

● 诊疗经验 ●

血清 MALAT1、ENA-78、HE4 表达情况与子宫内膜异位症进展的关系研究

李凤梅

(郑州大学附属郑州中心医院妇产科 河南郑州 450007)

摘要:目的:探讨血清 MALAT1、ENA-78、HE4 表达情况与子宫内膜异位症疾病进展的关系。方法:随机选取 2017 年 4 月~2019 年 10 月就诊的子宫内膜异位症患者 46 例为观察组,选取同一时期体检正常健康妇女 46 例为对照组。对两组患者血清中的 ENA-78、HE4 及 MALAT1 因子水平进行比较。结果:观察组 ENA-78($t=14.105, P=0.000$)、HE4($t=13.355, P=0.000$)显著高于对照组, MALAT1 因子($t=59.321, P=0.000$)水平显著低于对照组; I~II 度组患者 ENA-78($t=9.930, P=0.000$)、HE4($t=13.424, P=0.000$)显著低于 III~IV 度组, MALAT1 因子($t=40.540, P=0.000$)水平显著高于 III~IV 度组。Spearman 相关性分析,患者的疾病严重程度与 ENA-78($r=0.445, P=0.000$)、HE4($r=0.551, P=0.000$)呈正相关,与 MALAT1 呈负相关($r=-0.578, P=0.000$)。平行联合检测 ROC 曲线下面积分别为 0.761、0.763 和 0.915,系列联合检测 ROC 曲线下面积为 0.750、0.721 和 0.904, ENA-78+MALAT1 诊断的 ROC 曲线下面积显著高于 MALAT1+HE4 及 ENA-78+HE4,差异具有统计学意义($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示, ENA-78、HE4 与 MALAT1 均是子宫内膜异位症发病的影响因素($P<0.05$)。结论: ENA-78、HE4 和 MALAT1 表达情况与子宫内膜异位症患者疾病进展存在相关性,而且 ENA-78 的诊断灵敏度最高, HE4 诊断灵敏度最低,研究结果可以为该病临床阳性诊断提供参考,诊断过程简单而且为非侵入式的。

关键词: 子宫内膜异位症; MALAT1; ENA-78; HE4

Study on the Relationship Between the Expression of MALAT1, ENA-78 and HE4 in Serum and the Progress of Disease Diagnosis in Patients with Endometriosis

LI Feng-mei

(Department of Obstetrics and Gynecology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450007)

Abstract: Objective: To investigate the relationship between the expression of MALAT1, ENA-78, HE4 in serum and the progress of disease diagnosis in patients with endometriosis. Methods: From April 2017 to October 2019, 46 patients with endometriosis were randomly selected as the observation group, and 46 healthy women with normal physical examination in the same period were selected as the control group. The serum levels of ENA-78, HE4 and MALAT1 were compared between the two groups. Results: The levels of ENA-78 ($t=14.105, P=0.000$), HE4 ($t=13.355, P=0.000$) in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the levels of MALAT1 factor ($t=59.321, P=0.000$) in the observation group were significantly lower than those in the control group. The levels of ENA-78 ($t=9.930, P=0.000$), HE4 ($t=13.424, P=0.000$) in the grade I~II group were significantly lower than those in the grade III~IV group, while the levels of MALAT1 factor ($t=40.540, P=0.000$) in the grade I~II group were significantly higher than those in the grade III~IV group. Spearman correlation analysis showed that the disease severity was positively correlated with ENA-78 ($r=0.445, P=0.000$) and HE4 ($r=0.551, P=0.000$), and negatively correlated with MALAT1 ($r=-0.578, P=0.000$). The area under the ROC curve of parallel joint detection were 0.761, 0.763 and 0.915 respectively, and that of serial joint detection were 0.750, 0.721 and 0.904 respectively. The area under the ROC curve of ENA-78+MALAT1 was significantly higher than that of MALAT1+HE4 and ENA-78+HE4 ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that ENA-78, HE4 and MALAT1 were the influencing factors of endometriosis ($P<0.05$). Conclusion: The expression of ENA-78, HE4 and MALAT1 are related to the disease progression of patients with endometriosis, and the diagnostic sensitivity of ENA-78 is the highest, and the lowest is HE4. The research results can provide a reference for the clinical positive diagnosis of the disease. The diagnostic process is simple and non-invasive.

