

33 945 例宫颈病变的筛查结果分析及 DNA 倍体定量分析技术的应用价值[▲]

林志新¹ 余彬彬² 马刚¹ 莫梅珍² 何春² 归庆华¹ 林晓琰¹ 尹洁斯² 梁夏¹ 黄泽青³
(广西壮族自治区妇幼保健院 1 妇产科, 2 病理科, 3 医务部, 南宁市 530003, E-mail: ellen0771@163.com)

【摘要】 目的 分析 33 945 例宫颈病变的筛查结果, 并探讨 DNA 倍体定量分析技术在宫颈病变筛查中的应用价值。

方法 纳入 2012 年至 2015 年该院行宫颈病变筛查的妇女 33 945 例, 年龄 18~74 岁, 取宫颈细胞标本, 同时进行常规细胞学检查诊断及 DNA 倍体定量分析, 筛查结果阳性者再进一步行阴道镜下宫颈活检组织病理学诊断。**结果** 2012~2015 年宫颈病变筛查阳性率呈降低趋势 ($P < 0.05$)。DNA 倍体分析系统筛查宫颈病变的阳性率为 9.28%, 高于常规细胞学的 6.82% ($P < 0.05$)。DNA 倍体分析的活检阳性率为 30.52%, 高于常规细胞学的 18.22% ($P < 0.05$); DNA 定量分析的宫颈癌阳性检出率为 0.144%, 也高于常规细胞学的 0.076% ($P < 0.05$)。**结论** 该院就诊妇女宫颈病变检出率有逐年下降趋势。DNA 定量分析法可提高宫颈癌及癌前病变的早期筛查率及活检阳性率。

【关键词】 宫颈病变; 宫颈癌; 筛查; 脱氧核糖核酸定量分析; 常规细胞学诊断

【中图分类号】 R 711.74 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2016)12-1646-03

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2016.12.05

Analysis on result of 33 945 cases of cervical diseases screening and application value of DNA quantitative cytology

LIN Zhi-xin¹, YU Bin-bin², MA Gang¹, MO Mei-zhen², HE Chun², GUI Qing-hua¹, LIN Xiao-yan¹, YIN Jie-si², LIANG Xia¹, HUANG Ze-qing³

(1 Department of Gynaecology, 2 Department of Pathology, 3 Medical Department,

the Maternal and Child Health Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530003, China)

【Abstract】 Objective To analyze the result of 33 945 cases of cervical diseases screening, and to explore the application value of

DNA quantitative cytology. **Methods** A total of 33 945 women, aged 18 to 74 years, receiving cervical diseases screening from 2012 to 2015 were enrolled. The specimens of cervical cells were collected and assayed using and routine cytology examination and DNA quantitative cytology analysis. The patients with positive screening result received cervical biopsy under colposcope for histopathological diagnosis.

Results The positive screening rate for cervical diseases from 2012 to 2015 tended to decrease ($P < 0.05$). The positive rate of DNA quantitative cytology for cervical diseases screening was 9.28%, higher than that of routine cytology (6.82%, $P < 0.05$). The biopsy positive rate of DNA quantitative cytology was 30.52%, higher than that of routine cytology (18.22%, $P < 0.05$). The positive detection rate of DNA quantitative cytology for cervical cancer was 0.144%, higher than that of routine cytology (0.076%, $P < 0.05$). **Conclusion** The detection rate of cervical disease shows a decreasing tendency year by year in this hospital. DNA quantitative cytology can improve early screening positive rate and biopsy positive rate of patients of both cervix cancer and precancerous lesions.

