

• 论 著 •

宫颈上皮内瘤变组织中 HPV 感染基因型的比较研究^{*}

王 懿¹, 梅 静², 耿建祥^{2△}, 阚延静², 范雪梅², 夏 林², 王宏景², 龙秀荣², 赵 雪²
(1. 北京市丰台区西罗园社区卫生服务中心检验科, 北京 100077; 2. 南京中医药大学
第三附属医院病理科/江苏省 HPV 协作组, 江苏南京 210001)

摘 要:目的 比较三级别宫颈上皮内瘤变(CIN)组织标本中人乳头瘤病毒(HPV)感染的基因型分布情况及其临床意义。
方法 采用聚合酶链式反应和基因芯片检测技术对 20 例宫颈正常组织、185 例宫颈 CINⅠ级、98 例宫颈 CINⅡ级和 118 例宫颈 CINⅢ级患者宫颈组织标本进行 23 种 HPV 基因分型检测, 并对受检者进行相关资料分析。**结果** 20 例宫颈正常组织检出 HPV 感染者 2 例, 总的 HPV 感染率为 10.00%(2/20); 185 例宫颈 CINⅠ组织检出 HPV 感染者 83 例, 总的 HPV 感染率为 44.87%(83/185); 98 例宫颈 CINⅡ组织检出 HPV 感染者 83 例, 总的 HPV 感染率为 84.69%(83/98); 118 例宫颈 CINⅢ组织检出 HPV 感染者 108 例, 总的 HPV 感染率为 91.53%(108/118)。**结论** 聚合酶链式反应结合基因芯片技术可应用于宫颈上皮内瘤变组织标本的 HPV 基因分型检测, 对我国女性宫颈病变 HPV 感染基因型分布的研究及宫颈肿瘤的防治及其疫苗的研发具有十分重要的意义。

关键词: 宫颈上皮内瘤变; 组织; 人乳头瘤病毒; 基因分型

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.12.001

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)12-1641-04

A comparative study of HPV infective genotypes distribution in cervical intraepithelial neoplasias^{*}

Wang Yi¹, Mei Jing², Geng Jianxiang^{2△}, Kan Yanjing²,
Fan Xuemei², Xia Lin², Wang Hongjing², Long Xiurong², Zhao Xue²

(1. Department of Clinical Laboratory, Centre of Health Service, the Xiluoyuan Community of Fengtai District of Beijing, Beijing 100077, China; 2. Department of Pathology, Third Affiliated Hospital of Nanjing Traditional Chinese Medical University/HPV Collaboration Group of Jiangsu Province, Nanjing, Jiangsu 210001, China)

Abstract: **Objective** To compare the distribution of 23 kinds of human papillomavirus genotypes in 3 grades tissues of cervical intraepithelial neoplasias(CIN1, 2, 3) in women and its clinical significance. **Methods** Polymerase chain reaction (PCR) and gene-chips technology were utilized for the detection of 23 kinds of HPV genotypes in cervical tissue specimens from 20 cases of normal tissues, 185 cases of CIN1grades, 98 cases of CIN2grades and 118 cases of CIN3grades. And related materials of all subjects were analyzed. **Results** In cervical normal tissues of 20 women, total infection rate of HPV was 10.00%(2/20), In 185 cases of CIN1grades, total infection rate of HPV was 44.87%(83/185), In 98 cases of CIN2grades, total infection rate of HPV was 84.69%(83/98) and In 118 cases of CIN3 grades, total infection rate of HPV was 91.53%(108/118). **Conclusion** PCR and gene-chip technology can detect single and multiple HPV genotypes in normal cervical tissues and cervical intraepithelial neoplasias with high sensitivity and specificity. Detection of HPV genotypes could be used to understand the prevalence situation of HPV infection in women and further to supply reference for the prevention and treatment of cervical cancers and CIN, the research and development of HPV vaccine.

