

[6] Bou G, Cerveró G, Domínguez MA, et al. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance in *A. baumannii* is not due solely to the presence of beta-lactamases[J]. *J Clin Microbiol*, 2000, 38(9):3299-3305.

[7] Donald HM, Scaife W, Amyes SG, et al. Sequence analysis of ARI-1, a novel OXA beta-lactamase, responsible for imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* 6B92[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(1):196-199.

[8] Lu P L, Doumith M, Livermore DM, et al. Diversity of carbapenem resistance mechanisms in *Acinetobacter baumannii* from a Taiwan hospital: spread of plasmid-borne OXA-72 carbapenemase[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(4):641-647.

[9] Limansky AS, Mussi MA, Viale AM. Loss of a 29-kilodalton outer membrane protein in *Acinetobacter baumannii* is associated with imipenem resistance[J]. *J Clin Microbiol*, 2002, 40(12):4776-4778.

[10] Siroy A, Molle V, Lemaitre-Guillier C, et al. Channel formation by CarO, the carbapenem resistance-associated outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(12):4876-4883.

[11] Héritier C, Poirel L, Nordmann P. Cephalosporinase over-expression resulting from insertion of ISAbal in *Acinetobacter baumannii*[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2006, 12(2):123-130.

[12] Li XZ, Zhang L, Nikaido H. Efflux pump-mediated intrinsic drug resistance in *Mycobacterium smegmatis*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(7):2415-2423.

[13] 宋晓萍, 刘萍萍, 孙明娥, 等. 鲍曼不动杆菌耐药性监测与外排泵 *adeB* 基因表达水平检测[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(12):1297-1298.

[14] Li XZ, Nikaido H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria[J]. *Drugs*, 2004, 64(2):159-204.

[15] Magnet S, Courvalin P, Lambert T. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(12):3375-3380.

[16] Marchand I, Damier-Piolle L, Courvalin P, et al. Expression of the

RND-type efflux pump AdeABC in *Acinetobacter baumannii* is regulated by the AdeRS two-component system[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(9):3298-3304.

[17] Damier-Piolle L, Magnet S, Brémon S, et al. AdelJK, a resistance-nodulation-cell division pump effluxing multiple antibiotics in *Acinetobacter baumannii* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(2):557-562.

[18] Rajamohan G, Srinivasan VB, Gebreyes WA. Novel role of *Acinetobacter baumannii* RND efflux transporters in mediating decreased susceptibility to biocides[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(2):228-232.

[19] Coyne S, Courvalin P, Périchon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(3):947-953.

[20] 张晓文, 邵海枫, 王卫萍, 等. 氨基糖苷类药物双圈耐药型鲍曼不动杆菌 16S rRNA 甲基化酶基因研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2011, 36(11):855-858.

[21] 刘振茹, 凌保东. 多重耐药鲍曼不动杆菌 16S rRNA 甲基化酶研究进展[J]. *中国抗生素杂志*, 2011, 36(10):727-732.

[22] Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, et al. Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Lancet*, 2003, 362(9399):1888-1893.

[23] 陈琳, 陈杖榴, 刘健华. 氨基糖苷类药物耐药新机制——16S rRNA 甲基化酶的研究进展[J]. *中国兽医学*, 2006, 36(11):935-939.

[24] Fournier PE, Vallenet D, Barbe V, et al. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*[J]. *PLoS Genet*, 2006, 2(1):e7.

[25] Li XZ, Nikaido H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria: an update[J]. *Drugs*, 2009, 69(12):1555-1623.

[26] 王培升. ICU 鲍氏不动杆菌感染的危险因素及控制对策[J]. *医学信息:下旬刊*, 2011, 24(5):25-26.

[27] 周艳丽. 鲍曼不动杆菌的耐药性分析[J]. *山东医药*, 2011, 51(42):103-104.

[28] 张传来. 重症监护病房鲍曼不动杆菌耐药性及感染相关因素分析[J]. *重庆医学*, 2011, 40(30):3058-3060.

