

# 液基细胞学检查与阴道镜对宫颈癌前病变的诊断价值\*

刘丽燕<sup>1</sup>, 刘丽丽<sup>1</sup>, 赵正云<sup>1</sup>, 廖李玲<sup>1</sup>, 梁进<sup>1</sup>, 何焕群<sup>1</sup>, 王琮<sup>1</sup>, 林仲秋<sup>2</sup> (1. 广东省佛山市南海区第六人民医院妇产科 528200; 2. 中山大学附属第二医院妇产科, 广州 510120)

**【摘要】目的** 探讨液基细胞学检查与阴道镜检查对宫颈癌前病变的临床诊断价值。**方法** 回顾性分析该院 375 例疑似宫颈癌患者液基细胞学检测和阴道镜检查结果, 并与病理检查结果进行对比分析。**结果** 阴道镜对低级别病变(CIN I)和高级别病变(CIN II、CIN III、癌变)符合率分别为 64.41% 和 67.44%; 液基细胞学检查对低级别病变和高级别病变诊断符合率分别为 53.37% 和 81.25%; 阴道镜对低级别病变诊断符合率高于液基细胞学检查; 对高级别病变的诊断, 液基细胞学检查符合率高于阴道镜检查, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 阴道镜检查 and 液基细胞学检查各有利弊, 两者联合可以提高宫颈癌前病变的诊断率。

**【关键词】** 液基细胞学; 阴道镜; 宫颈癌前病变; 预防效果; 诊断价值

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.15.001 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)15-2041-02

**Explore the clinical value of TCT and colposcopy in diagnosis of early cervical lesion** LIU Li-yan<sup>1</sup>, LIU Li-li<sup>1</sup>, ZHAO Zheng-yun<sup>1</sup>, LIAO Li-ling<sup>1</sup>, LIANG Jin<sup>1</sup>, HE Huan-qun<sup>1</sup>, WANG Qiong<sup>1</sup>, LIN Zhong-qiu<sup>2</sup> (1. Department of Obstetrics and Gynecology, the Sixth People's Hospital of Nanhai District in Foshan City, Guangdong 528200, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510120, China)

**【Abstract】Objective** To explore the clinical value of TCT and colposcopy in diagnosis of early cervical lesion. **Methods** Retrospective analysis of 375 cases of suspected patients with cervical cancer detection of TCT and colposcopy results, and the results were compared with pathological examination. **Results** Colposcopy coincidence rate was of low grade lesions in CIN I was 64.41% and high grade lesions was 67.44%; TCT for low-grade lesions and high grade lesions diagnostic accordance rate was 53.37% and 81.25% respectively. Colposcopy in the diagnosis of low-grade lesions consistent rate was higher than TCT, diagnosis for high grade lesion, TCT had a rate than colposcopy ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Colposcopy and TCT each has advantages and disadvantages, combination diagnose can improve the rate of cervical precancerous lesions.

**【Key words】** TCT; colposcopy; cervical precancerous lesions; preventive effect; diagnostic value

宫颈癌的发生发展是个较长的过程, 在其发展过程中提前进行有效筛查并采取针对性治疗措施, 可以将其阻断在癌前病变或在早期阶段治愈<sup>[1]</sup>。特别是近年来随着宫颈细胞学筛查的普遍应用, 使宫颈癌和癌前病变得以早期发现和治疗, 宫颈癌的发病率和病死率已有明显下降<sup>[2]</sup>。本文对 2010 年 2 月至 2013 年 2 月门诊及住院治疗的宫颈癌病变患者病历资料进行回顾性分析, 进一步探讨阴道镜检查与液基细胞学检查在宫颈癌前病变的诊断价值, 现将研究结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2010 年 2 月至 2013 年 2 月共有 375 例因宫颈糜烂或疑似癌变来本院行阴道镜检查, 年龄 21~67 岁, 平均年龄(33.7±13.8)岁, 其中非绝经妇女 243 例, 绝经妇女 132 例。所有妇女均无宫颈手术史或子宫切除术, 且均为已婚或有性生活史的非妊娠期妇女。

