

DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2024.01.008

· 论 著 ·

伴HR-HPV感染的CIN III级患者血清CD105水平变化及临床意义探讨

闫霜¹, 李岳²

(1.河南省荣军医院 妇产科, 河南 新乡 453000; 2.新乡县人民医院 妇产科, 河南 新乡 453000)

摘要: **目的** 探讨伴高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV) 感染的宫颈上皮内瘤变 (CIN) III级患者血清内皮糖蛋白 (CD105) 水平变化及临床意义。**方法** 选取2018年1月至2022年2月在河南省荣军医院接受宫颈环形电切术 (LEEP) 治疗的352例CIN III级患者为疾病组, 另同期选取在河南省荣军医院体检的健康女性352例为对照组, 检测并比较两组血清CD105水平。根据疾病组患者HPV感染情况将其分为HR-HPV感染组、非HR-HPV感染组, 比较HR-HPV感染组、非HR-HPV感染组血清CD105水平。术后对CIN III级患者随访1年, 随访期间根据伴HR-HPV感染的CIN III级患者复发情况将其分为复发组和未复发组, 比较复发组和未复发组血清CD105水平及一般资料; 采用多因素Logistic回归分析法分析伴HR-HPV感染的CIN III级患者术后复发的影响因素, 并绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清CD105水平对伴HR-HPV感染的CIN III级患者术后复发的预测价值。**结果** 疾病组术前血清CD105水平高于对照组 ($P<0.05$); HR-HPV感染组术前血清CD105水平高于非HR-HPV感染组 ($P<0.05$); 疾病组共脱落24例, 328例CIN III级患者中有35例术后复发, 术后复发率为10.67%, 289例伴HR-HPV感染的CIN III级患者中有32例术后复发, 术后复发率为11.07%。复发组多个性伴侣、绝经、术前HR-HPV载量高负荷、手术切缘阳性、累及腺体占比及术前血清CD105水平、术后6个月血清CD105水平均高于未复发组 ($P<0.05$); 多因素Logistic回归分析结果显示, 绝经、术前HR-HPV载量高负荷、手术切缘阳性、累及腺体及术前、术后6个月高水平的血清CD105均为伴HR-HPV感染的CIN III级患者术后复发的危险因素 ($P<0.05$); ROC结果显示, 术后6个月血清CD105水平预测伴HR-HPV感染的CIN III级患者术后复发的灵敏度、特异度、曲线下面积 (AUC) 分别为87.50%、72.76%、0.841, 术前血清CD105水平预测伴HR-HPV感染的CIN III级患者术后复发的灵敏度、特异度、AUC分别为81.25%、71.98%、0.808。**结论** 伴HR-HPV感染的CIN III级患者血清CD105水平异常升高, 且血清CD105水平是此类患者术后复发的影响因素, 对术后复发具有较好的预测价值, 可作为预测伴HR-HPV感染的CIN III级患者预后的重要生化指标。

关键词: 宫颈上皮内瘤变III级; 高危型人乳头瘤病毒; 内皮糖蛋白; 预后
中图分类号: R737.33

Changes of serum CD105 level in CIN grade III patients with HR-HPV infection and clinical significance

YAN Shuang¹, LI Yue²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Henan Veterans Hospital, Xinxiang, Henan 453000, China;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Xinxiang People's Hospital, Xinxiang, Henan 453000, China)

Abstract: **[Objective]** To investigate the changes and clinical significance of serum endoglin (CD105) level in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade III patients with high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection. **[Methods]** A total of 352 CIN III patients who underwent loop electrosurgical excision procedure (LEEP) in Henan Veterans Hospital from January 2018 to February 2022 were selected as the disease group, and 352 healthy women who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The serum CD105 levels were measured and compared between the two groups. According to the HPV infection of patients in the disease group, they were divided into HR-HPV infection group and non-HR-HPV infection group. The serum CD105 levels between HR-HPV infection group and non-HR-HPV infection group were