Key words: Endometriosis; MALAT1; ENA-78; HE4

中图分类号: R711.71

文献标识码: B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.06.054

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMs)简称内异症,在临床上是一种发病率奇高的妇科疾病,其发病的病机并不明确。目前,EMs 已成为妇女常见病和多发病,发病率逐年上升,所占比例超过普通妇科手术的 30%^[1]。发病原因有多种假说,如化生内膜、良性转移及遗传因素等。EMs 常表现为痛经、下腹部疼痛等,对妇女健康及生活质量都产生了严重影响,是发生不育症的一个主要因素^[2-3]。目前,EMs 的

具体发病原因仍不明确,其发病多样且广泛,已成为当下的难治之症^[4-5]。在临床上治疗该病的方法较多,常见通过手术辅助药物进行治疗,但是效果并不理想,预后复发率较高,所以早期诊断及干预治疗是提高患者生存率的有效手段。如何简单有效地对该病进行诊断有着十分重要的临床意义,但是一般通过单一标记物进行诊断时,其敏感性及特异性存在一定问题,本研究对血清中的 ENA-78、HE4 及

MALAT1 因子水平进行研究。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2017 年 4 月~2019 年 10 月来我院就诊的 EMs 患者 46 例为观察组, 年龄 25~35 岁, 平均 (29.12 ± 3.29) 岁; 平均体质量指数 (23.92 ± 1.33) kg/m^2 。根据美国生育学会的 EMs 的分期准则对观察组患者进行划分, 轻度患者(I~II 度)21 例, 重度患者(III~IV 度)25 例, 轻度患者与重度患者的年龄、体质量指数之间差异不存在统计学意义($P > 0.05$)。另外选取同期来我院体检的 46 例正常健康妇女为对照组, 年龄 25~36 岁, 平均 (29.45 ± 3.78) 岁; 平均体质量指数 (23.55 ± 1.69) kg/m^2 。观察组与对照组的年龄、体质量指数之间差异不存在统计学意义($P > 0.05$)。所有研究对象均签署知情同意书, 并经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 入组标准 (1) 纳入标准: 经过超声及临床综合检查确诊为 EMs 患者; 依从性较好, 能够有效配合完成各项检查的患者; 患者或家属已经签署知情同意书者。(2) 排除标准: 合并有心、肝、肾等重要脏器严重衰竭者; 各种其他对本次研究可能会产生负面作用的疾病者; 自身存在免疫性或血液方面疾病者; 3 个月内存在激素类药物使用史者。

1.3 观察指标 取两组患者清晨空腹静脉血, 离心后, 取上清液, 采用酶联免疫法(ELISA)对患者血清中 ENA-78、HE4 水平进行检测。按照血清总核糖核酸(RNA)提取试剂盒的操作规范对血清中 RNA 进行提取, 对其中转录因子 MALAT1 的含量进行测定。实验过程包括包被、加样、加酶标抗体、显色剂终止反应过程, 按厂家操作规范进行操作。结果判定标准^[4-5]: (1) ENA-78 > 1.0 ng/ml 判定为阳性; (2) HE4 > 42 pmol/L 判定为阳性; (3) MALAT1 < 0.65 U/ml 判定为阳性; (4) 平行联合检测判定, 不同检测方法中, 任何一项出现阳性, 即判定为阳性; (5) 系列联合检测, 几项检测方法均出现阳性结果时, 判定为阳性。

