

论著 · 临床研究

血清人附睾蛋白 4 对肺癌诊断价值的 Meta 分析^{*}

史永久¹, 李 泽¹, 杨春辉^{2△}

(1. 大连医科大学,辽宁大连 116000;2. 大连医科大学附属第二医院检验科 辽宁大连 116000)

摘要:目的 方法 通过 Meta 分析评估血清人附睾蛋白 4(HE4)在肺癌中的诊断价值。方法 用计算机检索国内外文献数据库,包括 PubMed 数据库、荷兰医学文摘、中国知网数据库、万方数据库、维普数据库。检索时间为 2000 年 1 月至 2018 年 12 月,获得关于 HE4 诊断肺癌临床价值的文献,并根据纳入及排除标准提取文献数据,进行质量评价,同时使用 Stata14.0 软件对合并灵敏度、特异度、阳性似然比(PLR)、阴性似然比(NLR)、诊断比值比(DOR)、受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)进行统计学分析。结果 根据纳入标准纳入文献 21 篇,总计肺癌组 1 662 例,对照组 1 906 例。HE4 诊断肺癌的合并灵敏度、特异度、PLR、NLR、DOR、AUC 分别为 0.74(95%CI:0.67,0.79)、0.83(95%CI:0.76,0.88)、4.40(95%CI:3.10,6.20)、0.32(95%CI:0.25,0.41)、14.00(95%CI:8.00,23.00)、0.85(95%CI:0.82,0.88)。结论 HE4 诊断肺癌的灵敏度和特异度较好,具有较高的临床诊断价值。

关键词:人附睾蛋白 4; 肺癌; 诊断价值; Meta 分析**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.21.011 **中图法分类号:**R734**文章编号:**1673-4130(2019)21-2602-08**文献标识码:**A

Meta-analysis of the diagnostic value of serum human epididymal protein 4 in lung cancer^{*}

SHI Yongjiu¹, LI Ze¹, YANG Chunhui^{2△}

(1. Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China)

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of serum human epididymal protein 4(HE4) in lung cancer by Meta-analysis. **Methods** The database was retrieved by computer, including PubMed database, medical abstracts, CNKI database, Wanfang database and VIP database. The retrieval time was from January 2000 to December 2018. Literatures about the clinical value of HE4 in the diagnosis of lung cancer were obtained. Literature data were extracted according to inclusion and exclusion criteria for quality evaluation. At the same time, the combined sensitivity, specificity, positive likelihood ratio(PLR), negative likelihood ratio(NLR), diagnostic ratio(DOR) and area under the receiver operating characteristic curve(AUC) were evaluated by Stata14.0 software. **Results** According to the inclusion criteria, 21 articles were included, totalling 1 662 cases in lung cancer group and 1 906 cases in control group. The combined sensitivity, specificity, PLR, NLR, DOR and AUC of HE4 in the diagnosis of lung cancer were 0.74(95%CI:0.67,0.79), 0.83(95%CI:0.76,0.88), 4.40(95%CI:3.10,6.20), 0.32(95%CI:0.25,0.41), 14.00(95%CI:8.00,23.00), 0.85(95%CI:0.82,0.88), respectively. **Conclusion** HE4 has good sensitivity and specificity in the diagnosis of lung cancer, and has high clinical diagnostic value.

Key words: human epididymal protein 4; lung cancer; diagnostic value; Meta-analysis

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,近年来由于环境污染、吸烟人群增多等原因,肺癌的发病率和死亡率逐年上升^[1-2]。据 2018 年全球癌症发病死亡统计报告显示,肺癌的发病率和死亡率居第 1 位,分别高达

11.6% 和 18.4%^[3]。肺癌起病隐匿,多数患者发现时已达中晚期,为肺癌患者的治疗增加了很大难度。因此,提高肺癌的早期诊断能力至关重要。

人附睾蛋白 4(HE4),又名乳清酸性蛋白质四硫

^{*} 基金项目:辽宁省自然科学基金资助项目(20180550865)。

作者简介:史永久,男,检验技师,主要从事肿瘤标志物方面的研究。△ 通信作者, E-mail: yangchunhui627@163.com。

本文引用格式:史永久,李泽,杨春辉/血清人附睾蛋白 4 对肺癌诊断价值的 Meta 分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(21):2602-2609.

化物核心蛋白-2,是近年来发现的一种新型肿瘤标志物。其基因位点位于人染色体 20q12-13.1 上,全长约 12 kb,包括 4 个内含子和 5 个外显子,是一种相对分子质量较小且富含半胱氨酸的酸性多肽,从属于蛋白酶抑制剂家族^[4]。HE4 作为常见的妇科肿瘤标志物,在卵巢癌的早期诊断以及复发监测方面具有良好的表现,目前已被美国食品药品管理局批准用于卵巢癌的早期诊断和监测^[5-7]。不仅如此,近年来国内外研究显示 HE4 在肺癌的诊断方面有较大的价值^[8-9],但由于不同的诊断实验在样本选择、检测方法等方面具有差异性,导致得出的结果差距较大,甚至出现相反的结论。因此,关于 HE4 的诊断价值一直存在一定的争议。本研究拟采用 Meta 分析的方法,对血清 HE4 诊断肺癌的能力进行定量评价,从而为临床治疗和实验研究提供高质量的参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 收集 2000 年 1 月至 2018 年 12 月国内外公开发表的关于血清 HE4 检测对肺癌诊断试验研究的文献。使用计算机对中英文文献数据库进行搜索,包括 PubMed 数据库、荷兰医学文摘、中国知网数据库、万方数据库,维普数据库。同时使用手工检索部分相关杂志或相关文章的参考文献,查找可能符合纳入标准的文献。中文检索词为“肺癌”“人附睾蛋白 4”;英文检索词为“Pulmonary Neoplasms”“Lung”“Lung Neoplasm”“Lung Cancer”“HE4”“WFDC2”“Human epididymis protein 4”。

