

• 论 著 •

CA125、CYFRA21-1、HPV 联合检测 TCT 诊断宫颈癌的临床价值

黄伟强¹, 杨艳梅²

(1. 深圳市坪山新区妇幼保健院检验科, 广东深圳 518122; 2. 深圳市龙岗区人民医院妇产科, 广东深圳 518172)

摘要:目的 探讨细胞角蛋白 21-1(CYFRA21-1)、糖类抗原-125(CA125)、人乳头瘤病毒(HPV)检测联合新柏氏液基细胞学检查(TCT)在宫颈癌诊断的临床价值。方法 选取宫颈癌患者 70 例, 宫颈良性病变 60 例和同期检查的健康者 70 例作为健康组, 对 3 组人群 CYFRA21-1、CA125、HPV 检测与 TCT 结果进行分析。结果 HPV、TCT、CA125 与 CYFRA21-1 在宫颈癌患者中检出阳性率明显高于宫颈良性病变组和健康组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); HPV、TCT、CA125 与 CYFRA21-1 诊断宫颈癌的敏感度从大到小依次为 TCT、CYFRA21-1、CA125、HPV, 特异度从高到低分别是 CYFRA21-1、TCT、CA125、HPV。HPV、TCT、CA125 与 CYFRA21-1 进行并联诊断试验中敏感度高达 100.00%, 在串联诊断试验中特异度高达 98.3%。结论 HPV、CA125、CYFRA21-1 检测与 TCT 联合诊断宫颈癌具有较强的可靠性, 临床上值得推广使用。

关键词: 人乳头瘤病毒; 糖类抗原-125; 细胞角蛋白 21-1; 宫颈癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.12.002

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)12-1644-03

Clinical value of CA125, CYFRA21-1, HPV detection combined with TCT in diagnosis of cervical cancer

Huang Weiqiang¹, Yang Yanmei²

(1. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Pingshan Maternal and Child Health Hospital, Shenzhen, Guangdong 518122, China; 2. Department of Gynaecology and Obstetrics, Longgang District People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518172, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of cytokeratin fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1), carbohydrate antigen-125 (CA125), human papillomavirus (HPV) detection with Thinprep cytologic test (TCT) in the diagnosis of cervical cancer. **Methods** 70 patients with cervical cancer, 60 patients with benign cervical diseases and 70 healthy people were selected. CYFRA21-1, CA125, HPV detection and TCT results were analyzed. **Results** The positive rates of HPV, TCT, CA125 and CYFRA21-1 in cervical cancer group were significantly higher than those in cervical benign lesion group and the healthy group, the difference were statistically significant ($P < 0.01$); The sensitivity of HPV, TCT, CA125 and CYFRA21-1 in diagnosis of cervical cancer was CA125 > TSGF > CEA > SIL-2R. The specificity was CYFRA21-1 > TCT > CA125 > HPV. In HPV, TCT, CA125 and CYFRA21-1 parallel diagnostic test, the sensitivity was up to 100.00%, and in series diagnostic test, the specificity was up to 98.3%. **Conclusion** HPV, CA125, CYFRA21-1 detection combined with TCT in diagnosis of cervical cancer has strong reliability, it is worth using widely in clinic.

Key words: human papillomavirus; carbohydrate antigen-125; cytokeratin fragment antigen 21-1; cervical cancer

近年来我国宫颈癌已经成为继乳腺癌之后发病率第二高的女性恶性肿瘤, 并且具有年轻化的发展趋势, 对女性患者的身心健康影响较大。在美国, 宫颈癌患者的总体 5 年存活率约为 70%, 而对于早期诊断出宫颈癌的患者, 存活率上升至大约 90%^[1]。早期明确诊断对宫颈癌患者的预后有重大的意义。病理检查为确诊宫颈癌的金标准, 但由于其是有创检查, 目前不作为常规筛查手段。寻找无创的、有效的宫颈癌筛查方法已成为医学研究的热点之一。本研究主要通过检测细胞角质素片断抗原 21-1(CYFRA21-1)、糖类抗原 125(CA125)、人乳头状瘤病毒(HPV)感染与新柏氏液基细胞学(TCT)技术联合诊断宫颈癌并与病理对比分析, 总结 4 种检查手段联合诊断宫颈癌的价值, 为临床上筛查宫颈癌提供科学依据, 具体研究细节如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取深圳市坪山新区妇幼保健院和深圳市龙岗区人民医院 2013 年 5 月至 2014 年 7 月经病理明确诊断为宫颈癌患者 70 例, 以及经病理诊断为宫颈良性疾病患者 60 例, 同时选取同一时间相匹配的健康者 70 例女性。将其分为

