

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2021.09.08

· 临床研究 ·

宫颈癌患者血清肿瘤标志物与内分泌激素的相关性及临床分析*

赵敬¹, 张文帆², 杨金豪², 陆婷婷², 郑佳琪², 周霖², 王蓉² (1. 天津医科大学总医院妇产科, 天津 300052; 2. 天津医科大学医学检验学院, 天津 300203)

摘要: **目的** 分析比较宫颈癌与宫颈上皮内瘤变患者血清肿瘤标志物与内分泌激素指标的差异, 并为宫颈癌的鉴别诊断及治疗提供依据。 **方法** 收集 2017 年 1 月至 7 月于天津医科大学总医院就诊的宫颈上皮内瘤变患者 58 例以及宫颈癌患者 79 例, 采用化学发光微粒子免疫法检测 2 组患者血清肿瘤标志物——甲胎蛋白 (AFP)、癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 125 和 199 (CA125 & CA199)、鳞状细胞癌抗原 (SCC)、人附睾蛋白 4 (HE4) 及内分泌激素——促卵泡生成素 (FSH)、促黄体生成素 (LH)、雌激素 (E2)、孕酮 (P)、睾酮 (T) 的表达水平, 通过 ROC 曲线评估上述差异指标对宫颈癌鉴别诊断的价值, 并对血清肿瘤标志物与内分泌激素的相关性进行分析, 采用二元 Logistic 回归分析其危险因素。 **结果** 宫颈癌患者 CEA、SCC、HE4、LH 和 FSH 的表达水平均显著高于宫颈上皮内瘤变组 (P 均 < 0.05), 而 E2 的表达水平则显著低于宫颈上皮内瘤变组 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果表明, 血清肿瘤标志物 SCC、CEA 单独鉴别诊断宫颈癌的特异性 (分别为 96.4%, 94.8%) 较高, 但敏感性 (分别为 38.2%, 25.3%) 较低, 而联合 SCC 与 E2、CEA 与 E2 鉴别诊断宫颈癌的敏感性分别提高至 87.3% 和 82.3%。相关性分析结果表明, 血清肿瘤标志物 CEA 与 E2 呈负相关 ($r = -0.245, P < 0.01$), 而与 LH、FSH 呈正相关 (r 分别为 0.284 和 0.302, $P < 0.01$)。HE4 与 E2 呈负相关 ($r = -0.263, P < 0.01$), 而与 LH、FSH 呈正相关 (r 分别为 0.331 和 0.346, $P < 0.01$)。Logistic 回归分析结果显示, SCC 和 E2 是宫颈癌发生的独立危险因素 ($P < 0.01$)。 **结论** 宫颈癌患者血清中 CEA、SCC、HE4、LH 和 FSH 的表达异常, 且血清肿瘤标志物与内分泌激素之间存在一定的相关性。

关键词: 宫颈癌; 肿瘤标志物; 内分泌激素

中图分类号: R446

文献标志码: A

宫颈癌 (cervical cancer, CC) 是我国女性癌症死亡的主要原因之一^[1], 严重威胁女性的健康^[2]。肿瘤标志物检测因高效、便捷、创伤小, 在宫颈癌的早期诊断、病理类型识别、疗效判断、预后评估等临床应用过程中具有重要的作用^[3]。然而, 血清相关肿瘤标志物对宫颈癌诊断的灵敏度较低, 与其他因素联合检测仍是目前研究的重点^[4]。

