

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.02.045

人附睾蛋白 4 在卵巢癌中的应用进展*

师媛 赵淑华 张玲 高露 杨红[△]

(第四军医大学西京医院妇产科 陕西 西安 710032)

摘要:卵巢癌是妇科常见的恶性肿瘤,其死亡率居妇科恶性肿瘤之首,早期发现有助于提高患者的五年生存率。人附睾蛋白(HE4)属于蛋白酶抑制剂家族,是一种新的卵巢癌肿瘤标志物。HE4 在卵巢癌组织中及患者血清中处于高表达状态。研究表明在早期诊断方面 HE4 比糖类抗原 125(CA125)有更高的灵敏度和特异度,在疾病的治疗过程中可以预测肿瘤细胞减灭术的满意度及患者对铂类的反应,在卵巢癌的复发及预后的监测中 HE4 也有很大的临床应用价值。

关键词:人附睾蛋白 4; 卵巢癌; 诊断; 预后

中图分类号:R737.31 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)02-378-03

Application Progress of Human Epididymis Protein 4 in Ovarian Cancer*

SHI Yuan, ZHAO Shu-hua, ZHANG Ling, GAO Lu, YANG Hong[△]

(Department of Gynecology and Obstetrics, Xijing hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT: Ovarian cancer, a common female malignant cancer, is the leading cause of death among gynecologic cancers. The early diagnosis make a contribute to improve the 5-year survival rate. Human epididymis protein 4 (HE4). A novel ovarian cancer marker, belonged to the family of protease inhibitor. HE4 is overexpressed in the tissue of ovarian tumor and serum of patients. HE4 has higher sensitivity and specificity than cancer antigen 125 (CA125) in early diagnosis of ovarian cancer, and is a better predictor for optimal cytoreduction and platinum response during primary treatment. HE4 may have a great clinical value for detecting recurrences and monitoring the prognosis of ovarian cancer.

Key words: Human epididymis protein 4; Ovarian cancer; Diagnosis; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R737.31 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)02-378-03

卵巢癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,全球每年约有 225,500 的新发病例,其中 140,200 的患者死于卵巢癌^[1]。近年来卵巢癌在我国的发病率也呈上升趋势,在恶性肿瘤中发病率排名第九,据统计 2010 年有 41,516 例新发病例,在女性中的发病率为 6.47/105,占有女性新发癌症的 3%。城市与农村之间的发病率也有差异,在城市中每年有 25,000 例新发病例,年发病率为 7.73/105,其中有 11,375 例患者死于卵巢癌,死亡率排名第八。在农村年发病率为 5.19/105,发病率排名第十^[2]。卵巢癌死亡率高的原因是 70%以上的患者发现时已属晚期。早期(FIGO I、II 期)患者经积极的正规治疗后 5 年生存率约为 70%-90%,而只有 10%-30%的晚期(FIGO III、IV 期)患者可以获得五年存活率^[3]。因此寻找一种灵敏特异的卵巢肿瘤标志物对卵巢癌的早期诊断至关重要。人附睾蛋白 4(human epididymis protein 4, HE4)是一种新的卵巢癌肿瘤标志物,在上皮性卵巢癌中高表达,在正常卵巢组织中不表达,检测 HE4 有助于上皮性卵巢癌的诊断、疗效预测和评估、判断患者的预后及监测病情的变化。本文就 HE4 在卵巢癌中的使用情况进行综述。

1 HE4 的生物学特性

HE4 即核心表位蛋白,该基因位于染色体 20q12~13.1,包括 5 个外显子和 4 个内含子,含有多个不同的剪切方式,同时可以编码分泌型糖蛋白^[4]。1991 年 HE4 基因的 cDNA 被 Kirchhoff 等^[5]首次从人附睾远端上皮细胞中克隆出来。HE4 蛋白含有 8 个半胱氨酸组成的 4 个二硫键核心区域,属于乳清酸性蛋白家族,相对分子质量约 13×10^3 ,是一种与精子成熟有关的蛋白酶抑制剂。1999 年, Schummer 等^[6]分析了不同类型的卵巢癌组织及健康对照中 HE4 基因的表达水平,发现在 mRNA 水平上 HE4 在卵巢癌中高表达,而对照组中不表达。Hough^[7]及其团队对卵巢癌细胞系,组织以及原发性肿瘤也进行分析,进一步证实了 Schummer 的研究结果。Galgano 等^[8]发现在正常女性生殖道、乳腺上皮细胞、呼吸道上皮细胞、肾远曲小管、结肠粘膜、唾液腺中均有 HE4 的表达,该研究还发现 HE4 在卵巢子宫内腺样腺癌及浆液性腺癌中的表达最高,在胃癌、结肠癌、前列腺癌中表达较低。以上的研究结果均表明 HE4 是一种潜在的卵巢肿瘤标志物。

