

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.06.025

❖ 论著 ❖

联合检测血清 GC、SERPINA1 和 EDN1 在子宫肌瘤中的诊断价值

李艳, 闫丽明, 杨敏, 王媛, 贺晶

(延安大学附属医院妇科二病区, 陕西 延安 716000)

【摘要】目的: 探讨联合检测血清 GC 维生素 D 结合蛋白(GC)、Serpina1 家庭成员 1(SERPINA1) 和内皮素 1(EDN1) 在子宫肌瘤中的诊断价值。**方法:** 66 例子宫肌瘤患者为子宫肌瘤组、59 例子宫腺肌病患者为子宫肌病组、67 例健康体检者为对照组。酶联吸附试验(ELISA)检测 3 组血清中 GC、SERPINA1 和 EDN1 表达量。用受试者工作特征曲线(ROC)AUC 分析 GC、SERPINA1 和 EDN1 在子宫肌瘤中的诊断价值。**结果:** 子宫肌瘤组血清 GC、SERPINA1 和 EDN1 表达量均高于子宫腺肌病组和对照组($P < 0.05$)。子宫腺肌病组血清 GC、SERPINA1 和 EDN1 表达量均高于对照组($P < 0.05$)。子宫肌瘤组与子宫腺肌病组 GC、SERPINA1 和 EDN1 灵敏度分别为 90%、92% 和 92%, 特异度分别为 92%、91% 和 91%。子宫肌瘤组与对照组 GC、SERPINA1、EDN1 的灵敏度分别为 95%、95% 和 98%, 特异度分别为 94%、93% 和 94%。血清中 GC、SERPINA1 和 EDN1 联合对子宫肌瘤的诊断的灵敏度为 89.39%, 特异度为 96.61%, 准确度为 92.80%。**结论:** 联合检测血清 GC、SERPINA1 和 EDN1 可作为子宫肌瘤诊断的潜在标志物。

【关键词】 GC 维生素 D 结合蛋白; Serpin 家庭成员 1; 内皮素 1; 子宫肌瘤; 诊断

【中图分类号】 R711 **【文献标志码】** A

The diagnostic value of combined detection of serum GC, SERPINA1 and EDN1 in uterine fibroids

LI Yan, YAN Li-ming, YANG Min, WANG Yuan, HE Jing

(Department of Gynecology Second Disease Area, the Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi, China)

【Abstract】Objective: To prospectively explore the diagnostic value of combined detection of serum GC, SERPINA1 and EDN1 in uterine fibroids. **Methods:** 66 patients with early uterine fibroids were in the uterine fibroid group, 59 patients with adenomyosis were in the adenomyosis group, and 67 healthy patients were in the healthy control group. The expression levels of GC, SERPINA1 and EDN1 in serum were detected by ELISA. The diagnostic significance of GC, SERPINA1 and EDN1 in uterine fibroids was analyzed by AUC of receiver operating characteristic curve (ROC). **Results:** The expressions of GC, SERPINA1 and EDN1 in serum of the uterine fibroid group were higher than those of the adenomyosis group and healthy control group ($P < 0.05$). The expressions of GC, SERPINA1 and EDN1 in serum of the adenomyosis group were all higher than those of the healthy control group ($P < 0.05$). The sensitivity of GC, SERPINA1 and EDN1 in the myoma group and the adenomyosis group were 90%, 92%, 92%, and the specificity was 92%, 91%, 91%, respectively. The sensitivity of GC, SERPINA1 and EDN1 combined in serum for the diagnosis of uterine fibroids was 89.39%, the specificity was 96.61%, and the accuracy was 92.80%. **Conclusion:** Combined detection of GC, SERPINA1 and EDN1 in serum may be a potential marker for diagnosis of uterine fibroids.

【Key words】 GC; SERPINA1; EDN1; Uterine fibroids; Diagnosis

子宫肌瘤是女性最常见的良性盆腔肿瘤, 容易引起子宫异常出血、肠功能障碍、尿潴留等^[1-2]; 同时, 许多子宫肌瘤无症状, 因此患病率难以估计^[3]。GC 维生素 D 结合蛋白(GC Vitamin D Binding Protein, GC)参与维生素 D 的运输和储存, 清除细胞外 G-肌动蛋白, 增强炎症和参与巨噬细胞活化^[4], Serpin 家庭成员 1 (Serpina1 Family A Member 1,

