

# 宫颈上皮内瘤变患者血清鳞状细胞癌抗原、巨噬细胞集落刺激因子、趋化素水平变化及意义

惠玉洁, 尉艳芹, 李卫民, 葛广林  
北京市平谷区医院妇产科, 北京 平谷 101200

**摘要:** 目的 探讨宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)患者血清鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)、趋化素(chemrin)的水平变化及意义。方法 选取2018年1月—2019年2月在北京市平谷区医院妇产科治疗的CIN患者179例(CIN组),其中CIN I级患者106例,CIN II级患者43例,CIN III级患者30例;同时选取健康体检者180例作为对照组,检测血清SCC、M-CSF、Chemerin水平;对CIN II~III级患者行手术治疗,比较患者手术治疗前后血清SCC、M-CSF、Chemerin水平。结果 CIN组血清SCC、M-CSF和Chemerin分别为 $(2.35 \pm 0.35) \mu\text{g/L}$ 、 $(410.19 \pm 101.15) \text{pg/ml}$ 和 $(1\ 604.42 \pm 160.05) \text{ng/L}$ ,明显高于对照组( $P < 0.05$ );CIN III级患者血清SCC、M-CSF和Chemerin分别为 $(3.19 \pm 0.45) \mu\text{g/L}$ 、 $(516.98 \pm 105.41) \text{pg/ml}$ 和 $(2\ 097.98 \pm 141.21) \text{ng/L}$ ,明显高于CIN I级和CIN II级( $P < 0.05$ );CIN II级患者血清SCC、M-CSF和Chemerin分别为 $(2.55 \pm 0.37) \mu\text{g/L}$ 、 $(421.15 \pm 100.23) \text{pg/ml}$ 和 $(1\ 742.25 \pm 124.15) \text{ng/L}$ ,明显高于CIN I级( $P < 0.05$ );血清SCC、M-CSF和Chemerin与CIN分级呈正相关( $r_s = 0.451, 0.422$ 和 $0.410, P < 0.05$ );CIN II~III级患者手术治疗后血清SCC、M-CSF、Chemerin水平明显较术前降低( $P < 0.05$ )。结论 CIN患者血清SCC、M-CSF、Chemerin水平升高,与CIN分级具有一定相关性,在疾病发展中有重要作用。

**关键词:** 宫颈上皮内瘤变;鳞状细胞癌抗原;巨噬细胞集落刺激因子;趋化素

**中图分类号:** R737.33 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2020)01-0119-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.01.036

宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)是宫颈浸润癌前病变的总称。患者一般无特异表现,部分患者可能存在白带异常、宫颈肥大、充血、息肉、糜烂等症状<sup>[1-4]</sup>。由于肉眼无法诊断CIN,因此临床往往需借助阴道镜、病理学检测以及细胞学检测来实现。其中病理学是本病诊断“金标准”,但病理标本的取得会造成一定的创伤,患者依从性较低;阴道镜检则易受操作人员主观因素影响而出现误漏诊;细胞学检测是当前应用较为广泛的一种CIN诊断方案。血清鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)、趋化素(chemrin)是与肿瘤细胞恶化、血管生成以及代谢、免疫等相关的细

胞因子。为分析三种细胞因子在CIN患者血清中的表达特点及意义,本文选取北京市平谷区医院治疗的179例CIN患者进行血清SCC、M-CSF、Chemerin水平变化的研究。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选取2018年1月—2019年2月北京市平谷区医院妇产科治疗的CIN患者179例(CIN组),其中CIN I级患者106例,CIN II级患者43例,CIN III级患者30例,纳入标准:(1)均经病理学确诊;(2)近3个月内未服用过免疫抑制剂药物;(3)患者及家属知情同意。排除标准:(1)合并有恶性肿瘤、甲状腺疾病、免疫系统疾病、糖尿病、高血压等基础性疾病;(2)妊娠或哺乳期妇女。同时选取健康体检者180例作为对照组(排除有高血压、糖尿病、恶性肿瘤、甲状

**作者简介:** 惠玉洁(1978-),女,河北沧州人,硕士研究生,主治医师,研究方向:妇科及妇科肿瘤。

- [7] 薛雯娟,康艳. 肿瘤标志物在胃癌早期诊断中的应用价值[J]. 实用癌症杂志,2016,31(3):393-395.  
[8] 黄宁,黄钰莹. CEA、CA-199、CA-724联合检测在胃癌诊断中的应用研究[J]. 现代消化及介入诊疗,2016,21(6):833-835.  
[9] 邓伟伟,黄艳春,阿先古丽·阿不力孜. 肿瘤标志物联合检测对肿瘤高危人群筛查的临床意义[J]. 国际免疫学杂志,2016,39(1):29-33.  
[10] 屈明利,邓晓红,赵侃侃,等. 血清CA125、CEA、AFP联合检测在卵巢恶性肿瘤诊断中的临床价值[J]. 实用癌症杂志,2017,32

(7):1065-1068.

