

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2015.03.011

· 论 著 ·

HPV DNA 和 TCT 在宫颈病变中的应用价值

李景然, 孙玉秀, 朱健生

(安徽医科大学妇幼保健院, 安徽 合肥 230601)

[摘要] **目的** 评价高危型人乳头瘤病毒(HPV DNA)与液基细胞学检测(TCT)在宫颈疾病筛查中的应用价值。**方法** 收集 2012 年 10 月—2013 年 12 月某院妇科宫颈病变就诊患者的标本进行 HPV DNA 分型和 TCT 检测,阳性者进行阴道镜病理学检测,比较各 TCT 组、不同病变类型患者 HPV DNA 阳性率,比较 TCT 和 HPV DNA 检测的灵敏度和特异性,二者单独与联合检测的差异。**结果** HPV DNA 阳性率为 28.07%(1 045/3 723),以高危型(HR)-HPV 为主,阳性率为 21.57%(803 例),最常见的 HR-HPV DNA 基因型为 HPV16、58、52、18 型。各年龄组 HR-HPV 阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 31.74, P < 0.001$),其中 20~30 岁年龄组阳性率最高。TCT 阳性率为 13.46%(501 例),共 971 例患者进行病理检测,293 例病理诊断阳性。按 TCT 和不同病变类型分组,将 HR-HPV DNA 阳性率进行趋势 χ^2 检验,结果均显示随病变程度增加,HR-HPV 阳性率呈增高趋势(均 $P < 0.01$)。以病理诊断作为金标准,HR-HPV DNA 和 TCT 灵敏度分别为 90.44%(265/293)、85.32%(250/293),两者联合检测灵敏度为 95.90%。病理阳性者中,TCT 和 HPV DNA 检出率分别为 85.32%、90.44%,联合检测检出率为 95.90%,3 组比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 18.185, P < 0.001$)。其中联合检测检出率高于单独使用 TCT、HPV DNA。**结论** HPV DNA 检测对宫颈癌筛查是一个有益的补充,HPV DNA 联合 TCT 检测可以最大限度地降低漏诊率。

[关键词] 人乳头瘤病毒; 宫颈癌; 液基细胞学检测; 上皮细胞内瘤变; 诊断; 病理学

[中图分类号] R713.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2015)03-0192-04

Application value of human papillomavirus DNA detection and ThinPrep liquid-based cytology testing in cervical lesions

LI Jing-ran, SUN Yu-xiu, ZHU Jian-sheng (Anhui Maternity and Child Health Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230601, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the application value of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) DNA detection and ThinPrep liquid-based cytology testing(TCT)in cervical disease screening. **Methods** Cervical specimens of women with cervical lesions in a hospital between October 2012 and December 2013 were taken and performed human papillomavirus DNA genotyping (HPV DNA) and ThinPrep liquid-based cytology testing(TCT). Positive patients were performed colposcopy pathological detection. HPV DNA positive rates among different TCT groups, and different cervical lesion groups were compared, the sensitivity and specificity of TCT and HPV DNA detection, as well as differences between separate and joint detection were also compared. **Results** The positive rate of HPV DNA was 28.07% (1 045/3 723), most were HR-HPV (21.57%, $n = 803$), the major HR-HPV genotypes were HPV 16,58,52,and 18 type. HR-HPV positive rates were statistically different among different age groups($\chi^2 = 31.74, P < 0.001$), positive rate was highest in 20 - 30 year old age group. Positive rate of TCT was 13.46% ($n = 501$), a total of 971 patients were performed pathological detection, 293 were positive. Patients were divided according to different TCT and different lesion type, χ^2 testing of HR-HPV DNA positive rate showed that positive rate of HR-HPV had a increasing tendency with the increase in severity of diseases(all $P < 0.01$). Pathological de-

[收稿日期] 2014-08-28

[作者简介] 李景然(1985-),男(汉族),安徽省合肥市人,硕士,主要从事生殖与遗传检验研究。

[通信作者] 朱健生 E-mail: 593130772@qq.com

tection was as a gold standard, the sensitivity of HR-HPV DNA and TCT was 90.44% (265/293) and 85.32% (250/293) respectively, the sensitivity of joint HR-HPV DNA detection and TCT was 95.90%. In positive pathological group, the detection rate of TCT and HR-HPV DNA was 85.32% and 90.44%, respectively, joint detection rate was 95.90%, the difference among three groups was significant ($\chi^2 = 18.185, P < 0.001$). Joint detection rate was higher than separate detection rate of TCT or HPV DNA. **Conclusion** HPV DNA detection is a useful supplement for cervical cancer screening, HPV DNA detection combined with TCT can reduce the misdiagnosis rate.

