

· 临床研究 ·

三维能量多普勒超声定量参数联合 HE4、CA125 预测绝经后出血女性子宫内膜癌的临床价值

章梦飞 欧英炜 郑双琴 任定远 王超 周倩茹 南勇

摘要 **目的** 探讨三维能量多普勒超声定量参数联合人附睾分泌蛋白 4(HE4)、糖类抗原 125(CA125)预测绝经后出血(PMB)女性子宫内膜癌(EC)的临床价值。**方法** 选取于我院就诊的 PMB 女性 157 例,按照病理检查结果分为 EC 组 49 例、良性组 65 例、正常组 43 例,均行三维能量多普勒超声检查和实验室检查,比较各组超声定量参数和 HE4、CA125 的差异。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各参数单独及联合应用预测 PMB 女性 EC 的诊断效能。**结果** EC 组子宫内膜容积(EV)、血流指数(FI)、血管形成指数(VI)、血管形成-血流指数(VFI)、HE4、CA125 均高于良性组和对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);良性组 EV、FI、VI、VFI、HE4、CA125 均高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, EV、FI、VI、VFI、HE4、CA125 单独及联合应用预测 PMB 女性 EC 的曲线下面积分别为 0.853、0.807、0.809、0.884、0.830、0.836、0.950,其中联合应用的诊断效能最高,对应的灵敏度、特异度分别为 89.8%、87.0%。**结论** PMB 女性 EC 患者三维能量多普勒超声定量参数 EV、FI、VI、VFI 均升高,且 HE4、CA125 均呈高表达,各参数联合应用有较好的预测价值。

关键词 超声检查;能量多普勒;三维;定量分析;人附睾分泌蛋白 4;糖类抗原 125;绝经后出血;子宫内膜癌
[中图分类号]R445.1;R737.33 [文献标识码]A

Clinical value of three-dimensional power Doppler ultrasound quantitative parameters combined with HE4 and CA125 in predicting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding

ZHANG Mengfei, OU Yingwei, ZHENG Shuangqin, REN Dingyuan, WANG Chao, ZHOU Qianru, NAN Yong
Department of Emergency Medicine, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China

ABSTRACT **Objective** To explore the clinical value of three-dimensional power Doppler ultrasound quantitative parameters combined with human epididymal secretory protein 4(HE4) and carbohydrate polypeptide antigen 125(CA125) in predicting endometrial cancer(EC) in women with postmenopausal bleeding(PMB). **Methods** A total of 157 patients with PMB admitted in our hospital were selected and divided into EC group (49 cases), benign lesion group (65 cases), normal group (43 cases) according to pathological examination results. All patients underwent three-dimensional power Doppler ultrasound examination and laboratory serological examination, the differences of three-dimensional ultrasound quantitative parameters, HE4, CA125 among the groups were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic efficacy of parameters alone and in combination in predicting EC in women with PMB. **Results** Endometrial volume (EV), blood flow index (FI), angiogenesis index (VI), vascularization-blood flow index (VFI), HE4 and CA125 in EC group were significantly higher than those in benign group and control group, with statistical significances (all $P < 0.05$), EV, FI, VI, VFI, HE4, CA125 in the benign group were significantly higher than those in the control group, with statistical significances (all $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the areas under the curve of EV, FI, VI, VFI, HE4, CA125 alone and in combination in predicting EC in women with PMB were 0.853, 0.807, 0.809, 0.884, 0.830, 0.836, 0.950, respectively. The combined application had the highest diagnostic efficacy, with corresponding sensitivity and specificity of 89.8% and 87.0%. **Conclusion** Three-

作者单位:310014 杭州市,浙江省人民医院 杭州医学院附属人民医院急诊重症中心 急诊医学科(章梦飞、欧英炜、郑双琴、南勇),超声科(任定远、王超),妇科(周倩茹)

通讯作者:南勇, Email: nanyong8888@163.com

dimensional power Doppler ultrasound parameters EV, FI, VI, VFI in EC patients with PMB are increased, while HE4 and CA125 are highly expressed, the combined application of various parameters had good predictive value.