1.2 文献纳入与排除标准 文献纳入标准:(1)关于血清 HE4 检测对肺癌诊断试验的随机对照试验或病例对照研究,对照组为健康对照组或良性疾病对照组;(2)所有肺癌患者均经病理学检查证实;(3)血清标本的采集均在手术、放化疗及抗肿瘤药物使用之前;(4)能够从文献中直接或间接获得真阳性值(TP)、假阳性值(FP)、真阴性值(TN)和假阴性值(FN);(5)每篇文献样本例数不少于 20 例;(6)文献语言为中文或英文。

文献排除标准:(1)无法获取全文或数据不完整、计算有误的文献;(2)剔除会议、摘要、文摘、讲座、述评及综述类文献;(3)有重复报告或重复数据;(4)发表较早或样本数较少的文献。

1.3 文献质量评价 采用诊断性实验准确性质量评价工具对筛选后的文献进行质量评价。根据文献内容对提出的问题进行回答,每个项目按“是”“否”“不清楚”3 个判断标准进行评价。评价过程由 2 名研究者独立进行,如果发生分歧则由第 3 名研究者进行评价。

1.4 数据提取 文献筛选后由 2 名研究者独立对最

终纳入的文献进行数据提取,并交叉核对结果。如遇分歧,通过协商解决。提取内容包括:第一作者、出版年份、国家、检测方法、金标准、肿瘤类型、病例组样本量、对照组类型和样本量、真阳性数、真阴性数、假阳性数、假阴性数、灵敏度、特异度、截断值。

1.5 统计学处理 采用 Stata14.0 软件对数据进行处理分析:(1)使用双变量混合效应模型计算合并灵敏度、特异度、阳性似然比(PLR)、阴性似然比(NLR)、诊断比值比(DOR),并绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),计算 ROC 曲线下面积(AUC)。(2)使用 Q 检验和 I^2 值评估各研究间的异质性,如各研究结果间存在统计学异质性($P < 0.05, I^2 > 50\%$),则通过亚组和敏感性进一步分析异质性来源。(3)使用 Deek's 漏斗图检验发表偏倚, $P < 0.05$ 表明存在偏倚。

2 结 果

2.1 文献检索结果 通过计算机和手工检索初步筛选出相关文献 296 篇,剔除重复发表后剩余 167 篇,继续通过阅读题目与摘要筛选出 68 篇文献,最后通过阅读全文,根据纳入与排除标准最终纳入 21 篇文献。其中中文文献 16 篇,英文文献 5 篇。累计病例 3 568 例,其中肺癌 1 662 例,对照组 1 906 例。见表 1、图 1。

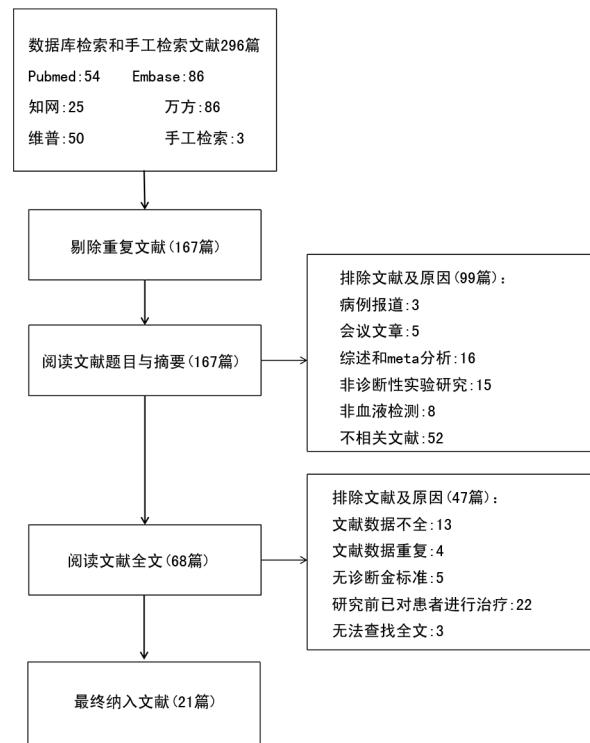


图 1 文献筛选流程图

2.2 Meta 分析结果 通过 Stata14.0 软件对数据进行合并分析后显示,HE4 诊断肺癌的合并灵敏度、特异度、PLR、NLR、DOR 分别为 0.74(95% CI: 0.67, 0.79)、0.83(95% CI: 0.76, 0.88)、4.40(95% CI:

3.10, 6.20)、0.32(95%CI: 0.25, 0.41)、14.00(95%CI: 8.00, 23.00), 另外通过绘制 ROC 曲线计算得出 AUC 为 0.85(95%CI: 0.82, 0.88)。这些结果表明 HE4 对肺癌具有较高的诊断价值。同时通过 Fagan 图计算验前概率与验后概率, 结果进一步表明 HE4 可以提高肺癌的诊断率。见图 2、图 3。

