

液基细胞学与高危型 HPV-DNA 联合检测在宫颈病变筛查中的意义

喻 焱, 郭变琴, 罗光丽, 赖年钰[△] (重庆市肿瘤医院检验科 400030)

【摘要】目的 探讨薄层液基细胞学(TCT)与高危型人乳头状瘤病毒(HR-HPV) DNA 检测在宫颈病变筛查中的临床意义。**方法** 2012 年 1 月至 2014 年 1 月该院就诊的宫颈病变患者 1 343 例,其中临床已病理确诊的宫颈癌 386 例,宫颈炎 555 例,CIN I 269 例,CIN II/III 133 例,对所有患者均采用 TCT 法检测细胞病变,同时使用第 2 代杂交捕获法(HC2)检测高危型 HPV-DNA 的阳性表达率,并比较 2 种方法的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值。**结果** 高危型 HPV-DNA 在宫颈炎、CIN I、CIN II/III 和宫颈癌中的阳性率分别为 26.5%、48.7%、54.9%、72.0%,4 组患者之间比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);TCT 与高危型 HPV-DNA 联合检测其敏感性为 80.2%,特异性为 88.5%,阳性预测值 86.7%,阴性预测值 81.3%,均比单独检测值有所增高。**结论** TCT 与高危型 HPV-DNA 联合检测可提高检出率,对宫颈癌的预防和治疗具有重要意义。

【关键词】 TCT; HPV-DNA; 宫颈病变; 宫颈癌

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.11.022 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)11-1550-02

The clinical significance of TCT joint the high-risk HPV-DNA detection in cervical lesions screening YU Yao, GUO Bi-an-qin, LUO Guang-li, LAI Nian-yu[△] (Department of Clinical Laboratory, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China)

【Abstract】Objective To study the clinical significance of TCT and the high-risk HPV-DNA detection in cervical lesions screening. **Methods** There were 386 cases of cervical cancer, 555 cases of clinical cervicitis, 269 cases of CIN I, 133 cases of CIN II/III, all have been confirmed by histopathological diagnosis. We detected the cytology lesions through Thinprep cytology test (TCT), and detected the expression of high-risk HPV-DNA through second-generation hybrid capture II (hybrid capture II, HC II). **Results** The positive expression rates of high-risk HPV-DNA in cervicitis, CIN I, CIN II/III, cervical cancer were 26.5%, 48.7%, 54.9%, 72.0%, and there were statistically significance in the four groups ($P < 0.01$). In screening CIN I or above, sensitivity, specificity, PPV and NPV of HR-HPV detection combined with cytology were 80.2%, 88.5%, 86.7%, 81.3%, and higher than the separate detection. **Conclusion** Infection rate of HR-HPV is ascending with serious degree of cervical lesion. HR-HPV detection by HC-II is an important method in screening cervical lesion. Combined TCT and HR-HPV test will improve the detection rate of cervical lesions; it is an ideal method to screening cervical cancer and prevention.

【Key words】 TCT; HPV-DNA; cervical lesions; cervical cancer

宫颈癌是仅次于乳腺癌的女性最常见的恶性肿瘤,其发生、发展已呈年轻化趋势,全球有近 53 万宫颈癌新发病例和 27.5 万病死病例,其中约 85% 发生在发展中国家,宫颈癌中有 95% 的女性从未进行早期筛查^[1]。由于地区不同,宫颈癌发病有很大差异,我国每年新增宫颈癌病例 13 万以上,严重危害其健康与生命安全^[2]。近年来大量流行病学及分子生物学研究表明,人乳头瘤病毒(HPV)感染是宫颈癌及癌前病变发病的主要原因^[3]。临床及病理研究显示,宫颈上皮内瘤变(CIN)与宫颈癌密切相关,伴有高危型 HPV 感染的 CIN 进一步可发展为宫颈癌,因此高危型 HPV 检测在宫颈疾病中的诊断具有重要作用。宫颈癌是妇科肿瘤中最容易早期诊断的肿瘤,若早期发现宫颈癌前病变,可进一步控制和预防宫颈癌的发生和发展,因此早期筛查、合理干预是防治宫颈癌的重要环节。近年来,一些学者发现薄层液基细胞学(TCT)、高危型人乳头状瘤病毒(HR-HPV)及联合 TCT 与 HR-HPV 在宫颈癌的临床筛查上提高了准确性和特异性^[4]。现收集该院近 2 年来的 1 343 例患者采用 TCT 法和第二代杂交捕获法(HC2)检测高危型 HPV-DNA,回顾性分析两者及联合检测在宫颈炎、CIN 和宫

