

应用 Oratest 检测口腔粘膜病损的临床评价

程 斌 杨灵澜

【摘要】 目的 评估甲苯胺蓝试剂盒 Oratest 诊断口腔粘膜病损的临床价值。方法 将 60 例疑为癌或癌前病变的口腔粘膜病损患者随机分成两组,每组 30 例。分别用 Oratest 试剂进行活体局部涂擦和含漱染色,观察其着色情况,并对照组织病理学诊断进行分析。结果 Oratest 染色对口腔癌和上皮细胞异常增生诊断的灵敏度分别为 93.9% 和 42.9%,而含漱法与局部涂擦法活体染色检测癌变的灵敏度无统计学差异 ($P > 0.1$)。结论 Oratest 活体染色可以应用于口腔癌的临床诊断,但对筛选口腔癌前病变的临床可行性仍有待进一步的研究。

【关键词】 口腔癌; 癌前病变; 活体染色; 甲苯胺蓝

The Clinical Evaluation of Oratest in Detecting Oral Mucosal Lesions

CHENG Bin, YANG Linglan. (College of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

【Abstract】 Objective The aim of the study was to evaluate the clinical efficacy of Oratest in detecting oral mucosal lesions. **Methods** Sixty patients with oral mucosal lesions that were suspected as carcinoma or premalignant lesions were divided into two groups randomly. The lesions were stained with Oratest by topical application in one group and rinse application in another group. Staining results were recorded and compared with the pathological diagnosis. **Results** The sensitivity of Oratest stain to oral carcinoma and dysplasia were 93.9% and 42.9%, respectively. The difference between rinse application and local application showed no significance ($P > 0.01$). **Conclusion** Oratest can be used as a method of diagnosing squamous cell carcinoma of oral mucosa, but its reliability in screening oral pre-malignant lesions is still uncertain.

【Key words】 oral cancer; pre-malignant lesions; stain *in vivo*; toluidine blue

甲苯胺蓝 (toluidine blue, TB) 是一种噻嗪类染料,可使恶性病损着色而正常粘膜组织不着色,因而可用于早期发现口腔粘膜癌变。但由于各研究者所使用甲苯胺蓝的浓度、染色方法不一,故所得结果各异且相互间缺乏可比性。本研究选取的 Oratest 检测系统是一种药用等级的甲苯胺蓝试剂,具有许多普通甲苯胺蓝所没有的优点。笔者应用该试剂对 60 例口腔粘膜病损患者进行检查,以探讨其临床应用价值。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选取 2000 年 10 月 ~ 2001 年 3 月在中山大学光华口腔医院粘膜科门诊就诊和口腔颌面外科住院有口腔粘膜病损的患者 60 例为研究对象。其中,男 36 例,女 24 例;年龄 7 ~ 76 岁,平均年龄 58.3 岁。病损部位以颊、舌部居多。

1.2 试剂

Oratest 是按 GMP 要求生产的甲苯胺蓝检测系统,即包括预漱口液(液);高纯度 1% 氯化妥龙—甲苯胺蓝 O(液),

后漱口液(液)。

1.3 实验步骤

60 例患者随机分成两组(计算机产生随机数),每组 30 例。根据试剂说明书,含漱组患者先用 液漱口 20 s 后吐掉,清水漱口 2 次;接着用 液漱口 20 s 后吐掉,清水漱口 2 次;再用 液漱口 30 s 后清水漱口。局部涂擦组用棉签蘸 液涂擦欲染色部位 20 s,余操作步骤及时间同含漱组。记录染色结果后活检,并做组织病理学诊断。

1.4 结果评价及分析

被染区呈蓝色为阳性,反之则为阴性;蓝染模糊,且用 液无法去除染色的病例亦视为阳性。

将 Oratest 染色结果与组织病理学诊断进行对照。Oratest 检测真阳性:病理诊断为鳞癌且染色阳性,假阳性:病理诊断为非癌(包括上皮细胞异常增生)而染色阳性,真阴性:病理诊断为非癌且染色阴性,假阴性:病理诊断为鳞癌而染色阴性。

$$\text{灵敏度} = \frac{\text{真阳性例数}}{(\text{真阳性例数} + \text{假阴性例数})} \times 100\%$$

$$\text{特异度} = \frac{\text{真阴性例数}}{(\text{真阴性例数} + \text{假阳性例数})} \times 100\%$$

$$\text{假阳性率} = \frac{\text{假阳性例数}}{(\text{真阳性例数} + \text{假阳性例数})} \times 100\%$$

$$\text{假阴性率} = \frac{\text{假阴性例数}}{(\text{真阴性例数} + \text{假阴性例数})} \times 100\%$$

本课题为广东省科技计划资助项目(编号 980050)

作者单位:510060 中山大学光华口腔医学院口腔内科教研室

100 %

阳性预测价值 = 真阳性例数 / (真阳性例数 + 假阳性例数) × 100 %

阴性预测价值 = 真阴性例数 / (真阴性例数 + 假阴性例数) × 100 %

采用 SPSS 10.0 (for windows) 统计软件, 将染色结果对照组织病理学诊断进行统计学分析处理, 显著性检验采用四格表卡方检验¹ (α = 0.05, 双侧)。