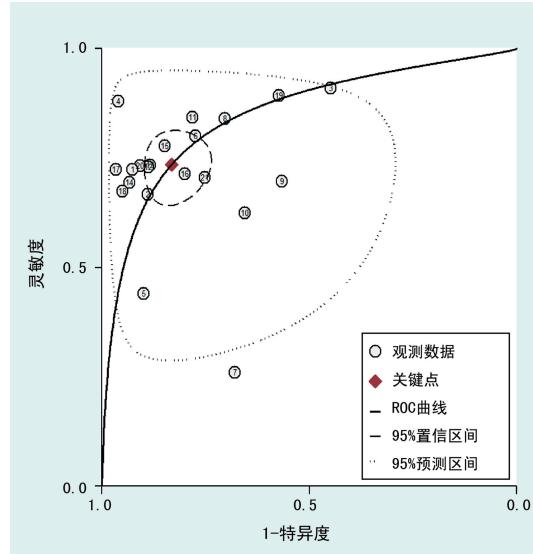


图 2 HE4 诊断肺癌的 ROC 曲线

2.3 异质性检验及亚组分析 对纳入研究进行异质性检验, 结果显示, 合并后灵敏度、特异度、PLR、NOR、DOR 的 I^2 值分别为 92.38% ($P = 0.00$)、93.99% ($P = 0.00$)、91.67% ($P = 0.00$)、93.07% ($P = 0.00$)、100.00% ($P = 0.00$), 表明研究间具有很大异质性。通过 Stata14.0 软件(midas 模块)分析显示由阈值效应引起的异质性可能性很小(0.01), 表明各研究间的异质性主要由非阈值效应引起。为进一步探讨异质性来源, 按照肿瘤类型、对照组类型及检测方法进行分类并进行亚组分析。分析结果表明, 在肿瘤类型和对照组类型亚组中, HE4 对肺癌的诊断价值均无明显差异。然而, 在检测方法亚组中, 电化学发光法与酶联免疫吸附实验(ELISA)、化学发光法相比, 在灵敏度、特异度、PLR、NOR、DOR、AUC 方面均表现最佳。电化学发光法、ELISA、化学发光法的灵敏度分别为 0.76、0.73、0.70, 特异度分别为 0.87、0.83、0.67, PLR 分别为 6.10、4.30、2.10, NOR 分别为 0.27、0.32、0.45, DOR 分别为 22.00、14.00、5.00, AUC 分别为 0.86、0.85、0.73。表明电化学方法有助于提高 HE4 的肺癌诊断能力。在异质性来源方面, 通过对各研究进行亚组分析后发现, 3 个亚组的异质性均未发生明显降低或消除, 肿瘤类型、对照组类型、检测方法不能解释其异质性来源。见表 2、图 4~6。

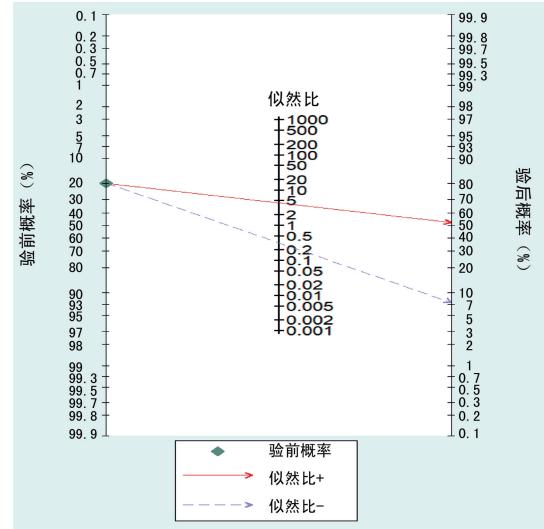


图 3 Fagan 图(验前概率和验后概率)

表 1 纳入文献基本特征

文献	年份 (年)	国家	是否 金标准	病例 类型	病例 (n)	对照类型	对照						灵敏度 (%)	特异度 (%)	检测方法	临界值 (pmol/L)
							TP (n)	FP (n)	FN (n)	TN (n)	灵敏度 (%)					
CHEN 等 ^[10]	2016	中国	是	nsclc	29	健康对照组和良性疾病组	95	21	7	8	88	72.41	92.63	电化学发光法	70.00	
CHEN 等 ^[11]	2018	中国	是	scle	21	健康对照组和良性疾病组	90	14	10	7	80	66.67	88.89	电化学发光法	140.00	
CUI 等 ^[12]	2018	中国	是	all	100	健康对照组和良性疾病组	200	88	8	12	192	88.00	96.00	电化学发光法	63.38	
LIU 等 ^[13]	2016	中国	是	nsclc	96	健康对照组	96	60	33	36	63	62.00	66.00	电化学发光法	67.75	
MO 等 ^[14]	2018	中国	是	nsclc	217	健康对照组	110	183	24	34	86	84.20	78.30	电化学发光法	78.84	
WANG 等 ^[15]	2018	中国	是	all	60	健康对照组	60	44	7	16	53	73.33	83.33	电化学发光法	121.00	
XU 等 ^[16]	2015	中国	是	nsclc	70	健康对照组和良性疾病组	120	50	24	20	96	71.40	80.00	电化学发光法	32.45	
XU 等 ^[17]	2015	中国	是	all	76	健康对照组	60	55	2	21	58	72.40	96.70	电化学发光法	141.60	
YE 等 ^[18]	2018	中国	是	all	40	良性疾病组	20	27	1	13	19	67.50	95.00	电化学发光法	103.70	
CHOI 等 ^[8]	2017	韩国	是	all	100	健康对照组	274	91	151	9	123	90.80	44.90	化学发光法	41.10	
HUANG 等 ^[19]	2016	中国	是	all	142	良性疾病组	106	37	34	105	72	26.06	69.72	化学发光法	—	

续表 1 纳入文献基本特征

文献	年份 (年)	国家	是否 金标准	病例 类型	病例 (n)	对照类型	对照		TP	FP	FN	TN	灵敏度	特异度	检测方法	临界值 (pmol/L)
							(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(%)	(%)		
KORKMAZ 等 ^[20]	2018	土耳其	是	all	99	良性疾病组	30	69	13	30	17	70.00	57.00	化学发光法	70.00	
WOJCIK 等 ^[21]	2016	波兰	是	scle	63	健康对照组	66	49	10	14	56	77.80	84.80	化学发光法	77.30	
ZHANG 等 ^[22]	2016	中国	是	all	34	健康对照组和良性疾病组	113	24	28	10	85	70.60	75.20	化学发光法	91.28	
FU 等 ^[23]	2013	中国	是	all	50	健康对照组	40	22	4	28	36	44.00	90.00	ELISA	—	
GAN 等 ^[24]	2015	中国	是	all	80	良性疾病组	40	64	9	16	31	80.00	77.50	ELISA	796.00	
PENG 等 ^[25]	2017	中国	是	all	100	健康对照组	80	73	9	27	71	74.00	88.75	ELISA	150.00	
WANG 等 ^[26]	2016	中国	是	scle	49	健康对照组	30	34	2	15	28	69.40	93.30	ELISA	84.19	
YOON 等 ^[27]	2016	韩国	是	all	75	健康对照组	75	67	32	8	43	89.33	57.53	ELISA	0.11	
ZHANG 等 ^[9]	2016	中国	是	all	86	健康对照组	76	63	7	23	69	73.30	90.80	ELISA	150.00	

