

人附睾蛋白 4 在卵巢癌中的研究进展

宋晓玲¹ 李 青¹ 杨毓琴^{2△}

(1 兰州大学第一临床医学院 甘肃 兰州 730000 2 甘肃省人民医院妇产科 甘肃 兰州 730000)

摘要 卵巢癌是严重威胁女性健康的恶性疾病之一。糖类抗原 125(carbohydrate antigen125,CA125)是目前临床上广泛用于诊断卵巢上皮性癌的肿瘤标记物,然而其缺乏敏感性和特异性,因此,迫切需要寻找一种新的标志物来提高卵巢癌的诊断。人附睾蛋白 4(human epididymis protein 4,HE4)是近年发现的肿瘤标志物,其在良性肿瘤和正常组织中含量极低,但在卵巢癌中高表达。本文就 HE4 在卵巢癌中的诊断、动态监测等方面的进展做一综述。

关键词 卵巢癌;CA125 抗原;附睾蛋白 4

中图分类号 R737.31 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2011)18-3583-03

The Progress of Human Epididymis Protein 4 in Ovarian Cancer

SONG Xiao-ling¹, LI Qing¹, YANG Yu-qin^{2△}

(1 The first clinical medical college of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

2 Gansu Provincial People's Hospital Department of gynecology and obstetrics, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: Ovarian cancer is a serious threat to the health of a malignant disease of women. Currently, the carbohydrate antigen 125(CA125) is widely accepted as clinical tumor marker for epithelial ovarian cancer, but it is lack of sensitivity and specificity, therefore, it needs to find a new mark to improve the diagnosis of ovarian cancer urgently. The human epididymis protein 4(HE4) is discovered recently, it is very low in benign tumors and normal tissues, but highly expressed in ovarian cancer. The research progress of HE4 in diagnosis and dynamic monitoring of ovarian.

Key words: Ovarian cancer;CA-125 antigen; Human epididymis protein 4

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

Article ID:1673-6273(2011)18-3583-03

卵巢癌在女性生殖器恶性肿瘤中发病率占第三位,但死亡率却居首位^[1]。其五年生存率徘徊于 25%-30%之间,主要原因是缺乏有效的早期诊断方法。卵巢位于盆腔深部不易触及,患者出现临床症状就诊时多数已是晚期^[2]。所以提高卵巢癌的早期诊断水平对提高其治愈率有重要意义。血清肿瘤标记物检测简便且创伤小,因而在肿瘤筛查、诊断、指导治疗等方面广泛应用。目前 CA125 是临床上最常用的肿瘤标记物,但是由于 CA125 在生理期和一些盆腔良性病变中也有升高^[3],限制了它在临床的应用。因此,需要一种灵敏性和特异性较强的标记物来提高卵巢癌的诊断水平。人附睾蛋白 4(human epididymis protein 4,HE4)是一种新近发现的肿瘤标记物,对卵巢癌的早期诊断和监测具有重要功能。

1 HE4 的结构、分布及生物学作用

1.1 HE4 的结构

HE4 即人附睾蛋白 4(human epididymis protein 4,HE4),又名核心表位蛋白 2(WFDC2),HE4 基因最早是在人附睾上皮细胞中发现的,该基因位于人染色体 20q12-13.1,全长约 12kb,由 5 个外显子和 4 个内含子组成,存在多种剪切方式,编码分泌

小分子蛋白^[4]。

HE4 分子量为 11KDa,PI 为 4.1,为弱酸性小分子蛋白,含有两个高度保守的乳酸蛋白(Whey Acidic Protein, WAP)结构域,该结构域含有 8 个半胱氨酸组成的 4 个二硫键核心区域,与细胞外蛋白酶抑制剂有很高的同源性^[5]。

1.2 HE4 的分布和生物学作用

研究发现 HE4 主要表达于生殖系统、上呼吸道、乳腺上皮、肾脏远曲小管,此外在其他一些组织的导管和腺上皮也有表达,但是正常卵巢组织上皮无表达^[6]。目前,HE4 的功能尚不明确,可能主要发挥免疫调节和促进生殖细胞的发育的作用,此外,HE4 虽然属于抑蛋白酶家族,但是至今仍未证实具有蛋白酶的抑制作用。

