

### 【临床研究】

通信作者:孟跃进(1958-),男,河南封丘人,硕士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:生殖康复与不孕不育、宫腔镜诊疗技术、微创妇科;E-mail:myj6699@163.com。

( $P < 0.05$ ). The levels of serum HE4, CA-125 and miR-21 were correlated with histological grade and myometrial infiltration in patients with endometrial carcinoma ( $P < 0.05$ ). The multivariate logistic regression analysis showed that the occurrence of endometrial carcinoma was closely related to HE4, CA-125 and miR-21 ( $OR = 1.456, 1.662, 2.507; P < 0.05$ ). With HE4  $> 70.45 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , CA-125  $> 31.05 \times 10^3 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$  and miR-21  $> 1.28$  as the positive criteria, the sensitivity and accuracy of the separate detection of miR-21 or hysteroscopy in the diagnosis of early endometrial carcinoma were significantly higher than those of the separate detection of HE4 or CA-125 ( $P < 0.05$ ). The sensitivity of the combined detection of hysteroscopy + HE4 + miR-21 were significantly higher than that of the separate detection of miR-21 in the diagnosis of early endometrial carcinoma ( $P < 0.05$ ). The sensitivity and accuracy of the combined detection of HE4 + CA-125 + miR-21, hysteroscopy + HE4 + CA-125, hysteroscopy + CA-125 + miR-21, hysteroscopy + HE4 + miR-21 or hysteroscopy + HE4 + CA-125 + miR-21 were significantly higher than those of the separate detection of HE4 or CA-125 in the diagnosis of early endometrial carcinoma ( $P < 0.05$ ). The sensitivity of the combined detection of hysteroscopy + HE4 + CA-125 + miR-21 was significantly higher than that of hysteroscopy in the diagnosis of early endometrial carcinoma ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The value of the combined detection of hysteroscopy, HE4, CA-125 and miR-21 is higher than that of the separate detection of them in the diagnosis of endometrial carcinoma. The diagnostic efficacy of hysteroscopy combined with two serological indicators is similar to that of hysteroscopy combined with three serological indicators. Therefore, the combined detection of the best serological indicators and hysteroscopy can be selected for the diagnosis of early endometrial carcinoma.

**Key words:** endometrial carcinoma; hysteroscopy; human epididymis protein 4; carbohydrate antigen 125; miR-21

子宫内膜癌是原发于子宫内膜的上皮性恶性肿瘤,多发于围绝经期及绝经后妇女,且流行病学显示其发病年龄趋于年轻化<sup>[1]</sup>。组织病理活检是子宫内膜癌临床诊断的金标准,但其具有侵入性,因此,寻找能够诊断早期子宫内膜癌的新的无创方案成为目前亟待解决的问题<sup>[2]</sup>。宫腔镜检查能够在直视下观察内膜变化,在子宫内膜癌临床诊断中的价值已被证实<sup>[3]</sup>。近年来,随着分子生物学的发展,血清学指标的检测逐渐用于临床辅助诊断,有研究证实,人附睾分泌蛋白(human epididymis protein 4, HE4)、糖类抗原(carbohydrate antigens, CA-125)、miR-21均与子宫内膜癌的发生、发展密切相关<sup>[4-5]</sup>。本研究通过探讨血清 HE4、CA-125、miR-21 联合宫腔镜检查对早期子宫内膜癌诊断的临床价值,旨在为该病的及早诊治提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2016 年 1 月至 2017 年 11 月郑州市第二人民医院收治的早期子宫内膜癌患者 75 例作为研究对象(子宫内膜癌组),年龄 39 ~ 68 ( $58.25 \pm 5.23$ ) 岁;病程 1 ~ 6 ( $2.35 \pm 0.50$ ) a。纳入标准:(1)患者均经组织病理活检确诊为子宫内膜癌;(2)按照 2009 年国际妇产科联盟临床分期标准<sup>[6]</sup>均为 I 期或 II 期患者;(3)患者对本研究知情并签署同意书。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)近期有放射治疗和化学治疗等抗肿瘤治疗史;(3)心脏、肝、肾功能严重障碍者。另选择同期子宫内膜增生患者 70 例为子宫内膜增生组、体检健康者 70 例为健康对照组,均无严重内科器质性病变。子宫内膜增生组患者年龄 42 ~ 69 ( $57.16 \pm 6.02$ ) 岁;健康对照组患者年龄 40 ~ 70 ( $57.72 \pm 5.45$ ) 岁;3 组研究对象的年龄比较差异无统计学意义( $P >$

