

血清人附睾蛋白4在子宫内膜癌中的表达及临床意义

罗燕艳 栾峰 罗小婉 郑树忠

【摘要】 目的 初步探讨人附睾蛋白4 (serum of Human Epididymis Protein 4, HE4)在子宫内膜癌中的表达及临床意义。方法 采用ELISA法检测了2012年10月至2013年6月在广东省中山市博爱医院妇科收治的13例子宫内膜癌患者(A组),12例子宫内膜增生患者(B组),16例子宫内膜息肉患者(C组)及同期妇科门诊拟“健康体检”就诊的29例健康女性(正常对照组,D组)的血清HE4水平,分析各组HE4水平的差异,并比较子宫内膜癌组患者血清HE4水平与临床病理特征的关系,以及HE4作为检测子宫内膜癌的灵敏度和特异度。结果 A、B、C、D各组的血清HE4水平分别为(148.93±70.99)、(59.86±4.36)、(50.86±2.82)、(43.74±1.48) pmol/L,经统计学分析,四组比较差异有统计学意义($F=2.99, P=0.04$)。A组与B、C、D组比较,其差异均有统计学意义($t=2.03, P=0.05; t=2.39, P=0.02; t=2.87, P=0.01$),其余各组间的差异均无统计学意义($t=0.21, P=0.83; t=0.43, P=0.67; t=0.21, P=0.83$)。肌层浸润>1/2的患者血清HE4水平(414.13±290.56 pmol/L)明显高于肌层浸润≤1/2的患者(69.36±7.82 pmol/L)($t=2.44, P=0.03$),而在绝经状态($t=0.44, P=0.67$),肿瘤分化程度($t=0.22, P=0.83$)的差异上均无统计学意义。以70 pmol/L为截断值,HE4作为检测子宫内膜癌的灵敏度和特异度分别为54.55%(6/11),76.66%(23/30)。结论 血清HE4作为一个新的肿瘤标志物,在子宫内膜癌的诊断和预后方面有很好的临床应用前景,值得进一步深入研究。

【关键词】 人附睾蛋白4; 子宫内膜肿瘤

The expression and clinical significance of serum of Human Epididymis Protein 4 in endometrial carcinoma LUO Yan-yan, LUAN Feng, LUO Xiao-wan, ZHENG Shu-zhong. Department of Gynecology of Boai Hospital of Zhongshan, Guangdong, 528403, China

【Abstract】 **Objective** To preliminary explore the expression of different stage of endometrial carcinoma and the relationship with the prognosis. **Method** Enzyme-linked Immunosorbent Assay(ELISA) technique was applied to detect serum HE4 levels in 13 cases of endometrial carcinoma (group A), 12 cases of endometrial hyperplasia (group B), 16 cases of uterine endometrial polyps (group C) patients and 29 healthy women (normal control group, group D), respectively. Differences of HE4 levels were analyzed between groups, to compare the relationship between the level of serum HE4 and clinicopathologic features in endometrial cancer and the sensitivity and specificity. **Results** The serum HE4 levels of group A, B, C, D were (148.93±70.99), (59.86±4.36), (50.86±2.82), (43.74±1.48) pmol/L, respectively. Through statistical analysis, there was statistically significant between group A and group B, C and D ($t=2.03, P=0.05; t=2.39, P=0.02; t=2.88, P=0.01$; respectively.), but there was no statistically significant among other groups ($t=0.21, P=0.83; t=0.43, P=0.67; t=0.21, P=0.83$; respectively). The level of serum HE4 of myometrial invasion >1/2 muscle layer (414.13±290.56) pmol/L was obviously higher than that of muscular invasion ≤1/2 muscle layer (69.36±7.82) pmol/L ($t=2.44, P=0.03$). With 70 pmol/L as cutoff value, the sensitivity and specificity in the detection of endometrial cancer was 54.55% (6/11), 76.66% (23/30), respectively. **Conclusions** As a new tumor marker, serum HE4 has good clinical application in the diagnosis and prognosis of endometrial cancer, it is worth further study.

【Key words】 Human epididymis protein 4 ; Endometrial neoplasms

子宫内膜癌是女性生殖道常见的三大恶性肿瘤之一,近20多年来在世界范围内子宫内膜癌的发病率有上升趋势,但尚无特异性较高的肿瘤标志物对其进行检测。研究表明,人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)在所有类型的子宫内膜癌免疫组化检测中将近90%显示为阳性。因此,HE4有可能成为早期检测子宫内膜癌的有价值的肿瘤标志物^[1]。本研究通过检测子宫内膜癌、子宫内膜增生、子宫内膜息肉及健康女性的血清HE4水平,初步探讨HE4在子宫内膜癌中的表达及临床意义。

资料与方法

一、一般资料

选择2012年10月至2013年6月在广东省中山市博爱医院妇科收治的13例子宫内膜癌患者(A组),12例子宫内膜增生患者(B组),16例子宫内膜息肉患者(C组)及同期妇科门诊拟“健康体检”就诊的29例健康女性(正常对照组, D组)接受HE4检测,各组平均年龄分别为(50.4±8.9)岁、(46.0±5.4)岁、(40.2±7.6)岁及(32.7±6.4)岁。所有患者及健康女性均行胸片检查排除肺部疾病如肺癌等, A组患者根据术后病理结果排除肺癌^[2]、卵巢癌^[3]等疾病对HE4结果的影响。

