

## 血清 SCCA 及 MMPs 水平在宫颈癌患者检测宫颈癌的临床分析

段敬<sup>1)</sup>, 段钊<sup>2)</sup>

(1) 定州市妇幼保健院妇科, 河北 定州 073000; 2) 西安交通大学医学院第二附属医院妇产科, 陕西 西安 710004)

**[摘要]** **目的** 研究血清 SCCA 及 MMPs 检测对宫颈癌进展的判断意义. **方法** 选择定州市妇幼保健院妇产科就诊的 103 例宫颈鳞癌患者, I 期 40 例, II 期 51 例, III 期患者 12 例, 同时选择 40 例健康女性作为对照组. **结果** I 期患者 SCCA 及 CA125 较对照组有显著升高 ( $P < 0.05$ ), II 期患者 SCCA 较 I 期及对照组均出现显著升高 ( $P < 0.05$ ), CA125 较对照组出现升高 ( $P < 0.05$ ). III 期患者 SCCA 较其余 3 组均出现显著升高 ( $P < 0.05$ ), CA125 较 I 期及对照组出现升高 ( $P < 0.05$ ). I 期患者 MMP-9 较对照组有显著升高 ( $P < 0.05$ ), II 期患者 MMP-3 较对照组均出现显著升高 ( $P < 0.05$ ), MMP-9、TIMP-1 较对照组及 I 期患者有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), III 期患者 MMP-3、MMP-9 较其余 3 组均出现显著升高 ( $P < 0.05$ ), TIMP-1 较对照组及 I 期患者显著下降 ( $P < 0.05$ ). SCCA 与 MMP-3、MMP-9 呈显著正相关 ( $P < 0.05$ ), 与 TIMP 呈显著负相关 ( $P < 0.05$ ), CA125 与 MMP-9 呈显著正相关 ( $P < 0.05$ ). **结论** 宫颈癌分期的进展与 MMPs 的紊乱密切相关, 与 SCCA 等结合有助于判断疾病的进展.

**[关键词]** 宫颈癌; SCCA; CA125; MMPs

**[中图分类号]** R737 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 03 - 0094 - 04

## The Significance of Serum SCCA and MMPs in Determining Cervical Cancer Progression

DUAN Jing<sup>1)</sup>, DUAN Zhao<sup>2)</sup>

(1) Dept. of Gynecology, Maternal and Child Care Service Centre of Dingzhou City, Dingzhou Hebei 073000;  
2) Dept. of Obstetrics and Gynecology, The 2nd Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shanxi 710004, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the significance of serum SCCA and MMPs in determining cervical cancer progression. **Methods** One hundred and three cases of cervical squamous cell carcinoma patients were enrolled (40 cases of stage I, 51 cases of stage II, 12 cases of stage III), while 40 cases of healthy women were selected as a control group. **Results** The levels of SCCA and CA125 in patients of stage I were significantly higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). Compared with the stage I and control groups, SCCA levels have significantly increased in patients of stage II ( $P < 0.05$ ), and CA125 levels were significantly higher in stage II patients than the control group patients ( $P < 0.05$ ). Compared with the other three groups, SCCA levels in stage III were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and CA125 levels in stage III were significantly higher than those in the control group and stage I ( $P < 0.05$ ). MMP-9 levels in stage I and II patients was significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Compared with the control and stage I groups, MMP-9 and TIMP-1 showed significant differences ( $P < 0.05$ ), among which TIMP-1 was significantly decreased ( $P < 0.05$ ). MMP-3 and MMP-9 in stage III have significantly increased in comparison with the other three groups ( $P < 0.05$ ). SCCA showed

**[基金项目]** 陕西省自然科学基金资助项目 (2013JM4012)

**[作者简介]** 段敬 (1972~), 女, 河北定州市人, 医学学士, 主治医师, 主要从事妇科肿瘤临床工作.

**[通讯作者]** 段钊. E-mail: duanzhao8@163.com

significant positive correlations with MMP-3 and MMP-9 ( $P < 0.05$ ) and a significant negative correlation with TIMP ( $P < 0.05$ ). CA125 showed a significant positive correlation with MMP-9 ( $P < 0.05$ ). Conclusion Staging of cervical cancer is closely related to MMPs disorder. Combining the SCCA and other indicators could help to determine the progress of the disease.

