

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.08.022

❖ 临床研究 ❖

血清 M-CSF、sTNFR I 在宫颈上皮内瘤变与宫颈癌鉴别诊断中的作用

王萍¹, 耿江²

(山西省肿瘤医院·中国医学科学院肿瘤医院山西医院·山西医科大学附属肿瘤医院, 1. 妇瘤科; 2. 人事科, 山西太原 030013)

【摘要】目的: 探究血清巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、可溶性肿瘤坏死因子受体 I (sTNFR I) 在宫颈上皮内瘤变(CIN)与宫颈癌鉴别诊断中的作用。**方法:** 选取 217 例宫颈癌患者(宫颈癌组)及 231 例 CIN 患者[CIN I 级 109 例(CIN I 组)、CIN II 级 72 例(CIN II 组)、CIN III 级 50 例(CIN III 组)]为研究对象。比较各组患者血清巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、可溶性肿瘤坏死因子受体 I (sTNFR I) 水平,分析各指标与 CIN 分级及宫颈癌病理特征的关系,判断各指标对 CIN 及宫颈癌的诊断价值。**结果:** 各组患者血清 M-CSF、sTNFR I 水平比较:CIN I 组 < CIN II 组 < CIN III 组 < 宫颈癌组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。CIN 患者血清 M-CSF、sTNFR I 水平与 CIN 分级呈正相关($P < 0.05$)。宫颈癌患者血清 M-CSF、sTNFR I 水平随 FIGO 分期的升高而升高;肿瘤低、中分化患者血清 M-CSF、sTNFR I 水平高于肿瘤高分化患者;存在淋巴结转移患者血清 M-CSF、sTNFR I 水平高于未出现淋巴结转移患者($P < 0.05$)。血清 M-CSF、sTNFR I 水平联合检测鉴别 CIN 及宫颈癌的曲线下面积(AUC)大于各指标单独检测($P < 0.05$)。血清 M-CSF、sTNFR I 水平升高是影响 CIN 进展为宫颈癌的危险因素($P < 0.05$)。**结论:** 宫颈癌患者血清 M-CSF、sTNFR I 高于 CIN 患者,血清指标联合检测对宫颈癌及 CIN 具有鉴别价值,且各指标变化与宫颈癌病理特征有关。

【关键词】 宫颈癌;宫颈上皮内瘤变;巨噬细胞集落刺激因子;可溶性肿瘤坏死因子受体 I;血清水平;相关性

【中图分类号】 R737.33 **【文献标志码】** A

Role of serum M-CSF and sTNFR I in the differential diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer

WANG Ping¹, GENG Jiang²

(1. Department of Gynecology and Oncology, 2. Department of Personnel, Shanxi Provincial Cancer Hospital, Cancer Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences, Shanxi Hospital, Affiliated Cancer Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030013, Shanxi, China)

【Abstract】Objective: To explore the role of serum macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) and soluble tumor necrosis factor receptor I (sTNFR I) in the differential diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical cancer. **Methods:** 217 patients with cervical cancer (cervical cancer group) and 231 patients with CIN [109 cases of CIN I (CIN I group), 72 cases of CIN II (CIN II group), 50 cases of CIN III (CIN III group)] were selected as the study subjects. The levels of serum M-CSF and sTNFR I were compared between the groups, and the relationship of various indicators with CIN grading and pathological characteristics of cervical cancer as well as the value of distinguishing CIN and cervical cancer were analyzed. **Results:** Comparison of serum M-CSF and sTNFR I levels among groups: CIN I group < CIN II group < CIN III group < cervical cancer group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Serum M-CSF and sTNFR I levels in patients with CIN were positively correlated with CIN grading ($P < 0.05$). The levels of serum M-CSF and sTNFR I in patients with cervical cancer were increased with the increase of FIGO stage, and the levels of serum M-CSF and sTNFR I in patients with low-to-moderate tumor differentiation were higher than those in patients with high tumor differentiation, and the two levels in patients with lymph node metastasis were higher than those in patients without lymph node metastasis ($P < 0.05$). The AUC value of the combined detection of serum M-CSF and sTNFR I in distinguishing CIN and cervical cancer was higher than that of the single detection ($P < 0.05$). Increased serum M-CSF and sTNFR I levels were risk factors for the progression of CIN into cervical cancer ($P < 0.05$). **Conclusion:** Serum M-CSF and sTNFR I in patients with cervical cancer are higher than those in patients with CIN. The combined detection of serum indicators has differential value on cervical cancer and CIN, and the changes of various indicators are related to the pathological characteristics of cervical cancer.