2 结 果

60 例患者的 Oratest 染色结果与组织病理学诊断的比较见表 1。从表 1 中的结果计算得出 Oratest 检测的灵敏度为 93.9 %, 特异度为 55.6 %, 假阳性率为 27.9 %, 假阴性率为 11.8 %, 阳性预测价值为 72.1 %, 阴性预测价值为 88.2 %。

表 1 60 例患者的 Oratest 染色结果与组织病理学诊断比较

Tab 1 Comparison of results between Oratest staining and pathological diagnosis of 60 patients

病理诊断	染色结果		合计
	+	-	
口腔癌	31	2	33
上皮异常增生	9	12	21
其他良性病变	3	3	6
合计	43	17	60

30 例局部涂擦组患者的 Oratest 染色结果与组织病理学诊断的比较见表 2。从表 2 中的结果计算得出 Oratest 检测的灵敏度为 92.3 %, 特异度为 64.7 %, 假阳性率为 33.3 %, 假阴性率为 8.3 %, 阳性预测价值为 66.7 %, 阴性预测价值为 91.7 %。

表 2 局部涂擦组患者的染色结果与组织病理学诊断比较 (n = 30)

Tab 2 Comparison of results between topical application and pathological diagnosis (n = 30)

病理诊断	染色结果		合计
	+	-	
口腔癌	12	1	13
上皮异常增生	4	8	12
其他良性病变	2	3	5
合计	18	12	30

30 例含漱组患者的 Oratest 染色结果与组织病理学诊断的比较见表 3。从表 3 中的结果计算得出 Oratest 检测的灵敏度为 95.0 %, 特异度为 40.0 %, 假阳性率为 24.0 %, 假阴性率为 20.0 %, 阳性预测价值为 76.0 %, 阴性预测价值为 80.0 %。

表 3 含漱组患者的染色结果与组织病理学诊断比较 (n = 30)

Tab 3 Comparison of results between rinse and pathological diagnosis (n = 30)

病理诊断	染色结果		合计
	+	-	
口腔癌	19	1	20
上皮异常增生	5	4	9
其他良性病变	1	0	1
合计	25	5	30

在 33 例经病理确诊的口腔癌患者中, 20 例采用含漱法检测, 其中阳性者 19 例, 阴性者 1 例; 另 13 例患者采用局部涂擦法检测, 其中阳性者 12 例, 阴性者 1 例。Oratest 试剂含漱法与局部涂擦法活体染色检测癌变的灵敏度无统计学差异 (P > 0.01)。

3 讨 论

3.1 Oratest 试剂的特点

普通甲苯胺蓝的质量和纯度均不够稳定, 稀释后只能稳定保存 1 d, 因而染色结果不可靠, 限制了其大范围的临床应用。本研究采用的 Oratest 试剂是在 GMP 条件下生产的, 保证了每一个试剂盒中的甲苯胺蓝 O 的浓度 (1 %)、质量和纯度的一致性, 且稳定性良好。预漱口液和后漱口液还可防止过度染色, 确保了统一的染色质量并提高了诊断的特异性。整个操作过程及染色判断均采用统一的标准, 因此结果准确可靠, 且不受时间的限制。

3.2 Oratest 试剂诊断口腔粘膜病损的临床价值

多位学者曾报道甲苯胺蓝染色可早期诊断口腔癌²⁻⁷。贾燕等²报道的灵敏度为 83.0 %, 特异度为 61.5 %; 马玉中等³报道的灵敏度和特异度分别为 97.3 % 和 41.2 %; Mashberg⁴ 对 235 例口腔病损组织染色检测其灵敏度为 93.3 %。本研究用 Oratest 检测 33 例口腔癌, 灵敏度为 93.9 %, 特异度为 55.6 %, 表明 Oratest 活体染色能比较准确地发现口腔癌。各研究者报道的灵敏度和特异度不一, 笔者认为主要是各人所采用的甲苯胺蓝试剂的浓度、染色方法及评价标准不同, 病例选择也不一样的缘故。以上结果虽不具有直接可比性, 但都表明甲苯胺蓝可有效地发现口腔癌。在本研究中, 2 例 Oratest 染色为阴性的口腔癌均为非溃疡性病损, 可能是因为上皮细胞角质层无胞核, 细胞排列紧密且缺乏胞间小管, 染料不易进入所致。由此可见, 表面角化上皮完整是导致假阴性染色的主要原因, Oratest 更适用于糜烂型和溃疡型病损组织的检测。

从以往报道看,甲苯胺蓝染色是否可作为上皮细胞异常增生或癌前病变的临床诊断指标仍颇有争议。在 Miller 等⁵ 报道的 82 例上皮细胞异常增生病例中,重度异常增生仅有 1 例为阳性染色(1.2%);在 Martin 等⁶ 报道的对 40 例病例中,重度异常增生有 17 例阳性(42.5%);在 Silverman 等⁷ 报道的 42 例病例中,阳性率高达 100%,但前提是在染色之前需仔细地做口腔检查并作出临床诊断,而临床诊断本身就可降低假阴性率。Mashberg⁴ 的研究表明,如果将临床诊断与染色结果结合考虑,假阴性率和假阳性率可降至最低。对于上皮细胞的异常增生在本研究中,Oratest 局部涂擦和含漱染色灵敏度分别为 33.3%和 55.6%。故笔者认为,Oratest 活体染色对异常增生的诊断价值可能不大。

