

TCT、HPV检查在宫颈病变诊断中的应用价值

赵娟^{1,2,3,4}

¹内蒙古自治区人民医院妇产科, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古大学人民医院妇产科, 内蒙古 呼和浩特

³内蒙古医科大学内蒙古临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

⁴包头医学院内蒙古临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月28日

摘要

目的: 探讨临床宫颈病变诊断中采用液基薄层细胞学检查(TCT)及人乳头瘤病毒(HPV)检查的临床应用价值。方法: 选择2022年9月至2023年9月在内蒙古自治区人民医院妇科门诊就诊并诊断为宫颈病变的患者99例, 所有患者均在阴道镜下取宫颈活组织检查, 病理结果回报为宫颈病变, 比较TCT或HPV单独检查与二者联合检查诊断宫颈病变的符合率。结果: 99例诊断为宫颈病变的患者中, TCT和HPV联合检查对宫颈病变的诊断比单独TCT或单独HPV检查其符合率更高, 差异有统计学意义($P < 0.005$)。单独HPV检查检出宫颈病变的概率与单独TCT检查相比, 其符合率占明显优势, 差异有统计学意义($P < 0.005$)。对于宫颈高级别及以上级别的阳性病变结果, TCT阳性检出率为20.7%, HPV阳性检出率为31.9%, TCT + HPV阳性检出率为37.1%。由此可见, TCT + HPV联合检测在宫颈高级别及以上级别病变的阳性检出率比TCT或HPV单独检测更有优势, 且差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 在宫颈病变患者的诊断过程中, 应用TCT与HPV联合检查的方式诊断价值更优, 可显著提高诊断率, 实现宫颈病变的早诊早治。

关键词

液基薄层细胞学检查, 人乳头瘤病毒, 宫颈病变

Application value of TCT and HPV in the Diagnosis of Cervical Lesions

Juan Zhao^{1,2,3,4}

¹Department of Gynecology and Obstetrics, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Gynecology and Obstetrics, Inner Mongolia University People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia

³Inner Mongolia Clinical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

⁴Inner Mongolia Clinical College of Baotou Medical College, Hohhot Inner Mongolia

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 28th, 2023

Abstract

Objective: To investigate the clinical application value of liquid based thin layer cytology (TCT) and human papillomavirus (HPV) in the diagnosis of cervical lesions. **Method:** A total of 99 patients diagnosed with cervical lesions were selected from the gynecological outpatient department of Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital from September 2022 to September 2023. Cervical biopsies were taken under colposcopy for all patients, and the pathological results were reported as cervical lesions. The coincidence rate of TCT or HPV alone and the combined examination were compared for the diagnosis of cervical lesions. **Result:** Among 99 patients diagnosed with cervical lesions, the coincidence rate of TCT and HPV combined examination for cervical lesions was higher than that of TCT or HPV alone, and the difference was statistically significant ($P < 0.005$). The probability of cervical lesions detected by HPV alone was significantly higher than that by TCT alone, and the difference was statistically significant ($P < 0.005$). For positive cervical lesions of high grade and above, the TCT positive detection rate was 20.7%, the HPV positive detection rate was 31.9%, and the TCT + HPV positive detection rate was 37.1%. **In conclusion,** the positive detection rate of TCT + HPV combined detection in high-grade and above cervical lesions was more advantageous than that of TCT or HPV alone detection, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** In the diagnosis process of patients with cervical lesions, the combined examination of TCT and HPV has better diagnostic value, which can significantly improve the diagnosis rate and achieve early diagnosis and treatment of cervical lesions.