SERPINA1) 为丝氨酸蛋白酶的抑制剂^[5-6]。Lin 等^[7]通过血清蛋白质组学鉴定 GC 和 SERPINA1 可作为子宫肌瘤的生物标志物。内皮素 1 (Endothelin 1, EDN1) 为有效血管收缩剂^[8], Wallace 等^[9]发现 EDN1 在患有子宫肌瘤的患者的血浆和肌层外植体表达升高。本研究探讨联合检测 GC、SERPINA1 和 EDN1 在子宫肌瘤诊断价值。

作者简介: 李艳(1988-), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: danjfang@126.com

通讯作者: 闫丽明。E-mail: zhaojixian198jix@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性纳入 2016 年 3 月至 2019 年 7 月延安大学附属医院收治的 66 例子宫肌瘤患者为子宫肌瘤组, 年龄 25 ~ 49 岁, 平均 (32.53 ± 11.24) 岁; 2016 年 3 月至 2018 年 3 月本院收治的 59 例子宫腺肌病患者为子宫肌病组, 年龄 22 ~ 49 岁, 平均 (33.49 ± 12.90) 岁; 子宫肌瘤和子宫腺肌病诊断标准依据谢幸等主编《妇产科学》(第 9 版)。纳入标准: (1) 所有纳入患者均确诊为子宫肌瘤或子宫肌病; (2) 患者资料完整; (3) 患者自愿参与并签署知情同意书; (4) 既往未行相关手术或药物等其他治疗。排除标准: (1) 严重心、肝、肾功能损害者; (2) 长期使用皮质类固醇激素及免疫抑制剂者; (3) 患有精神疾病者; (4) 患有其他癌症者; (5) 抽血前 3 个月无口服避孕药史。同时, 纳入 2016 年 3 月至 2019 年 7 月至本院体检的女性健康体检者 67 例为对照组, 年龄 21 ~ 49 岁, 平均 (32.34 ± 12.02) 岁。各组一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 可纳入此次分析。见表 1。本研究经医院伦理委员会审批。

表 1 各组人员基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	子宫肌瘤组	子宫肌病组	对照组	F 值	P 值
年龄(岁)	32.53 ± 11.24	33.49 ± 12.90	32.34 ± 12.02	0.1612	0.8512
体质量指数	22.51 ± 9.05	21.05 ± 10.03	21.59 ± 9.64	0.3756	0.6874

1.2 酶联免疫吸附试验

采取子宫肌瘤患者 66 例、子宫腺肌病患者 59 例和健康体检者 67 例的肘前静脉血 6 mL, 1 000 × g 离心 10 min 后取上清保存于液氮备用。GC ELISA 试剂盒购自上海群己生物有限公司, SERPINA1 ELISA 试剂盒购自北京绿源伯德生物科技有限公司, EDN1 ELISA 试剂盒购自上海冠导生物工程有限公司 (Abnova)。根据说明书检测 3 组参与者血清 GC、SERPINA1 和 EDN1 表达量, 3 个指标为同一批样本分批检测, 去除极大值和极小值保留其余数据, 每个指标 ELISA 检测两次, 每次检测含有 4 个复孔, 每个样品每个指标总计检测 8 次, 8 次的标准差若大于平均值, 则认为此次数据不可信, 将其舍弃。

1.3 统计学分析

SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用 one-way ANOVA 检验, 方差齐者采用 *t* 检验比较, 方差不齐者采用 Tamhane²T2 法比较。应用受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC) 分析 GC、SERPINA1 和 EDN1 检

测子宫肌瘤的临床诊断价值。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 GC、SERPINA1 和 EDN1 表达量

子宫肌瘤组血清中 GC、SERPINA1 和 EDN1 表达量均高于子宫腺肌病组和对照组 (GC: $F = 675.1$, $P < 0.001$; SERPINA1: $F = 616.9$ $P < 0.001$; EDN1: $F = 597.7$, $P < 0.001$)。见表 2。

表 2 三组血清 GC、SERPINA1、EDN1 表达量 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	GC	SERPINA1	EDN1
子宫肌瘤组 ($n = 66$)	72.58 ± 16.54	139.58 ± 32.58	15.62 ± 4.23
子宫肌病组 ($n = 59$)	32.14 ± 8.45	35.12 ± 9.54	3.24 ± 1.05
对照组 ($n = 67$)	4.13 ± 1.14	27.48 ± 7.93	1.42 ± 0.38
F 值	675.1	616.9	597.7
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 子宫肌瘤与子宫腺肌病血清 GC、SERPINA1 和 EDN1 的 ROC 曲线、灵敏度、特异度和曲线下面积

