

## CysC 与宫颈癌早期病变的相关性研究

祁琳<sup>1</sup>, 王冰莹<sup>2</sup>, 杨勇<sup>2</sup>, 张弘<sup>1</sup>, 张海方<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup> 苏州大学附属第二医院妇产科, <sup>2</sup> 检验科, 江苏 苏州 215004)

**[摘要]** 目的:探讨血清胱抑素 C(Cystatin C, CysC)与宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)及早期宫颈癌的相关性,并评价其在宫颈癌早期诊断中可能的价值。方法:以本院 100 例 CIN 患者和 103 例早期宫颈癌患者作为实验组,同时收集本院 150 例健康体检者血清作为对照组;用全自动生化分析仪测定实验组及对照组血清 CysC 的浓度,并对各实验组与对照组的检测结果采用方差分析、*t* 检验进行比较。结果:CIN 组以及早期宫颈癌组中血清 CysC 的浓度明显高于对照组 ( $P<0.01$ ),而 CIN 组血清 CysC 的浓度与早期宫颈癌组相比无显著性差异( $P=0.18$ );CysC 的浓度在 CIN 不同阶段无显著性差异( $P=0.12$ )。结论:CysC 在 CIN 与早期宫颈癌患者血清中的表达明显高于对照组,与 CIN 病变程度无关,提示血清中 CysC 的检测在 CIN 患者和宫颈癌早期筛查中具有一定的临床价值。

**[关键词]** 胱抑素 C;宫颈上皮内瘤变;早期宫颈癌

**[中图分类号]** R737.33

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2017)05-0642-02

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20170528

目前,宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤之一,在全球范围内,每年约有 20 多万女性死于宫颈癌,严重影响了女性的身体健康。目前早期宫颈癌治愈率达到 70%,但由于宫颈癌早期症状不明显,女性对于宫颈疾病不够重视,有可能延误治疗子宫颈上皮非典型增生至原位癌这一系列癌前病变的连续过程,即子宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN),导致我国宫颈癌的发病率明显高于国外。因此,宫颈癌的早期诊断对于临床有效干预及治疗宫颈癌具有极其重要的价值。

血清胱抑素 C(Cystatin C, CysC)是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,在生理条件下,CysC 的主要功能是抑制内源性半胱氨酸蛋白酶的活性,是评价早期肾损害的灵敏指标。近年来,血清 CysC 在脑卒中及神经性疾病中研究甚多,而在肿瘤方面的研究甚少。本研究就 CIN、早期宫颈癌与血清 CysC 浓度的相关性进行分析和探讨。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

**[基金项目]** 苏州科技研究计划(SYS201551);苏州大学附属第二医院青年科研项目(SDFEYQN1404)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: haifangzhang@sina.com

收集 2013 年 7 月—2014 年 5 月本院门诊或住院治疗,经宫颈病理活检诊断为 CIN 患者 100 例、早期宫颈癌患者 103 例,测定其血清中 CysC 的浓度,所有病例均经临床、影像、内镜、病理等实验室确诊。应用大量糖皮质激素和甲状腺功能异常可影响血清中 CysC 的含量,本研究已排除此类患者。另外,本研究所收集的标本要求排除肝肾疾病、高血压和糖尿病等慢性疾病以及其他恶性肿瘤患者。同时,选取本院同期 150 例健康体检者血清作为对照组。

#### 1.2 方法

##### 1.2.1 血液标本的采集

各组标本均来源于患者清晨空腹采取上肢静脉血,常温保存及运送实验室,4℃,4 000 r/min 离心 10 min,取血清并及时检测。

##### 1.2.2 标本检测

检测仪器为 Cobas8000 全自动生化分析仪和相关检测试剂(上海景源),严格按照试剂盒说明书及仪器标准操作程序(SOP)进行检测,每次测定均在室内质控在控的前提下进行。

#### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件对各组数据进行处理,各组实验数据使用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间均数比较采用 *t* 检验、单因素方差分析和 Dunnett-*t* 检验,  $P\leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

CIN 组、早期宫颈癌组和健康对照组血清 CysC 浓度分别为 (19.9±0.17)、(1.84±0.23) 和 (0.81±0.13) mg/L,3 组比较差异有统计学意义( $F=23.65,P=0.002$ ),前两组均高于对照组( $P=0.001$ )。

