

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.13.020

血清 ProGRP、SCCAg 及 HE4 与非小细胞肺癌患者病理特征的关系及其诊断价值分析*

王欣欣 黄松洁 于 洋 周琳艳 陈美珺[△]

(厦门大学附属中山医院检验科 福建 厦门 361000)

摘要 目的:探讨血清胃泌素释放肽前体(ProGRP)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCCAg)、人附睾蛋白 4 (HE4)水平与非小细胞肺癌(NSCLC)患者病理特征的关系,分析其对 NSCLC 的临床诊断价值。方法:选择 2015 年 9 月至 2020 年 2 月我院接诊的 110 例 NSCLC 患者(观察组)和 100 例健康志愿者(对照组)为研究对象,检测血清 ProGRP、SCCAg、HE4 水平。分析血清 ProGRP、SCCAg、HE4 水平与 NSCLC 患者临床病理特征的关系。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ProGRP、SCCAg、HE4 诊断 NSCLC 的价值。结果:观察组血清 ProGRP、SCCAg、HE4 水平均高于对照组($P<0.05$),低分化、TNM III~IV 期、淋巴结转移患者血清 ProGRP、SCCAg 水平分别高于高分化、TNM I~II 期、无淋巴结转移患者($P<0.05$);TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移患者血清 HE4 水平分别高于 TNM I~II 期、无淋巴结转移患者($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示 ProGRP、SCCAg、HE4、ProGRP+SCCAg+HE4 诊断 NSCLC 的曲线下面积(AUC)分别为 0.834(95%CI:0.779~0.888)、0.584(95%CI:0.507~0.662)、0.743(95%CI:0.675~0.811)、0.947(95%CI:0.910~0.984)。结论:NSCLC 患者血清 ProGRP、SCCAg、HE4 水平明显升高,血清 ProGRP、SCCAg 水平与 NSCLC 患者分化程度、TNM 分期和淋巴结转移有关,血清 HE4 水平与 TNM 分期和淋巴结转移有关。联合检测 ProGRP、SCCAg、HE4 对 NSCLC 诊断具有较高价值,可提高早期诊断准确性。

关键词: 胃泌素释放肽前体;鳞状上皮细胞癌抗原;人附睾蛋白 4;非小细胞肺癌;病理特征;诊断价值

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)13-2497-05

The Relationship between Serum ProGRP, SCCAg and HE4 and the Pathological Characteristics of Non-small Cell Lung Cancer and Its Diagnostic Value*

WANG Xin-xin, HUANG Song-jie, YU Yang, ZHOU Lin-yan, CHEN Mei-jun[△]

(Department of Clinical Laboratory, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen, Fujian, 361000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the levels of serum gastrin releasing peptide precursor (ProGRP), squamous cell carcinoma antigen (ScCAg), human epididymal protein 4 (HE4) and the pathological characteristics of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), and analyze its clinical diagnostic value for NSCLC. **Methods:** From September 2015 to February 2020, 110 patients with NSCLC (observation group) and 100 healthy volunteers (control group) who were received by our hospital were selected as the study subjects, and the serum ProGRP, SCCAg and HE4 levels were measured. The relationship between serum ProGRP, SCCAg, HE4 levels and clinicopathological parameters of patients with NSCLC were analyzed. Receiver operator characteristics curve (ROC) was used to analyze the value of ProGRP, SCCAg, HE4 and ProGRP, SCCAg, HE4 in the diagnosis of NSCLC. **Results:** The levels of ProGRP, SCCAg and HE4 in observation group were higher than those in control group ($P<0.05$). The serum ProGRP and SCCAg levels of patients with NSCLC with low and middle differentiation, TNM III-IV staging and lymph node metastasis were higher than those of patients with NSCLC with high differentiation, TNM I-II staging and no lymph node metastasis ($P<0.05$). The serum HE4 levels of TNM III-IV staging and lymph node metastasis were higher than those of TNM I-II and no lymph node metastasis ($P<0.05$). ROC analysis showed that the AUC of ProGRP, SCCAg, HE4, ProGRP + SCCAg + HE4 combined diagnosis of NSCLC was 0.834(95% CI: 0.779~0.888), 0.584(95%CI: 0.507~0.662), 0.743(95%CI: 0.675~0.811), 0.947(95%CI: 0.910~0.984) respectively. **Conclusion:** The levels of ProGRP, SCCAg and HE4 in patients with NSCLC are significantly increased, levels of serum ProGRP and SCCAg are related to the degree of NSCLC differentiation, TNM staging and lymph node metastasis. Serum HE4 levels are related to TNM stage and lymph node metastasis. The combined detection of ProGRP, SCCAg and HE4 is of high value for NSCLC diagnosis and can improve the accuracy of early diagnosis.

