

lar, and clinical characterization of patients with primary carnitine deficiency via large-scale newborn screening in Xuzhou area[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7:30863740.

[8] 黄永兰,唐诚芳,刘思迟,等.广州市原发性肉碱缺乏症新生儿筛查评估及 SLC22A5 基因变异谱特征[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(6):476-481.

[9] TAN J, CHEN D, CHANG R, et al. Tandem mass spectrometry screening for inborn errors of metabolism in newborns and high-risk infants in southern China: disease spectrum and genetic characteristics in a Chinese population[J]. *Front Genet*, 2021, 12:631688.

[10] LONGO N, FRIGENI M, PASQUALI M. Carnitine transport and fatty acid oxidation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(10):2422-2435.

[11] LH A, FEI W B, YU W A, et al. Analysis of genetic mutations in Chinese patients with systemic primary carnitine deficiency[J]. *Eur J Med Genet*, 2014, 57(10):571-575.

[12] ZHANG Y, LI H, LIU J, et al. Molecular investigation in Chinese patients with primary carnitine deficiency[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(9):e901-e908.

[13] ZIATS C A, BURNS W B, TEDDER M L, et al. 3-Methylglutaconic aciduria in carriers of primary carnitine deficiency[J]. *Eur J Med Genet*, 2022, 64(12):34637945.

[14] RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5):405-424.

[15] HAO C, GUO R, HU X, et al. Newborn screening with targeted sequencing: a multicenter investigation and a pilot clinical study in China[J]. *J Genet Genomics*, 2021, 49(1):13-19.

[16] YANG Y, WANG L, WANG B, et al. Application of next-generation sequencing following tandem mass spectrometry to expand newborn screening for inborn errors of metabolism: a multicenter study[J]. *Front Genet*, 2019, 10:30838026.

[17] KCV A, AMLBC D, DBAE F, et al. Carnitine uptake defect due to a 5' UTR mutation in a pedigree with false positives and false negatives on Newborn screening[J]. *Mol Genet Metab*, 2020, 129(3):213-218.

(收稿日期:2022-04-25 修回日期:2022-11-20)

• 短篇论著 •

外周血血管内皮生长因子和硫氧还原蛋白还原酶水平对卵巢癌的诊断价值*

史跃燕,刘红利[△],林 兰,顾益凤,张小霞
江苏省南通市肿瘤医院检验科,江苏南通 226000

摘要:目的 探讨外周血血管内皮生长因子(VEGF)和硫氧还原蛋白还原酶(TrxR)水平对卵巢癌的诊断价值。**方法** 收集 54 例卵巢癌患者(卵巢癌组),40 例卵巢良性病变患者(良性病变组),80 例体检健康者(健康组)外周血标本,分别测定人附睾蛋白 4(HE4)、VEGF 和 TrxR 水平。分析外周血 VEGF 和 TrxR 表达水平对卵巢癌的诊断价值及其在卵巢癌手术前后与临床病理特征之间的关系。用受试者工作特征(ROC)曲线评价各指标对卵巢癌辅助诊断的价值。**结果** 3 组间 HE4、VEGF 和 TrxR 水平比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。外周血 VEGF、TrxR 水平与卵巢癌 FIGO 分期、病理分型及是否转移无相关性($P > 0.05$)。Spearman 相关性分析结果表明 HE4 和 VEGF($r = 0.530, P < 0.001$)、HE4 和 TrxR($r = 0.581, P < 0.001$)、VEGF 和 TrxR($r = 0.566, P < 0.001$)水平均呈正相关。VEGF、TrxR 水平用于区分卵巢癌和良性病变时的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.715、0.770;用于区分卵巢癌和健康者时,AUC 分别为 0.950、0.957。VEGF 和 TrxR 在卵巢癌手术前后差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。**结论** VEGF 和 TrxR 在卵巢癌早期诊断中具有一定的意义,可用于大规模筛查及手术前后疗效监测。

关键词:卵巢癌; 血管内皮生长因子; 硫氧还原蛋白还原酶; 联合诊断
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.03.024 **中图法分类号:**R446.11
文章编号:1673-4130(2023)03-0372-05 **文献标志码:**A

