

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.22.010

# miR-155、HE4、VEGF 在子宫内膜癌中的表达及与患者预后的关系

苏立贞<sup>1</sup>, 孟 洁<sup>2△</sup>, 晋 婕<sup>3</sup>, 贾万理<sup>2</sup>, 杨 阳<sup>2</sup>, 刘美伟<sup>4</sup>, 高 楠<sup>4</sup>

1. 西安高新医院生殖医学科, 陕西西安 710075; 2. 西安高新医院输血科, 陕西西安 710075; 3. 西安金域医学检验所有限公司, 陕西西安 710018; 4. 西安高新医院检验科, 陕西西安 710075

**摘 要:**目的 探讨血清微小核糖核酸-155(miR-155)、人附睾分泌蛋白 4(HE4)、血管内皮生长因子(VEGF)在子宫内膜癌患者中的表达,分析其与患者预后的关系。方法 收集 2017 年 1 月至 2018 年 12 月西安高新医院收治的子宫内膜癌患者 102 例作为癌症组,进行为期 3 年的随访,将出现复发、转移、死亡情况的患者纳入预后不良组(32 例),其余纳入预后良好组(70 例),另收集同期子宫肌瘤患者 100 例作为对照组。比较 miR-155、HE4、VEGF 在癌症组和对照组间的表达差异以及 miR-155、HE4、VEGF 在不同预后组间的表达差异,绘制受试者工作特征曲线分析 miR-155、HE4、VEGF 对子宫内膜癌预后的预测价值,采用多因素 Logistic 回归模型分析影响患者预后的独立危险因素。结果 癌症组患者的 miR-155 相对表达水平及 HE4、VEGF 水平均明显高于对照组( $P<0.05$ )。预后不良组患者的 miR-155 相对表达水平及 HE4、VEGF 水平均明显高于预后良好组( $P<0.05$ )。miR-155、HE4、VEGF 三者联合预测患者预后的曲线下面积为 0.900,特异度和灵敏度可达 90.1%、75.2%。多因素 Logistic 回归模型分析结果显示,miR-155 相对表达水平及 HE4、VEGF 水平上升是患者预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ )。结论 miR-155 相对表达水平及 HE4、VEGF 水平在子宫内膜癌患者中明显上升,miR-155 相对表达水平及 HE4、VEGF 水平上升是患者预后不良的独立危险因素,联合检测有助于患者预后评估。

**关键词:**子宫内膜癌; 微小核糖核酸-155; 人附睾分泌蛋白 4; 血管内皮生长因子; 预后  
**中图法分类号:**R737.33      **文献标志码:**A      **文章编号:**1672-9455(2022)22-3062-04

## Expression of miR-155, HE4 and VEGF in endometrial cancer and their relationship with prognosis

SU Lizhen<sup>1</sup>, MENG Jie<sup>2△</sup>, JIN Jie<sup>3</sup>, JIA Wanli<sup>2</sup>, YANG Yang<sup>2</sup>, LIU Xianwei<sup>4</sup>, GAO Nan<sup>4</sup>

1. Department of Reproductive Medicine, Xi'an High-tech Hospital, Xi'an, Shaanxi 710075, China; 2. Department of Blood Transfusion, Xi'an High-tech Hospital Xi'an, Shaanxi 710075, China; 3. Xi'an Kingmed Medical Laboratory Co. LTD, Xi'an, Shaanxi 710018, China; 4. Department of Clinical Laboratory, Xi'an High-tech Hospital, Xi'an, Shaanxi 710075, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the expressions of serum microRNA-155 (miR-155), human epididymal secreted protein 4 (HE4) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with endometrial cancer, and to analyze their relationship with prognosis. **Methods** A total of 102 patients with endometrial cancer admitted to Xi'an High-tech Hospital from January 2017 to December 2018 were included in the cancer group and followed up for 3 years. The patients with recurrence, metastasis and death were included in the poor prognosis group (32 cases), and the others were included in the good prognosis group (70 cases). Another 100 patients with uterine fibroids in the same period were selected as the control group. The expression differences of miR-155, HE4, and VEGF between the cancer group and the control group and the expression differences of miR-155, HE4, and VEGF between the different prognostic groups were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of miR-155, HE4 and VEGF in endometrial cancer prognosis, and multivariate Logistic regression model was used to analyze the independent risk factors affecting the prognosis of patients. **Results** The relative expression level of miR-155 and the levels of HE4 and VEGF in cancer group were significantly higher than those in control group ( $P<0.05$ ). The relative expression level of miR-155 HE4 and VEGF in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group ( $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) of combined detection of miR-155, HE4, and VEGF for predicting the prognosis of patients was 0.900, with specificity and sensitivity