作者简介: 王萍(1979-),女,硕士,副主任医师。E-mail:wangpingdf2023@163.com

通讯作者: 耿江。E-mail:gengjiang@163.com

【Key words】 Cervical cancer; Cervical intraepithelial neoplasia; Macrophage colony-stimulating factor; Soluble tumor necrosis factor receptor I; Serum level; Correlation

宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)是一组与宫颈浸润癌密切相关的癌前病变疾病,大部分低级别 CIN 可自然消退,但高级别 CIN 具有癌变可能,可发展为浸润癌,早期诊断 CIN,并给予及时治疗,是预防宫颈癌最有效的措施^[1]。临床研究^[2]证实,宫颈癌的发生、发展是一个多因素过程,较多细胞因子可通过促进细胞增殖,介导肿瘤发生发展过程。可溶性肿瘤坏死因子受体 I (Soluble tumor necrosis factor receptor I, sTNFR I)是一种具有多种生理功能的糖蛋白,参与肿瘤细胞的增殖及免疫活性细胞的免疫调节过程。近年来,研究^[3]发现,sTNFR I 在与肿瘤坏死因子相关疾病的病理发病中起重要作用。血清巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)是临床上研究较多的具有多种生物学功能的细胞因子,可在正常生理状态下发挥重要生物学功能,且有较多研究^[4-5]证实,其在肿瘤发生发展过程中起着极为重要的作用,既能抑制肿瘤细胞生长,还能促进肿瘤生长、侵袭及转移,但对于其在宫颈癌及癌前病变中表达的临床意义尚无定论。因此本研究拟在探究血清 M-CSF、sTNFR I 水平与 CIN 及宫颈癌的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月山西省肿瘤医院收治的 217 例宫颈癌患者(宫颈癌组)及 231 例 CIN 患者为研究对象。本研究符合《赫尔辛基宣言》要求。纳入标准:(1)符合《宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)》关于宫颈癌或 CIN 的诊断标准^[6],且经病理学检查证实;(2)病历资料完整者。排除标准:(1)合并其他原发性肿瘤疾病患者;(2)采血前已接受放化疗及手术治疗者;(3)近 3 个月内进行过免疫抑制剂治疗者;(4)合并代谢性疾病患者;(5)妊娠期患者;(6)既往有子宫手术史者。所有受试者均知情并签署知情同意书。宫颈癌患者中,年龄(62.50 ± 5.19)岁;绝经 141 例;孕次(2.20 ± 0.36)次,产次(1.89 ± 0.2731)次。CIN 患者中,年龄(62.37 ± 5.03)岁;绝经 150 例;孕次(2.17 ± 0.34)次,产次(1.85 ± 0.31)次。按照 CIN 分级对 CIN 患者进行分组:CIN I 级 109 例(CIN I 组)、CIN II 级 72 例(CIN II 组)、CIN III 级 50 例(CIN III 组)。各组患者年龄、月经状况、孕次、产次比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

血清 M-CSF、sTNFR I 水平测定:采集患者空腹静脉血 3 mL,肝素抗凝处理,以 1 000 r/min 的速率进行离心处理,离心时间为 15 min,分离血清,采用 ELISA 法检测患者血清 M-CSF、sTNFR I 水平,试剂盒由中国联科生物提供。

1.3 观察指标

(1)比较 CIN 及宫颈癌患者血清 M-CSF、sTNFR I 水平,分析各指标与 CIN 分级的相关性及对 CIN 及宫颈癌的鉴别价值。(2)比较不同宫颈癌病理特征患者血清 M-CSF、sTNFR I 水平,并分析血清 M-CSF、sTNFR I 水平变化对 CIN 进展为宫颈癌的影响。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较使用独立样本 t 检验,多组间比较使用单因素方差分析;计数资料以[n (%)]表示,组间比较使用 χ^2 检验;采用 Spearman 检验进行相关性分析;采用受试者工作特征曲线(ROC)进行诊断价值分析;采用 Logistic 回归进行危险因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者血清 M-CSF、sTNFR I 水平比较