二、研究方法

A、B、C三组患者均为在宫腔镜下行子宫内膜活检术后病理诊断的病例,其进行术前常规抽血化验的同时抽取外周静脉血2 ml行HE4检测,29例门诊要求体检的健康女性在告知检测的意义后,自愿要求抽血行HE4检测。HE4的检测采用罗氏诊断试剂公司提供的试剂盒(ELISA法),严格按照试剂说明书操作。记录A组患者手术后分期、肌层浸润情况,绝经状态、肿瘤分化程度等。

三、统计学分析

本研究数据用SPSS17.0统计软件包进行统计学分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用one-way ANOVA,两样本间比较采用独立样本t检验。设定当 $P < 0.05$ 时为差异有统计学意义。

结 果

一、四组的血清HE4结果比较

A、B、C、D各组的血清HE4的值分别为(148.93 ± 70.99)、(59.86 ± 4.36)、(50.86 ± 2.82)、

(43.74±1.48) pmol/L,经过统计学分析,提示四组间的差别有统计学意义($F=2.99, P=0.04$),进一步经两两比较发现, A组与B、C、D组比较,差异均有统计学意义($t=2.03, P=0.05; t=2.39, P=0.02; t=2.98, P=0.01$)。其余各组间的差异均无统计学意义($t=0.21, P=0.83; t=0.43, P=0.67; t=0.21, P=0.83$)。(表1)。

表1 四组血清HE4结果比较

组别	例数(n)	HE4 (pmol/L)
A组	13	148.93±70.99
B组	12	59.86±4.36
C组	16	50.86±2.82
D组	19	43.74±1.48
F值		2.99
P值		0.04

二、子宫内膜癌组患者血清HE4水平与临床病理特征的关系

13例子宫内膜癌患者病理类型均为腺癌,采用国际妇产科联盟(FIGO, 2009年)修订的手术病理分期,其中临床分期≥II的患者期血清HE4的值(556.20±439.00 pmol/L)明显高于I期患者(74.88±8.97 pmol/L) ($t=3.31, P=0.01$),肌层浸润>1/2患者血清HE4的值(414.13±290.56 pmol/L)明显高于肌层浸润≤1/2的患者(69.36±7.82 pmol/L) ($t=2.44, P=0.03$),而在绝经状态($t=0.44, P=0.67$),肿瘤分化程度($t=0.22, P=0.83$)的差异上均无统计学意义。

三、血清HE4检测子宫内膜癌的灵敏度和特异度

根据文献报道,以HE4的值为70 pmol/l为截断值(cutoff)^[4],本研究中HE4作为检测子宫内膜癌的灵敏度和特异度分别为54.55%(6/11),特异度为76.66%(23/30)。

讨 论

近10年,大量的临床研究表明以往认为子宫内膜癌简单、易治的传统看法是有误的^[5]。若按分期比较,同期别的子宫内膜癌与卵巢癌同样难以治愈。而对高危人群进行宫腔镜检查或活检有助于早期诊断外,目前尚无有效的筛查方法^[5]。因此,寻找新的肿瘤标志物成为当前的研究方向。

表2 子宫内膜癌组不同临床病理特征的血清HE4水平比较

		例数(<i>n</i>)	HE4 (pmol/L)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
绝经状态	绝经前	9	170.31±103.46	0.44	0.67
	绝经后	4	100.80±13.88		
临床分期	I 期	11	74.88±8.97	3.31	0.01
	≥II 期	2	556.20±439.00		
肌层浸润	≤1/2		69.36±7.82	2.44	0.03
	>1/2	10	414.13±290.56		
分化程度	高分化	11	155.71±84.37	0.22	0.83
	中低分化	2	111.85±5.55		

HE4 基因是 Kirchoff 等^[6]于 1991 年在人附睾远端上皮细胞中发现的,并认为 HE4 为 WFDC2 基因的编码产物,是一个酸性、小的单信号肽和半胱氨酸丰富的多肽为特点的分泌蛋白。该基因位于人染色体 20q12213.1,全长约 11.78×10^3 bp,由 5 个外显子和 4 个内含子组成。Zanotti L 等^[7]检测了 193 例子官内膜癌患者及 125 例子官内膜正常女性的血清 HE4 水平,结果表明子宫内膜癌患者的血清 HE4 水平明显高于子宫内膜正常女性,HE4 诊断子宫内膜癌的敏感性达到 66%,而 CA125 只有 33%。Bignotti E^[8]等研究了 138 例子官内膜癌患者及 76 例子官内膜正常女性的血清 HE4 水平,结果表明,两者的中位值分别为 83 pmol/L 及 38 pmol/L,前者显著高于后者。Angioli R^[4]等分别以 HE4 为 70 pmol/L 及 150 pmol/L 作为截断值,其诊断子宫内膜癌的敏感度分别为 59.4% 和 35.6%,阴性预测值分别为 71.52% 和 61.31%。国内上海交通大学附属第一医院蔡斌等^[9]检测了 30 例子官内膜癌患者(子宫内膜癌组)和 403 例同期体检的健康妇女(正常对照组)血清 HE4 水平,其值分别为 (97.12 ± 51.12) pmol/L 和 (40.04 ± 9.59) pmol/L,子宫内膜癌组显著高于正常对照组。本研究中,子宫内膜癌组、子宫内膜增生组、子宫内膜息肉组及正常对照组的血清 HE4 的值逐渐下降,子宫内膜癌组明显高于其他各组,与其他各组间差异均有统计学意义,但在子宫内膜增生组、子宫内膜息肉组与对照组间,其差异无统计学意义。若以 70 pmol/L 为截断值(cutoff),HE4 作为检测子宫内膜癌的灵敏度和特