* 基金项目:福建省科技计划资助项目(2017J02791)

作者简介:王欣欣(1978-),女,本科,副主任技师,研究方向:生化检验, E-mail: 15959266081@139.com

[△] 通讯作者:陈美珺(1978-),女,硕士,副主任技师,研究方向:生化检验, E-mail: 13178357363@126.com

(收稿日期:2020-02-19 接受日期:2020-03-13)

Key words: Progastrin-releasing peptide; Squamous cell carcinoma antigen; Human epididymis protein-4; Non-small cell lung cancer; Clinicopathological parameters; Diagnostic value

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)13-2497-05

前言

非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)是临床最常见的肺癌类型,约占肺癌的75%-80%,死亡率位居恶性肿瘤首位,5年生存率不到18%^[1,2]。早期发现和诊断是延长NSCLC患者生存时间的关键,检测血清肿瘤标志物是肺癌诊断的简便方法,具有创伤小、可重复操作的优势。胃泌素释放肽前体(Progastrin-releasing peptide, ProGRP)是一种新型酶类抗原标志物,血清ProGRP水平可稳定反映肺癌细胞分泌的胃泌素释放肽水平,对肺癌早期诊断、疗效评价均具有一定价值^[3,4]。鳞状上皮细胞癌抗原(Squamous cell carcinoma antigen, SCCAg)是与肿瘤细胞增殖分裂相关的糖蛋白,在早期肺癌和肺结核鉴别诊断中具有一定价值^[5,6]。人附睾蛋白4(Human epididymis protein-4, HE4)是小分子分泌型糖蛋白,其过度表达促进细胞迁移和粘附,血清HE4浓度升高与肺癌骨转移有关^[7,8]。ProGRP、SCCAg、HE4在小细胞癌(small cell carcinoma, SCLC)诊断中应用较为多见,对NSCLC的诊断价值尚待探讨。鉴于此,本研究检测了110例NSCLC患者血清ProGRP、SCCAg、HE4水平,探讨其与NSCLC患者临床病理特征的关系以及对NSCLC的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2015年9月至2020年2月我院接诊的110例NSCLC患者为观察组,纳入标准:①经支气管镜或肺穿刺活检病理学证实为NSCLC;②均行血清学检测,结果完整;③临床资料完整。排除标准:①经病理证实为其它类型肺癌;②入院前已经接受手术、放疗或化疗等形式治疗;③合并其它部位原发恶性肿瘤;④肺部感染、肺结核,合并严重肝肾功能不全。观察组:男70例,女40例,年龄55-72岁,平均(65.35±4.21)岁,病

理类型:腺癌62例,鳞癌48例;分化程度:低中分化63例,高分化47例;TNM分期:I~II期49例,III~IV期61例;淋巴结转移47例,肿瘤直径≥3cm49例,<3cm61例,吸烟57例。另选择100例健康志愿者为对照组,男62例,女38例,年龄56-75岁,平均(64.65±4.39)岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),临床基线资料具有可比性。本研究获得我院伦理委员会批准且患者均知情同意。

1.2 方法

血清ProGRP、SCCAg、HE4检测:所有受试者均空腹12h以上采集清晨静脉血5mL,置于安徽中科中佳台式离心机KDC-1044L进行离心处理,离心半径为15cm,离心速率3000r/min,离心时间为10min,取血清在上海透景的高通量免疫检测系统-TesminF3999上检测SCCAg,试剂为上海透景生命科技股份有限公司的鳞状细胞壁抗原检测试剂盒(流式荧光发光法)。采用电化学发光免疫分析法测定血清HE4和ProGRP水平,Roche E170全自动电化学发光免疫分析仪及试剂盒均购自美国Roche公司。

