

- turnover and membrane charge genes in hVISA and VISA strains [J]. PLoS One, 2012, 7(1): e29573.
- [9] Neoh HM, Cui L, Yuzawa H, et al. Mutated response regulator graR is responsible for phenotypic conversion of *Staphylococcus aureus* from heterogeneous vancomycin-intermediate resistance to vancomycin-intermediate resistance [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(1): 45-53.
- [10] Howden BP, Davies JK, Johnson PD, et al. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications [J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(1): 99-139.
- [11] Howden BP, McEvoy CR, Allen DL, et al. Evolution of multidrug resistance during *Staphylococcus aureus* infection involves mutation of the essential two component regulator WalKR [J]. PLoS Pathog, 2011, 7(11): e1002359.
- [12] Delaune A, Poupel O, Mallet A, et al. Peptidoglycan crosslinking relaxation plays an important role in *Staphylococcus aureus* WalKR-dependent cell viability [J]. PLoS One, 2011, 6(2): e17054.
- [13] Dubrac S, Boneca IG, Poupel O, et al. New insights into the WalK/WalR (YycG/YycF) essential signal transduction pathway reveal a major role in controlling cell wall metabolism and biofilm formation in *Staphylococcus aureus* [J]. J Bacteriol, 2007, 189(22): 8257-8269.
- [14] Falord M, Mäder U, Hiron A, et al. Investigation of the *staphylococcus aureus* GraSR regulon reveals novel links to virulence, stress response and cell wall signal transduction pathways [J]. PLoS One, 2011, 6(7): e21323.
- [15] Tsuji BT, Rybak MJ, Lau KL, et al. Evaluation of accessory gene regulator (agr) group and function in the proclivity towards vancomycin intermediate resistance in *Staphylococcus aureus* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(3): 1089-1091.
- [16] Beenken KE, Mrak LN, Griffin LM, et al. Epistatic relationships between sarA and agr in *Staphylococcus aureus* biofilm formation [J]. PLoS One, 2010, 5(5): e10790.
- [17] Park C, Shin NY, Byun JH, et al. Downregulation of RNA III in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* strains regardless of the presence of agr mutation [J]. J Med Microbiol, 2012, 61(Pt 3): 345-352.
- [18] Mrak LN, Zielinska AK, Beenken KE, et al. saeRS and sarA act synergistically to repress protease production and promote biofilm formation in *staphylococcus aureus* [J]. PLoS One, 2012, 7(6): e38453.
- [19] Deng X, Sun F, Ji Q, et al. Expression of multidrug resistance efflux pump gene norA is Iron responsive in *Staphylococcus aureus* [J]. J Bacteriol, 2012, 194(7): 1753-1762.
- [20] Wu Y, Wang J, Xu T, et al. The two-component signal transduction system ArlRS regulates *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation in an ica-dependent manner [J]. PLoS One, 2012, 7(7): e40041.
- [21] Memmi G, Nair DR, Cheung A. Role of ArlRS in autolysis in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains [J]. J Bacteriol, 2012, 194(4): 759-767.
- [22] Pragman AA, Ji Y, Schlievert PM. Repression of *staphylococcus aureus* SrrAB using inducible antisense srrA alters growth and virulence factor transcript levels [J]. Biochemistry, 2007, 46(1): 314-321.
- [23] Somerville GA, Proctor RA. At the crossroads of bacterial metabolism and virulence factor synthesis in *Staphylococci* [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2009, 73(2): 233-248.
- [24] Patton TG, Yang SJ, Bayles KW. The role of proton motive force in expression of the *Staphylococcus aureus* Cid and lrg operons [J]. Mol Microbiol, 2006, 59(5): 1395-1404.

