

血清 NLR、Apelin、HE4 表达与子宫内膜癌临床特征的关系及其诊断价值分析

郭雁¹, 王朝霞^{2*}

基金项目: 山西省基础研究自然科学研究面上项目(项目编号: 20210302123244); 山西省卫健委“四个一批”重点攻关专项资助项目(项目编号: 2021XM36)

作者单位: 1. 032200 山西 汾阳, 山西省汾阳医院妇科; 2. 030001 山西 太原, 山西医科大学第一医院妇科

作者简介: 郭雁, 毕业于长治医学院, 本科, 副主任医师, 主要研究方向为妇科肿瘤、宫腔镜学

* 通信作者, E-mail: 191415313@qq.com

【摘要】目的 探究血清中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、Apelin、人附睾蛋白 4(human epididymis protein 4, HE4)在子宫内膜癌中的表达及影响因素。**方法** 选取 2021 年 3 月至 2023 年 3 月山西省汾阳医院收治的 120 例疑似子宫内膜病变患者临床资料开展回顾性研究, 经病理检查确诊为良性病变组 96 例, 子宫内膜癌组 24 例, 比较两组的 NLR、Apelin、HE4 水平差异, 分析子宫内膜癌影响因素, 并分析 NLR、Apelin、HE4 与子宫内膜癌临床病理特征的关系; 通过 ROC 曲线分析 NLR、Apelin、HE4 与联合数据诊断子宫内膜癌的价值。**结果** 子宫内膜癌组 NLR、Apelin、HE4 高于良性病变组($P < 0.05$)。二元 Logistic 回归分析显示, 合并糖尿病、子宫内膜异常回声、绝经时长、子宫内膜厚度、NLR、Apelin、HE4 均是发生子宫内膜癌的危险因素($P < 0.05$)。NLR、Apelin、HE4 均与年龄、合并高血脂症、合并高血压、绝经状态、脉管间隙受累无关($P > 0.05$), 但与合并糖尿病、组织学分类、宫颈受累、浸润深度相关($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, NLR、Apelin、HE4 诊断子宫内膜癌的 AUC 分别为 0.785、0.765、0.786; 诊断灵敏度、特异度: NLR 为 54.2%、100.0%; Apelin 为 50.0%、95.8%; HE4 为 50.0%、100.0%, 联合数据诊断子宫内膜癌的 AUC 为 0.832, 敏感度为 74.2%、特异性为 95.8%。**结论** NLR、Apelin、HE4 在子宫内膜癌血清中高表达, 且与其临床特征密切相关, 可用于诊断子宫内膜癌, 且联合诊断准确性更好; 而合并糖尿病、子宫内膜异常回声、绝经时长、子宫内膜厚度、NLR、Apelin、HE4 均是子宫内膜癌发生的危险因素。

【关键词】 子宫内膜癌; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; Apelin; 人附睾蛋白 4; 表达; 影响因素

【中图分类号】 R 711.74 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-4020(2024)04-041-06

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2024.04.09

The relationship between the expression of serum NLR, Apelin and HE4 in endometrial carcinoma and clinical features and its diagnostic value analysis

Guo Yan¹, Wang Zhaoxia^{2*}

1. Department of Gynecology, Shanxi Fenyang Hospital, Fenyang Shanxi 032200; 2. Department of Gynecology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan Shanxi 030001, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: 191415313@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the expression of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), Apelin and human epididymis protein 4 (HE4) in endometrial carcinoma and its influencing factors. **Methods** The clinical data of 120 patients with suspected endometrial lesions admitted to the Shanxi Fenyang Hospital from March 2021 to March 2023 were selected for retrospective study; 96 patients were diagnosed as benign lesions by pathological examination were included in the benign lesion group and 24 patients of endometrial cancer were included in the endometrial cancer group. The differences of NLR, Apelin, HE4 levels between two groups, the influencing factors of endometrial cancer were analyzed, and analyzed the relationship between NLR, Apelin, HE4 and clinical pathological features of endometrial cancer; the value of NLR, Apelin, HE4 and combined data in diagnosis of endometrial cancer was analyzed by ROC curve. **Results** NLR, Apelin, and HE4 were higher in endometrial cancer group than in benign lesions group ($P < 0.05$). Binary Logistic