多项研究发现, 雌激素 E2 可增加组织对人乳头瘤病毒 (human papillomaviruses, HPV) 的易感性, 进而导致癌变的发生^[5-6]。另有学者发现, 联合检测 E2 与血清肿瘤标志物有助于对肺癌患者的诊疗效果进行评估^[7], 但联合内分泌激素与血清肿瘤标志物检测在宫颈癌患者诊断中的报道少见, 且结果不完全一致。因此, 本研究旨在检测宫颈癌与宫颈上皮内瘤变患者血清肿瘤标志物及其内分泌激素的表达水平差异, 并分析二者的相关性, 以期为宫颈癌的鉴别诊断提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2017 年 1 月至 7 月于天津医科大学总医院妇产科就诊且经临床诊断为宫颈癌及宫颈上皮内瘤变患者 137 例, 年龄 22~76 岁, 中位年龄 52 岁。纳入标准: (1) 因宫颈异常 (存在宫颈糜烂、肥大、溃疡、乳头样增生及接触性出血等症状) 就诊; (2) 经临床及病理组织学检查确诊; (3) 术前未接受放、化疗; (4) 临床与病理资料完整。排除标准: (1) 既往伴有其他癌症; (2) 有口服免疫抑制剂药物史; (3) 处于妊娠期。共纳入符合上述标准的宫颈上皮内瘤变患者 58 例, 宫颈癌患者 79 例。

1.2 标本采集 采集各研究对象入院后或就诊时的空腹肘静脉血 5 mL, 置于含分离胶-促凝剂的真空采血生化管中, 3 500 r/min 离心 5 min, 分离上层血清, 样本置于 -20 ℃ 保存。

1.3 化学发光微粒子免疫法检测 采用化学发光

* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金 (81601836); 天津市科技计划项目技术创新引导专项基金 (21YDTPJC00720)。

作者简介: 赵敬, 1973 年生, 女, 主治医师, 博士, 研究方向: 妇科肿瘤。

通信作者: 王蓉, 副教授, E-mail: wangrong825@126.com。

微粒子免疫检测法,按照 ARCHIRECTi2000 化学发光仪及配套的甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125 和 199(CA125 & CA199)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、人附睾蛋白 4(HE4)测定试剂盒说明书检测各组血清肿瘤标志物的表达水平。按照 ARCHIRECTi2000 化学发光仪及配套的促卵泡生成素(FSH)、促黄体生成素(LH)、E2、孕酮(P)、睾酮(T)测定试剂盒说明书检测各组内分泌激素的表达水平。仪器、试剂、校准品和质控品均购自美国雅培公司。各指标检测严格按照实验室标准操作规程的相关要求执行,实验结果根据各项目参考范围与 Westgard 质控规则综合分析^[8]。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件分析,对数据进行正态性和方差齐性分析,符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料用两独立样本 t

检验,如不符合正态分布,则应用非参数统计分析,数据以中位数(四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用 ROC 曲线评估各指标对宫颈癌鉴别诊断的效能;采用 Spearman 相关性分析检验各指标的相关性;采用二分类 Logistic 回归分析宫颈癌发生的风险因素;以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者血清肿瘤标志物和内分泌激素各指标水平的比较 与宫颈上皮内瘤变组比较,宫颈癌组患者血清肿瘤标志物 CEA、SCC、HE4 及内分泌激素 FSH、LH 的表达水平均显著升高(P 均 <0.05)。而 E2 的表达水平显著降低($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者血清肿瘤标志物和内分泌激素水平的比较 $[M(P_{25}, P_{75})]$

参数	宫颈癌组($n=79$)	宫颈上皮内瘤变组($n=58$)	Z	P 值
CEA(ng/mL)	1.72(1.19,3.04)	1.43(0.95,1.89)	-2.54	0.011
SCC(μ g/L)	1.00(0.60,2.38)	0.80(0.60,1.10)	-2.50	0.012
CA125(U/mL)	11.8(8.50,18.70)	12.10(7.10,16.95)	-0.87	0.385
CA199(U/mL)	7.13(3.86,13.15)	5.49(2.91,12.30)	-1.35	0.178
AFP(ng/mL)	2.59(2.00,3.53)	2.61(1.86,3.92)	-0.13	0.894
HE4(pmol/mL)	39.85(33.81,47.02)	35.48(31.40,41.10)	-2.15	0.032
E2(pg/mL)	12.00(10.00,39.00)	44.50(10.00,127.50)	-2.87	0.004
P(ng/mL)	0.16(0.10,0.22)	0.13(0.10,0.21)	-0.86	0.388
LH(U/L)	16.59(6.27,24.11)	9.61(4.14,21.76)	-2.18	0.029
FSH(U/L)	34.31(5.78,58.22)	7.13(4.31,48.82)	-2.37	0.018
T(ng/dL)	25.05(16.75,33.95)	29.26(21.01,35.30)	-1.43	0.153
PRL(ng/mL)	14.33(8.58,18.61)	14.60(8.67,21.11)	-0.43	0.666

