

# 高危型 HPV 检测在宫颈病变筛查中的应用研究

胡喜珍 丁杰 张旭 叶敏娟

**【摘要】 目的** 探讨高危型人类乳头瘤病毒 (HR-HPV) 检测在宫颈病变筛查中的临床应用价值。**方法** 选择 287 例宫颈液基薄层细胞学检测 (TCT) 阳性的患者行 HR-HPV 检测, 对其中 168 例患者进行阴道镜检查并取活组织检查 (活检), 分析不同 TCT 结果、病理学分级的 HR-HPV 感染情况。**结果** 287 例 TCT 阳性患者中, HR-HPV 阳性率在非典型鳞状细胞、鳞状上皮内低度病变、鳞状上皮内高度病变者中分别为 32%、78%、95%。行阴道镜检查的 168 例中, 病理学诊断正常或炎症、宫颈上皮内瘤变 I (CIN I)、CIN II ~ III 者分别有 43、108、17 例, 其 HR-HPV 阳性率相应为 2%、60%、94%。细胞学和病理学诊断的级别越高, HR-HPV 感染率越高 ( $P$  均  $< 0.01$ )。82 例 HPV 阳性者中, 病理学为 CIN I 或以上级别者占 99%。102 例经 TCT 诊断为 ASC 且有阴道镜活检结果的患者中, 无病理性改变 42 例, 其中 41 例无感染 HR-HPV。**结论** HR-HPV 检测可有效检出宫颈病变, 与 TCT 结合有助降低过度诊疗的风险。

**【关键词】** 细胞学; 人类乳头瘤病毒, 高危型; 宫颈病变

**Application of detection of high-risk human papillomavirus in screening of cervical lesion** Hu Xizhen, Ding Jie, Zhang Xu, Ye Minjuan. Department of Obstetrics and Gynecology, Guangzhou Red Cross Hospital, Medical College, Jinan University, Guangzhou 510220, China  
Corresponding author, Ding Jie, E-mail: dingdinglee99@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the application value of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) testing in the screening of cervical lesion. **Methods** A total of 287 women with positive outcomes of thinprep cytologic test (TCT) were subject to detection of HPV type. Among them, 168 cases received colposcopy combined with biopsy. The incidence of HPV infection among patients with different TCT and pathological staging was analyzed. **Results** Of 287 cases with positive TCT outcomes, the positive rate of HR-HPV in those with atypical squamous cell (ASC), low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) and high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) was 32%, 78% and 95%, respectively. Among 168 women undergoing colposcopy, 43 cases were pathologically diagnosed with normal or inflammation, 108 with cervical intraepithelial neoplasias I (CIN I) and 17 with CIN II-III, and the positive rate of HR-HPV was 2%, 60% and 94%, respectively. The higher grade by the cytological and pathological diagnosis, the higher positive rate of HR-HPV (both  $P < 0.01$ ). Of 82 cases with positive HPV, 99% of them were pathologically diagnosed with CIN I or above. Among 102 ASC women diagnosed by TCT and colposcopy, 42 cases presented with no pathological changes including 41 without HR-HPV infection. **Conclusions** Detection of HR-HPV can effectively make a diagnosis of cervical lesion. Detection of HR-HPV combined with TCT can reduce the risk of over-diagnosis and over-treatment.

**【Key words】** Cytology; Human papillomavirus, high-risk; Cervical lesion

宫颈癌是发展中国家妇女中最常见、发病率最高的恶性肿瘤。近年来, 宫颈癌发病呈年轻化趋

势<sup>[1]</sup>。据统计, 我国宫颈癌的发病率为 8.98/10 000, 病死率为 2.13/10 000<sup>[2]</sup>。从宫颈癌前病变逐步演

