

# 血清 HE4 与 HMGA1 表达水平在宫颈癌早期筛查中的价值分析

丁燕

**【摘要】 目的** 探讨血清人附睾蛋白 4(HE4)与高迁移率族蛋白 A1(HMGA1)表达水平在宫颈癌早期筛查中的价值。**方法** 选择 2016 年 6 月—2018 年 6 月本院收治的宫颈癌患者 72 例设为宫颈癌组,宫颈良性病变患者 45 例设为良性病变组,另选同期体检的健康人群 35 名为健康对照组。比较各组受试者的血清 HE4、HMGA1 水平,分析宫颈癌患者血清 HE4、HMGA1 水平与临床病理参数的关系,采用 ROC 曲线评估血清 HE4、HMGA1 水平诊断宫颈癌的效能。**结果** 宫颈癌患者的血清 HE4、HMGA1 水平高于良性病变组和对照组,良性病变组的血清 HMGA1 水平高于健康对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );宫颈癌患者的血清 HE4 水平与年龄、FIGO 分期有关( $P<0.05$ ),而血清 HMGA1 水平与年龄、病理类型及 FIGO 分期均有关( $P<0.05$ );HE4 诊断宫颈癌的 ACU 下面积为 0.728,敏感性为 69.44%,特异性为 74.29%;HMGA1 诊断宫颈癌的 ACU 下面积为 0.879,敏感性为 91.67%,特异性为 82.86%。**结论** 血清 HE4 与 HMGA1 表达水平在宫颈癌早期筛查中均具有较高价值,HMGA1 诊断宫颈癌的效能优于 HE4。

**【关键词】** HE4; HMGA1; 宫颈癌; 临床筛查; 应用价值

[中图分类号]R737.3 [文献标识码]A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2019.16.029

宫颈癌是女性生殖道恶性肿瘤之一,其死亡率在女性生殖、乳腺系统恶性肿瘤中位居于第二位<sup>[1]</sup>。宫颈癌发病较隐蔽,易漏诊误诊,确诊时已发生了不同程度的浸润、转移,所以研究宫颈癌的浸润、转移机制及寻找宫颈癌的早期诊断指标,在宫颈癌临床筛查中具有重要意义<sup>[2]</sup>。血清人附睾蛋白 4(HE4)是近年新发现的妇科恶性肿瘤标记物,研究指出其在多种妇科恶性肿瘤中差异表达,具有较高妇科肿瘤的诊断价值<sup>[3]</sup>。高迁移率族蛋白 A1(HMGA1)是一种在真核细胞中广泛存在的非组核蛋白,其可通过多种途径调控肿瘤相关基因的表达,参与宫颈癌的发生、发展<sup>[4]</sup>。本研究通过观察宫颈癌患者、良性病变患者和健康人群的血清 HE4 与 HMGA1 表达水平变化情况,分析其在宫颈癌筛查中价值。

## 一、资料与方法

1.一般资料:选择 2016 年 6 月—2018 年 6 月本院收治的宫颈癌患者 72 例设为宫颈癌组,宫颈良性病变患者 45 例设为良性病变组,宫颈癌患者均符合相关诊断标准<sup>[5]</sup>,并经病理学检测确诊为宫颈癌或上皮内瘤变者。另选同期在本院体检的健康人群 35 名作为对照组。排除标准:(1)合并严重心肝肾等重要脏器疾病者;(2)合并全身感染性疾病者;(3)合并其他恶性肿瘤者;(4)不愿参与本研究或正在参与其他研究者;(5)精神疾病者。宫颈癌组患者平均(43.26±8.62)岁,未绝经 35 例,绝经 37 例,浅肌层浸润 34 例,深肌层浸润 48 例;良性病变组患者,平均(43.57±9.06)岁,未绝经 21 例,绝经 24 例;对照组体检者,平均(44.02±8.94)岁,未绝经 15 名,绝经 20 名。本研究所有研究对象均知情同意,并经本院伦理委员会核准。三组受试者的年龄、绝经情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

2.方法:三组受试者均于入组第二天清晨空腹外周静脉

采血 5 ml,医用离心机 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清置于-80℃冰箱保存。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测血清 HE4、HMGA1 水平,试剂盒均购自南京森贝伽生物科技有限公司,所有操作严格按照试剂盒及仪器说明书进行,检测 3 次取平均值。

3.观察指标:比较三组受试者血清 HE4、HMGA1 水平变化情况,宫颈癌患者 HE4、HMGA1 水平间的关系,以及血清 HE4、HMGA1 水平诊断宫颈癌的效能。

4.统计学处理:采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,HE4、HMGA1 水平等计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,进行  $t$  检验,多组间比较进行方差分析;计数资料以[ $n(\%)$ ]表示,进行  $\chi^2$  检验;采用 ROC 曲线分析 HE4、HMGA1 水平诊断宫颈癌的效能; $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 二、结果

