

# 宫颈细胞 DNA 倍体定量分析联合液基细胞学在宫颈癌早期筛查中的应用价值

宋志琴 王蔼明

**【摘要】目的** 探讨宫颈细胞 DNA 倍体检测联合液基细胞学在宫颈癌早期筛查中的应用价值。**方法** 对 12 630 例患者采用宫颈细胞 DNA 倍体定量检测与液基细胞学联合进行宫颈病变的早期筛查,对其中 1 146 例宫颈细胞 DNA 倍体定量检测阳性和(或)宫颈液基细胞学阳性者行阴道镜检查并取活检,以病理诊断为金标准,评价两种方法在宫颈癌早期筛查中的作用与意义。**结果** (1)宫颈 DNA 异倍体细胞的检出率和宫颈液基细胞学的阳性率分别为 13.68%和 8.97%,有统计学差异( $P<0.01$ );(2)随着 DNA 异倍体细胞数量的增加,液基细胞学的阳性率也相应增加,且宫颈病变的严重程度也增加,两种方法检测结果均阳性者与活检病理诊断有较高的符合率;(3)以 1~2 个倍体异常细胞为宫颈活检标准,发现宫颈病变的敏感性为 98.10%,特异性为 18.20%,符合率较差;若以 3 个以上 DNA 倍体异常或液基细胞学 LSIL 作为阴道镜检查并取活检,发现宫颈上皮内瘤变 I 级以上的敏感性分别为 89.14%和 73.28%,特异性分别为 75.80%和 76.50%,均有较好的符合率。**结论** 宫颈细胞 DNA 倍体定量检测与液基细胞学筛查均可作为宫颈癌及癌前病变的早期筛查的有效方法,且两者联合应用可明显提高对宫颈癌及癌前病变诊断的敏感性与特异性,达到早期诊治的目的。

**【关键词】** 宫颈肿瘤; 早期筛查; DNA 倍体定量分析; 液基细胞学

**Value of quantitative analysis is of DNA ploidy and cervical liquid-based cytology in the screening of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasm** Song Zhiqin, Wang Aiming. Department of Obstetrics and Gynecology, Naval General Hospital of PLA, Beijing 100048, China  
Corresponding author: Song Zhiqin, Email: szq19navy@sina.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the application of DNA ploidy detection and cervical liquid-based cytology in the screen methods of cervical cancer and cervical precancerous lesion. **Methods** 12 630 women were detected by DNA ploidy and cervical liquid-based cytology, and in which of 1 146 cases with DNA aneuploidy and (or) abnormal cervical liquid-based cytology were given cervical biopsy. Pathological diagnosis was taken as gold standard. The clinical significance of two methods in the screen of cervical lesion was analyzed. **Results** The positive rates of DNA ploidy was significantly higher than cervical liquid-based cytology. Cases which were observed that LSIL and all above decided by cervical liquid-based cytology, and cases with DNA heteroploid cell more than 3 were sent to fixed point biopsy, the sensitivity of 73.28% and the specificity of 76.50% were cervical liquid-based cytology, while the sensitivity of 89.14% and the specificity of 75.80% by quantitative DNA. **Conclusion** DNA imaging cytometry is better for screening cervical dysplasia and carcinoma of the uterine cervix than conventional cytology.

**【Key words】** Uterine cervical neoplasms; Early screen; DNA quantitative analysis; Cervical liquid-based cytology

宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤,采取宫颈液基细胞学进行宫颈癌及癌前病变的早期筛查已在妇科临床普遍应用并取得了较大的成效,随着分子生物学的发展,人们逐渐认识到肿瘤的发生和发展是长期、多阶段、多基因调控的结果。因此,需从遗传学水平来了解宫颈癌的发展趋势,以达到早期发现宫颈病变的目的。本资料回顾性地分析了2010年以来我院妇产科门诊就诊的患者,采用宫颈DNA倍体定量分析联合液基细胞学进行宫颈癌的早期筛查,通过观察和比较两种方法的敏感性与特异性,探讨宫颈细胞DNA倍体定量分析联合液基细胞学在宫颈癌早期筛查中的应用价值。