GC 的 ROC 曲线下面积为 0.89 (95% CI = 0.828 3 ~ 0.958 4), 以 GC 的阳性临界值 45.23 (pg/mL), 其诊断灵敏度为 90%, 特异度为 92%; SERPINA1 的 ROC 曲线下面积为 0.94 (95% CI = 0.905 5 ~ 0.984 0), 以 SERPINA1 的阳性临界值 84.05 (pg/mL), 其诊断灵敏度为 92%, 特异度为 91%; EDN1 的 ROC 曲线下面积为 0.89 (95% CI = 0.836 0 ~ 0.961 8), 以 EDN1 的阳性临界值 5.791 (pg/mL), 其诊断灵敏度为 92%, 特异度为 91%。见图 1 和表 3。

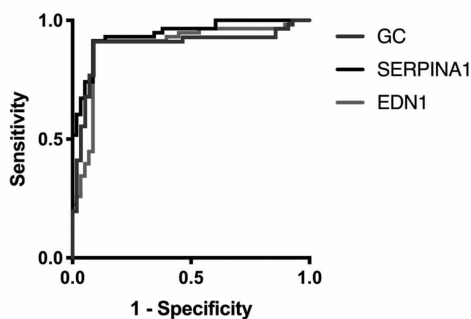


图 1 子宫肌瘤与子宫腺肌病血清 GC、SERPINA1 和 EDN1 的 ROC 曲线下面积

表 3 子宫肌瘤与子宫腺肌病血清 GC、SERPINA1 和 EDN1 的灵敏度、特异度和曲线下面积

检测变量	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	AUC	P 值	95% CI
GC	90	92	0.82	0.89	<0.001	0.828 3 ~ 0.958 4
SERPINA1	92	91	0.83	0.94	<0.001	0.905 5 ~ 0.984 0
EDN1	92	91	0.83	0.89	<0.001	0.836 0 ~ 0.961 8

2.3 子宫肌瘤与健康体检者血清 GC、SERPINA1 和 EDN1 的 ROC 曲线、灵敏度、特异度和曲线下面积

GC 的 ROC 曲线下面积为 0.95 (95% CI = 0.9089 ~ 0.9959), 以 GC 的阳性临界值 16.35 (pg/mL), 其诊断灵敏度为 95%, 特异度为 94%; SERPINA1 的 ROC 曲线下面积为 0.93 (95% CI = 0.8751 ~ 0.9846), 以 SERPINA1 的阳性临界值 72.03 (pg/mL), 其诊断灵敏度为 95%, 特异度为 93%; EDN1 的 ROC 曲线下面积为 0.93 (95% CI = 0.8971 ~ 1.000), 以 EDN1 的阳性临界值 5.324 (pg/mL), 其诊断灵敏度为 98%, 特异度为 94%。见图 2 和表 4。

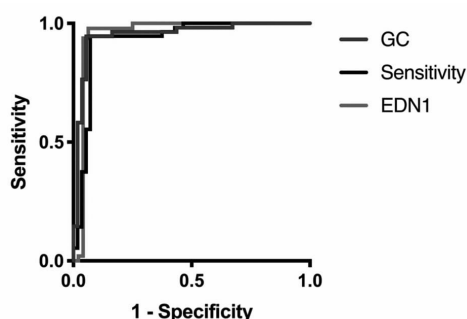


图 2 子宫肌瘤与健康体检者血清 GC、SERPINA1 和 EDN1 的 ROC 曲线下面积

表 4 子宫肌瘤与健康体检者血清 GC、SERPINA1 和 EDN1 灵敏度、特异度和曲线下面积

检测变量	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	AUC	P 值	95% CI
GC	95	94	0.89	0.95	<0.001	0.9089 ~ 0.9959
SERPINA1	95	93	0.88	0.93	<0.001	0.8751 ~ 0.9846
EDN1	98	94	0.92	0.93	<0.001	0.8971 ~ 1.000

2.4 GC、SERPINA1 和 EDN1 对子宫肌瘤的联合诊断

患有子宫肌瘤的为真阳性, 未患有子宫肌瘤的为真阴性。以 GC 的阳性临界值 45.23 (pg/mL)、SERPINA1 的阳性临界值 84.05 (pg/mL)、EDN1 的阳性临界值 5.791 (pg/mL) 为进行并联诊断。血清 GC、SERPINA1 和 EDN1 联合对子宫肌瘤的诊断的灵敏度为 89.39% (59/66), 特异度为 96.61% (57/59), 准确度为 92.80% (116/125)。见表 5。

表 5 GC、SERPINA1 和 EDN1 对子宫肌瘤的联合诊断价值 [n (%)]

