

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.12.006

❖ 临床研究 ❖

外周血肿瘤异常蛋白联合鳞状细胞癌抗原及薄层液基细胞学检查在宫颈癌筛查中的应用

黄东静

(沈阳医学院附属中心医院产科, 辽宁 沈阳 110024)

【摘要】目的: 研究外周血肿瘤异常蛋白(TAP)联合鳞状细胞癌抗原(SCCA)、薄层液基细胞学检查(TCT)在宫颈癌筛查中的应用价值。**方法:** 根据病理学检查结果将 72 例宫颈病变患者分为宫颈癌组($n=22$)和癌前病变组($n=50$),并选择同期进行宫颈癌筛查的 31 名健康者作为对照组。比较所有研究对象外周血 TAP、SCCA 水平和 TCT 阳性率,并分析其与宫颈病变程度的相关性。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析外周血 TAP 联合 SCCA、TCT 对宫颈癌的筛查价值。**结果:** 三组研究对象外周血 TAP、SCCA 水平及 TCT 阳性率比较,宫颈癌组 > 癌前病变组 > 对照组($P < 0.05$);不同宫颈癌病变程度患者外周血 TAP、SCCA 水平比较,宫颈癌 > CIN III 级 > CIN II 级 > CIN I 级($P < 0.05$);外周血 TAP、SCCA 水平均分别与宫颈病变程度呈正相关($P < 0.05$);随着组织学病理级别的增加,宫颈病变患者 TCT 结果阳性率也逐渐升高($P < 0.05$);外周血 TAP、SCCA、TCT 均对宫颈癌具有定的筛查价值,但三者联合的 AUC 值及特异度较单一指标升高($P < 0.05$)。**结论:** 外周血 TAP 联合 SCCA 及 TCT 用于宫颈癌及癌前病变的筛查,可显著提高特异度,并评估宫颈病变程度。

【关键词】 宫颈癌;癌前病变;肿瘤异常蛋白;鳞状细胞癌抗原;薄层液基细胞学检查

【中图分类号】 R737.33;R730.43

【文献标志码】 A

Application of peripheral blood TAP combined with SCCA and TCT in cervical cancer screening

HUANG Dong-jing

(Department of Obstetrics, Affiliated Central Hospital of Shenyang Medical College, Shenyang 110024, Liaoning, China)

【Abstract】Objective: To study the application value of peripheral blood tumor abnormal protein (TAP) combined with squamous cell carcinoma antigen (SCCA) and thinprep cytology test (TCT) in cervical cancer screening. **Methods:** A total of 72 patients with cervical lesions were selected, and divided into cervical cancer group and precancerous lesion group based on pathological results. Meanwhile, 31 normal healthy people who received cervical cancer screening during the same period were selected as the control group. Peripheral blood TAP and SCCA levels, and TCT positive rates in the three groups were comparatively analyzed. The correlation between above-mentioned indicators and the degree of cervical lesions was analyzed. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the value of peripheral blood TAP combined with SCCA and TCT in cervical cancer screening. **Results:** Peripheral blood TAP and SCCA levels, and TCT positive rate decreased in sequence from the cervical cancer group, the precancerous lesion group to the control group ($P < 0.05$). Peripheral blood TAP and SCCA levels in patients with different cervical lesions showed cervical cancer > CIN III > CIN II > CIN I, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Peripheral blood TAP and SCCA levels were positively correlated with the degree of cervical lesions ($P < 0.05$). As histopathological grade increased, the positive rate of TCT results in patients with cervical lesions increased ($P < 0.05$). Peripheral blood TAP, SCCA, and TCT all could be used for cervical cancer screening, and the AUC value and specificity of the three in combination were significantly higher ($P < 0.05$). **Conclusion:** Peripheral blood TAP combined with SCCA and TCT can significantly improve the specificity and evaluate the degree of cervical lesions.

