

• 临床探讨 •

血清同型半胱氨酸和叶酸水平变化与宫颈癌的相关性分析

陈国新, 龙振洪, 冼小珍, 冯天斌
(广东省四会市人民医院检验科 526200)

摘要:目的 研究分析血清同型半胱氨酸(Hcy)和叶酸水平变化与宫颈癌的相关性。方法 选取本院 2013 年 6 月到 2015 年 8 月诊断为宫颈癌的患者共 80 例作为研究组,另选取 100 例健康体检者作为对照组,对比两组 Hcy 和叶酸水平。同时将研究组所有患者进行分期,分析不同宫颈癌分期血清 Hcy 和叶酸水平变化,采用 Logistic 回归分析血清 Hcy 和叶酸水平变化与宫颈癌的相关性。结果 研究组患者的血清 Hcy 水平为 23.19 $\mu\text{mol/L}$,高于对照组,而叶酸水平为 20.01 nmol/L ,低于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);I 期到 IV 期患者 Hcy 水平逐渐升高,叶酸水平逐渐下降,且不同分期患者间相互对比,差异均有统计学意义($P < 0.05$);根据 Logistic 回归分析,Hcy 升高以及叶酸降低均是宫颈癌的危险因素。结论 血清 Hcy、叶酸水平与宫颈癌的癌变程度有一定的相关性。

关键词:血清同型半胱氨酸; 叶酸; 宫颈癌; 相关性

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.14.052 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)14-2035-02

宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率均较高,有相关报道统计在世界范围内每年都有超过 15 万女性因宫颈癌而死亡,严重威胁女性健康^[1]。目前大量研究证实宫颈癌的发生与人乳头瘤病毒感染有密切关系^[2-3],除此之外,机体内分泌和代谢紊乱也是宫颈癌发生的重要影响因素。其中同型半胱氨酸(Hcy)是蛋氨酸在人体代谢过程中会产生重要产物,同时在蛋氨酸代谢过程中还需要叶酸的参与^[4]。近年来,Hcy 与细胞癌变的关系逐渐得到学术界的重视,目前已有研究表明,Hcy 与卵巢癌发生有密切关系^[5]。为探讨血清 Hcy 和叶酸水平与宫颈癌发病的相关性,现将我院宫颈癌患者进行相关性的分析研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2013 年 6 月到 2015 年 8 月接受宫颈癌治疗的患者共 80 例作为研究组,年龄 34~68 岁,平均年龄(46.85 \pm 8.83)岁。所有患者均为经产妇,其中有 27 例患者有两次或两次以上生育。职业:工人 22 例、农民 11 例、教师 12 例、办公室工作人员 29 例、干部 6 例。根据我国《宫颈癌临床实践指南》中关于宫颈癌癌变程度的判断标准对所有患者进行分级^[6],其中 I 期 16 例,II 期 23 例,III 期 29 例,IV 期 12 例。研究组患者的纳入标准:(1)患者均符合《宫颈癌临床实践指南》对宫颈癌的定义;(2)有两年及以上的性生活史;(3)签订知情同意书,资源参与研究。患者排除标准:(1)有精神疾病;(2)合并先天性心脏病等全身性疾病;(3)有过因妇科疾病且行相关手术史。另选取 100 例健康体检者作为对照组,年龄为 35~70 岁,平均年龄为(45.72 \pm 8.54)岁。职业:工人 27 例、农民 15 例、教师 14 例、办公室工作人员 34 例、干部 10 例。两组患者在年龄、生育情况等一般资料相比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 Hcy 的测定 取清晨空腹的静脉血于分离胶试管,3 000 r/min,10 min 离心后测定。试剂盒由宁波瑞源生物有限公司提供,检测原理为循环酶法,用美国雅培公司 CI8200 生化免疫一体分析仪检测。参考范围 4.0~15.4 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.2.2 血清叶酸测定 取清晨空腹的静脉血于分离胶试管,3 000 r/min,10 min 离心后测定。试剂盒由美国雅培公司提供,检测原理为 CMIA(化学发光微粒子免疫分析)技术,用美国雅培公司 I1000 生化免疫一体分析仪检测。参考范围 6.1~77 nmol/L 。

1.3 统计学处理 利用 SPSS13.0 统计软件分析,计量资料

以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,多组比较使用方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 Hcy 与叶酸水平对比 研究组患者的血清 Hcy 水平为(23.19 \pm 5.93) $\mu\text{mol/L}$,高于对照组(11.09 \pm 2.95) $\mu\text{mol/L}$;而叶酸水平为(20.01 \pm 7.82) nmol/L ,低于对照组(27.89 \pm 6.95) nmol/L ,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见下表 1。

