

# 宫颈上皮内瘤变病因及诊断的相关研究进展

王艳妮<sup>1</sup>, 杨静秀<sup>2</sup>

(1.蚌埠医学院,安徽 蚌埠 233000;

2.连云港市东方医院妇产科,江苏 连云港 222042)

**摘要:**宫颈上皮内瘤变是宫颈癌的癌前病变,在宫颈上皮内瘤变的 治疗原则中,首要目的是预防宫颈癌的发生发展,早期筛查出高级别宫颈上皮内瘤变对于其预后至关重要。本文就宫颈上皮内瘤变的病因及诊断相关研究进展进行综述。

**关键词:**宫颈上皮内瘤变;病因;诊断

中图分类号:R737.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.02.016

文章编号:1006-1959(2018)02-0046-03

## Research Progress on the Causes and Diagnosis of Cervical Intraepithelial Tumor

WANG Yan-ni<sup>1</sup>, YANG Jing-xiu<sup>2</sup>

(1.Bengbu Medical College,Bengbu 233000,Anhui,China;

2.Department of Obstetrics and Gynecology,Lianyungang Oriental Hospital,Lianyungang 222042,Jiangsu,China)

**Abstract:** Cervical intraepithelial neoplasia is the precancerous lesion of cervical cancer. In the treatment principle of cervical intraepithelial neoplasia, the primary purpose is to prevent the occurrence and development of cervical cancer. Early screening of high grade cervical intraepithelial neoplasia is very important for its prognosis. This article reviews the etiology and diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia.

**Key words:** Cervical intraepithelial neoplasia; Etiology; Diagnosis

宫颈癌(cervical cancer)是女性常见的妇科肿瘤,具有较长潜伏期,但通过临床及病理诊断相对容易发现。而宫颈上皮内瘤变(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN)是与子宫颈癌密切相关的一组癌前病变,其主要根据宫颈上皮异型细胞累及程度及范围进行分级。虽然并非所有的高级别 CIN 病变进展为子宫颈癌,但自然病史和个别病变进展的风险仍然不可预测。因此, CIN 的预防及早期诊断显得尤为重要。现从 CIN 的病因及诊断方面进行综述如下。

### 1 CIN 的病因

1.1 人乳头瘤病毒(Human Papillomavirus, HPV) HPV 感染被认为是下生殖道原位癌及侵袭性肿瘤发生发展的一个重要因素,尤其普遍存在于宫颈癌中<sup>[1]</sup>。目前在黏膜表面感染和皮肤感染中已经发现超过 130 种 HPV 亚型。在黏膜感染中,40 多种 HPV 亚型与生殖道感染有关,又被分为低危型 HPV、高危型 HPV (High-Risk Human Papillomavirus HR-HPV),其中低危型 HPV 包括 HPV6、HPV11、HPV40、HPV42、HPV43、HPV44、HPV53、HPV54、HPV61、HPV72、HPV81<sup>[2]</sup>。HR-HPV 包括 HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV56、HPV58、HPV59、HPV68。HR-HPV 感染几乎存在于各种类型宫颈癌中<sup>[3]</sup>。但是 HPV 感染对于宫

颈病变的发展是可能仅是一个必要但不充分条件,除了 HPV 感染, HPV-DNA 病毒载量及 HPV 整合对于宫颈癌的发生发展起到促进作用。Thomsen LT<sup>[4]</sup>等人在对宫颈细胞学检查异常的 33288 名妇女的研究分析中发现,在 HR-HPV 感染中, HPV16 及 HPV18 的致病作用最强,而 HR-HPV 半定量的病毒载量可能与 CIN 发展至宫颈癌具有一定相关性。 HPV 整合可以促进病毒癌基因 E6 和 E7 的表达,最终促进宿主基因组不稳定性<sup>[5]</sup>。 Liu Y<sup>[6]</sup>等研究结果显示,在 CIN3 中 HPV 的 DNA 的整合率显著高于正常宫颈组织、CIN1 及 CIN2,其认为宫颈癌的发生发展不单与 HPV 的分型有关,而且与 HPV 的 DNA 整合相关。

