

• 论 著 •

叶酸受体介导的宫颈特殊染色法联合 TCT 检查和 HPV 检测法对宫颈病变的诊断价值

苏丽莉¹, 陈 默²

(中山大学附属第五医院: 1. 健康管理中心; 2. 耳鼻咽喉头颈外科, 广东珠海 519000)

摘 要:目的 研究叶酸受体介导的宫颈特殊染色法(FRD)、液基薄层细胞学(TCT)检查和人乳头瘤病毒(HPV)检测法在宫颈病变人群鉴别中的意义。方法 以该院 2016 年 3 月至 2019 年 10 月收治的 120 例宫颈癌患者作为观察组,另选取同期该院 120 例体检健康者作为对照组。分别对两组研究对象开展 FRD、TCT 检查和 HPV 检测法,分析两组研究对象 FRD、TCT 检查和 HPV 检测法阳性结果差异,分析 FRD、TCT 检查和 HPV 检测法联合检测的诊断效能。结果 观察组 FRD、TCT 检查和 HPV 检测法阳性明显高于对照组,联合检测的诊断灵敏度明显优于单项检测。结论 FRD、TCT 检查和 HPV 检测法在宫颈病变的诊断中灵敏度较高,诊断时间明显缩短,值得临床应用。

关键词:宫颈癌; 叶酸受体介导的宫颈特殊染色法; 液基薄层细胞学检查; 人乳头瘤病毒

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.15.014

中图法分类号:R711.3

文章编号:1673-4130(2020)15-1853-04

文献标识码:A

The diagnostic value of folate receptor mediated cervical special staining combined with TCT and HPV detection in cervical lesions

SU Lili¹, CHEN Mo²

(1. Health Management Center; 2. Department of ENT & HN Surgery, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai, Guangdong 519000, China)

Abstract: Objective To study the significance of folate receptor mediated cervical special staining (FRD), liquid based thin layer cytology (TCT) and human papillomavirus (HPV) in the identification of cervical lesions. **Methods** A total of 120 patients with cervical cancer admitted to the hospital from March 2016 to October 2019 were selected as the observation group, and another 120 healthy persons undergoing physical examination in the hospital at the same time were selected as the control group. The FRD, TCT and HPV detections in the two groups were examined respectively, and the differences of the positive rates of FRD, TCT and HPV in the two groups were analyzed. The diagnostic efficacy of combined detection of FRD, TCT and HPV was analyzed. **Results** The positive rates of FRD, TCT and HPV in the observation group were significantly higher than those in the control group. The sensitivity of the combined detection was significantly better than that of the single detection. **Conclusion** The sensitivity of FRD, TCT and HPV methods was relatively high, and the diagnosis time of patients is significantly shortened. It is suggested that they can be popularized clinically.

Key words: cervical cancer; folate receptor mediated cervical special staining; liquid based thin layer cytology; human papillomavirus

宫颈癌是临床妇科的一种常见肿瘤,发生于女性生殖系统,其发病率与病死率均较高^[1]。据有关统计,在发展中国家宫颈癌女性恶性肿瘤的发病率仅次于乳腺癌,病死率仅次于乳腺癌与肺癌^[2],我国每年新发病例约 10 万,占世界新发病例的 1/5^[3]。宫颈癌

早期筛查可早期发现病例,积极治疗对于提高宫颈癌患者的生活质量及生存时间均有重要意义。在对宫颈癌病变的诊断过程中,人乳头瘤病毒(HPV)检测是临床早期鉴别宫颈病变的重要方法之一,液基薄层细胞学(TCT)检查可为患者的诊断提供细胞形态学依

作者简介:苏丽莉,女,主治医师,主要从事人体解剖与组织胚胎学方面的研究。

本文引用格式:苏丽莉,陈默. 叶酸受体介导的宫颈特殊染色法联合 TCT 检查和 HPV 检测法对宫颈病变的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(15): 1853-1856.

据。叶酸受体介导的宫颈特殊染色法(FRD)由于其相对较快速及方便^[4],已成为临床诊断及筛查宫颈癌病变的重要手段。本研究通过对 FRD、TCT 检查和 HPV 检测法在宫颈病变人群鉴别中的意义进行分析,旨在为临床宫颈病变的诊断提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以本院 2016 年 3 月至 2019 年 10 月收治的 120 例宫颈癌患者作为观察组,另选取本院 120 例体检健康者作为对照组。依据宫颈癌病理学分级标准(宫颈癌 FIGO 分期标准^[5]),观察组 I 级患者 67 例,Ⅱ级 53 例;平均年龄(45.93±7.31)岁;体质量指数(BMI)为(23.18±1.39)kg/m²;近 1 年性生活情

