

Ki-67 联合 p16、Bmi-1 对宫颈病变的诊断价值分析

陈作泉

(福建省福州市长乐区人民医院 福建福州 350200)

摘要:目的:Ki-67 联合 p16、B 细胞特异性莫洛尼白血病病毒插入位点 1 (Bmi-1) 对宫颈病变的诊断价值。方法:选取 2021 年 3 月~2023 年 3 月福州市长乐区医院收治的宫颈上皮内瘤变 (CIN) 患者 52 例,其中 CIN I 患者 21 例为 CIN I 组、CIN II~III 患者 31 例为 CIN II~III 组,宫颈癌患者 38 例为宫颈癌组,另选实验室宫颈正常组织 10 例为正常组。采用免疫组化 SP 法检测 Ki-67、p16、Bmi-1 阳性表达情况并行 Ki-67、p16、Bmi-1 间相关性分析。结果:Ki-67、p16、Bmi-1 及联合在正常组、CIN I 组、CIN II~III 组、宫颈癌组中的阳性表达率依次上升,四组 Bmi-1、p16、Bmi-1 及联合阳性表达率比较,差异有统计学意义 ($X^2=59.741、55.832、28.679、59.741, P<0.01$)。宫颈癌组 Ki-67、p16、Bmi-1 及联合阳性表达率高于正常组、CIN I 组 ($X^2=42.128、7.054、42.128、7.054、13.482、20.488、42.128、7.054, P<0.05$)。宫颈癌组 Bmi-1 阳性表达率高于 CIN II~III 组 ($X^2=5.941, P<0.05$)。CIN II~III 组、CIN I 组 Ki-67、p16 及联合阳性表达率高于正常组 ($X^2=27.603、12.843、24.468、12.843、27.603、12.843, P<0.01$)。宫颈癌组 Ki-67、p16 及联合阳性表达率与 CIN II~III 组比较, CIN II~III 组与 CIN I 组比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。CIN I 组 Bmi-1 阳性表达率与正常组比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。Ki-67 联合 p16、Bmi-1 在宫颈癌组、CIN II~III 组、CIN I 组中的阳性表达率高于 Bmi-1 在宫颈癌组、CIN II~III 组、CIN I 组中的阳性表达率 ($X^2=12.862\%、18.895、16.242, P<0.01$)。Spearman 相关性分析显示, Ki-67、p16、Bmi-1 相互间呈正相关 ($r=0.715、0.687、0.675, P<0.01$)。结论:Ki-67、p16、Bmi-1 在宫颈病变组织中阳性表达不同,三者可协调参与宫颈病变进展,联合诊断宫颈癌、CIN 较 Bmi-1 单独诊断价值高。

关键词:宫颈病变;宫颈上皮内瘤变;宫颈癌;Ki-67;p16;B 细胞特异性莫洛尼白血病病毒插入位点 1

文献标识码: B

宫颈病变是宫颈部位出现的各种疾病,包括宫颈炎、宫颈肿瘤、宫颈癌等,越来越多女性受宫颈疾病困扰,尤其是宫颈癌,作为临床妇科常见恶性肿瘤之一,发病率较高,患病越来越年轻化,病死率约 18.4%^[1-2]。宫颈病变从宫颈上皮内瘤变 (CIN) 发展至宫颈浸润癌的过程具有连续性^[3]。早期筛查对宫颈癌的防治十分重要。研究^[4]表明,宫颈细胞学筛查使得宫颈癌发病、死亡率显著降低,但有假阴性检出可能造成宫颈癌漏诊、误诊,生物肿瘤标记物诊断更重要。病理学为宫颈病变诊断的金标准,但缺乏客观依据,受病理科医师主观判断影响,极易影响诊断结果^[5]。目前生物学标记物在宫颈病变的诊断中逐渐应用,为组织病理学诊断提供确切信息,其中 Ki-67 为增殖细胞重要标记物,参与肿瘤发生、发展,能鉴别反应性增生病变和肿瘤,p16 为抑癌基因,能直接参与细胞周期调节,其基因一旦失控便会造成细胞恶性增殖,发生恶性肿瘤,可能预测宫颈癌恶性程度^[6-7]。研究^[8]表示, Ki-67、p16 阳性表达对诊断宫颈病变具有指导意义。B 细胞特异性莫洛尼白血病病毒插入位点 1 (Bmi-1) 是多梳基因家族中重要成员,决定着一些肿瘤干细胞自我更新能力,与多种肿瘤密切相关,可作为宫颈癌生物学行为潜在分子标记^[9]。鉴于此,本研究通过对不同宫颈病变组织采取免疫组化 SP 法检测 Ki-67、p16、Bmi-1