过表达 HE4 可以促进卵巢癌细胞系的增殖、侵袭和转移,在体外实验中敲除 HE4 可以抑制肿瘤的增长。人类完整的基因组芯片技术分析结果表明当 HE4 发生变化时,231 个基因表

* 基金项目:卫生部医药卫生科技发展研究中心基金项目(W2012FZ150)

作者简介:师媛,女,硕士研究生,研究方向:妇科肿瘤,电话:15771799132, E-mail:408972275@qq.com

△ 通讯作者:杨红,女,博士,主任医师,教授,主要研究方向:妇科肿瘤, E-mail:1966744973@qq.com

(收稿日期:2016-07-20 接受日期:2016-08-15)

达也发生改变,这些基因涉及到 MAPK 信号通路,ECM 受体,细胞周期变化以及类固醇合成等,表明 HE4 有可能成为卵巢癌治疗的新的靶位点^[9,10]。

2 HE4 在卵巢癌诊断中的应用

自 2003 年 Hellstrom 等^[11]首次检测不同人群的 HE4 以来,相继有大量的试验将 HE4 运用到盆腔包块患者的诊断中。由于人种的差异,近来 Xu 等^[12]人制定了我国南方人群 HE4 的截断点,该研究对象包括 275 例恶性肿瘤患者,53 例交界性肿瘤患者及 428 例良性患者,采用电化学发光免疫分析(ECLIA)法检测患者的 HE4 及 CA125 水平并绘制 ROC 曲线。研究结果表明:与试剂盒上推荐的界值相比(HE4<140 pmol/L),HE4<70 pmol/L 更适合中国南方人群。并且在早期卵巢癌的诊断方面 HE4 及卵巢恶性肿瘤风险模型(risk of ovarian malignancy algorithm, ROMA)均优于 CA125。HE4,ROMA,CA125 的 AUC 在绝经前患者中分别为 0.714,0.699,0.463,在绝经后患者中则分别为 0.880,0.902 和 0.256。为了评估 HE4 在卵巢癌诊断方面的应用价值,Yang 等^[13]对 31 个前瞻性研究进行 meta 分析,该分析包含了 6269 位患者。结果显示在卵巢癌的诊断方面 HE4 比 CA125 有着更高的灵敏度和特异度

刘爱群等^[14]人为了探索 HE4 在卵巢组织和血清中的表达及临床意义,采用免疫组化的方法检测了 20 例正常卵巢,20 例良性浆液性囊腺瘤、30 例交界性浆液性囊腺瘤,60 例浆液性囊腺瘤的组织样本,同时采用 ELISA 方法检测患者血清中 HE4 的含量。研究结果表明:HE4 在癌组织中的阳性表达率显著高于其他样本,而交界性的肿瘤阳性表达率也高于良性及正常组织。并且卵巢癌和交界性肿瘤患者血清中 HE4 含量也显著高于良性及正常对照的患者。该研究充分说明 HE4 可以作为卵巢癌诊断的组织及血清标志物。

3 HE4 在卵巢癌治疗方面的应用

卵巢癌的标准治疗方法为肿瘤细胞减灭术联合以铂类为基础的化疗。所以 HE4 在肿瘤细胞减灭术方面及患者对铂类化疗反应方面也得到了应用。Yang 等^[15]人的研究检测了 180 位上皮性卵巢癌患者、40 位良性肿瘤患者及 40 位健康妇女治疗前血清 CA125 及 HE4 的水平,上皮性卵巢癌的患者均接受标准的治疗方案。研究结果显示:当治疗前的 HE4>600pmol/L 时,该患者手术结果为不满意的可能性增加。同时得出 HE4 预测该手术结果为不满意的敏感性和特异性分别为 77%,32%。Angioli 等^[16]的研究发现在预测满意的肿瘤细胞减灭术方面 HE4 优于 CA125,HE4<262 pmol/L 联合腹水<500 mL 预测满意的肿瘤细胞减灭术时敏感度和特异度分别为 100%,89.5%。还有其他的研究也证明了治疗前的 HE4 水平可以预测患者的手术结果^[17,18]。

