

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.16.034

超声造影联合血清 HE4、CA125、TK1、TAP 对子宫内膜恶性病变的诊断价值研究 *

英 华 王庆红 吴桂花 吴 群 赵颖辉

(济南市人民医院超声科 山东 济南 271100)

摘要 目的:探讨超声造影联合血清人附睾分泌蛋白 4(HE4)、糖类抗原 125(CA125)、胸苷激酶 1(TK1)、肿瘤异常蛋白(TAP)对子宫内膜恶性病变的诊断价值。**方法:**选择 2019 年 1 月至 2022 年 1 月于济南市人民医院超声科行超声造影检查的 95 例子宫内膜病变患者。检测其血清 HE4、CA125、TK1、TAP 水平,通过超声造影检查获得造影参数开始增强时间、达峰时间、峰值强度、梯度、TIC 曲线下面积(TIC-AUC)。受试者工作特征(ROC)曲线分析超声造影参数联合血清 HE4、CA125、TK1、TAP 诊断子宫内膜恶性病变的价值。**结果:**根据病理结果将患者分为恶性组(37 例)和良性组(58 例),恶性组峰值强度、TIC-AUC、血清 HE4、CA125、TK1、TAP 水平高于良性组($P<0.05$),恶性组开始增强时间、达峰时间、梯度与良性组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。峰值强度、TIC-AUC、HE4、CA125、TK1、TAP 单独诊断子宫内膜恶性病变的曲线下面积为 0.767、0.676、0.656、0.691、0.713、0.721,联合诊断子宫内膜恶性病变的曲线下面积为 0.896,高于单独指标诊断。**结论:**超声造影参数峰值强度、TIC-AUC 联合血清 HE4、CA125、TK1、TAP 诊断子宫内膜恶性病变具有较高的价值。

关键词:子宫内膜恶性病变;超声造影;HE4;CA125;TK1;TAP;诊断价值

中图分类号:R737.33 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)16-3173-05

Study on the Diagnostic Value of Contrast Enhanced Ultrasound Combined with Serum HE4, CA125, TK1 and TAP in Endometrial Malignant Lesions*

YING Hua, WANG Qing-hong, WU Gui-hua, WU Qun, ZHAO Ying-hui

(Department of Ultrasonography, Jinan People's Hospital, Shandong, Ji'nan, 271100, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the diagnostic value of contrast enhanced ultrasound combined with serum human epididymal secreted protein 4 (HE4), carbohydrate antigen 125 (CA125), thymidine kinase 1 (TK1) and tumor abnormal protein (TAP) in endometrial malignant lesions. **Methods:** From January 2019 to January 2022, 95 patients with endometrial lesions who underwent contrast enhanced ultrasound examination in the Ultrasound Department of the Jinan People's Hospital were selected. The levels of serum HE4, CA125, TK1 and TAP were detected. The starting enhancement time, peak time, peak intensity, gradient and area under the TIC curve (TIC-AUC) of the contrast parameters were obtained through contrast enhanced ultrasound examination. The value of contrast enhanced ultrasound parameters combined with serum HE4, CA125, TK1, TAP in diagnosis endometrial malignant lesions was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** According to the pathological results, the patients were divided into malignant group (37 cases) and benign group (58 cases). The peak intensity, TIC-AUC, the levels of serum HE4, CA125, TK1 and TAP in the malignant group were higher than those in the benign group ($P<0.05$), there were no significant differences in the beginning enhancement time, peak time and gradient between malignant group and benign group ($P>0.05$). The area under curve for differential diagnosis of endometrial malignant lesions with peak intensity, TIC-AUC, HE4, CA125, TK1 and TAP was 0.767, 0.676, 0.656, 0.691, 0.713 and 0.721, and the area under curve for diagnosis of endometrial malignant lesions with combined peak intensity, TIC-AUC, HE4, CA125, TK1 and TAP was 0.896, which was higher than that of differential diagnosis with single index. **Conclusion:** The combination of peak intensity of contrast enhanced ultrasound parameters, TIC-AUC and serum HE4, CA125, TK1, TAP has high value in diagnosis benign and malignant endometrial lesions.

