

· 临床研究 ·

D-dimer和HE4联合检测在子宫内膜癌诊断中的应用

刘光泉, 黄可, 胡凯, 贾雪梅*

南京医科大学附属妇产医院(南京市妇幼保健院)妇产科, 江苏 南京 210004

[摘要] 目的:检测D-二聚体(D-dimer)和人附睾蛋白(human epididymis protein, HE4)联合检查在子宫内膜癌筛查中的应用,并比较多种小分子诊断标志物在子宫内膜癌筛查中的应用价值。方法:303例以异常阴道流血或排液为主要症状的患者经病理检验后,实验组为155例子宫内膜癌患者,对照组为子宫内膜不典型增生患者和无器质性病变患者148例。测定患者的糖链抗原125(cancer antigen 125, CA125)、糖链抗原199(cancer antigen 199, CA199)、糖链抗原153(cancer antigen 153, CA153)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、纤维蛋白原、D二聚体、HE4水平,并通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线检测各分子诊断标志物在子宫内膜癌诊断中的应用价值。结果:HE4的应用价值最高,ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.751,灵敏度和特异度分别为53.55%、86.49%。HE4和D-dimer两者联合检测时,其AUC明显增大0.796,灵敏度和特异度分别为77.42%、72.30%。结论:HE4在子宫内膜癌诊断的小分子标志物中应用价值更高,HE4和D-dimer联合检测可以有效提高子宫内膜癌检出率。

[关键词] D-二聚体;HE4;子宫内膜癌;检出率

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2020)12-1852-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20201222

子宫内膜癌是一组以异常阴道流血及排液为主要症状的女性生殖系统恶性肿瘤,其发生率占女性生殖系统恶性肿瘤的20%~30%,近年来发生率在全球范围内呈上升趋势,尤其是在亚洲。有研究显示子宫内膜癌患者的预后与诊断的早晚有关,当肿瘤局限于内膜时其5年生存率高达91%;但当诊断时已远处扩散,其5年生存率不足17%^[1]。因此,早诊断对于改善子宫内膜癌患者的预后至关重要。而子宫内膜癌诊断的金标准为病理学诊断^[2],在我国农村及边远地区子宫内膜癌的诊断较困难。因此,在农村及边远地区如何从阴道流血或阴道排液的患者中筛查出子宫内膜癌高危患者,并转至地区医疗中心明确诊断尤为重要^[3]。血清学诊断标志物是一组稳定存在于血液中的小分子物质,其易于检测的特点使其成为癌症筛查理想的标志物^[4]。

恶性肿瘤的发生发展影响着人体各个系统的功能。在肿瘤细胞迁移的过程中,凝血系统受其影

响发生改变,而这种改变也促进了肿瘤细胞的发生发展^[5]。研究显示,作为凝血功能标记物的D-二聚体(D-dimer)和纤维蛋白原可以作为某些恶性肿瘤的诊断标志物或预后标志物^[6-7]。但是,经文献回顾未发现D-二聚体和纤维蛋白原与子宫内膜癌诊断之间的关系。因此,本研究围绕D-二聚体和纤维蛋白原在子宫内膜癌诊断中的应用展开。同时,也纳入了常用于子宫内膜癌诊断的小分子诊断标志物,如糖链抗原125(cancer antigen 125, CA125)、人附睾蛋白(human epididymis protein, HE4)、糖链抗原199(cancer antigen 199, CA199)、糖链抗原153(cancer antigen 153, CA153)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)。

1 对象和方法

1.1 对象

2017年1月—2018年12月因异常阴道流血或阴道排液于南京医科大学附属妇产医院就诊并经宫腔镜检查+诊断性刮宫,刮去内膜经病理学明确诊断(2位病理科医师独立、双盲阅片后作出诊断)155例子宫内膜癌患者为实验组;子宫内膜不典型增生和无器质性病变148例(子宫内膜不典型增生

[基金项目] 国家自然科学基金(81572556);南京医科大学科技发展基金(NMUB2018126)

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

患者102例,无器质性病变患者46例)为对照组。所有纳入研究的受试者均无复杂内外科合并症(排除其他系统恶性肿瘤、血栓性疾病、凝血功能异常、内分泌系统疾病、肝肾功能异常等)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

所有受试者均于治疗前空腹取肘静脉血各5 mL用于检测候选小分子标记物。血清HE4、CA125、CA199、CA153、AFP、CEA的测定采用化学发光法,使用瑞士罗氏公司Cobas 6000化学发光仪及其原装试剂;血浆D-dimer、Fibrinogen测定使用日本希森美康公司CA7000全自动凝血分析仪及其原装试剂。

1.3 统计学方法

SPSS 23.0软件用于数据的统计分析,正态分布数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立

*t*检验;非正常态分布数据以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用非参数检验。两项逻辑回顾用于建立两种诊断标志物联合检测用于子宫内膜恶性肿瘤诊断的公式。受试者工作特征(ROC)曲线用于评价诊断标记物在子宫内膜癌诊断中的应用价值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者年龄具有显著统计学差异,而体重指数(body mass index, BMI)则无明显区别(表1)。HE4、CA199、CA153、CEA、AFP、D-二聚体、纤维蛋白原等小分子诊断标志物在实验组患者中的水平明显高于对照组患者;但是CA125在两组患者间的表达水平则无明显差异(表1)。

