

HPV 分型及其高危亚型与宫颈病变的相关性分析^{*}

李春龙, 廖洪, 杨瑛, 吴长洪(广东省深圳市盐田区妇幼保健院检验科 518081)

【摘要】 目的 观察人乳头瘤病毒(HPV)亚型分布情况,探讨 HPV 高危亚型与宫颈病变的相关性。方法 回顾性分析 5 545 例行液基细胞学检测(TCT)及 HPV 分型检测筛查宫颈癌患者的临床资料,其中细胞学结果为无明确意义的非典型鳞状上皮细胞改变(ASCUS)及以上级别者,进行阴道镜宫颈活检,分析 HPV 亚型分布情况及高危亚型与宫颈病变的相关性。结果 5 545 例女性共筛查出 HPV 感染者 3 106 例,感染率 56.01%,其中单型感染者 2 243 例,占 72.22%(2 243/3 106);多重感染者 863 例,占 27.78%(863/3 106);共检测出 4 194 株 HPV 亚型。感染频度前 5 位的 HPV 亚型分别是 16 型(21.75%)、58 型(20.12%)、52 型(10.59%)、18 型(7.46%)以及 68 型(5.05%)。ASCUS、鳞状上皮内低度病变及高度病变的病变率分别为 27.07%(471/1 740)、26.67%(144/540)、61.57%(133/216),宫颈细胞学病变分级程度越高,宫颈高度病变率越高($P < 0.05$)。病理结果为 CIN II、CIN III、宫颈癌患者的 HPV 高危亚型的阳性感染率分别为 92.13%、96.21%、100.00%,提示 HPV 高危亚型的感染率越高,宫颈病变程度越高($P < 0.05$)。TCT、HPV 高危亚型和病理活检 3 种方法进行对比分析显示,宫颈细胞学检查异常程度和病理活检病变分级越高,HPV 高危亚型阳性率越高;在 TCT 结果异常的患者中,HPV 高危亚型阳性的患者宫颈高度病变发生率更高。以病理活检为金标准,HPV 高危亚型筛查在鳞状上皮高度病变患者中对宫颈高度病变的灵敏度高达 90.91%,特异度高达 85.71%,阳性预测值高达 90.91%。结论 宫颈细胞学检查异常程度和病理活检病变分级越高,HPV 高危亚型阳性率越高;HPV 分型检测对细胞学异常者宫颈高度病变筛查有重要意义。

【关键词】 HPV 分型检测; 高危亚型; 宫颈病变

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.08.033 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)08-1109-03

近年来,宫颈癌的发生率呈上升趋势,是发病率第二位的女性恶性肿瘤,有数据显示,宫颈癌占有女性恶性肿瘤的 25%^[1]。研究已证实,人乳头瘤病毒(HPV)是宫颈癌和宫颈上皮内瘤变的致病因素之一,尤其是高危型 HPV 更容易导致宫颈癌前病变,而宫颈癌的癌前病变期可逆,因此,HPV 感染并对其准确分型,进行早期干预治疗对挽救患者性命具有重要的意义。此外,应用 HPV 检测筛查宫颈癌,有助于提高宫颈病变诊断的准确性,同时,对 HPV 进行分型,有利于临床制定相关干预措施。经阴道镜多点去活体做病理学检查作为诊断宫颈癌的金标准,长期以来由于操作过程中设备需求高,技术人员专业性的要求也高,因而不能作为筛查的主要手段。近年来,薄层液基细胞学检测技术(TCT)、高危型 HPV(HR-HPV)筛查以及联合 LCT 和 HR-HPV 在宫颈癌临床筛查上的应用大大提升了筛查的准确性和特异性^[2-3]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院妇科门诊 2009 年 1 月至 2014 年 6 月共对 5 545 例女性进行机会性宫颈癌筛查,均进行 HPV 分型检测和 TCT。对 HPV 高危亚型阳性或 TCT 结果为无明确意义的非典型鳞状上皮细胞改变(ASC-US)及以上级别者,进行阴道镜宫颈活检。所有患者知情同意,排除生殖道畸形和急性炎症反应、有宫颈锥切及子宫切除手术史、妊娠、免疫缺陷、肿瘤史患者。

