

· 综述 ·

子宫内膜癌早期检测方法研究现状

王梦媛, 朱昱哲, 张颖, 陈丽宏, 李玟

西安医学院附属 陕西省人民医院妇产病院妇科, 陕西 西安 710000

摘要: 子宫内膜癌(EC)是女性常见的妇科恶性肿瘤之一,近年来发病率和死亡率不断上升,且趋于年轻化。早期诊断 EC 可改善患者的远期预后,目前对于 EC 的早期检测还没有达成共识。本文对早期包括子宫内膜组织活检、子宫内膜取样器、宫腔镜、宫腔灌洗液等子宫腔内检测方法,以及影像学、外周血的相关指标、DNA 甲基化等子宫腔外检测方法的优劣势进行综述。

关键词: 子宫内膜癌; 子宫内膜组织活检; 宫腔镜; 窄带成像技术; DNA 甲基化

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2024)05-0797-05

Research status of early detection methods for endometrial carcinoma

WANG Mengyuan, ZHU Yuzhe, ZHANG Ying, CHEN Lihong, LI Bin

Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecology Hospital, Shaanxi Provincial People's Hospital,
Xi'an Medical College, Xi'an, Shaanxi 710000, China

Corresponding author: CHEN Lihong, E-mail: lihongchen29@163.com

Abstract: Endometrial carcinoma (EC) is one of the most common gynecological malignancies in women. In recent years, the incidence and mortality rates of EC have been steadily increasing, and the trend is towards a younger age at onset. Early diagnosis of EC can improve long-term prognosis for patients, but consensus on early detection methods for EC has not yet been reached. This article reviews the advantages and disadvantages of early intrauterine detection methods such as endometrial tissue biopsy, endometrial uterine sampling devices, hysteroscopy, and uterine lavage fluid, as well as early extrauterine detection methods such as imaging, peripheral blood related indicators, and DNA methylation.

Keywords: Endometrial carcinoma; Endometrial tissue biopsy; Hysteroscopy; Narrow band imaging; DNA methylation

Fund program: Key Research and Development Plan of Shaanxi Province (2022ZDLSF02-06); Natural Science Basic Research Program of Shaanxi Province (2023-JC-YB-655)

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是女性中第六大最常见的恶性疾病,也是我国女性生殖系统的第二大常见癌症,每年有 417 367 例新发病例和 97 370 例死亡病例^[1-2]。EC 临床表现多无特异性,患者无法早期识别,进而发展到癌症中晚期,晚期 EC 患者的 5 年生存率只有 14%^[3]。更重要的是,由于后续治疗主要取决于疾病的发展阶段,早期诊断 EC 可以避免扩大手术范围或辅助治疗,从而降低治疗成本、发病率和死亡率。本文就目前国内外关于 EC 的早期检测及诊断的研究进展综述如下。

1 子宫腔内检测方法

1.1 子宫内膜活检及细胞学分析

1.1.1 诊断性刮宫 收集足够的子宫内膜组织进行组织病理学的分析是检测 EC 的方法之一,也是我国目前常用的检测

方法,虽然更易于操作,但它是在盲视下的有创性操作,对于两侧宫角、形态不规则处等部位比较容易漏诊,而且诊断性刮宫手术引起的疼痛和不适感、麻醉副作用、感染和穿孔等并发症限制了它的使用^[4]。

1.1.2 子宫内膜取样器 目前使用最多的取样器是 Pipelle 取样器、SAP-1 装置、Tao 刷和 LI 刷。(1) Pipelle 取样器: Pipelle 子宫内膜取样器常应用于异常子宫出血或绝经后出血的女性,该取样器操作简便,灵敏度高,已广泛应用于检测 EC^[4];(2) SAP-1 装置:在 1 514 名高危 EC 患者的研究中,其检测 EC 及前体的总体准确性为 92.4%,敏感性为 73.0%,特异性为 95.8%,阳性预测值为 75.0%和阴性预测值为 95.3%,但目前为止还没有足够的临床实验支持 SAP-1 装置的可行性^[5];(3) TAO 刷:最近的一项研究在诊断 EC 癌前病变和恶性肿瘤时其子宫内膜细胞学检查的结果示,敏感性为 98%,特异性

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.05.030

基金项目: 陕西省重点研发计划(2022ZDLSF02-06); 陕西省自然科学基金计划(2023-JC-YB-655)