收稿日期: 2023-06-30

compared. The CIN III patients were followed up for 1 year after surgery. During the follow-up period, the CIN III patients with HR-HPV infection were divided into recurrence group and non-recurrence group according to the recurrence. The serum CD105 levels and general information were compared between the recurrence group and the non-recurrence group. The influencing factors of postoperative recurrence in CIN III patients with HR-HPV infection was analyzed by using multivariate logistic regression analysis, and the predictive value of serum CD105 level for postoperative recurrence in CIN III patients with HR-HPV infection was analyzed by drawing receiver operating characteristic (ROC) curve. **【Results】** The preoperative serum CD105 level in the disease group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The preoperative serum CD105 level in the HR-HPV infection group was higher than that in the non-HR-HPV infection group ($P<0.05$). A total of 24 cases were lost in the disease group, and 35 cases had postoperative recurrence among the 328 CIN III patients, and the postoperative recurrence rate was 10.67%. Among the 289 CIN III patients with HR-HPV infection, 32 cases had postoperative recurrence, and the postoperative recurrence rate was 11.07%. The proportions of multiple sexual partners, menopause, high preoperative HR-HPV load, positive surgical margin, involved glands and serum CD105 level before surgery, serum CD105 level 6 months after surgery in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that menopause, high preoperative HR-HPV load, positive surgical margin, involvement of glands and high serum CD105 levels before and 6 months after surgery were risk factors for postoperative recurrence in CIN III patients with HR-HPV infection ($P<0.05$). The ROC results showed that the sensitivity, specificity and area under curve (AUC) of serum CD105 level 6 months after surgery in predicting postoperative recurrence of CIN III patients with HR-HPV infection were 87.50%, 72.76% and 0.841 respectively. The sensitivity, specificity and AUC of preoperative serum CD105 level in predicting postoperative recurrence of CIN III patients with HR-HPV infection were 81.25%, 71.98% and 0.808 respectively. **【Conclusion】** The serum CD105 level in CIN III patients with HR-HPV infection is abnormally elevated, and the serum CD105 level is a influencing factor for postoperative recurrence in such patients, and it has a good predictive value for postoperative recurrence and can be used as an important biochemical indicator for predicting the prognosis of CIN III patients with HR-HPV infection.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia grade III; high-risk human papillomavirus; endoglin; prognosis

宫颈上皮内瘤变 (CIN) 是由于人乳头瘤病毒 (HPV) 感染等所引起的一种癌前病变^[1]。CIN III 级为宫颈高级别鳞状上皮内病变, 与高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV) 感染关系密切, 相关研究显示^[2], CIN III 级患者的 HR-HPV 阳性率为 89.80%, 严重威胁女性患者的生命健康, 故临床一旦发现需尽快进行干预。宫颈环形电切术 (LEEP) 是临床治疗 CIN III 级较为常用的方法之一, 但部分 CIN III 级患者术后可能会存在病变残留、复发的情况, 极易进展为宫颈癌, 影响患者预后^[3]。因此, 临床应尽早识别和控制伴 HR-HPV 感染的 CIN III 级患者 LEEP 术后复发的危险因素, 以降低术后复发风险, 改善患者预后。内皮糖蛋白 (CD105) 是位于细胞膜表面的 I 型跨膜糖蛋白, 是恶性肿瘤新生血管标志物, 对监测恶性肿瘤具有重要意义^[4]。目前, CD105 在妇产科领域得到了广泛重视, 相关资料显示^[5-6], 血清 CD105 水平变化与卵巢癌、子宫内膜癌的分期、远处转移等密切相关。但目前尚无关于血清 CD105 在伴 HR-HPV 感染的 CIN III 级患者中的水平变化及其与预后关系的相关报道。鉴于此, 本研究通过观察伴 HR-HPV 感染

