

[3] IOANNIDIS O, SEKOULI A, PARASKEVAS G, et al. Metachronous early gastric adenocarcinoma presenting coinstantaneously with complete remission of stage IV gastric MALT lymphoma[J]. Arab J Gastroenterol, 2013, 14(1): 20-23.

[4] 刘淑敏. 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌检测及其临床感染特征和危险因素分析[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2016.

[5] 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 2017 年全国细菌耐药监测报告[EB/OL]. (2018-11-30)[2020-02-10]https://max.book118.com/html/2018/1206/7056020045001163.shtm.

[6] PIERCE V M, SIMNER P J, LONSWAY D R, et al. The modified carbapenem inactivation method (mcim) for phenotypic detection of carbapenemase production among enterobacteriaceae[J]. J Clin Microbiol, 2017, 55(8): 2321.

[7] SFEIR M, HAYDEN J A, FAUNTLEROY K A, et al. EDTA-modified carbapenem inactivation method (eCIM): a phenotypic method for detecting metallo-beta-lactamase-producing enterobacteriaceae[J]. J Clin Microbiol, 2019, 12(2): 333-346.

[8] 马玉兰, 宋文杰, 梁屹, 等. CIM 与 mCIM 筛选肠杆菌科细菌产碳青霉烯酶能力比较[J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(8): 943-948.

[9] 张凡, 李耘, 甘露. 改良碳青霉烯灭活试验在检测肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶中的应用评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(24): 2857-2860.

[10] 马玉兰, 宋文杰, 李继红, 等. mCIM 与 eCIM 筛选肠杆菌科细菌碳青霉烯酶的效果评价[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(9): 650-654.

[11] PRAGASAM A K, VEERARAGHAVAN B, BAKTH AVA TCHALAM Y D, et al. Strengths and limitations of various screening methods for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae including new method recommended by clinical and laboratory standards institute, 2017: a tertiary care experience[J]. Indian J Med Microbiol, 2017, 35(1): 116-119.

[12] 闫玲, 翟菁华, 顾兵, 等. mCIM 法检测产碳青霉烯酶菌株的性能评价[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(4): 321.

[13] KUCHIBIRO T, KOMATSU M, YAMASAKI K, et al. Evaluation of the modified carbapenem inactivation method for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae[J]. J Infect Chemother, 2018, 24(4): 262-266.

[14] TAMMA P D, OPENE B N, GLUCK A, et al. Comparison of 11 phenotypic assays for accurate detection of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae[J]. J Clin Microbiol, 2017, 55(4): 1046.

[15] ZHOU M, WANG D, KUDINHA T, et al. Comparative evaluation of four phenotypic methods for detection of class A and B Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in China[J]. J Clin Microbiol, 2018, 56(8): 312-315.

(收稿日期: 2020-05-05 修回日期: 2020-08-16)

• 短篇论著 •

## p16/Ki-67 细胞双染对 HR-HPV 阳性的宫颈高级别鳞状上皮内病变的预测价值\*

东 蓓, 周素芳<sup>△</sup>, 张 璇

苏州高新区人民医院妇产科, 江苏苏州 215129

**摘 要:**目的 探讨 p16/Ki-67 细胞双染对宫颈高级别鳞状上皮内病变(HSIL)的预测价值。方法 以 2018 年 7 月至 2019 年 7 月该院高危型人乳头状瘤病毒检测阳性患者为研究对象, 进行 p16/Ki-67 细胞双染、宫颈液基细胞薄层技术(TCT)及阴道镜下宫颈活检。以病理结果作为“金标准”, 评价 p16/Ki-67 细胞双染和 TCT 的筛查效能。结果 共 297 例患者纳入研究, HSIL 及以上者占 16.84%(50/297), p16/Ki-67 总阳性率为 32.66%(97/297), TCT 提示意义不明的不典型鳞状细胞及以上者占 21.21%(63/297)。p16/Ki-67 细胞双染对 HSIL 的灵敏度、特异度、阳性似然比、受试者工作特征曲线下面积均高于 TCT, 2 种方法对 HSIL 的检测差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。结论 p16/Ki-67 细胞双染对 HSIL 检测效果较 TCT 更佳, 建议临床推广。

**关键词:** p16/Ki-67 细胞双染; 高危型人乳头状瘤病毒; 宫颈液基细胞薄层技术; 宫颈高级别鳞状上皮内病变

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.03.029

中图法分类号: R737.33

文章编号: 1673-4130(2021)03-0379-04

文献标志码: A

宫颈癌在发展中国家病死率较高, 及时诊治宫颈高级别鳞状上皮内病变(HSIL)在一定程度可预防该

病<sup>[1-3]</sup>。宫颈鳞状上皮内病变(SIL)与高危型人乳头状瘤病毒(HR-HPV)感染密切相关<sup>[4-8]</sup>。

\* 基金项目: 2015 年苏州市民生科技指导项目(SYSD2015065)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: zhousuf@sina.com。

本文引用格式: 东蓓, 周素芳, 张璇. p16/Ki-67 细胞双染对 HR-HPV 阳性的宫颈高级别鳞状上皮内病变的预测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3): 379-382.