通信作者: 陈丽宏, E-mail: lihongchen29@163.com

出版日期: 2024-05-20

为92%^[6],提示TAO刷具有较高的诊断准确性,可作为筛查和诊断的工具;(4)LI刷:是一种一次性子宫内膜取样器,筛查EC和癌前病变的敏感性为92.73%,特异性为98.15%^[5,7]。而且对具有宫内节育器的患者进行子宫内膜活检时,在不影响节育器位置的情况下,检测的准确性和特异性分别是95.35%和87.76%^[8],显示LI刷对有宫内节育器的女性的子宫内膜病变筛查是可行的。

1.2 宫腔镜

1.2.1 宫腔镜评分系统 近年来,为了帮助更好的鉴别良性子宫内膜增生、非典型增生和癌变,有学者提出了宫腔镜评分系统,评分参数包括子宫内膜广泛且不规则增厚、腺口扩张、多发性子宫内膜息肉、息肉外形不规则、子宫内膜颜色不规则、子宫内膜赘生物破碎、异型血管及脑回样和树杈样生长,这对临床医生的判断提供了很大帮助,尤其是缺乏经验的年轻医生^[9]。为了验证此评分系统,一项对95例异常子宫出血的围绝经期和绝经后妇女进行前瞻性研究结果显示,使用宫腔镜评分系统在预测EC时,当评分<7分时考虑为正常子宫内膜,7~16分考虑为子宫内膜增生性疾病,评分>16分则EC可能性极大^[10]。

1.2.2 腔镜下病灶染色 (1)染色内镜:染色内镜在食管癌、胃癌等消化道疾病的诊断及监测中的应用已从试验阶段到达临床应用阶段,且已形成相对成熟的检查策略。一项评价并比较染色宫腔镜下子宫内膜活检与常规子宫内膜活检的组织病理学特征的研究显示,染色宫腔镜检查能够发现常规宫腔镜未发现的子宫内膜病变,比盲检子宫内膜检查发现更多的子宫内膜病变病例^[11]。(2)窄带成像技术(narrow band imaging, NBI):NBI是一种新型内镜成像技术,通过观察特定波长或颜色的光传输,来增强特定的黏膜特征,用于增强黏膜血管网和表面纹微血管的可视化。NBI已应用于消化内镜、膀胱镜、支气管镜的诊治中,可提高对病变的定性诊断和检测^[12]。一项系统回顾显示,妇科宫腔镜检查中,虽然常规白光成像(WL)有高度敏感性和特异性来诊断子宫内膜疾病,但目前的国内外的研究清楚地表明,在专家和有经验的外科医生的应用下,NBI系统比WL能够提高诊断子宫内膜病变的准确性^[13]。(3)光动力学光动力诊断(photodynamic diagnosis, PDD):PDD是使用光敏剂-5-氨基乙酰丙酸(5ALA),5ALA在体内被吸收,在血红素合成途径中代谢,转化为原卟啉IX在肿瘤中积累,在约400 nm的蓝色激发光照射下发出约650 nm的红色荧光,比在白光下更容易识别病灶,因此,PDD可以利用这种红色荧光来检测肿瘤。Matoba等^[14]首次评估了5ALA-PDD引导下宫腔镜切除对不典型子宫内膜增生(AEH)和EC诊断的敏感性和特异性,在5ALA-PDD引导下宫腔镜切除的诊断敏感性高,且有助于减少病变遗漏。(4)共聚焦显微内镜:基于探针的共聚焦激光显微内镜(confocal laser endomicroscopy, CLE)采用柔性共聚焦微型探针,可直接进入荧光素钠染色的组织,高倍内镜下观察病变,根据肿瘤细胞的异型性进行识别,快速诊断^[15]。在临床实践中,CLE是目前唯一一种可以在细胞水平观察组织的内镜,

分辨率为微米级,该技术已被美国胃肠内镜学会验证,在中国也已被验证用于胃肠内镜的检查中。用于细胞水平病变实时诊断的共聚焦显微内镜是一项技术创新,可以在细胞水平上对子宫内膜病变进行早期和准确诊断。Wen等^[16]纳入了32例因不同疾病行子宫切除术的患者应用CLE观察子宫内膜动态图像并记录,以组织病理学为金标准,CLE在EC及癌前病变患者的诊断符合率为96.9%,在EC患者的诊断符合率为100%,诊断准确率较高。

