

• 论 著 •

TCT 联合 HPV-DNA 及端粒酶检测在宫颈癌前病变评估中的应用价值

王登海¹, 陈忠萍², 居 峰¹, 陆梅男³, 季兆芳⁴

(南通大学附属建湖医院: 1. 检验科; 2. 神经内科; 3. 病理科; 4. 妇产科, 江苏盐城 224700)

摘要:目的 研究液基薄层细胞学(TCT)联合高危型人乳头瘤病毒(HPV)-DNA 及端粒酶检测在宫颈癌前病变评估中的应用价值。方法 选取 2016 年 2—10 月该院女性患者 668 例同时进行 TCT、HPV-DNA 及端粒酶的检测,并对其中 1 项阳性者进行阴道镜下病理组织活检。结果 TCT、HPV-DNA 和端粒酶检测的阳性率均明显小于病理学检查阳性率,差异有统计学意义($P < 0.05$); 3 项指标联合检测的敏感度为 90.22%,特异度为 85.45%,阴性预测值为 83.04%。结论 TCT、HPV-DNA 及端粒酶检测均有一定局限性,但上述方法联合应用将大大提高检出率,有利于宫颈癌的早期诊断。

关键词:宫颈癌前病变; 液基薄层细胞学; 人乳头瘤病毒; 端粒酶

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.21.023 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)21-3193-02

Application value of union detection of TCT, HPV-DNA and telomerase detection in screening for precancerous lesions

WANG Denghai¹, CHEN Zhongping², JU Feng¹, LU Meinan³, JI Zhao Fang⁴

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Neurology; 3. Department of Pathology; 4. Department of Obstetrics and Gynecology, Jianhu Hospital Affiliated to Nantong University, Yancheng, Jiangsu 224700, China)

Abstract: Objective To investigate the application value of union detection of TCT, HPV-DNA and telomerase detection in screening for precancerous lesions. **Methods** Clinical data of 668 women patients in the Hospital from February to October in 2016. The patients of TCT positive, HPV-DNA positive and telomerase detection positive received pathological biopsy under colposcope. **Results** The positive rates of the 3 tests were all lower than the rates shown in the pathological examinations, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The sensitivity in the combined detection of TCT, HPV and telomerase was 90.22%, the specificity was 85.45%, the negative prediction value was 83.04%. **Conclusion** The TCT, HPV-DNA and telomerase detection 3 tests have their limitations. The combining of them can significantly enhance positive rate for earlier and more accurate detection.

Key words: precancerous lesions; TCT; HPV; telomerase detection

宫颈癌是发病率较高的女性恶性肿瘤^[1],其发生与人类乳头瘤病毒(HPV)持续感染密切相关。患者自发现 HPV 感染至宫颈癌需要一个较长过程,因此,诊断 HPV 感染是早期诊治宫颈癌的重要途径。目前,对于宫颈癌的诊断主要采用液基薄层细胞学(TCT)检测^[2],但其有一定误诊率,而采用多项指标联合检测对宫颈癌的诊断更具有临床价值。本研究采用 TCT、HPV-DNA 及端粒酶对宫颈癌前病变患者进行联合检测,以探讨 3 种方法联合检测在宫颈癌诊断中的应用价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 2—10 月本院门诊或住院行 TCT、HPV-DNA 和端粒酶检测的宫颈病变者 668 例;患者年龄 27~47 岁,平均(40.37±8.25)岁。

1.2 方法

1.2.1 TCT 检测 采用 TCT 试剂盒中的子宫颈刷采集子宫颈脱落细胞标本,将其置入装有细胞保存液的小瓶进行漂洗,然后利用全自动薄层细胞制片机将标本分散并过滤,减少血液等液体残留,最后进行 TCT 检测和诊断^[3]。

1.2.2 HPV-DNA 检测 采用无菌棉签蘸取无菌生理盐水,插入宫颈口,沿内壁旋转 5 圈,取出后将收集的标本细胞装入细胞保存液的小瓶中,采用实时荧光体外扩增聚合酶链反应(PCR)进行 HPV-DNA 检测^[4],实时荧光体外扩增 PCR 试剂盒购于潮州凯普生物化学有限公司。

