

• 临床研究 •

DNA 倍体分析联合薄层液基细胞学检测在早期
宫颈癌前病变筛查中的价值研究*汪 俊¹, 王 芳^{1△}, 田 琪²

(武汉科技大学附属汉阳医院: 1. 妇科; 2. 检验科, 武汉 430050)

摘 要:目的 分析 DNA 倍体分析联合薄层液基细胞学监测早期宫颈癌前病变筛查的临床价值。方法 选择 2015 年该院门诊收治的 84 例需要行宫颈活检患者, 所有患者均同时行 DNA 倍体检测及液基细胞学检测, 将宫颈活检结果作为金标准, 宫颈活检结果为宫颈上皮内瘤变(CIN) I、II、III 定义为宫颈癌前病变阳性, 其余设定为癌前病变阴性; 薄层液基细胞学检测结果采用 TBS 分级系统判定意义不明的不典型鳞状上皮细胞或腺细胞(ASCUS 或 AGUS) 为癌前病变阳性, 其余设定为阴性; DNA 倍体分析结果: DNA 指数 ≥ 2.5 判定为宫颈癌前病变, 其余判定为阴性; 计算 DNA 倍体分析、薄层液基细胞学检测及 DNA 倍体分析联合薄层液基细胞学筛查方案的灵敏度、特异度。结果 84 例患者宫颈活检 CIN I 级 10 例、CIN II 级 14 例、CIN III 级 8 例, 宫颈癌前病变阳性共计 32 例, 阴性 52 例; 薄层液基细胞学分析结果宫颈癌前病变阳性 22 例, 阴性 62 例, DNA 倍体分析结果癌前病变阳性者 31 例, 阴性 53 例; DNA 倍体分析联合薄层液基细胞学宫颈癌前病变阳性 30 例, 阴性 54 例。DNA 倍体分析、薄层液基细胞学检测及 DNA 倍体分析联合薄层液基细胞学与宫颈活检诊断的 Kappa 一致性系数分别为 0.821、0.691、0.873。结论 DNA 倍体分析联合薄层液基细胞学检测对宫颈癌前病变患者筛查灵敏度较高, 作为宫颈癌前病变的筛查方法具有较高的临床价值。

关键词: DNA 倍体分析; 薄层液基细胞学检测; 宫颈癌前病变; 临床价值

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.18.034

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)18-2596-03

宫颈癌的发病呈现年轻化趋势, 这可能与目前我国年轻女性身体发育速度加快, 但心理成熟及整个社会家庭对性相关教育却滞后, 导致年轻女性性行为时间提前, 各种伤及生殖系统手术的概率增多有密切关系^[1]。宫颈癌癌前病变宫颈细胞形态学已发生了一定变化, 可通过薄层液基细胞学检测进行筛查。宫颈细胞发生变异, 导致细胞生长繁殖过程中, DNA 发生改变, 可能由正常的 DNA 二倍体发生变异的多倍体, 可作为宫颈相关疾病的筛查^[2]。宫颈癌前病变筛查对患者尤其是年轻患者具有重要的临床意义。临床研究显示, 宫颈癌前病变患者确诊后, 及早采取治疗措施, 患者可获得较好的临床预后^[3-4]。因此, 采用简便、准确的宫颈癌前病变筛查方案对大量门诊患者进行筛查, 对阳性患者采取进一步的诊断措施, 可以有效预防对宫颈癌前病变患者的漏诊、误诊, 同时减轻病理活检或手术病理诊断的工作量。本资料采用 DNA 倍体分析联合薄层液基细胞学检查方案对门诊患者进行宫颈癌前病变筛查, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1—12 月本院门诊收治的 84 例需要行宫颈活检的患者作为研究对象, 所有患者均为女性, 年龄 26~65 岁, 平均(51.63±8.12)岁。其中 72 例患者为妇科疾病患者, 需要行宫颈活检术检查, 12 例为定期妇科健康体检者。

1.2 纳入排除标准^[5] 纳入标准: (1) 所有患者均符合宫颈活检条件并同意实施宫颈活检术; (2) 无宫颈癌晚期临床症状, 如尿频、尿急、肛门坠胀、大便秘结、里急后重、下肢肿痛等; (3) 受检者了解参加此次研究的利弊, 并愿意配合各项检测工作, 签署知情同意书。排除标准: (1) 排除不符合宫颈活检条件者; (2) 有晚期宫颈癌临床症状者; (3) 有其他恶性肿瘤者; (4) 未签

署知情同意书者。

1.3 不同筛查方案判断标准^[4] 宫颈活检结果为宫颈上皮内瘤变(CIN) I、II、III 定义为宫颈癌前病变阳性, 其余设定为癌前病变阴性; 薄层液基细胞学检测结果采用薄层液基细胞学分级系统判定意义不明的不典型鳞状上皮细胞或腺细胞(ASCUS 或 AGUS) 为癌前病变阳性, 其余设定为阴性; DNA 倍体分析结果: DNA 指数 ≥ 2.5 判定为宫颈癌前病变, 其余判定为阴性。