(收稿日期:2012-07-27)

• 综 述 •

## HE4 在妇科恶性肿瘤诊断中的应用

邹霞综述, 陶华林 审校

(泸州医学院附属医院检验科, 四川泸州 646000)

**关键词:** HE4; 妇科恶性肿瘤; 肿瘤标记, 生物学

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.02.022

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2013)02-0176-03

理想的肿瘤标志物灵敏度高、特异度好、操作方便,对早期发现、诊断肿瘤以及判断预后具有重要意义。作为一种新型的肿瘤标志物,人附睾分泌蛋白(HE4)在卵巢癌组织中高表达,癌旁组织、正常组织及良性肿瘤中不同程度低水平表达,正常卵巢组织上皮不表达,是卵巢恶性肿瘤诊断及鉴别诊断的重要指标。本文将就 HE4 的生物学特性及临床应用情况予以综述。

### 1 HE4 的生物学特性

#### 1.1 HE4 的分子生物学特点 HE4 又称核心表位蛋白

(WFDC2),是一种由乳清酸性蛋白(WFDC)基因编码的相对分子质量为  $13 \times 10^3$  的分泌性糖蛋白。HE4 的蛋白质结构中含有 4 个二硫键核心区域及两个由 8 个半胱氨酸组成的高度保守的 WAP 结构域。该基因位于染色体 20q12~13.1,全长 12 kb 左右,包括 5 个外显子和 4 个内含子,存在多种剪切方式,编码分泌的小分子蛋白与蛋白酶抑制剂 SLPI 及 elafin 位于同一基因位点,与细胞外蛋白酶有很高的同源性<sup>[1-3]</sup>。Kirchhoff 等<sup>[1]</sup>最早在人的附睾上皮远端分离出 HE4 基因的

cDNA, 推测 HE4 是一种与精子成熟有关的蛋白酶抑制剂<sup>[2]</sup>。之后相关研究表明 HE4 可能与宿主自然免疫有关<sup>[4]</sup>。

**1.2 HE4 在组织中的表达** HE4 基因主要在女性生殖道, 附睾及输精管上皮表达, 在近段气管上皮、尤其是支气管也有较高表达, 肺、前列腺、垂体、肾小管上皮, 唾液腺低度表达, 正常卵巢组织上皮则不表达 HE4<sup>[4-6]</sup>。比较正常组织与恶性肿瘤组织中 HE4 的分布情况, 结果发现它在卵巢浆液性癌组织表达最高, 肺腺癌、乳腺癌、膀胱移行细胞癌、胰腺癌、肾癌及恶性间皮瘤中度表达, 在结肠癌、肺鳞癌、肝癌、胃癌及前列腺癌中则多为低水平表达<sup>[6-8]</sup>。这提示 HE4 有可能成为提高卵巢恶性肿瘤诊断敏感度的新标志物。

**1.3 HE4 测定影响因素** Lowe 等<sup>[9]</sup>对影响绝经后卵巢癌高危妇女血清中 CA125、间皮素和 HE4 分泌的各种因素分析研究, 发现 HE4 在老年女性和月经初潮晚的绝经期后女性中水平升高。其他因素如抽血时间、抽烟量、摄入咖啡量、乳腺癌家族史等虽然会影响 CA125、间皮素和 HE4 的测定, 但还不足以改变临床诊断结果<sup>[10]</sup>。

## 2 HE4 在妇科盆腔肿瘤诊断中的应用

### 2.1 HE4 与卵巢癌

**2.1.1 HE4 用于诊断及鉴别诊断卵巢癌** 目前诊断卵巢癌应用最广泛的肿瘤标志物是 CA125。CA125 灵敏度高, 但特异度差, 早期 (I ~ II 期) 卵巢癌患者血清中只有 40% ~ 50% 升高, 且在许多良性疾病如子宫内膜异位症、炎症中也升高, 因此寻找更有效的血清标志物联合早期诊断卵巢癌成为一大研究热点。