目前,临床初筛 SIL 主要采取宫颈液基细胞薄层技术(TCT)和 HR-HPV 检测,但均存在不足<sup>[9]</sup>。TCT 特异度高,灵敏度低,缺乏统一的质控标准。HR-HPV 检测灵敏度高,特异度低,不能预判宫颈病变及程度。p16/Ki67 相对表达水平与宫颈病变级别具有直接相关性,p16/Ki-67 细胞双染特异度高,灵敏度与 HR-HPV 近似,具有良好的应用前景。本研究对 HR-HPV 阳性者进行 p16/Ki-67 细胞双染、TCT 检测及阴道镜下宫颈活检,探讨 p16/Ki-67 细胞双染对 HSIL 的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 7 月至 2019 年 7 月在本院门诊接受宫颈癌筛查 HR-HPV 检测阳性患者为研究对象。纳入标准:(1)HR-HPV 阳性;(2)患者同意该研究并签署知情同意书。排除标准:(1)既往接受过 SIL 或宫颈癌治疗;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)合并妊娠;(4)患者拒绝签署知情同意书。该研究已获得本院伦理委员会批准(编号:[2016]第 013 号)。

1.2 方法

1.2.1 实验方案 根据纳入、排除标准,受试者均进行 p16/Ki-67 细胞双染、TCT 及阴道镜下宫颈活检。

1.2.2 HR-HPV 检测 宫颈脱落细胞用多功能 SLAN-96 S 医用 PCR 系统(上海宏石公司)进行 HR-HPV DNA 检测,包括 13 种 HR-HPV 型别,分别为 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 和 68 型。根据试剂说明进行检测,HR-HPV 任一型别阳性即诊断为 HR-HPV 阳性。

1.2.3 p16/Ki-67 细胞双染检测 收集的宫颈脱落细胞保存至盛有新柏氏的瓶中,采用 ThinPrep 2000 系统(美国 Hologic 公司)进行处理。采用 p16/Ki-67 检测试剂盒(亚能生物公司),根据试剂说明进行染色并判读结果。研究结果由专业检验技师进行观察、分析,并将显微镜下的观察画面以图片方式进行保存和记录。p16/Ki-67 细胞双染将 p16 阳性定义为胞质棕染和(或)胞核棕染,Ki-67 阳性定义为胞核红染。如在同一细胞中同时出现胞质棕染和胞核红染,无论染色深度高低和表达水平强弱,均视为 p16/Ki-67 阳性<sup>[10-11]</sup>。

1.2.4 TCT 检测 TCT 采用 ThinPrep 2000 制片机(北京豪洛捷公司)进行检测,结果以 Bethesda 系统为依据,分为无上皮内病变或恶性病变(NILM)、意义不明的不典型鳞状细胞(ASCUS)、非典型鳞状细胞、不排除高级别鳞状上皮内病变、不典型腺细胞、低级别鳞状上皮内病变(LSIL)、HSIL、鳞癌、原位腺癌和腺癌。本研究将 TCT 判读结果 ASCUS 以下者定义为 TCT 结果阴性,ASCUS 及以上者为阳性。

1.2.5 阴道镜下宫颈活检 受试者在 p16/Ki-67 细胞双染、TCT 采样后 1 个月内,由高级职称同一医生进行阴道镜检查。3%醋酸和 1%复方碘液涂抹宫颈,

可疑病灶取活检,如无明显可疑病灶,取 3、6、9、12 点活检,转化区暴露不满意者行宫颈管搔刮术。病理结果也由 2 名高级职称病理医生进行判读。结果分为:慢性炎或见挖空细胞、LSIL(CIN 1)、HSIL(CIN2~3)及以上。

1.3 统计学处理 采用 SPSS33.0 软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示;计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。采用灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比和受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积评价 p16/Ki-67 细胞双染与 TCT 的筛查效能。

