

宫颈癌患者血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平与 细胞凋亡指数相关性的研究

吴倩, 张微, 方呈祥

(湖北民族大学附属民大医院, 湖北恩施 445000)

[摘要]目的 探讨宫颈癌患者不同临床病理特征的血清鳞状细胞癌抗原(SCC)、糖链抗原 125(CA125)及可溶程序性死亡分子 1(PD-L1)水平的变化,以及其与细胞凋亡指数的相关性。**方法** 选取 2020 年 10 月至 2022 年 2 月在湖北民族大学附属民大医院就诊的 76 例宫颈癌患者为实验组,另选同时期在院进行体检的 76 例健康妇女为对照组。采用电化学发光法测定两组的血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平;采用流式细胞术检测两组的细胞凋亡指数;比较两组的血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平及细胞凋亡指数,分析血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平与细胞凋亡指数的相关性。**结果** 实验组的血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平均高于对照组,差异均有统计学意义(t 值分别为 28.539、18.713、14.414, $P < 0.05$)。实验组的细胞凋亡指数(6.87 ± 2.89)高于对照组的细胞凋亡指数(2.44 ± 0.56),差异有统计学意义($t = 13.132$, $P < 0.001$)。临床分期为Ⅲ~Ⅳ期宫颈癌患者的血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平均高于Ⅰ~Ⅱ期者(t 值分别为 14.444、6.047、8.401, $P < 0.05$);肿瘤分化程度为高分化宫颈癌患者的血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平均高于中分化和低分化者(F 值分别为 177.105、32.848、31.386, $P < 0.05$);淋巴结转移宫颈癌患者的血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平均高于淋巴结未转移者(t 值分别为 6.659、7.356、6.460, $P < 0.05$);不同病理分类(鳞状细胞癌与腺癌)宫颈癌患者的血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。宫颈癌患者的血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平均与细胞凋亡指数呈正相关(r 值分别为 0.689、0.662、0.495, $P < 0.05$)。**结论** 宫颈癌患者血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平显著升高,与临床分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移密切相关,且均与细胞凋亡指数呈正相关,其可为临床宫颈癌的诊疗治疗及监测提供参考。

[关键词] 宫颈癌;鳞状细胞癌抗原;糖链抗原 125;可溶程序性死亡分子 1;细胞凋亡指数

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.02.012

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2024)02-0081-05

Study on the correlation between the changes of serum SCC, CA125 and PD-L1 levels and clinicopathological characteristics and apoptosis index in patients with cervical cancer

Wu Qian, Zhang Wei, Fang Chengxiang

(Affiliated Minzu University Hospital of Hubei Minzu University, Hubei Enshi 445000, China)

[Abstract] **Objective** To study the changes of serum SCC, CA125 and PD-L1 levels in patients with cervical cancer and analyze their correlation with clinicopathological characteristics and apoptosis index. **Methods** 76 patients with cervical cancer who came to our hospital from October 2020 to February 2022 were selected as the experimental group, and 76 healthy women who came to our hospital for physical examination in the same period were selected as the control group. Compare the general data of the two groups of subjects; Serum SCC, CA125 and PD-L1 levels were measured by electrochemiluminescence method; The apoptosis index of the two groups was detected by flow cytometry; To analyze the relationship between the changes of serum SCC, CA125 and PD-L1 levels and clinicopathological features and apoptosis index. **Results** The levels of serum SCC, CA125, PD-L1 and apoptosis index in the experimental group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The higher the clinical stage, tumor differentiation and lymph node metastasis of cervical cancer patients, the higher the serum levels of SCC, CA125 and PD-L1. The clinical stage, tumor differentiation and lymph node metastasis were closely related to lymph node metastasis ($P < 0.05$); There was no significant difference between pathological classification of cervical cancer patients and serum SCC, CA125 and PD-L1 levels ($P > 0.05$). Serum SCC, CA125 and PD-L1 levels in patients with cervical cancer were positively correlated with apoptosis index ($r =$

[收稿日期] 2022-11-23

[作者简介] 吴倩(1990—),女,侗族,主治医师,主要从事肿瘤的临床诊疗工作。

[通讯作者] 方呈祥,副主任医师。

0.689,0.662,0.495, $P<0.05$).**Conclusion** Serum SCC,CA125 and PD-L1 levels in patients with cervical cancer are significantly increased,which is closely related to clinical stage,tumor differentiation and lymph node metastasis,and is positively related to apoptosis index,which provides reference for clinical diagnosis,treatment and monitoring of cervical cancer.