Keywords

Liquid-Base Thin-Layer Cytology, Human Papillomavirus, Cervical Lesion

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

宫颈癌是常见的女性生殖系统肿瘤,其发病率仅次于乳腺癌,据报道[1],每年全球约有51万例以上的女性患者被确诊为宫颈癌[2],在中国[3][4],每年新增确诊为宫颈癌的女性患者约有13万,占全球新发病患者的30%之多,且该疾病的发病率和死亡率仍然处于上升趋势,发病年龄也越来越年轻[5]。美国位于加利福尼亚州奥克兰的凯撒医疗机构(KPNC)有一项数据显示,细胞学为ASCUS或LSIL的CIN1患者5年内进展为CIN3+的风险仅为3.8% [6],因此虽然宫颈癌具有较高的发病率,但其发病过程是一个从量变到质变的缓慢发展过程,若在早期及时对宫颈病变进行诊断并采取相应的治疗,则能够极大地改善宫颈病变患者的预后结局,对阻止宫颈癌的发展具有重要意义[7][8][9]。目前子宫颈癌筛查主要采用宫颈液基细胞学检查(ThinPrep Cytological Test, TCT)、人乳头瘤病毒(Human Papilloma Virus, HPV)检测。本研究通过对宫颈病变患者TCT、HPV的检查,比较TCT或HPV单独检查与二者联合检查诊断宫颈病变的符合率,探讨其在宫颈病变诊断中的应用价值。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取2022年9月至2023年9月在内蒙古自治区人民医院妇科门诊就诊并诊断为宫颈病变的患者99

例作为研究对象, 年龄 21~75 岁, 平均(43.65 ± 6.31)岁。纳入标准: ① 认知功能正常, 可以进行有效沟通; ② 阴道镜下活检, 病理结果为宫颈病变; ③ 患者在进行检查前 3 天内, 没有进行过性生活及阴道相关的治疗和妇科相关检查; ④ 非月经期或妊娠期。排除标准: ① 有异常子宫出血或急性生殖道感染患者; ② 月经期或妊娠期; ③ 检查前 3 天进行过阴道用药; ④ 无法配合随访者; ⑤ 伴有其他脏器严重疾病。本研究符合医学伦理学要求, 经本院医学伦理委员会审核通过。

2.2. 方法

检查方法

1) **TCT 检测:** 患者排空膀胱, 取膀胱截石位, 放置阴道窥器充分暴露宫颈, 去除多余的粘液及其他分泌物, 将 TCT 检查专用采样刷置于宫颈外口处, 采样刷的中心刷毛伸入宫颈管内, 尽可能深的插入, 周围刷毛要充分接触宫颈外口, 轻柔的转动采样刷, 顺时针旋转手柄 5 周, 采集宫颈管处位于鳞柱交界处或移行区的宫颈脱落细胞, 采样后将采样刷推入专门盛有细胞保存液的小瓶内, 毛刷散开, 均匀摇动数次, 使采集到的细胞尽可能的释放到保存液中, 盖上并旋紧瓶盖, 将印有患者信息的标签贴在瓶身上, 接下来进行 TCT 检测。保存液中的标本采用 ThinPrep 2000 系统进行程序化处理, 随后将其制作成直径为 2 cm 的薄层细胞涂片, 采用 95%的乙醇固定涂片, 进行巴氏染色, 最后由检验人员进行显微镜阅片, 得出监测结果, 并记录在案。

2) **HPV 检测:** 患者排空膀胱, 取膀胱截石位, 放置阴道窥器充分暴露宫颈, 去除多余的粘液及其他分泌物, 使用专用的 HPV 采样器材, 采用旋转采样的方法在宫颈口进行采样, 采样器以同一方向旋转 3 周, 停留 10 s, 将采样后的采样刷放置于保存管中, 将超出管外多余的手柄部分折断后盖上并旋紧瓶盖, 将印有患者信息的标签贴在瓶身上, 进行 HPV 检测。检测试剂采用美国 Digene 公司 HC2-HPV DNA 检测试剂盒, 将 1 ml 灭菌后的 0.9%氯化钠溶液加入到保存管中, 充分震荡、摇匀, 然后将棉拭子挤干, 将混合溶液放置于离心管中离心 5 min, 离心后得到的沉淀物再次加入 1 ml 0.9%氯化钠溶液, 再次充分震荡摇匀, 第二次离心 5 min, 沉淀物中加入 DNA 提取液混合均匀, 在 100℃条件下第三次离心 10 min, 离心后停留 5 min, 然后采用荧光探针技术进行检测, 将结果进行记录。

