

· 论著 ·

宫颈特殊染色法联合人乳头状瘤病毒 E6/E7 mRNA 与液基薄层细胞学检查在宫颈癌筛查中的诊断价值

朱郑霞¹ 寿坚²¹ 萧山医院妇产科, 杭州 311201; ² 萧山医院妇科, 杭州 311201

通信作者: 寿坚, Email: shoujian1973@163.com

【摘要】 目的 探究宫颈特殊染色法(FRD)联合高危型人乳头状瘤病毒(HPV)E6/E7 mRNA 与液基薄层细胞学(TCT)在宫颈癌筛查中的诊断价值。**方法** 选取 2018 年 10 月至 2019 年 11 月在萧山医院行宫颈癌筛查的 734 例疑似宫颈癌患者作为研究对象,进行 FRD、HPV E6/E7 mRNA 和 TCT 检测。以阴道镜取样活组织检查作为金标准,对比以上检测手段单独检测及联合检测对宫颈癌的诊断效能。**结果** 734 例疑似宫颈癌患者中,病理活组织检查阳性率为 9.81%(72 例);FRD 阳性率为 11.99%(88 例),HPV E6/E7 mRNA 阳性率为 12.53%(92 例),TCT 阳性率为 14.44%(106 例),符合率分别为 93.46%、92.37%和 89.92%,FRD、HPV E6/E7 mRNA 与病理学诊断结果的 Kappa 值分别为 0.664 和 0.616,TCT 与病理学诊断结果的 Kappa 值为 0.529。FRD、HPV E6/E7 mRNA 和 TCT 的灵敏度分别为 77.78%、75.00%和 72.22%,且 3 种方法联合检查的灵敏度为 95.83%,优于单独检查。**结论** FRD 在宫颈癌筛查方面具有与 TCT、HPVE6/E7 mRNA 相仿的效能,且与 TCT、HPV E6/E7 mRNA 联合应用有助于提高灵敏度,加之具有快捷和成本低的特点,有一定的推广意义。

【关键词】 宫颈肿瘤;宫颈特殊染色法;E6/E7 mRNA;液基薄层细胞学;人乳头瘤病毒;联合诊断;灵敏度

基金项目: 杭州市卫生科技计划(2017B25)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20210128-00023

Diagnostic value of cervical special staining combined with human papillomavirus E6/E7 mRNA and thinprep cytologic test in cervical lesions screening

Zhu Zhengxia¹, Shou Jian²¹Department of Obstetrics and Gynecology, Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311201, China; ²Department of Gynecology, Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311201, China

Corresponding author: Shou Jian, Email: shoujian1973@163.com

【Abstract】 Objective To explore the diagnostic value of cervical special staining (FRD) combined with high-risk HPV E6/E7 mRNA and thinprep cytologic test (TCT) in cervical lesions screening. **Methods** A total of 734 women who underwent cervical lesions screening in Xiaoshan Hospital from October 2018 to November 2019 were enrolled for FRD, HPV E6/E7 mRNA and TCT detection. Colposcopy sampling and biopsy was taken as the gold standard. The diagnostic efficacy of the above detection methods and combined detection in cervical lesions was compared. **Results** In 734 patients with suspected cervical lesions, the positive rates of pathological biopsy, FRD, HPV E6/E7 mRNA and TCT were 9.81%(72 cases), 11.99% (88 cases), 12.53% (92 cases) and 14.44% (106 cases), respectively. The coincidence rates were 93.46%, 92.37% and 89.92%, respectively. The Kappa coefficients between FRD, HPV E6/E7 mRNA and pathological diagnosis were 0.664 and 0.616, respectively. The Kappa coefficient between TCT and pathological diagnosis was 0.529. The sensitivities of FRD, HPV E6/E7 mRNA and TCT were 77.78%, 75.00% and 72.22%, respectively. The sensitivity of joint detection of three methods was 95.83%, which was better than that of separate detection. **Conclusions** FRD has the similar diagnostic efficacy with TCT and HPV E6/E7 mRNA, and is conducive to improve sensitivity combined application with TCT and HPV E6/E7 mRNA. Added to the advantages of rapidness and low cost, it has higher promotion significance.

