

## 宫颈癌患者血清 DcR3 及 Survivin 水平及临床意义

刘芳<sup>1)</sup>, 段钊<sup>2)</sup>

(1) 陕西中医学院第二附属医院病理科, 陕西 咸阳 712000; 2) 西安交通大学医学部第二附属医院妇产科, 陕西 西安 710004)

**[摘要]** **目的** 探讨血清 DcR3 及 Survivin 水平及对宫颈癌进展的判断意义. **方法** 选择到陕西中医学院第二附属医院妇产科就诊的 91 例宫颈鳞癌患者, I 期 34 例, II 期 33 例, III 期患者 24 例, 对各期 CA125、CA19-9、CEA、DcR3 及 Survivin 进行检测. **结果** II 期患者 CA125、CEA 较 I 期均出现显著升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), III 期患者 CA125、CA19-9、CEA 较 I 期、II 期组均出现显著升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ). II 期患者 DcR3、Survivin 较 I 期均出现显著升高差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ). III 期患者 DcR3、Survivin 较 I 期、II 期组均出现显著升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ). Survivin 与 CA125、CEA 呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 与 CA19-9 未见相关性 ( $P < 0.05$ ), DcR3 与 CA125、CEA 呈正相关 ( $P < 0.05$ ). **结论** 宫颈癌分期的进展与 DcR3 及 Survivin 的紊乱密切相关, 与常规肿瘤标志物等结合有助于判断疾病的进展.

**[关键词]** 宫颈癌; SCCA; DcR3; 肿瘤标志物

**[中图分类号]** R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 03-0117-03

## Clinical Significance of Serum Levels of DcR3 and Survivin in Cervical Cancer Patients

LIU Fang<sup>1)</sup>, DUAN Zhao<sup>2)</sup>

(1) Dept. of Pathology, The 2nd Affiliated Hospital of Shaanxi Traditional Medicine College, Xianyang Shaanxi 712000; 2) Dept. of Obstetrics and Gynecology, The 2nd Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi 710004, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the clinical significance of serum Survivin and DcR3 levels in patients with cervical cancer. **Methods** 91 cases of cervical squamous cell carcinoma patients were enrolled in this study, there were 34 cases in stage I, 33 cases in stage II, 24 patients in stage III. The serum levels of CA125, CA19-9, CEA, Survivin and DcR3 were tested. **Results** The serum levels of CA125, CEA in stage II were significantly higher than the stage I ( $P < 0.05$ ). The serum levels of CA125, CA19-9, CEA of stage III were significantly higher than stage I, II ( $P < 0.05$ ). Survivin, DcR3 of stage II patients than stage I significantly increased ( $P < 0.05$ ). The serum levels of Survivin, DcR3 of stage III were significantly higher than stage I, II ( $P < 0.05$ ). The serum levels of Survivin and CA125, CEA showed significant positive correlation ( $P < 0.05$ ), and CA19-9 showed no significant correlation ( $P < 0.05$ ). The serum levels of DcR3 with CA125, CEA showed significant positive correlation ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Survivin and DcR3 disorder is closely associated with cervical cancer staging, combining with conventional tumor markers would help to determine the progress of the disease.

**[Key words]** Cervical cancer; Survivin; DcR3; Tumor markers

宫颈癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一, 且发病人群表现出低龄化的特点<sup>[1]</sup>. 发病早期患者近年来, 宫颈癌在国内发病率有逐年上升趋势, 常无特异性的症状及体征, 部分患者出现临床症

**[基金项目]** 陕西省自然科学基金资助项目 (2013JM4012)

**[作者简介]** 刘芳 (1982~), 女, 贵州遵义市人, 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

状时已有远处转移。诱骗受体 3 (decoy receptor 3, DcR3) 是重要的肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor, TNFR) 成员之一, DcR3 可反映肿瘤细胞凋亡状态, 对肿瘤细胞凋亡起负调控作用<sup>[2]</sup>。Survivin 是抑制细胞分裂和凋亡的重要因子<sup>[3]</sup>, 通过与有丝分裂过程中纺锤体的微管蛋白结合, 参与细胞有丝分裂的调节过程<sup>[4]</sup>, 但目前对两者之间的关系尚未明确。笔者自 2012 年 1 月至 2014 年 1 月对就诊于陕西中医学院的宫颈鳞癌患者进行了 DcR3 及 Survivin 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 病例资料

选择自 2012 年 1 月至 2014 年 1 月期间陕西中医学院内就诊的宫颈癌患者 91 例, 年龄 41 ~ 68 岁, 平均 (54.5 ± 13.6) 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、化疗等治疗及合并心、脑、肾严重系统性疾病及其他部位恶性肿瘤患者。根据国际妇产科联盟 (FIGO) 提出的分期标准<sup>[5]</sup>对所有入选患者进行分期, 其中 I 期 34 例 (I a 期 20 例, I b 期 14 例), II 期患者 33 例 (II a 期 18 例, II b 期 15 例), III 期患者 24 例 (III a 期 14 例, III b 期 10 例)。

