

子宫上皮细胞稳定性 FH 检测在诊断宫颈癌及癌前病变中的临床意义

李 珊,宗丽菊,孟丽华,杨子焱,贾 琳,乔云波,崔保霞,张友忠,孔北华
(山东大学齐鲁医院,山东 济南 250012)

摘 要: [目的] 评价子宫上皮细胞稳定性 FH 检测技术在诊断宫颈癌及癌前病变中的临床意义。[方法] 对经病理学诊断的宫颈上皮内瘤变(CIN)、宫颈癌、宫颈良性病变及宫颈正常的女性共 540 例,进行子宫上皮细胞稳定性 FH 检测和宫颈细胞学(TCT)检查,比较两种检测方法的敏感度及特异性。[结果] 子宫上皮细胞稳定性 FH 检测诊断 CIN2~3、宫颈癌的敏感度分别为 76.3% (95%CI:70.3%~82.2%)、94.4% (95%CI:89.1%~99.7%),与 TCT 检测的敏感度差异无统计学意义。子宫上皮细胞稳定性 FH 检测诊断宫颈病变的特异性为 64.4% (95%CI:58.7%~70.2%),低于 TCT 检测的特异性。[结论] 子宫上皮细胞稳定性 FH 检测对诊断宫颈病变具有较高的敏感度,且具有快速、简便、经济的特点,适用于偏远贫困地区女性的宫颈癌筛查。

关键词: 子宫上皮细胞稳定性 FH 检测;宫颈癌;游离亚铁血红素;敏感度;特异性

中图分类号:R737.33 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2015)10-0881-03
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.10.A017

The Clinical Significance of Uterine Epithelial Cells Stability FH Test in Cervical Cancer and Precancerous Lesions

LI Shan,ZONG Li-ju,MENG Li-hua,et al.

(Qilu Hospital of Shandong University,Jinan 250012,China)

Abstract: [Purpose] To investigate the clinical significance of uterine epithelial cells stability FH test in cervical cancer and precancerous lesions. [Methods] A total of 540 women pathologically diagnosed with cervical intraepithelial neoplasia(CIN),cervical cancer,cervical benign lesions and normal cervix were detected by uterine epithelial cells stability FH test and Thin-prep cytology test (TCT). The sensitivity and specificity of Thin-prep cytology test (TCT) and uterine epithelial cells stability FH test for cervical lesions were compared. [Results] The sensitivity of uterine epithelial cells stability FH test in detecting CIN,cervical cancer were 76.3% (95% CI:70.3% ~ 82.2%), 94.4% (95% CI:89.1% ~ 99.7%), respectively, which was no significant difference compared with TCT test. The specificity of uterine epithelial cells stability FH test in detecting cervical lesions was 64.4% (95%CI:58.7%~70.2%), which was lower than that in TCT test. [Conclusion] Uterine epithelial cells stability FH test, characterized as is rapid, simple and economical, has a high sensitivity in detecting cervical lesions, and can be used for cervical cancer screening, especially for women in remote poverty-stricken areas.

Key words: uterine epithelial cells stability FH test; cervical cancer; cervical precancerous lesions; free heme; sensitivity; specificity

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus,HPV)持续感染是宫颈癌发生的主要原因。通过宫颈癌筛查可早期发现宫颈癌前病变,即宫颈上皮内瘤变(cervical in-

traepithelial neoplasia,CIN)及宫颈癌,有助于宫颈癌的早期诊断和治疗。宫颈液基细胞学检查(Thin-prep cytology test,TCT)及 HPV 检测是目前主要的筛查方法^[1]。然而,由于我国宫颈细胞学病理医生人员不足,诊断水平参差不齐,技术要求较高等,而且 TCT 筛查宫颈癌可能存在较高的漏诊率^[2]。在发达国家已将 HPV 检测作为宫颈癌的初筛方法^[3],但 HPV

收稿日期:2015-07-08

基金项目:山东省科技发展计划项目(2014GGH218029),山东大学齐鲁医院科研基金资助项目(2015QLMS48)