卵巢癌、宫颈癌和乳腺癌是女性三大肿瘤,严重危害女性健康,卵巢癌的发病率在女性常见肿瘤中并

* 基金项目:南通市科技计划项目(MSZ18246)。
[△] 通信作者,E-mail:1275930371@qq.com。

不高^[1],但因其发病隐匿,早期症状不明显,同时缺乏大规模筛查的早期诊断方法^[2],病死率居妇科肿瘤之首^[3],2018 年全球卵巢癌死亡病例超过新增病例万分之六^[4]。近年来,随着检测技术及靶向药物等研究不断深入,卵巢癌的治疗也取得了突飞猛进的发展^[5]。但早诊断、早治疗仍然是提高卵巢癌生存率非常有效的途径。病理学诊断操作繁琐且有创伤性,不适用于大规模筛查,肿瘤标志物测定方法简单,快速且无创,被广泛用于大规模筛查^[6]。目前用于卵巢癌早期筛查的肿瘤标志物主要有糖类抗原 125(CA125)和人附睾蛋白 4(HE4),其测定的主要方法主要为电化学发光法,对试剂和设备要求比较高,在偏远地区和基层很难大规模筛查。血管内皮生长因子(VEGF)和硫氧还蛋白还原酶(TrxR)在卵巢癌外周血中的表达情况鲜有报道,本文主要探讨外周血测定 VEGF 和 TrxR 作为卵巢癌早期筛查指标的可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 9 月至 2021 年 8 月本院收治的初诊住院患者,其中 54 例为卵巢癌患者,年龄 30~85 岁,平均 60 岁,作为卵巢癌组;40 例为卵巢良性病变患者,年龄 17~84 岁,平均 45 岁,作为良性病变组。另外,将同期于本院体检的 80 例体检健康者作为健康组,年龄 32~80 岁,平均 55 岁。所有患者均经病理组织学或细胞学检查证实,入院前未经任何放化疗及抗肿瘤治疗。本研究经医院医学伦理学委员会批准,所有纳入研究者均知情同意。

1.2 仪器与试剂 HE4 采用罗氏电化学发光仪 E601 测定,检测试剂为罗氏公司产品,质控品为上海昆涑生物科技有限公司产品。VEGF 采用迈瑞-96A

酶标仪进行测定,试剂和质控品均为北京健平金星生物科技有限公司产品。TrxR 采用 KEA-TR100 全自动分析仪(凯熙医药股份有限公司)测定,试剂和质控品均为武汉尚宜康健科技有限公司产品。

1.3 方法 所有受试者均为清晨空腹抽取静脉血。HE4 和 VEGF 的检测标本为静脉血血清,TrxR 的检测标本为静脉血血浆(肝素抗凝),行实验室质量控制,结果在控后测定结果。HE4 的检测采用电化学发光法;VEGF 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定;TrxR 采用分光光度法测定。比较 3 组外周血 HE4、VEGF 和 TrxR 水平,分析外周血 HE4、VEGF 和 TrxR 水平与病理特征(卵巢癌 FIGO 分期^[7]、是否转移和病理类型)之间的关系。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 进行统计分析。计量资料呈非正态分布,采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;多组间比较比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,进一步两两比较采用 Nemenyi 法;两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;配对样本用 Wilcoxon 符号秩检验。采用 Spearman 相关性分析;ROC 及 AUC 用于评价各指标对卵巢癌的诊断价值;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组间外周血 HE4、VEGF 和 TrxR 水平比较 健康组、良性病变组和卵巢癌组各指标测定结果见表 1,3 组间两两比较,各项指标差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.2 外周血 VEGF 和 TrxR 水平与病理特征之间的关系 各指标与卵巢癌 FIGO 分期、是否转移和病理类型均无相关性($P>0.05$),见表 2。