Key words: Endometrial malignant lesions; Contrast enhanced ultrasound; HE4; CA125; TK1; TAP; Diagnostic value

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)16-3173-05

前言

子宫内膜病变是导致子宫异常出血或不孕的主要原因之一,主要包括子宫内膜增生、子宫内膜息肉、粘膜下肌瘤及恶性

* 基金项目:山东省教育厅科技创新项目(J08LG20)

作者简介:英华(1972-),女,本科,副主任医师,研究方向:超声影像疾病诊断,E-mail: yinghua88779@163.com

(收稿日期:2023-01-28 接受日期:2023-02-22)

的子宫内膜癌等^[1]。子宫内膜癌是女性生殖道第二大恶性肿瘤之一,早期子宫内膜癌病灶可通过手术切除,但中期子宫内膜癌患者往往丧失最佳手术时机,生存率低^[2]。因此,准确诊断诊断子宫内膜病变恶性有助于妇科医生拟定治疗方案,改善子宫内膜癌患者预后^[3]。经阴道超声是诊断子宫内膜病变常用的检查方法,但是常规二维超声诊断特异性较低。超声造影可多平面获取和存储感兴趣区域血流灌注情况,持续、实时观察局灶病变的增强模式,更客观、量化地评价病灶的病理性质^[45]。人附睾分泌蛋白 4(HE4)是一种糖蛋白,在子宫内膜癌患者血清中过表达,且与子宫内膜癌分期、肌层侵犯和淋巴结转移有关,是子宫内膜癌诊断和预后生物标志物^[6,7],糖类抗原 125(CA125)最初用于卵巢癌筛查^[8],随着临床试验的开展,CA125 也被用作子宫内膜癌诊断以及淋巴结转移的标志物^[9]。胸苷激酶 1(TK1)是一种与癌细胞增殖相关的肿瘤标志物,在乳腺癌、子宫内膜癌中均增高,且与肿瘤进展有关^[10,11]。肿瘤异常蛋白(TAP)是一组由肿瘤细胞代谢过程中分泌的异常糖链糖蛋白的总称,在食管癌、子宫内膜癌等多种肿瘤中 TAP 呈高表达,并具有诊断和预后预测价值^[12,13]。本研究拟分析超声造影联合血清 HE4、CA125、TK1、TAP 诊断子宫内膜病变性质的价值,以期临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2019 年 1 月至 2022 年 1 月于济南市人民医院超声科行超声造影检查的 95 例子宫内膜病变患者,年龄 44~63 岁,平均(55.02±5.09)岁,绝经 62 例。纳入标准:①均通过活检或手术获得子宫内膜病理标本;②年龄 18 周岁以上;③书面知情同意。排除标准:①合并心脑血管病史、对造影剂过敏史;②合并宫颈癌、卵巢癌等其它部位恶性生殖道肿瘤或乳腺癌、肺癌、胃肠道肿瘤。本研究获得济南市人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 超声造影检查 ACUSON Sequoia™512 彩超系统(德国西门子公司)进行 Cadence™对比脉冲测序(CPS)和自动对比定量,EC-10C5 经阴道探头(频率 6~10 MHz),对比剂 SonoVue(意大利布拉科公司,微泡浓度 1~5×10⁸ mL,微泡平均直径为

2.5 μm)。检查前排空膀胱,仰卧位,先采用二维灰阶超声扫描确定病灶位置,选择病变最大直径或血流最丰富平面,选择对比脉冲序列成像条件,经静脉注射 SonoVue 2.4 mL,随后立即注射 5 mL 生理盐水。启动增强扫描模式,成像数据存储在内置硬盘中。内置自动对比定量软件自动检查图像并分析时间强度曲线(TIC),获得以下参数:开始增强时间、达峰时间、峰值强度、梯度[(峰值强度-基线强度)/强度上升时间]、TIC 曲线下面积(TIC-AUC)。