- [11] 刘卫云,万紫旭,党晓伟,等. 血清CA-199、CEA联合检测早期诊断和治疗胰腺癌[J]. 重庆医学,2016,45(28):3990-3991.  
[12] 李宝华,吴晓光,冯军,等. 结直肠癌血清肿瘤标志物CEA与CA724检测的临床意义[J]. 中国普通外科杂志,2015,24(7):1053-1056.  
[13] 刘凤奎,孙卫莉,李鹏. 恶性肿瘤标志物检查的临床应用[J]. 中国临床医生杂志,2015,43(11):17-18. **收稿日期:** 2019-04-26

腺疾病等基础性疾病,健康者对本研究知情同意),本次研究获得医院伦理委员会批准。

1.2 实验方法 抽取 CIN 组患者治疗前后各 3 ml 静脉血,同时于 CIN 组治疗前抽取对照组受检人员静脉血 3 ml,选用贝克曼 Avanti JXN-30/26 智能型高效离心机进行 4 000 r/min,6 cm 半径离心 12 min,取上清选用酶联免疫分析法检测两组人员 SCC、M-CSF 及 Chemerin 表达水平,试剂盒由美国雅培公司提供,操作参照对应说明书。

1.3 治疗方法 待患者月经结束 3~7 d 后进行利普刀手术治疗,嘱患者排空膀胱,全麻后取膀胱截石位,消毒铺巾后,阴道镜进入宫颈,检测病灶位置,碘染宫颈,伸入利普刀,调整为混切凝模式,功率设置为 30~40 W,对碘不着色外 3~5 mm 进行逆时针椎切,深度参照病灶而定,一般为 15~20 mm,电凝止血,术后常规探查宫颈,避免黏连,并将切除病灶送往实验室进行病理检测。

1.4 统计学处理 统计分析采用 SPSS 19.0 软件,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较使用  $t$  检验,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD- $t$  检验。相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 CIN 组和对照组一般资料比较 CIN 组和对照组一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 CIN 组和对照组一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	产次(次)	体重指数(kg/m <sup>2</sup> )
CIN 组	179	51.16±9.60	1.84±0.42	22.15±3.21
对照组	180	50.72±10.14	1.90±0.33	22.03±3.10
$t$ 值		0.422	-1.505	0.360
$P$ 值		0.673	0.133	0.719

2.2 CIN 组和对照组血清 SCC、M-CSF、Chemerin 比较 CIN 组血清 SCC、M-CSF 和 Chemerin 明显高于对照组,差异比较有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 CIN 组和对照组血清 SCC、M-CSF、Chemerin 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	SCC( $\mu\text{g/L}$ )	M-CSF(pg/ml)	Chemerin(ng/L)
CIN 组	179	2.35±0.35	410.19±101.15	1 604.42±160.05
对照组	180	1.10±0.21	251.82±62.42	912.23±122.50
$t$ 值		41.057	17.863	46.029
$P$ 值		0.000	0.000	0.000

2.3 不同 CIN 分级患者血清 SCC、M-CSF、Chemerin 比较 CIN Ⅲ级患者血清 SCC、M-CSF 和 Chemerin 明

显高于 CIN I 级和 CIN II 级,差异比较有统计学意义( $P < 0.05$ );CIN II 级患者血清 SCC、M-CSF 和 Chemerin 明显高于 CIN I 级,差异比较有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 CIN 组和对照组血清 SCC、M-CSF、Chemerin 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	SCC( $\mu\text{g/L}$ )	M-CSF(pg/ml)	Chemerin(ng/L)
CIN I 级	106	2.03±0.40	375.52±87.96	1 408.82±130.24
CIN II 级	43	2.55±0.37 <sup>a</sup>	421.15±100.23 <sup>a</sup>	1 742.25±124.15 <sup>a</sup>
CIN Ⅲ级	30	3.19±0.45 <sup>ab</sup>	516.98±105.41 <sup>ab</sup>	2 097.98±141.21 <sup>ab</sup>
$F$ 值		17.465	34.502	68.411
$P$ 值		0.000	0.000	0.000