通讯作者:张友忠,E-mail:zhangyouzhong@sdu.edu.cn

检测步骤复杂且收费较高,在发展中国家利用 HPV 检测进行普查可能存在较重的经济负担。因此,需要探讨一种简便易行、经济有效的方法作为宫颈癌筛查手段。为此,我们采用子宫上皮细胞稳定性 FH 检测试剂盒,对 540 名宫颈癌前病变、宫颈癌及宫颈正常或良性病变女性检测了宫颈上皮细胞游离亚铁原卟啉,即细胞内游离血红素(free heme, FH)的含量,评价 FH 检测在诊断宫颈癌及癌前病变中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象来源于 2013 年 1 月至 2014 年 1 月期间山东大学齐鲁医院妇科病房住院患者。研究组 270 例,包括 198 例高级别宫颈上皮内瘤变(CIN2~3),72 例宫颈癌;对照组 270 例,包括 102 例正常宫颈,168 例宫颈良性病变。正常及良性病变的宫颈组织来自因子宫肌瘤或子宫腺肌症进行子宫全切的标本。全部病例均经组织病理诊断结果,所有受试者在术前均接受 TCT 及 FH 检测。有明显的宫颈息肉、重度宫颈糜烂、宫颈溃疡等易于导致阴道出血的患者除外。

1.2 检测方法

子宫上皮细胞稳定性 FH 检测试剂盒(医用型单人份)由青岛东孚美伦生物科技有限公司提供。宫颈细胞学检测用细胞保存液及细胞刷均为 Hologic 公司产品。检测方法严格按照 FH 试剂盒的操作步骤进行。子宫上皮细胞稳定性 FH 检测分为:(1)细胞不着色或微蓝色为阴性;(2)蓝色为阳性;(3)深蓝色或显深蓝色后即刻转为深黄色或棕红色为强阳性。

按常规操作进行 TCT 检查,TCT 结果由齐鲁医院宫颈细胞学专家判读。TCT 检测结果以未明确诊断意义的不典型鳞状细胞(ASCUS)及以上为异常。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理和统计分

析,组间率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

在 72 例宫颈癌标本中,FH 检测 68 例阳性,阳性率为 94.4%;在 198 例高级别 CIN(CIN2~3)标本中,FH 检测 151 例阳性,阳性率为 76.3%。而在 270 例对照标本中,出现 96 例阳性结果,阳性率为 35.6%(Table 1)。

Table 1 The results of TCT and FH tests

Group	N	TCT test		FH test	
		Positive	Negative	Positive	Negative
Cervical cancer	72	69	3	68	4
CIN2~3	198	165	33	151	47
Control	270	27	243	96	174

FH 和 TCT 检测宫颈癌的敏感度分别为 94.4% 和 95.8%,两种检测的敏感度差异无统计学意义($P=0.698$)。FH 和 TCT 检测 CIN2~3 的敏感度分别为 83.3%和 76.3%($P=0.08$)。FH 和 TCT 检测宫颈病变(包括 CIN 和宫颈癌)的敏感度分别为 86.7%和 81.1%($P=0.079$)。

FH 检测宫颈癌及 CIN2~3 的特异性均为 64.4%,而 TCT 检测宫颈癌及 CIN2~3 的特异性均为 90% ($P<0.001$)。FH 检测宫颈癌及 CIN2~3 的特异性显著性低于 TCT 检查(Table2)。

3 讨论

亚铁血红素不仅参与血红蛋白的合成,还存在于每个细胞内参与构成多种酶,具有多种调节功能^[4]。生理状态下,细胞内亚铁血红素以结合蛋白的形式存在,细胞内游离血红素浓度维持在一一定的浓度发挥多种功能^[5]。在致癌因素的作用下(如 HPV 持续感染),抑癌基因 *p53* 发生突变或功能缺失,细胞稳态失调,出现能量代谢重编程等一系列变化,使细胞内

Table 2 The sensitivity and specificity of TCT and FH test for cervical lesion

Group	Sensitivity (95% CI)			Specificity (95% CI)		
	TCT	FH	P value	TCT	FH	P value
Cervical cancer	95.8(91.2~100.0)	94.4(89.1~99.7)	0.698	90.0(86.4~93.5)	64.4(58.7~70.2)	< 0.001
CIN2~3	83.3(78.1~88.5)	76.3(70.3~82.2)	0.080	90.0(86.4~93.5)	64.4(58.7~70.2)	< 0.001
Total	86.7(82.6~90.7)	81.1(76.4~85.8)	0.079	90.0(86.4~93.5)	64.4(58.7~70.2)	< 0.001