[Key words] Uterine cervical neoplasms; Special staining of cervix; E6/E7 mRNA; Thinprep cytologic test; Human papillomavirus; Joint detection; Sensitivity

Fund program: Hangzhou Health Science and Technology Plan(2017B25)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20210128-00023

宫颈癌是临床较为常见的妇科生殖恶性肿瘤,尽早进行筛查对防治该病、采取有效合理的治疗手段及患者预后具有较好的临床意义^[1-2]。现阶段,临床上关于宫颈癌的筛查方式包括液基薄层细胞学(TCT)及高危型 HPV E6/E7 mRNA 检测,这些方法虽然具有高灵敏度和高特异性等优势,但由于检测时间长,筛查成本高,因而难以推广^[3-5]。宫颈特殊染色法(FRD)是一种新型的宫颈癌筛查手段,主要通过叶酸受体介导,具有经济、方便、无创及检测时间短等优势,在低收入和中等收入国家中筛查具有一定优势^[6]。为进一步提高宫颈癌的诊断效果,及时为患者提供有效的防治措施,本探究探讨了 FRD、HPV E6/E7 mRNA 和 TCT 三种检测方法对宫颈癌患者的诊断效果。现报告如下。

对象与方法

一、研究对象

选取 2018 年 10 月至 2019 年 11 月在萧山医院行宫颈癌筛查的 734 例疑似宫颈癌患者作为研究对象,年龄 21~69 岁,平均年龄(41.30±7.42)岁。全部受试者已签署知情同意书,并经萧山医院伦理委员会审批通过(伦理审批号:2016)。

纳入标准:有性生活史;有白带分泌异常、白带出血、接触性出血、外阴瘙痒等宫颈癌疑似症状;依从性高者;年龄 20~70 岁。

排除标准:已确诊为宫颈癌者;近期接受阴道药物治疗者;存在宫颈手术史及其他妇科肿瘤者;处于月经期、急性炎症期及孕期者。

二、研究方法

1. FRD 检查

按照 FRD 试剂盒(陕西高源体外诊断试剂有限公司)说明书操作步骤严格执行,取膀胱截石位,使患者暴露宫颈,用大棉签蘸取染色液后,涂抹于宫

颈表面 5 圈,按压 5 s 后取出观察颜色变化情况;用小棉签蘸取染色液插入宫颈管约 3 cm 位置,贴壁进行旋转 5 圈后拉出,观察颜色变化情况。FRD 检查评估标准:以浅蓝色、蓝黑色和黑色为阳性检测结果,提示存在宫颈上皮内瘤变(CIN)Ⅱ级以上病变;以棕色、绿色为阴性检测结果,提示宫颈未发生异常病变。

2. HPV E6/E7 mRNA 检查

通过宫颈刷在宫颈外口,旋转 5 圈行 HPV E6/E7 mRNA 取样,按照支链 DNA 试剂盒(浙江殷欣生物技术有限公司)说明书操作步骤检测高危型 HPV E6/E7 mRNA,检测评估标准:以 HPV E6/E7 mRNA 超过 1 拷贝/mL 作为阳性检测结果。

3. TCT 检查

通过宫颈刷在宫颈外口,旋转 5 圈采集脱落细胞,取出保存,由病理科医师对其制片、读片。检测评估标准^[7]:以非典型鳞状细胞(ASC-US)作为阳性检测结果。

4. 阴道镜检查

所有研究对象均行阴道镜检查,取可疑病变组织进行活组织检查,结果作为金标准。组织病理学诊断,由妇科专业医师按照宫颈癌相关标准^[8]分析并出具结果报告:将结果分为<CIN Ⅱ(阴性)和≥CIN Ⅱ(阳性)两类。

5. FRD、HPV E6/E7 mRNA 与 TCT 联合检查

3 种检查方法只要存在一种阳性结果则确定为阳性;3 种方法全部检测结果均为阴性,则确定为联合检测为阴性。

三、统计学方法

使用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计处理,计数资料用例数和率表示,组间比较采用 χ^2 检验,正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。对 FRD、HPV E6/E7 mRNA 和 TCT 三种检查结果一致性进行比

较分析, 两种检查方法一致性通过 Kappa 检验, Kappa 系数值<0.20 为一致性较差;0.21~0.40 为一致性一般;0.41~0.60 为一致性中等;0.61~0.80 为一致性较强;0.81~1.00 为一致性强, 并比较这三种检查及联合检查结果的灵敏度、特异性、阳性预测值及阴性预测值。

结 果

一、不同方法与病理学结果的比较

734 例疑似宫颈癌病变患者, 病理活组织检查共检出阳性病例 72 例, 阳性检出率为 9.81%;FRD、HPV E6/E7 mRNA 和 TCT 的阳性检出率分别为 11.99%、12.53%和 14.44%, 符合率分别为 93.46%、92.37%和 89.92%。FRD、HPV E6/E7 mRNA 与病理学诊断结果的 Kappa 值分别为 0.664 和 0.616,TCT 与病理学诊断结果的 Kappa 值为 0.529。具体检查结果见表 1。

