

参 考 文 献

[1] Mota A, Colás E, Garcíasanz P, et al. Genetic analysis of uterine aspirates improves the diagnostic value and captures the intra-tumor heterogeneity of endometrial cancers[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(1):134-145.

[2] 李小毛, 叶辉霞, 叶敏娟, 等. 广东省部分医院 10081 例子宫颈癌流行趋势分析[J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(3):367-370.

[3] 樊璠, 封冰, 韩思奇. miR-199a 在消化系统肿瘤中的相关研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(1):81-83.

[4] Hao M, Zhao WH, Zhang LL, et al. Low folate levels are associated with methylation-mediated transcriptional repression of miR-203 and miR-375 during cervical carcinogenesis[J]. *Oncology Letters*, 2016, 11(6):3863-3869.

[5] Sahu A, Patra PK, Yadav MK, et al. Identification and characterization of ErbB4 kinase inhibitors for effective breast cancer therapy [J]. *Journal of Receptor & Signal Transduction Research*, 2017, 37(5):470-480.

[6] 杨春兰, 申娟娟, 鞠少卿, 等. 荧光定量 PCR 检测宫颈癌患者血清中 miR-203 表达水平及意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(24):3552-3553.

[7] 孙艳花, 潘悦, 杨雅洁, 等. 雄激素受体和胚胎干细胞相关转录因子 4 在人表皮生长因子受体 2 过表达型乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. *肿瘤研究与临床*, 2017, 29(6):382-385, 393.

[8] Kim JY, Jung HH, Do IG, et al. Prognostic value of ERBB4 expression in patients with triple negative breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1):138.

[9] Mao L, Zhang Y, Mo W, et al. BANF1 is downregulated by IRF1-regulated microRNA-203 in cervical cancer[J]. *Plos One*, 2015, 10(2):e0117035.

[10] Zhang K, Dai L, Zhang B, et al. miR-203 is a direct transcriptional target of E2F1 and causes G1 arrest in esophageal cancer cells[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2015, 230(4):903-910.

[11] 谭永辉, 吕品, 聂威丹, 等. 肝内胆管癌中 ErbB4 的表达及临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(2):180-184.

(收稿日期:2019-03-15)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.009

· 妇科与生殖医学 ·

HPV、CA125、CA153、CA199 联合检测对宫颈癌的诊断价值

印海娟 胡金璉 张林光 张荣业 董涛[△]

秦皇岛市第一医院体检中心, 河北 秦皇岛 066100

【摘要】 目的 探讨人乳头状瘤病毒(HPV)、癌抗原 125(CA125)、CA153、CA199 联合检测用于诊断宫颈癌的价值。方法 选取 2014 年 2 月至 2018 年 2 月秦皇岛市第一医院诊治的 50 例经手术病理诊断确诊为宫颈癌的患者作为研究对象。采用分层整群抽样回顾性分析的方法, 抽取本院经病理诊断确诊为宫颈癌患者为宫颈癌组, 宫颈良性肿瘤患者为良性肿瘤组, 抽取同期在本院接受常规体检的健康女性为健康对照组, 每组各 50 例。检测并对比各组血清肿瘤标志物表达及阳性检出率, 对比各组 HPV 各亚型阳性检出率, 分析各标志物单独与联合检测用于诊断宫颈癌的价值。结果 三组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 宫颈癌组 HPV16、HPV18、联合检测阳性检出率最高, 其次为良性肿瘤组、健康对照组, 组间比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 三组 HPV31、HPV58 阳性检出率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 宫颈癌组患者 CA125、CA153、CA199 表达最高, 其次为良性肿瘤组、健康对照组, 组间比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 宫颈癌组各血清肿瘤标志物阳性检出率最高, 其次为良性肿瘤组、健康对照组, 组间比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); HPV16 与各血清肿瘤标志物联合检测诊断宫颈癌、良性肿瘤的阳性率分别为 94.00%、18.00%; 特异度方面, 联合检测低于 CA199; 灵敏度与准确度方面, 联合检测明显高于各指标单独检测; 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。各指标单独检测与联合检测阳性预测值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 HPV 与血清肿瘤标志物联合检测用于宫颈癌诊断具有很高的应用价值, 联合检测具有一定的临床应用优势, 较单独检测灵敏度、准确性更好, 值得推广应用。