KEY WORDS Ultrasonography, power Doppler, three-dimensional; Quantitative analysis; Human epididymal secretory protein 4; Carbohydrate polypeptide antigen 125; Postmenopausal bleeding; Endometrial cancer

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是女性生殖道高发恶性肿瘤,约70%~80%的EC在绝经后发生,而绝经后出血(postmenopausal bleeding, PMB)是EC的预警信号^[1]。PMB的病因复杂,临床常采用经阴道二维超声检测患者子宫内膜厚度,对子宫内膜厚度 ≥ 5 mm者采取诊断性刮宫术进行病理检查,但仍有部分子宫内膜厚度 < 5 mm的子宫内膜病变被遗漏^[2]。三维能量多普勒超声可对低速血流及微小血管进行检查,有助于提高对子宫内膜病变的诊断效能。人附睾分泌蛋白4(human epididymal secretory protein 4, HE4)、糖类抗原125(carbohydrate polypeptide antigen 125, CA125)也被应用于辅助筛查妇科恶性肿瘤,其中HE4主要附着宫颈、子宫内膜、输卵管等生殖道的上皮组织中,在卵巢癌患者中呈高表达^[2];CA125是肿瘤标志物,可用于诊断乳腺癌、卵巢癌^[3-4]。本研究探讨了三维能量多普勒超声定量参数联合HE4、CA125预测PMB女性EC的临床价值,旨在为临床诊治提供依据。

资料与方法

一、研究对象

选取2020年1月至2021年12月我院收治的PMB女性患者157例,年龄47~77岁,平均 (60.92 ± 5.37) 岁。纳入标准:①年龄 > 40 岁,且停经1年及以上后出现阴道出血;②超声检查子宫内膜厚度 ≥ 5 mm,且经诊断性刮宫术后病理确诊;③血清卵泡刺激素 ≥ 40 U/L;④子宫内良性病变、EC均符合第8版《妇产科学》^[5]相关诊断标准;⑤均行超声检查。排除标准:①医源性因素或凝血相关疾病导致的阴道出血;②宫颈疾病引起的出血;③宫内节育器或急性下生殖道感染引发的出血;④有放、化疗史;⑤近半年内使用激素类药物史;⑥因精神疾病等无法配合完成本研究。按照病理检查结果,分为EC组49例、良性组65例、正常组43例。EC组中,腺癌40例,腺鳞癌3例,乳头状癌6例;国际妇产科联盟(FIGO) I期30例, II期13例, III期6例。良性组中,子宫内膜息肉40例,黏膜下肌瘤6例,子宫内膜增生19例。各组年龄、体质量指数、绝经时间等基线资料比较,差异均无统计学意义。本研究经我院医学伦理委员会批准(伦审号:2021QT109),入选者均

知情同意。

二、仪器与方法

1. 超声检查:使用GE Voluson E 8彩色多普勒超声诊断仪, RIC5-9-D探头,频率5.0~12.0 MHz。检查前嘱受检者排空膀胱,取膀胱截石位,首先行经阴道二维超声检查,观察子宫内膜厚度、血流信号、回声,以及盆腔、双侧附件情况等;然后启动三维能量多普勒模式,调整取样框的扫描角度、位置、大小,采用虚拟器官计算机辅助分析程序获取三维超声定量参数,包括:子宫内膜容积(EV)、血流指数(FI)、血管形成指数(VI)、血管形成-血流指数(VFI)。所有参数均由同一高年资超声医师重复测量3次取平均值。

2. 实验室检查:所有受检者于诊断性刮宫术前1 d清晨空腹抽取5 ml静脉血,使用科华ST-360全自动酶标仪(济南存昌生物技术有限公司)检测HE4,使用UniCel DxI800全自动免疫分析系统(美国贝克曼公司)检测CA125。

三、统计学处理

应用SPSS 22.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析,两组比较采用LSD- t 检验;计数资料以例表示,采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各参数单独及联合应用预测PMB女性EC的诊断效能,曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、各组三维能量多普勒超声定量参数及HE4、CA125比较

各组EV、FI、VI、VFI、HE4、CA125比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);EC组EV、FI、VI、VFI、HE4、CA125均高于良性组和对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);良性组EV、FI、VI、VFI、HE4、CA125均高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表1和图1。