regression analysis showed that combined diabetes mellitus, abnormal endometrial echo, menopause length, endometrial thickness, NLR, Apelin, and HE4 were all risk factors for endometrial cancer development ($P < 0.05$). NLR, Apelin, and HE4 were not associated with age, hyperlipidemia, hypertension, menopausal status, and vascular space involvement ($P > 0.05$), but all were associated with diabetes, histological classification, cervical involvement, and depth of invasion ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that AUC for NLR, Apelin and HE4 were 0.785, 0.765 and 0.786, respectively; diagnostic sensitivity and specificity: NLR were 54.2% and 100.0%; Apelin were 50.0% and 95.8%; HE4 were 50.0% and 100.0%. The AUC of combined data in the diagnosis of endometrial cancer was 0.832, the sensitivity was 74.2% and specificity was 95.8%. **Conclusion** NLR, Apelin and HE4 are highly expressed in the serum of endometrial cancer, and are closely related to the clinical features of endometrial cancer, so they can be used to diagnose endometrial cancer, and the combined diagnosis is more accurate. However, diabetes, abnormal endometrial echo, menopause length, endometrial thickness, NLR, Apelin and HE4 are all risk factors for endometrial cancer.

【Key words】endometrial cancer; neutrophil-lymphocyte ratio; Apelin; human epididymal protein 4; express; influencing factor

子宫内膜癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一,其发病率呈逐年增长趋势。尽管目前的诊断和治疗手段不断进步,但早期子宫内膜癌的诊断仍然存在一定的困难^[1-2]。因此,寻找易于实施、准确性高的生物标记物,对子宫内膜癌的早期诊断和治疗具有重要意义。近年来,一些生物标记物在子宫内膜癌的诊断与预后评估中引起了广泛关注。其中,血清中中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、Apelin以及人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)被认为可能与子宫内膜癌的发生发展相关。这些指标的表达水平和影响因素对于了解子宫内膜癌的发病机制、诊断和治疗的指导以及预后评估具有重要的临床意义。深入了解这些生物标记物的特点,可以为早期诊断、预后评估和个体化治疗提供参考,有助于改善子宫内膜癌患者的临床管理和预后^[3-4]。本研究选取120例疑似子宫内膜病变患者作为研究对象,探究血清NLR、Apelin、HE4在子宫内膜癌中的表达及影响因素,现将结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2021年3月至2023年3月山西省汾阳医院收治的120例疑似子宫内膜病变患者的临床资料开展回顾性研究,经病理检查确诊为良性病变组96例(子宫肥大26例、子宫息肉34例、子宫肌瘤36例),子宫内膜癌组24例。纳入标准:①患者均经宫腔镜病理确诊,具有准确的病理检查结果;②临床资料完整;③年龄不低于18岁。排除标准:①重要脏器功能严重不全者;②既往恶性肿瘤病史;③难以耐受宫腔镜检查者;④卵巢肿瘤导致的子宫内膜增厚;⑤乳腺癌药物治疗导致的子宫内膜病变^[5]。本项研究方案已取得医院伦理委员会审批(审批号:2022092),且患者及家属均知情同意。

1.2 方法

NLR测定:采集所有患者术前空腹静脉血,EDTA-Na2抗凝,采用SYSMEX XN550全自动血液分析仪及配套试剂,测定血常规,计算NLR。

HE4检测:采集所有患者术前空腹静脉血,收集血清,酶联免疫法测定HE4,试剂厂家为康乃格,参考值为

0~150 pmol/L。

血清学指标检测:全部研究对象入院后于次日清晨采取空腹静脉血5 mL置于2管肝素抗凝真空管内,另一管静置2 h后以4 200 r/min转速离心5 min,取上层血清分装,超低温-80℃冻存待测Apelin水平。

阴道超声检查:应用GE公司E8彩色多普勒超声诊断仪,IC5-9-D阴道高频探头。嘱患者取截石位,将探头套上一次性避孕套,缓慢置于阴道内对盆腔及宫腔做全面扫查,对双层子宫内膜厚度 ≥ 5 mm;单层内膜厚度 ≥ 3 mm,合并宫腔积液;宫内异常回声者建议住院行进一步检查治疗^[6]。

