

论著 • 临床研究

血清 HE4、CYFRA21-1、NSE、Pro-GRP 联合检测在女性肺癌中的诊断价值

崔胜金, 郑文斌, 郭伟权, 黄 荣, 兰 希, 周义文[△]

(南方医科大学深圳医院检验科, 广东深圳 518101)

摘 要: **目的** 探讨血清人附睾蛋白 4(HE4)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NES)、胃泌素释放前体(Pro-GRP)在女性肺癌诊断中的价值。 **方法** 选取该院 100 例女性肺癌患者作为研究对象, 100 例女性肺部良性疾病者和 100 例女性健康体检者作为健康对照组, 测定血清 HE4、CYFRA21-1、NES、Pro-GRP 水平, 并进行相关的统计分析。 **结果** 肺癌患者血清 HE4、CYFRA21-1、NES、Pro-GRP 水平显著高于肺部良性疾病与健康对照组($P < 0.05$), 肺部良性疾病组与健康对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。血清 HE4 表达水平在不同肺癌分期及不同病理类型中差异无统计学意义($P > 0.05$)。经受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析可知, HE4、CYFRA21-1、NES、Pro-GRP 诊断肺癌的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.927、0.758、0.652、0.799, 最佳临界值分别为 63.38 pmol/L、2.05 ng/mL、14.05 ng/mL、58.50 pg/mL, 灵敏度分别为 88.0%、80.0%、60.0%、71.0%, 特异度分别为 96.0%、73.0%、87.0%、89.0%, HE4 明显优于其他 3 个检测项目。HE4、CYFRA21-1、NES、Pro-GRP 联合检测, 亦可提高肺癌诊断灵敏度, 为 89.0%, 但特异度有所下降, 为 88.0%。 **结论** 女性肺癌患者中血清 HE4 水平升高显著, 可用作肺部良恶性疾病鉴别诊断的候选标志物, HE4、CYFRA21-1、NES、Pro-GRP 联合检测对诊断女性肺癌有较高的灵敏度, 适用于临床中女性肺癌普查。

关键词: 人附睾蛋白 4; 细胞角蛋白 19 片段; 神经元特异性烯醇化酶; 肺癌; 女性

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.11.019

中图法分类号:

文章编号: 1673-4130(2018)11-1348-04

文献标识码: A

Diagnostic value of combined detection of serum HE4, CYFRA21-1, NSE and Pro-GRP in female lung cancer

CUI Shengjin, ZHENG Wenbin, GUO Weiquan, HUANG Rong, LAN Xin, ZHOU Yiwen[△]

(Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Hospital of Southern Medical University, Shenzhen, Guangdong 518101, China)

Abstract: **Objective** To study the value of serum human epididymal protein 4 (HE4), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), neuron-specific enolase (NSE) and gastrin release precursors (Pro-GRP) in the diagnosis of female lung cancer. **Methods** A total of 100 cases of female lung cancer patients in the hospital were selected as the research object, 100 cases of benign lung diseases and 100 female health examiners as the control, the serum levels of HE4, CYFRA21-1, NSE and Pro-GRP were measured, and the related statistical analysis was carried out. **Results** The serum levels of HE4, CYFRA21-1, NSE and Pro-GRP in patients with lung cancer were significantly higher than those of benign lung disease and healthy control group ($P < 0.05$), and there was no significant difference between the benign lung disease group and the healthy control group ($P > 0.05$). There was no significant difference in serum HE4 expression in different stages and pathological types of lung cancer ($P > 0.05$). The ROC curve analysis showed that the area (AUC) of HE4, CYFRA21-1 and NES/Pro-GRP were 0.927, 0.758, 0.652 and 0.799 respectively, and the best critical values were 63.38, 2.05, 14.05 and 58.50 respectively, and the sensitivity was 88.0%, 80.0%, 60.0%, 71.0% respectively, and the specificity was 96.0%, 73.0%, 87.0% and 89.0% respectively. HE4 was obviously better than the other 3 items. Combined detection of HE4, CYFRA21-1, NSE and Pro-GRP could also improve the diagnostic sensitivity of lung cancer, which was 89.0%, but the specificity had decreased by 88.0%. **Conclusion** The level of serum HE4 in female patients with lung cancer is significantly higher, which can be used as a candidate marker for differential diagnosis of pulmonary benign and malignant diseases. The combined detection of these 4 markers has a high sensitivity for the diagnosis of female lung cancer, which is suitable for the survey of female lung

作者简介: 崔胜金, 女, 主管技师, 主要从事生化及免疫检验及研究。 [△] **通信作者,** E-mail: yiwenzhou21@aliyun.com。

本文引用格式: 崔胜金, 郑文斌, 郭伟权, 等. 血清 HE4、CYFRA21-1、NSE、Pro-GRP 联合检测在女性肺癌中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(11): 1348-1351.

cancer in clinical.