1.三组受试者血清 HE4、HMGA1 水平比较:宫颈癌患者的血清 HE4、HMGA1 水平高于良性病变组和对照组,良性病变组的血清 HMGA1 水平高于健康对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 三组受试者血清 HE4、HMGA1 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	HE4 (pmol/L)	HMGA1 (ng/ml)
宫颈癌组 ( $n=72$ )	68.35±12.73 <sup>*a</sup>	171.46±21.78 <sup>*a</sup>
良性病变组 ( $n=45$ )	53.24±6.47	113.54±8.56 <sup>*</sup>
健康对照组 ( $n=35$ )	51.76±5.89	106.59±8.92
$F$ 值	48.475	228.885
$P$ 值	0.000	0.000

注:与健康对照组比较,\* $P<0.05$ ;与良性病变组比较,a $P<0.05$

2.宫颈癌患者血清 HE4、HMGA1 水平与临床病理参数的关系:宫颈癌患者的血清 HE4 水平与年龄、FIGO 分期有关( $P<0.05$ ),而血清 HMGA1 水平与年龄、病理类型及 FIGO 分期均有关( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 宫颈癌患者血清 HE4、HMGA1 水平与临床病理参数的关系

临床病理参数	例数(n)	HE4( $\bar{x}\pm s$ , pmol/L)	t/P 值	HMGA1( $\bar{x}\pm s$ , ng/ml)	t/P 值
年龄(岁)					
<45	48	56.74±8.54	5.352/0.000	176.64±23.51	2.517/0.014
≥45	24	69.64±11.57		162.69±18.57	
肿瘤直径(cm)					
>5	22	68.43±10.37	0.352/0.726	167.72±8.36	1.858/0.067
≤5	50	67.56±9.36		173.56±13.63	
病理类型					
腺癌	41	68.46±11.94	0.513/0.609	161.59±16.46	4.392/0.000
鳞癌	31	67.12±9.52		182.25±23.46	
FIGO 分期					
I~II 期	29	62.76±10.49	3.302/0.002	156.21±15.76	5.505/0.000
III~IV 期	43	72.56±13.45		179.56±18.81	

3. 血清 HE4、HMGA1 水平诊断宫颈癌的效能分析:因变量为二分类变量,宫颈癌组标记为 0,健康对照组标记为 1,自变量为血清 HE4 和 HMGA1 表达水平。ROC 曲线分析显示,HE4 诊断宫颈癌的 ACU 下面积为 0.728,诊断临界值为 58.57 pmol/L,敏感性为 69.44%,特异性为 74.29%;HMGA1 诊断宫颈癌的 ACU 下面积为 0.879,诊断临界值为 125.74 ng/ml,敏感性为 91.67%,特异性为 82.86%。见图 1。

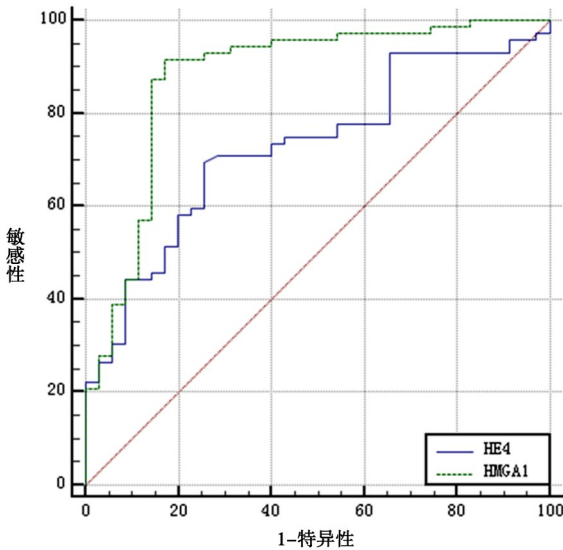


图 1 血清 HE4、HMGA1 水平诊断宫颈癌的 ROC 曲线

讨论 宫颈癌是全球第二大妇女恶性肿瘤,其发病率和死亡率呈逐年递增趋势,早期及时治疗可提高患者生存率<sup>[6]</sup>。目前临床 90% 就诊宫颈癌患者均处于进展期,即确诊时已发生不同程度的局部浸润、转移<sup>[7]</sup>。所以寻找宫颈癌早期筛查诊断的指标,在宫颈癌早期诊治、降低死亡率中具有重要意义。目前,临床传统筛查宫颈癌的方法如镜下活检、液基细胞学检测及阴道镜等,均存在一定局限性,易误诊、漏诊<sup>[8]</sup>。血清肿瘤标志物在多种恶性肿瘤的辅助诊断及疗效评估中具有重要意义<sup>[9]</sup>。

