

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.29.011

HPV DNA 检测在宫颈病变筛查中的价值*

彭端亮¹,刘成桂²,邓耀²,钟浩宇¹,孔婷¹

(1.四川省医学科学院/四川省人民医院城东病区检验科,成都 610101;

2.成都市妇女儿童中心医院检验科 610091)

[摘要] **目的** 探究人乳头状瘤病毒(HPV) DNA 检测对宫颈癌及其癌变前期的筛查效果。**方法** 对 2014 年 1 月至 2016 年 12 月到四川省人民医院接受宫颈病变筛查的 2 852 例患者进行 HPV DNA 检测,同时进行病理活检,并以病理检查结果为金标准。考察不同年龄、区域(农村和城市)和肥胖对 HPV DNA 阳性检出率的影响,同时比较不同病理分型 HPV DNA 检测结果,分析 HPV DNA 检测的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及漏诊率。**结果** 18~<35 岁组患者的 HPV 阳性率明显高于 35~<50 岁组和 50~58 岁组,差异有统计学意义($P<0.05$);35~<50 岁组患者的 HPV 阳性率与 50~58 岁组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。城市组患者的 HPV 阳性率明显低于农村组,差异有统计学意义($P<0.05$);正常体质量组和体质量超标组 HPV 阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。HPV DNA 筛查阳性患者病理检查癌变前期检出率为 28.60%,癌症检出率为 1.60%;HPV DNA 检测灵敏度为 87.79%,特异度为 86.98%,阳性预测值为 30.20%,阴性预测值为 99.11%,漏诊率为 12.21%。**结论** HPV DNA 检测对于宫颈病变筛查具有较高的灵敏度和特异度。

[关键词] 宫颈肿瘤;人乳头状瘤病毒;宫颈病变;癌变前期;筛查**[中图分类号]** R737.33**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)29-4067-03

Study on the value of HPV DNA detection in the screening of cervical lesions*

Peng Duanliang¹, Liu Chenggui², Deng Yao², Zhong Haoyu¹, Kong Ting¹

(1. Department of Clinical Laboratory, East Branch, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610101, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Chengdu, Sichuan Women's & Children's Central Hospital, Chengdu, Sichuan 610091, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of human papilloma virus (HPV) DNA detection on cervical cancer and its precancerous lesions screening. **Methods** A total of 2 852 patients participated in cervical screening in Sichuan Provincial People's Hospital from January 2014 to December 2016 were enrolled. The HPV DNA testing and pathological biopsy were conducted in all patients, and the pathological examination results were defined as the gold standard. The influences of age, regions of residence (rural and urban) and obesity on the positive rate of HPV DNA were analysed. The results of HPV DNA testing in different pathological types were compared, and the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value of HPV DNA testing were analysed, as well. **Results** The positive rate of HPV DNA in the 18-<35 age group was significantly higher than that in the 35-<50 age group and 50-58 age group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in positive rate of HPV DNA between the 35-<50 age group and 50-58 age group ($P>0.05$). The positive rate of HPV DNA of patients in urban areas was significantly lower than that of those patients in rural areas ($P<0.05$), while no statistically significant difference was found in the positive rate of HPV DNA between patients with normal weight and patients whose weight exceeded the standard ($P>0.05$). Among patients with positive HPV DNA testing results, the detection rate of cervical cancer and its precancerous lesions based on pathological examination was 1.60% and 28.60%, respectively. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and missed diagnosis rate of HPV DNA testing was 87.79%, 86.98%, 30.20%, 99.11% and 12.21%, respectively. **Conclusion** HPV DNA detection has a high sensitivity and specificity in cervical screening.

[Key words] uterine cervical neoplasms; human papilloma virus; cervical lesions; precancerous lesions; screening

宫颈癌是我国常见的女性生殖道恶性肿瘤,具有发病率和病死率较高的特点。调查研究显示,宫颈癌的发病率位于女性恶性肿瘤的第 2 位,仅次于乳腺癌,我国每年新发病例约 13 万,发病率逐年增加并且向低龄化发展,严重危及女性生殖功能和生命^[1]。近年来研究显示,宫颈癌的发病机制繁杂,与人

乳头状瘤病毒(HPV)感染、营养不良和不良性行为等因素有关。其中 HPV 感染是引起宫颈癌变的一个重要诱因,及早检测和发现 HPV 是防治宫颈癌的重要手段。有关报道显示,患者处于宫颈癌的癌前病变期时可以进行治疗,而且越早发现疾病治疗效果越好。因此,坚持早诊断、早预防、早治疗的原