### 1.2 检测指标

**1.2.1 CA125、CA19-9、CEA 检测** 所有组研究对象均于入选后空腹抽取静脉血 5 mL, 采用电化学发光法检测 CA125、CA19-9、CEA, 试剂盒由罗氏公司提供。

**1.2.2 DcR3 及 Survivin 检测** DcR3 及 Survivin 检测酶联免疫吸附实验 (ELISA) 进行检测, 检测由陕西中医学院检验科完成, 操作严格按照说明进行, 采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标准。

### 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及  $q$  检验, 计数资料采用卡方检验,  $P < 0.05$  为差异有统

计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组 CA125、CA19-9、CEA 水平比较

对各组 CA125、Ca19-9、CEA 进行分析, II 期患者 CA125、CEA 较 I 期均出现显著升高差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), CA19-9 未见差异 ( $P > 0.05$ )。III 期患者 CA125、CA19-9、CEA 较 I 期、II 期组均出现显著升高差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 DcR3 及 Survivin 水平比较

对各组 DcR3 及 Survivin 水平进行分析, II 期患者 DcR3 及 Survivin 较 I 期均出现显著升高差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。III 期患者 DcR3 及 Survivin 较 I 期、II 期组均出现显著升高差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 DcR3 及 Survivin 与肿瘤标志物相关性分析

分析 DcR3 及 Survivin 与肿瘤标志物相关性, DcR3 与 CA125、CEA 呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 与 CA19-9 未见相关性 ( $P > 0.05$ ), Survivin 与 CA125、CEA 呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 与 CA19-9 未见相关性 ( $P > 0.05$ ), 见表 3。

## 3 讨论

宫颈癌目前已成为是常见的妇科恶性肿瘤之一, 发病率在女性恶性肿瘤中仅次于乳腺癌居第二位<sup>[6]</sup>。近年来宫颈癌发病尤其青年女性中发病率呈逐年增长趋势, 据统计我国每年约有 3 万名妇女死于子宫癌。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, DcR3 是 TNFR 家族成员之一, 其水平增高参与肿瘤细胞的免疫逃逸<sup>[6]</sup>; Survivin 在该过程中作用主要表现为促进肿瘤细胞增殖并降低凋亡的发生, 并可通过减少血管内皮凋亡进而促进新生血管形成<sup>[7]</sup>。两者与宫颈癌的发生及进展密切相关。但目前对 DcR3 及 Survivin 与常规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。

表 1 CA125、CA19-9、CEA 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of the serum levels of CA125, CA19-9 and CEA ( $\bar{x} \pm s$ )

组 别	<i>n</i>	CA125 (U/mL)	CA19-9 (U/mL)	CEA (ng/mL)
I 期	34	14.03 ± 1.96	13.15 ± 2.97	1.68 ± 0.49
II 期	33	21.03 ± 4.07*	16.68 ± 3.54	2.74 ± 0.78*
III 期	24	46.28 ± 12.19**	39.41 ± 5.98**	5.13 ± 1.29**

与 I 期比较, \* $P < 0.05$ ; 与 II 期比较, \*\* $P < 0.05$ 。

表2 DcR3 及 Survivin 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 2 Comparison of the serum levels of DcR3 and Survivin ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	DcR3 (pg/mL)	Survivin(ng/mL)
I期	34	70.31 ± 12.58	76.15 ± 15.03
II期	33	143.98 ± 19.47*	138.32 ± 21.56*
III期	24	215.41 ± 36.83**	249.36 ± 36.44**

与 I 期比较, \* $P < 0.05$ ; 与 II 期比较, \*\* $P < 0.05$ .

表3 SCCA 及 CA125 与肿瘤标志物相关性分析

Tab. 3 The analysis of the correlation between serum levels of SCCA, CA125 and tumor markers

项目	CA125	CA19-9	CEA
DcR3			
<i>r</i>	0.476*	0.091	0.465*
<i>P</i>	< 0.05	> 0.05	< 0.05
Survivin			
<i>r</i>	0.517*	0.132*	0.657*
<i>P</i>	< 0.05	< 0.05	< 0.05

