

子宫内膜癌血清标志物的研究进展

韩雨霖¹, 赵家华², 马哲^{3*}

¹北华大学临床医学研究生院, 吉林 吉林

²北华大学医学技术学院, 吉林 吉林

³北华大学附属医院妇产科, 吉林 吉林

收稿日期: 2025年5月11日; 录用日期: 2025年6月3日; 发布日期: 2025年6月10日

摘要

子宫内膜癌(Endometrial cancer, EC)是发生于子宫内膜的上皮恶性肿瘤, 又称子宫体癌, 是女性生殖道三大常见恶性肿瘤之一。随着人口平均寿命的增加以及生活方式的改变, EC的发病率呈持续上升且呈年轻化趋势。因此, EC的早期筛查及治疗对改善患者预后和提高患者生存率具有重要价值。诊断EC的“金标准”为子宫内膜活体组织病理学检查, 然而此方法具有侵入性、创伤性等缺点, 致使其在临床筛查中受限, 因此寻求一种高特异性和高敏感性的无创性生物学指标来诊断早期EC显得至关重要。本文将对EC的血清肿瘤标志物、当前研究现状、发展趋势及预后评估等问题进行综述。

关键词

子宫内膜癌, 肿瘤标志物, 筛查, 早期筛查与诊断

Research Progress on Serum Biomarkers of Endometrial Cancer

Yulin Han¹, Jiahua Zhao², Zhe Ma^{3*}

¹Graduate School of Clinical Medicine, Beihua University, Jilin Jilin

²School of Medical Technology, Beihua University, Jilin Jilin

³Obstetrics and Gynecology Department, The Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

Received: May 11th, 2025; accepted: Jun. 3rd, 2025; published: Jun. 10th, 2025

Abstract

Endometrial cancer (EC) is an epithelial malignant tumor that occurs in the endometrium, also known as uterine body cancer. It is one of the three common malignant tumors in the female

*通讯作者。

文章引用: 韩雨霖, 赵家华, 马哲. 子宫内膜癌血清标志物的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 588-593.

DOI: 10.12677/acm.2025.1561764

reproductive tract. With the increase of the average life span of the population and the change of life style, the incidence rate of EC continues to rise and tends to be younger. Therefore, early screening and treatment of EC are of great value in improving patient prognosis and increasing patient survival rate. The “gold standard” for diagnosing EC is endometrial biopsy, but this method has disadvantages such as invasiveness and trauma, which limits its clinical screening. Therefore, it is crucial to seek a highly specific and sensitive non-invasive biological indicator to diagnose early EC. This article will review the serum tumor markers, current research status, development trends, and prognostic evaluation of EC.

Keywords

Endometrial Carcinoma, Tumor Markers, Detection, Early Screening and Diagnosis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子宫内膜癌(Endometrial Cancer, EC), 是中国女性生殖系统第二大恶性肿瘤, 其发病率占女性生殖系统恶性肿瘤的 20%~30% [1]。近年来由于国民生活水平的提升, 受到高热量高糖高脂肪饮食以及运动量减少的影响, 我国 EC 的发病率与死亡率也在逐年上升[2]。大于 80% 的患者在疾病早期得到诊断, 预后很好(I 期 5 年生存率 >95%), 可以获得长期生存[3]。但 EC 早期无明显的临床症状, 大部分患者确诊 EC 时已进入中晚期, 所以早期明确诊断疾病对于 EC 的治疗具有举足轻重的意义[4]。对于 EC 治疗预后以及疗效的评价也是临床面临的一大问题, 在临床工作中, 因诊断性刮宫术灵敏性及特异性高, 常常将其作为诊断 EC 的金标准, 但诊刮术也有其弊端。传统的刮宫术为盲视野操作, 容易出现未取到病变部位子宫内膜, 或取样过少导致二次刮宫等情况, 而可视刮宫虽然可以在直视下留取病灶, 但有时会因为宫腔压力过高导致肿瘤细胞的播散, 增加腹腔感染的风险, 具有一定的危险性。与此同时刮宫均为有创操作, 对于患者来说接受程度低, 心理压力大。而核磁检查昂贵, 很少作为治疗后病情变化的追踪检查。血清肿瘤标志物作为无创、经济且在疾病早期就可检出, 且对于 EC 的疗效及预后评估有辅助诊断方式近年来逐步进入人们的视线。从传统的糖抗原到新型标志物, EC 血清肿瘤标志物的研究不断发展, 现将近年来 EC 的肿瘤标志物发展综述如下。

