

• 论 著 •

M-CSF、CA153、HPV 联合检测在宫颈癌早期筛查中的临床意义

陈远平¹, 杜 仲¹, 袁 竞¹, 张兰樱^{1△}, 徐云芳²

(泸州市人民医院:1. 医学检验科;2. 妇产科, 四川泸州 646000)

摘要:目的 研究巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、糖类抗原 153(CA153)、人乳头瘤病毒(HPV)联合检测在宫颈癌早期筛查中的临床意义。**方法** 以该院 2016 年 3 月至 2018 年 10 月收治的 120 例宫颈癌患者作为宫颈癌组,另选取同期于该院体检合格者 120 例作为健康组以及不典型增生患者 120 例作为 CIN 组。比较 3 组研究对象 M-CSF、CA153、HPV 水平差异,分析宫颈癌患者的 M-CSF、CA153、HPV 水平相关性以及单独检测和联合检测的效能差异。**结果** 宫颈癌组患者的 M-CSF、CA153、HPV 水平均显著高于 CIN 组和健康组($P < 0.05$);宫颈癌组患者的 M-CSF、CA153、HPV 水平与宫颈癌呈正相关,均为宫颈癌的独立危险因素,通过 ROC 曲线分析,宫颈癌组患者的 M-CSF、CA153、HPV 联合检测的诊断灵敏度高于单独检测,宫颈癌患者的 M-CSF、CA153 的诊断阈值分别为 485.12 pg/mL 和 317.62 U/mL。**结论** M-CSF、CA153、HPV 联合检测对宫颈癌早期筛查具有重要意义,在一定程度上可对患者的宫颈癌病变进行早期预测。

关键词:宫颈癌; 巨噬细胞集落刺激因子; 人乳头瘤病毒; 糖类抗原 153

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.06.008 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2020)06-0667-04

文献标识码:A

Clinical significance of combined detection of M-CSF, CA153 and HPV in early screening of cervical cancer

CHEN Yuanping¹, DU Zhong¹, YUAN Jing¹, ZHANG Lanying^{1△}, XU Yunfang²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Gynaecology and Obstetrics, Luzhou People's Hospital, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: Objective To study the clinical significance of combined detection of M-CSF, CA153 and HPV in early screening of cervical cancer. **Methods** 120 patients with cervical cancer in our hospital were selected as the research object, and 120 patients with normal physical examination and 120 patients with atypical hyperplasia (CIN group) in the same period were selected as the control group. The levels of M-CSF, CA153 and HPV in three groups were compared, and the correlation of M-CSF, CA153 and HPV levels in cervical cancer patients was analyzed, as well as the difference of efficiency between single and combined detection. **Results** The levels of M-CSF, CA153 and HPV in the observation group were significantly higher than those in the CIN group and the control group ($P < 0.05$). The levels of M-CSF, CA153 and HPV in the observation group were positively correlated with cervical cancer, which were independent risk factors for cervical cancer. Through ROC curve analysis, the diagnostic sensitivity of the combined detection of M-CSF, CA153 and HPV was higher than that of the single detection. The critical values of M-CSF and CA153 were 485.12 pg/mL and 317.62 U/mL. **Conclusion** The combined detection of M-CSF, CA153 and HPV is of great significance for early screening of cervical cancer. Through the combined diagnosis of patients, early prediction of cervical cancer lesions can be made to some extent.

Key words: cervical cancer; macrophage colony stimulating factor; human papillomavirus; carbohydrate antigen 153

宫颈癌是临床妇科一种常见肿瘤,发生于女性生殖系统,其发病率与病死率均较高^[1]。据有关统计,在发展中国家宫颈癌在女性恶性肿瘤的发病率中仅次于乳腺癌,病死率仅次于乳腺癌与肺癌^[2]。我国每年新发病例约有 10 万,占世界新发病例的 1/5^[3]。宫

