

• 临床研究 •

Cervista HPV 检测在宫颈癌和宫颈上皮内瘤样病变中的诊断价值*

莫菊玲, 冯敏清[△], 郑玉华, 彭 敏, 潘秀英, 刘小燕, 徐智立

(佛山市妇幼保健院妇科, 广东佛山 528000)

摘要:目的 探讨 Cervista HPV 检测诊断宫颈癌和宫颈上皮内瘤样病变的临床价值。方法 选取 2016 年 1—12 月该院行宫颈癌筛查的 25~60 岁妇女 3 000 例作为研究对象, 并将研究对象随机分为 HPV 初筛组、TCT 初筛组和联合筛查组, 每组各 1 000 例, 采用 Cervista HPV 检测、液基薄层细胞学检测(TCT)及两者联合检测对 3 组进行宫颈癌筛查, 并以宫颈活检的最终病理诊断作为“金标准”, 比较 3 组间的宫颈上皮内瘤样病变(CIN) II、CIN III 及宫颈癌发生率。结果 HPV 初筛组 CIN II、CIN III 和宫颈癌发生率为 1.50%, TCT 初筛组 CIN II、CIN III 和宫颈癌发生率为 1.40%, 联合筛查组 CIN II、CIN III 和宫颈癌发生率为 1.60%, 3 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 Cervista HPV 检测是一种适合中国人群特点的宫颈癌初筛方案, 可作为宫颈癌的一线初筛手段。

关键词: Cervista HPV 检测; 液基细胞学检查; 宫颈癌; 宫颈癌前病变

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.22.040

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)22-3179-03

宫颈癌是严重危害妇女健康的恶性肿瘤, 是最常见的妇科肿瘤, 在女性癌症中死亡率仅次于乳腺癌。目前国内外学者已经证实人乳头瘤病毒(HPV)感染是宫颈癌的明确病因^[1], 通过检测高危型 HPV(HR-HPV)感染, 可以有效地预防宫颈癌的发生。而且, 随着 HPV 预防性疫苗的上市, 宫颈癌的筛查策略也悄然发生着改变。目前, 以细胞学为主体的宫颈癌筛查策略向高危型 HPV 检测策略的转变, 是宫颈癌筛查领域中的重要变化。2012 年美国临床病理学会新指南将 HPV 检测联合细胞学检查作为 30 岁以上妇女的最佳筛查方案。本研究探讨了 Cervista HPV 检测与液基薄层细胞学检测(TCT)在宫颈癌和宫颈上皮内瘤样病变(CIN)中的诊断价值, 旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1—12 月本院行宫颈癌筛查的 25~60 岁妇女 3 000 例作为研究对象, 并将研究对象随机分为 HPV 初筛组、TCT 初筛组和联合筛查组, 每组各 1 000 例, 其中 HPV 初筛组平均年龄(36.15 ± 8.31)岁, TCT 初筛组平均年龄(34.38 ± 9.13)岁, 联合筛查组平均年龄(35.73 ± 8.10)岁。所有研究对象均有 3 年以上性生活史, 无急性生殖道炎症、无妊娠、子宫切除及宫颈手术史。3 组年龄差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 TCT 检测 采用 ThinPrep 宫颈细胞采样刷刷取患者宫颈转化区细胞, 保存于专用保存液中, 标本经 ThinPrep 2000 自动制片系统处理制成薄层涂片, 95%酒精固定, 巴氏染色, 均经专门细胞学医师阅片报告。TCT 异常结果按国际癌症协会(NCI)推荐的 TBS(2001)分类标准分为: 无上皮内病变或肿瘤细胞(NILM)、意义不明确的不典型鳞状上皮细胞病变(ASCUS)、不除外高度鳞状上皮病变的不典型鳞状细胞病变(ASC-H)、低度鳞状上皮内病变(LSIL)、高度鳞状上皮内病变(HSIL)和鳞状上皮细胞癌(SCC)、意义不明的不典型腺上皮细胞(AGC)和腺癌(AC)。

