

·临床研究·

子宫内膜异位症患者的CYFRA21-1、CA19-9与CA125表达变化及诊断价值分析

车蕾 项国谦 吴红珍 周玉利

[摘要] 目的 探究细胞角蛋白19片段抗原(CYFRA21-1)、糖链抗原19-9(CA19-9)与糖链抗原125(CA125)在子宫内膜异位症(EM)中的表达水平变化及诊断效能。方法 选取100例EM患者纳入病例组,100例同期健康体检者纳入健康组,比较病例组、健康组的CYFRA21-1、CA19-9与CA125表达水平,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析CYFRA21-1、CA19-9与CA125诊断EM的预测价值,并采用Pearson相关系数分析CYFRA21-1、CA19-9与CA125水平与EM患者美国生殖医学协会子宫内膜异位症分期(r-AFS)评分的相关性。结果 病例组的CYFRA21-1、CA19-9与CA125表达水平均高于健康组,差异均有统计学意义(t 分别=15.48、10.45、14.79, P 均 <0.05)。中重度组患者的CYFRA21-1、CA19-9与CA125表达水平均明显高于轻度组,差异均有统计学意义(t 分别=-7.64、-17.96、-11.29, P 均 <0.05)。CYFRA21-1、CA19-9与CA125诊断EM的曲线下面积(AUC)分别为0.92、0.82、0.92。EM患者CYFRA21-1、CA19-9与CA125水平与r-AFS评分均呈正相关(r 分别=0.68、0.77、0.64, P 均 <0.05)。结论 CYFRA21-1、CA19-9与CA125在EM患者异常高表达,可作为敏感预测指标,并且与EM病情密切相关,可作为病情评估的可靠指标。

[关键词] 子宫内膜异位症; 诊断价值; 糖链抗原125; 糖链抗原19-9; 细胞角蛋白19片段抗原

Expressions and diagnostic values of CYFRA21-1, CA19-9 and CA125 in patients with endometriosis CHE Lei, XIANG Guoqian, WU Hongzhen, et al. Department of Clinical Laboratory, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the expression changes and diagnostic efficacy of cytokeratin 19 fragment antigen (CYFRA21-1), glycan antigen 19-9 (CA19-9), and glycan antigen 125 (CA125) in endometriosis (EM). **Methods** Totally 100 patients with EM were selected as the case group, and 100 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were included in the health group. The expression levels of CYFRA21-1, CA19-9, and CA125 were compared between the case group and the health group. Receiver operating (ROC) characteristic curves were drawn to analyze the predictive value of CYFRA21-1, CA19-9, and CA125 in diagnosing EM. Pearson correlation coefficients were used to analyze the correlation between CYFRA21-1, CA19-9, and CA125 levels and the r-AFS score of EM patients. **Results** The expression levels of CYFRA21-1, CA19-9, and CA125 in the case group were higher than those in the healthy group, and the differences were statistically significant ($t=15.48, 10.45, 14.79, P<0.05$). The expression levels of CYFRA21-1, CA19-9, and CA125 in the moderate to severe group were significantly higher than those in the mild group, and the differences were statistically significant ($t=-7.64, -17.96, -11.29, P<0.05$). The AUC for diagnosing EM in CYFRA21-1, CA19-9, and CA125 were 0.92, 0.82, and 0.92, respectively. The levels of CYFRA21-1, CA19-9, and CA125 in EM patients were positively correlated with r-AFS scores ($r=0.68, 0.77, 0.64, P<0.05$). **Conclusion** CYFRA21-1, CA19-9, and CA125 are abnormally overexpressed in EM patients and can be used as sensitive predictive indicators. They are

closely related to the severity of EM and can serve as reliable indicators for disease assessment.

[Key words] endometriosis; diagnostic value; glycochain antigen 125; glycoantigen 19-9; cytokeratin 19 fragment antigen

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.011.008

基金项目: 杭州市生物医药和健康产业发展扶持科技专项(2021年第三期)立项项目(2021WJCY090)

作者单位: 310006 浙江杭州, 西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院检验科(车蕾、项国谦、周玉利), 中心实验室(吴红珍)