病理学检查:将受检内膜组织置于福尔马林溶液浸泡8 h,取材,梯度酒精脱水,浸蜡,石蜡包埋,切片,苏木素伊红染色,封片。

1.3 观察指标

比较两组的NLR、Apelin、HE4水平差异,分析子宫内膜癌影响因素,并分析NLR、Apelin、HE4与子宫内膜癌临床病理特征的关系;通过ROC曲线分析NLR、Apelin、HE4与联合数据诊断子宫内膜癌的价值。

1.4 统计学处理

应用SPSS 22.0进行数据分析。计数资料用例(%)表示,行 χ^2 检验;正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,采用二元Logistic回归分析影响因素,采用ROC曲线分析诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者NLR、Apelin、HE4比较

结果显示,子宫内膜癌组NLR、Apelin、HE4高于良性病变组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者NLR、Apelin、HE4比较($\bar{x} \pm s$)

组别	NLR	Apelin(ng/mL)	HE4(pmol/L)
良性病变组(96例)	1.92 \pm 0.51	3.50 \pm 0.79	42.52 \pm 11.14
子宫内膜癌组(24例)	2.73 \pm 0.72	4.55 \pm 1.06	66.22 \pm 20.57
t 值	6.365	5.391	7.687
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组单因素分析

单因素结果显示,两组年龄、BMI、合并高脂血症、合并高血压、孕次、产次、绝经状态、PR 阳性表达、ER 阳性表达、WBC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。但两组在合并糖尿病、绝经时长、阴道出血、子宫内膜异常回声、子宫内膜厚度比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 Logistic 回归分析发生子宫内膜癌影响因素

以“子宫内膜癌”为因变量(赋值:0 = 是,1 = 否),以“合并糖尿病、绝经时长、阴道出血、子宫内膜异常回声、子宫内膜厚度”为自变量,开展二元 Logistic 回归分析显示,合并糖尿病、子宫内膜异常回声、绝经时长、子

宫内膜厚度、NLR、Apelin、HE4 均是发生子宫内膜癌的危险因素($P < 0.05$)。见表 3、4。

表 3 Logistic 回归分析各变量赋值情况

变量	变量名	赋值方法
子宫内膜癌	Y	是 = 0, 否 = 1
合并糖尿病	X ₁	是 = 0, 否 = 1
绝经时长	X ₂	连续变量
阴道出血	X ₃	有 = 0, 无 = 1
子宫内膜异常回声	X ₄	有 = 0, 无 = 1
子宫内膜厚度	X ₅	连续变量

表 2 两组单因素分析[$\bar{x} \pm s$, 例(%)]

指标	分类	子宫内膜癌组(24 例)	良性病变组(96 例)	t/χ^2 值	P 值
年龄	<60 岁	13(54.17)	55(57.29)	0.076	0.782
	≥60 岁	11(45.83)	41(42.71)		
BMI(kg/m ²)		24.37 ± 3.57	23.29 ± 2.52	1.391	0.167
合并糖尿病	是	8(33.33)	13(13.54)	5.209	0.022
	否	16(66.67)	83(86.46)		
合并高脂血症	是	14(58.33)	55(57.29)	0.009	0.926
	否	10(41.67)	41(42.71)		
合并高血压	是	11(45.83)	43(44.79)	0.008	0.927
	否	13(54.17)	53(55.21)		
孕次(次)		2.88 ± 0.93	3.00 ± 1.14	0.561	0.576
产次(次)		1.50 ± 0.50	1.50 ± 0.51	0.000	>0.999
绝经状态	是	15(62.5)	61(63.54)	0.009	0.925
	否	9(37.5)	35(36.46)		
绝经时长(年)		9.93 ± 2.90	13.46 ± 3.36	5.166	<0.001
阴道出血	是	14(58.33)	33(34.38)	4.625	0.032
	否	10(41.67)	63(65.63)		
PR 阳性表达	是	9(37.5)	22(22.92)	2.131	0.144
	否	15(62.5)	74(77.08)		
ER 阳性表达	是	13(54.17)	32(33.33)	3.556	0.059
	否	11(45.83)	64(66.67)		
子宫内膜异常回声	有	8(33.33)	6(6.25)	13.666	<0.001
	无	16(66.67)	90(93.75)		
子宫内膜厚度(mm)		4.61 ± 0.85	7.33 ± 2.43	9.059	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)		8.22 ± 2.09	8.94 ± 2.27	1.481	0.141