3) **道镜检查 + 宫颈活检:** 检查由有专门资质的阴道镜医生进行。患者排空膀胱, 取膀胱截石位, 阴道镜主机进入图像采集界面, 阴道窥器蘸取少许温生理盐水, 起到润滑作用, 放置窥器, 充分暴露宫颈、阴道, 调节阴道镜焦距, 直至阴道镜上图像清晰为止, 先用生理盐水棉签轻拭净宫颈表面及外口处分泌物做初步观察, 检查宫颈毛细血管和表面血管, 高倍放大图像进一步观察, 必要时使用滤光镜, 然后采用 5%冰醋酸做醋酸试验, 注意对比涂醋酸前、后上皮颜色改变和血管收缩情况, 最后碘溶液涂宫颈, 检查宫颈表面是否着色, 观察病变图像特征, 在病变严重区或可疑区进行评估, 分别留取各阶段图像保存于系统数据库内; 在阴道镜直视下于可疑病变区多点定位活检。如阴道镜下观察没有发现病变或可疑病变^[10], 则常规于宫颈 3、6、9、12 点取活检。如有宫颈鳞、柱交界无法充分显露、转化区上移至宫颈管内的患者, 常规做宫颈管搔刮术, 取宫颈管内组织。病理标本经 10%的甲醛溶液固定后送病理检查。

2.3. 观察指标

单独检查 TCT 或 HPV 与 TCT + HPV 联合检查对宫颈病变诊断的符合率, 以探讨其诊断价值。

2.4. 统计学处理

实验数据采用 SPSS22.0 统计软件进行分析, 计数资料用率(%)表示, 采用 χ^2 检验进行比较, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

以阴道镜下宫颈活检病理结果为宫颈病变作为诊断依据, 单独 HPV 检查阳性检出宫颈病变的概率为 84.8%, 单独 TCT 检查阳性检出宫颈病变的概率为 34.3%, TCT 和 HPV 联合检查检出宫颈病变的概率为 92.9%。TCT 和 HPV 联合检查对宫颈病变的诊断比单独 TCT 或单独 HPV 检查其符合率更高, 差异有统计学意义($P < 0.005$)。单独 HPV 检查检出宫颈病变的概率与单独 TCT 检查相比, 其符合率占明显优势, 差异有统计学意义($P < 0.005$)。

99 例患者中, 检出宫颈高级别及以上病变共 55 例, 其中 HPV 阳性 46 例, 46 例 HPV 阳性患者中, 高危型 HPV16、18 感染患者 38 例, 占 HPV 感染患者总数的 82.6%, 其他 12 种高危型 HPV 感染患者 29 例, 占 HPV 感染患者总数的 63.0% (见表 1), 二者比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 即高危型 HPV16、18 型感染导致宫颈高级别病变的概率高于其他 12 种高危型。

Table 1. Probability of cervical lesions caused by different high-risk HPV subtypes

表 1. 不同高危型 HPV 亚型致宫颈病变概率

组别	例数(n)	HPV16、18(+)(例)	其他 12 种 HPV(+)(例)
HSIL/SCC	55	38 (82.6%)	29 (63%)
LSIL	44	22 (47.8%)	29 (63.0%)