HE4 是肿瘤细胞表面抗原之一,其与癌抗原 125 (CA125) 被广泛应用于妇科肿瘤的临床诊断。研究表明 HE4 比 CA125 在卵巢癌的早期诊断中更有优势,尤其是对于良性

病变患者,HE4 是目前卵巢癌诊断敏感性最高的肿瘤标志物<sup>[10]</sup>。本研究结果发现,宫颈癌患者的血清 HE4 水平高于良性病变组和对照组,但良性病变组与对照组差异无统计学意义( $P>0.05$ ),与相关研究一致<sup>[11]</sup>。HMGA1 是一种非组核蛋白,在真核细胞中广泛存在,其参与核蛋白复合体组成、基因转录调节等,作为趋化性细胞因子,与肿瘤的生长、侵袭与转移等生物学行为关系密切<sup>[12]</sup>。研究表明,HMGA1 在妇科肿瘤中异常表达,且与患者预后关系密切<sup>[13]</sup>。本研究发现,宫颈癌患者的血清 HMGA1 水平高于良性病变组和对照组,且与患者年龄、病理类型及 FIGO 分期均有关。本研究进一步采用 ROC 曲线分析 HE4、HMGA1 水平在宫颈癌早期筛查中的价值,结果发现 HE4、HMGA1 诊断宫颈癌的 ACU 下面积分别为 0.728、0.879,敏感性为 69.44%、91.67%,特异性为 74.29%、82.86%,均具有较高临床价值。

综上所述,血清 HE4 与 HMGA1 表达水平在宫颈癌早期筛查中均具有较高价值,HMGA1 诊断宫颈癌的效能优于 HE4。

参 考 文 献

- [1] 王铁英,王悦,乔友林,等.中国宫颈癌筛查未来之路-细胞学初筛的弃或守[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,33(3):324-326.
- [2] Zamani N, Modares Gilani M, Zamani F, et al. Utility of Pelvic MRI and Tumor Markers HE4 and CA125 to Predict Depth of Myometrial Invasion and Cervical Involvement in Endometrial Cancer [J]. J Family Reprod Health, 2015, 9(4): 177-183.
- [3] 张洋,董理,孙源博,等.下调 HMGA1 对乳腺癌 MCF7 细胞增殖和侵袭能力的影响及机制[J].山东医药,2017,57(38):15-18.
- [4] 何伟明,吴庆金,何玉清.女性肿瘤标志物联合检测的研究现状及其应用前景[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2018,25(2):192-197.
- [5] Teng N, Abu - Rustum NR, Bahador A, et al. Cervical cancer guidelines. Clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2004, 2(6): 612-630.
- [6] 张军,张莹.肿瘤标志物在宫颈癌的检测联合应用[J].中华肿瘤防治杂志,2018,25(S1):128,130.
- [7] 苏光,唐振利,张凡,等.HPVL1 蛋白和 HMGA1 在子宫颈病变中的表达及临床意义[J].中国妇产科临床杂志,2016,17(4):319-322.
- [8] 张翠兰.妇科肿瘤患者血清中 HE4 及 CA125 联合检测的临床意义[J].基因组学与应用生物学,2016,35(7):1604-1607.
- [9] Akhter MZ, Rajeswari MR. Triplex forming oligonucleotides targeted to hmgal1 selectively inhibit its expression and induce apoptosis in

human cervical cancer[J]. J Biomol Struct Dyn, 2017, 35(4): 689-703.

[10] 于慧玲, 李冬梅, 孙勤暖, 等. 不同宫颈病变患者血清和宫颈病变组织中凋亡相关因子的表达及其临床意义[J]. 吉林大学学报(医学版), 2015, 41(1): 129-134, 210.

[11] 王金华, 郑秀, 陈丽红, 等. 血清鳞癌相关抗原、糖类抗原 125 表达与宫颈癌临床分期的相关性[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(15): 1546-1548.

[12] Capriglione S, Plotti F, Miranda A, et al. Further insight into prognostic factors in endometrial cancer; the new serum biomarker HE4[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2017, 17(1): 9-18.

[13] 张艺, 陈道桢, 王珂, 等. 人附睾蛋白 4 时间分辨荧光免疫分析在妇科肿瘤诊断中的价值[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(5): 793-796.