1.3 统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行数据分析,血清ProGRP、SCCAg、HE4水平等计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验。以比或率表示计数资料,采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线分析ProGRP、SCCAg、HE4诊断NSCLC的价值。所有统计均采用双侧检验,检验水准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组血清ProGRP、SCCAg、HE4水平比较

观察组血清ProGRP、SCCAg、HE4水平均高于对照组($P<0.05$),见表1。

表1 两组血清ProGRP、SCCAg、HE4水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum ProGRP, SCCAg and HE4 levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	ProGRP(ng/L)	SCCAg(μg/L)	HE4(pmol/L)
Observation group	110	71.35±13.54	1.83±0.51	253.26±32.56
Control group	100	16.92±5.49	0.81±0.25	81.24±13.49
t		37.489	18.116	49.129
P		0.000	0.000	0.000

2.2 血清ProGRP、SCCAg、HE4水平与NSCLC临床病理特征的关系

低中分化、TNM III~IV期、淋巴结转移患者血清ProGRP、SCCAg水平分别高于高分化、TNM I~II期、无淋巴结转移患者($P<0.05$),不同年龄、性别、肿瘤直径、病理类型,吸烟或不吸烟患者血清ProGRP、SCCAg水平比较无统计学差异($P>$

0.05)。TNM分期III~IV期、淋巴结转移患者血清HE4水平分别高于TNM I~II期、无淋巴结转移患者($P<0.05$),不同年龄、性别、分化程度、肿瘤直径、病理类型,吸烟或者不吸烟患者血清HE4水平比较无统计学差异($P>0.05$)。见表2。

2.3 ProGRP、SCCAg、HE4诊断NSCLC的价值分析

ROC曲线分析结果显示ProGRP、SCCAg、HE4诊断

NSCLC 的最佳截断点分别为 57.35 ng/L、1.42 μg/L、195.36 pmol/L, ProGRP、SCCAg、HE4、ProGRP+SCCAg+HE4 诊断 NSCLC 的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.834 (95%CI: 0.779~0.888, $P=0.000$)、0.584 (95%CI: 0.507~0.662, $P=0.035$)、0.743 (95%CI: 0.675~0.811, $P=0.000$)、0.947 (95%CI: 0.910~0.984, $P=0.000$), 见图 1; 灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值见表 3。

表 2 血清 ProGRP、SCCAg、HE4 水平与 NSCLC 临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)Table 2 Relationship between serum ProGRP, SCCAg, HE4 levels and clinicopathological characteristics of NSCLC($\bar{x} \pm s$)

Clinicopathological characteristics	n	ProGRP(ng/L)	t	P	SCCAg(μg/L)	t	P	HE4(pmol/L)	t	P
Age(years)										
≥ 60 years	59	72.04± 13.65	0.596	0.552	1.84± 0.53	0.209	0.835	254.19± 32.07	0.284	0.777
<60 years	51	70.55± 12.37			1.82± 0.51			252.18± 31.76		
Gender			0.039	0.969		0.499	0.619		0.872	0.385
Male	70	71.31± 14.69			1.85± 0.53			255.36± 34.59		
Female	40	71.42± 13.25			1.80± 0.46			249.59± 31.12		
Smoking			1.356	0.178		0.592	0.555		1.080	0.283
Yes	57	73.02± 14.62			1.86± 0.55			256.71± 35.12		
No	53	69.55± 12.31			1.80± 0.51			249.55± 30.28		
Tumor diameter(cm)			1.646	0.103		1.130	0.261		1.153	0.252
≥ 3 cm	49	73.51± 14.71			1.89± 0.59			257.35± 36.49		
<3 cm	61	69.61± 10.08			1.78± 0.43			249.97± 30.64		
Pathological type			0.145	0.885		0.214	0.831		0.651	0.516
Adenocarcinoma	62	71.19± 13.25			1.84± 0.50			255.06± 33.46		
Squamous cell carcinoma	48	71.56± 13.31			1.82± 0.47			250.94± 32.19		
Degree of differentiation			4.201	0.000		4.316	0.000		0.367	0.715
Low and middle differentiation	63	76.27± 16.59			2.05± 0.73			254.26± 32.56		
High differentiation	47	64.76± 10.17			1.54± 0.42			251.92± 33.83		
TNM staging			4.035	0.000		4.613	0.000		7.468	0.000
I ~ II staging	49	66.77± 10.29			1.56± 0.48			229.89± 26.93		
III~IV staging	61	75.03± 15.19			2.05± 0.80			272.03± 40.97		
Lymph node metastasis			5.845	0.000		5.467	0.000		9.800	0.000
No	63	65.16± 9.68			1.52± 0.57			221.11± 23.16		
Yes	47	79.65± 16.08			2.25± 0.83			296.35± 54.79		

