

液基细胞学检查和高危性人类乳头状瘤病毒 DNA 检测 对宫颈病变的诊断价值

孙宇虹¹, 朱正英²

(1. 成都大学附属医院妇产科, 四川 成都 610000; 2. 德阳市妇幼保健院妇产科, 四川 德阳 618000)

摘要:目的 探讨高危性人类乳头状瘤病毒(HPV)DNA 检测和液基细胞学检查(TCT)对宫颈病变的诊断价值。方法 选取 923 例初次接受宫颈癌筛查的病人,对病人进行阴道镜下定位宫颈活组织检查和 TCT 及 HPV-DNA 检测。结果 TCT 检测中出现阳性结果病人比例占 13.0%,而 HPV-DNA 检查中出现 1 种或多种 HPV 感染的病人有 435 例,其 HPV 阳性率为 47.1%。在组织病理学诊断中有 139 例病人出现 CIN I 级及以上病变,其中 TCT 和 HPV-DNA 检测对鳞状细胞癌的阳性检出率均为 100%,且 HPV-DNA 检测和 TCT 联合检测对 CIN III 及以上的病人检出率最高。联合检测的灵敏度比单一检测更高,所有 139 例病人除 1 例 CIN I 病人外均有一指标出现阳性结果,而单一 TCT 检测的漏诊率为 28.06% (39/139),单一 HPV-DNA 检测的漏诊率为 12.95% (18/139)。单一 TCT 检测与单一 HPV-DNA 检测的检出率均明显低于联合检测($\chi^2 = 71.283, P = 0.000$; $\chi^2 = 40.394, P = 0.004$);单一 HPV-DNA 检测的检出率则显著高于单一 TCT 检测($\chi^2 = 7.922, P = 0.005$)。结论 TCT 及 HPV 检测对宫颈病变的早期诊断均具有较高的临床价值,两者联合检测能够有效降低临床漏诊率以及更好地提高宫颈癌前病变的检出率。

关键词:宫颈病变; HPV 检测; 阴道镜下活检; 宫颈癌; 液基薄层细胞检测

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.01.029

The diagnostic value of thinprep cytology test and high-risk human papilloma virus in the diagnosis of cervical lesions

SUN Yuhong¹, ZHU Zhengying²

(1. Department of Gynaecology and Obstetrics, The Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu, Sichuan 610000, China; 2. Department of Gynaecology and Obstetrics, the Maternal and Child Health Hospital of Deyang, Deyang, Sichuan 618000, China)

Abstract: Objective To explore the value of thinprep cytology test (TCT) and high-risk human papilloma virus (HPV) detection in the diagnosis of cervical lesions. **Methods** All 923 patients were selected with cervical cancer screening for the first time, to determine TCT and HPV detection value of early diagnosis of cervical lesions by taking positioning cervical biopsy under colposcope and high-risk HPV DNA examination and TCT, etc. **Results** The positive patients with TCT detection accounts for 13.0%, and there were 435 patients show one or more HPV infections in the HPV-DNA examination. The positive rate of HPV was 47.1%. There were 139

