

分类号：
学 号： 20222114025

密 级：公开
单位代码： 10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



食管新型细胞收集器在早期食管癌及癌前病变 筛检中的应用价值

学 位 申 请 人	张 卉
指 导 教 师	陈卫刚
申 请 学 位 类 别	专业硕士
专 业 名 称	临床医学
研 究 领 域	内科学
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2025 年 5 月

分类号：
学 号： 20222114025

密 级：公开
单位代码：10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



食管新型细胞收集器在早期食管癌及癌前病变 筛检中的应用价值

学 位 申 请 人	张 卉
指 导 教 师	陈卫刚
申 请 学 位 类 别	专业硕士
专 业 名 称	临床医学
研 究 领 域	内科学
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子
2025 年 5 月

**The value of a novel cell collector for the esophagus in the screening of
early esophageal cancer and precancerous lesions**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Clinical Medicine

By

Hui Zhang

Internal Medicine

Dissertation Supervisor: Prof. Weigang Chen

May, 2025

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：



时间： 2025 年 5 月 22 日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：



时间： 2025 年 5 月 22 日

导师签名：



时间： 2025 年 5 月 22 日

摘要

目的：探讨食管新型细胞收集器在新疆地区食管病变筛查中的临床应用价值，为新疆地区政府卫生部门制定更有效的癌症防控政策、公共卫生计划提供依据。

方法：选取 2024 年 1 月至 2025 年 1 月就诊于石河子大学第一附属医院等 9 家新疆地区医院的患者共 300 例，所有对象均行食管新型细胞收集器、食管胃十二指肠镜检查及病理活检。以内镜及病理活检结果为金标准，明确有无食管病变及病变类型，评价食管新型细胞收集器细胞学检查的诊断效能。将 DNA 指数结果与细胞学检查结果相结合，评估其对食管早癌筛查的诊断效能。

结果：1.本研究通过对受试者基线数据分析提示，年龄增长（ $OR=3.399$ ， $95\%CI$ 1.634, 7.072）、进食速度快（ $OR=2.470$ ， $95\%CI$ 1.306-4.674）、学历水平较低（ $OR=0.489$ ， $95\%CI$ 0.265-0.902）、经常进食热烫食物（ $OR=2.470$ ， $95\%CI$ 1.306-4.674）是患食管癌及癌前病变的独立危险因素。2.食管新型细胞收集器具有较高的灵敏度和阴性预测值，细胞学检查结果对早期食管癌及癌前病变灵敏度为 94.12%，在早期食管癌及癌前病组与对照组、反流性食管炎组中特异度分别为 67.53%、42.00%，阳性预测值分别为 56.14%、26.89%，阴性预测值分别为 96.30%、96.92%，总符合率分别为 75.68%、51.63%，Kappa 值分别为 0.39、0.18。3.细胞学结果联合 DNA 指数结果后灵敏度显著提高（94.12%→97.06%），假阴性病例减少 50%，减少漏诊可能；对照组阴性预测值提升 1.81%（96.30%→98.11%），反流性食管炎组提升 1.47%（96.92%→98.39%）。4.食管新型细胞收集器安全性高（严重不良事件发生率为 0%），可接受性高（视觉模拟量表平均分为 1.3），大多数患者（93.9%）表示愿意接受此方法进行食管病变的复查。

结论：食管新型细胞收集器对早期食管癌及癌前病变有较好的诊断效能，可减少不必要的内镜检查，联合 DNA 指数结果可进一步提高对食管早期病变的检出率和准确性。此检查方法具备操作简单、高效、安全、患者可接受性高等特性，可推测其对广泛人群、基层地区的内镜前初筛有重要的应用价值和广泛的应用前景。

关键词：早期食管癌及癌前病变；食管新型细胞收集器；早期筛查；细胞学检查；DNA 指数

Abstract

Objective: To explore the clinical application value of the esophageal novel cell collector in screening esophageal lesions in Xinjiang, and to provide a basis for the governmental health departments in Xinjiang to formulate more effective cancer prevention and control policies and public health programs.