表 4 Logistic 回归分析发生子宫内膜癌影响因素

变量	β	S. E.	Wald	df	P 值	OR	95% CI	
							下限	上限
合并糖尿病	2.365	0.516	20.963	1	<0.001	10.641	3.867	29.283
阴道出血	0.295	0.462	0.408	1	0.523	1.343	0.543	3.319
子宫内膜异常回声	2.015	0.604	11.114	1	0.001	7.500	2.294	24.520
绝经时长	0.393	0.096	16.641	1	<0.001	1.481	1.226	1.789
子宫内膜厚度	1.077	0.259	17.246	1	<0.001	2.935	1.766	4.879
NLR	2.313	0.510	20.533	1	<0.001	10.105	3.716	27.480
Apelin	1.305	0.305	18.276	1	<0.001	3.688	2.027	6.710
HE4	0.099	0.021	21.773	1	<0.001	1.104	1.059	1.151

2.4 NLR、Apelin、HE4 与子宫内膜癌临床病理特征的关系

NLR、Apelin、HE4 均与年龄、合并高血脂症、合并高血压、绝经状态、脉管间隙受累无关 ($P > 0.05$), 但均与合并糖尿病、组织学分类、宫颈受累、浸润深度相关 ($P < 0.05$)。见表 5~7。

表 5 NLR 与子宫内膜癌临床病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)

指标	分类	例数	NLR	t 值	P 值
年龄	<60 岁	13	2.90 ± 0.72	1.210	0.239
	≥60 岁	11	2.54 ± 0.71		
合并糖尿病	是	8	3.23 ± 0.41	2.675	0.014
	否	16	2.49 ± 0.72		
合并高血脂症	是	14	2.84 ± 0.71	0.877	0.39
	否	10	2.58 ± 0.75		
合并高血压	是	11	2.67 ± 0.81	0.377	0.709
	否	13	2.79 ± 0.67		
绝经状态	是	15	2.68 ± 0.79	0.425	0.675
	否	9	2.82 ± 0.63		
组织学分类	G1-G2	21	2.60 ± 0.67	2.582	0.017
	G3	3	3.63 ± 0.20		
宫颈受累	是	6	3.51 ± 0.21	3.891	0.001
	否	18	2.47 ± 0.64		
脉管间隙受累	是	4	3.32 ± 0.17	1.889	0.072
	否	20	2.62 ± 0.73		
浸润深度	<1/2	12	2.39 ± 0.63	2.647	0.015
	≥1/2	12	3.08 ± 0.65		

表 6 Apelin 与子宫内膜癌临床病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)

指标	分类	例数	Apelin (ng/mL)	t 值	P 值
年龄	<60 岁	13	4.78 ± 1.08	1.161	0.258
	≥60 岁	11	4.28 ± 1.03		
合并糖尿病	是	8	5.25 ± 0.66	2.533	0.019
	否	16	4.20 ± 1.07		
合并高血脂症	是	14	4.69 ± 1.01	0.720	0.479
	否	10	4.37 ± 1.12		
合并高血压	是	11	4.44 ± 1.25	0.463	0.648
	否	13	4.65 ± 0.92		
绝经状态	是	15	4.48 ± 1.20	0.434	0.669
	否	9	4.68 ± 0.83		
组织学分类	G1-G2	21	4.36 ± 0.98	2.699	0.013
	G3	3	5.93 ± 0.33		
宫颈受累	是	6	5.75 ± 0.34	4.143	<0.001
	否	18	4.16 ± 0.91		
脉管间隙受累	是	4	5.26 ± 0.45	1.490	0.151
	否	20	4.41 ± 1.10		
浸润深度	<1/2	12	4.00 ± 0.94	2.940	0.008
	≥1/2	12	5.11 ± 0.89		

表 7 HE4 与子宫内膜癌临床病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)