注:nsclc 表示非小细胞肺癌;sclc 表示小细胞肺癌;all 表示所有类型肺癌;— 表示此项无数据

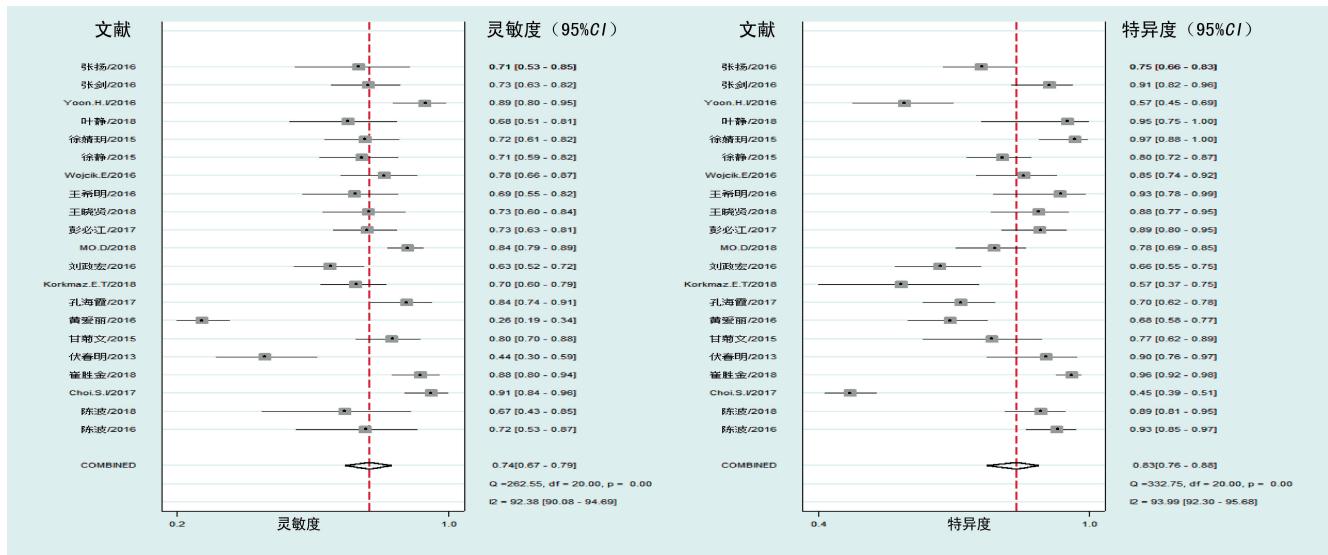


图 4 HE4 诊断肺癌的灵敏度和特异度

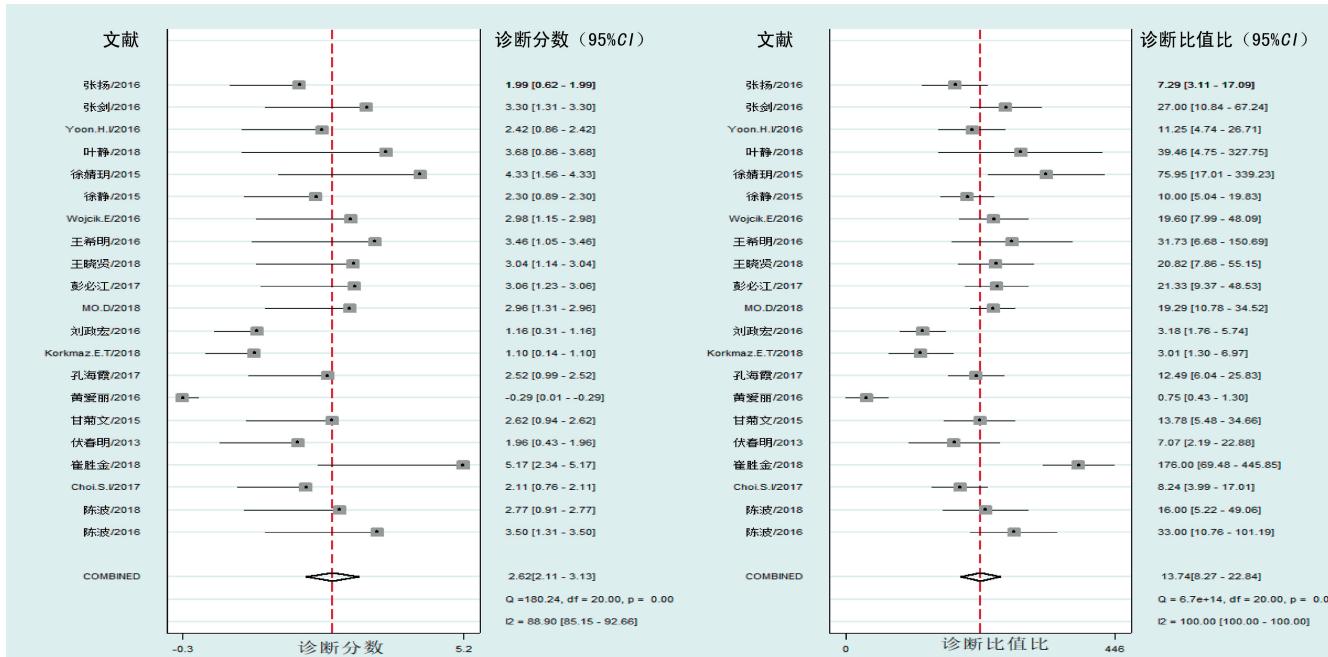


图 5 HE4 诊断肺癌的诊断分数及诊断比值比

2.4 敏感性分析和发表偏倚 敏感性分析结果显示,在剔除3篇研究后,合并灵敏度、特异度、PLR、NLR的 I^2 值均有明显降低,分别降低至72.4(95%CI:59.39,8.41)、83.78(95%CI:77.16,90.04)、73.75(95%CI:73.54,89.29)、72.19(95%CI:59.06,