**1.2 检查方法** 所有妇女均于月经结束后 2 周内行阴道镜检查, 阴道镜检查前 3 d 行宫颈液基细胞学检查。具体步骤<sup>[3]</sup>: 观察阴道、外阴、宫颈, 调准焦距, 用 0.9% 的生理盐水轻轻擦拭宫颈分泌物, 再用 3% 醋酸涂抹宫颈, 高倍观察局部改变及血管形态; 然后用卢戈液碘试验了解病变的性状, 若发现可疑

部位, 进行拍片保存, 并取出异常组织进行病理检查。

## 1.3 判断标准

**1.3.1 阴道镜检查诊断标准** 参考《阴道镜图谱》<sup>[4]</sup>, 分为轻度宫颈上皮癌变(CIN I)、中度宫颈上皮癌变(CIN II)、重度宫颈上皮癌变(CIN III)和癌变; CIN I: 白色上皮表面发现有螺旋状或草丛状血管; CIN II: 白色上皮或白斑镶嵌上皮发现有细小螺旋状血管, 卢戈液碘试验显示呈浅黄色; CIN III 及癌变: 白色上皮、白斑或白斑镶嵌上皮均出现血管异常变形、点状螺旋血管畸形, 卢戈液碘试验显示呈浅黄色。隐形人乳头状病毒感染(SPI): 图像显示为一过性、高低不平的白色上皮, 碘试验呈浅黄色。

**1.3.2 液基细胞学检查诊断标准** 按照 TBS 系统分类法<sup>[5]</sup>, 包括非典型鳞状上皮细胞(ASCUS)、低级别鳞状上皮内病变(LSIL)、高级别鳞状上皮内病变(HSIL)和鳞癌(SCC)。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS18.0 统计学软件进行统计处理, 率的比较采用  $\chi^2$  检验,  $\alpha = 0.05$ , 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 阴道镜诊断与病理诊断结果对比** 375 例患者中, 阴道

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30872743)。

作者简介: 刘丽燕, 女, 本科, 主治医师, 主要从事妇科方面的研究。

镜诊断为 CIN I 177 例, CIN II 19 例, CIN III 18 例, SPI 49 例, 宫颈癌 6 例, 宫颈炎 106 例; 与病理检查结果相比, 阴道镜对低级别病变(CIN I)和高级别病变(CIN II、CIN III、癌变)符合率分别为 64.41%(114/177), 67.44%(29/43), 见表 1。

表 1 阴道镜诊断与病理诊断结果对比(n)

阴道镜 诊断	n	病理诊断结果					
		宫颈炎	CIN I	CIN II	CIN III	宫颈癌	SPI
宫颈炎	106	73	14	1	0	0	18
CIN I	177	32	114	10	1	0	20
CIN II	19	4	2	7	4	1	1
CIN III	18	3	0	2	7	2	4
宫颈癌	6	0	0	1	0	5	0
SPI	49	6	8	1	0	0	34
合计	375	118	138	22	12	8	77

2.2 液基细胞学诊断与病理诊断结果对比 375 例患者中, 液基细胞学诊断为 ASCUS 45 例, LSIL 178 例, HSIL 26 例, SCC 6 例, 120 例在正常范围; 与病理检查结果相比, 液基细胞学检查对低级别病变和高级别病变诊断符合率分别为 53.37%(95/178), 81.25%(26/32), 见表 2。

表 2 液基细胞学诊断与病理诊断结果对比(n)

液基细胞 学诊断	n	病理诊断结果					
		正常	SPI	CIN I	CIN II	CIN III	宫颈癌
正常	120	74	21	22	2	1	0
ASCUS	45	17	6	16	5	1	0
LSIL	178	28	48	95	7	0	0
HSIL	26	0	1	4	8	10	3
SCC	6	0	0	0	1	2	3
合计	375	119	76	137	23	14	6

