

血清C3a联合TCT、HC2-HPV检测对宫颈癌早期诊断的价值

杨佩娴, 余鑫, 吴绮霞* (广东省开平市中心医院妇科, 广东江门 529300)

摘要: **目的** 研究血清C3a联合新柏氏液基细胞学检测(TCT)、高危型人乳头瘤病毒2型(HC2-HPV)检测对宫颈癌早期诊断的价值。**方法** 选取妇科就诊且疑似宫颈癌患者作为研究对象, 根据病理诊断结果分为良性细胞改变组(BCC组)、不典型增生轻度组(CIN-I组)、不典型增生中度组(CIN-II组)、不典型增生重度组(CIN-III组)、宫颈癌组(SCC组), 并纳入子宫颈炎性病变患者作为阳性对照组(Pos-Ctrl组), 以及宫颈无病变的健康女性作为阴性对照组(Neg-Ctrl组)。比较各组女性外周血C3a水平, 并计算SCC组患者的C3a诊断切割值, 进一步比较血清C3a联合或不联合TCT、HC2-HPV用于诊断宫颈癌时的敏感性、特异性、阳性预测值等。**结果** SCC组患者的血清C3a水平显著高于其他各组($P<0.01$)。将C3a的P75值为49.92作为诊断切割值。血清C3a、TCT和HC2-HPV联合检测SCC的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值均高于TCT、HC2-HPV单独检测或TCT和HC2-HPV联合检测。**结论** C3a联合TCT、HC2-HPV检测对宫颈癌的早期诊断有更高的敏感性和特异性, 提高了宫颈癌筛查的准确性。

关键词: 宫颈癌; C3a; TCT; HC2-HPV; 早期诊断

中图分类号: R 737

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2019)05-0529-03

Value of serum C3a combined with TCT and HC2-HPV detection in the early diagnosis of cervical cancer

YANG Pei-xian, YU Xin, WU Qi-xia* (Department of Gynecology, the Central Hospital of Kaiping, Jiangmen 529300, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical value of serum C3a combined with TCT and HC2-HPV in the early diagnosis of cervical cancer. **Methods** The patients sought medical advice and suspected of cervical cancer were selected. The patients were divided into the benign cell change group (BCC Group), mild atypical hyperplasia group (CIN-I group), intermediate atypical hyperplasia group (CIN-II group), severe atypical hyperplasia group (CIN-III group) and cervical cancer group (SCC Group). The patients with cervical inflammation were included as positive control group (Pos-Ctrl Group) while the patients with no cervical lesion were included as negative control group (Neg-Ctrl Group). The C3a level in peripheral blood of women in each group was compared and the diagnostic cut-off value of C3a in SCC Group was calculated. The sensitivity, specificity and positive predictive value of serum C3a combined or not combined with TCT and HC2-HPV in the diagnosis of cervical cancer were further compared. **Results** The serum C3a level of the SCC Group was significantly higher than that of other groups, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). 49.92, the P75 value of C3a, was taken as the diagnostic cut-off value. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of serum C3a combined TCT and HC2-HPV detection were significantly higher than those of separation detection of TCT and HC2-HPV or combined TCT and HC2-HPV detection. **Conclusion** C3a combined with TCT and HC2-HPV detection has higher sensitivity and specificity in the early diagnosis of cervical cancer, which improves the accuracy of cervical cancer screening.

Key words: cervical cancer; C3a; TCT; HC2-HPV; early diagnosis

宫颈癌是女性生殖系统排名第二位的恶性肿瘤, 并且开始出现年轻化的发病趋势, 对广大女性身心健康和生命造成极大的危害^[1-3]。研究已经证

实, 高危型人乳头状瘤病毒(HR-HPV), 尤其是HPV16和HPV18型的感染是宫颈癌发生和发展的危险因素^[4-5]。因此, 对已经出现感染或有病变的患者早期诊断尤为重要。然而, 宫颈癌患者早期常无明显症状和体征, 并且内窥镜下可见宫颈光滑, 与宫颈柱状上皮异位较难进行区别, 常常造成漏诊或误诊。目前, 通过薄层液基细胞学检查(TCT)联合第二代杂交捕获试验(HC2)检查子宫颈管代谢物HR-

基金项目: 江门市卫生计生局科学技术研究项目
(No.19A095)

