

• 论 著 •

HPV 基因分型检测联合 TCT 在筛查宫颈病变中的临床价值

黄竹英¹, 李松¹, 汪平帮²

(1. 长沙市中医医院检验科, 湖南长沙 410100, 2. 湖南省浏阳市人民医院检验科, 湖南浏阳 410300)

摘要:目的 了解该地区妇女宫颈人乳头瘤病毒感染的主要基因型、年龄分布及感染情况, 探讨人乳头瘤病毒(HPV) 基因型检测联合液基薄层细胞学检查(TCT)在筛查宫颈病变中的临床价值。方法 对 2012 年 1 月至 2013 年 12 月到该院妇科门诊自愿接受防癌筛查(HPV 基因分型检测和 TCT)的 3 272 例患者检查结果进行统计分析。结果 3 272 例受检者中, HPV 阳性 841 例, 阳性率为 25.70%, 主要集中在 25~<50 岁, 其中高危亚型 714 株(含混合感染), 占 84.90%, HPV16、52、58 和 18 型位居前四位, 多重感染 185 例(每例多重感染患者均检出至少 1 种高危型); TCT 阳性 253 例, 阳性率为 7.73%, 其中 167 例病理活检确诊异常, 符合率达 66.01%, 病理活检阳性的 167 例患者 HPV 感染 166 例, 7 例宫颈癌患者均感染有高危型 HPV。结论 HPV 亚型检测联合 TCT 可以明显提高宫颈癌筛查的阳性率, 尽量做到早预防、早发现、早治疗, 降低宫颈癌的发生率。

关键词: 宫颈癌; 人乳头瘤病毒; 液基薄层细胞学检查

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.06.019

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)06-0763-03

Clinical value of HPV genotype detection combined with TCT in screening cervical lesions

Huang Zhuoying¹, Li Song¹, Wang Pingbang²

(1. Department of Clinical Laboratory, Changsha Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410100, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Liuyang Municipal People's Hospital, Liuyang, Hunan 410300, China)

Abstract: Objective To understand the main genotypes, age distribution and infection situation of women cervical human papillomavirus (HPV) infection, and to investigate the clinical value of the HPV genotype detection combined with thinprep cytology test (TCT) in screening the cervical lesions. Methods The detection results in 3 272 women voluntarily receiving the cervical cancer screening, HPV genotype detection and TCT examination in the gynecology clinic of our hospital from January 2012 to December 2013 were performed the statistical analysis. Results Among 3 272 cases, 841 cases were HPV positive with the positive rate of 25.70% and mainly concentrated in 25-<50 years old, in which 714 strains were high-risk subtype (including mixed infection), accounting for 84.90%, the HPV type 16, 52, 58, 18 were in the top four, the multiple infection was in 185 cases (at least one kind of high risk type was detected out in each case of multiple infection); 253 cases were TCT positive with the positive rate of 7.73%, in which 167 cases were abnormal diagnosed by the pathological biopsy, the coincidence rate reached 66.01%, among 167 cases of positive pathological biopsy, 166 cases were HPV infection, 7 cases of cervical cancer all were infected by high-risk type HPV. Conclusion The HPV subtype detection combined with TCT can significantly increase the positive rate of cervical cancer screening, which conduces to achieve early prevention, early discovery, early treatment for reducing the incidence of cervical cancer.