二、ROC曲线分析

ROC曲线分析显示, EV、FI、VI、VFI、HE4、CA125预测PMB女性EC的AUC分别为0.853、0.807、0.809、0.884、0.830、0.836。以组别为因变量,三维能量多普

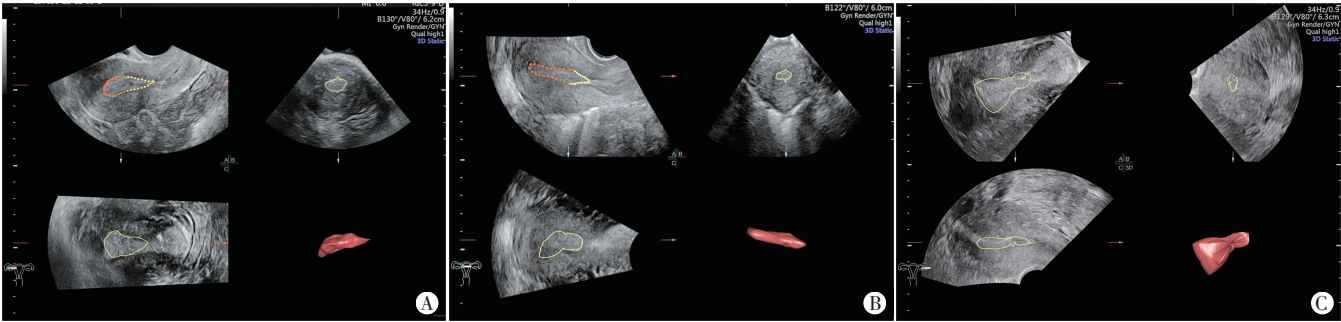
勒超声定量参数、HE4、CA125为自变量,纳入Logistic回归分析,获得联合应用的计算公式:联合应用=EV+(0.109/-0.409)×FI+(-1.914/-0.409)×VI+(-33.405/-0.409)×VFI+(-0.016/-0.409)×HE4+(-0.047/-0.409)×

CA125。联合应用预测PMB女性EC的AUC为0.950,均高于各参数单独应用(均 $P<0.05$),以18.009为截断值,其灵敏度为89.8%,特异度为87.0%。见表2和图2。

表1 各组三维能量多普勒超声定量参数及HE4、CA125比较($\bar{x}\pm s$)

组别	三维能量多普勒超声定量参数				HE4(pmol/L)	CA125(U/ml)
	EV(cm^3)	FI	VI(%)	VFI		
正常组	3.08±0.84	14.44±4.50	0.31±0.10	0.04±0.01	35.60±9.80	15.47±3.40
良性组	5.18±1.10 [#]	22.54±5.34 [#]	0.42±0.14 [#]	0.11±0.03 [#]	55.14±17.70 [#]	26.08±7.84 [#]
EC组	7.47±2.25 ^{*#}	27.41±6.46 ^{*#}	0.59±0.18 ^{*#}	0.19±0.06 ^{*#}	80.92±30.80 ^{*#}	40.20±14.80 ^{*#}
F值	97.544	64.292	44.511	170.722	52.907	73.555
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与良性组比较,[#] $P<0.05$;与正常组比较,^{*} $P<0.05$ 。EV:子宫内膜容积;FI:血流指数;VI:血管形成指数;VFI:血管形成-血流指数;HE4:人附睾分泌蛋白4;CA125:糖类抗原125



A:正常组, EV为1.96 cm^3 ; B:良性组, EV为2.07 cm^3 ; C: EC组, EV为3.19 cm^3

图1 各组三维能量多普勒超声图

表2 三维能量多普勒超声定量参数及HE4、CA125单独及联合应用预测PMB女性EC的诊断效能

参数	AUC(95%可信区间)	标准误	P值	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
EV	0.853(0.795~0.912)	0.030	<0.001	5.045 cm^3	91.8	64.8	0.566
FI	0.807(0.736~0.878)	0.036	<0.001	20.455	89.8	65.7	0.555
VI	0.809(0.740~0.878)	0.035	<0.001	0.700%	49.0	97.2	0.462
VFI	0.884(0.833~0.934)	0.026	<0.001	0.108	100	71.3	0.713
HE4	0.830(0.753~0.908)	0.040	<0.001	51.000 pmol/L	93.9	69.4	0.633
CA125	0.836(0.757~0.914)	0.040	<0.001	24.000 U/ml	91.8	70.4	0.622
联合应用	0.950(0.915~0.984)	0.018	<0.001	18.009	89.8	87.0	0.768