2 HE4 在卵巢癌研究中的应用

2.1 HE4 在卵巢癌中的表达

Schummer 等^[7]应用基因芯片、cDNA 阵列比较杂交法、免疫组化和组织芯片等方法分析了不同组织来源的卵巢癌及癌旁组织中的基因表达水平,结果显示,HE4 基因 mRNA 在卵巢癌组织中高表达,在癌旁组织中不表达。Hough 等^[8]应用基因表达大规模序列表分析(serial analysis of gene expression,SAGE)也证实了上述结果。Drapkin 等^[9]通过免疫组化进一步证实了 HE4 在卵巢癌细胞株 OVcar-3、OVcar-4、OVcar-5、CaoV 和 SKOV3 中有表达,同时发现 HE4 在卵巢癌组织中表达与组织

作者简介 宋晓玲(1984-),女,研究生,主要方向:妇科肿瘤

Tel:13919233861, E-mail:songxling2009@163.com

△通讯作者 杨毓琴 E-mail:YangYuqin3212@sina.com

(收稿日期 2011-04-16 接受日期 2011-05-10)

类型有关,在卵巢内膜性癌和浆液性癌中高表达,表达率分别为100%、93%,在透明细胞癌中仅50%表达,而在粘液性癌中不表达。上述研究提示血清HE4具备作为肿瘤标记物的前提条件。

2.2 HE4与卵巢癌的诊断与鉴别诊断

Havrilesky等^[10]分别检测了200例卵巢癌患者及396例健康对照者的血清HE4、SLPI、MMP7、Plau-R、MUC-1、PAI-1、Glycodelin和CA125的水平,结果发现,ROC曲线约登指数最大点时,HE4在Ⅰ期卵巢癌的敏感度为82.7%。Ⅱ期为92.5%,优于CA125及上述其他几种血清标记物。Moore等^[11]以166例卵巢良性疾病为对照,检测了67例卵巢上皮癌患者血清CA125、可溶性间皮瘤相关肽(SMRP)、HE4、CA72-4、活化素A、古桥蛋白、表皮生长因子受体(EGFR)和HER2的水平,利用logistic回归模型对所有标志物及组合进行分析,用交叉验证分析法评价其敏感性和特异性,发现单个肿瘤标记物检测时,HE4的敏感度最高可达72.9%,组合标记物测定时,CA125和HE4联合检测敏感性最高为76.4%,在此基础上再联合其他标志物检测,其敏感性增加幅度极低,对于Ⅰ期卵巢癌,HE4是最好的单个标志物。Montagnana等^[12]用ELISA法检测了99例妇科恶性肿瘤(卵巢癌46例、子宫内膜癌39例、宫颈癌14例)、40例盆腔良性病变(卵巢良性肿瘤18例、子宫内膜异位症22例)和12例健康对照者血清中CA125和HE4的水平,发现,卵巢癌患者血清CA125和HE4的中位数明显高于正常人、盆腔良性病变、宫颈癌和子宫内膜癌,卵巢癌患者与健康人为对照时,血清HE4的受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)为0.99,高于CA125(0.91),表明HE4作为卵巢癌诊断标志物优于CA125。Andersen等^[13]根据人组患者的家族史将74例卵巢癌患者和137例健康志愿者分为普通组和高危组,分别检测CA125和HE4的水平,结果显示,高危组在95%特异度时,HE4和CA125的敏感度分别为100%和78.6%,说明HE4具有较高的预测卵巢癌的价值。