为了评估卵巢癌一线化疗过程中 HE4 水平的变化与铂类反应的关系,Angioli 等^[19]对 76 位上皮性卵巢癌患者进行了研究,入选患者接受全面的分期手术联合 6 个疗程的化疗,这些患者在治疗前及每次化疗时均进行了 HE4 和 CA125 的检测,并至少随访到化疗结束的 6 个月,建立 Logistic 回归模型选出最佳的预测铂类反应的 HE4 及 CA125 水平。该研究发现所有

患者中有 40 位是铂类敏感型,36 位是铂类耐药型,并且在第三个化疗周期结束后铂类耐药组的 HE4 均高于 70 pmol/L,铂类敏感组的只有 6 位。认为在一线化疗过程中 HE4 可以预测铂类的反应情况。

4 HE4 在患者预后及病情复发中的应用

影响卵巢癌预后的因素包括年龄、FIGO 分期、组织学分级、非浆液性病理类型、肿瘤细胞减灭术满意度^[20]。Paek 等^[21]收集了 78 位盆腔包块患者的资料,其中有 45 位诊断为上皮性卵巢癌并接受正规治疗,术前检测患者的 HE4 及 CA125 的水平。发现高水平的 HE4 与 FIGO 分期为晚期及浆液性类型相关,HE4 升高的晚期患者中位 PFS(progression-free survival)是 20.1 个月(95%CI,15.7-24.6 个月),而 HE4 正常的晚期患者中位 PFS 是 24.2 个月(95%CI,13.9-34.6 个月)(P=0.029),说明 HE4 水平高是 PFS 的独立预后因素(HR 2.24;95%CI,1.14-6.84;P=0.048)。Chen 等^[22]的研究结果表明在中国上皮性卵巢癌患者中 HE4 比 CA125 能更好的预测患者的预后。Steffensen 等^[23]发现在单变量和多变量分析中将 HE4 与 CA125 联合应用能更好的预测患者的 PFS 及 OS (overall survival),并且在该研究中确定 HE4 预测患者预后的截断点为 502pM。

Nassir 等^[24]回顾了一项多中心研究 OVCAD 的患者资料来评估 HE4 在预测卵巢癌复发中的价值,研究中采用 ELISA 和液相芯片的方法检测患者治疗前及化疗结束后 6 个月的 HE4 与 CA125 水平,绘制 ROC 曲线确定 HE4、CA125 预测复发的截断点。研究发现:在化疗结束后 6 个月时以 49.5pM 和 25U/mL 分别作为 HE4 及 CA125 的截断点,在预测患者复发时,两个截断点的联合应用优于任何一项的单独应用(联合应用的 AUC 为 0.928,95%CI 0.838,P<0.001)。Anastasi 等^[25]回顾了 8 例卵巢癌晚期患者的资料,发现 5 个复发的患者 HE4 升高比 CA125 升高早 5~8 个月。这些研究说明 HE4 不仅可以预测患者的复发,而且可以监测患者的复发。

5 小结与展望

综上所述,在卵巢癌的早期诊断方面 HE4 比 CA125 有更高的灵敏性和特异性;作为影响卵巢癌的预后因素之一,HE4 的检测有助于临床医师对患者进行个体化的后续治疗;因 HE4 在预测疾病复发中的优势有利于制定复发后的治疗方案。各研究因检测方法、入选标准、人种的差异得出不同的研究结论,该结论不能完全运用在我国患者的诊疗中,所以我国的研究者还需要进行大样本的临床研究来探索 HE4 在卵巢肿瘤中的应用价值,有望将 HE4 与我国的患者特征结合起来,更好的发挥其在卵巢癌早期诊断、治疗和预后中的作用。

参考文献(References)

- [1] Ahmedin Jemal D P, Freddie Bray P, Melissa M. Center M, et al. Global Cancer Statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69-90
- [2] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2010[J]. Ann Transl Med, 2014, 2(7): 61
- [3] Cannistra S A. Cancer of the ovary [J]. N Engl J Med, 2004, 351(24): 2519-2529
- [4] Bingle L, Singleton V, Bingle C D. The putative ovarian tumour

- marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms[J]. *Oncogene*, 2002, 21(17): 2768-2773
- [5] Kiechhoff 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
- [6] Schummer M L, 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] Colleen D. Hough C A S E, Kathleen R. Cho G J R. Large-Scale Serial Analysis of Gene Expression Reveals Genes Differentially Expressed in Ovarian Cancer1[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(22): 6281-6287
- [8] Galgano M T, Hampton G M, Frierson H F. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues [J]. *Mod Pathol*, 2006, 19: 847-853
- [9] Zhu L, Zhuang H, Wang H, et al. Overexpression of HE4 (human epididymis protein 4) enhances proliferation, invasion and metastasis of ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2000, 7(1): 729-744
- [10] Lu R, Sun X, Xiao R, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) plays a key role in ovarian cancer cell adhesion and motility [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2012, 419(2): 274-280
- [11] Ingegerd H, John R, Martha H, et al. The HE4 (WFDC2) Protein Is a Biomarker for Ovarian Carcinoma1[J]. *Cancer Res*, 2003, 63: 3695-3700
- [12] Xu Y, Zhong R, He J, et al. Modification of cut-off values for HE4, CA125 and the ROMA algorithm for early-stage epithelial ovarian cancer detection: Results from 1021 cases in South China [J]. *Clin Biochem*, 2016, 49: 32-40
- [13] 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[J]. *Onco Targets and Therapy*, 2013, 6: 957-966
- [14] 刘爱群, 邓国平, 邓亚萍, 等. 人附睾蛋白 4 作为卵巢癌生物标志物的初步研究[J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(32): 6335-6337
- Liu Ai-qun, Deng Guo-ping, Deng Ya-ping, et al. A Study on HE4 as a Biomarker in Ovarian Carcinoma [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2012, 12(32): 6335-6337
- [15] Yang Z, Luo Z, Zhao B, et al. Diagnosis and preoperative predictive value of serum HE4 concentrations for optimal debulking in epithelial ovarian cancer[J]. *Oncology Letters*, 2013, 6: 28-34
- [16] Angioli R, Plotti F, Capriglione S, et al. Can the preoperative HE4 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma?[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 128(3): 579-583
- [17] Chudecka-Głaz A M, Cymbaluk-Płoska A A, Menkiszak J L, et al. Serum HE4, CA125, YKL-40, bcl-2, cathepsin-L and prediction optimal debulking surgery, response to chemotherapy in ovarian cancer[J]. *Journal of ovarian research*, 2014, 7: 62-74
- [18] Tang Z, Chang X, Ye X, et al. Usefulness of human epididymis protein 4 in predicting cytoreductive surgical outcomes for advanced ovarian tubal and peritoneal carcinoma [J]. *Chin J Cancer Res*, 2014, 27(3): 309-317
- [19] Angioli R, Capriglione S, Aloisi A, et al. Can HE4 predict platinum response during first-line chemotherapy in ovarian cancer?[J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(7): 7009-7015
- [20] Kalapotharakos G, Asciutto C, Henic E, et al. High preoperative blood levels of HE4 predicts poor prognosis in patients with ovarian cancer[J]. *Journal of Ovarian Research*, 2012, 5: 20
- [21] Paek J, Lee S, Yim G, et al. Prognostic significance of human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer[J]. *Eur j Obstet Gyn R B*, 2011, 158: 338-342
- [22] Chen W, Gao X, Han X, et al. HE4 as a Serum Biomarker for ROMA Prediction and Prognosis of Epithelial Ovarian Cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(1): 101-105
- [23] Steffensen K D, Waldstrøm M, Brandslund I, et al. The Prognostic and Predictive Value of Combined HE4 and CA-125 in Ovarian Cancer Patients[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(9): 1474-1482
- [24] Nassir M, Guan J, Luketina H, et al. The role of HE4 for prediction of recurrence in epithelial ovarian cancer patients—results from the OVCAD study[J]. *Tumor Biol*, 2015
- [25] Anastasi E, Marchei G G, Viggiani V, et al. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer [J]. *Tumor Biol*, 2010, 31(2): 113-119