

妇女宫颈病变筛查分析

朱 军, 张振君

(浙江迪安医学检验中心有限公司, 浙江 杭州 310030)

摘要:目的 研究 HPV 与宫颈癌及癌前病变的相关性, 提供防治宫颈癌的思路。方法 以 2012 年 1 月~2017 年 12 月送检到浙江迪安诊断技术股份有限公司的 433447 例宫颈病变标本为研究对象, 同时检测人乳头瘤病毒 (HPV) 基因分型和薄层液基细胞学 (TCT), 并分析 HPV 基因亚型分布及年龄分布。结果 HPV 阳性率为 12.51%, 其中单一高危 HPV 阳性率为 9.28%, 单一低危 HPV 阳性率为 1.22%。HPV 亚型阳性率最高的是 16 型 2.09%、58 型 1.82%、52 型 1.61%。TCT 阳性检出率是 5.69%, 其中 ASC-US 3.91%、LSIL 1.21%、ASC-H 0.32%、HSIL 及以上 0.23%、AGC 0.02%。HPV 发病率最高的年龄段是 41~50 岁, 阳性率为 5.54%, 与其它年龄段比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 HPV 亚型中 16、52 及 58 感染率最高, 同时具有明显年龄特征。HPV 感染可引起一系列的宫颈病变, 防治重点应针对高危 HPV 感染的人群。

关键词: 宫颈病变; HPV; TCT; 宫颈癌

中图分类号: R737.33

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2019.01.043

文章编号: 1006-1959(2019)01-0139-03

Screening Analysis of Cervical Lesions in Women

ZHU Jun, ZHANG Zhen-jun

(Zhejiang Dian Medical Testing Center Co., Ltd., Hangzhou 310030, Zhejiang, China)

Abstract: Objective To study the correlation between HPV and cervical cancer and precancerous lesions, and to provide ideas for the prevention and treatment of cervical cancer. Methods From January 2012 to December 2017, 433,447 cases of cervical lesions were sent to Zhejiang Dian Diagnostics Technology Co., Ltd. for the detection of human papillomavirus (HPV) genotyping and thin-layer liquid-based cells (TCT), and analysis of HPV gene subtype distribution and age distribution. Results The positive rate of HPV was 12.51%, of which the single high-risk HPV positive rate was 9.28%, and the single low-risk HPV positive rate was 1.22%. The highest positive rates of HPV subtypes were type 16 (2.09%), type 58 (1.82%), and type 52 (1.61%). The positive rate of TCT was 5.69%, including ASC-US (3.91%), LSIL (1.21%), ASC-H (0.32%), HSIL and above (0.23%), and glandular epithelial lesions (0.02%). The age group with the highest incidence of HPV was 41-50 years old, and the positive rate was 5.54%. Compared with other age groups, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Conclusion The HPV subtypes have the highest infection rates of 16, 52 and 58 and have obvious age characteristics. HPV infection can cause a series of cervical lesions, and the focus should be on people with high-risk HPV infection.

Key words: Cervical lesions; HPV; TCT; Cervical cancer

宫颈癌 (cervical cancer) 严重威胁妇女健康及生命, 是发病率仅次于乳腺癌的恶性肿瘤, 位于第 2 位^[1]; 我国宫颈癌病人、死亡人数均占世界的 1/3, 每年增长速度约为 2%~3%, 发病年龄愈发呈现年轻化^[2,3]。2008 年诺贝尔医学奖得主楚尔·豪森研究表明, HPV 引起女性发生宫颈癌, 高危型 HPV 的持续性感染能够引起宫颈癌及宫颈癌前病变, 这为宫颈癌的治疗以及预防明确了方向^[4]。宫颈癌是目前仅有的病因明确, 能够早期发现、预防和治疗, 并有望完全根除的癌症。因此, HPV 检测对妇女宫颈方面疾病的筛查具有重要价值。本研究对送检的 433447 例患者同时进行 HPV 检测与 TCT, 研究各 HPV 各亚型、年龄因素与宫颈病变的关联性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1 月~2017 年 12 月 433447 例宫颈病变标本送检至浙江迪安诊断技术股份有限公司, 进行 HPV 基因亚型与 TCT 检测。