根据异型细胞占据宫颈上皮层内的范围,CIN 分为 3 级:CIN I 级、CIN II 级和 CIN III 级(宫颈重度不典型增生及宫颈原位癌)。CIN II 级 ( $n=32$ )和 CIN III 级 ( $n=68$ ) 的血清 CysC 浓度无显著性差异 [(2.01±0.18) mg/L vs (1.97±2.15) mg/L,  $t=1.121,P=0.12$ ]。

## 3 讨论

目前国内外研究显示,宫颈癌的发病机制主要是人乳头状病毒(HPV)感染,通过影响细胞染色质稳定,阻断信号传导,干扰细胞周期等手段,从而促进肿瘤血管形成和肿瘤转移。目前,CIN 及宫颈癌的检测手段有:①组织病理学:巴氏涂片法、液基细胞薄层图片、组织学检查;②病毒核酸检测;③外周血组织特异性标志物的检测。但是目前关于血清 CysC 与 CIN、早期宫颈癌的相关性研究尚无报道。

CysC 最早发现于脑脊液,由于在循环中 CysC 仅经肾小球滤过而被清除,在近曲小管重吸收,不受其他因素的影响,目前主要作为反映肾小球滤过率变化的指标。CysC 在一定程度上参与了肿瘤恶性转化过程,相关研究显示<sup>[2-6]</sup>,在肺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、乳腺癌和子宫卵巢癌等肿瘤患者体内,血清 CysC 浓度是存在差异的,这种差异可能与肿瘤的类型不同所导致。由于在肿瘤治疗过程中对肾损害影响较大,进而导致血清 CysC 水平升高,目前部分研究排除肾损害的影响因素,经报道,不同肿瘤患者血清 CysC 浓度变化不同,甚至无相关变化<sup>[7]</sup>。可见,目前对于血清 CysC 与肿瘤的关系,意见尚不一致,有待进一步研究。

本研究显示 CIN 组和早期宫颈癌组的血清 CysC 水平显著高于正常对照组 ( $P=0.001$ );而 CIN 组血清 CysC 的浓度与早期宫颈癌组相比无显著性差异;CysC 的浓度变化在 CIN 不同阶段无显著性差异,CysC 浓度在各级 CIN 中较健康对照组均明显升

高,这提示 CysC 浓度测定对于早期宫颈癌的辅助诊断具有一定的临床意义。本研究结果提示血清 CysC 与宫颈癌的早期病变有一定关系,其可能原因是癌细胞影响血清 CysC 抑制蛋白酶 B 的能力,从而影响血清 CysC 的浓度。

综上所述,血清 CysC 的浓度高低与 CIN 及早期宫颈癌有一定关系,在辅助诊断上有一定临床价值。血清中 CysC 浓度在 CIN 及早期宫颈癌患者中较健康对照组明显增高,表明 CIN 和宫颈癌的发展可影响血清中 CysC 的浓度,提示随着宫颈癌的发展,血清胱抑素 C 极有可能抑制了半胱氨酸蛋白酶 B 的活性,血清胱抑素 C 有望作为宫颈上皮内瘤变和宫颈癌早期筛查的一个新的临床指标。在后续研究中,将扩大样本量并进行长期随访研究,进一步探讨血清胱抑素 C 与宫颈癌早期病变的相关性。

### [参考文献]

- [1] Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottr A, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene [J]. *Biochem J*, 1990, 268(2):287-294
- [2] 张柏梁. 血清胱抑素 C 与乳腺癌相关性探讨 [J]. *国际医学杂志*. 2013, 34(9):1172
- [3] Chew-Harris JS, Florkowski CM, George PM, et al. Comparative performances of the new chronic kidney disease epidemiology equations incorporating cystatin C for use in cancer patients [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2015, 11(2): 142-151
- [4] Omar M, Abdel-Razek W, Abo-Raia G, et al. Evaluation of serum Cystatin C as a marker of early renal impairment in patients with liver cirrhosis [J]. *Int J Hepatol*, 2015, 2015:309042
- [5] Zore I, Krasovec M, Cimerman N, et al. Cathepsin B/cystatin C complex levels in sera from patients with lung and colorectal cancer [J]. *Biol Chem*. 2001, 382(5):805-810
- [6] Nishikawa H, Ozaki Y, Nakanishi T, et al. The role of cathepsin B and cystatin C in the mechanisms of invasion by ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*. 2004, 92(3):881-886.
- [7] 罗敏琪,林妙霞,陈忠诚,等. 胱抑素 C 与肺癌、结肠直肠癌、子宫卵巢癌的关系 [J]. *临床医学工程*, 2010, 17(10):70-71

[收稿日期] 2016-07-13