【Key words】 Cervical disease, Cervical cancer, Screening, DNA quantitative cytology, Routine cytology diagnosis

宫颈癌严重危害妇女健康, 其发病率位居妇科恶性肿瘤第二位, 而 85% 的宫颈癌发生在发展中国家^[1]。从宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 发展到浸润癌, 一般需要近 10 年的时间。CIN 是宫颈癌的癌前病变, 部分 CIN 是可逆并且是可以治愈的, 在此阶段或之前发现并进行相应的临床治疗, 能降低宫颈癌的患病率和死亡率。因此, 宫颈癌的防治尤为重要, 而应用能检测出癌前病变的有效可行方法是关键。我院门诊及体检中心于 2012~2015 年期间同时应用常规细

胞学检查及 DNA 倍体定量分析检查进行宫颈癌筛查, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2012 年 9 月至 2015 年 6 月在我院妇科门诊进行宫颈癌筛查的妇女 33 945 例, 年龄 (35.68 ± 2.35) 岁。纳入条件: 18 岁 ≤ 年龄 ≤ 74 岁的妇女, 排除宫颈系统外的恶性肿瘤患者。

[▲]基金项目: 国家计划生育委员会科研基金资助项目 (W2011GI27)

作者简介: 林志新 (1966~), 女, 硕士, 主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤、宫颈癌防治。

通信作者: 马刚 (1962~), 男, 硕士, 主任医师, 研究方向: 宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌等妇科恶性肿瘤, E-mail: Magang133@126.com。

1.2 取材及制片 患者取膀胱截石位在阴道窥器直视下用宫颈刷伸入宫颈管内,抵触在宫颈黏膜面,顺时针或逆时针旋转 3~5 圈。取出宫颈刷,取下刷头,并将其浸泡在细胞保存液内,旋紧管盖后震荡摇晃,贴标签后送至细胞实验室制片。将装有细胞保存液和刷头的标本收集管振荡 1 h,将保存液转入离心管,800 r/min 离心 5 min,弃上清液后清洗 5 min × 2 次(800 r/min),采用分散液悬浮细胞沉淀;按照合适的细胞悬液浓度制成细胞标本片 2 张,其中 1 张行巴氏染色做常规细胞学诊断,另 1 张行 Feulgen 染色做细胞 DNA 定量测定。

1.3 常规细胞学诊断 根据《宫颈/阴道细胞学诊断报告》^[2],宫颈(阴道)细胞学诊断的分为 6 组:(1)未见上皮内病变细胞或恶性细胞(negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM);(2)意义不明确的非典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US);(3)意义不明确的非典型鳞状上皮细胞不除外高度鳞状上皮内病变(atypical squamous cells, can't exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, ASC-H);(4)低度鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL);(5)高度鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL);(6)鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)。其中 NILM 归为阴性,其余类型均归为阳性。

1.4 DNA 定量分析 Feulgen 染色玻片用 AcCell 全自动细胞图像分析系统(麦克奥迪公司)进行扫描处理。定量分析阴性即以正常 2C 细胞为主,未见异倍体细胞及异倍体细胞峰。定量分析阳性有两种情况:(1)少量异倍体细胞:包括可见少量(1~2 个)DNA 指数(DNA index, DI) ≥ 2.5 的细胞和少量细胞增生(指 DI 为 1~2 的细胞数高于被检测细胞总数的 5%~10%);(2)大量异倍体细胞:包括出现异倍体细胞峰或大量(≥3 个)DI ≥ 2.5 的细胞或细胞异常增生 ≥ 10%。DI ≥ 2.5 的玻片要经细胞诊断学专业的医师在显微镜下再次核实,以排除系统将重叠、炎性细胞或片上的垃圾判定为癌细胞或异常细胞。

1.5 组织病理学检查 对常规细胞学诊断和(或)DNA 定量分析结果为阳性的妇女在阴道镜引导下行宫颈活组织检查,在月经干净后 3~7 d 内进行,经阴道镜下定位,对宫颈可疑部位进行 4 点以上的组织活检。组织病理学检查结果分为:正常或炎症、CIN I、CIN II、CIN III 和宫颈癌。CIN I、CIN II、CIN III、宫颈癌为宫颈活组织检查阳性。

1.6 统计学分析 应用 SPSS 软件进行统计学分析。计数资料比较及趋势分析均采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2012~2015 年宫颈病变检出情况 33 945 例进行筛查的妇女中, DNA 倍体定量分析及常规细胞学检查共筛查出阳性病例 3 416 例,总阳性率 10.06%。2012~2015 年,宫颈病变筛查阳性率呈逐年降低趋势($\chi^2 = 1.093$, $P < 0.001$),见表 1。