1.2.3 端粒酶检测 利用原位杂交检测试剂盒测定端粒酶的

表达。常规标本制备后采用 3% 过氧化氢(H_2O_2)将内源性过氧化物酶阻断,然后滴加一抗,4℃ 过夜,第 2 天滴加适量聚合物增强剂,室温孵育 20 min,滴加二抗,再孵育 30 min,后采用二氨基联苯胺(DAB)显色、苏木精复染、最后封片。阴性对照采用磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗,阳性对照采用已知阳性切片作为标本。高倍镜下($\times 400$)随机选取每张切片的 5 个视野,各进行 200 个细胞计数,计算其阳性率。其中出现棕黄色颗粒即为阳性细胞,阳性细胞数大于或等于 5% 为阳性,小于 5% 为阴性。

1.2.4 病理活检 将 3 项检测中出现 1 项及以上异常结果的患者进行病理学活检,并以病理学结果为标准。将阴道窥器放入阴道,将宫颈表面分泌物擦净,用 3% 冰醋酸棉球将宫颈浸湿,观察柱状上皮、鳞状上皮及转化区的形态、颜色变化。找到异常阴道镜图像后,采用卢戈碘液涂抹宫颈,然后多点活检点状血管、白色上皮等组织。结果分别为炎症反应、宫颈上皮内瘤变(CIN),根据 CIN 病变程度可分为 I、II、III 级及浸润癌 4 类。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性检验采用 Spearman 等级相关性分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 项单独检测的结果 病理学检测结果显示,阳性 81 例

(12.13%)；其中包括慢性宫颈炎性反应 30 例(4.49%)，CIN I 29 例(4.34%)，CIN II 13 例(1.94%)，CIN III 8 例(1.20%)，浸润癌 1 例(0.15%)。TCT 检测显示阳性 26 例(3.89%)；HPV-DNA 检测显示阳性 30 例(4.49%)；端粒酶检测显示阳性 35 例(5.24%)。

TCT、HPV-DNA 和端粒酶检测的阳性率均明显小于病理学检测阳性率，差异有统计学意义($P<0.05$)。上述 3 项检测中，均为阳性者 11 例(1.65%)，任意 2 项阳性者 22 例(3.29%)，任意 1 项阳性者 48 例(7.19%)。见表 1。

表 1 3 项单独检测的结果(n)

病理活检结果	TCT		HPV-DNA		端粒酶	
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
阳性	26	55	30	51	35	46
阴性	0	587	1	586	0	587

2.2 不同病理类型 3 项检测的结果 TCT、HPV-DNA、端粒酶检测阳性率均随 CIN 病理类型分级的加重而上升。见表 2。

表 2 不同病理类型三项检测的结果[n(%)]

病理类型	n	TCT	HPV-DNA	端粒酶
慢性宫颈炎	30	—	0(0.00)	2(6.67)
CIN I	29	9(31.03)	12(41.38)	14(48.28)
CIN II	13	10(76.92)	10(76.92)	11(84.62)
CIN III	8	7(87.50)	8(100.00)	8(100.00)
浸润癌	1	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

注：—表示未检测

2.3 单一项目检测与联合检测的结果 HPV-DNA 及端粒酶单项检测 CIN 敏感度均优于 TCT 单项检测，差异有统计学意义($P<0.05$)。3 项指标联合检测，可提高 CIN 检测的敏感度和阴性预测值，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 单一项目检测与联合检测的结果(%)

检测项目	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
TCT	65.82	78.25	85.69	55.64
HPV-DNA	84.35	77.16	88.40	72.19
端粒酶	88.73	72.62	83.54	74.50
3 项指标联合检测	90.22	80.45	81.65	83.04

