

• 论 著 •

高危型 HPV DNA 联合 TCT 检测在宫颈癌初筛中的应用价值

王美英, 李 芬, 杜希林, 赵文静, 张 振[△]
(江苏省淮安市淮阴医院检验科 223300)

摘 要:目的 分析高危型人乳头瘤病毒(HPV)DNA 及 TCT 检测在宫颈癌筛查中的应用价值,评价两者联合检测的临床意义。**方法** 选择 2016 年 3 月到 2016 年 5 月于该院进行宫颈癌筛查患者 402 例,分别进行高危型 HPV DNA 及宫颈液基薄层细胞学检查(TCT)检测,并对怀疑存在宫颈病变的患者行病理组织学检查,依照病理学结果对高危型 HPV DNA 及 TCT 的联合检测效果进行比较分析。**结果** 女性高危型 HPV DNA 检测的阳性率为 27.1%(109/402);46 例女性 TCT 检测出现非正常及良性炎症反应,阳性率为 11.4%(46/402)。对怀疑存在宫颈恶性病变的 123 例女性行组织病理学检查,发现 32.5%(40/123)女性出现 CIN I 级以上的病变;高危型 HPV DNA 及 TCT 联合检测的灵敏度高于单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$);高危型 HPV DNA 及 TCT 联合检测的特异度高于高危型 HPV DNA 单项检测($P<0.05$),与 TCT 单项检测比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 高危型 HPV DNA 和 TCT 的检测是宫颈癌筛查的较好方法,高危型 HPV DNA 和 TCT 的联合检测可提高宫颈癌前病变的检出率。

关键词:宫颈癌; 高危型 HPV DNA; 宫颈液基薄层细胞学检查; 联合检测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.05.018

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)05-0620-03

Application value of high risk HPV DNA combined with TCT determination in preliminary screening of cervical cancer

WANG Meiyong, LI Fen, DU Xilin, ZHAO Wenjing, ZHANG Zhen[△]

(Department of Clinical Laboratory, Huaiyin Hospital, Huai'an, Jiangsu 223300, China)

Abstract: Objective To analyze the application value of high risk human papillomavirus(HR HPV) DNA and thinprep cytology test(TCT) detection in screening cervical cancer and to evaluate the clinical significance of their combined detection. **Methods** A total of 402 cases conducting cervical cancer screening in our hospital from March to May 2016 were selected and performed the HR HPV DNA and TCT detection. Those of suspected cervical lesions were performed the histopathological examination. Then the effects of HR HPV DNA and TCT combined detection were compared according to the pathological results. **Results** The detection positive rate of female HR HPV DNA was 27.1%(109/402); abnormal and benign inflammation reaction were detected out in 46 cases of female TCT, the positive rate was 11.4%(46/402); in 123 cases of suspected cervical malignant lesion, 32.5% females(40/123) appeared CIN I grade or more lesions by histopathological examination; the sensitivity of HR HPV DNA and TCT combined detection was higher than that of single detection, the difference was statistically significant($P<0.05$); the specificity of HR HPV DNA and TCT combined detection was higher than that of HR HPV DNA single detection, the difference was statistically significant($P<0.05$), but the difference was not statistically significant compared with TCT single detection($P>0.05$). **Conclusion** The detection of HR HPV DNA and TCT is a good method for screening of cervical cancer, the combined detection of HR HPV DNA and TCT can improve the detection rate of cervical precancerous lesion.

Key words: cervical cancer; high risk human papillomavirus; thinprep cytology test; combined detection

宫颈癌是严重威胁女性健康的常见恶性肿瘤,发病年龄呈年轻化趋势。有着较为明显的前期病变是宫颈癌的特点,从发生宫颈病变到发展为宫颈癌需要数年甚至更长时间,是长期逐渐发展的复杂病变过程^[1]。宫颈癌患者早期行手术治疗,5 年治愈率可达 80% 以上^[2]。因此,提高宫颈癌前病变的筛查效果对于预防宫颈恶性病变具有重要意义。女性生殖道人乳头瘤病毒(HPV)感染主要通过性接触传播,近年来感染率有逐年增高的趋势。据美国疾控中心报道,美国至少有 80% 的女性在 50 岁之前有过一次 HPV 感染^[3]。大部分女性在感染 HPV 之后 4~10 月内可将其清除,然而大约有 30% 的女性在感染高危型 HPV 后 1 年内仍不能自主清除。宫颈癌是世界范围内女性第二大恶性肿瘤,也是目前为止明确为病毒感染导致的恶性肿瘤之一,高危型 HPV 持续感染是导致宫颈癌变的一个主要危险因素^[4]。因此,检测女性生殖道高危型 HPV 感