HE4 在卵巢癌组织高度表达, 正常卵巢组织不表达, 是一个潜在的卵巢癌标志物<sup>[11]</sup>。通过检测 HE4 可筛查出健康人群中 100% 的浆液性肿瘤, 89% 的子宫内膜肿瘤, 43% 的透明细胞瘤, 22% 的黏液性癌<sup>[12-13]</sup>。Hellström 等<sup>[7]</sup>通过 ELISA 测定恶性肿瘤中的 HE4 和 CA125, 两者具有相似的灵敏度, 但 HE4 的特异度更高。CA125 单独检测卵巢癌有限制性, Moore 等<sup>[14]</sup>研究表明, 就单一标志物而言, HE4 诊断卵巢癌的灵敏度高达 72.9%, 特异度高达 95%, 就联合标志物而言, CA125 和 HE4 联合检测的灵敏度高达 76.4%, 特异度 95%, 在此基础上在联合其他标志物检测不能增加其敏感度。Dong 等<sup>[15]</sup>研究发现单独应用 HE4 诊断卵巢癌的特异度高于 CA125, 以 150 pmol/L 为界值诊断恶性肿瘤能获得更高的准确度, 而以 86 pmol/L 为界值有利于卵巢癌的筛查。Chang 等<sup>[16]</sup>也指出 HE4 联合 CA125 诊断卵巢癌比单独应用 CA125 特异度高。可见 HE4 较 CA125 在诊断卵巢癌方面有更高的特异度, 两者联合检测能提高卵巢癌诊断的敏感度, 具有良好的应用前景。

**2.1.2 HE4 评价盆腔肿块患者中卵巢恶性肿瘤危险分级 (ROMA) 是 Moore 等<sup>[17]</sup>经过一系列研究, 构建的利用联合标记 HE4, CA125 对上皮性卵巢癌 (EOC) 患者危险性进行评估的方法, 结合患者的绝经情况及血清中 HE4 和 CA125 浓度可以得出 ROMA 并进行分级。研究显示在特异度为 75% 时, ROMA 和 RMI 鉴别卵巢良性疾病与 EOC 的灵敏度分别为 94.3% 和 84.6%; 在鉴别卵巢良性疾病与 I、II 期卵巢癌方面, ROMA 的灵敏度为 85.3%, 而 RMI 仅为 64.7%。可见利用 ROMA 评分系统评估盆腔肿块患者卵巢癌的危险性并进行分级是可行的。也有学者认为 ROMA 对绝经后患者的 EOC 有很好的诊断性能, 但对绝经前患者作用不明显, 且比单独检测 HE4, CA125 没有显示更好的诊断性能<sup>[18-19]</sup>。如果不考虑绝经状态, ROMA 与 HE4 联合检测较 HE4 单独检测效**

果更好。

**2.1.3 HE4 在卵巢癌疗效诊断与复发监测中的作用** HE4 联合 CA125 检测不仅有助于良恶性肿瘤的鉴别诊断, 也是评估术后治疗效果及有无复发的重要指标。卵巢癌术后患者的 HE4 水平较术前明显下降<sup>[20]</sup>, 而复发性卵巢癌患者血清 HE4 水平升高较 CA125 升高早 5 ~ 8 个月<sup>[21]</sup>, 监测患者血清 HE4 水平为临床诊断, 预后判断提供更多证据。

**2.2 HE4 与子宫内膜癌** Moore 等<sup>[17]</sup>总结了多种肿瘤标志物对诊断子宫内膜癌的影响, HE4 在子宫内膜癌各期表达均升高, 各期之间无显著性差异, 且在早期诊断子宫内膜癌方面要优于 CA125、CA72-4、SMRP 等其他肿瘤标志物。Li 等<sup>[22]</sup>的研究数据也表明 HE4 在区分良恶性肿瘤方面比 CA125 更有优势, 而且是迄今为止所有被测肿瘤标志物中与子宫内膜癌相关性最强的一种。国内对于 HE4 作为子宫内膜癌肿瘤标志物的研究才刚刚起步, 马荣等<sup>[23]</sup>分别用 ELISA 法和化学发光法比较子宫内膜癌组和健康组血清 HE4 及 CA125 水平, 结果证明血清 HE4 在早期子宫内膜癌患者与健康者之间差异显著, 而 CA125 无明显差异, 并且 HE4 对子宫内膜浆液性乳头状腺癌的敏感度高于子宫内膜样腺癌。