各组患者血清 M-CSF、sTNFR I 水平比较:CIN I 组 < CIN II 组 < CIN III 组 < 宫颈癌组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组患者血清 M-CSF、sTNFR I 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	M-CSF	sTNFR I
CIN I 组($n = 109$)	389.51 ± 53.92 *	1 305.64 ± 273.16 *
CIN II 组($n = 72$)	437.23 ± 61.08 **	1 558.52 ± 301.87 **
CIN III 组($n = 50$)	490.16 ± 58.37 ** Δ	1 937.19 ± 315.64 ** Δ
宫颈癌组($n = 217$)	541.69 ± 60.95	2 176.05 ± 401.29
F 值	103.738	98.840
P 值	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与宫颈癌组比较;# $P < 0.05$,与 CIN I 组比较; $\Delta P < 0.05$,与 CIN II 组比较。

2.2 血清 M-CSF、sTNFR I 水平与 CIN 分级的相关性分析

CIN 患者血清 M-CSF、sTNFR I 水平与 CIN 分级呈正相关($r = 0.494, 0.265, P < 0.001$)。

2.3 不同宫颈癌病理特征患者血清 M-CSF 及 sTNFR I 水平比较

不同 FIGO 分期、分化程度及淋巴结转移情况患者血清 M-CSF、sTNFR I 水平比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);宫颈癌患者血清 M-CSF、sTNFR I 水平随 FIGO 分期的升高而升高,肿瘤低、中分化患者血清 M-CSF、sTNFR I 水平高于肿瘤高分化患者,存在淋巴结转移患者血清 M-CSF、sTNFR I 水平高于未出现淋巴结转移患者,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同宫颈癌病理特征患者血清 M-CSF、sTNFR I 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

病理特征	例数	M-CSF	t 值	P 值	sTNFR I	t 值	P 值
年龄(岁)			1.561	0.120		1.751	0.081
≥60	125	546.52 ± 54.90			2 197.31 ± 182.15		
<60	92	535.13 ± 50.58			2 147.16 ± 239.78		
绝经			1.387	0.167		1.167	0.245
是	141	537.68 ± 57.03			2 163.82 ± 205.31		
否	76	549.13 ± 59.82			2 198.74 ± 219.27		
肿瘤直径(cm)			1.152	0.250		1.357	0.176
≥3	69	547.27 ± 51.68			2 202.31 ± 186.12		
<3	148	539.09 ± 47.25			2 163.81 ± 198.37		
FIGO 分期			25.629	<0.001		57.453	<0.001
I 期	71	506.39 ± 52.27			1 976.32 ± 204.22		
II 期	89	546.02 ± 58.13			2 189.28 ± 243.61		
III 期	57	578.90 ± 62.28			2 404.18 ± 219.04		
分化程度			3.307	0.001		9.526	<0.001
高分化	86	527.35 ± 53.76			1 938.79 ± 284.91		
低、中分化	131	551.10 ± 50.39			2 331.81 ± 305.07		
病理类型			0.849	0.397		1.499	0.135
鳞癌	149	543.70 ± 50.86			2 191.32 ± 210.25		
腺癌	68	537.29 ± 53.25			2 142.59 ± 246.38		
淋巴结转移			6.436	<0.001		4.890	<0.001
有	65	581.34 ± 64.28			2 307.07 ± 279.16		
无	152	524.73 ± 57.14			2 120.02 ± 248.64		
宫颈深肌层浸润			1.187	0.236		1.765	0.079
阴性	58	534.68 ± 50.89			2 139.12 ± 173.27		
阳性	159	544.25 ± 53.14			2 189.52 ± 190.56		