1.2.2 Cervista HPV 检测 标本取自于 TCT 检测用的同一

标本的同一份细胞保存液, 所有 HR HPV-DNA 检测按照生产商的说明进行。在 Cervista 技术平台中, 序列特异性探针和寡核苷酸片段不断与 14 种 HR-HPV 目标 DNA 序列结合, 被特有的 Cleavase 酶(美国豪洛捷公司)进行切割, 不断产生 5'-寡核苷酸片段。这些 5'-寡核苷酸片段与发夹型荧光共振能量转移寡核苷酸结合, 被 Cleavase 酶切割产生荧光信号。将人组蛋白 II 基因特异的寡核苷酸作为检测的内部质控。Cervista HR-HPV 检测方法将 HR-HPV 分为 3 个组, 分别为 A5/A6 型组(包括 HPV51、56、66 亚型), A7 型组(包括 HPV18、39、45、59、68 亚型), A9 型组(包括 HPV16、31、33、35、52、58 亚型)。

1.2.3 阴道镜检查及宫颈活检 在阴道镜图像异常区或碘试验阴性区多点取活检或行宫颈管搔刮术(ECC), 宫颈异常转化区部位的活检首选最严重的区域或可疑区, 取材部位应包括病变组织或周围正常上皮。如阴道镜未见异常则在宫颈移行带处 3、6、9 及 12 点常规取活检。病理诊断参照 WHO 标准(2003 年 WHO 宫颈肿瘤病理诊断标准), 由病理科高年资医师进行阅片。以宫颈活检的最终病理诊断作为“金标准”, 计算出高级别宫颈上皮内瘤样病变(CIN II、CIN III)及宫颈癌发生率。

1.2.4 3 组筛查方法 HPV 初筛组首先进行 Cervista HPV 检测, 如检测结果为阳性则再行 TCT 检测, 最后对诊断为 ASCUS 以上病变的患者进行阴道镜检查及宫颈活检。TCT 初筛组首先进行 TCT 检测, 如诊断为 LSIL 以上病变则直接行阴道镜检查并活检, 如诊断为 ASCUS 则进一步行 HPV 检测, 并对检测结果为阳性的患者进行阴道镜检查及宫颈活检。联合筛查组首先进行 TCT 和 HPV 联合检测, 如诊断为 ASCUS 以上病变和/或 HR-HPV 阳性, 则进一步行阴道镜检查及宫颈活检。

1.3 统计学处理 应用 SPSS16.0 软件进行统计学处理; 计数资料以频数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

* 基金项目: 佛山市科技局科研项目(2015AB00392)。

[△] 通信作者, E-mail: fengminqing85@163.com。

2 结 果

2.1 HPV 初筛组筛查结果 HR-HPV 阳性 122 例 (12.20%),其中 A5/A6 型组 21 例,A5/A6、A7 混合型组 2 例,A5/A6、A7、A9 混合型组 9 例,A5/A6、A9 混合型组 7 例,A7 型组 17 例,A7、A9 混合型组 4 例,A9 型组 61 例。122 例 HR-HPV 阳性患者 TCT 检测结果,HR-HPV 阴性 72 例,AS-CUS 25 例,LSIL 15 例,HSIL 10 例。对上述 50 例 ASCUS 及以上病变患者进一步行阴道镜下宫颈活检,病理结果如下:慢性宫颈炎 26 例,CIN I 9 例,CIN II 5 例,CIN III 9 例,宫颈癌 1 例。病理结果阳性的病例中,HPV 感染型别仅一例为 A5/A6 组,其余 14 例均为 A9 组。

2.2 TCT 初筛组筛查结果 HR-HPV 阴性 930 例,ASCUS 47 例,LSIL 17 例,HSIL 6 例。对 47 例 ASCUS 患者进一步行 HR-HPV 检测,其中 HR-HPV 感染者为 5 例。因此,最终行宫颈活检的有 42 例,病理结果如下:慢性宫颈炎 16 例,CIN I 12 例,CIN II 2 例,CIN III 9 例,宫颈癌 3 例。

2.3 联合筛查组筛查结果 TCT≥ASCUS 和/或 HR-HPV 阳性共有 174 例,进一步行阴道镜检查并活检,病理结果如下:HR-HPV 阴性 108 例,慢性宫颈炎 37 例,CIN I 13 例,CIN II 7 例,CIN III 7 例,宫颈癌 2 例。