Methods: A total of 300 patients who attended 9 Xinjiang regional hospitals, including the First Affiliated Hospital of Shihezi University, were selected from January 2024 to January 2025, and all subjects underwent oesophageal novel cell collector, oesophagogastroduodenoscopy and pathological biopsy. Endoscopic and pathological biopsy results were used as the gold standard to clarify the presence or absence of oesophageal lesions and their types and to evaluate the diagnostic efficacy of the oesophageal novel cell collector cytological examination. The DNA index results were combined with the cytology results to evaluate the diagnostic efficacy of the new cell collector for early cancer screening in the esophagus.

Result:1. The analysis of the baseline data of the subjects in this study suggested that increasing age (OR=3.399, 95% CI 1.634, 7.072), fast eating (OR=2.470, 95% CI 1.306-4.674), lower educational level, (OR=0.489, 95% CI 0.265-0.902), and frequent eating of hot food (OR= 2.470, 95% CI 1.306-4.674) were independent risk factors for developing oesophageal cancer and precancerous lesions.2. The new cell collector for the esophagus has high sensitivity and negative predictive value, the sensitivity of cytology results for early oesophageal cancer and precancerous lesions was 94.12%, the specificity was 67.53%, 42.00%, the positive predictive value was 56.14%, 26.89%, and the negative predictive value was 96.30%, 96.92% in control and reflux oesophagitis group, respectively, and the overall compliance rate was 75.68%, 51.63% and Kappa value was 0.39, 0.18 respectively.3. The sensitivity of cytology results was significantly improved after the combined DI value (94.12%→97.06%), and false-negative cases were reduced by 50%, which reduced the possibility of missed diagnosis; the NPV of the group with no abnormalities in the esophageal mucosa was elevated by 1.81% (96.30% → 98.11%), and that of the group with reflux esophagitis was elevated by 1.47% (96.92%→98.39%).4. The new cell collector for the esophagus was safe (0% incidence of serious adverse events) and acceptable (mean score of 1.3 on the visual analog scale), and the majority of the patients (93.9%) expressed a willingness to accept this method for the review of esophageal lesions.

Conclusions:The novel cell collector of the esophagus has good diagnostic efficacy for early oesophageal cancer and precancerous lesions, which can reduce unnecessary endoscopic examinations, and the

combined results of the DNA index can further improve the detection rate and accuracy of early esophageal lesions. This method is simple, efficient, safe, and acceptable to patients, and it can be assumed that it has an important application value and a wide application prospect for pre-endoscopic screening in a wide range of populations and grass-roots areas.

Key words: Early esophageal cancer and precancerous lesions; novel cell collector for the esophagus; early screening; cytology; DNA index

目录

摘要.....	I
Abstract.....	II
目录.....	IV
英文缩略词语表.....	VI
第1章 前言.....	1
第2章 材料与方法.....	3
2.1 研究对象.....	3
2.2 纳排标准.....	3
2.2.1 纳入标准.....	3
2.2.2 排除标准.....	3
2.2.3 中途退出标准.....	4
2.3 研究分组.....	4
2.4 材料与设备.....	4
2.4.1 食管新型细胞收集器.....	4
2.4.2 胃镜及活检病理.....	6
2.5 研究类型及样本量的确定.....	6
2.6 资料收集.....	7
2.6.1 一般资料.....	7
2.6.2 实验室资料.....	8
2.7 诊断标准.....	8
2.7.1 早期食管癌及癌前病变.....	8
2.7.2 反流性食管炎.....	8
2.7.3 活检结果.....	9
2.7.4 细胞学检查.....	9
2.8 质量控制.....	9
2.8.1 调查问卷.....	9
2.8.2 食管新型细胞收集器取样流程质量控制.....	9
2.9 不良事件.....	10
2.9.1 定义.....	10
2.9.2 管理流程.....	10
2.10 统计学方法.....	10
2.11 流程图.....	11