0.05),具有可比性。本研究受试对象均知情同意并签署知情同意书,并经医院医学伦理委员会批准。

**1.2 宫腔镜检查** 检查前 1 d 对子宫内膜癌和子宫内膜增生患者进行宫颈插管以扩张宫颈口,检查当天要求患者排空膀胱后,取膀胱截石位,消毒外阴、阴道、宫颈,采用宫颈钳夹住宫颈,并将 5 mL 体积分数 2% 利多卡因喷于宫颈管及宫腔内表面,以生理盐水作为膨宫介质,待宫腔充盈明亮、宫口扩张至 6 号左右时,缓慢置入宫腔镜,有序观察宫颈及宫腔内形态、内膜厚度、色泽等,对疑似病变区采用专用活检钳取材送检,

**1.3 血清标本采集** 子宫内膜癌组和子宫内膜增生组患者于入院第 2 天清晨、健康对照组于体检当天清晨空腹采集肘静脉血 4 ~ 5 mL 于肝素抗凝管中,3 000  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min,取上清液分装于新的无菌 EP 管中待测。

**1.4 血清 HE4、CA-125 水平检测** 采用电化学发光法检测血清 HE4、CA-125 水平, cobas E601 型电化学发光仪购自罗氏诊断产品有限公司,配套检测试剂盒由公司提供,每个样本重复测定 3 次,所有检测均由同一人员操作完成,所有操作均严格按照试剂盒说明书中的步骤进行。

**1.5 实时荧光定量聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 检测血清 miR-21 水平** 采用 TRIzol 法提取血清总 RNA,使用反转录试剂盒(日本 TaKaRa 公司)将 RNA 反转录为 cDNA,使用 SYBR Premix EX Taq 荧光定量试剂盒(日本 TaKaRa 公司)检测血清 miR-21 水平,7500 型荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)进行扩增,扩增程序为 95  $^{\circ}\text{C}$  10 min, 95  $^{\circ}\text{C}$  30 s, 60  $^{\circ}\text{C}$  30 s, 72  $^{\circ}\text{C}$  60 s, 共 40 个循环,每个样本重复 3 次。最终以 U6 小分子 RNA 为内参,采用  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  法计算各血清样本中 miR-21 相对表达量。

**1.6 阳性判定标准** 单项检测阳性判断标准:血清 HE4、CA125、miR-21 的阳性截断值通过受试者工作特征曲线 ( receiver operating characteristic curve, ROC) 得出,以最大约登指数时的值作为阴性、阳性的判定界值,联合检测时有一项为阳性即判定为阳性。以组织病理检测结果为金标准,评估不同诊断方案的灵敏度、特异度。

**1.7 统计学处理** 应用 SPSS19.0 软件对数据进行分析,计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,多组间比较采用 One-Way ANOVA 分析,方差齐时组间两两比较采用最小显著性差异法 *t* 检验,方差不齐时采用 Dunnett's T3 法, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 各组受试者血清 HE4、CA-125、miR-21 水平比较** 结果见表 1。3 组受试者血清 HE4、CA-125、miR-21 水平比较差异均有统计学意义 (*F* = 329.520、267.532、226.882, *P* < 0.05)。子宫内膜增生组和子宫内膜癌组患者血清 HE4、CA-125、

表 2 血清 HE4、CA-125、miR-21 水平与早期子宫内膜癌临床病理参数的关系  
Tab.2 Relationship between the levels of serum HE4, CA-125, miR-21 and clinicopathological parameters of early endometrial carcinoma ( $\bar{x} \pm s$ )

临床病理参数	<i>n</i>	HE4/( $\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	<i>t</i>	<i>P</i>	CA-125/( $\times 10^3 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ )	<i>t</i>	<i>P</i>	miR-21	<i>t</i>	<i>P</i>
TNM 分期										
I 期	38	73.16 ± 14.35	0.851	0.397	39.23 ± 6.13	1.112	0.271	2.17 ± 0.26	1.333	0.187
II 期	37	76.38 ± 18.23			41.23 ± 9.18			2.37 ± 0.38		
组织学分级										
G1	43	68.25 ± 12.79	8.315	0.000	40.33 ± 7.12	6.210	0.000	1.37 ± 0.25	11.950	0.000
G2 ~ G3	32	95.04 ± 15.06			51.63 ± 8.62			3.02 ± 0.41		
肌层浸润										
≤1/2	47	75.89 ± 13.95	2.839	0.006	39.52 ± 7.34	8.125	0.000	2.57 ± 0.41	4.786	0.000
>1/2	28	86.04 ± 16.59			54.60 ± 8.25			3.08 ± 0.50		