颈癌早期筛查可早期发现病例,积极治疗,对于提高宫颈癌患者的生活质量及生存时间均具有重要意义。巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)主要存在于骨髓腔内^[4],是一种具有谱系特异性的细胞因子,对于患者单核细胞的增殖、分化具有一定的意义。有研究认

作者简介:陈远平,男,副主任医师,主要从事免疫学检验及分子生物学检验的相关研究。△ 通信作者, E-mail:470496886@qq.com。

本文引用格式:陈远平,杜仲,袁竞,等. M-CSF、CA153、HPV 联合检测在宫颈癌早期筛查中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(6):

为, M-CSF 与宫颈癌以及乳腺癌具有显著相关性^[5]。糖类抗原 153(CA153)是重要的宫颈癌肿瘤标志物, 可以作为术后病情监测指标。人乳头瘤病毒(HPV)已经被证实为宫颈癌患者重要的病原微生物。本研究将通过 M-CSF、CA153、HPV 联合检测在宫颈癌早期筛查中的临床意义进行研究, 为临床诊断与治疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 2016 年 3 月至 2018 年 10 月收治的 120 例宫颈癌患者作为宫颈癌组, 另选取同期于本院体检合格者 120 例作为健康组, 不典型增生患者 120 例作为 CIN 组。据宫颈癌病理学分级标准(宫颈癌 FIGO 分期标准), I 级患者 67 例, II 级患者 53 例; 患者平均年龄为(45.93±7.31)岁; 平均体质指数(BMI)为(23.18±1.39)kg/m²; 文化程度: 小学及以下患者 29 例, 中学或中专患者 31 例, 大专及以上学历 60 例; 近 1 年性生活情况存在患者 71 例; 根据 HPV 亚型致病力大小或致癌危险性大小, HPV 高危型患者 77 例, HPV 低危型患者 43 例。3 组研究对象的年龄、BMI、1 年性生活状况、宫内节育器状况、文化程度之间的比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。本研究获得本院伦理委员会批准, 所有研究对象已签署知情同意书。纳入标准: (1) 宫颈癌组患者均经过病理诊断, 符合宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)^[6]中关于宫颈癌的诊断标准; (2) 宫颈癌组患者均为首次确诊为宫颈癌; (3) 对照组研究对象的血细胞计数、肝肾功能、血脂等均正常。排除标准: (1) 合并妊娠者; (2) 入院前 3 个月内进行过免疫抑制相关治疗者; (3) 合并其他部位恶性肿瘤或代谢性疾病(如糖尿病等); (4) 入院前进行过放疗或化疗等。

1.2 方法 采集所有研究对象静脉血 4 mL, 3 500 r/min 离心 15 min, 取上清液, 使用雅培 i2000SR 全自动化学发光免疫分析仪对其 CA153 水平进行检测; 采用 ELISA 检测 M-CSF 水平, 试剂由上海酶联生物科技有限公司提供; HPV 分型检测采用 PCR+

膜杂交法, 取保存有宫颈组织标本的细胞保存液使用汇研科创 Expure-20 全自动核酸提取仪进行核酸提取, 取 1 μL 抽提好的 DNA 样品用 7500Peal-Time PCR System 核酸扩增仪进行 PCR 扩增, 再使用 HybriMax 医用核酸分子快速杂交仪对 PCR 扩增产物进行膜杂交, 最后根据显色对结果进行判断。所有的操作步骤严格按试剂盒说明书进行。

1.3 观察指标 分别对 3 组研究对象的 M-CSF、CA153、HPV 水平进行比较。

1.4 统计学处理 数据分析采用 SPSS20.0 统计软件进行, 计数资料以频数和百分率表示, 使用 χ^2 检验比较; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间的均数比较采用独立样本的 t 检验, 多组比较使用方差分析; 采用 Spearman 相关分析以及 Logistic 多元回归分析对宫颈癌患者的 M-CSF、CA153、HPV 水平相关性进行分析; 分别对 M-CSF、CA153、HPV 单独检测和联合检测效能进行比较, 联合检测和单独检测效能对比使用 ROC 曲线分析; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象的 M-CSF、CA153、HPV 水平比较 宫颈癌组患者的 M-CSF、CA153、HPV 水平均显著高于 CIN 组和健康组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