2.3 两种诊断方式符合率对比 阴道镜对低级别病变诊断符合率为 64.41%, 高于液基细胞学诊断(53.37%), 两者间差异具有统计学意义(P<0.05); 而对高级别病变的诊断, 液基细胞学检查符合率高于阴道镜检查(67.44%和81.25%), 差异有统计学意义(P<0.05)。

### 3 讨论

调查显示, 我国宫颈癌发病率每年以 2.3%~3.5% 的速度递增, 目前宫颈癌已位居女性恶性疾病发病率的第二位, 给女性身体和心理带来极大伤害<sup>[6]</sup>。中医认为, 子宫颈癌的发生是多种原因综合的结果<sup>[7]</sup>。西医认为宫颈癌的发生发展与乳头状瘤病毒(HPV)感染有关, 当身体内存在长时间 HPV 感染时, 就会诱发宫颈癌<sup>[8]</sup>。但是宫颈癌前病变的过程较长, 通过合适的方法进行筛查, 并积极治疗, 可以预防宫颈癌甚至对早期病变进行治愈。因此定期进行宫颈癌筛查是降低宫颈癌发病率的重要方法<sup>[9]</sup>。

阴道镜是诊断宫颈癌病变的主要手段。阴道镜采用高分辨率数码成像技术, 其观测的重点为转化区, 研究发现, 该区域是宫颈癌病变的常发区<sup>[10]</sup>。在观察过程中一旦发现图像异常, 即可进行活检, 从而提高活检的阳性率。一般认为阴道镜在早期宫颈癌诊断中具有重要的临床价值。本研究中阴道镜对低级别病变(CIN I)和高级别病变(CIN II、CIN III、癌变)符合率分别为 64.41%, 67.44%, 这与徐惠<sup>[11]</sup>报道相似。但是需

要注意的是, 阴道镜检测结果与操作者的经验密切相关, 在诊断过程中要避免主观因素的影响。另外有部分研究证实, 阴道镜对高级别宫颈病变诊断率较低; 此外, 有些病灶过于隐匿, 也可能造成误诊。在本研究中, 阴道镜对 CIN I 存在过度诊断的问题, 主要是容易将 SPI 误诊为 CIN I。

液基细胞学检查是将液体储存于宫颈细胞, 自动制成细胞单层、图像清晰的薄片; 通过液基细胞学检查, 明显提高了异常宫颈细胞的检出率<sup>[12]</sup>。本研究液基细胞学诊断为 ASCUS 45 例, LSIL 178 例, HSIL 26 例, SCC 6 例, 120 例在正常范围内; 与病理检查结果相比, 液基细胞学检查对低级别病变和高级别病变诊断符合率分别为 53.37% 和 81.25%。但是液基细胞学诊断为正常的 120 例患者中, 经病理证实 CIN I 22 例, CIN II 2 例, CIN III 1 例, 说明液基细胞学检查有一定误诊率。本研究中, 阴道镜对低级别病变诊断符合率高于液基细胞学诊断, 两者间差异具有统计学意义(P<0.05); 而对高级别病变的诊断, 液基细胞学检查符合率高于阴道镜检查, 差异有统计学意义(P<0.05)。

