

细胞角蛋白 19 与鳞状细胞癌抗原联合检测在宫颈癌早期筛查及疗效评估中的应用

张丹华(四川省达州陆军医院检验科 635000)

【摘要】 目的 探讨细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)与鳞状上皮细胞癌抗原(SCCAg)联合检测在宫颈癌早期诊断、疗效评估中的价值。方法 选择 2010 年 8 月至 2013 年 8 月达州华康医院收治的宫颈癌患者 97 例,子宫颈上皮非典型增生(CIN)患者 45 例,并选择体检的健康妇女 50 例作为对照组;采用电化学发光免疫分析对 CYFRA21-1、SCCAg 水平进行检测,比较各组水平。结果 与对照组及 CIN 组相比,宫颈癌患者血清 CYFRA21-1、SCCAg 水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);其中宫颈癌Ⅲ~Ⅳ期血清 CYFRA21-1、SCCAg 水平及其阳性检出率明显高于Ⅰ~Ⅱ期,组间相比差异具有统计学意义($P < 0.05$);两者联合检测敏感度升高至 62.47%。放化疗后各宫颈癌分期患者血清 CYFRA21-1、SCCAg 水平显著降低,与放化疗前相比差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 血清 CYFRA21-1、SCCAg 检测对宫颈癌早期诊断、疗效评估等方面具有重要的参考价值。

【关键词】 细胞角蛋白 19 片段; 鳞状上皮细胞癌抗原; 宫颈癌; 疗效评估

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.23.026 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)23-3296-03

Application of cytokeratin 19 combined with squamous cell carcinoma antigen detection for early diagnosis and curative effect evaluation in patients with cervical cancer ZHANG Dan-hua (Department of Clinical Laboratory, Dazhou Military Hospital, Dazhou, Sichuan 635000, China)

【Abstract】 Objective To explore the clinical value of cytokeratin 19 (CYFRA21-1) combined with squamous cell carcinoma antigen (SCCAg) detection in early diagnosis and curative effect evaluation in patients with cervical cancer. **Methods** A total of 97 patients with cervical cancer and 45 patients with cervical epithelial atypical hyperplasia (CIN group) in Dazhou Military Hospital from Aug. 2010 to Aug. 2013 were enrolled in this study. Other 50 cases of healthy women, conducted physical examination, were enrolled in control group. The levels of CYFRA21-1 and SCCAg were detected by electrochemiluminescence immunoassay method and compared among the three groups. **Results**

Compared with the control and CIN group, the serum CYFRA21-1 and SCCAg levels in cervical cancer patients were significantly elevated ($P < 0.05$). The levels and positive detectable rate of serum CYFRA21-1 and SCCAg were significant higher in stage Ⅲ - Ⅳ of cervical cancer than those in stage Ⅰ - Ⅱ ($P < 0.05$). The sensitivity of combined detection was increased to 62.47%. The serum CYFRA21-1 and SCCAg levels were significantly decreased in patients with cervical cancer after chemotherapy, compared with those before chemotherapy ($P < 0.05$). **Conclusion** Combination of serum CYFRA21-1 and SCCAg detection might be with important reference value for the early diagnosis and curative effect evaluation in patients with cervical cancer.

【Key words】 cytokeratin 19; squamous cell carcinoma antigen; cervical cancer; curative effect evaluation

世界卫生组织调查显示,每年全球约有 50 余万人确诊为宫颈癌^[1-2]。目前对于宫颈癌诊断的肿瘤标志物较多,但是单独检测诊断率均不高,联合检测肿瘤标志物可以为早期诊断宫颈癌提供重要参考。大量研究证实,细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)可以作为乳腺癌、食管癌及宫颈癌的诊断和预后评价指标^[3];而鳞状上皮细胞癌抗原(SCCAg)是特异性的鳞癌细胞抗原,与宫颈癌的发生、发展有着密切关系。本研究通过对宫颈癌放疗前后血清 CYFRA21-1、SCCAg 水平进行检测,探讨二者联合检测在宫颈癌早期诊断及疗效评估中的价值,以期临床治疗提供依据,现将研究成果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 8 月至 2013 年 8 月本院收治的宫颈癌患者 97 例,年龄 21~78 岁,平均(46.4±11.7)岁;按照