2.2 ROC 曲线评估各血清肿瘤标志物和内分泌激素鉴别诊断宫颈癌的价值 以宫颈上皮内瘤变组作为对照组,宫颈癌组作为疾病组,以敏感性为纵坐标、1-特异性为横坐标绘制 ROC 曲线(图 1)。根据最大约登指数计算表 1 中存在显著差异性指标 SCC、CEA、HE4、E2、LH、FSH 的 cut-off 值,并比较各指标单独或联合检测鉴别诊断宫颈癌的敏感性和特异性,其中血清肿瘤标志物 SCC、CEA 的特异性较高(分别为 96.4%,94.8%),但敏感性较低(分别为 38.2%,25.3%),而内分泌激素 E2 的敏感性较高(77.2%),SCC 与 E2、CEA 与 E2 联合检测鉴别诊断宫颈癌的敏感性增加至 87.3%和 82.3%,而 SCC 与 E2 联合检测的准确性最高(71.5%)。见表 2。

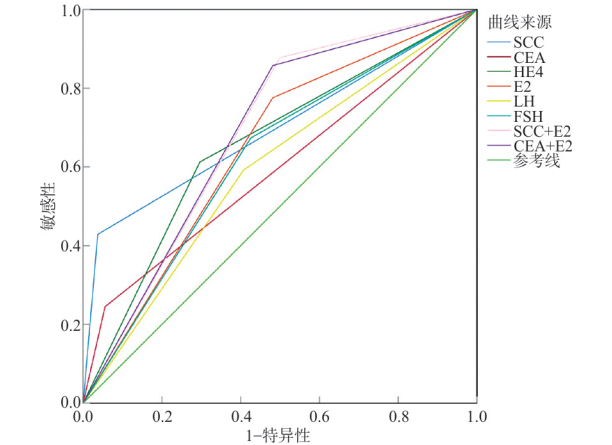


图 1 各指标单独及联合检测对宫颈癌鉴别诊断的 ROC 曲线

表 2 ROC 曲线评估各血清肿瘤标志物和内分泌激素对宫颈癌的鉴别诊断价值(%)

指标	cut-off 值	特异性	敏感性	AUC ^{ROC}	阳性预测值	阴性预测值	准确性
SCC	1.45(μg/L)	96.4	38.2	0.696	93.6	53.0	62.6
CEA	2.93(ng/mL)	94.8	25.3	0.647	86.4	49.6	55.6
HE4	38.65(pmol/mL)	68.4	61.2	0.595	62.5	67.2	65.1
E2	41.50(pg/mL)	51.7	77.2	0.658	68.5	62.5	66.4
LH	12.675(U/L)	60.3	63.3	0.592	68.5	54.7	62.0
FSH	8.295(U/L)	58.6	67.1	0.624	68.8	56.7	63.5
SCC+E2	-	50.0	87.3	0.689	70.4	74.4	71.5
CEA+E2	-	51.7	82.3	0.688	69.9	68.1	69.3

2.3 各血清肿瘤标志物与内分泌激素的相关性分析结果 对在表 1 中在 2 组患者之间存在显著性差异的 6 个指标(CEA、SCC、HE4 和 E2、LH、FSH)进行相关性分析,结果表明,血清肿瘤标志物 SCC 与内分泌激素间均无相关性;CEA 与 E2 呈负相关($r=-0.245, P<0.01$),而与 LH、FSH 呈正相关(r 分别为 0.284 和 0.302, $P<0.01$); HE4 与 E2 负相关($r=-0.263, P<0.01$),而与 LH、FSH 呈正相关(r 分别为 0.331 和 0.346, $P<0.01$)。

2.4 宫颈癌发生危险因素的 Logistic 分析结果 将宫颈癌患者和宫颈上皮内瘤变患者作为二分类因变量,纳入 CEA、SCC、HE4、E2、LH 和 FSH 等具有显著性差异水平的指标作为自变量,利用二分类 Logistic 回归分析结果表明,E2 和 SCC 是宫颈癌发生的风险因素。见表 3。

