

# 检测子宫上皮细胞游离亚铁原卟啉与人类乳头瘤病毒在宫颈癌筛查中的价值

谢珍, 邢娟, 石杨杨, 吴昊, 梅雅婷, 吴大保

(安徽医科大学附属省立医院、安徽省立医院妇产科, 合肥 230001)

**[摘要]** **目的** 探讨宫颈微环境中细胞游离亚铁原卟啉(FH)检测在宫颈癌筛查中的应用价值。**方法** 回顾性分析120例同时行FH、人类乳头瘤病毒(HPV)及病理检查者的病例资料。以病理检查结果作为诊断的金标准,通过计算FH检测与HPV检测技术在宫颈癌筛查中的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比及AUC,比较两种检测方法对宫颈病变的检出率。**结果** 120例受检者中,FH检测:灵敏度为76.47%、特异度为78.26%、准确率为77.50%、阳性预测值为72.22%、阴性预测值为81.82%、阳性似然比为351.76%、阴性似然比为30.07%、AUC为0.774;HPV检测:灵敏度为70.59%、特异度为73.91%、准确率为72.50%、阳性预测值为66.67%、阴性预测值为77.27%、阳性似然比为270.59%、阴性似然比为39.79%、AUC为0.723。**结论** FH检测的灵敏度与HPV检测相当,对宫颈癌的筛查有一定临床应用价值。

**[关键词]** 宫颈肿瘤;细胞微环境;临床实验室技术;血红素;乳头状瘤病毒科

**中图分类号:**R737.33;R446.1 **文献标识码:**A **DOI:**10.3969/J.issn.1672-6790.2018.02.007

**The clinical values of cells free ferrous protoporphyrin and high-risk HPV examination in the screening of cervical carcinoma** Xie Zhen, Xing Juan, Shi Yangyang, Wu Hao, Mei Yating, Wu Dabao (Department of Obstetrics and Gynecology, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

*Corresponding author: Wu Dabao, Email: dbwslyy@outlook.com*

**[Abstract]** **Objective** To investigate clinical values of cells free ferrous protoporphyrin examination in the screening of cervical carcinoma. **Methods** A retrospective analysis of data from January 2016 to November 2017 with FH examination of 120 cases were proved by cervical pathological examination in Anhui Provincial Hospital. The pathology results as the gold standard for diagnosis, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, accuracy positive and negative likelihood ratio and AUC of FH detection, LCT detection and HPV detection were calculated in the screening of cervical cancer. **Results** 120 cases underwent FH detection, HPV detection and pathological examination, the sensitivity of FH test was 76.47%, specificity was 78.26%, accuracy was 77.50%, positive predictive value was 72.22%, negative predictive value was 81.82%, positive likelihood ratio was 351.76%, negative likelihood ratio was 30.07%, AUC was 0.774; HPV 70.59% specificity of sensitivity test results was 73.91% and accuracy rate was 72.50%, the positive predictive value was 66.67% and negative predictive value was 77.27%, the positive likelihood ratio was 270.59%, negative likelihood ratio was 39.79%, AUC was 0.723. **Conclusions** The sensitivity of FH examination is similar to that of LCT and high-risk HPV. It has certain clinical value in the screening of cervical carcinoma.

**[Keywords]** Uterine cervical neoplasms; Cellular microenvironment; Clinical laboratory techniques; Heme; Papillomaviridae

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤,严重威胁着女性的身体健康。近年来,随着人们生活方式的改

变,其发病率呈逐年上升且年轻化的趋势<sup>[1-2]</sup>。在2012年全球约有527 624例新发病例<sup>[3]</sup>。因绝大多

基金项目:吴阶平基金资助项目(320.6750.15123)

作者简介:谢珍,硕士在读,Email:1070694063@qq.com

通信作者:吴大保,主任医师,硕士生导师,Email:dbwslyy@outlook.com

数的宫颈癌发生在完全没有筛查或筛查不充分的人群,尤其是经济发展不平衡,医疗卫生条件差距较大的发展中国家,相当部分女性仍然处于宫颈癌的高风险中。自20世纪50年代以来,宫颈细胞学筛查一直为宫颈癌筛查的主要手段。随着对宫颈癌发生机制的理解,新的筛查方法不断出现。为了探讨细胞游离亚铁原卟啉(FH)检测在宫颈癌筛查中的应用价值,本文通过对同时行人乳头瘤病毒(HPV)检查、FH检查及病理检查结果的120例受检者进行回顾性分析,比较并探讨FH检测在宫颈癌筛查中的临床价值。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集自2016年1月至2017年11月在安徽省立医院接受宫颈癌筛查的受检者病例资料。其中,同时行HPV检查、FH检查及病理检查的受检者共120例。受检者年龄为20~60岁,平均年龄(41.6±9.5)岁。所有受检者均符合以下标准:有性生活史,非月经期,非急性生殖道炎症期,排除宫颈息肉、重度宫颈糜烂、宫颈溃疡、宫颈创伤、黏膜下子宫肌瘤等可能导致标本混有血液情况,禁止性生活3天以上。所有受检者均签署知情同意书,研究方案经安徽省立医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