【Key words】 Cervical cancer; Precancerous lesion; Tumor abnormal protein; Squamous cell carcinoma antigen; Thinprep cytology test

宫颈癌是发病率仅次于乳腺癌的恶性肿瘤,尽管国内宫颈癌筛查普及率越来越高,但其发病率,死亡率仍逐年上升,我国宫颈癌防治仍面临较为严峻

的形势^[1]。目前临床对于宫颈癌筛查具有较多方法,薄层液基细胞学检查(thinprep cytologic test, TCT)由传统的巴氏涂片发展而来,相比于后者可深

入宫颈内采集细胞,减少采集样本过程中造成的漏诊,同时还可避免细胞分布不均、黏液、血液等^[2]。TCT 诊断率较巴氏涂片高,检出率可高达 90%^[3]。血清肿瘤标志物作为肿瘤诊断手段在临床中的应用较广泛,其中鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCA)为内源性丝氨酸蛋白酶抑制剂,可从宫颈鳞状细胞癌组织中分离获得。血清 SCCA 的水平与肿瘤分期、淋巴结转移等相关,在宫颈鳞癌的诊断、病情监测、预后等多个方面均有应用^[4-5]。肿瘤异常蛋白(tumor abnormal protein, TAP)是肿瘤细胞增殖过程中糖链结构异常变化产生的糖蛋白,作为肿瘤细胞恶变产物,在达到一定程度后会排放至血液中^[6]。单一指标检测在宫颈癌筛查中未能有较高的敏感度、特异度,但迄今为止,少有血清肿瘤标志物与 TCT 联合的研究报道。本研究拟分析外周血 TAP 联合 SCCA、TCT 的应用价值,以为宫颈癌筛查提供更多方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 6 月至 2020 年 6 月在沈阳医学院附属中心医院就诊的 72 例宫颈病变患者作为研究对象,根据病理学检查结果分为宫颈癌组($n=22$)和癌前病变组($n=50$),并选择同期进行宫颈癌筛查的 31 名健康者作为对照组。纳入标准:(1)均有性生活史;(2)既往无全子宫切除术史;(3)均在本院门诊进行 TCT 检查;(4)宫颈病变患者均经宫颈组织活检检查确诊;(5)研究对象资料完整。排除标准:(1)合并肺癌、乳腺癌等可能引起血清 TAP、SCCA 水平升高的疾病;(2)入院前已接受相关宫颈疾病治疗;(3)妊娠期或哺乳期女性。宫颈癌组中,年龄 25~65 岁,平均(43.53 ± 9.65)岁;癌前病变组中,年龄 27~66 岁,平均(44.19 ± 9.27)岁;对照组中,年龄 24~63 岁,平均(42.89 ± 10.04)岁。三组研究对象年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 外周血 TAP、SCCA 水平检测 收集所有研究对象空腹外周血 4 mL,均分为两份。一份制成两张均匀厚度血片,每张血片上相同间距滴加 3 滴凝聚助剂,经 2 h 凝聚染色反应,采用 TAP 专用图文系统测量凝聚物面积。以图片染色呈均匀的雪花状、数轮状等图形为阴性;呈完整边缘的椭圆形、不规则团块或多边形结晶凝聚物为阳性。凝聚物面积 $>121 \mu\text{m}^2$ 判断为临界阳性,面积越大,阳性结果越为显著。另一份外周血经离心处理后,采用化学发光微粒子免疫分化法检测血清 SCCA 水平。

1.2.2 TCT 检测 采用特制的宫颈塑料软毛刷伸入宫颈管、宫颈外口处,旋转刷取脱落细胞,然后保存于含有 Thinprep 细胞保存液的瓶子中。保存液标本经 Thinprep 2000 系统处理,分离标本中的上皮细胞,并经过滤后转载到玻片上。制成直径 2 cm 的薄层细胞涂片,采用 95% 酒精固定、巴氏染色、镜检。根据 TBS 分级系统进行细胞学诊断^[7],其中意义不明确的非典型鳞状细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US)、不排除高度鳞状细胞病变的非典型鳞状细胞(atypical squamous cells of cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, ASC-H)、低度鳞状病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)、高度鳞状病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)及鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)为阳性结果,未见上皮内细胞病变(no intraepithelial cell pathology, NILM)为阴性。组织病理学检查结果包括宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) I 级、CIN II 级、CIN III 级以及宫颈癌。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,多组间比较行单因素方差分析,进一步两两比较行 LSD- t 检验;采用 Spearman 法分析宫颈病变程度与 TAP、SCCA 水平的相关性;采用受试者工作特征曲线(ROC)分析外周血 TAP 联合 SCCA、TCT 对宫颈癌的筛查价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组研究对象外周血 TAP、SCCA 水平及 TCT 阳性率比较

三组研究对象外周血 TAP、SCCA 水平及 TCT 阳性率比较,宫颈癌组 $>$ 癌前病变组 $>$ 对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 三组研究对象外周血 TAP、SCCA 水平以及 TCT 阳性率比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

