

DNA倍体分析和液基细胞学在宫颈病变早期筛查中的应用

阳 艳 段 洁 黄燕明 郎 雁 王 燕

湖北省妇幼保健院妇科 武汉 430070

[摘 要] 目的：探讨 DNA倍体分析和液基细胞学在宫颈病变早期筛查中的应用。方法：以阴道镜下活检为金标准，分析2014年1月~2014年6月在湖北省妇幼保健院妇科同时行DNA倍体分析和液基细胞学检查的297例患者检测结果。结果：297例患者中198例DNA阴性：其中宫颈液基细胞学为NILM为187例，ASCUS为9例，LSIL为2例。而阴道镜活检结果为慢性宫颈炎182例，CIN I 11例，CINIII3例，宫颈癌2例；DNA倍体异常99例：其中宫颈液基细胞学为NILM为20例，ASCUS为45例，LSIL为23例，HSIL为11例。而阴道镜活检结果为慢性宫颈炎37例，CIN I 25例，CINII 9例，CINIII18例，宫颈癌10例。DNA倍体分析和液基细胞学预测CIN II 及以上病理改变,其敏感性、阴性预测值分别为88.10%和78.57%、97.47%和95.65%。两种方法联合检测预测CIN II 及以上病理改变,其敏感性、阴性预测值分别为95.24%、98.93%。结论：DNA倍体分析可用于宫颈病变的早期筛查，联合液基细胞学敏感性高，可降低漏诊率。

关键词：DNA倍体分析；液基细胞学检测；宫颈病变；

Application of DNA ploidy analysis and Thinprep cytology test of cervical cells in early screening of cervix lesions

Yang Yan, Duan Jie, Huang Yanming et al

Department of Gynecology, Hubei Maternal and Child Health Hospital, Wuhan 430070, China

[Abstract] Objective: to study the application of DNA ploidy analysis and Thinprep cytology test in early screening for cervical lesions. Methods: the retrospective analysis of 297 cases undergoing DNA ploidy analysis and Thinprep cytology test (TCT) from January to June in the year of 2014 in Hubei Maternal and Child Health Hospital, with biopsy under colposcope as gold standard. Results: 198 out of the 297 cases are DNA ploid negative. Among them, TCT results were no intraepithelial lesion or malignancy (NILM) in 187 cases, ASCUS in 9

cases, and LSIL in 2 cases. Histological diagnosis by colposcopy biopsy were chronic cervicitis in 182 cases , CIN I in 11 cases ,CIN III in 3 cases, cervical cancer in 2 cases. Among 99 cases of DNA ploidy positive , TCT were NILM in 20 cases, ASCUS in 45 cases, LSIL in 23 cases, HSIL in 11 cases, while 37 cases were chronic cervicitis, 25 cases were CIN I , 9 cases were CIN II , 18 cases were CIN III , 10 cases were cancer confirmed by histological diagnosis. The sensitivity and negative predictive value of DNA ploidy analysis and Thinprep cytology test were 88.1% and 78.57%, 97.47% and 95.65% respectively, which shows no statistical differences. When both methods were combined to predict CIN II or above pathological changes, the sensitivity and negative predictive value were 95.24% and 98.93% respectively. Conclusion: DNA ploidy analysis can be applied in the early screening of cervical lesions. The combination of DNA ploidy analysis with Thinprep cytology test can lower the rate of missed diagnosis of cervical lesions due to high sensitivity.