的 CIN III 级患者血清 CD105 水平变化, 并探讨其与患者术后复发的关系, 以为临床早期防控提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: ①疾病组均经细胞学及组织病理学确诊为 CIN, 且均为初诊; ②疾病组 CIN 病理学分级均为 III 级, 均行 HPV 检查; ③疾病组均符合 LEEP 术临床指征, 且均接受 LEEP 术治疗; ④对照组经体检均身体健康; ⑤年龄 ≥ 18 岁; ⑥受试者均知情同意。排除标准: ①合并其他严重感染; ②合并肝肾严重功能障碍; ③月经期、妊娠期、哺乳期女性; ④合并其他部位恶性肿瘤; ⑤合并免疫系统疾病、造血系统疾病、凝血功能障碍; ⑥合并淋巴系统疾病或处于急性炎症期患者; ⑦合并宫颈糜烂、阴道溃疡、阴道炎、盆腔炎、尿道炎; ⑧近期存在阴道用药、使用抗生素或激素; ⑨既往存在宫颈/子宫手术史。脱落标准: ①研究过程中失访; ②研究过程中发生死亡等不良事件; ③其他各种原因提前退出研究者。

根据样本量计算公式 $N=Z^2 \times \sigma^2/d^2$ (其中 $Z=1.96$, $\sigma=0.5$, $d=5.48\%$, 得出 $N \approx 320$) 以及上述标准, 同时考虑研究过程中样本量的脱落情况等因素影响, 共选取 2018 年 1 月至 2022 年 2 月河南省荣军医院收治的 352 例 CIN Ⅲ级患者为疾病组, 另选取同期在河南省荣军医院体检的健康女性 352 例为对照组。其中疾病组年龄 20~52 岁, 平均 (36.36 ± 6.21) 岁; 体重指数 (BMI) $18.21 \sim 25.33 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(22.07 \pm 2.19) \text{ kg/m}^2$ 。对照组年龄 18~55 岁, 平均 (37.07 ± 6.29) 岁; BMI $18.50 \sim 24.95 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(21.89 \pm 2.07) \text{ kg/m}^2$ 。两组年龄、BMI 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究已通过医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 CD105 水平检测 于对照组体检当日、疾病组入院 24 h 内 (手术前) 及术后 6 个月时采集空腹静脉血 5 mL, 室温静置 30 min 后, 以 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 采用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 检测 CD105 水平, 试剂盒为美国 R&D Systems 公司产品, 均严格按照说明书操作。

1.2.2 HPV 感染检查及分组 患者取截石位, 充分暴露宫颈, 将采样刷置入宫颈口后, 沿顺时针旋转 3~5 周以收集宫颈脱落细胞, 放入 HPV 样本保存液中保存待测。采用实时荧光定量 PCR 检测 HPV 基因和分型, HR-HPV 包括 HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35 等十三种。根据上述检查结果将 CIN Ⅲ级患者分为非 HR-HPV 感染组和 HR-HPV 感染组。

1.2.3 资料收集 收集伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者的临床资料, 包括年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、孕次、产次、首次性生活年龄、是否多个性伴侣、是否口服避孕药、是否绝经、是否性生活前后清洁外阴、术前 HR-HPV 载量、手术切缘状态、病变累及象限、累及腺体。

1.2.4 术后随访和复发判定 术后通过复查的形式对疾病组患者进行 1 年的随访。患者每 3 个月进行 1 次复查, 复查内容主要有阴道镜、宫颈液基薄层细胞 (TCT) 检查、HR-HPV 检查, 连续两次 HR-HPV 检查阴性即为 HPV 转阴, 半年内无 CIN 病变存在即为痊愈; 术后 6 个月内 TCT 检查为阴性, 而 6 个月后 TCT 检查阳性、组织学诊断为宫颈 CIN 病变, 则为复发^[7]。根据上述标准将

伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者分为复发组和未复发组。

1.3 观察指标

①疾病组与对照组血清 CD105 水平比较; ②非 HR-HPV 感染组和 HR-HPV 感染组术前血清 CD105 水平比较; ③复发组与未复发组一般资料比较; ④分析伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者术后复发的影响因素; ⑤分析血清 CD105 水平对伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者术后复发的预测价值, 统计灵敏度、特异度、曲线下面积 (AUC) 和 95% 置信区间 (95%CI)。

1.4 统计学方法

统计学分析采用 SPSS 26.0 软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多样本比较采用单因素方差分析和 SNK- q 检验; 计数资料采用百分率 (%) 表示, 用 χ^2 检验组间差异, 若任一理论频数 ≥ 1 且 ≤ 5 需对检验校正; 采用 Logistic 回归分析伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者术后复发的影响因素; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 CD105 水平对伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者术后复发的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疾病组与对照组术前血清 CD105 水平比较