2. 子宫内膜癌传统标志物

2.1. 糖抗原

糖类抗原是临床最常用的肿瘤标志物之一。其中糖类抗原 125 (Cancer Antigen 125, CA125), 糖类抗原 199 (Cancer Antigen 199, CA199)常作为妇科肿瘤敏感特异性指标, 用于妇科恶性肿瘤的早期诊断、临床分期及预后治疗[5]。CA125 是高分子糖链抗原, 作为筛查 EC、卵巢癌等常用血清标志物。常在生殖系统间皮细胞及内皮细胞中存在, 当妇科恶性肿瘤发生时, 基底细胞被破坏, CA125 大量释放, 进入血液 [6]。CA125 通常与恶性肿瘤相关, 有时炎症刺激, 放射损伤以及子宫内膜良性肿瘤会使其升高, 故一般不作为独立诊断指标。有研究表明 CA125 联合中性粒细胞与淋巴细胞的比值(Neutrophil to Lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞的比值(Platelet to Lymphocyte Ratio, PLR)、全身免疫炎症指数(Systemic Immune-Inflammation Index, SII), 对于预测高分期及高病理分级的 EC, 包括 TNM 病理分期II、III期、

FIGO 分级 2、3 级的 EC 患者具有高敏感性[7]。张巧云等研究指出, CA125 诊断子宫内膜癌的 AUC 为 0.752, 灵敏度为 83.5%, 特异性为 55.4%; CA199 诊断子宫内膜癌的 AUC 为 0.683, 灵敏度为 55.7%, 特异性为 78.4 [8]。综上所述, 不推荐单独使用糖抗原作为 EC 的诊断。

2.2. 人附睾蛋白 4

人附睾蛋白 4 (HE4)是乳清酸性 4-二硫化中心蛋白的一种, 常在卵巢癌、EC 等多种恶性生殖肿瘤中表达, 常用于女性生殖系统恶性肿瘤的疗效评估和预后预测。宋世恒[9]等研究表明, EC 患者血清 HE4 与淋巴结转移有一定关系, HE4 升高提示患者预后不良, 且 HE4 与 CA125、CA199 三项指标联合检测时对 EC 复发率的预测成功率较高[10] [11]。

3. 子宫内膜癌蛋白学血液标志物

3.1. 基质金属蛋白

基质金属蛋白质酶-12 (MMP-12)可以降解细胞外基质的组成成分, 主要表达于 EC 癌细胞的胞浆中, 与肿瘤的浸润和转移相关。有研究表明 MMP-12 的强阳性率升高提示着高病理分期以及肌层浸润程度增加, 也可以作为 EC 早期判断的指标之一[12]。但 MMP-12 在口腔鳞状细胞癌、肥胖型支气管炎中也可升高, 但特异不佳, 需联合超声影像等影像学检查进行诊断[13]。

3.2. 人类软骨糖蛋白

人类软骨糖蛋白 39 (YKL-39)是一种癌细胞分泌的哺乳动物 18 糖基水解酶。郑建华等研究表明 YKL-39 在中 EC 中阳性表达率为 59.57%, 其阳性表达率与 EC 组织学分级程度相关, 对于 EC 的早期诊断有重要临床意义。但其纳入研究的总例数较少且仅讨论 EC 早期诊断的阳性率并未进行有关于疾病分期及预后的调查研究, 讨论结果较为局限。至今为止 YKL-39 更常用于关节炎性疾病的诊治, 对 EC 的发生发展的具体机制有待研究[14]。

3.3. 甲胎蛋白

甲胎蛋白(AFP)是临床上常用来诊断肝癌的血清学肿瘤标志物[15]。薛琪等研究表明在 EC 中的阳性表达率为 73.3%, AFP 与 CA125 和癌胚抗原联合检测, 可作为早期 EC 诊断的血清学标志物之一, 但 AFP 与 EC 的病理分期、浸润深度及远处转移等无统计学意义[16]。