**2.3 血清 HE4、CA-125、miR-21 水平与早期子宫内膜癌相关性的多因素分析** 结果见表 3。以早期子宫内膜癌发生作为因变量,以血清 HE4、CA-125、miR-21 水平作为自变量,多因素 logistic 回归分析显示,早期子宫内膜癌的发生与血清 HE4、CA-125、miR-21 水平密切相关 (*OR* = 1.456、1.662、2.507, *P* = 0.032、0.039、0.015)。

表 3 血清 HE4、CA-125、miR-21 水平与早期子宫内膜癌相关性的多因素分析  
Tab.3 Multivariate analysis of the correlation between the levels of serum HE4, CA-125, miR-21 and early endometrial carcinoma

因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>
HE4	0.257	0.096	2.398	0.032	1.456
CA-125	0.282	0.112	2.789	0.039	1.662
miR-21	0.358	0.034	2.965	0.015	2.507

**2.4 血清 HE4、CA-125、miR-21 检测对早期子宫内膜癌的诊断效能** 血清 HE4、CA-125、miR-21 诊断早期子宫内膜癌的 ROC 曲线见图 1。其中 HE4 诊断早期子宫内膜癌的 ROC 曲线下面积 ( area under curve, AUC ) 为 0.785,最大约登指数为 0.532 8,截断值为 70.45 pmol · L<sup>-1</sup>;CA-125 诊断早

miR-21 水平显著高于健康对照组,差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。子宫内膜癌组患者血清 HE4、CA-125、miR-21 水平显著高于子宫内膜增生组,差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。

表 1 3 组受试者血清 HE4、CA-125、miR-21 水平比较  
Tab.1 Comparison of the levels of serum HE4, CA-125 and miR-21 among the three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	HE4/(pmol · L <sup>-1</sup> )	CA125/( × 10 <sup>3</sup> U · L <sup>-1</sup> )	miR-21
健康对照组	70	43.75 ± 6.82	17.35 ± 2.89	0.79 ± 0.15
子宫内膜增生组	70	54.33 ± 8.16 <sup>a</sup>	29.29 ± 6.32 <sup>a</sup>	0.83 ± 0.23
子宫内膜癌组	75	79.68 ± 10.53 <sup>ab</sup>	45.15 ± 10.31 <sup>ab</sup>	2.76 ± 1.05 <sup>ab</sup>
<i>F</i>		329.520	267.532	226.882
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

注:与健康对照组比较<sup>a</sup>*P* < 0.05;与子宫内膜增生组比较<sup>b</sup>*P* < 0.05。

**2.2 早期子宫内膜癌患者血清 HE4、CA-125、miR-21 水平与子宫内膜癌临床病理参数的关系** 结果见表 2。早期子宫内膜癌患者组织学分级、肌层浸润与血清 HE4、CA-125、miR-21 水平具有相关性 (*P* < 0.05)。

期子宫内膜癌的 AUC 为 0.779,最大约登指数为 0.398 7,截断值为 31.05 × 10<sup>3</sup> U · L<sup>-1</sup>;miR-21 诊断早期子宫内膜癌的 AUC 为 0.823,最大约登指数为 0.601 2,截断值为 1.28。

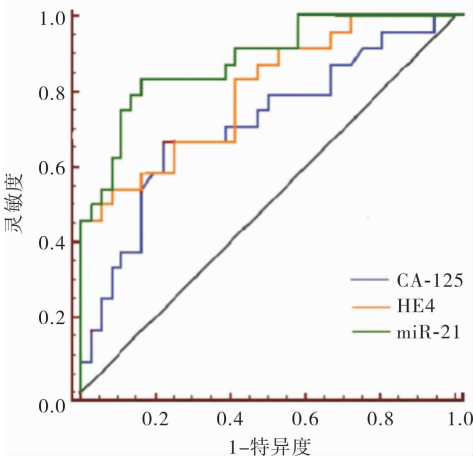


图 1 血清 HE4、CA-125、miR-21 诊断早期子宫内膜癌的 ROC 曲线  
Fig.1 ROC curve of serum HE4, CA-125 and miR-21 in the diagnosis of early endometrial carcinoma