1.4 方法及观察指标 所有患者均同时行 DNA 倍体检测及液基细胞学检测, 将宫颈活检结果作为金标准。采用一致性检验计算 DNA 倍体分析、薄层液基细胞学检测及 DNA 倍体分析联合薄层液基细胞学与宫颈活检间的 Kappa 系数。计算 DNA 倍体分析、薄层液基细胞学检测及 DNA 倍体分析联合薄层液基细胞学筛查方案的灵敏度、特异度。灵敏度 = 病理活检诊断阳性 / (病理活检诊断阳性 + 病理活检诊断阳性但筛查方案诊断为阴性), 特异度 = 病理活检和筛查方案均为阴性 / (病理活检阴性, 筛查方案诊断为阳性 + 病理活检诊断和筛查方案诊断均为阴性)。

1.5 质量控制 所有受检者均由同组护士取宫颈脱落细胞样本行薄层液基细胞学检查和 DNA 倍体分析, 病理活检取样均由同一组经验丰富护士进行。所有患者均取 3 份样本, 2 份由 2 位检验员做平行样, 另 1 份做留样, 被出现争议时复核。

1.6 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计学软件对文中所得数据进行分析。两种诊断方法的一致性采用一致性检验, Kappa > 0.75 表示两种诊断方法一致性较高; 筛查方案的灵敏度和特异度比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同筛查方案筛查结果 84 例患者宫颈活检结果: CIN

* 基金项目: 湖北省卫生和计划生育委员会项目(WJ2015MB278)。

△ 通信作者, E-mail: 65683661@qq.com。

I 级 10 例、CIN II 级 14 例、CIN III 级 8 例,宫颈癌前病变共计 32 例,阴性 52 例;薄层液基细胞学分析结果宫颈癌前病变阳性 22 例,阴性 62 例;DNA 倍体分析结果癌前病变阳性者 31 例,阴性 53 例;DNA 倍体分析联合薄层液基细胞学宫颈癌前病变阳性 30 例,阴性 54 例。

2.2 手术病理结果和 BL-RADS 分类法的一致性比较 DNA 倍体分析、薄层液基细胞学检测及 DNA 倍体分析联合薄层液基细胞学与宫颈活检诊断的 Kappa 一致性系数分别为 0.821、0.691、0.873, DNA 倍体分析和 DNA 倍体分析联合薄层液基细胞学筛查方案与手术病理诊断具有高度的一致性。

2.3 3 种筛查方案的灵敏度和特异度 DNA 倍体分析联合薄层液基细胞学筛查方案的灵敏度高余其余两种筛查方案, DNA 倍体分析、薄层液基细胞学检测及 DNA 倍体分析联合薄层液基细胞学与宫颈活检诊断的 Kappa 一致性系数分别为 0.821、0.691、0.873, 特异度和薄层液基细胞学相近,比 DNA 倍体分析筛查方案高。见表 1。

表 1 3 种筛查方案的灵敏度和特异度筛查方案的灵敏度和特异度

筛查方案	宫颈活检结果(<i>n</i>)		合计 (<i>n</i>)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	Kappa 值
	阳性	阴性				
DNA 倍体分析						
阳性	20	11	31	62.50	78.85	0.821
阴性	12	41	53			
薄层液基细胞学						
阳性	15	7	22	46.88	86.54	0.691
阴性	17	45	62			
DNA 倍体分析+薄层液基细胞学						
阳性	22	8	30	68.75	84.62	0.873
阴性	10	44	54			

3 讨 论

从宫颈癌前病变发展为宫颈癌大约需要 10 年时间。而宫颈癌癌前病变如能得到及时治疗,终止其向宫颈癌发展,并不会对患者的健康及生活造成不良影响。从这个意义上讲,宫颈癌并不可怕,它是一种可预防、可治愈的疾病。因此,宫颈癌防治的关键在于准确筛查出癌前病变^[6-7]。因为宫颈癌的发病率是所有妇科恶性肿瘤中最高的一种,对其进行早期筛查的数量庞大,是一项非常艰巨的预防工作。鉴于我国目前医疗资源因地区发展及分布不平衡,寻找简便、快速、准确的宫颈癌癌前病变筛查方法对提高癌前病变的检出率,充分合理利用有限的医疗资源,最大限度地提高民众的健康水平,降低患者及其他无谓的有创检查率,具有重要意义^[8]。

