

人乳头瘤病毒检测(HPV)联合液基细胞学(TCT)在筛查中的应用分析

黄 玫, 卢金芳

乌鲁木齐经济技术开发区(头屯河区)第二人民医院检验科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年8月26日; 录用日期: 2023年9月19日; 发布日期: 2023年9月28日

摘 要

目的: 探讨液基细胞学检查(TCT)及人乳头瘤病毒(HPV)检测联合检查对宫颈癌筛查的临床意义。方法: 选取2020年1月至2021年3月接受宫颈癌筛查患者, 行液基细胞学检查(TCT)及人乳头瘤病毒(HPV)检测, 阳性者再行阴道镜活检, 以阴道镜下宫颈活组织病理学诊断为标准, 评价单独液基细胞学检查(TCT)、人乳头瘤病毒(HPV)检测及二种方法联合的准确率、灵敏度及特异度。结果: 液基细胞学检查(TCT)、人乳头瘤病毒(HPV)检测、联合后的灵敏度、特异度、准确率均高于液基细胞学检查(TCT)及人乳头瘤病毒(HPV)检测单独检查, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 宫颈癌筛查中采用液基细胞学检查(TCT)、人乳头瘤病毒(HPV)检测等单一方法均存在不足, 二者联合宫颈活组织病理检查可以提高临床诊断的精确性及准确率, 应用价值较高。

关键词

液基细胞学检查(TCT), 人乳头瘤病毒检测(HPV), 宫颈癌

The Application Analysis of Human Papillomavirus Detection (HPV) Combined with Thinprep Cytologic Test (TCT) in Screening

Mei Huang, Jinfang Lu

Clinical Department, The Second People's Hospital of Urumqi Economic and Technological Development Zone (Toutunhe District), Urumqi Xinjiang

Received: Aug. 26th, 2023; accepted: Sep. 19th, 2023; published: Sep. 28th, 2023

Abstract

Objective: To explore the clinical significance of Thinprep cytologic test (TCT) combined with human papillomavirus (HPV) detection in cervical cancer screening. **Methods:** The patients received cervical cancer screening from January 2020 to March 2021 had been examined by Thinprep cytologic test (TCT) and human papillomavirus (HPV) detection. The positive patients underwent colposcopically-guided biopsies of the cervix and the diagnosis of colposcopically-guided biopsies of the cervix was used as the standard. To evaluate the accuracy, sensitivity and specificity of Thinprep cytologic test (TCT), human papillomavirus (HPV) detection and the combination of the two methods. **Results:** The sensitivity, specificity and accuracy of the methods of combined TCT and HPV were higher than those of TCT or HPV alone, and the difference has statistics significance ($P < 0.05$). **Conclusion:** The use of Thinprep cytologic test (TCT), human papillomavirus (HPV) detection or other single methods in cervical cancer screening is insufficient. The combination of the two methods can improve the accuracy and precision of clinical diagnosis and has high application value.

Keywords

Thinprep Cytologic Test (TCT), Human Papillomavirus Detection (HPV), Cervical Cancer

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈癌是妇科疾病中一种最常见且发病率较高的恶性肿瘤,其产生的因素较多,如病毒感染、性行为过早、分娩次数较多及其他的生物因素(吸烟、沙眼衣原体等病原体感染)。据相关流行病学调查结果显示,宫颈癌发生的主要原因之一是长期感染高危型人乳头瘤病毒(high risk-human papillomavirus, HPV) [1],在过去几十年中,由于宫颈癌筛查技术的进步,很多发达国家宫颈癌的发病率下降了70% [2]。通过宫颈癌的有效筛查,能够在一定程度上降低发病率及死亡率[3]。宫颈液基细胞学(liquid-based thinlayer cytologic test, TCT)检测是临床上常用于早期宫颈癌及宫颈癌前病变筛查的方法之一,由于其结果易受医生主观判断的影响,常存在误诊或漏诊的可能性。基于以上,本文选择5650例宫颈癌筛查的患者结果,分析宫颈液基细胞学检查(TCT)、人乳头瘤病毒(HPV)检测及宫颈活检组织病理检查的关联性,为临床宫颈癌筛查提供应用价值。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取2020年01月至2021年03月期间在我院妇科接受宫颈癌前病变筛查的患者,纳入标准:1)已婚并有正常性生活女性;2)自愿接受TCT和HPV联合筛查女性;3)无宫颈手术史;4)近三天内无性生活;排除标准:1)处于妊娠期或哺乳期患者;2)存在宫颈环切或锥切手术史,或宫颈手术史患者;3)疫苗接种史、长期口服避孕药史、长期接受免疫抑制剂或糖皮质激素类治疗病史患者;4)临床资料不完整或无法评价患者。年龄22~82岁,平均(52 ± 10.63)岁,孕次1~3次,平均(1.74 ± 0.53)次。

