

# 血清 cf-DNA 定量检测对宫颈癌早期辅助诊断及预后判断中的价值

万妮娅\*

(三亚市中医院妇产科, 海南 三亚 572000)

**摘要:** 探讨血清游离 DNA(cf-DNA)定量检测在宫颈癌早期诊断和临床预后判断中的应用价值。将本院收治的 48 例宫颈癌患者作为研究组,同时选取健康女性 50 例作为对照组,使用电化学发光分析仪检测所有研究对象的血清 cf-DNA、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、 $\beta$  人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)的浓度,比较两组研究对象之间的差异。结果显示,宫颈癌患者血清中 SCC、 $\beta$ -HCG、血清 cf-DNA 的浓度相对于健康妇女来说有明显升高( $P<0.05$ ),而 CA125、CA19-9 的水平变化不大;cf-DNA 灵敏度及特异度高于 CA125、CA19-9、SCC、 $\beta$ -HCG;宫颈癌患者临床分期为 II 期、III 期的患者和癌细胞低分化程度的患者血清中 cf-DNA 水平显著高于 I 期患者和中、高分化程度的患者( $P<0.05$ ),血清 cf-DNA 和临床病理组织分型无明显的相关性。因此,血清 cf-DNA 水平可以作为宫颈癌早期诊断和临床预后判断的一个标准。

**关键词:** 血清游离 DNA; 宫颈癌; 定量检测; 辅助诊断; 预后

中图分类号:R737.33 文献标识码:A

## The value of serum cf-DNA quantitative detection in early diagnosis and prognosis of cervical cancer

WAN Niya

(Sanya City Hospital of Obstetrics and Gynecology, Sanya 572000, Hainan, China)

**Abstract:** To investigate the value of serum cf-DNA (cell-free DNA, cf-DNA) quantitative detection in early diagnosis of cervical cancer and prognosis. 48 cases of cervical cancer patients as the research group, and 50 cases of healthy women were selected as the control group, electrochemical luminescence analyzer was used to detect the serum levels of cf-DNA, Carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), squamous cell carcinoma antigen (SCC),  $\beta$ -human chorionic hormone ( $\beta$ -HCG) and the difference between the two groups was compared. The serum levels of SCC, -HCG and serum cf-DNA were significantly higher than those of healthy women ( $P<0.05$ ), and the levels of CA19-9 and cf-DNA were not significantly different. The sensitivity and specificity of cf-DNA were higher than the CA125, CA19-9, SCC,  $\beta$ -HCG; The clinical stage of cervical cancer patients were significantly higher than those in patients with stage II, III, and in patients with low differentiation. The results showed that Serum cf-DNA level can be used as a standard for early diagnosis and prognosis of cervical cancer, and it has a good specificity and sensitivity for diagnosis of cervical cancer, and the operation method is simple and feasible, and can be widely used in clinic.

**Key words:** cf-DNA; cervical cancer; quantitative detection; diagnosis; prognosis

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤之一,本病由人类乳头瘤病毒引起,可经皮肤传播,人感染后有十几年的潜伏期,因此早期感染的临床症状并不明显,因此,在医院就诊的患者多为表现出明显症状的癌症晚期患者。同时本病在临床上具有极高的

漏诊率和误诊率<sup>[1]</sup>,早发现、早治疗对于该类患者的治疗与病情发展的控制极为关键,因此对于该类患者,有效的早期诊断方法就显得尤为重要<sup>[2-3]</sup>。近年来,血清肿瘤标志物的联合检测在宫颈癌的诊断中发挥了重要的意义,有大量研究显示,在宫颈癌患者血清中可检测到无细胞状态的和肿瘤相关的游离 DNA(cf-DNA)。本文旨在探讨血清 cf-DNA 对宫颈癌患者早期诊断和临床预后判断的应用价

值,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将本院自 2014 年 1 月~2015 年 1 月间收治的宫颈癌患者 48 例作为研究组,年龄 27~61 岁,中位年龄 45.28±4.12 岁;同时选取在本院妇科门诊体检的健康女性 50 例作为对照组,年龄 24~63 岁,中位年龄 44.82±5.19 岁,根据国际妇产科联盟(FIGO)的分期标准对所有患者进行分期。两组患者年龄等一般资料之间比较,差异无显著性( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

**1.2.1 肿瘤标志物的检测** 所有研究对象在清晨空腹的状态下,抽取 3 mL 静脉血,1 000 r/min 离心 5 min 后取血清备检。使用电化学发光分析仪监测糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、 $\beta$  人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)。

