

# TCT、HPV、DNA-ICM联合诊断早期宫颈癌的价值分析

毛伟玲, 潘治宇, 王芳艳

(河南天佑中西医结合肿瘤医院 病理科, 河南 新郑 451100)

**摘要:** **目的** 探讨液基薄层细胞学检查 (TCT)、人乳头状瘤病毒 (HPV) 检测、DNA 倍体定量分析 (DNA-ICM) 及联合诊断早期宫颈癌的价值分析。**方法** 前瞻性选取 2022 年 1 月至 2023 年 1 月河南天佑中西医结合肿瘤医院收治的 90 例疑似宫颈癌患者为研究对象。所有患者均进行 TCT、HPV 检测及 DNA 倍体定量分析, 以宫颈癌组织病理活检结果为金标准, 对比单独进行 TCT、HPV 检测、DNA-ICM 及联合检测诊断宫颈癌患者与金标准的一致性 & 诊断效能。**结果** 病理活检显示, 90 例疑似患者中阳性 81 例, 阴性共 9 例。TCT 与金标准对比, 一致性一般 ( $\kappa=0.457$ ,  $P=0.001$ ); HPV 检测与金标准对比, 一致性一般 ( $\kappa=0.587$ ,  $P=0.001$ ), DNA-ICM 与金标准对比, 一致性一般 ( $\kappa=0.504$ ,  $P=0.001$ ); TCT、HPV 与 DNA-ICM 联合诊断与金标准一致性较好 ( $\kappa=0.877$ ,  $P=0.001$ )。TCT、HPV 与 DNA-ICM 联合诊断灵敏度、阴性预测值、准确性均高于 TCT、HPV 单独检测 ( $P<0.05$ ), 联合检测的阳性预测值高于 DNA-ICM 单独检测。**结论** TCT、HPV 检测、DNA-ICM 联合检测可有效提高诊断早期宫颈癌的准确性, 从而对宫颈癌进行早诊断早治疗, 值得临床推广。

**关键词:** 液基细胞学; 人乳头状瘤病毒检测; DNA 倍体定量分析; 宫颈癌

**中图分类号:** R737.33

宫颈癌是女性较为常见的恶性肿瘤, 其具有较高的发病率及死亡率, 诱发宫颈癌的常见的因素为人乳头状瘤病毒 (HPV), 其临床症状以阴道出血最为常见<sup>[1]</sup>。根据国际妇产科联盟分期, 早期宫颈癌为 0~Ⅲa 期, 早期宫颈癌的症状多局限于宫颈, 在没有蔓延至其他周围组织时, 往往没有症状表现。对于早期宫颈癌患者, 临床治疗以保证患者的卵巢及阴道功能为重点, 因此, 早期宫颈癌的诊断极为重要。目前, 液基薄层细胞学检查 (TCT)、HPV 检测、DNA 倍体定量分析 (DNA-ICM) 均是常规宫颈癌的筛查手段, 然而, 单一检测方法在敏感性 & 特异性上存在一定的局限<sup>[2]</sup>。单独使用 TCT 检测宫颈癌, 具有操作简单、创伤较小的特点, 但其结果极为依赖样本的质量, 操作不当易存在漏诊、误诊的情况<sup>[3]</sup>。HPV 检测是世界卫生组织 (WHO) 推荐的宫颈癌筛查手段, 但此检测方法无法对持续性感染实施鉴别工作, 且无法对致病性感染的原因进行有效的明确<sup>[4]</sup>。DNA-ICM 是一种通过测量细胞中 DNA 的数量来评估细胞是否存在异常的检测方法, 其注重 DNA 数量, 对细胞的形态缺乏关注, 从而易引起误诊、漏诊的情况<sup>[5]</sup>。单独上述三种检测方式可能存在一定误诊、漏诊的情况, 因此, 本研究尝试将三

种检测方式联合使用, 旨在分析 TCT、HPV、DNA-ICM 联合诊断早期宫颈癌的价值, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

前瞻性选取 2022 年 1 月至 2023 年 1 月河南天佑中西医结合肿瘤医院收治的 90 例疑似宫颈癌患者为研究对象。患者年龄 28~75 岁, 平均 ( $44.35 \pm 5.68$ ) 岁; 孕次: 0~4 次, 平均 ( $2.35 \pm 0.34$ ) 次, 产次: 1~4 次, 平均产次 ( $2.01 \pm 0.44$ ) 次。本研究已经医院伦理委员批准。

