

·临床研究·

子宫内膜异位症患者血清CA125、YKL-40、HE4与临床分期及痛经程度的相关性分析

鞠妍 周群艳 王莉

[摘要] 目的 研究子宫内膜异位症患者血清糖蛋白抗原125(CA125)、甲壳质酶蛋白40(YKL-40)、血清人附睾蛋白4(HE4)与临床分期及痛经程度的相关性。方法 选取100例子宫内膜异位症患者,根据r-AFS分期分为Ⅰ期20例、Ⅱ期35例、Ⅲ期28例、Ⅳ期17例。痛经程度评估采用视觉疼痛模拟评分(VAS),根据VAS评分将患者分为无疼痛15例、轻度26例、中度37例、重度22例。比较不同临床分期患者血清CA125、YKL-40、HE4水平;比较不同痛经程度患者血清CA125、YKL-40、HE4水平;采用Spearman相关性分析观察患者血清CA125、YKL-40、HE4水平与临床分期及痛经程度的相关性。结果 不同临床分期子宫内膜异位症患者血清CA125、YKL-40、HE4比较,差异均有统计学意义(F 分别=195.08、167.07、166.89, P 均 <0.05)。不同痛经程度子宫内膜异位症患者血清CA125、YKL-40、HE4比较,差异均有统计学意义(F 分别=116.36、142.14、117.18, P 均 <0.05)。患者血清CA125、YKL-40、HE4水平与临床分期及痛经程度呈正相关(r_s 分别=0.90、0.92、0.91; 0.89、0.90、0.88, P 均 <0.05)。结论 子宫内膜异位症患者血清CA125、YKL-40、HE4与临床分期及痛经程度呈显著正相关,可考虑将其作为临床辅助诊断、评估子宫内膜异位症病情的生物学指标。

[关键词] 子宫内膜异位症; 糖蛋白抗原125; 甲壳质酶蛋白40; 血清人附睾蛋白4; 临床分期; 痛经程度

Correlation analysis of serum CA125, YKL-40, HE4 with clinical stages and dysmenorrhea degree in patients with endometriosis JU Yan, ZHOU Qunyan, WANG Li. Department of Obstetrics and Gynecology, Hangzhou Hospital of Zhejiang Medical and Health Group, Hangzhou 310011, China.

[Abstract] **Objective** To study the correlation of serum CA125, YKL-40, HE4 with clinical stage and dysmenorrhea degree in patients with endometriosis. **Methods** A total of 100 endometriosis patients were selected as the study group. According to r-AFS stage, 20 patients in stage I, 35 patients in stage II, 28 patients in stage III, and 17 patients in stage IV. According to the VAS, 15 cases without pain, 26 cases in mild, 37 cases in moderate, and 22 cases in severe. Serum LEVELS of CA125, YKL-40 and HE4 in patients with different clinical stages and degrees of dysmenorrhea were compared. Spearman correlation analysis was conducted to observe the correlation between serum CA125, YKL-40, HE4 levels and clinical stage and dysmenorrhea degree. **Results** The differences in serum CA125, YKL-40, and HE4 levels among patients with endometriosis at different clinical stages were statistically significant ($F=195.08, 167.07, 166.89, P<0.05$). The serum levels of CA125, YKL-40, and HE4 in patients with endometriosis of different degrees of dysmenorrhea were statistically different ($F=116.36, 142.14, 117.18, P<0.05$). The serum levels of CA125, YKL-40, and HE4 in patients were positively correlated with clinical stage and degree of dysmenorrhea ($r_s=0.90, 0.92, 0.91; 0.89, 0.90, 0.88, P<0.05$). **Conclusion** Serum CA125, YKL-40 and HE4 in patients with endometriosis were significantly positively correlated with clinical stage and dysmenorrhea degree, which could be considered as biological indicators for clinical diagnosis and evaluation of endometriosis.

[Key words] endometriosis; carbohydrate antigen 125; human cartilage glycoprotein 40; clinical stage; degree of dysmenorrhea

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.004.008

基金项目: 杭州市医药卫生科技项目(0020190481)