表 1 健康组、良性病变组和卵巢癌组各指标检测结果比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

分组	HE4(pmol/L)	VEGF(pg/mL)	TrxR(U/mL)
卵巢癌组	154.45(87.73,255.55)* [△]	103.64(81.45,193.78)* [△]	5.85(4.10,9.15)* [△]
良性病变组	93.68(64.17,103.55)*	71.50(45.70,127.85)*	3.20(2.53,4.55)*
健康组	38.35(23.63,54.58)	32.75(21.63,44.08)	1.20(0.80,1.80)
H	90.520	95.337	102.070
P	<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康组比较,* $P<0.05$;与良性病变组比较,[△] $P<0.05$ 。

表 2 VEGF 和 TrxR 水平与卵巢癌临床病理特征之间的关系[$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	n	VEGF(pg/mL)	TrxR(U/mL)
FIGO 分期	I~II	89.70(78.25,296.95)	6.50(4.95,8.85)
	III~IV	111.20(87.90,188.80)	5.10(3.90,9.75)
	U	284	286
	P	0.570	0.595
是否转移	是	99.54(79.75,189.25)	5.75(4.18,9.25)

续表 2 VEGF 和 TrxR 水平与卵巢癌临床病理特征之间的关系[$M(P_{25}, P_{75})$]				
项目		<i>n</i>	VEGF(pg/mL)	TrxR(U/mL)
病理类型	否	6	127.40(86.58,511.33)	7.20(3.30,10.03)
	<i>U</i>		109	141.5
	<i>P</i>		0.315	0.947
	腺癌	34	107.65(86.95,192.43)	5.55(4.08,8.83)
	鳞癌	20	91.80(76.68,214.53)	7.20(4.50,9.78)
	<i>U</i>		306.5	297
	<i>P</i>		0.548	0.441

2.3 Spearman 相关性分析 外周血 VEGF 和 HE4 ($r=0.530, P<0.001$)、TrxR 和 HE4 ($r=0.581, P<0.001$)、TrxR 和 VEGF ($r=0.566, P<0.001$) 水平呈正相关。

2.4 ROC 曲线分析 外周血 HE4、VEGF 和 TrxR 水平单独及联合检测用于区分卵巢癌和卵巢良性病变的 ROC 曲线见图 1, 诊断价值见表 3。TrxR 诊断

效能优于 HE4 和 VEGF, 3 项联合诊断无明显优势。外周血 HE4、VEGF 和 TrxR 水平单独及联合检测用于区分卵巢癌患者和健康者的 ROC 曲线见图 2, 诊断价值见表 4。TrxR 诊断效能优于其他两项, VEGF 和 TrxR 联合诊断的准确度最高, 3 项联合无明显优势。

表 3 各指标用于区分卵巢癌和卵巢良性病变的诊断效能 (%)

检测指标	截断值	AUC	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
HE4	148.85 pmol/L	0.725	53.7	95.0	71.3	93.6	60.3
VEGF	80.6 pg/mL	0.715	75.9	60.0	69.1	71.9	64.9
TrxR	4.65 U/mL	0.770	70.4	77.5	73.4	80.1	66.0
HE4+VEGF	—	—	94.4	60.0	79.7	761	88.9
HE4+TrxR	—	—	85.2	72.5	79.8	74.2	64.4
VEGF+TrxR	—	—	88.9	45.0	70.2	76.2	75.0
3 项联合	—	—	98.1	47.5	76.6	70.1	95.0