表 1 两组血清 Hcy 与叶酸水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	叶酸(nmol/L)
研究组	80	23.19 \pm 5.93	20.01 \pm 7.82
对照组	100	11.09 \pm 2.95*	27.89 \pm 6.95*
<i>t</i>		2.869	2.932
<i>P</i>		0.000	0.000

2.2 不同分期宫颈癌患者血清 Hcy 与叶酸水平对比 随着宫颈癌分期逐渐升高,患者的 Hcy 水平也逐渐升高,叶酸水平逐渐下降,且不同分期患者间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 研究组不同分期患者血清 Hcy 与叶酸水平对比

组别	<i>n</i>	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	叶酸(nmol/L)
I 期	16	15.76 \pm 3.71	29.73 \pm 5.31
II 期	23	18.17 \pm 3.78	26.84 \pm 4.91
III 期	29	22.63 \pm 4.02	22.37 \pm 4.02
IV 期	12	25.74 \pm 4.28	19.84 \pm 3.97
<i>F</i>		18.968	17.226
<i>P</i>		0.000	0.000

2.3 Hcy、叶酸与宫颈癌的相关性 根据 Logistic 回归分析,Hcy 升高以及叶酸降低均是宫颈癌的危险因素。见表 3。

表 3 宫颈癌危险因素分析

相关因素	β	标准误	<i>P</i>	OR	95%CI
Hcy	4.428	2.928	0.000	1.123	1.708~8.372
叶酸	4.471	3.347	0.028	1.864	1.357~7.082
常数项	-5.330	2.215	0.003	0.002	-

3 讨 论

宫颈癌是一种严重危害女性身心健康的恶性肿瘤,有相关报道显示,目前全球每年新增宫颈癌发病人数高达47万,死亡人数23万,宫颈癌已经成为仅次于乳腺癌的第二大女性恶性肿瘤^[7]。目前高危型人乳头瘤状病毒感染被认为是宫颈癌发病的重要原因,然而并非所有的高危型人乳头瘤状病毒感染的妇女都会发生宫颈癌。宫颈癌发生过程中是由多种因素参与的复杂过程^[8]。

近年来,Hcy和叶酸在恶性肿瘤的发生、发展、侵袭和转移中的作用逐渐得到人们的重视。Hcy是蛋氨酸在人体代谢过程中会产生的重要产物,在人体内主要经过蛋氨酸去甲基后形成^[9]。目前,已有报道显示高同型半胱氨酸与乳腺癌、卵巢癌和宫颈癌的风险高度相关^[10]。Castanon等^[11]通过对对照研究发现,高血清Hcy妇女侵袭性宫颈癌发病风险明显增加,并认为Hcy引起细胞癌变可能与Hcy硫内酯形成产生细胞毒性有关。Pan等^[12]则认为肿瘤生长需要消耗大量的叶酸,会导致Hcy水平升高^[12]。本研究通过对宫颈癌患者和健康妇女血清Hcy与叶酸水平对比结果发现,宫颈癌患者的血清Hcy水平为23.19 μmol/L,明显高于对照组;而叶酸水平为20.01 nmol/L,明显低于对照组。这提示Hcy与叶酸的确与宫颈癌的发生存在一定的联系。究其原因,笔者认为主要是因为叶酸是一种维生素B的复合体,能够影响人体活细胞的生长、分化。若人体缺乏叶酸会引起人体活细胞DNA发生异常甲基化,导致DNA合成或修复发生阻碍,使基因的完整性以及稳定性受到一定程度的破坏^[13]。这同时也会很大程度上使人体自身肿瘤抑制基因的表达受到影响,导致肿瘤的形成与发展不会受到抑制。而且Hcy的代谢过程需要叶酸等辅酶参与,叶酸的缺乏也同样会使血清Hcy升高。Hcy中的硫内酯会加速人体肿瘤细胞的增殖,从而引起人体组织细胞癌变,例如鳞状上皮细胞增生等。Daponte等^[14]的研究表明,Hcy在恶性肿瘤的形成与发展中起到促进作用。从本研究对不同宫颈癌分期患者血清Hcy与叶酸水平对比可以发现,I期到IV期患者Hcy水平逐渐升高,叶酸水平逐渐下降,且变化差异明显。该数据结果显示宫颈癌患者从I期到IV期Hcy水平呈阶梯式上升,叶酸水平呈阶梯式下降。该结果符合范岩峰等^[15]的报道。虽然癌变是一项极为复杂生化过程,有多种因素参与,很难单一地推断某项因素与癌变程度直接相关,不能依次作为绝对的因果关系。但宫颈癌患者随着癌变程度加重,血清Hcy显示高水平,叶酸显示低水平是普遍存在的客观现象,这对宫颈癌的早期诊疗有一定的指导价值。叶酸能够参与氨基酸代谢,在Hcy与蛋氨酸发生转化过程中作为一碳单位的载体^[16]。在本研究中,经Logistic回归性分析,高水平的Hcy以及低水平的叶酸均是宫颈癌的危险因素,在早期诊疗中可以将血清Hcy水平与叶酸水平作为宫颈癌诊疗的两项指标。