参考文献

- [1] WRIGLEY BJ, DUBEY G, SPYT T, et al. Hybrid revascularisation in multivessel coronary artery disease: could a combination of CABG and PCI be the best option in selected patients[J]. EuroIntervention, 2013, 8(11): 1335-1341.
- [2] 王振国, 于洪泉, 邓三明, 等. 左胸小切口与胸骨正中切口冠状动脉搭桥术的比较[J]. 医学研究生学报, 2011, 24(5): 510-512.
- [3] 皮勇, 万峰, 宋之明, 等. 微创非体外循环下冠脉搭桥术 33 例临床观察[J]. 求医问药(下半月刊), 2011, 9(1): 39-40.
- [4] 曹占伟, 朱洁, 于维雅. 急性心肌梗死 PCI 手术患者的治疗方案研究[J]. 安徽医药, 2015, 19(5): 948-950.
- [5] 张锐. 急性心肌梗死行急诊冠状动脉旁路移植术 28 例的临床疗效[J]. 安徽医药, 2016, 20(6): 1148-1149.
- [6] 凌云鹏, 鲍黎明, 杨威. 左胸小切口非体外循环冠状动脉旁路移植术[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2014, 30(1): 45-46.
- [7] 姚名辉, 高长青, 王摇嵘, 等. 亚临床甲减患者行冠脉搭桥手术的临床研究[J]. 中国体外循环杂志, 2013, 11(1): 18-21.
- [8] 宋士秋, 张健群, 谢进生, 等. 体外循环下冠状动脉旁路手术病人围手术期甲状腺激素水平变化及意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(1): 64-66.
- [9] 石佳, 王越夫, 薛庆华, 等. 术前抗血小板药物对冠状动脉旁路移植术病人术后出血和输血的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(6): 525-528.
- [10] 刘培生, 陈鑫, 石开虎, 等. 术前氯吡格雷对冠状动脉旁路移植术手术效果的影响[J]. 中华外科杂志, 2008, 46(4): 252-255.
- [11] 凌云鹏, 卢明喻, 鲍黎明, 等. 分站式杂交手术治疗冠状动脉多支血管病变[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(2): 90-93.
- [12] 杨明, 肖连波, 高志胜, 等. 左胸小切口不停跳冠状动脉旁路移植术的临床研究[J]. 河北医药, 2015, 37(7): 1012-1014.

(收稿日期: 2016-06-11, 修回日期: 2016-09-02)

patients with CIN I and above lesions in pathological diagnosis. The TCT and HPV-DNA detection of squamous cell carcinoma of the positive the rate is 100% ,and the combined detection of HPV-DNA and TCT detection in patients with CIN III and above got the highest detection rate. The sensitivity of combined detection is higher than single detection. All 139 patients, except 1 patient with CIN I, showed positive results. However, with single TCT detection missed diagnosis rate 28.06% (39/139) and single HPV-DNA detection missed diagnosis rate 12.95% (18/139). The single TCT detection and single detection of HPV-DNA detection rate were significantly lower than that of combination detection ($\chi^2 = 71.283, P = 0.000$; $\chi^2 = 40.394, P = 0.004$). The single detection HPV-DNA detection rate was significantly higher than that of single detection of TCT ($\chi^2 = 7.922, P = 0.005$). **Conclusion** The detection of TCT and HPV in the early diagnosis of cervical lesions has high clinical value. The combined detection can effectively reduce the rate of clinical misdiagnosis and improve the detection rate of cervical precancerous lesions.

Key words: Cervical lesions; HPV detection; Biopsy under biopsy; Cervical carcinoma; Thin-cytologic Test

宫颈癌是临床上妇科最为常见的恶性肿瘤之一,死亡率高,中晚期病人多预后不佳^[1]。目前临床上对于宫颈病变病人的检查方法主要有阴道镜下活检和高危性人类乳头状瘤病毒(HPV)DNA 检查以及液基细胞学检查(TCT)等^[2]。为了降低临床上宫颈癌的发病率和死亡率,早期筛查和诊断及治疗尤为重要。为此,笔者选取了923例初次接受宫颈癌筛查的病人参与本次研究,探讨TCT及HPV检测对宫颈病变的诊断价值,研究结果现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取于2013年8月—2016年4月期间在成都大学附属医院妇产科就诊的923例初次接受宫颈癌筛查的病人,其中已婚病人688例,未婚有同房史病人235例;所有病人年龄均处于19~59岁,平均年龄36.8岁;首次性生活平均年龄为20.8岁,平均怀孕次数为2.2次,平均分娩次数为1.3次。

1.2 纳入标准 所有病人均为首次接受宫颈癌筛查;所有病人均无其他恶性肿瘤病史。所有病人知情同意并自愿参与。本次研究得到了成都大学附属医院伦理委员会批准。

1.3 排除标准 已经确诊为宫颈病变病人;伴有严重心、肝、肾等功能不全病人;伴有其他肿瘤病史。

1.4 研究方法 (1)HPV-DNA检测:采用美国Digene公司所创的二代杂交捕获(HC2)实验,能同时检测13种高危型HPV。(2)液基细胞(TCT)检查:由福州泰普科技公司提供。TCT诊断标准采用2006年国际癌症协会制定的TBS分级诊断系统。(3)对所有入选的923例病人均实施HPV-DNA及TCT检查,其中临床诊断怀疑有宫颈病变存在以及检查结果呈阳性的病人468例,均实施阴道镜下定位宫颈活组织检查。