1.3 宫腔灌洗液 宫腔灌洗液主要由子宫内膜的血清渗出物组成,其中包括子宫内膜代谢物,可反映子宫的内部环境。Maritschnegg的团队首次提出,灌洗宫腔可以对脱落的EC细胞从每个灌洗样本中获得的DNA使用大规模的测序检查是否存在体细胞突变,当检测到一个或多个突变时,灌洗样本被归类为阳性^[17]。尽管样本量较小,只有5例患者,但最后,所有来自IA期EC患者的子宫灌洗标本均存在突变。2022年的一项回顾性队列研究中,再次对收集的子宫内膜灌洗样本进行大规模的测序,分析了非典型增生患者的突变,表明通过子宫内膜灌洗标本的大规模测序进行突变检测是可行的^[18]。

总之,对于宫腔内的检测方法来说,首先,子宫内膜取样器组织学联合细胞学检测准确性高,标本取材满意,且具有操作简便、患者易于接受的优点,组织学联合细胞学检查是一种较理想的EC的检测方法。其次,宫腔镜作为一种微创、准确的内窥镜技术,可以对宫腔进行满意的评估,并进行子宫内膜组织病理学分析,为判断病变的良恶性提供信息,并且宫腔镜评分系统、宫腔镜下病灶染色的发展使其在临床上有广阔的应用前景,尽管存在一些不可避免的并发症,可能会发生血管迷走神经性反应、子宫穿孔、水中中毒等,但术前准备充分、规范操作过程可有助于预防这些事件的发生。最后,虽然宫腔灌洗液对EC诊断的敏感性较高,但宫腔灌洗会给患者带来明显的不适,安全灌洗宫腔也需要专业设备和人员。因此,限制了其临床的应用。

2 子宫腔外检测方法

2.1 影像学检查

2.1.1 超声 超声显像尤其是经阴道超声显像(transvaginal ultrasound, TVS)可以检测到子宫内膜的异常,包括子宫内膜异常增厚和异常影像学特征(宫腔积液、可疑息肉、肌瘤或其他异常影像特征)^[19]。有研究显示,如果TVS显示子宫内膜回声≤4 mm,EC的发生率降至1%以下,TVS可用于EC的初步评估^[20]。但在绝经前和围绝经期妇女中,由于生理性性激素改变,单纯测定内膜的厚度也有一定的局限性。此外,I型EC可能与子宫内膜的增厚和不典型增生有关,但II型EC(非雌激素依赖型,预后较差)往往与子宫内膜的增生无关。且有研究发现,25%~34%的II型EC患者子宫内膜回声较薄或不明显,这意味着TVS在II型EC中的应用受到限制。因此,当发生持续性或反复性子宫出血时,无论子宫内膜厚度如何,都需要进一步评估子宫内膜的情况。

2.1.2 磁共振成像(MRI) MRI具有软组织显示效果好、扫

描方位多、血流成像清晰、层面外干扰小等优势,可精准对细微病灶探查,为 EC 诊断提供依据。MRI 技术的引入,如弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)和动态对比增强成像(dynamic contrast-enhanced imaging, DCE),可以分别反映肿瘤组织和正常组织之间细胞和血管的差异,已广泛应用于妇科恶性肿瘤的临床诊断。中南大学湘雅医院最新的一项研究,纳入了 37 名确诊为 EC 的患者,分析了 EC 扫描中小场 MRI ZOOMit-DWI 序列和常规单发回声平面成像(SS-EPI) DWI 序列的图像质量,结果显示在 EC 的 MRI DWI 检查中, ZOOMit-DWI 可以有效减少图像的几何变形和伪影,这更有利于 EC 的临床诊断和治疗^[21]。有研究表明,对术前 EC 的评估,经阴道超声检查有限, MRI 检查更为准确^[22]。

虽然影像学检查有无创伤、无辐射、可重复性较高及易操作等特点,属首选的检测技术,但其特异性相对较差,会导致后续侵入性检查和活检的增加,造成患者心理和经济负担;由于影像学专家的不同,检查结果可能会有主观性。

