

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.22.018

HE4、VEGF、MMP9 在子宫内膜癌中的表达及其与超声造影定量参数的相关性

龚 江

重庆三峡医药高等专科学校附属人民医院医学检验科,重庆 404100

摘要:目的 探讨血清人附睾蛋白-4(HE4)、血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶 9(MMP9)在子宫内膜癌患者中的表达,分析其与超声造影定量参数的相关性。方法 回顾性收集 2021 年 1 月至 2022 年 10 月该院收治的 120 例子宫内膜癌患者作为癌症组,收集同期妇科子宫内膜良性病变患者 100 例作为对照组。比较两组血清 HE4、VEGF、MMP9 水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 3 项指标对子宫内膜癌的诊断效能。同时比较两组静脉超声造影定量参数,包括上升时间(RT)、达峰时间(TTP)、峰值强度(PI)。采用 Pearson 相关分析 HE4、VEGF、MMP9 与超声造影定量参数的相关性。**结果** 癌症组血清 HE4、VEGF、MMP9 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。癌症组超声造影定量参数 RT、TTP 明显低于对照组,PI 明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HE4、VEGF、MMP9 联合检测诊断子宫内膜癌的曲线下面积(AUC)为 0.905,灵敏度和特异度分别达到 90.5%、75.1%,其 AUC 大于任意一项单独检测的 AUC。Pearson 相关分析结果显示,HE4、VEGF、MMP9 与 RT、TTP 呈负相关,与 PI 呈正相关($P < 0.05$)。**结论** 血清 HE4、VEGF、MMP9 水平在子宫内膜癌患者中明显升高,且与静脉超声造影定量参数相关,联合检测 3 项指标对子宫内膜癌具有较高的诊断价值,能够辅助诊断子宫内膜癌。

关键词:子宫内膜癌; 人附睾蛋白-4; 血管内皮生长因子; 基质金属蛋白酶 9; 超声; 造影
中图分类号:R711.7 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)22-3340-04

Expression of HE4, VEGF and MMP9 in endometrial carcinoma and their correlations with contrast-enhanced ultrasound quantitative parameters

GONG Jiang

Department of Clinical Laboratory, Chongqing Three Gorges Medical College
Affiliated People's Hospital, Chongqing 404100, China

Abstract: Objective To investigate the expression of human epididymal protein-4 (HE4), vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinase 9 (MMP9) in patients with endometrial carcinoma, and to analyze their correlations with contrast-enhanced ultrasound quantitative parameters. **Methods** A total of 120 cases of endometrial cancer patients admitted to Chongqing Three Gorges Medical College Affiliated People's Hospital from January 2021 to October 2022 were collected retrospectively as cancer group, and 100 cases of gynecological endometrial benign lesions were collected as control group during the same period. Serum levels of HE4, VEGF and MMP9 were compared between the two groups, and the diagnostic efficacy of the two groups was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. At the same time, the quantitative parameters of intravenous contrast-enhanced ultrasound quantitative parameters were compared between the two groups, including rise time (RT), peak time (TTP) and peak intensity (PI). The relationships between HE4, VEGF, MMP9 and quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound were analyzed by Pearson correlation. **Results** The levels of serum HE4, VEGF and MMP9 in the cancer group were significantly higher than those in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Contrast-enhanced ultrasound quantitative parameters RT and TTP in the cancer group were significantly lower than those in the control group, and PI was significantly higher than that in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of HE4, VEGF and MMP9 combined in the diagnosis of endometrial

cancer was 0.905, and the sensitivity and specificity were 90.5% and 75.1%, the AUC was superior to any single detection. Pearson correlation analysis showed that HE4, VEGF and MMP9 correlated negatively with RT and TTP, but correlated positively with PI ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum levels of HE4, VEGF and MMP9 increase significantly in patients with endometrial cancer, and correlate with quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound. Combined detection of the three indicators has high diagnostic value for endometrial cancer and can assist the diagnosis of endometrial cancer.

