

• 论 著 •

绝经后宫腔积液患者血清 PKM2 和 CDCA5 检测对 子宫内膜癌的诊断价值

贺 英¹, 王 静¹, 薛乾隆², 马 会¹

河北北方学院附属第一医院: 1. 妇科; 2. 急诊科, 河北张家口 075000

摘 要:目的 分析绝经后宫腔积液患者血清丙酮酸激酶 M2 型(PKM2)和细胞分裂周期相关蛋白 5(CDCA5)检测对子宫内膜癌的诊断价值。**方法** 选择 2018 年 2 月至 2019 年 12 月该院收治的 150 例绝经后宫腔积液患者。依据宫腔镜子宫内膜病理活检结果将其分为宫腔积液组和子宫内膜癌组;选择同期在该院进行健康体检的 50 例体检健康者作为对照组。采用酶联免疫法检测患者血清 PKM2 和 CDCA5 水平;采用 Logistic 回归模型分析 PKM2 和 CDCA5 与子宫内膜癌的关系,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线检测和评估 PKM2、CDCA5 单独应用和联合应用鉴别诊断子宫内膜癌的价值。**结果** 子宫内膜癌组患者血中 PKM2 和 CDCA5 均明显高于宫腔积液组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);不同临床分期、分化程度、肌层浸润患者血中 PKM2 和 CDCA5 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);血中 PKM2 和 CDCA5 是影响子宫内膜癌临床分期、分化程度、肌层浸润的独立危险因素($P<0.05$);PKM2 和 CDCA5 联合应用鉴别诊断子宫内膜癌的灵敏度、特异度和 AUC 均明显高于各指标单独应用,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 子宫内膜癌患者血清 PKM2 和 CDCA5 水平明显高于宫腔积液患者,且 PKM2 和 CDCA5 联合应用可明显提高鉴别诊断子宫内膜癌的临床应用价值。

关键词:绝经后宫腔积液; 丙酮酸激酶 M2 型; 细胞分裂周期相关蛋白 5; 子宫内膜癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.14.014 **中图法分类号:**R711.74

文章编号:1673-4130(2021)14-1726-05 **文献标志码:**A

The diagnostic value of serum PKM2 and CDCA5 in patients with postmenopausal uterine effusion

HE Ying¹, WANG Jing¹, XUE Qianlong², MA Hui¹

1. Department of Gynecology; 2. Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of
Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

Abstract: **Objective** To analyze the diagnostic value of serum PKM2 and CDCA5 detection in patients with postmenopausal uterine effusion. **Methods** One hundred and fifty patients with postmenopausal uterine effusion admitted between February 2018 and December 2019 were selected and divided into uterine effusion group and endometrial cancer group according to the pathological results of hysteroscopic endometrial biopsy, selected Fifty healthy people served as the control group at the same time. The serum levels of PKM2 and CDCA5 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay; enzyme-linked immunoassay detected the serum PKM2 and CDCA5 levels of patients, used Logistic regression model to analyze the relationship between PKM2 and CDCA5 and endometrial cancer, and drawn the receiver operating characteristic (ROC) curve to detect and evaluate PKM2, CDCA5 alone and in combination the value of membrane cancer. **Results** The PKM2 and CDCA5 in the blood of patients with endometrial cancer were significantly higher than those in the uterine effusion group and the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). PKM2 and CDCA5 in the blood of patients with different clinical stages, degrees of differentiation and muscle infiltration were significant difference, and the differences were statistically significant (all $P<0.05$). PKM2 and CDCA5 in blood were independent factors affecting the clinical stage, differentiation, and muscular invasion of endometrial cancer, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The sensitivity, specificity and AUC of PKM2 combined with CDCA5 in the differential diagnosis of endometrial cancer were significantly higher than

作者简介:贺英,女,副主任医师,主要从事妇科肿瘤方面的研究。

本文引用格式:贺英,王静,薛乾隆,等.绝经后宫腔积液患者血清 PKM2 和 CDCA5 检测对子宫内膜癌的诊断价值[J].国际检验医学杂志, 2021, 42(14): 1726-1729.

those of single application,the differences were statistically significant ($P<0.05$).**Conclusion** The levels of serum PKM2 and CDCA5 in patients with endometrial cancer were significantly higher than those in patients with uterine effusion,and the combined application of PKM2 and CDCA5 could significantly improve the clinical value of differential diagnosis of endometrial cancer.

