuang HQ, et al. Preliminary study of the clinical significance of serum human epididymis protein HE4 in patients with lung cancer[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2013, 28(6):50-51, 54.
- [9] Liu GL, Liu X, Lu XB, et al. miR-148b functions as a tumor suppressor in non-small cell lung cancer by targeting carcinoembryonic antigen (CEA)[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(8):1990-1999.
- [10] Qin HF, Qu LL, Liu H, et al. Serum CEA level change and its significance before and after gefitinib therapy on patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(7):4205-4208.
- [11] Cui C, Sun X, Zhang J, et al. The value of serum Cyfra21-1 as a biomarker in the diagnosis of patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10(Suppl):C131-134.
- [12] Szturmowicz M, Rudziński P, Kacprzak A, et al. Prognostic value of serum C-reactive protein (CRP) and cytokeratin 19 fragments (Cyfra 21-1) but not carcinoembryonic antigen (CEA) in surgically treated patients with non-small cell lung cancer[J]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2014, 82(5):422-429.
- [13] Jung M, Kim SH, Lee YJ, et al. Prognostic and predictive value of CEA and CYFRA 21-1 levels in advanced non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib[J]. *Exp Ther Med*, 2011, 2(4):685-693.
- [14] Yan HJ, Tan Y, Gu W. Neuron specific enolase and prognosis of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *J BUON*, 2014, 19(1):153-156.
- [15] Alm El-Din MA, Farouk G, Nagy H, et al. Cytokeratin-19 fragments, nucleosomes and neuron-specific enolase as early measures of chemotherapy response in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Biol Markers*, 2012, 27(2):e139-146.
- [16] Macedo AC, da Rosa MI, Lumertz S, et al. Accuracy of serum human epididymis protein 4 in ovarian cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(7):1222-1231.
- [17] Ferraro S, Panteghini M. Is serum human epididymis protein 4 ready for prime time[J]. *Ann Clin Biochem*, 2014, 51(Pt 2):128-136.
- [18] Wang X, Fan Y, Wang J, et al. Evaluating the expression and diagnostic value of human epididymis protein 4 (HE4) in small cell lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7):6847-6853.

收稿日期:2016-03-03

修回日期:2016-12-14