表达情况,分析 Ki-67 联合 p16、Bmi-1 对宫颈病变的诊断价值,为临床诊断宫颈病变提供参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 3 月~2023 年 3 月福州市长乐区医院收治的 CIN 患者 52 例,其中 CIN I 患者 21 例为 CIN I 组、CIN II~III 患者 31 例为 CIN II~III 组。纳入标准:(1)符合《妇科常见肿瘤诊治指南》^[10]中 CIN 的诊断标准,阴道镜检查发现宫颈上皮存在非典型增生,病理组织检查发现不同级别鳞状上皮瘤变,CIN I 级为病理学检查异型细胞局限于上皮的下 1/3,CIN II 级为异型细胞累及上皮层的下 1/3 至 2/3,CIN III 级为异型细胞超过全层的 2/3,包含宫颈原位癌;(2)既往无宫颈癌前病变史。排除标准:(1)患者存在免疫系统疾病;(2)存在其他良、恶性肿瘤者。同期宫颈癌患者 38 例为宫颈癌组,纳入标准:(1)符合 2021 年版《子宫颈癌诊断与治疗指南》^[11]中宫颈癌的诊断标准,B 超检查发现局部肿瘤,显微镜下发现宫颈表面的脱落细胞有癌细胞,宫颈活检组织中有癌细胞;(2)首次确诊为宫颈癌。排除标准:(1)进行过放疗治疗;(2)合并其他恶性肿瘤者;(3)存在子宫肌瘤者。另选实验室宫颈正常组织 10 例为正常组。其

中 CIN I 组年龄 35~60 岁, 平均年龄 (48.69 ± 3.47) 岁, CIN II~III 组年龄 35~61 岁, 平均年龄 (49.85 ± 3.55) 岁, 宫颈癌组年龄 39~62 岁, 平均年龄 (50.11 ± 3.43) 岁, 临床分期 I~II 期 20 例、III~IV 期 18 例, 高分化鳞癌 12 例、中分化鳞癌 10 例、低分化鳞癌 16 例, 淋巴结转移 14 例。由 2 名经验丰富的病理科医师对其进行病理诊断。

1.2 方法

分别使用阴道镜进行子宫颈活检, 用中性甲醛 10% 固定宫颈组织标本, 石蜡包埋, 制作成 3 μm 厚切片, 常规脱蜡至水, 使用缓冲液进行 2 次清洗, 每次清洗时间为 3 min, 在 3% 过氧化氢室温孵育 10 min, 再微波修复 15 min, 冷却后再次使用缓冲液清洗 2 次, 每次清洗时间为 3 min, 使用免疫组化 SP 法检测 Ki-67、p16、Bmi-1, Bmi-1 一抗北京中杉生物技术有限公司生产的鼠抗人 Bmi-1 单克隆抗体, Ki-67 和 p16 一抗用武汉谷歌生物公司生产的与 Ki-67 鼠抗人单克隆抗体和 p16 鼠抗人单克隆抗体, 使用上海联迈生物工程有限公司的辣根过氧化物酶显色试剂盒显色, 在镜下观察到黄色颗粒后使用苏木精复染, 风干 10 min 后封固, 磷酸盐缓冲盐溶液代替一抗为阴性对照, 已知阳性切片为阳性对照。采用 Olympus 生物显微镜和 IM50 图像采集系统以 400 倍镜下在每张切片上随机选取 10 个视野采集图片, 每个视野各计数 100 个细胞, 计算阳性细胞百分比。