注:a 与 CIN I 级比较  $P < 0.05$ ;b 与 CIN II 级比较  $P < 0.05$ 。

2.4 相关性分析 将 CIN 患者血清 SCC、M-CSF 和 Chemerin 与 CIN 分级进行 Spearman 秩相关分析,结果显示:血清 SCC、M-CSF 和 Chemerin 与 CIN 分级呈正相关( $r_s = 0.451$ 、 $0.422$  和  $0.410$ , $P < 0.05$ )。

2.5 CIN II~Ⅲ级患者手术治疗前后血清 SCC、M-CSF、Chemerin 比较 CIN II~Ⅲ级患者手术治疗后血清 SCC、M-CSF、Chemerin 水平明显较手术前降低( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 CIN II~Ⅲ级患者手术治疗前后血清 SCC、M-CSF、Chemerin 比较( $\bar{x} \pm s$ )

时期	例数	SCC( $\mu\text{g/L}$ )	M-CSF(pg/ml)	Chemerin(ng/L)
手术前	73	2.81±0.44	460.53±98.87	1 888.50±130.03
手术后	73	1.87±0.32	287.13±84.43	1 105.47±124.48
$t$ 值		14.762	11.395	37.166
$P$ 值		0.000	0.000	0.000

## 3 讨论

SCC 是糖蛋白的一种,主要表达于子宫、肺以及头颈等鳞状上皮细胞胞浆内,当这些细胞出现癌变后,SCC 将被释放至血液内<sup>[5]</sup>。SCC 是一种具有较高特异性的鳞状细胞癌诊断指标,其在宫颈鳞癌中的诊断效能显著高于其他肿瘤指标<sup>[6]</sup>。CIN 患者存在广泛的癌前病理改变,其鳞状细胞也存在恶变。本组研究中,CIN 组血清 SCC 表达水平明显高于对照组,并且 CIN Ⅲ级患者血清 SCC 水平明显高于 CIN I 级和 CIN II 级,而 CIN II 级患者高于 CIN I 级患者,表明 SCC 在宫颈浸润癌前病变期即开始异常表达,并且与患者 CIN 分期密切相关,临床或可通过检测 SCC 来辅助进行 CIN 患者的分期。

M-CSF 是一种具有多种生物学功能的细胞因子,可抑制肿瘤细胞生长,还可促进肿瘤增殖、侵袭。有研究发现<sup>[7]</sup>,HPV 所致的 CIN,患者体内的 HPV 病毒并不会诱导宫颈癌细胞增殖,但会激活 M-CSF,并建立

一个自分泌循环,促使 CIN 向宫颈癌过渡。本组研究中,CIN 组血清 M-CSF 表达水平明显高于对照组,表明 M-CSF 高表达可能是 CIN 发生、发展的重要影响因素。有研究发现<sup>[8]</sup>,宫颈癌患者血清 M-CSF 表达水平显著高于 CIN 患者,而 CIN 患者 M-CSF 表达水平显著高于健康对照组,这与本组研究结果相似。进一步的研究发现,CIN III 级患者血清 M-CSF 水平明显高于 CIN I 级和 CIN II 级,而 CIN II 级患者高于 CIN I 级患者,表明 M-CSF 高表达与患者 CIN 分期具有一定的相关性。

Chemerin 是 G 蛋白耦联受体的配体,可通过活化 G 蛋白耦联受体来诱导未成熟突状细胞、巨噬细胞向肿瘤区域迁移,并参与细胞免疫反应<sup>[9-10]</sup>。本组研究中,CIN 组血清 Chemerin 表达水平明显高于对照组,其原因可能与患者病灶局部应激性免疫功能增强,Chemerin 被上游因子激活并释放至血液内有关。Chemerin 在宫颈癌患者血清中也存在明显的高表达现象,并且与疾病的分化程度有关<sup>[11]</sup>。有研究表明<sup>[12]</sup>,肥胖肝癌患者血清 Chemerin 表达水平也显著高于健康对照组,并且与患者肿瘤大小、组织学分级等密切相关。本组研究中,CIN III 级患者血清 Chemerin 水平明显高于 CIN I 级和 CIN II 级,而 CIN II 级患者高于 CIN I 级患者,这与前述研究结果相似,提示 Chemerin 与 CIN 分期密切相关。随后的相关性研究显示,血清 SCC、M-CSF 和 Chemerin 与 CIN 分级呈正相关,这佐证了前述结论,提示 SCC、M-CSF 和 Chemerin 或可成为 CIN 的诊断及分期的理想指标。