(收稿日期:2013-09-24)

## · 综述 ·

# 新型肿瘤标志物:人附睾蛋白 4

陈小燕 综述, 韩光辉 审校

(临沂市妇幼保健院, 山东临沂 276000)

**关键词:**肿瘤标志物; 人附睾蛋白 4; 综述**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2014.04.031**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2014)04-0454-04

人附睾蛋白 4(HE4)是近年来发现的一个肿瘤标志物。在卵巢癌、子宫内膜癌、肺癌、前列腺癌、泌尿系统移行细胞癌等的诊断与治疗方面对其有较多研究,尤其是它在卵巢癌的诊断中日益受到重视<sup>[1]</sup>。现对 HE4 的结构、表达、功能,以及在癌症诊断、监测等方面的研究进展作一综述。

### 1 HE4 的生物学特性和在组织中的表达

HE4 基因最早在附睾远端上皮细胞中发现,该基因位于染色体 20q12~13.1 上,全长约 11 780 kb,包含 4 个内含子和 5 个外显子,其编码的蛋白由 124 个氨基酸组成。它在精子的成熟过程中起关键作用。HE4 蛋白是由 WFDC2 基因编码的蛋白,由两个乳清酸性蛋白域和一个“4,2-二硫化中心”组成,是具有保护性免疫作用的蛋白酶抑制剂家族中的一员。该蛋

白是一个相对分子质量较小的、酸性的、半胱氨酸含量丰富的分泌型蛋白。它以三聚体的方式分泌,是一种跨界的蛋白酶抑制剂,能抑制丝氨酸蛋白酶、天门冬氨酸蛋白酶和半胱氨酸蛋白酶等。作为蛋白酶抑制剂,其二硫化核心起着关键作用。HE4 是一个糖基化的蛋白,能在较大的 pH 和温度范围内保持结构和活性的稳定。

HE4 蛋白可表达于正常组织,并非肿瘤特异性蛋白。通过基因芯片分析,在正常组织中,呼吸道和唾液腺的上皮细胞中 HE4 呈现高表达;表达量相对少一些的组织有肺、前列腺、垂体、甲状腺和肾。在成人肿瘤组织中,以卵巢浆液性癌组织中 HE4 表达最高。此外,在肺腺癌、乳腺腺癌、移行细胞癌、胰腺癌的组织中也有中度或高度的阳性表达<sup>[2]</sup>。有学者通过

cDNA 微阵列、反转录聚合酶链反应和 Northern 印迹杂交等方法分析了不同来源的卵巢癌及癌旁组织中的 HE4 基因表达水平,发现其 mRNA 在卵巢癌组织高表达,但在癌旁组织中不表达<sup>[3]</sup>。有研究证实,HE4 在正常的卵巢上皮细胞中不表达,但在卵巢浆液性癌及卵巢子宫内膜样癌细胞中高表达<sup>[4]</sup>。这些研究为 HE4 应用于卵巢癌的诊断提供了理论依据。随后有学者应用基因表达大规模序列分析法证实了上述研究结果<sup>[5]</sup>。

HE4 作为一种蛋白酶抑制剂,在正常组织的免疫系统中发挥着重要作用,但这一方面的研究还较少。在肿瘤组织中 HE4 可能在卵巢癌的上皮细胞宿主防御系统中发挥重要作用。Gao 等<sup>[6]</sup>研究发现,HE4 的表达诱发了明显的细胞凋亡,显示其在调节细胞增殖中的关键作用,同时在 ES-2、SKOV-3 和 T29 细胞系的体外生长中表现出抑制作用。将 HE4 基因转入癌细胞后,发现 HE4 能抑制细胞转移和活体内移植瘤形成。

## 2 HE4 在卵巢癌诊断中的作用

卵巢癌是最常见的女性生殖器官恶性肿瘤之一,严重威胁妇女生命和健康。卵巢癌的发病率呈逐年上升趋势,其病死率居妇科肿瘤之首。研究表明,HE4 在卵巢癌组织中高表达,而在癌旁组织、正常组织及良性肿瘤中水平低,单独检测 HE4 或联合 CA125 检测较 CA125 单独检测更有助于卵巢恶性肿瘤的早期诊断、监测及疗效评估<sup>[7]</sup>。Chang 等<sup>[8]</sup>研究认为,检测血清中 HE4,运用 ROC 曲线对盆腔肿块进行鉴别,以 102.6 pmol/L 为诊断临界值进行判断可使特异度达到 95%;以 150.2 pmol/L 为诊断临界值进行判断可使特异度达到 98%。对 CA125 而言,以 127.2 U/mL 为诊断临界值可使诊断卵巢癌的特异度达到 95%,灵敏度达到 54%。如果以 325.5 U/mL 为诊断临界值可使诊断卵巢癌的特异度达到 98%,敏感度达到 28%。如果联合检测 HE4 和 CA125,则能使特异度为 95% 时灵敏度达 78%;特异度为 98% 时,灵敏度达 68%。联合检测比单独检测任一项都能获得更高的灵敏度和更好的特异度。这一研究结果与对国外人群的研究结果大体一致。