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题资助项目(16PJ472)。 作者简介:彭端亮(1977-),主管技师,本科,主要从事临床分子生物学检验的研究。

则,有利于控制宫颈癌的发展,降低癌症患者的病死率^[2]。目前 HPV DNA 检测技术已逐步应用于宫颈病变的筛查,并取得良好的应用效果。因此,本研究主要对 HPV DNA 检测在宫颈病变筛查中的应用价值进行分析,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选择 2014 年 1 月至 2016 年 12 月到四川省人民医院接受宫颈病变筛查的 2 852 例患者为研究对象,年龄 18~58 岁,平均(43.25±5.60)岁;患者就诊原因为宫颈糜烂、阴道炎、盆腔炎、阴道不规则出血等。所有研究对象均无子宫切除或其他手术的病史,无盆腔放射治疗史等。所有患者在就诊后均进行 HPV DNA 检测,再行阴道病理检查以确诊。研究对象均签署知情同意书,本研究经该院伦理委员会审核并通过。

1.2 方法

1.2.1 HPV DNA 检测 使用 HPV DNA 检测专用的采样刷在患者宫颈口内采集样品,将样品刷保存于标本瓶中储存,并立即送检。送检样品提取 DNA 后,使用上海之江生物科技公司生产的 HPV DNA 试剂盒进行检测,该试剂含有 4 组寡核苷酸混合物,可检测 13 种高危型 HPV,即 A/E 可对 16、56、31 亚型进行检测,B/F 可对 18、52、58、68 亚型进行检测,C/G 可对 45、33、35 亚型进行检测,D/H 可对 39、51、59 亚型进行检测。使用美国 ABI7500 实时荧光定量 PCR 仪,应用 PCR 结合 Taqman 技术,对特异性 DNA 核酸片段进行分型定性检测,所有操作严格按照试剂盒说明书的要求进行。高危型 HPV DNA 检测阳性病例以高于 1×10^4 copies/mL 为标准。

1.2.2 病理活检 所有患者均进行常规取材活检,送病理科进行病理组织学检查。如果阴道镜检查时,患者宫颈内未发现可疑病变,则于患者宫颈转化区实施多点活检,送病理组织学检查,并以此结果为金标准。病理结果可分为:(1)不典型鳞状细胞(ASCUS);(2)低度鳞状上皮内病变(LSIL),主要包括 HPV 感染引起的细胞改变及轻度不典型增生病变(CIN I);(3)高度鳞状上皮内病变(LSIL),主要包括中度不典型增生(CIN II)、重度不典型增生(CIN III)、鳞癌(SCC)。其中,CIN I 及以上判定为病理组织学阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同年龄组 HPV DNA 筛查结果 18~<35 岁组患者的 HPV 阳性率明显高于 35~<50 岁组和 50~58 岁组,差异均有统计学意义($\chi^2 = 89.32, 21.32, P < 0.05$);而 35~<50 岁组患者的 HPV 阳性率与 50~58 岁组比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 3.21, P > 0.05$),见表 1。

表 1 不同年龄组 HPV DNA 筛查结果[n(%)]

组别	筛查人群分布	HPV 阳性率
18~<35 岁组	532(18.65)	201(37.78)
35~<50 岁组	2 126(74.54)	267(12.57)*
50~58 岁组	194(6.81)	32(16.49)*

*: $P < 0.05$, 与 18~<35 岁组比较

2.2 不同区域(城市和农村)HPV DNA 筛查结果 城市组患

者的 HPV 阳性率明显低于农村组,差异有统计学意义($\chi^2 = 85.48, P < 0.05$),见表 2。

表 2 不同区域(城市和农村)HPV DNA 筛查结果[n(%)]

组别	筛查人群分布	HPV 阳性率
城市组	1 631(57.19)	152(10.55)
农村组	1 221(42.81)	328(26.86)

2.3 不同体质量(正常体质量和体质量超标)HPV DNA 筛查结果 正常体质量组和体质量超标组 HPV 阳性率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.39, P > 0.05$),见表 3。

表 3 不同体质量 HPV DNA 筛查结果[n(%)]

组别	筛查人群分布	HPV 阳性率
正常体质量组	2 021(70.86)	368(18.21)
体质量超标组	831(29.14)	132(15.88)