化为宫颈癌是一个较长的过程。目前认为,降低宫颈癌发病率可以通过对宫颈上皮内瘤变(CIN)的早期干预来实现<sup>[3]</sup>。液基薄层细胞学(TCT)是宫颈癌筛查的重要方法,用于宫颈病变的普查,通过筛查出宫颈存在异常细胞发现宫颈病变。目前公认高危型人类乳头瘤病毒(HR-HPV)与宫颈癌的发生和发展密切相关<sup>[4]</sup>。HPV 检测已经成为宫颈癌的主要筛查手段。HPV 感染检测和 TCT 检查是目前宫颈癌筛查的主要手段,再联合阴道镜下活组织检查(活检),是目前宫颈癌及癌前病变早期发现、早期诊断的主要方式。本研究探讨了联合应用 TCT、HR-HPV 分型检测及阴道镜在宫颈病变的筛查及诊断中的价值,现报告如下。

对象与方法

一、研究对象

2014 年 10 月~2016 年 12 月在广州市红十字会医院妇科门诊进行 TCT 检查的患者中,筛查结果阳性 287 例,患者年龄 20~65 岁、中位年龄 33 岁,均无急性生殖道炎症、无盆腔放射治疗病史、无宫颈及子宫手术史。

二、方 法

对 287 例 TCT 阳性患者进行 21 个 HR-HPV 基因型检测。其中 168 例行阴道镜检查,观察是否有局限性点状血管、镶嵌异型血管及白斑等异常,在宫颈检查异常处取宫颈组织,如果阴道镜检查未发现异常,则常规在宫颈 3 点、6 点、9 点、12 点处取宫颈组织,所取组织标本经 10% 甲醛固定后送病理学检查。

三、诊断标准

1. TCT

采用 Bethesda 系统(TBS)分级,分为阴性、非典型鳞状细胞(ASC)、鳞状上皮内低度病变(LSIL)、鳞状上皮内高度病变(HSIL)。其中 ASC 包括未明确意义的非典型鳞状上皮细胞(ASCUS)和不除外高度病变的非典型鳞状上皮细胞(ASC-H)。以 ASC 或以上级别为阳性。

2. HR-HPV 检测

根据凯普 HPV-DNA 分型一次检测标准,根据检测结果判断患者是否有 HR-HPV,即 HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、73、82 等 15 种 HPV 分型感染。

3. 病理学诊断

根据阴道镜宫颈活检的病理学结果分为正常或

炎症、CIN I、CIN II、CIN III。由于本研究中 CIN II 和 CIN III 的例数较少,故将两者合并统计为 CIN II~III。

四、统计学处理

采用 SPSS 13.0 处理数据。TCT、HR-HPV 检测及宫颈活检的组织病理结果以百分率表示,组间比较采用列联表 $\chi^2$ 检验和 $\chi^2$ 趋势检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、不同级别 TCT 结果间的 HR-HPV 感染情况分析

287 例 TCT 阳性患者中,ASC 180 例(63%)、LSIL 86 例(30%),HSIL 21 例(7%)。TCT 级别越高,HPV 感染率越高( $\chi^2$ 趋势检验, $P<0.01$ ),见表 1。

表 1		不同级别 TCT 诊断结果的 HR-HPV 感染情况分析				例(%)	
TCT 结果	例数	HR-HPV 感染		$\chi^2$ 值	$P$ 值		
		阳性	阴性				
ASC	180	57 (32)	123 (68)				
LSIL	86	67 (78)	19 (22)	68.179	<0.001		
HSIL	21	20 (95)	1 (5)				
$P$ 值 <sup>a</sup>		<0.001					

注:<sup>a</sup> $\chi^2$ 趋势检验

二、不同级别病理学结果间的 HR-HPV 感染情况分析

287 例 TCT 阳性患者中,行阴道镜下宫颈多点活检 168 例。该 168 例中,HPV 阳性 82 例(49%),阴性 86 例(51%)。病理学级别越高,HPV 感染率越高( $\chi^2$ 趋势检验, $P<0.01$ ),见表 2。82 例 HR-HPV 感染者中,NILM 1 例(1%)、CIN I 65 例(79%)、CIN II~III 16 例(20%),CIN I 或以上级别者占 99%;86 例 HPV 阴性的患者中,病理学为 CIN I 或以上者占 51%(44/86),其中主要为 CIN I 者。

