

HPV 基因分型对 ASCUS 细胞临床应用的价值

程 俊¹, 雷张涛²

(1. 湘雅常德医院检验科, 湖南 常德 415000; 2. 湘雅常德医院妇产科)

摘 要: **目的** 了解未明确意义的不典型鳞状上皮细胞(ASCUS)患者人乳头瘤病毒(HPV)亚型感染的分布情况,为临床 ASCUS 患者诊治提供相关理论依据。 **方法** 经宫颈细胞学检查确诊为 ASCUS 患者 328 例,流式细胞仪检测 HPV 型别,阴道镜下进行病理活检。 **结果** ASCUS 患者主要分布在 30~50 岁年龄段,其中 HPV 阳性 263 例,阳性率 80.18%,HPV 阳性患者宫颈病理结果为宫颈上皮内瘤变(CIN)-I、CIN-II、CIN-III 的检出率高于 HPV 阴性。此外,ASCUS 患者中感染单-HPV 高危型前四位和感染率分别是 HPV 16(15.85%),52(10.67%),18(8.84%),58(7.93%),多重 HPV 高危型感染率为 7.93%。 **结论** 对于细胞学检查筛查为 ASCUS 的患者,可联合 HPV 分型和阴道镜下活检,提高诊断的准确性。

关键词: 非典型鳞状上皮细胞; 人乳头瘤病毒; 病理活检; 高危型

中图分类号:R737.33

文献标识码:A

Clinical value of human papillomavirus genotype in ASCUS

CHENG Jun, LEI Zhangtao

(Clinical Laboratory, Xiangya Changde Hospital, Changde, Hunan 415000, China)

Abstract: **Objective** To learn the prevalence of infection by different subtypes of human papillomavirus (HPV) patients diagnosed as atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS), and provide theory evidence of treatment and diagnosis for ASCUS patients. **Methods** 328 patients were diagnosed as ASCUS by cytologic test, flow cytometry was used to detect HPV genotypes, and pathologic biopsy was examined under the colposcope. **Results** ASCUS patients were mainly distributed at the age of 30 to 50, 263 cases were positive HPV, the rate was 80.18%, moreover, the detection rate of positive HPV were much higher than the negative ones in cervical intraepithelial neoplasia (CIN). In addition, the top of HR-HPV genotypes and infection rates were HPV 16(15.85%), 52(10.67%), 18(8.84%), 58(7.93%) respectively, the multiple HR-HPV infection rate was 7.93%. **Conclusion** For ASCUS patients diagnosed with cytologic test should combine the result of HPV genotypes and colposcopy biopsy to promote clinical diagnostic accuracy.

Key words: atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS); human papillomavirus (HPV); pathologic biopsy; high risk

宫颈癌是常见妇科疾病,其发生是一个长时间的癌变过程,因此,早期筛查显得尤为重要。随着宫颈液基薄层细胞学技术(TCT)的广泛开展,宫颈脱落细胞学检查已成为辅助宫颈癌早期发现、早期预防的重要手段。现行宫颈细胞学诊断依据是TBS系统(The Bethesda System),TBS中有类定义为不典型鳞状上皮细胞(ASCUS)的特殊细胞,在显微镜下观察形态为非典型鳞状细胞,形态学和数量上也不足以直接判断细胞的好坏,此类报告给临床医生和

患者造成了误解和困扰,需要进一步诊断或随访。目前,已有大量的研究证实高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)长时间的持续感染是宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)以及宫颈癌发生的主要危险因素。因此,ASCUS与HPV感染两者之间的相关性,值得我们思考。本研究通过对328例ASCUS患者进行HPV基因分型和病理切片结果的分析,期待为ASCUS患者的临床处理提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2016 年 12 月在我院妇科门诊进行宫颈癌筛查, TCT 结果为 ASCUS 患者共 328 例, 年龄分布在 19~77 岁之间。

1.2 标本采集 剔除就诊前 48h 内有性生活、使用阴道灌洗、经期带血及局部上药的患者, 采用专用宫颈刷和细胞保存液收集宫颈脱落细胞, TCT 判读为 ASCUS 的患者, 进行 HPV 分型检测和阴道镜下活检, 组织送本院病理科。