综上所述,血清Hcy、叶酸水平均与宫颈癌的癌变程度相关,宫颈癌患者从I期到IV期Hcy水平呈阶梯式上升,叶酸水平呈阶梯式下降。

参考文献

[1] 吴彩娟,余玉香,罗健,等.宫颈疾病与生殖道高危型人乳头瘤状病毒感染的相关性分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(8):1843-1845.

[2] 陈中友.血清同型半胱氨酸和叶酸水平与宫颈鳞状上皮

细胞病变及宫颈癌的关系[J].广西医科大学学报,2012,29(3):454-455.

- [3] Yang L, Hu B, Zhang Y, et al. Suppression of the nuclear transporter-KPNβ1 expression inhibits tumor proliferation in hepatocellular carcinoma[J]. Med Oncol, 2015, 32(4):559-560.
- [4] 何芳,杨慧娟.生活方式、膳食习惯、血清叶酸水平与宫颈癌的相关性调查[J].中国现代医生,2014,52(12):142-144.
- [5] 段仙芝,宋艳波,王少明,等.宫颈液基细胞学结果与高危型人乳头瘤病毒的相关性[J].中国肿瘤,2015,24(1):76-78.
- [6] 周晖,卢淮武.《2015年NCCN宫颈癌临床实践指南》解读[J].中国实用妇科与产科杂志,2015,31(3):185-191.
- [7] Del Rio-Ospina L, Soto-De Leon SC, Carmargo M, et al. The DNA load of six high-risk human papillomavirus types and its association with cervical lesions[J]. BMC cancer, 2015, 15(1):1126-1127.
- [8] 张小莉,金平.MTHFR和XRCC3基因多态性与宫颈鳞癌发生的相关性研究[J].中华妇产科杂志,2013,48(7):545-547.
- [9] Huang W, Zhu S, Liu Q, et al. Placenta growth factor promotes migration through regulating epithelial-mesenchymal transition-related protein expression in cervical cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(12):8506-8519.
- [10] Liu SY, Zheng PS. High aldehyde dehydrogenase activity identifies cancer stem cells in human cervical cancer[J]. Oncotarget, 2013, 4(12):2462-2475.
- [11] Castanon A, Landy R, Cuzick J, et al. Cervical Screening at Age 50-64 Years and the Risk of Cervical Cancer at Age 65 Years and Older: Population-Based Case Control Study[J]. PLoS Med, 2014, 11(1):e1001585.
- [12] Pan XF, Zhao ZM, Sun J, et al. Acceptability and Correlates of Primary and Secondary Prevention of Cervical Cancer among Medical Students in Southwest China: Implications for Cancer Education[J]. PLoS One, 2014, 9(10):e110353.
- [13] Thomas A, Mahantshetty U, Kannan S, et al. Expression profiling of cervical cancers in Indian women at different stages to identify gene signatures during progression of the disease[J]. Cancer Med, 2013, 2(6):836-848.
- [14] Daponte A, Pournaras S, Tsakris Athanassios, et al. Self-sampling for high-risk human papillomavirus detection: future cervical cancer screening [J]. Women's health (Lond Engl), 2014, 10(2):115-118.
- [15] 范岩峰,李健,许榕仙,等.宫颈癌及癌前病变相关危险因素探索研究[J].中国医师杂志,2011,13(4):447-450.
- [16] Garner D. Clinical application of DNA ploidy to cervical cancer screening: A review[J]. World J Clin Oncol, 2014, 5(5):931-965.