1.2 方法

1.2.1 试剂与仪器 人乳头瘤病毒基因分型 (23 型) 检测试剂盒 (深圳亚能生物技术有限公司), 分子杂交仪 (深圳亚能生物技术有限公司), PCR 仪 (杭州

博日科技有限公司), 细胞保存液 (杭州迪安生物技术有限公司), 液基细胞制片仪 (南京健邦锦源医疗仪器有限公司)。

1.2.2 HPV 检测 采用专用 HPV 宫颈刷刷取宫颈移行区脱落细胞, 保存于专用保存瓶中, 3 d 内检测, 样本进行 HPV 基因亚型检测。可检测 23 种 HPV 基因亚型, 包括 17 种高危亚型: 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68、73、82 型; 6 种低危亚型: 6、11、42、43、81、83 型。

1.2.3 TCT 检测 采用专用的宫颈细胞取样刷, 顺时针转动宫颈刷 3~5 圈, 刷取患者移行区部位细胞, 快速将收集到的细胞放于专用 20 ml 保存瓶中; 将保存瓶内的细胞上机进行 TCT 制片, 通过双层过滤膜吸附细胞, 去除血细胞、炎细胞及粘液杂质, 然后将细胞转移至专用玻片上, 进行巴氏染色及封片, 病理医生显微镜下进行阅片诊断; TCT 诊断结果依据 TBS (the Bethesda system) 分级诊断系统进行报告: 无上皮内病变或恶性病变 (NILM)、非典型鳞状细胞, 意义不明确 (ASC-US)、非典型鳞状细胞, 不除外高级别鳞状上皮内病变 (ASC-H)、低级别鳞状上皮内病变 (LSIL)、高级别鳞状上皮内病变 (HSIL)、鳞状细胞癌 (SCC)、不典型腺上皮细胞 (AGC)。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 19.0 软件对数据进行统

作者简介: 朱军 (1986.8-), 男, 山东临沂人, 硕士研究生, 住院医师, 主要研究宫颈液基细胞学在宫颈癌筛查的应用

计学处理,计数资料采用(n,%)表示,行 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 TCT 检出结果 TCT 阳性检出率是 5.69%,其中 ASC-US 3.91%、LSIL 1.21%、ASC-H 0.32%、HSIL 及以上 0.23%、AGC 0.02%。HPV 阳性患者与 HPV 阴性感染患者相比较,发生宫颈病变例数明显增高,ASC-H、LSIL 及 HSIL 发病率差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 HPV 检测结果 433447 例患者 HPV 检测阳性共 54241 例,阳性率为 12.51%,其中单一高危亚型 HPV 为 40240 例,阳性率为 9.28%,HPV 亚型阳性

率最高的是 16 型 (2.09%)、58 型 (1.82%)、52 型 (1.61%);单一低危亚型 HPV 为 5305 例,阳性率为 1.22%,多重 HPV 感染 8694 例,阳性率为 2.01%,见表 2。高危 HPV 患者相较低危 HPV 患者,发生宫颈病变的患病率明显增高,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 3。

2.3 HPV 感染患者年龄与宫颈鳞状上皮内病变 433447 例患者中,年龄 15~90 岁。将患者分成 5 个年龄组包括 10~20 岁 1113 例,21~30 岁 45685 例,31~40 岁 128026 例,41~50 岁 197153 例,50 岁以上 61470 例。HPV 感染患者中,年龄在 41~50 岁占比最高,见表 4。

表 1 宫颈鳞状上皮内病变与 HPV 感染(n)