表1 两组患者基本资料比较

基本资料	实验组(n=155)	对照组(n=148)	P值
年龄(岁)	53.48 ± 8.52	44.23 ± 14.32	<0.001
BMI(kg/m ²)	25.13 ± 3.91	24.73 ± 3.68	0.363
CA125(U/mL)	18.65(13.49, 30.28)	18.02(12.67, 26.57)	0.203
HE4(pmol/L)	68.8(52.4, 104.4)	51.9(43.4, 61.0)	<0.001
CA199(U/mL)	14.53(8.62, 27.72)	9.36(6.88, 14.32)	<0.001
CA153(U/mL)	9.10(6.40, 12.50)	8.40(5.20, 11.80)	0.009
AFP(U/mL)	2.79(2.08, 3.73)	2.46(1.68, 3.62)	0.044
CEA(U/mL)	1.48(0.93, 2.23)	1.19(0.74, 1.68)	0.002
D-二聚体(mg/L)	0.25(0.18, 0.38)	0.17(0.11, 0.27)	<0.001
纤维蛋白原(g/L)	2.50(2.20, 2.90)	2.20(1.90, 2.60)	<0.001

2.2 多种诊断标志物在子宫内膜癌诊断中的应用

通过比较ROC曲线下面积(AUC-ROC),得出诊断标志物HE4在子宫内膜癌诊断中的应用价值更高。当其用于子宫内膜癌诊断时的AUC-ROC为0.750,灵敏度和特异度分别为53.55%、86.49%(表2)。而作为凝血功能标志物的D-二聚体用于子宫内膜癌诊断时的AUC-ROC也高达0.686,灵敏度和特异度分别为94.19%、33.11%(表2)。

2.3 两种诊断标志物联合检测用于子宫内膜癌诊断

子宫内膜癌筛查时应用价值最高的两种小分子诊断标志物联合诊断时,其AUC-ROC显著增大(0.796),灵敏度和特异度分别为77.42%、72.3%。

表2 多种小分子诊断标记物用于子宫内膜癌筛查时的ROC曲线下面积

指标	AUC-ROC	灵敏度 (%)	特异度 (%)
CA125	0.543(0.478~0.608)	65.81	45.27
HE4	0.750(0.696~0.804)	53.55	86.49
CA199	0.662(0.601~0.723)	36.77	91.16
CA153	0.589(0.527~0.655)	32.90	83.11
AFP	0.570(0.505~0.636)	79.35	37.84
CEA	0.617(0.555~0.679)	47.74	70.95
D-二聚体	0.686(0.627~0.746)	94.19	33.11
纤维蛋白原	0.634(0.572~0.697)	67.74	55.41
HE4+D-二聚体	0.796(0.746~0.840)	77.42	72.30

3 讨论

子宫内膜癌的主要症状是异常阴道流血或异常阴道排液,但是造成异常阴道流血或异常阴道排液的主要原因并不是子宫内膜癌^[3]。因此,如

何尽早筛查出子宫内膜癌患者,转诊至地区医疗中心确诊及尽早就治,对于改善患者预后显得尤为重要。

小分子诊断标志物的出现为恶性肿瘤的筛查

提供了新的研究方向,其稳定性、易于检测性决定其适用于我国农村及边远地区恶性肿瘤的筛查。目前广泛应用于子宫内膜癌筛查的小分子诊断标志物为CA125、HE4、CA199、CA153、AFP、CEA等^[8],但是广大临床医生对于其在子宫内膜癌诊断中的应用价值则无明确区分。本研究通过实验证实,在这些小分子诊断标志物中应用价值最高的为HE4,与杨学兰等^[9]研究一致。同时本研究创新性地将凝血功能指标D-二聚体和纤维蛋白原应用于子宫内膜癌的筛查,同时发现D-二聚体和纤维蛋白原的应用价值仅次于HE4。当HE4单独用于子宫内膜癌诊断时,其灵敏度和特异度分别为53.55%、86.49%;而D-二聚体单独用于子宫内膜癌诊断时,其灵敏度和特异度分别为94.19%、33.11%。两者的灵敏度或特异度均无法达到令人满意的程度。本研究通过二项逻辑回归联合检查HE4和D-二聚体应用于子宫内膜癌诊断时的ROC曲线下面积为0.796,灵敏度和特异度分别为77.43%、72.30%,在兼顾灵敏度的同时提升诊断的特异度,使筛查率更高、更准确。

综上所述,在子宫内膜癌诊断常用的几种小分子标志物中HE4的应用价值最高。同时,凝血功能标志物D-二聚体和纤维蛋白原也可用于子宫内膜癌的诊断。HE4和D-二聚体联合检查可以显著提升子宫内膜癌的检出率。但是,限于本研究为回顾性、单中心研究,所以本研究结果仍需大样本、前瞻性、多中心的临床研究证实。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer Statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30
- [2] PIULATS J M, GUERRA E, GIL-MARTIN M, et al. Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma [J]. Gynecol Oncol, 2017, 145(1): 200-207
- [3] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组. 异常子宫出血诊断与治疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 49(6): 74-79
- [4] COHEN S A, PRITCHARD C C, JARVIK G P. Lynch syndrome: from screening to diagnosis to treatment in the era of modern molecular oncology [J]. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2019, 20: 293-307
- [5] 曹玲玲, 张 婷, 胡 蕊, 等. 恶性实体肿瘤并发弥散性血管内凝血的危险因素及预后分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(3): 190-192
- [6] WU J, FU Z, LIU G, et al. Clinical significance of plasma D-dimer in ovarian cancer: a meta-analysis [J]. Medicine, 2017, 96(25): e7062
- [7] 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
- [8] BIAN J, SUN X, LI B, et al. Clinical significance of serum HE4, CA125, CA724, and CA19-9 in patients with endometrial cancer [J]. Technol Cancer Res Treat, 2017, 16(4): 435-439
- [9] 杨学兰, 高 岭. 血清人附睾蛋白4 CA199 CEA单项及联合检测对子宫内膜癌的诊断价值研究[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(8): 1399-1401

[收稿日期] 2020-03-19