[**Key words**] cervical cancer;SCC; CA125; PD-L1; apoptosis index

宫颈癌是常见的女性生殖器官恶性肿瘤,其发生发展与人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染、免疫抑制、性生活过早、性伴侣过多、生育年龄过早、生育次数多等多种因素密切相关^[1-2]。宫颈癌患者临床表现为阴道异常流血,白色或血性、水样或米泔水样有腥臭味的阴道排液等,其严重影响患者的正常生活^[3-4]。另外,宫颈癌患者早期症状并不明显,待患者自觉症状明显入院检查时病情已发展至中晚期,治疗效果不佳,预后较差。目前,宫颈癌的发病率和死亡率逐渐增加,使患者的生命受到了严重地威胁,对宫颈癌的防范与治疗也带来了巨大挑战。鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)是临床上常用的宫颈癌辅助诊断标志物^[5];糖链抗原 125(carbohydrate antigen125, CA125)也是近年来肿瘤研究领域的热点^[6],其可作为肿瘤标志物用于宫颈癌的诊断及预后评估^[7];可溶程序性死亡分子 1(programmed death ligand-1, PD-L1)与肿瘤免疫逃逸和耐受密切相关^[8]。细胞凋亡在肿瘤的发生发展及转归中均发挥着重要作用^[9],细胞凋亡指数可作为宫颈癌潜在的诊断指标^[10]。本研究比较了宫颈癌患者与健康妇女的血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平及细胞凋亡指数,并分析了宫颈癌患者不同临床病理特征血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平的变化情况及其与细胞凋亡指数的相关性,为临床宫颈癌的治疗提供参考依据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 10 月至 2022 年 2 月在湖北民族大学附属民大医院就诊的 76 例宫颈癌患者为实验组。纳入标准:①患者均经过阴道活检、病理检查等确诊为宫颈癌;②均为首次确诊;③未进行过相关治疗;④临床资料完整。排除标准:①伴有其他恶性肿瘤;②自身免疫系统疾病;③严重的心肺肝肾功能不全;④伴有其他宫颈类疾病。另选同时期来院进行体检

的 76 例健康女性为对照组。实验组的年龄为 33~71 岁,平均年龄(52.50 ± 8.62)岁;对照组的年龄为 31~72 岁,平均年龄(53.55 ± 9.15)岁,两组的年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

本研究经我院医学伦理委员会批准(编号:20200208),患者及家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 血清 SCC 和 CA125 及 PD-L1 水平的测定

收集实验组患者入院次日及对照组体检者的清晨空腹静脉血 5mL,保存于 EDTA 抗凝管,静置 30~120min,以 3 500r/min 离心 15min,分离上层血清,通过全自动电化学发光免疫分析仪及配套试剂盒检测血清 SCC、CA125、PD-L1 水平。

1.2.2 细胞凋亡指数的检测

采用流式细胞术检测细胞凋亡指数。实验组取宫颈癌组织、对照组取正常宫颈组织,浸于磷酸盐缓冲液,剪碎过筛,制成单细胞悬液,浓度为 1×10^6 /mL,取 1mL 单细胞悬液,离心、弃上清,加 1mL 磷酸盐缓冲液,离心、弃上清,预冷的 70%乙醇固定细胞,于 4℃冰箱过夜。次日离心、弃上清,磷酸盐缓冲液漂洗,加 Pnase 合成期酶 37℃作用 30min,加 50μg/mL 碘化丙啶 1mL,4℃避光染色 20min,过滤,CELLQUEST 软件计算细胞凋亡指数。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 21.0 统计学软件分析数据,满足正态性、方差齐性的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)记录,组间比较采用 t 检验;计数资料用例数(百分率)[$n(\%)$]记录,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平的对比