[Key words] Cervical cancer; SCCA; CA125; MMPs

宫颈癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一,近年来,宫颈癌在国内发病率有逐年上升趋势,且表现出低龄化的特点<sup>[1]</sup>. 发病早期患者常无特异性的症状及体征,部分患者出现临床症状时已有远处转移. 鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCA)是一种肿瘤细胞相关抗原,是宫颈鳞状细胞癌的血清学重要标记之一<sup>[2]</sup>. 基质金属蛋白酶-3(matrix metallo preteinase, MMP-3)、MMP-9等参与细胞之间及细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)之间相互作用及信号传导<sup>[3]</sup>,与细胞外基质降解及新生血管形成密切相关,但上述血清学指标在宫颈癌发病及转移过程中的作用及相关性尚未完全明确<sup>[4]</sup>. 自2009年1月至2013年6月对就诊于定州市妇幼保健院的103名宫颈鳞癌患者进行了SCCA及MMPs检测,初步明确该类因子在宫颈癌发生及发展中的意义.

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

治疗组选择自2011年6月至2013年6月期间我院内就诊的宫颈癌患者103例,年龄36~75岁,平均年龄为(56.4±19.5)岁,宫颈鳞癌诊断均依靠病理学检查明确,并除外已经接受放、化疗等治疗及合并严重系统性疾病的患者. 根据国际妇产科联盟(FIGO)提出的分期标准,入选患者I期40例(Ia期18例, Ib期22例),II期患者51例(IIa期36例, IIb期15例),III期患者12例(IIIa期9例, IIIb期3例). 同时选择同期行健康体检的40例研究对象为对照组,经检查均无糖尿病及恶性肿瘤等疾病. 本调查均经过患者知情同意并均经伦理委员会审核通过.

### 1.2 检测指标

**1.2.1 SCCA及CA125检测** CA125检测采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测,SCCA检测采用化学发光微粒子免疫检测法(CMIA)进行检测,试剂盒和仪器由美国雅培公司提供,检测由我院检验科完成,操作严格按照说明进行,并保证在试剂有效期内使用且保证质控符合国家标准.

**1.2.2 血清基质金属蛋白酶检测** 所有研究对象均

于入选后次日早晨抽取静脉血5 mL,静置30 min后离心,取血清留存待检. 采用酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA)法检测MMP-3、MMP-9及TIMP-1.

### 1.3 统计学处理

应用SPSS软件进行统计分析,计量资料均采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

### 2.1 血清SCCA及CA125比较

对各组SCCA及CA125进行分析,I期患者SCCA及CA125较对照组有显著升高( $P < 0.05$ ),II期患者SCCA较I期及对照组均出现显著升高( $P < 0.05$ ),CA125较对照组出现升高.III期患者SCCA较其余3组均出现显著升高( $P < 0.05$ ),CA125较I期及对照组出现升高,见表1.

表1 血清SCCA及CA125比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of serum SCCA and CA125 among the four groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	SCCA ( $\mu\text{g/L}$ )	CA125 ( $\mu\text{g/L}$ )
I期	40	3.94 ± 0.77*	23.34 ± 4.92*
II期	51	8.52 ± 2.18* <sup>△</sup>	40.87 ± 9.03*
III期	12	19.76 ± 5.75* <sup>△▲</sup>	56.53 ± 11.37* <sup>△</sup>
对照组	40	1.37 ± 0.16	12.80 ± 3.15

与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与I期患者比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ;与II期患者比较,<sup>▲</sup> $P < 0.05$ .

### 2.2 血清基质金属蛋白酶水平比较

对各组基质金属蛋白酶水平进行分析,I期患者MMP-9较对照组有显著升高( $P < 0.05$ ),II期患者MMP-3较对照组均出现显著升高( $P < 0.05$ ),MMP-9、TIMP-1较对照组及I期患者有显著性差异( $P < 0.05$ ),III期患者MMP-3、MMP-9较其余3组均出现显著升高( $P < 0.05$ ),TIMP-1较对照组及I期患者显著下降( $P < 0.05$ ),见表2.