reaching 90.1% and 75.2%, respectively. Multivariate Logistic regression model analysis showed that the increase of the relative expression level of miR-155, and the levels of HE4 and VEGF was independent risk factors of the prognosis of patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The relative expression level of miR-155 and HE4, and VEGF levels significantly increase in patients with endometrial cancer, the increase of the relative expression level of miR-155, and the levels of HE4 and VEGF is independent risk factors of the prognosis of patients. Combined detection is helpful for the prognosis assessment of patients.

**Key words:** endometrial cancer; microRNA-155; human epididymis secreted protein 4; vascular endothelial growth factor; prognosis

子宫内膜癌是我国女性生殖系统常见的恶性上皮性肿瘤,发病率位居生殖系统肿瘤第 2 位,病死率位居妇科恶性肿瘤第 3 位,严重威胁我国女性健康<sup>[1]</sup>。子宫内膜癌早期治疗效果较好,但大多数患者发病初期症状不明显,容易被忽视,确诊时多已达到中晚期,常常伴有腹腔转移,预后较差<sup>[2]</sup>。因此寻找早期诊断以及预后评估的指标对提高患者治愈率尤为重要。微小核糖核酸-155(miR-155)与子宫内膜癌肌层浸润及淋巴结转移相关<sup>[3]</sup>;人附睾分泌蛋白 4(HE4)与子宫内膜癌患者病情进展及预后状况密切相关<sup>[4]</sup>;血管内皮生长因子(VEGF)在预测子宫内膜癌患者复发方面具有较高价值<sup>[5]</sup>。本研究主要探讨 miR-155、HE4、VEGF 在子宫内膜癌中的表达,并分析其与患者预后的关系,旨在为临床早期诊断及预后评估提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究采用回顾性方法,收集 2017 年 1 月至 2018 年 12 月西安高新医院收治的子宫内膜癌患者 102 例作为癌症组,年龄 30~65 岁,平均(48.1±8.7)岁。纳入标准:(1)临床资料完整,依从性高;(2)初次确诊且符合《子宫内膜癌诊断与治疗指南(2021 年版)》<sup>[6]</sup>的诊断标准,并经术后组织病理切片检查证实。排除标准:(1)严重肝、肾功能受损;(2)预计生存期低于 6 个月;(3)合并感染性疾病;(4)合并其他生殖系统疾病;(4)合并其他恶性肿瘤;(6)处于妊娠期或哺乳期。对所有患者进行为期 3 年的随访,无失访。将出现复发、转移、死亡情况的患者纳入预后不良组(32 例),其余纳入预后良好组(70 例)。另外同期收集 100 例子宫肌瘤患者作为对照组,年龄 30~65 岁,平均(47.8±8.5)岁。两组研究对象的一般资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经西安高新医院伦理委员会批准通过,符合伦理学标准。

**1.2 方法** 所有入组对象均空腹 8 h 以上于次日 8 点抽取静脉血 3 mL,负压吸入红色无添加剂干燥试管中,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液保存在-80℃超低温冰箱中待统一检测。miR-155 采用实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)法进行检测,仪器为美国 ABI7500 型荧光定量 PCR 仪,试剂盒由生工生

物工程(上海)股份有限公司提供,采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 算法计算 miR-155 相对表达水平;HE4、VEGF 采用罗氏 co-bas601 电化学发光分析仪及其配套试剂进行检测。

**1.3 统计学处理** 所有检测数据均采用 SPSS21.0 统计软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-155、HE4、VEGF 单项检测和联合检测对预测子宫内膜癌患者预后的价值。采用多因素 Logistic 回归模型分析子宫内膜癌患者预后的影响因素。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 癌症组和对照组的 miR-155 相对表达水平及 HE4、VEGF 水平比较** 癌症组 miR-155 相对表达水平及 HE4、VEGF 水平均明显高于对照组( $P<0.05$ ),见表 1。

| 表 1 癌症组和对对照组的 miR-155 相对表达水平及 HE4、VEGF 水平比较( $\bar{x}\pm s$ ) |          |           |              |              |
|---------------------------------------------------------------|----------|-----------|--------------|--------------|
| 组别                                                            | <i>n</i> | miR-155   | HE4(pmol/L)  | VEGF(pg/mL)  |
| 癌症组                                                           | 102      | 3.78±0.65 | 107.28±25.07 | 305.75±76.59 |
| 对照组                                                           | 100      | 1.30±0.34 | 40.37±12.05  | 212.02±51.48 |
| <i>t</i>                                                      |          | 26.241    | 33.324       | 31.302       |
| <i>P</i>                                                      |          | <0.001    | <0.001       | <0.001       |