实验组的血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum SCC,CA125 and PD-L1 levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	SCC(ng/mL)	CA125(IU/mL)	PD-L1(%)
实验组	76	5.26±1.33	48.56±12.13	9.26±3.48
对照组	76	0.85±0.21	20.22±5.21	3.25±1.06
<i>t</i>		28.539	18.713	14.414
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组细胞凋亡指数的对比

实验组的细胞凋亡指数为(6.87±2.89),对照组的凋亡指数为(2.44±0.56),实验组的细胞凋亡指数高于对照组($t=13.132,P<0.001$)。

2.3 宫颈癌患者不同临床病理特征血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平的对比

临床分期为Ⅲ~Ⅳ期宫颈癌患者的血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平均高于Ⅰ~Ⅱ期者($P<0.05$);

肿瘤分化程度为高分化宫颈癌患者的血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平均高于中分化者,且中分化者均高于低分化者($P<0.05$);淋巴结转移宫颈癌患者的血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平均高于淋巴结未转移者($P<0.05$);不同病理分类宫颈癌患者的血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平比较差异均无统计学意义 $P>0.05$),见表 2。

表 2 宫颈癌患者不同临床病理特征血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum SCC,CA125 and PD-L1 levels in patients with cervical cancer with different clinicopathological characteristics ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	例数(n)	SCC(ng/mL)			CA125(IU/mL)			PD-L1(%)		
		水平	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	水平	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	水平	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
临床分期			14.444	<0.001		6.047	<0.001		8.401	<0.001
Ⅰ~Ⅱ期	39	2.03±0.58			28.44±6.38			4.23±1.34		
Ⅲ~Ⅳ期	37	4.21±0.73			40.25±10.13			8.77±3.02		
病理分类			0.285	0.776		0.301	0.764		0.044	0.965
鳞状细胞癌	56	5.05±1.28			46.33±10.69			9.02±3.24		
腺癌	20	4.96±1.30			47.15±9.64			8.98±3.31		
肿瘤分化程度			177.105	<0.001		32.848	<0.001		31.386	<0.001
低分化	18	1.25±0.30			24.63±7.33			4.36±1.56		
中分化	26	3.05±0.49			36.45±8.03			6.58±1.89		
高分化	32	5.12±0.98			45.36±9.86			8.93±2.26		
淋巴结转移			6.659	<0.001		7.356	<0.001		6.460	<0.001
否	45	3.25±0.63			28.46±7.85			5.02±2.27		
是	31	4.87±1.25			42.69±8.89			9.02±3.13		

2.4 宫颈癌患者血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平与细胞凋亡指数的关系

宫颈癌患者血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平均与细胞凋亡指数呈正相关(r 值分别为 0.689、0.662、0.495, $P<0.001$),各散点图均由左下角区域分布到右上角区域,见图 1。

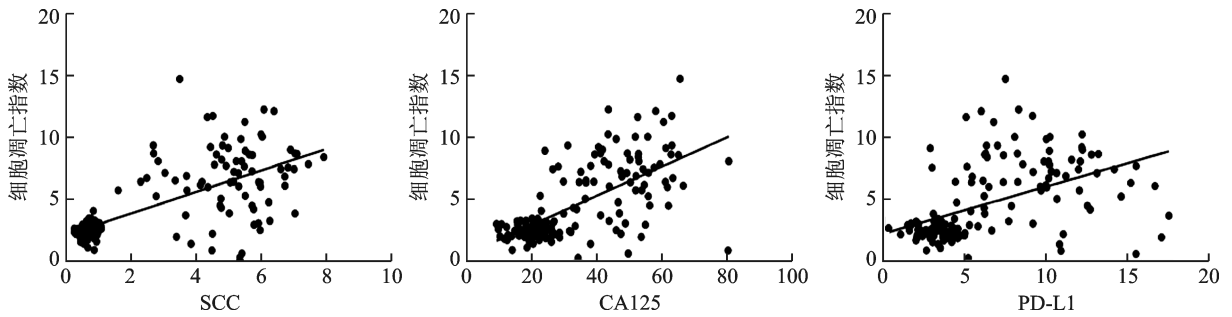


图1 宫颈癌患者血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平与细胞凋亡指数相关性散点图

Fig.1 Scatter plot of correlation between serum SCC,CA125 and PD-L1 levels and apoptosis index in patients with cervical cancer