细胞形态学是诊断宫颈癌前病变重要的方法,从最初的巴氏镜检发展到现在薄层液基细胞学检查,其对宫颈癌及癌前病变的检出率逐渐提高。但细胞形态学检查过程中受到人为操作误差的影响较大。从标本的取材与制作到显微镜下观察细胞形态并准确描述判断,不同的操作人员之间,因为技术掌握、操作熟练程度、操作习惯等多方面的影响,结果存在一定的误差。传统细胞学检查如取材代表性、涂片厚薄不均、涂片质量差或片中无能诊断的细胞,过多组织液、血液或炎症细胞以及上皮细胞过度重叠使不正常细胞被遮盖等原因,加上细胞学

诊断医师的水平不一、镜下观察觉角度及方法等,这些都可能 导致误诊、漏诊^[9-10]。虽然液基薄层细胞检测技术采用液体稀释后制片,观察采用全自动细胞图像分析系统,消除了很多人为误差,提高了监测的客观性。但因为取样代表性问题,检测结果的准确性仍然存在一定的缺陷^[11]。DNA 倍体分析检测技术通过分析细胞 DNA 的染色体数目和总量的变化,判断宫颈细胞是否因为病变而导致改变。该方法从宫颈细胞的变化着手,反应灵敏,最大限度消除了取样误差带来的检测结果误差。但由于 DNA 分析能够发现的只是染色体数目和总量的变化,而非染色体结构的异常,因此 DNA 含量的正常不能排除染色体结构异常的存在。说明 DNA 倍体分析技术对细胞结构发生改变的宫颈癌前病变是无法检出的,仍然需要结合细胞形态学加以分析,降低漏检率^[12]。

本组资料采用 DNA 倍体分析联合薄层液基细胞学检测对妇科门诊患者进行宫颈癌前病变筛查,研究结果显示, DNA 倍体分析和 DNA 倍体分析联合薄层液基细胞学筛查方案与手术病理诊断具有高度的一致性;DNA 倍体分析联合薄层液基细胞学筛查方案的灵敏度高余其余两种筛查方案,特异度和薄层液基细胞学相近,比 DNA 倍体分析筛查方案高。

综上所述, DNA 倍体分析联合薄层液基细胞学检测对宫颈癌癌前病变患者筛查灵敏度较高,作为宫颈癌癌前病变的筛查方法具有较高的临床价值。

参考文献

[1] 王秋红,杜桂清,邓桂霞,等. HPV 分型联合 TCT 检测及宫颈活检对宫颈癌癌前病变早期筛查的临床应用分析[J]. 北京医学,2016,38(1):72-73.

[2] Duarte CE,Carvalho CR,Silvafilho AL. Adaptation of image cytometry methodology for DNA ploidy analysis of cervical epithelium samples; a pilot study[J]. Taiwan J Obstet Gynecol,2014,53(2):227-231.

[3] Sperandio M,Brown AL,Lock C,et al. Predictive value of dysplasia grading and DNA ploidy in malignant transformation of oral potentially malignant disorders[J]. Cancer Prev Res,2013,6(8):822-831.

[4] Niu Y,Wang S,Liu T,et al. Expression of centrosomal tubulins associated with DNA ploidy in breast premalignant lesions and carcinoma[J]. Pathol Res Pract,2013,209(4):221-227.

[5] 江丹,张娇珍,林秀慧,等. 人乳头状瘤病毒检测在宫颈癌和宫颈癌前病变筛查中的应用[J]. 中国肿瘤临床与康复,2016,13(8):970-972.

[6] Hasim A, Ali M, Mamtimin B, et al. Metabonomic signature analysis of cervical carcinoma and precancerous lesions in women by (1)H NMR spectroscopy[J]. Exp Ther Med,2012,3(6):945-951.

[7] Liang H,Fu M,Zhou J,et al. Evaluation of 3D-CPA,HR-HPV,and TCT joint detection on cervical disease screening[J]. Oncol Lett,2016,12(2):887-892.

[8] Chen X,Wallin K,Duan M,et al. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus (HPV) among women in urban Tianjin, China[J]. J Med Virol,2015,87(11):1966-1972.

[9] Yang L, He Z, Huang Y, et al. Prevalence of human papil-

lomavirus and the correlation of HPV infection with cervical disease in Weihai, China[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2015, 36(1): 73-77.

[10] Gao K, Eurasian M, Zhang JQ, et al. Can genomic amplification of human telomerase gene and C-MYC in Liquid-Based cytological specimens be used as a method for opportunistic cervical cancer screening? [J]. Gynecol Obstet Invest, 2015, 80(3): 153-163.

[11] 刘洁. 高危型 HPV 分型检测联合 TCT 技术在子宫颈癌及其癌前病变筛查中的临床价值[J]. 国际医药卫生导报, 2016, 22(8): 1064-1067.

[12] 高小明, 蒲云云, 李志勤, 等. 宫颈癌前病变及宫颈癌筛查中应用 HPV 分型检测的临床意义研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(90): 87-88.