**2.2 不同预后子宫内膜癌患者 miR-155 相对表达水平及 HE4、VEGF 水平比较** 预后不良组 miR-155 相对表达水平及 HE4、VEGF 水平均明显高于预后良好组( $P<0.05$ ),见表 2。

| 表 2 不同预后子宫内膜癌患者 miR-155 相对表达水平及 HE4、VEGF 水平比较( $\bar{x}\pm s$ ) |          |           |              |              |
|-----------------------------------------------------------------|----------|-----------|--------------|--------------|
| 组别                                                              | <i>n</i> | miR-155   | HE4(pmol/L)  | VEGF(pg/mL)  |
| 预后不良组                                                           | 32       | 4.87±1.03 | 123.44±30.15 | 345.43±80.33 |
| 预后良好组                                                           | 70       | 3.28±0.59 | 99.89±22.56  | 287.61±66.29 |
| <i>t</i>                                                        |          | 19.895    | 20.017       | 20.332       |
| <i>P</i>                                                        |          | <0.001    | <0.001       | <0.001       |

**2.3 miR-155、HE4、VEGF 对子宫内膜癌患者预后的预测价值分析** 绘制 ROC 曲线得出,miR-155、HE4、VEGF 三项联合检测预测子宫内膜癌患者预后

的曲线下面积(AUC)为 0.900,灵敏度和特异度可达 90.1%、75.2%,优于单独检测的预测效能。见表 3、图 1。

| 表 3 miR-155、HE4、VEGF 对子宫内膜癌患者预后的<br>预测价值比较 |       |             |        |        |
|--------------------------------------------|-------|-------------|--------|--------|
| 检测项目                                       | AUC   | 95%CI       | 灵敏度(%) | 特异度(%) |
| miR-155                                    | 0.855 | 0.687~0.895 | 86.0   | 79.0   |
| HE4                                        | 0.801 | 0.625~0.827 | 76.6   | 79.5   |
| VEGF                                       | 0.707 | 0.525~0.778 | 70.3   | 67.8   |
| 联合检测                                       | 0.900 | 0.785~0.946 | 90.1   | 75.2   |

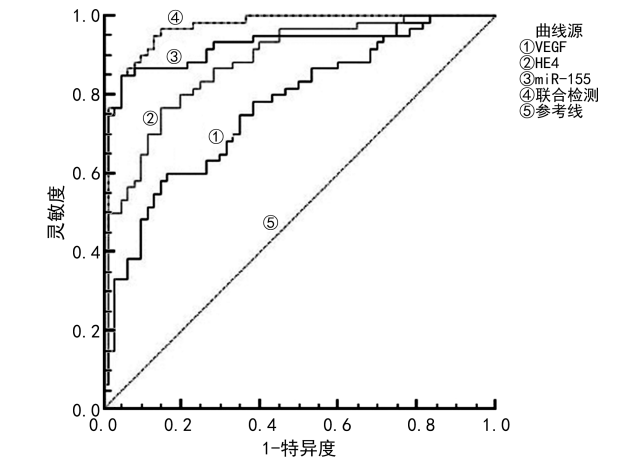


图 1 miR-155、HE4、VEGF 预测子宫内膜癌患者预后的 ROC 曲线

**2.4 影响子宫内膜癌患者预后的多因素 Logistic 回归分析** 将血清 miR-155 相对表达水平及 HE4、VEGF 水平作为自变量,以是否发生预后不良为因变量(0 代表未发生,1 代表发生),建立多因素 Logistic 回归模型,结果显示,miR-155 相对表达水平及 HE4、VEGF 水平升高是子宫内膜癌患者预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ ),见表 4。

| 表 4 影响子宫内膜癌患者预后的多因素<br>Logistic 回归分析 |         |       |          |          |       |             |
|--------------------------------------|---------|-------|----------|----------|-------|-------------|
| 影响因素                                 | $\beta$ | SE    | $\chi^2$ | P        | OR    | 95%CI       |
| miR-155                              | 0.709   | 0.318 | 3.233    | $<0.001$ | 1.386 | 1.033~3.855 |
| HE4                                  | 0.678   | 0.377 | 4.102    | $<0.001$ | 1.520 | 1.069~3.702 |
| VEGF                                 | 0.602   | 0.369 | 4.611    | $<0.001$ | 1.623 | 1.197~3.872 |