2.2 外周血的相关指标

2.2.1 血清学标志物 由于血清学标志物的浓度低,准确度不理想,尚无早期检测 EC 的血清生物标志物。只有人附睾蛋白 4(human epididymis secretory protein 4, HE4)对 EC 的诊断有一定的参考价值^[23]。所以,部分研究人员将注意力转向血液中循环肿瘤成分的基因信息,包括循环肿瘤细胞、血浆细胞游离 DNA(cfDNA)、循环肿瘤 DNA(ctDNA)和循环肿瘤 miRNAs。有研究对良性妇科疾病和 EC 患者的 cfDNA 密度进行评估,发现 EC 中 cfDNA 水平高于良性^[24]。根据 Łukasiewicz 等^[25]的研究,使用 RNA 测序和 DNA 测序,肿瘤诱导血小板(TEPs)和 ctDNA 都可以区分健康对照、良性妇科疾病和 EC。在 2018 年 ASCO 年会上,有研究报道 ctDNA 诊断 EC 患者的敏感性低于 10%,但特异性高达 95%^[26]。2022 年的最新研究发现,高甲基化 ctDNA ZSCAN12 和/或催产素具有较高的诊断特异性/敏感性(>97%, AUC=0.99)^[27]。

2.2.2 miRNA miRNA 是一类内源性短链非编码 RNA 分子,在细胞中广泛表达,参与肿瘤细胞增殖、分化和凋亡等多种过程^[28]。循环 miRNAs 和外泌体 miRNAs 已被证实不同类型癌症诊断中,并可成为疾病的生物标志物。各种生物标志物,如 miR-99a/miR-199b miR-9/miR-1228/miR-92a^[29]、hsa-miR-200c-3p^[30]和 miR-222/miR-223/miR-186/miR-204^[31],已被发现具有成为早期检测 EC 生物标志物的可能。Gao 等^[32]分析了 21 项关于循环 miRNA 对 EC 诊断准确性的研究,荟萃分析表明,循环 miRNA 作为检测 EC 的新型非侵入性生物标志物具有巨大的潜力。但在肿瘤早期,并不是所有的肿瘤基因突变都能从血液中检测出,仅通过血液循环肿瘤成分基因测序诊断 EC 的技术尚未成熟。需要进一步的大规模和多中心的研究,以提高诊断的准确性。

2.2.3 血象参数 炎症的血液学标志物在确定多种肿瘤的分期及预后方面有着潜在的作用,包括软组织肉瘤、结直肠癌、乳腺癌等,因为癌症相关的炎症微环境可以在血液中反映为可测量的参数^[33]。据报道,其基本变化为中性粒细胞增多、

血小板增多和淋巴细胞减少^[34]。EC 通常是由于雌激素不平衡引起的,在不同程度增生的背景下发展。正如在许多其他恶性肿瘤中一样,炎症细胞及其变化已经在癌前病变和 EC 中获得研究^[35]。2015 年,由 Karateke 等^[36]对 194 名异常子宫出血患者分组进行比较显示,血液样本中的血小板平均容积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)和血小板比容(PCT)值与子宫内膜病理学的严重程度相关,在 EC 中值最高。最近的一项研究, Aysun 等^[37]纳入 427 例患者进行分析,研究结果也支持炎症对正常子宫内膜向恶性的转化有着影响,同时血小板增多可能在 EC 中具有预测作用。

目前,血液标本是诊断早期癌症的公认来源。但迄今为止,单独的血清标志物来诊断早期 EC 尚不敏感,需要多个血清标志物的联合诊断,仅通过血液循环肿瘤成分基因测序诊断 EC 的技术尚未成熟。虽然循环 miRNA 等生物标志物有成为早期 EC 检测的无创生物标志物的巨大潜力,但在肿瘤早期,并不是所有的肿瘤基因突变都能从血液中检测出。在癌症的进展过程中,炎症细胞及其在肿瘤微环境中的介质被认为发挥着重要作用,但目前关于血象相关参数作为诊断 EC 的临床研究较少,未来还需要大量的临床研究来证实。

2.3 DNA 甲基化 近年来,甲基化肿瘤标志物由于其样本来源广泛,检测方法简便稳定,具有敏感性、可逆性和动态性等优点,成为检测早期恶性肿瘤的新视角。研究表明,EC 细胞的生长、增殖、凋亡及调节基因都涉及异常甲基化,且不仅发生在早期阶段,也发生在癌前阶段^[38]。Fiegl 等^[39]首次提取卫生棉条中的细胞进行 DNA 甲基化分析,并成功地从其他非恶性疾病中鉴别出 EC(敏感性为 100%,特异性为 97.2%)。Multinu 等^[40]同样从卫生棉条中收集肿瘤细胞进行 DNA 甲基化分析,发现 EC 患者中有 9 个基因高甲基化。国内的一项研究发现,与正常子宫内膜组织相比,PCDHGB7 在 EC 中显著超甲基化^[41];2022 年的最新研究描述了 WID-qE 测试,这是一种评估 GYPC 和 ZSCAN12 基因区域 DNA 甲基化的三标记测试,在有症状患者的宫颈涂片、自采集标本和阴道拭子标本中,检测 EC 的敏感性分别为 97.2%(95% CI: 0.902 ~ 0.997)、90.1%(95% CI: 0.836 ~ 0.946)和 100%(95% CI: 0.631 ~ 1.000)^[42]。然而,采样前不规范的操作程序可能会使部分肿瘤细胞进入下生殖道,并且现有的研究是基于确诊 EC 的女性,还需要对未确诊的女性进行更大规模的前瞻性队列研究。