况存在 71 例;宫内节育器放置 82 例。两组研究对象年龄、BMI、文化程度、1 年性生活、宫内节育器等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。纳入标准:(1)宫颈癌组患者均经病理诊断,符合宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)中关于宫颈癌的诊断标准^[6];(2)观察组患者均为首次确诊为宫颈癌;(3)对照组研究对象血细胞计数、肝肾功能、血脂等指标均正常。排除标准:(1)合并妊娠者;(2)入院前 3 个月内进行过免疫抑制剂相关治疗者;(3)合并其他部位恶性肿瘤或代谢性疾病(如糖尿病等)者;(4)入院前进行过放疗或化疗者。

表 1 两组研究对象一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄	BMI	文化程度(<i>n</i>)			1 年性生活(<i>n</i>)		宫内节育器(<i>n</i>)	
		($\bar{x}\pm s$,岁)	($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	小学	中学	大专	有	无	有	无
观察组	120	45.93±7.31	23.18±1.39	29	31	60	71	49	82	38
对照组	120	45.01±7.06	23.61±1.06	25	31	64	75	45	80	40
χ^2/t		0.992	1.695		0.431		0.282		0.082	
<i>P</i>		0.322	0.078		0.808		0.597		0.783	

1.2 检测方法 FRD:采用大棉签进行染色液体浸泡后,在宫颈表面进行涂抹,在宫颈口进行按压,按压时间设定为 5 s,采用对比卡进行颜色确认,随后采用较小的棉签浸泡染色液体后,及时插入患者宫颈管 3 cm 处,旋转 5 周后对颜色进行比对。判定标准:棉签颜色呈棕黄色或绿色,提示患者宫颈无病变;棉签颜色为淡蓝色、暗黑色及深蓝色,提示患者有上皮内瘤变。本研究以棉签颜色为淡蓝色、暗黑色及深蓝色为阳性结果^[7]。HPV 检测法:采用 PCR 联合膜杂交法,取保存有宫颈组织标本的细胞保存液,使用汇研科创 Expure-20 全自动核酸提取仪进行核酸提取,取 1 μL 抽提好的 DNA 样品用 7500Peal-Time PCR System 核酸扩增仪进行 PCR 扩增,再使用 Hybri-Max 医用核酸分子快速杂交仪对 PCR 扩增产物进行检测。TCT 检查:根据细胞学形态,将患者的病变分为非典型鳞状上皮细胞(ASCUS)、低度鳞状上皮细胞内组织病变、高度鳞状上皮细胞内组织病变及鳞状细胞癌。将患者检查结果为 ASCUS 以上的结果定为阳性诊断结果^[8]。

1.3 观察指标

1.3.1 两组 FRD、TCT 检查和 HPV 检测法阳性结果比较 分别对两组研究对象 FRD、TCT 检查和 HPV 检测法阳性情况进行检测。

1.3.2 FRD、TCT 检查和 HPV 检测法结果多因素分析 采用多因素分析对患者宫颈病变的危险因素

进行分析。

1.3.3 联合检测效能分析 分别对 FRD、TCT 检查和 HPV 检测法的单项检测及联合检测诊断效能进行分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间均数比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;联合检测和单项检测效能比较采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象 FRD、TCT 检查和 HPV 检测法阳性结果比较 观察组 FRD、TCT 检查和 HPV 检测法阳性结果均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组研究对象 FRD、TCT 检查和 HPV 检测法阳性结果比较(*n*)

组别	<i>n</i>	FRD(+)	TCT(+)	HPV(+)
观察组	120	117	112	111
对照组	120	5	9	12
χ^2		209.121	176.361	163.451
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 观察组 FRD、TCT 检查和 HPV 检测法结果多因素分析 经过多因素分析,FRD、TCT 检查和 HPV 检测法均为宫颈病变的独立危险因素,见表 3。

表 3 观察组患者多因素分析

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
FRD(+)	1.018	2.361	1.322	0.001	1.019	0.899~1.926
TCT(+)	1.062	3.269	1.333	0.002	1.632	1.331~2.320
HPV(+)	0.189	3.641	1.852	0.015	1.362	1.025~14.320

2.3 联合检测诊断效能分析 FRD、TCT 检查、HPV 检测法联合检测诊断宫颈病变的灵敏度明显优

于单项检测,见图 1、表 4。

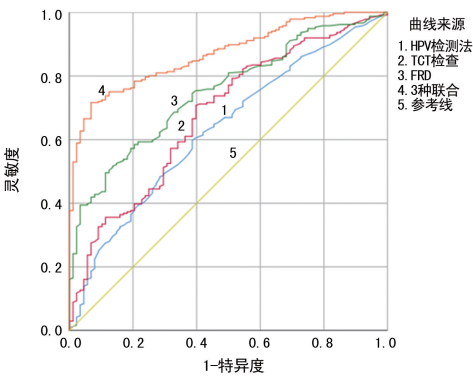


图 1 3 种方法联合检测的 ROC 曲线分析

表 4 3 种方法联合检测的诊断效能分析

方法	真阳例数(n)	假阳例数(n)	真阴例数(n)	假阴例数(n)	准确率(%)	灵敏度(%)	特异度(%)
FRD	50	26	22	142	30.00	69.44	13.41
TCT 检查	60	20	40	120	41.67	60.00	25.00
HPV 检测法	58	30	14	138	30.00	80.56	9.21
3 种联合	64	50	8	118	30.00	88.89	6.35

