

## 血清结合珠蛋白在宫颈癌诊断中的应用研究<sup>\*</sup>

王 冰, 朱月蓉, 何玉杰, 邱 红 (解放军第81医院检验科, 南京 210002)

**摘要:**目的 探讨血清结合珠蛋白(haptoglobin, Hp)的含量在宫颈癌诊断中的临床意义。方法 收集45例宫颈癌患者、37例宫颈良性疾病患者和41例女性健康对照血清, 采用免疫比浊法测定血清中Hp的含量, 化学发光法测定SCC和CA125的含量, 各组间比较采用 $t$ 检验。结果 宫颈癌患者Hp平均含量为1.69 g/L, 与宫颈良性疾病患者Hp含量(0.90 g/L)和健康人血清Hp含量(0.69 g/L)相比差异均有统计学显著性意义( $t$ 值分别为3.26和4.42,  $P$ 值分别为0.001和0.000)。在宫颈癌早期血清Hp含量即明显升高。Hp, SCC和CA125诊断宫颈癌的ROC曲线下面积分别为0.853, 0.751和0.494。Hp, SCC和CA125诊断宫颈癌的灵敏度分别为87%, 49%和29%, 特异度分别为68%, 88%和83%, 三者联合检测的灵敏度为93%。结论 血清结合珠蛋白在宫颈癌诊断中具有一定的临床价值, 是潜在的血清肿瘤标志物。

**关键词:**结合珠蛋白; 宫颈癌; 肿瘤标志物

中图分类号: R737.33; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)01-106-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.01.029

## Application of Haptoglobin in Cervical Cancer Diagnosis

WANG Bing, ZHU Yue-rong, HE Yu-jie, QIU Hong

(Department of Clinical Laboratory, PLA 81 Hospital, Nanjing 210002, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical value of serum Haptoglobin (Hp) levels in cervical cancer patients. **Methods** Serum Hp (with immunoturbidimetry method), SCC, CA125 (with electrochemiluminescence immunoassay method) level were detected in 45 patients with cervical cancer, 37 patients with cervical benign disease and 41 female healthy controls. **Results** Serum Hp level of cervical cancer patients (mean: 1.69 g/L) was strongly higher than the level of cervical benign disease patients (mean: 0.90 g/L) and healthy subjects (mean: 0.69 g/L) ( $t=3.26, 4.42, P=0.001, 0.000$ , respectively). Hp level rises highly in the early stage of cervical cancer. The area under receiver operating characteristic curve (AUCROC) of Hp was 0.853 which was higher than SCC (AUC=0.751) and CA125 (AUC=0.494). The sensitivity of Hp, SCC, and CA125 were 87%, 49% and 29% respectively. The specificity of Hp, SCC and CA125 were 68%, 88% and 83% respectively. Three tumor markers combined together could produce a positive detection rate of 93%. **Conclusion** The detection of Hp has clinic significance on diagnosis of cervical cancer, and it's possible to become a serum tumor marker.

**Keywords:** haptoglobin; cervical cancer; tumor markers

宫颈癌是女性常见恶性肿瘤, 其发病率和死亡率在逐年上升。肿瘤标志物在宫颈癌辅助诊断和疗效检测方面发挥重要作用, 但目前常用于宫颈癌诊断的肿瘤标志物在灵敏度和特异度上仍有待提高。结合珠蛋白(haptoglobin, Hp)又称为触珠蛋白, 是一种酸性糖蛋白, 主要作用是结合游离的血红素, 防止铁和血红蛋白自肾脏流失, 减少对肾脏的损伤<sup>[1,2]</sup>。有研究人员发现, Hp含量在口腔鳞癌<sup>[3]</sup>、卵巢癌<sup>[4]</sup>、肺癌<sup>[5,6]</sup>等肿瘤患者的血清中显著增加, 表明Hp可能为潜在的肿瘤标志物, 但在宫颈癌中的研究少见。本研究在对宫颈癌患者血清Hp检测中发现其含量明显升高, 提示Hp检测对宫颈癌辅助诊断有重要的临床价值。