Key words: DNA ploidy analysis; Thinprep cytology test; Cervical lesion;

2003~2007 年全国宫颈癌发病呈上升趋势,与2003年相比,2007年城市和农村地区宫颈癌的发病率分别上升了70.03%和 51.00%,同期,死亡率分别上升了 32.43%和3.01%,在中国积极开展国家为主导的有效的宫颈癌筛查,将极有助于降低宫颈癌的发病和死亡^[1]。DNA倍体分析和液基细胞学已在国内外用于宫颈病变的早期筛查,本研究以阴道镜下活检病理组织学诊断为金标准,比较两种方法的准确性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2014年1月~2014年6月在湖北省妇幼保健院妇科门诊行宫颈疾病筛查部分患者297例,采用全自动细胞肿瘤筛查分析系统同时行液基细胞学检查和DNA倍体分析,所有患者均在月经干净3~10天内行电子阴道镜活检和病理检查。所有患者均有一年以上性生活,无急性生殖道炎症,平均年龄

34.45±8.31。

1.2 检测方法

1.2.1 宫颈液基细胞学检测和DNA倍体分析 采用武汉呵尔全自动细胞肿瘤筛查分析系统，先行液基细胞学检查，在液基薄层制片的基础上，通过全自动扫描系统进行DNA定量分析。用DI代表细胞核的DNA含量表示。DNA指数(DI)=被测细胞DNA IOD值/正常细胞DNA(G0/G1) IOD平均值。DI:0.8~1.2(2倍体细胞即2C细胞)为正常。DI:1.2~1.8(出现非整倍体细胞)；DI:1.8~2.2(4倍体细胞即4C细胞)；DI:2.2~2.5(非整倍体细胞)；DI≥2.5(异倍体细胞即5C细胞)。出现以下三种情况之一诊断为DNA倍体异常：非整倍体细胞或4倍体细胞增≥10%；出现DI≥2.5的细胞；出现非整倍体细胞峰。液基细胞学诊断采用TBS分类法。

1.2.2 阴道镜检查 采用深圳金科威公司的SLC-2000B电子阴道镜检查。阴道镜显示异常图像的标准按1990年第7次国际宫颈病理及阴道镜会议统一的新分类和标准，并按Reid评分标准进行评分。阴道镜检查评分0分者，常规3、6、9、12点活检，阴道镜检查评分1分以上，于阳性区定位活检。阴道镜操作均有宫颈中心主治医师以上人员检查。

1.3 统计学方法 采用SAS 9.0软件进行统计分析，计数资料采用卡方检验，P<0.05为差异有显著性。

2 结果

2.1 DNA倍体分析和液基细胞学及阴道镜活检情况：在297患者中198例DNA阴性，其中宫颈液基细胞学为NILM为187例（阴道镜活检结果为：175例宫颈炎；10例CIN I；1例CIN III，35岁，产1人流3次，肉眼宫颈光滑，有接触性出血；1例宫颈癌，患者39岁，人流3次，有多个性伴侣），ASCUS为9例（阴道镜活检结果为：7例宫颈炎；1例CIN I；1例CIN III，患者25岁，有不洁性生活史），LSIL为2例（阴道镜活检结果：1例CIN III，28岁，HPV52阳性；1例宫颈癌，44岁）；DNA倍体异常99人，其中宫颈液基细胞学为NILM为20例，ASCUS为45例，LSIL为23例，HSIL为11例，阴道镜活检结果为慢性宫颈炎37例，CIN I 25例，CIN II 9例，CIN III 18例，宫颈癌10例。结果见表1。

表1 DNA倍体分析和液基细胞学及阴道镜活检结果(例，n)

DNA 分析	TCT	阴道镜活检				
		慢性宫颈炎	CIN I	CIN II	CIN III	宫颈癌
阴性 (n=198)	NILM (187)	175	10	0	1	1
	ASCUS (9)	7	1	0	1	0
	LSIL (2)	0	0	0	1	1
	NILM (20)	10	3	1	3	3
阳性 (n=99)	ASCUS (45)	18	14	5	5	3
	LSIL (23)	8	7	1	6	1
	HSIL (11)	1	1	2	4	3