Key words: endometrial cancer; human epididymal protein-4; vascular endothelial growth factor; matrix metalloproteinase 9; ultrasound; angiography

子宫内膜癌是我国第二大妇科恶性肿瘤,占生殖系统恶性肿瘤的 20%~30%,发病率呈现逐年上升的趋势^[1]。尽管子宫内膜癌的诊断、治疗得到了飞速发展,但针对其发生、发展的生物学机制研究相对匮乏。因此,寻找新的生物学标志物可能对子宫内膜癌的早期诊断及治疗有一定的指导价值。血清中肿瘤标志物的检测具有简便快捷、可重复性高等优势,从而被广泛应用。人附睾蛋白-4(HE4)在生殖系统肿瘤患者中呈高表达,可促进癌细胞生长、增殖及侵袭^[2]。血管内皮生长因子(VEGF)是血管新生的标志物,与恶性肿瘤的生长、侵袭及转移紧密相关^[3]。基质金属蛋白酶 9(MMP9)是一类能够调节蛋白酶及细胞因子的蛋白因子,其活性对肿瘤的发生、发展具有较好的评估作用^[4]。超声造影在妇科疾病早期诊断及病情评估中扮演着越来越重要的角色。本研究通过对 120 例子宫内膜癌患者研究发现,HE4、VEGF、MMP9 水平在子宫内膜癌患者中异常升高,且与超声造影定量参数相关,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2021 年 1 月至 2022 年 10 月本院收治的 120 例子宫内膜癌患者纳入癌症组,年龄 30~65 岁,平均(47.8±7.4)岁;平均孕次(1.8±0.7)次;平均产次(1.3±0.4)次;平均体质量指数(23.8±2.7)kg/m²。纳入标准:(1)初次确诊且符合《子宫内膜癌诊断与治疗指南(2021 年版)》^[5]中的相关诊断标准;(2)术后经过组织病理学切片诊断为子宫内膜癌;(3)预计生存期在 6 个月以上;(4)自愿进行超声造影检查。排除标准:(1)合并其他生殖系统疾病;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)合并严重肝肾功能障碍;(4)合并心、脑血管疾病。收集同期妇科子宫内膜良性病变患者 100 例作为对照组,年龄 35~65 岁,平均(47.3±8.0)岁;平均孕次(1.7±0.8)次;平均产次(1.2±0.3)次;平均体质量指数(23.5±2.3)kg/m²。两组研究对象一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 血清学检测方法 所有研究对象在非月经期空腹抽取静脉血 5 mL,注入无添加剂干燥试管中,以 1 006.2 g 离心 10 min 后取上清液保存于-80℃超低温冰箱中统一检测。HE4、VEGF 水平采用罗氏 Cobas601 电化学发光分析仪及其配套试剂进行检测。MMP9 水平采用酶联免疫吸附试验检测,试剂盒由北京索莱宝科技有限公司提供,酶标仪为 Bio-Rad 550 型全自动酶标仪。各项检测项目均由同一检验师在同一台仪器完成,检测中严格进行质量控制。

1.3 超声造影检查方法 仪器为飞利浦公司的 iE33 超声诊断仪,探头频率为 3.5 MHz,造影剂为意大利博莱科公司生产的声诺维造影剂。患者排空膀胱采取截石位,对阴道内存在血流信号的层面进行超声造影检查。记录患者病灶与周围肌层比较的情况:增强程度的高低、时间的早晚、廓清的快慢。仪器自动拟合时间-强度曲线,计算上升时间(RT)、达峰时间(TTP)、峰值强度(PI)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各项指标诊断子宫内膜癌的曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度;采用 Pearson 相关分析 HE4、VEGF、MMP9 与超声造影定量参数的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 HE4、VEGF、MMP9 水平比较 癌症组 HE4、VEGF、MMP9 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 HE4、VEGF、MMP9 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HE4 (pmol/L)	VEGF (pg/mL)	MMP9 (ng/mL)
癌症组	120	109.17±20.59	309.45±68.19	584.17±121.14
对照组	100	39.55±10.18	90.39±21.11	210.84±42.20
<i>t</i>		24.344	22.117	21.515
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 HE4、VEGF、MMP9 水平对子宫内膜癌的诊断价值 HE4、VEGF、MMP9 诊断子宫内膜癌的 AUC 分别为 0.815、0.768、0.717, 3 项联合检测的 AUC 为 0.905, 大于单独检测的 AUC。见表 2、图 1。