注：—表示该项无数据。

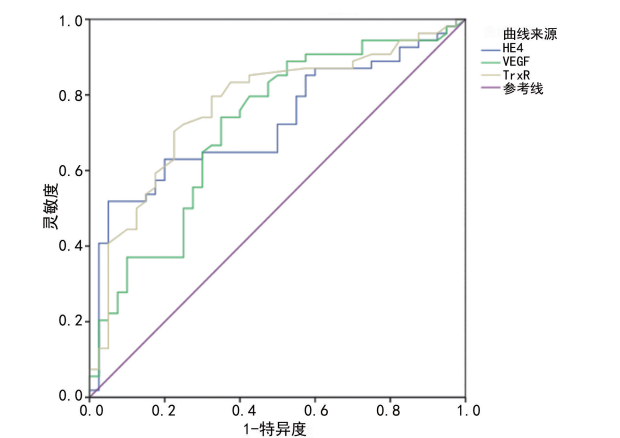


图 1 各指标用于区分卵巢癌和卵巢良性病变的 ROC 曲线

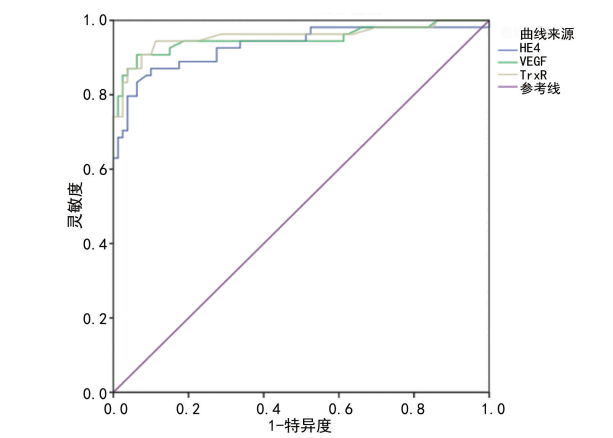


图 2 各指标用于区分于卵巢癌患者和健康者的 ROC 曲线

表 4 各指标用于区分卵巢癌患者和健康者的诊断效能 (%)

指标	截断值	AUC	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
HE4	71.2 pmol/L	0.932	87.3	90.0	88.8	85.4	91.1
VEGF	56.9 pg/mL	0.950	90.7	93.7	92.5	90.7	97.4
TrxR	3.15 U/mL	0.957	87.3	96.3	92.5	94.0	91.7

续表 4 各指标用于区分卵巢癌患者和健康者的诊断效能(%)

指标	截断值	AUC	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
HE4+VEGF	—	—	100.0	83.8	90.3	80.6	100.0
HE4+TrxR	—	—	96.3	86.3	90.3	82.5	97.2
VEGF+TrxR	—	—	100.0	90.0	94.0	87.1	100.0
3 项联合	—	—	100.0	80.0	88.1	77.1	100.0

注:—表示该项无数据。

2.5 卵巢癌手术前后患者外周血 HE4、VEGF 和 TrxR 水平比较 卵巢癌手术前后,外周血 VEGF 和 TrxR 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),HE4 水平比较差异无统计学意义($P=0.125$),见表 5。

表 5 卵巢癌手术前后 HE4、VEGF 和 TrxR 水平比较

项目	术前中位数	术后中位数	Z	P
HE4(pmol/L)	152.00	110.90	-1.536	0.125
VEGF(pg/mL)	99.98	87.90	-2.983	0.003
TrxR(U/mL)	5.80	3.80	-3.035	0.002

3 讨 论

VEGF 是一种血管源性蛋白质,其家族有 A~F 和胎盘生长因子(PLGF)共 7 个成员,其中 VEGF-C 是促进血管形成最重要的因子。VEGF 通过与受体之间的相互作用,在肿瘤新生血管形成中起着重要作用,能增加血管通透性、促使细胞外基质变性及新生血管内皮细胞的分裂和增殖,从而促进肿瘤细胞生长和转移^[8-9]。有研究显示 VEGF 在上皮性卵巢癌组织中阳性表达率高于良性卵巢囊腺瘤组织,卵巢正常细胞中表达率最低^[10]。

TrxR 是硫氧还蛋白系统含硒酶部分,参与体内氧化反应的信号传导,当细胞发生癌变时,高水平 TrxR 与肿瘤细胞生长和凋亡进程有着密切的关系,在多种原发性肿瘤中过表达,从而维持细胞氧化还原的稳定性,因此可以已成为其诊断和治疗的新靶点^[11-15],但其在卵巢癌中的研究罕有报道。