2 结果

2.1 一般情况 共有 297 例具有完整资料的患者纳入本研究,年龄 29~67 岁,平均(48.87±7.68)岁。组织病理学结果显示,慢性炎或见挖空细胞占总例数的 56.90%(169/297);LSIL 患者占 26.26%(78/297);HSIL 及以上者占 16.84%(50/297),其中鳞癌 2 例。p16/Ki-67 细胞双染总阳性率为 32.66%(97/297)。TCT 提示 ASCUS 及以上者占 21.55%(64/297)。见表 1。

2.2 不同病理结果中 p16/Ki-67 的阳性率 慢性炎或见挖空细胞中 p16/Ki-67 的阳性率为 9.47%(16/169);LSIL 阳性率为 41.03%(32/78);HSIL 及以上阳性率为 94.00%(47/50),其中鳞癌阳性率为 100.00%(2/2)。组织病理学结果 HSIL 及以上:p16/Ki-67 双染的灵敏度为 98.00%,特异度为 80.56%,阳性似然比为 5.16,阴性似然比为 0.02。根据 p16/Ki-67 细胞双染检测结果绘制 ROC 曲线,p16/Ki-67 细胞双染的 ROC 曲线下面积为 0.905(95%CI:0.872~0.978)。见表 1。

2.3 不同病理结果中 TCT 的阳性率 本研究中,TCT 结果 ASCUS 及以上者为 11.78%(35/297)。组织病理学诊断结果 HSIL 及以上:TCT 的灵敏度为 70.00%,特异度为 88.23%,阳性似然比为 5.80,阴性似然比为 0.34。绘制 ROC 曲线,TCT 的曲线下面积为 0.850(95%CI:0.772~0.928)。

2.4 p16/Ki-67 细胞双染与 TCT 比较 p16/Ki-67 细胞双染的灵敏度和特异度均较高,且灵敏度高于 TCT。p16/Ki-67 细胞双染曲线下面积较 TCT 大(0.905>0.850),p16/Ki-67 细胞双染与 TCT 在 HSIL 的检测阳性率进行比较,差异有统计学意义( $\chi^2=14.583, P<0.001$ )。见表 1。

表 1 p16/Ki-67 细胞双染和 TCT 在不同组织病理学结果中的表达(n)

方法	HSIL 及以上	LSIL 及以下
p16/Ki-67 细胞双染		
阳性	49	48
阴性	1	199
TCT		

续表 1 p16/Ki-67 细胞双染和 TCT 在不同组织病理学结果中的表达(n)

方法	HSIL 及以上	LSIL 及以下
阳性	35	29
阴性	15	218

3 讨 论

研究发现,超过 99%的宫颈癌是由 HR-HPV 持续感染所致<sup>[12]</sup>。生物学标志物在当今临床研究中扮演着越来越重要的作用,p16 的半衰期较短,具有细胞周期素依赖性,在细胞周期中发挥重要的抑癌作用。相关研究显示,在宫颈癌形成过程中,E7 作为 HPV 的癌蛋白,也是确立和维持恶性表型的必要因素,由于 E7 介导的 PRb 功能性失活,导致 p16 水平过度表达<sup>[13]</sup>。因此,p16 被认为是 HPV 感染的替代性标志物,与 HR-HPV 的致癌活性具有直接相关性。

Ki-67 是一种核内蛋白,与细胞分裂增殖具有直接相关性,其相对表达水平可在一定程度上反映细胞增殖活跃程度。研究表明,在 Ki-67 表达于 G0 期以外的所有细胞周期中,过度表达 p16 的细胞只有在细胞周期调控机制受损后才会活跃增殖,在正常生理条件下,同一细胞内不能同时表达 Ki-67 和 p16<sup>[14]</sup>。因此,细胞内同时表达 Ki-67 和 p16 可作为细胞周期调控失常的标志,当双染阳性出现时,则意味着可能出现 HSIL。由于 p16/Ki-67 细胞双染的理论基础在于抗体与抗原的特异性结合,具有可重复性和客观性,不易被主观因素所影响,因此,有助于取得更加客观的诊断结果<sup>[15]</sup>。