项目	NILM	ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL 及以上	AGC
HPV 阳性	40921	11416	4598	1222	939	38
HPV 阴性	367373	5529	658	144	47	53
合计	408294	16945	5256	1366	986	91

表 2 各人乳头瘤病毒亚型检出率(n,%)

亚型	阳性样本数	测试阳性率	亚型	阳性样本数	测试阳性率
16	9052	2.09	33	2363	0.55
58	7904	1.82	42	2235	0.52
52	6989	1.61	35	2174	0.50
53	4007	0.92	6	1517	0.35
81	3875	0.89	11	1237	0.29
68	3258	0.75	45	1136	0.26
18	3251	0.75	59	823	0.19
56	3152	0.73	82	535	0.12
51	2725	0.63	73	476	0.11
39	2683	0.62	83	227	0.05
66	2511	0.58	43	8	0.00
31	2366	0.55			

表 3 单一 HPV 感染亚型与宫颈鳞状上皮内病变(n)

分型	NILM	ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL 及以上	AGC
高危亚型	34443	12703	5446	1434	1101	51
低危亚型	6478	1537	613	62	46	1

表 4 各年龄段 HPV 感染率(n,%)

年龄	阳性样本量	总样本量	阳性率
0~20 岁	287	1113	0.07
21~30 岁	5942	45685	1.38
31~40 岁	15099	128026	3.50
41~50 岁	23881	197153	5.54
50 岁以上	9032	61470	2.09

3 讨论

宫颈癌是一种恶性疾病,严重威胁女性生命健康,比较常见,在我国发病率很高,仅低于乳腺癌。宫颈癌进展时间约需要 8~12 年^[6],但每年新发现病患约 13 万,占全球总发病人数的 28%,每年中国大约有 2 万个女性患者因宫颈癌死亡。过往筛查宫颈病变主要是使用宫颈涂片,但因为固定、染色等因素给病理医生造成了很大困扰,漏诊较多,而 TCT 检查则可以解决涂片的困扰和不足,方便医生的阅片工作,并且采用全世界通用的 TBS 分类法,更能贴切反映出宫颈疾病的病变过程^[6]。TBS 报告系统标准化,有助于细胞医生诊断结果的一致性和重复检查,同时利于与妇科医生的交流与沟通,对患者采用合理的治疗方案。但单一依赖 TCT 检查进行筛查,仍存在假阴性,而联合 HPV 检测能有效降低漏诊的风险,及早发现,及早治疗。

HPV 是乳头多瘤空泡病毒科,乳头瘤病毒属,是一种嗜上皮性病毒,具有高度的感染性,并且具有高度的特异性,目前发现 HPV 可导致人类良性的病变,例如好发于生殖器官四周皮肤和粘膜上的寻常疣、尖锐湿疣和好发于粘膜上的乳头状瘤^[7]。目前 HPV 已分离出 130 多种基因亚型,可通过作用于破损的宫颈组织,导致宫颈处于连续的受损状态,引发宫颈上皮发生异型增生,呈现不同阶段的上皮内病变,进而进展为宫颈癌^[8]。而宫颈的绝大多数癌前病变病灶局限,采用保守性措施,治愈率可到 90%,尤其原位癌的 5 年生存率更是达到 100%^[9],因此,早期筛查和治疗对于宫颈癌非常关键。本研究中 433447 例患者 TCT 结果阳性的 HPV 感染率 73.90%,而 TCT 结果阴性的患者感染率仅为 10.02%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。感染 HPV 的患者,罹患宫颈病变的风险增加,关系密切。对感染一种 HPV 亚型患者进行研究,发现高危亚型患者发生宫颈病变的比例明显高于低危亚型,提示高危亚型 HPV 具有更强引发患者宫颈组织发病的能力,并且针对 HPV 各亚型的致病情况进行统计,HPV16、HPV52 及 HPV58 具有较高的感染率和高致病性,应及时采取措施,以降低或杜绝发病风险。