多种酶的蛋白构象改变,导致亚铁血红素在蛋白内析出,成为游离状态 FH^[6]。FH 在肿瘤的进展中扮演重要角色,可能促进肿瘤发生和发展^[7]。当 HPV 基因整合到宿主基因后,表达 E6 蛋白破坏 p53 的功能,导致细胞内能量代谢途径及微环境发生改变,细胞蛋白发生构象改变^[8],导致宫颈细胞内 FH 含量增加,此种变化在细胞发生形态变化之前即可出现。因此,利用 FH 检测宫颈脱落,从肿瘤发生学角度、依据细胞代谢学原理从分子水平实现对宫颈癌及癌前病变进行早期筛查是可行的。

本研究发现,子宫上皮细胞稳定性 FH 检测 CIN2~3 及宫颈癌的敏感度与 TCT 检测的敏感度相当,但特异性低于 TCT。可能是由于本研究中的受试者来自住院患者,并不是以人群为基础。本研究 TCT 检测有较高的敏感度。然而我国目前细胞病理学医师数量不足,诊断水平参差不齐,若以 TCT 进行宫颈癌筛查可能存在较高的漏诊率^[9]。在发达国家,高危型 HPV 检测已被批准用于宫颈癌初筛的手段^[1],但 HPV 检测成本较高,HPV 检测作为普查方法可能面临较大的经济负担^[10]。而子宫上皮细胞稳定性 FH 检测,检测成本较低,操作简便易行,检测迅速,结果判读简单,而敏感度与 TCT 检测相当,是一种可行的宫颈癌初筛手段,尤其适合偏远贫困地区女性的筛查^[11]。

本研究中,子宫上皮细胞稳定性 FH 检测宫颈病变的特异性低于 TCT 检测,在正常宫颈或良性病变标本中存在一定的假阳性率。这可能由于对照组受试者宫颈标本里混有血液,而红细胞中存在大量的血红素,导致标本液与染色剂反应显示为深蓝色后即刻转为深黄色或棕红色,导致假阳性的产生。因此,对于合并容易导致阴道出血疾病(如宫颈息肉、重度宫颈糜烂、宫颈溃疡、宫颈创伤、宫颈黏膜下子宫肌瘤等)的患者,若显色为深蓝色后即刻转为深黄色或棕红色提示标本中有红细胞或潜血,应在 3 个月后再次检测或利用其他检测进行分流。

总之,子宫上皮细胞稳定性 FH 检测试剂盒具有较高的敏感度,且具有快速、简便、经济的特点,为

我国宫颈癌适宜筛查手段提供了新的思路 and 依据。

参考文献:

- [1] Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(2): 178-182.
- [2] Zong LJ, Zhang YZ, Yang XS, et al. Evaluation of several screening approaches for detection of cervical lesions in rural shandong, china [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(5): 1907-1912.
- [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]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(2): 189-197.
- [4] Kuhl T, Imhof D. Regulatory Fe (II/III) heme: the reconstruction of a molecule's biography [J]. *Chembiochem*, 2014, 15(14): 2024-2035.
- [5] Sassa S. Why heme needs to be degraded to iron, biliverdin IX alpha, and carbon monoxide? [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2004, 6(5): 819-824.
- [6] Shen J, Sheng X, Chang Z, et al. Iron metabolism regulates p53 signaling through direct heme-p53 interaction and modulation of p53 localization, stability, and function [J]. *Cell Rep*, 2014, 7(1): 180-193.
- [7] Hooda J, Cadinu D, Alam MM, et al. Enhanced heme function and mitochondrial respiration promote the progression of lung cancer cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63402.
- [8] Bernard X, Robinson P, Nomine Y, et al. Proteasomal degradation of p53 by human papillomavirus E6 oncoprotein relies on the structural integrity of p53 core domain [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25981.
- [9] Qiao Y. Perspective of cervical cancer prevention and control in developing countries and areas [J]. *Chin J Cancer*, 2010, 29(1): 1-3.
- [10] Shi JF, Canfell K, Lew JB, et al. The burden of cervical cancer in China: synthesis of the evidence [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(3): 641-652.
- [11] Maine D, Hurlburt S, Greeson D. Cervical cancer prevention in the 21st century: cost is not the only issue [J]. *Am J Public Health*, 2011, 101(9): 1549-1555.