第3章 结果	12
3.1 一般资料及生活、饮食习惯分析	12
3.1.1 总体情况	12
3.1.2 一般情况比较	13
3.1.3 生活、饮食习惯比较	16
3.1.4 早期食管癌及癌前病变的单因素及多因素 logistic 回归分析	21
3.2 食管新型细胞收集器在不同人群中的筛查效能比较	24
3.2.1 细胞学与组织活检结果	24
3.2.2 食管新型细胞收集器在不同人群中诊断效能比较	25
3.3 食管新型细胞收集器细胞学结果与 DI 结果联合诊断	27
3.3.1 不同组间的 DI 结果差异	27
3.3.2 食管新型细胞收集器细胞学结果联合 DI 结果的诊断效能	29
3.4 安全性及可接受性	31
第4章 讨论	34
第5章 结论	39
第6章 综述	40
参考文献	44
附录	51
致谢	54
作者简历	55
导师评阅表	错误! 未定义书签。

英文缩略词语表

英文缩写	英文全称	中文全称
EC	Esophageal cancer	食管癌
ESCC	Esophageal squamous cell carcinoma	食管鳞状细胞癌
EGD	Esophagogastroduodenoscopy	食管胃十二指肠镜
AI	Artificial intelligence	人工智能
DI	DNA index	DNA 指数
RE	Reflux esophagitis	反流性食管炎
HGIN	High-grade intraepithelial neoplasia	高级别上皮内瘤变
LGIN	Low-grade intraepithelial neoplasia	低级别上皮内瘤变
BMI	Body mass index	体质指数
NBI	Narrow band imaging	内镜窄带成像术
AC	Atypical cell	非典型细胞
LIL	Low-grade intraepithelial lesion	上皮内低度病变
HIL	High-grade intraepithelial lesion	上皮内高度病变
ROC	Receiver operating characteristic curve	受试者工作特征曲线
TFF3	Trefoil factor 3	三叶因子 3

第 1 章 前言

据 GLOBOCAN 2022 统计，食管癌（esophageal cancer, EC）在全球范围内发病率位列第 11 位，死亡率位列第 7 位^[1]。我国食管癌新发病例数和死亡例数占全球总新发病例数和死亡例数 43.8%和 42.0%，均居全球首位^[2]，在我国恶性肿瘤中分别位列第 7 位和第 5 位^[3]，其中食管鳞状细胞癌（esophageal squamous cell carcinoma, ESCC）占比约为 90%。新疆是我国多民族聚集区，也是食管癌集中高发区之一^[4]。食管癌的发生与多种危险因素密切相关，包括饮食习惯、吸烟、饮酒、遗传因素等^[5-7]。近年来食管癌的诊断方法呈阶梯式发展，但因其早期症状隐匿，多数患者在确诊时已进展至中晚期^[8]，使得治疗难度增加，患者预后差，经济负担重。早期筛查、精准诊断以改善食管癌患者生存预后和生活质量已成为优化食管癌治疗成效的核心策略。

早期食管癌通常局限于黏膜层或黏膜下层，经内镜下治疗可实现病灶根除，患者 5 年生存率可高达 90%以上^[9]。食管癌起病隐匿，预后差，患者 5 年生存率低于 30.0%^[10]。近年来我国内镜技术发展迅速，但食管癌早期诊断率仅为 18.6%^[11]，多数患者确诊时癌细胞已发生不同程度的转移。晚期食管癌患者由于肿瘤浸润深度较深或出现远处转移，往往需要手术切除、放化疗等综合治疗手段，预后较差，5 年生存率低于 30%^[12]，经济负担重。食管癌的发生通常经历一个较长的发展过程，包括癌前状态、癌前病变以及早期癌阶段，这一过程可能持续 5 至 10 年。早期发现食管癌及癌前病变是提高患者生存率、降低发病率和死亡率的必要条件。食管胃十二指肠镜（esophagogastroduodenoscopy, EGD）联合碘染色技术及指示性活检是早期发现和诊断食管癌的金标准^[13]。由于我国人口基数大、内镜医师不足、内镜检查成本较高、病人心理负担重且内镜检查具有一定风险，难以大规模应用于人群的筛查。在经济欠发达地区，由于医疗资源匮乏、内镜检查依从性低等多种原因，我国食管癌筛查仍面临巨大挑战。因此，寻找一种操作简便、成本低廉且无创的初步筛查工具识别出真正需要内镜检查的患者，减少内镜资源的过度使用，达到分层诊疗的目的，对食管癌及其相关疾病的早期筛查具有重要意义。

