

药情况分析 (J). 中国医科大学学报, 2021, 50(5): 444-448.

(11) 孙春杰, 党娟, 李延, 等. 儿童泌尿系统感染病原菌分布

及耐药性分析 (J). 华南预防医学, 2021, 47(4): 512-515.

(12) 张树凤. 泌尿系统感染病原菌检验及检验常见菌耐药性的研究 (J). 特别健康, 2020, 2(34): 146.

(文章编号) 1007-0893(2022)01-0092-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.01.029

## HPV 分型、DNA 倍体联合 p16/Ki-67 双染在宫颈癌筛查中的应用

连 健<sup>1</sup> 吴志辉<sup>2</sup>

(1. 福建卫生职业技术学院, 福建 闽侯 350101; 2. 福建省妇幼保健院, 福建 福州 350001)

**[摘要]** **目的:** 探讨人乳头瘤病毒 (HPV) 分型检测、脱氧核糖核酸 (DNA) 倍体分析联合 p16/Ki-67 双染在宫颈癌筛查中的应用价值。**方法:** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月福建省妇幼保健院进行宫颈癌筛查的 197 例患者进行研究, 观察并比较 HPV 分型检测、DNA 倍体分析、p16/Ki-67 双染三种检测方法单独及联合检测对宫颈阳性病变的诊断价值。**结果:** HPV 分型检测、DNA 倍体分析、p16/Ki-67 双染三种检测方法单独检测结果均与病理活检结果的一致性计算结果分别为  $\kappa = 0.658$ 、 $0.622$ 、 $0.570$ ,  $P$  均  $< 0.05$ ; 三者联合检测结果与病理活检结果具有较高一致性 ( $\kappa = 0.766$ ,  $P < 0.05$ ); 三者联合检测预测宫颈阳性病变的灵敏度和阴性预测值均高于 HPV 分型检测、DNA 倍体分析和 p16/Ki-67 双染三种检测方法单独检测, 准确度高于 DNA 倍体分析和 p16/Ki-67 双染 2 种单独检测, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论:** HPV 分型检测、DNA 倍体分析以及 p16/Ki-67 双染无论是单独检测还是联合检测, 都对宫颈阳性病变的诊断具有较高的检出率, 而三者联合检测较单独检测更具优势, 既能提高了宫颈癌的诊断效能, 又能避免活检给患者带来的身体损伤。

**[关键词]** 宫颈癌筛查; 人乳头瘤病毒分型; 脱氧核糖核酸倍体; p16/Ki-67 双染

**[中图分类号]** R 737.33 **[文献标识码]** B

宫颈癌是妇科常见的恶性疾病, 当前, 人乳头瘤病毒 (human papilloma viruses, HPV) 分型检测、脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 倍体分析以及 p16/Ki-67 双染作为临床较常见的宫颈癌筛查手段, 三者各具优势, 均能在一定程度上为宫颈癌筛查提供有效参考<sup>[1-3]</sup>。笔者为进一步探讨 HPV 分型检测、DNA 倍体分析联合 p16/Ki-67 双染在宫颈癌筛查中的应用价值, 特选取福建省妇幼保健院宫颈癌筛查患者 197 例进行了研究, 现将结果报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月来福建省妇幼保健

院进行宫颈癌筛查的符合本研究要求且进行过病理活检的患者 197 例进行研究。所有患者病理检查结果如下: 慢性宫颈炎 54 例, 低级别鳞状上皮内病变 (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) 56 例, 高级别鳞状上皮内病变 (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) 46 例, 宫颈癌 41 例。本研究病理活检结果 LSIL、HSIL 或宫颈癌的患者记录为宫颈阳性病变, 其中阳性 143 例, 阴性 54 例。

**1.1.1 纳入标准** (1) 年龄 18 ~ 70 岁的女性; (2) 初次进行宫颈癌筛查; (3) 具有完全民事行为能力, 依从性良好。

**1.1.2 排除标准** (1) 妊娠或哺乳期妇女; (2) 患有严重的心脑血管、神经、精神、内分泌、造血系统等

**[收稿日期]** 2021 - 11 - 12

**[作者简介]** 连健, 男, 讲师, 主要研究方向是微生物检验、免疫学检验。

疾病者；（3）有未确诊的阴道出血者；（4）近 5 年内有恶性肿瘤病史者；（5）近 3 个月内有使用过系统性抗病毒药物（连续应用抗病毒药物 ≥ 14 d）者；（6）现患结核、病毒性活动性肝炎和 / 或艾滋病感染等严重感染性疾病者。

1.2 方法

1.2.1 HPV 分型检测 采用荧光定量聚合酶链式反应法检测 HPV，检测试剂盒由江苏宏微特斯医药科技有限公司提供，严格按试剂盒说明书进行操作。该试剂盒可有效检测出 13 种高危型、5 种中等风险型、10 种低危型，高危型为：HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68，中等风险型为 HPV 26、53、66、73、82，低危型为 HPV 6、11、83、54、26、81、61、44、40、43。HPV 检测结果阳性：拷贝数 ≥ 10<sup>3</sup> copies · mL<sup>-1</sup>，若检测出的 HPV 分型为高危型，则认为 HPV 分型检测为阳性。