颈癌的诊断与鉴别诊断中的临床意义。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2014 年 1 月在该院进行检测的患者随机抽取 1 343 例,其中已被病理组织学确诊的宫颈炎、CIN I、CIN II/III、宫颈癌依次为 555 例、269 例、133 例、386 例,平均年龄 52(21~70)岁,所有患者均进行 TCT、高危型 HPV-DNA 检测。

1.2 方法

1.2.1 HC2-HPV-DNA 检测 将及时送检的合格标本采用 HC2 进行检测,仪器是 DML2000 发光分析仪,试剂是美国 Digene 分子诊断公司的 HC2 原装试剂盒,质控合格。操作步骤依次为碱处理、杂交、捕获、信号放大、信号检测。可检测 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 型 13 种高危型 HPV 病毒亚型。在 DML2000 系统上进行结果判断,HPV-DNA ≥ 1.0 pg/mL,即 RLU/CO 比值大于 1 为阳性;阳性率为 HPV-DNA 阳性病例与所检病例的百分比。

1.2.2 TCT 检查 将收集的合格标本及时进行检测,TCT 试剂来自武汉致诚信达科技有限公司。TCT 诊断标准采用 TBS

分级系统,包括:正常范围(NILM)、意义不明确的非典型鳞状细胞(ASCUS)、鳞状上皮内低度病变(LSIL)、鳞状上皮内高度病变(HSIL)、鳞状细胞癌(SCC)。

1.3 统计学处理 使用 SPSS19.0 软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高危型 HPV-DNA 在不同程度宫颈病变中的结果比较 高危型 HPV-DNA 在宫颈炎、CIN I、CIN II/III 和宫颈癌中的阳性表达率分别为 26.5%、48.7%、54.9%、72.0%,差异有统计学意义($\chi^2 = 194.46, P = 0.000$),分别对各组间进行两两比较,宫颈炎分别与 CIN I 组、CIN II/III 组、宫颈癌组, CIN I 组与宫颈癌组, CIN II/III 组与宫颈癌组之间差异均有统计学差异($P < 0.01$),而 CIN I 组与 CIN II/III 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 高危型 HPV-DNA 在各类宫颈疾病中的结果比较[n(%)]

组别	n	HPV 阳性	HPV 阴性
宫颈炎组	555	147(26.5)	408(73.5)
CIN I 组	269	131(48.7)	138(51.3)
CIN II/III 组	133	73(54.9)	60(45.1)
宫颈癌组	386	278(72.0)	108(28.0)

2.2 TCT 检测在不同程度宫颈病变中的结果比较 将 TCT 检测结果分为:≤ASCUS、LSIL、HSIL、SCC 4 个组,在各宫颈病变组织即慢性炎性、CIN I、CIN II/III、SCC 中的分布有一定的差异。TCT 检测结果大于 LSIL 为阳性有 706 例,占 52.7%,病理组织学结果大于或等于 CIN I 为阳性者 788 例,占 59.7%,在 CIN II/III 和宫颈癌组织中,HSIL 与 SCC 的比率也随之增高。见表 2。

表 2 病理学诊断与 TCT 检测结果比较[n(%)]

组别	n	炎性	CIN I	CIN II/III	宫颈癌
≤ASCUS 组	637	412(64.7)	205(32.2)	20(3.1)	0(0)
LSIL 组	203	125(61.6)	51(25.1)	21(10.3)	6(3.0)
HSIL 组	220	18(8.1)	12(5.5)	23(10.5)	167(75.9)
SCC 组	283	0(0.0)	1(0.4)	69(24.4)	213(75.2)
合计	1 343	555(41.3)	269(20.1)	133(9.9)	386(28.7)

2.3 TCT 与高危型 HPV-DNA 检测结果比较 对 TCT 各组的高危型 HPV-DNA 表达情况进行比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),各组间进行两两比较,HSIL 组与 SCC 组之间差异无统计学意义($\chi^2 = 199.37; P = 0.000$),其他各组间两两比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 TCT 与高危型 HPV-DNA 检测结果比较[n(%)]

组别	n	HPV 阳性	HPV 阴性
≤ASCUS 组	637	182(28.6)	455(71.4)
LSIL 组	203	93(45.8)	110(54.2)
HSIL 组	220	147(66.8)	73(33.2)
SCC 组	283	207(73.1)	76(26.9)

2.4 TCT 联合高危型 HPV-DNA 对诊断宫颈病变的结果比

较 以病理组织学诊断结果为标准,取 TCT 检测结果大于或等于 LSIL 为阳性,对 TCT 检测和高危型 HPV-DNA 检测共同出现阳性者以及两者其中一项出现阳性者均作为联合检测阳性判断标准,将 TCT 和高危型 HPV-DNA 单独检测及两者联合检测对于病理诊断结果大于或等于 CIN I 的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值进行比较,联合检测以上各项指标均有明显上升。见表 4。