1.4 统计学方法 数据处理采用 SPSS19.0 统计学软件, 计数资料以%表示, 采用 χ^2 检验, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 ENA-78、HE4 与 MALAT1 水平差异 观察组 ENA-78 ($t=14.105, P=0.000$)、HE4 ($t=13.355, P=0.000$) 显著高于对照组, MALAT1 因子($t=59.321, P=0.000$)水平显著低于对照组。见表 1。

表 1 两组 ENA-78、HE4 与 MALAT1 水平差异($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MALAT1 (U/ml)	ENA-78 (ng/ml)	HE4 (pmol/L)
观察组	46	0.61± 0.05	2.22± 0.63	53.79± 4.99
对照组	46	1.12± 0.03	0.89± 0.11	41.38± 3.85
t		59.321	14.105	13.355
P		0.000	0.000	0.000

2.2 不同严重程度患者的 NA-78、HE4 与 MALAT1 水平差异 I~II 度组患者 ENA-78 ($t=9.930, P=0.000$)、HE4 ($t=13.424, P=0.000$) 显著低于 III~IV 度组, MALAT1 因子($t=40.540, P=0.000$)水平显著高于 III~IV 度组。见表 2。

表 2 不同严重程度患者的 NA-78、HE4 与 MALAT1 水平差异($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MALAT1 (U/ml)	ENA-78 (ng/ml)	HE4 (pmol/L)
I~II 度组	21	0.74± 0.02	1.10± 0.36	50.67± 1.33
III~IV 度组	25	0.50± 0.02	3.16± 0.96	56.41± 1.57
t		40.540	9.930	13.424
P		0.000	0.000	0.000

2.3 相关性分析 采用 Spearman 相关性分析, 对疾病的严重程度与 NA-78、HE4 与 MALAT1 水平进行相关性分析, 患者的疾病严重程度与 NA-78 ($r=0.445, P=0.000$)、HE4 ($r=0.551, P=0.000$) 呈正相关, 与 MALAT1 呈负相关($r=-0.578, P=0.000$)。

2.4 联合检测诊断的 ROC 曲线分析 平行联合检测 ROC 曲线下面积分别为 0.761、0.763 和 0.915, 系列联合检测 ROC 曲线下面积为 0.750、0.721 和 0.904, ENA-78+MALAT1 诊断的 ROC 曲线下面积显著高于 MALAT1+HE4 及 ENA-78+HE4, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。

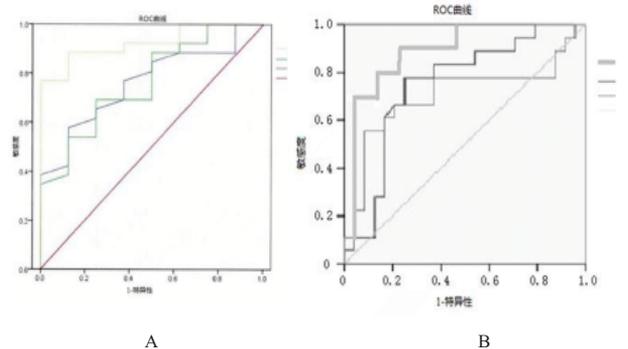


图 1 ROC 曲线分析(A 为平行联合检测, B 为系列联合检测)

2.4 EMs 患病危险因素的多因素 Logistic 回归分析 多因素 Logistic 回归分析显示, ENA-78、HE4 与 MALAT1 均是 EMs 发病的影响因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 子宫内腺异位症发病危险因素的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
HE4	0.064	0.029	4.870	0.025	1.066	1.007~1.128
MALAT1	0.009	0.002	20.250	0.002	1.009	1.005~1.013
ENA-78	0.621	0.016	1 506.410	0.000	1.861	1.803~1.920