染情况对宫颈癌的早期筛查具有重要意义。宫颈液基薄层细胞学检查(TCT)是宫颈癌前病变的重要筛查技术,在宫颈癌前病变诊断中发挥重要的作用^[5]。TCT 可以增加检查视野的清晰度,降低背景对检测结果的影响,易于辨认细胞数量少、体积小非正常上皮细胞。因此,TCT 提高了宫颈癌的检出率,非常适用于宫颈癌的早期筛查。本课题组对 402 例行宫颈癌前筛查的女性进行了高危型 HPV DNA 及 TCT 的检测,并根据病理学诊断结果对高危型 HPV DNA 及 TCT 的联合检测效果进行了比较分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 3 月至 2016 年 5 月于本院进行宫颈癌筛查的患者 402 例,年龄 28~63 岁,平均(36±11)岁。

1.2 方法

1.2.1 高危型 HPV DNA 的检测 用宫颈刷置于宫颈口转

动 4 圈,以取得足量的分泌物,然后将宫颈刷放入 DNA 提取液中。检测时提取检测物 DNA,加入 PCR 扩增体系,使用广州达安公司的 DA-7600 型核酸扩增仪及其配套试剂盒进行高危型 HPV DNA 的定量检测。

1.2.2 TCT 的检测 采用新柏式 TCT 检测仪进行 TCT 检查。采用通用的 TBS 分级系统进行细胞学诊断^[6]。保存完好的上皮细胞覆盖率>10%为满意涂片。诊断包括:正常及良性反应改变(WNL)、未明确诊断意义的非典型鳞状上皮细胞(ASCUS)、低度鳞状上皮内病变(LSIL)、高度鳞状上皮内病变(HSIL)、鳞状细胞癌(SCC)、腺癌。TBS 分级系统报告正常或炎症为细胞学阴性,ASCUS 及以上病变为细胞学阳性。

1.2.3 组织病理学检测 对 123 例怀疑存在宫颈病变的女性行组织病理学检查,纳入条件:有接触性出血、阴道炎症、阴道非正常出血等临床症状。以 WHO 2006 版《乳腺与女性生殖系统肿瘤病理与遗传学》为标准^[7]。组织病理学评价标准分为以下几级:正常或良性宫颈炎、CIN I (低级别病变)、CIN II (中级别病变)、CIN III 或发生原位癌变(高级别病变)、SCC。

1.3 统计学处理 所有资料用 SPSS10.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验;计数资料用频数及百分数表示,组间比较采用 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 的检测 402 例行宫颈癌前病变筛查的女性中,109 例女性检测结果高于正常范围,阳性率为 27.1%(109/402),阴性占 72.9%(293/402)。

2.2 TCT 402 例患者中,未见上皮内病变细胞或恶性细胞,WNL、ASCUS、LSIL、HSIL、SCC 所占比列见表 2。

表 2 TCT 的检测结果

组别	<i>n</i>	百分比(%)
WNL	356	88.6
ASCUS	26	6.4
LSIL	10	2.5
HSIL	7	1.8
SCC	3	0.7

2.3 病理学检查 检查结果发现,40 例女性出现 CIN I 级及以上病变,其中 TCT(+)HPV(+)及 TCT(+)HPV(-)占 82.5%(33/40),TCT(-)HPV(+)占 17.5%(7/40),无 TCT(-)HPV(-)者。大部分 CIN I 级及以上病变(CIN I、CIN II、CIN III、SCC)者为高危型 HPV DNA 和 TCT 同时阳性或单独阳性,见表 3。

表 3 病理学与 TCT 检查的相关性[n(%)]

病理学检测	<i>n</i>	TCT(+) HPV(+)	TCT(+) HPV(-)	TCT(-) HPV(+)	TCT(-) HPV(-)
正常或良性宫颈炎	83	4(4.8)	7(8.5)	70(84.3)	2(2.4)
CIN I及以上病变	40	28(70.0)	5(12.5)	7(17.5)	0(0.0)
合计	123	32(26.0)	12(9.7)	77(62.7)	2(1.6)

2.4 高危型 HPV DNA、TCT 单独及联合检测的灵敏度和特异度 高危型 HPV DNA、TCT 联合检测的灵敏度高于单项检测,差异有统计学意义($P<0.05$);高危型 HPV DNA 及 TCT 单项检测的特异度分别为 10.8%和 86.7%,高危型 HPV DNA、TCT 联合检测的特异性度 95.2%,联合检测的特

异度高于高危型 HPV DNA 的单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$),与 TCT 单独检测相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 单项检测与高危型 HPV DNA、TCT 联合检测灵敏度及特异度[%(*n/n*)]