**2.5 宫腔镜、HE4、CA-125、miR-21 单独及联合检测对早期子宫内膜癌的诊断效能** 结果见表 4 和表 5。以  $HE4 > 70.45 \text{ pmol} \cdot L^{-1}$ 、 $CA-125 > 31.05 \times 10^3 \text{ U} \cdot L^{-1}$ 、 $miR-21 > 1.28$  作为阳性判定标准,miR-21、宫腔镜单独诊断早期子宫内膜癌的灵敏度和准确度显著高于血清 HE4 和 CA-125( $P < 0.05$ ),miR-21、宫腔镜单独检测诊断早期子宫内膜癌的特异度与血清 HE4、CA-125 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。宫腔镜 + HE4 + miR-21 联合诊断早期子宫内膜癌的灵敏度显著高于血清 miR-21( $P < 0.05$ ),宫腔镜 + HE4 + miR-21 联合诊断早期子宫内膜癌的准确度和特异度与 miR-21 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。HE4 + CA-125 + miR-21、宫腔镜 + HE4 + CA-125、宫腔镜 + CA-125 + miR-21、宫腔镜 + HE4 + CA-125 + miR-21 及宫腔镜 + HE4 + CA-125 + miR-21 联合诊断早期子宫内膜癌的灵敏度和准确度显著高于 HE4、CA-125( $P < 0.05$ ),HE4 + CA-125 + miR-21、宫腔镜 + HE4 + CA-125、宫腔镜 + CA-125 + miR-21、宫腔镜 + HE4 + miR-21 及宫腔镜 + HE4 + CA-125 + miR-21 联合诊断用于诊断早期子宫内膜

表 5 宫腔镜、HE4、CA-125、miR-21 单独及联合检测对早期子宫内膜癌的诊断结果

Tab. 5 Diagnostic results of hysteroscopy and serum HE4, CA-125 and miR-21 in early endometrial carcinoma

检测指标	n	阳性/例	真阳性/例	假阳性/例	阴性/例	真阴性/例	假阴性/例
宫腔镜	215	70	65	5	145	135	10
HE4	215	45	40	5	170	135	35
CA-125	215	38	30	8	177	132	45
miR-21	215	67	60	7	148	133	15
联合 1	215	76	68	8	139	132	7
联合 2	215	82	73	9	133	131	2

注:联合 1 为血清 HE4 + CA-125 + miR-21;联合 2 为宫腔镜 + 血清 HE4 + CA-125 + miR-21。

3 讨论

近年来,宫腔镜因其能够直观观察宫腔内部、子宫角部、输卵管口及宫颈口的解剖结构,确定病灶位置、边缘状态及血管走向,且可对可疑病变位置进行实时取材活检等优点,已作为子宫内膜癌的常规诊治方法。刘艳林等<sup>[7]</sup>回顾性分析了 300 例子宫内膜癌患者的临床资料,结果显示,宫腔镜诊断子宫内膜癌的灵敏度可达 100.00%,显著高于诊断性刮宫;GKROZOU 等<sup>[8]</sup>研究显示,宫腔镜检查对子宫内膜癌、内膜增生、内膜息肉及黏膜下肌瘤均有较高检出率,其中对子宫内膜癌的诊断灵敏度为 82.60%,特异度为 99.70%。本研究结果显示,宫腔镜检查诊断子宫内膜癌的灵敏度为 86.67%,特异度为 96.43%,期间有 5 例误诊患者经病理检查确诊为重度内膜增生,与上述研究结果基本一致,说明宫腔镜检查在子宫内膜癌早期诊断中具有显著优势。但由于宫腔镜检查对操作者的技术熟练程度要求较高,且操作者需具有

癌的特异度与 HE4、CA-125 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。宫腔镜 + HE4 + CA-125 + miR-21 联合诊断早期子宫内膜癌的灵敏度显著高于宫腔镜检查( $P < 0.05$ )。宫腔镜 + HE4 + CA-125 + miR-21 联合诊断早期子宫内膜癌的准确度和特异度与宫腔镜比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 4 宫腔镜、HE4、CA-125、miR-21 单独及联合检测对早期子宫内膜癌的诊断效能

Tab. 4 Diagnostic efficacy of hysteroscopy and HE4, CA-125, miR-21 in early endometrial carcinoma