表 1 FRD、HPV E6/E7 mRNA、TCT 检查结果与病理学结果比较

诊断方法	总例数 (例, n=734)	病理学检查结果(例)		Kappa 值
		阳性 (n=72)	阴性 (n=662)	
FRD				0.664
阳性	88	56	32	
阴性	646	16	630	
HPV E6/E7 mRNA				0.616
阳性	92	54	38	
阴性	642	18	624	
TCT				0.529
阳性	106	52	54	
阴性	628	20	608	

注:FRD: 宫颈特殊染色法;HPV:人乳头状瘤病毒;TCT:液基薄层细胞学

二、不同方法的诊断效能比较

FRD、HPV E6/E7 mRNA 和 TCT 的灵敏度分别为 77.78%、75.00%和 72.22%, 其中 FRD 与其他两种方法的差异均无统计学意义($\chi^2=1.714$ 和 0.079, P 均>0.05)。FRD+HPV E6/E7 mRNA+TCT 检查的灵敏度优于 FRD、HPV E6/E7 mRNA 和 TCT 单独检查, 差异有统计学意义($\chi^2=10.957$ 、9.391 和 8.139, P 均<0.05)。见表 2。

表 2 FRD、HPV E6/E7 mRNA、TCT 的诊断效能比较(%)

诊断方法	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
FRD	77.78	95.17	63.64	97.52
HPV E6/E7 mRNA	75.00	94.26	58.70	97.20
TCT	72.22	91.84	49.06	96.82
FRD +HPV E6/E7 mRNA+TCT	95.83	93.05	60.00	99.52

注:FRD: 宫颈特殊染色法;HPV:人乳头状瘤病毒;TCT:液基薄层细胞学检查

讨 论

据报道,宫颈癌发病率居高不下^[8-9],属妇科恶性肿瘤,目前临床上常通过 TCT 及 HPV E6/E7 mRNA 等方法进行筛查,但以上方法检测时间较长,且对操作技能要求较高,一定程度上增加了推广普及的难度^[10-11]。近些年来,研究发现 HPV E6/E7 mRNA 对宫颈癌的诊断价值较高,E6 和 E7 属于 HPV 的癌基因, HPV E6/E7 mRNA 表达情况与宫颈病变严重程度存在一定相关性^[5],然而该方法仍具有一定的局限性,如对人员和设备依赖性强、成本高、报告出具慢等^[12]。因此,找到一种适合我国国情,简单、经济、便捷及高效的筛查方式至关重要。

FRD 是近些年来发现的一种新型宫颈癌检测手段,其原理是通过肿瘤细胞表面叶酸受体高表达及胞内氧化应激反应,利用叶酸衍生物将还原态亚甲蓝作为活细胞染色剂,肿瘤细胞可将染色剂摄取,接着叶酸衍生物参与反应,致使还原态亚甲蓝发生氧化从胞外逸出,进而通过观察诊断前后颜色改变来判断宫颈病变的程度,对患者病情防治及预后具有一定的指导意义^[13]。本研究结果显示,734 例疑似宫颈癌患者中,病理活组织检查的阳性率为 9.81%;FRD 阳性率为 11.99%,HPV E6/E7 mRNA 阳性检出率为 12.53%,TCT 阳性率为 14.44%。FRD、HPV E6/E7 mRNA 与病理学诊断结果的一致性较强,TCT 与病理学诊断结果的一致性中等,说明三种检查方法在宫颈癌的诊断上均具有较高的诊断价值,与患者病情严重程度密切相关。同时,本研究还发现 FRD 与其他两种检查方法的灵敏度相似,三者联合能显著提高对宫颈癌检测的灵敏度,