Lin 等<sup>[9]</sup>通过 Meta 分析发现,在鉴别妇科良性疾病与卵巢癌时,HE4 的混合灵敏度可达到 74%,混合特异度可达到 87%,阳性似然比达到 8.04,阴性似然比为 0.27,如果与 CA125 联合,灵敏度高于单独检测 HE4,但会使特异度下降。

## 4 HE4 在评估卵巢恶性肿瘤危险性中的应用

血清 CA125 水平结合恶性肿瘤风险指标、盆腔超声波及绝经情况是目前用于盆腔恶性肿瘤预测的常用方法,对临床治疗有一定的指导意义,但易受临床医师的经验等主观因素影响而导致诊疗的差别<sup>[10]</sup>。血清肿瘤标志物是一个内在的客观指标,用其进行评估,可减少医师判断的主观性及影像资料等方面差异,便于达到一致的诊断<sup>[11]</sup>。HE4 联合 CA125 可很好地对盆腔包块患者发生患卵巢恶性肿瘤的危险性进行分级。Moore 等<sup>[12]</sup>进行了一系列相关研究,构建了利用 HE4、CA125 联合检测结合患者的绝经状态对上皮性卵巢癌的危险性进行评估的方法。结合患者的绝经状态,HE4 和 CA125 的血清浓度值计算出每位妇女的卵巢恶性肿瘤风险模型(ROMA)值并进行分级。

利用 ROMA 指数对卵巢癌 I ~ IV 期的患者进行分级,其中 83.3% 的卵巢癌患者被分入高风险组;75.6% 的非卵巢癌患者被分入低风险组;阳性预测值为 64.9%,阴性预测值为 90%。Meta 分析显示,在皮型卵巢癌的预测中,ROMA 的灵敏度高于单独检测 HE4,而 HE4 的特异度却高于 ROMA<sup>[13]</sup>。虽然,最近一些研究对 ROMA 指数的预测价值提出疑问,但

HE4 单独或联合 CA125 检测却在临幊上开始大量应用<sup>[14]</sup>。

## 5 HE4 在上皮细胞型卵巢癌治疗和复发监测中的作用

由于在上皮细胞型卵巢癌患者体内 HE4 浓度增高并随着有效的治疗而出现浓度下降,因此也可以用来对卵巢癌的治疗和复发进行监测。Hynnninen 等<sup>[15]</sup>研究发现血清 HE4 浓度变化与上皮细胞型卵巢癌初次化疗后的影像学反应与临床反应变化一致。在新辅助化疗组,HE4 浓度变化与影像学改变的一致性优于 CA125。研究指出,如果单独检测 HE4 预测上皮细胞型卵巢癌的复发,在特异度为 100% 的情况下,以 70 pmol/L 为诊断临界值灵敏度为 73.5%;以 150 pmol/L 为诊断临界值其灵敏度为 26.5%。如果联合检测 HE4 与 CA125,在特异性为 100% 的情况下,以 70 pmol/L 为诊断临界值其灵敏度可达 76.5%。联合这二项检测较之单独检测任何一项都能提高灵敏度。