3 讨论

EMs 是临床上发病率较高的一种雌激素依赖系统疾病,发病人多育龄女性,患者通常会出现不规则出血、疼痛、不孕等临床表现,比较严重时会对患者的生活质量造成负面影响^[6]。最近几年来,该病发病率持续走高,患者不孕概率高达 50%,所以如何在患者发病时进行准确有效的诊断并开展治疗,对改善患者的预后十分有必要^[7-9]。目前临床上一般通过腹腔镜手术切除异位病灶,并在患者术后同时辅以药物巩固治疗来减少复发。随着医疗条件的改善和各种创新药物的研发,该病的治疗已经取得十分显著的效果^[9]。虽然临床上认为腹腔镜检查诊断 EMs 是“金标准”,但这种检查需要全身麻醉,在检查期间要对患者的腹腔进行侵入性操作,对患者机体造成一定伤害,会引起副交感神经的应激反应,导致检查后的并发症也较多,而且检查花费也较大,限制了推广使用的范围,所以应该寻找一种操作方便、特异性强、灵敏度较好的诊断方案。已有文献报道了许多生物标志物可以用于该病的诊断,具有十分广泛的参考价值^[10-11]。

HE4 是近年来发现的一种肿瘤标志物,在临床上多用于卵巢癌的早期诊断,一般在健康人体的呼吸道、生殖系统及卵巢组织中的表达水平极低,但是在卵巢癌患者的组织和血清中均发现高度表达。随着科学家的进一步研究发现,EMs 患者血清中 HE4 也存在一定程度的升高^[12]。ENA-78 是一种炎症介质,来源于人体的上皮细胞,作用是趋化及激活患者体内的中性粒细胞,能够显著促进患者体内新血管的形成,同时也能够对异位病灶中的新生血管吻合静脉微血管系统起到促进作用,导致患者局部出现缺血、缺氧,引发纤维化,进而加重盆腔粘连,最终出现异位作用^[13-15]。研究表明,MALAT 在多个肿瘤中均出现了过表达现象,如子宫内膜癌,乳腺癌及卵巢癌等多种雌激素依赖性肿瘤,MALAT7 因子表达下调,能够调节患者的上皮间质转化,涉及恶性肿瘤的生长、迁移及侵袭过程^[16-18]。由此可见,已经有文献和临床支持以上三个指标与卵巢癌存在密切关联,但是与子宫异位症的关系没有得到进一步确定^[19-20]。本研究结果发现,观察组 ENA-78、HE4 水平显著高于对照组,MALAT1 水平低于对照组, $P < 0.05$ 。可以认为检测患者血清中的 ENA-78、HE4 和 MALAT1 水平对于 EMs 诊断有一定参考价值。随着分子生物学迅速发展及血管形成理论的进一步规律揭示,已经有越来越多研究显示 EMs 病机与患者的血管生

成过程存在密切关联。而在本研究中,随着疾病的严重程度加重,ENA-78、HE4 显著升高,MALAT1 显著降低,与以上研究相互印证。ENA-78、HE4 和 MALAT1 与子宫内膜症的相关关系已经十分明确,但三者联合用于该病的诊断报道较少。平行联合检测 ROC 曲线下面积分别为 0.761、0.763 和 0.915,系列联合检测 ROC 曲线下面积为 0.750、0.721 和 0.904,ENA-78+MALAT1 诊断的 ROC 曲线下面积显著高于 MALAT1+HE4 及 ENA-78+HE4,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明 ENA-78、MALAT1 的联合检测对于该病的阳性诊断有重要意义,对于该病的早期筛查有积极的作用。

综上所述,ENA-78、HE4 和 MALAT1 表达情况与 EMs 疾病进展存在相关性,而且 ENA-78 的诊断灵敏度最高,HE4 诊断灵敏度最低,ENA-78、MALAT1 的联合检测可以为该病临床阳性诊断提供参考,诊断过程简单且为非侵入式的,价值较高,值得在临床中推广运用。