子宫内膜异位症(endometriosis, EM)是一种良性病变,但仍具有局部种植、浸润生长及远处转移等恶性病变风险^[1,2]。目前虽可通过腹腔镜检查确诊EM患者病情,但腹腔镜检查会产生一定创伤性,并且检查成本较高,因此探寻准确、价格低廉的可靠检测方案对EM患者诊断具有重要意义^[3]。糖链抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、糖链抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)参与多种病变病理过程,并且可以准确预测病情变化情况,而细胞角蛋白19片段抗原(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)在子宫内膜中广泛表达,可以作为EM的重要诊断指标^[4,5]。但关于三种因子在EM诊断中的应用价值以及与病情变化的关系研究较少,本次研究旨在探究CYFRA21-1、CA19-9与CA125在EM中的表达水平变化及诊断效能。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院2021年1月至2023年1月期间的100例EM患者为病例组,纳入标准为:①符合《子宫内膜异位症的诊治指南》^[6]标准,结合临床症状与影像学检查结果确诊为EM;②无精神障碍与沟通障碍;③入院时临床资料完整,未出现明显信息缺失。排除标准为:①入院前半年内服用激素类药物;②合并如宫颈癌、子宫内膜癌等其他恶性肿瘤;③入组前已经接受放化疗等干预手段;④处于妊娠及哺乳期。病例组年龄20~46岁,平均(32.21±3.48)岁;体重指数(body mass index, BMI)20.13~24.56 kg/m²,平均(23.41±1.22)kg/m²;按照美国生殖医学协会子宫内膜异位症分期(revised American fertility society, r-AFS)^[7]评分判定病情严重程度:轻度(<16分)45例、中重度(≥16分)55例。同时,选取同期健康体检者100例纳入健康组,年龄20~48岁,平均年龄(33.67±3.12)岁;BMI 20.24~25.02 kg/m²,平均(23.65±1.16)kg/m²。两组年龄、BMI等基线资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。本次研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法 所有纳入研究的对象在非月经期清晨抽取空腹肘部静脉血5 mL,在室温环境下静置10 min,待样本自动凝固后,以3 000 r/min的转速离心10 min,取血清样本,严格按CYFRA21-1、CA19-9与CA125试剂盒说明书进行检测操作。

1.3 统计学方法 采用SPSS 26.0软件分析数据,

行正态与方差齐性检验,正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析CYFRA21-1、CA19-9与CA125表达水平对EM的诊断价值,包括曲线下面积(area under the curve, AUC)、灵敏度、特异度;采用Pearson相关系数分析CYFRA21-1、CA19-9与CA125与r-AFS评分的相关性。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的CYFRA21-1、CA19-9与CA125表达水平比较见表1

表1 两组的CYFRA21-1、CA19-9与CA125表达水平比较

组别	CYFRA21-1/mg/L	CA19-9/U/mL	CA125/U/mL
病例组	7.41±3.03*	80.26±37.21*	81.88±41.39*
健康组	2.61±0.68	26.38±35.69	16.87±14.79

注: *:与健康组比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,病例组的CYFRA21-1、CA19-9与CA125表达水平均高于健康组,差异均有统计学意义(t 分别=15.48、10.45、14.79, P 均<0.05)。

2.2 不同病情严重程度EM患者的CYFRA21-1、CA19-9与CA125表达水平见表2

表2 不同病情严重程度EM患者的CYFRA21-1、CA19-9与CA125表达水平

组别	CYFRA21-1/mg/L	CA19-9/U/mL	CA125/U/mL
轻度组	5.43±1.79	43.68±24.39	48.57±17.42
中重度组	9.03±2.87*	110.18±5.18*	109.12±34.82*

注: *:与轻度组比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,中重度组患者的CYFRA21-1、CA19-9与CA125表达水平均明显高于轻度组,差异均有统计学意义(t 分别=-7.64、-17.96、-11.29, P 均<0.05)。

2.3 CYFRA21-1、CA19-9与CA125表达诊断EM的ROC曲线分析见表3

由表3可见,CYFRA21-1、CA19-9与CA125预测EM的诊断效能良好,AUC分别为0.92、0.82、0.92。

2.4 CYFRA21-1、CA19-9与CA125水平与EM患者的r-AFS评分相关性 EM患者CYFRA21-1、CA19-9与CA125水平与r-AFS评分均呈正相关(r 分别=0.68、0.77、0.64, P 均<0.05)。

表3 CYFRA21-1、CA19-9与CA125表达对EM的诊断效能

指标	AUC	灵敏度/%	特异度/%	约登指数	截断值	95%CI
CYFRA21-1	0.92	84.00	97.00	0.81	> 3.00 mg/L	0.88~0.96
CA19-9	0.82	84.00	85.00	0.69	>13.00 U/mL	0.75~0.87
CA125	0.92	86.00	88.00	0.74	>12.96 U/mL	0.87~0.95