表 4 TCT 和高危型 HPV-DNA 单独及其联合检测结果比较[% (n/n)]

检测方法	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
TCT	71.4(563/788)	74.2(412/555)	79.7(563/706)	64.7(412/637)
HPV	61.2(482/788)	82.0(455/555)	76.6(482/629)	72.3(455/629)
联合检测	80.2(632/788)	88.5(491/555)	86.7(621/716)	81.3(470/578)

3 讨论

宫颈癌的发生、发展是一个从宫颈 CIN、早期浸润癌、浸润癌的缓慢过程,癌前病变期和宫颈癌早期的治疗效果较好,对宫颈 CIN 和早期癌的及时高效筛查和正确处理是防治宫颈癌的关键。目前对宫颈癌早期筛查受到很多学者的关注,细胞学检查可使宫颈癌的发病率和病死率大幅下降,但传统的检测方法存在一定的缺陷,如巴氏涂片细胞学检查假阴性率较高,易受主观因素影响,诊断水平差异较大。TCT 是由计算机控制的系统自动均匀处理样本细胞,形成清晰易读的单层细胞涂片,改进了传统的巴氏染色制片的缺陷,提高制片质量,增加灵敏度,是宫颈癌及癌前病变的又一个新的重要检测方法^[5]。

HPV 感染是最常见的性传播疾病之一,大约 50% 的女性在开始性生活后 2 年内可以发现生殖道 HPV 感染。HPV 侵袭人的皮肤和黏膜,可导致不同程度的增生性病变,根据在宫颈癌发生中的危险性不同,可将 HPV 分为高危型和低危型两类。很多研究表明宫颈病变的演进与高危型 HPV 持续感染有明显关系^[6-7]。本组数据结果也显示高危型 HPV-DNA 的感染率随着宫颈病变的加重而增高。有研究发现 HPV 检测的敏感度高于宫颈细胞学筛查,能更好地预测患宫颈癌的风险^[8]。在对宫颈病变的筛查效果方面,HPV-DNA 检测尚未进行适当的评价。有学者对浙江省部分人群进行筛查分析,通过 HC2 检测高危型 HPV-DNA 的敏感性和特异性均高于 TCT 检测,若两者结合检测其敏感度更高^[9]。目前,一些发达国家建议将 TCT 与 HPV 检测结合作为新的宫颈癌筛查方案^[10]。

本研究 1 343 例患者的统计数据表明,与病理组织结果对照,>CIN I 期患者的 HSIL 和 SCC 以及 HPV-DNA 阳性率均较高,并且伴随着病变程度的增高,阳性率也随之增加。然而在 HPV 阴性患者中,有 28% 宫颈鳞癌患者,同时在小于或等于 ASCUS 中仍然也有少量的 CIN II/III,说明单独采用 TCT 或 HPV 检测均有一定的漏检率。2 种方法学比较,TCT 具有更高的灵敏度和阳性预测值,而高危型 HPV 检测具有较高的特异性和阴性预测值。2 种方法联合检测其灵敏度、特异性、阴性预测值以及阳性预测值较单独检测均有不同程度的提高。

综上所述,通过 TCT 和高危型 HPV-DNA 联合检测可将具有潜在患宫颈癌风险的女性从低风险女性中区分出来,提高宫颈病变诊断的准确性,降低漏诊率,做到早期发现,早期治疗,具有重要的临床意义。

血症状及心电图动态衍变的非 ST-T 段抬高型心肌梗死的患者行 PCI 时,联合应用替罗非班使其疗效更好。

有关研究报道,替罗非班通过抑制血小板的活性发挥作用,会导致出血发生,其不良反应主要有出血和血小板减少。本研究结果显示,PCI 术后 1 周内 2 组患者均无严重出血事件发生,实验组和对对照组分别有 4 例和 5 例患者达到 TIMI 轻度出血的标准,分别占 8.51% 和 10.87%,多为穿刺部位并发症、咯血、黑便等,2 组患者出血并发症发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组中各有 1 例血小板减少症,其发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。因此,术前及术中盐酸替罗非班对不良反应的发生无显著影响。

李亚等^[10]报道,急性冠状动脉综合征患者 NT-proBNP 不易受昼夜变化、饮食及日常活动等因素影响,与病变严重程度呈明显的正相关关系,可特异性地反映心功能不全程度和判断预后。本组 2 组患者术后 lg(NT-proBN/P)水平均显著下降,且实验组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),表明 2 组患者 PCI 术后心脏功能均得到显著改善,且术前应用替罗非班具有更好的效果。

综上所述,PCI 术前应用盐酸替罗非班,与术中应用比较,并不能显著提高疗效,降低出血并发症和血小板减少症发生率,但可显著减少无血流和慢血流的发生,提高患者术后达到 TIMI 3 级血流的比例,降低 NT-proBNP 水平,安全性尚可靠。但由于本组中样本数量有限,且未进行远期随访观察,结论还有待进一步论证。

参考文献

[1] 常超,信栓力,李松南,等. 非 ST 段抬高急性冠脉综合征早期介入治疗前应用替罗非班的临床研究[J]. 内科急危重症杂志,2009,15(2):17-19.