检测指标	灵敏度/%	准确度/%	特异度/%
HE4	53.33	81.40	96.43
CA-125	40.00	75.35	94.29
miR-21	80.00 <sup>ab</sup>	89.77 <sup>ab</sup>	95.00
宫腔镜	86.67 <sup>ab</sup>	93.02 <sup>ab</sup>	96.43
HE4 + CA-125 + miR-21	90.67 <sup>ab</sup>	93.02 <sup>ab</sup>	94.29
宫腔镜 + HE4 + CA-125	90.67 <sup>ab</sup>	93.95 <sup>ab</sup>	95.71
宫腔镜 + CA-125 + miR-21	90.67 <sup>ab</sup>	93.49 <sup>ab</sup>	93.57
宫腔镜 + HE4 + miR-21	94.67 <sup>abc</sup>	93.95 <sup>ab</sup>	93.57
宫腔镜 + HE4 + CA-125 + miR-21	97.33 <sup>abcd</sup>	94.88 <sup>abc</sup>	93.57

注:与 HE4 比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 CA-125 比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与 miR-21 比较<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;与宫腔镜比较<sup>d</sup> $P < 0.05$ 。

一定的专业基础,而选择宫腔镜检查的病例也有一些适应证:(1)绝经后出血诊刮时未能刮出内膜组织者;(2)绝经后子宫出血诊刮后诊断为内膜增生过长,内膜炎及内膜息肉等病变患者;(3)子宫异常出血经诊断性刮宫诊断为良性病变,但经保守治疗无效者。

子宫内膜癌的发病较为隐匿,早期缺乏显著临床症状,以往所用诊断方案均无法在高危人群中展开筛查。近年来,随着肿瘤标志物在临床诊断中的推广应用,寻找与子宫内膜癌病理进展相关的血清学指标成为研究重点。HE4 是位于人附睾上皮的酸性糖蛋白,其在女性输卵管及子宫内膜中均有表达,已成为妇科肿瘤常用的生物标志物,有研究显示,HE4 在子宫内膜癌尤其是低级别子宫内膜癌侵袭中具有较高预测价值,与疾病进展阶段密切相关<sup>[5,9]</sup>。CA-125 是目前认为诊断女性生殖系统恶性肿瘤最有效的肿瘤标志物,已用于临床辅助诊断。有研究证实,其在卵巢癌、子宫内膜癌中表达均增多<sup>[10]</sup>。本研究发现,HE4 和 CA-125 在子宫内膜癌

患者的血清中均呈高表达,且与组织分级及肌层浸润有关,在子宫内膜癌发生、发展中发挥重要作用。但与其他研究相似<sup>[11-12]</sup>,本研究同样显示出 CA-125 和 HE4 诊断子宫内膜癌的灵敏度均较低,且二者的诊断灵敏度比较差异无统计学意义,说明单独使用 CA-125 和 HE4 进行诊断均存在较多漏诊。

miR-21 是发现较早的微小 RNA,目前研究发现,其在肺癌、胃癌、肝癌、结肠癌、卵巢癌、宫颈癌等多种实体肿瘤中均出现表达失调,其可能通过与肿瘤抑制因子 P53、PTEN 等结合,下调抑癌基因表达,促进肿瘤细胞恶性增生、浸润<sup>[13-14]</sup>。GAO 等<sup>[15]</sup>研究证实,miR-21 在子宫内膜癌中的表达显著高于正常内膜组织。项锦红等<sup>[16]</sup>研究指出,沉默子宫内膜癌细胞 miR-21 的表达能够下调 Bcl-2 蛋白表达,上调 Bax 蛋白表达,进而抑制细胞增殖。本研究结果显示,子宫内膜癌患者血清 miR-21 表达水平显著高于子宫内膜良性增生组及健康对照组,且与内膜癌组织分级及肌层浸润程度密切相关;ROC 曲线分析结果显示,其诊断早期子宫内膜癌的 AUC 可达 0.823,其中 miR-21 诊断早期子宫内膜癌的灵敏度及准确度显著高于 HE4 和 CA-125,说明其在子宫内膜癌早期诊断中具有更高价值。

另外,本研究结果显示,血清 HE4、CA125、miR-21 水平与宫腔镜联合诊断的效能明显优于单项诊断结果,提示 4 项联合检测有望进一步提高子宫内膜癌的临床诊断水平。但进一步分析显示,血清 HE4 + CA-125 + miR-21、宫腔镜 + HE4 + CA-125、宫腔镜 + CA-125 + miR-21、宫腔镜 + HE4 + miR-21 以及宫腔镜 + HE4 + CA-125 + miR-21 等各种联合诊断的灵敏度、特异度及准确度比较差异均无统计学意义,4 项联合诊断的效能仅稍高于 3 项联合诊断,尤其是宫腔镜 + HE4 + miR-21 的诊断效能与 4 项联合诊断非常接近,考虑临床应用成本以及经济效益,可选择宫腔镜联合 HE4、miR-21 进行诊断,以在保证临床诊断效能的基础上节约成本。