3 讨论

据国家癌症中心统计数据显示我国 2014 年新发肺癌病例 78.1 万, 死亡 62.6 万, 居男性肿瘤发病率和死亡率首位, 居女性肿瘤发病率第二位和死亡率第一位^[9]。NSCLC 是最常见的肺

癌类型, 增殖快, 早期可出现转移, 预后差, 如果 NSCLC 患者在早期能被确诊将大大提高 5 年生存率, 因此早期发现和诊断仍然是提高肺癌患者治疗效率, 改善其预后的关键。胸片、CT 是诊断肺癌的主要影像手段, 但对早期肺癌确诊率低, 确诊时往往已经处于中期甚至晚期^[10,11]。病理诊断仍是诊断肺癌的金标

准,但是创伤大,患者痛苦大、依从性低,血清标志物异常改变 捷、创伤小,易被患者接受^[12,13]。
在时间上往往早于影像学表现改变,检测血清标志物简便快

表 3 ProGRP、SCCAg、HE4 诊断 NSCLC 的价值分析
Table 3 Value analysis of ProGRP, SCCAg and HE4 in diagnosing NSCLC

Indexes	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)
ProGRP	64.35	82.00	79.78	67.77
SCCAg	46.36	71.00	63.75	54.62
HE4	62.73	85.00	82.14	67.46
ProGRP+SCCAg+HE4	95.45	95.00	95.45	95.00

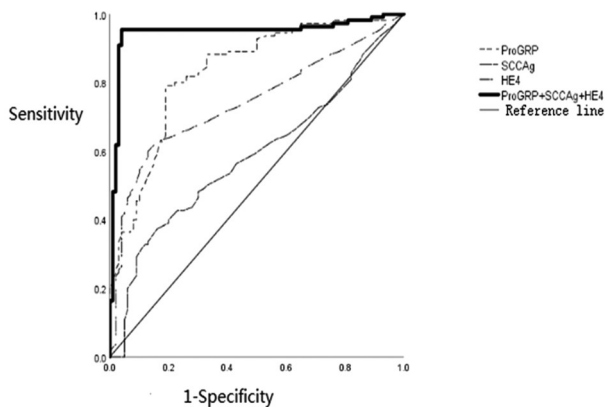


图 1 各指标诊断 NSCLC 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of diagnosis on NSCLC by each indicator

本研究发现观察组血清 ProGRP、SCCAg、HE4 水平均高于对照组,国内外报道同样显示 SCCAg、ProGRP、HE4 在肺癌患者中呈高表达,其水平与肺癌生物学行为特征存在一定关系^[14,15]。ProGRP 是 GRP 的 C 端氨基酸序列重组后产物,是诊断 SCLC 的特异性标志物;GRP 广泛分布于肺和胃肠道,由肺癌细胞通过自分泌或旁分泌方式合成,参与肿瘤生长、浸润和转移,但 GRP 半衰期短,仅 62 min,且易分解,血清水平极不稳定,ProGRP 半衰期长,可达 19~28 d,血清水平稳定^[16-18]。ProGRP 通过调控细胞周期,促使癌细胞由 G1 向 S 期转化,降低上皮细胞分化成熟能力,并能加快肿瘤坏死因子促癌细胞增殖过程^[19]。SCCAg 是肿瘤细胞在异常分裂过程中产生的肿瘤抗原,能提高肿瘤细胞 DNA 复制能力和分化程度,与肿瘤细胞增殖、分化程度、淋巴结转移有关^[20,21]。HE4 具有抑制胰蛋白酶、抗菌、抗炎作用;HE4 过度表达促进细胞迁移和粘附,抑制 HE4 的表达可显著抑制肿瘤生长,是卵巢癌、子宫内膜癌等多种恶性肿瘤的肿瘤标志物^[22,23]。HE4 不只局限于妇科肿瘤,在肺癌中也呈高度表达,发挥促使肺上皮组织细胞黏附、迁移和癌变的作用^[24]。ProGRP、SCCAg、HE4 可能通过不同作用机制参与 NSCLC 的发病,但三种标志物在 NSCLC 发病机制中是否存在关联机制尚不清楚。

