

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.24.003

DNA 倍体分析联合血清肿瘤标志物检测在宫颈癌筛查中的应用^{*}

徐 曼, 蒋 艳, 朱燕燕, 杨小苗, 申成香, 怀建国[△]
安徽省芜湖市第一人民医院病理科, 安徽芜湖 241000

摘 要:目的 探讨 DNA 倍体分析联合血清肿瘤标志物在宫颈癌筛查中的应用价值。方法 选择 2017 年 9 月至 2018 年 9 月于该院进行宫颈癌筛查的 350 例患者为研究对象, 采用 DNA 倍体分析技术对患者进行诊断, 同时检测患者糖类抗原 125(CA-125)、癌胚抗原(CEA), 并进行病理组织检查。比较 DNA 倍体分析、CA-125、CEA 水平对宫颈癌的诊断价值。结果 DNA 倍体分析诊断宫颈癌的阳性率与病理组织检出的阳性率差异有统计学意义($\chi^2=15.810, P<0.001$); 宫颈癌患者血清 CA-125、CEA 水平显著高于病理检查阴性或宫颈炎、宫颈上皮内瘤变(CIN)患者($P<0.05$); 受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析结果显示, DNA 倍体分析联合血清 CA-125、CEA 水平诊断宫颈癌的曲线下面积(AUC)为 0.906, 明显高于 DNA 倍体分析、CA-125、CEA 单独检测($P<0.05$)。结论 DNA 倍体分析联合血清 CA-125、CEA 进行检测可以提高宫颈癌的阳性检出率, 值得临床推广。

关键词: 宫颈癌; DNA 倍体分析; 癌胚抗原; 糖类抗原 125

中图法分类号: R362 文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)24-3560-03

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Value of DNA ploidy analysis combined with serum oncology index detection in early cervical cancer screening^{*}

XU Man, JIANG Yan, ZHU Yanyan, YANG Xiaomiao, SHEN Chengxiang, HUAI Jianguo[△]

Department of Pathology, First People's Hospital of Wuhu, Wuhu, Anhui 241000, China

Abstract: **Objective** To investigate the value of DNA ploidy analysis combined with serum oncology index in early cervical cancer screening. **Methods** A total of 350 patients who underwent cervical cancer lesions screening in the hospital from September 2017 to September 2018 were collected. DNA ploidy analysis was used to diagnose the patients and serum oncology index were performed to conduct examination. At the same time, carbohydrate antigen 125 (CA-125), carcinoembryonic antigen (CEA) were detected, the pathological tissue was detected too. Diagnostic value of DNA ploidy analysis and serum oncology indexes such as CA-125 and CEA for cervical cancer were compared. **Results** The test results of DNA ploidy analysis showed that positive rate was statistically different from that of pathological tissue detection ($\chi^2=15.810, P<0.001$). The test results of serum oncology indexes showed levels of serum CA-125 and CEA in cervical cancer patients were significantly higher than those in patients with negative results by pathological examination, cervicitis and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) patients ($P<0.05$). The analysis results of areas under ROC curve (AUC) showed that AUC of DNA ploidy analysis combined with serum CA-125 and CEA levels for diagnosis and prediction of cervical cancer was 0.906, significantly higher than that of DNA ploidy analysis, CA-125 and CEA alone ($P<0.05$). **Conclusion** DNA ploidy analysis combined with serum CA-125 and CEA levels could improve predictive rate of early screening for cervical cancer, which is worth of popularization.

Key words: cervical cancer; DNA ploidy analysis; carcinoembryonic antigen; carbohydrate antigen 125

宫颈癌是妇科常见恶性肿瘤之一, 该病发病率与病死率在女性恶性肿瘤中居于前两位^[1]。原发性宫颈癌的高发年龄为 30~35 岁, 而浸润癌的高发年龄为 45~55 岁, 且近年来研究显示, 宫颈癌的发病呈年轻化趋势^[2]。病毒感染、沙眼衣原体、不良性行为、分娩、吸烟等多种因素均会导致宫颈上皮细胞发生病理改变, 逐渐发展成恶性肿瘤^[3-4]。我国每年宫颈癌