Key words: human epididymis protein 4; CYFRA21-1; neuron specific enolase; lung cancer; female

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤,病死率居恶性肿瘤之首,如今肺癌已成为中国主要疾病负担之一,其发病率和病死率均高居癌症首位。据统计,2015 年我国新增肺癌患者约 73 万例,每年约有 61 万人死于肺癌,预计到 2025 年,我国每年肺癌新发病例将超过 100 万。此外,与其他癌症相比,肺癌的 5 年生存率极低,总体 5 年生存率约为 16%^[1]。研究指出如果可早期诊断肺癌(I 期),5 年生存率可高达 83%,所以及早诊断可明显改善肺癌预后。胸片、CT、MRI 在肺癌的诊断中均具有重要的临床意义,但其早期灵敏度受限,PET-CT 早期诊断率高但价格昂贵,不能普遍应用于疾病筛查^[2]。近年来,血清肿瘤标志物以其能较早鉴别良恶性肿瘤、操作简便、可重复性操作、创伤性小等优点逐渐受到临床重视。目前,常见肺癌标志物有癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NES)、胃泌素释放前体(Pro-GRP)等已经广泛应用于临床,但其灵敏度和特异度较低,不能满足临床要求^[3-4]。

人附睾蛋白 4(HE4)是一种人附睾上皮细胞分泌的小分子糖蛋白,属于乳清酸性 4-二硫化中心蛋白家族,其在多种正常组织(包括呼吸道等)上皮细胞内均有表达,尤其是在卵巢癌及子宫内膜癌中表达水平明显增高^[5-6]。近年来,也有研究指出,HE4 在肺癌患者血清和组织中亦呈现高表达,考虑其也可能对肺癌的早期诊断有意义^[7-9]。为此,本研究采用电化学发光法分析了 100 例初次确诊为肺癌且未经手术、放疗及化疗的女性患者血清 HE4 水平,以探讨 HE4 在不同病理类型和 TNM 分期的表达水平,HE4 单独及联合检测的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 8 月就診于本院并确诊为肺癌的女性患者 100 例作为肺癌组,年龄 30~84 岁,平均(59.4±4.2)岁。TNM 分期:I~Ⅲ期 44 例,Ⅳ期 56 例。病理分析显示:肺腺癌 30 例,肺鳞癌 25 例,肺未分化癌 29 例,肺小细胞癌 16 例。纳入标准:(1)经支气管镜活检、胸穿活检、组织刷片、开胸肺活检、胸腔积液等可查肿瘤细胞方式之一确定癌细胞存在,结合影像学 and 免疫组织化学