Hellstrom等^[14]用酶联免疫方法对绝经后妇女(包括37例卵巢癌患者,19例良性卵巢病变,65例健康妇女)的血清进行双盲实验。以健康妇女为对照,在相同特异度下,HE4和CA125的敏感性无明显差别,以良性卵巢病变为对照,HE4的敏感度为60%明显高于CA125的13%(特异度为100%),表明HE4在卵巢恶性肿瘤鉴别方面假阳性率要低于CA125。Huhtinen等^[15]检测了129例子宫内膜异位症(其中69例为卵巢子宫内膜异位症)、16例子宫内膜癌、14例卵巢癌患者和66例健康妇女的血清HE4和CA125水平,经定量分析发现,卵巢癌患者和子宫内膜异位症患者的血清HE4明显升高,而卵巢子宫内膜异位症患者的血清和其他类型子宫内膜异位症患者与正常对照相比无明显差异,该研究说明血清HE4可用于卵巢癌与卵巢子宫内膜异位症的鉴别诊断。

2.3 HE4与卵巢癌的动态监测

Havrilesky等^[10]跟踪随访了30例卵巢癌患者后对复发的27例患者进行了回顾性分析,以CA125作为对照指标,以对卵巢上皮性癌敏感性高的HE4、MMP7、Glycodel等血清标志物作

为组合实验指标,研究显示,卵巢癌复发患者中CA125的敏感性为96%,组合实验指标的敏感性为100%,56%(15/27)患者的组合标志物升高水平比CA125提前了6-69周,41%(11/27)患者两组标志物升高时限基本相同,4%患者血清CA125升高更早一些,结果表明HE4联合其他标志物可以监测卵巢癌病情的变化,能较早发现肿瘤复发。Anastasi等^[16]长期监测了8例卵巢癌患者,经回顾性研究发现,5例卵巢癌复发患者血清HE4升高比CA125提前5-8个月,3例临床症状完全缓解患者的血清HE4和CA125水平正常。Brown等^[17]按血清CA125水平及盆腔CT结果将80例卵巢癌患者的临床状态分为好转、恶化及长期带瘤生存3类,纵向比较分析发现,78.3%(63/80)患者CA125水平与临床状态相关,76.2%(61/80)患者HE4水平与临床状态相关,该研究提示HE4可作为监测卵巢癌复发的标志物,而且与CA125具有一致性。王术艺等^[18]检测了20例卵巢癌患者术后1个月的HE4和CA125水平,经与术前对比发现,2者水平均较术前明显下降,进一步说明HE4是卵巢癌术后随访的重要指标。

3 展望

靶向基因治疗是通过分子生物工程手段使正常基因或治疗基因特异地作用于肿瘤细胞,抑制瘤基因或修复缺陷基因,使肿瘤细胞生长受到抑制而不影响其他正常细胞,靶向基因治疗已经成为当今卵巢癌治疗的新趋势。HE4基因在卵巢癌组织中特异性高表达,癌旁组织不表达,因此,有望将其作为卵巢癌治疗的新靶点,并应用于卵巢癌的临床治疗中,虽然目前HE4在卵巢癌发病机制中的研究还处于早期阶段,但随着HE4生物学功能的不断明确,其将在卵巢癌的诊断、进程监测、复发诊断、及生物治疗等方向具有较好的前景。

参考文献(References)

- [1] 李山,秦雪,何卫华.血清CA125在卵巢癌诊断中的价值及文献评价[J].中华检验医学杂志,2005,28(2):209-211
Li Shan,Qin Xue,He Wei-Hua.Serum CA125 in ovarian cancer and literature the diagnostic value of evaluation [J]. Chin J Lab Med, 2005,28(2):209-211
- [2] Drapkin R,Hecht JL.The origins of ovarian cancer : hurdles and progress[J]. Women's Oncol Rev,2002,2(1):261-268
- [3] 杨永彬,徐伟,陈建利等.卵巢癌肿瘤标志物研究进展[J].国外医学妇产科学分册,2004,31(4):229-232
Yang Yong-bin,Xu Wei,Chen Jian-li, et al. Tumor markers in ovarian cancer research progress[J].Foreign Medical Sciences Obstet Gynecol Fascicle, 2004,31(4):229-232
- [4] Kirchhoff C, Habben I, Lvell 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
- [5] Clauss A, Lilja H, Lundwall A. A locus on human chromosome 20 contains several genes expressing protease inhibitor domains with homology to whey acidic protein [J]. Biochem Journal, 2002, 368 (11):233-242
- [6] Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumor marker