[**Key words**] human papillomavirus; cervical cancer; ThinPrep liquid-based cytology testing; cervical intraepithelial neoplasia; diagnosis; pathology

[Chin Infect Control, 2015, 14(3): 192 - 195]

宫颈癌居女性恶性肿瘤发病率的第 2 位, 中国每年死于宫颈癌的人数近 5 万, 而引起宫颈病变最主要的原因是人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 感染。HPV 属于乳头瘤病毒科乳头瘤病毒属, 是一种球形、双链环状 DNA 病毒, 对人体皮肤和组织细胞具有亲嗜性, 与宫颈癌和生殖器湿疣关系十分密切。由于 HPV 晚期 L1 基因 DNA 序列相对保守, 常被用作 HPV 鉴定和分型的依据。至今已鉴定明确的有 100 多个亚型, 根据其致病和预后不同又可分为高危型 HPV (high-risk human papillomavirus, HR-HPV) 和低危型 HPV (low-risk human papillomavirus, LR-HPV)。其中 HR-HPV 共 15 种, 包括 HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、53、58、59、66、68, 感染后可引起上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 和宫颈癌 (cervical cancer); LR-HPV 共 6 种, 包括 HPV 6、11、42、43、44、CP8304 (81), 仅仅引起生殖器湿疣和非恶性病变^[1]。只有 HR-HPV 的持续感染才是宫颈癌和癌前病变的主要原因^[2-3]。液基细胞学检测 (TCT) 方便、无创、准确、快速, 可为宫颈疾病的预防、早期诊断、早期治疗提供可靠依据。因此, 有计划、有选择性的筛查是降低宫颈癌发病率的重要举措。本研究旨在评价 HPV DNA 与 TCT 检测在宫颈疾病筛查中的应用价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2012 年 10 月—2013 年 12 月安徽省妇幼保健院妇科就诊的 3 723 例宫颈病变患者, 均为已婚或有性生活史的女性, 年龄 20~72 岁, 平均年龄 35 岁。就诊原因包括白带异常、性生活后出血和异常阴道出血等。

1.2 方法

1.2.1 HPV DNA 基因型分型检测 采用凯普

HPV DNA 分型检测技术, 检测型别包括 HR-HPV、LR-HPV 所有基因型, 共 21 种。

1.2.2 TCT 检测方法 & 诊断 TCT 检测方法: (1) 先用棉球擦去患者宫颈表面分泌物, 然后用宫颈刷插入子宫颈管内收集宫颈脱落细胞, 洗入装有新柏氏液基宫颈细胞学检查专用保存液的小瓶中搅拌、漂洗, 盖好瓶盖送检。(2) 采用 2001 年 TBS 报告系统, TCT 结果按严重程度从轻至重分为无上皮内病变 (NILM)、不典型鳞状细胞 (ASC-US)、低度鳞状上皮内病变 (LSIL)、高度鳞状上皮内病变 (HSIL)、宫颈鳞癌 (SCC)。TCT 诊断: 细胞学诊断级别高于 ASC-US 即可判断为阳性。

1.2.3 病理学检查 HPV-DNA 和/或 TCT 阳性者进行病理检测。阴道镜下对病变最严重处多点取材活检, 阳性病理诊断按级别分为: CIN I、CIN II、CIN III 及宫颈癌。

1.3 统计分析 应用 SPSS 16.0 软件对数据进行分析, 率的比较采用 χ^2 检验, 以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV DNA 检出情况及主要基因型 HPV DNA 检测阳性者 1 045 例, 以 HR-HPV 为主, 占 76.84% (803 例), 其中最常见 HR-HPV 基因型为 HPV 16、58、52、18、31、33、39, 所占比率分别为 15.60%、13.30%、10.14%、5.84%、3.73%、3.44%、2.68%, 存在多重感染的患者。见表 1。

2.2 各年龄组 HR-HPV DNA 检测情况 HR-HPV DNA 阳性率为 21.57%, 各年龄组差异有统计学意义 ($\chi^2 = 31.74, P < 0.001$), 其中 20~30 岁年龄组阳性率最高。见表 2。

表 1 常见 HR-HPV 基因型感染者病理检测结果

Table 1 Pathological detection results of common HR-HPV genotypes

HPV 分型	病理					合计
	正常/炎症	CIN I	CIN II	CIN III	鳞癌	
16 型	100	28	17	15	3	163
58 型	89	25	13	10	2	139
52 型	71	17	10	7	1	106
18 型	24	16	13	7	1	61
31 型	27	7	4	1	0	39
33 型	27	5	3	0	1	36
39 型	18	6	2	2	0	28