4. 讨论

宫颈癌的发生发展是一个漫长、渐进、逐步演变的过程, 由量的积累到质的变化一般要经过 8~10 年或更久[11]。随着现代宫颈细胞学技术的快速发展, 液基薄层细胞学(TCT)、阴道镜检查及阴道镜定位下宫颈活组织病理学诊断(即: 三阶梯式诊断方法)已经成为筛查宫颈病变的重要手段[12]。TCT 检查技术较既往的常规脱落细胞制片先进, 它的出现增强了宫颈病变的检出率, 可帮助临床医师尽早发现宫颈低度病变, 对于常规脱落细胞制片假阴性率高、涂片质量不佳等不足是一种有效的弥补方式, 极大地提高了宫颈病变的检出阳性率, 临床上在宫颈癌及其癌前病变的早期筛查中十分可靠, 但是仍然不可避免地会出现异常检查结果[13], 究其原因, 可能是因为取材过程中的不确定性、制片操作、染色操作、检验操作过程中控制不佳等, 都会降低检查的灵敏度, 不能确切、有效检出阳性患者, 影响了临床诊断[14]。目前已经证实, 持续性高危 HPV 感染是导致宫颈发生上皮内病变及癌变的重要原因[15]。HPV 检查因其操作简便、难度较低、普及率高、患者痛苦程度低等优势, 成为临床中宫颈病变筛查的主要方式, 但也存在认为因素对检查结果的干扰及影响, 所以有时会干扰临床的诊断。综上所述, 各种检查方法、技术均各自有其优势、弊端, 没有任何一项检查技术能够完全做到精确诊断, 因此临床中在宫颈病变的筛查方面主张应用多种筛查手段相联合。本研究结果显示, TCT + HPV 联合检测对宫颈病变的阳性检出率显著高于 TCT 或 HPV 单独检测, 说明联合检测对于宫颈病变的阳性筛选价值更高, 可作为临床检测的主要手段。

HPV 型别众多, 目前已鉴定出的就有 200 多种型别[16], 其中与宫颈癌高度相关的型别大约有 18 种。研究显示[17]高危型人乳头瘤病毒 (HPV) 的持续感染与宫颈癌的发生直接相关[18], 因此对于 HPV 病毒, 尤其是高危 HPV 病毒的专项检测, 已成为宫颈癌筛查的重要手段[19] [20], 美国 Oakland 针对高危型 HPV 检测与宫颈癌筛查的价值进行了一项大型随机对照试验, 该试验纳入了 100 万例年龄在 30~64 岁之间的女性, 进行了为期 5 年的随访, 结果表明高危型 HPV 检测对宫颈癌筛查有重要价值[21]。目前关于 HPV 专项的检测方法有很多种, 包括 PCR 杂交捕获法、原位杂交法、芯片技术杂交法、实时荧光 PCR 法和斑点印记法等, 每种检测方法的敏感性、特异性均有所不同。目前针对高危 HPV 病毒检测中最常用的是荧光定量 PCR 和 HC2-HPV-DNA 两种方法。其中 HC2-HPV-DNA 是唯一通过美国 FDA、欧洲 CE、

中国药监局三方共同认证的检测方法, 相比之下具有更高的可靠性和生物安全性[22], 是目前检测高危 HPV 病毒的金标准, 该试剂盒检测结果是 HPV 的定量检测, 可以检测 14 种高危型 HPV (即: 16、18、30、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 和 68 型), 不具体区分型别。本研究资料结果显示, 不同的 HPV 高危型亚型感染导致宫颈高级别及以上病变的概率不同, 即高危型 HPV16、18 型感染导致宫颈高级别病变的概率高于其他 12 种高危型, 因此, 对通过对高危型 HPV 的检测, 有助于宫颈病变患者的危险性分级, 以及早发现宫颈高级别及以上病变, 有利于宫颈病变的早诊早治, 改善宫颈病变患者的预后。