AUC:曲线下面积

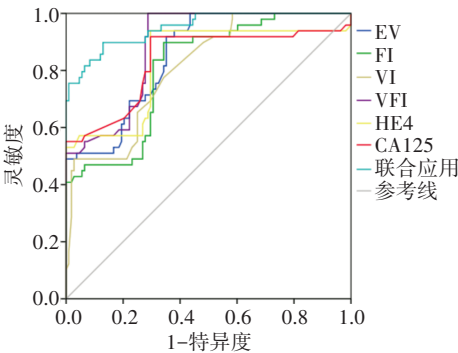


图2 三维能量多普勒超声定量参数、HE4、CA125单独及联合应用预测PMB女性EC的ROC曲线图

讨论

PMB的发生与宫颈病变、阴道炎、子宫息肉、子宫内膜增生、EC等均相关。本研究157例PMB患者中,EC患者占31.21%,子宫内膜良性病变患者占41.40%,正常子宫内膜占27.39%,与甘竹芳等^[6]研究结果相似。EC的发生是在多种因素的作用下,子宫内膜的上皮细胞生长、增殖规律发生癌变,且伴随血管的异常增生,为肿瘤的生长、转移及浸润提供支持。诊断性刮宫术是常用的妇科辅助诊断方法,可用于EC的诊

断,但由于其为盲法操作,对于小病灶或位于宫角的病灶可能出现漏诊。三维能量多普勒超声具有安全、可重复、操作简便等优点,其三维重建技术能够清晰显示组织及器官的血流情况,更接近肿瘤血管的解剖形态,从而评估肿瘤血流及异常增生的血管^[7]。本研究中,EC 组 EV、FI、VI、VFI 均高于良性组和正常组,良性组 EV、FI、VI、VFI 均高于正常组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),表明应用三维能量多普勒超声定量参数能够有效鉴别子宫内膜良恶性病变、正常子宫。卢潘萍等^[8]研究显示 EV、VI、FI、VFI 预测 PMB 女性 EC 的 AUC 分别为 0.841、0.715、0.703、0.701;王丽等^[9]研究显示 EV、VI、FI、VFI 预测 PMB 女性 EC 的灵敏度分别为 78.0%、85.0%、91.0%、89.0%,特异度分别为 69.0%、75.0%、85.0%、83.0%。本研究 ROC 曲线分析显示, EV、FI、VI、VFI 预测 PMB 女性 EC 的 AUC 分别为 0.853、0.807、0.809、0.884,灵敏度和特异度分别为 91.8% 和 64.8%、89.8% 和 65.7%、49.0% 和 97.2%、100% 和 71.3%,与既往研究^[8-9]结果相似,表明三维能量多普勒超声定量参数对 PMB 女性 EC 具有一定的预测价值。

HE4 最初被发现于附睾远端的上皮,近年来在部分恶性肿瘤的诊断中具有重要作用,是肿瘤标志物之一。研究^[10-12]表明,HE4 在肺腺癌、卵巢癌、子宫内膜异位症中均呈高表达。CA125 是高分子量糖蛋白,当人体的自然屏障被破坏后,肿瘤细胞脱落,直接接触体循环,致使 CA125 升高^[13]。本研究中 EC 组 HE4、CA125 均高于良性组和正常组,良性组 HE4、CA125 均高于正常组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),提示 PMB 女性 EC 患者血清 HE4、CA125 均呈高表达。刘秀玲和贺全勤^[14]研究显示 HE4、CA125 诊断 EC 的灵敏度分别为 76.32%、71.05%,特异度分别为 76.00%、68.00%;张亮等^[15]研究显示 HE4、CA125 诊断 EC 的灵敏度分别为 63.16%、56.37%,特异度分别为 60.57%、57.60%。本研究 ROC 曲线分析显示,血清 HE4、CA125 预测 PMB 女性 EC 的 AUC 分别为 0.830、0.836,灵敏度和特异度分别为 93.9% 和 69.4%、91.8% 和 70.4%,与既往研究^[14-15]结果相似,提示 HE4、CA125 对 PMB 女性 EC 具有一定的预测价值。此外,本研究将三维能量多普勒超声定量参数、HE4、CA125 联合应用,得到其预测 PMB 女性 EC 的 AUC 为 0.950,均高于各参数单独应用(均 $P < 0.05$),灵敏度、特异度分别为 89.8%、87.0%,提示多参数联合可有效对单一参数灵敏度或特异度低的不足进行补充,提高综合预测价值。

