

人附睾蛋白（HE4）认知的前世今生

人附睾蛋白 4（HE4）是一种新型的卵巢肿瘤标志物。临床对 HE4 的认知历经了一段曲折的过程，今天小编就和大家分享 HE4 从发现到临床应用的这段精彩故事。

了解 HE4 的前世之身

HE4 中文名叫人附睾蛋白 4，最早在人附睾远端的上皮细胞中发现。由两个核心结构组成：约 25KDa 的天然 N 端糖基化蛋白和两个乳清酸性蛋白核心区域（WAP，由 4 个二硫键核心区域和 8 个半胱氨酸残基组成）。

HE4 的编码基因有多个同源兄弟，同样编码 WAP 核心蛋白。SLPI 和 Elafin 蛋白就是其中研究最好的两个蛋白。这两个蛋白都具有蛋白酶抑制作用和抗炎性，与宿主抵御细菌感染有关。基于“兄弟类似”基础，最开始人们认定它们的兄弟蛋白 HE4 具有抗炎抗菌效果，又因为在人附睾上皮细胞中发现，推测 HE4 可能是与生殖发育（精子生成）有关的一种蛋白抑制酶。随着后续研究的发现，HE4 的真身开始显露。

研究拨开 HE4 的认知迷雾

基础研究

后续研究发现肿瘤细胞系中也有 HE4 表达，打开了临床认知的新窗口。HE4 与卵巢癌的关系也逐渐被系列研究慢慢揭开：

1999 年，Schummer 和他的同事从 21500 份卵巢癌样本中探索异常表达的基因，首次发现 HE4 在卵巢癌患者中高表达。该研究结果在后续的几大基因表达谱研究中都得到了证实“该段落信息有误，并非 21500 份检测样本，而是从 21500 种 cDNA 中筛选发现 HE4 在卵巢癌中高表达。

2002 年 Cancer 杂志及 2003 年 Cell 杂志刊登的研究发现 HE4 的升高程度与卵巢癌类型有关，在浆液型和子宫内膜癌这两种亚型之中升高程度最大。

2005 年 Drapkin 等人发现 93%的浆液型卵巢癌和 100%的子宫内膜癌中 HE4 高表达，但在透明细胞癌中仅为 50%，而黏蛋白型卵巢癌中不表达 HE4。

2006 年研究发现 HE4 在有些肺癌，乳腺癌，转移型子宫内膜细胞和胰腺癌中会有所升高，但在卵巢癌中 HE4 的表达是最高的。

临床研究

随着基础研究的深入，人们推断 HE4 可能成为卵巢癌下一个良好的血清学指标。HE4 的认知研究也开始向临床应用倾斜：

2003 年，Hellstrom 和他的同事开始探索 HE4 的临床应用，他发现 HE4 在良性疾病患者中阳性率更低，且 HE4 对卵巢癌晚期患者的检测灵敏度为 80%，特异性高达 95%。

2008 年 Havrilesky 进一步研究发现 HE4 作为单一的肿瘤指标，对卵巢癌筛查，尤其是卵巢癌 I 期和盆腔肿块的检测灵敏度更高（83%）。

2009 年 Moore 等人对比分析 HE4 与 CA125 这两个卵巢癌指标，发现 HE4 灵敏度更高（72.9% VS 43.3%），特异性两者相差不大（95%）。与 CA125 不同的是，HE4 检测不受绝经状态影响，更适合区分绝经前患者肿瘤是良性还是恶性。Moor 进一步研究发现与其他单一的肿瘤标志物（CA125、CA724、可溶性间皮素）相比，无论是对早期还是进展期子宫内膜癌，HE4 的 ROC 曲线面积都是最好的。

同年 Huhtinen 等人研究发现 HE4 检测不仅能区分肿瘤的良恶性，还能区分卵巢癌与卵巢子宫内膜异位囊肿。研究发现 HE4 在卵巢癌和子宫内膜癌中都会上升，但在各种类型的子宫内膜异位中 HE4 浓度不会升高。

可以发现系列研究结果证实 HE4 这一新型的肿瘤标志物是卵巢癌早期诊断和监测的良好指标，可用于临床。目前 HE4 检测已经被 FDA 审核通过作为卵巢癌复发监测的指标。