表 1 2012~2015 年宫颈病变筛查情况

年份	检查例数	阳性例数	阳性率(%)
2012	3 134	434	13.85
2013	7 525	878	11.67
2014	15 210	1 447	9.51
2015	8 076	657	8.14
合计	33 945	3 416	10.06

2.2 DNA 倍体定量分析系统与常规细胞学筛查阳性率比较 33 945 例妇女中, DNA 定量分析的筛查阳性率为 9.28%(3149/33 945),常规细胞学检查的筛查阳性率为 6.82%(2316/33 945),DNA 定量分析系统筛查阳性率高于常规细胞学诊断($\chi^2 = 1.382$, $P < 0.001$)。

2.3 DNA 倍体定量分析系统与常规细胞学宫颈病变筛查结果比较 常规细胞学筛查中,活检率为 5.08%(1 723/33 945),活检阳性率为 18.22%(314/1 723),宫颈癌检出率为 76/10 万(26/33 945)。DNA 定量分析筛查中,活检率为 6.06%(2 058/33 945),活检阳性率为 30.52%(628/2 058),宫颈癌检出率为 144/10 万(49/33 945)。DNA 定量分析的活检阳性率、宫颈癌阳性检出率均高于常规细胞学($\chi^2 = 75.743$, $P < 0.001$; $\chi^2 = 7.061$, $P < 0.001$)。见表 2。

表 2 DNA 定量分析检测与常规细胞学宫颈病变筛查结果比较(n)

筛查方法	阳性病例数	活检例数	CIN	宫颈癌	活检阳性数
常规细胞学	2 316	1 723	288	26	314
DNA 倍体检测	3 149	2 058	579	49	628

3 讨论

随着全球宫颈癌发病年龄的提前和患病率的增加,宫颈癌筛查越来越普及,其手段也越来越完善。目前,临床上常用的宫颈细胞学筛查方法主要有 DNA 定量分析系统和常规细胞学检查两种。由于常规细胞学作为细胞形态学检测,读片工作量大、细胞病理学医师判读水平存在差异等,无法避免假阳性和假阴性的出现。采用全自动 DNA 定量分析系统进行宫颈癌及癌前病变的诊断及预测在国内外已有大量报道,尤其在北美及欧洲, DNA 定量分析已是常规的临床检测方法之一^[3-5],该方法利用全自动细胞图像分析系统进行扫描阅片,对

细胞 DNA 进行定量分析,根据细胞核 DNA 含量的改变而做出客观的判断,是一种有效的宫颈细胞学筛查手段。通过对细胞核内 DNA 的测定,了解正常细胞(DNA 二倍体,2C 细胞)的周期变化及有无恶性增殖的肿瘤细胞,如有异倍体细胞的出现,则提示染色体结构和数量出现异常变化,是细胞恶变的开始^[6-7]。

本研究结果显示,DNA 倍体分析检测的筛查阳性率(9.28%)高于常规细胞学检查(6.82%)($P < 0.05$),与国内外文献报道^[3,8]相似。在细胞恶变过程中,DNA 含量的改变早于形态学改变,因此,DNA 含量的检测更能早期诊断癌前病变,从而有更多的早期子宫颈病变患者被发现。本研究对筛查的阳性病例进行组织学活检,发现 DNA 倍体分析检测出的阳性病例的活检阳性率及宫颈癌阳性检出率均高于常规细胞学检查($P < 0.05$),提示单用 DNA 定量分析检查法对宫颈病变具有较高的诊断价值,可提高宫颈癌的筛查阳性及诊断率。

此外,本研究结果显示,与 2012 年宫颈病变筛查阳性率(13.85%)比较,2013~2015 年筛查阳性率逐年降低($P < 0.05$),这可能是因为近 5 年来广西各地区在国家倡导下,积极开展国家卫生部农村妇女宫颈癌检查项目,并大力度地开展宫颈癌的普查,医疗技术也不断进步,广西地区妇女的宫颈癌发病率得到有效的遏制。