2.4 3 组 CIN II、CIN III 及宫颈癌发生率比较 HPV 初筛组、TCT 初筛组、联合筛查组 CIN II、CIN III 和宫颈癌发生率差异无统计学意义($P=0.935$),见表 1。

表 1 3 组 CIN II、CIN III 及宫颈癌发生率比较

组别	CIN I (n)	CIN II (n)	CIN III (n)	宫颈癌 (n)	发生率 (%)
HPV 初筛组	9	5	9	1	1.50
TCT 初筛组	12	2	9	3	1.40
联合筛查组	13	7	7	2	1.60

3 讨 论

宫颈癌是严重危害妇女健康的恶性肿瘤。中国国家癌症中心公布的最新数据显示,2015 年我国宫颈癌新发病例约为 98 900 例,死亡病例约 30 500 例^[2]。目前,我国宫颈癌筛查率较低,如 2010 年全国宫颈癌筛查率平均为 29.10%,东部经济发达地区约为 31.30%,农村约为 16.90%^[3]。我国地大物博,各个地域经济发展和卫生条件相差悬殊,目前尚未有一个全国性的宫颈癌筛查方案,建立适应中国国情的宫颈癌筛查体系,有效防治宫颈癌及其癌前病变是一项迫在眉睫而又任重道远的工程。宫颈癌的发生和发展过程通常较为缓慢,从 CIN I 到 CIN III 直至形成浸润癌,这一渐变过程要经历几年或 10 余年的时间。因此,在 CIN 至宫颈癌的渐变过程中,通过有效的筛查策略可以做到宫颈癌前病变的早发现、早干预、早治疗,从而达到预防、治疗乃至消灭宫颈癌的目的。

目前国内外学者已经证实 HPV 感染是宫颈癌的明确病因,其中 HR-HPV 持续性感染是导致宫颈癌发生的主要原因,因此检测 HR-HPV 感染可以有效地预防宫颈癌的发生。目前被美国 FDA 已经认证的检测 HPV 的方法主要有 4 种:杂交捕获 2 代 HPV(HC2-HPV)、Cervista HPV、Cobas HPV 和 Aptima HPV 检测。Cervista HPV 检测系统是全新一代可区分不同高危型组、且拥有内部质控技术(确保了阴性结果的准确性)的美国国家食品药品监督管理局(FDA)认证产品,可检测 14 种 HPV DNA 高危亚型(其中 66 型是在亚洲妇女中的

高发新增亚型)。Cervista HPV 检测采用专利酶切放大技术,以 L1、E6、E7 DNA 为探针检测 14 种高危型 HPV,避免仅检测 L1 区导致高度病变和浸润癌的漏诊,还可避免与低危亚型发生交叉反应导致的过诊。与 Cervista HPV 检测比较,HC2-HPV 检测方法的缺点是不能对 HPV66 亚型进行检测,且不能对 HPV 分型;而 Cobas HPV 采用 PCR 方法,虽可检测 14 种高危亚型,但仅检测 L1 区,有可能导致 5.00%~10.00%的浸润性宫颈癌漏诊,并且存在所有 PCR 方法的缺陷;Aptima HPV 检测方法的缺点也是不能对 HPV 分型。

美国 FDA 关于 Cervista HPV 检测的临床试验数据显示,CIN II 阳性检出率为 93.00%,CIN II 阴性预测值为 99.10%、CIN III 阳性检出率为 100.00%,CIN III 阴性预测值为 100.00%,结果表明 Cervista HPV 初筛诊断 CIN III 的漏诊率非常低。Cervista HR-HPV 检测还具有其他检测方法所没有的独特优点,可实现了一次取样完成两种检测的目的。在宫颈癌的初筛过程中,如 HR-HPV 检测结果为阳性,则需进一步取样进行 TCT 检查。而 Cervista HPV 检测可同时使用 TCT 检测用的同一标本的同一份细胞保存液进行检测,可以避免二次取样,实现临床检测更为便捷,有效减少患者召回率,减轻医生工作压力,减少患者痛苦,防止患者失访,有利于患者的身体恢复和心理健康。