**2.3 HE4 与妇科良性病变** Huhtinen 等<sup>[24]</sup>研究发现, CA125 在所有类型的子宫内膜异位症中均升高; 而 HE4 在非卵巢性子宫内膜异位症中升高, 在卵巢性子宫内膜异位症中下降。应用 HE4 联合 CA125 检测鉴别卵巢癌及卵巢子宫内膜异位症的准确度最高可达到 94.0%, 灵敏度为 78.6%。HE4 及 CA125 联合检测还可用于监测子宫内膜异位症的恶变倾向。张海荣等<sup>[25]</sup>通过比较子宫腺肌组和子宫肌瘤组的血清 HE4 水平证明 HE4 对鉴别子宫腺肌及子宫肌瘤有一定参考价值。

**2.4 HE4 的分子作用机制** 既往研究提示 HE4 基因可能是一个卵巢癌相关基因, 其产物可能作为临床诊断卵巢癌的一个分子指标<sup>[7]</sup>, 但是 HE4 在肿瘤组织中高表达的转录机制至今仍不清楚。赵莹瑁等<sup>[26]</sup>借助于生物信息学和蛋白-DNA 间的相互作用, 对人 HE4 基因启动子区开展系统分析。实验中确定的 HE4 最小启动子的关键顺式作用元件 W45(-71/-48) 片段经生物信息学分析存在 2 个串联的 Egr-1 结合位点, 而转录因子 Sp1 可以通过与其结合上调启动子的活性, 且上调作用随 Sp1 共转染量的加大而增强。转录因子 Egr-1 和 Sp1 都属于锌指蛋白家族, 有些研究者发现一些情况下 Egr-1 和 Sp1 的识别位点可以重叠, 而且 Egr-1 可以通过取代 Sp1 的方式调节某些启动子的活性<sup>[27-28]</sup>。因此, Sp1 对在卵巢癌组织中高表达的 HE4 基因的启动子活性的调节也有可能受到目前未知的卵巢癌组织特异性转录因子的影响, 从而实现该基因表达的组织特异性。

## 3 小结

综上所述, 作为一种新型的肿瘤标志物, HE4 在卵巢恶性肿瘤组织中的特异性高表达正受到越来越多的关注。HE4 在妇科盆腔肿块诊断, 尤其是卵巢癌的诊断、鉴别诊断、疗效评估与复发监测中所起的作用正被不断发现。但是有关 HE4 蛋白的生物学功能、其在肿瘤组织中的作用机制以及影响因素等研究都还处于早期阶段。随着更多的研究及临床诊疗实践的开展, HE4 在妇科恶性肿瘤的诊断、治疗、预后及复发监测方面的作用将得到进一步证实, 并为临床诊治带来更广阔的前景。

## 参考文献

- [1] Kirchoff C, Habben I, Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extra-

cellular proteinase inhibitors[J]. Biol Reprod, 1991, 45(2): 350-357.

[2] Kirchoff C. Molecular Characterization of epididymal proteins[J]. Rev Reprod, 1998, 3(2): 86-95.

[3] Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumor 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.

[4] Bingle L, Cross SS, High AS, et al. WFDC2 (HE4): a potential role in the innate immunity of the oral cavity and respiratory tract and the development of adenocarcinomas of the lung[J]. Respir Res, 2006, 7(1): 61.

[5] Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas [J]. Cancer Res, 2005, 65(6): 2162-2169.

[6] Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues [J]. Mod Pathol, 2006, 19(6): 847-853.