综上所述,DNA 倍体定量分析法弥补了液基细胞学诊断的不足,大量的临床研究也表明,采用 DNA 倍体定量分析技术联合细胞学诊断能够对宫颈肿瘤的筛查和治疗指导提供科学准确的依据^[8-9]。DNA 倍体定量分析法在宫颈癌及癌前病变的早期筛查中具有非常高的临床价值,该技术与液基薄层细胞学技术相结合,可用于宫颈癌及癌前病变的筛查与诊断,值得在临床进一步推广应用。

(上接第 1641 页)

- [3] Kanayama N, Maradny E, Halim A, et al. Urinary trypsin inhibitor suppresses premature cervical ripening [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1995, 60(2):181-186.
- [4] 乐杰. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007: 92-96.
- [5] 杨菁,徐望明,谢青贞. 妊娠高血压综合征患者胎盘和脐带血管内皮细胞损伤与肿瘤坏死因子的关系[J]. *中华妇产科杂志*, 2000, 35(5):279.
- [6] Turner MA, Shaikh SA, Greenwood SL. Secretion of interleukin-1beta and interleukin-6 by fragments of term human placental villi: signaling pathways and effects of tumor necrosis factor alpha and mode of delivery [J]. *Placenta*, 2002, 23(6):467-474.
- [7] 谢青贞,杨菁,徐望明. 重度妊娠高血压综合征患者血清诱导的脐血管内皮细胞凋亡失衡与肿瘤坏死因子的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2004, 19(21):29-31.

参 考 文 献

- [1] Zhao FH, Tiggelaar SM, Hu SY, et al. A multi-center survey of age of sexual debut and sexual behavior in Chinese women; suggestions for optimal age of human papillomavirus vaccination in China [J]. *Cancer Epidemiol*, 2012, 36(4): 384-390.
- [2] Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology [J]. *JAMA*, 2002, 287(16):2114-2119.
- [3] 孙小蓉,李玉兰,车东媛,等. 用细胞 DNA 定量分析方法进行宫颈癌普查的临床研究 [J]. *诊断病理学杂志*, 2005, 12(1):12-16.
- [4] Guillaud M, Benedet JL, Cantor SB et al. DNA ploidy compared with human papillomavirus testing (Hybrid Capture II) and conventional cervical cytology as a primary screening test for cervical high-grade lesions and cancer in 1 555 patients with biopsy confirmation [J]. *Cancer*, 2006, 107(2): 309-318.
- [5] Lorenzato M, Caudroy S, Nou JM, et al. Contribution of DNA ploidy image cytometry to the management of ASC cervical lesions [J]. *Cancer*, 2008, 114(4):263-269.
- [6] 张龙华,陈京芳. 宫颈病变高危因素分析及筛查方法 [J]. *医学综述*, 2012, 18(12):1886-1890.
- [7] 钟萍萍,顾依群,王军,等. DNA 定量分析在宫颈癌筛查中的应用 [J]. *中华病理学杂志*, 2013, 42(7):469-470.
- [8] 李峥嵘,李沛隆. 宫颈病变情况及细胞 DNA 定量分析技术应用于宫颈癌筛查的临床研究 [J]. *临床医学*, 2014, 34(6):94-96.
- [9] 莫伟杰,吴月莲. 细胞 DNA 定量分析技术在宫颈癌筛查中的应用 [J]. *中国临床新医学*, 2012, 5(3):270-273.
- (收稿日期:2016-07-30 修回日期:2016-10-19)
- [8] Karnad DR, Bhadade R, Verma PK, et al. Intravenous administration of ulinastatin (human urinary trypsin inhibitor) in severe sepsis: a multicenter randomized controlled study [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(6):830-838.
- [9] Chen H, He MY, Li YM. Treatment of patients with severe sepsis using Ulinastatin and Thymosin alpha 1: a prospective, randomized, controlled pilot study [J]. *Chin Med J*, 2009, 122(8):883-888.
- [10] Inoue KI, Takano H, Sato H, et al. Protective role of urinary trypsin inhibitor in lung expression of proinflammatory cytokines accompanied by lethal liver injury in mice [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2009, 31(3):446-450.
- [11] Sato H, Kajikawa S, Kuroda S, et al. Impaired fertility in female mice lacking urinary trypsin inhibitor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 281(5):1154-1160.
- (收稿日期:2016-08-02 修回日期:2016-10-25)