Key words: cervical intraepithelial neoplasias; tissue; human papillomavirus; genotyping

宫颈鳞状上皮有恶性潜能的改变被称为癌前病变, 宫颈癌前病变代表的一种疾病过程的连续谱系, 要想清楚区分开异型增生和原位癌也许不可能, 因而没有理由保留这种两个不同疾病过程的概念。在这种思想影响下, 1967 年有研究者提出的以子宫颈上皮内肿瘤(CIN)作为这两种病变名称的主张, 现已被广泛接受。CIN 通常分为三个级别, CIN1、CIN2 和 CIN3。CIN1 和 CIN2 分别相当于轻度异型增生和中度异型增生, CIN3 则把重度异型增生和原位癌都包括在内, 不再对二者加以区分。这样就可以用同一疾病过程概括这类上皮病变, 把异型增生和原位癌理解为是同一疾病过程的不同而又连续的部分, 既符合了对肿瘤发生生物学的现代理解, 也避免了对重度异型增生患者的治疗不足^[1-3]。人乳头瘤病毒(HPV)感染与

宫颈上皮瘤变和癌变有着密切的关系。因此, 弄清楚我国各地女性宫颈上皮内瘤变的 HPV 感染率及基因型的分布状况对我国宫颈肿瘤的防控和疫苗的研制具有十分重要的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 1~8 月在南京市中医院行宫颈活组织病理检查 20 例病理诊断为轻度急、慢炎且鳞状上皮基本正常的宫颈石蜡包埋组织作为对照组, 年龄 24~65 岁, 平均年龄 37.05 岁; 收集 2011 年 1 月至 2013 年 12 月在安徽省当涂县人民医院进行宫颈癌筛查做宫颈活组织病理检查的 401 例宫颈 CIN 病变的石蜡组织标本, 最小年龄 35 岁, 最大年龄 64 岁, 其中 CIN1 患者 185 例, 平均年龄 44.05 岁; CIN2 患者 98 例, 平均年龄 45.19 岁; CIN3 患者 118 例, 平均年龄 44.25

^{*} 基金项目: 南京市卫生局中医专项资助项目(2009-92)。 作者简介: 王 懿, 女, 主管检验师, 主要从事宫颈癌及癌前病变 HPV 感染基因分型的研究。 △ 通讯作者, E-mail: dyc720@163.com。

岁。组织病理切片均由 2 位高年资主治以上医师按照 WHO (2003 年) 妇科肿瘤的组织学分类标准进行复阅。

1.2 仪器与试剂 基因扩增仪为新加坡生产的 Gene Amp PCR system 2400 型; 分子杂交仪为江苏省兴化市分析仪器厂生产的 FYY-3 型; 高速冷冻离心机为德国生产的 Eppendorf 5810 R 型; 生物安全柜为江苏省苏州市安泰空气技术有限公司生产的 BHC-1300 II A2 型; 青岛海尔有限公司生产的一 20℃ 冰箱等。HPV 基因分型检测试剂盒, 由亚能生物技术(深圳)有限公司提供。显色液须新鲜配制, 使用时所需浓度加蒸馏水配制。

1.3 方法

1.3.1 标本的采集及保存 所有宫颈石蜡组织标本: 先去除每例石蜡组织周边多余的石蜡, 将其石蜡组织切成 4 μm 厚的切片, 切 3~5 片石蜡组织即可。用专用的镊子轻轻夹取, 放入小离心管中, 切第 2 例石蜡组织前, 用次氯酸钠溶液擦刀片及镊子各 3 次。

1.3.2 DNA 的提取 将切下的宫颈石蜡组织片放入 1.5 mL 离心管中, 加入裂解液 150 μL, 充分振荡混匀, 在金属浴中加热 100℃ 10 min, 立即 13 000 r/min 离心 10 min 后, 取中间层 DNA 溶液待用。PCR 扩增、杂交、孵育和显色按说明书进行规范操作。每份标本显色后根据杂交信号的有无, 来判断结果。

1.4 统计学处理 宫颈正常组织、宫颈 CIN1、CIN2 和 CIN3 组织中 HPV 感染率及各 HPV 型别的比例采用 HPV 分型统计软件(由南京倍宁医疗器械有限公司提供)进行分析, 对分析出来的相关数据, 应用统计软件包 SPSS13.0 对相关数据进行统计学处理, 百分率的比较采用 χ^2 检验或确切概率法, 显著性检验水准为 $\alpha=0.01$, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