指标	分类	例数	HE4 (pmol/L)	t 值	P 值
年龄	<60 岁	13	70.71 ± 20.54	1.171	0.254
	≥60 岁	11	60.91 ± 20.24		
合并糖尿病	是	8	78.31 ± 15.65	2.200	0.039
	否	16	60.17 ± 20.44		
合并高血脂症	是	14	69.29 ± 20.31	0.862	0.398
	否	10	61.91 ± 21.23		
合并高血压	是	11	64.21 ± 22.39	0.432	0.670
	否	13	67.91 ± 19.67		
绝经状态	是	15	64.68 ± 22.10	0.463	0.648
	否	9	68.77 ± 18.72		
组织学分类	G1-G2	21	62.84 ± 19.76	2.320	0.030
	G3	3	89.84 ± 2.17		
宫颈受累	是	6	88.12 ± 2.91	3.785	0.001
	否	18	58.91 ± 18.55		
脉管间隙受累	是	4	83.86 ± 4.12	1.997	0.058
	否	20	62.69 ± 20.76		
浸润深度	<1/2	12	55.59 ± 18.29	2.914	0.008
	≥1/2	12	76.84 ± 17.44		

2.5 NLR、Apelin、HE4 与联合数据诊断子宫内膜癌价值分析

ROC 曲线分析显示, NLR、Apelin、HE4 诊断子宫内膜癌的 AUC 分别为 0.785、0.765、0.786; 诊断灵敏度、特异度: NLR 为 54.2%、100.0%; Apelin 为 50.0%、95.8%; HE4 为 50.0%、100.0%, 具有一定诊断价值。

将 NLR、Apelin、HE4 纳入 Logistic 回归模型, 通过回归系数 (β 值分别为 2.313、1.305、0.099) 得出联合的数值计算公式为: 联合数据 = $NLR + (1.305/2.313) \times Apelin + (0.099/2.313) \times HE4$, 统计分析得出联合数据, 联合数据诊断子宫内膜癌的 AUC 为 0.832, 灵敏度为 74.2%、特异性为 95.8%。见下页表 8, 图 1(封 3)。

3 讨论

子宫内膜癌是发生在子宫内膜(子宫壁内衬的组织)上的一种恶性肿瘤, 是女性生殖系统中最常见的癌症之一。子宫内膜癌的发病率在全球范围内呈逐年增加的趋势。据统计, 全球每年约有 32 万新发子宫内膜癌的病例, 占女性生殖系统恶性肿瘤的 15% 左右^[7]。子宫内膜癌的死亡率因国家和地区而异。根据世界卫生组织(WHO)的数据, 全球每年大约有 8 万名妇女死于子宫内膜癌。早期诊断和治疗的关键在于减少死亡率和提高存活率^[8]。目前, 治疗子宫内膜癌的方式主要包括手术、放疗和化疗等。手术是主要的治疗方法, 通常包括切除子宫、输卵管和卵巢等器官组织。放疗可以使用放射线或其他形式的辐射来杀死癌细胞。化疗则使用药物来杀死或抑制癌细胞的生长和扩散^[9]。

表 8 NLR、Apelin、HE4 与联合数据诊断子宫内膜癌价值分析

预测项目	AUC	标准误	渐近显著性 水平	95% CI		cut-off 值	灵敏度	特异度	约登指数
				下限	上限				
NLR	0.785	0.054	<0.001	0.679	0.892	2.800	54.2	100.0	0.542
Apelin	0.765	0.058	<0.001	0.651	0.879	4.820	50.0	95.8	0.458
HE4	0.786	0.052	<0.001	0.684	0.888	70.59	50.0	100.0	0.500
联合数据	0.832	0.052	<0.001	0.710	0.913	7.6954	74.2	95.8	0.700

研究表明,高 NLR 与子宫内膜癌的预后不良相关^[10]。高 NLR 水平可能表示免疫功能低下和炎症反应加重,从而影响病人的生存期和治疗反应。因此,NLR 被认为是一种潜在的预后指标,在子宫内膜癌的评估和治疗过程中可能有一定的临床应用价值^[11]。然而,关于 Apelin 在子宫内膜癌中的研究还比较有限,一些初步研究表明,Apelin 可能参与子宫内膜癌的发生和发展过程^[12]。需要进一步的研究确定 Apelin 的具体作用机制,并评估其在子宫内膜癌的诊断、治疗和预后中的潜在价值。HE4 在子宫内膜癌的评估中已经得到了广泛的研究和应用。在临床实践中,HE4 已被证明是一个敏感且特异的指标,可以用于子宫内膜癌的早期筛查、诊断和监测。通过检测血清中的 HE4 水平,可以提供有关疾病进展、治疗和预后相应的信息^[13]。通过分析血清 NLR、Apelin 和 HE4 在子宫内膜癌患者体内的表达水平,可以为临床医生提供辅助诊断的依据。这些生物标志物的变化可能与子宫内膜癌的发展、转移风险以及预后等临床特征相关。因此,了解它们的表达情况有助于评估患者的病情以及制定更合理的治疗方案。