2.2 DNA倍体分析和液基细胞学检测方法评价：以阴道镜病检结果CIN II 以上为阳性诊断标准，对DNA倍体分析（DNA倍体异常为切入点）和液基细胞学检测（以ASCUS为切入点）及两种联合检查的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值结果分析，其中DNA倍体分析与液基细胞学检测方法没有统计学差异（ χ^2 值分别为1.37, 0.27, 0.01, 1.01, 均 $P>0.05$ ），但是两种方法联合检测，敏感性为95.24%，优于两种方法单独检测。结果见表2。

表 2 DNA 倍体分析与液基细胞学检测的准确性（%）

检测方法	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
DNA 倍体	88.10(37/42)	75.69(193/255)	37.37(37/99)	97.47(193/198)
TCT	78.57(33/42)	77.65(198/255)	36.67(33/90)	95.65(198/207)
联合检测	95.24(40/42)	72.55(185/255)	36.36(40/110)	98.93(185/187)

注：CIN II 以上为阳性标准

3 讨论

3.1 液基细胞学在宫颈病变早期筛查中的价值

宫颈癌在全球女性恶性肿瘤的发病率中居于第二位，中国宫颈癌的死亡率和发病率占全球的 1/3^[2]，因此，宫颈病变的早期筛查显得尤为重要。宫颈液基细胞学作为宫颈病变早期筛查的方法，基本替代巴氏涂片，已经极大地提高了宫颈癌和癌前病变的早期诊断率，显著降低了宫颈癌的死亡率。黄艳艳^[3]比较了巴氏涂片和 TCT 对宫颈病变的筛查效果，液基薄层细胞涂片 CIN 检出率 65.38%，高于巴氏涂片的 33.33%，结果比较有统计学差异。本研究中，液基细

胞学的敏感性即有病诊断为阳性的概率为 78.57%，与张英的研究结果 72.01%一致^[4]，但细胞学诊断易受主观因素影响，一方面，它可能低估了宫颈上皮内病变，另一方面，可能对反应性改变做出过度诊断。

3.2 DNA 倍体分析在宫颈病变早期筛查中的应用

肿瘤病理学研究显示, 细胞癌变时, 其细胞核内的 DNA 结构和含量都会发生异常变化, DNA 含量增多, DNA 倍体状况发生改变, 出现 DNA 倍体异常细胞^[3]。DNA 倍体变化往往早于病变细胞的形态学变化^[3], 国际上不仅将全自动细胞 DNA 倍体分析系统用于宫颈癌的诊断, 还用于判别宫颈癌的恶性程度及预测宫颈疾病的发展状态。国内孙小蓉^[5,6]的研究中, DNA 倍体分析和液基细胞学比较, 发现 CIN II 病变的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 90.9%和 78.2%、65.6%和 56.3%、82%和 75.4%、80.8%和 60%, 故在宫颈癌筛查中, DNA 倍体分析优于液基细胞学。黄宏思^[7]的研究中发现, 细胞 DNA 倍体分析检测方法对宫颈病变筛查阳性率和 CIN 检出率高于传统宫颈细胞学检查。

在本研究中, DNA 倍体分析预测 CIN II 及以上病理改变, 其敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 88.1%、75.69%、37.37%、97.47%。如果 DNA 倍体阴性, 阴性患者得宫颈癌及癌前病变的概率可以忽略不计, 可以随访, 但是如有高危患者应结合临床, 在本研究中 DNA 倍体分析阴性而宫颈液基细胞学为 NILM 为 187 例, 活检 175 例慢性宫颈炎, 10 例 CIN I, CIN III 1 例, 宫颈癌 1 例, 其中 CIN III 35 岁, 产 1 人流 3 次, 肉眼宫颈光滑, 有接触性出血, 宫颈癌患者 39 岁, 人流 3 次, 有多个性伴侣, 故有高危因素应行阴道镜下活检, 避免漏诊。DNA 倍体阳性患者需行阴道镜下活检, 以早期发现宫颈癌及癌前病变。本研究得出的结论与韩茜等^[8]的研究结果一致, DNA 倍体分析系统作为早期宫颈癌筛查的一种新方法, 与阴道镜联合应用可提高诊断 CIN 和早期宫颈癌的敏感性。