收稿日期: 2019-04-02; 修订日期: 2019-06-15

作者简介: 杨佩娴(1985-), 女, 本科, 主治医师

通信作者: 吴绮霞, 女, 本科, 副主任医师

HPV已成为应用较广的实验室早期筛查手段,但仍存在一定的漏诊率^[6-7]。研究发现,C3a的异常与恶性肿瘤的发生、进展、预后有一定的相关性,是较为常见的诊断指标^[8-9],但其对宫颈癌的早期筛查目前鲜有研究。笔者通过血清C3a联合TCT、HC2-HPV对疑似宫颈癌患者进行检测,以期对宫颈癌的早期诊断提供具有临床价值的实验室检查方法。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2016年1月至2017年12月妇科就诊且疑似宫颈癌患者作为研究对象。纳入标准:(1)18岁以上女性患者;(2)初诊疑似宫颈癌。排除标准:(1)有明确的急性肾小球肾炎、狼疮性肾炎、自身免疫性疾病、血液系统感染、慢性肝病等影响补体水平的患者;(2)有长期服用糖皮质激素和免疫调控性药物史的患者;(3)研究期间自动退出者。在满足上述条件的基础上,根据病理诊断结果分为良性细胞改变组(BCC组,32例)、不典型增生轻度组(CIN-I组,23例)、不典型增生中度组(CIN-II组,19例)、不典型增生重度组(CIN-III组,27例)、宫颈癌组(SCC组,28例),并纳入子宫颈炎性病变患者作为阳性对照组(Pos-Ctrl组,20例),以及宫颈无病变的健康女性作为阴性对照组(Neg-Ctrl组,20例)。本研究获得相关医学伦理委员会的审核、批准,且所有受试者均知情、同意。

1.2 方法

1.2.1 血清C3a 检测受试者的血清C3a水平。C3a检测仪器为罗氏Cobas e601全自动化学发光免疫分析系统,检测试剂盒及标准液均购自罗氏公司,操作方法按照说明书进行。异常血清C3a水平阈值设定方法:将最终病例确诊为宫颈癌患者的血清C3a数值计算所得的P25(假设异常增高)或者P75(假设异常降低)作为Cutoff值(诊断阈值)。高于或低于诊断阈值的作为阳性指标。

1.2.2 TCT 按照TCT取样的要求制作薄层涂片,通过巴氏染色进行标记,病理科协助检测。根据国

际癌症协会制定的贝塞斯达系统(TBS)进行宫颈细胞学分类:正常范围(NR)、不典型性鳞状细胞(ASCUS)、低度鳞状上皮内病变(LSIL)、高度鳞状上皮内病变(HSIL)、鳞状细胞癌(SCC)、腺癌(glandular cancer)。

1.2.3 HC2-HPV-DNA 方法参照美国Digene公司HPV-DNA检测技术,相对光单位(RLU)/Cutoff ≥ 1.0 作为HPV阳性。

1.2.4 诊断效率评价标准 计算血清C3a联合或不联合TCT、HC2-HPV用于诊断宫颈癌时的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值。

1.3 统计学处理

采用SPSS20.0软件进行数据处理,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析及 q 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清C3a的水平情况

Neg-Ctrl、Pos-Ctrl、BCC、CIN-I、CIN-II、CIN-III、SCC组血清C3a水平分别为:(4.82 ± 2.03)、(13.54 ± 5.76)、(8.85 ± 2.93)、(16.26 ± 4.99)、(20.61 ± 10.09)、(30.79 ± 8.55)、(41.58 ± 10.53) KU/L。SCC组患者的血清C3a水平显著高于其他各组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 SCC组患者血清C3a的诊断切割值

通过对不同组患者血清C3a水平的比较,发现SCC患者的C3a水平异常增高,因此将P75值作为诊断切割值。通过软件计算,C3a的P75值为49.92,即将C3a > 49.92 KU/L作为诊断切割值。

2.3 血清C3a联合或不联合TCT、HC2-HPV检测对SCC诊断效能分析

血清C3a、TCT和HC2-HPV联合检测SCC的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值均高于TCT、HC2-HPV单独检测或TCT和HC2-HPV联合检测,详见表1。

表1 不同检测方法对SCC的诊断效能

检测项目	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
TCT	61.54	85.19	57.14	79.44
HC2-HPV	65.38	86.42	60.71	81.31
TCT+HC2-HPV	80.77	91.36	75.00	88.79
C3a+TCT+HC2-HPV	92.59	96.20	89.29	94.39