方法	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	标准误	AUC	95%CI	P
FRD	26.04	45.83	0.039	0.775	0.520~0.872	0.017
TCT 检查	33.33	66.67	0.036	0.603	0.600~0.746	<0.001
HPV 检测法	29.59	31.82	0.030	0.692	0.607~0.816	<0.001
3 种联合	35.16	13.79	0.020	0.821	0.639~0.918	<0.001

3 讨 论

宫颈癌是临床常见的生殖系统恶性肿瘤,目前对于其诊断多采取 3 个阶段的诊断措施,通常采取细胞形态学或者病毒学检测作为初筛,对高危人群再进行阴道镜检查,发现可疑病变,再对患者宫颈组织进行病理检查^[9]。大量临床实践发现,上述检查方法对患者的诊断流程存在诸多弊端,在检查过程中,由于细胞学形态检查结果的确认一般需要 7 个工作日,耗时较长,再对患者病理结果进行确认,又需要 7 个工作日,如果整体采用该种流程对患者进行筛查,患者需要等待的时间较长,不仅不利于患者依从性,同时容易造成病情贻误^[10]。在以上诊断过程中,由于第 1 项检查出现问题后,有些患者可能会因为流动性或依从性较差,第 2 项检查的完整情况明显下降,对于患者的早期干预不利。有研究报道,单独对患者进行 TCT 检查,对于宫颈癌的灵敏度仅为 50%~80%^[11],所以,容易造成漏诊或误诊。

本研究采用 FRD、TCT 检查和 HPV 检测法联合检测,其诊断效能明显提高,在对患者的诊断中,HPV 检测阳性对于宫颈病变已得到临床证实,可对患者宫颈病变进行初步筛查。在对宫颈病变的诊断过程中,

对患者采用 FRD 检测,阴道镜检查 30 s 内即可完成^[12],其诊断具有快速及方便性,可在短时间内告知患者诊断结果,对于提升患者的依从性有积极意义。在对患者进行常规 TCT 检查时,可通过细胞形态学变化对患者疾病进行诊断^[13]。本研究通过对患者进行 FRD、TCT 检查和 HPV 检测法联合检测,使宫颈病变的诊断灵敏度明显提升。通过 ROC 曲线分析,FRD、TCT 检查和 HPV 检测法 3 种联合检测的诊断效能明显提升,提示在对患者采用 FRD、TCT 检查和 HPV 检测法联合诊断中,可对宫颈病变患者的诊断明显提高。在 3 种方法联合诊断中,最快可在 7 d 内知晓结果,比传统的 3 个阶段诊断时间明显缩短 1 倍。在对患者诊断时间缩短的同时,明显降低了患者临床诊断次数,提升了患者的诊断依从性^[14]。在对患者开展早期诊断的同时,对于早期病变及时进行早期干预,对患者的预后积极意义。王栾玲^[15]通过对患者进行 FRD、TCT 检查和 HPV 检测法联合检测,其诊断灵敏度明显高于单独检测,与本研究相互印证。

4 结 论

综上所述,FRD、TCT 检查和 HPV 检测法在宫颈病变患者的诊断中,灵敏度较高,诊断时间明显缩

短,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 张玉,孙立新,赵宏伟,等.人乳头瘤病毒 16/18 E6 蛋白检测在子宫颈癌筛查中的应用[J].肿瘤研究与临床,2017,29(3):164-167.

[2] 王家建,董婕,邓再兴,等.HPV E6、E7 mRNA 联合 HPV 16 型和 HPV 18/45 型分型检测作为子宫颈癌机会性筛查方法的探讨[J].中华妇产科杂志,2019,54(5):301-306.

[3] 吴敏,龚颖萍,程卫,等.宫颈癌机会性筛查 176 919 例临床分析[J].医学临床研究,2018,35(7):1345-1346.

[4] 段律芳,杜辉,肖爱民,等.Cobas 4800 HPV 检测的 Ct 值反映的型别特异性 HR-HPV 亚型病毒载量与子宫颈病变关系的研究[J].中华妇产科杂志,2019,54(7):458-463.