1.2.1 FH检测 标本采集方法:持宫颈渗液采样器经阴道插至宫颈部位,按右上、右下、左下、左上、宫颈管口循序擦拭,获取宫颈渗液。把采样器头部放入样本瓶内搅动,使宫颈渗液与样本保存液混合均匀后取出。把试剂A滴入测试池,在样本瓶内吸取样本液1 mL滴入测试池,再把试剂B滴入测试池中,2 min内与比色板比对显色情况。判定标准:①阴性(细胞游离亚铁原卟啉含量低于0.5 μg/L):不变色;②弱阳性(细胞游离亚铁原卟啉含量0.5~5 μg/L):无色变为淡蓝色或黄绿色;③阳性(细胞游离亚铁原卟啉含量5~200 μg/L):蓝绿色或蓝色;④强阳性(细胞游离亚铁原卟啉含量200 μg/L以上):深蓝色。若标本即刻显深蓝色后转为深黄色或棕红色,表明标本内混有血液,亦应视为强阳性。即刻显深蓝色是FH的征象,转为深黄色或棕红色是血液的征象。试剂盒为子宫上皮细胞稳定性FH检测试剂盒(青岛东孚美伦生物科技有限公司生产)。

1.2.2 HPV检查 标本采集方法同液基细胞学检测。采用第二代杂交捕获试验法(HC2)进行高危型

HPV检测。试剂盒为HPV基因分型检测试剂盒,使用HPV-DNA检测检测分析仪进行检测,可检测HPV16、18、31、33、39、45、51、52、56、58、59和68型13种高危型病毒亚型。

1.2.3 宫颈组织病理学检查 在阴道镜下对宫颈醋酸染色异常区域及宫颈0、3、6、9点等进行多点活检。病理诊断报告为宫颈黏膜慢性炎及无异常者为阴性;CIN I、CIN II、CIN III及宫颈癌者为阳性(因CIN I与HPV急性感染有关<sup>[4]</sup>,反映宫颈细胞不稳定状态,而FH检测主要检测宫颈上皮细胞的稳定性,故本文将CIN I归为病理结果阳性)。

1.3 统计学处理 采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析。对计数资料采用 $\chi^2$ 检验。以病理结果作为诊断的金标准,分别计算FH检测及HPV检测在宫颈癌筛查中的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值及阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比及AUC。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 FH检测与病理检测结果比较 同时行FH及病理检查的120例受检者的结果见表1。计算比较: FH检测的灵敏度为76.47%(39/51),特异度为78.26%(54/69),准确率为77.50%(93/120)。FH方法和病理诊断结果的关联性检验 $\chi^2 = 33.316$ ,  $P < 0.001$ ,提示FH方法和病理诊断结果相关联;优势性检验 $\chi^2 = 0.150$ ,  $P = 0.699$ ,提示两法优势差异无统计学意义,即FH方法的诊断结果近于病理诊断。

表1 120例患者的FH及病理检测结果

病理诊断	FH检测[例(%)]		总计 (例)
	阳性(+)	阴性(-)	
阳性(+)	39(76.47)	12(23.53)	51
阴性(-)	15(18.18)	54(81.82)	69

2.2 HPV检查与病理检测结果比较 120例受检者也同时进行HPV检测,结果如表2所示。计算比较: HPV检测的灵敏度为70.59%(36/51),特异度为73.91%(51/69),准确率为72.50%(87/120)。HPV方法和病理诊断结果的关联性检验 $\chi^2 = 21.701$ ,  $P < 0.001$ ,提示HPV方法和病理诊断结果相关联;优势性检验 $\chi^2 = 0.120$ ,  $P = 0.729$ ,提示两法优势差异无统计学意义,即HPV方法的诊断结果近于病理诊断。

表2 120例患者的HPV及病理检测结果

病理诊断	HPV检测[例(%)]		总计(例)
	阳性(+)	阴性(-)	
阳性(+)	36(70.58)	15(29.41)	51
阴性(-)	18(26.09)	51(73.91)	69

2.3 以病理为金标准, FH检测及 HPV检测的诊断价值比较 以病理诊断结果为金标准, 结合表3数据计算相关指标: FH检测的灵敏度为76.47%(39/51), HPV检测的灵敏度为70.59%(36/51), FH检测灵敏度略高于 HPV检测。FH检测的特异度为78.26%(54/69), HPV检测的特异度为73.91%(51/69); FH检测特异度也略高于 HPV检测。