年龄因素导致患者发生 HPV 感染,从而引发宫颈发生鳞状上皮或腺上皮病变。女性生命周期各时期具有不同的生理特点,绝经期过渡期大约开始于 40 岁,大约 1~2 年,甚至可达 10~20 年;而期间,女性卵巢等器官的分泌功能开始减弱,体内的雌激素等分泌逐渐减少、甚至紊乱,致使乳酸杆菌数量减少及患者阴道内酸碱度异常等改变^[10]。已经开始正常性行为的女性,一生感染 HPV 病毒的累积概率可以达到 70%,但只有很少部分的女性发生宫颈病变,

原因在于大多数女性患者感染 HPV 病毒后,可以于 8~10 个月内通过自身免疫系统进行清除,另外少部分无法自动清除 HPV 的患者,导致持续的刺激状态,从而引发宫颈发生病变。该类患者发生宫颈癌前病变的可能性显著增加,如果未经医疗及干预,随着高危 HPV 的持续性感染,宫颈癌前病变可以进展为宫颈癌。本研究中感染 HPV 女性患者在 41~50 年龄组的感染率最高,与其它年龄组别比较差异均有统计学意义,提示患者感染 HPV 与年龄存在一定关联,分析主要原因为随着年龄的增长,免疫状态也随之发生变化,导致感染 HPV 病毒后自行清除病毒的能力下降。因此,应进一步加大对 40 岁以上妇女的筛检力度,并加大宫颈病变相关内容的宣传,尽早发现,及早预防宫颈相关病变的感染与发生。

综上所述,宫颈病变与 HPV 亚型及年龄均有一定的联系,尤其应重点关注高危亚型 HPV 感染及中老年妇女。HPV 检测与 TCT 检查联合筛查能有效减少漏诊率,在宫颈疾病的防治中也发挥着越来越重要的作用。

参考文献:

- [1]黄伟强,杨艳梅.CA125,CYFRA21-1,HPV 联合检测 TCT 诊断宫颈癌的临床价值[J].国际检验医学杂志,2015,36(12):1644-1646.
- [2]Yang J.Investigation of the outpatients cognition of cervical-cancer screening and human papilloma virus vaccine[J].Chinese Community Doctors,2016,32(9):155-156.
- [3]李绍条,孙蕾蕾,林兴园.苍南县女性宫颈 HPV 感染的分布特点及与宫颈病变的相关性研究[J].浙江医学教育,2016,15(5):55-57.
- [4]陈月平,刘凌云,缪秋露.瑞安市人民医院妇科门诊患者 HPV 亚型分布特点及其与女性宫颈病变的关系[J].国际检验医学杂志,2017,38(2):68-75.
- [5]Lau YM,Cheung TH,Yeo W,et al.Prognostic implication of human papillomavirus types and species in cervical cancer patients undergoing primary treatment [J].PLoS One,2015,10(4):e-OI22557.
- [6]张英.液基薄层细胞学联合阴道镜检查在宫颈癌筛查中的价值评价[J].实用预防医学,2013,18(4):685-686.
- [7]杨明珠,李亚军,王文素.女性 HPV 亚型的感染情况及与宫颈癌的相关性[J].中国实验诊断学,2016,20(8):1331-1333.
- [8]Prakash P,Patne SC,singh AK,et al.PCR and Genotyping for HPV in cervical Cancer Patients [J].J Glob Infect Dis,2016,8(3):100-107.
- [9]冯亮,左中.女性 HPV 感染与宫颈鳞状上皮内病变[J].标记免疫分析与临床,2017,24(1):41-44.
- [10]Teatero M L,Mazmanian D,Shanna V.Effects of the menstrual cycle on bipolar disorder [J].Bipolar Disorders,2014,16(1):22-36.

收稿日期:2018-9-25;修回日期:2018-10-18

编辑/钱洪飞