随着生物科学技术和医疗器械领域飞速发展，在食管癌筛查方面无创性筛查工具逐渐成为研究热点，食管新型细胞收集器的研发为大规模人群筛查提供了全新的思路。通过无创性方法获取食管黏膜细胞，并结合人工智能（artificial intelligence, AI）和生物标志物分析，能够在 EC 早期阶段发现潜在病变。受试者通过吞服“一粒胶囊”即可完成取样，整个操作过程无需内镜的介入，结合 AI 进一步提高了诊断效率和准确性，食管新型细胞收集器具备操作难度低、安全系数高、高效等特性^[13]，在食管癌的筛查中展现出巨大潜力。

DNA 指数 (DNA index, DI) 是通过分析细胞核 DNA 含量来评估细胞增殖状态的指标, 已被广泛应用于癌症的诊断和预后判断。有研究表明, 食管癌患者的病变组织中常伴有细胞核 DNA 含量异常, DI 的升高与肿瘤恶性程度和浸润深度密切相关^[6]。将 DI 结果融入食管癌筛查, 可作为细胞学检查的重要补充, 进一步提高筛查的准确性和敏感性。目前关于 DI 结果在食管癌筛查中的应用研究相对较少, 其最佳诊断阈值及与临床病理特征的相关性仍需进一步探索。

本研究通过探讨食管新型细胞收集器中细胞学结果在早期食管癌及癌前病变、反流性食管炎 (reflux esophagitis, RE) 及食管黏膜未见异常人群筛检中的应用价值。联合 DI 结果后评估其在早期食管癌及癌前病变筛检中的诊断效能, 比较单独使用细胞学结果与联合 DI 结果后的诊断效能差异, 为食管新型细胞收集器应用于我国人群筛查提供理论依据。

第2章 材料与amp;方法

2.1 研究对象

选取2024年1月至2025年1月就诊于石河子大学第一附属医院、第十三师红星医院、第十师北屯医院、第三师总医院喀什院区、第二师库尔勒医院、第四师医院、第七师医院、新疆维吾尔自治区人民医院、第三师总医院图木舒克市院区9家新疆地区医院的患者共300例，所有对象均行食管新型细胞收集器、EGD及病理活检，以胃镜及病理活检结果为金标准，明确有无食管病变及病变类型，评价食管细胞学检查的准确性。

本临床试验严格遵循国家法律、法规，充分尊重受试者的自主权、严格保护受试者隐私、追求受益最大化与风险最小化、保障研究利益与负担的公平分配。本研究中所有受试者均同意参与本研究并签署知情同意书，且本研究已通过了石河子大学第一附属医院伦理委员会审核批准（KJ2023-425-01）。

2.2 纳排标准

2.2.1 纳入标准

- （1）年龄 ≥ 18 岁，无胃镜检查禁忌症；
- （2）经胃镜及活检诊断为食管黏膜未见异常、反流性食管炎、早期食管癌及癌前病变；
- （3）所有受试者的胃镜检查及应用食管新型细胞收集器前均签署知情同意书。

2.2.2 排除标准

为除外其他系统或消化系统其他疾病及确诊的精神疾病等因素对本研究可信度及准确性的影响，参与本次研究的调查对象具有以下任何一条排除标准即被排除：

- （1）已行食管癌及癌前病变手术后的受试者；
- （2）既往因食管癌或其他恶性肿瘤行放化疗的受试者；
- （3）拒绝行食管新型细胞收集器检查的受试者；
- （4）海绵胶囊吞咽失败的受试者；
- （5）调查问卷、胃镜报告、病理结果等资料无法收集齐全者；
- （6）未经活检或临床诊断不明确的受试者不纳入本研究。

2.2.3 中途退出标准

- (1) 受试者主动要求退出本研究；
- (2) 研究过程中出现严重不良反应时，研究人员须依据研究方案与伦理审查规范进行安全评估，为保障受试者权益有权依据实际情况判断并及时终止受试者的继续参与。