本研究发现 ProGRP、SCCAg、HE4 均与 TNM 分期、淋巴结转移有关,其中 ProGRP、SCCAg 与 NSCLC 浸润深度也存在一定关系,说明 ProGRP、SCCAg、HE4 与 NSCLC 恶性增殖、浸润和转移等行为有关。朱超男等人^[14]在报道指出 ProGRP 通过影响 NSCLC 细胞周期,SCCAg 通过促使癌细胞分化增殖参与

了 NSCLC 的发生和恶性进展。王晓贤^[25]研究结果表明浸润深度达 T3-4、TNM 分期 III-IV 期、淋巴结转移的肺癌患者 HE4 阳性表达率高于浸润深度 T1-2、TNM 分期 I - II 期、未发生淋巴结转移患者。李岸凤等人^[26]发现 ProGRP 表达与肺癌病理分期呈正相关,随着病理分期的增高,ProGRP 水平逐渐增高。以上结果提示检测 ProGRP、SCCAg、HE4 可反映 NSCLC 恶性程度、病理分期、淋巴结转移情况。

ROC 曲线分析结果显示 ProGRP、SCCAg、HE4 诊断 NSCLC 均具有一定价值。相关报道指出与嗜铬粒蛋白 A (CgA)、鳞状细胞癌抗原 1 (SCCA1)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 相比,ProGRP 是唯一能有效区分肺神经内分泌瘤、NSCLC、肺良性疾病的指标,ProGRP 大于 84.6 pg/mL 时,鉴别 NSCLC 的灵敏度为 60.90%,特异度为 89.30%^[27],SCCAg 诊断 NSCLC 的灵敏度、特异度分别为 33.33%、73.33%^[14],一项荟萃分析显示 HE4 诊断肺癌的灵敏度为 65.00%,特异性 88.00%,阳性似然比为 5.30,阴性似然比为 0.40^[28]。本研究 ProGRP、SCCAg、HE4 诊断 NSCLC 价值与上述报道相比总体接近,可以看出 ProGRP、SCCAg、HE4 单独诊断 NSCLC 均存在一定局限性,联合多种血清标志物是提高诊断价值的有效方法^[29,30]。本研究结果显示 ProGRP+SCCAg+HE4 诊断 NSCLC 的价值高于三项指标单独诊断,提示 ProGRP、SCCAg、HE4 水平均增高患者罹患 NSCLC 的风险较大。

综上,ProGRP、SCCAg、HE4 在 NSCLC 中呈高表达,血清 ProGRP、SCCAg、HE4 水平与 NSCLC 恶性侵袭行为有关。ProGRP、SCCAg、HE4 对 NSCLC 诊断具有一定价值,联合检测三种指标可提高早期诊断 NSCLC 的准确性。

参考文献 (References)

- [1] Gao Y, Chen J, Zhang J, et al. Radiofrequency ablation of primary non-small cell lung cancer: A retrospective study on 108 patients[J]. J BUON, 2019, 24(4): 1610-1618
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30
- [3] 张婷素,袁春樱,邱海江,等. 血清特异性烯醇化酶、胃泌素释放肽前体在小细胞肺癌诊断和治疗效果评价中的作用[J]. 中华全科医学, 2019, 17(6): 959-961, 965
- [4] Dong A, Zhang J, Chen X, et al. Diagnostic value of ProGRP for small cell lung cancer in different stages [J]. J Thorac Dis, 2019, 11 (4): 1182-1189