纳入标准: ①半年内无宫颈癌筛查史; ②有性生活史; ③子宫颈处于完整状态; ④患者及其家属签署知情同意书。排除标准: ①剖宫产史者; ②合并妇科恶性肿瘤者; ③合并其他恶性肿瘤者。

### 1.2 方法

**1.2.1 TCT 检测** 在非月经期采集患者标本时, 应确保患者在 24 h 内未进行性交。患者采取膀胱结石位进行标本采集, 采用扩阴器将患者宫颈口充分暴露, 随后使用棉球将宫颈外分泌物擦拭干净。收集子宫颈细胞样本时, 采用宫颈刷探入宫颈口, 顺时针旋转 (5 圈), 收集宫颈管内、外脱落的细胞, 将其放置于装满保存液的瓶内。随

后将样本漂洗，采用全自动细胞自备机对样本进行处理，将样本细胞放置于载玻片上，利用显微镜由两名经验丰富的医师进行阅片，诊断。

诊断标准：腺细胞（AGC）、意义不明的非典型鳞状细胞（ASCUS）、高级别鳞状上皮内病变（HSIL）、鳞状细胞癌（SCC）均认为是阳性。

1.2.2 HPV 检测 患者排空膀胱，取截石位，用消毒剂清洁外阴部。使用采集刷在宫颈口轻轻旋转并采集样本，避免触碰阴道壁。采集刷应尽量垂直于宫颈口，轻轻旋转并停留 3~5 s，确保获得足够的细胞样本。将采集的样本放入细胞学检查液中，搅拌均匀，然后过滤掉杂质。从细胞学检查液中提取 DNA，进行 HPV 检测。将采集的标本，进行转速离心（12 000 r/min），5 min 后采取沉淀物，将 90 μL 提纯后的 DNA 放入扩增管中，并与样本 DNA 进行混合，扩增，检测标本中的病毒数量。

诊断标准：阳性为 HPV-DNA≥1.0 pg/L。

1.2.3 DNA-ICM 检测 在患者的非月经期采集宫颈细胞样本，可以采用宫颈刷或刮板进行采集。采集时，患者呈膀胱结石位，并在扩阴器下充分暴露宫颈。将采集的宫颈细胞样本进行涂片、通过 Feulgen 染色处理后，标本被置于全自动高分辨率细胞 DNA 图像定量分析系统中，对每个标本的大约 8 000 个细胞核进行分析。

诊断标准：大量细胞异常增生（>10%），出现异倍体峰为阳性。

1.2.4 病理活检 采用棉签将宫颈分泌物进行擦拭，随后于宫颈部位进行醋酸白试验、碘试验，对阳性部为进行判断。通过阴道镜检查，对宫颈部位醋酸白上皮、碘阴性、异性血管取材，将其进行固定，随后进行诊断并为患者开展分级处理。

1.3 观察指标和评价标准

1.3.1 以病理检查结果为金标准 对比三种检查方式单独检测、联合检测与金标准结果的一致性。

1.3.2 三种检查方式单独检测、联合检测的诊断效能 包括灵敏度 [真阳/（真阳+假阴）]、特异度 [真阴/（真阴+假阳）]、阴性预测值 [真阴/（真阴+假阴）]、阳性预测值 [真阳/（真阳+假阳）]、准确性 [（真阳+真阴）/总例数]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表

示，比较采用  $t$  检验；计数资料以百分率（%）表示，比较采用  $\chi^2$  检验；一致性检验采用 Kappa 检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 病理学检查显示

病理活检显示，90 例疑似患者中阳性 81 例，阴性共 9 例。

### 2.2 三种方式检测以及联合检测同金标准检查结果的一致性

TCT 与金标准对比，一致性一般 ( $\text{kappa}=0.457, P=0.001$ )；HPV 与金标准对比，一致性一般 ( $\text{kappa}=0.587, P=0.001$ )，DNA-ICM 与金标准对比，一致性一般 ( $\text{kappa}=0.504, P=0.001$ )；TCT、HPV 与 DNA-ICM 联合诊断与金标准一致性较好 ( $\text{kappa}=0.877, P=0.001$ )，见表 1。

表 1 三种方式单独以及联合检测同金标准检查结果的一致性（例）

| 检查方式    | 术前活检 |    | 合计 |
|---------|------|----|----|
|         | 阳性   | 阴性 |    |
| TCT     |      |    |    |
| 阳性      | 68   | 1  | 69 |
| 阴性      | 13   | 8  | 21 |
| HPV     |      |    |    |
| 阳性      | 70   | 1  | 71 |
| 阴性      | 11   | 8  | 19 |
| DNA-ICM |      |    |    |
| 阳性      | 76   | 2  | 78 |
| 阴性      | 5    | 7  | 12 |
| 联合      |      |    |    |
| 阳性      | 80   | 1  | 81 |
| 阴性      | 1    | 8  | 9  |
| 合计      | 81   | 9  | 90 |