表 3 各血清肿瘤标志物与内分泌激素的 Logistic 回归分析结果

指标	B	SE	Wald χ^2	P 值	OR(95%CI)
E2	-0.021	0.008	7.150	0.007	0.979(0.964~0.994)
CEA	0.039	0.150	0.067	0.796	1.040(0.774~1.396)
SCC	1.037	0.392	7.003	0.008	2.819(1.308~6.076)
HE4	-0.006	0.018	0.101	0.751	0.994(0.960~1.030)
LH	0.069	0.037	3.459	0.063	1.072(0.996~1.153)
FSH	-0.036	0.018	3.854	0.050	0.965(0.931~1.000)

3 讨论

研究表明,宫颈癌的发展过程较为缓慢,经过早期治疗的宫颈癌患者的 5 年生存率高达 85%~90%,但晚期宫颈癌患者的 5 年生存率仅为 10%~20%^[9]。目前血清肿瘤标志物检测已广泛用于宫颈癌的临床诊断、疗效及预后评估等诊疗环节中^[10]。SCC 是目前临床上筛查宫颈癌的首选肿瘤标志物,而 CEA 属于广谱性的肿瘤标志物,在宫颈腺癌患者血清中的表达水平明显增加^[11]。正常情况下,上述肿瘤标志物呈低表达,当机体中存在肿瘤细胞并呈异常增殖时,其表达水平可显著升高^[12]。本研究结果表明,宫颈癌组血清 SCC、CEA、

HE4 的表达水平显著高于宫颈上皮内瘤变组($P<0.05$),表明 SCC、CEA、HE4 对宫颈癌的鉴别诊断具有一定的临床应用价值。

既往研究表明,单一血清肿瘤标志物检查的准确性难以保证。吕冰等^[13]认为 HPV 感染亚型可显著影响血清 SCC、CEA 等肿瘤标志物的表达。为提高肿瘤检出的准确性,肿瘤标志物与其他指标的联合检测仍是当今研究的重点, DNA 甲基化、HPV 及液基薄层细胞(TCT)联合检测亦出现越来越多的报道^[14]。研究表明,E2 的异常改变在宫颈癌的发生、发展过程中发挥重要作用^[15]。在病理条件下,E2 是子宫内肿瘤血管生成的关键调节因子。有学者证实,口服避孕药、多胎生产等都是宫颈癌发生的危险因素^[16]。杨建萍等^[6]亦认为,E2 与 HPV 感染在宫颈癌的发生过程中可能具有协同作用。本研究结果显示,内分泌激素的多项指标在宫颈上皮内瘤变和宫颈癌人群中的差异具有统计学意义($P<0.05$)。

多项研究表明,E2 与肿瘤标志物的联合检测有助于肺癌患者的诊断及预后^[17-18]。本研究亦发现,SCC、CEA 单独用于宫颈癌鉴别诊断时,两者的敏感性均较低(分别为 38.2%、25.3%),而联合 SCC 与 E2 或联合 CEA 与 E2 用于宫颈癌鉴别诊断的敏感性明显增加(87.3%、82.3%),其中 SCC 与 E2 联合联测的准确性最高(71.5%),可有效弥补单一肿瘤标志物检出敏感性较低的缺陷,对防止宫颈癌患者的误诊、漏诊具有一定的价值。此外,危险因素分析结果亦提示,E2 是癌症发生的风险因子,因此,临床上对宫颈上皮内瘤变期患者的鉴别诊断及治疗需密切关注其 E2 水平的变化。

目前,为提高妇科肿瘤患者术后的生活质量,激素替代治疗受到了越来越多的关注,但激素替代治疗使用的安全性及相对危险度仍有较大争议^[19]。Schneider 等^[20]认为,激素替代治疗不会增加宫颈癌的患病风险;而 Lacey 等^[21]证实,单独使