**1.2.2 cf-DNA 定量检测** 将获得的血清使用双蒸水按照 1:20 倍稀释,使用 Tris-DNA 缓冲液将 DNA 标准液稀释为 0、6.25、12.50、25.00、50.00、100.00、200.00、400.00  $\mu\text{g/L}$ ,按照标准液的吸光度和浓度描绘出标准曲线,求得回归方程,即  $Y = 1.689X$ ,根据标准曲线计算出每孔 cf-DNA 的浓度,每个样本的游离 DNA 含量等于 20 倍浓度值。

**1.3 观察指标** 观察两组研究对象血清 CA125、CA19-9、SCC、 $\beta$ -HCG 的浓度,比较两组研究对象血清 cf-DNA 水平,并观察不同病理特征宫颈癌患者血清 cf-DNA 水平的差异。

**1.4 统计学方法** 使用统计学软件 SPSS17.0 对数据进行分析处理,计量资料以均数±标准差表示,使用  $t$  检验,组间比较使用  $X^2$  检验, $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组血清肿瘤标志物水平比较** 研究组宫颈癌患者 SCC、 $\beta$ -HCG 的浓度明显升高( $P<0.05$ ),但血清中 CA125、CA19-9 的水平差异不大( $P>0.05$ ),见表 1。

**2.2 两组血清 cf-DNA 比较** 研究组血清 cf-DNA 的浓度(1 561.29±248.61  $\mu\text{g/L}$ )明显高于对照组(169.20±45.84  $\mu\text{g/L}$ ),两组比较,差异有显著性( $t = 36.741, P<0.05$ )。

表 1 两组研究对象各项指标比较

组别	<i>n</i>	CA125 (kU/L)	CA19-9 (kU/L)	SCC ( $\mu\text{g/L}$ )	$\beta$ -HCG (kU/L)
研究组	48	17.92±7.01	17.95±6.27	1.43±0.48	5.39±0.64
对照组	50	16.14±6.23	15.84±5.75	0.68±0.29	1.28±0.31
<i>t</i>		1.684	1.952	10.386	38.967
<i>P</i>		0.385	0.198	0.001	0.000

**2.3 血清肿瘤标志物及 cf-DNA 诊断结果比较** 血清肿瘤标志物 CA125、CA19-9、SCC、 $\beta$ -HCG 灵敏度分别为 56.5% (13/13+10)、50.0% (12/12+12)、62.8% (22/22+13)、60.6% (20/20+13);特异度为 53.3% (40/40+35)、51.3% (38/38+36)、58.7% (37/37+26)、56.9% (37/37+28);cf-DNA 灵敏度及特异度分别为 68.0% (32/32+15)、68.6% (35/35+16),cf-DNA 灵敏度及特异度高于 CA125、CA19-9、SCC、 $\beta$ -HCG。见表 2。

表 2 血清肿瘤标志物及 cf-DNA 诊断结果比较

金标准	CA125		CA19-9		SCC		$\beta$ -HCG		cf-DNA	
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
阳性	13	35	12	36	22	26	20	28	32	16
阴性	10	40	12	38	13	37	13	37	15	35

**2.4 病理参数、临床分期及病理组织学分级和血清 cf-DNA 的关系** 不同临床病理特征的宫颈癌患者检测血清 cf-DNA 水平,发现宫颈癌患者临床分期为 II 期、III 期的患者和癌细胞低分化程度的患者血清中 cf-DNA 水平显著高于 I 期患者和中、高分化程度的患者( $P<0.05$ ),血清 cf-DNA 和临床病理组织分型无明显的相关性,见表 3。

表 3 病理特征和血清 cf-DNA 的关系

病理特征	例数	cf-DNA	<i>t</i>	<i>P</i>
病理组织类型			1.047	0.958
腺癌	8	1 682.35±279.05		
鳞癌	40	1 428.58±359.08		
临床分期			9.461	0.003
I 期	29	1 274.29±284.58		
II 期、III 期	19	2 435.64±812.62		
分化程度			12.578	0.000
低分化	14	1 850.89±642.72		
中、高分化	24	1 546.83±501.26		

### 3 讨 论

在全球范围内,每年约有 20 万女性死于宫颈癌<sup>[4]</sup>。在发展中国家本病的发病率呈逐年上升的趋势,由于本病的早期临床症状并不明显,大部分患者就诊时已经发展为晚期,因此早期诊断和治疗对提高患者生存质量具有重要的意义。据文献报道,血清肿瘤标志物如 CA125、CA19-9、SCC、 $\beta$ -HCG 的浓度进行联合检测在宫颈癌患者的诊断中具有较好的敏感性<sup>[5-6]</sup>。