[2] 曹春辉,黄军,王仲华. 替罗非班和瑞舒伐他汀对 NSTE-

ACS 患者 PCI 术后肌酸激酶同工酶和肌钙蛋白及肾功能的影响[J]. 中国医药指南,2012,10(16):31-32.

[3] Akpinar I,Salihoglu YS,Sayin MR,et al. Tirofiban in takotsubo cardiomyopathy. A typical broken heart syndrome with extremely fast recovery: a case report [J]. Herz, 2013,38(1):89-92.

[4] 罗红,李存仁,刘丽娟. 替罗非班在非 ST 段抬高急性冠脉综合征介入治疗前后的研究[J]. 黑龙江医学,2011,35(7):490-492.

[5] 李斌. 替罗非班在急性冠脉综合征(PCI)患者术前不同时期应用的临床价值分析[J]. 中国医药科学,2014,4(9):97-99.

[6] 王莹莹. 替罗非班对 NSTE-ACS 患者 PCI 术后可溶性细胞黏附因子-1(sICAM-1)水平的影响[D]. 长春:吉林大学,2012.

[7] Freedman JE, Loscalzo J. Platelet-monocyte aggregates: bridging thrombosis and inflammation [J]. Circulation, 2002,105(43):2130-2133.

[8] 李勇,张韬. 早期应用替罗非班对高危非 ST 段抬高急性冠脉综合征患者介入治疗术后心肌灌注和心肌损伤的影响[J]. 医学研究杂志,2010,39(2):90-92.

[9] 陈立伟,杨明,高亢,等. 替罗非班在 NSTE-ACS 患者经皮冠状动脉介入治疗前和治疗中应用的对比分析[J]. 岭南心血管病杂志,2011,17(4):272-275.

[10] 李亚,耿涛,刘永兴,等. NT-proBNP 和 hs-CTNI 联合检测在急性非 ST 段抬高型冠状动脉综合征危险分层及治疗中的意义[J]. 重庆医学,2013,42(28):3377-3381.

(收稿日期:2014-12-22 修回日期:2015-02-15)

(上接第 1551 页)

参考文献

[1] Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008[J]. Ann Oncol,2011,22(26):75-86.

[2] Chang WC, Li CH, Huang SC, et al. Clinical significance of regulatory T cell and CD8 effector populations in patients with human endometrial carcinoma [J]. Cancer, 2010,116(24):5777-5788.

[3] Rubab A, Baig S, Siddiqui A, et al. Human papilloma virus-role in precancerous and cancerous oral lesions of tobacco chewers[J]. J Pak Med Assoc,2013,63(10):1295-1298.

[4] Sun XF, Gu YQ, Wang AC, et al. Value assessment of high-risk HPV test and TCT in the screening of cervical carcinoma[J]. Zhong Hua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi,2013,27(4):273-276.

[5] 林静,李廉. TCT 与 HC2-HPV-DNA 检测在宫颈癌病变筛查中的应用价值[J]. 广西医科大学学报,2013,30(3):423-424.

[6] Petry KU. HPV and cervical cancer[J]. Scand J Clin Lab Invest Suppl,2014,74(2):59-62.

[7] 亚力坤·穆罕默德,刘开江. HPV 在宫颈炎、宫颈癌前病变、宫颈癌中的检测及意义[J]. 新疆医科大学学报,2010,33(2):160-162.

[8] Schiffman M, Glass AG, Wentzensen N, et al. A long-term prospective study of type-specific human papillomavirus infection and risk of cervical neoplasia among 20,000 women in the Podland Kaiser Cohort Study [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2011,20(8):1398-1409.

[9] Zhu J, Lin Y, Ruan HB, et al. Value of high risk human papilloma virus detection in screening and diagnosing cervical lesion in littoral of Zhejiang province [J]. Zhong Hua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi, 2013, 27(3):212-214.

[10] Jin XW, Lipold L, McKenzie M, et al. Cervical cancer screening: what's new and what's coming? [J]. Cleve Clin J Med,2013,80(3):153-160.

(收稿日期:2014-12-15 修回日期:2015-02-12)