诊断方法	类型	标准诊断结果		合计
		阳性	阴性	
联合诊断	阳性	59 (96.72)	2 (3.28)	61
	阴性	7 (10.94)	57 (89.06)	64
合计		66	59	125

3 讨论

子宫肌瘤是育龄妇女最常见的良性肿瘤, 其发病年龄在 50 岁左右, 多达 80% 的女性可以检出^[10]。肌瘤的评估主要基于患者出现的症状, 包括月经出血异常, 体积症状或骨盆疼痛等。超声检查是子宫肌瘤首选的方式^[11]。尽管经阴道超声对检测子宫肌瘤的敏感性为 90% ~ 99%, 但是可能会遗漏浆膜下或小肌瘤^[12]。因此, 需要寻找新的手段对子宫肌瘤进行诊断。本研究通过 ELISA 法检测血清 GC、SERPINA1 和 EDN1 联合对子宫肌瘤的诊断的灵敏度为 89.39%, 特异度为 96.61%, 准确度为 92.80%。本研究以 GC 的阳性临界值 45.23 (pg/mL)、SERPINA1 的阳性临界值 84.05 (pg/mL)、EDN1 的阳性临界值 5.791 (pg/mL) 为诊断标准, 血清中 GC、SERPINA1、EDN1 的水平均达到相应的临界值则为联合诊断阳性。在单向诊断中, 有的患者满足了三个临界值中的一个或两个, 此为单向诊断阳性, 但是因为还有临界值没有达到, 所以是联合诊断阴性。因此, 联合诊断的灵敏度小于单一诊断的灵敏度。尽管联合诊断的灵敏度小于单一诊断的灵敏度, 但是单一诊断受到干扰的因素太大, 其他疾病也有可能引起血清中 GC、SERPINA1、EDN1 三个蛋白中的一个的浓度变化, 但是三者联合后能够有效的规避这种可能性。同时, 联合诊断的高特异度可以减少假阴性的诊断结果, 增加对子宫肌瘤的诊断效率。此外, 血清中 GC、SERPINA1、EDN1 的联合诊断能够使用 ELISA 全自动酶免工作站进行全程的机械化、规模化操作, 具有较高的工作效率。

GC 是一种分泌的转运蛋白, 携带维生素 D 甾醇并防止肌动蛋白的聚合^[13-14]。在本研究中子宫肌瘤患者血清中 GC 的表达量均高于子宫腺肌病患者和健康体检者 ($P < 0.05$)。作为维生素 D 结合蛋白的 GC 的高表达可能是子宫肌瘤患者缺乏维生素 D 后无法与维生素 D 形成复合体被细胞转运, 因此滞留在血清之中。

本研究发现子宫肌瘤患者血清中 SERPINA1 的表达量均高于子宫腺肌病患者和健康体检者 ($P < 0.05$)。子宫肌瘤患者与子宫腺肌病患者的 SERPINA1 的灵敏度和特异度分别为 92% 和 91%; 子宫肌瘤患者与健康体检者的 SERPINA1 灵敏度和特异度分别为 95% 和 93%。研究^[15-16]发现 NQO1 能促进 SERPINA1 mRNA 翻译。提示在子宫肌瘤中 SERPINA1 高表达的原因可能是 NQO1 的高表达, NQO1 与 SERPINA1 协同促进肿瘤的发生发展。

在本研究中, 子宫肌瘤患者血清中 EDN1 的表

达量均高于子宫腺肌病患者和健康体检者 ($P < 0.05$)。因此,子宫肌瘤患者子宫内膜细胞中 EDN1 的表达量出现异常,这种异常是子宫肌瘤的原因还是子宫肌瘤的结果值得进一步探究。子宫肌瘤患者与子宫腺肌病患者的 EDN1 的灵敏度和特异度分别为 92% 和 91%;子宫肌瘤患者与健康体检者的 EDN1 灵敏度和特异度分别为 98% 和 94%。EDN1 被认为是子宫肌层和子宫癌细胞生长的启动子,其 mRNA 在子宫肌瘤中上调。EDN1 的表达受多种细胞外信号的调节,包括类固醇、醛固酮、TGF β 、瘦素、胰岛素、细胞因子^[17]。提示 EDN1 在子宫肌瘤中的高表达可能是机体代谢和免疫失调的结果。用氯沙坦可体外阻断 AT1R 减少了子宫内 EDN1 的分泌^[18],提示氯沙坦可能是一种潜在的治疗子宫肌瘤的药物,EDN1 也是子宫肌瘤的潜在靶点。