国际妇产科联盟(FIGO)分期标准^[4],其中Ⅰ期 23 例,Ⅱ 45 例,Ⅲ期 21 例,Ⅳ期 8 例。选择本院收治的子宫颈上皮非典型增生(CIN)患者 45 例,年龄 23~76 岁,平均(45.7±12.7)岁;其中原位癌 22 例,重度不典型增生 23 例。另选择同期来本院体检的健康妇女 50 例作为对照组,年龄 18~82 岁,平均(45.5±9.4)岁。比较各组年龄等一般资料,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 宫颈癌组患者采用放疗联合化疗方法,放疗治疗采用外照射加后装腔内放疗。外照射:体外直线加速器常规照射,5 次/周,分别于周 1~5 进行,每次 2 Gy,照射野为整个盆腔,共计 25 次。后装腔内照射方法:放射源采用高剂量铱 192,每次 10 Gy,1 次/周,设定术前总照射剂量 60 Gy。化

疗方案为生化调节方案氨甲蝶呤(MTX)/5-氟脲嘧啶(5-FU)/顺铂(DDP, MFP 方案):第 1、5 天静脉滴注丝裂霉素 4~6 mg/m², 第 1~5 天静脉滴注 5-FU 750 mg, 第 1 天静脉滴注顺铂 50 mg/m², 治疗 3 周为 1 个疗程。

1.2.2 检测方法 研究对象均空腹静脉取血 2 mL, 高速离心后分离血清, 置于-80 ℃冰箱中保存待检。采用电化学发光免疫分析(ECLIA)对血清 CYFRA21-1、SCCAg 水平进行检测, 仪器为罗氏 ECL2010 电化学发光分析仪及其配套设备, 试剂盒由罗氏公司提供, 相关操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 判断标准 参考值: CYFRA21-1 ≤ 3.3 mg/L; SCCAg ≤ 1.5 mg/L, 高于此参考范围认定为阳性^[5]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计学软件进行数据分析; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本采用 *t* 检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验及秩和检验; 以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 CYFRA21-1、SCCAg 水平对比 与对照组及 CIN 组相比, 宫颈癌组患者血清 CYFRA21-1、SCCAg 水平明显升高, 组间相比差异具有统计学意义($P<0.05$); 其中宫颈癌 III~IV 期患者血清 CYFRA21-1、SCCAg 水平明显高于 I~II 期, 比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 CYFRA21-1、SCCAg 水平对比 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CYFRA21-1	SCCAg
对照组	50	1.35±0.87	0.49±0.31
CIN 组	45	1.83±0.62	0.75±0.37
宫颈癌	I~II 期	68 3.79±1.06 ^{ab}	6.33±1.47 ^{ab}
	III~IV 期	29 10.52±5.57 ^{abc}	12.43±4.41 ^{abc}

注: 与对照组相比, ^a $P<0.05$; 与 CIN 组相比, ^b $P<0.05$; 与 I~II 期宫颈癌组相比, ^c $P<0.05$ 。

2.2 宫颈癌组血清 CYFRA21-1、SCCAg 在不同 TMN 分期阳性表达情况对比 宫颈癌 III~IV 期的 CYFRA21-1、SCCAg 阳性检出率明显高于宫颈癌 I~II 期, 组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 宫颈癌组血清 CYFRA21-1、SCCAg 在不同 TMN 分期阳性表达情况对比 [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	CYFRA21-1	SCCAg
I~II 期	68	28(41.2)	35(51.5)
III~IV 期	29	24(82.8)	20(68.9)
χ^2		36.254	6.318
<i>P</i>		0.000	0.012

表 3 两者联合检测对宫颈癌敏感度和特异度对比

指标	阳性数	敏感度(%)	特异度(%)
CYFRA21-1	52	53.61	96.69
SCCAg	55	56.70	96.69
两者联合	75	62.47	93.33

2.3 两者联合检测对宫颈癌敏感度和特异度对比 两者联合

检测, 特异度和敏感度分别为 93.33% 和 62.47%。见表 3。

2.4 宫颈癌各分期患者化疗前后血清 CYFRA21-1、SCCAg 变化水平 化疗后各宫颈癌分期患者血清 CYFRA21-1、SCCAg 水平显著降低, 与化疗前相比差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 宫颈癌各分期患者化疗前后血清 CYFRA21-1、SCCAg 变化水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>		CYFRA21-1	SCCAg
I~II 期	68	化疗前	3.79±1.06	6.33±1.47
		化疗后	1.83±0.32 ^a	3.21±1.05 ^a
III~IV 期	29	化疗前	10.52±5.57	12.43±4.41
		化疗后	2.37±1.14 ^a	4.62±1.75 ^a