2.4 血清 M-CSF、sTNFR I 水平对 CIN 及宫颈癌的鉴别价值分析

血清 M-CSF、sTNFR I 水平联合检测鉴别 CIN 及宫颈癌的曲线下面积(AUC)均大于各指标单独检

测 ($P < 0.05$)。见表 3 及图 1。

表 3 血清 M-CSF、sTNFR I 水平对 CIN 及宫颈癌的鉴别价值分析

指标	截断值(pg/mL)	AUC 值	SE 值	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)
M-CSF	524.58	0.770 *	0.022	0.729 ~ 0.809	73.27	68.40
sTNFR I	2 056.37	0.785 *	0.021	0.744 ~ 0.822	58.99	90.04
联合检测	-	0.852	0.018	0.816 ~ 0.884	81.11	75.32

* $P < 0.05$, 与联合检测比较。

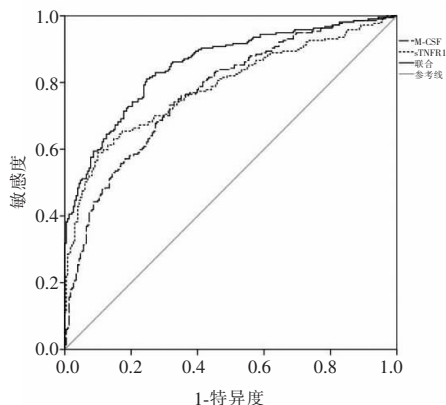


图 1 血清 PLGF、IGF-1 及 sFLT-1 浓度预测 PE 患者妊娠结局的 ROC 曲线

2.5 血清 M-CSF、sTNFR I 水平影响 CIN 进展为宫颈癌的 Logistic 回归分析

血清 M-CSF、sTNFR I 水平升高是影响 CIN 进展为宫颈癌的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 血清 M-CSF、sTNFR I 水平影响 CIN 进展为宫颈癌的 Logistic 回归分析

指标	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
M-CSF	0.171	0.025	46.786	1.186	1.130 ~ 1.246	<0.001
sTNFR I	1.460	0.144	102.797	4.306	3.247 ~ 5.710	<0.001

3 讨论

宫颈癌是发病于女性子宫颈或周围的恶性肿瘤,已成为影响女性健康的主要疾病。相关研究^[7-8]指出,肿瘤的生成可导致机体 M-CSF 含量升高,且 M-CSF 可介导促进肿瘤新生血管形成,能够调节肿瘤细胞生长、侵袭与黏附。sTNFR I 是来自于骨髓细胞的肿瘤坏死因子受体糖蛋白,可经肿瘤细胞合成分泌。临床资料^[9-10]显示,sTNFR I 可竞争性的与血清中肿瘤坏死因子结合,使得其抗肿瘤活性消失,提示其与肿瘤的发生发展有关。本研究发现,宫颈癌组血清 M-CSF、sTNFR I 水平高于 CIN I、CIN II、CIN III 患者,与赵松岩等^[3,11]报道结果相符,主要与肿瘤细胞可合成分泌 sTNFR I, M-CSF 可促进肿瘤生长有关。本研究结果显示, CIN 患者血

清 M-CSF、sTNFR I 水平与 CIN 分级呈正相关,提示血清 M-CSF、sTNFR I 水平与 CIN 程度有关。

早期宫颈癌缺乏特异性临床症状,通过鉴别宫颈癌前病变及宫颈癌,并给予早期干预,可在一定程度上改善患者预后^[12]。有学者^[13-14]发现,M-CSF 可调节肿瘤细胞生长、细胞黏附及迁移,并能促进肿瘤新生血管生成。亦有报道^[11]指出,宫颈癌患者存在 M-CSF 异常表达现象,且与病情进展有关。本研究发现,宫颈癌患者血清 M-CSF、sTNFR I 水平与 FIGO 分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移有关。其原因可能在于,在肿瘤疾病的进展过程中,细胞周期蛋白及其相关蛋白具有重要的调控作用,而 M-CSF 水平可显著提高患者肿瘤细胞的细胞周期蛋白,进而可促进肿瘤细胞增殖^[14]。sTNFR I 可竞争性结合血清内肿瘤坏死因子,对肿瘤细胞膜上肿瘤坏死因子结合 TNFR 产生抑制阻断作用,从而促进恶性肿瘤进一步发展。本研究发现,血清 M-CSF、sTNFR I 水平升高是影响 CIN 进展为宫颈癌的危险因素,这可能与血清 M-CSF、sTNFR I 水平可促进肿瘤增殖、转移等有关。血清指标检测是目前进行宫颈癌筛查的辅助手段,但相关研究^[15]发现,单一血清指标检测对宫颈癌的诊断准确度偏低。故本研究中采用联合检测的方式进行诊断,联合检测鉴别 CIN 及宫颈癌的 AUC 大于各血清指标单独检测($P < 0.05$)。