2.4 HPV检测和 FH检测的受试者工作特征(ROC)曲线 进一步对 FH和 HPV检测结果行 ROC分析: FH检测方法: AUC = 0.774, 95% CI: 0.620 ~ 0.927; HPV检测方法: AUC = 0.723, 95% CI: 0.558 ~ 0.887。两法的 AUC均在 0.7以上, 提示可能都是具有较好性能的诊断方法。但在本研究的筛查中, FH检测的筛查效果优于 HPV。ROC曲线见图1。

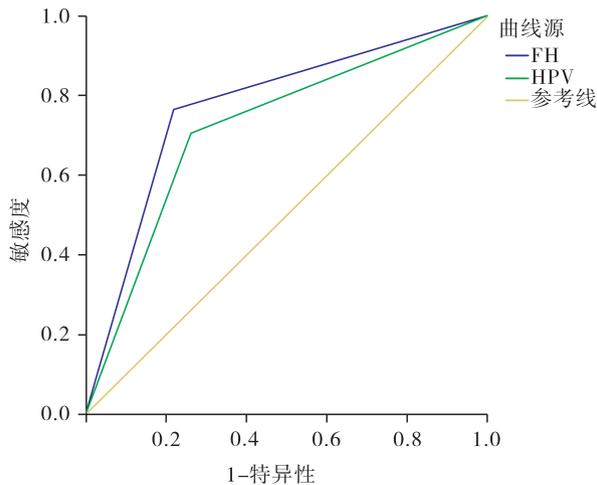


图1 HPV检测和 FH检测的受试者工作特征(ROC)曲线

### 3 讨论

宫颈癌是病因明确的可以通过直接观察与取材早期发现的恶性肿瘤。高质量的筛查可以使宫颈癌

的发生率降低80%。全球约90%的宫颈癌发生在不发达国家<sup>[5]</sup>。我国人口众多,各地区经济发展不平衡,医疗卫生资源差距较大,难以统一达到指南的筛查要求,使得宫颈癌的筛查不能有效的推行。我国宫颈癌每年新发病例13万例,占世界新发病例的28%,死亡病例2万至3万例,严重危害着中国女性的健康。为提高宫颈癌筛查的覆盖率,对于新筛查技术的研究势在必行。

宫颈癌是人类唯一病因明确的恶性肿瘤, HPV持续感染是宫颈癌发生的主要原因<sup>[6-7]</sup>。 HPV感染多为一过性感染, 30岁以下的女性平均约8个月可被机体清除, 30岁以上的女性6~24个月可被清除, 持续8~12个月的 HPV感染可发生宫颈上皮内瘤变, CIN再经8~12年可发展为宫颈浸润癌<sup>[8]</sup>。 HPV检查通过分子生物学技术在分子(DNA)水平直接检测高危型 HPV病毒, 通过将 RNA探针与单束 HPV DNA杂交, 随后通过化学发光检测到 RNA/DNA杂交物。 2015年美国妇产科医师学会对于宫颈癌筛查过渡期指南中指出: 高危型 HPV筛查的敏感性高于细胞学检查, 而特异性相对较差。为提高宫颈癌筛查的准确性, 人们将高危型 HPV检测+细胞学检查作为最精准的宫颈癌筛查方法<sup>[9]</sup>。然而, 有研究表明通过联合筛查而筛查出 CIN II 及以上的灵敏度增加极少(5%), 特异性却明显降低, 转诊阴道镜检查的转诊率更高<sup>[10]</sup>。表明同时进行 HPV检测和细胞学检查比单独使用 HPV检测相比益处很少。因 HPV感染多数可以清除, 为避免对一过性 HPV感染及其引起的良性病变的过多检查及过度治疗, 且高花费的联合筛查所带来的附加临床价值有限, 最新指南建议宫颈癌初筛均行 HPV-DNA检测, 对初筛阳性的患者进行细胞学检查或 HPV分型检测进行分流<sup>[11]</sup>。虽然 HPV检查的灵敏度较高, 但是, 对于低收入国家来说花费仍然是很大的, 在我国目前单次 HPV检查的费用约为340元)。目前, 世界银行将我国归为经济中上层国家, 将我国城市和经济发达地区归为第三资源层(较高资源), 将乡镇偏远地区和经济落后地区归为第二资源层(有限

表3 以病理为金标准, FH检测及 HPV检测的诊断价值参数表

检测方法	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	阳性似然比	阴性似然比	AUC	准确率
FH	76.47%	78.26%	72.22%	81.82%	351.76	30.07	0.774	77.50%
HPV	70.59%	73.91%	66.67%	77.27%	270.59	39.79	0.723	72.50%

资源)。依据2016年美国临床肿瘤协会资源分层临床实践指南<sup>[12]</sup>,该高危型HPV初筛细胞学或HPV分型分流法仅适用于较高资源地区。而其较高的筛查成本以及对专业的实验室人员及实验仪器的要求在有限资源地区可能难以实施。