3 讨论

EM是生育年龄女性高发的一种妇科疾病,并且呈逐年递增趋势,典型临床症状为痛经,EM的临床病理机制尚未完全明确,疾病症状缺乏特异性,导致早期确诊率低于预期,而应用腹腔镜、病理检查虽然有较高灵敏度,但是会对患者造成一定损伤,因此探寻与EM密切相关的血液学指标,对其病情评估与早期诊断均具有重要意义^[8,9]。

CYFRA21-1是常用于临床肿瘤诊断的上皮标志物,在鳞状上皮组织、子宫内膜等组织表面广泛分布,正常情况下CYFRA21-1在骨髓、外周血以及淋巴结中呈低水平表达^[10]。本研究中CYFRA21-1在EM患者中高表达,并且CYFRA21-1表达水平高于健康组,CYFRA21-1与r-AFS评分呈正相关,与Fan等^[11]研究结果相符。结果提示血清CYFRA21-1异常升高与EM发生及病情进展均密切相关,结合ROC曲线结果,CYFRA21-1水平诊断EM的AUC、灵敏度、特异度均较高,提示CYFRA21-1可作为EM发生的临床评估敏感指标。主要原因可能是机体发生恶性病变会激活蛋白酶,并刺激细胞快速降解,以此释放大量的CYFRA21-1入血,导致体液与组织液中的CYFRA21-1浓度异常升高,因此血清CYFRA21-1水平可作为预测EM发生与病情的重要指标^[12]。

CA125是一种常用于卵巢恶性肿瘤诊断的高分子糖蛋白标志物,主要分泌来源为卵巢上皮细胞与支气管上皮细胞,血清正常值在35 U/mL以下,在多种恶性肿瘤与良性病变中均会出现一定程度的升高,在妇科良恶性病变鉴别诊断中具有较高应用价值^[13]。钱燕等^[14]研究指出EM患者的血清CA125表达水平相较于正常健康女性明显增高,并且与其病情严重程度存在密切关联,是临床评估EM疾病分期的重要参考指标。本次研究结果显示EM患者CA125高表达,且CA125表达水平与r-AFS评分呈正相关,ROC曲线分析提示CA125表达水平的AUC为0.92,提示CA125在EM发生中具有较高预测价值,并且可以有效评估病情进展程度。分析机制如下:CA125是一种广泛表达于子宫内膜、宫颈上皮、

盆腔腹膜等人体多处上皮组织的肿瘤标记物,当发生EM时,CA125的血清检测水平约为正常水平的2~4倍,而发生EM的患者子宫内膜部位会出现明显腹膜损伤,导致腹液中的CA125大量释放进入血液,进而导致外周血CA125水平异常升高^[15]。

CA19-9广泛分布于上皮组织,例如胃肠上皮细胞与胰腺上皮细胞,在胃肠道与肝脏良性病变与感染性疾病中呈高表达^[16]。本研究结果显示,EM患者的CA19-9表达水平更高,并且CA19-9水平与r-AFS评分呈正相关,提示血清CA19-9异常升高与EM发生及病情进展均密切相关,结合ROC结果分析,CA19-9诊断EM的AUC为0.82,灵敏度、特异度均高于80.00%,提示CA19-9可预测EM发生,并且与病情进一步进展有关,可作为病情评估参考指标。主要原因可能是EM患者的病灶组织及其与血管间的正常屏障受到破坏,导致CA19-9大量释放入血,进而引起外周血CA19-9水平异常增高,并且随着病灶浸润内膜程度加重,CA19-9表达水平对应升高^[17]。

综上所述,CYFRA21-1、CA19-9与CA125水平表达水平在EM患者中异常升高,并且与患者的病情进展密切相关。但本研究仍存在研究时间短、样本量少的不足,应扩大样本并进行深入分析。

参考文献

- 李倩,王金辉.糖类抗原199人绒毛膜促性腺激素 β 及抗苗勒管激素对子宫内膜异位症并发卵巢癌的预测效能[J].中国妇幼保健,2022,37(11):1979-1981.
- 聂伟哲,李舒婷,Krina T,等.中国和英国子宫内膜异位症患者的发病相关因素分析[J].南方医科大学学报,2022,42(1):137-142.
- 刁雅坤,张英,郑国轩.子宫内膜异位症患者血清癌抗原125、罗马指数变化及其临床意义[J].中国性科学,2023,32(3):101-105.
- 陈艳洁,刘海青,李琼,等.粘连蛋白癌抗原125糖链抗原19-9在子宫内膜异位症患者中的表达水平及临床意义[J].中国妇幼保健,2021,36(24):5612-5614.
- Cho HY, Kyung MS. CYFRA 21-1 and placental growth factor as screening markers for endometriosis[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 1087-1092.