2.2. 方法

筛查对象于取样前 3 天未实施阴道清洗以及用药者。

2.2.1. TCT 检查

将液基细胞取材刷缓慢插入宫颈内, 并沿着宫颈移行顺时针缓慢转动 6 周, 对脱落细胞进行收集, 通过沉淀式离心细胞制片机处理, 制作成单层细胞涂片, 并使用全自动巴氏染色技术对其染色, 以对其在显微镜下观察。根据描述性诊断(TBS)系统细胞学诊断, 将结果分成鳞状细胞癌(SCC)、腺癌(CA)、低度鳞状上皮内病变(LSIL)、意义不明不典型鳞状细胞(ASCUS)、高度鳞状上皮内病变(HSIL)、炎性反应症状以及正常。其中腺癌、SCC、HSIL、LSIL、ASCUS 为阳性结果。

2.2.2. HPV-DNA 检测

取已蘸取无菌 0.9%氯化钠注射液无菌棉签插入至宫颈口, 沿内壁缓慢旋转 5 圈后取出, 将收集标本细胞装于具有细胞保存液小瓶内, 利用荧光体外扩增聚合酶链反应(PCR)实施 HPV 检测, 实时荧光体外扩增 PCR 的试剂盒。

2.2.3. 病理活检

取阴道窥器内置于阴道内, 擦净宫颈表面分泌物, 取浓度 3%冰醋酸棉签浸湿宫颈, 注意观察柱状上皮、转化区以及鳞状上皮形态以及颜色变化, 确认异常阴道镜图像后, 取卢戈碘液对宫颈予以涂抹, 后多点活检点状血管以及白色上皮等组织, 其结果可划分为正常、炎性反应症状、ASCUS、LSIL、HSIL、SCC、腺癌。其中腺癌、SCC、HSIL、LSIL、ASCUS 为阳性结果。

2.3. 观察指标

1) 统计病理学活检诊断结果。2) 统计 TCT 检查、HPV 检查以及 TCT 联合 HPV 检查诊断结果。3) 对比 TCT、HPV、TCT+HPV 检查以及病理活检诊断效能, 即准确性、敏感度和特异度。联合诊断中确诊标准如下: 任一检查方式的诊断结果为阳性, 则联合诊断结果为阳性, 而联合诊断中全部检查结果为阴性, 则联合诊断结果为阴性。

2.4. 统计学处理

使用统计学软件 SPSS 22.0 处理数据, 计数资料(准确度、特异度、敏感度)表示方式为例数和百分比(%), 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 。

3. 结果

3.1. 5650 例体检者宫颈病变筛查情况

经宫颈病变筛查的 5650 例中, TCT 阳性率为 6.14% (347/5650), HPV 阳性感染率为 11.40% (644/5650), TCT-/HPV+ 占比为 6.07% (343/5650), TCT+/HPV- 占比为 0.81% (46/5650), TCT+/HPV+ 占比为 5.33% (301/5650), TCT+或 HPV+ 占比 12.21% (690/5650), TCT 检查阳性率低于 HPV 检查。