1.3 方法

1.3.1 宫颈细胞学检测 严格按照 TBS 细胞学系统标准, 由两位细胞病理医生, TCT 判定结果为 ASCUS。

1.3.2 HPV 检测 按照上海透景公司产品说明书操作, 采用流式荧光杂交技术, 对 27 种 HPV 亚型进行检测, 结果包括 17 种 HPV 高危亚型 (high-risk type, HR-HPV, 16、18、31、33、35、45、52、66、39、58、26、51、56、59、68、82、53), 10 种 HPV 低危亚型 (low-risk type, LR-HPV, 6、11、40、42、44、61、83、55、43、81), 可检出 2 种及 2 种以上的亚型引起的混合感染。

1.3.3 病理活检 阴道镜下, 对可疑病灶处进行活检, 无异常处多点活检, 送检本院病理科, 查询结果有如下类型: 慢性宫颈炎反应, 低度鳞状上皮内病变 (CIN-I) 和高度鳞状上皮内病变 (CIN-II 和 CIN-III), 鳞状细胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC)。

1.4 统计学分析 相关数据使用 SPSS 22.0 统计学软件分析, 组间比较采用卡方 (χ^2) 检验, 以 $P < 0.05$ 为两组间差异具有显著性。

2 结果

2.1 ASCUS 患者年龄组成与病理结果分析

各个年龄段的数据可以得知, 在 40~49 岁年龄段, 慢性宫颈炎、CIN I、CIN II-III 感染率最高, 分别占 24.39%、6.71%、7.93%, SCC 在 60~69 岁年龄段感染率最高, 占到 1.83%, 结果见表 1。

表 1 ASCUS 患者年龄组成与病理结果关系 (例)

年龄	慢性宫颈炎	CIN I	CIN II-III	SCC
20~29 岁	22	2	2	0
30~39 岁	50	14	20	2
40~49 岁	80	22	26	2
50~59 岁	22	12	10	2
60~69 岁	26	2	4	6
70~79 岁	2	0	0	0
合计	202	52	62	12

2.2 ASCUS 患者 HPV 感染情况与病理结果分析

328 例 ASCUS 患者中, HPV 阳性人数是 263 例, 阳性率为 80.18%, 其中病理结果为 SCC 的患者 HPV 检出率为 100%, 结果见表 2。

表 2 ASCUS 患者 HPV 感染情况与病理结果关系 (例)

	慢性宫颈炎	CIN I	CIN II-III	SCC	总计
HPV 阳性	162	35	54	12	263
HPV 阴性	40	17	8	0	65
合计	202	52	62	12	328

病理结果 CIN I、CIN II-III 与 HPV 感染之间关系用卡方检验, 得 χ^2 值 = 6.469, $P < 0.01$

2.3 HPV 亚型感染与病理结果分析 单一型 HR-HPV 感染型别和感染率分别是 16 (15.85%), 52 (10.67%), 18 (8.84%), 58 (7.93%), 39 (3.66%), 33 (5.49%), 68 (2.44%), 53 (1.83%), 还检出 5 种单一的 LR-HPV, 型别和感染率分别是 6 (0.61%), 11 (1.83%), 44 (1.22%), 61 (1.83%), 55 (1.22%), 此外, 混合性 HPV 感染率为 (16.77%), 结果见表 3。

表 3 ASCUS 患者 HPV 亚型感染与病理结果关系 (例)

病理类型	HPV 高危型								HPV 低危型					高危+低危混合感染	多重高危混合感染
	16	18	33	52	39	58	68	53	6	11	44	61	55		
慢性炎症	16	18	33	52	39	58	68	53	6	11	44	61	55		
26	8	18	22	12	14	8			6	4	4	4		24	12
CIN I	10	8		4		4			2	4				2	1
CIN II-III	14	12		8		6			2						12
SCC	2	1		1		2					2			3	1
单项合计	52	29	18	35	12	26	8	6	2	6	4	6	4	29	26
总计				186							22			29	26

3 讨 论

TCT 是早期宫颈癌筛查常用的检测方法之一,在 TBS 分级系统中,ASCUS 细胞出现具有一定的特殊性,不是一个单一的生物学实体,与很多因素有关,包括与 HPV 感染无关的改变、提示有潜在 CIN 的改变、以及极少数的癌。因此,对于 ASCUS 患者的处理,临床上存在着不同的争议。李娟,等^[1]报道,ASCUS 患者病理活检后,50%以上为良性病变,这给病人造成了不必要经济损失和心理负担。因此,提高筛查的准确性显得尤为重要。