1.2 方法

1.2.1 HPV 分型检测 采用中国凯普生物科技公司的 HPV 分型检测试剂盒,可检测 21 种 HPV 亚型,包括高危亚型 13 种(HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV56、HPV58、HPV59、HPV68 型),低危亚型 5 种(HPV6、HPV11、HPV42、HPV43、HPV44 型)以及

中国人群常见型 3 种(HPV53、HPV66、CP8304 型)^[4]。宫颈上皮脱落细胞标本采集后 4 ℃ 标本,48 h 内完成检测。抽提纯化 DNA,PCR 扩增,以凯普医用核酸分子快速杂交仪为平台,利用导流杂交的原理,在已经固定好核酸探针的低密度基因芯片膜上,采用凯普导流杂交 HPV-DNA 检测法检测 HPV 的分型。

1.2.2 TCT 检测 采集宫颈脱落上皮细胞标本后,根据 ThinPrep 液基细胞学检测仪(美国新柏氏公司)的操作规范,TCT 制片染色后,由 2 名细胞病理学医师独立阅片,结果不能确定者再请上级医生阅片确定结果。采用 2001 年国际癌症协会伯塞斯达系统报告染色观察结果^[3,5],即正常范围(WNL)、无明确意义的 ASCUS 改变、鳞状上皮内低度病变(LSIL)、鳞状上皮内高度病变(HSIL)、鳞状细胞癌(SCC)、腺上皮不正常为意义不明的不典型腺细胞(AGUS)和腺癌。根据 TBS 标准,LSIL 即 CIN I,HSIL 包括 CIN II 和 CIN III。细胞学 LSIL 以上病变诊断为阳性。

1.2.3 病理诊断标准 TCT 检查结果为 ASCUS 及以上级别者,进行阴道镜检查,对宫颈可疑病变部位采集标本活检。以组织病理学的诊断作为金标准,根据组织学的标准,宫颈病变的病理结果报告分为:正常、炎症反应、湿疣;宫颈上皮内瘤变:分为 CIN I、CIN II、CIN III;宫颈浸润癌;其他。CIN II 及以上病变程度规定为宫颈高度病变标准。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件对资料进行统计分析。计数资料用百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,显著性标准取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 HPV 亚型分布 本组 5 545 例女性共筛查出 HPV 感染者 3 106 例,感染率 56.01%,其中单型感染者 2 243 例,占

* 基金项目:广东省计划生育委员会科研基金资助项目(2010312)。

72.22%(2 243/3 106);多重感染者 863 例,占 27.78%(863/3 106)。共检测出 4 194 株 HPV 亚型。单型感染者中,检出率超过 5.00% 的 HPV 亚型分别是 HPV16 型 541 株(24.12%)、HPV58 型 495 株(22.07%)、HPV52 型 248 株(11.06%)、HPV18 型 135 株(6.02%)、HPV11 型 127 株(5.66%)、HPV33 型 122 株(5.44%)、HPV68 型 113 株(5.04%);多重感染者中,检出率超过 5.00% 的 HPV 亚型分别是 HPV16 型 371 株(19.02%)、HPV58 型 349 株(17.89%)、HPV52 型 196 株(10.05%)、HPV18 型 178 株(9.12%)、HPV53 型 103 株(5.28%)、HPV68 型 99 株(5.07%)。结果见表 1。

表 1 HPV 亚型分布情况[n(%)]