3.2. HPV 感染情况及各基因亚型感染检出分布

在经宫颈筛查的 5650 例女性标本中, 490 例为单一型 HPV 感染(76.09%), 而 151 例感染多重 HPV (23.45%), 其中包括 115 例为二重感染(17.86%)、25 例为三重感染(3.88%)、11 例为四重感染(1.71%)。在经过检测的 839 株不同亚型的 HPV 病毒中, 前 5 位检出率最高的亚型依次为 HPV52 (19.57%), HPV16 (9.32%), HPV58 (8.23%), HPV56 (7.14%), HPV53 (6.83%)。各亚型检出率及构成比见表 1。

Table 1. The results of classification statistics of 644 positive high-risk HPV infected people
表 1. 644 例阳性高危 HPV 感染进行分型统计结果分析

HPV 分型	阳性感染(例)	构成比(%)	HPV 分型	阳性感染(例)	构成比(%)
16 (高危型)	60	9.32	53 (高危型)	44	6.83
18 (高危型)	19	2.95	56 (高危型)	46	7.14
31 (高危型)	31	4.81	58 (高危型)	53	8.23
33 (高危型)	19	2.95	59 (高危型)	34	5.28
35 (高危型)	16	2.48	66 (高危型)	35	5.43
39 (高危型)	39	6.06	68 (高危型)	41	6.37
45 (高危型)	11	1.71	73 (高危型)	5	0.78
51 (高危型)	44	6.83	82 (高危型)	8	1.24
52 (高危型)	126	19.57	83 (高危型)	4	0.62

3.3. TCT 检查阳性患者和 HPV 检测阳性患者宫颈活检组织病理学检查结果

阴道镜宫颈活检中共有 167 例炎症/正常结果、31 例 CIN I 级、23 例 CIN II 级、18 例 CIN III 级以及 3 例宫颈癌；TCT 单独检测中，94 例阳性，148 例阴性；HPV 单独检测中，97 例阳性，145 例阴性；在 TCT 和 HPV 联合检测中，共检出 79 例阳性，163 例阴性。在宫颈癌前病变诊断方面，联合检测灵敏度、特异度和准确度均高于 TCT、HPV 单独检测，且这种差异具有统计学意义($P < 0.001$)。见表 2、表 3。

Table 2. Diagnosis results of TCT, HPV and TCT + HPV
表 2. TCT、HPV 及 TCT + HPV 检查诊断结果

病理学检查	TCT		HPV		TCT + HPV		合计
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	
阳性	44	31	51	24	72	3	75
阴性	50	117	46	121	7	160	167
合计	94	148	97	145	79	163	242

Table 3. Comparison of diagnostic efficacy between TCT, HPV and TCT + HPV
表 3. TCT、HPV 检查及 TCT + HPV 检查诊断效能比较

项目	敏感度		特异度		准确度	
	例数	%	例数	%	例数	%
TCT 检查	44/75	58.7	117/167	70.1	161/242	66.5
HPV 检查	51/75	68.0	121/167	72.5	172/242	71.1
TCT + HPV 检查	72/75	96.0	160/167	95.8	232/242	95.9
χ^2 值	29.594		41.381		69.930	
P 值	<0.001		<0.001		<0.001	

4. 讨论

HPV 病毒是一种在人类皮肤黏膜上增殖的环状双链 DNA 病毒, 属于乳多空病毒科的乳头瘤空泡病毒 A 属, 定植于宫颈鳞状上皮或鳞状上皮与柱状上皮交界处, 传染性较强, 是引发黏膜组织增殖的重要致病菌, 大多数女性曾具有感染经历, 大部分情况下通过自身免疫力系统的作用会消除, 但存在一种可能性, 即会发生 HPV 持续感染现象, 这可能会增加宫颈癌和宫颈癌前病变的患病风险, 约 90% 以上的宫颈癌患者病变区域经 HPV 检测呈阳性。孙临华等研究结果显示[4], 高危型 HPV 定期筛查可确定是否伴有高危型 HPV 持续性感染, 对监测与识别 HPV 感染高危人群以及筛查癌前病变、预防宫颈癌发生具有重要意义。