综上,宫颈癌患者血清 M-CSF、sTNFR I 高于 CIN 患者,血清指标联合检测对宫颈癌及 CIN 具有诊断价值,且各指标变化与宫颈癌病理特征有关。

参考文献

[1] 赵博,裴丽鹏,周新月. 人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA 和高危型人乳头瘤病毒检测在绝经女性宫颈筛查的临床研究[J]. 中国临床实用医学,2022,13(4):25-28.

[2] Kumagai K,Takanashi M,Ohno SI, *et al.* WAPL induces cervical intraepithelial neoplasia modulated with estrogen signaling without HPV E6/E7[J]. *Oncogene*,2021,40(21):3695-3706.

[3] 赵松岩,冯水土. 血清 sTNFR I 及 OPN 与老年宫颈癌根治术后预

后的相关性[J]. 中国老年学杂志,2019,39(22):5484-5487.

- [4] 杨芳,李娜,李润,等. 血清 Hmgal、M-CSF 及 AFP 与宫颈癌患者肿瘤病理特征及预后的关系[J]. 现代生物医学进展,2022,22(20):3878-3881,3896.
- [5] Lubowicka E,Zbucka-Kretowska M,Sidorkiewicz I, *et al.* Diagnostic power of cytokine M-CSF, metalloproteinase 2 (MMP-2) and tissue inhibitor-2 (TIMP-2) in cervical cancer patients based on ROC analysis[J]. *Pathology Oncology Research*,2020,26(2):791-800.
- [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]. 中国医学前沿杂志(电子版),2013,5(8):37-46.
- [7] Xing Z,Zhang M,Liu J, *et al.* LINC00337 induces tumor development and chemoresistance to paclitaxel of breast cancer by recruiting M2 tumor-associated macrophages[J]. *Molecular Immunology*,2021,138:1-9.
- [8] 许林波,梁丽斯,王蓓,等. 血浆 M-CSF、MMP9、TIMP-1 水平及 HPV 阳性大鼠宫颈癌增殖能力的关系研究[J]. 现代生物医学进展,2022,22(8):1439-1443.
- [9] Li X,Zhang F,Zhou H, *et al.* Interplay of TNF- α , soluble TNF receptors and oxidative stress in coronary chronic total occlusion of the oldest patients with coronary heart disease[J]. *Cytokine*,2020,125:154836.
- [10] Kim J, Lee J, Oh JH, *et al.* Plasma inflammatory biomarkers and modifiable lifestyle factors associated with colorectal cancer risk[J]. *Clinical Nutrition*,2020,39(9):2778-2785.
- [11] 王晓林,李凤梅,王雅莉,等. 血清 M-CSF、TSGF、SCC-Ag 在宫颈癌诊断中的应用分析[J]. 实用癌症杂志,2021,36(6):924-926.
- [12] 陈红兰,吴怡,胡滔,等. 外周血 G6PD 活性检测对于感染高危型人乳头瘤病毒宫颈癌患者的诊断预后价值[J]. 昆明医科大学学报,2022,43(2):89-95.
- [13] 王维伊,钟山亮,同林萍,等. 巨噬细胞集落刺激因子对巨噬细胞极化及卵巢癌细胞侵袭、转移的影响[J]. 临床检验杂志,2019,37(7):512-517.
- [14] 孟凡荣,王秀艳,陈琛,等. 肿瘤相关巨噬细胞促进上皮性卵巢癌迁移和侵袭能力的机制研究[J]. 中南药学,2020,18(10):1617-1621.
- [15] 周明,付玉兰,雷磊,等. 血清糖类抗原 125、糖类抗原 19-9、血清铁蛋白在宫颈癌诊断及预后评估中的临床意义[J]. 癌症进展,2022,20(15):1559-1562,1565.

(收稿日期:2023-01-25

修回日期:2023-03-12)