疾病组术前血清 CD105 水平为 $(101.42 \pm 15.31) \text{ pg/mL}$, 高于对照组 $[(30.78 \pm 6.22) \text{ pg/mL}]$, 差异有统计学意义 ($t=80.200$, $P<0.001$)。

2.2 非 HR-HPV 感染组和 HR-HPV 感染组术前血清 CD105 水平比较

疾病组 352 例患者中 HR-HPV 感染的有 306 例, 非 HR-HPV 感染的 46 例。HR-HPV 感染组患者术前血清 CD105 水平为 $(105.37 \pm 17.88) \text{ pg/mL}$, 非 HR-HPV 感染组患者术前血清 CD105 水平为 $(75.15 \pm 18.31) \text{ pg/mL}$, HR-HPV 感染组高于非 HR-HPV 感染组, 差异有统计学意义 ($t=10.655$, $P<0.001$)。

2.3 HR-HPV 感染患者复发组与未复发组一般资料比较

术后随访期间, 疾病组 352 例患者中共脱落 24 例。328 例 CIN Ⅲ级患者中有 35 例术后复发, 术后复发率为 10.67%, 289 例伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者中有 32 例术后复发, 术后复发率为 11.07%。复发组与未复发组年龄、BMI、吸烟史、

饮酒史、孕次、产次、首次性生活年龄、是否口服避孕药、是否性生活前后清洁外阴、病变累及象限比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)；复发组是否多个性伴侣、是否绝经、术前 HR-HPV 载量高负荷、手术切缘阳性、累及腺体占比及术前血清 CD105 水平、术后 6 个月血清 CD105 水平均高于未复发组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 HR-HPV 感染组复发组与未复发组一般资料比较

一般资料	复发组(n=32)	未复发组(n=257)	校正 $\chi^2/\chi^2/t$	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	37.33±6.60	36.48±6.12	0.734	0.463
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	21.89±2.12	22.01±1.78	0.352	0.725
吸烟史[n(%)]				
是	4(12.50)	16(6.23)	0.901	0.342
否	29(87.50)	241(93.77)		
饮酒史[n(%)]				
是	3(9.38)	21(8.17)	0.011	0.915
否	29(90.63)	236(91.83)		
孕次($\bar{x} \pm s$, 次)	2.03±0.40	1.92±0.34	1.691	0.092
产次($\bar{x} \pm s$, 次)	1.69±0.27	1.60±0.31	1.569	0.118
首次性生活年龄[n(%)]				
<16 岁	4(12.50)	17(6.61)	1.463	0.227
≥16 岁	28(87.50)	240(93.39)		
多个性伴侣[n(%)]				
是	4(12.50)	11(4.28)	3.907	0.048
否	28(87.50)	246(95.72)		
口服避孕药[n(%)]				
是	10(31.25)	71(27.63)	0.185	0.667
否	22(68.75)	186(72.37)		
绝经[n(%)]				
是	18(56.25)	95(36.96)	4.445	0.035
否	14(43.75)	162(63.04)		
性生活前后清洁外阴[n(%)]				
是	18(56.25)	182(70.82)	2.833	0.092
否	14(43.75)	75(29.18)		
术前 HR-HPV 载量[n(%)]				
低负荷	7(21.88)	128(49.81)	8.918	0.003
高负荷	25(78.13)	129(50.19)		
手术切缘状态[n(%)]				
阳性	12(37.50)	48(18.68)	6.129	0.013
阴性	20(62.50)	209(81.32)		
病变累及象限[n(%)]				
0 组	5(15.63))	51(19.84)	0.413	0.981
1 组	14(43.75)	101(39.30)		
2~3 组	10(31.25)	82(31.91)		
4 组	3(9.38)	23(8.95)		
累及腺体[n(%)]				
是	23(71.88)	95(36.96)	14.355	<0.001
否	9(28.13)	162(63.04)		
术前血清 CD105 水平($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	121.63±13.99	102.73±17.90	5.755	<0.001
术后 6 个月血清 CD105 水平($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	73.33±13.74	54.75±12.10	8.066	<0.001