3 讨 论

宫颈癌严重危害着女性的生命质量和生命健康，全球每年因宫颈癌死亡的患者超过 27.5 万。我国每年约新增 12.9 万宫颈癌患者^[5]，且近来呈发病年龄低龄化、发病率明显升高趋势。研究发现，宫颈癌的病变发展缓慢，其预防和治疗的关键点是及时诊断、筛查。通过及时诊断宫颈癌的癌前病变，可大大降低宫颈癌的发病率和病死率^[6]。

TCT 检测具有广泛的细胞取材，可检出单纯疱疹病毒、念珠菌、滴虫等，制片过程中通过除去液体杂质残留，均匀涂布细胞，可以清晰地镜下观察，在宫颈癌及癌前病变的检测中具有较高的检出率及诊断率，弥补了常规巴氏涂片法制片不清晰的局限性。然而，TCT 检测价格较高、步骤复杂，且在 HPV 感

染的诊断过程中存在一定概率的漏诊。HPV 感染是宫颈癌前病变的重要原因之一。年轻患者的病毒自然清除期仅为 8~10 个月，并不容易引起患者病变。而宫颈病变必须要持续性 HPV 感染，因此，有学者认为 HPV 感染检测可用于宫颈癌的筛查^[7]。近年来随着肿瘤标志物研究不断发展，端粒酶成为了肿瘤细胞增殖的基础。有研究发现，宫颈组织受到高危型 HPV 感染后，端粒酶的激活在其转变为宫颈癌的过程中起重要作用。因此，端粒酶检测逐渐被包含到宫颈癌患者的早期筛查中。

本研究结果显示，TCT、HPV-DNA 和端粒酶检测的阳性率均明显小于病理学检测阳性率，差异有统计学意义($P<0.05$)；但端粒酶阳性表达率随 CIN 病理类型分级的增高逐渐升高，其与 HPV-DNA 检测结果有高度的一致性，且明显高于同病理类型 TCT 检测的阳性率，这与以往研究结果相似^[8]，说明端粒酶的活性增加与宫颈癌发生、发展有关。3 项指标联合检测的敏感度为 90.22%，特异度为 85.45%，阴性预测值为 83.04%，均高于单一项目检测结果，联合检测诊断价值更高，更具有指导意义。

综上所述，TCT、HPV-DNA 及端粒酶检测均有一定的局限性，但上述方法联合应用将大大提高检出率，有利于宫颈癌的早期诊断。

参考文献

[1] 李秀,杨姗姗,安然,等. 宫颈液基薄层细胞学检测(TCT)联合阴道镜在筛查宫颈癌前病变中的价值[J]. 中国实验诊断学,2013,17(9):1644-1647.

[2] 王少云,谢东. 宫颈液基薄层细胞学检测联合阴道镜在筛查宫颈癌前病变中的价值[J]. 中国性科学,2015,24(11):36-39.

[3] 吕向华. TCT、HPV-DNA 及阴道镜联合检测在宫颈癌和癌前病变筛查中的应用[J]. 中国妇幼保健,2014,29(18):3006-3008.

[4] 郭梅,肖林,王士磊,等. HPV-DNA 联合 TCT 检测在宫颈癌病变筛查中的应用价值[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(19):2146-2148.

[5] 李红. 液基细胞学联合 HPV-DNA 检测在宫颈癌及癌前病变筛查中的价值研究[J]. 现代实用医学,2013,25(10):1143-1144.

[6] Chiou ST, Wu CY, Hurng BS, et al. Changes in the magnitude of social inequality in the uptake of cervical cancer screening in Taiwan, a country implementing a population-based organized screening program[J]. Int J Equity Health,2014,13(1):4-10.

[7] 曹冬姝,杨佳欣,向阳,等. 早期子宫颈癌患者行阴式子宫颈广泛性切除术的治疗效果及生育结局[J]. 中华妇产科杂志,2014,49(4):249-253.

[8] Lakhman Y, Akin O, Park KJ, et al. Chang Stage IB1 cervical cancer: role of preoperative MR imaging in selection of patients for fertility-sparing radical trachelectomy[J]. Radiology,2013,269(1):149-158.