本研究中,p16/Ki-67 细胞双染阳性率随着病理结果异常度的升高而升高,这与其他相关研究结论一致<sup>[16-17]</sup>。p16/Ki-67 细胞双染和 TCT 的 ROC 曲线下面积分别为 0.905(95%CI:0.872~0.978)及 0.850(95%CI:0.772~0.928)。p16/Ki-67 细胞双染的曲线下面积较 TCT 大(0.905>0.850)。研究结果显示,针对 HSIL 检测而言,p16/Ki-67 细胞双染 HSIL 检测阳性率优于 TCT。两者进行  $\chi^2$  检验,结果显示,p16/Ki-67 双染与 TCT 比较,差异有统计学意义( $\chi^2=14.583,P<0.001$ )。这一结果与廖光东等<sup>[18]</sup>对 62 例 HR-HPV 阳性妇女进行 p16/Ki-67 细胞双染预测宫颈病变的报道相一致。

本研究中病理结果 HSIL 及以上者 TCT 的灵敏度为 70.00%,特异度为 88.23%,与相关研究提示 TCT 客观性较差,假阴性率、假阳性率为 5%~50%的结果并不一致<sup>[19]</sup>。究其原因,可能与本次试验样本量较小及 TCT 检查结果判读的主观因素有关。

此外,研究发现,p16/Ki-67 细胞双染及 TCT 阳性似然比分别为 5.16、5.80,阴性似然比分别为 0.02、0.34。研究结果提示,p16/Ki-67 细胞双染对 HSIL 的阴性预测价值优于 TCT。该结果与吴忧等<sup>[20]</sup>对

251 例细胞学诊断为 ASCUS 及以上的患者进行 p16/Ki-67 细胞双染的结论一致。

临床上对 HSIL 初筛主要采取 TCT 和 HR-HPV 检测,2 种技术在诊断灵敏度和特异度方面均存在一定的不足。而本研究采用的 p16/Ki-67 细胞双染诊断 HSIL 具有较高的灵敏度和特异度。因此,在临床实践中,可以考虑选取 HR-HPV 联合 p16/Ki-67 细胞双染进行宫颈癌初筛,以尽可能减少漏诊及诊治过度。

参考文献

[1] 周薇,张志将,王丽君,等.中国子宫颈癌 1987—2014 年死亡趋势 Joinpoint 回归分析[J].中国癌症杂志,2017,27(8):634-640.

[2] 聂明月,叶红.高危型人乳头瘤病毒阴性宫颈癌的研究进展[J].中国计划生育和妇产科,2019,11(10):37-39.

[3] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].9 版.北京:人民卫生出版社,2018:295-297.

[4] LEE A,SHIN J,HWANG J,et al.Breast and cervical cancer screening behavior in female cancer survivors;the Korean National health and nutrition examination survey, 2007—2012[J].Korean J Fam Med,2017,38(3):116-121.

[5] TOTAJ E,BENTLEY J,BLAKE J,et al.Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening:acting on evidence to change the current paradigm[J].Prev Med,2017,98(1):5-14.

[6] POLMANN J,VELDHUIJ J,ZENN J,et al.HPV-Positive women with normal cytology remain an increased risk of CIN3 after a negative repeat HPV test[J].Br J Cancer,2017,117(10):1557-1561.

[7] LI B,WANG H,YANG D,et al.Prevalence and distribution of cervical human papillomavirus genotypes in women with cytological results from Sichuan province,China[J].J Med Virol,2019,91(1):139-145.

[8] 陈丽华,董滨华,孙蓬明.人乳头瘤病毒 E2 基因与 E6 基因比值与宫颈病变的研究进展[J].中国妇产科临床杂志,2019,20(5):476-478.

[9] 陆荣,石舟红,戴建荣,等.细胞学检查联合高危型人乳头瘤病毒在宫颈癌早期筛查中的价值分析[J].中国计划生育和妇产科,2019,11(11):48-51.

[10] WENTZENSEN N,SCHWARTZ L,ZUNA R E,et al.Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population[J].Clin Cancer Res,2012,18(15):4154-4162.

[11] STANCZUK G A,BAXTER G J,CURRIE H,et al.Defining optimal triage strategies for hrHPV screen-positive women:an evaluation of HPV 16/18 genotyping,cytology,and p16/Ki-67 cytoimmunocytochemistry[J].Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2017,26(11):1629-1635.

[12] KOSHIOL J,LINDSAY L,PIMENTA J M,et al.Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia:a systematic review and meta-analysis[J].Am J Epi-



demiol, 2008, 168(2):123-137.

[13] 梁月娟,曾月,陈梦捷,等. 阴道微生态与 CIN 及 HPV 感染相关性的研究[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(11): 1751-1755.

[14] BERGERON C, LKENBERG H, SIDERI M, et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal papanicolaou cytology: PALMS study results[J]. Cancer Cytopathol, 2015, 123(6):373-381.