### 1 材料与方法

1.1 研究对象 2015年12月~2016年4月20日解放军第81医院新入院的宫颈癌患者45例(I期15例, II期9例, III期12例, IV期9例), 平均年龄50.4岁; 宫颈良性疾病患者37例, 平均年龄44.6岁, 上述病例均经病理学确诊。健康对照组来自我院女性健康体检者41例, 平均年龄44.2岁。

1.2 试剂和仪器 Hp检测试剂盒为中生北控生物科技有限公司产品, 批号: 160501, 采用免疫比浊法用日立7600全自动生化分析仪检测。SCC, CA125采用化学发光法用BECKMAN化学发光免疫分析仪检测。测定样本含量以及操作步骤按照试剂说明书进行。

1.3 方法 清晨空腹抽血, 3 000 r/min离心10

<sup>\*</sup> 作者简介: 王 冰(1980—), 女, 博士, 主管技师, 主要从事临床生化检验工作, Tel: 025-80864159, E-mail: wb800225@163.com。

通讯作者: 邱 红, 女, 硕士, 主任技师, 主要从事临床生化检验工作, E-mail: mapleqh@126.com。

min, 分离血清备用。Hp, SCC, CA125 的临界值分别为: 0.78 g/L, 1.5  $\mu$ g/L, 35 U/L, 检测值超过临界值为阳性。联合检测时, 只要标记物中一种为阳性则总体判断为阳性, 所有标记物均阴性总体才能判断为阴性。

1.4 统计学分析 应用 SPSS19 版统计学软件对结果进行分析, 两组间比较采用  $t$  检验。应用 SPSS19 版统计学软件对结果进行分析, 数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 经正态性及方差齐性检验, 两组间比较采用  $t$  检验, 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 实验结果

2.1 血清 Hp 含量 见表 1。免疫比浊法测定显示宫颈癌患者 Hp 含量明显高于宫颈良性疾病患者和健康对照组, 差异具有统计学意义( $t$  值分别为 3.26 和 4.42,  $P$  值分别为 0.001 和 0.000); I 期宫颈癌 Hp 含量与健康对照组相比, 差异有统计学意义( $t=3.37$ ,  $P=0.03$ ), 提示在宫颈癌早期 Hp 含量已明显升高; Hp 的含量随着宫颈癌的进展整体呈上升趋势。

表 1 各组血清 Hp 水平( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	Hp(g/L)
宫颈癌	45	1.69 $\pm$ 1.40
I 期	15	1.48 $\pm$ 1.00
II 期	9	1.72 $\pm$ 0.50
III 期	12	1.24 $\pm$ 0.63
IV 期	9	3.06 $\pm$ 2.61
宫颈良性疾病	37	0.90 $\pm$ 0.52
健康对照组	41	0.69 $\pm$ 0.38

2.2 三项肿瘤标记物单项及联合检测宫颈癌的灵敏度和特异度 见表 2。三项肿瘤标记物单项检测时 Hp 灵敏度最高(87%), SCC 次之(49%), CA125 灵敏度最低(29%)。SCC 特异度最高(88%), Hp 特异度最低(68%)。三项肿瘤标志物联合检测时灵敏度为 93%, 特异度为 62%。

表 2 肿瘤标志物灵敏度和特异度

检测项目	灵敏度	特异度
Hp	87%(39/45)	68%(53/78)
SCC	49%(22/45)	88%(69/78)
CA125	29%(13/45)	83%(65/78)
Hp+SCC	91%(41/45)	63%(49/78)
Hp+SCC+CA125	93%(42/45)	62%(48/78)

2.3 Hp, SCC, CA125 检测的 ROC 曲线分析 宫颈癌患者血清 Hp 受试者操作特征性曲线(ROC)面积为 0.853, 显著高于 SCC(ROC 为 0.751)和 CA125(ROC 为 0.494), 提示 Hp 在宫颈癌诊断中有较高的诊断价值, 见图 1。