近年来,有研究显示宫颈癌患者 DNA 含量可明显升高,定量检测 DNA 含量可作为辅助诊断宫颈癌的有效手段,但该方法需获取正常上皮组织的 DNA,易影响检测结果。而检测血清 cf-DNA 相比于癌细胞 DNA 更为准确和简单。血清 cf-DNA 是广泛存在于脑脊液、滑膜液、血液等液体中的无细胞状态的 DNA,其主要来源为坏死及凋亡的肿瘤细胞。早在 1977 年,学者 Leon 发现肿瘤患者体内存在 cf-DNA,此后,其作为一个研究的热点得到了深入的研究,大量研究结果证实,在健康人体内 cf-DNA 维持在一个相对比较低的稳定水平,但是癌症患者体内 cf-DNA 的水平会明显升高,因此他们提出血液中 cf-DNA 的水平和肿瘤发生、发展、好转具有很大的相关性,因此可通过测定血清 cf-DNA 的水平变化辅助恶性肿瘤诊断、疗效判定和预后预测等<sup>[7-8]</sup>。定性分析血中游离 DNA 有助于诊断肿瘤,定量分析血中游离 DNA 则有助于判定肿瘤分级,确定肿瘤组织处于的发展阶段,为判定预后包括转移风险和制定治疗方案提供参考,目前,血液游离 DNA 的检测方法包括荧光免疫法、放射免疫法和 ELISA 等,但是现在的 DNA 提取技术限制了提取的纯度,导致结果不够理想并且费时,从而限制了游离 DNA 在临床的应用,本次实验采用的检测方法避免了洗涤造成的样品损耗,使检测过程更为灵敏和简单。

本文结果显示,宫颈癌患者血清中 SCC、 $\beta$ -HCG、血清 cf-DNA 的浓度明显升高( $P < 0.05$ ),因此,cf-DNA 水平的变化和宫颈癌发生具有密切的关系,这一结果与李晓琳等<sup>[9]</sup>研究一致;在宫颈癌患者临床分期为 II 期、III 期的患者和癌细胞低分化程

度的患者血清中 cf-DNA 水平显著高于 I 期患者和中、高分化程度的患者,这就说明宫颈癌的临床分期越高,cf-DNA 的浓度越高,在癌组织分化程度越低使 cf-DNA 的浓度越高,这对预测患者预后有很大的临床意义,说明患者血清 cf-DNA 的浓度越高,患者病情进展越快,预后不良,文献报道恶性肿瘤发病、发展、复发、好转和血清 cf-DNA 的水平密切相关,本文结果和陈湧或<sup>[10]</sup>研究一致。

综上所述,血清 cf-DNA 水平可作为宫颈癌早期诊断和预后判断的一个标准,检测其水平对宫颈癌诊断具有较好的特异性和敏感度,且操作方法简单易行,可在临床上推广使用。

#### 参考文献:

- [1] 周高英,潘育翔,张慧杰,等.宫颈癌血清中 LncRNA H19 和 HOTAIR 表达及其临床意义[J].现代肿瘤医学,2017,25(22):3670-4.
- [2] SEUNG HYOUNG KIM, MU SOOK LEE, GIL CHAI LIM, et al. Percutaneous drainage and povidone-iodine sclerotherapy of cervical lymphatic malformation[J]. Yonsei Med J, 2017, 58(6): 1249-51.
- [3] 王兆杰. 探讨生殖道感染与宫颈癌及癌前病变发生的关系分析[J]. 中国医师杂志, 2015, 12(22): 53-5.
- [4] 温展群, 陈勃, 黄妙玲, 等. CXC 类趋化因子受体 4 基因多态性对新辅助化疗宫颈癌患者疗效及预后的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2016, 44(3): 241-6.
- [5] 王娟, 曹建国, 姚旭, 等. 蛭螬有效提取物抑制宫颈癌 HeLa 细胞裸鼠移植瘤生长[J]. 中南医学科学杂志, 2017, 45(6): 562-6.
- [6] KIM JH, KIM IW. Comparison of single-, double- and triple-combined testing, including Pap test, HPV DNA test and cervicography, as screening methods for the detection of uterine cervical cancer[J]. Oncol Rep, 2013, 29(4): 1645-51.
- [7] 胡勇, 陈春华, 南方, 等. 血清游离 DNA 对宫颈癌患者的早期诊断和预后判断价值研究[J]. 中国综合临床, 2015, (4): 359-62.
- [8] 马一鸣, 陈红敏, 邓君丽, 等. 局部晚期宫颈癌组织中 ERCC1 mRNA 表达及 DNA 倍体与新辅助化疗效果的关系[J]. 郑州大学学报(医学版), 2014, 49(2): 233-6.
- [9] 李晓琳, 师俊梅, 刘涛, 等. 细胞 DNA 定量分析法与巴氏染色细胞学诊断宫颈癌及癌前病变的对比分析[J]. 广东医学, 2015, 37(4): 497-9.
- [10] 陈湧或. 细胞 DNA 定量分析技术在宫颈癌筛查中的应用[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(8): 1116-8.

(本文编辑:蒋湘莲)