85.32),总体结果与剔除前无明显差异,提示本研究Meta分析汇总结果较为可靠和稳定。通过Deek's漏斗图检测文章发表偏倚,结果表明漏斗图形状对称,秩相关检验 $P=0.72>0.05$,提示纳入研究无发表偏倚。见图7、8。

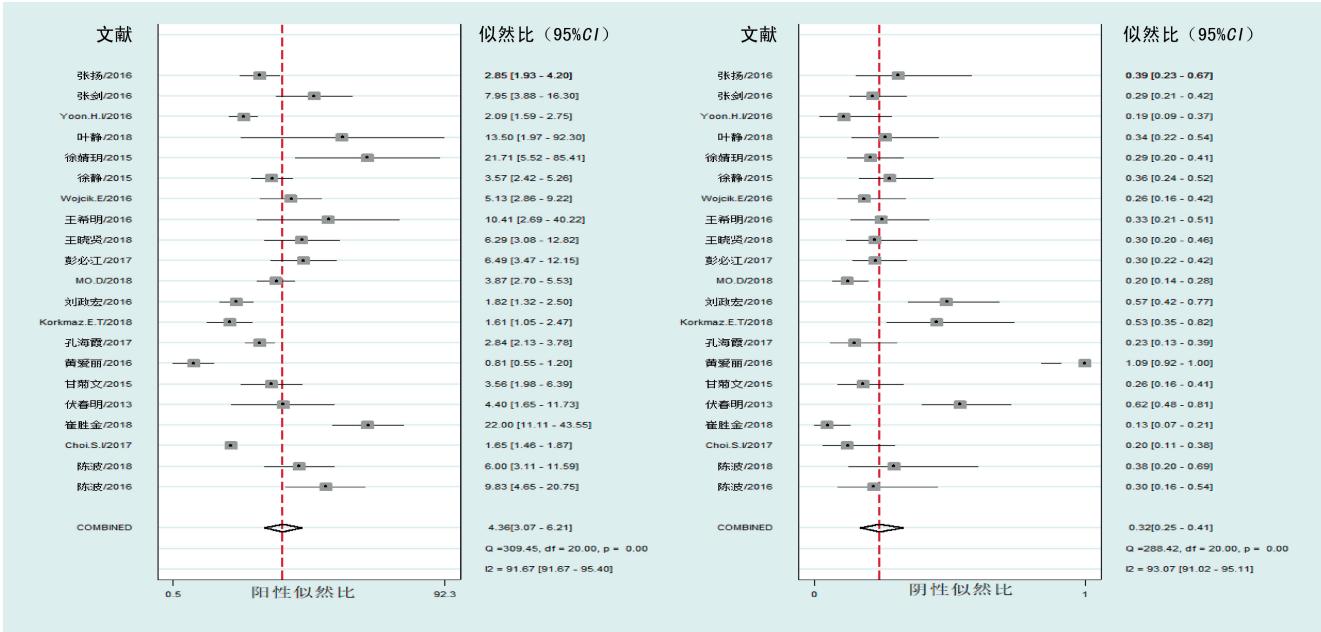
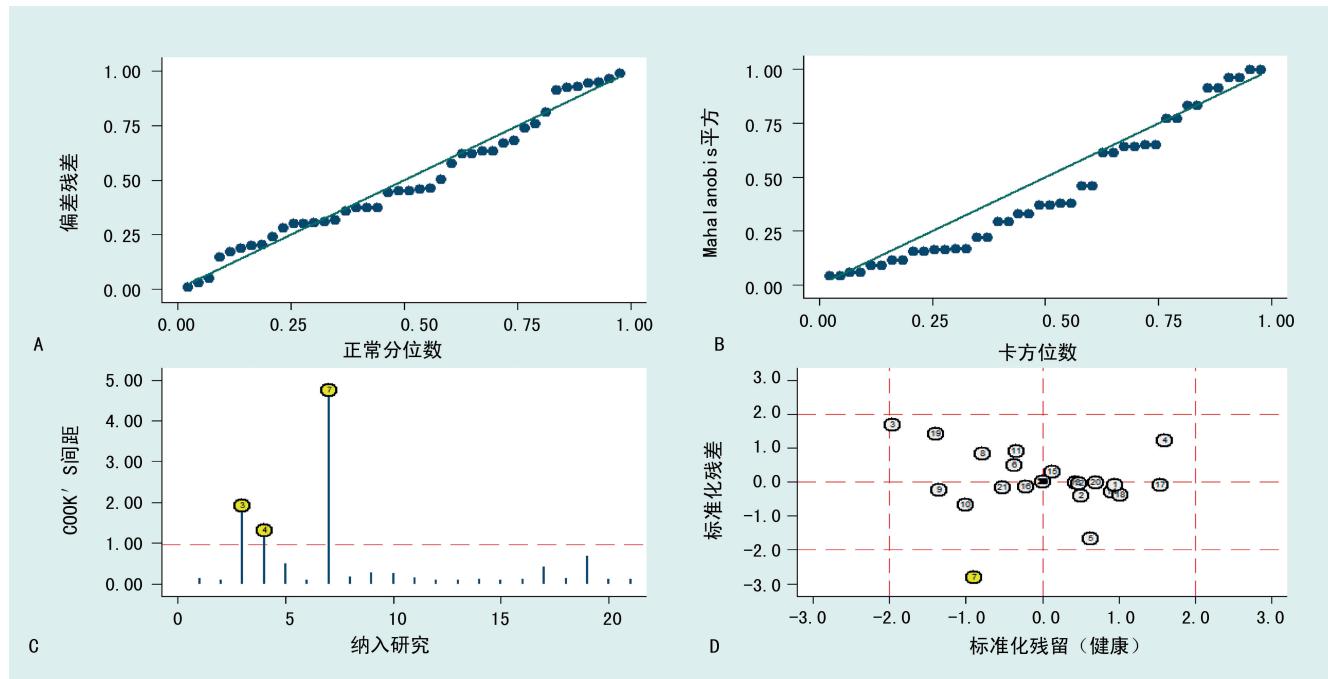


