●检测诊断

叶酸受体介导上皮细胞染色技术在 HPV 阳性患者分流中的应用

傅芝丽　寿坚　沈思宏　朱郑霞

【摘要】 **目的** 探讨叶酸受体介导上皮细胞染色技术（FRD）在人乳头瘤病毒（HPV）阳性患者分流中的应用。 **方法** 对 HPV16/18 阴性而其他高危亚型阳性、宫颈细胞学检查结果≥无明确诊断意义的鳞状上皮细胞病变（ASC-US）的 658 例患者进行 FRD 宫颈染色、液基细胞学检测（TCT）、宫颈活检。以组织病理学诊断结果为标准，评价 FRD 检测分流 HPV16/18 阴性而其他高危亚型阳性患者的价值。 **结果** 658 例患者 FRD 宫颈染色阳性率为 33.43%。组织病理学诊断结果显示 CINⅠ级 205 例，CINⅡ级 96 例，CINⅢ级 52 例，癌 18 例。FRD 检测分流组织病理学诊断 CINⅡ级及以上患者的灵敏度为 0.837，特异度为 0.835，阳性预测值为 0.632，阴性预测值为 0.938。FRD 检测分流的阴道镜转诊率为 33.43%，明显低于 TCT 分流的 100.00%（$P<0.05$）。 **结论** FRD 检测可用于 HPV16/18 阴性而其他高危亚型阳性患者的分流，以减少不必要的阴道镜检查。

【关键词】 叶酸受体介导上皮细胞染色技术　人乳头瘤病毒　分流　特异度

据报道，2015 年中国有 11.1 万例新发宫颈癌患者和 3.4 万例死亡[1]。由于我国人口众多、经济发展及医疗技术地域差异大，单一的筛查方法不能满足不同地区的需要。目前建议基于人乳头瘤病毒（HPV）进行初筛，以细胞学检查进行分流；或以细胞进行初筛，使用 HPV 检测对细胞学无明确诊断意义的鳞状上皮细胞病变（ASC-US）进行分流；或以 HPV 联合细胞学方法进行初筛的多种筛查方案[2]。另一方面，ASC-US 诊断重复性差，易发生诊断不足或过度诊断，在人群筛查中 ASC-US 约为 5%[3]，细胞学 ASC-US 中最终被诊断为 CINⅡ~Ⅲ级者＜10%，被诊断为浸润癌仅为 0.1%~0.2%[4]。高危型 HPV-DNA 检测对癌前病变的灵敏度较高，但特异度低，会增加不必要的阴道镜检查[5-6]。因此，对于 HPV 阳性人群，需要一种快捷且操作简便的分类工具，特别是医疗条件欠佳的地区。近年来研究表明叶酸受体在肿瘤细胞中高表达，而在正常细胞上表达较低或不表达[7]。根据肿瘤细胞活性氧（ROS）增多、细胞表面叶酸受体高表达等特点[8-10]，叶酸受体介导上皮细胞染色技术（FRD）可用于宫颈异常病变的检测。当染色液与宫颈上皮细胞接触后，如果有异质细胞存在，与叶酸衍生物螯合的还原态的亚甲蓝在叶酸受体的介导下，可通过内吞作用进入细胞，迅速被细胞内 ROS 氧化为氧化态亚甲蓝并呈现颜色变化。本研究就 FRD 在 HPV 阳性患者分流中的应用作一探讨，现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象　选取 2018 年 1 月至 2019 年 6 月在本院行宫颈癌筛查的患者 658 例，年龄 25~68（41.58±11.50）岁；均为 HPV16/18 阴性、其他高危亚型阳性患者；宫颈细胞学检查结果≥ASC-US。排除已行全子宫切除术，最近 3 个月接受过宫颈手术、物理治疗（锥切、超高频电波刀手术、红外线及微波等），宫颈接触性出血量大，经期或妊娠状态，急性炎症，已确诊为宫颈上皮内瘤变（CIN）Ⅱ级或更高级别病变的患者。本研究经医院医学伦理委员会审查通过，所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 FRD 宫颈染色　用窥阴器暴露宫颈，医用棉签清除宫颈分泌物，采集宫颈脱落细胞（将锥度棉签红色支点对准宫颈 12 点位置，中心部位对准宫颈口，按压宫颈 10s 进行宫颈外口采样；同时向下按压推杆锥度棉签芯部进入宫颈管，10s 后将推杆向右旋转 30°，5s 后取出锥度棉签进行宫颈管采样）。打开 FRD 上皮细胞染色液（陕西高源体外诊断试剂有限公司），将锥度棉签头部浸入染色液中进行染色，30s 后染色完成，取出锥度棉签。将锥度棉签放回包装盒，再放入自动样本处理系统进行扫描，读出结果。如果变为蓝色、蓝黑色或黑色，检查结果为阳性；如果未变色或变为绿色，检查结果为阴性。

DOI：10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.23.2019-2906
基金项目：杭州市卫生计生科技计划（2017B25）
作者单位：311201　杭州，浙江萧山医院妇科
通信作者：傅芝丽，E-mail：3069351328@qq.com