3 组, 宫颈癌组、宫颈良性病变组和健康组, 其中宫颈癌组平均年龄(46.9 ± 11.8)岁, I 期有 24 例、II 期 30 例、III 期 16 例; 病理分型: 鳞癌 45 例, 腺癌 10 例, 鳞腺癌 15 例; 宫颈良性病变组平均年龄(45.6 ± 10.8)岁, 病理确诊为宫颈上皮内瘤样变(CIN)患者 20 例, 宫颈息肉 30 例, 宫颈黏膜下肌瘤 10 例; 健康组平均年龄(47.3 ± 9.3)岁。宫颈癌组、宫颈良性病变组以及健康组 3 组间患者的年龄、职业、既往病史、家庭水平基本资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 HPV 检查 用无菌棉拭子获取研究对象宫颈口和宫颈管的脱落细胞, 然后放于无菌试管中。统一采用实时荧光定量 PCR 法检测。HPV 的负荷量高于 1.0 pg/mL 时定为高危型 HPV 阳性。

1.2.2 TCT 检查 采用宫颈毛刷获取宫颈外口和宫颈管的脱落细胞, 然后洗入 Thinprep 细胞保存液中。再将保存的细胞取出, 用液基薄层细胞制片机制成薄厚均匀直径为 2 cm 的圆形细胞薄层, 并用 95% 乙醇固定 2 min, 巴氏染色法染色后制成涂片^[2]。CIN2+ 以上定义为阳性病变。

1.2.3 CA125、CYFRA21-1 检查 患者均在空腹 8 h 以上次日早晨给予用促凝管取 3 mL 静脉血,均在 1 h 内给予离心分离血清检测。CA125、CYFRA21-1 采用使用罗氏 El70 全自动免疫分析仪电化学发光方法测定。CA125>35 U/mL;CYFRA21-1>30 ng/mL 定义为阳性。分别评价 HPV、TCT、CA125 及 CYFRA21-1 的敏感度和特异度,再采用联合试验的方法评价四种检查的诊断价值。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS13.0 版本进行统计分析,对于资料符合正态分布,定性资料采用 χ^2 分析,对于资料符合非正态分布,采用非参数秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组 HPV、TCT、CA125 与 CYFRA21-1 检出率的比较 4 种检查在 3 组间阳性诊断率均不相同,差异有统计学意义($P<0.01$);4 种检查两组间分别比较,采用 χ^2 纠正后,差异均有统计学意义($P<0.01$),4 种检查均宫颈癌组表达最高,宫颈良性病变组次之,健康组最低。见表 1。

2.2 四项检查单独诊断肿瘤的效能评价 根据 4 种检查的诊断阳性与阴性结果与病理诊断(金标准)进行比较,结果提示敏感度从大到小依次为 TCT、CYFRA21-1、CA125、HPV,特异度从高到低分别是 CYFRA21-1、TCT、CA125、HPV,其中 Youden 指数从大到小分别是 TCT、CYFRA21-1、CA125、

HPV。见表 2。Youden 指数=敏感度+特异度-1。

表 1 HPV、TCT、CA125 与 CYFRA21-1 检查在不同人群中的检出情况[n(%)]

组别	n	HPV	CA125	TCT	CYFRA21-1
健康组	70	1(1.43)	2(2.86)	1(1.43)	1(1.43)
宫颈癌组	70	53(75.71)	39(55.71)	64(91.43)	51(72.85)
宫颈良性病变组	60	6(10.00)	12(20.00)	5(8.33)	8(13.33)
χ^2		115.22	55.47	135.05	96.37
P		0.00	0.00	0.00	0.00

2.3 HPV、CA125、TCT 与 CYFRA21-1 并联试验相关性能诊断 HPV、CA125、TCT 与 CYFRA21-1 并联试验诊断结果提示,TCT+CA125+CYFRA21-1+HPV 敏感度高达 100%,Youden 指数高达 0.83,其次为 TCT+CA125+CYFRA21-1 高达 97.14%,Youden 指数为 0.77。见表 3。

2.4 HPV、CA125、TCT 与 CYFRA21-1 串联试验相关性能诊断 HPV、CA125、TCT 与 CYFRA21-1 串联试验结果提示:HPV+CA125+TCT+CYFRA21-1 特异度高达 98.3%,Youden 指数 0.73,其次为 TCT+CA125+CYFRA21-1 高达 86.7%,Youden 指数为 0.63。见表 4。

