

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.08.018

血清 STIP-1、CA125a 和 CA125b 诊断子宫腺肌病的临床价值

江烨伶

复旦大学附属妇产科医院妇科, 上海 200082

摘 要:目的 观察血清磷酸化应激诱导蛋白 1(STIP-1)、CA125a 和 CA125b 对子宫腺肌病的诊断价值。方法 选择 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在该院就诊、病理确诊为子宫腺肌病的患者 93 例为子宫腺肌病组。选择同期在该院健康体检者 49 例为健康对照组。观察两组研究对象血清 STIP-1、CA125a、CA125b 和 CA125 水平的变化及对子宫腺肌病的诊断效能;观察血清 STIP-1、CA125a 和 CA125b 水平与子宫腺肌病严重程度、痛经的关系,以及 STIP-1、CA125a 和 CA125b 之间的相关性。结果 子宫腺肌病组患者血清 STIP-1、CA125a、CA125b 和 CA125 水平明显高于健康对照组($P<0.01$)。血清 STIP-1、CA125a 和 CA125b 水平对子宫腺肌病的诊断效能明显优于 CA125($P<0.05$);STIP-1、CA125a、CA125b 三者联合检测的灵敏度为 94.6%,特异度为 91.8%,受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.975,均明显高于 STIP-1、CA125a 和 CA125b 单项检测,而 STIP-1、CA125a 和 CA125b 3 项单项检测的灵敏度、特异度、AUC 差异均无统计学意义($P>0.05$)。子宫腺肌病患者血清 STIP-1、CA125a 和 CA125b 水平随着病理分级升高而升高,有痛经的患者血清 STIP-1、CA125a 和 CA125b 水平高于无痛经的患者($P<0.05$)。子宫腺肌病患者血清 STIP-1 水平与 CA125a($r=0.761, P<0.01$)和 CA125b 水平($r=0.814, P<0.01$)呈正相关,而 CA125a 水平与 CA125b 水平呈正相关($r=0.786, P<0.01$)。结论 血清 STIP-1、CA125a 和 CA125b 参与了子宫腺肌病的病理生理过程,在诊断子宫腺肌病时具有较高的诊断效能,值得临床推广。

关键词:子宫腺肌病; CA125; 磷酸化应激诱导蛋白 1; 诊断效能; 痛经

中图法分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)08-1097-04

Clinical value of serum STIP-1, CA125a and CA125b in diagnosis of adenomyosis

JIANG Yeling

Department of Gynecology, Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital,
Fudan University, Shanghai 200082, China

Abstract: **Objective** To observe the diagnostic value of serum stress-induced phosphoprotein 1 (STIP-1), CA125a and CA125b in adenomyosis. **Methods** A total of 93 patients with pathologically diagnosed adenomyosis treated in this hospital from January 2018 to December 2019 were selected as the adenomyosis group. Forty-nine people undergoing healthy physical examination the in this hospital at the same period were selected as the healthy control group. The changes of serum STIP-1, CA125a, CA125b and CA125 levels were observed in the two groups, their diagnostic efficiency in the adenomyosis was also observed, the relationship between the serum levels of STIP-1, CA125a and CA125b with the severity of adenomyosis and dysmenorrhea and the relationship among STIP-1, CA125a and CA125b was observed. **Results** The levels of serum STIP-1, CA125a, CA125b and CA125 in the adenomyosis group were significantly higher than those in the healthy control group ($P<0.01$). The efficiency of serum STIP-1, CA125a and CA125b levels for diagnosing adenomyosis was significantly better than that of CA125 ($P<0.05$). The sensitivity of combined detection of STIP-1, CA125a and CA125b was 94.6%, specificity was 91.8%, and AUC was 0.975, which were significantly higher than those of STIP-1, CA125a and CA125b single detection, and there was no statistically significantly difference in the sensitivity, specificity and AUC of STIP-1, CA125a and CA125b single detection ($P>0.05$). The levels of serum STIP-1, CA125a and CA125b in the patients with adenomyosis were increased with the increase of pathological grade, and their levels were higher than those in the patients with non-dysmenorrhea ($P<0.05$). The serum STIP-1 level in the patients with adenomyosis was positively correlated with CA125a ($r=0.761, P<0.01$) and CA125b ($r=0.814, P<0.01$), and CA125a was positively correlated with CA125b ($r=0.786, P<0.01$). **Conclusion** Serum STIP-1, CA125a and CA125b are involved in the pathophysiological process of adenomyosis, and have a high diagnostic efficiency in the diagnosis of adenomyosis, which is worthy of clinical promotion.