本研究结果显示,子宫内膜癌组 NLR、Apelin、HE4 高于良性病变组($P < 0.05$),与张慧玲等^[14]研究结果相符。分析原因可能是子宫内膜癌是一种恶性肿瘤,会引起机体炎症反应。而 NLR 是中性粒细胞淋巴细胞比值,它反映了机体炎症和免疫状态。较高的 NLR 值可能与免疫系统不平衡和炎症反应增加有关。这些因素可能在子宫内膜癌的发展和恶化中发挥作用^[15]。此外,肿瘤周围的炎症环境也可能促进 Apelin 和 HE4 的表达。Apelin 是一种多肽激素,它被发现肿瘤中过度表达。Apelin 可能在肿瘤发展中发挥促进作用,并且可能与血管生成、细胞增殖和转移有关。在子宫内膜癌中,Apelin 的表达可能受到肿瘤本身和其周围细胞的调节,导致其水平升高。HE4 是一种在女性生殖系统中高表达的蛋白质,它被发现也在一些肿瘤中高表达。HE4 在子宫内膜癌患者中的水平升高可能与肿瘤的发展和预后相关^[16]。糖尿病可能增加子宫内膜癌的风险。高血糖和胰岛素抵抗可能促进癌细胞的生长和扩散,同时也会影响免疫系统的功能。子宫内膜异常回声在超声检查中可能被观察到,它可能提示子宫内膜癌或其他子宫内膜病变的存在^[17]。绝经时长是指女性最后一次月经后至子宫内膜癌诊断的时间间隔。较长的绝经时长与更高的子宫内膜癌发病风险有关,因为雌激素水平的下降可能减少了对子宫内膜细胞的保护效应。子宫内膜厚度是指子宫内膜的厚度测量值,正常情况下,在绝经后应处于较小的范围。子宫内膜过度增生或增厚可能是子宫内膜癌的早期迹象。王晓萍等^[18]研究显示,合并子宫

肌瘤、高 BMI、高 HE4 水平、高 CA125 水平、子宫内膜明显增厚是绝经后子宫异常出血患者发生子宫内膜癌的独立危险因素。本研究结果显示,合并糖尿病、子宫内膜异常回声、绝经时长、子宫内膜厚度、NLR、Apelin、HE4 均是子宫内膜癌发生的危险因素。

本研究表明,NLR、Apelin、HE4 均与年龄、合并高脂血症、合并高血压、绝经状态、脉管间隙受累无相关($P > 0.05$),但均与合并糖尿病、组织学分类、宫颈受累、浸润深度相关($P < 0.05$),指明 NLR、Apelin、HE4 与子宫内膜癌临床特征密切相关,可作为诊断子宫内膜癌的有效指标,原因可能是糖尿病患者往往存在长期高血糖状态,这可能导致身体的炎症反应增加并降低免疫功能。这些改变有可能促进肿瘤的生长和进展,从而与子宫内膜癌的组织学分类、宫颈受累和浸润深度相关。子宫内膜癌的组织学分类对预后具有重要意义。NLR、Apelin 和 HE4 可能通过其与炎症反应或肿瘤生长调节有关的机制,影响子宫内膜癌细胞的组织学类型。宫颈受累是指子宫内膜癌侵犯到宫颈的程度。炎症和肿瘤扩散常伴随白细胞和中性粒细胞活跃增加,可能导致 NLR 升高,同时 Apelin 和 HE4 可能参与调节肿瘤的血管生成和浸润能力,因此与宫颈受累相关。对 NLR、Apelin、HE4 及三者联合标记物进行比较,经 ROC 曲线分析发现,NLR、Apelin、HE4 诊断子宫内膜癌的 AUC 分别为 0.785、0.765、0.786;诊断灵敏度、特异度为 54.2%、100.0%;50.0%、95.8%;50.0%、100.0%,而联合数据诊断子宫内膜癌的 AUC 为 0.832,灵敏度为 74.2%、特异度为 95.8%,表明联合诊断子宫内膜癌的准确性比单个诊断的准确性更好,与肖静文等^[19]研究结果相符。