表 2 血清基质金属蛋白酶水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 2 Comparison of MMP-3, MMP-9 and TIMP-1 among the four groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	MMP-3 (ng/L)	MMP-9(ng/L)	TIMP-1 (ng/L)
I 期	40	78.10 ± 8.41	231.87 ± 21.76*	321.44 ± 31.82
II 期	51	81.56 ± 10.32*	359.42 ± 50.48* <sup>△</sup>	240.93 ± 27.46* <sup>△</sup>
III 期	12	145.48 ± 29.46* <sup>△△</sup>	565.84 ± 74.36* <sup>△△</sup>	126.88 ± 16.78* <sup>△△</sup>
对照组	40	42.76 ± 6.12	134.51 ± 17.90	379.24 ± 29.75

与对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与 I 期患者比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$ ; 与 II 期患者比较, <sup>△△</sup> $P < 0.05$ .

### 2.3 SCCA 及 CA125 与基质金属蛋白酶相关性分析

分析 SCCA 及 CA125 与基质金属蛋白酶相关性, SCCA 与 MMP-3、MMP-9 呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 与 TIMP 呈负相关 ( $P < 0.05$ ), CA125 与 MMP-3、TIMP-1 未见相关性 ( $P > 0.05$ ), 与 MMP-9 呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 见表 3.

表 3 SCCA 及 CA125 与基质金属蛋白酶相关性分析

Tab. 3 Correlation analysis of SCCA, CA125 and MMPS

项目	MMP-3	MMP-9	TIMP-1
SCCA			
<i>r</i>	0.379	0.465	-0.478
<i>P</i>	< 0.05	< 0.05	< 0.05
CA125			
<i>r</i>	0.126	0.439	-0.134
<i>P</i>	> 0.05	< 0.05	> 0.05

## 3 讨论

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一, 发病率在女性恶性肿瘤中居第二位, 仅次于乳腺癌<sup>[5]</sup>. 近年来宫颈癌发病呈逐年增长趋势, 据统计我国每年约有 3 万名妇女死于子宫颈癌<sup>[6]</sup>. 近年来检验学技术的进展对早期发现宫颈癌并判断病情进展具有重要意义, SCCA 是宫颈癌的重要肿瘤标志物之一, 具有丝氨酸蛋白酶抑制剂作用, SCCA 蛋白水平与宫颈癌的发生及进展密切相关. 基质金属蛋白酶是参与细胞外基质降解的主要蛋白酶, 参与肿瘤的侵袭及转移<sup>[7]</sup>. TIMP 是 MMPs 的特异性抑制因子, 其水平降低可加重细胞外基质降解. 但目前对 MMPs 及其抑制因子 TIMP 与 SCCA 等肿瘤标志物的关系尚未完全明确, 因此针对宫颈癌患者展开此类研究具有重要意义.

由本研究可以看出, I 期患者 SCCA 及 CA125 较对照组有显著升高, II 期患者 SCCA 较 I 期及对

照组均出现显著升高, CA125 较对照组出现升高. III 期患者 SCCA 较其余 3 组均出现显著升高, CA125 较 I 期及对照组出现升高. SCCA 是从子宫颈鳞状上皮细胞癌分离制备得到的一种肿瘤糖蛋白相关抗原, 主要构成包括 SCCA-1 和 SCCA-2 两个相类似的蛋白质构成, 具有特异的蛋白酶抑制剂的特性<sup>[8]</sup>, 可用于检测病情进展, 其水平与分期、肿瘤大小、宫颈浸润深度、脉管浸润、淋巴结受累情况及临床疗效相关. CA125 最初认为是卵巢癌特异性肿瘤标志物, 但近年研究发现, 它也是一种广谱的标志物, 对于 SCCA 判断宫颈癌发生及进展有重要辅助作用<sup>[9]</sup>. 对各组基质金属蛋白酶水平进行分析, I 期患者 MMP-9 较对照组有显著升高, II 期患者 MMP-3 较对照组均出现显著升高, MMP-9、TIMP-1 较对照组及 I 期患者有显著性差异, III 期患者 MMP-3、MMP-9 较其余 3 组均出现显著升高, TIMP-1 较对照组及 I 期患者显著下降. MMP-3 和 MMP-9 的过度表达被用来促使细胞外基质解构, 从而促使肿瘤的生长、组织浸润、转移和血管生成<sup>[10]</sup>. MMP-3、MMP-9 过度表达可分解 ECM 中四型胶原成分, 导致正常状态下隐藏的功能位点暴露<sup>[11]</sup>, 而该位点暴露参与基膜降解及细胞外机制重塑、细胞迁移等过程<sup>[12]</sup>, 加剧宫颈癌发生及进展的病理过程. 分析 SCCA 及 CA125 与基质金属蛋白酶相关性, SCCA 与 MMP-3、MMP-9 呈显著正相关, 与 TIMP 呈显著负相关, CA125 与 MMP-9 呈显著正相关. 提示宫颈癌发生过程中, 基质金属蛋白酶激活、TIMP 水平抑制等过程参与胃癌的发生及发展, 其水平的改变可反映在 SCCA 等肿瘤标志物的变化上, 对其水平检测有助于早期发现和干预宫颈癌病变的进展.

