

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2011.04.0008

高危型人乳头瘤病毒检测联合阴道镜下宫颈活检 对宫颈病变的诊断价值

许海燕 张友忠

(济宁医学院附属第一人民医院, 山东 济宁 272011; 山东大学医学院, 山东 济南 250000)

摘要 **目的** 探讨高危型人乳头瘤病毒检测联合阴道镜下宫颈活检对 CIN 和早期浸润癌的临床应用价值。**方法** 回顾性分析 2009 年 1 月至 2010 年 12 月在我院门诊行高危型 HPV 检测者, 其中 HPV 阳性患者及部分阴性患者有可疑病变者行阴道镜下活检, 进行病理学检查。**结果** 865 例受检者中, 高危型 HPV 阳性者 213 例, 阳性率 24.62%, 高危型 HPV 感染在 35 岁以下和 35 岁以上两个年龄组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。行阴道镜活检 391 例, 病理结果 CIN I 56 例, CIN II 36 例, CIN III 6 例, 早期浸润癌 3 例。CIN I、CIN II、CIN III 和宫颈癌感染高危型 HPV 的比率分别为 73.21%、88.89% 和 100%, 各级宫颈病变 HPV 感染率差异有显著统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论** 随着宫颈病变级别的升高, 高危型 HPV 的阳性率上升, 联合阴道镜下活检病理检查能早期发现宫颈癌前病变。

关键词 人乳头瘤病毒; 阴道镜检查; 宫颈病变

中图分类号: R711.74 **文献标识码**: B **文章编号**: 1000-9760(2011)08-252-03

在 20 世纪 70 年代中期, zur Huzsen 教授及同事们发现了某些人类乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)和宫颈癌之间的关系, 到目前已经明确, 宫颈癌是感染性疾病, 高危型 HPV 感染是宫颈癌及癌前病变-宫颈上皮内瘤变(CIN)的主要病因, 经由性传播的 HPV 感染是发生宫颈癌的必要条件^[1-3]。阴道镜检查是一种在低倍镜下检查宫颈和阴道上段的方法, 其主要目的是通过宫颈筛查, 细胞学或 HPV DNA 检测, 发现癌前病变, 阴道镜检查已成为宫颈癌筛查的主要手段。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2009 年 1 月至 2010 年 12 月在我院门诊行高危型 HPV 检测者 865 例, 患者年龄 21~65 岁。

1.2 研究方法

采用杂交捕获 II 代(hybrid capture II, HC II)方法行高危型 HPV DNA 检测, 对 HPV 阳性患者及部分阴性患者有可疑病变者行阴道镜下活检及病理学检测。

1.2.1 高危型 HPV DNA 检测 1) 标本采集: 用棉拭子擦拭宫颈, 清除表面附着的黏液等杂质, 使用特制的一次性宫颈刷插入宫颈管, 顺时针旋转 3~5 周, 取宫颈分泌物装入特制保存液中。2) 采用 Digene 公司提供的试剂盒, 通过基因捕获技术

(HC2)检测高危型人乳头瘤病毒 13 种亚型, 即 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 型。3) 结果判定: 待测标本的相对发光单位(relative light unit, RLU)与阳性定标阈值(cut off, CO)的比值即是待测标本的检测结果, 对 RUL/CO 比值 ≥ 1 的结果判定为阳性, 反之为阴性。

1.2.2 阴道镜下活检 对阴道镜下醋酸上皮和碘实验不着色区进行多点活检, 正常转化区取四象限活检(3、6、9、12 点), 活检组织送病理。

1.3 统计学处理

采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高危型 HPV 阳性率

865 名受检者中, 阳性者 213 例, 阳性率 24.62%。

2.2 HPV 感染与年龄

将筛查对象按照年龄分为 35 岁以下和 35 岁以上两组, 两组人群 HPV 感染率无显著性差异。结果见表 1。

表 1 HPV 感染和年龄情况对照表

	HPV DNA 检测				χ^2	P
	阳性	阴性	总计	阳性率(%)		
35 岁以上	91	260	351	25.93	0.54	>0.05
35 岁以下	122	392	514	23.74		
总计	213	652	865	24.62		

2.3 高危型 HPV DNA 检测和病理

213 例阳性患者中,184 例行阴道镜下活检,652 例阴性患者中有 207 例行阴道镜下活检,病理结果 CIN I 56 例,CIN II 36 例,CIN III 6 例,早期浸润癌 3 例。结果见表 2。

表 2 各级宫颈病变 HPV 感染状况比较(n,%)

	HPV DNA 检测			χ^2	P
	阳性	阴性	阳性率(%)		
正常或炎症	188	102	35.17	67.23	<0.01
CIN I	15	41	73.21		
CIN II	4	32	88.89		
CIN III	0	6	100		
癌	0	3	100		