2.3 研究分组

(1) 早期食管癌及癌前病变组：根据本研究纳排标准，经胃镜及活检明确诊断为早期食管癌、高级别上皮内瘤变（high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN）、低级别上皮内瘤变（low-grade intraepithelial neoplasia, LGIN）人群。

(2) RE 组：根据本研究纳排标准，经胃镜及活检明确诊断为反流性食管炎（A 级、B 级、C 级、D 级）人群。

(3) 对照组：根据本研究纳排标准，经胃镜及活检明确诊断为食管黏膜未见异常人群。

2.4 材料与设备

2.4.1 食管新型细胞收集器

食管新型细胞收集器是一种新型食管细胞采样装置，同时联用 AI 辅助诊断。食管新型细胞收集器由湖南港湾科学仪器有限公司研发生产（产品备案号：湘潭械备 20210080 号），主要医疗器材见表 2-1；该海绵胶囊规格：长约 26.8mm，直径约 9.5mm，表面为水溶性材料，内为压缩的聚氨酯海绵网。绳子的一端平行缠绕于干燥片，另一端固定于聚氨酯海绵。水溶性胶囊外壳充分溶解后，海绵采集器充分释放，呈直径约 50mm 的圆形“三叶草”结构，见图 2-1。取出海绵采集器后，将其放入无色透明的保存液中保存（约 30±2ml，产品备案号：湘潭械备 20240023 号）。

表 2-1 主要医疗器材及专利号

Table 2-1 Main medical devices and patent numbers

主要医疗器材	中国发明专利号
海绵胶囊	ZL202210101740.9
细胞保存液	ZL201810314036.5
Feulgen-Eosin 染液	ZL201710732464.5
全自动双 CCD 感光原件数字显微镜	ZL201110071790.9
风险报告评测系统	ZL202010843194.7

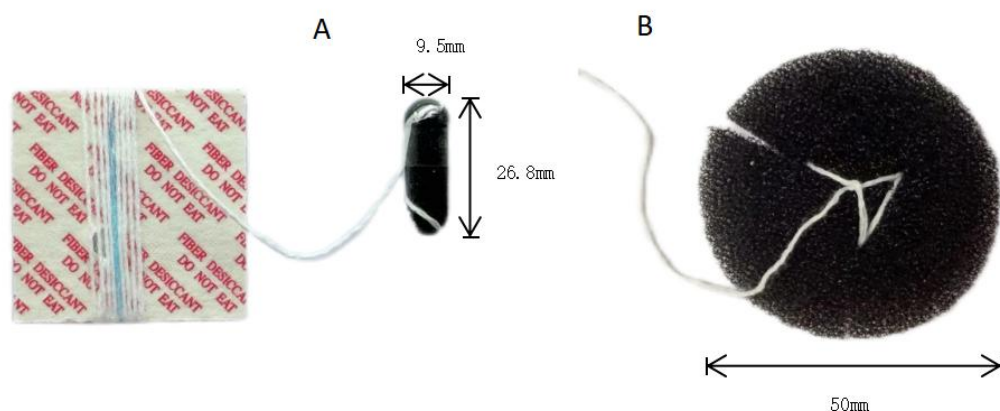


图 2-1 新型海绵胶囊

Figure2-1 New sponge capsule

在 2022 年中国食管癌筛查指南中，食管新型细胞收集器被推荐用于早期 ESCC 和癌前疾病的筛查^[13]。

(1) 受试者在接受过专业培训的医师指导下完成食管细胞样本采集，具体采样步骤如下：嘱受试者清洁口腔，检查胶囊完整性后放置在患者咽喉处，室温水送服，直至提线蓝色标记处之前的部分和胶囊全部送入食管后停止吞咽；在两分钟左右时间内饮用 200ml 的 55℃ 温热水，胶囊外衣为水溶性材料，待其充分溶解后海绵采集器完全张开，嘱受试者抬头 45°，轻拉提线，取出采集器，一次取样即可采集百万食管脱落细胞；将细胞收集器置于保存液中，剪线拧盖，轻摇保存液瓶，使细胞充分溶解至保存液中；登记受试者姓名、家族史等相关信息后送至检测中心。