三、ASC 患者中 HR-HPV 感染与病理学分级情况分析

180 例 ASC 患者中,行阴道镜下宫颈多点活检 102 例。该 102 例中,无病理学改变 42 例,其中 41 例无感染 HR-HPV,见表 3。

表 2		不同级别活检结果的 HR-HPV 感染情况分析		例（%）	
活检结果	例数	HR-HPV 感染		$\chi^2$ 值	P 值
		阳性	阴性		
NILM	43	1（2）	42（98）	56.747	<0.001
CIN I	108	65（60）	43（40）		
CIN II ~ III	17	16（94）	1（6）		
P 值 <sup>a</sup>		<0.001			

注：<sup>a</sup> $\chi^2$  趋势检验

表 3		ASC 患者中 HR-HPV 感染与 病理学分级情况分析		例（%）	
活检结果	例数	HR-HPV 感染			
		阳性	阴性		
NILM	42	1（2）	41（98）		
CIN I	59	26（44）	33（56）		
CIN II ~ III	1	1（1/1）	0（0/1）		

讨 论

近年来，我国的宫颈癌发病率每年以 2%~3% 的速度增长，且患者年龄有年轻化趋势。早期宫颈癌患者的 5 年生存率高达 80%~90%，正确、有效的宫颈癌筛查手段是防治宫颈癌的关键<sup>[5]</sup>。宫颈癌的发生和发展一般为渐进的演变过程，时间可以从数年数十年，一般认为经历以下几个阶段：增生、非典型增生、原位癌、早期浸润、浸润癌。并不是所有的癌前病变均发展成为浸润癌，70% 的低度宫颈鳞前病变能自然转归或维持不变，大约 70% 宫颈高度病变，如果得不到及时发现和有效治疗，经过 7~10 年有可能发展成宫颈癌<sup>[6]</sup>。

HPV 是宫颈癌的最主要致病因素，约 95% 的宫颈癌患者中存在 HPV 感染<sup>[7]</sup>。有学者报道，轻度宫颈病变是因为 HPV 感染引起宫颈鳞状上皮细胞的细胞形态变化和结构异常<sup>[8]</sup>。在欧美发达国家中，HPV 检测已作为常规筛查项目<sup>[9-10]</sup>。2009 年，国际癌症组织公布了与宫颈癌密切相关的 14 种 HR-HPV 分型<sup>[11-12]</sup>。本研究显示，随着细胞学和病理学诊断级别的升高，HR-HPV 感染率升高，CIN II ~ III 者的 HR-HPV 感染率超过 90%；82 例 HR-HPV 感染者中，CIN I 或以上级别者占 99%。结果表明 HR-HPV 检测可有效检出宫颈病变。

近年，TCT 在临床广泛应用于宫颈癌筛查，但其假阳性率均较高，易致过度诊疗<sup>[13]</sup>。TBS 分级

中的 ASC 可能为炎症反应、刺激等的良性反应性改变，也可能为癌前病变甚至宫颈癌<sup>[14-15]</sup>。本研究中 102 例经 TCT 诊断为 ASC 且有阴道镜活检结果的患者中，无病理性改变 42 例，其中 41 例无感染 HR-HPV。因此，当 TCT 诊断为 ASC 情况，可以通过检测是否存在 HR-HPV 感染分诊，如果感染 HR-HPV，再进一步行阴道镜检查。

综上所述，HR-HPV 检测可作为 TCT 筛查宫颈病变的有效补充方法，两者结合有助降低过度诊疗的风险。

参 考 文 献

[1] 陈舒, 宋秀军, 李伟, 于慧杰, 江其生. 高危型人乳头瘤病毒 PCR 检测与液基薄层细胞学检测在宫颈病变中的对比性研究. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26（4）: 399-401.