提示 FRD 不仅具有类似其他 2 种方式的诊断效能,且联合检测具有更高的诊断效能。

综上所述,FRD 具有 TCT、HPV E6/E7 mRNA 类似的诊断效果,加之其方便、快捷及成本低的优势,推广意义更高,且与其他两种检查方式联合检测灵敏度更高,有助于提高宫颈癌的筛查率。但由于血液对染色液的变色具有一定的干扰,对于宫颈出血严重的患者 FRD 筛查法并不适用,且不同检验医师之间具有主观判读差异,在一定程度上存在缺陷,有待进一步完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 唐争翠,李荣,唐争艳. 池州地区 HPV 感染的基因型分布特点和宫颈病变情况分析[J]. 川北医学院学报, 2019, 34(4): 407-410. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2019.04.23.
Tang ZC, Li R, Tang ZY. Characteristics of genotype distribution and cervical lesions of HPV infection in Chizhou city[J]. Journal of North Sichuan Medical College, 2019, 34 (4): 407-410. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2019.04.23.
- [2] Belayneh T, Mitiku H, Weldegebreal F. Precancerous cervical lesion and associated factors among HIV-infected women on ART in Amhara Regional State, Ethiopia: a hospital-based cross-sectional study[J]. Int J Health Sci (Qassim), 2019, 13(3): 4-9.
- [3] 侯丽环, 章义琴. TCT 联合高危型 HPV 检测在宫颈癌筛查的作用价值研究分析[J]. 浙江创伤外科, 2018, 23(3): 496-497. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7147.2018.03.039.
Hou LH, Zhang YQ. Study on the value of TCT combined with high-risk HPV detection in cervical cancer screening[J]. Zhejiang Journal of Traumatic Surgery, 2018, 23 (3): 496-497. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7147.2018.03.039.
- [4] 张菊平,周丽红.血清鳞癌相关抗原及糖类抗原对早期宫颈癌的诊断价值[J].中南医学科学杂志, 2019, 47(1): 37-39. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2019.01.009.
Zhang JP, Zhou LH. Diagnostic value of serum squamous cell carcinoma associated antigen and carbohydrate antigen in early cervical cancer[J]. Medical Science Journal of Central South China, 2019, 47(1): 37-39. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2019.01.009.
- [5] 中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会专家委员会. 中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识 (二)[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18 (3):286-288. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2017.03.041.
Chinese Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Expert consensus on cervical cancer screening and abnormal management in China (II)[J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology, 2017, 18(3): 286-288. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2017.03.041.
- [6] Zhao Y, Li M, Li Y, et al. Evaluation of folate receptor-mediated cervical dyeing as a method for detection of cervical lesions[J]. J Low Genit Tract Dis, 2019, 23(2): 133-137. DOI:10.1097/LGT.0000000000000411.
- [7] Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for reporting cervical cytology: a historical perspective [J]. Acta Cytol, 2017,61 (4-5): 359-372. DOI: 10.1159/000477556.
- [8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南 (试行)[J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2013, 5(8): 37-40.
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China Guidelines for the standardized diagnosis and treatment of cervical cancer and precancerous lesions (trial)[J]. Chinese Journal of Medical Frontiers (electronic edition), 2013, 5 (8): 37-40.
- [9] Nnaji CA, Kuodi P, Walter FM, et al. Timeliness of diagnosis of breast and cervical cancers and associated factors in low-income and middle-income countries: a scoping review protocol[J]. BMJ Open, 2021, 11 (5): e044093. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-044093.
- [10] 米贤军,王莹,沈铿,等.中山地区大规模宫颈癌筛查 TCT 结果及易感因素分析[J].中国妇幼保健, 2016, 31(18): 3802-3806.
Mi XJ, Wang Y, Shen K, et al. Clinical significance of TCT screening for cervical cancer in China[J]. Maternal and Child Health in China, 2016, 31(18): 3802-3806.
- [11] 王倩,曾悦,王超群,等. cobas 4800 人乳头瘤病毒检测在宫颈上皮病变中的应用价值[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2020,47 (2): 146-148. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20190507-00080.
Wang Q, Zeng Y, Wang CQ, et al. Application of cobas 4800 human papillomavirus detection in cervical intraepithelial neoplasia[J]. Inter J Epidemiol Infect Dis, 2020, 47(2): 146-148. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20190507-00080.
- [12] 张春花,吴玲,杨慧,等.叶酸受体介导的宫颈上皮组织特殊染色在宫颈癌筛查中的应用[J]. 江苏医药, 2017, 43(8): 570-572. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2017.08.011.
Zhang CH, Wu L, Yang H, et al. Application of folate receptor-mediated cervical epithelial tissue specific staining in screening cervical cancer[J]. Jiangsu Med J, 2017, 43(8): 570-572. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2017.08.011.
- [13] Dai Y, Wang L, Li D. Effectiveness of novel folate receptor mediated staining solution detection (FRD) for cervical cancer screening[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(34): e11868. DOI: 10.1097/MD.00000000000011868.

(收稿日期:2021-01-28)