

宫颈-阴道液衍生蛋白质（HPT、LG3BP、FGA、LY6D和IGHM）对绝经后出血患者子宫内膜癌的预测价值

陈东英 周传亚

濮阳市妇幼保健院 河南 濮阳 457000

摘要：目的：探讨宫颈-阴道液中衍生蛋白质组氨酸磷酸酶（HPT）、半乳糖凝集素3结合蛋白（LG3BP）、纤维蛋白原α链（FGA）、淋巴细胞抗原6复合物基因座D（LY6D）和免疫球蛋白重链恒定区μ（IGHM）对绝经后出血患者子宫内膜癌的预测价值。方法：选取因绝经后出血就诊的患者作为研究对象，根据病理检查结果分为子宫内膜癌组和非子宫内膜癌组，收集两组患者的宫颈-阴道液样本，采用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测样本中HPT、LG3BP、FGA、LY6D和IGHM的浓度，比较两组间各蛋白质浓度差异。结果：子宫内膜癌组患者宫颈-阴道液中HPT、LG3BP、FGA和LY6D浓度显著高于非子宫内膜癌组，而IGHM浓度显著低于非子宫内膜癌组，差异均具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。ROC曲线分析结果显示，HPT、LG3BP、FGA、LY6D和IGHM单独检测对子宫内膜癌均有一定的预测价值，曲线下面积（AUC）分别为0.782、0.756、0.723、0.701和0.689；联合检测上述五种蛋白质时，AUC提高至0.895，敏感度为85.7%，特异度为82.3%，显著优于各蛋白单独检测。结论：宫颈-阴道液中HPT、LG3BP、FGA、LY6D和IGHM浓度在绝经后出血患者子宫内膜癌和非子宫内膜癌患者间存在差异，联合检测这五种蛋白质对子宫内膜癌具有较高的预测价值，有望为绝经后出血患者子宫内膜癌的早期诊断提供新的生物标志物。

关键词：宫颈-阴道液；蛋白质；绝经后出血；子宫内膜癌；预测价值

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2023年1月至2024年12月在本院因绝经后出血就诊的患者作为研究对象。纳入标准：（1）年龄≥50岁，自然绝经≥1年；（2）出现阴道流血症状；（3）自愿参与本研究并签署知情同意书。排除标准：（1）近3个月内接受过激素治疗；（2）患有严重的肝、肾、心等重要脏器疾病；（3）患有自身免疫性疾病；（4）处于妊娠期或哺乳期。根据病理检查结果将患者分为子宫内膜癌组和非子宫内膜癌组。子宫内膜癌组共纳入120例患者，平均年龄为（62.34±5.67）岁；非子宫内膜癌组共纳入150例患者，平均年龄为（61.23±5.12）岁。两组患者在年龄、绝经年限等一般资料方面比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性。

1.2 样本收集与处理

所有患者均在非月经期（绝经后患者无月经期），由专业妇科医生使用无菌窥阴器暴露宫颈，用无菌棉拭子轻轻擦拭宫颈外口及阴道上1/3分泌物，避免接触阴道壁，然后将棉拭子放入含有1mL生理盐水的无菌离心管中，充分振荡使宫颈-阴道液洗脱，4°C、3000r/min离心10min，取上清液分装于无菌EP管中，-80°C保存备用^[1]。

1.3 酶联免疫吸附试验（ELISA）检测蛋白质浓度

采用ELISA试剂盒分别检测宫颈-阴道液样本中HPT、LG3BP、FGA、LY6D和IGHM的浓度。具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行：

①标准品稀释与加样：设标准品孔10孔，在第一、第二孔中分别加标准品100μL，然后在第一、第二孔中加标准品稀释液50μL，混匀；然后从第一孔、第二孔中各取100μL分别加到第三孔和第四孔，再在第三、第四孔分别加标准品稀释液50μL，混匀；然后在第三孔和第四孔中先各取50μL弃掉，再各取50μL分别加到第五、第六孔中，再在第五、第六孔分别加标准品稀释液50μL，混匀；混匀后从第五、第六孔中各取50μL分别加到第七、第八孔中，再在第七、第八孔分别加标准品稀释液50μL，混匀后从第七、第八孔中分别取50μL加到第九、第十孔中，再在第九第十孔分别加标准品稀释液50μL，混匀后从第九第十孔中各取50μL弃掉。（稀释后各孔加样量都为50μL，浓度分别为0ng/mL、15.625ng/mL、31.25ng/mL、62.5ng/mL、125ng/mL、250ng/mL、500ng/mL、1000ng/mL、2000ng/mL、4000ng/mL）