Key words: adenomyosis; CA125; stress-induced phosphoprotein 1; diagnostic efficacy; dysmenorrhea

作者简介:江烨伶,女,护师,主要从事子宫肌瘤和子宫腺肌病等疾病的干预研究。

本文引用格式:江烨伶. 血清 STIP-1、CA125a 和 CA125b 诊断子宫腺肌病的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(8):1097-1100.

子宫内异症中有一种特殊类型为子宫腺肌病,是引起女性不孕的常见原因,以痛经、月经失调和不孕等为主要临床表现,往往发生在 40 岁以上的妇女,并且其发病率呈逐年上升的趋势。由于子宫腺肌病患者的症状和体征往往复杂多变,超过 25% 的患者无任何症状和体征,对这些患者的诊断往往具有一定的难度^[1-2]。传统对子宫腺肌病的诊断主要靠临床症状、体征和 B 超等检查,往往无法准确和快速地确诊,最终需要病理检查来确诊,但由于其具有创伤性,并不适合早期的诊断^[3-4]。血清 CA125 和中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)在腺肌病的检测具有一定的临床价值,但其诊断效能仍有提升空间^[5-6]。现有研究显示,磷酸化应激诱导蛋白 1(STIP-1)在子宫腺肌病组织中过度表达^[7],子宫腺肌病患者血清 STIP-1 水平出现明显升高^[8],但对子宫腺肌病的诊断是否有价值仍不清楚。本研究通过对 NLR 和 CA125 指标的改良,并结合血清 STIP-1 水平观察这些指标对子宫腺肌病的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在本院就诊、病理确诊为子宫腺肌病的 93 例患者为子宫腺肌病组,患者年龄 35~59 岁、平均(47.56±6.34)岁,平均体质量(56.27±4.37)kg,病程 2~8 年、平均(5.62±1.06)年,有痛经 53 例、无痛经 40 例。纳入标准:(1)均由于患者经血过多行病理诊断确诊为子宫腺肌病;(2)均知情同意,并签字确认;(3)研究经医院伦理委员会审核通过。排除标准:合并其他妇科疾病;患肿瘤性疾病;有心、肝、肾等重要脏器功能不全;患高血压、糖尿病和冠心病等慢性疾病;有肝炎、结核和肺部感染等急慢性感染;有智力障碍和精神性疾病;患自身免疫性疾病。选择同期在本院健康体检者 49 例为健康对照组,年龄 37~59 岁、平均(46.91±7.18)岁,平均体质量(56.03±5.27)kg。两组研究对象年龄、体质量差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 病理分级 根据术后病理,按子宫腺肌病侵入子宫肌层深度分为 3 级:从内膜侵入肌层超过肌层中部为Ⅲ级,从内膜侵入子宫肌层中部为Ⅱ级,从内膜侵入子宫浅肌层为Ⅰ级。本研究子宫腺肌病患者Ⅰ级 16 例、Ⅱ级 24 例、Ⅲ级 53 例。

1.2.2 血清标本的留取和检测 采集所有研究对象

空腹血约 5 mL,静置大约 30 min 予以离心,离心速度 3 000 r/min,离心半径为 15 cm,离心 15 min,留取上清液。采用酶联免疫吸附试验检测血清 STIP-1 和 CA125 水平,将需要检测标本和试剂恢复到室温,按照试剂盒说明书操作,采用酶标仪检测各个检测孔的吸光度(A),检测的波长设定为 450 nm,参照波长为 630 nm,根据标准样品 A 值绘制出标准曲线,然后将样品孔的 A 值代入标准曲线,计算出 STIP-1 和 CA125 水平。血常规采用自动生化仪进行检测,并检测出血小板(PLT)、淋巴细胞和中性粒细胞水平。试剂盒采用由美国 Synttron 公司生产。NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞的比值,对 CA125 改良分别记为 CA125a 和 CA125b, $CA125a = \lg(CA125 \times PLT \times 10^9)$, $CA125b = \lg(CA125 \times NLR)$ 。

1.2.3 观察指标 (1)观察健康对照组和子宫腺肌病组血清 STIP-1、CA125a、CA125b 和 CA125 水平的变化,以及这 3 项指标诊断子宫腺肌病的效能。(2)观察血清 STIP-1、CA125a 和 CA125b 水平与子宫腺肌病严重程度、痛经的关系,以及 STIP-1、CA125a 和 CA125b 之间的相关性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 对数据进行统计分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标诊断子宫腺肌病的效能;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者血清 STIP-1、CA125a、CA125b 和 CA125 水平的比较 从表 1 可知,子宫腺肌病患者血清 STIP-1、CA125a、CA125b 和 CA125 水平明显高于健康对照组($P<0.01$)。