FH存在于人体的每个细胞内,FH与不同蛋白质结合具有不同的生理功能。当致癌因子使细胞稳定性失调,蛋白质发生构象变化,FH物质从细胞蛋白中脱落,成为游离状态FH,导致子宫上皮细胞内FH物质含量增高。细胞内的FH物质通过与特定物质的氧化-还原反应显色,而使子宫上皮细胞着色。观察细胞是否着色即可测知子宫上皮细胞中FH物质是否增多,进而了解子宫上皮细胞是否稳定。FH在细胞变化早期即出现改变,因此,检测子宫颈渗出液中的FH含量就能够间接反映出上皮细胞的稳定性,而后者又是细胞是否病变的标志。

FH检测作为一种筛查手段单独应用于宫颈癌筛查时,灵敏度为76.47%(39/51),特异度为78.26%(54/69),阳性预测值为72.22%(39/54),阴性预测值为81.82%(54/66),准确度为77.50%(93/120)。以上结果提示FH检测对宫颈癌的筛查效果可能已接近甚至已达到该医院甚至该地区HPV检测的筛查水平。因FH检测主要反应宫颈上皮细胞的稳定性,而宫颈上皮细胞的稳定性又同时受到炎症等诸多因素的影响,造成其假阳性率升高,特异度下降。另外,本研究中对120例同时有FH及HPV检测结果的患者进行分析,FH检测的灵敏度(76.47%)与HPV检测的灵敏度(70.59%)相当。再次说明FH检测在临床诊断上有一定的可靠程度。FH检测技术作为一项宫颈癌的筛查手段,可以有效地实现超早期发现宫颈癌病变风险并对其进行风险度评估。因FH检测取样标本为宫颈渗液,其检测结果同样可能受到取样方式的影响。因此,FH检测需要检测方法的统一和规范。

为提高宫颈癌筛查的覆盖率,尤其是对于经济落后,卫生资源缺乏的地区,自行收集标本的意义重大。在一个FH检测试剂盒内包含有采样器、染色池、染色剂、及比色卡,因此,无需专业病理医生进行读片以及专业仪器和实验室的后续测试,可自行对照比色卡判读结果,无创、简便易行。与HPV检查相比,FH检查在费用(在我国目前单次FH检查的费用约为300元)及专业医疗资源需求上具有一定

的优势。结合本研究中得出的结果,FH检测对于我国有限资源地区的宫颈癌筛查有一定的应用价值。

### 参考文献

- [1] CAMPOS NG, SHARMA M, CLARK A, et al. Resources required for cervical cancer prevention in low and middle income countries [J]. PLoS One, 2016, 11 (10): e0164000.
- [2] AL-MANDEEL HM, SAGR E, SAIT K, et al. Clinical practice guidelines on the screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention in Saudi Arabia [J]. Ann Saudi Med, 2016, 36(5): 313-320.
- [3] FORMAN D, DE MARTEL C, LACEY CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases [J]. Vaccine, 2012, 30 suppl 5: F12-F23.
- [4] 周红娣, 金福明, 沈铿. 2016年美国妇产科医师学会推荐的宫颈癌筛查及预防指南的解读 [J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(6): 401-405, 410.
- [5] CASTLE PE, JERONIMO J, TEMIN S, et al. Screening to prevent invasive cervical cancer: ASCO resource-stratified clinical practice guideline [J]. J Clin Oncol, 2017, 35 (11): 1250-1252.
- [6] ROKSANDIC' KRIZAN I, BOSNJAK Z, PERIC' M, et al. Distribution of genital human papillomavirus (HPV) genotypes in Croatian women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN)-a pilot study [J]. Coll Antropol, 2013, 37 (4): 1179-1183.
- [7] SAMUELS S, BALINT B, LEYEN HVD, et al. Precision medicine in cancer: challenges and recommendations from an EU-funded cervical cancer biobanking study [J]. Brit J Cancer, 2016, 115(12): 1575-1583.
- [8] 郎景和. 妇科恶性肿瘤筛查 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(5): 385-389.
- [9] 李玉霞, 张燕. 高危型 HPV 筛查联合液基细胞学检测在宫颈癌筛检中的应用价值 [J]. 海南医学院学报, 2014, 20(2): 223-225.
- [10] ARBYN M, RONCO G, ANTTILA A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer [J]. Vaccine, 2012, 30 Suppl 5: F88-F99.
- [11] ARBYN M, ANTTILA A, JORDAN J, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition-summary document [J]. Ann Oncol, 2010, 21(3): 448-458.
- [12] 周晖, 刘昀昀, 林仲秋. 宫颈癌二级预防: 2016年美国临床肿瘤协会资源分层临床实践指南解读 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(2): 164-170.