HPV 感染是诱导宫颈癌发生的重要因素,大部分女性都存在一过性感染,只有极少一部分发展成为癌前病变或癌^[2-5],通过对 HPV 病毒的检测,可提高宫颈癌及癌前病变的检出率。本研究结果显示,在 ASCUS 患者年龄组成与病理结果的表中,30~39 岁和 40~49 岁年龄段的妇女慢性宫颈炎、CIN I、CIN II-III 的结果较多,这与国内的报道相符合^[6],而 60~69 岁的妇女 SCC 的结果最多,可能是上述两个时间段的妇女性生活较为活跃,怀孕次数、吸烟等原因易导致相关宫颈疾病的改变^[7-8],而部分 60~69 岁的妇女则可能由于长时间的感染 HPV 病毒,没有针对性的治疗或由于自身的免疫功能逐渐降低,病毒得不到清除等诸多因素,发展成了 SCC。从表 2 中可以得知,在病理诊断为 CIN I、CIN II-III 和 SCC 患者中,HPV 阳性检出率为 80.16%,HPV 阴性的检测率仅有 19.84%,两组资料比较,HPV 阳性的病理结果显著高于 HPV 阴性的病理结果,两者有显著性差异($P<0.05$),这与报道相符合^[9]。提示 ASCUS 患者同时进行 HPV 检测,可以提高异常病理结果的检出率,值得引起临床医生关注。

本研究出现的 HPV 高危型有 16,52,18,58,39,33,68,53,低危型有 6,11,44,61,55,以及高危型和低危型或者多种高危型引起的混合感染。有文献报道^[10],HPV52 和 HPV58 是亚洲国家所特有的基因型,在世界其他地方较少出现,具有地域特异性。本研究中,HPV 高危型 16,52,18,58,感染率分别是 15.85%,10.37%,8.84%,7.93%,其持续性感染,更易致宫颈高级别病变,需进一步阴道镜检查并搔刮组织送病理活检,这也与国内报道相符合^[11-12]。

综上所述,HPV 分型的检测对于 ASCUS 患者临床处理的预判断提供了一定的参考价值,特别是 HPV16,18,52,58 亚型和多重 HR-HPV 阳性的患者,应该引起重视,积极在阴道镜下活检,减少临床漏诊的风险。但是,由于本研究收集标本并非大样本数据,还需要进一步的探讨和研究。

参考文献:

- [1] 李娟,穆玉兰,HPV 感染与宫颈病变关系[J].中国临床医生,2013,41(12):862-864.
- [2] 金瑞英,周坚红.宫颈细胞学阴性患者高危型 HPV 含量与 CIN2 及更高级别病变的相关性[J].肿瘤学杂志,2015,21(3):233-236.
- [3] Banister CE, Messersmith AR, Cai B, et al. Disparity in high risk HPV persistence between African American and European American Women of College Age [J]. J Infect Dis, 2014, 15(7):394-401.
- [4] 傅云峰,谢幸.生殖道人乳头瘤病毒感染规范诊治[J].中国实用妇科与产科杂志,2014,30(9):684-686.
- [5] Diamant S. Liquid based cytology and HPV DNA testing in a Greek population compared to colposcopy and histology [J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2013, 40(1):131-136.
- [6] 柴昕,孙丽芳.宫颈不典型鳞状细胞 105 例临床分析[J].中国妇产科临床杂志,2010,11(4):271-273.
- [7] 朱静,朱瑾,武振宇,等.被动吸烟与浸润性宫颈癌发病的研究—2010 年复旦妇产科医院宫颈癌发病相关风险因素的 Logistic 回归分析[J].现代妇产科进展,2012,6(11):449-453.
- [8] 周权,黄民主,黄霜,等.中国已婚妇女宫颈癌发病影响因素 Meta 分析[J].中国癌症杂志,2011,2(21):125-129.
- [9] 赵健,周金年,杨英捷,等.人乳头状瘤病毒分型检测在宫颈细胞学诊断为 ASCUS 分层处理中的意义[J].中华实验和临床病毒学杂志,2008,22(4):299.
- [10] 赵颖,林敏,潘美晨,等.HPV 分型及高危八型定量检测在宫颈病变中的意义[J].分子诊断与治疗杂志,2013,5(2):102-106.
- [11] 姬川琳,甘霖,彭霖希,等.高危型 HPV 分型检测在宫颈疾病诊治中的应用价值[J].中国计划生育和妇产科,2015,7(6):29-32.
- [12] 蔡振华,方伟祯,肖木洲,等.HPV 分型及其高危亚型与宫颈病变的关系[J].中国微生态学杂志,2016,28(9):1097-1099.

(本文编辑:秦旭平)