1.2.2 DNA 倍体分析 采用薄层液基细胞学技术制作薄层细胞涂片，用孚尔根染色法对液基细胞学（liquid-based cytology, LBC）涂片进行 DNA 着色，通过全自动定量图像细胞技术进行扫描分析，扫描细胞总数 ≥ 10000 个。检测细胞光密度，计算 DNA 指数（DNA index, DI），DI = 被测细胞核积分光密度值 / 正常细胞核积分光密度值。结果判定：DI > 2.5 的细胞为非整倍体 5C 细胞，非整倍体 5C 细胞个数 ≥ 3 个即为 DNA 倍体分析阳性。

1.2.3 p16/Ki-67 双染 采用薄层 LBC 技术制作薄层细胞涂片，酪酰胺信号放大技术下进行免疫荧光染色，甘油封片，在荧光显微镜下对细胞反应产物进行判读，细胞浆或细胞核免疫荧光染色出现特异度红色为 p16 表达阳性，细胞核免疫荧光染色出现特异度绿色为 Ki-67 表达阳性。当至少有一个细胞出现 p16 表达阳性且 Ki-67 表达阳性时，认为 p16/Ki-67 双染阳性。

1.3 观察指标

观察 HPV 分型检测、DNA 倍体分析、p16/Ki-67 双染三种检测方法单独及联合检测与病理活检的不同宫颈病变类型检出结果。以病理活检为金指标，比较三种检测方法单独及联合检测对预测宫颈阳性病变（宫颈癌、HSIL 及 LSIL）的诊断价值。其中，三种检测结果中，任一检测结果出现阳性，即认为三种方法联合检测结果阳性。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理，计数资料用 n 表示，采用 χ<sup>2</sup> 检验比较差异，采 Kappa 检验分析 HPV 分型检测、DNA 倍体分析、p16/Ki-67 双染三种检测方法单独及联合检测与病理活检的一致性。κ < 0.4 表示一致性弱，0.4 ≤ κ < 0.75 表示一致性一般，κ ≥ 0.75 表示一

致性较强，κ = 1 表示完全一致，P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三种检测方法单独及联合检测结果与病理活检的一致性比较

HPV 分型检测、DNA 倍体分析、p16/Ki-67 双染三种检测方法单独检测及联合检测在不同宫颈病变类型检出结果与病理活检结果见表 1。HPV 分型检测、DNA 倍体分析、p16/Ki-67 双染三种检测方法单独检测结果均与病理活检结果的一致性计算结果分别为 κ = 0.658、0.622、0.570，P 均 < 0.05；三者联合检测结果与病理活检结果具有较高一致性（κ = 0.766，P < 0.05），见表 2。

表 1 三种检测方法单独及联合检测结果与病理活检结果比较（例）

Table with 5 columns: 检测方法, 分类, 病理活检结果 (宫颈瘤, HSIL, LSIL, 慢性宫颈炎), 合计. Rows include HPV 分型检测, DNA 倍体分析, p16/Ki-67 双染, 三者联合检测, and 合计.

注：HPV 一人乳头状瘤病毒；DNA 一脱氧核糖核酸；HSIL 一高级别鳞状上皮内病变；LSIL 一低级别鳞状上皮内病变。

表 2 三种检测方法单独及联合检测结果与病理活检的一致性分析（例）

Table with 4 columns: 检测方法, 分类, 病理活检结果 (阳性, 阴性), 合计. Rows include HPV 分型检测, DNA 倍体分析, p16/Ki-67 双染, 三者联合检测, and 合计.

注：HPV 一人乳头状瘤病毒；DNA 一脱氧核糖核酸。

2.2 三种检测方法单独及联合检测预测宫颈阳性病变的效能比较

三者联合检测预测宫颈阳性病变的灵敏度和阴性预测值均高于 HPV 分型检测、DNA 倍体分析和 p16/Ki-67 双染三种检测方法单独检测，准确度高于 DNA 倍体分析和 p16/Ki-67 双染 2 种单独检测，差异均有统计学意义（P < 0.05），见表 3。

表3 三种检测方法单独及联合检测对预测宫颈阳性病变的效能比较

(%)

检测方法	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
HPV 分型检测	90.21(129/143)	72.93(41/54)	90.85(129/142)	74.55(41/55)	86.29(170/197)
DNA 倍体分析	83.92(120/143)	83.33(45/54)	93.02(120/129)	66.18(45/68)	83.76(165/197)
p16/Ki-67 双染	81.11(116/143) <sup>a</sup>	81.48(44/54)	92.06(116/126)	61.97(44/71)	81.22(160/197)
三者联合检测	98.60(141/143) <sup>abc</sup>	72.22(39/54)	90.38(141/156)	95.12(39/41) <sup>abc</sup>	91.37(180/197) <sup>bc</sup>