2.4 伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者术后复发的影响因素分析

将伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者术后复发情

况记为因变量（未复发=0，复发=1），将一般资料中比较显示 $P<0.05$ 的因素记为自变量并进行赋值：多个性伴侣（否=0，是=1）、绝经（否=0，是=1）、

术前 HR-HPV 载量（低负荷=0，高负荷=1）、手术切缘状态（阴性=0，阳性=1）、累及腺体（否=0，是=1）、术前血清 CD105 水平（实测值）、术后 6 个月血清 CD105 水平（实测值）。多因素 Logistic 回归分析结果显示，绝经、术前 HR-HPV 载量高

负荷、手术切缘阳性、累及腺体及术前、术后 6 个月高水平血清 CD105 均为伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者术后复发的危险因素，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见表 2。

表 2 伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者术后复发的影响因素分析

影响因素	β	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
多个性伴侣	0.235	0.148	2.521	0.104	1.265	0.946~1.691
绝经	0.673	0.224	9.027	0.003	1.960	1.260~3.465
术前 HR-HPV 载量高负荷	0.936	0.338	7.701	0.006	2.555	1.317~4.955
手术切缘阳性	0.823	0.314	6.870	0.009	2.277	1.231~4.214
累及腺体	1.312	0.415	9.995	0.002	3.714	1.646~8.376
术前血清 CD105 水平	1.007	0.302	11.118	0.001	2.737	1.514~4.948
术后 6 个月血清 CD105 水平	1.178	0.388	9.218	0.003	3.248	1.518~6.948

2.5 血清 CD105 水平对伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者术后复发的预测价值

术后 6 个月血清 CD105 水平预测伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者术后复发的灵敏度、特异度分别为 87.50%、72.76%，AUC 为 0.841（95%CI：0.794~0.881）（ $P<0.05$ ），见图 1。术前血清 CD105 水平预测伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者术后复发的灵敏度、特异度分别为 81.25%、71.98%，AUC 为 0.808（95%CI：0.758~0.852）（ $P<0.05$ ），见图 2。

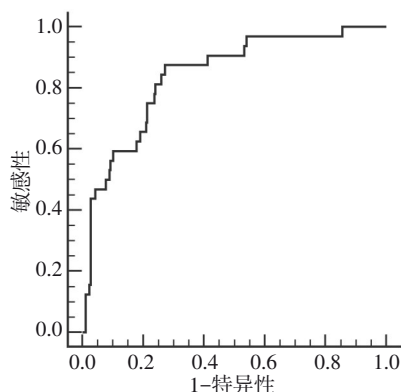


图 1 术后 6 个月血清 CD105 水平预测伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者术后复发的 ROC 曲线

3 讨论

CIN Ⅲ级患者处于重度不典型增生或原位癌阶段，进展为浸润癌的风险较高^[8]。HR-HPV 感染是 CIN 发病的独立危险因素，并且与宫颈癌关系密切。HR-HPV 感染不仅能够加快 CIN 增生，还是 CIN 转向癌化的重要因素^[9]。临床上主要通过

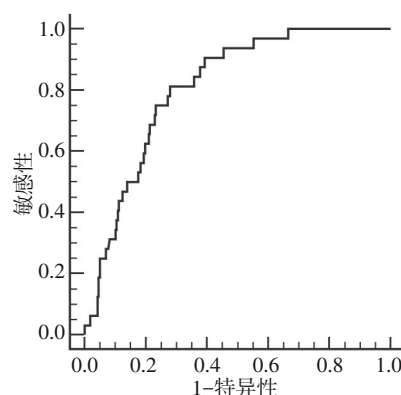


图 2 术前血清 CD105 水平预测伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者术后复发的 ROC 曲线

LEEP 术治疗 CIN Ⅲ级，通过电功率将病灶切除，可有效阻断病情进展，但仍有少数患者术后复发，最终可进展为宫颈癌。本研究结果显示，伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者术后复发的发生率为 11.07%，与刘静云等^[10]研究报道的 11.70% 相近，均提示伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者具有较高的术后复发风险。故早期评估伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者术后复发风险，并及时采取有效措施，对预防术后复发发生尤为重要。