从 20 例宫颈正常石蜡组织标本中检测出 HPV 阳性者 2 例, 均为一型感染(均为 HPV6 型); 从 185 例宫颈 CIN1 级石蜡组织中检出阳性者 83 例, 总的 HPV 感染率为 44.87%(83/185), 其中一型感染 56 例, 多型感染 27 例(二型感染 19 例, 三型感染 4 例, 四型感染 3 例, 五型感染 1 例); 从 98 例宫颈 CIN2 级石蜡组织中检出阳性者 83 例, 总的 HPV 感染率为 84.69%(83/98), 其中一型感染 49 例, 多型感染 34 例(二型感染 21 例, 三型感染 8 例, 四型感染 4 例, 五型感染 1 例); 从 118 例宫颈 CIN3 级石蜡组织中检出阳性者 108 例, 总的 HPV 感染率为 91.53%(108/118), 其中一型感染 76 例, 多型感染 32 例(二型感染 23 例, 三型感染 6 例, 四型感染 3 例)。20 例宫颈正常组织的女性 HPV 阳性感染者检出不同型别数合计 2 次(低危型 2 次); 185 例宫颈 CIN1 级 HPV 阳性患者检出不同型别数合计 123 次(低危型 17 次、高危型 106 次); 98 例宫颈 CIN2 级 HPV 阳性患者检出不同型别数合计 136 次(低危型 14 次、高危型 122 次); 118 例宫颈 CIN3 级 HPV 阳性患者检出不同型别数合计 152 次(低危型 8 次、高危型 144 次), 见表 1, 其中对多重感染者, 各型别的阳性率重复计算。

表 1 三级别宫颈 CIN 病变中 HPV 阳性感染者不同 型别感染频率及百分率的比较[n(%)]			
HPV 型别	宫颈 CIN1 级	宫颈 CIN2 级	宫颈 CIN3 级
HPV6	8(6.50)	6(4.41)	5(3.29)
HPV11	4(3.25)	2(1.47)	1(0.66)

续表 1 三级别宫颈 CIN 病变中 HPV 阳性感染者不同 型别感染频率及百分率的比较[n(%)]			
HPV 型别	宫颈 CIN1 级	宫颈 CIN2 级	宫颈 CIN3 级
HPV16	20(16.26)	18(13.24)	53(34.87)
HPV18	10(8.13)	9(6.62)	2(1.31)
HPV31	3(2.44)	10(7.35)	11(7.24)
HPV33	10(8.13)	11(8.09)	16(10.53)
HPV35	3(2.44)	3(2.21)	4(2.63)
HPV39	2(1.63)	2(1.47)	1(0.66)
HPV42	1(0.81)	0(0.00)	0(0.00)
HPV43	1(0.81)	2(1.47)	0(0.00)
HPV45	1(0.81)	0(0.00)	1(0.66)
HPV51	7(5.69)	6(4.41)	5(3.29)
HPV52	13(10.57)	24(17.65)	14(9.21)
HPV53	5(4.07)	7(5.15)	4(2.63)
HPV56	2(1.63)	4(2.94)	3(1.97)
HPV58	21(17.07)	21(15.44)	22(14.47)
HPV59	7(5.69)	1(0.74)	1(0.66)
HPV66	1(0.81)	3(2.21)	1(0.66)
HPV68	0(0.00)	1(0.74)	1(0.66)
HPV73	0(0.00)	1(0.74)	2(1.32)
HPV81	3(2.44)	4(2.94)	2(1.32)
HPV82	1(0.81)	1(0.74)	3(1.97)
HPV83	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
总计	123(99.99)	136(100.03)	152(100.01)

3 讨 论

目前已发现 200 多种 HPV 基因型, 被鉴定的有 100 多种, 其中约 50 种型别可感染生殖道黏膜。依据 HPV 致癌性的高低, 将 HPV 分为低危型和高危型两大类。低危型 HPV, 如 HPV6、11、42、43、44、81 型等, 常常引起外生殖器湿疣等良性病变或宫颈低度鳞状上皮内瘤变。而高危型 HPV, 如 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、73、82 型等, 与 CIN 和宫颈癌的发生密切相关^[1-3-5]。对 HPV 行分型检测是目前筛查和防控宫颈癌的关键问题之一, 也是处理宫颈病变的重要依据。本文采用基因扩增结合基因芯片检测技术, 以 23 种常见的 HPV 作为感染源, 对宫颈癌筛查中行宫颈活组织病理诊断为 CIN 的病变组织行 HPV 基因分型检测, 并对其感染基因谱分布情况进行比较研究和分析。