【关键词】 宫颈癌; 灵敏度; 准确性; 诊断价值

Diagnostic value of combined detection of HPV, CA125, CA153 and CA199 for cervical cancer YIN Haijuan, HU Jinjin, ZHANG Linguang, ZHANG Rongye, DONG Tao[△]. Physical Examination Center, The First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066100, Hebei, China

【Abstract】 Objective To explore the value of combined detection of human papillomavirus (HPV), can-

[△]【通讯作者】董涛, E-mail: 13833535606@163.com

er antigen 125 (CA125), CA153 and CA199 in the diagnosis of cervical cancer. **Methods** Based on stratified cluster sampling retrospective analysis, the patients diagnosed as cervical cancer by pathological diagnosis were selected as the cervical cancer group and patients with benign cervical cancer as the benign cancer group; healthy women who had received routine physical examination during the same period were taken as healthy control group, with 50 cases in each group. The level of serum tumor marker expression and the positive detection rate were observed and compared; the positive detection rate of HPV subtypes, the value of each individual marker and combined markers for the diagnosis of cervical cancer was analyzed. **Results** There were no significant differences in the general data among the three groups ($P > 0.05$). The positive rate of HPV16, HPV18 and combined detection was the highest in the cervical cancer group, followed by the benign tumor group and the control group, with statistically significant difference among the three groups ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the positive detection rate of HPV31 and HPV58 among the three groups ($P > 0.05$). The level of expression of CA125, CA153 and CA199 was the highest in the cervical cancer group, followed by the benign tumor group and the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The positive detection rate of serum tumor markers was the highest in the cervical cancer group, followed by the benign tumor group and the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The positive detection rates of HPV16 combined with serum tumor markers in the diagnosis of cervical cancer and benign tumor were 94.00% and 18.00%, respectively. The specificity of combined markers was lower than that of CA199 and the sensitivity and accuracy of the combined detection was significantly higher than that of detection for each individual marker, all with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the positive predictive rate between the individual marker and the combined markers ($P > 0.05$). **Conclusions** The detection of HPV combined with serum tumor markers is of high value in the diagnosis of cervical cancer, with higher sensitivity and accuracy than individual detection, which is worthy of promotion in clinical.

【Key words】 Cervical cancer; Sensitivity; Accuracy; Diagnostic value

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

宫颈癌的演变常经历宫颈糜烂、上皮内瘤变、早期宫颈癌、浸润癌等阶段,因疾病早期缺乏典型症状与表现,误诊漏诊率极高^[1]。现有的研究已证实,宫颈癌的发生与人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)持续感染密切相关,故早期诊断宫颈癌常给予患者 HPV 检测,现已被发现的 HPV 分型多样,不同分型导致的感染引起的病情结果有着很大差异,因此早期检测 HPV 对诊断与鉴别宫颈癌及癌前病变意义重大^[2-3]。随着临床检验医学的不断发展,大量研究指出,在为宫颈癌患者检测 HPV 的同时,联合检测其他肿瘤标志物表达,对提高早期宫颈癌筛查及癌前病变鉴别有着重要价值^[4-5]。基于此背景,本研究回顾了秦皇岛市第一医院近 2 年接受 HPV 及肿瘤标志物检测的宫颈癌、癌前病变及健康患者的临床资料,旨在探讨 HPV、癌抗原 125 (cancer antigen125, CA125)、癌抗原 153 (CA153)、癌抗原 199 (CA199)联合检测用于宫颈癌的诊断价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

采用分层整群抽样回顾性分析的方法,选取 2014 年 2 月至 2018 年 2 月秦皇岛市第一医院诊治的 50 例经手术病理诊断确诊为宫颈癌的患者作为研究对象。这 50 例患者设为宫颈癌组,抽取同期在秦皇岛市第一医院接受治疗的宫颈良性肿瘤疾病患者 50 例作为良性肿瘤组,再抽取同期在秦皇岛市第一医院接受常规体检的 50 例健康女性作为健康对照组。纳入标准:①全部入组女性临床资料均完整;②宫颈癌组患者均经宫颈活检及病理诊断结果确诊;③全部入组女性年龄均 > 18 岁。排除标准:①近期内阴道用药治疗对研究结果有影响者;②妊娠期或

哺乳期女性;③合并心、肝、肾等重要脏器功能不全者;④下生殖道等其他部位的癌变或癌前病变者。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获秦皇岛市第一医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

全部入组女性均接受 HPV 亚型检查及血清学肿瘤标志物表达检测,包括以下 2 方面内容:

1.2.1 HPV 亚型 取入组女性宫颈组织进行活检,使用中国广东凯普生物科技股份有限公司提供的 DNA 试剂盒提取基因组的 DNA 样本,并参照相关标准设计 HPV 各亚型特异性 DNA 引物,使用德国 Biometra 公司提供的聚合酶链式反应仪实施聚合酶链式反应扩增,扩增后取样本进行凝胶电泳,进行紫外线显影并对不同分型 HPV 阳性检查情况给予详细记录。高危的 HPV 亚型包括 16、18、31、58,若测定 HPV-DNA ≥ 1 pg/mL 则判定为阳性。

1.2.2 血清肿瘤标志物 全部入组女性均在晨起后早餐前抽取外周静脉血 5mL,静置 30min 后经 3000r/min 转速离心 15min,使用贝克曼公司提供的 DX1800 型全自动电化学免疫分析仪及其配套试剂盒,利用电化学发光免疫分析法检测患者血清 CA125、CA153、CA199 等肿瘤标志物表达。其中血清 CA125 表达 > 35 U/mL 则定义为阳性,CA153 表达 > 31.3 U/mL 则定义为阳性,血清 CA199 > 35 U/mL 则定义为阳性。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件对相关数据进行统计分析。组间比较采用单因素方差分析检验,两两比较采用 LSD 检验;计量资料采用 t 检验,以均数 \pm 标准差 ($Mean \pm SD$) 表示;计数资料采用

χ^2 检验,以频数(百分数) [$n(\%)$] 表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组研究对象基线资料比较

三组基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。具体结果详见表1。

2.2 三组研究对象 HPV 阳性结果

宫颈癌组患者 HPV16、HPV18、联合检测阳性检出率最高,

其次为良性肿瘤组患者、健康对照组健康女性,组间比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);三组研究对象 HPV31、HPV58 阳性检出率比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。具体结果详见表1。

2.3 三组研究对象血清肿瘤标志物表达

宫颈癌组患者 CA125、CA153、CA199 表达最高,其次为良性肿瘤组患者、健康对照组健康女性。组间比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

表1 三组研究对象基线资料比较[Mean ± SD/n(%)]

组别	例数	年龄(岁)	体重(kg)	受教育程度		孕次(次)	产次(次)
				初中及以下	高中及以上		
宫颈癌组	50	37.02 ± 5.24	62.14 ± 10.11	21(42.00)	29(58.00)	3.45 ± 1.21	2.02 ± 0.45
良性肿瘤组	50	37.17 ± 6.12	62.35 ± 10.21	24(48.00)	26(52.00)	3.51 ± 1.32	2.11 ± 0.47
健康对照组	50	36.68 ± 6.09	62.21 ± 9.96	22(44.00)	28(56.00)	3.49 ± 1.28	1.96 ± 0.51
F/χ^2 值		0.909	0.005	0.378		0.027	1.042
P 值		0.914	0.995	0.828		0.974	0.355

表2 三组研究对象 HPV 阳性结果比较 [$n(\%)$]

组别	例数	HPV16	HPV18	HPV31	HPV58	联合
宫颈癌组	50	36(72.00)	22(44.00)	3(6.00)	2(4.00)	36(72.00)
良性肿瘤组	50	21(42.00) ^a	12(24.00) ^a	2(4.00)	1(2.00)	7(14.00)
健康对照组	50	3(6.00) ^b	2(4.00) ^b	2(4.00)	1(2.00)	4(8.00)
χ^2 值		45.478	21.930	0.289	0.485	150.000
P 值		<0.001	<0.001	0.866	0.785	<0.001

注:标有“^a”项表示,与宫颈癌组比较, $P < 0.05$;标有“^b”项表示,与良性肿瘤组比较, $P < 0.05$

表3 三组研究对象血清肿瘤标志物表达比较(U/mL, Mean ± SD)

组别	例数	CA125	CA153	CA199
宫颈癌组	50	313.02 ± 45.17	320.12 ± 60.11	96.02 ± 20.45
良性肿瘤组	50	65.49 ± 14.12 ^a	20.79 ± 15.12 ^a	23.56 ± 11.45 ^a
健康对照组	50	17.14 ± 4.58 ^b	9.65 ± 5.11 ^b	12.37 ± 5.59 ^b
F 值		121.474	161.241	78.467
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:标有“^a”项表示,与宫颈癌组比较, $P < 0.05$;标有“^b”项表示,与良性肿瘤组比较, $P < 0.05$