表 2 HPV、CA125、TCT 与 CYFRA21-1 四项检查诊断肿瘤的效能评价

指标	敏感度(%)	特异度(%)	阴性预测值(%)	阳性预测值(%)	Youden 指数	阳性似然比	阴性似然比
CYFRA21-1	87.14	88.33	85.48	89.71	0.75	7.47	0.16
CA125	82.86	83.33	80.65	85.29	0.66	4.97	0.20
TCT	90.00	86.67	88.14	88.73	0.77	6.75	0.15
HPV	72.86	78.33	71.21	79.69	0.51	3.36	0.30

表 3 HPV、CA125、TCT 与 CYFRA21-1 并联试验相关性能诊断结果

指标	特异度(%)	敏感度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	Youden 指数	假阳性(%)	假阴性(%)
TCT+CA125	75.00	92.86	81.25	90.00	0.68	25.00	7.14
TCT+CA125+CYFRA21-1	80.00	97.14	85.00	96.00	0.77	20.00	2.86
TCT+CA125+CYFRA21-1+HPV	83.33	100.00	87.50	100.00	0.83	16.67	0.00

表 4 HPV、CA125、TCT 与 CYFRA21-1 串联试验相关性能诊断结果

指标	特异度(%)	敏感度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	Youden 指数	假阳性(%)	假阴性(%)
TCT+CA125	81.67	84.29	84.29	81.67	0.66	18.33	15.71
TCT+CA125+CYFRA21-1	86.67	77.14	87.10	76.47	0.63	13.33	22.86
HPV+TCT+CA125+CYFRA21-1	98.33	74.29	98.11	76.42	0.73	1.67	25.71

3 讨 论

宫颈癌占生殖系统恶性肿瘤的 25%左右,高发年龄为 58~61 岁,早期诊断对于患者有十分重要的意义^[3]。对于癌症的初步诊断临床上常用肿瘤标志物,但单项肿瘤标志物检测诊断宫颈癌的准确率并不高,容易造成临床上的误诊、漏诊。多项肿瘤标志物联合其他检测手段诊断宫颈癌越来越受到临

床医生的重视^[4]。

与常规的巴氏涂片相比,TCT 检查中由血液、黏液、炎症等干扰引起的误差明显减少,是目前国际上较为先进的宫颈癌诊断技术^[5]。HPV 是一种乳多空病毒科的乳头瘤空泡病毒 A 属,能引起人体皮肤黏膜的鳞状上皮增殖,是宫颈癌病变的重要诱因,也是目前最为普遍的宫颈癌初筛手段。由于 TCT 及

HPV 检测各自有其局限性,一些研究发现将 TCT 与 HPV 检测结合诊断宫颈癌的准确性远高于单一检查,而如果将 TCT、HPV 检测及肿瘤标志物检测相结合,诊断的阳性率会更高^[6-7]。本研究结果提示 TCT 诊断宫颈癌时敏感度与特异度均高于其他检查,说明其准确率较高。将 TCT 联合肿瘤标志物和 HPV 检测进行并联诊断试验,其敏感度高达 100%,明显高于 TCT 单独诊断的敏感度。四者串联试验诊断后,特异度高达 98.3%,明显高于 TCT 单独诊断的特异度。

CA125 是一种大分子糖蛋白,它不仅存在于间皮细胞和苗勒氏管所发生的肿瘤中,而且还可存在于苗勒氏上皮包括输卵管、子宫内膜及宫颈内膜中^[8]。血清 CA125 水平在 20%~75% 的宫颈腺癌患者中会升高^[9],且和肿瘤分级、体积、免疫组化分级、淋巴管浸润相关^[10]。CA125 具有较高的敏感度,目前被用作宫颈癌普查的重要指标之一,但是由于其特异度较低,造成误诊率较高,因此需要结合其他检查以进一步减少误诊。本研究结果提示 CA125 敏感度和特异度分别为 82.86% 和 83.33%,其 Youden 指数为 0.66,CA125 通过与其他检查联合后其敏感度与特异度均高于单独检查结果。

CYFRA21-1 是细胞角蛋白 19 的可溶性片段,是形成上皮细胞的结构蛋白之一中间丝的亚单位,当机体发生癌变时,上皮细胞坏死溶解使 CYFRA21-1 水平明显升高。肺癌早期病变常常发生在上皮细胞,因此在肺癌组织中,尤其是在肺鳞癌, CYFRA21-1 水平丰富,表达明显升高。因此, CYFRA21-1 以往主要是肺癌诊断的肿瘤标志物。随着对 CYFRA21-1 研究深入,一些学者发现 CYFRA21-1 在鼻咽癌、食管癌和宫颈癌中表达也增加,且与病变的临床分期和预后有一定关系^[11-13]。本研究结果发现, CYFRA21-1 检出率在宫颈癌病变组明显高于良性病变组和健康组,表明其与宫颈癌之间存在一定的联系。单独 CYFRA21-1 诊断宫颈癌的敏感度和特异度分别为 87.14% 和 88.33%。