2.2 血清 STIP-1、CA125a、CA125b 和 CA125 诊断子宫腺肌病的效能 从表 2 和图 1 可知,血清 STIP-1、CA125a 和 CA125b 水平对子宫腺肌病的诊断效能明显优于 CA125($P<0.05$),综合 3 个指标进行 Logistic 回归得方程 $Y = 2.27 \times X_{STIP-1} + 1.65 \times X_{CA125a} + 2.04 \times X_{CA125b} - 48.74$, STIP-1、CA125a、CA125b 联合检测的灵敏度为 94.6%,特异度为 91.8%,AUC 为 0.975,均明显高于 STIP-1、CA125a 和 CA125b 单项检测($P<0.001$),而 STIP-1、CA125a 和 CA125b 单项检测的灵敏度、特异度、AUC 比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组受试者血清 STIP-1、CA125a、CA125b 和 CA125 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	STIP-1(ng/mL)	CA125a	CA125b	CA125(U/mL)
健康对照组	49	1.42±0.70	12.69±0.84	10.65±0.89	84.84±21.90
子宫腺肌病组	93	2.51±0.88	14.14±1.16	12.01±0.82	121.00±37.56
<i>t</i>		7.505	8.534	9.121	7.238
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 血清 STIP-1、CA125a、CA125b 和 CA125 诊断子宫腺肌病的效能比较

指标	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
STIP-1	>1.73 ng/mL	81.5	73.5	0.830	0.757~0.888
CA125a	>13.55	72.8	85.7	0.842	0.771~0.898
CA125b	>11.43	75.0	87.8	0.884	0.819~0.932
CA125	>93.18 U/mL	72.8	67.3	0.711	0.629~0.784
STIP-1+CA125a+CA125b		94.6	91.8	0.975	0.933~0.994

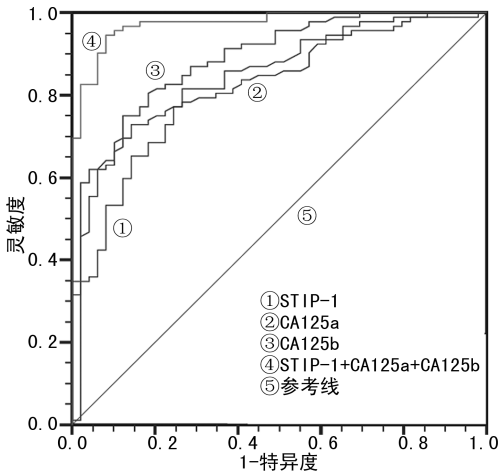


图 1 血清 STIP-1、CA125a、CA125b 和 CA125 诊断子宫腺肌病的 ROC 曲线分析

2.3 血清 STIP-1、CA125a 和 CA125b 水平与子宫腺肌病病理分级的关系 从表 3 可知,子宫腺肌病病理Ⅲ级患者的血清 STIP-1、CA125a 和 CA125b 水平明显高于Ⅱ级和Ⅰ级($P<0.01$),且Ⅱ级患者 STIP-1、CA125a 和 CA125b 水平同样明显高于Ⅰ级患者($P<0.01$)。

表 3 血清 STIP-1、CA125a 和 CA125b 水平与子宫腺肌病病理分级的关系($\bar{x}\pm s$)				
分级	<i>n</i>	STIP-1(ng/mL)	CA125a	CA125b
Ⅰ级	16	1.23±0.36	12.38±0.31	10.75±0.25
Ⅱ级	24	1.97±0.19 ^a	13.51±0.35 ^a	11.56±0.23 ^a
Ⅲ级	53	3.11±0.58 ^{ab}	14.92±0.77 ^{ab}	12.57±0.49 ^{ab}
<i>F</i>		112.739	112.301	139.990
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与Ⅰ级比较,^a $P<0.01$;与Ⅱ级比较,^b $P<0.01$ 。

2.4 血清 STIP-1、CA125a 和 CA125b 水平与痛经的关系 从表 4 可知,子宫腺肌病有痛经的患者血清 STIP-1、CA125a 和 CA125b 水平明显高于无痛经的患者($P<0.05$)。

表 4 血清 STIP-1、CA125a 和 CA125b 水平与痛经的关系($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	STIP-1(ng/mL)	CA125a	CA125b
有痛经组	53	3.11±0.58	14.92±0.77	12.57±0.49
无痛经组	40	1.68±0.45	13.08±0.65	11.25±0.46
<i>t</i>		12.812	12.113	13.187
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 子宫腺肌病患者血清 STIP-1、CA125a 和 CA125b 水平之间的相关性 子宫腺肌病患者血清