表 2 各年龄组 HR-HPV DNA 检测结果

Table 2 Detection results of HR-HPV DNA in different age groups

年龄组(岁)	总例数	阳性例数(%)	阴性例数(%)
20~30	1 141	305(26.73)	836(73.27)
31~40	1 360	258(18.97)	1 102(81.03)
41~50	890	190(21.35)	700(78.65)
>50	332	50(15.06)	282(84.94)
合计	3 723	803(21.57)	2 920(78.43)

2.3 TCT 分组中 HR-HPV DNA 分型检测情况

3 723 例患者检出 TCT 阳性 501 例,检出率为 13.46%。将不同 TCT 分组患者 HR-HPV DNA 阳性率进行趋势 χ^2 检验,差异有统计学意义($P < 0.001$),说明随 TCT 病变程度增加 HR-HPV 阳性率呈增高趋势。见表 3。

表 3 TCT 分组中 HR-HPV DNA 检测结果

Table 3 Detection results of HPV DNA in different TCT groups

病变类型	总例数	阳性例数	阴性例数	阳性率(%)
NILM	3 222	464	2 758	14.40
ASC-US	380	239	141	62.89
LSIL	83	65	18	78.31
HSIL	30	27	3	90.00
SCC	8	8	0	100.00
合计	3 723	803	2 920	21.57

2.4 不同病变类型患者 HR-HPV DNA 的检测情况

共 971 例宫颈病变患者进行病理活检,结果正常或宫颈炎 678 例、CIN I 154 例、CIN II 81 例、CIN III 50 例、宫颈癌 8 例。将不同病变类型患者 HR-HPV DNA 阳性率进行趋势 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2 = 20.06, P < 0.01$),说明 CIN 病变组随病变程度增加,HR-HPV DNA 阳性率呈增长趋势。见表 4。

表 4 不同病变类型患者 HR-HPV DNA 检测结果

Table 4 Positive rate of HR-HPV DNA in patients with different lesions

病变类型	总例数	阴性例数	阳性例数	阳性率(%)
正常或宫颈炎组	678	140	538	79.35
CIN I	154	19	135	87.66
CIN II	81	7	74	91.36
CIN III	50	2	48	96.00
宫颈癌	8	0	8	100.00
合计	971	168	803	82.70

2.5 病理检测人群中 TCT 诊断效能

以病理检测结果作为金标准,TCT 灵敏度为 85.32%(250/293),特异度为 62.98%(427/678),阳性预计值 49.90%(250/501),阴性预计值 90.85%(427/470)。见表 5。

表 5 TCT 和病理检测结果

Table 5 TCT and pathological detection results

TCT	病理		合计
	阳性	阴性	
阳性	250	251	501
阴性	43	427	470
合计	293	678	971

2.6 病理检测人群中 HR-HPV DNA 诊断效能

以病理检测作为金标准,HR-HPV DNA 分型检测灵敏度为 90.44%(265/293),特异度为 20.65%(140/678),阳性预计值 33.00%(265/803),阴性预计值 83.33%(140/168)。见表 6。

表 6 HR-HPV DNA 和病理检测结果

Table 6 HR-HPV DNA and pathological detection results

HR-HPV DNA	病理		合计
	阳性	阴性	
阳性	265	538	803
阴性	28	140	168
合计	293	678	971

2.7 单独使用 TCT、HPV DNA 与联合检测结果比较

TCT 和 HPV DNA 联合检测(并联试验)CIN 和宫颈癌的灵敏度为 95.90%。病理阳性者中,TCT 和 HPV DNA 检出率分别为 85.32%、90.44%,联合检测检出率为 95.90%,3 组比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 18.185, P < 0.001$)。其中联合检测检出率高于单独使用 TCT、HPV DNA。见表 7。

表 7 单独使用 TCT、HR-HPV DNA 与联合检测的比较

Table 7 Comparison between separate TCT, HR-HPV DNA detection and joint detection

病理	例数	TCT 阳性	HR-HPV DNA 阳性	联合阳性
CIN I	154	123	135	145
CIN II	81	71	74	79
CIN III	50	48	48	49
宫颈癌	8	8	8	8
合计	293	250	265	281