综上所述, 阴道镜对高级别病变诊断率较低, 液基细胞学检查存在一定误诊率; 可以考虑两者联合检测来提高宫颈癌前病变的诊断率。

### 参考文献

- [1] 李雪, 孔为民, 韩超, 等. 首都医科大学附属北京妇产医院 1992-2011 年间宫颈癌发病趋势分析[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2013, 9(3): 310~314.
- [2] Dasgupta S, Bhattacharya S. Is visual inspection with acetic acid better than cervical cytology to screen women ≥40 years of age for carcinoma cervix? A cross-sectional study on proportion of screen-positive women (by VIA and cervical cytology) having CIN II/III lesion on cervical biopsy; difference between two age groups and among screening methods [J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 285(6): 1731-1736.
- [3] Fröberg M, Norman I, Johansson B, et al. Liquid-based cytology with HPV triage of low-grade cytological abnormalities versus conventional cytology in cervical Cancer screening [J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(8): 1406-1411.
- [4] 尚泽忠, 苏锦清, 余娜. 液基细胞学、阴道镜检查、宫颈组织病理学联合对宫颈病变诊断的价值 [J]. 中国医学创新, 2012, 9(21): 71-72.
- [5] Krane JF, Vanderlaan PA, Faquin WC, et al. The atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance: malignant ratio: a proposed performance measure for reporting in The Bethesda System for thyroid cytopathology [J]. Cancer, 2012, 120(2): 111-116.
- [6] 涂权梅, 邱海凡, 刘奕, 等. 人乳头瘤病毒检测筛查早期宫颈癌的意义——妇科门诊 3 700 例人乳头瘤病毒筛查分析 [J]. 中国全科医学, 2010, 13(15): 1611-1612.
- [7] 何冬梅, 袁希福, 李江滨. 复方苦参胶囊治疗宫颈癌荷瘤裸鼠及对免疫系统和 p53 mRNA 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(9): 2217-2218.
- [8] 陈仲波, 朱笕青, 俞华, 等. 1169 例宫颈癌患者人乳头状瘤病毒感染状况分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(6): 809-811.

腺癌细胞增殖、细胞周期停滞甚至与凋亡有关。这或许说明采用 miR-195 的负性调控 Raf-1 蛋白的表达后,细胞药物敏感性的增加是由于抑制了 Raf-1 蛋白的表达,解除了 Raf/MEK/ERK 信号通路对促细胞凋亡相关的下游靶效应因子的抑制作用,从而增加了细胞的凋亡比率。因此,进一步研究 miR-195 负性调控 Raf-1 蛋白的表达如何影响细胞对药物的敏感性的作用机制显得尤为重要。本次研究结果也表明,miR-195 负性调控 Raf-1 蛋白的表达,细胞中耐药相关蛋白 Bcl-2 及 P-gp 的表达也明显受抑,分别下降近 58% 和 32%,而这两种蛋白的表达增强是影响乳腺癌细胞对 ADR 药物敏感性的重要因素。Bcl-2 是最重要的细胞凋亡抑制基因,该基因的过表达可以促进细胞的生存,同时抑制细胞对化疗药物产生的凋亡作用。而 P-gp 糖蛋白是一种药物转运蛋白,位于细胞膜表面,具有药物结合和转运功能,将药物从细胞内泵出细胞外,降低细胞内药物浓度并减轻细胞毒作用,从而减低细胞对药物的敏感性<sup>[15]</sup>。相关研究也表明,Raf-1 蛋白激酶在细胞中的过表达会导致下游靶激酶所介导的转录因子磷酸化,这些转录因子结合在 Bcl-2 及 P-gp 基因的启动子序列会刺激转录的发生,从而上调乳腺癌细胞中 Bcl-2 及 P-gp 这两种蛋白在细胞中的表达水平<sup>[16]</sup>。因此,通过提高 miR-195 在细胞中的表达水平,不仅能够下调 P-gp 和 Bcl-2 蛋白在细胞中的表达,同时也能够有效提高乳腺癌细胞对阿霉素药物的敏感性。

综上所述,通过采用 miR-195 的负性调控 Raf-1 蛋白的表达,提高乳腺癌细胞对 ADR 的药物敏感性的作用机制部分或至少是通过作用于 Raf-1 蛋白信号的途径来实现,这可能为临床提高乳腺癌的化疗效果提供新的策略。随着对 miRNA 参与调节乳腺的发生和发展的作用机制研究的不断深入,今后有望能将 miRNA 作为乳腺癌早期诊断和治疗的有效手段及新的思路。

参考文献

[1] Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast Cancer[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(16): 7065-7070.

[2] Kastl L, Brown I, Schofield AC. miRNA-34a is associated with docetaxel resistance in human breast Cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 131(2): 445-454.