HPV 亚型	单型感染阳性	多重感染阳性	合计
HPV16 型	541(24.12)	371(19.02)	912(21.75)
HPV18 型	135(6.02)	178(9.12)	313(7.46)
HPV31 型	88(3.92)	86(4.41)	174(4.15)
HPV33 型	122(5.44)	86(4.41)	208(4.96)
HPV35 型	17(0.76)	0(0.00)	17(0.41)
HPV39 型	46(2.05)	48(2.46)	94(2.24)
HPV45 型	9(0.40)	0(0.00)	9(0.21)
HPV51 型	36(1.60)	23(1.18)	59(1.41)
HPV52 型	248(11.06)	196(10.05)	444(10.59)
HPV56 型	36(1.60)	23(1.18)	59(1.41)
HPV58 型	495(22.07)	349(17.89)	844(20.12)
HPV59 型	13(0.58)	45(2.31)	58(1.38)
HPV68 型	113(5.04)	99(5.07)	212(5.05)
HPV6 型	36(1.60)	58(2.97)	94(2.24)
HPV11 型	127(5.66)	69(3.54)	196(4.67)
HPV42 型	12(0.53)	24(1.23)	36(0.86)
HPV43 型	7(0.31)	17(0.87)	24(0.57)
HPV44 型	11(0.49)	25(1.28)	36(0.86)
HPV53 型	79(3.52)	103(5.28)	182(4.34)
HPV66 型	0(0.00)	55(2.82)	55(1.31)
CP8304 型	72(3.21)	96(4.92)	168(4.00)
合计	2 243(100.00)	1 951(100.00)	4 194(100.00)

2.2 TCT 检测结果 TCT 结果显示,WNL 者 3 049 例,大于或等于 ASCUS 者 2 496 例,占 45.01%。其中 ASCUS 1 740 例,LSIL 540 例,HSIL 216 例。

2.3 病理活检结果 对 2 496 例大于或等于 ASCUS 者进行病理组织活检,结果显示,病变为炎性反应或湿疣的患者 1 212 例,CIN I 540 例,CIN II 432 例,CIN III 264 例,宫颈癌 48 例,宫颈高度病变率 29.81%(744/2 496)。ASCUS、LSIL、HSIL 的高度病变率分别为 27.07%(471/1 740)、26.67%(144/540)、61.57%(133/216)。可见,随着宫颈细胞学病变分级程度越高,宫颈高度病变率越高(P<0.05)。

2.4 HPV 高危亚型与宫颈病变的关系 病理诊断为炎性反应或湿疣、CIN I、CIN II、CIN III、宫颈癌的患者中,感染 HPV 高危亚型的阳性率分别为 38.45%(466/1 212)、60.56%(360/540)、92.13%(398/432)、96.21%(254/264)、100.00%(48/48)。可见,HPV 高危亚型的感染率越高,宫颈病变程度越高(P<0.01)。

2.5 HPV 高危亚型检测与病理结果对比分析 本组宫颈高度病变患者共有 744 例,在 HPV 高危阳性者中的检出率为 45.87%(700/1 526),在 HPV 高危亚型阴性中的检出率为 4.54%,两者比较,差异具有统计学意义(P<0.01)。以病理结果为诊断金标准,HPV 高危型阳性对宫颈高度病变诊断的灵敏度为 94.09%,诊断特异性为 52.85%,阳性预测值为 45.87%,阴性预测值为 95.46%。结果见表 2。

表 2 HPV 高危亚型检测与病理结果对比(n)

HPV 高危亚型	炎性反应或湿疣	CIN I	CIN II	CIN III	宫颈癌	合计
阳性	466	360	398	254	48	1 526
阴性	746	180	34	10	0	970
合计	1 212	540	432	264	48	2 496