1.2.2 血清 HE4、CA125、TK1、TAP 检测 清晨采集外周静脉血 3 mL 注入干燥试管,经离心(德国 Eppendorf 公司生产的 Centrifuge 5418 R 低温高速离心机,相对离心力 1 001×g,离心时间 5 min)处理后 -80℃保存。德国罗氏 cobas e 411 化学发光全自动免疫分析仪应用化学发光结合斑点杂交技术检测血清 TK1 水平,试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司。化学发光法检测血清 HE4、CA125 水平,HE4 试剂盒购自上海金畔生物科技有限公司,CA125 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。另外 2 mL 血标本注入真空管,加入凝聚剂形成特定圆形斑点,采用 TAP 图像分析仪以及 TAP 试剂盒(浙江瑞生医疗科技有限公司)测量凝聚物面积即 TAP 水平。

1.3 统计学分析

SPSS 25.0 进行数据分析,连续性变量符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 Student-t 检验。受试者工作特征(ROC)曲线分析超声造影参数联合血清 HE4、CA125、TK1、TAP 诊断子宫内膜恶性病变的价值。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 恶性组和良性组超声造影图像特征

活检或手术病理学结果显示:95 例子宫内膜病变患者中 37 例为恶性(恶性组),58 例良性(良性组)。良性组:子宫内膜增生 23 例,子宫内膜息肉 33 例,粘膜下肌瘤 2 例;恶性组:子宫内膜样癌 35 例,未分化癌 2 例。良性子宫内膜病变超声造影图像特征为结节或非均匀性晚增强、低增强,病灶整体无外溢,边界清楚。恶性组超声造影图像特征为早期快速、整体均匀性或非均匀性高增强,增强时间早于肌壁,晚期为等增强或低增强,消退时间早于肌壁,边界不清楚,见图 1。

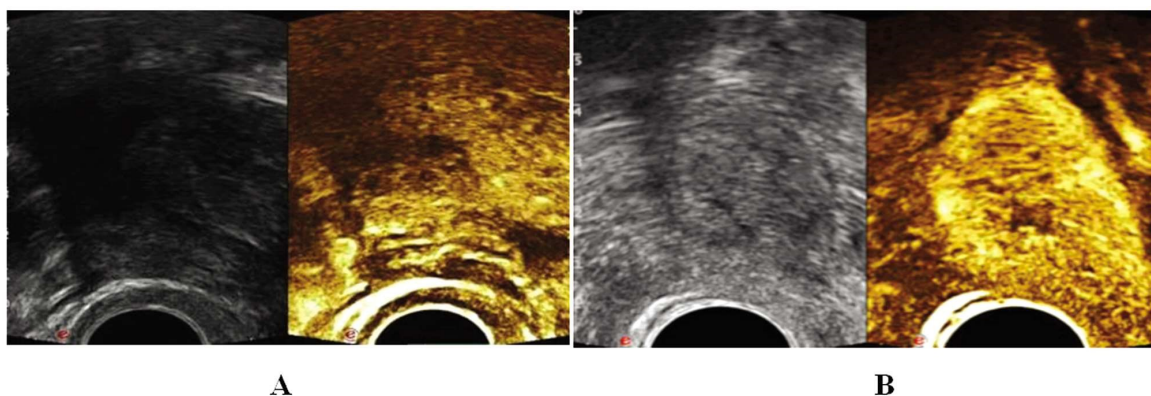


图 1 子宫内膜病变的超声造影图

Fig.1 Contrast enhanced ultrasound of endometrial lesions

Note: Figure A shows benign endometrial lesions, Figure B shows malignant endometrial lesions.

2.2 恶性组和良性组超声造影参数比较

强时间、达峰时间、梯度与良性组比较差异无统计学意义($P>$ 恶性组峰值强度、TIC-AUC 高于良性组($P<0.05$),开始增 0.05),见表 1。表 1 恶性组和良性组超声造影参数比较($\bar{x}\pm s$)Table 1 Comparison of contrast enhanced ultrasound parameters between malignant group and benign group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Beginning enhancement time(s)	Peak time(s)	Peak intensity(dB)	Gradient	TIC-AUC
Malignant group	37	19.02± 3.26	8.52± 1.32	25.12± 6.35	1.42± 0.32	1 835.26± 306.22
Benign group	58	18.35± 2.98	9.35± 2.35	10.32± 2.56	1.38± 0.33	415.32± 69.53
t		1.030	1.958	15.878	0.583	34.060
P		0.306	0.053	0.000	0.561	0.000