注: 与化疗前相比, ^a $P<0.05$

3 讨 论

在肿瘤的早期阶段, 影像学尚未确诊有肿瘤时, 血液中肿瘤标志物已经开始升高, 因此临床上常用肿瘤标志物检测来早期诊断疾病^[6]。宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤, 目前临床上主要采用活检或宫颈涂片等方法早期诊断宫颈癌, 而肿瘤标志物可用以协助诊断肿瘤; 但是对如何合理应用以及评价肿瘤标志物水平依然存在争议。综合大量研究发现, 目前主要用于早期诊断宫颈癌的标志物有癌胚抗原(CEA)、肿瘤标志物糖类抗原 199(CA199)、CA125 等, 虽然这些指标在诊断宫颈癌方面具有一定临床价值, 但是特异性和敏感性不高, 容易造成漏诊或误诊^[7-8]。

细胞角蛋白 19(CYK-19)广泛存在于各种组织表面; 在恶性上皮细胞中, 激活的蛋白酶加速了细胞的降解, 使得大量细胞角蛋白片段释放入血, 其可溶性片段可与两株单克隆抗体 KS19.1 和 BM19.21 特异性结合形成 CYFRA21-1。在各种恶性组织中, 特别是鳞癌中 CYFRA21-1 呈高表达。熊樱等^[9]研究证实 CYFRA21-1 升高见于约 40% 的宫颈癌患者, 其升高与分期和肿瘤大小相关。Sheng 等^[10]也发现, 57% 以上的宫颈鳞癌和 43% 宫颈腺癌患者, CYFRA21-1 表达显著升高。因此 CYFRA21-1 可以作为宫颈癌早期诊断和预后评估指标。

SCCAg 是肿瘤相关抗原 TA-4 的亚型, 是一种糖蛋白。SCC 存在于子宫、子宫颈、肺、头颈等鳞状上皮细胞癌的细胞质中, 特别在非角化癌的细胞中, 含量更丰富。王攀等^[11]报道称宫颈鳞癌早期检出 SCCAg 升高者高达 87.8%; 且宫颈癌手术患者术前 SCCAg 升高其复发率会显著增加。欧洋华等^[12]认为 SCCAg 是宫颈癌最可靠的标志物, SCCAg 与肿瘤生物学特征密切相关; 随着肿瘤体积的增大, SCCAg 水平会明显升高。

在本研究中, 宫颈癌患者血清 CYFRA21-1、SCCAg 水平明显升高; 其中宫颈癌 III~IV 期血清 CYFRA21-1、SCCAg 水平明显高于 I~II 期, 宫颈癌 III~IV 期 CYFRA21-1、SCCAg 阳性检出率又显著高于宫颈癌 I~II 期, 说明血清 CYFRA21-1、SCCAg 与宫颈癌的发生、发展密切相关, 可以将两种指标作为肿瘤早期诊断和疗效评价的指标。越来越多的研究表明, 单一肿瘤标志物检测的敏感度和特异度较低, 难以满足早期诊断和预后评估的需求。本研究采用两种指标联合检测, 结果发现宫颈癌诊断敏感度升高至 62.47%, 提示联合检测可以提高早

期诊断的准确性。另外还发现,对于放化疗后的宫颈癌患者,其血清 CYFRA21-1、SCCAg 水平明显降低,因此两种指标检测可以反映临床治疗效果,这对宫颈癌的治疗、预后评价具有重要的指导意义。

综上所述,血清 CYFRA21-1、SCCAg 检测对宫颈癌早期诊断、疗效评估等方面具有重要的参考价值。

参考文献

[1] 周权,黄民主,黄霜,等. 中国已婚妇女宫颈癌发病影响因素 Meta 分析[J]. 中国癌症杂志,2011,21(2):125-129.

[2] Santesso N, Schünemann H, Blumenthal P, et al. World Health Organization guidelines; use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia[J]. Int J Gynaecol Obstet,2012,118(2):97-102.

[3] Cedrés S, Nuez I, Longo M, et al. Serum tumor markers CEA, CYFRA21-1, and CA-125 are associated with worse prognosis in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)[J]. Clin Lung Cancer,2011,12(3):172-179.