1.3 观察指标

分析宫颈病变中 Ki-67、p16、Bmi-1 及联合表达情况, 阳性表达率为 (+) 例数 + (++) 例数 + (+++) 例数 / 总例数 × 100%; Ki-67 联合 p16、Bmi-1 检测: 当 3 项中有一项为阳性表达则为宫颈病变为阳性。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 24.0 统计分析软件进行数据分析处理, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料例(%)表示, 比较用 X^2 检验, Ki-67、p16、Bmi-1 间相关性分析采用 Spearman 分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈病变中 Ki-67 的表达情况

Ki-67 在正常组、CIN I 组、CIN II~III 组、宫颈癌组中的阳性表达率依次上升, 分别为 0.00%、76.19%、93.55%、100.00%, 四组 Bmi-1 阳性表达率比较, 差异有统计学意义 ($X^2=59.741$, $P < 0.001$); 宫颈癌组 Ki-67 阳性表达率高于正常组、CIN I 组 ($X^2=42.128$ 、7.054,

$P=0.000$ 、0.008), CIN II~III 组、CIN I 组 Ki-67 阳性表达率高于正常组 ($X^2=27.603$ 、12.843, $P < 0.001$), 宫颈癌组 Ki-67 阳性表达率与 CIN II~III 组比较, CIN II~III 组与 CIN I 组比较, 差异无统计学意义 ($X^2=0.753$ 、1.919, $P=0.386$ 、0.166)。见表 2。

表 1 宫颈病变中 Ki-67 的表达情况

组别	例数	Ki-67 阳性表达数(例)				阳性表达率(%)
		-	+	++	+++	
正常组	10	10	0	0	0	0
CIN I 组	21	5	6	6	4	76.19
CIN II~III 组	31	2	11	9	9	93.55
宫颈癌组	38	0	14	11	13	100.00

3 讨论

宫颈病变分良恶性病变, 良性宫颈病变包括炎症、息肉、糜烂、CIN、宫颈癌等^[4]。CIN 现为“子宫颈鳞状上皮内病变”是与宫颈浸润癌密切相关的一组宫颈病变, 分为 3 级, CIN I 级病变有 60% 的消退率, 少部分会持续存在, 还可能会进展为浸润性宫颈癌, CIN III 级病变极易进展为浸润性宫颈癌, 可持续存在, 不易逆转, 病理诊断是疾病进展重要指标^[5]。宫颈癌的发病、进展属于渐进过程, 加强早期诊断, 对疾病进展和预测尤为重要。宫颈癌的普查主要采取 HPV DNA 检测-阴道镜检查-宫颈活检“三阶梯”法检查, 其中宫颈活检病理学检查为宫颈癌最终确诊依据^[6]。王瑞芬^[7]研究表明, 实际病理诊断宫颈病变会因送检标本过小、发生破碎, 镜下观察上皮结果破裂, 影响判断, 干扰诊断结果。

综上所述, Ki-67、p16、Bmi-1 在不同宫颈病变中的阳性表达率不同, 三者可能协同参与宫颈病变的进展, 联合鉴别宫颈病变的良恶性具有一定价值。但由于本研究纳入样本量较小, 对宫颈病变的种类纳入较少, 仍需进一步扩大样本量, 纳入更多宫颈病变疾病进行研究。

参考文献:

- [1] 湛琼华. HPV DNA 分型检测在宫颈病变及宫颈癌鉴别诊断中的价值[J]. 检验医学, 2019, 34(6):498-501.
- [2] 田宜畅, 张颐. 宫颈癌的诊断与治疗进展[J]. 北京医学, 2019, 41(12):1098-1100, 1103.
- [3] 杨弋弋, 周新欢, 邹科, 等. TCT 联合 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈上皮内瘤样病变和宫颈浸润癌中的应用价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(15):1811-1815.