3 结语

EC 的发病率和死亡率在全球范围内呈上升趋势,早期诊断对患者的预后至关重要,但目前尚无准确有效的检测方法。所以,可以联合应用两种或两种以上的辅助检查手段,以此来获得不同方法间的优势互补,多种方法的独立阳性结果也可以提高敏感度,而合并的阳性结果则可以提高特异性,实现 EC 的早期诊断率和准确率的提高。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020;

- GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clinicians, 2021, 71(1): 7-33.
- [3] Gentry-Maharaj A, Karpinskyj C. Current and future approaches to screening for endometrial cancer[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2020, 65: 79-97.
- [4] Terzic MM, Aimagambetova G, Terzic S, et al. Current role of Pipelle endometrial sampling in early diagnosis of endometrial cancer[J]. Transl Cancer Res TCR, 2020, 9(12): 7716-7724.
- [5] Han L, Du JA, Zhao LB, et al. An efficacious endometrial sampler for screening endometrial cancer[J]. Front Oncol, 2019, 9: 67.
- [6] Raffone A, Raimondo D, Raspollini A, et al. Accuracy of cytological examination of Tao brush endometrial sampling in diagnosing endometrial premalignancy and malignancy[J]. Int J Gynecol Obstet, 2022, 159(3): 615-621.
- [7] Wang Q, Wang Q, Zhao LB, et al. Endometrial cytology as a method to improve the accuracy of diagnosis of endometrial cancer: case report and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2019, 9: 256.
- [8] Han L, Ma SJ, Zhao LB, et al. Clinical evaluation of Li brush endometrial samplers for diagnosing endometrial lesions in women with intrauterine devices[J]. Front Med, 2020, 7: 598689.
- [9] Ianieri MM, Staniscia T, Pontrelli G, et al. A new hysteroscopic risk scoring system for diagnosing endometrial hyperplasia and adenocarcinoma[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2016, 23(5): 712-718.
- [10] Harika B, Subbaiah M, Maurya DK. Diagnostic accuracy of hysteroscopic scoring system in predicting endometrial malignancy and atypical endometrial hyperplasia[J]. J Midlife Health, 2021, 12(3): 206-210.
- [11] Gupta T, Singh S, Verma AK. Role of chromohysteroscopy in evaluation of endometrial pathology using methylene blue dye[J]. J Obstet Gynecol Ind, 2019, 69(4): 363-368.
- [12] Abdullah B, Rasid NSA, Lazim NM, et al. Ni endoscopic classification for Storz Professional Image Enhancement System (SPIES) endoscopy in the detection of upper aerodigestive tract (UADT) tumours[J]. Sci Rep, 2020, 10: 6941.
- [13] Peitsidis P, Vrachnis N, Sifakis S, et al. Improving tissue characterization, differentiation and diagnosis in gynecology with the narrow band imaging technique: a systematic review[J]. Exp Ther Med, 2021, 23: 36.
- [14] Matoba Y, Banno K, Kisu I, et al. Hysteroscopic photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid: a high-sensitivity diagnostic method for uterine endometrial malignant diseases[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2020, 27(5): 1087-1094.
- [15] 杨雪芳,刘哲晰,王璞.共聚焦内窥镜显微成像技术及其应用[J].中国激光,2022,49(19):219-233.
- Yang XF, Liu ZX, Wang P. Confocal endoscopic microscopy and its applications[J]. Chin J Lasers, 2022, 49(19): 219-233.
- [16] Wen J, Yang X, Ye GY, et al. Preliminary study of confocal laser endomicroscopy for *in vitro* specimens of the endometrium[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 1094.
- [17] Maritschnegg E, Wang YX, Pecha N, et al. Lavage of the uterine cavity for molecular detection of Müllerian duct carcinomas: a proof-of-concept study[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(36): 4293-4300.
- [18] Weng C, Wu K, Wang CJ, et al. Massively parallel sequencing of endometrial lavage specimens for the detection of cancer-associated mutations in atypical and non-atypical endometrial hyperplasia[J]. Front Med (Lausanne), 2022.
- [19] Aggarwal A, Hatti A, Tirumuru SS, et al. Management of asymptomatic postmenopausal women referred to outpatient hysteroscopy service with incidental finding of thickened endometrium: a UK district general hospital experience[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2021, 28(10): 1725-1729.
- [20] Wong M, Thanatsis N, Amin T, et al. Ultrasound diagnosis of endometrial cancer by subjective pattern recognition in women with postmenopausal bleeding: prospective inter-rater agreement and reliability study[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2021, 57(3): 471-477.
- [21] 汤世雄,符淳,陈红亮,等.ZOOMit-DWI序列和常规DWI序列在子宫内膜癌中的对比[J].中南大学学报(医学版),2023,48(1):76-83.
- Tang S, Fu C, Chen H, et al. Comparison of ZOOMit-DWI sequence and conventional DWI sequence in endometrial cancer[J]. J Central South Univ (Med Sci), 2023, 48(1): 76-83.
- [22] 安兰芬,金志珊,华腾,等.经阴道超声与磁共振诊断子宫内膜癌的价值研究[J].中华全科医学,2022,20(7):1091-1093,1105.
- An LF, Jin ZS, Hua T, et al. Value of transvaginal ultrasound and magnetic resonance in the diagnosis of endometrial cancer[J]. Chin J Gen Pract, 2022, 20(7): 1091-1093, 1105.
- [23] Bignotti E, Ragnoli M, Zanotti L, et al. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients[J]. Br J Cancer, 2011, 104(9): 1418-1425.
- [24] Tanaka H, Tsuda H, Nishimura S, et al. Role of circulating free Alu DNA in endometrial cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2012, 22(1): 82-86.
- [25] Łukasiewicz M, Pastuszek K, Łapińska-Szumczyk S, et al. Diagnostic accuracy of liquid biopsy in endometrial cancer[J]. Cancers, 2021, 13(22): 5731.
- [26] Fiala C, Diamandis EP. Utility of circulating tumor DNA in cancer diagnostics with emphasis on early detection[J]. BMC Med, 2018, 16(1): 166.
- [27] Beinse G, Borghese B, Métairie M, et al. Highly specific droplet-digital PCR detection of universally methylated circulating tumor DNA in endometrial carcinoma[J]. Clin Chem, 2022, 68(6): 782-793.
- [28] Valihrach L, Androvic P, Kubista M. Circulating miRNA analysis for cancer diagnostics and therapy[J]. Mol Aspects Med, 2020, 72: 100825.
- [29] Torres A, Torres K, Pesci A, et al. Diagnostic and prognostic significance of miRNA signatures in tissues and plasma of endometrioid endometrial carcinoma patients[J]. Int J Cancer, 2013, 132(7): 1633-1645.