参考文献

- [1]姚金翠,刘巧玲.子宫内膜异位症患者血清糖类抗原 -125、人附睾分泌蛋白 4、糖类抗原 -199 表达情况及其临床意义分析[J].中国妇幼保健,2017,32(12):2608-2610.
- [2]曹颖丽,石婷,胡蓉,等.MALAT1 在子宫内膜异位症中的表达及研究[J].临床检验杂志,2017,35(11):849-852.
- [3]Xu XR,Wang X,Zhang H,et al.The clinical significance of the combined detection of serum Smac, HE4 and CA125 in endometriosis-associated ovarian cancer [J].Cancer Biomarkers, 2018,21(2):471-477.
- [4]Liang ZW,Chen YJ,Zhao Y,et al.miR-200c suppresses endometriosis by targeting MALAT1 in vitro and in vivo [J].Stem Cell Research & Therapy,2017,8(1):251.
- [5]邱梅珍,陈明华,程宇,等.宫-腹腔镜联合来曲唑治疗子宫内膜异位症性不孕症 75 例临床观察[J].广东医科大学学报,2018,36(5):591-593.
- [6]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.
- [7]Liu YN,Ye X,Cheng HY,et al.Measurement of serum human epididymis secretory protein 4 combined with CA125 assay in differential diagnosis of endometriosis cyst and ovarian benign and malignant tumors [J].Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi,2010,45 (5):363-366.
- [8]宋宏.探究腹腔镜联合促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫内膜异位症伴不孕症的效果[J].黑龙江医学,2020,44(2):154-156.
- [9]Li JJ,Gao Y,Guan LH,et al.Discovery of phosphatidic acid, phosphatidylcholine, and phosphatidylserine as biomarkers for early diagnosis of endometriosis[J].Frontiers in Physiology,2018(9):14.
- [10]刘洋,散琴,熊莹莹,等.子宫内膜异位症患者血清 CA125、EMAb、ENA-78、EPO、VEGF 水平的临床意义[J].中国计划生育学杂志,2017,25 (7):479-481.

- [11]Maggiore ULR,Biscaldi E,Vellone VG,et al.Magnetic resonance enema vs rectal water - contrast transvaginal sonography in diagnosis of rectosigmoid endometriosis [J].Ultrasound in Obstetrics & Gynecology,2017,49(4):524-532.
- [12]Dorien FO,Idhaliz Flores,Etienne Waelkens,et al.Noninvasive diagnosis of endometriosis: Review of current peripheral blood and endometrial biomarkers [J].Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology,2018(50):72-83.
- [13]魏蔚,刘守燕.VEGF、CA125 和 HE4 联合检测对子宫内膜异位症的诊断价值[J].广东化工,2018,45(14):55-56.
- [14]Cantley RL,Yoxtheimer L,Molnar S.The role of peritoneal washings in the diagnosis of endometriosis [J].Diagnostic Cytopathology, 2018,46(5):447-451.
- [15]屈雪,秦晓松.血清人附睾蛋白 4 和糖类抗原 125 在子宫内膜异位症相关性卵巢癌中的应用价值[J].实用医学杂志,2018,34(18): 3067-3069.
- [16]史精华,张俊吉,戴毅,等.子宫内膜异位症合并子宫腺肌症不孕患者临床手术特点分析[J].现代妇产科进展,2019,28(6):434-437.
- [17]彭超,周应芳.子宫内膜异位症的药物治疗[J].山东大学学报(医学版),2019,57(6):46-50.
- [18]王志红,赵虎,袁博,等.子宫内膜异位症相关卵巢癌和卵巢子宫内膜异位症患者血清 CA125 和 Smac 水平比较[J].肿瘤基础与临床, 2019,32(1):18-20.
- [19]张亚萍,李卫红,李婧,等.罂粟碱对子宫内膜异位症大鼠 PI3K/Akt/mTOR 信号通路蛋白的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(16):24-30.
- [20]陈卓.临床曲普瑞林注射剂联合孕三烯酮胶囊治疗子宫内膜异位症的疗效探析[J].黑龙江医学,2019,43(11):1382-1383.