以组织病理学诊断为金标准,各级宫颈病变 HPV 感染率差异有显著统计学意义。

3 讨论

在威胁女性健康的恶性肿瘤中,宫颈癌仅次于乳腺癌,位居第二,占有所有肿瘤的 12%,而在发展中国家,宫颈癌的发病率则高居首位。每年有超过 27 万的女性死于宫颈癌,其中 80% 以上发生在欠发达国家^[4-5]。只要尽早诊断,宫颈癌是预防和治疗可能性最大的恶性肿瘤。

HPV 感染相关性疾病是目前发病率最高的性传播疾病之一。HPV 型别有 100 多种,根据 HPV 亚型与癌症发生相关性的高低可将 HPV 分为高危型和低危型。与宫颈癌及癌前病变相关的有 10 余种,包括 16,18,33,35,39,45,51,52,56,58,68 等,我们称之为高危型 HPV(或致癌型 HPV)。致癌型 HPV 感染宫颈表面细胞,是宫颈癌发生的开始,幸运的是,绝大部分 HPV 感染是暂时性的,在自然免疫反应下将被清除,6 至 18 个月后不再被检出。但仍有大约 10%~15% 感染了致癌型 HPV 的女性会发展为持续感染,导致癌前病变^[6-7]。短期感染和持续感染都不会有什么症状,而持续的高危型 HPV 感染是宫颈 CIN 及宫颈癌发病的必要条件,感染高危型 HPV 8~10a 后可发生高级别 CIN(CIN II/CIN III),从高度病变进展为宫颈癌的年限为 5~10a。正常宫颈细胞向 CIN 及宫颈癌的转化是一个逐渐发展的过程,HPV 感染使发生宫颈癌的相对风险性增加 250 倍^[8]。有研究显示^[9],99.80% 的宫颈癌患者病变组织中都存在 HPV 感染,病毒型别主要为 HPV16,18 型,2

种型别在宫颈癌 HPV 阳性患者中高达 70% 左右^[10]。

生殖道 HPV 感染在有性活动的人群中普遍存在,正常妇女一生中感染 1 次以上 HPV 的概率大于 80%。年轻的性活跃妇女 HPV 感染率最高,感染的高峰年龄在 18~28 岁,此阶段感染大部分为暂时性,35 岁以后 5%~10% 转为持续感染。在国内已有的报道中,高危型 HPV 的感染率波动较大,可能与地区差异及病例选择和检测方法不同有关。本组病例显示,高危型 HPV 感染率为 24.62%,考虑于医院就诊的患者中大部分是因为宫颈病变就诊,而在宫颈病变患者中 HPV 感染率远远高于正常人群,从而使 HPV 感染率上升。在本组,CIN I、CIN II、CIN III 和宫颈癌感染高危型 HPV 的比率分别为 82.00%、88.89% 和 100%,随着 CIN 级别的增高,高危型 HPV 感染率显著上升,各级宫颈病变之间 HPV 感染率有高度统计学差异,说明病变程度越重,HPV 感染率越高。进一步证实了高危型 HPV 感染在宫颈癌前病变和宫颈癌的发展中起重要作用。

阴道镜检查作为宫颈疾病辅助诊断的主要手段,目前已广泛地应用于临床。阴道镜作为一种特殊的放大镜,将宫颈放大 10~40 倍,观察组织的表面颜色、构型、边界、终末血管网,发现异常病变,准确定位进行多点活检,评价病变性质。本文提示宫颈上皮内瘤变及宫颈癌患者中高危型 HPV 感染率随病理级别升高明显上升,因此我们应加强对 HPV 阳性患者的定期随访,并尽可能行阴道镜检查,对可疑阳性病变部位活检,从而在疾病的早期阶段对 HPV 感染或癌前病变进行识别并治疗。

参考文献:

[1] Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, et al. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer[J]. EMBO Journal, 1984, 3(5): 1151-1157.

[2] Hun WK. Human papillomavirus infection; a concise review of natural history[J]. Obstet Gynecol, 2009, 114(1): 139-143.

[3] Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between Human papillomavirus and cervical cancer[J]. J Clin Pathol, 2002, 55(4): 244-265.

[4] Bosch FX, de Sanjose S, Chapter L. Human papillomavirus and cervical cancer-bueden and assessment of causality[J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2003, (31): 3-13.