浙江医学杂志社官方网址：www.zjyxzzs.com

1.2.2 液基细胞学检测(TCT) 取患者膀胱截石位,使用一次性窥具暴露宫颈,专用细胞刷沿宫颈口旋转 5 圈后放入专用细胞保存液中并制片。由专业病理科医师阅片,结果参照 TBS2001 分级报告系统:(1)未见上皮内病变或癌变(NILM);(2)不典型鳞状上皮细胞(ASC),不典型鳞状上皮细胞性质未定(ASC-US),不除外高度病变的不典型鳞状上皮细胞(ASC-H);(3)低度鳞状上皮内病变(LSIL);(4)高度鳞状上皮内病变(HSIL);(5)鳞状细胞癌(SCC)[11]。

1.2.3 宫颈活检 对阴道镜检查异常者,在异常部位进行活检;未发现异常者进行随机活检。将宫颈活检组织送至病理科进行组织病理学诊断。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料用$\bar{x}\pm s$表示;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

658 例患者 FRD 宫颈染色阳性 220 例,阳性率为 33.43%。组织病理学诊断结果显示,CINⅠ级 205 例,CINⅡ级 96 例,CINⅢ级 52 例,癌 18 例;FRD 宫颈染色结果与组织病理学诊断结果的对应关系见表 1。FRD 检测分流组织病理学诊断 CINⅡ级及以上患者的灵敏度为 0.837,特异度为 0.835,阳性预测值为 0.632,阴性预测值为 0.938。FRD 检测分流的阴道镜转诊率为 33.43%(220/658),明显低于 TCT 分流的 100.00%(658/658),差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 FRD 宫颈染色结果与组织病理学诊断结果的对应关系(例)

病理学诊断结果	FRD 宫颈染色结果		合计
	阴性	阳性	
正常或炎症	253	34	287
CINⅠ级	158	47	205
CINⅡ级	16	80	96
CINⅢ级	9	43	52
癌	2	16	18
合计	438	220	658

3 讨论

FRD 是一种简单快捷、无创、便宜、无刺激性的方法,不需要复杂的实验室检测设备和程序。有临床文献报道,FRD 检测 CINⅡ级及以上病变的特异度优于细胞学和 HPV 检测,对于更严重病变的检出率更高[12]。另一项研究表明,在健康女性中,FRD 检测的灵敏度亦高于细胞学和 HPV 检测[13]。有学者认为,就灵敏度、特异度和阳性预测值而言,FRD 检测优于细胞学和 HPV 检测[14]。因此,当细胞学检查不可用时,FRD 检测可以代替[15],也可以作为一种常规筛查方法使用[16]。本研究结果显示,在 HPV 阳性患者中,FRD 宫颈染色分流对宫颈高级别上皮内病变及浸润癌的灵敏度和特异度均较高,阴道镜转诊率明显低于 TCT。

HPV 对癌前病变和癌症高度灵敏,结果可重复且不依赖操作者。HPV 检测的阴性预测值高,可延长筛查间隔,减少筛查次数。HPV 检测的最大优势在于可以使用自我收集的阴道样本,需要的临床资源更少,对医疗保健基础设施的依赖性较小,可提高女性参与率[17-18]。HPV 检测的特异度较低是一个问题。对于卫生保健工作者,如何对 HPV 检测的阳性结果进行分类存在挑战。然而,FRD 检测具有较高的特异度,可用于 HPV 阳性分流,减少阳性患者的焦虑,避免不必要的阴道镜检查。

综上所述,FRD 检测可用于 HPV16/18 阴性而其他高危亚型阳性患者的分流,以减少不必要的阴道镜检查。

4 参考文献

[1] Priebe AM. 2012 cervical cancer screening guidelines and the future role of HPV testing[J]. Clin Obstet Gynecol, 2013, 56(1):44-50. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i7.614.

[2] 赵昀,魏丽惠.CSCCP 关于中国宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识解读[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(2):101-104.

[3] Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus:End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test[J]. Gynecologic Oncology, 2015, 136 (2):189-197. DOI:10.1016/j.ygyno.2014.11.076.

[4] Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, et al. Revised Terminology for Cervical Histopathology and Its Implications for Management of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix[J]. Obstetrics & Gynecology, 2012,120(6):465-1471.DOI:10.1097/aog.0b013e31827001d5.

[5] Wentzensen N, Arbyn M, Berkhof J, et al. Eurogin 2016 Roadmap: how HPV knowledge is changing screening practice[J]. Int J Cancer, 2017, 140(10):2192-2200. DOI:10.1002/ijc.30063.

[6] Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance[J]. Obstet Gynecol, 2015, 125(2):330-337. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.12.022.

[7] Bai LX, Ding L, Jiang SW, et al. Down-regulation of FRalpha inhibits proliferation and promotes apoptosis of cervical cancer cells in vitro[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(14):5667-5672. DOI:10.7314/apjcp.2014.15.14.5667.

[8] Beevi SS, Rasheed MH, Geetha A. Evidence of oxidative and nitrosative stress in patients with cervical squamous cell carcinoma

(下转第 2560 页)

浙江医学杂志社官方网站网址:www.zjyxzz.com