Key words:postmenopausal uterine effusion; PKM2; CDCA5; endometrial cancer

子宫内膜癌是近年来女性最为常见的生殖系统肿瘤之一,有研究指出,子宫内膜癌的临床发病率占女性所有恶性肿瘤中的 8%左右,并位于生殖器官恶性肿瘤第二位^[1]。流行病学研究显示,近年来我国子宫内膜癌的临床发病率逐年呈现明显的上升趋势,在西方发达国家,随着普遍开展宫颈癌筛查等工作,虽然宫颈癌的发病率得到有效控制,但子宫内膜癌已逐渐成为最常见的恶性妇科肿瘤^[2-3]。一般情况下,绝经后妇女是子宫内膜癌的高发人群,临床多表现为绝经后阴道流血等症状,采用超声检查常提示宫腔占位或子宫内膜增厚^[4]。临床中常采用细胞学检查、超声等手段对子宫内膜癌进行鉴别和诊断。此外,有研究指出,糖类抗原(CA)125 等血清学肿瘤标志物进行检测可有效鉴别诊断子宫内膜癌^[5],但 CA125 在临床应用中仍缺乏灵敏度、特异度,且阳性率较低。目前研究认为,能量代谢、物质代谢与肿瘤的生物学特性密切相关^[6]。丙酮酸激酶 M2 型(PKM2)参与肿瘤代谢调控,并与多种肿瘤的发生和发展密切相关。有研究指出,细胞分裂周期相关蛋白 5(CDCA5)在黑色素瘤、胃癌、乳腺癌、口腔鳞状细胞癌等多种恶性肿瘤中呈高表达状态,且与患者预后质量密切相关^[7]。但 PKM2 和 CDCA5 在鉴别诊断绝经后宫腔积液和子宫内膜癌中的应用仍鲜有报道,因此本文选择本院收治的绝经后宫腔积液和子宫内膜癌患者作为研究对象,分析绝经后宫腔积液患者血清 PKM2 和 CDCA5 检测对子宫内膜癌的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 2 月至 2019 年 12 月本院收治的 150 例绝经后宫腔积液患者作为研究对象,且以宫腔镜子宫内膜活检术后石蜡切片病理报告作为金标准,分为宫腔积液组和子宫内膜癌组。宫腔积液组共 83 例,平均(60.38±2.94)岁,平均体质指数(BMI)为(24.37±0.51)kg/m²,平均绝经年龄为(49.83±1.03)岁,平均绝经时间为(10.55±1.72)年,子宫内膜癌组共 67 例,平均(60.43±30.13)岁,平均 BMI(24.26±0.63)kg/m²,平均绝经年龄为(50.01±1.03)岁,平均绝经时间为(10.42±2.03)年。选择同期在本院进行体检的 50 例体检健康者作为对照组,平均(60.11±3.28)岁,平均 BMI(24.11±0.73)kg/m²,平均绝经年龄为(50.18±1.32)岁,平均绝经时间为(10.63±1.67)年,各组受试者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本

研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 采集所有受试者清晨外周空腹静脉血 3~5 mL,静置 10 min 后使用低温离心机以 3 000 r/min 速度离心处理 10 min 后吸取血清,置于-4℃冰箱中保存。依据标准操作规程对检测仪器进行操作,参照 PKM2 酶联免疫吸附法试剂盒(杭州联科生物科技股份有限公司)和 CDCA5 酶联免疫吸附法试剂盒(杭州联科生物科技股份有限公司)说明书和检测仪器标准操作流程进行操作,检测受试者血清中 PKM2 和 CDCA5 水平。

1.3 统计学处理 本研究采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析,以 $\bar{x}\pm s$ 表示符合正态分布的定量资料,组间比较采用 t 检验,方差检验分析多组间计量资料差异;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用 Logistic 回归模型分析血清中 PKM2 和 CDCA5 水平与子宫内膜癌的关系,绘制受试者工作特征(ROC)曲线检测和评估 PKM1、CDCA5 单独应用和联合应用鉴别诊断子宫内膜癌的价值,在行联合应用诊断时以 Logistic 回归模型分析联合诊断效能,其中以患者 PKM1、CDCA5 标志物水平作为自变量,并以可获取最大 Youden 指数[(特异度+灵敏度)-1]作为 cut off 值,计算和分析各指标单独和联合应用的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者血中 PKM2 和 CDCA5 水平检测结果 子宫内膜癌组患者血中 PKM2 和 CDCA5 水平均明显高于对照组和宫腔积液组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 各组患者血中 PKM2 和 CDCA5 水平检测结果($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	PKM2(ng/mL)	CDCA5(pg/mL)
宫腔积液组	83	10.73±2.64	108.94±14.39
子宫内膜癌组	67	18.98±2.41	173.48±16.03
对照组	50	3.48±1.92	53.73±13.24

2.2 不同病理特征患者血中 PKM2 和 CDCA5 水平检测结果 不同临床分期、分化程度、肌层浸润患者血中 PKM2 与 CDCA5 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中不同临床分期患者中Ⅲ/Ⅳ期患者血中 PKM2 和 CDCA5 水平最高,临床Ⅰ期患者血中 PKM2 和 CDCA5 水平最低,不同分化程度患者中,低分化程度患者血中 PKM2 和 CDCA5 水平最高,高分

化程度患者血中 PKM2 和 CDCA5 水平最低,肌层浸润 $>1/2$ 患者血中 PKM2 和 CDCA5 水平明显高于肌层浸润 $\leq 1/2$ 患者,有淋巴结转移患者与无淋巴结转移患者血中 PKM2 和 CDCA5 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 不同病理特征患者血中 PKM2 和 CDCA5 水平检测结果($\bar{x}\pm s$)			
病理特征	<i>n</i>	PKM2(ng/mL)	CDCA5(pg/mL)
临床分期			
I 期	29	16.98 $\pm$ 1.84	164.85 $\pm$ 10.83
II 期	22	19.39 $\pm$ 2.01	172.91 $\pm$ 9.38
III/IV 期	16	22.04 $\pm$ 1.99	189.91 $\pm$ 11.21
分化程度			
高分化	28	17.02 $\pm$ 1.79	154.85 $\pm$ 12.01
中分化	21	18.48 $\pm$ 1.93	170.39 $\pm$ 8.94
低分化	18	22.61 $\pm$ 1.89	187.57 $\pm$ 10.78
肌层浸润			
$\leq 1/2$	38	16.74 $\pm$ 1.88	162.39 $\pm$ 10.98
$>1/2$	29	21.92 $\pm$ 2.03	188.01 $\pm$ 9.98
淋巴结转移			
有	26	19.02 $\pm$ 2.04	174.21 $\pm$ 1.84
无	41	18.94 $\pm$ 1.85	173.02 $\pm$ 2.01

2.3 患者血中 PKM2 和 CDCA5 水平与病理特征的关系 子宫内膜癌患者血中 PKM2 和 CDCA5 水平是影响患者临床分期、分化程度、肌层浸润的独立危险因素,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 患者血中 PKM2 和 CDCA5 水平与病理特征的关系							
病理特征	β	SE	χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI	
						上限	下限
临床分期	0.701	0.257	7.440	0.006	2.016	1.218	3.336
分化程度	0.658	0.292	5.078	0.024	1.931	1.089	3.422
肌层浸润	0.684	0.243	7.923	0.005	1.982	1.231	3.191

2.4 患者血中 PKM2 和 CDCA5 水平鉴别诊断子宫内膜癌的价值 PKM2 联合 CDCA5 鉴别诊断子宫内膜癌的灵敏度、特异度及 AUC 均明显高于 PKM2 或 CDCA5 的单独应用,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4 和图 1。

表 4 患者血中 PKM2 和 CDCA5 水平鉴别诊断子宫内膜癌的价值[<i>n</i> (%)]			
指标	灵敏度	特异度	AUC
PKM2	51(76.12)	59(71.08)	0.723
CDCA5	53(79.10)	61(73.49)	0.705
PKM2 联合 CDCA5	62(92.54)	78(93.98)	0.951

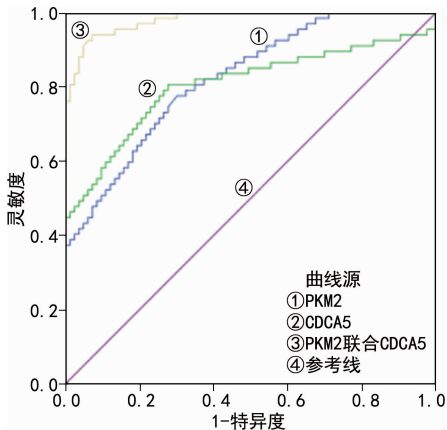


图 1 ROC 曲线

3 讨 论

子宫内膜癌是临床中较为常见发生于子宫内膜的上皮性恶性肿瘤,也是对女性生命安全造成严重威胁的女性生殖道恶性肿瘤^[8]。目前,导致子宫内膜癌发生和发展的病因尚未明确,其可能与糖尿病、不孕不育、肥胖、激素替代治疗、生活习惯等多种因素均存在密切关系^[9]。近年来,子宫内膜癌发病率呈逐年升高趋势,目前,临床中主要依靠刮宫取病变组织行诊断性病理活检,但刮宫术在临床中属于盲目性操作,且刮宫为有创检查,会对部分患者造成身心伤害,并不适用于常规体检和筛查^[10]。尽管近年来子宫内膜癌的治疗和诊断取得一定进展,但其病死率和发病率仍较高,寻找准确有效评估子宫内膜癌的生物标志物对改善患者预后质量和生存质量具有重要意义^[11]。血清肿瘤标志物的应用和检测可有效辅助子宫内膜癌的早期发现、鉴别诊断,并可有效分析评估子宫内膜癌治疗效果并监测复发情况,具有操作方便、创伤小等优点,已成为近年来临床研究的热点^[12]。

近年来,恶性肿瘤的肿瘤细胞代谢已逐渐成为新的研究热点,有学者指出,过度增殖是肿瘤细胞的重要特征,而在过度增殖过程中肿瘤细胞的能量代谢会产生明显改变^[13]。在肿瘤细胞的氧供应充足情况下,肿瘤细胞糖酵解途径依然异常活跃,且糖酵解也是肿瘤细胞产能的重要途径,上述情况也被称为瓦伯格效应。丙酮酸激酶是细胞内重要的代谢调控酶,也是糖酵解途径中重要限速酶,有研究指出肿瘤细胞中 M1 是 PK 酶的剪接异构体,PK 酶为 M2 同工型^[14]。一般情况下,婴儿期 PKM2 活跃异常,在细胞快速生长时 PKM2 表达水平异常升高,但最终会被关闭,但 PKM2 会在肿瘤细胞中转化和启动。有研究指出,PKM2 是肿瘤能量代谢转换标志物,在包括肺癌、肝癌、肾癌等多种肿瘤中均处于异常高表达状态,当 PKM2 形成二聚体后瓦伯格效应会大量激活,促进肿瘤增殖和生长,因而 PKM2 可能成为治疗肿瘤新的靶标之一^[15]。有学者指出,肿瘤细胞的恶性增殖在肿瘤

的发生和演进过程中扮演重要角色,而 PKM2 又可有效调节恶性增殖细胞信号通路^[16]。既往有研究结果证实,子宫内膜癌病理分级、手术分期与患者血清中 PKM2 水平密切相关,其可作为对子宫内膜癌进行辅助诊断的生物标志物之一^[17]。此外,有研究结果显示^[18],子宫内膜癌分期、病变程度与血清中 PKM2 水平呈正相关关系。

一般情况下,肿瘤细胞周期的异常改变可能与细胞分裂发生故障密切相关,且肿瘤细胞周期异常改变多引起肿瘤细胞增殖不受控制。有研究结果表明,在肿瘤的发生和发展过程中许多细胞周期相关基因均被异常调控,而细胞周期相关基因可作为对肿瘤进行治疗的潜在药物靶点^[19]。CDCA5 是细胞内十分重要的分裂周期相关蛋白,其可有效促进姐妹染色单体结合,并在姐妹染色单体准确分离的过程中起到关键角色,CDCA5 还可有效维持基因组的完整性,并调节细胞周期相关转录因子和蛋白的活性,促进肿瘤细胞增殖和参与肿瘤细胞的凋亡调控。有研究结果显示,在肺癌组织中 CDCA5 水平处于异常高表达状态,且 CDCA5 过表达与非小细胞肺癌预后不良密切相关^[20]。有研究发现^[21],在 DNA 修复中 CDCA5 起到十分重要的调控作用,且 CDCA5 过度表达可作为预测患者不良预后的重要因素。既往研究结果显示,CDCA5 表达量升高在早期肝癌组织中呈现明显的异常升高趋势,且抑制 CDCA5 基因可有效降低肝癌细胞活力^[22]。此外,CDCA5 可作为潜在的治疗肿瘤的靶点,并可作为评估和判断恶性肿瘤诊断与预后的重要生物标志物。

本研究结果显示,相较于绝经后宫腔积液组患者,子宫内膜癌组患者血中 PKM2 和 CDCA5 水平均明显升高,且不同临床分期、分化程度、肌层浸润患者血中 PKM2 和 CDCA5 水平存在明显差异,其中Ⅲ/Ⅳ期患者、低分化程度患者、肌层浸润 $>1/2$ 患者血中 PKM2 和 CDCA5 水平明显偏高,采用 Logistic 回归模型分析发现,子宫内膜癌患者血中 PKM2 和 CDCA5 水平是影响患者临床分期、分化程度、肌层浸润的独立危险因素。分析血中 PKM2 和 CDCA5 水平在鉴别诊断子宫内膜癌中的价值结果显示,PKM2 联合 CDCA5 鉴别诊断子宫内膜癌的灵敏度、特异度及 AUC 均明显高于 PKM2 或 CDCA5 的单独应用,且 PKM2 联合 CDCA5 鉴别诊断的子宫内膜癌的灵敏度、特异度均高于 90%,且 AUC 大于 0.9。结果提示通过联合检测患者血中 PKM2 和 CDCA5 可有效反映患者病变程度,并反映患者临床分期、分化程度、肌层浸润等病理特征,并可综合反映患者体内细胞增殖、凋亡及细胞活跃程度,可从多角度反映患者体内

状态,进而可为鉴别诊断子宫内膜癌提供数据支持。

子宫内膜癌患者血清 PKM2 和 CDCA5 水平明显高于宫腔积液患者,且 PKM2 和 CDCA5 联合应用可明显提高鉴别诊断子宫内膜癌临床应用价值。但本研究并未对患者进行长期追踪研究,有待后续进一步分析患者血中 PKM2 和 CDCA5 水平与患者预后质量的关系。

参考文献

- [1] 何亚,王甜. 子宫内膜癌分子分型特征及治疗价值的探讨[J]. 实用妇产科杂志,2019,35(7):505-508.
- [2] 张淑艺,赵彦. 子宫内膜癌早期筛查现状与进展[J]. 中国妇产科临床杂志,2019,20(5):469-470.
- [3] ZHOU M,ZHANG Z Y,ZHAO H Q,et al. A novel lncRNA-focus expression signature for survival prediction in endometrial carcinoma[J]. BMC Cancer,2018,18(1):39-45.
- [4] ZHANG Y,ROVIROSA A,ASCASO C,et al. Economic impact of decreasing the number of fractions in vaginal-cuff brachytherapy for postoperative endometrial carcinoma:a direct cost analysis[J]. Brachytherapy,2020,1(10):60-65.
- [5] 蔡尚霞,姜海英,杨浩. 宫颈、阴道分泌物和血清 PKM2 检测在子宫内膜癌、宫颈癌诊断中的意义[J]. 中国实验诊断学,2020,24(4):88-89.
- [6] SASADA S,YUNOKAWA M,TAKEHARA Y,et al. Baseline risk of recurrence in stage I-II endometrial carcinoma[J]. J Gynecol Oncol,2018,29(1):e9-e17.
- [7] 顾朝辉,于顺利,田凤艳,等. 细胞分裂周期相关蛋白 5 在膀胱癌组织的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志,2019,36(9):1672-1674.
- [8] HUANG G Q,XI Y Y,ZHANG C J,et al. Serum human epididymis protein 4 combined with carbohydrate antigen 125 for endometrial carcinoma diagnosis:a Meta-Analysis and systematic review[J]. Genet Test Mol Biomarkers,2019,23(8):580-588.
- [9] 李美艳. 子宫内膜癌中 VM、VEGF 对 PLN 转移的影响及预后分析[J]. 河北医科大学学报,2018,39(8):938-942.
- [10] AALAN O,CREMONA M,MORGAN C,et al. Preclinical evaluation and reverse phase protein Array-based profiling of PI3K and MEK inhibitors in endometrial carcinoma in vitro[J]. BMC Cancer,2018,18(1):168-176.
- [11] 李美艳. 骨桥蛋白在子宫内膜癌组织中的表达及对预后的影响[J]. 河北医科大学学报,2017,38(2):168-172.
- [12] HUANG Y W,CHEN J H,RADER J S,et al. Preventive effects by black raspberries of endometrial carcinoma initiation and promotion induced by a High-Fat Diet[J]. Mol Nutr Food Res,2019,63(12):1900013-1900021.
- [13] 刘亚平,李鑫,郭子琦,等. 肿瘤发生过程中髓源性抑制细胞能量代谢的特点[J]. 生命科学研究,2019,23(4):263-269.