- [30] Srivastava A, Moxley K, Ruskin R, et al. A non-invasive liquid biopsy screening of urine-derived exosomes for miRNAs as biomarkers in endometrial cancer patients[J]. AAPS J, 2018, 20(5): 82.
- [31] Jia WH, Wu YZ, Zhang Q, et al. Identification of four serum microRNAs from a genome-wide serum microRNA expression profile as potential non-invasive biomarkers for endometrioid endometrial cancer[J]. Oncol Lett, 2013, 6(1): 261-267.
- [32] Gao J, Fan YZ, Gao SS, et al. Circulating microRNAs as potential biomarkers for the diagnosis of endometrial cancer: a meta-analysis [J]. Reprod Sci, 2023, 30(2): 464-472.
- [33] Yeon KJ, Jung JE, Myung KJ, et al. Dynamic changes of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio predicts breast cancer prognosis [J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 1206.
- [34] Song H, Jeong MJ, Cha JM, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and monocyte-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in non-endometrioid endometrial cancer[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(16): 3712-3717.
- [35] Acmaz G, Aksoy H, Unal D, et al. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios associated with endometrial precancerous and cancerous lesions in patients with abnormal uterine bleeding? [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(4): 1689-1692.
- [36] Karateke A, Kaplanoglu M, Baloglu A. Relations of platelet indices with endometrial hyperplasia and endometrial cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(12): 4905-4908.
- [37] Aysun F, Aysegul E, Cengiz M, et al. Predictive value of hemogram parameters in malignant transformation of the endometrium in patients with different risk factors [J]. PLoS One, 2023, 18(1): e0279224.
- [38] Inoue F, Sone K, Toyohara Y, et al. Targeting epigenetic regulators for endometrial cancer therapy: its molecular biology and potential clinical applications[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2305.
- [39] Fiegl H, Gattlinger C, Widschwendter A, et al. Methylated DNA collected by tampons: a new tool to detect endometrial cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomark Prev, 2004, 13(5): 882-888.
- [40] Multinu F, Chen J, Madison JD, et al. Analysis of DNA methylation in endometrial biopsies to predict risk of endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2020, 156(3): 682-688.
- [41] Yuan JJ, Mao ZR, Lu Q, et al. Hypermethylated PCDHGB7 as a biomarker for early detection of endometrial cancer in endometrial brush samples and cervical scrapings[J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 774215.
- [42] Herzog C, Marín F, Jones A, et al. A simple cervicovaginal epigenetic test for screening and rapid triage of women with suspected endometrial cancer: validation in several cohort and case/control sets [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(33): 3828-3838.