(收稿日期: 2017-03-05 修回日期: 2017-05-09)

• 临床研究 •

湖北省某中医院儿童呼吸道分离流感嗜血杆菌及其耐药性*

杨 柳, 倪 维

(湖北省中医院/湖北省中医药研究院检验科, 武汉 430074)

摘 要:目的 了解湖北省中医院与西医院间患儿呼吸道分离流感嗜血杆菌检出及其耐药的区别, 探讨中医院预防和控制流感嗜血杆菌感染中存在的问题, 并提出有效的措施以供参考。方法 对 2013 年 1 月至 2015 年 12 月湖北省中医院住院患儿呼吸道标本进行分离培养、细菌鉴定和药敏分析, 并收集患儿个人资料。结果 湖北省中医院患儿流感嗜血杆菌检出率显著低于国内西医院; 流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药率较高, 对喹诺酮类和头孢类抗菌药物敏感率较高; β -内酰胺酶检出率明显低于国内西医院。结论 与西医院相比, 湖北省中医院患儿流感嗜血杆菌检出率较低, 抗菌药物耐药率控制较好, 后期应着重发挥祖国医学治疗手段在预防和控制医院感染中的作用。

关键词:流感嗜血杆菌; 儿童; 抗菌药物; 耐药

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2017. 18. 035 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2017)18-2598-02

流感嗜血杆菌(HI)是人类上呼吸道的正常菌群之一, 所致感染主要累及上呼吸道及支气管等系统, 并可发生侵袭性感染, 如脑膜炎^[1]、败血症^[2]、结合膜炎^[3]等, 该菌感染主要发生于婴幼儿及儿童^[4]。为此, 本研究拟对 2013—2015 年间儿科病房分离的 HI 的分布及其耐药性情况进行分析, 旨在为中医院预防和控制医院感染提供参考。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 2013 年 1 月至 2015 年 12 月本院儿科住院患者送检的呼吸道标本进行分离培养, 剔除同一患者相同部位分离的重复菌株。

1.2 仪器与试剂 血琼脂平板及巧克力琼脂平板, 购自武汉致远公司; 亚胺培南、利福平、四环素、复方磺胺甲噁唑、头孢他啶、头孢吡肟、头孢呋辛、头孢噻肟、头孢曲松、左氧氟沙星、氧氟沙星、氨曲南、氨苄西林、氨苄西林舒巴坦、氯霉素、环丙沙星、磺胺甲噁唑、美罗培南、阿奇霉素、阿莫西林/克拉维酸、V 因子、X 因子、V+X 因子纸片和头孢硝噻吩纸片购自英国 OXODI 公司。

1.3 细菌鉴定及药敏分析 按照《全国临床检验操作规程》(第 3 版)在巧克力琼脂平板上挑取无色、湿润、透明的菌落做卫星试验。卫星试验、V+X 因子需求试验均为阳性, 则判定为 HI。采用纸片扩散法, 以血琼脂平板为培养基, 按美国临床实验室标准化研究所(CLSI)2012 年版标准判读药敏结果。

1.4 β -内酰胺酶检测 将头孢硝噻吩纸片湿润后, 轻轻蘸取菌落, 静置 10 min 后观察结果。若纸片由黄色逐渐变为红色, 则判定 β -内酰胺酶为阳性; 若不变色则为阴性。

1.5 质控菌株 HI ATCC49247, 金黄色葡萄球菌 ATCC25923 均购置国家卫生和计划生育委员会临床检验中

心。

1.6 统计学处理 应用 WHONET5. 6 软件进行数据统计分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0. 05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 HI 总体检出率 1 896 名患儿呼吸道标本中分离鉴定出 HI 共 173 株, 检出率为 9. 12%。

2.2 不同年龄段 HI 检出率 1 508 名 3 岁以下患儿呼吸道标本中分离鉴定出 HI 共 148 株, 检出率为 9. 81%; 388 名 3 岁以上患儿呼吸道标本中分离鉴定出 HI 共 25 株, 检出率为 6. 44%。

2.3 HI 对抗菌药物的耐药性 173 株 HI 对喹诺酮类、头孢类等大部分抗菌药物敏感率达到 90% 以上, 但对四环素、复方磺胺甲噁唑、氨苄西林的耐药率分别为 72. 8%、50. 3%、45. 7%。见表 1。

表 1 HI 对抗菌药物的耐药率(%)			
抗菌药物	耐药	中介	敏感
亚胺培南	0.0	0.0	100.0
利福平	0.0	0.0	100.0
四环素	72.8	17.9	9.2
复方磺胺甲噁唑	50.3	0.0	49.7
头孢他啶	0.0	0.0	100.0
头孢吡肟	0.0	0.0	100.0
头孢呋辛	24.9	6.4	68.8
头孢噻肟	0.0	11.0	90.8

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81573815)。