2.6 TCT 不同分级的 HPV 高危亚型感染率及宫颈高度病变率 471 例被病理诊断为宫颈高度病变的 ASCUS 患者中,HPV 高危亚型阳性患者的宫颈高度病变率为 40.22%(444/1 104),显著高于 HPV 高危亚型阴性的 4.25%(27/636),差异有统计学意义(P<0.01),提示 HPV 高危亚型阳性的 ASCUS 患者宫颈高度病变发生率更高。同理,在 LSIL 和 HSIL 的患者中,HPV 高危亚型阳性患者的宫颈高度病变率分别为 36.67%(132/360)和 90.91%(120/132),显著高于 HPV 高危亚型阴性的 6.67%(12/180)和 14.29%(12/84),差异具有统计学意义(P<0.05)。此外,以病理活检为金标准,HPV 高危亚型筛查在 HSIL 患者中对宫颈高度病变的灵敏度高达 90.91%(120/132),特异度高达 85.71%(72/84),阳性预测值高达 90.91%(120/132)。上述结果表明,在 TCT 结果异常的患者中,HPV 高危亚型阳性的患者宫颈高度病变发生率更高,HPV 高危亚型阳性的 HSIL 患者需立即进行阴道镜采集病理活检,以及早发现宫颈高度病变。结果见表 3。

表 3 TCT、HPV 高危亚型以及病理活检结果对比(n)

病理结果	ASCUS		LSIL		HSIL		合计
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	
<CIN II	660	609	228	168	12	72	1 752
≥CIN II	444	27	132	12	120	12	744
合计	1 104	636	360	180	132	84	2 496

3 讨 论

有多机构研究显示,HPV 亚型感染率具有较大的地域差异,国际癌症研究协会分析了全球 25 个国家共 3 607 例宫颈癌患者的 HPV 亚型感染情况,发现感染率最高的 HPV16 平均感染率高达 57.40%;其次为 HPV18,感染率 12.60%~25.70%^[6]。有研究报道,亚洲国家感染率最常见的是 HPV52 型和 HPV58 型,有流行病学研究显示,上海的宫颈癌标本中,HPV52 和 HPV58 型感染率高达 42.50%^[7]。有权威数据显示,中国女性最常见的 HPV 亚型感染频度前 5 位的分别是 HPV16、HPV18、HPV52、HPV58、HPV31^[8-9]。本组研究筛查了 5 545 例女性,共筛查出 HPV 感染者 3 106 例,感染率 56.01%,感染频度前 5 位的 HPV 亚型分别是 HPV16 型(21.75%)、HPV58 型(20.12%)、HPV52 型(10.59%)、HPV18 型(7.46%)以及 HPV68 型(5.05%),基因型与亚洲国

家的相关报道基本一致,检出频度略有差异,可能与 HPV 亚型在人群中的分布有地域差异有关,也可能与研究对象的来源不同有关^[10]。

研究已证实,HPV 高危亚型感染是导致宫颈高度病变的必要条件,有统计数据表明,99.80%的宫颈癌患者感染 HPV 高危亚型^[9]。本组研究显示,病理结果为 CIN II、CIN III、宫颈癌患者的 HPV 高危亚型的阳性感染率分别为 92.13%、96.21%、100.00%,可见 HPV 高危亚型的感染率越高,宫颈病变程度越高($P < 0.01$)。TCT、HPV 高危亚型和病理活检 3 种方法进行对比分析显示,宫颈细胞学检查异常程度和病理活检病变分级越高,HPV 高危亚型阳性率越高;在 TCT 结果异常的患者中,HPV 高危亚型阳性的患者宫颈高度病变发生率更高,以病理活检为金标准,HPV 高危亚型筛查在 HSIL 患者中对宫颈高度病变的灵敏度高达 90.91%,特异度高达 85.71%,阳性预测值高达 90.91%。因此,临床检查发现 HPV 高危亚型阳性的 HSIL 患者需立即进行阴道镜检查病理活检,以及早发现宫颈高度病变。

宫颈病变严重程度及其预后转归除了与感染 HPV 高危亚型有关,还与遗传、年龄、免疫状态、婚育史、生活习惯等诸多因素有关^[11]。因此,在临床工作中,应结合多种方法对高危人群进行筛查。本组研究结果有助于了解笔者所在地区范围内的 HPV 各亚型分布趋势,对疫苗研制或临床重点筛查具有重要的指导意义,对 TCT 不同分级的患者进行临床分层管理也有参考价值。HPV 亚型检测对筛查宫颈癌和宫颈癌手术后随访具有重要的临床应用价值。

参考文献

[1] 程娇影,卞美璐,李敏,等.不同子宫颈癌筛查方案应用价值评价[J].中国妇产科临床杂志,2012,2(13):115-118.