(2) 制片：临床样本依据液基薄层细胞学技术规范制片。质控标准：样本中可识别细胞总数至少为三百万个，当采用高通量载玻片（细胞分布面积 $\geq 200\text{mm}^2$ ）时，每个样本可优化为 15-20 张涂片。自动染片机选取 Feulgen-Eosin 染色程序：样本经 95% 乙醇固定 10 到 15 分钟（抑制酶活性，增强染色结合力），水洗脱醇后采用醛基封闭液处理 60 分钟（消除假阳性干扰）。酸解分化 55 分钟暴露 DNA 醛基，水洗后以硫堇染色 60 分钟实现细胞核特异性显色（蓝色）。梯度乙醇脱水（70%→95%）后，Hematoxylin-Eosin 反染 5 秒标记胞质，最终经 95% 无水乙醇脱水定型，确保染色层次分明且无残留。

(3) AI 判读：基于预训练的深度卷积神经网络模型实现玻片细胞的自动识别与分类，通过算法提取数字化形态学指标。AI 系统可自动生成细胞数量统计结果，并量化输出 DNA 含量参数、核膜周长值、核质面积比等关键生物计量数据，同时具备异常细

胞筛查功能，标注可疑病变细胞的数量及其空间坐标，检测出异常细胞的玻片发放至两名高年资病理医生处独立审核。系统将获得的细胞定量参数与受检者流行病学背景进行多维度分析，最终生成食管黏膜病变风险分层评估报告。所有分析样本均按规定流程进行数字化存档管理。

(4) DI 是用于定量评估细胞核内 DNA 含量的重要指标。DNA 定量检测作为一项重要的细胞遗传学检测技术，通过测量细胞内核酸物质的相对含量，为临床肿瘤的病理诊断及预后判断提供关键参考依据。该检测方法基于细胞核内遗传物质含量的变化特征，可有效反映细胞增殖活性和恶性转化程度，在肿瘤的早期筛查、病理分级及治疗监测中具有重要应用价值^[6, 14]。本研究中将细胞学 DI 结果应用于食管癌的筛查，通过海绵采集器对受试者食管细胞进行采样，样本送至实验室后完成制片并拍摄细胞病理学图像，通过 AI 系统检测异常细胞核、识别异常细胞参数、扫描细胞和细胞核图像，语义分割网络用于自动定位、分割细胞核和整个细胞的数字图像，残差网络用于识别和分类不同的形态特征，并对显微载玻片上的细胞进行评估并测量每个细胞核的光密度和表面积，用于计算 DNA 相对数量，最后通过 AI 辅助评测出样本细胞学 DI 结果。

本研究中食管新型细胞收集器的样本采集及判读费用无需受试者支付。

2.4.2 胃镜及活检病理

向患者及家属详细说明胃镜检查的适应证及潜在风险（如黏膜损伤、出血、心肺反应等），患者充分知情后签署书面同意文件。术前严格按照要求禁食禁水，确保胃腔排空及检查视野清晰。由各中心固定的高年资内镜医师，采用奥林巴斯医疗株式会社生产的高清电子内镜系统（型号：GIF-H290）。嘱患者术前 30 分钟口服达克罗宁胶浆（10ml）行咽部麻醉及祛泡处理。患者取左侧卧位，胃镜自口腔插入后，依次观察食管各段、贲门等部位，进镜时系统采集标准胃镜图像（白光模式）。退镜过程中切换至电子染色模式，重点观察食管黏膜色泽、光滑度等，对可疑区域采用放大内镜进一步评估。若发现黏膜色泽改变、血管扭曲或边界不清等征象，立即喷洒 1.2% 卢戈碘染液，通过“粉色征”或“不染区”定位癌变上皮，在疑似食管病变处至少取一次活检，重点采集碘染色阳性区域及病变边缘交界处。

活检组织立即置于 10% 中性福尔马林固定液中，标注取材部位后送检。医院病理科采用 Hematoxylin-Eosin 染色法制作连续切片并出具标准格式的组织病理学报告。

2.5 研究类型及样本量的确定

本研究为一项多中心研究，按照诊断试验及横断面研究进行设计，评估食管新型细胞收集器对食管癌的早期诊断价值。所有对象均行食管新型细胞收集器、EGD 及病理