1.5 评价标准 采取2006年国际癌症协会制定的TBS分级系统对TCT检查结果进行判定,其中出现

有腺癌(AC)、不典型鳞状细胞(ASC)、不典型腺细胞(AGUC)、鳞状细胞癌(SCC)、鳞状上皮内高度病变(HSIL)、鳞状上皮内低度病变(LSIL)的病人都判定为TCT阳性;而HPV-DNA检测结果13个亚型中若出现有1个阳性结果即可作为HPV阳性。组织病理学评价标准则分为鳞状细胞癌(SCC)、CIN III或发生原位癌变(高级病变)、CIN II(中级病变)、CIN I(低级病变)以及正常或良性宫颈炎症等^[3-4]。

1.6 统计学方法 对采集的923例初次接受宫颈癌筛查病人临床资料用SPSS 19.0软件进行统计分析。试验所得数据均用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,组间比较采用 t 检验。计数资料之间对比采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TCT检测和HPV-DNA检测结果 根据对923例入选病人的检查结果进行统计分析,结果显示TCT检测中出现阳性结果的病人有120例,占13.0%,而HPV-DNA检查中出现1种或多种HPV感染的病人有435例,其HPV阳性率为47.1%。

2.2 HPV-DNA和TCT检测结果与组织病理学诊断的比较 根据对923例入选病人的临床检测资料进行汇总分析,结果显示在组织病理学诊断中有139例病人出现CIN I级及以上病变,其中TCT和HPV-DNA检测对鳞状细胞癌的阳性检出率均为100%,且HPV-DNA检测和TCT联合检测对CIN III及以上的病人检出率最高。见表1。

2.3 比较单一和联合的HPV-DNA与TCT检测的检出率 根据对923例入选病人的临床资料进行统计分析,以病理组织学检查结果为标准评估单一HPV-DNA和TCT检测以及联合检测的诊断价值,结果显示联合检测的灵敏度比单一检测更高,所有139例病人除1例CIN I病人外均有一指标出现阳性结果,而单一TCT检测的漏诊率为28.06(39/139),其特异性为 $(83 + 17) / 120 = 83.3\%$;单一

表 1 HPV-DNA 和 TCT 检测结果与组织病理学诊断的比较/例(%)

病理组织学检测	例数	TCT(+)	TCT(+)	TCT(-)	TCT(-)
		HPV(+)	HPV(-)	HPV(+)	HPV(-)
正常及良性炎性反应	329	13(3.95)	7(2.13)	301(91.49)	8(2.43)
CIN I	53	27(50.94)	4(7.55)	21(39.62)	1(1.89)
CIN II	56	32(57.14)	10(17.86)	14(25.00)	0(0.00)
CIN III	25	19(76.00)	3(12.00)	3(12.00)	0(0.00)
鳞状细胞癌	5	5(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
合计	468	96(20.51)	24(5.13)	339(72.44)	9(1.92)

HPV-DNA 检测的漏诊率为 12.95% (18/139),其特异性为 (83 + 38)/435 = 27.8%。单一 TCT 的漏诊率虽大于单一 HPV-DNA 检测的漏诊率,但其特异性却远远高于 HPV-DNA 检测的特异性。单一 HPV-DNA 检测的检出率虽显著高于单一 TCT 检测率($\chi^2 = 7.922, P = 0.005$);但是单一 TCT 检测与单一 HPV-DNA 检测的检出率均明显低于联合检测($\chi^2 = 71.283, P = 0.000; \chi^2 = 40.394, P = 0.004$)。见表 2。

表 2 比较单一和联合的 HPV-DNA 与 TCT 检测的
检出率/例(%)

组别	例数	检出病例数	未检出病例数
TCT + HPV	139	138(99.28)	1(0.01)
TCT	139	100(71.94)	39(28.06)
HPV	139	121(87.05)	18(12.95)