综上所述,血清 HE4、CA125、miR-21 水平均与子宫内膜癌临床病理参数具有密切相关性,可作为临床早期诊断的参考指标,3 项血清学指标与宫腔镜检查联用能够有效提高诊断灵敏度和准确度,最大限度降低漏诊、误诊;而 3 种血清学指标和宫腔镜联合诊断的效能与 2 种血清学指标和宫腔镜联合诊断的效能相似,因此可考虑选择最佳的血清学指标与宫腔镜联合诊断以实现效益最大化。但是由于本研究所选样本量较少,且存在诸多局限性,还有待进一步扩大样本量,从多方面考虑,为子宫内膜癌疾病的早期诊断提供最佳的方案。

参考文献:

[1]

杨曦,马珂,吴成. 子宫内膜癌的流行病学及高危因素[J]. 实用妇产科杂志,2015,31(7):485-488.

[2]

李小毛,杨晓辉,杨越波,等. 宫腔镜辅助分段诊刮术在子宫内膜癌诊断中的价值[J]. 中华妇产科杂志,2015,50(2):120-124.

[3]

艾永航. 宫腔镜在子宫内膜癌诊断中的应用价值[J]. 中华妇幼临床医学杂志:电子版,2015,11(1):69-71. DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2015.01.016.

[4]

朱春霞,孟勇,王秀虹. 血清人附睾分泌蛋白 4、糖类抗原 125 和脂联素在子宫内膜癌淋巴结转移诊断中的价值[J]. 新乡医学院学报,2016,33(5):403-405 + 410.

[5]

CHEN Y,REN Y L,LI N,et al. Serum human epididymis protein 4 vs. carbohydrate antigen 125 and their combination for endometrial cancer diagnosis:a meta-analysis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016,20(10):1974-1985.

[6]

沈铿,彭澎,吴鸣. 国际妇产科联盟妇科肿瘤 2009 年分期的解读[J]. 中华妇产科杂志,2010,45(10):721-724.

[7]

刘艳林. 宫腔镜检查在子宫内膜癌及癌前病变筛查中的应用价值[J]. 临床和实验医学杂志,2015,14(14):1215-1218.

[8]

GKROZOU F,DIMAKOPOULOS G,VREKOSSIS T,et al. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding:a meta-analysis on four major endometrial pathologies[J]. Arch Gynecol Obstet,2015,291(6):1347-1354.

[9]

ABDALLA N,PIÓRKOWSKI R,STANIROWSKI P,et al. Assessment of levels of the tumor markers HE4 and CA125 considering staging,grading and histological types of endometrial cancer[J]. Prz Menopauzalny,2016,15(3):133-137.

[10]

ABBINK K,ZUSTERZEEL P L,GEURTS-MOESPOOT A J,et al. HE4 is superior to CA125 in the detection of recurrent disease in high-risk endometrial cancer patients[J]. Tumour Biol,2018,40(2):1-10.

[11]

BIAN J,SUN X,LI B,et al. Clinical significance of serum HE4, CA125,CA724,and CA19-9 in patients with endometrial cancer[J]. Technol Cancer Res Treat,2017,16(4):435-439.

[12]

陈安霞,滕飞,王颖梅,等. 血清 HE4、CA125 联合检测对 I 期高危子宫内膜癌患者的预测价值[J]. 天津医药,2016,44(6):729-732.

[13]

PERALTA-ZARAGOZA O,DEAS J,MENESES-ACOSTA A,et al. Relevance of mir-21 in regulation of tumor suppressor gene PTEN in human cervical cancer cells[J]. BMC Cancer,2016,16(1):215.

[14]

PARK Y S,LEE J H,JUNG D B,et al. MicroRNA-21 induces loss of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in early gastric tubular adenocarcinoma[J]. Sci Rep,2018,8(1):17717.

[15]

GAO Y,DAI M,LIU H,et al. Diagnostic value of circulating miR-21:an update meta-analysis in various cancers and validation in endometrial cancer[J]. Oncotarget,2016,7(42):68894-68908.

[16]

项锦红,丁秋霞,黄强,等. 沉默 miR-21 对子宫内膜癌顺铂耐药细胞株 Ishikawa/DDP 的影响[J]. 临床与病理杂志,2017,37(5):925-931.

( 本文编辑:李胜利 英文编辑:徐自超)