本研究中,HPV 初筛组中 HR-HPV 感染率为 12.20%,与全国 HR-HPV 感染率(9.20%~21.30%)相符^[4]。陈慧萍等^[5]研究显示,A9 型组 HPV 感染占有 HPV 感染人群的 45.00%,并且 A9 型组 HPV 感染患者在 CIN 中的阳性率随着病变程度的增加呈上升趋势。本研究结果显示:122 例 HR-HPV 感染患者中,A5/A6 型组 21 例(17.20%),A7 型组 17 例(13.90%),A9 型组 61 例(50.00%);而且,在 CIN II、CIN III 和宫颈癌患者中仅 1 例为 A5/A6 型组,其余 14 例均为 A9 型组(93.30%)。这与上述研究结果基本相符,提示 A9 型组 HPV 是高危致病型别,较易导致宫颈癌的发生。因此应对 A9 型组 HPV 感染者予以高度重视。中国多中心大样本临床项目数据也显示,亚洲人群中 16/18 分型导致 CIN III 及以上病变的发生率为 60.00%,而 Cervista A9 型组导致 CIN III 及以上病变的发生率为 80.00%,A9 型组包含亚洲人群中感染率较高和致病性较强的 16、31、33、52、58 型。因此 Cervista HPV 检测是一种适合中国人群特点的宫颈癌初筛方案。

宫颈细胞学检测需要医生亲自采样,对医生的专业性要求高;而且其灵敏度较低,假阴性较多,不适用于医疗资源不足地区的大规模人群筛查。而 HPV 检测效率高、操作简单、灵敏度高、重复性好、结果稳定,已成为宫颈癌初筛方法的研究热点^[6]。目前,宫颈癌筛查策略逐渐从以细胞学为主体的检测转向 HR-HPV 检测。2012 年美国临床病理学会新指南将 HPV 检测联合细胞学检查作为 30 岁以上妇女的最佳筛查方案。2014 年 4 月美国 FDA 建议批准 HPV 检测(仅限 cobas 4800 系统)作为宫颈癌的一线初筛工具^[7]。2016 年,美国妇产科医师学会发布的宫颈癌筛查和预防实践指南指出^[8],25 岁以上女性可考虑采用 HPV 检测为主的筛查方法代替细胞学为主的宫颈癌筛查方案。近几年,HR-HPV 检测技术已经被广泛应用于宫颈癌的筛查^[9]。本研究采用 Cervista HPV 检测方法、TCT 检测方法及两者联合检测方法分别检测宫颈癌和癌前病变发生率,结果显示 HPV 初筛组、TCT 初筛组、联合筛查组 CIN II、CIN III 和宫颈癌发生率分别为 1.50%、1.40%、1.60%,3 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。这与马莉等^[10]

对北京 15 192 例女性研究得出的高级别宫颈病变及宫颈癌人群发病率(1.32%)接近,提示 Cervista HPV 检测方法作为宫颈癌的初筛方案与 TCT 筛查及两者联合筛查方案比较,其筛查高级别宫颈病变及宫颈癌的效果相似。因此 Cervista HPV 检测作为宫颈癌的一线初筛手段是可行的。

综上所述,Cervista HPV 检测是一种适合中国人群特点的宫颈癌初筛方案,可作为宫颈癌的一线初筛手段。与 TCT 筛查及联合筛查方案相比,Cervista HPV 筛查方案既能降低患者检查成本,减少患者重复就诊次数和医生的工作量,又便于追踪可疑病例、防止患者失访,更适用于卫生资源较少、欠缺专业细胞学阅片人员的基层人群筛查。Cervista HPV 的筛查策略为:A9 型组 HR-HPV 感染患者建议进行阴道镜检查及宫颈活检,并加强随访;A5/A6/A7 型组 HR-HPV 感染患者进一步行 TCT 检测。

参考文献

[1] Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer[J]. Med J Aust, 2007, 370(9590):890-907.
[2] 陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2016, 26(1):1-8.
[3] Wang B, He M, Chao A, et al. Cervical cancer screening among adult women in china, 2010[J]. Prev Chronic Dis, 2013, 10(11):E183.