在本研究中,VEGF 和 TrxR 在健康组、卵巢良性病变组和卵巢癌组中的水平依次增高,且与 HE4 水平有相关性,在区分卵巢癌和良性病变时 TrxR 的诊断效率优于传统肿瘤标志物 HE4。在区分卵巢癌患者和健康者时,单独检测 VEGF 和 TrxR 均具有良好的诊断效能,高于 HE4。VEGF 和 TrxR 联合检测时诊断卵巢癌准确度最高,这说明 VEGF 和 TrxR 均可用于卵巢癌早期筛查。有研究表明,卵巢癌 FIGO 分期越高,VEGF 表达率越高,转移卵巢癌组织表达率也高于未转移组织^[16-17]。但在本次研究中外周血 VEGF 和 TrxR 的水平与卵巢癌的病理特征无关,还需扩大标本量做进一步研究。VEGF 和 TrxR 在卵巢癌手术后均明显降低,HE4 血清水平手术前后比较

差异无统计学意义($P>0.05$),说明 VEGF 和 TrxR 或可用于卵巢癌术后疗效观察。

VEGF 和 TrxR 外周血测定,方法简便快捷,设备要求低,可用于卵巢癌早期的大规模筛查,同时可用于术后疗效监测。

参考文献

[1] CHEN W,ZHENG R,BAADE P D,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.

[2] ZHANG H,WANG J,GUO R. Application value of color doppler ultrasound and ultrasound contrast in the differential diagnosis of ovarian tumor[J]. Pak J Med Sci, 2020,36(2):80-84.

[3] STEWART C,RALYEA C,LOCKWOOD S. Ovarian cancer: an integrated review[J]. Semin Oncol Nurs, 2019,35(2):151-156.

[4] BRAY F,FERLAY J,SOERJOMATARAM I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2018. 68(6):394-424.

[5] LEE J,MINASIAN L,KOHN E C. New strategies in ovarian cancer treatment[J]. Cancer,2019,125(Suppl 24): S4623-S4629.

[6] 赵冬,贾良勇,李春艳. 四项血清肿瘤标志物联合检测和 ROMA 指数在卵巢癌中的应用价值[J]. 延安大学学报(医学科学版),2019,17(4):65-69.

[7] 李晶,吴妙芳,林仲秋.《FIGO 2018 妇癌报告》——卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌诊治指南解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2019,33(3):304-314.

[8] MELINCOVICI C S,BOSCA A B,SUSMAN S,et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)—key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. Rom J Morphol Embryol,2018,59(2):455-467.

[9] APTE R S,CHEN D S,FERRARA N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development[J]. Cell, 2019,176(6):1248-1264.

[10] 侯建英,朱薇. VEGF、TGF-β 和 PD-L1 在上皮性卵巢癌组织中的表达及其临床意义[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志 2020,(3):352-357.

[11] HWANG-BO H,JEONG J W,HAN M H,et al. Aurano-fin,an inhibitor of thioredoxin reductase,induces apoptosis in hepatocellular carcinoma Hep3B cells by generation

of reactive oxygen species [J]. Gen Physiol Biophys, 2017, 36(2):117-128.

[12] METERE A, FREZZOTTI F, GRAVE C E, et al. A possible role for selenoprotein glutathione peroxidase (GPx1) and thioredoxin reductases (TrxR1) in thyroid cancer: our experience in thyroid surgery[J]. Cancer Cell Int, 2018, 18:7.

[13] YAN X, ZHANG X, WANG L, et al. Inhibition of thioredoxin/thioredoxin reductase induces synthetic lethality in lung cancers with compromised glutathione homeostasis [J]. Cancer Res, 2019, 79(1):125-132.

[14] ZHUGE W, CHEN R, VLADIMIR K, et al. Costunolide specifically binds and inhibits thioredoxin reductase 1 to induce apoptosis in colon cancer[J]. Cancer Lett, 2018, 412:46-58.

[15] KOHARYOVA M, KOLLAROVA M. Thioredoxin system-a novel therapeutic target[J]. Gen Physiol Biophys, 2015, 34(3):221-233.

[16] 王维奇, 程慧, 郭琳琳, 等. 卵巢癌组织中 CTHRC1、VEGF 表达及临床意义[J]. 徐州医科大学学报, 2020, 40(9):640-644.