3 讨论

宫颈癌是女性中常见的生殖系统恶性肿瘤,近年来其发病率及病死率有所增加,对女性的身体健康和生命安全造成了极大的威胁^[11]。早期宫颈癌患者的临床表现及体征并不明显,且不具备特异性,待症状明显已进展为浸润癌,此时肿瘤细胞突破基底膜,侵入血管、淋巴管,易发生淋巴结血行转移,治疗效果不佳,预后较差^[12]。因此,探索与宫颈癌病情相关的指标并分析其与临床病理特征的关系对早期宫颈癌的诊断及防治具有参考意义。目前,随着医疗技术的进步与生物、免疫学的发展,血清学指标检测以操作简便、用时较短成为重要的检查手段,已广泛应用于癌症的监测中,参考价值较高。本研究对比了宫颈癌患者与健康妇女血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平及细胞凋亡指数,并观察了不同临床病理特征宫颈癌患者血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平的变化情况,分析了血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平与细胞凋亡指数的关系,为宫颈癌的早期诊断及治疗提供参考依据。

3.1 血清 SCC 和 CA125 及 PD-L1 水平与宫颈癌的关系

SCC 是存在于口腔、肺、子宫、子宫颈等鳞状上皮细胞的细胞质中的一种抗原,其分泌、合成与机体内的鳞癌细胞密切相关,能够调控细胞凋亡过程,还参与细胞外基质降解及癌细胞转移、侵袭等过程^[13]。相关研究指出,鳞状细胞发生恶性改变时,SCC 的基因表达与调控出现异常改变,蛋白质的合成也受到干扰,引起 SCC 基因活化,使其分泌与合成大量增加,从而出现 SCC 异常高表达^[14]。CA125 是与卵巢癌诊断相关的一种大分子糖蛋白,其表达

水平在卵巢癌的早期诊断、病情监测及预后评估中具有重要意义。有研究表明,在子宫内膜、宫颈内膜、输卵管等机体组织中均检测出 CA125,另外,约有半数以上的宫颈癌患者存在血清 CA125 水平异常升高,且其水平变化与临床分期及淋巴结转移也密切相关^[15]。宫颈癌的发病与免疫逃逸及免疫监视功能减弱存在密切相关性,PD-L1 与宫颈癌的发病、病情进展存在密切联系。PD-L1 属于协同抑制因子,在多种细胞中表达,其与 T 细胞抑制信号密切相关,能够降低患者体内抗肿瘤免疫反应,协助肿瘤细胞进行免疫逃逸,促进肿瘤发展^[16]。有研究表明,宫颈癌伴有 PD-L1 异常高表达^[17]。本研究通过电化学发光法测定宫颈癌患者血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平发现,宫颈癌患者的血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平均高于健康女性,提示血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平与宫颈癌的发病密切相关。

3.2 血清 SCC 和 CA125 及 PD-L1 水平与细胞凋亡指数的关系

细胞凋亡是细胞的一种基本生物学现象,其在内环境的稳定中发挥着重要作用,在癌症患者体内,细胞凋亡对肿瘤的发展、治疗同样发挥着重要作用^[18]。本研究进一步检测两组的细胞凋亡指数,结果显示,与对照组相比,实验组的细胞凋亡指数显著增加,表明宫颈癌的发病与细胞凋亡水平有关。随着病情严重程度进展,细胞凋亡指数发生改变,破坏了宫颈上皮细胞原有的平衡,导致病情加重。本研究又进一步检测了宫颈癌患者不同临床病理特征的血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平,并分析其与细胞凋亡指数的关系,结果显示,伴有临床分期加重、肿瘤分化程度增加、出现淋巴结转移的宫颈癌患者,其血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平增幅更大($P < 0.05$),而

不同病理分类(鳞状细胞癌与腺癌)的血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);另外,宫颈癌患者的血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平均与细胞凋亡指数呈正相关,提示血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平可能与宫颈癌的进展有关,临床可将其作为监测、诊断及治疗宫颈癌的参考指标。