(收稿日期: 2020-12-18)

二尖瓣置换 NT-proBNP、D-D 水平与术后新发房颤的关系

杨乐

(南阳医学高等专科学校第一附属医院输血科 河南南阳 473007)

摘要:目的:探讨二尖瓣置换患者 D-二聚体、N 末端脑钠肽前体水平与术后新发房颤的关系。方法:选择 2018 年 1 月~2020 年 3 月行二尖瓣置换术治疗的患者 98 例,按照术后是否并发术后新发房颤分为 POAF 组 40 例和非 POAF 组 58 例。术后 24 h 抽取两组患者空腹肘静脉血 5 ml,测定血清 D-二聚体、N 末端脑钠肽前体水平。比较两组血清 D-二聚体、N 末端脑钠肽前体水平差异,分析 D-二聚体、N 末端脑钠肽前体水平与术后新发房颤之间的关系。结果:POAF 组血清 D-二聚体、N 末端脑钠肽前体水平高于非 POAF 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,D-二聚体、N 末端脑钠肽前体是二尖瓣置换术后新发房颤发生的独立危险因素($P < 0.05$)。结论:D-二聚体、N 末端脑钠肽前体水平与二尖瓣置换患者术后发生新发房颤有关,可将二者作为预测术后新发房颤指标。

关键词:二尖瓣置换;新发房颤;D-二聚体;N 末端前体脑钠肽

中图分类号:R542.51

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.06.055

心房颤动(简称房颤)是最严重的心房电活动紊乱,主要生理病理特点为心功能受损、心室率紊乱、心房附壁血栓形成,具有高致死率、高致残率^[1]。心脏病患者自身心脏储备功能降低,在手术损伤的情况下易发生新发房颤(Post-Operative Atrial Fibrillation, POAF)。相关研究显示,心脏手术后 POAF 发生率约为 10%~60%,其中术后第 2~5 天发生率为 35%~50%^[2-3]。POAF 不仅可造成机体血流动力学恶化,易诱发卒中,还会导致患者住院时间延长,增加住院费用,加重患者经济负担。血清 N 末端脑钠肽前体(N-terminal Probrain Natriuretic Peptide, NT-pro BNP)是评估心脏受损的常用指标,其水平升高与心房颤动患者预后相关,可能参与心房颤动发生、进展的病理机制^[4]。血栓前状态(Prethromboticstate, PTS)与房颤患者发生血栓栓塞并发症关系密切。D-二聚体(D-Dimer, D-D)是纤维蛋白降解和纤溶系统活化的分子标志物,是反映 PTS 的敏感指标。本研究分析二尖瓣置换患者 D-D、NT-pro BNP 水平与术后 POAF 的关系,为临床诊治

提供新的思路。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月~2020 年 3 月在我院行二尖瓣置换术治疗的患者 98 例,按照术后是否并发 POAF 分为 POAF 组 40 例、非 POAF 组 58 例。POAF 男 17 例,女 23 例;年龄 24~73 岁,平均年龄(45.65±3.15)岁;左心室射血分数(LVEF)50%~71%,平均 LVEF(60.27±4.57)%;左心室舒张末期内径(LVEDd)36~74 mm,平均 LVEDd(49.21±3.46)mm。非 POAF 组男 26 例,女 32 例;年龄 22~75 岁,平均年龄(45.74±3.11)岁;LVEF 52%~70%,平均 LVEF(60.14±4.39)%;LVEDd 35~77 mm,平均 LVEDd(49.34±3.28)mm。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 入组标准 纳入标准:纽约心脏病协会心功能(New York Heart Association, NYHA)为 II~III 级;凝血功能正常;体质量指数(Body Mass Index, BMI) < 25 kg/m²;行二尖瓣置换术治疗;认知功能正常。排除标准:肝功能不全;慢性房颤;白细胞减少;感染性