本研究中疾病组术前血清 CD105 水平高于对照组，HR-HPV 感染组术前血清 CD105 水平高于非 HR-HPV 感染组，提示血清 CD105 水平在 CIN Ⅲ级患者中异常升高，并与 HPV 感染有关。伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者异常增生的细胞占据上皮内 2/3 以上或达全层，属宫颈癌癌前病变，与宫颈癌有相同的促血管新生的能力。CD105 作为存在于细胞表面的同源二聚体跨膜糖蛋白，主

要表达于肿瘤相关的新生血管内皮细胞上, 被标记的新生血管与肿瘤组织的增殖及转移密切相关, 在活跃增殖过程中患者机体内血清 CD105 浓度升高^[11]。本研究结果显示, 复发组术前、术后 6 个月血清 CD105 水平均高于未复发组, 且经多因素 Logistic 回归分析发现, 术前、术后 6 个月血清 CD105 水平均为伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者术后复发的危险因素, 提示血清 CD105 水平与伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者预后密切相关。高水平的血清 CD105 与转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 受体结合, 不仅阻断了 TGF- $\beta 1$ /ALK5 的信号传导, 同时阻断了 TGF- $\beta 1$ 对内皮细胞增殖、转移的抑制作用, 促进异常增生的细胞增殖、转移、侵袭, 增加伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者术后复发风险^[12-13]。SUR 等^[14]研究显示, 在结直肠癌预后生物标志物研究中, CD105 水平高于健康对照组, 并与结直肠癌患者的不良预后呈正相关。高水平的血清 CD105 与 TGF- $\beta 1$ 受体相结合, 能够诱导 Smda 蛋白磷酸化, 并使磷酸化 Smda 蛋白与转录因子相互作用, 通过多种信号途径使基因转录, 从而减弱 TGF- $\beta 1$ 的生物学效应, 抑制 TGF- $\beta 1$ 的信号传导, 使被侵犯组织部位细胞增殖、迁移, 加剧 HPV 感染, 最终导致术后复发^[15]。另本研究 ROC 结果显示, 术后 6 个月血清 CD105 水平预测伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者术后复发的灵敏度、特异度、AUC 分别为 87.50%、72.76%、0.841, 术前血清 CD105 水平预测患者术后复发的灵敏度、特异度、AUC 分别为 81.25%、71.98%、0.808, 提示血清 CD105 水平对伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者术后复发具有较好的预测效能。因此, 临床可通过监测伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者血清 CD105 水平来预测预后情况, 以指导临床干预, 以期降低患者术后复发风险。

另本研究发现, 绝经、术前 HR-HPV 载量高负荷、手术切缘阳性、累及腺体均为伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者术后复发的危险因素, 与既往研究结果一致^[16-17]。女性绝经后各项机体功能均出现一定程度上的减退, 免疫功能下降, 增加感染 HPV 风险, 另患者宫颈萎缩, 宫颈移行带区移入宫颈管内, 更易复发。HR-HPV 载量与感染的上皮细胞数量和感染细胞病毒数量直接相关, 术前 HR-HPV 载量高负荷提示 HR-HPV 复制更为活跃, 整合到宿主细胞的风险增加, 易进入皮肤组织深处, 导致术后复发; 此外, 术前 HR-HPV

载量高负荷会增加手术难度, 术后易出现病灶残留, 提高术后复发风险。手术切缘阳性患者手术范围较为保守, 病变组织未完全切除, 残留病变组织仍具有增殖分化能力, 增加了复发风险。SAND 等^[18]研究显示, 手术切缘阳性增加了复发疾病风险, 且具有一定的诊断效能。累及腺体会导致手术难度的增加, 病灶切除不理想, 从而出现残留, 导致术后复发风险高。

综上所述, 血清 CD105 水平在伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者中异常升高, 是伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者术后复发的危险因素, 且对患者术后复发具有较好的预测价值, 另绝经、术前 HR-HPV 载量高负荷、手术切缘阳性、累及腺体均是伴 HR-HPV 感染的 CIN Ⅲ级患者术后复发的危险因素, 临床可通过监测上述因素用以指导治疗与防控, 降低术后复发风险, 改善患者预后。