但本研究仍然存在不足之处,本研究并未对患者的不同背景进行分组,已有研究证实年龄、种族、内源性和外源性激素因素、肥胖、子宫感染和生活方式(饮食、咖啡因和酒精摄入、体育活动、压力和吸烟)与子宫肌瘤和子宫肌腺病的发生风险存在相关性^[19-20]。因此,不同背景的子宫肌瘤和子宫肌腺病患者,即使继发同一种疾病,但是其血清中 GC, SERPINA1, EDN1 的浓度可能存在差异。

综上所述,血清中 GC、SERPINA1、EDN1 的表达量检测可作为子宫肌瘤的潜在标志。

参考文献

[1] 沈丽. 子宫肌瘤剔除术后子宫破裂危险因素分析[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(3): 296-299.
[2] 董晓庆. 子宫肌瘤腹腔镜手术现状与进展[J]. 重庆医学, 2017 (A01): 473-474.
[3] 刘玉青. 腹部超声对 36 例子官内膜病变的诊断与鉴别诊断分析[J]. 中国医药指南, 2017, 15(10): 136-137.
[4] 童辉, 徐胜前, 龚勋, 等. 维生素 D 结合蛋白在类风湿关节炎中的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(21): 779.
[5] Niemietz C, Guttman S, Sandfort V, et al. SERPINA1 levels dictate TTR expression in HepG2 cells[J]. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2019, 57(1): 1-32.
[6] Borel F, Sun H, Zieger M, et al. Editing out five Serpinal paralogs to create a mouse model of genetic emphysema[J]. Proceedings of

the National Academy of Sciences, 2018, 115(11): 2788-2793.
[7] Lin CP, Chen YW, Liu WH, et al. Proteomic identification of plasma biomarkers in uterine leiomyoma[J]. Molecular BioSystems, 2012, 8(4): 1136-1145.
[8] 张军亚. 丁本酞对老年急性脑梗死病人血清 Ang-I、内皮素 1、VEGF 水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(14): 1781-1784.
[9] Wallace K, Chatman K, Porter J, et al. Endothelin 1 is elevated in plasma and explants from patients having uterine leiomyomas[J]. Reproductive Sciences, 2014, 21(9): 1196-1205.
[10] 沈丽. 子宫肌瘤剔除术后子宫破裂危险因素分析[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(3): 296-299.
[11] 常悦, 钱景峰, 高丽军. 有生育要求的子宫肌瘤患者的治疗进展[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(3): 186-189.
[12] 游芳, 何春妮, 洪新如. 超声引导下射频消融治疗子宫肌瘤的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2018, 45(3): 306-309.
[13] 董亚萍. 维生素 D 调控钙离子结合蛋白机制的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2017, 44(1): 59-63.
[14] Bijian K, Mlynarek AM, Balys RL, et al. Serum proteomic approach for the identification of serum biomarkers contributed by oral squamous cell carcinoma and host tissue microenvironment[J]. Journal of proteome research, 2009, 8(5): 2173-2185.
[15] Chan HJ, Li H, Liu Z, et al. SERPINA1 is a direct estrogen receptor target gene and a predictor of survival in breast cancer patients[J]. Oncotarget, 2015, 6(28): 25815-25827.
[16] Di Francesco A, Di Germanio C, Panda AC, et al. Novel RNA-binding activity of NQO1 promotes SERPINA1 mRNA translation[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2016, 99(10): 225-233.
[17] Oliveira Godoy Ilha A, Sutti Nunes V, Silva Afonso M, et al. Phytosterols Supplementation Reduces Endothelin-1 Plasma Concentration in Moderately Hypercholesterolemic Individuals Independently of Their Cholesterol-Lowering Properties[J]. Nutrients, 2020, 12(5): 1507.
[18] Lee H, Kim M, Park YH, et al. Dexamethasone downregulates SIRT1 and IL6 and upregulates EDN1 genes in stem cells derived from gingivae via the AGE/RAGE pathway[J]. Biotechnology Letters, 2018, 40(3): 509-519.
[19] Isobe A, Takeda T, Sakata M, et al. Dual repressive effect of angiotensin II-type 1 receptor blocker telmisartan on angiotensin II-induced and estradiol-induced uterine leiomyoma cell proliferation[J]. Human reproduction, 2007, 23(2): 440-446.
[20] Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, et al. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids[J]. Best Practice & Research in Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2017, 46(1): 3-11.

(收稿日期: 2019-12-16)

学术编辑: 谌伦华