综上所述,PMB 女性 EC 患者三维能量多普勒超

声定量参数 EV、FI、VI、VFI 均升高,且 HE4、CA125 均呈高表达,各参数联合应用有较好的预测价值。但本研究为单中心、回顾性分析,纳入样本代表性有限,且样本量相对较小,数据可能存在一定的选择偏倚,有待今后大样本、多中心的研究进一步验证。

参考文献

- [1] Reijnen C, Küsters-Vandeveldel HVN, Abbink K, et al. Quantification of Leydig cells and stromal hyperplasia in the postmenopausal ovary of women with endometrial carcinoma [J]. Hum Pathol, 2019, 85(10): 119-127.
- [2] 李向荣,杜旋,杨娟.血清 CA199、CA125、HE4 联合检测在卵巢癌诊断中的应用价值[J].实用癌症杂志, 2020, 35(6): 1015-1018.
- [3] 冯丹.血清 CEA、CA125、TSGF 联合检测对乳腺癌的诊断价值[J].中国微生态学杂志, 2021, 33(3): 309-312.
- [4] 郭丽璇,胡琼英,付新刚,等. RDW 和 CA125 联合应用对卵巢癌早期诊断的价值评价[J].现代预防医学, 2020, 47(6): 1079-1081, 1090.
- [5] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 310-317.
- [6] 甘竹芳,徐双双,马旦杰.三维超声定量参数预测绝经后出血女性子宫内膜癌的价值[J].中国妇幼保健, 2022, 37(7): 1344-1346.
- [7] 胡振芳,张金辉.阴道三维能量多普勒超声血管参数在子宫瘢痕妊娠治疗中的临床意义研究[J].中国性科学, 2020, 29(8): 36-38.
- [8] 卢潘萍,廖予妹,张皓琳.三维超声联合恶性风险模型在绝经后出血子宫内膜癌筛查中的应用价值研究[J].中国全科医学, 2022, 25(14): 1724-1740.
- [9] 王丽,郭艳平,全诗敏,等.恶性风险模型联合三维能量超声模型对绝经后出血子宫内膜癌的预测价值[J].实用妇产科杂志, 2019, 35(12): 923-927.
- [10] Muley T, He Y, Rolny V, et al. Potential for the blood-based biomarkers cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) and human epididymal protein 4 (HE4) to detect recurrence during monitoring after surgical resection of adenocarcinoma of the lung [J]. Lung Cancer, 2019, 130(1): 194-200.
- [11] Dewan R, Dewan A, Jindal M, et al. Diagnostic performance of serum human epididymis protein 4 (HE4) for prediction of malignancy in ovarian masses[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20(4): 1103-1108.
- [12] 张安能,杨慧健,孙宏超. E-cadherin、CA199 及 HE4 在子宫内膜异位症患者血清中的表达及与自身抗体的相关性[J].中国医药导刊, 2021, 23(9): 647-652.
- [13] 周云,于爱军,吴宇辰,等.血清人附睾蛋白 4 水平及 ROMA 指数对 CA125 升高卵巢恶性肿瘤的鉴别诊断价值[J].浙江医学, 2022, 44(11): 1160-1164.
- [14] 刘秀玲,贺全勤.血清 HE4、CA125、SCC-Ag 联合检测对诊断子宫内膜癌的临床价值[J].实用癌症杂志, 2019, 34(4): 675-677.
- [15] 张亮,黄震,袁德利,等.超声造影联合 HE4、CA125、CA153 在子宫内膜癌诊断中的价值研究[J].现代生物医学进展, 2021, 21(22): 4358-4362.

(收稿日期:2023-01-06)