Survivin 是 IAP 家族的新成员, 其负性调节作用被证实与病程进展及组织学恶性程度成正相关, 水平升高多提示预后不良. 由本研究可以看出, II 期患者 CA125、CEA 较 I 期均出现显著升高, III 期患者 CA125、CA19-9、CEA 较 I 期、II 期组均出现显著升高. II 期患者 DcR3、Survivin 较 I 期均出现显著升高. III 期患者 DcR3、Survivin 较 I 期、II 期组均出现显著升高. Survivin 水平升高, 可作用于有丝分裂后期的纺锤体微管, 促进肿瘤细胞的异常增殖<sup>[8]</sup>, 减少凋亡的发生<sup>[9]</sup>. 另一方面, Caspase 家族是参与凋亡的重要途径, Survivin 降低肿瘤细胞凋亡的主要机制是通过抑制 Caspase 活性而起到减少细胞凋亡的作用<sup>[10]</sup>. DcR3 参与肿瘤发展及转移的机制在于其可与 Fas 竞争性结合 FasL<sup>[11]</sup>, 阻断 Fas/FasL 介导的凋亡途径, 亦可作为一种效应因子, 诱导 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞向 Th2 分化, 同时特异性下调巨噬细胞表面抗原表达, 导致巨噬细胞对肿瘤细胞吞噬能力下降<sup>[12]</sup>. 另一方面, DcR3 可促进树突样细胞 (DC) 的凋亡, 并间接抑制 CD4<sup>+</sup> 淋巴细胞增殖, 促进白细胞介素 4 (IL-4) 释放, 从而起到下调免疫系统功能的作用. 分析 Survivin 及 DcR3 与肿瘤标志物相关性, Survivin 与 CA125、CEA 呈显著正相关, 与 CA19-9 未见显著相关性, DcR3 与 CA125、CEA 呈显著正相关. DcR3 及 Survivin 在宫颈鳞癌中过度表达, 且与常规肿瘤标志物的较好的相关性,

有助于协助判断宫颈鳞癌的发生、发展及分化过程, 两者可通过作用于 Fas 凋亡途径及 Caspase 凋亡途径, 共同抑制凋亡, 促进肿瘤的进展.

综上所述, 宫颈癌分期的进展与 DcR3 及 Survivin 的紊乱密切相关, 与常规肿瘤标志物等结合有助于判断疾病的进展. 同时 DcR3 及 Survivin 作为新近发现反映宫颈癌病理状态的肿瘤标志物之一, 对两类因子进行监测对于探索该系列指标在宫颈癌病情诊断、治疗、治疗后病情变化具有重要临床意义.

## [参考文献]

- [1] 田小维, 刘亚婷. 西安市东关南街社区妇女宫颈癌、HPV 筛查与性伴侣 HPV 筛查情况分析[J]. 国外医学(医学地理分册), 2013, 34(2):99-101, 105.
- [2] KIM S, MI L, ZHANG L. Specific elevation of DcR3 in sera of sepsis patients and its potential role as a clinically important biomarker of sepsis [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2012, 73(4):312-317.
- [3] WEN H, WANG X, SHAN Z. Experimental study on Qizhu formula for modulating survivin, an inhibitor of apoptosis, in MGC-803 gastric cancer cells [J]. Mol Clin Oncol, 2014, 2(3):461-465.
- [4] LIU Z, ZHANG X, XU X, et al. RUNX3 inhibits survivin expression and induces cell apoptosis in gastric cancer[J]. Eur J Cell Biol, 2014, 93(3):118-126.
- [5] 宋代琴, 张雪丽. 澳大利亚中年妇女宫颈癌筛查不足与伴侣暴力的关系[J]. 国外医学(医学地理分册), 2012, 33(4):276-279.
- [6] KIM S, MI L, ZHANG L. Specific elevation of DcR3 in sera of sepsis patients and its potential role as a clinically important biomarker of sepsis [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2012, 73(4):312-317.
- [7] NIU Y, LI J S, LUO X R. Enhancement of expression of survivin promoter-driven CD/TK double suicide genes by the nuclear matrix attachment region in transgenic gastric cancer cells[J]. Gene, 2014, 534(2):177-182.
- [8] CAO W, FAN R, WANG L, et al. Expression and regulatory function of miRNA-34a in targeting survivin in gastric cancer cells[J]. Tumour Biol, 2013, 34(2):963-971.
- [9] SHEN X, ZHENG J Y, SHI H, et al. Survivin knockdown enhances gastric cancer cell sensitivity to radiation and chemotherapy in vitro and in nude mice [J]. Am J Med Sci, 2012, 344(1):52-58.
- [10] WANG W, JI W, HU H, et al. Survivin promoter-regulated oncolytic adenovirus with Hsp70 gene exerts effective antitumor efficacy in gastric cancer immunotherapy [J]. Oncotarget, 2014, 5(1):150-160.
- [11] CHANG E P, LIN Y S, HUANG S C, et al. High serum DcR3 levels are associated with the occurrence of peritonitis in patients receiving chronic peritoneal dialysis [J]. J Chin Med Assoc, 2012, 75(12):644-648.
- [12] CONNOR J P, FELDER M, KAPUR A, et al. DcR3 binds to ovarian cancer via heparan sulfate proteoglycans and modulates tumor cells response to platinum with corresponding alteration in the expression of BRCA1[J]. BMC Cancer, 2012, 12(3):176.

(2014-10-10 收稿)