

血清 HE4 水平在子宫内膜癌中的研究进展

时子菲, 周皓宇, 李颖洁, 翟菲菲, 陈燕*

华北理工大学临床医学院 河北唐山

【摘要】子宫内膜癌 (Endometrial Cancer, EC) 是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率在全球范围内均呈上升趋势。近年来, 随着血清肿瘤分子标志物研究的深入, 血清人附睾蛋白 4 (HE4) 在子宫内膜癌的诊断、病情评估、治疗及预后中的作用日益受到关注。本文就血清 HE4 水平与子宫内膜癌临床病理特征之间的关系及其临床诊断与预后价值的相关研究进行综述, 以期为子宫内膜癌的临床诊断和治疗预后提供理论依据。

【关键词】HE4; 子宫内膜癌; 诊断; 临床病理特征; 预后

【收稿日期】2024 年 9 月 2 日

【出刊日期】2024 年 10 月 26 日

【DOI】10.12208/j.ijmd.20240037

Research progress of serum HE4 level in endometrial carcinoma

Zifei Shi, Haoyu Zhou, Yingjie Li, Feifei Zhai, Yan Chen*

Clinical School of Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei

【Abstract】Endometrial Cancer (EC) is one of the most common malignancies of the female reproductive system, and its morbidity and mortality are on the rise worldwide. In recent years, with the deepening of the research on serum tumor molecular markers, the role of serum human epididymal protein 4 (HE4) in the diagnosis, evaluation, treatment and prognosis of endometrial cancer has attracted increasing attention. This article reviews the relationship between serum HE4 level and the clinicopathological features of endometrial cancer, as well as its clinical diagnosis and prognostic value, in order to provide theoretical basis for the clinical diagnosis and treatment of endometrial cancer.

【Keywords】HE4; Endometrial cancer; Diagnosis; Clinicopathological features; prognosis

子宫内膜癌 (EC) 是一种起源于子宫内膜的上皮性的恶性肿瘤, 好发于绝经后和围绝经期。目前子宫内膜癌的病因及发病机制尚不明确, 主要认为是由于性激素、遗传、代谢及外界环境因素共同作用的结果^[1]。CLOBOCAN 2020 统计结果显示, 子宫内膜癌在全世界女性肿瘤中发病率位于第六位^[2], 其死亡率在世界范围内也呈上升趋势, 严重威胁女性的生命健康。子宫内膜癌起病隐匿, 早期症状不明显。因此, 早诊断、早治疗是关键。准确判断患者临床病理特征, 可为临床治疗方案的制定及实施提供重要的参考依据。因此, 选择适当指标明确子宫内膜癌患者的临床病理特征十分必要。

当前, 利用血清肿瘤标志物诊断肿瘤病情发展

情况的研究不断开展。人附睾分泌蛋白 4 (HE4) 作为诊断卵巢癌的一种肿瘤标志物, 具有刺激肿瘤细胞增殖、迁移的作用。鉴于血清 HE4 与其他类型肿瘤发生与发展的关系, 推测其可能与子宫内膜癌有一定的关系。基于此, 本文旨在对血清 HE4 表达水平在子宫内膜癌中的研究进展进行阐述, 以期为子宫内膜癌的诊断、治疗及预后提供参考。

1 HE4

人附睾蛋白 4 (HE4) 是一种乳清酸性蛋白, 最早由 Kirchhoff 等^[3]在人远端附睾上皮细胞中发现。HE4 在包括女性生殖道在内的多种组织的上皮细胞中表达, 在妇科恶性肿瘤中含量很高, 尤其在卵巢癌和子宫内膜癌中高表达^[4]。

*通讯作者: 陈燕

2 HE4 作为子宫内膜癌诊断的生物标志物

Bignotti E 等^[5]的研究发现, 与健康女性相比, 子宫内膜癌患者的血清 HE4 水平显著升高。同时, 基因表达结果显示, 与正常子宫内膜相比, HE4 mRNA 在子宫内膜癌患者组织中显著上调, 且 HE4 免疫组织化学染色明显更强。2019 年 Li J 等^[6]研究表明, 血清 HE4 在子宫内膜癌诊断中比 CA125 灵敏度更高, 诊断效果更好。这提示其有望可能成为一种很有前途的非侵入性生物标志物。此外, 赵灵琴等人^[4]的研究则强调了 HE4 在子宫内膜癌全程管理中的应用价值, 从早期诊断筛查到术前评估再到术后监测, HE4 均展现出了良好的应用前景。这不仅有助于早期发现肿瘤, 还能够在治疗过程中动态监测病情变化, 及时调整治疗方案, 从而提高患者的治疗效果和生活质量。