1.2 阴道菌群环境 正常的阴道微生物组是以乳酸杆菌为主导的,其在防止泌尿生殖道疾病及感染方面起到重要作用。 Mitra A<sup>[7]</sup>等通过比较低级别宫颈鳞状上皮内病变组(low-grade cervical squamous intraepithelial lesions LSIL)、高级别宫颈鳞状上皮内病变组(high-grade cervical squamous intraepithelial lesions HSIL)、浸润性宫颈癌组及健康对照组的阴道菌群,研究结果显示,阴道菌群的多样性增加可能与 CIN 病变的严重程度有关。 Piyathilake CJ<sup>[8]</sup>等在对 340 名被诊断为 CIN2 及以上病变妇女、CIN1 妇女的分析中发现,阴道微生物群可能影响 HPV 感染的自然史及 CIN 的进展程度。

1.3 叶酸水平 近年来关于叶酸与肿瘤的关系日益

作者简介:王艳妮(1991.2-),女,安徽蚌埠人,硕士在读,住院医师,研究方向:妇科良、恶性肿瘤的诊治

通讯作者:杨静秀(1966.4-),女,江苏连云港人,本科,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:妇科良、恶性肿瘤的诊治

受到广泛重视,叶酸是一种水溶性维生素B,是一碳代谢中的重要辅助因子,参与核苷酸合成和甲基化反应,并有致瘤和致突变作用<sup>[9]</sup>。越来越多的研究表明叶酸、维生素A、维生素B<sub>12</sub>等与宫颈癌的发病风险有关<sup>[10-11]</sup>。Ding L<sup>[10]</sup>等人通过在体外研究不同水平的叶酸对 HPV 阴性细胞和 HPV16 阳性细胞的增殖、凋亡情况,结果表明补充叶酸量可增加细胞凋亡,但叶酸与 HPV16 的作用仍有待研究。Zhao W<sup>[11]</sup>等对 247 例 LSIL、125 例 HSIL 和 877 例对照组宫颈脱落细胞行叶酸测定及 HPV 分型检测,其结果显示低水平的叶酸可能加速 CIN 的进展,增加宫颈癌的风险,其作用机制可能与 HR-HPV 的感染有关。

1.4 其他病因 其他研究发现 EB病毒 感染、吸烟、口服避孕药、性行为、生育情况可能都与宫颈病变的发生发展有关<sup>[12]</sup>。

## 2 CIN 的诊断

2.1 宫颈细胞学检查 液基薄层细胞学检查 (Thin-prep Cytologic Test TCT) 对于子宫颈病变的早期筛查和早期发现具有较高的作用<sup>[13]</sup>。常规的细胞学检查方法子宫颈巴氏涂片法已经成功的降低了宫颈癌的发病率,有研究表明巴氏涂片法相比较 TCT 对于 HSIL、CIN2 及以上病变检出的敏感性几乎没有区别,但 TCT 能降低细胞不足或涂片不满意带来的误差<sup>[14-15]</sup>。Zhao LX<sup>[16]</sup>等人在对运用DNA定量细胞学检查和 TCT 筛查宫颈癌的研究中发现,DNA 定量细胞学检查的阳性率高于 TCT。结合运用 DNA 定量细胞学和宫颈液基薄层细胞学检查对于宫颈癌筛查可提供更高的准确率。

HPV 首次感染大都为一过性的,但持续感染 HR-HPV,发展为宫颈癌前病变或浸润癌的风险明显增加。相关研究表明,TCT 和 HPV 联合检测宫颈癌比单一 TCT 检测或单一 HPV 检测更有效,可显著降低宫颈病变的漏诊率<sup>[17]</sup>。

2.2 阴道镜检查 阴道镜检查是通过醋酸染色、碘试验方法观察宫颈鳞状上皮特征,以达到筛查宫颈癌前病变目的。刘滢瑜<sup>[18]</sup>等人通过对 TCT 细胞学结果阳性的患者进行阴道镜检查,并行宫颈组织病理学检查的研究中发现,阴道镜对诊断宫颈 CIN I、CIN II 和 CIN III 与组织病理诊断结果差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),其结果提示阴道镜检查对于 CIN 的筛查具有较高的准确性。但阴道镜检查因受检查者的临床经验及外界多种因素影响,易出现漏诊。因此对