Key words: cervical cancer; human papillomavirus; thinprep cytologic test

宫颈癌是妇科最常见恶性肿瘤之一, 其发病率在女性恶性肿瘤中仅次于乳腺癌位居第二位。近年来研究发现, 人乳头瘤病毒(HPV) 感染, 尤其是高危型的 HPV 感染与宫颈癌发生密切相关。现在广泛应用液基薄层细胞学检查(TCT) 可以早期发现宫颈组织病变, 有效预防宫颈癌的发生。目前国内外大量学者研究认为, 同时利用 HPV 基因分型检测技术和 TCT 技术能更早的发现宫颈癌前病变及宫颈癌, 对于预防和发现早期宫颈病变具有重要的意义。本研究利用 HPV 基因型检测联合 TCT, 对本院妇科就诊患者进行宫颈癌及癌前病变筛查, 并对筛查效果进行评价, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对 2012 年 1 月至 2013 年 12 月到本院妇科门诊自愿接受防癌筛查(HPV 基因分型检测和 TCT)的患者 3 272 例, 患者年龄 16~80 岁, 平均 41.75 岁, 均有性生活史。

1.2 方法

1.2.1 HPV 基因分型检测 采用潮州凯普生物化学有限公司提供的试剂盒, 通过 RDB 快速基因分型法检测包括 15 种高危亚型: HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68; 5

种低危亚型: HPV6、11、42、43、44; 3 种中国人群常见亚型 53、66 和 CP8304。当 HPV 阳性的判断标准为 RLU/CO \geq 1.2 时诊断 HPV 阳性。

1.2.2 TCT 检查 TCT 采用液基细胞宫颈刷收集宫颈口及颈管的脱落上皮细胞, 用美国新柏氏 TCT 液基膜式薄层细胞制作技术, 采用新柏氏公司提供的制片仪制片, 并用 TBS 分级系统进行细胞学诊断。

1.2.3 病理学诊断标准 病理组织学诊断根据病变程度主要分为慢性宫颈炎、宫颈上皮内瘤变(CIN) I 级、II 级、III 级、宫颈癌。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计分析软件, 计数资料的比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV 感染情况 3 272 例接受检查的患者中, HPV 阳性 841 例, 阳性率为 25.70%, 共检测出 20 个亚型, 其中单 1 感染 656 例, 其中高危型 714 株(含混合感染), 占 84.90%, HPV16、52、58 和 18 型位居前四位, 分别为 17.95%、15.93%、10.58% 和 7.97%; 多重感染 185 例(每例多重感染患者均检出至少一

种高危型),同时检出 2 种亚型感染的 130 例,3 种及 3 种以上感染的 55 例,其中 1 例检出 6 种高危型和 2 种低危型,1 例检出 6 种高危型和 1 种低危型,1 例检出 5 种高危型和 2 种低危型。

2.2 单一高危型感染前四位各年龄构成 共检出 529 例单一高危型感染患者,位列前四位的分别是 16、52、58 和 18,占到 83.36%(441/529),主要集中在 25~<30 岁患者,见表 1。

表 1 HPV 主要高危型感染各年龄层分布

年龄(岁)	n	HPV 高危型感染(n)					感染率 (%)
		16 型	18 型	52 型	58 型	合计	
<20	32	0	0	0	1	1	3.12
20~<25	232	8	0	11	4	23	9.91
25~<30	345	15	12	17	6	50	14.49
30~<35	403	26	8	13	7	54	13.40
35~<40	528	35	6	17	20	78	14.77
40~<45	519	24	11	41	23	99	19.08
45~<50	453	25	18	23	15	81	17.88
50~<55	387	6	9	2	4	21	5.42
55~<60	266	9	3	4	6	22	8.27
60~<70	76	3	0	3	2	8	10.10
≥70	31	0	0	3	1	4	12.90
合计	3 272	151	67	134	89	441	19.09

2.3 HPV 多重感染 主要集中在 25~<50 岁,但也检出了 25 例 60 岁以上的患者发生有多重感染,其中 1 例 73 岁患者检出 6 种高危型和 1 种低危型,见表 2。

表 2 HPV 单一感染和多重感染年龄构成

年龄(岁)	n	HPV 亚型单一或多重感染(n)				感染率 (%)
		单一高危型	2 种	3 种及以上	合计	
<20	32	1	0	1	2	9.37
20~<25	232	27	9	4	40	17.24
25~<30	345	60	20	7	87	25.22
30~<35	403	66	18	4	88	21.84
35~<40	528	94	21	8	123	23.29
40~<45	519	119	24	7	150	28.90
45~<50	453	96	14	10	120	26.49
50~<55	387	25	7	4	36	9.30
55~<60	266	26	11	4	41	15.41
60~<70	76	9	6	4	19	25.00
≥70	31	6	0	2	8	6.45
合计	3 272	529	130	55	185	21.81