的发病人数超过 9 万例, 每年病死患者数超过 3 万例^[5]。宫颈癌的进展过程具有阶段性, 若患有宫颈疾病的患者能够定期筛查, 及时发现宫颈病理变化或者异常的组织增生, 可对该病进行及时预防和治疗, 从而延长患者的生存时间。因此, 宫颈癌的早期筛查具有重要意义。DNA 倍体分析主要是通过检测细胞核内的 DNA 或者染色体倍数并进行定量分析, 再依据

^{*} 基金项目: 卫生部医药卫生科技发展研究中心课题(W2013GJ44)。

作者简介: 徐曼, 女, 医师, 主要从事病理诊断方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: Huaijg0415@126.com。

测量结果对细胞的生理状态、病理变化进行判断,还可以反映肿瘤细胞的增殖方式^[6]。癌胚抗原(CEA)为常见的肿瘤标志物,能够在大部分肿瘤组织中表达,因此在肿瘤、癌症的诊断中发挥辅助诊断作用^[7],糖类蛋白 125(CA-125)在卵巢癌患者中阳性率较高,且有研究显示,多种标志物联合 CA-125 检测可在一定程度上提高癌症的检出率^[8]。本研究通过收集 350 例进行宫颈癌筛查患者的基本资料,分析 DNA 倍体分析联合血清 CA-125、CEA 水平在宫颈癌早期筛查中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 9 月至 2018 年 9 月于本院进行宫颈癌早期筛查的 350 例患者为研究对象,收集其基本资料进行回顾性分析。病理诊断标准参考文献[9],以阴道镜检病理结果为“金标准”。纳入标准:有性生活史、育龄期、非经期女性,自愿进行宫颈癌筛查。排除标准:不符合上述标准者。

1.2 方法

1.2.1 DNA 倍体的检测 所有患者的样本采集时间均为非经期,样本采集前 24 h 禁止性交、阴道检查、阴道灌洗及用药。借助窥阴器使患者子宫颈充分暴露,棉球拭去分泌物,采用宫颈刷于子宫颈口顺时针旋转 5 圈,将宫颈刷取出并将刷头脱去,刷头尖部浸泡于取样管的细胞保存液中,制备成细胞学薄片,用于 Feulgen 染色。采用全自动细胞 DNA 倍体分析仪器(厦门麦克奥迪有限公司)对染色图片进行 DNA 倍体分析。判定标准:以 DNA 指数(DI)=2.5 为临界点用于判定细胞异常。阴性:分析结果显示以 2C 细胞为主,未出现异倍体细胞、异倍体细胞峰或 DI≥2.5 的细胞。可疑:分析结果显示出现 1 个或 2 个 DI≥2.5 细胞或细胞增生>5%,需要进行组织活检。阳性:分析结果显示出现 DI≥2.5 细胞超过 3 个、有非整倍体细胞峰出现、非整倍体细胞或者 4 倍体细胞增生≥10%,所有阳性患者均需要进行病理组织活检。将阴性、可疑及阳性分别赋值为 0 分、1 分、2 分。

1.2.2 血清肿瘤标志物的检测 抽取患者清晨 7:00—8:00 空腹静脉血 4 mL,以 3 500 r/min 离心 10 min,分离血清并存储于-80 ℃环境下,用于后续血清 CEA 和 CA-125 水平检测。采用化学发光免疫分析法检测血清 CA-125,采用 ELISA 法检测血清 CEA 水平。人 CEA ELISA 试剂盒、人 CA-125 化学发光免疫分析试剂盒购于郑州安图生物工程股份有

限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)对 DNA 倍体、血清肿瘤标志物诊断宫颈癌的价值进行评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DNA 倍体分析与病理检查结果比较 病理检查结果显示,350 例患者中有 148 例确诊为阴性或宫颈炎,167 例患者确诊为宫颈上皮内瘤变(CIN),其中 CIN I 级 52 例,CIN II 级 76 例,CIN III 级 39 例。35 例患者确诊为宫颈癌。DNA 倍体分析结果显示,226 例患者为阴性或宫颈炎,51 例患者为可疑,73 例患者为阳性,阳性率为 20.86%,DNA 倍体分析检出阳性率与病理检查阳性率差异具有统计学意义($\chi^2 = 15.810, P < 0.001$),见表 1。