3 讨论

临床上宫颈病变俗称做宫颈糜烂,其临床表现多为白带增多、白带为黏稠或脓性可伴有接触性出血、痛经或盆腔部下坠痛、下腹腰骶酸胀坠痛等^[5]。宫颈病变又包括宫颈人乳头瘤病毒(HPV)感染和宫颈上皮内瘤变(CIN)以及宫颈癌(CC),其中宫颈癌前病变和宫颈癌的处理,目前主要采取以化学治疗辅助手术治疗和放疗的治疗方案。为了及时对病人作出明确诊断以免错过最佳治疗时机,提高临床上宫颈病变病人的早期检出率和降低漏诊率就显得非常重要^[6]。目前临床上对于宫颈病变病人的检查方法主要有阴道镜下活检和 HPV 检查以及 TCT 检查等。我院为了探讨 TCT 及 HPV 检测对宫颈病变的诊断价值,选取了 923 例初次接受宫颈癌筛查的病人展开了相关研究。

宫颈癌是目前临床上最为常见的妇科恶性肿瘤之一,其中有 90% 以上病人均表现有高危型 HPV

感染,此外多性伴侣及性生活不当等也是临床导致宫颈癌出现的主要原因^[7]。宫颈癌早期主要表现为阴道接触性出血以及出现阴道排液症状,晚期多有尿毒症、尿频、尿急、便秘和下肢肿痛、贫血、肾孟积水等症状发生^[8-9]。但是随着近年来宫颈癌和癌前病变得以及时地发现和治理,其临床发病率与死亡率也已逐年下降^[10]。液基薄层细胞检测图像清晰、取样方便、易于定期复查,是目前临床上较为先进的一种宫颈防癌细胞检查,其不仅对于宫颈癌细胞的检出率为 100%,还能够发现其他部分癌前病变^[11]。在本次研究中,TCT 检测中出现阳性结果病人有 120 例,占 13.0%,而 HPV-DNA 检查中出现 1 种或多种 HPV 感染的病人有 435 例,其 HPV 阳性率为 47.1%。在组织病理学诊断中有 139 例病人出现 CIN I 级及以上病变,其中 TCT 和 HPV-DNA 检测对鳞状细胞癌的阳性检出率均为 100%,且 HPV-DNA 检测和 TCT 联合检测对 CIN III 及以上的病人检出率最高。以病理组织学检查结果为标准评估单一 HPV-DNA 和 TCT 检测以及联合检测的诊断价值,结果显示联合检测的灵敏度比单一检测更高,所有 139 例病人除一例 CIN I 病人外均有一指标出现阳性结果,而单一 TCT 检测的漏诊率为 28.06%,其特异性为 83.3%;单一 HPV-DNA 检测的漏诊率为 12.95%,其特异性为 27.8%。单一 TCT 检测与单一 HPV-DNA 检测的检出率均明显低于联合检测;单一 HPV-DNA 检测的检出率则显著高于单一 TCT 检测。由此提示了宫颈上皮内病变诊断需要遵从“三阶梯式”诊断程序,虽然阴道镜下活检敏感性高,但是阴道镜下活检具有取样麻烦、有创、图像易不清晰的缺点,故采用 HPV + TCT 联合的方式对病人进行粗筛后再进一步行阴道镜下活检。通过本次研究后也证实了液基薄层细胞检测和高危人乳头瘤病毒检查以及阴道镜下活检一样,是临床上针对妇女宫颈癌早期筛查诊断的一项

先进技术^[12]。由于 HPV 的感染普遍存在,所以在正常人群中的 HPV 阳性率也较高,因此对于临床检测出 HPV 阳性的病人应建议辅以 TCT 检测和阴道镜下活检,以随时关注是否有宫颈病变的出现^[13],是以 HPV 检测可以作为一种预后评估的初步筛查手段在临床上加以推广使用。而在病人罹患宫颈癌的可能系数较大的时候,应对病人及时进行阴道镜下活检以确诊并进行及时治疗。