STIP-1 水平与 CA125a($r=0.761, P<0.01$)和 CA125b 水平($r=0.814, P<0.01$)呈正相关,CA125a 水平与 CA125b 水平呈正相关($r=0.786, P<0.01$)。

3 讨论

子宫腺肌病是子宫内膜的腺体侵袭到子宫肌层生长,常常由于痛经、月经量和生育能力明显下降,导致患者生活质量下降^[9-10]。当机体面临环境胁迫或者各种病理时,细胞会产生各种胁迫信号,导致基因和蛋白表达的改变,表现为蛋白合成受到抑制,而热休克蛋白(Hsp)出现明显的上调,从而保护细胞免受胁迫的影响,在此过程中 Hsp 有许多辅助伴侣分子的参与,STIP-1 为其中的一种^[11]。STIP-1 主要位于人 11q13.1 染色体上,含有 14 个外显子,其作为磷酸化应激诱导蛋白,能够与 Hsp70 和 Hsp90 结合成复合物,同时与其他蛋白质结合成复合物,参与了多种生物学通路的过程,如蛋白质折叠、转录、信号转导和细胞分裂等病理生理过程,近年来研究证实 STIP-1 参与了肿瘤细胞的生长、分化和增殖^[12]。本研究显示,子宫腺肌病患者血清 STIP-1 水平明显高于健康对照组,并且发现 STIP-1 在诊断子宫腺肌病时具有较高的灵敏度和特异度,其水平随着子宫腺肌病病理分级的升高而表达增加($P<0.001$),且在子宫腺肌病有痛经的患者血清 STIP-1 水平明显高于无痛经者($P<0.001$)。关于 STIP-1 在子宫腺肌病中的文献较少, TSAI 等^[7]研究发现,子宫内膜异位症或者子宫腺肌病组织中 STIP-1 水平出现明显升高,并且证实 STIP-1 基因表达是引起子宫内膜异位症或者子宫腺肌病的危险指标。另一项研究结果显示,子宫腺肌病和子宫内膜异位症患者血清或者组织 STIP-1 水平出现明显升高,敲低 STIP-1 表达后出现 MMP-9 的表达水平明显降低,在体外试验中证实 STIP-1 与 MMP-9 启动子结合,促进 MMP-9 的表达,并认为 STIP-1 与子宫内膜异位症或者子宫腺肌病具有明显相关性^[8]。血清 STIP-1 水平与子宫内膜异位症或者子宫腺肌病的研究仍较少,结合本研究发现:STIP-1 不仅参与了子宫腺肌病的发生、发展,而且在诊断子宫腺肌病方面具有重要的临床价值。

CA125 是卵巢癌的相关肿瘤标志物,为一种糖蛋白抗原,现已经被用于子宫腺肌病的诊断,并且证实子宫腺肌病患者血清 CA125 水平是正常内膜患者的 2~4 倍,在诊断子宫腺肌病方面有一定的辅助诊断价值^[13-14]。由于血清 CA125 水平常常会受到多种因素

如盆腔炎、激素水平和月经周期的影响,因此单独检测 CA125 水平在诊断子宫腺肌病具有一定的局限性^[15]。近年来研究显示,CA125、PLT 和中性粒细胞等直接参与了子宫内膜异位症的病理生理过程^[15]。在子宫内膜异位症患者外周血中发现中性粒细胞升高,而淋巴细胞降低,导致 NLR 升高^[17],并且发现 NLR 升高与子宫内膜异位症严重程度呈正相关,联合 CA125 的检测能够提高诊断子宫内膜异位症的灵敏度和特异度^[18]。本研究将 PLT 和 CA125 进行修正成 CA125a,将 NLR 和 CA125 整合成 CA125b,发现子宫腺肌病患者 CA125a 和 CA125b 水平与 CA125 一样高于健康对照组,并且发现 CA125a 和 CA125b 水平在诊断子宫腺肌病的效能明显优于 CA125,说明经过修正后的 CA125a 和 CA125b 诊断子宫腺肌病的效能有了明显提高,将参与子宫腺肌病中的炎症指标和肿瘤标志物整合到这些指标中,改良后的 CA125 更加能够体现诊断子宫腺肌病的价值。本研究还发现,CA125a 和 CA125b 水平与子宫腺肌病的病理分级呈正相关,同时子宫腺肌病有痛经的患者血清 CA125a 和 CA125b 水平明显高于无痛经的患者,说明 CA125a 和 CA125b 参与了子宫腺肌病的发生、发展。