### 2.3 不同检测方式对早期宫颈癌的诊断效能

TCT、HPV 与 DNA-ICM 联合诊断灵敏度、阴性预测值、准确性高于 TCT、HPV 单独检测；联合检测的阳性预测值高于 DNA-ICM 单独检测 ( $P<0.05$ )，见表 2。

表 2 不同检测方式对早期宫颈癌的诊断效能（%）

| 检查方式    | 灵敏度                | 特异度   | 阴性预测值              | 阳性预测值              | 准确性                |
|---------|--------------------|-------|--------------------|--------------------|--------------------|
| TCT     | 83.95 <sup>‡</sup> | 87.50 | 35.00 <sup>‡</sup> | 98.55              | 84.27 <sup>‡</sup> |
| HPV     | 86.42 <sup>‡</sup> | 88.89 | 42.11 <sup>‡</sup> | 98.59              | 86.67 <sup>‡</sup> |
| DNA-ICM | 93.83              | 77.78 | 58.33              | 97.44 <sup>‡</sup> | 92.22              |
| 联合      | 98.77              | 88.89 | 88.89              | 98.77              | 97.78              |

注：‡与联合检测比较， $P<0.05$ 。

### 3 讨论

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，由 HPV 感染引起的，主要通过性接触传播<sup>[6]</sup>。其主要症状包括阴道出血、阴道分泌物增多、尿频尿急等，其早期阶段通常不会出现明显的特异性症状。该疾病往往需要经过长达 10~20 年的癌前病变阶段，直到发展成为浸润癌。通过早期的筛查，可以尽早发现并采取有效的防治措施，从而极大地提高治疗效果和患者的生活质量<sup>[7]</sup>。在当前的社会背景下，宫颈癌的发病已经逐渐呈现年轻化的趋势。这一现象使得宫颈癌筛查的重要性更加凸显，高效且准确的检查手段成为了临床关注的重点。目前，TCT、HPV 检测、DNA-ICM 是目前用于检测宫颈癌的最常见的检测方法，但上述检测方式单独使用均具有一定的局限性，因此，本研究将尝试将三种筛查方式联合使用发现，对宫颈癌患者采用联合检测的方式可有效提高其诊断准确性，从而对宫颈癌进行早诊断早治疗。

TCT 检查是一种可靠且有效的初筛方法，主要利用液基薄层细胞检测系统对脱落的宫颈细胞进行诊断和分类。相比传统检查方法，TCT 具有操作简单、创伤小、适合大规模筛查和异常细胞检出率高的特点。在 TCT 检查中，采用锐角锥形设计的宫颈刷更有利于收集宫颈鳞柱交界处的细胞<sup>[8]</sup>。以脱落细胞作为检测标本，制作超薄片，能够更好地观察细胞的形态结构。但该检查方式，以细胞学改变为主，在宫颈癌筛查中可发现细胞学已经发生改变的宫颈病变，无法明确其引起宫颈病变的高危因素。现代研究认为，高达 90% 的宫颈癌发生均于 HPV 病毒有关<sup>[9]</sup>。HPV 共含有 40 种病毒，该类病毒中，部分对机体生殖器官具有较高的感染能力，被认为是引发宫颈癌的高危因素，其中 HPV16 及 HPV18 为最易感病毒。HPV 发展为高危型，将导致宫颈病变，从而引发宫颈癌。HPV 检测是 WHO 宫颈癌筛查的手段，具有较高的灵敏度，但该检测方式以检测患者目前状态为主，无法进行针对性、持续性筛查，对其感染的病因也无法明确。DNA-ICM 检测是一种新型光电自动检测技术，通过检测宫颈上皮细胞核的 DNA 异常变化情况来反映机体肿瘤细胞的繁殖能力进行反应。与传统的细胞学检查、HPV 检查相比，该检测方式具有较高的灵敏度及特异度，此外，检测方式不仅能够检测 HPV 是否感染，还能