用 E2 替代治疗可提高癌变的风险。本研究结果显示, E2 的表达水平与 CEA、HE4 存在相关性, 可监测激素治疗后 CEA、HE4 表达水平的改变, 为激素治疗后疗效监测提供参考依据。此外, 本研究还证实 E2 与 SCC 之间不存在相关性, 而 SCC 是宫颈癌发生的危险因素 ($P = 0.008$)。因此, 可通过检测 SCC 的表达水平, 监测激素替代治疗后宫颈癌患者复发的可能性。

综上所述, 本研究证实, 部分血清肿瘤标志物与内分泌激素在宫颈癌和宫颈上皮内瘤变患者中的表达水平存在显著差异, 二者联合分析可显著提高对宫颈癌的鉴别诊断价值, 并对患者治疗及预后进行精准评估。

4 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 A Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Xia C, Xu X, Zhao X, *et al.* Effectiveness and cost-effectiveness of eliminating cervical cancer through a tailored optimal pathway: a modeling study[J]. BMC Med, 2021, 19(1): 62.
- [3] Markowska J. Tumor markers in cervical cancer[J]. Ginekol Pol, 2007, 78(9): 715-718.
- [4] Li J, Cheng H, Zhang P, *et al.* Prognostic value of combined serum biomarkers in predicting outcomes in cervical cancer patients[J]. Clin Chim Acta, 2013, 424: 292-297.
- [5] 钟伟娟, 吕聪聪, 陈建美, 等. HPV16 感染和雌孕激素水平与宫颈癌的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(10): 2191-2194.
- [6] 杨建萍, 张青叶. 宫颈癌雌孕激素与 HPV 相互作用及相关因素研究[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(26): 4288-4291.
- [7] Bai Y, Shen W, Zhu M, *et al.* Combined detection of estrogen and tumor markers is an important reference factor in the diagnosis and prognosis of lung cancer[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(1): 105-114.
- [8] 刘彦明, 何坤, 刘熙君, 等. 6σ 理论在激素类项目检验质量精

益管理中的应用[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(1): 148-153.

- [9] 盛理超. 血清肿瘤标志物在宫颈癌中的诊断价值[J]. 实用临床医学, 2014, 15(11): 75-76.
- [10] 冯剑晶. 3 项肿瘤标志物联合测定对早期宫颈癌诊断的价值[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(16): 3718-3721.
- [11] 赵东焕. 血清肿瘤标志物联合检测诊断早期宫颈癌的效果观察[J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(16): 87-90.
- [12] 袁建涛, 雷婷. 宫颈癌患者血清中肿瘤标志物检测的价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(6): 703-705.
- [13] 吕冰, 曾凤娟, 许晓丹, 等. HPV 感染对宫颈病变患者血清肿瘤标志物表达水平的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, (17): 2638-42.
- [14] Zhao J, Cao H, Zhang W, *et al.* SOX14 hypermethylation as a tumour biomarker in cervical cancer[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 675.
- [15] Zhuo Y, Li X, Zheng Q, *et al.* Estrogen enhances tumor growth and angiogenesis indirectly via mediation of bone marrow-derived cells as well as directly through stimulation of tumor and endothelial cells[J]. Oncol Rep, 2018, 40(4): 2147-2156.
- [16] 刘慧强. 我国宫颈癌流行病学特征和高危因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(6): 1258-1260.
- [17] 申武林. 联合检测雌激素与肿瘤标志物对评估非小细胞肺癌诊断及预后的临床相关分析[D]. 武汉: 武汉大学, 2019.
- [18] 朱明林, 胡学宁, 唐和孝, 等. 雌激素与肿瘤标志物联合检测女性肺腺癌患者[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(6): 1044-1046.
- [19] 万凤知, 周容, 王月君. 绝经妇女激素替代治疗与宫颈癌相关性的 meta 分析[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(4): 268-272.
- [20] Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations[J]. Climacteric, 2009, 12(5): 445-453.
- [21] Lacey JV, Brinton LA, Barnes WA, *et al.* Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix[J]. Gynecol Oncol, 2000, 77(1): 149-154.

(收稿日期: 2021-06-18)

(本文编辑: 许晓蒙)