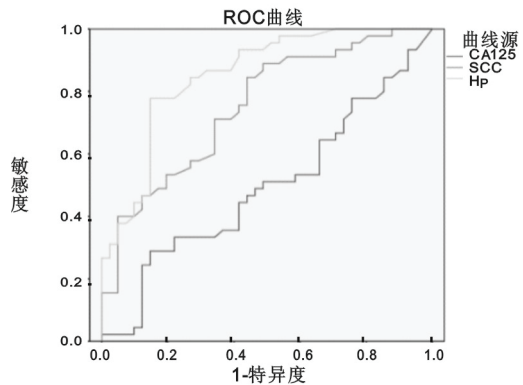


图 1 宫颈癌 Hp, SCC, CA125 的 ROC 曲线

3 讨论 肿瘤标志物是人体正常组织细胞在发生癌变的过程中所分泌的一些活性物质, 不仅存在于癌组织也会出现在人体体液中, 肿瘤标志物在非肿瘤性患者中不存在或仅有较低浓度。血液中肿瘤标志物的浓度在肿瘤发生发展的早期即会升高。因此, 检测血清肿瘤标志物的含量成为筛查肿瘤的重要方法。目前 SCC, CEA, CA125, CA199 等血清肿瘤标志物是目前临床常用的宫颈癌辅助诊断的指标<sup>[7]</sup>, 除此之外, 与宫颈癌发病相关的基因标志物也在不断被发现<sup>[8]</sup>。在宫颈癌的诊断方面上述肿瘤标志物虽然有一定的临床意义, 但灵敏度和特异度不高, 或不便临床常规应用。与诊断其他恶性肿瘤时相似, 临床上诊断宫颈癌时多采用标志物联合检测的方法以提高阳性率, 同时研究者们也一直试图寻找诊断价值更高的宫颈癌肿瘤标志物。

结合珠蛋白属于球蛋白, 是一种急性时相蛋白和抗氧化剂, 可与一至多个血红素分子结合<sup>[9]</sup>, 转运至肝脏, 在血红素加氧酶的作用下分解, 降低血红素的氧化损伤<sup>[10]</sup>。作为一种急性期蛋白, 其在宿主抗感染、组织修复和稳定内环境中起重要作用, 在感染、创伤、炎症、肿瘤、心肌梗死等病理状态中有显著上升趋势。除了上述功能, Hp 也参与了氧化应激、免疫反应等<sup>[11~13]</sup>。Hp 主要由肝脏产生, 具有促进上皮细胞的恶性转化, 抑制肿瘤免疫, 促进血管生成的作用<sup>[14]</sup>。多项研究显示 Hp 在肿瘤患者中显著升高<sup>[15, 16]</sup>。最新的研究指出, 一些急性时相反应蛋白可由肝外组织分泌, 可作为组织特异性疾病指标<sup>[17]</sup>。本研究通过免疫比浊法测定宫颈癌患者、宫颈良性疾病患者和健康人血清中

Hp 的含量,发现 Hp 在宫颈癌患者体内明显升高,并且 Hp 水平在宫颈癌早期即明显升高,提示 Hp 可用于宫颈癌的早期诊断。与其它肿瘤指标相比, Hp 在宫颈癌诊断的 ROC 曲线下面积较大,表明 Hp 的测定对宫颈癌诊断具有较高的价值,是潜在的血清肿瘤标志物。研究显示单一的肿瘤标志物诊断宫颈癌时的特异度比较高,而灵敏度较低。Hp 联合 SCC, CA125 检测时,对宫颈癌诊断的特异度与单独检测比较有所下降,但敏感度比单独指标检测显著提高,提示联合检测有利于宫颈癌的筛查诊断。

综上所述, Hp 作为肿瘤标志物已在越来越多的临床实验中得到证实,本研究发现, Hp 对于宫颈癌的诊断具有良好的灵敏度和特异度,在宫颈癌早期即可检出含量升高,并且采用全自动生化仪即可实现大批量检测,方法简便易行。同结合常见的宫颈癌肿瘤标志物可以提高检测的灵敏度和特异度,起到较好的辅助诊断效果。