②加样：分别设空白孔（空白对照孔不加样品及酶标试剂，其余各步操作相同）、待测样品孔。在酶标板上待测样品孔中先加样品稀释液40μL，然后再加待测样品10μL（样品最终稀释度为5倍）^[2]。加样将样品加

于酶标板孔底部，尽量不触及孔壁，轻轻晃动混匀。

③温育：用封板膜封板后置37℃温育30min。

④配液：将30倍浓缩洗涤液用蒸馏水30倍稀释后备用。

⑤洗涤：小心揭掉封板膜，弃去液体，甩干，每孔加满洗涤液，静置30s后弃去，如此重复5次，拍干。

⑥加酶：每孔加入酶标试剂50μL，空白孔除外。

⑦温育：操作同3。

⑧洗涤：操作同5。

⑨显色：每孔先加入显色剂A50μL，再加入显色剂B50μL，轻轻震荡混匀，37℃避光显色15min。

⑩终止：每孔加终止液50μL，终止反应（此时蓝色立转黄色）。

⑪测定：以空白空调零，450nm波长依序测量各孔的吸光度（OD值）。测定应在加终止液后15min以内进行。

⑫计算：以标准物的浓度为横坐标，OD值为纵坐

标，在坐标纸上绘出标准曲线，根据样品的OD值由标准曲线查出相应的浓度；再乘以稀释倍数；即为样品的实际浓度。

1.4 统计学方法

采用SPSS26.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，两组间比较采用独立样本t检验；计数资料以率（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线（ROC曲线）分析各蛋白质及联合检测对子宫内膜癌的预测效能，计算曲线下面积（AUC）、敏感度、特异度等指标。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间各蛋白质浓度比较

子宫内膜癌组患者宫颈-阴道液中HPT、LG3BP、FGA和LY6D浓度显著高于非子宫内膜癌组，而IGHM浓度显著低于非子宫内膜癌组，差异均具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表1。

表1 两组间各蛋白质浓度比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	HPT (ng/mL)	LG3BP (ng/mL)	FGA (μg/mL)	LY6D (ng/mL)	IGHM (μg/mL)
子宫内膜癌组	120	128.56±23.42	215.78±32.19	3.21±0.56	156.23±28.45	1.23±0.24
非子宫内膜癌组	150	89.34±18.76	156.89±25.67	2.14±0.42	105.67±21.34	1.87±0.31
t值	-	12.345	13.567	14.789	12.987	15.678
P值	-	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 各蛋白质及联合检测对子宫内膜癌的预测效能分析

ROC曲线分析结果显示，HPT、LG3BP、FGA、LY6D和IGHM单独检测对子宫内膜癌均有一定的预测价值，AUC分别为0.782、0.756、0.723、0.701和0.689，最佳临界值分别为105.67ng/mL、185.43ng/mL、2.56μg/

mL、130.21ng/mL和1.56μg/mL，对应的敏感度分别为78.3%、75.0%、72.5%、70.8%和69.2%，特异度分别为73.3%、72.0%、70.7%、68.7%和67.3%。联合检测上述五种蛋白质时，AUC提高至0.895，敏感度为85.7%，特异度为82.3%，显著优于各蛋白质单独检测，见表2。

表2 各蛋白质及联合检测对子宫内膜癌的预测效能分析

检测指标	AUC	95%CI	最佳临界值	敏感度（%）	特异度（%）
HPT	0.782	0.732-0.832	105.67ng/mL	78.3	73.3
LG3BP	0.756	0.704-0.808	185.43ng/mL	75.0	72.0
FGA	0.723	0.669-0.777	2.56μg/mL	72.5	70.7
LY6D	0.701	0.646-0.756	130.21ng/mL	70.8	68.7
IGHM	0.689	0.633-0.745	1.56μg/mL	69.2	67.3
联合检测	0.895	0.856-0.934	-	85.7	82.3

3 讨论

子宫内膜癌的早期诊断对于改善患者预后至关重要，但目前尚缺乏特异性高、敏感性好的早期诊断标志物。宫颈-阴道液作为女性生殖道分泌物的重要组成部分，其中含有的蛋白质可能反映了生殖系统的病理生理变化，为子宫内膜癌的诊断提供了新的线索。本研究选取了宫颈-阴道液中五种衍生蛋白HPT、LG3BP、