2.4 HPV 阳性患者的病理检查结果 500 例 HPV DNA 筛查阳性病例进行组织病理学检查,其中有 349 例(56.40%)为炎症,143 例(28.60%)为癌变前期;8 例(1.60%)为癌症。通过病理组织检查 HPV DNA 阴性患者,其中 2 331 例(99.11%)为炎症;21 例(0.89%)为癌变前期;未在 HPV 阴性患者中检出癌症病例。对于病理组织学检查检出的 172 例癌变前期或癌症患者,HPV DNA 筛查宫颈病变的灵敏度为 87.79% (151/172),特异度为 86.98% (2 331/2 680),阳性预测值为 30.20% (218/500),阴性预测值为 99.11% (2 331/2 352),漏诊率为 12.21% (21/172),见表 4。

表 4 HPV 阳性患者的病理检查结果(n)

HPV DNA	组织病理检查					合计
	炎症	CIN I	CIN II	CIN III	癌症	
阳性	349	101	28	14	8	500
阴性	2 331	12	6	3	0	2 352
合计	2 680	113	34	17	8	2 852

3 讨论

宫颈癌是我国常见的女性生殖道恶性肿瘤。目前流行病学调查和生物学研究表明,HPV 病毒感染是宫颈癌及其癌前病变的一个重要的诱发条件,并认为其是宫颈癌的主要病因和风险标志物。研究表明,从 CIN I 开始到发展为宫颈癌是一个较为漫长的过程,一般情况下,这一致癌过程约有 20 年,即使发展为浸润癌也要 8~12 年^[3]。因此,宫颈病变的早期诊断对于减少宫颈癌发病和死亡,提高患者生命安全具有重要的意义。目前研究表明,HPV 是一种嗜鳞状上皮性病毒群,属于乳头瘤空泡病毒 A 属的球形 DNA 病毒,约有 35 种亚型,其中 20 种与肿瘤密切相关,13 种为肿瘤高危亚型人乳头状瘤病毒(high risk-human papilloma virus,HR-HPV),包括 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 亚型,这些亚型与宫颈病变及宫颈上皮病变密切相关。已有研究证实,HR-HPV 是引起宫颈癌及 CIN 的主要病因^[4]。吸烟、不当的性生活、宫颈炎、荷尔蒙分泌异常、HPV 感染等是发生宫颈病变的主要诱因;患者宫颈创伤,引起宫颈移行鳞状上皮化增生;此外,宫颈

在修复过程中受到 HPV 等不良因素的刺激,细胞分化不良,细胞核异常,导致宫颈上皮内瘤变,逐渐发展成宫颈癌^[5]。因此,通过检测 HR-HPV 将有利于及早发现诱癌病毒,及早治疗,使患者在最大程度上避免癌症的发生。同样慢性宫颈炎的致癌风险也不容忽视。本研究结果表明,HPV DNA 筛查宫颈病变的灵敏度为 87.79%,特异度为 86.98%,阳性预测值为 30.20%,阴性预测值为 99.11%,漏诊率为 12.21%。因此,HPV DNA 筛查宫颈病变方法有效可行。

正常情况下,患者机体可以识别并清除感染的 HPV,但随着感染频次的增多,宫颈病变的风险也随之增加。目前研究表明,HPV 感染与患者的年龄、生活区域及身体状况具有一定的关系,且该病毒具有较强的传染性,HPV 感染者及其携带者是主要的传染源^[6]。本研究筛查 18~58 周岁的宫颈糜烂、阴道炎、盆腔炎、阴道不规则出血等患者,探讨不同年龄患者 HPV 阳性检出率的差异,发现 18~<35 岁组患者的 HPV 阳性率明显高于 35~<50 岁组和 50~58 岁组,差异有统计学意义($P<0.05$);而 35~<50 岁组患者的 HPV 阳性率与 50~58 岁组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。18~<35 岁组患者 HPV 阳性率达 37.78%,而 35~<50 岁组和 50~58 岁组分别为 12.57% 和 16.49%,表明 HPV 感染具有低龄化的趋势,这与欧美国家 HPV 感染峰在低龄段(20 岁)出现高峰后又下降,再随年龄增加又上升的现象类似^[7]。而本研究发现,城市组患者的 HPV 阳性率明显低于农村组,差异有统计学意义($P<0.05$),可能与农村妇女结婚较早、生育较多密切相关。有报道指出,女性过早性生活、怀孕次数多及生产较多等均能增加患者感染 HR-HPV 的风险。也有报道指出,肥胖是癌症的又一重要诱因,但是本研究并未发现肥胖与 HR-HPV 感染之间的关系^[8]。年龄较小、居住农村者是 HPV 感染高危人群。但是也有研究指出,过早性行为、性行为紊乱及宫颈糜烂等是导致宫颈癌的高发因素^[9]。