综上所述, 宫颈癌患者存在血清基质金属蛋白酶的紊乱且随着疾病分期的进展, 其水平变化更为明显. 同时 SCCA 作为宫颈癌监测的特异性肿瘤标志物之一, 对 2 类因子进行监测对于探索该系列指标在宫颈癌患者病情进展及监测具有重要临床意义.

## [参考文献]

- [1] CHANSAENROJ J, THEAMBOONLERS A, JUNYANGD-IKUL P, et al. Polymorphisms in TP53 (rs1042522), p16 (rs11515 and rs3088440) and NQO1 (rs1800566) genes in Thai cervical cancer patients with HPV 16 infection[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(1):341 - 346.
- [2] 张家合, 郑全庆. 不同民族和人种宫颈癌发病率的比较[J]. *国外医学(医学地理分册)*, 2008, 29(2):78 - 81.
- [3] REN G, TIAN Q, AN Y, et al. Coronin 3 promotes gastric cancer metastasis via the up-regulation of MMP-9 and cathepsin K[J]. *Mol Cancer*, 2012, 6(3):189 - 191.
- [4] TZENOV Y R, ANDREWS P G, VOISEY K, et al. Human papilloma virus (HPV) E7-mediated attenuation of retinoblastoma (Rb) induces hPygopus2 expression via Elf-1 in cervical cancer [J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11(1):19 - 30.
- [5] SADRAEIAN M, RASOUL - AMINI S, MANSOORKHANI M J, et al. Induction of antitumor immunity against cervical cancer by protein HPV-16 E7 in fusion with ricin B chain in tumor-bearing mice [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 19(1):35 - 41.
- [6] RACEY C S, WITHROW D R, GESINK D. Self-collected HPV testing improves participation in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis [J]. *Can J Public Health*, 2013, 104(2):e159 - e166.
- [7] HOLMBERG C, GHESQUIERE B, IMPENS F, et al. Mapping proteolytic processing in the secretome of gastric cancer-associated myofibroblasts reveals activation of MMP-1, MMP-2, and MMP-3 [J]. *J Proteome Res*, 2013, 12(7):3413 - 3422.
- [8] LIMA E G, DE LIMA D B, MIRANDA C A, et al. Knowledge about HPV and screening of cervical cancer among women from the metropolitan region of Natal, Brazil [M]. *ISRN Obstet Gynecol*, 2013, 20(13):530 - 547.
- [9] AKITA K. CA125/MUC16 interacts with src family kinases, and over-expression of its C-terminal fragment in human epithelial cancer cells reduces cell-cell adhesion [J]. *Eur J Cell Biol*, 2013, 92(8-9):257 - 263.
- [10] PENG C W, WANG L W, FANG M, et al. Combined features based on MT1-MMP expression, CD11b + immunocytes density and LNR predict clinical outcomes of gastric cancer [J]. *J Transl Med*, 2013, 11(4):19 - 24.
- [11] CHEN Y, HUANG Y, HUANG Y, et al. JWA suppresses tumor angiogenesis via Sp1-activated MMP-2 and its prognostic significance in human gastric cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 14(1):31 - 40.
- [12] LEE T Y, YU C C, WU C C, et al. MMP-9 -1562 promoter polymorphism associated with gastric cancer risk in females [J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 25(2):65 - 70.
- (2014 - 01 - 12 收稿)
- 
- (上接第 82 页)
- [18] THIELE H, LAUER B, HAMBRECHT R, et al. Short- and long-term hemodynamic effects of intra-aortic balloon support in ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92(4):450 - 454.
- [19] PRETRE R, YE Q, GRUNENFELDER J, et al. Role of myocardial revascularization in postinfarction ventricular septal rupture [J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69(1):51 - 55.
- [20] 甘辉立, 张健群, 陈宝田, 等. 心肌梗死并发室间隔穿孔的外科治疗 [J]. *中华外科杂志*, 2009, 47(6):457 - 460.
- (2013 - 12 - 14 收稿)