2.2 宫颈癌疾病与血清 M-CSF、CA153、HPV 水平相关性比较 宫颈癌疾病与血清 M-CSF、CA153、HPV 均呈正相关, 相关系数分别为 0.223、0.334、0.342, 且相关性具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 多因素分析 通过多因素分析, M-CSF、CA153、HPV 均为宫颈癌患者的独立危险因素, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 单独检测和联合检测效能比较 M-CSF、CA153、HPV 联合检测的诊断灵敏度高于单独检测, 通过 ROC 曲线分析, 患者 M-CSF、CA153 的临界值分别为 485.12 pg/mL 和 317.62 U/mL。见表 4。

表 1 3 组研究对象的基础资料比较

项目	宫颈癌组(n=120)	健康组(n=120)	CIN 组(n=120)	F/χ ²	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	45.93±7.31	45.01±7.06	45.34±7.51	0.992	0.322
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.18±1.39	23.61±1.06	23.49±1.55	1.695	0.078
文化程度(小学/中学/大专, n/n/n)	29/31/60	25/31/64	23/30/67	0.221	0.994
1 年性生活(有/无, n/n)	71/49	75/45	70/50	0.492	0.784
宫内节育器(有/无, n/n)	82/38	80/40	79/41	0.182	0.916

表 2 3 组研究对象的 M-CSF、CA153、HPV 水平比较

项目	宫颈癌组(n=120)	CIN 组(n=120)	健康组(n=120)	F/χ ²	P
M-CSF($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	486.58±10.33	309.55±12.43	222.43±10.29	198.948	<0.001
CA153($\bar{x} \pm s$, U/mL)	317.56±10.90	109.54±5.99	21.37±5.45	266.244	<0.001
HPV(高危型/低危型, n/n)	109/11	76/44	25/95	122.81	<0.001

表 3 宫颈癌组患者的多因素分析

因素	β	标准误	Wald	P	OR	95%CI
M-CSF	1.018	2.361	1.322	0.001	1.019	0.899~1.926
CA153	1.062	3.269	1.333	0.002	1.632	1.331~2.320
HPV	0.189	3.641	1.852	0.015	1.362	1.025~14.320

表 4 单独检测和联合检测效能比较

检测项目	真阳性 (n)	假阳性 (n)	真阴性 (n)	假阴性 (n)	准确率 (%)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
M-CSF	109	160	80	11	52.50	90.83	33.33	40.52	87.91
CA153	107	165	75	13	50.56	89.17	31.25	39.34	85.23
HPV	95	173	67	25	45.00	79.17	27.92	35.45	72.83
3 项联合检测	119	203	37	1	43.33	99.17	15.42	36.96	97.37

3 讨 论

宫颈癌是临床常见的女性生殖系统恶性肿瘤,其发病率较高^[7]。宫颈癌早期症状不明显,多呈隐匿状态,多数患者在诊断时已经是宫颈癌中晚期,所以早期诊断对宫颈癌患者的预后具有重要意义^[8]。目前,对于宫颈癌患者的诊断多采用宫颈细胞涂片、阴道镜检查及宫颈薄层液基细胞学检查^[9]。虽然各种检查对于患者的诊断具有一定的意义,但是依然有可能造成患者的漏诊。

肿瘤标志物是在肿瘤的发生、发展过程中由肿瘤患者的肿瘤细胞分泌以及合成或者是患者正常细胞对肿瘤细胞的反应性物质。在恶性肿瘤患者中,肿瘤标志物检测具有举足轻重的作用,同时其检测过程无创、简便,易于被患者接受,目前也成为肿瘤诊断的重要依据^[10]。但是肿瘤标志物单独检测对于患者癌症的诊断意义较差,所以临床上多采用联合诊断方法。有研究报道认为,肿瘤标志物联合人附睾分泌蛋白 4 可以显著提高宫颈癌患者的诊断灵敏度以及特异度,同时对于患者的早期诊断以及治疗效果的评价具有积极的意义^[11]。本研究中,患者的肿瘤标志物水平显著高于健康人群。分析认为,相比健康人群,患者的肿瘤标志物水平显著升高,但是从单一的肿瘤标志物水平的升高,并不能对患者的肿瘤情况进行诊断,需要联合其他生物学标志物的诊断才对患者具有积极意义^[12]。