有关研究表明,HPV DNA 检测能为宫颈病变的及时诊治提供重要依据,因为其比宫颈液基细胞学检测更为灵敏,更为准确,即使患者宫颈有少量的病毒存在也能被检测,具有早期警示和方便跟踪检测的意义,此外对患者不造成宫颈损伤^[10]。目前关于 HPV DNA 检测的灵敏度和特异度并未达成一致的评定,但是就文献报道和本研究结果表明,HPV DNA 检测的灵敏度可能在 80%~95%,特异度可能在 80%~95%,高于巴氏涂片的灵敏度(50%左右),但不及其特异度(约为 94%)^[11]。因此,欧美发达国家常建议将 HPV DNA 检测和巴氏涂片结合作为宫颈病变筛查的方案。但最终的确诊仍以病理组织学结果为准。

宫颈癌变是一个可以预防的过程,其病因为 HR-HPV 持续感染。因此,在疾病普查中医生做到认真普查和随诊,积极阻断宫颈癌前病变早期的炎症,可以有效地阻断病程,降低癌症的发病风险^[12]。患者应注意积极配合医生治疗,注重个人卫生与健康,有效地遏制癌前病变的发展,早期诊断、早期干预,这是世界卫生组织肿瘤防治的宗旨。对于有 3 年以上性行为或 21 岁之前有性行为或宫颈糜烂的女性应该接受宫颈病变筛查,以预防宫颈癌的发生;通过有效的性措施避免感染,如使用避孕套等;也可以通过摄入富含维生素和叶酸的食物来预

防;同样也可以通过注射 HPV 疫苗进行预防。在临床治疗过程中,患者应避免性生活和大量的运动,以防引起创面出血;同时在患者物理治疗后也要避免性生活并使用阴道栓剂等药物继续治疗,直到宫颈病变创面完全愈合。

参考文献

- [1] Hariri S, Bennett NM, Nicolai LM, et al. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States 2008-2012[J]. *Vaccine*, 2015, 33(13):1608-1613.
- [2] 吴迪. TCT 联合高危型 HPV DNA 检测在宫颈病变筛查中的临床价值[J]. *现代养生*, 2015, 31(6):40.
- [3] 靳寿华. 宫颈刮片与电子阴道镜检查在宫颈癌普查中的应用价值[J]. *当代医学*, 2014, 11(7):34-35.
- [4] Costa S, Venturoli S, Origoni M, et al. Performance of HPV DNA testing in the follow-up after treatment of high-grade cervical lesions, adenocarcinoma in situ (AIS) and microinvasive carcinoma[J]. *Ecancermedalscience*, 2015, 9:528.
- [5] 柏永华, 刘圣. 高危型 HPV DNA 检测在宫颈病变筛查和随访中的应用[J]. *现代医药卫生*, 2016, 32(13):2069-2070.
- [6] 李瑛. 肿瘤标志物联合 TCT 与 HPV DNA 检测在宫颈癌及癌前病变中的临床意义[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(1):92-93.
- [7] Han L, Maimaitiming T, Husaiyin S, et al. Comparative study of HPV16 integration in cervical lesions between ethnicities with high and low rates of infection with high-risk HPV and the correlation between integration rate and cervical neoplasia[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(6):2169-2174.
- [8] Migdalska-Sek M, Karowicz-Bilinska A, Pastuszek-Lewandoska D, et al. Assessment of the frequency of genetic alterations (LOH/MSI) in patients with intraepithelial cervical lesions with HPV infection: a pilot study [J]. *Med Oncol*, 2016, 33(5):1-11.
- [9] 闫泓霖, 王登兰, 李莉. HPV DNA 与液基制片法在宫颈癌前病变检测中的临床价值研究[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(15):2087-2089.
- [10] 李华. 探讨宫颈刮片脱落细胞学联合阴道镜在宫颈癌初筛中的价值[J/CD]. *实用妇科内分泌杂志(电子版)*, 2014, 12(8):39-40.
- [11] Zheng J. Diagnostic value of MCM2 immunocytochemical staining in cervical lesions and its relationship with HPV infection[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1):875-880.
- [12] 周星, 刘丽华, 张金库, 等. 宫颈脱落细胞 HPV E6/E7mRNA、HR-HPV DNA 在宫颈病变筛查中的应用[J]. *山东医药*, 2014, 54(6):54-56.