分组	TAP (μm^2)	SCCA (ng/mL)	TCT 阳性
宫颈癌组($n=22$)	$160.79 \pm 28.76^{* \#}$	$1.92 \pm 0.58^{* \#}$	22 (100.00) [*]
癌前病变组($n=50$)	$142.79 \pm 27.44^*$	$1.40 \pm 0.34^*$	42 (84.00) [*]
对照组($n=31$)	106.38 ± 32.86	0.97 ± 0.35	9 (29.03)
$F\chi^2$ 值	24.817	35.498	39.505
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P<0.05$, 与对照组比较;# $P<0.05$, 与癌前病变组比较。

2.2 不同宫颈病变程度患者外周血 TAP、SCCA 水平比较

不同宫颈癌病变程度患者外周血 TAP、SCCA 水平比较,宫颈癌 > CIN III级 > CIN II级 > CIN I级,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同宫颈病变程度患者外周血 TAP、SCCA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

宫颈病变程度	TAP (μm^2)	SCCA (ng/mL)
CIN I级 ($n=9$)	126.39 ± 22.85	1.13 ± 0.32
CIN II级 ($n=14$)	136.29 ± 24.81*	1.38 ± 0.41*
CIN III级 ($n=27$)	149.34 ± 20.19*#	1.65 ± 0.37*#
宫颈癌 ($n=22$)	160.79 ± 28.76*#△	1.92 ± 0.58*#△
F 值	6.652	8.801
P 值	< 0.001	< 0.001

* $P < 0.05$,与 CIN I级比较;# $P < 0.05$,与 CIN II级比较;△ $P < 0.05$,与 CIN III级比较。

2.3 外周血 TAP、SCCA 水平与宫颈病变程度相关性

外周血 TAP、SCCA 水平均分别与宫颈病变程度呈正相关($P < 0.05$)。见图 1 及图 2。

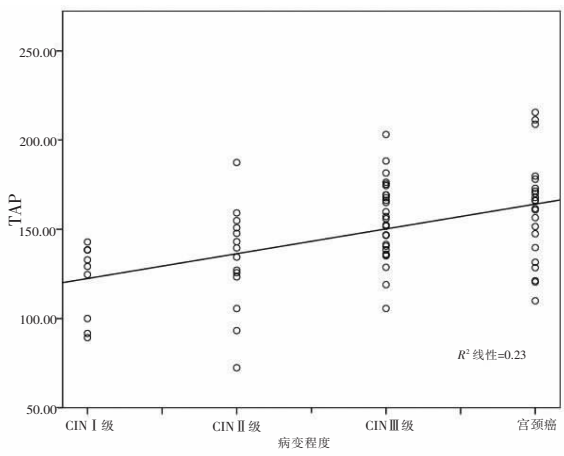


图 1 TAP 水平与宫颈病变程度相关性

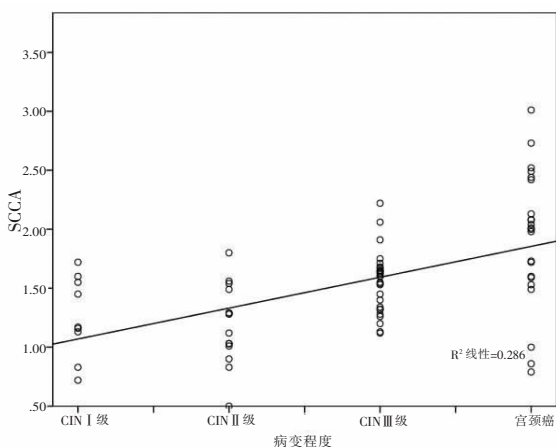


图 2 SCCA 水平与宫颈病变程度相关性

2.4 不同级别组织中 TCT 结果分布

随着组织学病理级别的增加,宫颈病变患者

TCT 结果阳性率逐渐升高($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同级别组织中 TCT 结果分布 [$n(\%)$]

宫颈病变程度	NLM	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	SCC	TCT 阳性
CIN I级 ($n=9$)	4(44.44)	3(33.33)	1(11.11)	1(11.11)	0	0	5(55.56)
CIN II级 ($n=14$)	4(28.57)	2(14.29)	4(28.57)	2(14.29)	2(14.29)	0	10(71.43)
CIN III级 ($n=27$)	0	4(14.81)	12(44.44)	5(18.52)	6(22.22)	0	27(100.00)
宫颈癌 ($n=22$)	0	0	0	0	0	22(100.00)	22(100.00)
χ^2 值							20.572
P 值							< 0.001