- 6 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊治指南[S]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(3):161-169.
- 7 赵丽娟. 子宫内膜异位症患者血清巨噬细胞移动抑制因子及血管内皮生长因子的表达及临床检测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(20):2913-2915.
- 8 许文丽, 邢秀月, 徐川微. 子宫内膜异位症患者血清及子宫内膜组织 miR-21 水平与不孕不育的相关性分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14(2):43-46, 51.
- 9 秦洁. r-AFS 分期评分联合术前血清 IL-6 和 CA125 水平对子宫内膜异位症患者腹腔镜保守性手术后复发的预测价值[J]. 临床与病理杂志, 2023, 43(1):55-61.
- 10 Healthcare Engineering JO. Retracted: Impact of HSP90 α , CEA, NSE, SCC, and CYFRA21-1 on lung cancer patients[J]. J Healthc Eng, 2023, 2023:9796148.
- 11 Fan X, Liu Y, Liang Z, et al. Diagnostic value of six tumor markers for malignant pleural effusion in 1,230 patients: A single-center retrospective study[J]. Pathol Oncol Res, 2022, 28:1610280.
- 12 丁小丽, 何华, 侯兰兰, 等. HE4 和 CYFRA21-1 在子宫内膜癌患者血清中的表达研究[J]. 赣南医学院学报, 2022, 42(1):34-36.
- 13 张倩, 李娟娟, 贾丽华. 血清维生素 D、糖类抗原 125 及高迁移率簇蛋白 B1 水平与子宫内膜异位症患者临床分期的相关性分析[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(4):23-26.
- 14 钱燕, 晋茂生, 叶国柳. 血清 CA125、hs-CRP 及 NLR 与盆腔子宫内膜异位症分期的相关性及其诊断的预测价值[J]. 中国医药导报, 2022, 19(35):84-87.
- 15 杨曼春, 曹小勇. 血清和腹腔液糖类抗原 125 水平与子宫内膜异位症 r-AFS 分期的相关性[J]. 安徽医药, 2020, 24(5):959-963.
- 16 van Oosten AF, Groot VP, Dorland G, et al. Dynamics of serum CA19-9 in patients undergoing pancreatic cancer resection[J]. Ann Surg, 2024, 279(3):493-500.
- 17 周艳敏, 阮雅文, 卢琪芸, 等. 单纯表现为糖类抗原 19-9 异常升高的子宫内膜癌合并息肉一例[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(2):159-160.

(收稿日期 2024-02-02)

(本文编辑 葛芳君)

(上接第983页)

- 8 Bailey CE, Hu CY, You YN, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the united states, 1975-2010[J]. JAMA Surg, 2015, 150(1):17-22.
- 9 覃家凭, 姚朝光, 黄理. 电子染色内镜对大肠腺瘤检出率的研究进展[J]. 中国卫生标准管理, 2023, 14(20):191-194.
- 10 袁丽芳, 王青, 刘泓, 等. 改良注水检查方案对结肠镜检查结肠息肉检出率、舒适度、炎症反应与肠道应激反应的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(23):2573-2577.
- 11 丁聪, 周益峰, 王霞, 等. 结肠多发息肉漏诊相关因素分析[J]. 浙江临床医学, 2023, 25(11):1676-1678.
- 12 陶海燕, 金晓维, 郁海静, 等. 不同肠道准备方案对肠道清洁度及息肉检出率的影响[J]. 西藏医药, 2024, 45(1):62-63.
- 13 Wang P, Berzin TM, Glissen Brown JR, et al. Real-time automatic detection system increases colonoscopic polyp and adenoma detection rates: A prospective randomised controlled study[J]. Gut, 2019, 68(10):1813-1819.
- 14 朱丽丽, 石嫦娥, 占俊, 等. 人工智能消化内镜系统辅助结肠息肉诊断的临床应用及影响因素分析[J]. 机器人外科学杂志(中英文), 2024, 5(3):478-483.
- 15 Hassan C, Spadaccini M, Iannone A, et al. Performance of artificial intelligence in colonoscopy for adenoma and polyp detection: A systematic review and meta-analysis[J]. Gastrointest Endosc, 2021, 93(1):77-85.e6.
- 16 王雪梅, 吴练练, 于红刚. 内镜精灵结肠镜检查对结肠息肉检出率的影响[J]. 中华消化内镜杂志, 2020, 37(11):816-820.
- 17 Repici A, Badalamenti M, Maselli R, et al. Efficacy of real-time computer-aided detection of colorectal neoplasia in a randomized trial[J]. Gastroenterology, 2020, 159(2):512-520.e7.

(收稿日期 2024-09-22)

(本文编辑 高金莲)