表4 三组研究对象血清肿瘤标志物阳性检出率比较 [$n(\%)$]

组别	例数	CA125	CA153	CA199
宫颈癌组	50	33(66.00)	21(42.00)	16(32.00)
良性肿瘤组	50	7(14.00) ^a	5(10.00) ^a	2(4.00) ^a
健康对照组	50	2(4.00) ^b	2(4.00) ^b	1(2.00) ^b
χ^2 值		54.960	27.488	25.432
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:标有“^a”项表示,与宫颈癌组比较, $P < 0.05$;标有“^b”项表示,与良性肿瘤组比较, $P < 0.05$

2.4 三组研究对象血清肿瘤标志物阳性率

三组研究对象中,宫颈癌组患者各血清肿瘤标志物阳性检出率最高,其次为良性肿瘤组患者、健康对照组健康女性,组间比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表4。

2.5 三组研究对象联合检测阳性率

三组研究对象 HPV16、CA125、CA153、CA199 联合检测诊断宫颈癌、良性肿瘤的阳性率分别为 94.00% (47/50)、18.00% (9/50)。

2.6 三组研究对象诊断价值

特异度方面,联合检测低于 CA199;灵敏度与准确度方面,联合检测明显高于各指标单独检测。具体结果详见表5。

3 讨论

宫颈癌在全部女性恶性肿瘤中患病率居第三位,但其病死率在全部妇科恶性肿瘤中居首位^[6]。在我国每年大约有 8 万名女性被诊断为宫颈癌,主要集中在 40 岁~60 岁的围绝经期中老年女性,因宫颈癌早期无典型表现与症状,多数患者多在常规体检中发现疑似病变后确诊,此时肿瘤已经发展至较恶性阶段,治疗难度增加^[7-8]。由此可见,对年龄 ≥ 30 岁的已生育女性尽早展开宫颈癌筛查、诊断与治疗,对降低疾病患病率、死亡率有着积极意义。

表5 三组研究对象各指标单独检测及联合检测诊断价值分析

指标	特异度	灵敏度	准确度	阳性预测值
HPV	86.00(43/50)	72.00(36/50)	79.00(79/100)	83.72(36/43)
CA125	86.00(43/50)	66.00(33/50)	76.00(76/100)	82.50(33/40)
CA153	90.00(45/50)	42.00(21/50)	66.00(66/100)	80.77(21/26)
CA199	96.00(48/50)	32.00(16/50)	64.00(64/100)	88.89(16/18)
联合	82.00(41/50)	94.00(47/50)	88.00(88/100)	83.93(47/56)

目前,主要认为宫颈癌的发病与 HPV 感染有关,已被发现的 HPV 亚型共有 100 多种,其中有超过 30 种与生殖道感染相关,超过 20 种与生殖道肿瘤疾病相关^[9]。我国主要的 HPV 感染亚型分布主要包括 HPV16、HPV18、HPV31、HPV58 等,因这几类亚型属于高危 HPV,故本研究仅对其进行检测,结果显示,三组入组者中宫颈癌组 HPV 各亚型单独检测及联合检测阳性率最高,其次为良性肿瘤组、健康对照组,但组间比较仅有 HPV16、HPV18 有统计学差异,这可能与 HPV16 与 HPV18 是宫颈癌及癌前病变独立危险因素有关,因其具有的致病力极强,故随着患者病变程度加重,其感染情况加剧,阳性检出率随之升高^[10-11]。在宫颈癌的早期诊断方面,除 HPV 各亚型外,血清肿瘤标志物阳性表达也是重要判定指标,近几年来,血清肿瘤标志物的生成与释放被临床作为恶性肿瘤诊断标志,是判断患者患病情况及预后的主要参考指标^[12]。如血清 CA125、CA153、CA199 等,其中 CA125 是主要用于生殖系统恶性肿瘤血清学标志物,在宫颈癌患者血清内可发现 CA125 表达显著升高,但该指标特异性较差,在其他良性生殖系统肿瘤疾病中也有很大程度升高,故单独检测可能会造成误诊漏诊等情况,还应联合其他标志物诊断^[13-14]。CA153 主要用于乳腺癌的诊断,但该指标在结肠癌、宫颈癌及卵巢癌等恶性肿瘤中表达也有一定程度升高;CA199 则是由消化道肿瘤细胞合成分泌的糖链抗原,其在卵巢癌中也有高表达,且该标志物特异性高,若将其与 CA125 联合用于诊断宫颈癌,可弥补 CA125 的表达范围,提高诊断准确率^[15-16]。本研究结果显示,三组受检者中,宫颈癌组各血清肿瘤标志物表达及阳性检出了最高,其次为良性肿瘤组,健康对照组最低,提示 CA125、CA153、CA199 等血清肿瘤标志物在宫颈癌中均较高表达,均可作为宫颈癌辅助诊断标志物。为进一步提高宫颈癌诊断准确率,本研究对比分析了 HPV 与各肿瘤标志物表达诊断宫颈癌的价值发现,联合检测的特异性虽不及 CA199,各检测结果间阳性预测值比较虽无统计学差异,但联合检测诊断灵敏度与准确率明显高于各指标单独检测,表明 HPV、CA125、CA153、CA199 联合诊断宫颈癌可提高诊断的灵敏度与准确性,有一定临床应用优势。但值得注意的是,本研究因样本量较少,故对于联合检测是否会降低宫颈癌早期诊断特异度,还应在未来开展大样本量的研究加以证实。