### 资料与方法

1. 一般资料:回顾性分析我院妇科门诊2010年5月至2013年2月就诊的患者中,有12 630例患者采用宫颈细胞DNA倍体定量检测与液基细胞学联合进行宫颈病变的早期筛查,患者年龄21~65岁,平均(35±3.2)岁。

2. 标本采集与处理:标本采集是用特制的宫颈(管)刷收集宫颈口和颈管的脱落上皮细胞,取下宫颈刷浸泡于附有标签的标本管固定液中,每份收集的标本经处理后分别制成2张薄层细胞片,均经95%乙醇固定,其中1张涂片行Feulgen染色做DNA定量分析,另一张涂片采用巴氏染色行TBS(the Bethesda system)诊断。

3. 细胞DNA含量分析:采用厦门麦克奥迪公司生产的全自动图像分析系统对细胞图像进行分析,判断标准:(1)DNA指数(DI)=1为正常细胞,建议1年筛查;(2)DI≥2.5为DNA倍体异常细胞;其中1~2个DNA倍体异常细胞为少量DNA倍体异常细胞;≥3个DNA倍体异常细胞为多量DNA倍体异常细胞。

4. 液基薄层细胞学(TCT)检查:采用TBS分级系统进行细胞学诊断,包括:涂片的质量:保存完好的上皮细胞覆盖率>10%的满意涂片。描述性诊断:(1)正常或炎症;(2)未明确诊断意义的不典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cells of undetermined signification, ASCUS);(3)低度鳞状上皮内病变(low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)和高度鳞状上皮内病变(high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL);(4)鳞状细胞癌(squamous cells carcinoma, SCC);(5)未明

确诊意义有不典型腺细胞(atypical glandular cells of undetermined significance, AGUS)和腺癌;细胞学阳性诊断是指ASCUS及以上的病变。

5. 阴道镜下活组织检查病理诊断:(1)正常或炎症;(2)宫颈上皮内瘤变(CIN),按轻中重分为CIN I级、CIN II级、CIN III级或原位癌CIS;(3)浸润癌。

6. 统计学分析:应用SPSS 13.0统计学软件,计数资料采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结果

#### 一、一般筛查结果

共有12 630例患者同时进行了TCT和DNA定量分析系统筛查,DNA定量分析系统筛查阴性者10 902例(86.32%),阳性者1 728例(13.68%),其中有1~2个异倍体细胞1 063例(8.42%),≥3个异倍体细胞665例(5.27%)。TCT共检查阴性患者11 497例(91.03%),阳性患者1 133例(8.97%),其中ASCUS 575例(4.55%),LSIL 365例(2.89%),HSIL 135例(1.07%),非典型鳞状细胞(ASC-H) 56例(0.43%),SCC 2例(0.02%)。在阳性检出率方面,DNA定量分析系统与TCT相比较,两者具有统计学差异( $\chi^2=139.55$ , $P<0.01$ )。

#### 二、DNA定量分析检测与TCT筛查结果比较

12 630例患者DNA定量分析系统筛查结果中,未见异倍体细胞者10 902例,其中炎症10 782例(98.90%),ASCUS 61例(0.56%),LSIL 55例(0.50%),HSIL 4例(0.04%)。DNA定量分析系统阳性1 728例患者中,发现1~2个异倍体细胞者1 063例,其中炎症646例(60.77%),ASCUS 238例(22.39%),LSIL 142例(13.36%),HSIL 28例(2.63%),ASC-H 9例(0.85%)。有≥3个异倍体细胞者665例,其中炎症69例(10.38%),ASCUS 276例(41.50%),LSIL 168例(25.26%),HSIL 103例(15.49%),ASC-H 47例(7.07%),SCC 2例(0.30%)。随着DNA异倍体细胞数量的增加,液基细胞学检查的阳性率相应增加,且细胞病变的严重程度也相应增加,见表1。