## 6 HE4 在卵巢恶性肿瘤与卵巢性子宫内膜异位症鉴别诊断中的价值

卵巢子宫内膜异位症与卵巢子宫内膜样癌和透明细胞癌有相似的病理生理基础,可增加女性患卵巢癌的概率。40% 的子宫内膜样卵巢癌和 50% 的透明细胞卵巢癌与子宫内膜异位有关。目前,阴道超声检查是卵巢子宫内膜异位症的主要辅助诊断方法。虽然阴道超声检查对诊断有一定价值,但通常需要经过腹腔镜验证才能确诊,而且在诊断腹膜种植、粘连及指导该病分级中的意义不大。联合检测 HE4 与 CA125 可有效的对卵巢癌和卵巢子宫内膜异位症患者与健康人群进行鉴别。对 129 例子宫内膜异位症(其中 69 例为卵巢子宫内膜异位症)患者血清 HE4 和 CA125 浓度进行定量对比,并用人全基因组芯片对各类组织标本中编码 HE4、CA125 基因(WFDC2 和 MUC16)的表达进行统计分析,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却下降。由此可见,HE4 与 CA125 联合检测不仅能提高卵巢癌和卵巢子宫内膜异位症患者与健康人群鉴别的准确性,而且可用于监测子宫内膜异位症的恶变倾向。研究指出,对于超声显示有盆腔包块的患者,行 HE4 联合 CA125 检测,当 HE4 和 CA125 水平均升高时,提示卵巢癌的可能性大;当 HE4 水平升高但 CA125 水平不高时,提示卵巢癌或其他类型肿瘤可能性大;当血清 HE4 水平正常,而 CA125 水平升高时,提示卵巢性子宫内膜异位症囊肿可能性大;当 HE4 和 CA125 均在正常范围时,提示卵巢非子宫内膜异位症良性肿瘤可能性大。

## 7 HE4 对子宫内膜癌的诊断与手术的指导作用

子宫内膜癌是最常见的女性生殖系统肿瘤之一。手术是子宫内膜癌最主要的治疗方法,对于早期患者,手术目的为准确判断病变范围及预后情况,切除病变的子宫和可能存在的转移病灶,决定术后辅助治疗的选择。HE4 可以作为术前评估的工具来帮助医师决定是否需要进行淋巴结清扫。HE4 可以作为子宫内膜癌术前评估与预后监测的新工具。Angioli 等<sup>[16]</sup>研究发现,在诊断子宫内膜癌时,在特异度为 100% 的情况下,以 70 pmol/L 为诊断临界值,HE4 的灵敏度可达到 59.4%;以 150 pmol/L 为诊断临界值时,灵敏度可达到 35.6%。而 CA125 以 35 U/mL 为诊断临界值时,特异度只达到 62.14%。而联合检测 HE4 和 CA125,在特异性 100% 的情况下,如果以 70 pmol/L 为诊断临界值,灵敏度可达到 60.4%;以 150 pmol/L 为诊断临界值时,灵敏度可达到 34.6%。因此,HE4 以 70 pmol/L 为诊断临界值时可以获得最好的灵敏度与特异性。

Moore 等<sup>[17]</sup>的研究认为,对于评估子宫内膜癌的肌层浸润深度,HE4 是一个敏感的标志物。如果以 70 pmol/L 为诊断临界值来区分小于 50% 肌层浸润和大于或等于 50% 肌层浸润的子宫内膜癌,具有 94% 的灵敏度和 97% 的阴性预测值。如果以 70 pmol/L 为诊断临界值来区分 I A 阶段和所有更高阶段的子宫内膜癌,其具有 82% 的灵敏度和 82% 的阴性预测值。也就是说,以 70 pmol/L 为界可以鉴别出约 95% 的需要进行手术分期的患者和约 95% 不需要进行手术分期的患者。这对于妇科肿瘤医生的手术决定有很大的指导意义。相比较而言,HE4 比 CA125 有更好的指导意义。有的学者研究指出,如果以 CA125 浓度为 20 U/mL 来确定子宫内膜癌是否需要手术分期时,灵敏度仅为 70%,特异度为 85%<sup>[18]</sup>。

## 8 HE4 在泌尿系统移行细胞癌的诊断中的作用

HE4 基因在移行细胞癌组织中有中度或高度的表达,因此 HE4 在泌尿系统移行细胞癌的诊断与鉴别诊断中的价值也受到了关注。泌尿系统移行细胞癌患者的血清 HE4 浓度显著高于患有泌尿系统良性疾病组和健康对照组。浅表性膀胱移行细胞癌与良性泌尿生殖系统疾病组和健康对照组的 HE4 相比,差异有统计学意义。只有 1 例肿瘤患者的 HE4 浓度显著低于有多个肿瘤的患者。而良性泌尿生殖系统疾病组与健康对照组的 HE4 水平则无明显差异。Zhu 等<sup>[19]</sup>研究发现,以 HE4 浓度为 45.7 pmol/L 为诊断临界值诊断泌尿系统移行细胞癌时,其灵敏度为 67.6%,特异度为 88.3%。同时他们也发现,泌尿系统移行细胞癌患者术后 HE4 水平明显下降,与术前相比具有明显差异,但移行细胞癌的各个临床分期之间的 HE4 水平无明显差异。HE4 水平与是否有淋巴结转移,是否复发以及肿瘤的定位也无明显关系。对泌尿系统移行细胞癌的诊断和治疗监测的价值方面的研究还较少,还需要进行更多的研究来进行验证。