综上所述,HPV 与血清肿瘤标志物联合检测用于宫颈癌诊断具有很高的应用价值,较单独检测灵敏度、准确性更好,值得推广应用。

参考文献

- [1] 王立侠,刘佩芳,叶兆祥. DWI 在宫颈癌诊断和放疗后疗效评价中的价值[J]. 放射学实践,2014,29(2):136-139.
- [2] 余莹莹,文智. CT 及 MRI 诊断宫颈淋巴瘤转移的价值[J]. 海南医学,2014,25(4):541-543.
- [3] 姚有娣,程易凡,王丹凤,等. 宫颈液基薄层细胞学检测与人乳头瘤病毒检测对宫颈癌诊断的效用评价[J]. 中国性科学,2016,25(2):44-47.
- [4] 颜萍,龚旭华. 多种血清肿瘤标志物检测在早期宫颈癌诊断中的意义[J]. 实用癌症杂志,2014,29(7):741-743.
- [5] 张艳明,姜昭敏,赵静. 宫颈癌患者外周血 Th17、Th22、Treg 及相关细胞因子变化[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(9):1056-1058.
- [6] 陈婷,张晶,张玉东,等. MR 动态增强扫描对早期宫颈癌的诊断及分期价值的研究[J]. 临床放射学杂志,2014,33(9):1376-1380.
- [7] 马亚琪,刘爱军. 宫颈癌及癌前病变病理诊断及研究进展[J]. 实用妇产科杂志,2015,31(11):803-805.
- [8] 张燕茹,王月云. 宫颈癌防治研究进展[J]. 中国肿瘤,2015,24(12):998-1002.
- [9] 季万里. TCT 联合 HPV 亚型检测在 CIN 患者临床诊疗中的价值[J]. 热带医学杂志,2016,16(12):1530-1532.
- [10] 张倩,曹頔,魏星,等. 评估 HPV16/18 阳性直接转诊阴道镜在宫颈癌筛查中的价值[J]. 中国妇幼健康研究,2016,27(2):237-240.
- [11] 王霞,李霞斌,李宗恒. HPV 16/18 在宫颈上皮内瘤变及宫颈癌中表达[J]. 中国病原生物学杂志,2017,12(2):182-184.
- [12] 汪晓峰,魏仙凤,唐春妍. 宫颈癌患者血清中肿瘤标志物检测的临床分析[J]. 中国卫生检验杂志,2017,27(1):63-65.
- [13] 周逸琴,张杰,郑玉平. CA153、CA199、CA125 和 FER 在乳腺癌诊断中的价值[J]. 临床和实验医学杂志,2014,13(1):53-55.
- [14] 应卫,李玉艳. 肿瘤标志物在卵巢肿瘤的诊断及良、恶性鉴别中的作用分析[J]. 中国性科学,2014,23(1):21-24.
- [15] 傅文洁,王海霞,梁爽. CA125、CA199、CA153 和 CA724 在卵巢癌中的表达及临床病理分析[J]. 中国妇幼保健,2014,29(36):5989-5991.
- [16] 王若琪,韩菲菲. CA125、CA153、CA199 和 SCC 联合检测对宫颈癌的诊断价值[J]. 实用癌症杂志,2016,31(11):1744-1746.

(收稿日期:2019-01-29)