#### 三、DNA定量分析与活检病理结果比较

1 146例DNA定量分析发现异倍体细胞和(或)TCT阳性者于我院行阴道镜检查取活检进行病理诊断,活检病理阳性者580例,阳性率为50.61%

表1 DNA定量分析系统与TCT筛查结果比较

DNA 异倍体细胞	例数	TCT[例,(%)]					
		正常/炎症	ASCUS	LSIL	HSIL	ASC-H	SCC
未见	10 902	10 782(98.90)	61(0.56)	55(0.50)	4(0.04)	0	0
1~2个	1 063	646(60.77)	238(22.39)	142(13.36)	28(2.63)	9(0.85)	0
≥3个	665	69(10.38)	276(41.50)	168(25.26)	103(15.49)	47(7.07)	2(0.30)
合计	12 630	11 497	575	365	135	56	2

表2 1 146例患者DNA定量分析检测与活检病理结果比较(例)

DNA 定量分析检测	例数	病理检查				
		炎症	CIN I级	CIN II级	CIN III级	SCC
正常	114	103	8	3	0	0
1~2个	389	326	43	13	7	0
≥3个	643	137	234	145	123	4
合计	1 146	566	285	161	130	4

表3 1 146例患者TCT检查与活检病理结果比较(例)

TCT	例数	病理检查				
		炎症	CIN I级	CIN II级	CIN III级	SCC
正常	76	56	15	5	0	0
ASCUS	512	377	76	44	15	0
LSIL	356	128	176	37	15	0
HSIL	144	3	12	48	79	2
ASC-H	56	2	6	27	21	0
SCC	2	0	0	0	0	2
合计	1 146	566	285	161	130	4

(580/1 146)。其中389例DNA定量分析发现1~2个异倍体细胞者,病理诊断为CIN I级以上的病变63例,占16.20%(63/389),其中CIN I级43例(11.05%),CIN II级13例(3.34%),CIN III级7例(1.80%);以此为宫颈活检标准,发现宫颈病变的敏感性为98.10%(569/580),特异性为18.20%(103/566),与金标准相比,做Kappa卡方检验值为0.165,诊断符合率为57.73%(672/1 164);DNA定量分析发现≥3个异倍体细胞者643例,病理诊断为CIN I级以上的病变506例,占78.69%(506/643),其中CIN I级234例(36.39%),CIN II级145例(22.55%),CIN III级123例(19.13%),SCC 4例(0.62%)。以此为宫颈活检标准,发现宫颈病变的敏感性为89.14%(517/580),特异性为75.80%(429/566),与金标准相比,做Kappa卡方检验值为0.650,诊断符合率为81.27%(946/1 164),见表2。

#### 四、TCT筛查与活检病理结果的比较

1 146例行阴道镜检查的患者中,TCT阳性者1 070例,病理诊断为CIN I级以上的病变中,ASCUS者检出率为26.38%(135/512),LSIL 64.05%

(228/356),HSIL 97.92%(141/144),ASC-H 96.43%(54/56)。如果以LSIL为宫颈活检标准,则TCT筛查发现宫颈病变CIN I级以上的敏感性为73.28%(425/580),特异性为76.50%(433/566),与金标准相比,做Kappa卡方检验值为0.498,诊断符合率为73.71%(858/1 164),见表3。

## 讨论

### 一、DNA异倍体细胞与肿瘤

人体正常体细胞经过有丝分裂保持较恒定的DNA倍体含量,即23对染色体(二倍体)。当细胞受到致癌因素的影响后,染色体上的基因将发生突变,导致染色体的结构和数量发生异常,从而出现DNA异倍体细胞。癌变的本质是由于肿瘤细胞的生长调控机制失调而具有无限增殖的能力,细胞增殖的本质是染色体的复制,通过合成大量的核酸来满足自身迅速生长的需要,表现为DNA合成的加速及含量的增加,造成DNA的大量堆积,从而形成异倍体和非整倍体细胞。所以细胞核DNA的变化可作为直接反映肿瘤细胞增殖能力的重要生物学指标,用DNA定量分析系统进行宫颈癌及癌前病

变的诊断在国外已有大量报道<sup>[1]</sup>。2005年美国科学院院士 Duesberg 在《Science》中提出,非整倍体可能是肿瘤发生的主要原因,肿瘤的产生是非整倍体自身催化的结果<sup>[2-4]</sup>。大量的肿瘤病理和临床研究工作已证明,细胞的异倍体与肿瘤恶性程度是密切相关的<sup>[5]</sup>。细胞 DNA 定量分析技术可通过 DNA 含量的检测,了解细胞内染色体倍体的变化情况,了解细胞的恶变程度。