- gene HE4 (WFDC 2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms [J]. *Oncogene*, 2002, 21(17):2768-2773
- [7] 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
- [8] Hough CD, Sherman-Baust CA, Pizer ES, et al. Large-scale serial analysis of gene expression reveals genes differentially expressed in ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(22):6281-6287
- [9] Drapkin R, Von Hogen H, Lin YF, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is over-expressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(6):2162-2169
- [10] Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, 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
- [11] 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
- [12] Montagnana M, Lippi G, Ruzzenente O, et al. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass [J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2009, 23(5):331-335
- [13] Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, et al. Use of a Symptom Index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer [J]. *Gynecologic Oncology*, 2010, 116(3):378-383
- [14] Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter, et al. The HE4(WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(13):3695-3700
- [15] Huhtinen K, Survitie P, Hiissa J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumors from ovarian endometriotic cysts [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(8):1315-1319
- [16] Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, et al. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer [J]. *Tumor Biology*, 2010, 31(2):113-119
- [17] Brown A, Miller C, Robison K, et al. Differential expression of CA125 and a novel serum tumor marker HE4 epithelial ovarian cancer [J]. *Clin Oncol*, 2008, 26(15):5533-5538
- [18] 王术艺, 谢永红, 张杰等. HE4 和 CA125 联合检测在卵巢癌术后临床价值评价 [J]. *河北医药*, 2009, 31(4):564-565
- Wang Shu-Yi, Xie Yong-Hong, Zhang Jie, et al. HE4 and CA125 joint test the postoperative clinical value evaluation in ovarian cancer [J]. *Hebei Medical Journal*, 2009, 31(4):564-565

(上接第 3557 页)

- [11] Tongiorgi E, Domenici L, Simonato M. What is the biological significance of BDNF mRNA targeting in the dendrites? Clues from epilepsy and cortical development [J]. *Mol Neurobiol*, 2006, 33(1):17-32
- [12] Koyama R, Ikegaya Y. To BDNF or not to BDNF: that is the epileptic hippocampus [J]. *Neuroscientist*, 2005, 11(4):282-287
- [13] Palma E, Torchia G, Limatola C, et al. BDNF modulates GABAA receptors microtransplanted from the human epileptic brain to *Xenopus* oocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(5):1667-1672
- [14] Scharfman HE, Goodman JH, Sollas AL, et al. Spontaneous limbic seizures after intra-hippocampal infusion of brain derived neurotrophic factor [J]. *Exp Neurol*, 2002, 174(2):201-214
- [15] Li CM, Hou XH, Zhang LM, et al. Expression of BDNF and its receptor TrkB in brain tissue resected from patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy [J]. *J Apoplexy and Nervous Diseases*, 2009, 26(3):336-339
- [16] Lauterborn JC, Isackson PJ, Gall CM. Seizure-induced increases in NGF mRNA exhibit different time courses across forebrain regions and are biphasic in hippocampus [J]. *Exp Neurol*, 1994, 125(1):22-40
- [17] Lindvall O, Ernfors P, Bengzon J, et al. Differential regulation of mRNAs for nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and neurotrophin 3 in the adult rat brain following cerebral ischemia and hypoglycemic coma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(2):648-652
- [18] Halbach OB. Involvement of BDNF in age-dependent alterations in the hippocampus [J]. *Front Aging Neurosci*, 2010, 2: pii: 36
- [19] Lowenstein DH, Arsenault L. The effects of growth factors on the survival and differentiation of cultured dentate gyrus neurons [J]. *J Neurosci*, 1996, 16(5):1759-1769
- [20] Mathern GW, Babb TL, Micevych PE, et al. Granule cell mRNA levels for BDNF, NGF, and NT-3 correlate with neuron losses or supragranular mossy fiber sprouting in the chronically damaged and epileptic human hippocampus [J]. *Mol Chem Neuropathol*, 1997; 30(1-2):53-76