2.3 恶性组和良性组血清 HE4、CA125、TK1、TAP 水平比较

0.05),见表 2。

恶性组血清 HE4、CA125、TK1、TAP 水平高于良性组($P<$ 表 2 恶性组和良性组血清 HE4、CA125、TK1、TAP 水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of the levels of serum HE4, CA125, TK1 and TAP between malignant group and benign group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	HE4(pmol/L)	CA125(U/mL)	TK1(pmol/L)	TAP(μm^2)
Malignant group	37	127.35± 20.19	45.35± 6.09	3.95± 1.12	173.65± 39.15
Benign group	58	51.32± 12.69	8.12± 2.11	1.72± 0.36	140.32± 25.08
t		22.563	42.809	14.100	5.063
P		0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 超声造影联合血清 HE4、CA125、TK1、TAP 诊断子宫内膜恶性病变的价值

0.713、0.721,联合峰值强度、TIC-AUC、HE4、CA125、TK1、TAP 诊断子宫内膜恶性病变的曲线下面积为 0.896,高于单独指标诊断,见表 3 和图 2。

峰值强度、TIC-AUC、HE4、CA125、TK1、TAP 诊断子宫内膜恶性病变的曲线下面积为 0.767、0.676、0.656、0.691、

表 3 超声造影联合血清 HE4、CA125、TK1、TAP 诊断子宫内膜恶性病变的价值

Table 3 Value of contrast enhanced ultrasound combined with serum HE4, CA125, TK1 and TAP in differential diagnosis of endometrial malignant lesions

Factors	Area under curve(95%CI)	Critical value	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden index
Peak intensity	0.767(0.669~0.847)	19.35 dB	72.97	75.86	0.4883
TIC-AUC	0.676(0.572~0.769)	1523.65	67.57	72.41	0.3998
HE4	0.656(0.552~0.751)	70.35 pmol/L	70.27	74.14	0.4441
CA125	0.691(0.588~0.782)	15.35 U/mL	64.86	77.59	0.4245
TK1	0.713(0.612~0.802)	2.51 pmol/L	67.57	72.41	0.3998
TAP	0.721(0.620~0.808)	160.52 μm^2	70.27	77.59	0.4786
Unite	0.896(0.816~0.949)	-	86.49	91.38	0.7787

3 讨论

子宫内膜癌是女性常见的恶性肿瘤,影像学检查子宫内膜癌的方法包括超声、磁共振、CT、宫腔镜等,磁共振、CT 成像清晰,但磁共振操作繁琐,价格昂贵,CT 存在辐射性,宫腔镜诊断性刮宫可以直视宫腔内的情况,但是属于有创操作,超声能无创观察宫腔内情况,判断子宫内膜是否存在异常增厚和异常回声团,但是常规超声无法评估子宫内膜病变病灶内血流灌注情

况,诊断子宫内膜病变性质的价值有限^[15]。超声造影通过静脉注射超声造影剂进入静脉,造影剂微泡会被限制在血管内,因此可实现组织和病变内的可视化,并与真实血流灌注一致,持续、实时观察病灶内增强模式,有助于判断病变的性质^[16,17]。本研究发现子宫内膜恶性病变超声造影特征为早期高增强,晚期增强或低增强,造影剂增强和消退时间早于肌壁,与良性组低增强有明显不同。进一步分析恶性组峰值强度、TIC-AUC 高于良性组,峰值强度、TIC-AUC 诊断子宫内膜恶性病变曲线下

积分别为 0.767、0.676,说明峰值强度和 TIC-AUC 可定量分析子宫内膜病变性质。子宫内膜恶性病变时大量新生血管形成,血流呈快速,低阻力^[18,19],因此峰值强度增加,TIC-AUC 增大。