等方式确诊为肺癌;(2)初治患者,未行任何相关治疗;(3)术前未经放化疗及抗肿瘤药物治疗;(4)病例资料记录完整;(5)肝肾功能及血常规无明显异常,无其他并发症。排除标准:(1)无明确病理组织学诊断;(2)非首诊肺癌患者;(3)病例资料记录不完整;(4)临床分期或疗效不确切;(5)合并有其他系统肿瘤或由其他系统肿瘤转移所致肺癌者;(6)合并有严重肝、肾、心血管等严重器质性疾病或血液系统疾病的患者;(7)肺癌已全身转移的患者。选取同期在本院就診的肺部良性疾病女性患者 100 例为肺部良性疾病组,其中支气管炎患者 30 例,肺炎患者 40 例,支气管扩张 10 例,肺气肿 15 例,肺结核 5 例,年龄为 25~77 岁,平均(59.2±3.2)岁。选取同期在本院行身体检查的女性健康体检者 100 例为健康对照组,年龄为 24~75 岁,平均(59.8±3.4)岁。3 组平均年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有入组人群均在治疗前或在体检时在清晨空腹采集外周静脉血 5 mL,3 500 r/min 离心 10 min 后分离血清,于 2 h 内完成检测,若不能及时检测,于-20℃冻存。用罗氏 E602 电化学发光仪及所配套的原装试剂定量检测 HE4、CYFRA21-1、NES、Pro-GRP 水平,严格按照仪器和试剂说明书操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计分析软件进行处理。血清 HE4、CYFRA21-1、NES、Pro-GRP 水平经正态性检验不符合正态分布,非正态分布数据以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,两组间采用 Mann-Whitney U 检验,诊断价值采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组间 HE4、CYFRA21-1、NES、Pro-GRP 水平比较 肺癌患者血清中 HE4、CYFRA21-1、NES、Pro-GRP 明显高于肺部良性疾病组及健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);肺部良性疾病组血清 HE4 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),其他 3 个标志物在这两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 3 组间 HE4、CYFRA21-1、NES、Pro-GRP 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	健康对照组($n=100$)	肺部良性疾病组($n=100$)	肺癌组($n=100$)	H	P
HE4(pmol/L)	45.20(39.33,50.75)	62.44(48.91,87.21)*	284.89(106.68,446.16)*#	153.94	<0.001
CYF21-1(ng/mL)	2.00(1.60,2.80)	2.50(1.80,3.60)	4.25(2.30,24.35)*#	46.951	<0.001
NSE(ng/mL)	11.20(9.73,12.98)	11.05(9.70,12.85)	16.85(9.73,35.53)*#	18.486	<0.001
proGRP(pg/mL)	42.05(35.15,53.20)	44.99(37.78,57.16)	74.85(51.55,150.60)*#	68.109	<0.001

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;与肺部良性疾病组比较,# $P<0.05$

2.2 女性肺癌不同分期患者血清 HE4 水平比较
Ⅰ～Ⅲ期及Ⅳ期女性肺癌患者血清 HE4 水平差异无统计学意义($Z=0.757, P=0.449$)。见表 2。

表 2 肺癌不同分期患者血清 HE4 水平比较[M(P_{25}, P_{75})]		
组别	n	HE4 水平
Ⅰ～Ⅲ期肺癌	44	245.13(125.13,353.52)
Ⅳ期肺癌	56	325.36(103.76,475.29)
Z		0.757
P		0.449

2.3 女性肺癌不同病理类型患者血清 HE4 水平比较 肺腺癌、肺鳞癌、肺未分化癌、肺小细胞癌这 4 组患者血清 HE4 水平差异无统计学意义($H=0.183, P=0.980$)。见表 3。

表 3 肺癌不同病理类型患者血清 HE4 水平比较[M(P_{25}, P_{75})]		
组别	n	HE4 水平
肺腺癌组	30	235.12(98.95,442.19)
肺鳞癌组	25	302.12(84.67,508.89)
肺未分化癌组	29	301.21(175.62,410.07)
肺小细胞癌组	16	270.66(107.70,536.16)
H		0.183
P		0.980

2.4 血清 HE4 与 CYFRA21-1、NES、Pro-GRP 对女性肺癌诊断效能评价 以健康对照组与肺部良性疾病组为对照,用 ROC 曲线分析血清 HE4 与 CYFRA21-1、NES、Pro-GRP 对女性肺癌诊断效率。见图 1。HE4、CYFRA21-1、NES、Pro-GRP 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.927、0.758、0.652、0.799。临界值的确定选择约登指数(即灵敏度+特异度-1)最大时的界值。当 HE4 水平临界值为 63.38 pmol/L 时,灵敏度为 88.0%,特异度为 96.0%。若 HE4 与 CYFRA21-1、NES、Pro-GRP 联合检测时,可提高肺癌诊断灵敏度,为 89.0%,但特异度有所下降,为 88.0%,AUC 为 0.935。见表 4。