- [5] Jia H, Zhang L, Wang B. The Value of Combination Analysis of Tumor Biomarkers for Early Differentiating Diagnosis of Lung Cancer and Pulmonary Tuberculosis [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2019, 49(5): 645-649
- [6] Sun X, Wang M, Xu R, et al. Prognostic model based on circular RNA circPDK1 for resected lung squamous cell carcinoma[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(6): 907-919
- [7] Weissensteiner J, Babusikova E. The value of human epididymis protein 4 (HE4) as a serum tumor marker for accurate bone metastases finding by whole-body bone scintigraphy in lung cancer patients[J]. *Neoplasma*, 2019, 66(6): 1024-1030
- [8] He YP, Li LX, Tang JX, et al. HE4 as a biomarker for diagnosis of lung cancer: A meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(39): e17198
- [9] Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(1): 1-12
- [10] Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(8): 1623-1640
- [11] 张阿萌, 张鹏天, 康眼训, 等. X线片和多层螺旋CT诊断及鉴别周围型肺癌的对比研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(18): 3536-3539
- [12] Zhang X, Yang Q. Association between serum copper levels and lung cancer risk: A meta-analysis [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(12): 4863-4873
- [13] Jiang L, Li Z, Wang R. Long non coding RNAs in lung cancer: Regulation patterns, biologic function and diagnosis implications (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2019, 55(3): 585-596
- [14] 朱超男, 陆学荣, 郑贤根, 等. 非小细胞肺癌患者中SCCAg、ProGRP及CYFRA21-1的表达水平及诊断价值分析 [J]. *癌症进展*, 2019, 17(15): 1796-1799
- [15] 杨金华, 张慧青, 穆林, 等. 非小细胞肺癌组织中p70S6K、ProGRP、CXCR2的表达情况及临床意义 [J]. *癌症进展*, 2019, 17(11): 1310-1313
- [16] Wang Y, Wang Z, Ding Y, et al. The Application Value of Serum HE4 in the Diagnosis of Lung Cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(8): 2405-2407
- [17] Chen S, He Y, Liu J, et al. Third-Generation TKI Resistance Due to SCLC Transformation: A Case Report and Brief Review [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12(6): 11305-11311
- [18] Mauro C, Passerini R, Spaggiari L, et al. New and old biomarkers in the differential diagnosis of lung cancer: Pro-gastrin-releasing peptide in comparison with neuron-specific enolase, carcinoembryonic antigen, and CYFRA 21-1[J]. *Int J Biol Markers*, 2019, 34(2): 163-167
- [19] 单立新, 陈凯, 王春梅. 联合检测血清胃泌素释放肽前体、癌胚抗原、细胞角蛋白19片段21-1诊断肺癌的价值[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(8): 1938-1939
- [20] Bian NN, Shi XY, Qi HY, et al. The relationship of plasma fibrinogen with clinicopathological stages and tumor markers in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(32): e16764
- [21] Henkenberens C, Toklu H, Tamme C, et al. Clinical Value of Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCCAg) in Anal Cancer - A Single-Center Retrospective Analysis [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(6): 3173-3177
- [22] Li LM, Zhu YX, Zhong Y, et al. Human epididymis protein 4 in endometrial cancer: A meta-analysis [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2018, 482(2018): 215-223
- [23] Kumarasamy C, Madhav MR, Sabarimurugan S, et al. Diagnostic and prognostic role of HE4 expression in multiple carcinomas: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(28): e15336
- [24] 张浩轩, 陆进, 杨月, 等. 肺腺癌组织B细胞中乳清酸性蛋白4-二硫键核心结构域2(WFDC2)的表达与患者生存率的相关性分析 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2019, 35(5): 425-433
- [25] 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(7): 932-934
- [26] 李岸凤, 赵咏梅, 刘运秋. NSE和ProGRP表达水平与小细胞肺癌病理分期的相关性研究[J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(2): 177-180
- [27] Tutar N, Yetkin NA, Yazıcı C, et al. Clinical significance of progastrin-releasing peptide, neuron-specific enolase, chromogranin a, and squamous cell cancer antigen in pulmonary neuroendocrine tumors [J]. *Turk J Med Sci*, 2019, 49(3): 774-781
- [28] Yan L, Hu ZD. Diagnostic accuracy of human epididymis secretory protein 4 for lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(7): 2737-2744
- [29] 余卉, 刘少平, 余东阳, 等. 小细胞肺癌患者血清胃泌素释放肽前体和神经元特异性烯醇化酶表达及意义[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(7): 694-697
- [30] Choi SI, Jang MA, Jeon BR, et al. Clinical Usefulness of Human Epididymis Protein 4 in Lung Cancer [J]. *Ann Lab Med*, 2017, 37(6): 526-530