检测项目	灵敏度	特异度
HPV DNA	87.5(35/40)	10.8(9/83)
TCT	82.5(33/40)	86.7(72/83) [△]
HPV DNA+TCT	100.0(40/40)	95.2(79/83)

注:与 HPV DNA+TCT 比较, $P<0.05$ 。

3 讨 论

高危型 HPV 持续感染增加了宫颈癌的发生风险,是宫颈病变发生、发展重要条件^[8-9]。高危型 HPV 主要有 16、18 等共 13 个亚型,其持续感染被认为是宫颈癌及其癌前病变发生的主要因素。高危型 HPV 的检测对于已患有宫颈癌的人群灵敏度较高^[10]。随着医学技术的发展,TCT 技术成为宫颈癌筛查的有效手段。使用 TCT 技术能够采集到颈管细胞,可剔除宫颈黏液和炎性细胞等影响因素,其清晰度和检出率较高,但同时也发现 TCT 对 HPV 筛查有一定的漏诊率。提高宫颈癌的筛查效果对于预防和治疗宫颈癌有重要价值。本文探讨了高危型 HPV DNA 与 TCT 联合检测的应用价值。

本研究中,高危型 HPV 检测用于宫颈癌筛查的灵敏度高于 TCT,高危型 HPV DNA 量的变化先于病理学的改变,当高危型 HPV 感染一定时间后,细胞学和组织学上才会发生变化。在健康人群中,高危型 HPV DNA 和 TCT 也存在着一定的阳性率且高危型 HPV DNA 的阳性率也较高,这表明高危型 HPV 的感染普遍存在,单纯检测高危型 HPV 并不能达到预期的宫颈癌筛查的目的,另外也表明了 TCT 的单独检测有一定的漏诊率。高危型 HPV DNA 和 TCT 联合检测的灵敏度高于单独检测,提示高危型 HPV DNA 和 TCT 联合检测能显著降低漏诊率,对于宫颈癌的筛查有重要意义。另外对数据分析时发现,高危型 HPV 阳性和 TCT 同时阳性的筛查人群中,87.5%的病理学检测为 CIN I 及以上病变,需要引起临床医生的高度重视。对于高危型 HPV 阳性和 TCT 阴性或者高危型 HPV 阴性和 TCT 阳性筛查人群也应该给予一定程度的重视,要定期复查,给予随访。应用高危型 HPV DNA 和 TCT 的联合检测可提高宫颈癌筛查灵敏度;高危型 HPV DNA 单独检测的特异度较低,高危型 HPV DNA 和 TCT 的联合检测可提高宫颈癌筛查特异度;高危型 HPV DNA 和 TCT 的任一结果出现阳性,都要引起重视,要定期复查。由此可见,高危型 HPV DNA 和 TCT 的联合检测可提高宫颈癌前病变的检出率,一定程度上解决了单一检测准确度低的问题,适宜在临床推广。

参考文献

[1] 许曼,魏丽春,石梅,等.宫颈癌术后放射治疗 232 例回顾性临床分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2011,18(16):1286-1289.

[2] 孙帅,张福泉,胡克,等.宫颈癌术后调强放疗同期化疗临床分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2013,22(1):13-16.

[3] Braaten KP, Laufer MR. Human papillomavirus, HPV-related disease, and the HPV vaccine[J]. Rev Obstet Gynecol, 2008, 1(1):2-10.

(下转第 624 页)

3 讨 论

EP10-A2 主要用于评价自动化仪器、试剂盒、手动程序或其他体外诊断仪器设备的线性、偏倚、不精密度、标本携带污染和漂移。按照一定顺序重复检测的 10 个样本得出的数据,进一步通过绘图及执行简单运算提供初步估计来确定设备的最终可接受性^[9]。

PG I 测定的低、中、高浓度的绝对偏倚均在允许的偏倚范围内。PG I 测定的线性良好,偏倚较小,符合预期。(1)截距和斜率有统计学意义,回归线截距反映恒定系统误差大小,斜率反映比例系统误差的大小,相关系数 r 可以帮助判断测定浓度范围对斜率和截距的评估是否合适,而不能用于判断方法是否可接受。(2)交叉污染和非线性没有统计学意义,说明试验中标本携带污染对偏移的影响在可接受范围内,且该试验具有良好的线性关系。(3)漂移有统计学意义,说明对不准确度的影响在可接受范围。PG I 测定的低,中,高 3 个浓度水平的总不精密度均小于最大允许总不精密度,均在可接受范围内且 3 个浓度水平的总补精密度均较小,说明此试验重复性很好,符合总精密度的初步评价。试验中,样本来源于厂家提供的定值质控血清,与临床实际样本血清存在差异,未将基质效应考虑入试验中,实际操作中应考虑溶血、血脂、黄疸等对结果的干扰并应进一步评价其影响因素及应对措施^[10]。