(收稿日期: 2019-02-18)

(本文编辑: 卜明)

# 选择型痔上黏膜切除钉合术对环状混合痔患者的疗效及对 CRP、IL-6、TNF-α 水平的影响

林庆民

**【摘要】 目的** 研究选择型痔上黏膜切除钉合术(TST)对环状混合痔患者的疗效及对 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平的影响。**方法** 选取本院 2017 年 1 月—2018 年 6 月本院收治的重度混合痔患者 106 例作为研究对象, 根据随机数表法将其分成观察组和对照组两组, 每组各 53 例。对照组给予吻合器痔上黏膜环切术(PPH)加外痔切除术治疗, 观察组给予 TST 加外痔切除术治疗, 随访 6 个月, 对比两组疗效, CRP、IL-6、TNF-α 水平, 以及并发症情况。**结果** 两组的治愈率相比, 差异不显著( $P>0.05$ )。治疗后两组的 CRP、IL-6 及 TNF-α 指标均明显下降, 且观察组较对照组也明显更低( $P<0.05$ )。观察组的并发症发生率为 18.87%, 明显低于对照组的 77.36% ( $P<0.05$ )。**结论** TST 不仅可以保证疗效, 同时还能缓解患者机体的炎症状态, 安全性较好, 值得临床应用推广。

**【关键词】** TST; PPH; 环状混合痔; 疗效; CRP; IL-6; TNF-α

[中图分类号] R657.18 [文献标识码] A DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2019.16.030

临床认为, 痔是肛垫病理性肥大、移位及肛周皮下血流淤滞形成的局部静脉性血管团块, 是最常见和多发的肛门良性疾病, 发病率高, 男女性别无明显差异, 临床上分为内痔、外痔、混合痔, 临床上混合痔患者更为多见, 重度混合痔患者需行手术治疗。临床上主要利用手术方法治疗, 传统手术愈合时间较长, 术后疼痛较剧, 并且容易出现肛缘水肿、便血及肛门狭窄等并发症<sup>[1]</sup>。吻合器痔上黏膜环切术(PPH)是由肛垫下移学说建立的痔病治疗的术式之一, 其疗效确切, 恢复比较快, 但是 PPH 需要切除包括无痔核的肛管直肠粘膜, 且容易出现术后肛门坠胀、疼痛、尿潴留及肛缘水肿等问题, 一些患者还可能出现肛门狭窄等并发症, 选择性痔上黏膜切除钉合术(TST)是近年来痔病临床治疗中的新术式, 在缩短愈合时间、减少术后并发症上均优于传统手术<sup>[2-4]</sup>。本研究选取 2017 年 1 月—2018 年 6 月本院收治的重度混合痔患者 106 例, 分别采用 PPH、TST 两种术式加外痔切除术进行治疗, 对比二者临床疗效及炎症指标等情况, 以期选择最佳治疗方案, 现报道如下。

## 一、资料和方法

1. 一般资料: 选取本院 2017 年 1 月—2018 年 6 月本院收治重度混合痔患者 106 例作为研究对象, 根据随机数表法将其分成观察组与对照组两组, 每组各 53 例。观察组中男 27 例, 女 26 例, 年龄 26~77 岁, 平均(46.36±8.39)岁, 病程 1~8

年, 平均(4.13±0.44)年; 对照组中男 26 例, 女 27 例, 年龄 27~76 岁, 平均(46.25±8.31)岁, 病程 1~9 年, 平均(4.12±0.50)年。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。纳入标准: (1)符合 Salvati 分法Ⅲ、Ⅳ度内痔为主的重度混合痔患者; (2)术前肛门无明显畸形、狭窄及肿瘤; (3)精神无障碍患者, 配合研究。排除标准: (1)以外痔为主的重度混合痔; (2)其他肛门部疾病; (3)凝血功能障碍或不宜手术患者; (4)合并严重心脑血管及肺部疾病患者。

2. 研究方法: 所有患者术前均完善术前检查, 排除手术禁忌症, 签署手术同意书, 所有患者均行相同术前肠道准备与术后治疗, 口服复方聚乙二醇电解质散, 二组患者术前 30 min 常规使用头孢噻肟舒巴坦钠静滴, 观察组采用选择性痔上黏膜切除钉合术(TST)加外痔切除术, 腰麻生效后, 患者取截石位, 手术器械与 PPH 一次性肛肠组件、TST 一次性吻合器均为常州华森医疗器械有限公司生产, 扩肛至能容纳三横指, 放置肛门固定器并缝合固定, 依据痔核分布情况选取不同的肛门镜置入, 用 2-0 可吸收线于肛镜开口处齿线上 2.5~3 cm 间断弧形荷包缝合突入肛镜内的直肠黏膜层, 深达粘膜下层, 针距 0.8~1.0 cm, 逆时针旋转痔吻合器尾部调节螺母, 使吻合器完全旋开, 吻合器头部伸入弧形荷包缝线的上端, 收紧缝线并于中心杆打结。利用引线棒将缝线从吻合器的侧孔中拉出会合。保持吻合器与肛管在同一轴线上, 旋紧吻合器并同时持续牵拉双侧缝线, 直至指示针进入安全窗中段位置, 打开保险块, 击发并停留 30 s, 旋开吻合器并移出, 切除空腔中的脱