3.4. 鳞状细胞癌抗原

鳞状细胞癌抗原(SCCAg)是一种组织抗原, 能够有效评估 EC 的发生发展及预后。SCCAg 的水平与 EC 的严重程度呈正相关, 与分化程度呈负相关, 当 SCCAg 与 NGAL 及 CA724 联合检测时, 敏感度、特异度及 AUC 均明显高于单一 SCCAg 指标[17]。当 SCCAg 与 HE4 联合检测时, 对于 EC 的淋巴结转移有预测意义[18]。SCCAg 与 VEGF、sFlt1 联合检测时对于 EC 的诊断敏感度、特异度较高, 可作为估计预后的指标[19]。

3.5. 跨膜蛋白 2

跨膜蛋白 2 (TMEFF2)内含有表皮样生长因子和卵泡抑素结构域, 在小胶质细胞、肌成纤维细胞、结肠黏膜细胞等组织细胞中均表达。韩洪超等人的研究表明在 EC 中 TMEFF2 的表达受到雌性激素的影响, 从而影响子宫内膜细胞的生物学行为[20]。故 TMEFF2 对于 I 型雌激素依赖型 EC 的早期诊断及远处转移有临床意义[21]。

3.6. 人泛素关联蛋白(UBAP2)

赵秀芬等研究表明 UBAP2 与细胞的回收及代谢过程相关。EC 中 UBAP2 的表达显著低于正常值[22]。肥胖是 EC 的高危因素之一,在肥胖人群中 UBAP2 的表达影响 EC 的发展[23]。有研究表明 UBAP2 影响 EC 的发展进程,对 EC 的早期诊断、分期及远处转移等显著相关,同时 UBAP2 的低表达可作为 EC 预后不良的独立因素[24]。

4. 子宫内膜新型标志物

4.1. 微小 RNA

微小 RNA (MicroRNA, miRNA)是一类长度为 20~25 nt 的 RNA 分子,无蛋白编码功能,参与个体发育、衰老及肿瘤发生等生物学过程。miR-15b-5p、miR-17b-5p 等在乳腺癌、胃癌多有表达,与肿瘤的预后相关。EC 患者血清 miR-15b-5p、miR-17b-5p 水平升高,两者与 EC 患者的疾病分期、分化程度、浸润深度、淋巴结转移有关。血清 miR-15b-5p、miR-17b-5p 升高是影响 EC 患者生存预后的独立危险因素,用于辅助临床医生进行预后判断及指导治疗[25]。

4.2. 天冬氨酸肽酶 A

天冬氨酸肽酶 A (Aspartate Peptidase A, NapsinA)是一种丝氨酸蛋白酶,具有诱导蛋白前体成熟的功能,在多种癌症(甲状腺癌、肺癌、卵巢癌等)中广泛表达。NapsinA 阳性表达患者 3 年生存率为 66.15% (43/65)。等人的研究发现 NapsinA 阴性表达患者 3 年生存率分别为 93.33%、10%。提示 NapsinA 阳性表达与 EC 的发生有关。死亡组 EC 组织 NapsinA 阳性表达率高于生存组。且 EC 组织 NapsinA 阳性表达患者 3 年生存率显著低于 NapsinA 阴性表达。提示 EC 者 NapsinA 阳性表达会导致患者生存率降低[26]。

4.3. 抑瘤素 M

抑瘤素 M (Oncostatin-M, OSM)作为白介素 IL-6 中的一种多功能细胞因子,其表达含量通常与 EC 组织中免疫细胞浸润相关,研究显示 OSM 表达于 EC 组织并且具有免疫调节作用,其数值与预后呈高度正相关。同时 OSM 有望成为 EC 的靶向治疗标靶[27]。但其特异性不佳,在急性冠脉综合征等心血管疾病也可高度表达[28]。当感染结核分枝杆菌时因大量成骨细胞凋亡也会使 OSM 升高[29]。故当 EC 合并这两种疾病时要注意结合影像学进行鉴别诊断。

4.4. 干扰素基因刺激因子

干扰素基因刺激因子(Stimulator of Interferon Genes, STING)是内质网中的跨膜蛋白,能够识别病原体 and 自身细胞质来源 DNA 的关键适配器。在 EC 患者的血清中 STING 显著下降,并且 STING 蛋白表达越高,EC 的病理分级越低,肿瘤越小,因此 STING 可以作为判断 EC 发生发展程度以及预后的指标[30]。依托咪酯(Eto)可以激活 cGAS-STING 信号通路,从而抑制癌细胞增值,因此 STING 也可作为治疗效果判断的指标之一[31]。