### 3 讨 论

近年来,子宫内膜癌的发病率呈直线增长的趋势,而且发病年龄逐渐年轻化<sup>[7]</sup>。早期子宫内膜癌预后较好,晚期预后较差,5 年生存率不足 10%<sup>[8]</sup>。因此,早诊断、早治疗对改善子宫内膜癌患者预后十分重要。但目前早期诊断较为困难,临床多采用超声、磁共振成像等技术来进行诊断,但灵敏度和特异度不是很理想,而血清学检测因具有方便快捷、创伤性小等特点而成为研究的热点。

微小核糖核酸(miRNA)是由 19~24 个核苷酸组成的单链非编码 RNA 分子,在多种肿瘤中可异常表达,并参与肿瘤的增殖、分化、凋亡等多种生物学过程。miR-155 属于 miRNA,在子宫内膜癌患者中其相对表达水平的升高促进了肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移<sup>[9]</sup>。HE4 是一种新型肿瘤标志物,主要由 WFDC2 基因编码,在卵巢上皮癌、子宫内膜癌中可出现高表达,与肿瘤细胞的生长、黏附、增殖、转移等相关<sup>[10]</sup>。HE4 在诊断子宫内膜癌时灵敏度较高,对临床筛查工作具有指导意义<sup>[11]</sup>。VEGF 是一种与血管生长相关的特异性生长因子,主要参与维持血管内皮的完整性,促进肿瘤血管形成,参与肿瘤侵袭及转移<sup>[12]</sup>。在本研究中 VEGF 水平在子宫内膜癌患者血清中明显升高。分析其原因主要是由于 VEGF 的高表达可以提高血管通透性,促进子宫内膜癌患者肿瘤内的血管内皮细胞增殖及转移,加速肿瘤进程<sup>[13]</sup>。本研究为子宫内膜癌的筛查挑选了 miR-155、HE4、VEGF 这 3 个指标,再根据预后情况进行分组,发现预后不良组 miR-155 相对表达水平及 HE4、VEGF 水平均明显高于预后良好组,推测这些指标与患者预后密切相关。绘制 ROC 曲线发现,三者联合检测预测子宫内膜癌患者预后不良的灵敏度和特异度可达 90.1%、75.2%,预测价值高于单项检测。对这些指标进行多因素 Logistic 回归模型分析发现,miR-155 相对表达水平及 HE4、VEGF 水平上升是子宫内膜癌患者预后不良的独立危险因素,再次印证了上述推测。这与王会忠等<sup>[14]</sup>、吕俊杰等<sup>[15]</sup>的研究结果一致。

综上所述,miR-155 相对表达水平及 HE4、VEGF 水平在子宫内膜癌患者中明显上升,miR-155 相对表达水平,以及 HE4、VEGF 水平上升是患者预后不良的独立危险因素,三者联合检测有助于患者预后评估。但本次研究属于回顾性研究,病例均来自同一医院,可能存在选择偏倚,待日后进行前瞻性、多中心研究来验证此次结论的正确性。

### 参考文献

[1] 葛素梅,强贤,程羽青,等. 肿瘤相关巨噬细胞亚型在子宫内膜癌中的表达和意义[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2022,42(2):189-193.

[2] 郭君超,高玉东,王颖梅. HE4、CA125 和 CA19-9 在子宫内膜癌中的临床应用价值[J]. 检验医学与临床,2021,18(2):198-201.

[3] 许文丽,邢秀月,徐川微. 血清 miR-155 水平联合 HE4、CA125 对子宫内膜癌的诊断价值[J]. 热带医学杂志,2019,19(9):1142-1145.

[4] 夏丽,田琴,唐军霞,等. 血清 CA125 和 HE4 在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J]. 中国性科学,2020,29(4):27-30.

(下转第 3068 页)

(10100):1151-1210.

[2] MURDOCH D R, CHAMBERS S T. Atypical pneumonia: time to breathe new life into a useful term? [J]. Lancet Infect Dis, 2009, 9(8): 512-519.

[3] DAHYOT S, LEMEE L, PESTEL-CARON M. Description and role of bacteriological techniques in the management of lung infections [J]. Rev Mal Respir, 2017, 34(10): 1098-1113.

[4] LECUIT M, ELOIT M. The diagnosis of infectious diseases by whole genome next generation sequencing: a new era is opening [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2014, 4: 25.