3 讨论

HR-HPV 致癌的主要原因是 HR-HPV 持续感染,其 DNA 整合到宿主细胞基因组上,引起 HPV 早期基因 E2 片段的缺失(E2 参与转录调节,E2 蛋白是主要的病毒转录因子),导致 HPV 早期基因 E6、E7 表达失控(宫颈癌发生的关键因素),E6、E7 癌基因可转录出 E6、E7 癌蛋白,E6、E7 癌蛋白可与抑癌基因 P53、RB 结合并诱导 P53、RB 降解,从而使正常宫颈上皮细胞周期调控紊乱、细胞凋亡受阻,最终导致细胞发生恶性转化。该研究对 3 723 例已婚女性患者进行 HPV DNA 的分型检测显示,该地区人群 HR-HPV DNA 阳性率为 21.56%,与我国学者许晓跃等^[4]报道的 20.80%基本相同。按年龄分组统计,差异有统计学意义($P < 0.01$),其中 20~30 岁年龄组阳性率最高,该年龄组 HPV 阳性率的增高与性生活的活跃有一定关系,但是该年龄段 HR-HPV 感染多为一过性感染,仅 5%~10%呈 HR-HPV 持续感染状态。该地区 HR-HPV 16、58 型最多,52 型次之;而国外 HPV 16 型和 HPV 18 型多见^[5]。造成此差别的原因是地域不同 HPV 感染人群分布也不相同,与宫颈癌相关的型别随着地域的差异出现较大的差别^[6]。进行 HPV DNA 分型检测,可早期筛查出无症状感染患者,提前防止癌前病变的发生。积极控制单一型和多重型 HR-HPV 的持续感染是降低宫颈癌发生率的关键,跟踪宫颈癌术后 HR-HPV 检测结果可预测复发率,但是 HR-HPV DNA 分型检测不能单独用于宫颈疾病的筛查,其原因为 HPV DNA 检测的是 L1 基因,当 HPV DNA 与宿主基因组整合时,导致 L1 基因缺失,使检测结果出现假阴性^[7]。HPV DNA 检测的灵敏度高但特异性低,又无法了解细胞学的病变情况,所以不宜单独使用。

TCT 检测的优点是方便、无创、准确、快速,为宫颈疾病的预防、早期诊断、早期治疗提供了可靠依

据,弥补了传统巴氏分级的不足。但是 TCT 灵敏度低,单独使用 TCT 仍有一定的漏诊率。

HR-HPV DNA 分型检测的灵敏度 90.44%,TCT 的灵敏度为 85.32%,两者联合检测 CIN 和宫颈癌的灵敏度 95.90%。联合检出率高于单独使用 TCT、HR-HPV DNA。结果证明两者联合检测降低漏诊率,原因是 HR-HPV DNA 分型检测弥补了细胞病理形态学诊断的不足,而 TCT 检测又弥补了 HR-HPV DNA 分型检测对细胞形态的未知,两者联合既可以对病变进展趋向作出预测,又可以对治疗效果进行评估。对于 ASC-US 患者 HR-HPV DNA 阴性和 HR-HPV DNA 阳性而 TCT 阴性的这类患者可暂时不做阴道镜活检,但需跟踪随访;TCT 和 HR-HPV DNA 均阳性,再做阴道镜加病理活检,这样可以减低患者的经济压力,避免医疗资源的浪费。

总之,HPV DNA 分型检测对宫颈癌筛查是一个有益的补充,HPV DNA 分型检测联合 TCT 可以最大限度地降低漏诊率,两者检测均阳性时,再配合阴道镜检查及活检,可以做到早发现、早治疗,最大限度地提高宫颈癌患者的生存率和生活质量。

[参考文献]

- [1] Duensing S, Münger K. Mechanisms of genomic instability in human cancer: insights from studies with human papillomavirus oncoprotein[J]. *Int J Cancer*, 2004, 109(2): 157-162.
- [2] Ward K K, Shah N R, Saenz C C, et al. Changing demographics of cervical cancer in the United States (1973-2008)[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 126(3): 330-333.
- [3] Pierce Campbell C M, Menezes L J, Paskett E D, et al. Prevention of invasive cervical cancer in the United States: past, present, and future[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(9): 1402-1408.
- [4] 许晓跃,于农,陈建魁,等.北京丰台区女性人乳头瘤病毒感染及分型[J]. *中国感染控制杂志*, 2013, 12(6): 421-423.
- [5] Eklund C, Zhou T, Dillner J. Global proficiency study of human papillomavirus genotyping[J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(11): 4147-4155.
- [6] Muñoz N, Bosch F X, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(6): 518-527.
- [7] Hilfrich R, Hariri J. Prognostic relevance of human papillomavirus L1 capsid protein detection within mild and moderate dysplastic lesions of the cervix uteri in combination with p16 biomarker [J]. *Anal Quant Cytol Histol*, 2008, 30(2): 78-82.