表 1 DNA 倍体分析结果与病理检查结果比较(n)

病理检查	n	DNA 倍体分析		
		0	1~2	≥3
阴性或宫颈炎	148	135	13	0
CIN I 级	52	33	10	9
CIN II 级	76	54	12	10
CIN III 级	39	4	6	29
宫颈癌	35	0	10	25

2.2 不同病理学分型患者血清肿瘤标志物水平比较 结果显示,宫颈癌患者血清 CA-125、CEA 水平显著高于病理检查阴性或宫颈炎患者,随着 CIN 病情程度的增加,患者血清 CA-125、CEA 水平也不断上升,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 各组患者 CA-125、CEA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

病理学分型	n	CEA(μg/L)	CA-125(U/mL)
阴性或宫颈炎	148	2.14±0.37▲	21.56±3.62▲
CIN I 级	52	2.90±0.46▲	23.54±3.88▲
CIN II 级	76	3.94±0.57▲	27.76±4.12▲
CIN III 级	39	4.61±0.66▲	33.94±4.27▲
宫颈癌	35	6.79±2.41	43.61±9.42
F		233.586	186.100
P		<0.001	<0.001

注:与宫颈癌患者比较,▲ $P < 0.05$

表 3 DNA 倍体分析与 CA-125、CEA 诊断宫颈癌的 ROC 曲线分析

指标	AUC	SE	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	P	95%CI	约登指数
CEA	0.674▲	0.029	4.185	65.54	62.38	<0.001	0.623~0.723	0.279
CA-125	0.713▲	0.027	36.946	83.11	49.01	<0.001	0.663~0.760	0.321
DNA 倍体分析	0.807▲	0.017	1.000	88.47	54.15	<0.001	0.762~0.847	0.614
联合检测	0.906	0.015	—	—	—	—	—	—

注:与联合检测比较,▲ $P < 0.05$;—表示该项无数据

2.3 DNA 倍体分析与血清肿瘤标志物对宫颈癌的诊断 ROC 曲线分析结果显示, DNA 倍体分析与血清 CA-125、CEA 对宫颈癌的诊断均有一定的预测价值, 其中 DNA 倍体分析联合 CA-125、CEA 对宫颈癌的诊断价值显著高于单独检测, 见表 3。

3 讨 论

宫颈癌是指生长于子宫颈或宫颈管处的恶性肿瘤, 主要有腺癌、鳞癌以及腺鳞癌, 对宫颈癌进行早期诊断、治疗能够显著提高患者的生存率。宫颈癌的早期筛查主要采用传统的宫颈细胞学涂片检查, 此法运用广泛, 成本低, 费用少, 但是在进行标本采集、制作涂片过程中存在涂片不均匀、质量较差以及不能诊断的细胞较多等缺点, 其中黏液、血液以及上皮细胞的重叠容易导致病变细胞不能被有效检测出, 使诊断宫颈癌的假阴性率增加^[10]。DNA 倍体分析技术主要将病变组织的细胞存储于细胞培养液, 通过离心、分层等程序分离出所需要的成分, 减少了杂质对检验结果的影响, 使细胞形态、结构观察更清晰。在此基础上运用全自动细胞 DNA 倍体分析仪器对检测的宫颈组织细胞进行 DNA 倍体分析, 避免了人为观察所导致的误差, 检测结果更加客观、准确。已有研究显示, DNA 倍体分析在机会性宫颈癌的筛查中具有较好的灵敏度、特异度, 还能够发现宫颈病变以及预测宫颈病变程度^[11]。本研究结果显示, DNA 倍体分析对宫颈癌早期诊断的 AUC 为 0.807, 表明 DNA 倍体分析对宫颈癌的诊断具有较好的价值。