在本研究 6 例其他良性病变中,有 3 例出现了假阳性染色,假阳性率高达 50%,且这 3 例都为创伤性溃疡患者。在去除其刺激因素,2 周后复诊的再次染色结果皆为阴性。其主要原因可能是因为上皮角质层的完整性受到破坏,染料易进入;而炎症消除后,上皮角质层的完整性得到恢复,染料不能进入之故。鉴于此,多数学者强调阳性染色的病例应在消除炎症 10~14 d 后复染。

另外,本研究中染色结果的阳性预测值为 72.1%,阴性预测值为 88.2%,这表明 Oratest 活体染色诊断非癌性病变的实用性较高。

3.3 染色方法比较

笔者对两种染色方法的效果进行了比较,结果发现两者的灵敏度无统计学差异($P > 0.1$)。涂擦法的假阳性率较含漱法高,而与 Mashberg 的研究结果一致^{8,9}。在实际应用中,这两种方法各有优缺点。涂擦法作用部位较局限,可减少非特异性染色,但可能漏诊一些微小卫星病灶及第二原发灶;含漱法含漱的范围较为广泛,有可能发现这些漏诊的病灶,有助于降低假阳性率,但不足之处是由于染色强度相对较

低,对结果的判断会造成一定的影响。

总之,Oratest 活体染色具有快速、简单、无创和直接等优点,且不会影响病理诊断,对早期发现口腔癌具有重要临床意义,值得推广。该方法如与临床治疗相结合或 10~14 d 观察后再次染色,可进一步提高其灵敏度,降低假阳性率。但 Oratest 染色对筛选口腔癌前病变的临床价值仍有待做进一步的研究。

参考文献

- 1 方积乾主编. 医学统计学与电脑实验. 上海:上海科学技术出版社, 1997, 78-225
- 2 贾燕,毛祖彝. 甲苯胺蓝活体染色早期发现口腔癌的评价. 实用口腔医学杂志, 1990, 6(3): 169-170
- 3 马玉中, 林国础, 郭伟, 等. 甲苯胺蓝活体染色在口腔癌早期诊断中的临床价值. 华西口腔医学杂志, 1996, 14(4): 283-286
- 4 Mashberg A. Reevaluation of toluidine blue application as a diagnostic adjunct in the detection of asymptomatic oral squamous carcinoma: A continuing prospective study of oral cancer. Cancer, 1980, 46(4): 758-763
- 5 Miller RL, Simms BW, Gould AR. Toluidine blue staining for detection of oral premalignant lesions and carcinomas. J Oral Pathol, 1988, 17(2): 73-78
- 6 Martin IC, Kerawala CJ, Reed M. The application of toluidine blue as a diagnostic adjunct in the detection of epithelial dysplasia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1998, 85(4): 444-446
- 7 Silverman S, Migliorati C, Barbosa J. Toluidine blue staining in the detection of oral precancerous and malignant lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1984, 57(4): 379-382
- 8 Mashberg A. Tolonium (toluidine blue) rinse-a screening method for recognition of squamous carcinoma: Continuing study of oral cancer. J Am Med Assoc, 1981, 245(23): 2408-2410
- 9 Mashberg A. Final evaluation of tonium chloride rinse for screening of high-risk patients with asymptomatic squamous carcinoma. J Am Dent Assoc, 1983, 106(3): 319-323

(2001-09-06 收稿, 2002-06-10 修回)

(本文编辑 邓本姿)

《口腔颌面外科手术学》出版

《口腔颌面外科手术学》于 2003 年 2 月由人民卫生出版社正式出版。本书主编为我国著名口腔颌面外科专家王大章教授,编者除四川大学华西口腔医学院口腔颌面外科教授外,特邀请了国内著名口腔颌面外科专家邱蔚六、张震康、刘宝林及李金荣等教授编写专章。该书以华西口腔医学院口腔颌面外科几十年来数万例次住院手术治疗的经验体会为基础,以手术治疗为主线,疾病与手术相结合,着力体现理论结合实际,全面系统,突出重点,深入浅出,图文并茂,并对手术的难点和要点附加讨论,以利于理解和应用。全书附有插图近 2 000 幅,绘制精美,并按手术步骤,随配解说。本书将成为我国口腔颌面外科医师及研究生的良师益友,并可供口腔科医师、头颈外科医师、耳鼻喉科医师以及整形外科医师临床参考应用。全书 100 万字,16 开,精装,定价 95.00 元。全国各地新华书店有售。欲邮购者请与人民卫生出版社邮购部联系。电话:010-67605754,地址:北京丰台区方庄芳群园三区 3 号楼,邮政编码:100078。