参考文献

- [1] Buskwofie, A., David-West, G. and Clare, C.A. (2020) A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. *Journal of the National Medical Association*, **112**, 229-232. <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2020.03.002>
- [2] 何钰, 高峰平. 人乳头瘤病毒基因型与液基细胞学联合检测对宫颈病变的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(19): 3652-3655.
- [3] 饶群仙, 周晖, 林仲秋. 《欧洲妇科肿瘤学会子宫颈癌手术治疗质量指标》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(6): 531-535.
- [4] 陈春林, 黎志强. 加强子宫颈癌患者诊治的全程管理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(1): 18-24.
- [5] Guan, P., Howell-Jones, R., Li, N., Bruni, L. and de Sanjosé, S., Franceschi, S. and Clifford, G.M. (2012) Human Papillomavirus Types in 115,789 HPV-Positive Women: A Meta-Analysis from Cervical Infection to Cancer. *International Journal of Cancer*, **131**, 2349-2359. <https://doi.org/10.1002/ijc.27485>
- [6] Katki, H.A., Kinney, W.K., Fetterman, B., et al. (2011) Cervical Cancer Risk for 330000 Women Undergoing Concurrent HPV Testing and Cervical Cytology in Routine C2011 Clinical Practice at a Large Managed Care Organization. *The Lancet Oncology*, **12**, 663-672. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70145-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70145-0)
- [7] 王芳, 李卫民, 刘艳丽, 吕爱明. 高危型 HPV 亚型及病毒载量检测对宫颈癌筛查的价值探究[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(4): 647-650.
- [8] 高万里, 宋凤丽, 石鑫, 等. TCT 联合高危型 HPV 检测在宫颈癌筛查中的应用[J]. 中国性科学, 2020, 29(8): 14-18.
- [9] Wang, L., Song, Q., Liu, Y., et al. (2022) Thinprep Cytologic Test Combined with HPV Typing to Evaluate the Degree of Cervical Diseases and the Relationship between HPV Typing and the Pathological Results of Patients with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance: A Diagnostic Test. *Translational Cancer Research*, **11**, 3277-3286. <https://doi.org/10.21037/tcr-22-2026>
- [10] 费华丽, 程易凡, 程晓东, 等. 五种检测方法在宫颈癌及其前期病变筛查中的准确性评估[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(5): 309-312.
- [11] Wieder, H.A., Brucher, B.L., Zimmermann, F., et al. (2016) Time Course of Tumor Metabolic Activity During Chemoradiotherapy of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Response to Treatment. *Journal of Clinical Oncology*, **22**, 900-908. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.07.122>
- [12] 徐球, 崇庆国, 单锦妹. 细胞 DNA 定量分析联合宫颈细胞涂片在宫颈癌筛查中的应用价值[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(10): 1732-1734.
- [13] 王虹. TCT 与 HPV 联合检查在宫颈癌早期筛查中的应用价值研究[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2023, 10(6): 100-102.
- [14] 关三华, 胡灵敏. TCT、HPV-DNA、P16 蛋白联合检查在早期宫颈癌筛查中的应用价值分析[J]. 中国民康医学, 2022, 34(2): 117-120.
- [15] Saslow, D., Solomon, D., Lawson, H.W., et al. (2012) American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **62**, 147-172. <https://doi.org/10.3322/caac.21139>
- [16] 任婷玉, 廖奕浪, 黄婷婷, 等. 深圳地区女性人乳头瘤病毒的检测和感染情况分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(7): 969-973.
- [17] 邓六六, 吴莉英, 潘中亚, 黄在菊. 22234 例子宫颈高危型 HPV 感染及亚型分布研究[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(2): 128-131.
- [18] 张星莹. 阴道镜检查用于宫颈病变筛查的临床价值[D]: [硕士学位论文]. 滨州: 滨州医学院, 2022.

-
- [19] Jansen, E., Naber, S.K., Aitken, C.A., *et al.* (2021) Cost-Effectiveness of HPV-Based Cervical Screening Based on First Year Results in the Netherlands: Amodellingstudy. *BJOG*, **128**, 573-582.
<https://doi.org/10.1111/1471-0528.16400>
- [20] 罗春艳, 刘洁, 刘丽珍, 等. 宫颈病变患者感染高危型 HPV 分型及其影响因素与模型构建[J]. 中华医院感染学杂志, 2023(23): 3630-3634.
- [21] Wright Jr., T.C., Schiffman, M., Solomon, D., *et al.* (2004) Interim Guidance for the Use of Human Papillomavirus DNA Testing as an Adjunct to Cervical Cytology for Screening. *Obstetrics and Gynecology*, **103**, 304-309.
<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000109426.82624.f8>
- [22] 李萌辉, 李世霞, 刘俊田. 两种高危型 HPV 检测方法在宫颈癌早期筛查中的应用[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(21): 1300-1303.