3 HE4 水平与子宫内膜癌临床病理特征的关系

自 1991 年首次发现 HE4 后, 科学家们就在不断探索其在临床的应用价值。过去的三十余年中, 科学家们陆续探索了 HE4 在卵巢癌、肺腺癌、乳腺

癌、移行细胞癌、胰腺癌、子宫内膜癌等疾病中的变化。子宫内膜癌预后不良有几个明确的因素, 包括子宫肌瘤浸润超过 50%, 高组织学分级, 存在淋巴转移, FIGO 分期晚期(III-IV)^[7]。

Kalogera E 等^[8]发现与无癌症病史的对照组相比, I 型和 II 型子宫内膜癌的中位 HE4 显著升高。在之后的 Brennan D J 等^[9]人又发现 HE4 水平中位数在 III 期和 IV 期肿瘤中较高, 在外半肌层浸润的肿瘤中较高, 这对子宫内膜样组织患者亚组的总生存具有显著的预后价值。陈燕娥等人^[10]的研究发现, 伴有淋巴结转移、深肌层浸润以及晚期 FIGO 分期的子宫内膜癌患者中, 血清 HE4 水平显著升高, 这为临床医生判断病情严重程度和制定个性化治疗方案提供了重要参考。Espiau Romera A 等^[11]也发现 HE4 与子宫内膜癌淋巴转移相关, 但应用于临床实践之前还需要进一步研究来验证临界值。以上研究均论证了更高的 HE4 水平常与淋巴结转移、更深的肌层浸润、更晚的 FIGO 分期相关, 这提示 HE4 水平与子宫内膜癌临床病理特征具有一定相关性。

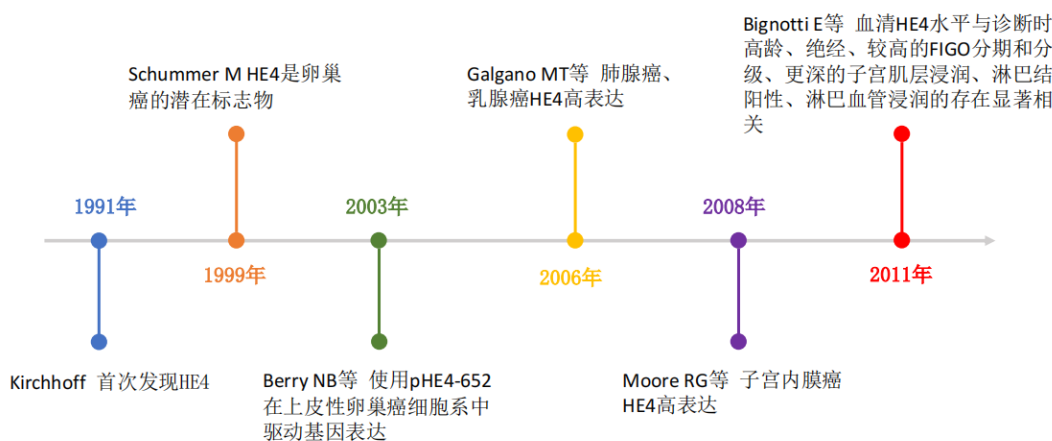


图 1 HE4 水平与临床病理特征关系的研究进展史

4 HE4 水平与子宫内膜癌患者预后的关系

HE4 水平也与子宫内膜癌患者预后密切相关。Brennan D J 等^[12]发现 HE4 水平在初始治疗后下降, 并在复发时再次升高。Abbink K 等^[13]也论证了血清 HE4 升高是无病生存期和总生存期降低的独立危险因素, 在随访期间更易发现疾病复发。以上研究结果都提示 HE4 水平与子宫内膜癌的复发相关, 这对临床医生判断子宫内膜癌预后与预防子宫内膜癌的复发有重要意义。

5 总结与展望

目前子宫内膜癌仍缺乏可靠、准确、经济、有效的早期筛查和后期检测手段。诊断性刮宫获取子宫内膜样本进行组织病理学检查是确诊子宫内膜癌的“金标准”, 但因其可能导致剧烈疼痛、不适、子宫穿孔等严重的并发症, 故并不适合高危人群筛查。而血清肿瘤标志物检测在诊断子宫内膜癌中具有非侵入性、稳定性和可重复性等优点。HE4 在早期诊断子宫内膜癌方面是一种很有前途的标志物, 其灵敏