3 讨论

相关临床报道指出,在宫颈癌疾病发展的不同阶段得到诊断和治疗,患者的生存期有显著差别,早期癌和原位癌患者的5年生存率可达到90%以上,而浸润性宫颈癌患者的5年生存率不到70%,并且宫颈癌由早期癌或者原位癌发展到浸润性宫颈癌是一个缓慢的过程,常常需要10年及以上,因此早期诊断和治疗对患者的预后具有重大意义^[10-12]。HR-HPV感染是宫颈癌发生和发展的关键性危险因素,约有99%以上的宫颈癌患者主要是因HR-HPV的长期感染所致^[4]。TCT为筛查宫颈癌的初级技术,对宫颈异常细胞的诊断比传统的巴氏涂片检查提高了约13%的诊断有效率,尤其是对CIN-I及以上病变的检出率高达65%,但仍然存在较高的漏诊率^[13]。目前早期宫颈癌筛查较为常见的是TCT联合HPV检测。研究指出联合检测能够有效提高早期宫颈癌诊断的有效率,但有效正确诊断指数也仅在73%左右^[10-11]。因此,我们需要筛选更加全面的评价指标,以求进一步提高诊断的有效率。

研究已证实,癌症的发生、发展与机体的免疫功能异常有重要的联系,如肿瘤细胞免疫逃逸的发生,肿瘤细胞的远处转移等^[14]。血清C3a作为补体系统的重要成分,在补体激活途径中发挥着关键性的作用。C3a在急性肾小球肾炎、狼疮性肾炎、自身免疫性疾病、血液系统感染、慢性肝病中表达水平异常,且C3a的异常与恶性肿瘤的发生、进展、预后有一定的相关性,对恶性肿瘤的早期筛查有一定的临床意义^[8-9]。本研究结果发现,宫颈癌患者血清中的C3a水平显著高于子宫颈良性细胞改变、不典型增生(CIN I-III)、子宫颈炎症患者以及健康女性,说明血清C3a水平与宫颈癌存在一定的关系,癌症的发生导致血清C3a水平异常升高。因此,血清C3a水平对宫颈癌的诊断可能存在一定的辅助价值。我们拟定异常升高的C3a的P75值作为诊断切割值,联合TCT及高危型HPV检测对宫颈癌进行早期诊断,结果发现,血清C3a、TCT、HC2-HPV三者联合检测宫颈癌,其敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值均显著高于TCT、HC2-HPV单独检测或TCT、HC2-HPV联合检测,提示C3a联合TCT、HC2-HPV检测对宫颈癌的早期诊断有更高的敏感性和特异性,提高了宫颈癌筛查的准确性。

参考文献:

- [1] 吴宝燕. 宫颈癌早期筛查的重要性及预防研究[J]. 中外女性健康研究, 2017, 3(1): 16, 24.
- [2] 朱义昕. 宫颈癌的早期筛查及对策分析[J]. 中国社区医师, 2017, 33(19): 109-110.
- [3] HANCOCK G, H ELLNER K, DORRELL L. Therapeutic HPV vaccines [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 47(8): 59-72.
- [4] KAHN J A. HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia[J]. N Eng J Med, 2009, 361(3): 271-278.
- [5] SCHILLER J T, MULLER M. Next generation prophylactic human papilloma-virus vaccines [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(5): e217-e225.
- [6] DUCANCELLE A, REISER J, PIVERT A, et al. Home-based urinary HPV DNA testing in women who do not attend cervical cancer screening clinics [J]. J Infect, 2015, 71(3): 377-384.
- [7] 聂小磊, 史玉林, 丛建萍, 等. 宫颈上皮内瘤变锥切术切缘阳性的相关因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(4): 262-265.
- [8] AJONA D, ORTIZ-ESPINOSA S, PIO R. Complement anaphylatoxins C3a and C5a: Emerging roles in cancer progression and treatment[J]. Semin Cell Dev Biol, 2017, 85(17): 30375-30380.
- [9] AFSHAR-KHARGHAN V. The role of the complement system in cancer[J]. J Clin Invest, 2017(3): 780-789.
- [10] 董静, 倪爱军. 高危型HPV检查和TCT在宫颈癌及癌前病变的早期诊断临床研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(11): 873-874, 876.
- [11] 王秀梅, 陈涛. 高危型HPV联合TCT检查在宫颈癌早期诊断中的作用[J]. 中国初级卫生保健, 2016, 32(6): 23-24.
- [12] BROGLIE M A, JOCHUM W, FORHS D, et al. Brush cytology for the detection of high-risk HPV infection in oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. Cancer cytopathol, 2015, 123(12): 732-738.
- [13] 孙蕾蕾, 李绍条, 林兴园. 高危型HPV-DNA联合液基细胞血检查对宫颈癌筛查的价值[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(1): 732-738.
- [14] CANDEIAS S M, GAIPU U S. The immune system in cancer prevention, development and therapy[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2016, 16(1): 101-107.