[2] Wang B, He M, Chao A, Engelgau MM, Saraiya M, Wang L, Wang L. Cervical cancer screening among adult women in China, 2010. Oncologist, 2015, 20（6）: 627-634.

[3] Rey-Ares L, Ciapponi A, Pichon-Riviere A. Efficacy and safety of human papilloma virus vaccine in cervical cancer prevention: systematic review and meta-analysis. Arch Argent Pediatr, 2012, 110（6）: 483-489.

[4] de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, Tous S, Felix A, Bravo LE, Shin HR, Vallejos CS, de Ruiz PA, Lima MA, Guimera N, Clavero O, Alejo M, Llombart-Bosch A, Cheng-Yang C, Tatti SA, Kasamatsu E, Iljazovic E, Odida M, Prado R, Seoud M, Grce M, Usubutun A, Jain A, Suarez GA, Lombardi LE, Banjo A, Menéndez C, Domingo EJ, Velasco J, Nessa A, Chichareon SC, Qiao YL, Lerma E, Garland SM, Sasagawa T, Ferrera A, Hammouda D, Mariani L, Pelayo A, Steiner I, Oliva E, Meijer CJ, Al-Jassar WF, Cruz E, Wright TC, Puras A, Llave CL, Tzardi M, Agorastos T, Garcia-Barriola V, Clavel C, Ordi J, Andújar M, Castellsagué X, Sánchez GI, Nowakowski AM, Bornstein J, Muñoz N, Bosch FX; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol, 2010, 11（11）: 1048-1056.

[5] 张玲. 宫颈癌前病变及宫颈癌感染人乳头瘤病毒分型及临床意义. 实用癌症杂志, 2017, 32（7）: 1076-1078.

[6] Cai T, Perletti G, Meacci F, Magri V, Verze P, Palmieri A, Mazzoli S, Santi R, Nesi G, Mirone V, Bartoletti R. Natural history of human papillomavirus infection in non-vaccinated young males: low clearance probability in high-risk genotypes. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016, 35（3）: 463-469.

[7] Kim HS, Kim TJ, Lee IH, Hong SR. Associations between sexually transmitted infections, high-risk human papillomavirus infection, and abnormal cervical Pap smear results in OB/GYN outpatients. J Gynecol Oncol, 2016, 27（5）: e49.

- [8] 廖秦平. 要真正理解和重视人乳头瘤病毒感染. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26 (5): 321-323.
- [9] Serrano B, de Sanjosé S, Tous S, Quiros B, Muñoz N, Bosch X, Alemany L. Human papillomavirus genotype attribution for HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. Eur J Cancer, 2015, 51 (13): 1732-1741.
- [10] Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FA, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs LS Jr, Spitzer M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER; American Cancer Society; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; American Society for Clinical Pathology. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol, 2012, 137 (4): 516-542.
- [11] Youens KE, Hosler GA, Washington PJ, Jenevein EP, Murphy KM. Clinical experience with the Cervista HPV HR assay: correlation of cytology and HPV status from 56, 501 specimens. J Mol Diagn, 2011, 13 (2): 160-166.
- [12] 陈新妹, 王楚华, 刘露晖, 王栎玲, 肖杏葵, 郭晓琴. Cervista 高危型 HPV 分型在宫颈癌筛查的临床价值. 新医学, 2015, 46 (8): 555-559.
- [13] Rozemeijer K, Penning C, Siebers AG, Naber SK, Matthijsse SM, van Ballegooijen M, van Kemenade FJ, de Kok IM. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II+ detection rates. Cancer Causes Control, 2016, 27 (1): 15-25.
- [14] 张佳立, 郜红艺, 张江宇. HPV 多重感染与宫颈癌及癌前病变发生、发展的关系研究. 中国妇幼保健, 2010, 25 (23): 3270-3274.
- [15] 毛瑛玉. 美国最新子宫颈癌筛查异常女性的临床处理指南介绍. 中华妇产科杂志, 2014, 49 (1): 73-77.

(收稿日期: 2017-07-07)

(本文编辑: 林燕薇)