收稿日期:2023-08-03 修回日期:2023-09-26 编辑:王宇

(上接第796页)

- [23] Gao Y, Wang F, Zhou W, et al. Research progress in the pathogenic mechanisms and imaging of severe frostbite [J]. Eur J Radiol, 2021, 137: 109605.
- [24] Ronchi B, Peña GA, Carla A. Bone scintigraphy outperformed anatomic images in frostbite injuries: a case report [J]. Eur J Hybrid Imaging, 2022, 6(1): 25.
- [25] Sjoström B, Weatherley-White R C, Paton BC. Experimental studies in cold injury[J]. JSurgRes, 1964, 4(1): 12-16.
- [26] Kuan EC, Hamamoto AA, Sun V, et al. *In vivo* laser cartilage reshaping with carbon dioxide spray cooling in a rabbit ear model: a pilot study [J]. Lasers Surg Med, 2014, 46(10): 791-795.
- [27] 孙同柱,付小兵,陈伟,等.一种小型猪全层皮肤缺损创面模型的制备与应用[J].中华实验外科杂志,2008,19(5):466-467.
- Sun TZ, Fu XB, Chen W, et al. Establishment and application of wound model of full-thickness skin defect in minipigs[J]. Chin J Experi Surg, 2008, 19(5): 466-467.
- [28] Öner Ç, Irmak F, Eken G, et al. The effect of stromal vascular fraction in an experimental frostbite injury model[J]. Burns, 2023, 49(1): 149-161.
- [29] Meyer W, Schwarz R, Neurand K. The skin of domestic mammals as a model for the human skin, with special reference to the domestic pig[J]. CurrProblDermatol, 1978, 7: 39-52.
- [30] Shumacker HBJR, Radigan LR, Haskell Ziperman H, et al. Studies in experimental frostbite[J]. Angiology, 1951, 2(2): 100-107.
- [31] 张斌,黄富国,杨志明,等.大鼠胫前肌深度冻伤模型建立[J].中国临床康复,2006,10(16):82-85.
- Zhang B, Huang FG, Yang ZM, et al. Model establishment of severely cryodamaged tibialis anterior muscles in rats[J]. Chin J Clin-Rehabil, 2006, 10(16): 82-85.
- [32] Liskutin T, Batey J, Li RJ, et al. Increased heat shock protein expression decreases inflammation in skeletal muscle during and after frostbite injury [J]. Curr Mol Med, 2021, 20(9): 733-740.
- [33] Jellestad PL, Holm MO. Frostbite treated with hyperbaric oxygen [J]. Ugeskr Laeger, 2023, 185(15): V09220522.
- [34] Turner BL, van Dongen TTFCF, Berendsen RR, et al. Frostbite: a treatment guideline for prehospital treatment in a military environment [J]. BMJ Mil Health, 2023; e002380.
- [35] Gauthier J, Morris-Janzen D, Poole A. Iloprost for the treatment of frostbite: a scoping review [J]. Int J Circumpolar Health, 2023, 82(1): 2189552.

收稿日期:2023-08-11 修回日期:2023-10-31 编辑:石嘉莹