本研究发现,子宫腺肌病患者血清 STIP-1 水平与 CA125a、CA125b 水平呈正相关,CA125a 水平与 CA125b 水平呈正相关,说明 STIP-1、CA125a 和 CA125b 存在某种联系,需要进一步研究。本研究还发现,联合 STIP-1、CA125a 和 CA125b 联合检测在诊断子宫腺肌病的灵敏度为 94.6%,特异度为 91.8%,而 AUC 为 0.975,均明显高于 STIP-1、CA125a 和 CA125b 单项检测,说明这 3 项指标在诊断子宫腺肌病方面具有一定的互补性,其内在机制仍需要进一步研究。

总之,血清 STIP-1、CA125a 和 CA125b 参与了子宫腺肌病的病理生理过程,对子宫腺肌病具有较高的诊断效能,值得临床推广。

参考文献

- [1] HABIBA M, PLUCHINO N, PETIGNAT P, et al. Adenomyosis and endometrial cancer: literature review [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2018, 83(4): 313-328.
- [2] BUGGIO L, MONTI E, GATTEI U, et al. Adenomyosis: fertility and obstetric outcome. A comprehensive literature review [J]. *Minerva Ginecol*, 2018, 70(3): 295-302.
- [3] VANNUCCINI S, PETRAGLIA F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis [J]. *F1000Res*, 2019, 8: F1000 Faculty Rev-283.
- [4] ABBOTT J A. Adenomyosis and abnormal uterine bleeding (AUB-A)-pathogenesis, diagnosis, and management [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017, 40: 68-81.
- [5] XIE M, YU H, ZHANG X, et al. Elasticity of adenomyosis is increased after GnRHa therapy and is associated with spontaneous pregnancy in infertile patents [J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2019, 48(10): 849-853.
- [6] ZHENG R, ZENG D, WAN T T, et al. Predisposing factors for predicting the therapeutic response of adenomyosis after uterine artery embolization: serum CA125 levels and accompanying endometriosis [J]. *Diagn Interv Radiol*, 2018, 24(6): 364-371.
- [7] TSAI C L, LEE Y S, CHAO A, et al. Associations between a single nucleotide polymorphism of stress-induced phosphoprotein 1 and endometriosis/adenomyosis [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2018, 57(2): 270-275.
- [8] WANG H S, TSAI C L, CHANG P Y, et al. Positive associations between upregulated levels of stress-induced phosphoprotein 1 and matrix metalloproteinase-9 in endometriosis/adenomyosis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e190573.
- [9] VAN DEN BOSCH T, VAN SCHOU BROECK D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: state of the art [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018, 51: 16-24.
- [10] STRUBLE J, REID S, BEDAIWY M A. Adenomyosis: a clinical review of a challenging gynecologic condition [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2016, 23(2): 164-185.
- [11] DUONG-THI-LY H, NGUYEN-THI-THU H, NGUYEN-HOANG L, et al. Effects of genetic factors to inhaled corticosteroid response in children with asthma: a literature review [J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(6): 1818-1830.
- [12] WU R, LIU F, PENG P, et al. Tumor stress-induced phosphoprotein 1 as a prognostic biomarker for breast cancer [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(15): 302-306.
- [13] CHEN Q, LI Y W, WANG S, et al. Clinical manifestations of adenomyosis patients with or without pain symptoms [J]. *J Pain Res*, 2019, 12: 3127-3133.
- [14] NERIISHI K, HIRATA T, FUKUDA S, et al. Long-term dienogest administration in patients with symptomatic adenomyosis [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44(8): 1439-1444.
- [15] ZHENG R, ZENG D, WAN T T, et al. Predisposing factors for predicting the therapeutic response of adenomyosis after uterine artery embolization: serum CA125 levels and accompanying endometriosis [J]. *Diagn Interv Radiol*, 2018, 24(6): 364-371.
- [16] DING S, LIN Q, ZHU T, et al. Is there a correlation between inflammatory markers and coagulation parameters in women with advanced ovarian endometriosis? [J]. *BMC Womens Health*, 2019, 19(1): 169-173.
- [17] CHEN L, WANG X, SHU J, et al. Diagnostic value of serum D-dimer, CA125, and neutrophil-to-lymphocyte ratio in differentiating ovarian cancer and endometriosis [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 147(2): 212-218.
- [18] JIANG C, LIU C, GUO J, et al. CA125 modified by PLT and NLR improves the predictive accuracy of adenomyosis-derived pelvic dense adhesion [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(19): e6880.