[17] 朱志平, 林娟, 程军. IGFBP-7、ERCC1、VEGF 在卵巢癌组织中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(24):5965-5967.

(收稿日期:2022-05-02 修回日期:2022-11-15)

• 短篇论著 •

中国 DIC 积分诊断系统在早期 DIC 诊断中的价值*

颜存粮, 聂李平, 谢闻悦, 郑若洋, 姜 航, 纪 玲[△]
北京大学深圳医院检验科, 广东深圳 518036

摘 要:目的 探讨早期弥散性血管内凝血(DIC)诊断中中国 DIC 诊断积分系统(CDSS)的价值。
方法 以 2017 年版 CDSS 作为 DIC 的诊断标准,对 2019 年 1 月至 2022 年 4 月入住该院重症监护病房(ICU)且疑似 DIC 的患者进行评分和分组。以首次确诊为 DIC 患者的前 1 天 CDSS 评分来判断是否为早期 DIC,连续 3 次均未达到 DIC 诊断标准的评分者作为对照组。共纳入疑似患者 183 例;其中早期 DIC 组 66 例,男 48 例,女 18 例,平均年龄 62.8 岁;对照组 117 例,其中男 73 例,女 44 例,平均年龄 59.1 岁。
结果 早期 DIC 组的 CDSS 评分为(5.4±0.8)分,显著高于于对照组第 1、2、3 天的评分[分别为(3.9±1.2)分、(4.3±1.1)分、(4.5±1.1)分];第 1、2、3 天 CDSS 评分用于诊断早期 DIC 的受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)依次递减,分别为 0.850(95%CI:0.793~0.908)、0.784(95%CI:0.716~0.853)和 0.715(95%CI:0.641~0.789);首次 CDSS 评分值≥4 分时的诊断比值比最高,为 22.26,诊断灵敏度和阴性预测值均较高,分别为 95.5%、96.0%;首次评分值≥6 分时的诊断比值比为 16.62,诊断特异度和阳性预测值相对较高,分别为 91.5%和 80.4%。
结论 对于疑似 DIC 的 ICU 患者,CDSS 积分诊断标准具备较高的早期诊断价值。
关键词:中国 DIC 诊断积分系统; 弥散性血管内凝血; 早期; 诊断标准
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.03.025 **中图法分类号:**R446.11
文章编号:1673-4130(2023)03-0376-04 **文献标志码:**A

弥散性血管内凝血(DIC)是一种以血液凝血-抗凝血与纤溶-抗纤溶失衡为病理特征的临床血栓-出血综合征,主要并发于感染性疾病、产科意外、外科手术及创伤、恶性肿瘤及白血病等。临床上的 DIC 通常是指已出现了出血和/或多个器官功能障碍的继发性纤溶期,即显性 DIC,其预后凶险且病死率极高^[1]。所以,尽早准确诊断 DIC 非常重要。日本卫生福利部(JMHW)的 DIC 诊断标准囊括了早期 DIC 的诊断标准,国际血栓与止血协会(ISTH)于 2001 年推出了显性 DIC 和非显性 DIC 诊断的积分系统,仍处于初步应用阶段,上述评分系统与早期 DIC 诊断相关的应用研

究较少。2017 年,我国在大样本、多中心的回顾性和前瞻性研究结果基础上形成了中国 DIC 诊断积分系统(CDSS),但该标准中未明确早期 DIC 或非显性 DIC 的诊断标准^[1-2]。目前,CDSS 标准在早期 DIC 诊断中的应用研究很少,均是 CDSS 标准作为 DIC 的诊断标准用于评价其他指标早期诊断 DIC 的价值^[3-14]。本课题组通过设计前瞻性观察研究,探讨了 CDSS 在 ICU 患者早期 DIC 诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续纳入 2019 年 1 月至 2022 年 4 月入住本院重症监护病房(ICU)且疑似 DIC 的患者。

* 基金项目:深圳市卫生系统科研项目(SZFF2018073)。
[△] 通信作者, E-mail:13632665107@139.com。