3.3 DNA 倍体分析联合液基细胞学在宫颈病变早期筛查中的应用

液基细胞学诊断为 ASCUS 时, 如何处理让临床医师很困惑。而 DNA 倍体分析可用于 ASCUS 分流诊断, DNA 倍体阳性者可以行阴道镜下活检, 且随着异倍体细胞数目的增加, 发生宫颈高度病变的概率增加, 未见异倍体可以 3-6 月随访^[9,10]。通过 DNA 倍体分析系统对 DNA 含量及倍体状况进行测定和分析, 可提

前 3 ~5 年发现早期宫颈癌^[11]。李红霞认为, DNA 倍体分析具有和液基细胞学相似的筛查敏感性, 两种方法相结合敏感性可显著提高^[12]。

在本研究中, 以 DNA 阴性和 TCT 为 NILM 定为筛查阴性, 两种方法联合检测预测 CIN II 及以上病理改变, 其敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 95.24%、72.55%、33.33%、98.93%, 与单独应用 DNA 倍体分析相比较, 虽没有统计学差异, 但就患者个体而言, 敏感性等均有提高, 说明患者如果经济条件允许, 可以两者联合筛查。

总之, DNA 倍体分析与液基细胞学均可单独用于宫颈病变的早期筛查, 但是 DNA 倍体分析价格便宜, 更适合基层医院及贫困地区, 提高早期诊断率。如能两种方法联合筛查, 则更好, 能降低漏诊率。

参考文献

[1]李霓,郑荣寿,张思维.2003~2007 年中国宫颈癌发病与死亡分析[J].中国肿瘤杂志,2012,21(11):801-804.

[2]郎景和.子宫颈上皮内瘤变的诊断与治疗[J].中华妇产科杂志,2001,36(5):261.

[3]黄艳艳, 陈志恒, 朱小玲等. 液基薄层细胞学技术在宫颈癌筛查中的应用[J]实用预防医学, 2010, 17 (6) 1041-1043.

[4]张英. 液基薄层细胞学联合阴道镜检查在宫颈癌筛查中的价值评价[J]. 实用预防医学杂志, 2011, 18 (4) 685-686.

[5]孙小蓉,汪键,Alfred Boecking.DNA 倍体分析系统用于宫颈癌及上皮内瘤变的诊断及检测[J].中华病理学杂志,2005,4(7):435-437.

[6]孙小蓉,汪键.DNA定量细胞学的研究[M].武汉:湖北科技出版社,2006:41-42.

[7]黄宏思,黄卫彤,黄燕.应用细胞 DNA 倍体分析法筛查宫颈癌[J].检验医学与临床杂志,2010,7(8):724-725.

[8]韩茜,韩爽,谢君梅.DNA 倍体分析系统宫颈癌筛查结果分析[J].中国优生与遗传杂志,2013, 21(1):22-23.

[9]张敦兰,阳艳,周利敏.DNA 倍体分析在 ASCUS 分流诊断中的研究[J].中华妇产科杂志,2012,47(4):259-261.

[10]阳艳,吴旭峰,张敦兰.DNA 定量分析和 HPV-DNA 在 ASCUS 分流诊断中的意义[J],肿瘤防治研究,2013,40(7),671-674.

[11]赵澄泉,杨敏.妇科细胞病理学诊断与临床处理[M].北京: 北京科学技术出版社,2011: 355-355.

[12]李红霞,赵焕,高亮.宫颈液基细胞学与 DNA 倍体分析诊断宫颈鳞状上皮内病变的准确性[J],诊断病理学杂志,2013,20(9):567-570.

作者简介：阳艳，出生年月 1973 年 10 月，湖北省洪湖市人，硕士，副主任医师，研究方向：妇科宫颈疾病及生殖内分泌，邮箱 510231675@qq.com