综上所述,应用 EP10-A2 对胶体金免疫层析法测 PG I 进行方法学评价,可以对 PG I 试剂盒的胶体金检测方法的线性、偏倚、总不精密度、抗交叉污染和漂移等进行初步了解,符合临床应用要求^[11]。临床联合 PG II 检测,更有助于提高诊断的灵敏度。胶体金免疫法是一种将胶体金标记技术、免疫检测技术和层析分析技术等多种方法有机结合在一起的固相标记免疫检测技术,具有简便、省时、样本用量少、不需大型仪器、结果易判读等优点,易于临床使用^[12-13]。

参考文献

[1] Buyruk A, Osma Ü, Yilmaz MD, et al. Pepsinogen identification in the middle ear fluid of children with otitis media with effusion[J]. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg, 2016, 26(2): 73-78.

[2] Iguchi M, Kato J, Yoshida T, et al. Serum pepsinogen lev-

els can quantify the risk of development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection[J]. Int J Cancer, 2016, 139(5): 1150-1156.

[3] Kim EH, Kang H, Park CH, et al. The optimal serum pepsinogen cut-off value for predicting histologically confirmed atrophic gastritis[J]. Dig Liver Dis, 2015, 47(8): 663-668.

[4] 张慧, 郑勇, 陈卫刚, 等. 肝硬化门静脉高压性胃病患者血清胃蛋白酶原水平变化及意义[J]. 山东医药, 2016, 56(10): 44-45.

[5] 闫敏, 闫华林, 李明. 几种不同方法学检测胃蛋白酶原 I、II 临床应用探讨[J]. 安徽医药, 2016, 20(7): 1334-1337.

[6] 顾红. 老年胃食管反流病患者血清胃蛋白酶原的变化及其与反流症状评分的关系[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(6): 1390-1391.

[7] 刘立明, 杨杰, 周力, 等. 胃泌素、胃蛋白酶原与肝损伤的相关性研究[J]. 贵阳医学院学报, 2016, 41(3): 314-317.

[8] 刘春兴. 上海地区胃蛋白酶原参考值的建立及临床应用[J]. 现代检验医学杂志, 2015(1): 121-122, 125.

[9] 高玲, 颜绵生, 冯品宁, 等. 胃蛋白酶原 I 乳胶增强免疫比浊分析方法学评价[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(12): 2249-2251.

[10] 孙鹏, 毛朝明, 蒋茜, 等. 胃部疾病患者组织和血清中白细胞介素 23 和胃蛋白酶原 1 的变化及临床意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(4): 523-526.

[11] Eybpoosh S, Talebkhan Y, Saberi S, et al. Age-Specific gastric cancer risk indicated by the combination of helicobacter pylori Sero-Status and serum pepsinogen levels[J]. Iran Biomed J, 2015, 19(3): 133-142.

[12] 胡利勇, 代诗翠. 血清胃蛋白酶原与脂肪酸合酶联合检测在胃癌诊断中的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2015(8): 1092-1093.

[13] 钱磊, 陈为军. 血清胃蛋白酶原在胃癌早期诊断中的应用意义及价值评析[J]. 中国实验诊断学, 2016(2): 243-245.

(收稿日期: 2016-09-18 修回日期: 2016-11-10)

(上接第 621 页)

[4] Pierce Campbell CM, Menezes LJ, Paskett ED, et al. Prevention of invasive cervical cancer in the United States: past, present, and future[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, 21(9): 1402-1408.

[5] 顾彩珑, 王玉萍, 党秋红, 等. 薄层液基细胞学检测诊断宫颈癌及癌前病变的价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(9): 890-892.

[6] Solomon D, Naya R. The Bethesda system for reporting cervical cytology[M]. 2ed ed. New York: Springer, 2004: 21-23.

[7] Tavassoli F, Devilee P. WHO classification of tumours;

pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs[M]. Lyon: IARC Press, 2003: 31-40.

[8] 李景然, 孙玉秀, 朱健生. HPV DNA 和 TCT 在宫颈癌变中的应用价值[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(3): 192-195.

[9] 叶波, 宋晓玉. 高危型人乳头瘤病毒检测联合薄层液基细胞学检查在宫颈疾病筛查中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(16): 2358-2362.

[10] 劳芝英. HPV、TCT 及阴道镜对宫颈癌筛查的意义[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(7): 826-828.

(收稿日期: 2016-08-18 修回日期: 2016-10-20)