参 考 文 献

- [1] INTURRISI F, BOGAARDS JA, HEIDEMAN DAM, et al. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse in HPV-positive women with normal cytology and five-year type concordance: a randomized comparison[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021, 30(3): 485-491.
- [2] 薛雯娣, 宫美丽, 李旭, 等. 高级别宫颈上皮内瘤变及宫颈癌患者宫颈液基薄层细胞学检查和高危型人乳头状瘤病毒检测结果分析[J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(3): 492-494.
- [3] 曹利娜, 孔为民, 沈培璞. 子宫颈上皮内瘤变 3 级患者行环形电刀切除术后切缘阳性及病变残留的相关因素分析[J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(5): 594-597.
- [4] LI L, ZHONG LP, TANG C, et al. CD105: tumor diagnosis, prognostic marker and future tumor therapeutic target[J]. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(8): 1447-1458.
- [5] ZHANG J, SANG XB, ZHANG R, et al. CD105 expression is associated with invasive capacity in ovarian cancer and promotes invasiveness by inhibiting NDRG1 and regulating the epithelial-mesenchymal transition[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(11): 12461-12479.
- [6] 郭艳娟, 何艳舫, 赵楠楠, 等. 血清 VEGF、sFLT1 和 CD105 水平预测子宫内膜癌转移的价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(5): 784-788.
- [7] 刘静云, 吕志红, 徐芳, 等. 微管蛋白及 P16 蛋白在宫颈上皮内瘤变 II ~ III 级患者宫颈环形电切术后复发预测模型的应用分析[J]. *中国医学装备*, 2022, 19(6): 101-105.
- [8] LOOPIK DL, INTHOUT J, EBISCH RMF, et al. The risk of cervical cancer after cervical intraepithelial neoplasia grade 3: a population-based cohort study with 80, 442 women[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(1): 195-201.
- [9] LEI JY, ARROYO-Mü HR LS, LAGHEDEN C, et al. Human papillomavirus infection determines prognosis in cervical

- cancer[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(14): 1522-1528.
- [10] 刘静云, 刘艳秋, 吕志红. CIN2、CIN3 患者 LEEP 术后残留与复发的高危因素研究[J]. 重庆医学, 2021, 50(8): 1323-1327.
- [11] OLLAURI-IBÁÑEZ C, NÚÑEZ-GÓMEZ E, EGIDO-TURRIÓN C, et al. Continuous endoglin (CD105) overexpression disrupts angiogenesis and facilitates tumor cell metastasis[J]. Angiogenesis, 2020, 23(2): 231-247.
- [12] MEURER SK, WEISKIRCHEN R. Endoglin: an 'accessory' receptor regulating blood cell development and inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23): 9247.
- [13] LIU DH, KUMAR S, ASHWORTH J, et al. CD105 (endoglin): a potential anticancer therapeutic inhibits mitogenesis and map kinase pathway activation[J]. Anticancer Res, 2021, 41(3): 1219-1229.
- [14] SUR D, HAVASI A, LUNGULESCU CV, et al. Endoglin (CD105) as a putative prognostic biomarker for colorectal cancer: a systematic review[J]. Med Pharm Rep, 2022, 95(3): 251-259.
- [15] 葛安靖, 马娟文, 陈昕, 等. 联合检测血管内皮生长因子与内皮因子在宫颈癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(2): 424-428.
- [16] 司马琴. 宫颈上皮内瘤变患者 LEEP 术后复发的危险因素分析[J]. 医学临床研究, 2018, 35(10): 2058-2060.
- [17] DING T, LI L, DUAN RQ, et al. Risk factors analysis of recurrent disease after treatment with a loop electrosurgical excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2023, 160(2): 538-547.
- [18] SAND FL, FREDERIKSEN K, KJAER SK. Risk of recurrent disease following conization of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 according to post-conization HPV status and surgical margins[J]. Gynecol Oncol, 2022, 165(3): 472-477.
- (张咏 编辑)