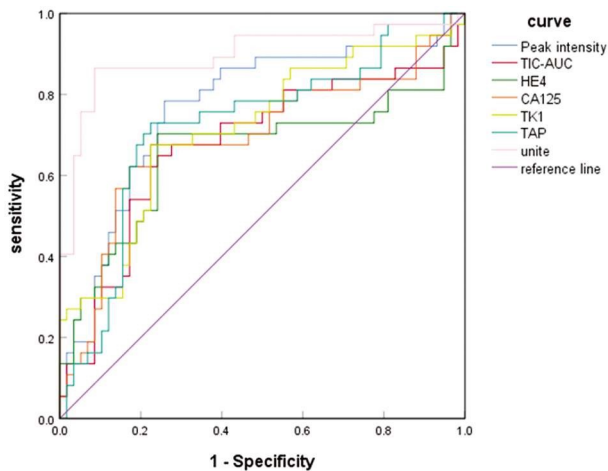


图1 超声造影联合血清 HE4、CA125、TK1、TAP 诊断子宫内膜恶性病变的 ROC 图

Fig.1 ROC diagram of contrast enhanced ultrasound combined with serum HE4, CA125, TK1, TAP in differential diagnosis of endometrial malignant lesions

HE4 是一种癌基因,主要在卵巢、乳腺上皮、附睾和输精管上皮等生殖系统细胞中表达,研究表明血清 HE4 水平升高与子宫内膜癌发生有关,HE4 可作为早期子宫内膜癌诊断以及评估预后和生存^[20,21]。本研究发现子宫内膜恶性病变患者血清 HE4 水平显著增高,分析原因为 HE4 可激活酪氨酸激酶/转录激活因子-3 信号通路促使癌细胞恶性增殖,并诱导上皮间质转化,增加癌细胞侵袭性,进而导致癌症恶性进展^[22]。HE4 诊断子宫内膜恶性病变的曲线下面积达 0.656,可见 HE4 可用于子宫内膜恶性病变的诊断,但是单独 HE4 诊断子宫内膜恶性病变的价值有限。CA125 是黏液蛋白 MUC16 的重复肽表位,在癌细胞信号、转移、免疫反应调节中发挥重要作用,可促进癌细胞增殖,抑制抗癌免疫反应,促使肿瘤恶性进展,CA125 也被用于诊断绝经前和绝经后妇女盆腔肿块良恶性^[23],血清 CA125 也可预测子宫内膜样型子宫内膜癌淋巴结转移^[24]。本研究结果显示血清 CA125 水平增高可能与子宫内膜恶性病变有关,分析可能的原因为间皮素是一种糖基磷脂酰肌醇连接蛋白,在细胞存活、迁移、侵袭和肿瘤进展中发挥重要作用,CA125 通过间皮素结合和相互作用激活基质蛋白酶 7,促使细胞癌变、存活,侵袭和迁移^[25]。ROC 分析结果显示 CA125 具有一定的诊断子宫内膜病变性质的效能,但是单独诊断存在灵敏度和特异度偏低的弊端。TK1 可催化胸苷生成 1-磷酸胸苷酸,促进与细胞分裂相关的脱氧核糖核酸(DNA)构件的重组,与肿瘤血管生成、癌细胞增殖、分化、侵袭转移过程密切相关,被认为是细胞增殖异常标志物^[26]。研究显示 TK1 在子宫内膜癌中表达上调,与病理分期呈正相关^[27]。本研究结果表明 TK1 在子宫内膜恶性病变中也增高,TK1 可通过细胞周期转录因子 E2F1-TK1-P21 信号通路,下调 P21 介导的 S 期阻滞促使细胞增殖,增强癌细胞增殖活性^[28],ROC 曲线结果显示血清 TK1 有一定诊断子宫内膜

病变性质的作用。TAP 是一种由癌细胞糖基化产生的肿瘤标志物,当细胞恶变时,细胞膜表面聚糖结构发生变化,N-链聚糖分支增加,产生 TAP 也随之增多,血清 TAP 水平可间接反映体内癌细胞数量,被认为是乳腺癌、胰腺癌、子宫内膜癌等多种恶性肿瘤诊断的标志物^[29,30]。本研究发现子宫内膜恶性病变患者血清 TAP 水平显著增高,子宫内膜恶性病变的肿瘤负荷增加,肿瘤细胞持续产生合成 TAP,导致血清 TAP 水平增高。血清 TAP 诊断子宫内膜病变性质的曲线下面积为 0.721,说明 TAP 可作为子宫内膜恶性病变诊断的辅助标志物之一。

ROC 分析结果显示联合超声造影参数峰值强度、TIC-AUC 和血清 HE4、CA125、TK1、TAP 诊断子宫内膜恶性病变的曲线下面积为 0.896,高于单独指标诊断,表明联合超声造影和血清肿瘤标志物可提高对子宫内膜病变的诊断效能,对临床诊治提供更可靠的参考。