图6 HE4 诊断肺癌的似然比



注: A表示拟合优度;B表示二元正态性;C表示影响分析;D表示卡方数

图7 敏感性分析

表2 亚组分析

分组	n	灵敏度	特异度	PLR	NLR	DOR	AUC	$I^2(\%)$
肿瘤类型								
所有类型肺癌	14	0.74(0.64,0.82)	0.82(0.72,0.89)	4.20(2.60,6.80)	0.32(0.22,0.45)	13.00(7.00,27.00)	0.85(0.81,0.88)	99

续表 2 亚组分析

分组	n	灵敏度	特异度	PLR	NLR	ODR	AUC	$I^2(\%)$
非小细胞肺癌	4	0.75(0.64,0.83)	0.81(0.69,0.89)	3.80(2.20,6.70)	0.31(0.21,0.48)	12.00(5.00,30.00)	0.80(0.80,0.87)	24
小细胞肺癌	3	—	—	—	—	—	—	—
对照组类型								
良性疾病组和健康对照组	6	0.78(0.71,0.84)	0.86(0.76,0.92)	5.70(3.10,10.50)	0.25(0.18,0.36)	22.00(9.00,54.00)	0.87(0.83,0.89)	—
良性疾病组	4	0.62(0.39,0.80)	0.74(0.60,0.85)	2.40(1.20,4.80)	0.51(0.27,0.97)	5.00(1.00,17.00)	0.75(0.71,0.79)	88
健康对照组	11	0.76(0.67,0.82)	0.82(0.72,0.89)	4.20(2.70,6.60)	0.30(0.23,0.39)	14.00(9.00,23.00)	0.85(0.82,0.88)	98
检测方法								
电化学发光法	10	0.76(0.70,0.81)	0.87(0.80,0.93)	6.10(3.60,10.20)	0.27(0.21,0.35)	22.00(11.00,44.00)	0.86(0.83,0.89)	92
化学发光法	5	0.70(0.46,0.86)	0.67(0.53,0.79)	2.10(1.40,3.20)	0.45(0.23,0.87)	5.00(2.00,13.00)	0.73(0.69,0.77)	98
ELISA	6	0.73(0.61,0.83)	0.83(0.71,0.91)	4.30(2.80,6.80)	0.32(0.23,0.44)	14.00(9.00,20.00)	0.85(0.82,0.88)	95

注:—表示该项无数据;括号里面的表示 95%CI

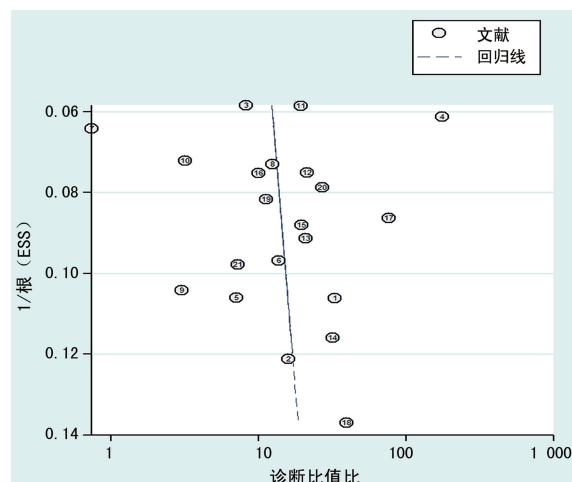


图 8 漏斗图

3 讨 论

肺癌作为中国及全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,对于其早期诊断和治疗一直是当前医学领域研究的热点^[28]。近年来随着生物肿瘤标志物的应用和发展,在肺癌的早期诊断方面有了一定改善,但传统的肿瘤标志物癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白片段 19 等无论是灵敏度还是特异度方面尚不能满足临床要求^[29]。HE4 作为近年来发现的新型肿瘤标志物,有较多研究表明其在肺癌诊断方面具有较高的灵敏度和特异度,例如 LAMY 等^[30]研究显示当血清 HE4 的诊断界值为 53 pmol/L 时,非小细胞肺癌诊断的灵敏度和特异度分别为 61% 和 91%,显示出最佳的灵敏度-特异度关系。ZENG 等^[31]研究显示血清 HE4 在早期肺癌诊断中具有较高灵敏度(43.8%)和特异度(95.0%),而且与其他传统肿瘤标志物相比,血清 HE4 是腺癌和鳞状细胞癌最好的生物标志物。然而也有研究对常见肿瘤标志物进行了整体比较,发现 HE4、胃泌素释放肽前体(Pro-