联合试验是一种为了提高诊断试验效率而将现有的试验联合起来诊断和筛检疾病的方法,主要有并联试验和串联试验。并联试验指多个试验同时进行,只要有一个阳性就可判为结果阳性,认为疾病存在,这样可以提高灵敏度,减少漏诊。串联试验指多个试验相继前后进行,前一个试验结果阳性就接着做下一个试验,一旦出现阴性结果就可判为试验结果阴性,认为疾病不存在,停止试验,这样可以提高特异度,减少误诊。从表 3、4 结果可看出, CA125、CYFRA21-1、TCT 和 HPV 四者通过不同方法联合起来检测后,诊断宫颈癌的敏感度达 100.00%,特异度为 98.33%,两者均远较任一单一指标高,说明 CA125+CYFRA21-1+TCT+HPV 联合诊断能更好地

用于宫颈癌的早期诊断,同时减少误诊率。

总之,采用 TCT、HPV 联合肿瘤标志物对宫颈病变的良、恶性进行判断,可降低漏诊率,同时提高确诊率,可行性较高,在临床上应用的价值高,值得推广。

参考文献

- [1] 童红莉,李娟,温新宇,等. 肿瘤标志物联合监测在宫颈癌诊断中的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2011, 18(3): 160-162.
- [2] 王丽丽. TCT 联合 HPV 及肿瘤标志物检测在宫颈癌中的意义[J]. 中国继续医学教育, 2014, 4(6): 69.
- [3] 邵红艺,李兵,毛玲芝,等. 薄层液基细胞学与高危型人乳头瘤病毒检测在宫颈上皮病变筛查中应用价值[J]. 中国妇幼保健杂志, 2011, 2(3): 124-127.
- [4] 张耀辉. 血清 CA153、CA125、CEA 联合检测对女性恶性肿瘤的诊断价值[J]. 中国医药导报, 2009, 6(33): 35-37.
- [5] 冯建荣. HPV 联合 TCT 检测在宫颈癌病变筛查中的应用[J]. 浙江临床医学, 2013, 15(8): 1214-1215.
- [6] 邵红艺,李兵,毛玲芝,等. 薄层液基细胞学与高危型人乳头瘤病毒检测在宫颈上皮病变筛查中应用价值[J]. 中国妇幼保健杂志, 2011, 2(3): 124-127.
- [7] 莫甲光,卢文生,黄家财. TCT 联合 HPV 及肿瘤标志物检测在宫颈癌中的意义[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(10): 1213-1214.
- [8] 于宝江,高胜海,郭肿,等. CA125、CA153 与 CA199 联合检测对子宫内膜癌的诊断价值[J]. 中国当代医药, 2014, 21(10): 105-107.
- [9] Takeda M, Sakuragi N, Okamoto K, et al. Preoperative semmSCC, CA125, and CA199 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2002, 81(1): 451-457.
- [10] 罗兵,董秋萍,李涛,等. HE4、CA125、CA72-4、CA153、CA19-9、CYFRA21-1、TSH 在妇科肿瘤诊断中的评价[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(1): 71-73.
- [11] 杨叶青,梁卫江,罗荣城,等. 血清 SCCA CYFRA21-1 TPS 在宫颈鳞癌的表达及对化疗疗效评价的意义[J]. 热带医学杂志, 2011, 11(5): 587-589.
- [12] 黄国福,冷晓玲. 三种血清学肿瘤标志物与食管癌分期的价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2014, 21(4): 380-382.
- [13] 王新华,桂霞,董占飞. CYFRA21-1 和 SCCAg 在宫颈癌诊断和放化疗疗效评价中的作用[J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(9): 1365-1367.

(收稿日期:2015-01-16)

(上接第 1643 页)

- [10] Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3; critical role of duration of infection[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(5): 315-324.
- [11] Bruni L, Diaz M, Castellsague X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents; meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings[J]. J Infect Dis, 2010, 202(1): 1789-1799.
- [12] 龙秀荣,王志蕙,耿建祥,等. 健康妇女及宫颈上皮癌瘤患者 HPV 感染基因型分布特征研究[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(24):

2958-2959.

- [13] 王宏景,刘忠伦,耿建祥,等. 苏州两医院女性宫颈 HPV 感染基因型别的对比研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(4): 404-406.
- [14] 龚培尧,李海,耿建祥,等. 苏州地区妇女宫颈人乳头瘤病毒基因分型的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(23): 3127-3128.
- [15] 冷秀兰,范雪梅,耿建祥,等. 宫颈鳞癌及腺癌组织中 HPV 感染基因型分布的比较研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(10): 1594-1596.

(收稿日期:2015-01-21)