## 9 HE4 在肺癌的诊断中的作用

HE4 在健康人群的呼吸道和肺部都有表达,在肺癌中也有中到高度的表达。Iwahori 等<sup>[20]</sup>检测了 49 例肺癌患者和 18 例卵巢癌患者的 HE4 水平,他们发现血清 HE4 水平在小细胞性肺癌、非小细胞性肺癌患者中都显著高于健康对照组。如果以 6.56 ng/mL ELISA 法为诊断临界值对肺癌患者与健康对照组患者进行区分,其灵敏度为 89.8%,特异度为 100%。在其所研究的人群中,HE4 升高见于 90%(36/40) 的非小细胞性肺癌患者和 88.9%(8/9) 的小细胞性肺癌患者,而且较高的 HE4 水平(大于 15 ng/mL)与化疗后肺癌患者的生存率呈显著负相关。这预示了 HE4 在肺癌诊断与预后方面良好作用。Elsammak 等<sup>[21]</sup>检测了 22 例胸腔漏出液,32 例非恶性渗出液与 34 例恶性胸腔积液患者的血与胸腔积液中的 HE4,发现恶性胸腔积液患者血与胸腔积液中的 HE4 水平显著高于漏出液与非恶性渗出液患者的水平。如果以 1 675 pmol/L 为诊断临界值预测是否为恶性胸腔积液,其灵敏度为 85.3%,特异度为 90.7%。这预示着 HE4 作为一个肿瘤标志物在鉴别良恶性胸腔积液中的价值。血清 HE4 水平与肺部腺癌的转归密切相关,而且与患者的年龄、淋巴结状况和癌胚抗原水平显著相关<sup>[22]</sup>。有研究指出,吸烟者较不吸烟者 HE4 高约 29%。因为随着吸烟量的增加,肺癌的发病率也上升,HE4 的检测能否用于具有高危因素的人群的肺癌筛查也值得进行关注与研究。

## 10 HE4 的生物学变异

随着研究的深入与 HE4 在临床诊疗活动中的应用的增加,HE4 在人体内的生物学变异也应受到重视。HE4 与年龄、性别、怀孕和月经状况及基础疾病之间的关系研究也在逐渐的

深入进行中。

在健康个体中,HE4 的含量随着年龄的增长而升高。Urban 等<sup>[23]</sup>研究发现,与 20 岁年龄组相比,30 岁年龄组高约 2%,40 岁年龄组高约 9%,50 岁年龄组高约 20%,60 岁年龄组高约 37%,70 岁年龄组高约 63%,80 岁年龄组高约 101%。而与 HE4 相反的是,CA125 的水平在大于 55 岁的女性中出现下降。由于年龄因素对 HE4 影响显著,最好能分年龄段设置诊断临界值。对同一患者进行连续监测 HE4 和 CA125 可以降低年龄因素对 HE4 与 CA125 应用的影响,但这一理论对 ROMA 来说却不适用。

血清肌酐浓度与 HE4 浓度呈正相关。如果以肌酐浓度 50 μmol/L 的 HE4 浓度作为对照,肌酐浓度在 60 μmol/L 时,HE4 升高约 6%;肌酐浓度在 70 μmol/L 时,HE4 升高约 12%;肌酐浓度在 80 μmol/L 时,HE4 升高约 17%;肌酐浓度在 90 μmol/L 时,HE4 升高约 22%;肌酐浓度在 100 μmol/L 时,HE4 升高约 27%。Nagy 等<sup>[24]</sup>等研究发现,HE4 的血清浓度随着肾小球率过滤的降低而升高,而且这一现象在绝经前女性中更为明显。因此 HE4 在患有肾脏疾病的女性中的应用需要谨慎对待。

健康女性绝经前与绝经后女性的 HE4 浓度有显著差异。研究发现,在其所研究的 1 101 例健康女性中,绝经前女性的 HE4 均值为 46.6 pmol/L,绝经后女性的 HE4 均值为 57.6 pmol/L。HE4 在怀孕女性体内的含量明显低于同年龄组非孕女性,具有显著差异性。有意思的是怀孕期间女性体内 HE4 含量下降,绝经后 HE4 逐渐上升,而不孕或少孕的女性患卵巢癌的概率增高,这之间的关系可能提示 HE4 的分泌受体内某种激素的调节,卵巢癌的发病可能与激素水平失调有关。

健康人体内 HE4 的浓度的性别差异并不大。这也证明虽然 HE4 是一种人附睾蛋白,并被认为是卵巢癌的标志物,但在健康个体中,生殖器官并不是 HE4 的唯一来源。

综上所述,虽然目前 HE4 在卵巢癌及其他癌症中发病机制的研究尚处于早期阶段。HE4 可能成为卵巢癌的肿瘤标志物的一个新的方向,在卵巢癌的鉴别、早期诊断、治疗、预后及监测复发等方面发挥较好的作用。同时它在卵巢癌高危人群进行筛查的必要性也日益受到重视。作为一个新的肿瘤标志物,其在子宫内膜癌、泌尿系统移行细胞癌等方面的作用也受到研究者的关注。HE4 在体内细胞凋亡与抑制肿瘤细胞增殖方面发挥的调节作用,使其在癌症治疗方面的研究逐渐兴起。随着更多的研究及临床诊疗活动中的实践,HE4 的应用将会得到进一步的证实与拓宽。

## 参考文献

- [1] Schummer M, Ng WV, et al. Comparative hybridization of an array of 21,500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas[J]. Gene, 2009, 428(2): 375-385.
- [2] Kirchhoff 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, 2008, 54(2): 350-357.
- [3] Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins [J]. Rev Reprod, 2008, 13(1): 86-95.
- [4] Ranganathan S, Simpson KJ, Shaw DC, et al. The whey acidic protein family: a new signature motif and three-dimensional structure by comparative modeling[J]. J Mol Graph Model, 1999, 17(2): 106-113, 134-136.
- [5] Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF. Comprehensive analysis

- of HE4 expression in normal and malignant human tissues[J]. Modern Path, 2006, 19(7): 847-853.
- [6] Gao L, Cheng HY, Dong L, et al. The role of HE4 in ovarian cancer: inhibiting tumor cell proliferation and metastasis[J]. J Int Med Res, 2011, 39(5): 1645-1660.
- [7] Jemal A, Clegg LX, Ward E, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival[J]. Cancer, 2008, 104(2): 322-327.
- [8] Chang X, Ye X, Dong L, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) as a serum tumor biomarker in patients with ovarian carcinoma [J]. Inter J Gynecol Cancer, 2011, 21(7): 852-858.
- [9] Lin J, Qin J, Sangvatanakul V. Human epididymis protein 4 for differential diagnosis between benign gynecologic disease and ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 167(1): 81-85.
- [10] Huhtinen K, Suvitie P, Hiiusa J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts[J]. Br J Cancer, 2009, 100(8): 1315-1319.
- [11] 刘亚南, 叶雪, 程洪艳, 等. 人附睾分泌蛋白 4 联合 CA125 在卵巢恶性肿瘤与子宫内膜异位症鉴别诊断中的价值[J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45(5): 363-366.
- [12] Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(1): 40-46.
- [13] Li F, Tie R, Chang K, et al. Does risk for ovarian malignancy algorithm excel human epididymis protein 4 and CA125 in predicting epithelial ovarian cancer: a meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2012, 12(1): 258.
- [14] Bolstad N, Jordsbakken M, et al. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population[J]. Tumour Biol, 2012, 33(1): 141-148.
- [15] Hynninen J, Annika Auranen, Kirsti Dean, et al. Serum HE4 Pro-
- file During Primary Chemotherapy of Epithelial Ovarian Cancer [J]. Int J Gynecol Cancer, 2011, 21(9): 1573-1578.
- [16] Angioli R, Plotti F, Capriglione S, et al. The role of novel biomarker HE4 in endometrial cancer: a case control prospective study [J]. Tumour Biol, 2013, 34(1): 571-576.
- [17] Moore RG, Miller CM, Brown AK, et al. Utility of tumor marker HE4 to predict depth of myometrial invasion in endometrioid adenocarcinoma of the uterus[J]. Int J Gynecol Cancer, 2011, 21(7): 1185-1190.
- [18] Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? [J]. Obstet Gynecol, 2008, 182(12): 1328-1334.
- [19] Zhu Xi, Ma LinLin, Tian Ye. Human epididymis protein 4 is a biomarker for transitional cell carcinoma in the urinary system[J]. J Clin Lab Anal, 2009, 23(6): 357-361.
- [20] Iwahori K, Suzuki H, Kishi Y, et al. Serum HE4 as a diagnostic and prognostic marker for lung cancer[J]. Tumour Biol, 2012, 33(10): 1141-1149.
- [21] Elsammak MY, Attia A, Hassan HA, et al. Evaluation of pleural fluid human epididymis 4 (HE4) as a marker of malignant pleural effusion[J]. Tumour Biol, 2012, 33(15): 1701-1707.
- [22] Yamashita S, Tokushi K, Moroga T, et al. Serum level of HE4 is closely associated with pulmonary adenocarcinoma progression [J]. Tumour Biol, 2012, 33(6): 2365-2370.
- [23] Urban N, Thorpe J, Karlan BY, et al. Interpretation of Single and Serial Measures of HE4 and CA125 in Asymptomatic Women at High Risk for Ovarian Cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, 21(11): 2087-2094.
- [24] Nagy B, Krasznai ZT, Balla H, et al. Elevated human epididymis protein 4 concentrations in chronic kidney disease[J]. Ann Clin Biochem, 2012, 49(4): 377-380.