对其进行分型，从而有助于指导治疗方案的选择，是筛查癌前病变、宫颈癌的重要方法<sup>[10]</sup>。单独使用 DNA-ICM 对样本质量、医生经验具有较高要求，实际操作过程可能存在误差。此外，该检查方式检测重点在于细胞核内的 DNA 变化，早期宫颈癌存在部分患者细胞核内无较大明显异常，从而引起漏诊情况。

本研究结果显示，TCT、HPV、DNA-ICM 应用于早期宫颈癌患者中准确率分别为 84.27%、86.67%、92.22%。提示三种检测方式筛查已具有一定的准确度。但由于各检测方式存在的局限性，仍存在误诊漏诊的情况，为进一步提高对宫颈癌的筛查力，尝试将三种检测方式联合使用，结果显示，TCT、HPV 与 DNA-ICM 联合诊断与金标准一致性高于三种检测方式单独检测，TCT、HPV 与 DNA-ICM 联合诊断灵敏度、阴性预测值、准确性高于 TCT、HPV 单独检测；联合检测的阳性预测值高于 DNA-ICM 单独检测 ( $P<0.05$ )。提示对于早期宫颈癌的筛查而言，TCT、HPV 与 DNA-ICM 联合诊断的诊断准确性较高，效果好。分析原因：TCT、HPV 和 DNA-ICM 各自有其特定的检测目标和优势。TCT 可以观察细胞形态，HPV 检测可以确定感染是否存在，而 DNA-ICM 则可以评估 DNA 的倍体含量，三者联合诊断可提供多层次的信息，全面地评估细胞的状态，从而提高癌症的早期诊断准确性。潘银燕等<sup>[11]</sup>研究采用三种检测方式对宫颈癌进行诊断发现，该检测方式可有效提高诊断效能，与本研究结果相似。此外，本研究诊断效能结果显示，联合检测的准确性高于 DNA-ICM 单独检测，但两组对比差异无统计学意义，原因可能与本研究样本量较小有关。

综上所述，TCT、HPV 检测、DNA-ICM 联合检测可有效提高诊断早期宫颈癌的准确性，从而对宫颈癌进行早诊断早治疗，值得临床推广。本研究也存在一定的不足：本研究样本量较少，易出现偏差；本研究将三种检测方式联合检测，并未对者三种方式两两检测进行对比。因此，后续将扩大样本量，将上述检测方式两两联合进行检测进一步研究。

### 参 考 文 献

- [1] ZHENG WN, JIN FY, WANG F, et al. Analysis of eEF1A2 gene expression and copy number in cervical carcinoma[J]. Medicine, 2023, 102(2): e32559.
- [2] LI T, LAI Y, YUAN JL. The diagnostic accuracy of TCT + HPV-

DNA for cervical cancer: systematic review and meta-analysis[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(14): 761.

[3] LI HY, LI LX, SUN JM, et al. Value of TCT combined with serum CA153 and CA50 in early diagnosis of cervical cancer and precancerous lesions[J]. Pak J Med Sci, 2022, 38(6): 1471-1476.

[4] 王静, 杜欣, 黄燕明, 等. 宫颈癌高危型 HPV 感染的影响因素与 ERK1/2 信号通路关键因子[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(4): 593-597.

[5] 高燕, 杨红, 张晓红, 等. 人乳头瘤病毒、液基薄层细胞学及 DNA 倍体联合筛查在宫颈癌患者诊断的临床价值[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(6): 36-38.

[6] 王淑伟. 妇科宫颈癌护理中人文关怀与心理护理的效果及对提高患者的生活质量的作用观察: 评《妇产科护理指南》[J]. 世界中医药, 2022, 17(24): 后插 3.

[7] LI L, WANG LL, ZHOU JY. Correlation and clinical significance of VISTA expression and cervical squamous cell carcinoma[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2023, 45(5): 396-401.

[8] YANG D, ZHANG J, CUI XL, et al. Risk factors associated with human papillomavirus infection, cervical cancer, and precancerous lesions in large-scale population screening[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 914516.

[9] 付海英, 吴佳彬. HPV 检测和液基薄层细胞学检查在宫颈癌筛查中的应用及筛查策略优化[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(12): 2738-2740.

[10] 孙春杰, 余小蒙, 张欣荣, 等. DNA 倍体分析联合 HPV-DNA23 分型检测对 ASC-US 的诊断价值[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(6): 694-698.

[11] 潘银燕, 李世宏, 宋娟, 等. 液基细胞学、HPV 检测及 DNA 倍体定量分析在宫颈癌筛查中的价值[J]. 中国妇产科临床杂志, 2023, 24(1): 69-70.

(方丽蓉 编辑)