[2] Roneo G, Brezzi S, Carozzi F, et al. The new technologies (上接第 1108 页)

entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease[J]. Hepatology, 2011, 53(1):62-72.

[2] Kocyyigit I, Yilmaz MI, Simsek Y, et al. The role of platelet activation in determining response to therapy in patients with primary nephrotic syndrome[J]. Platelets, 2012, 24(6):474-479.

[3] Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2013, 144(7):1426-1437.

[4] 边东,寇杰,刘明武,等.益气补肾化瘀通络中药对原发性肾病综合征激素维持治疗阶段的治疗作用研究[J].河北中医,2013,35(12):1774-1776.

[5] Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)[J]. Kidney Int, 2011, 80(6):572-586.

[6] Jalan R, Gines P, Olson JC, et al. Acute-on chronic liver

for cervical cancer screening randomized controlled trial. An overview of results during the first phase of recruitment[J]. Gynecol Oncol, 2007, 107(Suppl 1):230-232.

[3] Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. New technologies for cervical cancer screening (NTCC) working group [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(3):249-257.

[4] 于鹏鹏,王一荃,童华. HPV 分型检测对宫颈高度病变的筛查作用[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 12(12):1491-1495.

[5] Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women of 30 years and older [J]. Int J Cancer, 2009, 124(3):516-520.

[6] 楼微华,洪祖蓓,狄文. 不同人乳头瘤病毒高危亚型与宫颈病变发生的关系[J]. 上海医学, 2013, 36(9):805-809.

[7] 谢军. 人乳头瘤病毒(HPV)-DNA 分型检测在 30 岁以下妇女宫颈病变诊断中的价值[J]. 中国实验诊断学, 2011, (10):1747-1748.

[8] 于莉. HPV 感染与宫颈癌及癌前病变相关性临床分析 [J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(2):53-54.

[9] 王雪春,孙蓬明,林芬,等. 某地区 HPV 不同亚型感染与宫颈病变的相关研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(10):1024-1026.

[10] 王晓静,刘玉玲. HPV 分型检测在宫颈癌前病变筛查中的应用价值[J]. 医药论坛杂志, 2008, 29(7):29-30.

[11] 谢建渝,余娟,董国强,等. 762 例妇女宫颈高危型 HPV 感染与宫颈病变的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(20):2533-2535.

(收稿日期:2014-10-10 修回日期:2014-11-20)

failure[J]. J Hepatol, 2012, 57(6):1336-1348.

[7] 佐楠,冯江敏,王力宁. 老年肾病综合征的临床表现与病理特点[J]. 中国医科大学学报, 2014, 43(2):178-180.

[8] O'Brien AJ, Welch CA, Singer M, et al. Prevalence and outcome of cirrhosis patients admitted to UK intensive care: a comparison against dialysis-dependent chronic renal failure patients[J]. Intensive Care Med, 2012, 38(6):991-1000.

[9] 李小庭,黄国东,谢晓萍,等. 中药辅助治疗肾病综合征的临床疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(3):269-271.

[10] 南征,金惠英. 益肾解毒通络方治疗慢性肾炎导致的慢性肾功能衰竭失代偿期 30 例疗效观察[J]. 天津中医药, 2011, 28(2):107-109.

[11] 周伟,张五星,张志强,等. 海昆肾喜胶囊治疗慢性肾功能不全临床研究[J]. 四川医学, 2012, 33(3):404-405.

(收稿日期:2014-10-02 修回日期:2014-11-16)