2.4 TCT 结果 3 272 例检查者中,TCT 阳性 253 例,阳性率为 7.73%,253 例 TCT 阳性者进一步行阴道镜检查及病理活检,其中 167 例病理活检确诊异常,符合率达 66.01%,其中 CIN I 级 67 例,CIN II 级 55 例,CIN III 级 38 例,鳞状细胞癌 6 例,分化腺癌 1 例,7 例宫颈癌患者均是 16 或 18 型感染者;年龄主要集中在 40~<50 岁,但 1 例宫颈癌患者 33 岁;253 例 TCT 阳性患者中 HPV 阳性 166 例,占 65.61%,病理活检阳

性的 167 例患者 HPV 感染率为 99.40%,感染的亚型主要分布在 16、18 和 52、58 高危型,年龄分布在 35~<50 岁,1 例患者 33 岁;见表 3。

表 3 TCT 阳性与病理活检阳性各年龄层分布情况(n)

年龄(岁)	n	TCT 阳性	病理结果阳性	高危型 HPV 阳性
<20	32	0	0	0
20~<25	232	4	0	0
25~<30	345	21	8	8
30~<35	403	34	22	22
35~<40	528	58	41	41
40~<45	519	73	54	53
45~<50	453	49	38	38
50~<55	387	11	4	4
55~<60	266	3	0	1
60~<70	76	0	0	0
≥70	31	0	0	0
合计	3 272	253	167	166

3 讨 论

研究资料表明,3 272 例接受检查的患者中,HPV 感染率为 25.70%,高于朱蓉等^[1]的报道,共检测出 20 个亚型,HPV 感染主要以高危型居多,其中高危型 714 例,占 84.90%,以 16、52、58、18 为主,占到高危型的 61.76%(441/714),感染人群的年龄主要集中在 25~<50 岁,与这个年龄段的女性性行为相对活跃有关,与国内报道较一致^[2],不同于朱蓉等^[1]的报道,因此,针对 25~<50 岁女性应当定期做 HPV 检测,1 年 1 次较宜,对于已经感染高危型 HPV 患者应半年做 1 次检查。

表 3 资料表明,3 272 例检查者中,TCT 阳性率为 7.73%,TCT 阳性者经病理活检确诊其中 167 例异常,符合率达 66.01%,其中鳞状细胞癌 6 例,分化腺癌 1 例,年龄主要集中在 40~<50 岁,但 1 例宫颈患者在 33 岁,与国内报道^[3-4]越来越年轻化有所不同;167 例病理活检阳性的患者 HPV 感染为 166 例,阳性率为 99.40%,与黎卓华等^[5]报道一致,感染的亚型主要分布在 16、18 和 52、58 高危型,年龄分布在 35~<50 岁,1 例患者 33 岁。由此可以看出,尽管 25~<35 岁 HPV 感染率比较高,但最后 TCT 阳性或病理活检阳性率均较低,应该是与这个年龄阶段的感染者自身免疫力相对较强,感染的 HPV 会在 12~18 个月内全部清除有关;而 40~<50 岁感染者由于自身免疫力较弱,难以清除;7 例宫颈癌患者均是 16 或 18 型持续感染者^[6-7],由此可以看出本地区 HPV 高危型感染中的 16 型或 18 型感染患宫颈癌的概率较高,应当引起临床及患者的高度重视,因此,针对 35~<50 岁高危型 HPV 感染女性患者,应定期做 HPV 检查及 TCT 检测,同时两者均异常者建议做病理活检,做到早预防、早发现、早治疗。