综上所述,子宫内膜恶性病变患者超声造影参数峰值强度、TIC-AUC 和血清 HE4、CA125、TK1、TAP 水平显著增高,联合峰值强度、TIC-AUC 和 HE4、CA125、TK1、TAP 在子宫内膜病变性质诊断方面具有较高价值。本研究局限性在于研究例数偏少,可能存在选择偏倚,仍需开展多中心、大样本临床研究加以证实。

参考文献(References)

- [1] Zhang Y, Wang Z, Zhang J, et al. Deep learning model for classifying endometrial lesions[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 10
- [2] 郝明蓉,张竹. 子宫内膜癌流行病学及发病因素 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011, 27(11): 808-811
- [3] Li Y, Lin CY, Qi YF, et al. Non-invasive Differentiation of Endometrial Adenocarcinoma from Benign Lesions in the Uterus by Utilization of Amide Proton Transfer-Weighted MRI[J]. Mol Imaging Biol, 2021, 23(3): 446-455
- [4] Xu J, Qiao L, Xiong K, et al. Diagnostic Value of Quantitative Analysis by Contrast-Enhanced Ultrasound of Endometrial Lesions [J]. J Ultrasound Med, 2021, 40(6): 1131-1136
- [5] 车德红,周显礼,韦虹,等. 超声造影对子宫内膜病变良恶性诊断诊断价值的研究 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13 (34): 6696-6699, 6780
- [6] Behrouzi R, Barr CE, Crosbie EJ. HE4 as a Biomarker for Endometrial Cancer[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(19): 4764
- [7] Mais V, Fais ML, Peiretti M, et al. HE4 Tissue Expression as A Putative Prognostic Marker in Low-Risk/Low-Grade Endometrioid Endometrial Cancer: A Review [J]. Curr Oncol, 2022, 29 (11): 8540-8555
- [8] Zhang M, Cheng S, Jin Y, et al. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1875(2): 188503
- [9] Ünsal M, Kimyon Comert G, Karalok A, et al. The preoperative serum CA125 can predict the lymph node metastasis in endometrioid-type endometrial cancer[J]. Ginekol Pol, 2018, 89(11): 599-606
- [10] McCartney A, Malorni L. Thymidine kinase-1 as a biomarker in breast cancer: estimating prognosis and early recognition of treatment resistance[J]. Biomark Med, 2020, 14(7): 495-498
- [11] 徐萍萍,肖梅,陈赛英. 子宫内膜癌患者血清 TK1 检测的临床意义