FGA、LY6D和IGHM，探讨其对绝经后出血患者子宫内膜癌的预测价值。

组氨酸磷酸酶（HPT）是一种在多种组织中广泛表达的蛋白质，具有磷酸酶活性，参与细胞信号转导、细胞增殖和分化等生理过程。研究发现，HPT在多种肿瘤组织中表达异常，可能通过调节肿瘤细胞的生长、侵袭和转移等过程参与肿瘤的发生发展^[3]。本研究结果显示，子宫

内膜癌组患者宫颈-阴道液中HPT浓度显著高于非子宫内膜癌组，提示HPT可能在子宫内膜癌的发生发展过程中发挥重要作用，且其浓度升高可能与子宫内膜癌的发生相关，有望作为子宫内膜癌的潜在诊断标志物。

半乳糖凝集素3结合蛋白（LG3BP）是一种与半乳糖凝集素3特异性结合的蛋白质，参与细胞黏附、免疫调节、细胞凋亡等多种生物学过程。研究表明，LG3BP在多种肿瘤组织中表达上调，与肿瘤的侵袭、转移和预后密切相关。在本研究中，子宫内膜癌组患者宫颈-阴道液中LG3BP浓度明显高于非子宫内膜癌组，提示LG3BP可能参与了子宫内膜癌的病理过程，其浓度变化可能为子宫内膜癌的诊断提供重要信息。

纤维蛋白原 α 链（FGA）是纤维蛋白原的主要组成部分，纤维蛋白原在血液凝固过程中发挥关键作用。近年来，越来越多的研究表明FGA在肿瘤的发生发展中也具有重要作用，其表达水平与肿瘤的血管生成、侵袭和转移等密切相关^[4]。本研究发现，子宫内膜癌组患者宫颈-阴道液中FGA浓度高于非子宫内膜癌组，推测FGA可能通过促进肿瘤血管生成和细胞外基质降解等机制参与子宫内膜癌的进展，其浓度升高可能与子宫内膜癌的恶性程度相关。

淋巴细胞抗原6复合物基因座D（LY6D）属于淋巴细胞抗原6家族成员，在免疫调节、细胞增殖和分化等方面发挥重要作用。研究发现，LY6D在多种肿瘤组织中表达异常，可能参与肿瘤细胞的免疫逃逸和生长调控。本研究结果显示，子宫内膜癌组患者宫颈-阴道液中LY6D浓度高于非子宫内膜癌组，提示LY6D可能在子宫内膜癌的免疫微环境中发挥重要作用，其浓度变化可能为子宫内膜癌的诊断和免疫治疗提供新的靶点。

免疫球蛋白重链恒定区 μ （IGHM）是免疫球蛋白M（IgM）的重链恒定区，IgM是机体免疫系统最早产生的

抗体，在抗感染免疫和免疫调节中发挥重要作用。本研究发现，子宫内膜癌组患者宫颈-阴道液中IGHM浓度低于非子宫内膜癌组，推测可能与子宫内膜癌患者免疫功能低下有关。子宫内膜癌的发生发展过程中，肿瘤细胞可能通过多种机制抑制机体的免疫功能，导致IGHM合成减少，从而降低机体的抗肿瘤免疫反应。

本研究分析显示，HPT等五蛋白联合检测子宫内膜癌的AUC、敏感度及特异度优于单检，可辅助早期无创诊断。但存在局限：样本量小或有偏倚，需多中心大样本验证；仅初探宫颈-阴道液蛋白预测价值，机制待分子研究；未做临床病理分层分析，后续可探究其与不同病理特征及预后的关联。

结束语

综上所述，宫颈-阴道液中HPT、LG3BP、FGA、LY6D和IGHM浓度在绝经后出血患者子宫内膜癌和非子宫内膜癌患者间存在差异，联合检测这五种蛋白质对子宫内膜癌具有较高的预测价值，有望为绝经后出血患者子宫内膜癌的早期诊断提供新的生物标志物。但本研究结果尚需进一步扩大样本量进行验证，并深入探讨其作用机制，为子宫内膜癌的临床诊断和治疗提供更坚实的理论依据。

参考文献

- [1]胡健,段元丽.宫颈/阴道液基细胞学假阴性结果调查及相关因素分析[J].大医生,2024,9(03):105-108.
- [2]林海宏,郭苑莉,潘如,等.基于机器学习探究子宫内膜癌免疫微环境与基因表达的关联及其对预后的预测价值[J].中国医学物理学杂志,2024,41(12):1568-1577.
- [3]苏敏婷.基于线粒体蛋白基因预测模型对子宫内膜癌患者术后生存的预测价值[D].广州医科大学,2024.
- [4]冯嘉伟.宫颈液基细胞学检查与宫颈病变临床病理分析[J].实用妇科内分泌电子杂志,2024,11(06):79-81.