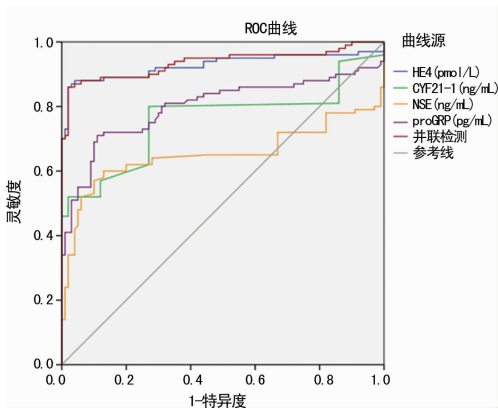


图 1 HE4、CYFRA21-1、NES、Pro-GRP 诊断女性肺癌的 ROC 曲线图

表 4 HE4、CYFRA21-1、NES、Pro-GRP 诊断女性肺癌效能评价					
标志物	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	P
HE4(pmol/L)	63.38	88.0	96.0	0.927	<0.001
CYF21-1(ng/mL)	2.05	80.0	73.0	0.758	<0.001
NSE(ng/mL)	14.05	60.0	87.0	0.652	<0.001
proGRP(pg/mL)	58.50	71.0	89.0	0.799	<0.001
联合检测		89.0	88.0	0.935	<0.001

3 讨论
肿瘤标志物是肿瘤在发生、发展、浸润及转移过程中产生的特异性物质,可从肿瘤组织或宿主体液中检测到。在临床上,肿瘤标志物常被用来进行肿瘤的诊断和随访。
HE4 属于乳清酸性蛋白家族,由 WFDC2 基因编码,故又称为 WFDC2 蛋白,是一种蛋白酶抑制剂^[10-11]。其最初在人附睾上皮细胞中发现,定位于染色体 20q12-13.1 上,全长约 12 kb,是附睾特有的、与精子成熟有关的蛋白质^[12-13]。2011 年 FDA 公布 HE4 可以和糖类抗原(CA125)共同作为诊断卵巢癌的标志物,临床对其进行了更加深入的研究与应用。本研究结果显示,女性肺癌患者血清中 HE4、CYFRA21-1、NES、Pro-GRP 明显高于肺部良性疾病组及健康对照组;同时,肺部良性疾病组血清中 HE4 明显高于健康对照组,而 CYFRA21-1、NES、Pro-GRP 这 3 个标志物在这两组间差异无统计学意义($P>0.05$),这与国内外一些研究结果相吻合^[9,14],说明 HE4 可作为女性肺癌诊断的一个肿瘤标志物。

此外,本研究发现,在不同分期的女性肺癌中,Ⅰ～Ⅲ期肺癌组与Ⅳ期肺癌组,血清 HE4 检测水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。同时,肺腺癌组、肺鳞癌组、肺未分化癌组、肺小细胞癌组血浆 HE4 水平比较分析差异无统计学意义($P>0.05$),因此,推测血清 HE4 可能与女性肺癌病理类型无明确指向性,这与国内一些研究结果一致,于飞等^[15]研究结果显示,不同病理类型及不同 TNM 分期的肺癌患者血清 HE4 水平差异均无统计学意义,推测 HE4 的来源可能仅与肿瘤组织局部分泌增加和负荷加重有关,而与肿瘤细胞的浸润、转移过程无关。

通过 ROC 曲线分析,HE4 诊断女性肺癌的灵敏度及特异度均优于 CYFRA21-1、NES、Pro-GRP 这 3 种标志物,而 4 种标志物并联检测时,灵敏度高达 89.0%,特异度为 88.0%,AUC 为 0.935,对女性肺癌诊断的灵敏度则高于这 4 个标志物的任何单一检测,说明联合检测这 4 种标志物能有效降低漏检率。尽管联合检测提高了灵敏度,但却降低了特异度,因此,在临床应用中只适于肺癌的早期筛查,尤其是对

高危人群的筛查方面具有较好的应用前景。但是,为了弥补特异度降低的缺陷,当筛查出阳性后,应进一步结合临床症状、影像及病理的结果做出正确的判断。

综上所述,本研究对比分析了女性肺癌患者与肺部良性疾病及健康人群之间血清中 HE4、CYFRA21-1、NES、Pro-GRP 检测水平的差异;以及不同分期、不同病理类型女性肺癌患者之间的血清 HE4 检测值差异,同时还通过 ROC 曲线分析了 HE4、CYFRA21-1、NES、Pro-GRP 对肺癌的诊断价值差异,这 4 种标志物联合检测能有效提高肺癌诊断的灵敏度。研究结果证实 HE4 可作为肺癌早期诊断的标志物。本研究的后续工作将进一步探讨 HE4 与女性肺癌患者疗效监测、预后判断等方面的研究。