2.5 外周血 TAP 联合 SCCA、TCT 对宫颈癌的筛查价值

外周血 TAP、SCCA、TCT 均对宫颈癌具有一定的筛查价值,但三者联合检测的 ROC 曲线下面积(AUC)值和特异度较各指标单独检测时升高($P < 0.05$)。见表 4 和图 3。

表 4 外周血 TAP 联合 SCCA、TCT 对宫颈癌的筛查价值

变量	AUC 值	S.E 值	P 值	95% CI 值	敏感度	特异度	诊断阈值
TAP	0.666	0.072	0.025	0.526-0.807	59.09	76.00	>159.83
SCCA	0.783	0.071	< 0.001	0.644-0.921	68.18	88.00	>1.71
TCT	0.580	0.069	0.043	0.444-0.716	100.00	26.00	-
联合	0.884	0.049	< 0.001	0.788-0.979	77.27	94.00	-

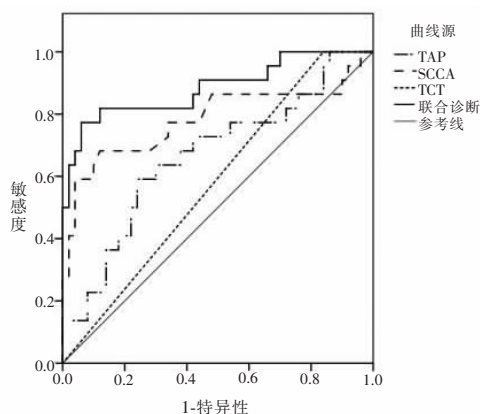


图 3 外周血 TAP 联合 SCCA、TCT 对宫颈癌的筛查价值

3 讨论

据统计,我国宫颈癌发病率占全球宫颈癌发病率的 12%,死亡率占全球宫颈癌死亡人数的 11%^[8]。宫颈癌从癌前病变发展为癌变的周期较长,往往有 8~10 年,甚至更久。宫颈癌的发病与人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)持续感染密切相关,故每年进行宫颈刮片或 TCT 检查是宫颈癌筛查的必要手段^[9-10]。尽管宫颈癌筛查技术熟练度以及检测方案种类逐渐增多,但现有检测方法各有利弊。盲目的联合筛查不仅不能提高检测敏感度或特异度,还会增加患者的焦虑,并由于过度诊疗增加经济负担。

肿瘤标志物存在于肿瘤患者的组织、体液、排泄物中,可通过免疫学、生物学、化学方法检测到。血清肿瘤标志物可作为宫颈癌筛查的辅助手段之一。SCCA 从宫颈鳞状细胞癌组织中分离,是一种特异性很好的鳞癌肿瘤标志物。该标志物也属于丝氨酸蛋白酶抑制剂家族,而后者可影响细胞间黏附,故 SCCA 可能在肿瘤的浸润、转移等恶性行为上有作用。正常情况下,SCCA 仅存在于鳞状细胞的细胞质中,在血清中难以检测到。若在循环中检测到其较高浓度的表达,则提示恶性上皮细胞可能通过被动释放的方式促使其进入循环,在血浆中浓度升高。既往研究^[11]发现,SCCA 在其他鳞状细胞癌和部分非肿瘤性疾病中也有所升高,故并不被推荐单独用于宫颈癌的筛查中。本研究发现三组研究对象外周血 SCCA 水平比较,且宫颈癌组 > 癌前病变组 > 对照组,与既往研究^[12]结果一致,故 SCCA 可作为宫颈癌的一个辅助诊断方法。TAP 是一种通过多种凝集素结合在同一反应体系中的异常糖链蛋白,主要用于慢性病以及异常体征的肿瘤风险评估,相比于其他肿瘤标志物,具有敏感度高、准确度高以及广谱的特点,可增加肿瘤检出几率,且可覆盖多种肿瘤^[13]。本研究发现三组研究对象外周血 TAP 水平比较,宫颈癌组 > 癌前病变组 > 对照组,提示 TAP 的异常升高也可作为宫颈癌筛查的辅助方法。TCT 检查通过直接采集子宫颈细胞样本,在制成破片以及染色后,通过显微镜观察细胞形态进行诊断,具有无创简便、敏感度高等优点^[14]。但其准确性仍受制片质量、细胞医师专业性的影响。血清肿瘤标志物或 TCT 均不推荐作为宫颈癌的单独筛查手段。本研究将外周血 TAP、SCCA 以及 TCT 联合,结果发现外周血 TAP、SCCA、TCT 均对宫颈癌具有一定的筛查价值,但三者联合的 AUC 值以及特异度升高,提示外周血 TAP 联合 SCCA 及 TCT 可作为宫颈癌前病变和宫颈癌的筛查手段之一。分析其原因,可能是 TCT 可从细胞形态上观察宫颈细胞是否出现异变;TAP 可从细胞学、病毒学的角度发现宫颈上皮细胞癌变情况,具有较好的补充效果;而 SCCA 可为客观的通过水平异常变化筛查宫颈癌,三种方法相互印证,从而可减少误诊、漏诊现象,提高诊断特异度^[15]。此外,本研究还发现,随着宫颈病变程度的升高,外周血 TAP、SCCA 水平以及 TCT 阳性水平均升高。本研究仍存在部分不足:(1) 病例数较少,不能完全代表所有病例的实际情况;(2) 未探讨外周血 TAP、SCCA 水平以及 TCT 阳性率的影响因素。后续仍需进行多中心、大样本量研究,以进一步验证