作者单位: 310011 浙江杭州, 浙江省医疗健康集团杭州医院妇产科

子宫内膜异位症是指子宫内膜组织生长在子

宫腔与子宫肌层以外的部位,是一种常见的妇科疾病,临床常表现为逐渐加重的急腹痛等^[1,2]。目前临床子宫内膜异位症的诊断以腹腔镜检查和病理学诊断为金标准,但这种诊断方法有创,价格高且需设备技术支持、重复使用率低,所以找寻新型、无创、易操作的诊断方法成为临床研究的热点^[3,4]。本研究通过研究子宫内膜异位症患者血清人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)、糖蛋白抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)和甲壳质酶蛋白40(human cartilageglycoprotein, YKL-40)与临床分期及痛经程度的相关性,为子宫内膜异位症的早期诊断、治疗及病情评估提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2020年6月至2020年12月浙江省医疗健康集团杭州医院收治的100例子宫内膜异位症患者。纳入标准为:①所有患者均符合《妇产科学》中有关子宫内膜异位症的相关诊断标准^[5];②腹腔镜病理活检确诊为子宫内膜异位症;③近6个月内没有服用过激素类药物、避孕药等;④育龄期妇女,无妇科急性炎症及其他妇科肿瘤;⑤无严重的心、肝、肾疾病及免疫系统疾病。排除标准为:①患有其他恶性肿瘤;②伴有其他器官功能障碍;③合并糖尿病、高血压等慢性病;④处于妊娠期或哺乳期;⑤合并感染性疾病。根据美国生育学会修订的内异症分期标准^[6]将患者分为I期20例、II期35例、III期28例、IV期17例。根据视觉疼痛模拟评分(visual analogue scale, VAS)^[7]将患者痛经程度分为无疼痛15例、轻度26例、中度37例、重度22例。纳入研究的所有受试者均知情同意,且该研究经过医院伦理委员会审批。

1.2 方法 入院时采集所有受试者清晨空腹静脉血6 mL, 3 000 r/min离心8 min,取上清液置于-20℃冰箱中待测。采用化学发光分析法测定血清CA125、HE4水平,试剂购自罗氏公司,严格按照试剂说明书以及标准操作规程进行操作。采用酶联免疫吸附试验检测受试者血清YKL-40水平,试剂盒购自深圳晶美生物科技有限公司。

1.3 统计学方法 采用SPSS21.0统计软件对调查结果进行统计处理。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)来表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD-*t*检验。计数资料采用例(%)表示,并用 χ^2 检验。相关性分析采用Spearman秩相

关。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同临床分期子宫内膜异位症患者血清CA125、YKL-40、HE4比较见表1

表1 不同临床分期子宫内膜异位症患者血清CA125、YKL-40、HE4比较

临床分期	CA125/U/mL	YKL-40/ng/L	HE4/pmol/L
I期	28.69±3.56	60.25±4.69	32.58±3.43
II期	36.87±4.02*	74.45±6.21*	40.25±4.52*
III期	47.88±5.25 [#]	90.58±8.02 [#]	52.69±5.31 [#]
IV期	68.46±8.89 [△]	107.14±8.58 [△]	65.87±6.87 [△]

注: * : 与I期比较, $P < 0.05$; [#] : 与II期比较, $P < 0.05$; [△] : 与III期比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,不同临床分期子宫内膜异位症患者血清CA125、YKL-40、HE4比较,差异均有统计学意义(F 分别=195.08、167.07、166.89, P 均 < 0.05)。进一步两两比较,IV期患者血清CA125、YKL-40、HE4水平高于III期患者(LSD-*t*分别=9.79、6.54、7.21, P 均 < 0.05);III期患者血清CA125、YKL-40、HE4水平高于II期患者(LSD-*t*分别=9.42、9.00、10.04, P 均 < 0.05);II期患者血清CA125、YKL-40、HE4水平高于I期患者(LSD-*t*分别=7.55、8.86、6.57, P 均 < 0.05)。

2.2 不同痛经程度子宫内膜异位症患者血清CA125、YKL-40、HE4比较见表2

表2 不同痛经程度子宫内膜异位症患者血清CA125、YKL-40、HE4比较

痛经程度	CA125/U/mL	YKL-40/ng/L	HE4/pmol/L
无疼痛	32.55±3.21	65.43±4.69	30.05±2.51
轻度	41.62±4.52*	78.59±6.23*	39.87±4.56*
中度	50.15±5.01 [#]	96.63±8.24 [#]	46.98±5.59 [#]
重度	59.69±5.25 [△]	112.58±9.65 [△]	60.38±6.26 [△]

注: * : 与无疼痛比较, $P < 0.05$; [#] : 与轻度比较, $P < 0.05$; [△] : 与中度比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,不同痛经程度子宫内膜异位症患者血清CA125、YKL-40、HE4比较,差异均有统计学意义(F 分别=116.36、142.14、117.18, P 均 < 0.05)。进一步两两比较,重度痛经患者血清CA125、YKL-40、HE4水平高于中度痛经患者(LSD-*t*分别=6.94、6.74、8.51, P 均 < 0.05);中度痛经患者血清CA125、YKL-40、HE4水平高于轻度痛经患者(LSD-*t*分别=6.92、9.42、5.35, P 均 < 0.05);轻度痛经患者血

清 CA125、YKL-40、HE4 水平高于无疼痛患者 (LSD-*t* 分别=6.82、7.09、7.67, *P* 均<0.05)。

2.3 子宫内膜异位症患者血清 CA125、YKL-40、HE4 与临床分期及痛经程度相关性分析见表 3

表3 子宫内膜异位症患者血清 CA125、YKL-40、HE4 与临床分期及痛经程度的相关性分析

指标	临床分期		痛经程度	
	<i>r_s</i>	<i>P</i>	<i>r_s</i>	<i>P</i>
CA125	0.90	<0.05	0.89	<0.05
YKL-40	0.92	<0.05	0.90	<0.05
HE4	0.91	<0.05	0.88	<0.05