注: HPV 一人乳头状瘤病毒; DNA 一脱氧核糖核酸。

与 HPV 分型检测比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05; 与 DNA 倍体分析比较, <sup>b</sup>*P* < 0.05; 与 p16/Ki-67 双染比较, <sup>c</sup>*P* < 0.05。

### 3 讨论

随着科学技术的不断发展, 宫颈癌筛查手段也越来越先进, 在临床宫颈癌的筛查过程中, HPV 分型检测、DNA 倍体分析以及 p16/Ki-67 双染均具有一定的准确性。其中, HPV 分型检测是指根据年龄、HPV 分型等来进行宫颈疾病的筛查和确认, 其和细胞学检测相比灵敏度明显较高, 但特异度较低<sup>[4]</sup>。DNA 倍体分析则是根据宫颈病变中非整部体 DNA 细胞特征来进行宫颈疾病的筛查, 其可以达到和细胞学检测相当的特异度和灵敏度, 并且能够较形态学检查更早发现病变<sup>[5]</sup>。p16/Ki-67 双染则主要是通过检测肿瘤抑制蛋白 p16 和细胞增殖蛋白 Ki-67 来预测宫颈上皮内瘤病变和宫颈鳞癌的情况, 其在检出 HSIL 病变中与细胞学检测的特异度相当, 且具有高灵敏度<sup>[6]</sup>。虽然三者宫颈癌筛查中具有一定的优势, 但三者的单独诊断的效能均较病理活检低。

本研究以临床宫颈癌筛查与诊断的金标准病理活检为基础, 探讨了 HPV 分型检测、DNA 倍体分析以及 p16/Ki-67 双染三种检测方法单独及联合检测对预测宫颈阳性病变的诊断价值。结果说明相较于金标准病理活检而言, 三种检测方法无论是单独检测还是联合检测均与病理活检结果有一定的差异, 但三种检测方法无论是单独检测还是联合检测都对宫颈阳性病变的诊断具有临床意义, 其中联合检测的灵敏度及阴性预测值均显著高于三种单独检测, 可有效减少漏诊和提高阴性诊断的准确率, 具有最高的诊断准确度。由此可知, 在宫颈癌的临床筛查过程中, HPV 分型检测、DNA 倍体分析以及 p16/Ki-67 双染三者联合检测较单独检测更具优势, 能提高宫颈癌的诊断效能。临床上, 病理活检作为一种有创检查, 虽然能更准确的对宫颈癌进行诊断, 但可能会对进行宫颈癌筛查的患者身体造成影响<sup>[7]</sup>。HPV 分型检测、DNA 倍体分析以及 p16/Ki-67 双染三种检测方法较病理活检而

言, 取材简单无创, 三者联合应用作为宫颈癌初筛, 一方面提高了宫颈癌的诊断效能, 另一方面避免了活检给患者带来的身体损伤<sup>[8]</sup>。

综上所述, HPV 分型检测、DNA 倍体分析以及 p16/Ki-67 双染无论是单独检测还是联合检测都对宫颈阳性病变的诊断具有临床意义, 但三者联合检测较单独检测更具优势, 三者联合检测一方面提高了宫颈癌的诊断效能, 另一方面避免了活检给患者带来的身体损伤。

### 〔参考文献〕

- (1) 冯琦慧, 王悦, 包克勇, 等. 国产 HPV 分型检测与 Cobas4800HPV 检测用于宫颈癌联合筛查检测效能的对比分析 (J). 现代妇产科进展, 2020, 29(7): 499-502, 508.
- (2) 徐帅师, 聂文佳, 张咏梅. 子宫颈癌筛查中 DNA 倍体及 HPV 检查结果分析 (J). 实用肿瘤杂志, 2020, 35(1): 59-61.
- (3) 黄美虹, 许荣海, 洪巧莲, 等. p16/Ki67 联合双染在宫颈病变筛查中的分流意义 (J). 中国妇幼保健, 2020, 35(12): 2174-2176.
- (4) 王鹏, 郭珍, 赵冬梅, 等. 高危型 HPV 分型检测对早期宫颈癌诊断的意义 (J). 中华医学杂志, 2020, 100(18): 1396-1400.
- (5) 林燕蝶, 李至睿, 李红霞, 等. 液基薄层细胞学和人乳头瘤病毒联合 DNA 倍体分析在宫颈癌筛查中的结果分析 (J). 诊断病理学杂志, 2020, 27(12): 881-884.
- (6) 宋明泽, 程一鸣, 李刚, 等. P16/Ki-67 双染检测技术在宫颈癌及癌前病变筛查中的价值 (J). 国际肿瘤学杂志, 2020, 47(11): 675-681.
- (7) 卫海燕. 阴道镜活检和子宫颈电刀锥切术在诊治早期宫颈癌中的应用 (J). 中国药物与临床, 2020, 20(6): 964-966.
- (8) 晏燕, 孔为民, 李霞. 液基薄层细胞学和高危型人乳头瘤病毒及 DNA 倍体分析在宫颈癌筛查中的对比分析 (J). 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(2): 66-69.