GRP)、NSE、癌胚抗原、细胞角蛋白 19 片段抗原和癌胚抗原的 AUC 分别为 0.884、0.923、0.826、0.796、0.739 和 0.704,HE4 的诊断效能仅与 NSE 和 Pro-GRP 相似,并无额外优势^[32]。甚至有研究显示大多数鳞癌病例缺乏 HE4(89.65%),仅有大约 10% 的病例具有 HE4 免疫表达^[33]。HE4 是否可以作为有效的肺癌诊断标志物,国内外尚未形成一致的结论。也曾有学者对 HE4 诊断肺癌能力进行了 Meta 分析,但却存在纳入文献较少、样本量不足等问题,而且并未对肿瘤类型、肿瘤分期、对照组类型、检测方法等因素进行具体的亚组分析^[34-35]。为了深入探讨 HE4 对肺癌的诊断价值,本研究使用计算机检索国内外文献数据库中的最新研究,应用 Meta 分析对血清 HE4 的肺癌诊断价值进行了定量评价,共纳入 21 篇文献、1 662 例肺癌患者及 1 906 例对照样本,结果显示 HE4 诊断肺癌的灵敏度为 0.74(95%CI:0.67,0.79),特异度为 0.83(95%CI:0.76,0.88),PLR 为 4.40(95%CI:3.10,6.20),NLR 为 0.32(95%CI:0.25,0.41),ODR 为 14.00(95%CI:8.00,23.00),AUC 为 0.85(95%CI:0.82,0.88),表明 HE4 对肺癌具有较好的诊断价值。

然而,本研究仍存在一定的局限性。(1)纳入文献的异质性较大。在排除了阈值效应引起异质性的可能性后,本研究根据肿瘤类型、对照组类型及检测方法进行亚组分析,但均未能解释异质性来源,虽然通过敏感性分析剔除 3 篇偏离可信区间的研究后异质性有所降低,但整体仍存在较大的异质性。究其原因,考虑与各研究间的样本量、肿瘤大小、肿瘤 TNM 分期不同有关。另外,有研究显示,吸烟、性别和肾功能水平都可以影响 HE4 的表达水平^[36-40],本研究仍缺乏这些方面的探讨。(2)虽然研究使用了不受地域和语言限制的综合检索方法来检索所有相关文献,但

是检索结果绝大多数只包含了在国内人群中进行的研究,其他地区的研究很少。因此本研究结果对于其他地区人群的指导意义具有一定局限性。(3)纳入文献没有明确记录盲法测试,缺乏盲法设计的研究可能比盲法试验报告更好的结果。(4)本次纳入文献多为一些病例对照研究,且样本量较小,可能会使结果的可靠性稍有降低,尚需要大规模多中心的随机对照试验研究来丰富 Meta 分析的证据。

4 结 论

综上所述,血清 HE4 在肺癌诊断方面显示出较高的灵敏度和特异度,具有一定的应用价值,随着后续更多大样本、高质量研究的进一步证实,HE4 有望在肺癌诊断方面得到广泛的应用。

参考文献

- [1] 钱方.肺癌得病病因的研究现状[J/CD].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(8):148.
- [2] 余艳琴,乔友林.人群肿瘤环境危险因素归因危险度概述[J].现代预防医学,2019,46(01):162-165.
- [3] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [4] 王雅菲,王丽娟,托娅.新型肿瘤标志物人附睾蛋白 4 的临床应用[J].分子诊断与治疗杂志,2016,8(5):356-360.
- [5] JIA L T, ZHANG Y C, LI J, et al. The role of human epididymis protein 4 in the diagnosis of epithelial ovarian cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2016, 18(3): 233-239.
- [6] CAPRIGLIONE S, LUVERO D, PLOTTI F A, et al. Ovarian cancer recurrence and early detection: may HE4 play a key role in this open challenge? A systematic review of literature[J]. Med Oncol, 2017, 34(9): 164-168.
- [7] INGEGERD H, HELLSTROM K E. Ftwo novel biomarkers, mesothelin and HE4, for diagnosis of ovarian carcinoma[J]. Expert Opin Med Diagn, 2011, 5(3): 227-240.
- [8] CHOI S I, JANG M A, JEON B R, et al. Clinical usefulness of human epididymis protein 4 in lung cancer[J], Ann Lab Med, 2017, 37(6):526-530.
- [9] 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,2016,14(8):1302-1304.
- [10] 陈波,吴国荣,杨万勇,等. HE4、CYFRA21-1 和 TPS 联合检测对非小细胞肺癌的早期诊断价值[J].实用医学杂志,2016,32(22):3721-3724.
- [11] 陈波,杨万勇,吴国荣,等. HE4、PRO-GRP 和 NSE 联合检测在小细胞肺癌早期诊断中的应用价值[J].现代医院,2018,18(3):447-449.
- [12] 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.
- [13] 刘政宏,朱正秋,杨成喜,等.人附睾蛋白 4 在非小细胞肺癌组织及血清中的表达及临床意义[J].癌症进展,2016,14(11):1132-1134.
- [14] MO D, HE F. Serum human epididymis secretory protein 4 (HE4) is a potential prognostic biomarker in non-small cell lung cancer[J]. Clin Lab, 2018, 64(9):1421-1428.
- [15] 王晓贤.胃泌素释放肽前体、人附睾蛋白 4 在肺癌的表达情况及其与病理特征的关系[J].慢性病学杂志,2018,19(07):932-934.
- [16] 徐静,周洪兴.血清正五聚蛋白 3 和人附睾蛋白 4 联合检测在非小细胞肺癌辅助诊断及预后评估的价值[J].临床检验杂志,2015,33(4):282-284.
- [17] 徐婧玥.血清 HE4、CEA、CYFRA21-1、NSE 联合检测对肺癌的诊断价值[D].天津:天津医科大学,2015.
- [18] 叶静,刘辉,秦厚应,等.血清 HE4、CEA、CYFRA21-1 在肺癌辅助诊断中的价值探讨[J].临床肺科杂志,2018,23(8):1472-1474.
- [19] 黄爱丽,吴志丹,张廷.血清 HE4、SCC 及 CEA 联合检测在肺癌诊断中的临床意义[J].国际检验医学杂志,2016,37(1):24-25.
- [20] KORKMAZ E T, KOKSAL D, AKSU F, et al. Triple test with tumor markers CYFRA 21. 1, HE4, and ProGRP might contribute to diagnosis and subtyping of lung cancer[J]. Clin Biochem, 2018, 58:15-19.
- [21] WOJCIK E, TARAPACZ J, RYCHLIK U, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) in patients with small-cell lung cancer[J]. Clin Lab, 2016, 62(9):1625-1632.
- [22] 张扬,邓芳,李明,等.血清人附睾蛋白 4 在男性肺腺癌中的诊断价值[J].临床检验杂志,2016,34(1):40-41.
- [23] 伏春明,翁维明.3 种肿瘤标志物联合检测在肺癌临床诊断中的价值[J].检验医学与临床,2013,10(19):2602-2603.
- [24] 甘菊文.联合检测血清 HE4、CEA、CYFRA21-1 在肺癌中的临床意义[D].南昌:南昌大学,2015.
- [25] 彭必江,陈蓉.人附睾蛋白 4 联合 CA125 检测对肺癌的诊断价值[J].医学临床研究,2017,34(3):568-570.
- [26] 王希明.人附睾蛋白 4(HE4)作为新型肿瘤标志物在小细胞肺癌应用的初步研究[D].西安:第四军医大学,2016.
- [27] YOON H I, KWON O R, KANG K N, et al. Diagnostic value of combining tumor and inflammatory markers in lung cancer[J]. J Cancer Prev, 2016, 21(3):187-193.
- [28] CHEN W Q, LI H, SUN K X, et al. Report of cancer incidence and mortality in China [J]. Chinese journal of oncol, 2018, 40(1):5-13.
- [29] 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.
- [30] LAMY P J, PLASSOT C, PUJOL J L. Serum HE4: an independent prognostic factor in non-small cell lung cancer[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0128836.
- [31] ZENG Q, LIU M, ZHOU N, et al. Serum human epididymis protein 4 (HE4) may be a better tumor marker in early lung cancer[J]. Clin Chim Acta, 2016, 455: 102-106.
- [32] WOJCIK E, TARAPACZ J, RYCHLIK U, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) in patients with small-cell lung cancer[J]. Clin Lab, 2016, 62(9): 1625-1632.
- [33] BETUL C, TANGUL B. Human epididymis protein 4 may not be a reliable screening biomarker for detecting lung carcinoma patients[J]. Biomed Rep, 2017, 7(4): 297-300.
- [34] CHENG D, SUN Y, HE H. The diagnostic accuracy of HE4 in lung cancer: a Meta-analysis[J]. Dis Markers, 2015: 352670.
- [35] 时中文, 王斌, 王冰冰, 等. 血清人附睾蛋白 4 检测在肺癌中诊断价值的 Meta 分析[J]. 河南医学研究, 2017, 26(19): 3474-3476.
- [36] FERRARO S, BRAGA F, LANZONI M, et al. Serum hu-
- man epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review[J]. J Clin Pathol, 2013, 66(4): 273-281.
- [37] HERTLEIN L, STIEBER P, KIRSCHENHOFER A, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) in benign and malignant diseases[J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(12): 2181-2188.
- [38] KARLSEN N S, KARLSEN M A, HØGDALL C K. HE4 tissue expression and serum HE4 levels in healthy individuals and patients with benign or malignant tumors: a systematic review[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(11): 2285-2295.
- [39] SANDHU N, KARLSEN M A, HØGDALL C, et al. Stability of HE4 and CA125 in blood samples from patients diagnosed with ovarian cancer[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2014, 74(6): 477-484.
- [40] NAGY B J, BHATTOA H P, STEIBER Z, et al. Serum human epididymis protein 4 (HE4) as a tumor marker in men with lung cancer[J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(11): 1639-1648.