综上所述,NLR、Apelin、HE4 在子宫内膜癌血清中高表达,且与其临床特征密切相关,可以用于诊断子宫内膜癌,且联合诊断准确性更好;而合并糖尿病、子宫内膜异常回声、绝经时长、子宫内膜厚度、NLR、Apelin、HE4 均是子宫内膜癌发生的危险因素。但本研究尚存局限性,如样本量较小等,需进一步行大样本研究证实。

【参考文献】

- [1] 孙丽丽,刘格丹,贾楠,等.不同分子分型的子宫内膜癌临床病理特征分析[J].肿瘤预防与治疗,2022,35(5):435-441.
- [2] Lou L, Zhu H. Progress in the study of the correlation between apolipoproteins and endometrial cancer[J].生物科学与医学(英文),2022,10(12):110-121.
- [3] 林莹,姜盟,宋晓宇.外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值、D-二聚体水平在子宫内膜癌患者腹腔镜治疗预后评估中的应用[J].实用医院临床杂志,2022,19(1):108-111.
- [4] 麦冰芳,李苗,李仁河,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值、细胞

- 角蛋白 19 片段及人附睾蛋白 4 检测在子宫内膜癌诊断中的应用 [J]. 广东医科大学学报, 2023, 41 (2): 209-211.
- [5] 李晓燕, 曾晓, 张冬梅. 宫腔镜检查对子宫内膜癌患者子宫受累的诊断价值及与预后的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2022, 37 (4): 671-674.
- [6] 玉蕉. 妇科急腹症患者采用经阴道联合腹部超声检查的诊断价值研究 [J]. 中文科技期刊数据库 (引文版) 医药卫生, 2023 (4): 0043-0045.
- [7] 刘婷婷, 孔为民. 2021 年《国际妇产科联盟 (FIGO) 妇科恶性肿瘤指南》联合 2022 年《美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南 (第 1 版)》解读子宫内膜癌诊治进展 [J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50 (12): 1409-1413.
- [8] 周蓉, 王益勤, 鹿群, 等. 早期子宫内膜癌保留生育功能治疗专家共识 (2022 年版) [J]. 中国妇产科临床杂志, 2023, 24 (2): 215-219.
- [9] 王焜煜, 孔为民. 子宫内膜癌治疗后患者生活质量研究进展 [J]. 医学综述, 2021, 27 (10): 1939-1944.
- [10] 高敏, 王巍, 宋楠, 等. 术前 NLR、PLR 和 CA125 水平对子宫内膜癌预后的评估价值 [J]. 中国生育健康杂志, 2021, 32 (6): 519-523.
- [11] Iwasaki M, Ishihara S, Okada S, et al. Prognostic impact of using combined plasma fibrinogen level and neutrophil-to-lymphocyte ratio in resectable non-small cell lung cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2022, 29 (9): 5699-5707.
- [12] 颜琪, 王翔, 武文轩, 等. Apelin 在子宫内膜增生及癌变患者血清中的表达研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38 (6): 669-672.
- [13] 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, 2158.
- [14] 张慧玲, 吕艳关. 术前血清 CA125、HE4 和中性粒细胞与淋巴细胞比值联合检测在子宫内膜癌诊断中的作用 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28 (5): 792-795.
- [15] Sánchez-Díaz M, Salvador-Rodríguez L, Cuenca-Barrales C, et al. Exploring the role of systemic immune-inflammation index and neutrophil-lymphocyte ratio in cardiovascular risk stratification for patients with hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study [J]. J Dermatol, 2022, 49 (12): 1238-1244.
- [16] 白雨昕. 血清 HE4、CA125 和 HSP70 水平评估子宫内膜癌的临床价值 [J]. 中国医学创新, 2022, 19 (12): 132-135.
- [17] Stachowicz N, Agata Smoleń, Ciebiera M, et al. Risk assessment of endometrial hyperplasia or endometrial cancer with simplified ultrasound-based scoring systems [J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11 (3): 442.
- [18] 王晓萍, 王明波, 余昊清, 等. 绝经后子宫异常出血患者发生子宫内膜癌的危险因素及风险预测 [J]. 中国性科学, 2022, 31 (3): 89-93.
- [19] 肖静文, 史惠蓉, 韩少聪, 等. 血清 HE4 水平及 NLR 对早期子宫内膜癌的诊断价值 [J]. 河南医学研究, 2020, 29 (11): 1960-1963.

