

· 临床研究 ·

子宫内膜癌患者手术治疗前后血清 CA125、HE4 和 D-D 水平变化的临床意义

滕士阶¹, 胡娟^{1*}, 刘小林¹, 李萍²¹南京医科大学康达学院附属医院(连云港市第二人民医院)检验科, ²妇产科, 江苏 连云港 222000

[摘要] 目的:探讨子宫内膜癌患者手术治疗前后血清糖类抗原 125(CA125)、人附睾蛋白 4(HE4)和 D-二聚体(D-D)水平变化的临床意义。方法:应用酶标记化学发光法和免疫比浊法测定 31 例子宫内膜癌患者手术治疗前后血清 CA125、HE4 和 D-D 水平,并与 31 例健康人(对照组)作比较。结果:子宫内膜癌患者在手术治疗前血清 CA125、HE4 和 D-D 水平均高于对照组($P < 0.01$),手术治疗 6 个月后则与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。术前血清 CA125 水平与 HE4、D-D 水平呈显著正相关($r=0.889, 0.873, P$ 均 < 0.01)。结论:检测子宫内膜癌患者手术治疗前后血清 CA125、HE4、D-D 水平的变化对疾病诊断、疗效判断及患者预后判定均具有重要的临床价值。

[关键词] 子宫内膜癌;糖类抗原 125;人附睾蛋白;D-二聚体

[中图分类号] R737.33

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)01-104-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20200121

子宫内膜癌为女性生殖系统最为常见的恶性肿瘤。早诊断、早治疗是关键。糖类抗原 125(CA125)作为对卵巢癌的肿瘤标志物已被临床广泛应用,但其敏感性仅为 40%~50%,且在许多良性肿瘤中也常有升高^[1],因此,迫切需要一种特异性较强的标志物来提升子宫内膜癌的诊断水平。人附睾蛋白 4(HE4)为近年来新发现的诊断卵巢癌的一种肿瘤标志物,国内近期报告屡见不鲜^[2]。D-二聚体(D-D)水平检测对恶性肿瘤的诊断亦有较高的临床价值^[3]。国内对于子宫内膜癌手术治疗前后血清 CA125、HE4 和 D-D 水平检测鲜有报道。因此,我们进行了探讨,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

随机选择 2016 年 1 月—2017 年 11 月连云港市第二人民医院妇产科收治的子宫内膜癌患者 31 例作为研究对象,年龄 40~68 岁,平均年龄 54.8 岁,研究对象纳入标准:①包括体征、B 超、CT 及实验室相关检测,最后经组织病理学确诊为子宫内膜癌;②

术前均未进行放化疗或内分泌治疗;③排除其他器官肿瘤病史;④所有患者均经手术治疗。随机选择同期我院体检中心体检合格的妇女 31 例为正常对照组,年龄 41~66 岁,平均 52.6 岁,肝肾功能正常,胸部 X 线检查正常,子宫附件 B 超检查正常,无心、肝、肺、肾等重要脏器疾患,无其他疾病史。研究经过医院伦理委员会批准,所有患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 方法

血样标本采集于患者入院次日或体检当天空腹时,子宫内膜癌组患者术后 6 个月再次采集标本,所有患者在清晨空腹时于肘静脉采集全血 4 mL,室温静置 1 h 后离心取上清(3 000 r/min),于 -70 ℃ 冰箱待用。

酶标记化学发光法检测血清 CA125,采用贝克曼库尔特 UniCel DxI 800 全自动免疫分析仪和配套检验试剂盒;酶联法检测血清 HE4,试剂由瑞典康乃格诊断试剂公司提供;免疫比浊法检测 D-D 水平,试剂由深圳晶美生物技术有限公司提供;操作均按说明书进行。

1.3 统计学方法

所有检测数据采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,符合正态分布或近似正态分布的计量资料采用

[基金项目] 连云港市卫生科技项目(ZD201517)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 31671636@qq.com

均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,术前、术后组间比较采用配对 t 检验,正常组与患者组手术前、后各指标的比较采用 Dunnett- t 检验,采用 Pearson 相关系数进行相关性分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 子宫内膜癌手术前后血清 CA125、HE4、D-D 含量变化

子宫内膜癌患者在手术治疗前血清 CA125、HE4 和 D-D 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),手术治疗6个月与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