表 2 HE4、VEGF、MMP9 水平对子宫内膜癌的诊断价值

项目	AUC	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	cut-off 值
HE4	0.815	0.787~0.900	80.8	78.0	80.10 pmol/L
VEGF	0.768	0.735~0.859	70.6	77.1	145.00 pg/mL
MMP9	0.717	0.625~0.800	70.0	68.9	395.50 ng/mL
3 项联合检测	0.905	0.814~0.943	90.5	75.1	—

注:—为无数据。

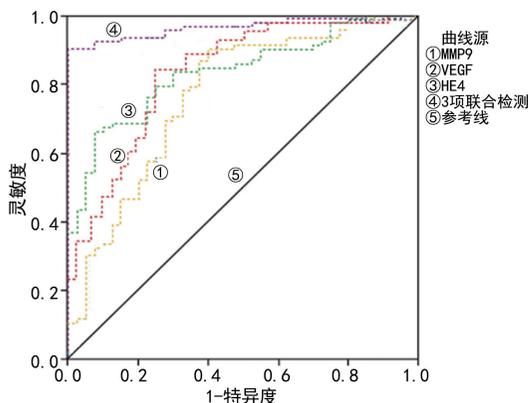


图 1 HE4、VEGF、MMP9 水平对子宫内膜癌的 ROC 曲线

2.3 两组超声造影定量参数比较 癌症组 RT、TTP 明显低于对照组, PI 明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组超声造影定量参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	RT(s)	TTP(s)	PI(dB)
癌症组	120	6.17 ± 2.58	9.22 ± 2.14	29.45 ± 6.19
对照组	100	12.55 ± 1.76	17.84 ± 3.53	14.39 ± 2.12
t		-19.309	-20.515	18.148
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 HE4、VEGF、MMP9 与超声造影定量参数的相关性 HE4、VEGF、MMP9 与 RT、TTP 呈负相关, 与 PI 呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 HE4、VEGF、MMP9 与超声造影定量参数的相关性

指标	RT		TTP		PI	
	r	P	r	P	r	P
HE4	-0.477	0.004	-0.507	0.005	0.523	0.009
VEGF	-0.515	0.009	-0.558	0.011	0.555	0.008
MMP9	-0.604	0.012	-0.611	0.015	0.623	0.007

3 讨论

我国子宫内膜癌发病率约为 10.28/100 000, 病死率约为 1.90/100 000, 占妇科恶性肿瘤的 20%~30%^[6]。随着人们生活水平的提高和不良生活习惯的影响, 子宫内膜癌发病率逐年上升, 其中早期子宫内膜癌患者预后较好, 5 年生存率可达到 90%, 而晚期患者的生存率则较低。因此, 寻求早期的生物学标志物对疾病进行早期诊断、及时治疗对改善患者预后极其重要。组织病理学检查是诊断子宫内膜癌的“金标准”, 但其操作具有侵入性、创伤性, 导致其在临床筛查工作中受到限制^[7]。血清肿瘤标志物水平在子宫内膜癌发生、发展过程中常常发生异常改变, 通过检测血清肿瘤标志物水平可以提高子宫内膜癌的诊断准确率。