(收稿日期: 2019-02-18 修回日期: 2019-05-02)

(上接第 2601 页)

- 指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南(2012 精简版)[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(33): 2309-2313.
- [10] 唐家泽, 黄宁, 程远. EGFRvIII 与 S100A9 在人脑胶质瘤中的表达、相关性及其与预后的关系[J]. 肿瘤, 2016, 36(9): 1013-1020.
- [11] 林宪仁, 何佳, 巴一, 等. Girdin 蛋白在脑胶质瘤组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系[J]. 天津医科大学学报, 2015, 21(5): 397-400.
- [12] SPREAFICO F, CICERI S, GAMBA B, et al. Chromosomal anomalies at 1q, 3, 16q, and mutations of SIX1 and DROSHA genes underlie Wilms tumor recurrences[J]. Oncotarget, 2016, 7(8): 8908-8915.
- [13] 廖粤军, 刘红光, 李汉贤. MTDH 在 66 例原发性肝癌组织中的表达及临床意义分析[J]. 中南医学科学杂志, 2017, 45(3): 295-298.
- [14] 王彤, 朴龙镇, 崔雪莲, 等. Six1 在宫颈癌组织中的表达及意义[J]. 天津医药, 2015, 43(3): 249-251.
- [15] 张继华, 陈春菊, 韩彩莉, 等. 原代培养人喉鳞癌细胞中 SIX1、TGF-β、VEGF-C 表达的相关性[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(6): 453-458.
- [16] 金爱花, 金海燕. Six1 蛋白在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(4): 437-440.
- [17] 余海红, 蒋莉萍, 周恺韬, 等. 敲低转移黏附蛋白(MTDH)基因抑制 SGC7901 细胞增殖及迁移[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(9): 1234-1239.
- [18] 杨宣琴, 王晓娟, 步鹏, 等. 食管鳞状细胞癌中异黏蛋白和细胞周期蛋白 D1 的表达及其临床意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2017, 29(1): 20-22.
- [19] DU C, YI X, LIU W, et al. MTDH mediates trastuzumab resistance in HER2 positive breast cancer by decreasing PTEN expression through an NFκB-dependent pathway[J]. Bmc Cancer, 2014, 14(1): 869.
- [20] 姜维民, 徐小永, 杨捷, 等. 结直肠癌组织 AEG-1/MTDH 表达 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(8): 537-543.

(收稿日期: 2019-02-28 修回日期: 2019-05-12)