[5] 张晓磊,彭娟,郑建华.宫颈癌 FIGO 分期的修订及治疗[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2011,30(2):153-154.

[6] ROBERT A S,DEANA M B,DURADO B,等.标准·方案·指南——2014 年美国癌症学会最新宫颈癌筛查指南及筛查中存在的问题[J].中国全科医学,2014,17(27):3163-3164.

[7] 孙宇虹,朱正英.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[J].安徽医药,2017,21(1):109-112.

[8] 蒋元宝.高危型人乳头瘤病毒在女性感染者中的分布特征及其用于筛查宫颈癌的价值分析[J].实用癌症杂志,2018,33(1):159-162.

[9] 颜丽,杨君,周德平,等.24 530 例妇女宫颈癌机会性筛查方法探讨[J].第三军医大学学报,2019,41(13):1267-1274.

[10] LIU Y,ZHANG L,ZHAO G,et al. The clinical research of Thinprep Cytology Test (TCT) combined with HPV-DNA detection in screening cervical cancer[J]. Cell Mol Biol,2017,63(2):92-95.

[11] XIE Y,TAN X,SHAO H,et al. VIA/VILI is more suitable for cervical cancer prevention in Chinese poverty-stricken region; a health economic evaluation[J]. BMC Public Health,2017,17(1):118-122.

[12] KÖSE M F,KISELI M,KIMYON G,et al. Extraperitoneal lymph node dissection in locally advanced cervical cancer; the prognostic factors associated with survival[J]. J Turk Ger Gynecol Assoc,2017,18(2):77-84.

[13] JERONIMO J,CASTLE P E,TEMIN S,et al. Secondary prevention of cervical cancer: ASCO resource-stratified clinical practice guideline[J]. J Glob Oncol,2016,3(5):635-657.

[14] WANG J M,JU B H,PAN C J. MiR-214 inhibits cell migration,invasion and promotes the drug sensitivity in human cervical cancer by targeting FOXM1 [J]. Am J Transl Res,2017,9(8):3541-3557.

[15] 王栾玲. TCT 和 HPV-DNA 检测在宫颈癌前病变筛查中的临床应用[J].四川医学,2008,29(10):1386-1387.

(收稿日期:2019-12-05 修回日期:2020-02-27)

(上接第 1852 页)

Porcine sapelovirus Uses α 2,3-Linked sialic acid on GD1a ganglioside as a receptor[J]. J Virol,2016,90(8):4067-4077.

[12] 孙青,郭良君,傅明强,等.单唾液酸四己糖神经节苷脂辅助治疗急性颅脑损伤的疗效及安全性[J].药物流行病学杂志,2016,25(3):149-152.

[13] 吕超,秦龙,黄胜明.联合应用甘露醇、单唾液酸神经节苷脂对脑出血致脑水肿的临床疗效及对神经功能的影响[J].中国生化药物杂志,2017,37(1):172-175.

[14] 韩金芬.单唾液酸神经节苷脂注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效及安全性[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(16):130-131.

[15] HUANG Z,XU D,ZHANG F,et al. Pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase: useful predictors of response to chemotherapy and survival in patients with small cell lung cancer[J]. Clin Transl Oncol,2016,18(10):1019-1025.

[16] 张江波,束汉生.神经元特异性烯醇化酶在神经损伤中的研究进展[J].中华全科医学,2016,14(1):125-127.

[17] 张智静,罗涛.小胶质细胞极性调节与神经损伤修复研究

进展[J].神经损伤与功能重建,2019,14(1):26-28.

[18] 周赛君,鲍剑虹,王逸平.血清神经元特异性烯醇化酶和急性生理与慢性健康评定量表Ⅱ评估心肺复苏后脑损伤预后的临床研究[J].中华神经科杂志,2018,51(2):124-126.

[19] RODRIGUEZ-RODRIGUEZ A,JOSE EGEA-GUERRE-RO J,GORDILLO-ESCOBAR E,et al. S100B and neuron-specific enolase as mortality predictors in patients with severe traumatic brain injury[J]. Neurol Res,2016,38(2):130-137.

[20] 汪宏伟,沙鑫,张思森,等. PETCO₂ 对腹部提压 CPR 救治效果及血清 S100B 蛋白对脑功能预测价值的研究[J].中华危重病急救医学,2018,30(2):117-122.

[21] 王晓娟,张文虹,王爽. DKA 患者 C 肽水平与中枢神经损伤的关系分析[J].国际检验医学杂志,2017,38(19):2769-2770.

[22] 张向阳,刘世清,陈燕.大鼠坐骨神经损伤对脊髓原蛋白转化酶 Furin 及脑源性神经营养因子表达的影响[J].神经损伤与功能重建,2019,14(3):138-139.

(收稿日期:2019-11-17 修回日期:2020-04-10)