#### 参考文献:

- [1] Langlois MR, Delanghe JR. Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans [J]. Clin Chem, 1996, 42(10): 1589-1600.
- [2] Melamed-Frank M, Lache O, Enav BI, et al. Structure-function analysis of the antioxidant properties of haptoglobin [J]. Blood, 2001, 98(13): 3693-3698.
- [3] Jessie K, Jayapalan JJ, Ong KC, et al. Aberrant proteins in the saliva of patients with oral squamous cell carcinoma [J]. Electrophoresis, 2013, 34(17): 2495-2502.
- [4] Perumal J, Balasundaram G, Mahyuddin AP, et al. SERS-based quantitative detection of ovarian cancer prognostic factor haptoglobin [J]. Int J Nanomedicine, 2015, 10(default): 1831-1840.
- [5] Wang B, He YJ, Tian YX, et al. Clinical utility of haptoglobin in combination with CEA, NSE and CYFRA21-1 for diagnosis of Lung Cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(22): 9611-9614.
- [6] 王冰, 邱红, 朱月蓉, 等. 结合珠蛋白在鳞癌诊断中的应用初探 [J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(1): 133-135.  
Wang B, Qiu H, Zhu YR, et al. Application of haptoglobin in squamous cell carcinoma diagnosis [J]. J Mod Lab Med, 2012, 27(1): 133-135.
- [7] 颜萍, 龚旭华. 多种血清肿瘤标志物检测在早期宫颈癌诊断中的意义 [J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(7): 741-743.
- Yan P, Gong XH. Significance of multiple serum tumor markers in the diagnosis of early stage cervical cancer [J]. The Practical Journal of Cancer, 2014, 29(7): 741-743.
- [8] 田英, 王双勇, 赵雅, 等. 宫颈癌组织细胞中 Numb 基因表达及相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(6): 42-45.  
Tian Y, Wang SY, Zhao Y, et al. Study on correlation and expression of numb gene in cervical cancer [J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(6): 42-45.
- [9] Tolosano E, Altruda F. Hemopexin: structure, function, and regulation [J]. DNA and Cell Biology, 2002, 21(4): 297-306.
- [10] Delanghe JR, Langlois MR. Hemopexin: a review of Biological aspects and the role in laboratory medicine [J]. Clin Chim Acta, 2001, 312(1/2): 13-23.
- [11] Asleh R, Ward J, Levy NS, et al. Haptoglobin genotype-dependent differences in macrophage lysosomal oxidative injury [J]. J Biol Chem, 2014, 289(23): 16313-16325.
- [12] Bertaggia E, Scabia G, Dalise S, et al. Haptoglobin is required to prevent oxidative stress and muscle atrophy [J]. PLoS One, 2014, 9(6): 0100745.
- [13] Tan W, Wang F, Guo D, et al. High serum level of haptoglobin is associated with the response of 12 weeks methotrexate therapy in recent-onset rheumatoid arthritis patients [J]. Int J Rheum Dis, 2016, 19(5): 482-489.
- [14] Lee NP, Chen L, Lin MC, et al. Proteomic expression signature distinguishes cancerous and nonmalignant tissues in hepatocellular carcinoma [J]. J Proteome Res, 2009, 8(3): 1293-1303.
- [15] Fujita K, Shimomura M, Uemura M, et al. Serum fucosylated haptoglobin as a novel prognostic biomarker predicting high-gleason prostate cancer [J]. Prostate, 2014, 74(10): 1052-1058.
- [16] Zhu J, Lin Z, Wu J, et al. Analysis of serum haptoglobin fucosylation in hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis of different etiologies [J]. J Proteome Res, 2014, 13(6): 2986-2997.
- [17] Schrödl W, Büchler R, Wendler S, et al. Acute phase proteins as promising biomarkers: Perspectives and limitations for human and veterinary medicine [J]. Proteomics Clin Appl, 2016, 10(11): 1077-1092.

收稿日期: 2016-08-16

修回日期: 2016-09-29