同时,研究也发现,50 岁以上的检查者 HPV 感染率较低,这可能与国内传统的性生活习惯有较大关系,TCT 以及病理活检阳性率也很低,特别是 60 岁以上的检查者几乎为阴性,可能与老年患者自身机体细胞活跃减退,发生癌变的机会较小有关。因此,建议 25~<50 岁的女性定期做 HPV 检测,40~<50 岁的 HPV 高危型感染女性患者是防癌检查的重点对象,应当定期做 TCT 或病理活检,尽量做到早预防、早发现、早治疗,降低宫颈癌的发生率。

(下转第 767 页)

3 讨 论

近年研究发现,饮食结构中 ω -3PUFAs 水平与抑郁症的发生相关^[1-3]。 ω -3PUFAs 对神经免疫功能具有调节作用,特别是 ω -3/ ω -6PUFAs 的比值对神经免疫功能具有影响。一般 ω -6PUFAs 占食物摄入 PUFAs 的大部分,细胞膜磷脂结构也以 ω -6PUFAs 为主。当食物中摄入 ω -3PUFAs 时, ω -3PUFAs 就会代替细胞膜中的 ω -6PUFAs(如红细胞、血小板、上皮细胞、淋巴细胞、神经细胞等),因此 ω -3PUFAs 与 ω -6PUFAs 存在一种竞争性的关系。AA 是前列腺素(PG)的主要前体物质,在人类摄入较多 EPA 的情况下,PGE₂、血栓素 A₂、白三烯 B₄ 的产生就会大大减少^[6]。在免疫应答情况下,单核细胞和巨噬细胞会产生大量细胞因子如肿瘤坏死因子(TNF)和白细胞介质(IL)-1 和 IL-6,这些细胞因子在机体感染情况下是有益的,但是过度表达对机体有害。 ω -3PUFAs 能够对这些炎性细胞因子的分泌起到抑制作用^[7],从而降低病理性炎性反应。

研究发现在抑郁患者中 NF κ 家族、炎症介质(IM)[包括 IL-1、IL-6、TNF- α 、干扰素- γ (IFN)]水平较高^[8]。尸检研究表明抑郁患者或自杀者的某些大脑皮质区膜中 TNF- α 水平增加,同时有关基因的炎性反应表达增加^[9]。此外,研究表明有抑郁症状或过去曾感到抑郁的产后妇女体内 IM 水平有所增加^[10]。实验表明 PUFAs 有多种抗炎活性,它参与保护未受伤害的神经元,去除退化的神经细胞碎片,并参与修复和恢复过程,膳食中 AA/DHA 的比例可能会影响神经退行性疾病相关的急性神经损伤和神经退行性疾病^[11]。DHA 是神经保护素 D1 的前体,可以通过活化的 T 细胞抑制 TNF- α 和 IFN- γ 的产生^[12]。以上研究表明临床抑郁伴有过度的免疫系统的炎性反应,DHA 或 EPA 能降低和控制炎性介质的表达,发挥潜在的抗炎作用机制,从而产生抗抑郁的作用。

在参与研究的 102 例孕产妇中表明家庭关系一般或不融洽的产妇更容易发生抑郁,EPA 和 DHA 水平越低,越容易发生抑郁,那么心理干预、使用 EPA、DHA 治疗抑郁症的治愈效果、剂量、疗程的制定都可以作进一步的研究。

参 考 文 献

[1] Golding J, Steer C, Emmett P, et al. High levels of depressive symptoms in pregnancy with low omega-3 fatty acid intake from fish[J]. *Epidemiology*, 2009, 20(4): 598-603.