- [J].现代肿瘤医学, 2014, 22(2): 402-404
- [12] 吴永梅, 张霖雯, 蔡琰. 肿瘤异常蛋白(TAP)检测在 Barrett 食管及食管腺癌临床诊断中的意义 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2015, 20(2): 83-84, 178
- [13] Ma A, Fan D, Yan F. A study of the application of TAP combined with transvaginal ultrasound in the diagnosis of early-stage endometrial cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(4): 5186-5190
- [14] Dessources K, Miller KM, Kertowidjojo E, et al. ESR1 hotspot mutations in endometrial stromal sarcoma with high-grade transformation and endocrine treatment [J]. *Mod Pathol*, 2022, 35(7): 972-978
- [15] 周克松. 超声在诊断子宫内膜癌的现状 & 展望[J]. 医学综述, 2014, 20(7): 1209-1211
- [16] 李向红, 刘慧, 向红. 超声造影对子宫内膜病变良恶性的诊断价值 [J]. 中国超声医学杂志, 2014, 30(11): 1017-1019
- [17] 徐嘉, 譚朗, 汪洋, 等. 超声造影对子宫内膜病变的诊断价值 [J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2018, 14(5): 535-541
- [18] 王立淑, 于腾飞, 徐云, 等. 超声造影在子宫内膜恶性病变诊断中的价值 [J]. 中华超声影像学杂志, 2022, 31(3): 226-230
- [19] Su Q, Sun Z, Lü G. Contrast enhanced ultrasound in diagnosis of endometrial carcinoma and endometrial hyperplasia[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2018, 64(11): 88-91
- [20] Degez M, Caillon H, Chauviré-Drouard A, et al. Endometrial cancer: A systematic review of HE4, REM and REM-B [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 515: 27-36
- [21] Mais V, Fais ML, Peiretti M, et al. HE4 Tissue Expression as A Putative Prognostic Marker in Low-Risk/Low-Grade Endometrioid Endometrial Cancer: A Review [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29 (11): 8540-8555
- [22] Wang A, Jin C, Tian X, et al. Knockdown of HE4 suppresses aggressive cell growth and malignant progression of ovarian cancer by inhibiting the JAK/STAT3 pathway [J]. *Biol Open*, 2019, 8(9): bio043570
- [23] Fawzy A, Mohamed MR, Ali MA, et al. Tissue CA125 and HE4 Gene Expression Levels Offer Superior Accuracy in Discriminating Benign from Malignant Pelvic Masses [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(1): 323-333
- [24] Ünsal M, Kimyon Comert G, Karalok A, et al. The preoperative serum CA125 can predict the lymph node metastasis in endometrioid-type endometrial cancer[J]. *Ginekol Pol*, 2018, 89(11): 599-606
- [25] Kim BW, Jeon YE, Cho H, et al. Pre-treatment diagnosis of endometrial cancer through a combination of CA125 and multiplication of neutrophil and monocyte[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2012, 38(1): 48-56
- [26] Jagarlamudi KK, Shaw M. Thymidine kinase 1 as a tumor biomarker: technical advances offer new potential to an old biomarker [J]. *Biomark Med*, 2018, 12(9): 1035-1048
- [27] 姜家利, 赵保成. 子宫内膜癌患者血清检测 VEGF 与 TK1 的临床应用 [J]. 中国实用医刊, 2013, 40(15): 80-81
- [28] Zhu X, Shi C, Peng Y, et al. Thymidine kinase 1 silencing retards proliferative activity of pancreatic cancer cell via E2F1-TK1-P21 axis [J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(3): e12428
- [29] Li LX, Zhang B, Gong RZ. Insights into the role of tumor abnormal protein in early diagnosis of cancer: A prospective cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(11): e19382
- [30] 周新玲, 王敏, 荆信勇. 子宫内膜细胞学联合血清 TAP 检测对子宫内膜癌初筛价值 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(12): 827-830

(上接第 3190 页)

- [24] 王晓霞. 经会阴盆底超声参数对压力性尿失禁的诊断价值及与患者盆底肌力、尿动力学的相关性分析 [J]. 中国性科学, 2022, 31(8): 78-81
- [25] Ozbek E, Dursun M, Otuncemur A, et al Stress urinary incontinence in premenopausal and postmenopausal women: evaluation of serum estradiol levels and bone mineral density [J]. *Minerva Ginecol*, 2014, 66(3): 293-298
- [26] Ruffolo AF, Braga A, Torella M, et al. Vaginal Laser Therapy for Female Stress Urinary Incontinence: New Solutions for a Well-Known Issue-A Concise Review [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(4): 512
- [27] Kumar A, Banerjee A, Singh D, et al. Estradiol: A Steroid with Multiple Facets [J]. *Horm Metab Res*, 2018, 50(5): 359-374
- [28] Bodner-Adler B, Bodner K, Kimberger O, et al. Role of serum steroid hormones in women with stress urinary incontinence: a case-control study [J]. *BJU Int*, 2017, 120(3): 416-421
- [29] Augoulea A, Sioutis D, Rizos D, et al. Stress urinary incontinence and endogenous sex steroids in postmenopausal women [J]. *Neurourol Urodyn*, 2017, 36(1): 121-125
- [30] Zhuo Z, Ye Z, Zhang J, et al. Correlation between three-dimensional transperineal ultrasound and pelvic floor electromyography in women with stress urinary incontinence [J]. *Ginekol Pol*, 2023, 94(1): 25-32
- [31] Adamiak-Godlewska A, Tarkowski R, Winkler I, et al. Stress urinary incontinent women, the influence of age and hormonal status on estrogen receptor alpha and beta gene expression and protein immunoexpression in paraurethral tissues [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2018, 69(1): 53-59