在肿瘤细胞的增殖、分化过程中,细胞周期蛋白以及细胞周期蛋白依赖蛋白激酶和抑制蛋白激酶具有重要的调控意义。在患者肿瘤细胞增殖的不同时期,主要表现为细胞周期 G₁ 期持续时间的不同。在以往的研究中发现,细胞 M-CSF 水平可显著提高患者肿瘤细胞的细胞周期蛋白以及细胞周期蛋白依赖蛋白激酶,进而促进肿瘤细胞的增殖。有研究报道认为,细胞质内较高水平的 M-CSF 水平可在一定程度上促进肿瘤细胞的增殖^[13]。活化 P38、丝裂原活化蛋

白激酶(MAPK)以及 PI3K 信号途径,激活 NADPH 氧化酶,对于肿瘤细胞的增殖、分化具有一定的意义^[14]。本研究分析结果显示,患者的 M-CSF 水平显著高于健康人,提示肿瘤的细胞增殖程度升高,本文与以上研究相互印证。

在以往的研究中已经发现宫颈癌患者的发病与 HPV 具有显著的相关性,但是 HPV 的感染与多种疾病均具有一定的相关性^[15-17]。通过对 HPV 的单独检测,对于患者的宫颈癌病变程度并不具有相应的诊断意义,所以本研究通过对 3 种物质的联合检测发现,观察组患者联合检测诊断效能显著高于对照组。同时通过对其他两种物质的临界值分析,在临床上可作为宫颈癌诊断的依据。

本研究仅仅从患者的诊断进行分析,未能从患者的治疗效果以及预后进行分析,有关患者的 M-CSF、CA153、HPV 的联合检测对宫颈癌患者的不同阶段以及预后的预测价值,有待在日后的研究中进一步探索。

4 结 论

M-CSF、CA153、HPV 联合检测对宫颈癌早期筛查具有重要意义,在一定程度上可对患者的宫颈癌病变程度进行早期预测。

参考文献

- [1] 孙丽妍,王小祥. miR-375、M-CSF 及 SCC-Ag 对宫颈癌患者诊断及预后的价值分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2018,25(12):64-68.
- [2] 李晓会,孙泓泓,张秋娟,等. MRI 联合血清 CA153、CEA、CYFRA21-1 水平检测对乳腺癌患者诊断效能的影响[J]. 中国医师杂志,2018,20(9):1338-1341.
- [3] 袁利,程明刚,刘香萍,等. 健康孕妇不同孕期血清中 CEA、CA125、CA153、CA199 水平调查分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2018,26(5):65-66.
- [4] 应亚君,林艳,徐欣华. 宫颈薄层液基细胞学检查和高危人乳头状瘤病毒联合肿瘤标志物在宫颈癌筛查中的意义