度、特异性均有较理想的结果。HE4 水平与子宫内膜癌患者淋巴结转移情况、肌层浸润深度等临床病理特征有密切关系, 对确定治疗方式、判断患者预后具有重要意义。

凝血和纤溶系统在肿瘤进展中起重要作用, 子宫内膜癌患者肿瘤细胞异常产生组织因子等凝血因子, 使凝血活性增强, 血液处于高凝状态, 体内存在继发性纤溶亢进, 而 D-二聚体是纤溶途径激活的重要指标。目前, 有研究探究 D-二聚体和 HE4 联合检测在子宫内膜癌诊断中的应用。刘光泉等^[14]发现 HE4 是子宫内膜癌诊断应用价值最高的标志物, D-二聚体仅次于 HE4, HE4 和 D-二聚体联合诊断时, AUC-ROC 显著增大, 灵敏度高达 77.42%。陈毅红等^[15]研究发现子宫内膜癌 I~II 期患者血清 HE4、血浆 D-二聚体检测水平结果低于 III~IV 期患者, 且联合诊断价值更高。兰新志等人^[16]的研究与陈毅红等人相似, 血清 HE4、D-二聚体的表达水平与子宫内膜癌临床分期呈正相关。因此, 血清 HE4 和其他凝血功能指标联合检测对于子宫内膜癌临床诊断治疗预后的价值和机制, 以及其与子宫内膜癌临床病理特征的关系值得进一步探究。

综上所述, 血清 HE4 表达水平在子宫内膜癌诊断、预后评价中具有重要价值, 且具备廉价、便捷的优点, 其临床应用前景广阔。但目前 HE4 在临床的应用仍存在一些挑战, 如 HE4 与子宫内膜癌淋巴转移的临界值还有待进一步研究与验证。且目前研究大多单独探究血清 HE4 水平与子宫内膜癌诊断预后及临床病理特征的关系, 且多为回顾性分析, 尚需多中心、大样本的前瞻性研究来判定其评估预后的准确性。

参考文献

[1] 张一琼, 于江燕, 朱元方, 等. 子宫内膜癌肿瘤微环境的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(16): 2651-2655.

[2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209-249.

[3] C Kirchhoff, I Habben, R Ivell, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence

homology to extracellular proteinase inhibitors[J]. *Biology of Reproduction*, 1991, 45(2): 350-7.

[4] 赵灵琴, 陈曦, 陈鲁, 等. 人附睾分泌蛋白 4 和 CA125 联合检测在子宫内膜恶性肿瘤与子宫良性肿瘤鉴别诊断中的价值[J]. 中国癌症杂志, 2012, 22(11): 5.

[5] Bignotti E, Ragnoli M, Zanotti L, et al. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients[J]. *British Journal Cancer*, 2011, 104(9): 1418-1425.

[6] Li J, Wang X, Qu W, et al. Comparison of serum human epididymis protein 4 and CA125 on endometrial cancer detection: A meta-analysis[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2019, 488: 215-220.

[7] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up[J]. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 2016, 26(1): 2-30.

[8] Kalogera E, Scholler N, Powless C, et al. Correlation of serum HE4 with tumor size and myometrial invasion in endometrial cancer[J]. *Gynecologic Oncology*, 2012, 124(2): 270-275.

[9] Brennan D J, Hackethal A, Metcalf A M, et al. Serum HE4 as a prognostic marker in endometrial cancer—a population based study[J]. *Gynecologic Oncology*, 2014, 132(1): 159-165.

[10] 陈燕娥, 吴学明, 温云花. 子宫内膜癌患者血清 HE4, CA125 及 CA19-9 的表达及与临床病理特征的关系[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(015): 3787-3789.

[11] Espiau Romera A, Cuesta Guardiola T, Benito Vielba M, et al. HE 4 tumor marker as a predictive factor for lymphatic metastasis in endometrial cancer[J]. *International Journal of Gynecology & obstetrics*, 2020, 149(3): 265-268.

[12] Brennan D J, Hackethal A, Mann K P, et al. Serum HE4 detects recurrent endometrial cancer in patients undergoing routine clinical surveillance[J]. *Bmc Cancer*, 2015, 15(1): 33.

[13] Abbink K, Zusterzeel P L, Geurts-Moespot A J, et al. HE4 is superior to CA125 in the detection of recurrent disease in high-risk endometrial cancer patients[J]. *Tumour Biology the Journal of the International Society for Oncodevelopmental*

Biology & Medicine, 2018, 40(2): 1010428318757103.

[14] 刘光泉, 黄可, 胡凯, 等. D-dimer 和 HE4 联合检测在子宫内膜癌诊断中的应用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(12): 1852-1854.

[15] 陈毅红, 杨汉才, 罗强, 等. 血清 HE4, CA125 联合血浆 D-二聚体检测在子宫内膜癌诊断中的应用价值[J]. 中国卫生标准管理, 2023, 14(19): 46-49.

[16] 兰新志. 血清 HE4, CA125 和血浆 D-二聚体在子宫内膜癌

的表达及联合检测的临床价值[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(5): 916-918.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS