

• 论 著 •

血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 联合检测在 ARDS 患儿早期诊断及预后评估中的应用*

何琛璐¹, 王雪君^{2△}, 刘润武¹, 许 钦³

青海省妇女儿童医院:1. 急诊科;2. 质控科;3. 感染门诊, 青海西宁 810000

摘要:目的 研究血清血管性血友病因子抗原(vWF:Ag)、Claudin-5 及可溶性血栓调节蛋白(sTM)在急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患儿早期诊断及预后评估中的价值。方法 将该院 2016 年 1 月至 2020 年 1 月收治的 56 例 ARDS 患儿纳为 ARDS 组,40 例 ARDS 风险患儿纳为风险组,同时将 30 例健康志愿儿童纳为对照组。并根据柏林定义下的氧合指数,将 ARDS 患儿分为中轻度组与重度组。随访 28 d,统计 ARDS 患儿生存情况,并将其分为存活组与死亡组。分别比较 ARDS 组、风险组、对照组以及不同病情、不同预后 ARDS 患儿血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 水平,分析血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 在诊断 ARDS 及预测患儿预后中的价值。结果 血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 水平在 ARDS 组、风险组及对照组依次下降($P<0.05$),且任意两组间血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 水平差异均有统计学意义($P<0.05$);重度组 ARDS 患儿血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 水平明显高于中轻度组($P<0.05$);ARDS 死亡组患儿血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 水平明显高于存活组($P<0.05$);绘制 ROC 曲线发现,血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 在诊断 ARDS 及预测 ARDS 患儿预后中均具有一定效能。结论 ARDS 患儿血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 水平均异常升高,且 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 在 ARDS 诊断及预后评估中均具有一定的效能。

关键词:血管性血友病因子抗原; Claudin-5; 可溶性血栓调节蛋白; 急性呼吸窘迫综合征; 早期诊断; 预后预测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.21.013 中图法分类号:R446.11
文章编号:1673-4130(2021)21-2614-05 文献标志码:A

Application of serum vWF:Ag, Claudin-5 and sTM combined detection in early diagnosis and prognostic evaluation of children patients with ARDS*

HE Chenlu¹, WANG Xuejun^{2△}, LIU Runwu¹, XU Qin³

1. Department of Emergency; 2. Department of Quality Control; 3. Infection Clinic, Qinghai Provincial Women and Children's Hospital, Xining, Qinghai 810000, China

Abstract: Objective To investigate the value of serum von Willebrand factor antigen (vWF:Ag), Claudin-5 and soluble thrombomodulin (sTM) in early diagnosis and prognosis evaluation of children patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** Fifty-six children cases of ARDS treated in this hospital from January 2016 to January 2020 were included in the ARDS group, 40 children cases of ARDS risk in the risk group and at the same time 30 healthy voluntary children were in the control group. According to the oxygenation index under the Berlin definition, the ARDS children cases were divided into the mild-to-moderate group and severe group. The follow up lasted for 28 d. The survival situation of ARDS children cases was statistically analyzed. The cases were divided into the survival group and death group. Serum vWF:Ag, Claudin-5 and sTM levels were compared among the ARDS group, risk group and control group, and among the ARDS children cases with different disease conditions and different prognosis. Then the value of serum vWF:Ag, Claudin-5 and sTM levels in the diagnosis of ARDS and prediction of the prognosis of the children patients was analyzed. **Results** Serum vWF:Ag, Claudin-5 and sTM levels showed the in turn downward trend in the ARDS group, risk group and control group, moreover the difference in serum vWF:Ag, Claudin-5 and sTM

* 基金项目:青海省科技计划项目(2019-ZJ-T06)。
作者简介:何琛璐,女,主治医师,主要从事急诊儿科相关研究。△ 通信作者, E-mail:2358117741@qq.com。
本文引用格式:何琛璐,王雪君,刘润武,等.血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 联合检测在 ARDS 患儿早期诊断及预后评估中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(21):2614-2618.

levels between any two groups showed statistic significance ($P < 0.05$). The levels of serum vWF:Ag, Claudin-5 and sTM in the severe ARDS group were significantly higher than those in the mild-to-moderate group ($P < 0.05$); the serum vWF:Ag, Claudin-5 and sTM levels in the death group were significantly higher than those in the survival group ($P < 0.05$); the drawn receiver operating characteristic (ROC) curve found that serum vWF:Ag, Claudin-5 and sTM had a certain efficiency in diagnosing ARDS and prediction the prognosis of children patients with ARDS. **Conclusion** Serum levels of vWF:Ag, Claudin-5 and sTM are abnormally increased in children patients with ARDS, moreover which have a certain efficiency in the diagnosis and prognosis evaluation of ARDS.

Key words: von Willebrand factor; Ag; Claudin-5; soluble thrombomodulin; acute respiratory distress syndrome; early diagnosis; prognosis prediction

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种由肺部或全身性损害引起的广泛性炎症性肺损伤,患者存在明显的气体交换障碍表现及肺力学异常。小儿 ARDS 主要由重症肺炎引起,是造成肺炎患儿死亡的主要原因,目前尚无针对 ARDS 的特异性药物,临床主要通过小潮气量肺保护通气、限制液体输入等综合治疗控制患儿症状,但不少患儿显示治疗无效,病死率较高。筛选可靠的生物标志物,早期诊断并有效预测患儿预后状况,在指导临床治疗、改善患儿治疗效果中具有重要意义^[1]。大量研究显示,ARDS 将导致血管内皮严重受损,而评估患儿血管内皮受损程度,在疾病的诊断及预后判断中可能具有一定价值^[2]。血管性血友病因子抗原(vWF:Ag)及可溶性血栓调节蛋白(sTM)均可有效反映血管内皮细胞受损程度^[3-4]。Claudin-5 是一种保证紧密连接的特异性蛋白,有研究显示,血清 Claudin-5 水平上升将降低肺泡上皮屏障功能,引起肺水肿及肺损伤^[5]。但目前,关于 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 检测在 ARDS 患儿疾病诊断及预后评估中的研究较少,基于以上背景,笔者开展以下研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 2016 年 1 月至 2020 年 1 月收治的 56 例 ARDS 患儿纳入 ARDS 组,40 例 ARDS 风险患儿纳入风险组,同时将 30 例健康志愿儿童纳入对照组。其中 ARDS 组患儿年龄 4~14 岁、平均(8.46 ± 2.03)岁,男 39 例、女 17 例;风险组患儿年龄 3~13 岁、平均(7.98 ± 1.68)岁,男 28 例、女 12 例;对照组年龄 5~14 岁、平均(8.31 ± 2.22)岁,男 20 例、女 10 例。3 组研究对象年龄、性别差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 ARDS 患儿纳入标准 参照 2015 年国际儿童 ARDS 诊断共识^[6]中的相关标准。(1)年龄:除围生期相关性肺疾病患儿;(2)发病时间:病因明确的损害发生在 7 d 内;(3)肺水肿原因:患儿出现无法完全用心力衰竭或液体超负荷解释的呼吸衰竭;(4)肺

部影像学检查:出现与肺实质疾病一致的新发浸润影;(5)氧合检查:有创机械通气,全面罩双水平正压通气或持续气道正压(CPAP) > 5 cm H₂O,动脉血氧分压/吸入氧浓度(P/F) ≤ 300 ,脉氧饱和度/吸入氧浓度(S/F) ≤ 264 ;(6)有创通气:氧合指数(OI) ≥ 4 ,氧饱和指数(OSI) ≥ 5 。

1.2.2 ARDS 患儿排除标准 排除合并恶性肿瘤、慢性肾脏疾病、自身免疫性疾病、使用免疫抑制剂者。

1.2.3 ARDS 风险患儿纳入标准 参照 2015 年国际儿童 ARDS 诊断共识中的相关标准,患儿年龄、发病时间、肺水肿原因及胸部影像学表现与 ARDS 患儿一致,但经机械通气后,患儿动脉氧饱和度(SpO₂) $> 88\%$,OI < 4 或 OSI < 5 。

1.2.4 ARDS 风险患儿排除标准 排除合并严重心脑血管疾病者、严重肝病者、自身免疫性疾病者、血液系统疾病者。

1.2.5 健康对照组 肺功能正常的同龄健康儿童。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 ARDS 患儿均接受机械通气治疗,采用小潮气量肺保护通气策略,病初氧浓度可维持较高水平,尽量控制氧浓度在 60%以下。对个别常频通气下依旧不能满足通气需求的患儿可使用高频通气。应用程序化镇静策略,必要时应用神经肌肉阻滞剂。对不能排除细菌或支原体感染的患儿应用抗生素治疗。对合并其他器官功能障碍者给予对症支持治疗。

1.3.2 ARDS 患儿的分组及随访 (1)根据 OI 值对 ARDS 患儿病情进行分组:OI < 16 为中轻度组,OI ≥ 16 为重度组。(2)ARDS 患儿随访:随访 28 d,统计患儿预后状况,将存活患儿纳入存活组,死亡患儿纳入死亡组。

1.3.3 血清指标检测 采集所有研究对象肘静脉血 6 mL,3 000 r/min 高速离心 10 min,取上层血清,置于 -80 °C 冰箱保存待用。(1)采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 vWF:Ag 水平,试剂盒购自南京建成科技有限公司。(2)血清 Claudin-5 检测:采用 ELISA

检测血清 Claudin-5 水平,试剂盒由美国 LifeSpan 公司提供。(3)血清 sTM 检测:采用 ELISA 检测血清 sTM 水平,试剂盒为英国 Abcam 公司提供的 Human Thrombomodulin Simple Step ELISA Kit 试剂盒。检验步骤与结果判定严格按照试剂盒操作说明书进行操作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件处理数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较使用单因素方差分析,差异有显著者,两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数、百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验;用二元 Logistic 回归计算联合诊断的预测值;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价单个或多个指标在诊断 ARDS 及预测患儿预后中的效能;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ARDS 组、风险组及对照组血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 水平比较 ARDS 组、风险组及对照组间血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 水平差异均有统计学意义($P < 0.05$),其中 ARDS 组及风险组血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 水平均明显高于对照组($P < 0.05$),且 ARDS 组血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 水平均明显高于风险组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 ARDS 组、风险组及对照组血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	vWF:Ag (U/L)	Claudin-5 (ng/mL)	sTM (pg/mL)
ARDS 组	56	20.55±2.67 ^{ab}	0.97±0.21 ^{ab}	1 678.56±533.15 ^{ab}
风险组	40	14.37±2.55 ^a	0.76±0.23 ^a	1 344.78±403.27 ^a
对照组	30	9.70±2.36	0.51±0.16	1 156.15±306.72
<i>F</i>		193.197	54.174	16.202
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与风险组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 ARDS 组不同病情患儿血清 vWF:Ag、Claudin-

5 及 sTM 水平比较 依 OI 值分组,重度组 29 例,中轻度组 27 例。重度组 ARDS 患儿血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 水平均明显高于中轻度组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 ARDS 组不同预后患儿血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 水平比较 存活组 38 例,死亡组 18 例。ARDS 死亡组患儿血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 水平均明显高于存活组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 诊断 ARDS 的价值分析 绘制 ROC 曲线发现,血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 在诊断 ARDS 中均具有一定效能。这 3 项指标单独应用时,血清 Claudin-5 及 sTM 诊断 ARDS 的效能相似,均高于 vWF:Ag;这 3 项指标联合应用的曲线下面积(AUC)为 0.900,诊断灵敏度及特异度分别为 71.4%和 96.7%,3 项指标联合的诊断效能高于各指标单项检测。见表 4 和图 1。

表 2 ARDS 组不同病情患儿血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	vWF:Ag (U/L)	Claudin-5 (ng/mL)	sTM (pg/mL)
中轻度组	27	18.75±3.01	0.84±0.27	1 479.88±413.11
重度组	29	28.01±3.62	1.26±0.35	1 879.79±603.58
<i>t</i>		10.366	5.001	2.872
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.006

表 3 ARDS 组不同预后患儿血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	vWF:Ag (U/L)	Claudin-5 (ng/mL)	sTM (pg/mL)
存活组	38	17.79±4.32	0.82±0.24	1 513.46±487.53
死亡组	18	29.45±6.52	1.31±0.28	1 879.89±589.69
<i>t</i>		7.966	6.761	2.454
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.017

表 4 血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 诊断 ARDS 的价值分析						
指标	最佳临界值	AUC	95%置信区间	<i>P</i>	灵敏度(%)	特异度(%)
vWF:Ag	14.94 U/L	0.735	0.615~0.855	<0.001	85.7	66.7
Claudin-5	0.73 ng/mL	0.815	0.709~0.921	<0.001	89.3	70.0
sTM	1 484.79 pg/mL	0.814	0.721~0.907	<0.001	71.4	93.3
3 项联合	—	0.900	0.839~0.961	<0.001	71.4	96.7

注:—表示无数据。

2.5 血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 预测 ARDS 患儿预后的价值分析 绘制 ROC 曲线发现,血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 在预测 ARDS 患儿预后中均具有一定价值。这 3 项指标单独应用时,血清

vWF:Ag 及 Claudin-5 的预测效能相似,均低于 sTM;这 3 项指标联合应用在预测患儿预后中的价值最高,AUC 为 0.909,95%CI 为 0.813~1.000,预测灵敏度及特异度分别为 94.4%和 84.2%。见表 5 和图 2。

表 5 血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 预测 ARDS 患儿预后的价值分析

指标	最佳临界值	AUC	95% 置信区间	P	灵敏度(%)	特异度(%)
vWF:Ag	22.51 U/L	0.731	0.575~0.887	0.006	66.7	84.2
Claudin-5	1.04 ng/mL	0.751	0.586~0.916	0.003	72.2	86.8
sTM	1 871.05 pg/mL	0.882	0.778~0.985	<0.001	83.3	81.6
3 项联合	—	0.909	0.813~1.000	<0.001	94.4	84.2

注：—表示无数据。

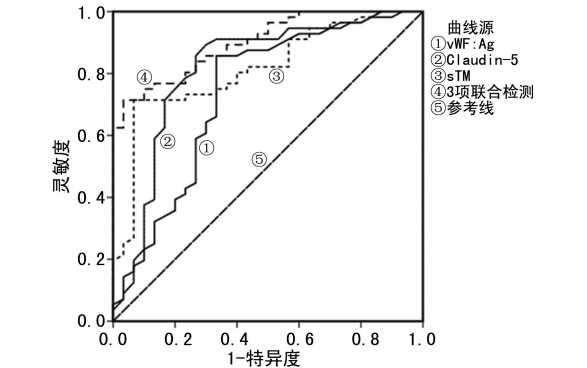


图 1 血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 诊断 ARDS 的价值分析

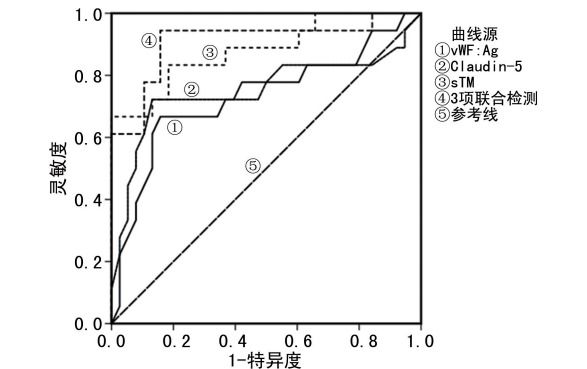


图 2 血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 预测 ARDS 患儿预后的价值分析

3 讨 论

ARDS 病因多样,包括肺部感染、肺动脉脂肪栓塞、肺误吸等直接性肺损伤因素,以及休克、感染、弥散性血管内凝血等间接性肺损伤因素。但各种直接或间接性因素均对内皮细胞造成损伤,引起高透性肺水肿,在病理切片上表现为弥漫性肺间质及肺泡水肿,影像学上表现为双肺浸润性阴影,最终导致低氧血症及呼吸窘迫综合征等临床表现^[7-9]。由于内皮细胞受损是 ARDS 最主要的病理改变,故检测与内皮损伤相关的指标,在诊断 ARDS 及预测 ARDS 患儿预后中具有一定的潜力。

血管性血友病因子(vWF)是公认的反映血管内皮细胞受损的指标,是一种由活化血管内皮细胞释放的黏附蛋白物质,其参与机体凝血机制及血栓性血管堵塞过程,测定外周血 vWF:Ag 水平有助于评估患儿血管内皮细胞功能^[10]。张俊娜等^[11]研究发现,血浆

vWF 水平和肺损伤评分呈正相关,且当血浆 vWF 水平超过 20.48 U/L 时,其在预测 ARDS 患者预后中的灵敏度及特异度均达到 80% 以上。本研究将 vWF:Ag 作为观察指标,经分析发现,ARDS 患儿与具有 ARDS 风险的患儿血清 vWF:Ag 水平均明显高于健康儿童($P<0.05$),且 ARDS 组患儿血清 vWF:Ag 水平明显高于风险组患儿($P<0.05$),说明 vWF:Ag 在反映患儿血管内皮细胞受损程度及患儿病情中具有价值。绘制 ROC 曲线发现,当血清 vWF:Ag 水平超过 14.94 U/L 时,其在诊断 ARDS 中的灵敏度及特异度分别为 85.7% 和 66.7%。

Claudin 蛋白是保障细胞间紧密连接的特异性蛋白,Claudin 表达异常将导致上皮细胞、内皮细胞及间皮细胞的结构及功能异常。Claudin-5 主要在血管内皮及肺微循环中表达,有研究显示,Claudin-5 水平上升可引起肺上皮细胞的细胞旁通透性增加,并降低肺泡上皮屏障功能,进而造成肺水肿及肺损伤^[12]。本研究发现,与对照组相比,风险组及 ARDS 组患儿血清 Claudin-5 水平均异常上升($P<0.05$),且 ARDS 组患儿血清 Claudin-5 水平最高。绘制 ROC 曲线发现,当血清 Claudin-5 水平超过 0.73 ng/mL 时,其在诊断 ARDS 中的效能较高,AUC 为 0.815,诊断灵敏度及特异度分别为 89.3% 和 70.0%。

血栓性调节蛋白(TM)兼备抗凝与抗纤溶特性,TM 以可溶性形式存在于血液及尿液中,sTM 是 TM 的片段,是因血管内皮损伤后,TM 脱落进入血液中所形成的。完整的血管内皮不释放 TM,血液循环中仅有少量 sTM,而当血管内皮受损时,较多的 TM 脱落,被释放至外周血循环系统,血清中 sTM 水平升高^[13-15]。本研究发现,与对照组相比,风险组及 ARDS 组血清 sTM 水平均异常上升($P<0.05$),且 ARDS 组血清 sTM 水平最高。绘制 ROC 曲线发现,当血清 sTM 水平超过 1 484.79 pg/mL 时,其在诊断 ARDS 中的效能较高,AUC 为 0.814,诊断灵敏度及特异度分别为 71.4% 和 93.3%。

对 56 例 ARDS 患儿进行 28 d 的随访,最终发现 18 例死亡,比较死亡组与存活组患儿血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 水平发现,死亡组患儿血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 水平均明显高于存活组($P<$

0.05),提示血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 在预测患儿预后中也具有一定价值。绘制 ROC 曲线发现,血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 在预测 ARDS 患儿预后中也具有良好效能。

综上所述,ARDS 患儿血清 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 水平均异常升高,且 vWF:Ag、Claudin-5 及 sTM 在 ARDS 诊断及预后评估中均具有一定的效能。

参考文献

[1] CONFALONIERI M, SALTON F, FABIANO F. Acute respiratory distress syndrome[J]. Eur Respir Rev, 2017, 26(144):160116-160120.

[2] 潘频华,宋超,戴敏惠,等. 急性呼吸窘迫综合征患者肺病理生理的异质性[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(34): 2709-2711.

[3] FAVALORO E J, MOHAMMED S, PATZKE J. Laboratory testing for von willebrand factor antigen (VWF:Ag) [J]. Methods Mol Biol, 2017, 16(46): 403-416.

[4] KASHIWAGI S, ASANO Y, TAKAHASHI K, et al. Clinical outcomes of recombinant human-soluble thrombomodulin treatment for disseminated intravascular coagulation in solid tumors[J]. Anticancer Res, 2019, 39(5): 2259-2264.

[5] BERNDT P, WINKLER L, CORDING J, et al. Tight junction proteins at the blood-brain barrier: far more than claudin-5[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(10): 1987-2002.

[6] 刘春峰,卢志超. 2015 国际小儿急性呼吸窘迫综合征专家

共识解读[J]. 中国小儿急救医学, 2015, 22(12): 829-835.

[7] 卢艳辉,刘振奎,李世阳,等. 儿童早期预警评分与急性呼吸窘迫综合征儿童机械通气并发症发生的巢式病例对照研究[J]. 中南大学学报(医学版), 2019, 44(9): 996-1002.

[8] 曾健生,钱素云. 儿童急性呼吸窘迫综合征诊断标准适用性和影响[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(11): 949-952.

[9] 陈扬. 儿童急性呼吸窘迫综合征的诊治进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(9): 717-723.

[10] 程静,徐路,彭素琼. 肝血流超声参数联合外周血 vWF-Ag 对肝硬化患者食管静脉曲张出血的预测价值[J]. 肝脏, 2020, 25(3): 260-263.

[11] 张俊娜,杨雪,冯倩. 急性呼吸窘迫综合征患者 APACHE II 评分和血浆 vWF 水平对预后评估的价值[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2018, 21(3): 229-234.

[12] 耿平,凌冰玉,李玉洁,等. Claudin 蛋白在急性肺损伤中的研究进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(1): 116-120.

[13] 刘丹丹,张洪钿,孙月,等. 血清 ACA、sTM 及 Copeptin 水平对脑梗死患者神经功能缺损程度的评估价值[J]. 山东医药, 2020, 60(1): 68-70.

[14] YAMAKAWA K, LEVY J H, IBA T. Recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-associated coagulopathy (SCARLET): an updated meta-analysis[J]. Crit Care, 2019, 23(1): 302-305.

[15] 吴长蓉,陈毅斐,陶兆武. 急性肺栓塞患者可溶性血栓调节蛋白、D-二聚体水平与 CT 肺动脉阻塞指数的关系分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2019, 17(12): 29-31.

(收稿日期:2021-01-22 修回日期:2021-07-15)

(上接第 2613 页)

[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] GASIOROWSKA E, MAGNOWSKA M, IZYCKA N, et al. The role of HE4 in differentiating benign and malignant endometrial pathology[J]. Ginekol Pol, 2016, 87(4): 260-264.

[10] 杨彩文,蔡文莲,冯志华. 人附睾分泌蛋白 4 在子宫内膜癌中的诊断价值及其临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(23): 5590-5594.

[11] 任艳芳,张秀玲,王玉红,等. 子宫内膜癌患者血清人附睾分泌蛋白 4(HE4)、糖类抗原 125(CA125)的检测及其临床价值[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(9): 1392-1395.

[12] NITHIN K U, SRIDHAR M G, SRILATHA K, et al. CA 125 is a better marker to differentiate endometrial cancer and abnormal uterine bleeding[J]. Afr Health Sci, 2018, 18(4): 972-978.

[13] 王安娜,兰雪玲,龙再秋. 人附睾蛋白 4、糖类抗原 125、增

强 MRI 单独及联合检查对子宫内膜癌深肌层浸润诊断价值研究[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(6): 691-694.

[14] MODARRES-GILANI M, VAEZI M, SHARIAT M, et al. The prognostic role of preoperative serum CA125 levels in patients with advanced endometrial carcinoma[J]. Cancer Biomark, 2017, 20(2): 135-141.

[15] 梁炯芳. 超声检验联合血清 3 项检测对子宫内膜癌患者病情的预测效果及对治疗的指导价值分析[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(2): 462-465.

[16] BUDAK E, SOLAKOGLU KAHRAMAN D, BUDAK A, et al. The prognostic significance of serum CA125 levels with ER, PR, P53 and Ki-67 expression in endometrial carcinomas[J]. Ginekol Pol, 2019, 90(12): 675-683.

[17] GOEBEL E A, VIDAL A, MATIAS-GUIU X, et al. The evolution of endometrial carcinoma classification through application of immunohistochemistry and molecular diagnostics: past, present and future [J]. Virchows Arch, 2018, 472(6): 885-896.

(收稿日期:2020-12-07 修回日期:2021-09-10)