由表 3 可见,子宫内膜异位症患者血清 CA125、YKL-40、HE4 与临床分期及痛经程度均呈正相关。

3 讨论

子宫内膜异位症常见于育龄期妇女,是临床上发病率较高的一种雌激素依赖系统疾病。近年来,该病的发病率持续上升,这与女性生育晚、流产史多等因素密切相关。该病患者一般伴有下腹疼痛、痛经、阴道不规则流血等临床表现,在一定程度上影响患者的生活质量,但也有少数患者不存在临床症状^[8]。

相关研究表明,许多生物标志物可以用于子宫内膜异位症的诊断,具有较高的参考价值。本次研究结果表明,子宫内膜异位症患者血清 CA125、YKL-40、HE4 与临床分期及痛经程度呈正相关,即子宫内膜异位症患者临床分期越高、痛经程度越严重,血清 CA125、YKL-40、HE4 水平越高。有研究发现血清 CA125 与改善临床痛经症状存在很大的相关性,治疗前子宫内膜异位症伴痛经患者体内 CA125 的水平明显高于健康人群,提示子宫内膜异位症痛经的发生与 CA125 异常上调相关^[9]。YKL-40 由炎症过程中激活的巨噬细胞和中性粒细胞分泌,同时也是内皮细胞和细胞外基质的生长因子,能够介导内皮细胞迁移,与炎症的关系相当密切^[10]。因 YKL-40 为炎症相关细胞因子,当子宫内膜异位症患者的免疫调节功能紊乱时,其表达水平增高能够增加异位内膜上皮细胞的抗凋亡能力,促进其增殖生长并刺激局部微环境中血管增生和间质重塑,增强了异位内膜侵袭和种植能力,促进子宫内膜异位症的发生、发展,在子宫内膜异位症的发病和疾病进展中起重要作用^[11]。HE4 是一种糖蛋白,属于乳清酸性四硫键核心蛋白家族,在人体正常组织中几乎不表达,但在上皮性卵巢癌细胞中分泌^[12],超过 70% 卵巢癌患者中

均出现 HE4 升高,其也可用于子宫内膜异位症的鉴别诊断。

综上所述,子宫内膜异位症患者血清 CA125、YKL-40、HE4 水平与临床分期及痛经程度具有正相关关系,临床可通过检测患者血清 CA125、YKL-40、HE4 水平来对疾病进行早期诊断及病情严重程度评估。除此之外,本研究也存在缺点,病例数较少,可能存在偏倚,后续应扩大样本量再次进行研究。

参考文献

- 1 Castro J, Araya G, Inostroza P, et al. Differential expression of up stream stimulatory factor (USF) 2 variants in eutopic endometria from women with endometriosis: Estradiol regulation[J]. Biol Res, 2015, 48(1): 56.
- 2 Karen T, Rashmi T, Adrian D, et al. Endometriosis revisited: an imaging review of the usual and unusual manifestations with pathological correlation[J]. Clin Imag, 2018, 52: 163-171.
- 3 叶聪, 李广超. 子宫内膜异位症发病机制及诊断方法研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(9): 1664-1667.
- 4 王凯丽, 祁秀娟. 子宫内膜异位症无创性诊断的研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(5): 494-498.
- 5 王泽华. 妇产科学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- 6 梁月凤, 黄秀敏, 温兰玲, 等. 血清脑源性神经营养因子与子宫内膜异位症临床分期及痛经的相关性[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(10): 771-774.
- 7 周元元, 赵卫东, 王慧妍, 等. 深部浸润型子宫内膜异位症手术方式对疼痛改善的影响[J]. 安徽医学, 2016, 37(12): 1525-1527.
- 8 李利玲, 汪向红, 刘妮英, 等. 抑那通对子宫内膜异位症患者术后血清 HE4 及 ENA78 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(12): 2267-2270.
- 9 冯卓, 甘柠森, 黄鼎坚, 等. 针刺通过调控不同信号通路治疗子宫内膜异位症疼痛机制研究进展[J]. 江苏中医药, 2023, 55(11): 77-81.
- 10 Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer [J]. Dan Med Bull, 2006, 53(2): 172-209.
- 11 赖繁, 蔡一玲, 赵虎. 子宫内膜异位症患者血清及组织 OPN、CA125、HMGB1、VEGF 及其受体的变化研究[J]. 成都医学院学报, 2014, 9(3): 339-341.
- 12 戴艳丽, 李琳, 代艳静, 等. 血清 miRNA-92a 联合 ROMA 指数、肿瘤标志物水平在上皮性卵巢癌患者中的水平变化及预后的相关分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2023, 24(5): 509-511.

(收稿日期 2023-07-17)

(本文编辑 葛芳君)