[5] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics,

- 2002[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2005, 55(2): 74-108.
- [6] Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions [J]. A meta-analysis update. International Journal of Cancer, 2007, 121(3): 621-632.
- [7] Snijders PJF, Steenbergen R, Heideman D, et al. HPV-mediated cervical carcinogenesis, Concepts and clinical implications [J]. Journal of Pathology, 2006, 208(2): 152-164.
- [8] 郎景和. 迎接子宫颈癌预防的全球挑战与机遇[J]. 中华妇产科杂志, 2002, 287(18): 2428-2429.
- [9] Tarkkanen J, Auvinen E, Nieminen P, et al. HPV DNA testing as an adjunct in the management of patients with low grade cytological lesions in Finland [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2007, 86(3): 367-372.
- [10] Clifford G, Franceschi S, Diaz M, et al. Chapter 3: HPV type distribution in women with and without cervical neoplastic diseases [J]. Vaccine, 2006, 24(3): S26-S34.
- (收稿日期 2011-07-05)

(上接第 246 页)

从各脏腑主干平性药中可以看出, 均含有党参、人参等补气药, 也在一个方面反映出前人“五脏皆有气虚”(《景岳全书·辨丹溪》)的观点。

总之, 以上对于常用平性药和主干平性药的筛选, 与临床实际用药情况较为吻合, 对其应用规律的分析, 将有利于指导临床辨证组方用药。本数据分析系统具有较高的学术价值, 不仅可用于平性药(方)的分析, 亦可用于有关寒性、热性药物的应用规律的分析, 值得进一步开发和推广应用。

参考文献:

- [1] 高学敏. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002.

(上接第 249 页)性, 50 例 OSCC 中有 29 例 p53 表达阳性, 阳性率为 58%, 二者比较有显著差异($P < 0.05$)。这与卢虹等对正常口腔黏膜(0/8)和 OSCC(21/43)中 p53 检测结果基本相符。结果提示 p53 突变与 OSCC 发生发展关系密切。近来, 有学者提出 p53 基因表达与恶性肿瘤预后有关。在食管癌中 p53 的表达已被认为是一项预后指标。Yutaka 等^[10]研究认为, 发生在 p53 基因特定区域的突变往往提示临床预后较差, 包括局部切除预后、颈部淋巴结转移、远处转移、放疗敏感性等。本实验研究发现, p53 表达与 OSCC 的病理分化程度和临床分期无关($P > 0.05$), 而与是否发生淋巴结转移有关($P < 0.05$), 提示 p53 突变可能与 OSCC 的预后有关。

参考文献:

- [1] Kawamata N, Inaaki N, Mizumura S, et al. Methylation status analysis of cell cycle regulatory genes (p16INK4A, p15INK4B, p21Waf1/Cip1, p27Kip1 and p73) in natural killer cell disorders [J]. Eur J Haematol, 2005, 74(5): 424-429.

- [2] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科技出版社, 1998.
- [3] 邓中甲. 方剂学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003.
- [4] 《中华人民共和国药典 临床用药须知·中药卷》(2005 年版).
- [5] 邓家刚. 试论平性药“体平用偏”的药性特征[J]. 世界中医药, 2007, 2(5): 302-303.
- [6] 孙冰. 平性药药性理论及其应用规律研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2010.
- [7] 邓家刚, 秦华珍, 郭宏伟. 平性药药性定位及其作用特点的理论探讨[J]. 广西中医药, 2007, 30(2): 32-33.

(收稿日期 2011-06-11)

- [2] Mo L, Zheng X, Huang HY, et al. Hyperactivation of Ha-ras oncogene, but not Ink4a/Arf deficiency, triggers bladder tumorigenesis [J]. J Clin Invest, 2007, 117(2): 314-325.
- [3] 李维冬, 张劲松. p53 基因及其在口腔鳞状细胞癌中的研究进展 [J]. 河北医科大学学报, 2008, 29(4): 635-637.
- [4] 冯昭飞, 陈瑞扬. p53 基因突变与口腔肿瘤关系的研究进展 [J]. 医学综述, 2008, 14(14): 2113-2115.
- [5] 张勤, 刘虹. p53 在三阴性乳腺癌中的表达及临床意义 [J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(4): 214-217.
- [6] 申龙树, 贺亚敏, 朱长东. 胃肠道间质肿瘤的分化及 p53, ki67 的表达及意义 [J]. 吉林医学, 2009, 30(21): 2572-2575.
- [7] 苏振波, 梁作文, 赵丹, 等. TGF- β 和 p53 蛋白在前列腺癌组织中的表达及意义 [J]. 吉林大学学报, 2010, 36(2): 364-367.
- [8] 张文建, 李辉基, 范崇德, 等. 口腔白斑和鳞癌中 p53 基因突变的免疫组化及 PCR-SSCP 分析 [J]. 现代口腔医学杂志, 1998, 12(3): 168-170.
- [9] 王莉红, 陈波, 耿莉, 等. 口腔舌鳞癌 p53 基因突变及其表达的相关性研究 [J]. 中国医科大学学报, 2006, 35(6): 648-649.
- [10] Yutaka Y, Chiba I, Hirai A, et al. Specific p53 mutations predict poor prognosis in oral squamous cell carcinoma [J]. Oral Oncology, 2003, 39(2): 163-169.

(收稿日期 2011-07-19)