本研究的结论。综上所述,外周血 TAP 联合 SCCA 及 TCT 可用作宫颈癌和癌前病变的筛查标记物,三者的表达水平与宫颈病变程度密切相关,可为疾病严重程度评估提供参考。

参考文献

- [1] 刘萍. 中国大陆 13 年宫颈癌临床流行病学大数据评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1): 41 - 45.
- [2] Liu Y, Zhang L, Zhao G, et al. The clinical research of Thinprep Cytology Test (TCT) combined with HPV-DNA detection in screening cervical cancer [J]. Cellular and Molecular Biology, 2017, 63(2): 92 - 95.
- [3] 孙晓莹, 孟斐. TCT 联合 HPV 早期发现宫颈癌及癌前病变的应用价值[J]. 中国急救医学, 2018, 38(z2): 293.
- [4] Chang C, Chen J, Huang CH, et al. Time-dependent squamous cell carcinoma antigen in prediction of relapse and death of patients with cervical cancer[J]. Journal of Lower Genital Tract Disease, 2020, 24(1): 38 - 42.
- [5] Markovina S, Wang S, Henke LE, et al. Serum squamous cell carcinoma antigen as an early indicator of response during therapy of cervical cancer[J]. British Journal of Cancer, 2018, 118(1): 72 - 78.
- [6] Meng J, Li W, Zhang M, et al. An update meta-analysis and systematic review of TAP polymorphisms as potential biomarkers for judging cancer risk [J]. Pathology Research and Practice, 2018, 214(10): 1556 - 1563.
- [7] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 2103 - 2106.
- [8] Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis[J]. Lancet Global Health, 2020, 8(2): 191 - 203.
- [9] Clifford GM, Tully S, Franceschi S. Carcinogenicity of human papillomavirus (HPV) types in HIV-positive women: A meta-analysis from HPV infection to cervical cancer[J]. Clinical Infectious Diseases, 2017, 64(9): 1228 - 1235.
- [10] 武丽, 黄千峰, 纪存委, 等. 宫颈癌不同初筛方法检出率及随访质量评价[J]. 中国公共卫生, 2018, 34(10): 68 - 70.
- [11] Travassos DC, Fernandes D, Massucato EMS, et al. Squamous cell carcinoma antigen as a prognostic marker and its correlation with clinicopathological features in head and neck squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Oral Pathology and Medicine, 2018, 47(1): 3 - 10.
- [12] Han C, Zhao F, Wan C, et al. Associations between the expression of SCCA, MTA1, P16, Ki-67 and the infection of high-risk HPV in cervical lesions[J]. Oncology Letters, 2020, 20(1): 884 - 892.
- [13] 许刚, 徐惠, 冯志俊, 等. 肿瘤异常蛋白在宫颈癌患者同步放疗中的变化及临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(3): 87 - 91.
- [14] 吴萍, 王琳, 张秋红, 等. 宫颈 E6/E7 mRNA 联合 TCT 检查在一般妇女宫颈病变早期筛查中的应用[J]. 中华全科医学, 2018, 16(2): 253 - 256.
- [15] 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.

(收稿日期: 2021 - 07 - 19

修回日期: 2021 - 08 - 29)