表1 对照组和患者组手术前后血清 CA125、HE4、D-D 含量

| 组别 | n | CA125(U/mL) | HE4(pmol/L) | D-D(mg/L) |
|-------|----|---------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| 对照组 | 31 | 11.65 ± 3.07 | 42.18 ± 7.15 | 0.29 ± 0.10 |
| 患者组术前 | 31 | 25.03 ± 4.77 ^a | 103.44 ± 15.33 ^a | 3.84 ± 0.70 ^a |
| 患者组术后 | 31 | 12.83 ± 2.63 [*] | 40.58 ± 5.43 [*] | 0.33 ± 0.08 [*] |

与对照组比较,^a $P < 0.01$;与患者组术前比较,^{*} $P < 0.01$ 。

2.2 血清 CA125 水平与 HE4 和 D-D 水平的相关性分析

子宫内膜癌患者术前血清 CA125 水平与 HE4 和 D-D 水平呈显著正相关($r=0.889、0.873,P < 0.01$)。

3 讨 论

子宫内膜癌作为女性生殖系统的一种多发恶性肿瘤,占女性生殖系统恶性肿瘤的 20%~30%,近年来,子宫内膜癌的发病率有明显提升,并且越来越年轻化。因此,早期诊断子宫内膜癌尤其重要。目前,子宫内膜癌的诊断仍依靠诊断性刮宫术,而患者往往对有创性的诊疗有恐惧心理,所以寻找患者容易接受的无创检测方法,降低诊刮率,更具有临床意义。

血清 CA125 检测被广泛的应用于卵巢肿瘤的早期诊断及病情监测中^[4]。它存在于腔上皮化生组织(如卵巢上皮和子宫内膜组织),是一种不稳定的高分子糖类蛋白结构的细胞表面抗原,子宫内膜癌早期患者的血清 CA125 一般不升高,有肿瘤远处转移者,血清 CA125 可异常升高,可用作子宫内膜癌患者的肿瘤标志物,监测病情的进展和评价治疗效果。CA125 对子宫内膜癌的分期、病理分级和分型有一定价值^[5],但亦有临床报道其他一些妇科疾病患者血清 CA125 水平也显著升高^[6],血清 CA125 特异性较低,容易出现假阳性,临床应用有一定的局限性,因此人们致力于寻找新的肿瘤标志物。目

前,应用多种肿瘤标志物联合检测以提高阳性率已成为一种趋势和临床常用手段。

HE4 基因最早发现于人体远端附睾上皮细胞中,可编码分泌多种小分子酸性糖蛋白,经免疫组化方法证实,它在人体正常卵巢上皮细胞中几乎无表达,但在卵巢癌和子宫内膜癌患者血清中 HE4 水平明显升高^[7]。许多实验室提示血清 HE4 是有确诊意义的肿瘤标志物,在卵巢癌和子宫内膜癌中高表达,而肺癌、肝癌、肾癌和甲状腺等疾病中未见表达。本研究显示,子宫内膜癌患者在手术治疗前血清 HE4 水平非常显著地高于正常人组,差异有统计学意义($P < 0.01$),而手术治疗6个月与对照组比较无显著性差异($P > 0.05$),这与国内外文献报告基本一致^[8-9]。

D-D 是纤溶酶水解交联纤维蛋白原形成的一种稳定的终末期降解产物,为继发性纤维蛋白溶解所特有的代谢物^[10]。机体发生凝血时,凝血酶使 Fb 水解,释放出纤维蛋白肽 FPA 和 FPB 然后形成纤维蛋白单体(SFM),SFM r 链之间形成谷氨酰胺-赖氨酸交联,形成稳定的交联纤维蛋白。这种 r 链之间的共价交联是形成 D-D 的结构基础。当纤维蛋白溶解系统被激活,交联纤维蛋白发生降解形成 D-D 等复合物^[11]。有研究显示,女性生殖道肿瘤血浆 D-D 水平在恶性肿瘤患者高于良性肿瘤患者高于健康对照人群。随肿瘤 TNM 分期增加,D-D 水平随之增加,血浆 D-D 水平在所观察的女性生殖道疾病各组织内对肿瘤的诊断性能较高,但肿瘤相互间鉴别诊断的性能较低^[12]。子宫内膜癌患者凝血活性亢进和继发性纤维蛋白溶解,导致血液处于高凝状态。这种异常的凝血机制,可能由以下几个原因造成:①癌细胞浸润的血管内膜已丧失抗血栓形成的能力,导致血栓形成几率增大;②子宫内膜癌组织自身分泌了一些促凝物质,如促血小板凝集物质等,使机体处于高凝状态,从而更易形成血栓。因此,笔者认为血清 D-D 水平对子宫内膜癌的预后判断有一定的临床价值。