(上接第 764 页)

综上所述,HPV 基因型检测联合 TCT 可以明显提高宫颈癌筛查的阳性率,较少漏诊,尤其对宫颈高度病变的患者,能最大限度地发现宫颈异常细胞,并及时发现宫颈癌的诱因。因此,建议 40~<50 岁的女性应每年或两年做 HPV 检测及 TCT 检查,对于已经感染高危型 HPV 患者建议定期做病理活检,预防或及时发现宫颈癌及癌前病变。

参 考 文 献

[1] 朱蓉,居会祥,王锋,等. 高危型 HPV-DNA 检测应用于体检中的价值探讨[J]. *检验医学*, 2014, 29(4): 347-349.
 [2] 兰旭青,白海峰,王默琪. HR-HPV 感染者 TCT 检测结果与年龄相关性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(24): 3056-3057.
 [3] 李沛,许云,杭国琴,等. TCT 联合高危型 HPV-DNA 检测在宫颈病变筛查中的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(9):

[2] Rocha Araujo DM, Vilarim MM, Nardi AE. What is the effectiveness of the use of polyunsaturated fatty acid omega-3 in the treatment of depression? [J]. *Expert Rev Neurother*, 2010, 10(7): 1117-1129.
 [3] Mozurkewich EL, Klemens C. Omega-3 fatty acids and pregnancy: current implications for practice[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2012, 24(2): 72-77.
 [4] Lee DT, Yip SK, Chiu H, et al. Detecting postnatal depression in Chinese women[J]. *British Journal of Psychiatry*, 1998, 172(5): 433-437.
 [5] 刘梅,廖少玲,文若兰. 两种筛查量表早期发现产后抑郁的效果对比[J]. *中华现代护理杂志*, 2012, 18(19): 2274-2276.
 [6] Thien FC, Hallsworth MP, Soh C, et al. Effects of exogenous eicosapentaenoic acid on generation of leukotriene C₄ and leukotriene C₅ by calcium ionophore-activated human eosinophils in vitro[J]. *J Immunol*, 1993, 150(8 Pt 1): 3546-3552.
 [7] Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases[J]. *J Am Coll Nutr*, 2002, 21(6): 495-505.
 [8] Maes M, Yirmiya R, Norberg J, et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression[J]. *Metab Brain Dis*, 2009, 24(1): 27-53.
 [9] Dean NT, Gibbons AS. Regionally-specific changes in levels of tumour necrosis factor in the dorsolateral prefrontal cortex obtained post-mortem from subjects with major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2010, 120(1/3): 245-248.
 [10] Maes M, Ombelet W, De Jongh R, et al. The inflammatory response following delivery is amplified in women who previously suffered from major depression, suggesting that major depression is accompanied by a sensitization of the inflammatory response system[J]. *J Affect Disord*, 2001, 63(1/3): 85-92.
 [11] Farooqui A, Farooqui T. Modulation of inflammation in brain: a matter of fat[J]. *J Neurochem*, 2007, 101(3): 577-599.
 [12] Ariel A, Li PL, Wang W, et al. The docosatriene protectin D1 is produced by TH2 skewing and promotes human T cell apoptosis via lipid raft clustering[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(52): 43079-43086.

(收稿日期:2014-10-18)

1123-1125.
 [4] 杨誉佳,徐敏,李欣. 1786 名妇女宫颈薄层液基细胞学与高危型人乳头瘤病毒 DNA 检测结果分析[J]. *中国妇幼保健*, 2010, 11(25): 1475-1477.
 [5] 黎卓华,黎文杰. HPV-DNA 检测与子宫颈癌[J]. *国际检验医学杂志*, 2009, 30(3): 266-268.
 [6] Thierry F. Transcriptional regulation of the papillavirus oncogenes by cellular and viral transcription factors in cervical carcinoma[J]. *Virology*, 2009, 384(2): 375-379.
 [7] Shi JF, Belinson JL, Zhao FH, et al. Human papillomavirus testing for cervical cancer screening: results from a 6-year prospective study in rural China[J]. *Am J Epidemiol*, 2009, 170(6): 708-716.

(收稿日期:2014-11-08)