根据流行病学数据[5], 在全球不同国家和地区的人群中, HPV 感染及亚型分布呈现明显的地域差异。结果表明, 本文所研究的地区主要的感染亚型为 HPV53、56、58、16、52。同时发现在不同 HPV 感染亚型的女性中, HSIL 及宫颈癌的检出率方面存在差异, 特别是致癌性更强的 HPV16、18。这可能因为 HPV16 具有自身病毒属性特征, 使其更易于与机体发生病毒整合, 且一旦感染 HPV16, 机体免疫系统难以将其清除, 因此导致感染持续存在, 进而演变成宫颈癌。HPV18 作为全球最常见的高危亚型之一, 与宫颈腺癌的演变过程密切相关[6]。有研究显示 39%~78% 的宫颈癌可检测出 HPV16 和 HPV18 [7], 鉴于病毒危害程度, 对于 HPV16 和 HPV18 感染患者应重点加强随访管理。

作为一种先进的宫颈癌细胞学检测方法, TCT 检查能够检测出微生物感染(如滴虫、霉菌、病毒等)以及一些癌前病变。这项检测方法被广泛接受并在国际上被公认为宫颈癌筛查的有效方式之一, 对宫颈癌前病变及早期宫颈癌筛查有重要的价值, 由于宫颈细胞取材有限与有病理诊断医师主观上形态学观察, 使得我国 TCT 检查的灵敏度较低、漏诊率较高[8], 如果 HPV 检测和 TCT 联合检测, 其灵敏度、特异性均高于 HPV 检测或者 TCT 单项检测[9], 本院对 5650 例人群行宫颈病变筛查, 采用 TCT 与 HPV 检测, 分析二者联合检测结果, 同时联合宫颈活检组织病理检查, 阳性率高达 12.21%, 较单一检测提高了诊断的准确率。TCT 联合 HPV 检测可互相补充, 在诊断宫颈癌中应用价值更高, 因此, 在女性宫颈细胞病变的诊断中, 联合使用这两项指标进行筛查以及与病理组织活检相结合, 呈现出独特的优势。

综上所述, 将 TCT 和 HPV 检测与病理组织活检相结合, 对宫颈癌前病变的诊断具有显著的临床应用价值, 这将有助于增进诊断的效率和准确性, 为临床诊疗提供可信基础。

参考文献

- [1] Olusola, P., Banerjee, H.N., Philley, J.V., et al. (2019) Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. *Cells*, **8**, 622. <https://doi.org/10.3390/cells8060622>
- [2] 马德勇, 董颖, 冯慧, 等. 宫颈/阴道液基细胞学假阴性诊断的影响因素分析[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(8): 806-811.
- [3] Arbyn, M., Weiderpass, E., Bruni, L., et al. (2020) Estimates of Incidence and Mortality of Cervical Cancer in 2018: A Worldwide Analysis. *The Lancet Global Health*, **8**, e191-e203. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)
- [4] 代维. 宫颈薄层液基细胞学联合高危型人乳头瘤病毒检测在宫颈上皮内瘤变筛查中的价值[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(21): 5438-5440.
- [5] Liu, L., Wang, D., Dong, H., et al. (2019) Characteristics of Carcinogenic HPV Genotypes in North China Plain and the Association with Cervical Lesions. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e17087. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017087>
- [6] Arbyn, M., Rezhake, R., Yuill, S., Canfell, K., et al. (2020) Triage of HPV-Positive Women in Norway Using Cytology, HPV16/18 Genotyping and HPV Persistence. *British Journal of Cancer*, **122**, 1577-1579. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0787-9>
- [7] Kares, S., Veijalainen, O., Kholova, I., et al. (2019) High-Risk HPV Testing as the Primary Screening Method in an Organized Regional Screening Program for Cervical Cancer: The Value of HPV16 and HPV18 Genotyping. *APMIS*, **127**, 710-716. <https://doi.org/10.1111/apm.12990>

- [8] 孙临华, 张耀仁, 陆会玲, 等. 超声联合人乳头瘤病毒和宫颈液基薄层细胞学检测检查对宫颈癌的早期诊断价值[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(9): 1073-1076.
- [9] 孟凡娜, 孙丽, 谭博, 等. 重庆某院 5322 例体检女性 TCT 联合 HPV 筛查宫颈病变的结果分析[J]. 免疫标记分析与临床, 2022, 29(3): 375-380.