本研究结果表明,子宫内膜癌患者在手术治疗前血清 CA125、HE4 和 D-D 水平均非常显著高于正常人($P < 0.01$),手术治疗6个月与正常人比较无显著性差异($P > 0.05$),子宫内膜癌患者术前血清 CA125 水平与 HE4、D-D 水平呈显著正相关($r=0.889、0.873,P < 0.01$),进一步说明血清中 CA125、HE4 和 D-D 与子宫内膜癌的诊断相关联,三者联合

(下转第 118 页)

- 短节段固定治疗胸腰椎爆裂性骨折[J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26(4): 289-293
- [10] BAAJ A A, REYES P M, YAQOOBI A S, et al. Biomechanical advantage of the index-level pedicle screw in unstable thoracolumbar junction fractures [J]. J Neurosurg Spine, 2011, 14(2): 192-197
- [11] VERLAAN J J, DIEKERHOF C H, BUSKENS E, et al. Surgical treatment of traumatic fractures of the thoracic and lumbar spine: a systematic review of the literature on techniques, complications, and outcome [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2004, 29(7): 803-814
- [12] 郝 勇, 周 跃, 任先军, 等. 严重胸腰椎骨折合并椎间盘损伤的手术治疗[J]. 骨与关节损伤杂志, 2003, 18(1): 14-17
- [13] 梁昌详, 郑晓青, 梁国彦, 等. 胸腰椎爆裂性骨折中椎间盘完整性对手术疗效的影响[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2016, 26(6): 502-509
- [收稿日期] 2019-01-28

(上接第105页)

检测可以支持诊断, 相互补充, 进一步弥补单项检测的不足, 为子宫内膜癌的早期诊断及手术治疗后监测提供依据。

综上所述, 通过检测子宫内膜癌患者手术治疗前后血清CA125、HE4和D-D水平, 对了解病情观察疗效和预后判定均具有一定的临床实用价值, 为临床诊疗提供新的实验室辅助诊断指标。

[参考文献]

- [1] 禾 杰. 妇产科学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 305-310
- [2] 董 丽, 吕晓红. 血清人附睾分泌蛋白4和CA125水平检测在卵巢恶性肿瘤中的诊断价值[J]. 中华妇产科杂志, 2008, 43(12): 931-936
- [3] 王建伟, 申院生, 叶永梅, 等. 肺癌患者血浆D-D及Fb检测的临床价值[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(6): 705-706
- [4] 刘光泉, 吴佳聪, 徐 娟, 等. D-二聚体和CA125联合检测在卵巢肿瘤诊断中的应用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(1): 73-76
- [5] 周莲娥. 术前血清CA125在子宫内膜癌评估中的意义[J]. 首都医科大学学报, 2003, 24(2): 199-200
- [6] 李 卓. EMS患者血清CA125、CA19-9和VEGF检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(6): 613-615
- [7] 张双革. 人附睾蛋白4鉴别诊断妇科肿瘤新进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2013, 40(4): 331-334
- [8] 周 哲, 蒋 欣, 宋继成, 等. 人附睾蛋白4在子宫内膜癌患者血清及组织中的表达及临床意义[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(4): 478-481
- [9] MOORE R G, BROWN A K, MILLER M C, et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus [J]. Gynecol Oncol, 2008, 110(2): 196-201
- [10] 黄 晟. 肺癌病人测定血浆D-D二聚体的临床意义[J]. 浙江实用医学, 2002, 7(3): 136-140
- [11] 谭齐贤. 临床血清学和血液检验[M]. 3版, 北京: 人民卫生出版社, 2005: 285-286
- [12] 俸 蔚, 代春梅, 薛冰蓉. 女性生殖道肿瘤患者血浆D二聚体水平检测的评价[J]. 血栓与止血学, 2016, 22(3): 286-290
- [收稿日期] 2018-09-10