于阴道镜下异常图像或图像不满意的患者应尽量留取宫颈组织进行组织病理学检查<sup>[19-20]</sup>,而 TCT、HPV 检测和阴道镜的结合检查起到互相补充的作用,可降低宫颈病变的漏诊率<sup>[21]</sup>。也有相关学者研究发现,对于细胞学检查异常的患者,而宫颈病理检查证实宫颈无明显异常者,应进行阴道镜引导下阴道多点活检,尤其是阴道上 1/3,以排除阴道疾病<sup>[22]</sup>。

2.3 组织病理学检查 宫颈组织病理学检查是诊断宫颈病变的金标准。目前主要采用阴道镜直视下宫颈多点活检及宫颈锥切取材行病理学检查。Boicea A<sup>[23]</sup>等人认为阴道镜下宫颈活检有利于避免 LSIL 的过度诊治和 HSIL 的治疗不足。但有学者研究发现,阴道镜下宫颈活检有一定的漏诊率,宫颈环形大部切除术可弥补阴道镜检查的不足之处<sup>[24]</sup>。由于近年来微创手术的发展,宫腔镜下宫颈病变电切术 (TCRC) 逐渐得到开展,有研究表明,TCRC 组相比较传统环形电切术对于术中止血更有优势<sup>[25]</sup>。

2.4 分子生物学诊断 随着医疗技术的发展,细胞信号转导途径与肿瘤的关系日益受到人们的广泛关注。而磷脂酰肌醇3激酶 PI3K/蛋白激酶B (PKB) 信号通路 (PI3K/PKB 通路) 在细胞代谢、大分子物质合成、细胞增殖和细胞凋亡等中起到重要作用。PI3K/PKB 通路的异常活化间接导致了多种疾病,如肿瘤、2型糖尿病、心血管疾病等<sup>[26]</sup>。Kocak M<sup>[27]</sup>等人在研究中发现宫颈癌患者多数能检测出磷酸化蛋白激酶B (P-PKB),其提示 P-PKB 可能参与了宫颈癌的发生发展。郑凤霞<sup>[28]</sup>等运用免疫组化的方法检测正常 16例正常宫颈组织、40例宫颈上皮内瘤变 (CIN) 组织和 60例宫颈癌组织中 P-PKB 的表达情况,研究发现,P-PKB 的阳性表达率是呈递增趋势的,其认为 PKB 可作为检测宫颈癌及宫颈癌前病变的重要参考指标。

## 3 结论

随着社会的不断发展,CIN 的临床和病理诊断已得到重大发展,目前主要采用液基细胞学检查、HPV 检测、阴道镜检查及分子生物学检查联合对 CIN 进行诊断,其大大降低了宫颈病变的漏诊率和误诊率,CIN 的早发现、早诊断对于宫颈癌的防治起到重要作用。

## 参考文献:

- [1] Goodman A. HPV testing as a screen for cervical cancer [J]. BMJ, 2015, 350 (jun30 1): h2372.
- [2] Kawana K, Adachi K, Kojima S, et al. Therapeutic Human Pa-