[4] Kuroda Y, Murakami N, Morota M, et al. Impact of concurrent chemotherapy on definitive radiotherapy for women with FIGO III b cervical cancer[J]. J Radiat Res, 2012,53(4):588-593.

[5] 梁卫江,李文超,杨叶青,等. 血清肿瘤标志物在宫颈鳞癌诊断及预后预测中的价值[J]. 中国综合临床,2012,28(4):353-356.

[6] 谢跃文,王强,夏洁. 肿瘤标志物检测在恶性肿瘤诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(1):107-109.

[7] 费华丽,程易凡,程晓东,等. 五种检测方法在宫颈癌及其前期病变筛查中的准确性评估[J]. 中华医学杂志,2011,91(5):309-312.

[8] 张蕴霞,姜君仪,刘俊江,等. 多个生物标志物预测宫颈上皮内瘤和宫颈癌的风险[J]. 现代生物医学进展,2012,12(10):1930-1933.

[9] 熊樱,梁立治,郑敏,等. 血清 CYFRA21-1 与宫颈癌患者临床病理特征及预后的关系[J]. 实用妇产科杂志,2011,27(9):674-677.

[10] Sheng X, Du X, Zhang X, et al. Clinical value of serum HMGB1 levels in early detection of recurrent squamous cell carcinoma of uterine cervix; comparison with serum SCCA, CYFRA21-1, and CEA levels[J]. Croat Med J, 2009,50(5):455-464.

[11] 王攀,刘毅,杨昌伟,等. 应用 ROC 曲线分析血清 SCCAg 对宫颈鳞癌诊断及手术疗效的评估价值[J]. 中国妇幼保健,2012,27(25):3875-3878.

[12] 欧洋华,贾西彪,陈岑,等. 血清鳞状细胞癌抗原检测对宫颈鳞癌的诊断价值[J]. 实用妇产科杂志,2013,29(5):345-347.

(收稿日期:2014-04-15 修回日期:2014-08-12)

(上接第 3295 页)

在孕早期充分发挥孕妇学校的作用,增强孕妇家人对于产后抑郁症的理解与重视,广泛宣传围产期保健知识,开展心理咨询具有重要意义。产后上门访视人员应注重观察及询问产妇的精神情绪变化,可使用 EPDS 量表对孕妇进行评分及筛查,及时发现异常,给予关心及帮助,缓解产褥期的紧张及压力,帮助产妇保持良好的心理状态。

总之,在孕产妇产前、产后的各个时期,应针对产后抑郁症发生的相关危险因素和保护因素进行针对性的预防和干预,从而降低产后抑郁症的发生。

参考文献

[1] Seitz DA, Stein CR, Ye F, et al. The epidemiology of hospitalized postpartum depression in New York State, 1995-2004 [J]. Ann Epidemiol, 2011,21(6):399-406.

[2] 朱晓微,陈哲,李春平,等. 应用人文关怀护理方案降低产后抑郁症发生率的研究[J]. 中国初级卫生保健,2010,24(1):99-100.

[3] 任凤玲,王惠. 美国产科服务模式在预防产后抑郁症中的应用研究[J]. 国家护理学杂志,2012,31(9):1587-1589.

[4] 朱菊红,张兰. 产后抑郁症的影响因素及干预措施[J]. 精

神医学杂志,2013,26(1):77-80.

[5] 张妍,张文颖,周玲,等. 产后抑郁症的相关危险因素的探讨[J]. 中国实验诊断学,2013,17(1):85-87.

[6] LaCoursiere DY, Hurst KP, Barrett-Connor E. Depression and pregnancy stressors affect the association between abuse and postpartum depression [J]. Matern Child Health J, 2011,16(4):929-935.

[7] 徐名妨,涂晋梅,吴素红,等. 助产士组人员为孕妇提供连续性护理的效果评价[J]. 中国实用护理杂志:下旬版,2011,27(14):46-48.

[8] Mohammad KI, Gamble, Creedy DK. Prevalence and factors associated with the development of antenatal and postnatal depression among Jordanian women [J]. Midwifery, 2011 Dec,27(6):e238-245.

[9] 卢守华,刘世军. 产后抑郁相关影响因素调查及社区医疗对策[J]. 临床和实验医学杂志,2011,10(14):1099-1100.

[10] 朱菊红,张兰. 产后抑郁症的影响因素及干预措施[J]. 精神医学杂志,2013,26(1):77-80.

(收稿日期:2014-03-10 修回日期:2014-07-29)