[5] 卢健聪, 谢燕君, 叶凯, 等. mNGS 技术在免疫缺陷重症肺炎患者病原体诊断中的意义 [J/CD]. 中华肺部疾病杂志 (电子版), 2021, 14(3): 360-362.

[6] 葛均波、徐永健、王辰. 内科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 41-57.

[7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 下呼吸道感染细菌培养操作指南: WS/T 499-2017 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2017.

[8] ARNOLD F W, SUMMERGILL J T, LAJOIE A S, et al. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175(10): 1086-1093.

[9] BARBER K E, ORTWINE J K, AKINS R L. Ceftazidime/avibactam: who says you can't teach an old drug new tricks? [J]. J Pharm Pharm Sci, 2016, 19(4): 448-464.

[10] 陈涔, 李园园, 潘频华, 等. 二代测序技术在重症社区获得性肺炎诊断中的意义 [J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19

(4): 335-340.

[11] WANG H, LU Z, BAO Y, et al. Clinical diagnostic application of metagenomic next-generation sequencing in children with severe nonresponding pneumonia [J]. PLoS One, 2020, 15(6): e0232610.

[12] 缪青, 马玉燕, 胡必杰. 基于宏基因组二代测序技术检测呼吸道病毒的临床应用 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(12): 1908-1912.

[13] PARIZE P, MUTH E, RICHAUD C, et al. Untargeted next-generation sequencing-based first-line diagnosis of infection in immunocompromised adults: a multicentre, blinded, prospective study [J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23(8): 574. e1-574. e6.

[14] ZHANG H, ZHAN D, CHEN D, et al. Next-generation sequencing diagnosis of severe pneumonia from fulminant psittacosis with multiple organ failure: a case report and literature review [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(6): 401.

[15] 朱榕生, 罗汝斌, 王选铤. 鹦鹉热衣原体致重症社区获得性肺炎一例 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(7): 548-551.

[16] SCHMOCH T, WESTHOFF J H, DECKER S O, et al. Next-generation sequencing diagnostics of bacteremia in pediatric sepsis [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(25): e26403.

[17] MIAO Q, MA Y, WANG Q, et al. Microbiological diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing when applied to clinical practice [J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(Suppl\_2): S231-S240.

(收稿日期: 2021-12-16 修回日期: 2022-04-08)

(上接第 3064 页)

[5] 周志强, 孙梅, 代爱军. 术前血清糖类抗原 125、血管内皮生长因子及丙酮酸激酶 M2 型表达与子宫内膜癌复发的关系 [J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(8): 968-971.

[6] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫内膜癌诊断与治疗指南 (2021 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 501-512.

[7] 肖婧, 吴颖. 子宫内膜癌患者微卫星不稳定性及其临床意义研究 [J]. 中国全科医学, 2022, 25(3): 275-279.

[8] 申晓畅, 孙一卿, 颜磊, 等. miR1290 在子宫内膜癌发生发展中的作用及其机制 [J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(2): 130-138.

[9] 陈玉芬, 张秀俊, 苏海飞, 等. 血清 miR-155 联合组织 PTEN 检测对子宫内膜癌的诊断价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(1): 37-40.

[10] 李丽. 血清 HE4、PKM2、sFLT1 水平结合 3D-TVS 血流动力学指数对子宫内膜癌的诊断价值 [J]. 中国医学创

新, 2022, 19(6): 153-157.

[11] 张慧玲, 吕艳关. 术前血清 CA125、HE4 和中性粒细胞与淋巴细胞比值联合检测在子宫内膜癌诊断中的作用 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(5): 792-795.

[12] 张晓荣, 李微. 乙型肝炎相关肝细胞癌患者血清 AFP、VEGF、AFU 水平与微血管侵犯的相关性分析 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(22): 3294-3297.

[13] 赵健, 高荣荣. 检测 CA199、VEGF、HE4 预测子宫内膜癌淋巴结转移价值 [J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(11): 1901-1904.

[14] 王会忠, 高远, 刘佰慧, 等. 子宫内膜癌患者超声造影定量指标与血清基质金属蛋白酶及 VEGF 表达关系 [J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(11): 2469-2473.

[15] 吕俊杰, 胡春秀, 陈京亨, 等. 妇科恶性肿瘤术后复发及其影响因素分析 [J]. 华南预防医学, 2020, 46(4): 441-443.

(收稿日期: 2022-02-04 修回日期: 2022-06-10)