- pillomavirus (HPV) Vaccines: A Novel Approach[J]. Open Virology Journal, 2012, 6(1):264.
- [3] Zulfarnain B, Li Y, Yuan T, et al. Epidemiologic characterization of human papillomavirus (HPV) infection in various regions of Yunnan Province of China: [J]. BMC Infectious Diseases, 2016, 16(1):1-14.
- [4] Thomsen LT, Frederiksen K, Munk C, et al. Long-term risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse according to high-risk human papillomavirus genotype and semi-quantitative viral load among 33,288 women with normal cervical cytology[J]. International Journal of Cancer Journal International Du Cancer, 2015, 137(1):193-203.
- [5] Akagi K, Li J, Broutian T R, et al. Genome-wide analysis of HPV integration in human cancers reveals recurrent, focal genomic instability[J]. Genome Research, 2014, 24(2):185.
- [6] Liu Y, Zhang C, Gao W, et al. Genome-wide profiling of the human papillomavirus DNA integration in cervical intraepithelial neoplasia and normal cervical epithelium by HPV capture technology[J]. Scientific Reports, 2016, 19(6):35427.
- [7] Mitra A, Macintyre D A, Lee Y S, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity[J]. Scientific Reports, 2015, 17(5):16865.
- [8] Piyathilake CJ, Ollberding NJ, Kumar R, et al. Cervical Microbiota Associated with Risk of Higher Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women Infected with High-Risk Human Papillomaviruses [J]. Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.), 2016, 9(5):357-366.
- [9] Ferrari A, De A C, Steluti J, et al. Folate and nutrients involved in the 1-carbon cycle in the pretreatment of patients for colorectal cancer[J]. Nutrients, 2015, 7(6):4318-4335.
- [10] Ding L, Ma J, Zhou Q, et al. Effect of folate on the proliferation of human cervical cancer cell and relationship with HPV16 [J]. Journal of Hygiene Research, 2013, 42(5):748-753.
- [11] Zhao W, Hao M, Wang Y, et al. Association between folate status and cervical intraepithelial neoplasia[J]. European Journal of Clinical Nutrition, 2016, 70(7):837-842.
- [12] 李齐, 强新. EB 病毒在子宫颈癌中的表达[J]. 牡丹江医学院学报, 2010, 31(5):47-48.
- [13] Zhou YF, Yan LI, Yang XY, et al. The diagnose value of thin-prep cytology test to early cervix process [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2014, 29(27).
- [14] Sigurdsson K. Is a liquid-based cytology more sensitive than a conventional Pap smear [J]. Cytopathology Official Journal of the British Society for Clinical Cytology, 2013, 24(4):254-263.
- [15] Singh VB, Gupta N, Nijhawan R, et al. Liquid-based cytology versus conventional cytology for evaluation of cervical Pap smears: Experience from the first 1000 split samples [J]. Indian J Pathol Microbiol, 2015, 58(1):17-21.
- [16] Zhao LX, Tian LB, et al. Application of DNA Quantitative Cytology Combined with Thinprep Cytologic Test in Screening Cervical Carcinoma[J]. Journal of Dali University, 2016, 1(14).
- [17] Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 [J]. Mmwr. recommendations & Reports Morbidity & Mortality Weekly Report. recommendations & Reports, 2010, 59(RR-12):1.
- [18] 刘滢瑜, 冯亚红, 尤子善, 等. 电子阴道镜在宫颈癌早期诊断与防治中的作用[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(21):3520-3522.
- [19] 钱德英. 阴道镜下异常图像对宫颈病变筛查意义[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(5):399-402.
- [20] 季雯婷, 楼微华, 洪祖蓓, 等. 阴道镜下宫颈活检的准确性及宫颈癌漏诊相关因素分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(4):277-280.
- [21] 王翠兰. 探讨 TCT、HPV-DNA 分型联合阴道镜在宫颈癌筛选中的应用价值[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(20):3509-3511.
- [22] He Y, Zhao Q, Geng Y N, et al. Clinical analysis of cervical intraepithelial neoplasia with vaginal intraepithelial neoplasia: [J]. Medicine, 2017, 96(17):e6700.
- [23] Boicea A, Pătrașcu A, Surlin V, et al. Correlations between colposcopy and histologic results from colposcopically directed biopsy in cervical precancerous lesions [J]. Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie, 2012, 53(3 Suppl):735.
- [24] Xiang M, Zhang T, Zhao Z. The value of Colposcopy combined with LEEP for the diagnosis and treatment of cervical intraepithelial neoplasia [J]. Journal of Modern Oncology, 2015, 23(20).
- [25] 李萍. 宫腔镜宫颈病变电切术与环形电切术治疗宫颈上皮内瘤变(CIN I)的疗效比较[J]. 中外医学研究, 2013(12):23-24.
- [26] Li T, Wang G. Computer-aided targeting of the PI3K/Akt/mTOR pathway: toxicity reduction and therapeutic opportunities. [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2014, 15(10):18856.
- [27] Kocak M, Barışık NO, Mayadagli A, et al. The Prognostic and Predictive Value of Expression of P-AKT in Patients with FIGO IIB Locally Advanced Cervical Cancer under Chemotherapy [J]. UHOD - Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi, 2013, 23(3):153-159.
- [28] 郑凤霞, 傅芬, 蔡勇, 等. EGFR、蛋白激酶 B 在宫颈癌中表达及 EGFR 胞外区基因突变的研究[J]. 现代妇产科进展, 2015, 24(7):516-520.

收稿日期: 2017-9-11; 修回日期: 2017-9-13

编辑/李桦