HE4 是一种分泌于附睾末端的新型肿瘤标志物, 主要表达于女性生殖道, 在其他部位组织中不表达或低表达^[8]。子宫内膜癌患者血清 HE4 水平升高与病情严重程度密切相关, 可用于早期诊断及预测预后^[9]。VEGF 是一种能够促进血管生成的细胞因子, 在不同肿瘤组织中有着不同程度的表达, 主要通过刺激血管内皮细胞的增殖、分裂, 最终促进肿瘤部位血管的生成, 在肿瘤的发生、进展过程中发挥重要作用^[10]。MMP9 是 MMP 家族中重要的成员, 能够降解 IV 型胶原-基底膜的主要成分, 在正常组织中水平较低, 当机体发生癌变后其水平将会上升, 与肿瘤侵袭和转移密切相关^[11]。本研究结果显示, 子宫内膜癌患者 HE4、VEGF、MMP9 水平明显升高, 这与上述研究结论一致。采用 ROC 曲线分析 HE4、VEGF、MMP9 对子宫内膜癌的诊断效能不难发现, 这 3 项指标对子宫内膜癌均具有一定的诊断效能, 且 3 项指标联合检测可进一步提高诊断价值, AUC 可达到 0.905, 灵敏度、特异度分别达到 90.5%、75.1%, 其 AUC 大于其中任意一项单独检测的 AUC。

子宫内膜癌患者的病灶与正常组织内的血管存在一定程度的差异, 因此血流灌注情况也不同, 临床上多采用超声造影来区分病灶组织与正常组织的差异^[12]。超声造影技术可以显示病变组织的血流灌注模式, 为临床提供直观丰富的影像学信息^[13]。RT、TTP、PI 是超声造影的主要灌注指标, RT 和 TTP 灌注时间参数可反映血流速度, PI 反映病灶血流灌注量^[14]。在本研究中, 子宫内膜癌患者 RT、TTP 明显降低, PI 明显升高。叶玲红等^[15]的报道也指出, 子宫内膜癌患者超声造影定量参数中 PI 明显高于对照组, RT、TTP 明显低于对照组, 这与王会忠等^[16]的报道结果基本一致。另外, 本研究还探讨了 HE4、

VEGF、MMP9 与 RT、TTP、PI 的相关性,结果发现,HE4、VEGF、MMP9 与 RT、TTP 呈负相关,与 PI 呈正相关($P < 0.05$),说明血清学指标、超声造影定量参数均与子宫内膜癌的进展密切相关,且二者之间存在关联。

综上所述,血清 HE4、VEGF、MMP9 水平在子宫内膜癌患者中明显升高,且与超声造影定量参数相关,3 项指标联合检测辅助诊断子宫内膜癌具有较高的价值。

参考文献

- [1] 豆秋彦,冯文,王志远.原发性子宫内膜癌血清 PON-1 活性及 Q192R 基因多态性的检测及临床意义[J].现代肿瘤医学,2022,30(8):1449-1453.
- [2] 陈玲,黄杭珍.子宫内膜细胞学联合血清 HE4、CA724 检测对早期子宫内膜癌诊断价值[J].中国计划生育学杂志,2022,30(9):2150-2153.
- [3] 邓娟,章蒙蒙,方小玲,等.血清 VEGF 联合盆腔 MRI 在子宫内膜癌术前评估中的价值[J].中国现代手术学杂志,2020,24(6):401-406.
- [4] 赵静,贺利霞,韩红芳.子宫内膜癌旁组织、癌组织及正常组织肿瘤标志物检测分析[J].实用癌症杂志,2020,35(7):1084-1087.
- [5] 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.
- [6] 魏云芳,汪希鹏.铁死亡相关机制与子宫内膜癌[J].国际妇产科学杂志,2023,50(1):11-15.
- [7] 孙政,顾振鹏,丁梦凯,等.子宫内膜癌血清标志物的研究

进展[J].中国当代医药,2023,30(4):34-38.