利普刀术是一种借助高频射频电波进行精细切割的微创术式,被临床广泛用于宫颈管内赘生物、CIN 以及早期宫颈浸润癌或原位癌等宫颈疾病的治疗工作中<sup>[13-14]</sup>。利普刀术具有高效、安全、快速,术中出血少,手术时间短,术中损伤小,患者术后恢复快等优势<sup>[15]</sup>。本组研究中,利普刀术后,CIN II ~ III 级患者血清 SCC、M-CSF、Chemerin 水平明显较手术前降低,表明利普刀术是一种有效的 CIN 治疗术式,而 SCC、M-CSF、Chemerin 或可用于评估 CIN 手术疗效。

本研究通过分组实验,发现血清 SCC、M-CSF、Chemerin 高表达与 CIN 发生、发展及疾病分期密切相关,SCC、M-CSF、Chemerin 或可成为 CIN 诊断及分期的新指标。但对于 SCC、M-CSF、Chemerin 作用 CIN 发生、发展的具体机制,尚无结论,这有待今后进一步

研究。

综上所述,CIN 患者血清 SCC、M-CSF、Chemerin 水平升高,与 CIN 病理分级有一定关系,值得临床进一步研究。

#### 参考文献

- [1] 袁浩. 宫颈环形电切术与宫颈冷刀锥切术治疗宫颈上皮内瘤变 III 级的临床研究[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(6):1186-1188.
- [2] 李莉, 赵霞, 张绪婷, 等. 宫颈环形电切术与冷刀锥切术治疗宫颈上皮内瘤变的 meta 分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(10):2258-2263.
- [3] 何江耀, 赵任龙, 果海娜. HR-HPV 合并 UU 感染状况及与宫颈上皮内瘤变的相关性研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2018, 10(4):262-267.
- [4] 吴向晖, 黄鹏翀, 熊丽丽, 等. 宫颈上皮内瘤变程度相关危险因素研究[J]. 实用预防医学, 2018, 25(4):486-489.
- [5] 邓岳红, 钱沁佳. 血清 miR-375、TSGF、SCC 联合检测对宫颈癌的诊断价值[J]. 山东医药, 2018, 58(38):72-74.
- [6] 王晓娟, 散琴, 王月明, 等. CEA、CA125、SCC-Ag、CA199 及 CY-FRA21-1 等肿瘤标志物在宫颈癌中诊断的价值和意义[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(18):2573-2576.
- [7] 邓凯贤, 郑玉华, 柳晓春, 等. 巨噬细胞集落刺激因子在宫颈癌及宫颈上皮内瘤变患者血清中的表达及意义[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(21):3635-3638.
- [8] 俞铭洁, 吴雯婷, 倪婷婷, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子用于卵巢癌及宫颈癌化疗的价值[J]. 浙江医学, 2017, 39(4):307-309.
- [9] Lin Y, Yang X, Liu W, et al. Chemerin has a protective role in hepatocellular carcinoma by inhibiting the expression of IL-6 and GM-CSF and MDSC accumulation[J]. Oncogene, 2017, 36(25):3599-3608.
- [10] Menzel J, Giuseppe RD, Biemann R, et al. Association between chemerin, omentin-1 and risk of heart failure in the population-based EPIC-Potsdam study:[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):14171.
- [11] 刘雪峰, 李堰松. 血清 Chemerin 水平在宫颈上皮内瘤变及宫颈癌中的表达及临床意义[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(1):81.
- [12] 欧宏亮, 马莉, 陈清锋. 肥胖肝癌患者术后 3 个月血清 chemerin、APN 和 vaspin 水平对术后 3 年病死事件的预测价值[J]. 浙江医学, 2017, 39(12):964-966.
- [13] 孙瑞, 郝华, 汤传梅, 等. 宫颈上皮内瘤变及宫颈癌患者人乳头瘤病毒基因型及病毒载量的变化研究[J]. 实用预防医学, 2017, 24(8):996-999.
- [14] Demirkiran F, Kahramanoglu I, Turan H, et al. See and treat strategy by LEEP conization in patients with abnormal cervical cytology. [J]. Ginekologia Polska, 2017, 88(7):349-354.
- [15] 孟立群. 围术期干扰素联合 LEEP 刀宫颈锥切术治疗 CIN I、II 期患者的疗效及其对免疫功能的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(11):2488-2490.

收稿日期:2019-04-17