[15] 王海瑞,廖光东,陈汶,等. p16/Ki-67 免疫细胞化学双染在宫颈癌筛查中的应用价值[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(8):11-15.

[16] YU L L, CHEN W, LEI X Q, et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual staining in detection of cervical precancer and cancers: a multicenter study in China [J]. Oncotarget, 2016, 7(16):21181-21189.

[17] 张睿怡,郭红燕,游珂,等. p16INK4a/Ki67 免疫细胞化学双染在检出宫颈癌及癌前病变中的作用[J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(6):427-432.

[18] 廖光东,康乐妮,李静,等. p16/微小染色体维持蛋白 2 和 p16/Ki-67 双染对高危型人乳头瘤病毒呈阳性妇女的宫颈病变筛查[J/CD]. 中华妇幼临床杂志(电子版), 2017, 13(4):425-431.

[19] 印永祥,赵华,梁洁,等. 细胞免疫化学 p16/Ki-67 双染预测子宫颈上皮内高级别病变[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(3):282-286.

[20] 吴忱,赵健,胡君,等. 免疫细胞化学 p16/Ki-67 双染色法检测对于细胞学诊断为 ASCUS、LSIL 和 ASC-H 患者分流的意义[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(11):734-739.

(收稿日期:2020-05-25 修回日期:2020-09-17)

• 短篇论著 •

# 心脏重症监护室多重耐药菌感染患者 预后影响因素分析\*

倪国华<sup>1,2</sup>, 邵美华<sup>2</sup>, 贾 斌<sup>3△</sup>

1. 四川省人民医院晓康之家健康管理中心, 四川成都 610020; 2. 新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆乌鲁木齐 830054; 3. 新疆医科大学第一附属医院呼吸与呼吸危重症中心, 新疆乌鲁木齐 830054

**摘要:**目的 探讨心脏重症监护室多重耐药菌感染患者的预后及相关影响因素, 为多重耐药菌的预防和控制提供参考依据。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月至 2018 年 12 月新疆医科大学第一附属医院心脏重症监护室多重耐药菌感染患者的临床资料, 采用单因素及多因素 Logistic 回归分析影响其预后的相关危险因素。**结果** 心脏重症监护室共计 154 例患者感染多重耐药菌, 检出多重耐药菌 202 株, 患者存活 122 例(存活组), 死亡 32 例(死亡组)。单因素分析结果显示, 心功能Ⅳ级、糖尿病、气管插管或气管切开、留置导尿、中心静脉穿刺或经外周静脉穿刺中心静脉置管(PICC)是心脏重症监护室多重耐药菌感染患者预后不良的危险因素( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 心功能Ⅳ级( $OR=3.151, 95\%CI: 2.054\sim5.371, P<0.001$ )和气管插管或气管切开( $OR=2.566, 95\%CI: 1.793\sim8.543, P<0.001$ )、中心静脉穿刺或 PICC( $OR=2.237, 95\%CI: 1.313\sim6.285, P<0.05$ )是心脏重症监护室多重耐药菌感染患者预后不良的独立危险因素。存活组和死亡组的性别、年龄、住院天数、基础心脏疾病和床旁持续血液滤过比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 心脏重症监护室住院患者多重耐药菌感染预后不良, 重症监护室应积极加强住院患者多重耐药菌的管理, 采取有效的预防和干预措施, 改善患者预后。

**关键词:**心脏重症监护室; 多重耐药菌; 危险因素; 预后不良

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2021.03.030 **中图法分类号:**R541.9

**文章编号:**1673-4130(2021)03-0382-03 **文献标志码:**A

近年来重症监护室多重耐药菌感染率呈持续上升趋势, 严重威胁危重患者的生命健康<sup>[1]</sup>。心脏重症监护室收治的患者病情危重、基础疾病多、免疫力低下, 极易合并感染, 加之联合使用抗菌药物, 以及接受多种侵入性操作和检查, 使多重耐药菌感染的风险增加<sup>[2]</sup>。多重耐药菌感染的患者临床治疗困难, 住院时间延长, 患者经济负担及病死率明显增加, 严重影响医疗质量及患者安全<sup>[3-4]</sup>。本文对 2014 年 1 月至

\* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2019D01C294)。

△ 通信作者, E-mail:2450423422@qq.com。

本文引用格式:倪国华,邵美华,贾斌. 心脏重症监护室多重耐药菌感染患者预后影响因素分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3):382-384.