- [8] 苏立贞,孟洁,晋婕,等.miR-155、HE4、VEGF 在子宫内膜癌中的表达及与患者预后的关系[J].检验医学与临床,2022,19(22):3062-3064.
- [9] 梁紫影,曹丽娟,张秀艳,等.血清 HE4、CA125、CA153 检测对子宫内膜癌的诊断价值及与病情进展的关系[J].国际检验医学杂志,2021,42(21):2611-2613.
- [10] 孙燕红,杨春玲,吴玮.子宫内膜癌患者血清血管内皮生长因子、鳞状细胞癌抗原表达水平及其与病理参数的相关性分析[J].中国医药导报,2022,19(14):117-120.
- [11] 马新卉,王洪彩,刘莎莎.VEGF-D、MMP-9 在子宫内膜癌中的表达及意义[J].潍坊医学院学报,2020,42(4):267-269.
- [12] 倪文璐.MRI 和超声造影在子宫内膜癌术前的应用分析[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2023,21(3):130-132.
- [13] 何碧媛,周毓青.三维超声、超声造影及超声弹性成像在妇科疾病诊断中的应用进展及策略[J].诊断学理论与实践,2020,19(6):626-629.
- [14] 张昭,刘怡,孙昌琴.强化造影定量灌注参数对子宫内膜癌的预后价值[J].现代肿瘤医学,2022,30(18):3358-3362.
- [15] 叶玲红,吕晴,何颖韬,等.静脉超声造影诊断子宫内膜癌的定量参数分析及其与临床病理因素的相关性[J].中国中西医结合影像学杂志,2023,21(1):53-57.
- [16] 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.

(收稿日期:2023-02-25 修回日期:2023-10-08)

(上接第 3339 页)

- [4] 李炼,沈婕,沈树娜.628 例孕妇早产发生情况及高危因素分析[J].中国计划生育学杂志,2023,31(3):650-653.
- [5] 王永萍,王莉.妊娠期高血压疾病的危险因素和母儿结局分析[J].中国临床医生杂志,2022,50(5):600-602.
- [6] 杨慧丽,张敏,张丽.156 例产妇发生早产的影响因素分析[J/CD].实用妇科内分泌电子杂志,2022,9(14):8-10.
- [7] 李香钟,秦凤.胎膜早破孕妇 HCMV、GBS、HPV、MG、UU、CT 感染对妊娠结局的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(7):1109-1112.
- [8] 王海娜.生殖道感染、胎位异常与早产胎膜早破的关联性分析[J].黑龙江医药科学,2022,45(4):97-98.
- [9] 韩永梅,卫爱武,王颖,等.孕妇生殖道病原体感染与胎膜早破的相关性分析[J].中华医院感染学杂志,2020,30(11):1732-1736.
- [10] 高冰心,陈美群,王燕,等.妊娠晚期特发性羊水过多围产

结局分析[J].婚育与健康,2022,28(13):34-36.

- [11] 赵谦谦.930 例早产回顾性临床分析[D].大连:大连医科大学,2016.
- [12] 马梅,卓碧敏,王秀清.福州地区妊娠期糖尿病患病率分析及其相关危险因素[J].中国卫生标准管理,2016,7(24):3-5.
- [13] 王丽琴,樊杨,郭玉峰,等.不同年龄段高龄孕产妇妊娠结局临床分析[J].宁夏医学杂志,2022,44(4):367-369.
- [14] 景傲,吴红果,湛永乐,等.妊娠期营养素补充剂的使用对妊娠期妇女贫血状况影响的队列研究[J].中华疾病控制杂志,2021,25(2):128-132.
- [15] 熊超,章一鸣,陈凯,等.探索基于人群队列的孕前适宜体质量指数参考范围[J].中国妇幼健康研究,2022,33(12):34-39.

(收稿日期:2023-03-20 修回日期:2023-08-25)