[7] Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4(WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma[J]. Cancer Res, 2003, 63(13): 3695-3700.

[8] Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y, et al. Proteins with whey-acidic-protein motifs and cancer[J]. Lancet Oncol, 2006, 7(2): 167-174.

[9] Lowe KA, Shah C, Wallace E, et al. Effects of personal characteristics on serum CA125, mesothelin, and HE4 levels in healthy postmenopausal women at high-risk for ovarian cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(9): 2480-2487.

[10] Pepe MS, Janes H, Longton G, et al. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker[J]. Am J Epidemiol, 2004, 159(9): 882-890.

[11] Schummer M, Ng WV, Bumgarner RE, 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.

[12] Köbel M, Kalloger SE, Boyd N, et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies[J]. PLoS Med, 2008, 5(12): e232.

[13] Lu KH, Patterson AP, Wang L, et al. Selection of potential markers for epithelial ovarian cancer with gene expression arrays and recursive descent partition analysis[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(10): 3291-3300.

[14] Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2008, 108(2): 402-408.

[15] Dong L, Chang XH, Ye X, et al. The values of serum human epididymis secretory protein 4 and CA(125) assay in the diagnosis of ovarian malignancy[J]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2008, 43(12): 931-936.

[16] Chang X, Ye X, Dong L, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) as a serum tumor biomarker in patients with ovarian carcinoma [J]. Int J Gynecol Cancer, 2011, 21(5): 852-858.

[17] Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass[J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 203(3): 1-6.

[18] Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(3): 521-525.

[19] Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm[J]. Br J Cancer, 2011, 104(5): 863-870.

[20] 王术艺, 谢永红, 张杰, 等. HE4 和 CA125 联合检测在卵巢癌手术前后临床价值评价[J]. 河北医药, 2009, 31(5): 564-565.

[21] Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, et al. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer[J]. Tumour Biol, 2010, 31(2): 113-119.

[22] Li J, Dowdy S, Tipton T, et al. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2009, 9(6): 555-566.

[23] 马荣, 耿晓星, 唐丽萍, 等. 人附睾分泌蛋白 4 检测对子宫内膜癌的诊断及预后的意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(9): 790-793.

[24] Huhtinen K, Suvitte P, Hiissa J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts[J]. Br J Cancer, 2009, 100(8): 1315-1319.

[25] 张海荣, 高荣凯, 冀立娟, 等. 子宫腺肌症和子宫肌瘤患者血清 HE4 测定的意义[J]. 人民军医, 2009, 52(2): 102.

[26] 赵莹璐, 杨剑峰, 朱景德. 人卵巢癌相关候选基因 HE4 (WFDC2) 的转录调控主要由 Sp1 与位于 -71 和 -48 的 Egr-1 位点结合所介导[J]. 肿瘤, 2004, 24(6): 517-525.

[27] Khachigian LM, Lindner V, Williams AJ, et al. Egr-1-induced endothelial gene expression: a common theme in vascular injury[J]. Science, 1996, 271(5254): 1427-1431.

[28] Silverman ES, Collins T. Pathways of Egr-1-mediated gene transcription in vascular biology[J]. Am J Pathol, 1999, 154(3): 665-670.

(收稿日期: 2012-07-31)

• 综 述 •

## 纳米硒的临床研究进展

邓修元<sup>1</sup>, 刘毅敏<sup>2</sup>综述, 赵先英<sup>2△</sup>审核

(第三军医大学: 1. 学员旅 1 队; 2. 药学院化学教研室, 重庆 400038)

关键词: 纳米硒; 抗肿瘤; 低毒性

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 02. 023

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)02-0178-03

硒是人体必需的微量元素之一, 但硒在最佳浓度和致毒浓度之间的安全限度非常狭窄, 开发低毒、高效的硒源一直是硒

营养研究的重点。1997 年张劲松创造性地将纳米技术应用于零价单质硒制成了纳米硒 (Nano-Se)<sup>[1]</sup>, 从而开辟了 Nano-Se