[3] Zhang QQ, Xu H, Huang MB, et al. MicroRNA-195 plays a tumor-suppressor role in human glioblastoma cells by targeting signaling pathways involved in cellular proliferation and invasion[J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(3): 278-287.

[4] Fei X, Qi M, Wu B, et al. MicroRNA-195-5p suppresses glucose uptake and proliferation of human bladder Cancer T24 cells by regulating GLUT3 expression[J]. *FEBS Lett*, 2012, 586(4): 392-397.

[5] Ellis LM, Hicklin DJ. Resistance to targeted therapies: re-

fining anticancer therapy in the era of molecular oncology[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(24): 7471-7478.

[6] Foekens JA, Sieuwerts AM, Smid M, et al. Four miRNAs associated with aggressiveness of lymph node-negative, estrogen receptor-positive human breast Cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(35): 13021-13026.

[7] Kastl L, Brown I, Schofield AC. miRNA-34a is associated with docetaxel resistance in human breast Cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 131(2): 445-454.

[8] Kovalchuk O, Filkowski J, Meservy J, et al. Involvement of microRNA-451 in resistance of the MCF-7 breast Cancer cells to chemotherapeutic drug doxorubicin[J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(7): 2152-2159.

[9] Xia L, Zhang D, Du R, et al. miR-15b and miR-16 modulate multidrug resistance by targeting BCL2 in human gastric Cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(2): 372-379.

[10] Liu L, Chen L, Xu Y, et al. microRNA-195 promotes apoptosis and suppresses tumorigenicity of human colorectal Cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 400(2): 236-240.

[11] 赵志强, 阴彬, 彭小忠. miR-195 过表达促进人神经胶质瘤细胞 T98G 凋亡[J]. *基础医学与临床*, 2012(7): 783-787.

[12] Abrams SL, Steelman LS, Shelton JG, et al. The Raf/MEK/ERK pathway can govern drug resistance, apoptosis and sensitivity to targeted therapy[J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(9): 1781-1791.

[13] Flavin RJ, Smyth PC, Laios A, et al. Potentially important microRNA cluster on chromosome 17p13. 1 in primary peritoneal carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2009, 22(2): 197-205.

[14] Li D, Zhao Y, Liu C, et al. Analysis of MiR-195 and MiR-497 expression, regulation and role in breast Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(7): 1722-1730.

[15] Aliabadi HM, Mahdipoor P, Uludağ H. Polymeric delivery of siRNA for dual silencing of Mcl-1 and P-glycoprotein and apoptosis induction in drug-resistant breast Cancer cells[J]. *Cancer Gene Ther*, 2013, 20(3): 169-177.

[16] Watanabe M, Miyajima N, Igarashi M, et al. Sodium phenylacetate inhibits the Ras/MAPK signaling pathway to induce reduction of the c-Raf-1 protein in human and canine breast Cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 118(2): 281-291.

(收稿日期: 2013-11-25 修回日期: 2014-04-30)

(上接第 2042 页)

[9] 李小华, 王俊然, 冬国友, 等. 高危型人乳头瘤样病毒 DNA 检测在宫颈癌早期筛查中的作用[J]. *重庆医学*, 2013, 42(8): 939-940.

[10] 金红雁, 黄惠娟, 陆红梅. HPV、TCT 及阴道镜对宫颈癌筛查的意义[J]. *中国妇幼保健*, 2010, 25(29): 4307-4308.

[11] 徐惠. 阴道镜在宫颈病变诊断中的应用[J]. *中国医药导报*, 2011, 8(5): 151-152.

[12] Gupta N, John D, Dudding N, et al. Factors contributing to false-negative and potential false-negative cytology reports in SurePath? liquid-based cervical cytology[J]. *Cytopathology*; Official Journal of the British Society for Clinical Cytology, 2013, 24(1): 39-43.

(收稿日期: 2013-11-20 修回日期: 2014-01-23)