• 临床研究 •

[4] 杨娟,关婷,蔡虹,等. 高危型人乳头瘤病毒检测作为宫颈癌初筛手段的应用研究[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(2):32-35.
[5] 陈慧萍,古雅丽,李新敏. 高危型 HPV-DNA 检测在宫颈病变中的意义[J]. 中国医药指南, 2012, 10(31):232-233.
[6] Vidal AC, Smith JS, Valea F, et al. HPV genotypes and cervical intraepithelial neoplasia in a multiethnic cohort in the southeastern USA[J]. Cancer Causes Control, 2014, 25(8):1055-1062.
[7] McCarthy M. FDA panel recommends DNA test as first line cervical cancer screening test[J]. BMJ, 2014, 348(3):g2164.
[8] Castle PE, Cremer M. Human papillomavirus testing in cervical cancer screening[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2013, 40(2):377-390.
[9] Dillner J. Primary human papillomavirus testing in organized cervical screening[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2013, 25(1):11-16.
[10] 马莉,丛笑,卞美璐,等. 高危型 HPV 分型检测作为子宫颈癌及其癌前病变初筛手段的探讨[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(4):246-252.

(收稿日期:2017-04-02 修回日期:2017-07-11)

高同型半胱氨酸血症对急性缺血性脑卒中患者近期疗效和生活质量影响的研究*

黎 铮,李国辉,陈 绚,李春明,梁丽芸,黄 宇,韦 维,赵海林,王晓婷
(梧州市红十字会医院神经内科,广西梧州 543002)

摘 要:目的 探讨高同型半胱氨酸(Hcy)血症对急性缺血性脑卒中患者近期疗效和生活质量的影响。方法 选取 2014 年 1 月至 2016 年 2 月该院进行治疗的急性缺血性脑卒中患者 120 例作为研究对象,并根据血浆 Hcy 水平分为高 Hcy 组(50 例)和正常 Hcy 组(70 例),比较两组近期治疗效果、生活质量评分及随访期间血管事件再发率。结果 高 Hcy 组临床治疗总有效率、生活质量各维度评分及随访期血管疾病再发率明显低于正常 Hcy 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 高 Hcy 血症是急性缺血性脑卒中预后不良的一个重要因素。

关键词:同型半胱氨酸; 急性缺血性脑卒中; 生活质量

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.22.041

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)22-3181-03

急性缺血性脑卒中是在神经内科比较常见的一种疾病,并且具有非常高的致残率和致死率^[1]。大部分的急性缺血性脑卒中患者都会出现不同程度的后遗症,对人们的生命健康和 生活质量带来很大的影响^[2]。同型半胱氨酸(Hcy)是一种蛋氨酸中间代谢产物,一种含硫氨基酸^[3]。正常情况下,血浆 Hcy 水平很低,当细胞其他代谢发生障碍时其水平会明显升高。大量研究和报道证实高 Hcy 血症是很多缺血性脑血管疾病的危险因素^[4]。本研究旨在探讨高 Hcy 血症对急性缺血性脑卒中患者近期疗效和生活质量的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2016 年 2 月本院进行治

疗的急性缺血性脑卒中患者 120 例作为研究对象,根据患者血浆 Hcy 水平将其分为高 Hcy 组(50 例)和正常 Hcy 组(70 例)。纳入标准:所有患者均为汉族,饮食结构相似;患者符合缺血性脑卒中的诊断标准,均为首发病例,且症状出现时间不超过两周;患者接受 CT 或者 MRI 检查确诊为缺血性脑卒中;患者联系方便,易于随访。排除标准:患者患有恶性肿瘤或者身体其他器官的严重疾病;患者近 1 个月内使用过能够对血浆 Hcy 水平造成影响的药物。高 Hcy 组男 28 例,女 22 例,年龄(65.2 ± 10.3)岁,血浆 Hcy 水平大于 $15 \mu\text{mol/L}$;正常 Hcy 组男 41 例,女 29 例,年龄(66.1 ± 10.8)岁,血浆 Hcy 水平为 $5 \sim 15 \mu\text{mol/L}$ 。两组性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),具