但本研究也存在一定的局限性,一方面,患者来源单一且样本数较少,研究结果缺乏广泛性;另一方面,关于血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平的变化与宫颈癌进展相关的机制通路尚不清楚,因此仍需进一步研究探索。

综上所述,宫颈癌患者血清 SCC、CA125 及 PD-L1 水平显著升高,与临床分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移密切关联,且与细胞凋亡指数均呈正相关,提示临床上可将血清 SCC、CA125 及 PD-L1 作为对宫颈癌早期诊断和治疗的重要检测指标。

[参考文献]

[1]穆建玲,姚昔艳.血清人附睾蛋白 4 水平与宫颈癌患者临床特征的关系[J].癌症进展,2021,19(23):2457-2460.

[2]Hu Z, Ma D.The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications[J].Cancer Med,2018,7(10):5217-5236.

[3]王恺彬,郑建军,王艳君.SMIM22、miR-150-5p 在子宫内膜癌组织中的表达及与预后的关系[J].中国优生与遗传杂志,2022,30(5):866-869.

[4]王巧妹,陈建红.宫颈癌组织中 PGRMC1 表达水平与临床病理特征、预后的关系[J].国际检验医学杂志,2021,42(22):2791-2794.

[5]Laengsri V, Kerdpin U, Plabplueng C, et al.Cervical cancer markers: epigenetics and microRNAs [J]. Lab Med,2018,49(2):97-111.

[6]袁红琴,王霞,刘楷东.肿瘤体积变化、鳞状细胞癌抗原、癌胚抗原、糖类抗原 125 与宫颈癌同步放化疗患者预后的关系及分析[J].中国医师进修杂志,2022,45(5):385-392.

[7]孙一,郭婷.保留自主神经功能的子宫广泛切除术治疗宫颈癌对血清肿瘤标志物及性功能的影响[J].中国性科学,2023,32(2):92-96.

[8]Niu M, Liu Y, Yi M, et al.Biological characteristics and clinical significance of soluble PD-1/PD-L1 and exosomal PD-L1 in cancer[J].Front Immunol,2022,13:827921.

[9]Kashyap D, Garg V K, Goel N.Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: role in cancer development and prognosis[J].Adv Protein Chem Struct Biol, 2021, 125: 73-120.

[10]周晓莉,赵嫦娥,成珺婷,等.老年宫颈癌患者血清 NO 和 Gal-9 检测及与凋亡指数的相关性分析[J].河北医药,2019,41(15):2321-2324.

[11]陈志军,邓雪莉,陈慧.术前外周血 SHI、NLR、PLR 对宫颈癌淋巴结转移的评估价值[J].中国妇幼健康研究,2023,34(4):33-39.

[12]陈珊珊,杨睿,肖涛,等.血清肿瘤标志物水平在宫颈癌病情监测及预后评估中的价值[J].中国肿瘤临床与康复,2022,29(8):965-968.

[13]Lee SeaWon, Hong Ji Hyung, Yu Mina, et al.Serum conversion pattern of SCC-Ag levels between pre- and post-chemoradiotherapy predicts recurrence and metastasis in cervical cancer: a multi-institutional analysis[J]. Clin Exp Metastasis,2021,38(5):467-474.

[14]Yang W J, Wang L, Obstetrics D O.The diagnostic value and clinical significance of combining serum squamous cell carcinoma antigen with IL-6 and TGF- β in patients with cervical cancer [J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine,2017,24(1):77-80.

[15]余晓辉,周阳春.SCCA、TSGF 和 CA125 在宫颈癌患者血清中的表达水平及其与宫颈癌分期的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2018,39(9):1131-1134.

[16]Wu Q, Jiang L, Li S C, et al.Small molecule inhibitors targeting the PD-1/PD-L1 signaling pathway[J].Acta Pharmacol Sin,2021,42(1):1-9.

[17]MengY, Liang H, Hu J, et al.PD-L1 expression correlates with tumor infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer [J].J Cancer,2018,9(16):2938-2945.

[18]Carneiro B A, El-Deiry W S.Targeting apoptosis in cancer therapy[J].Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(7): 395-417.

[专业责任编辑:杨红]
[中文编辑:王懿;英文编辑:孙兰迪]