(收稿日期: 2023-08-11 编辑: 牟术容)

(上接第 40 页)

- [6] Macedo ACL, Borba CDLM, Bavaresco DV, et al. Accuracy of mRNA HPV tests as a predictor of recurrence of precursor lesions and cervical cancer after conization: a systematic review and meta-analysis [J]. Biomark Med, 2019, 13 (6): 497-506.
- [7] 潘琳, 孙莉, 宋文榕. 阴道镜阴性象限活检, ECC 及 TCT 联合检测在宫颈高级别病变中的诊断价值 [J]. 医学临床研究, 2021, 38 (8): 1179-1182.
- [8] Kiff J, Chaiken S, Guerre M, et al. Characterization of women diagnosed with cervical cancer at age 65 or older [J]. Gynecol Oncol, 2022, 164 (1): 24.
- [9] Wirtz C, Mohamed Y, Engel D, et al. Integrating HPV vaccination programs with enhanced cervical cancer screening and treatment, a systematic review [J]. Vaccine, 2021, 39 (2): A116-A123.
- [10] Pretorius RG, Belinson JL. Comments on: cervical cancer prevention in El Salvador: a prospective evaluation of screening and triage strategies incorporating high-resolution microendoscopy to detect cervical precancer [J]. International Journal of Cancer, 2021, 149 (4): 967-968.
- [11] Kono K, Morisada T, Saika K, et al. The first-round results of a population-based cohort study of HPV testing in Japanese cervical cancer screening: baseline characteristics, screening results, and referral rate [J]. J Gynecol Oncol, 2021, 32 (3): e29.
- [12] Hallik R, Innos K, Ines J, et al. HPV self-sampling among cervical cancer screening nonattenders: a feasibility study in Estonia [J]. J Med Screen, 2021, 29 (1): 53-60.
- [13] Sun X, Fu P, Xie L, et al. Resveratrol inhibits the progression of cervical cancer by suppressing the transcription and expression of HPV E6 and E7 genes [J]. Int J Mol Med, 2020, 47 (1): 335-345.
- [14] Wang HY, Kim H, Park KH. Diagnostic performance of the E6/E7 mRNA-based Optimygene HR-HPV RT-qDx assay for cervical cancer screening [J]. Int J Infect Dis, 2019, 24 (78): 22-30.
- [15] Ola F, Miriam EK, Helena L, et al. HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri [J]. Int J Cancer, 2019, 144 (5): 1073-1081.
- [16] Han L, Husaiyin S, Zhao F, et al. Clinical value of human papillomavirus E6/E7 mRNA detection in screening for cervical cancer in women positive for human papillomavirus DNA or with abnormal thin-prep cytology test results [J]. Clin Lab, 2018, 64 (9): 1363-1371.
- [17] Risley C, Stewart MW, Geisinger KR, et al. STRIDES-studying risk to improve disparities in cervical cancer in Mississippi-design and baseline results of a statewide cohort study [J]. Prev Med, 2021, 50 (153): 106740.
- [18] Wang J, Dong J, Zhou Y, et al. Performance of human papillomavirus (HPV) mRNA testing and HPV 16 and 18/45 genotyping combined with age stratification in the triaging of women with ASC-US cytology [J]. Gynecol Oncol, 2022, 164 (3): 607-614.
- [19] Zorzi M, Mistro AD, Rossi PG, et al. Risk of CIN2 or more severe lesions after negative HPV-mRNA E6/E7 overexpression assay and after negative HPV-DNA test: concurrent cohorts with a 5-year follow-up [J]. Int J Cancer, 2019, 146 (5): 3114-3123.
- [20] 王雪丽, 李文淑, 张国艳, 等. 应用阴道镜检查宫颈细胞学检测阴性的接触性阴道出血患者的价值 [J]. 中国临床保健杂志, 2022, 25 (5): 644-646.
- [21] 毕蕙, 张小松, 王海平, 等. 阴道镜下不同活检方法在高级别子宫颈上皮内病变检出中的作用 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18 (6): 484-488.

(收稿日期: 2023-06-08 编辑: 牟术容)