异度分别为 54.55%(6/11),76.66%(23/30)。与文献报道相符,提示血清 HE4 可作为检测子宫内膜癌的有价值的肿瘤标志物。

研究还发现,血清 HE4 水平可能是与子宫内膜癌预后有关系的一个因素。Mutz-Dehbalae I 等^[10]通过多因素分析表明,与 CA125 比较,HE4 对子宫内膜癌患者总体生存具有独立预测价值(HR 2.407, $P=0.017$)。Saarelainen SK^[11]等研究表明,14 例有转移的患者(≥IIIA 期, F2GO 2009)及 74 例没有转移的患者血清 HE4 的中位值分别为 148.6 pmol/L 及 77.2 pmol/L,前者明显高于后者,而且多因素分析表明,HE4 与 CA125 联合检测对于肌层浸润深度(≥50%)有预测意义。蔡斌等^[9]的研究表明,子宫内膜癌组中,血清 HE4 水平与患者年龄(高龄,年龄≥70 岁)、肌层浸润深度(深肌层侵犯)、病灶范围(弥漫型)等有关。本研究中,血清 HE4 水平在临床分期(≥II 期),肌层浸润(>1/2 肌层)上的差异有统计学意义,而在绝经状态,肿瘤分化程度的差异上无统计学意义。但是本研究子宫内膜癌组的年龄范围为 40~65 岁,而且 60 岁以上的患者只有 1 例,有待进一步收集病例评估血清 HE4 水平与患者年龄的关系。然而通过不同的研究团队研究的 HE4 与子宫内膜癌临床病理特征的关系可见,血清 HE4 与子宫内膜癌的肌层浸润深度有关系,而肌层浸润深度正是判断肿瘤恶性程度的重要指标,也是影响预后及复发的重要因素。

综上所述,血清 HE4 作为一个新的肿瘤标志

物,在子宫内膜癌的诊断和预后方面有很好的临床应用前景,对于临床可疑子宫内膜病变的患者,检测血清HE4的水平,若发现其值>70 pmol/L,需要警惕子宫内膜癌的可能性。由于本研究中子宫内膜癌的病例数少,尚需进一步收集病例资料研究血清HE4的临床应用价值。

参 考 文 献

- [1] Li J, Dowdy S, Tipton T, et al. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management. *Expert Rev Mol Diagn*, 2009, 9(6): 555-566.
- [2] Iwahori K, Suzuki H, Kishi Y, et al. Serum HE4 as a diagnostic and prognostic marker for lung cancer. *Tumour Biol*, 2012, 33(4): 1141-1149.
- [3] Yang Z, Wei C, Luo Z, et al. Clinical value of serum human epididymis protein 4 assay in the diagnosis of ovarian cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*, 2013, 23(6): 957-966.
- [4] Angioli R, Plotti F, Capriglione S, et al. The role of novel biomarker HE4 in endometrial cancer: a case control prospective study. *Tumour Biol*, 2013, 34(1): 571-576.
- [5] 曹泽毅. 中华妇产科学. 第二版, 北京: 人民卫生出版社, 2004, 2129.
- [6] Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod*, 1991, 45(2): 350-357.
- [7] Zanotti L, Bignotti E, Calza S, et al. Human epididymis protein 4 as a serum marker for diagnosis of endometrial carcinoma and prediction of clinical outcome. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(12): 2189-2198.
- [8] Bignotti E, Ragnoli M, Zanotti L, et al. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients. *Br J Cancer*, 2011, 104(9):1418-1425.
- [9] 蔡斌, 席晓薇, 刘雪莲, 等. HE4在子宫内膜癌诊断中的应用价值探讨. *实用妇产科杂志*, 2012, 28(5): 354-356.
- [10] Mutz-Dehbalaie I, Egle D, Fessler S et al. HE4 is an independent prognostic marker in endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*, 2012, 126(2): 186-191.
- [11] Saarelainen SK, Peltonen N, Lehtimäki T, et al. Predictive value of serum human epididymis protein 4 and cancer antigen 125 concentrations in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 209(2): 142.e1-e6.

(收稿日期: 2013-10-31)

(本文编辑: 段 慧)