临床应用之路还有坎坷

HE4 作为近年来唯一证实的肿瘤标志物，对卵巢癌的诊疗过程意义重大，但它在临床应用之路还有坎坷不平之处：

1) 任何临床检测指标都需要明确的 Cut-off 值，而这正是 HE4 临床应用中面临的最大问题。利用 HE4 评估恶性肿瘤患病风险、是否会复发、疾病进展情况，还需要更多、规模更大的研究探索明确 HE4 的截断值（悄悄说一下，最近国内解放军总医院首次公布中国表现健康的女性 HE4 参考值为 105.1pmol/L，该项研究涉及 9 家大型三甲医院，样本人群超过 2300 人）。

2) HE4 也并非完美的指标，特异性同样无法达到 100%。FDA 明确指出 HE4 的检测需要和其他临床检测方法一起监测卵巢癌。

组合检验才是解决之道

HE4 出现之前，CA125 一度是临床卵巢癌诊断的“金标准”。这两个指标各有优劣之处，CA125 对绝经前患者帮助不大，而 HE4 刚好不受绝经状态影响，可很好的弥补 CA125 的不足。因此这两个指标的联合检测可能成为卵巢癌早期诊断的有效方法。

Moore 的研究对 9 个生物标志物的组合效果进行评估，发现 HE4 和 CA125 组合检测的灵敏度最高（0.91 CI: 0.87-0.96），且比这两个指标单独检测时的灵敏度也高出很多。后续针对 65 个生物标志物的研究中发现，HE4 与 CA125 组合检测非常适合卵巢癌诊断和筛查，检测的灵敏度与卵巢癌进展有关，早期灵敏度为 74.2%，晚期为 91.7%，检测的特异性为 85%。

为了证实 HE4 与 CA125 联合检测可评估卵巢癌风险，Moore 展开前瞻性多中心双盲试验研究。研究人群为 129 位卵巢癌患者，22 位潜在恶性肿瘤患者及 352 名良性疾病人群，检测结果通过一定的算法（ROMA）进行计算，统计分析结果。研究发现 ROMA 模型的灵敏度对绝经后女性为 92%，绝经前为 76%，综合为 89%。这就说明对于评估卵巢癌的风险高低，HE4 和 CA125 联合检测才是最有效的方法。

有趣的是研究发现对于盆腔肿瘤患者的风险评估，单独的 HE4 检测效果比联合检测更好。

临床对 HE4 的认知研究已经实现从最开始的模糊认识向临床应用探索的完美转换，尽管它在临床中的应用才刚刚起步，但作为一个特异性更好的卵巢癌指标，我们相信 HE4 在未来的临床中必将绽放光芒，成为守护女性卵巢健康的又一生力军。



透景科技人附睾蛋白4（HE4）检测试剂已经通过临床验证，欢迎各大临床机构开展学术合作，共同探讨HE4的临床应用价值，为广大女性朋友卵巢健康增添新的帮手。

透景诊断

参考文献

- 1、Montagnana M, Danese E, Giudici S, et al. HE4 in ovarian cancer: from discovery to clinical application[J]. Advances in clinical chemistry, 2011, 55: 2.
- 2、M.E. Schaner, D.T. Ross, G. Ciaravino, et al., Gene expression patterns in ovarian carcinomas, Mol. Biol. Cell 14 (2003) 4376 - 4386.
- 3、D.R. Schwartz, S.L. Kardia, K.A. Shedden, et al., Gene expression in ovarian cancer reflects both morphology and biological behavior, distinguishing clear cell from other poor-prognosis ovarian carcinomas, Cancer Res. 62 (2002) 4722 - 4729
- 4、R.G. Moore, D.S. McMeekin, A.K. Brown, et al., A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass, Gynecol. Oncol. 112 (2009) 40 - 46.
- 5、R.G. Moore, A.K. Brown, M.C. Miller, et al., The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass, Gynecol. Oncol. 108 (2008) 402 - 408.

6、K. Huhtinen, P. Suvitie, J. Hiissa, et al., Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts, Br. J. Cancer 100 (2009) 1315 - 1319

透景科技