参考文献

- [1] JEMAL A, SIEGEL R, XU J, et al. Cancer statistics, 2010 [J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(5): 277-300.
- [2] 张剑, 董欣敏, 吴婧, 等. 血清人附睾蛋白 4 在肺癌诊断中的临床应用探讨[J]. 中华全科医学, 2016, 8(4): 1302-1304.
- [3] CEDRES S, NUNEZ I, LONGO M, et al. Serum tumor markers CEA, CYFRA21-1 and CA-125 are associated with worse prognosis in advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC)[J]. Clin Lung Cancer, 2011, 12(3): 172-179.
- [4] BROWER V. Biomarker studies abound for early detection of lung cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(1): 11-13.
- [5] 刘国瑞, 王艾丽, 刘琦, 等. 联合检测血清 CA125 和 HE4 用于卵巢癌诊断及鉴别诊断[J]. 临床检验杂志, 2010, 28(2): 119-121.
- [6] 林莺莺, 陈燕, 胡敏华, 等. HE4、CA125 和 CA19-9 单项和联合检测在子宫内膜癌诊断中的价值[J]. 临床检验杂志, 2014, 32(6): 471-473.

(上接第 1347 页)

- 菌药物的药敏试验[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(4): 268-275.
- [7] 沈黎, 周宏, 姜亦虹, 等. 140 所 ICU 医院感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(21): 4900-4902.
- [8] 范学财, 王勇. 2012—2013 某院鲍曼不动杆菌的分布及耐药情况分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(16): 2192-2193.
- [9] 胡付品, 朱德姝, 江复, 等. 2013 年中国 CHINET 细菌药敏性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 369-378.
- [10] 余建, 王飞, 严伟. 我院 2009 年铜绿假单胞菌感染分布及耐药性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(10): 2514-2515.

- [7] LIU W, YANG J, CHI P D, et al. Evaluating the clinical significance of serum HE4 levels in lung cancer and pulmonary tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2013, 17(10): 1346-1353.
- [8] 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.
- [9] 肖然, 胡昊昀, 王瑞, 等. 血清肿瘤标志物 HE4 检测在肺癌诊断中的应用价值探讨[J]. 检验医学, 2014, 29(9): 893-896.
- [10] MONTAGNANA M, LIPPI G, RUZZENENTE O, et al. The utility of serum human epididymis protein4 (HE4) in patients with a pelvic mass[J]. J Clin Lab Anal, 2009, 23(5): 331-335.
- [11] HELLSTROM I, HEAGERTY P J, SWISHER E M, et al. Detection of the HE4 protein in urine as a biomarker for ovarian neoplasms[J]. Cancer Lett, 2010, 296(1): 43-48.
- [12] MOORE R G, BROWN A K, MILLER M C, 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.
- [13] HAVRILESKY L J, WHITEHEAD C M, RUBATT J M, et al. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence[J]. Gynecol Oncol, 2008, 110(3): 374-382.
- [14] 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.
- [15] 于飞, 王倩, 钟殿胜, 等. 血清人附睾蛋白 4 检测对肺癌的诊断意义[J]. 天津医药, 2014, 42(2): 116-118.

(收稿日期: 2017-12-30 修回日期: 2018-03-10)

- [11] 郭小惠. 铜绿假单胞菌耐药性的最新研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(9): 968-971.
- [12] 李永伟, 刘心伟, 王春霞, 等. 多重耐药性铜绿假单胞菌的耐药特点及预防对策[J]. 中国现代医药杂志, 2016, 18(4): 76-78.
- [13] 储从家, 吴惠玲. 445 株嗜麦芽窄食单胞菌的分布和耐药性分析[J]. 中国微生态学杂志, 2014, 8(26): 928-930.
- [14] 王凌燕, 朱光发, 王爱萍. 不发酵糖革兰阴性杆菌的分布和耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(4): 305-309.
- [15] 张进军, 杨怀德, 向雪琼, 等. 非发酵菌在临床标本中的检出及耐药性分析[J]. 中国感染控制杂志, 2010, 9(1): 49-52.

(收稿日期: 2017-12-26 修回日期: 2018-03-06)