## 二、细胞 DNA 定量分析技术的基本原理

主要通过对细胞核内 DNA 含量或染色体倍数的测定来判定细胞的生理和病理改变,是病理学由传统的形态描述向定量分析发展的产物。正常细胞及肿瘤细胞在生长增殖时,细胞核内 DNA 结构及含量都会发生变化。人体正常组织细胞内的染色体为 23 对,称为二倍体(2C 细胞)。以正常细胞(G0 期)的含量作为参照,将所检测的每一个目标细胞的 DNA 含量与正常细胞的 DNA 含量进行对比得到 DI 值。若 DI=1,则为正常细胞;若 DI=2,则为分裂期细胞,而 DI 在 1~2 之间的细胞正经历染色体复制期(S 期)。当 DNA 含量异常增高或处于增殖期的细胞数目异常增多时(DI≥2.5),就意味着机体组织有异常病变的可能,因此测定细胞核 DNA 含量(DI≥2.5),可作为判定机体细胞是否异常的标准及恶性肿瘤的指标之一<sup>[6]</sup>。

## 三、DNA 定量分析与 TCT 均可作为宫颈癌及癌前病变的早期筛查手段

TCT 在取材及制片方面的改进,大大提高了对宫颈癌与癌前病变的准确率,但由于阅片人员技术和经验的差异,导致 TCT 结果的可重复性较差,仍存在一定的假阳性与假阴性率。而细胞 DNA 倍体定量分析系统通过检测 DNA 含量,可弥补 TCT 筛查存在的主观因素的不足,二者联合进行筛查,可明显提高宫颈癌及癌前病变的诊断率。从本研究结果中可以看出,宫颈 DNA 异倍体细胞的检出率和

宫颈液基细胞学的阳性率分别为 13.68%和 8.97%,有统计学差异( $P<0.01$ )。若以 1~2 个倍体异常细胞为宫颈活检标准,发现宫颈病变的敏感性为 98.10%,特异性为 18.20%,符合率较差;若以 3 个以上 DNA 异倍体或 TCT 筛查结果为 LSIL 者作为阴道镜检查及活检对象,发现 CIN I 级以上的敏感性分别为 89.14%和 73.28%,特异性分别为 75.80%和 76.50%,DNA 倍体定量分析检测、TCT 筛查与病理诊断的一致率分别为 81.27%和 73.71%,均有较好的符合率。二者相比,DNA 倍体定量分析在筛查的准确性上更优于 TCT。随着 DNA 异倍体细胞数量的增加,液基细胞学的阳性率也相应增加,且宫颈病变的严重程度也增加,两种方法检测结果均阳性者与活检病理诊断有较高的符合率,表明宫颈细胞 DNA 倍体定量检测与液基细胞学筛查均可作为宫颈癌及癌前病变的早期筛查的有效方法,且两者联合应用可明显提高诊断的准确性,达到早期诊治的目的。

## 参 考 文 献

- [1] Lorenzato M, Caudroy S, Nou JM, et al. Contribution of DNA ploidy image cytometry to the management of ASC cervical lesion[J]. Cancer, 2008, 114(4): 263-269.
- [2] Duesberg P. Does aneuploidy or mutation start cancer?[J]. Science, 2005, 307(5706): 41.
- [3] Duesberg PH. Are cancers dependent on oncogenes or on aneuploidy? [J]. Cancer Genet Cytogenet, 2003, 143(1): 89-91.
- [4] Duesberg P, Li R, Rasnick D, et al. Aneuploidy precedes and segregates with chemical carcinogenesis[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2000, 119(2): 83-93.
- [5] Webb T. When theories collide: experts develop different models for carcinogenesis[J]. J Natl Cancer Inst, 2001, 93(2): 92-94.
- [6] Sun XR, Wang J, Gamer D, et al. Detection of cervical cancer and high grade neoplastic lesions by a combination of liquid-based sampling preparation and DNA measurements using automated image cytometry[J]. Cell Oncol, 2005, 27(1): 33-41.

(收稿日期: 2014-02-14)

(本文编辑: 戚红丹)