通过本次研究,证实了 TCT 和 HPV-DNA 检查以及阴道镜下活检对于临床宫颈癌病人的早期诊断都能够起到较好的作用^[14]。其中阴道镜下活检的准确性高于 TCT 检查以及 HPV-DNA 检查,HPV-DNA 的临床检出率又高于 TCT 检查,TCT 检查和 HPV-DNA 检查两者联合进行检测的检出率又显著优于单一检测,对于宫颈癌病人的早期诊断能够起到非常重要的作用^[15]。

综上所述,TCT 及 HPV 检测对宫颈病变的早期诊断均具有较高的临床价值,两者联合检测能够有效降低临床漏诊率以及更好地提高宫颈癌前病变的检出率。

参考文献

[1] 余苑婷. HPV、TCT 检查联合阴道镜下活检筛查宫颈病变[J]. 世界中西医结合杂志,2013,8(7):702-704,707.

[2] 赵文霞,茅彩英,朱向宇,等. HPV 与 TCT 联合作为宫颈癌初筛的临床意义[J]. 中国妇幼保健,2014,29(2):187-189.

[3] LANGER S,MEHTA M,SARAF A,et al. Concomitant Presence of Two Distinct Clones of Chronic Lymphocytic Leukemia and Plasma Cell Myeloma in a Patient[J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2016,32(Suppl 1):173-177.

[4] 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):826-828,831.

[5] KRISHNAMURTHY A,DEEN S,MAJHI U. Nodular Fasciitis of

the Orofacial Region:An Uncommon Differential[J]. J Maxillofac Oral Surg,2016,15(Suppl 2):328-331.

[6] 臧元怡. 高危 HPV 检测联合 TCT 在宫颈癌筛查中的应用[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(11):1184-1186.

[7] VASUDEVAN V,KUMAR YR,CHAVVA P,et al. Intraoral plasmablastic non-hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus[J]. Indian J Dent Res,2016,27(3):334-338.

[8] 王翠兰. 探讨 TCT、HPV-DNA 分型联合阴道镜在宫颈癌筛选中的应用价值[J]. 中国妇幼保健,2015,30(20):3509-3511.

[9] 张金瑾. 宫颈锥形切除对阴道镜下多点活检诊断宫颈上皮内瘤样病变及早期宫颈癌的再评价[J]. 安徽医药,2014,18(5):895-897.

[10] JEYARAJ P,VENKATESAN M,NIJHAWAN VS. Solitary Extramedullary Plasmacytoma of the Maxillary Sinus, Progressing to Smoldering Multiple Myeloma with Multifocal Skeletal Involvement,which Resolved Completely Following Chemotherapy Alone [J]. Journal of Maxillofacial and Oral Surgery,2015,15(S2):229-239.

[11] DUGGAL R,RANA A,VAID A,et al. Bilateral Tonsillar Enlargement as a First Manifestation of Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma with an Unusual Interfollicular Pattern of Infiltration[J]. Indian J Hematol Blood Transfus,2016,32(Suppl 1):152-155.

[12] 姚有娣,程易凡,王丹凤,等. 宫颈液基薄层细胞学检测与人乳头瘤病毒检测对宫颈癌诊断的效用评价[J]. 中国性科学,2016,25(2):44-47.

[13] PAN DH,ZHU ML,LIN XM,et al. Evaluation and clinical significance of cyclin-dependent kinase5 expression in cervical lesions;a clinical research study in Guangxi,China[J]. European Journal of Medical Research,2016,21(1):188.

[14] 刘永珠,胡庆兰,唐霓,等. 人乳头瘤病毒基因分型检测在宫颈病变中的应用价值[J]. 现代医院,2012,12(2):3-6.

[15] SHESHADRI P,KALAPPA TM,PRAMOD KRISHNA B,et al. Dermoid Cyst of Submental Region Mimicking Pilomatricoma[J]. J Maxillofac Oral Surg,2016,15(Suppl 2):339-342.

(收稿日期:2016-08-04,修回日期:2016-11-23)

《安徽医药》要求来稿中应规范统计结果的解释和表达

当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应描述为对比组之间具有显著性(或非常显著性)差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 $t = 2.26, \chi^2 = 4.48, F = 8.89$ 等),应尽可能给出具体 P 值(如 $P = 0.032$);当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出 95% 可信区间。