4.5. 胶原蛋白 17 α 链

胶原蛋白 17 α 链(COL17A1)是一种构成半桥粒结构的跨膜蛋白,能够调节细胞稳态老化和组织修复。王莹等研究表明 COL17A1 与 EC 的组织学分期、FIGO 分期以及 TNM 分期呈正相关, COL17A1 高表达的患者预后明显较差[32]。但其并不能作为诊断 EC 的独立诊断因素,差异性较低,在乳腺癌、胰腺癌中均可见其高表达[33]。

5. 小结

早期诊断和筛查是改善 EC 预后的关键因素。在现存的医疗体系下, 筛查疑似 EC 患者并将其转诊于高级别医院治疗时, EC 的早期诊断是提高患者生存率的关键。目前, 诊断 EC 的金标准方法是病理活检, 然而, 因其为有创检查故不能作为首选的常规检查和筛查方式, 因此实验室检查显得尤为重要。血清学生物标志物可以作为早期、无创的体外诊断工具, 最大限度地减少筛查的漏洞导致患者错过早期治疗的黄金时间, 改善患者的预后和生活质量。血清标志物如 CA125 和 HE4 已广泛应用于 EC 的早期筛查。随着研究的进一步深入, 新型的标志物如 miRNA、NapsinA、OSM、STING 等对于 EC 的发展程度以及预后具有一定的辅助诊断价值, 但其作为单一检测指标特异性较低, 而联合检测对于 EC 诊断的阳性率仍待研究。随着研究的进一步深入, 研究者发现对于 EC 肿瘤标志物的研究朝向靶向治疗靶点的方向发展, 可能为治疗 EC 开辟出一条崭新的道路。

参考文献

- [1] 汪伟. 血清 HE4 和 CA125 联合检测在卵巢癌诊断中的价值[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(11): 1672-1673.
- [2] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫内膜癌诊断与治疗指南(2021 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 501-512.
- [3] 陈晓军. ESMO 子宫内膜癌诊断、治疗和随访临床指南解读[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(3): 182-187.
- [4] Li, Y., Yang, S. and Wang, P. (2022) Molecular Pathology and Prognosis of Endometrial Cancer. *Journal of Obstetrics and Gynecology*, **61**, 921-922. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2022.06.011>
- [5] Cymbaluk-Płoska, A., Gargulińska, P., Balsa, M., Kwiatkowski, S., Chudecka-Głaz, A. and Michalczyk, K. (2021) Can the Determination of HE4 and CA125 Markers Affect the Treatment of Patients with Endometrial Cancer? *Diagnostics*, **11**, Article 626. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040626>
- [6] Li, J., Wang, X., Qu, W., Wang, J. and Jiang, S. (2019) Comparison of Serum Human Epididymis Protein 4 and CA125 on Endometrial Cancer Detection: A Meta-Analysis. *Clinica Chimica Acta*, **488**, 215-220. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.11.011>
- [7] 荆芳芳, 李明军, 吕欣欣. 基于炎症及糖类抗原 125 建立术前预测子宫内膜癌病理分期及分级的列线图预测模型[J]. 国际老年医学杂志, 2024, 45(5): 559-565.
- [8] 张巧云, 林发全. 子宫内膜癌患者术前 FIB、FAR、CA125、CA199 的水平及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(12): 1695-1699.
- [9] 宋世恒, 孙昭亮. 血清人附睾分泌蛋白 4、半乳凝素-9 水平与子宫内膜癌患者淋巴结转移的关系探讨[J]. 肿瘤基础与临床, 2023, 36(4): 328-330.
- [10] 苏立贞, 孟洁, 晋婕, 等. miR-155、HE4、VEGF 在子宫内膜癌中的表达及与患者预后的关系[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(22): 3062-3064, 3068.
- [11] 西仁古丽·热合曼. 多项肿瘤标志物(HE4, CA-125, CA-199)与病理因素在预测子宫内膜癌复发及预后中的临床应用价值[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2024.
- [12] 董燕, 沙建华. 基质金属蛋白酶 12 在子宫内膜癌中的表达及其意义[J]. 中国微生态学杂志, 2006, 18(3): 212-214.
- [13] 周亚, 徐静. 基质金属蛋白酶-12、13 在口腔鳞状细胞癌患者血清及唾液中的表达及意义[J]. 河南外科学杂志, 2024, 30(2): 7-11.
- [14] 郑建华, 彭春杰, 刘运铎, 等. 人类软骨糖蛋白 39 在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J]. 黑龙江医学, 2007, 31(8): 568-570.
- [15] 赖珠丽, 王尔莉, 吴玲珊. 甲胎蛋白联合异常凝血酶原检测在肝癌早期诊断中的价值探讨[J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31(8): 67-68.
- [16] 薛琪, 李绪清, 沈孟荣. BRCA1 CA125 AFP 阳性表达情况在不同病理因素子宫内膜癌患者中的比较[J]. 安徽医学, 2020, 41(6): 694-696.
- [17] 许炜虹, 吕萌萌, 聂嘉蕊, 等. 血清 SCCAg、NGAL 及 CA724 在不同病理特征子宫内膜癌中的表达意义及其与病情严重程度、淋巴结转移的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(23): 2539-2543.