CA-125 是一种能被卵巢浆液性囊腺癌特异性识别的大分子糖蛋白, 多用于卵巢癌的诊断与治疗。有研究显示, 卵巢癌患者输卵管、子宫内膜以及宫颈内膜中 CA-125 呈阳性^[12]。本研究结果显示, 随着患者宫颈病变的加重, 患者血清的 CA-125 水平也呈现出升高的趋势, 葛瑜等^[13]研究结果也显示宫颈癌患者血清 CA-125 水平明显高于 CIN 患者与健康志愿者, 具有较好的阳性预测价值。本研究结果与其较为相似, 表明血清 CA-125 对宫颈癌早期筛查具有一定的应用价值。CEA 是一种具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白, 其主要分布于癌细胞表面, 结构较复杂, 在多种恶性肿瘤中表达, 与肿瘤转移、浸润以及肿瘤组织大小有关, 有研究显示血清 CEA 水平有利于评估宫颈癌进展情况^[14]。本研究结果显示, 宫颈癌患者血清 CEA 水平显著高于病理检查阴性或宫颈炎与 CIN 患者 ($P < 0.05$), 且 CEA 对宫颈癌诊断的 AUC 为 0.674。已有研究显示, 血清鳞状细胞癌抗原、CEA、CA-125 与 CA19-9 水平均可作为临床诊断早期宫颈癌的依据, 还可以较好反映宫颈癌的分化程度及病理类型^[15]。本研究还发现 DNA 倍体分析联合血清 CA-125、CEA 可以提高对宫颈癌的诊断价值, 其准确率显著高于其单独检测。

综上所述, DNA 倍体分析与血清肿瘤学指标联合检测可以提高宫颈癌的阳性检出率, 值得临床推广。

参考文献

- [1] 刘付东, 刘荣海, 孙晓凯, 等. 2011—2014 年盐城市女性乳腺癌和宫颈癌流行趋势分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(16): 1109-1112.
- [2] 邓波儿, 孔为民. 妊娠合并宫颈癌的处理[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(11): 3-6.
- [3] BALANDA M, QUIERO A, VERGARA N, et al. Prevalence of human papillomavirus infection among women presenting for cervical cancer screening in Chile, 2014—2015[J]. Med Microbiol Immunol, 2016, 205(6): 585-594.
- [4] 陈丹, 金卓杏, 张晓兰, 等. 宫颈癌与女性生殖道感染的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(6): 1374-1376.
- [5] CHEN W, ZHENG R, BAAD P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [6] 郑启忠, 丁华野, 张清萍, 等. 细胞 DNA 定量分析技术在宫颈癌筛查中的应用价值[J]. 诊断病理学杂志, 2015, 22(8): 496-499.
- [7] GUO J, YU J, SONG X, et al. Serum CA125, CA199 and CEA combined detection for epithelial ovarian cancer diagnosis: a meta-analysis[J]. Open Med, 2017, 12(1): 131-137.
- [8] 魏雅萍, 要洁, 王海宏. 血清糖类抗原 125 及人附睾蛋白 4 联合检测在卵巢癌诊断中的作用[J]. 山东医药, 2018, 58(37): 82-84.
- [9] 张峻霄, 胡春艳, 刘晨, 等. 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.
- [10] 田玉旺, 张立英, 许春伟, 等. 液基细胞学与传统巴氏制片技术在宫颈癌及癌前病变早期筛查中的应用[J]. 中国医药导报, 2015, 12(28): 120-123.
- [11] 郝云涛, 郑小影, 赵利兵, 等. 机会性宫颈癌筛查中 DNA 倍体分析的价值[J]. 广东医学, 2016, 37(19): 2934-2936.
- [12] 蔡尚霞, 姜海英, 杨浩, 等. 血清 CA-125、IL-6、PKM2 检测在子宫内膜癌诊断中的意义[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(10): 1758-1759.
- [13] 葛瑜, 张林, 徐敬云. 血清 TSGF、CA125、CA19-9 联合 SCC 检测在老年宫颈癌诊断中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(21): 5358-5359.
- [14] 陈红军. 血清中 SCC、CEA、CA125 与 CA19-9 检测在早期宫颈癌诊断中的意义[J]. 河南医学研究, 2017, 26(3): 457-458.
- [15] 祁璘, 李莉, 琪美格, 等. 肿瘤标志物检测在宫颈癌诊断中的应用探讨[J]. 重庆医学, 2017, 46(31): 111-113.