(收稿日期: 2013-08-12)

(上接第 440 页)

### 3 讨 论

与不正确的生 活方式相关的心血管疾病发病率不断升高<sup>[4]</sup>。本次调查中三酰甘油、总胆固醇水平偏高者所占比例均略高于蒋利君等<sup>[5]</sup>报道的数据。导致这种差异的原因除时间、地域的因素外还可能与膳食营养情况有关。

本次调查中三酰甘油水平异常的集中分布在大于 30 岁的男性和大于 40 岁的女性人群中。总胆固醇升高的男、女性均匀分布。HDL-C 降低的发生率在大于 30~40 岁组男性明显高于女性, 这可能与他们的生活习惯及工作压力有关。

市区三酰甘油增高的发生率最高, 高密度脂蛋白降低的发生率也最高, 与周晓红等的研究一致<sup>[6]</sup>。高三酰甘油是急性冠状动脉综合征患者斑块破裂的危险因素<sup>[7]</sup>。高密度脂蛋白是冠心病的保护因子, 其含量与动脉管狭窄程度呈负相关, 低高密度脂蛋白是缺血性心脏病的独立危险因子<sup>[8]</sup>。

综上所述, 本区血脂防治工作重点人群应为大于 30 岁的人群, 尤其是大于 50 岁的女性, 同时也需关注 20~40 岁男性。对这类重点人群要做好宣传预防工作, 使之了解高脂血症的危险因素, 提高预防知识, 注意生活方式, 并定期体检, 及时发现异常情况。

### 参 考 文 献

- [1] 周新. 应重视血脂指标的联合监测与综合分析[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(1): 8-10.
- [2] 彭玉芳, 汪宏良. 血脂及载脂蛋白检测在心血管病中的应用进展[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(5): 592-603.
- [3] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 479-488.
- [4] 蒋姣伏, 柳永和. 长沙市某医院职工血尿酸、血糖与血脂水平的分析[J]. 实用预防医学, 2005, 10(4): 551-552.
- [5] 蒋利君, 杨柳光. 3162 例人群血脂、血糖体检结果分析[J]. 中国预防医学杂志, 2005, 6(2): 141-142.
- [6] 周晓红, 路方红, 张云霞, 等. 济南市城乡居民血脂水平调查[J]. 中国公共卫生, 2007, 23(1): 112-113.
- [7] 郭爱桃, 韦立新, 石怀银, 等. 冠状动脉粥样硬化斑块破裂的临床危险因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂, 2000, 2(1): 15-17.
- [8] 刘明伟, 杨利荣. 高密度脂蛋白胆固醇与冠心病的研究进展[J]. 中华全科医学, 2009, 7(8): 876-877.

(收稿日期: 2013-08-19)