- [18] 田溪. 血清 HE4、SCCAg 水平与子宫内膜癌患者淋巴结转移的相关性[J]. 黑龙江医药科学, 2022, 45(3): 106-107, 109.
- [19] 徐燕, 孙勃, 徐小晶. 血清 sFlt1、VEGF、SCC-Ag 水平检测在子宫内膜癌患者预后评估中的应用研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(18): 2245-2247, 2259.
- [20] 韩洪超, 宋振顺. TMEFF2 基因在肿瘤中的作用及研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(2): 494-502.
- [21] 曾凡清, 殷娟, 胡静等. 组织 TMEFF2 基因甲基化状态与子宫内膜癌和子宫内膜增生的关系[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(17): 2497-2501, 2507.
- [22] 赵秀芬, 刘宁宁, 徐琳琳, 等. 老年子宫内膜癌患者 UBAP2、Derlin-1、PAX2 表达特点及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(16): 3865-3868.
- [23] Takenaka, K., Olzomer, E.M., Hoehn, K.L., *et al.* (2023) Investigation of Circular RNA Transcriptome in Obesity-Related Endometrial Cancer. *Gene*, **855**, Article ID: 147125.
- [24] 陈红梅, 冯强, 唐瑞莲. 环状 RNA 泛素关联蛋白 2 在子宫内膜癌中的表达及其与患者预后的关系[J]. 中国性科学, 2022, 31(3): 85-89.
- [25] 罗静, 王春佟, 李娜. 血清 miR-15b-5p、miR-17-5p 水平与子宫内膜癌临床病理特征和预后的关系[J]. 中国性科学, 2024, 33(9): 70-75.
- [26] 邢堃, 宋丹, 李晶, 等. 子宫内膜癌组织 HNF-1 β 、CK7、NapsinA 表达水平及与患者临床病理特征、预后的关系[J]. 中国优生与遗传杂志, 2024, 32(8): 1576-1580.
- [27] 来梦杰, 董杏, 张婷, 等. 抑瘤素 M 在子宫内膜癌中的表达及其与免疫细胞浸润的相关性分析[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(10): 2095-2100.
- [28] 包志远, 李从圣, 杨静, 等. 血清抑瘤素 M 联合组蛋白 H4 在脓毒症诊断及预后评估中的意义[J]. 安徽医药, 2024, 28(5): 949-952.
- [29] 方德健. 结核分枝杆菌对成骨细胞中抑瘤素 M 表达的影响[J]. 西藏医药, 2024, 45(2): 155-157.
- [30] Huang, X.D., Huo, L.Q., Xiao, B.B., *et al.* (2023) Activating STING/TBK1 Suppresses Tumor Growth via Degrading HPV16/18 E7 Oncoproteins in Cervical Cancer. *Cell Death and Differentiation*, **31**, 78-89.
- [31] Gao, X., Lin, L., Zhao, Y., Wang, Y., Yang, X., Liu, S., *et al.* (2024) SGIV Evades Interferon Immune Response via the Degradation of STING-TBK1 Complex by vp149. *Aquaculture*, **584**, Article ID: 740666. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2024.740666>
- [32] 王莹, 夏潇, 韩恩善. 子宫内膜癌中 Ki-67 及 COL17A1 表达水平与临床病理及预后关系[J]. 宁夏医学杂志, 2024, 46(8): 705-708.
- [33] 全洁, 陆进, 荀丽雪, 等. 乳腺癌中 COL17A1 表达的意义及其免疫相关性[J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(4): 318-326.