- [J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(11): 70-72.
- [5] 张峻霄. DNA 倍体分析技术在宫颈癌早期筛查中的应用价值[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(17): 4121-4125.
- [6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 5(8): 40-49.
- [7] 王庆丽, 周庆, 瞿元乾. 血清肿瘤标记物 CA153, CA125 与 CEA 联合检测在诊断乳腺癌中的临床意义[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(4): 94.
- [8] 谭旭东, 车爱文, 陈淑苹, 等. 同一样本中 Cervista 高危型 HPV 检测联合计算机辅助 TCT 检查在宫颈癌筛查中的应用价值[J]. 诊断病理学杂志, 2017, 24(1): 49-51.
- [9] LIAO J B, SWENSEN R E, OVENELL K J, et al. Phase II trial of albumin-bound paclitaxel and granulocyte macrophage colony-stimulating factor as an immune modulator in recurrent platinum resistant ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2017, 144(3): 480-485.
- [10] SAKAMOTO C, KOHARA H, INOUE H, et al. Therapeutic vaccination based on side population cells transduced by the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene elicits potent antitumor immunity[J]. Cancer Gene Ther, 2017, 24(4): 165-174.
- [11] MAHDAVI M, TAJIK A H, EBTEKAR M A, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, a potent adjuvant for polarization to Th-17 pattern: an experience on HIV-1 vaccine model[J]. APMIS, 2017, 125(6): 596-603.
- [12] TAVAKOLI S, SHORT J D, DOWNS K, et al. Differential regulation of macrophage glucose metabolism by macrophage colony-stimulating factor and Granulocyte-Macrophage colony-stimulating factor: implications for F-18 FDG PET imaging of vessel wall inflammation[J]. Radiology, 2017, 283(1): 87-97.
- [13] TROTT D W, LESNIEWSKI L A, DONATO A J. Selected life-extending interventions reduce arterial CXCL10 and macrophage colony-stimulating factor in aged mouse arteries[J]. Cytokine, 2017, 96: 102-106.
- [14] HUIZINGA T, BATALOV A, STOILOV R, et al. Phase 1b randomized, double-blind study of namilumab, an anti-granulocyte macrophage colony-stimulating factor monoclonal antibody, in mild-to-moderate rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 53-57.
- [15] TSANG K Y, FANTINI M, FERNANDO R I, et al. Identification and characterization of enhancer agonist human cytotoxic T-cell epitopes of the human papillomavirus type 16 (HPV16) E6/E7 [J]. Vaccine, 2017, 35(19): 2605-2611.
- [16] 余翔, 吴春霞. 液基细胞学检查 DNA 定量分析在宫颈癌早期筛查中的应用研究及意义[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2017, 14(4): 142-145.
- [17] 彭蓉, 朱卫国, 万小平. HPV 感染者中宫颈癌癌前病变与确诊患者血清 STNFR 表达以及 Th17 细胞变化特征对比研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(3): 85-88.

(收稿日期: 2019-06-12 修回日期: 2019-11-04)

(上接第 666 页)

- [5] 解金辉, 种靖慧, 黄娟, 等. 1 939 例 ABO 血型系统新生儿溶血病的血型分布[J]. 中国应用生理学杂志, 2014, 30(4): 380-381.
- [6] BHUTANI V K, JOHNSON L, SIVIERI E M. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns[J]. Pediatrics, 1999, 103(1): 6-14.
- [7] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(10): 745-748.
- [8] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 267-305.
- [9] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 139-141.
- [10] KROLL H, CARL B, SANTOSO S, et al. Workshop report on the genotyping of blood cell alloantigens [J]. Transfusion Medicine, 2001, 11(3): 211-219.
- [11] 刘琼, 刘蜜. 血清学诊断 ABO 新生儿溶血病的实验研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2016, 13(6): 17-20.
- [12] 许飞, 曹锁春, 张建伟, 等. 常州地区 1003 例新生儿溶血病检查结果分析[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2018, 31(1): 139-140.
- [13] 韩雪芹, 唐建军, 夏斌. 足月新生儿 ABO 溶血病伴高胆红素血症的临床分析[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2016, 12(2): 154-158.
- [14] 陆华, 肖瑞卿, 隆晓秋. 成人及新生儿红细胞表面 ABH 血型抗原强度的比较[J]. 重庆医学, 2013, 42(32): 3904-3905.
- [15] ZWIERS C, SCHEFFER-RATH M E, LOPRIORE E, et al. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 3: CD003313.
- [16] WHYTE J, GRAHAM H. Prediction of the severity of ABO haemolytic disease of the newborn by cord blood tests[J]. Scand J Clin Lab Invest, 1981, 70(2): 217-222.

(收稿日期: 2019-05-22 修回日期: 2019-10-09)