HPV 感染是一种常见现象, 80% 以上的女性在一生中的某个阶段都会感染 HPV。大部分女性 HPV 感染是一过性的, 其感染中位时间为 6~14 个月。然而, 通过检测到 HPV E6、E7 mRNA 的存在而发现 HPV 整合到宿主细胞基因组中, 从而造成持续性感染。这些携带整合的 HPV 基因组的女性发展成高级别 CIN 和宫颈癌的概率明显高于已清除 HPV 感染的女性。因此, HPV 分型检测对于预测 CIN 病变的转归有着重要的作用。因此, HPV 被认为是所有级别 CIN 病变的主要高危因素, 而 CIN2、CIN3 级病变与 HPV 的关联度明显高于 CIN1 级病变。高危型 HPV16、18 阳性者较低危

型 HPV6、11 阳性者 CIN 病变进展为更高级别病变的概率大大增加^[1,6-8]。

本研究表明:(1)185 例宫颈 CIN1 级组织中一型感染率为 30.27%(56/185),多型感染率为 14.60%(27/185);98 例宫颈 CIN2 级组织中一型感染率为 50.00%(49/98),多型感染率为 34.69%(34/98);118 例宫颈 CIN3 级组织中一型感染率为 64.41%(76/118),多型感染率为 27.12%(32/118)。宫颈 CIN1 级、CIN2 级和 CIN3 级一型和多型感染率比较,提示三者都是以一型 HPV 感染为主,多型感染为辅,随着宫颈 CIN 级别的增加,其一型感染率也随之增加,多型感染率并没有随着 CIN 级别的增加而增加,呈现出两头低,中间高的态势,这种现象还需要多中心大样本的宫颈 CIN 组织的 HPV 分型检测进一步验证。(2)本研究 20 例宫颈正常组织标本中总的 HPV 感染率为 10.00%(2/20),185 例宫颈 CIN1 级组织标本中总的 HPV 感染率为 44.87%(83/185),98 例宫颈 CIN2 级组织标本中总的 HPV 感染率为 84.69%(83/98),118 例宫颈 CIN3 级组织标本中总的 HPV 感染率为 91.53%(108/118)。宫颈正常组织总的 HPV 感染率与宫颈 CIN1 级、CIN2 级和 CIN3 级组织总的 HPV 感染率比较, χ^2 值分别为 9.04、46.00 和 70.28, $P<0.01$ 。提示 HPV 感染与 CIN 病变密切相关,HPV 感染率随着 CIN 的级别增高而增加,本研究 CIN 病变组织中的 HPV 感染率与以往报道的宫颈 CIN1、CIN2 和 CIN3 病变患者中 HPV 检出率分别是 57.99%、78.38%和 85.71%有所不同^[1,9],这可能与 HPV 检测的方法和型别的数量以及检测标本不一样有关。(3)随着妇女宫颈癌筛查的开展以及女性对宫颈病变认识的提高,妇科临床上发现越来越多的 CIN 病变患者。一般情况下,CIN 病变存在着 3 种倾向:部分 CIN 病变自然消退或逆转为较低级别的 CIN 病变;部分 CIN 病变保持持续不变;另一部分 CIN 病变则进展为更高级别的 CIN 病变,甚至发展为浸润性宫颈癌。CIN 病变进展的概率直接与 CIN 病变的级别有关。CIN 病变程度越轻,逆转的机会就越大;反之,CIN 病变程度越高,逆转到正常的可能性就越小,而发展成宫颈浸润性癌的可能性就越大。从 3 组宫颈 CIN 组织的 HPV 总感染率和高危型感染率来看,无论 HPV 总感染率还是高危型感染率都随着 CIN 病变程度的增加而逐渐增加,这就决定了随着 CIN 病变程度的增加,CIN 病变自然消退的比例逐渐减少,进展为浸润性宫颈癌的比例随之增加^[1,10]。目前妇科临床医生对宫颈 CIN2 级以上的病变进行微创手术治疗,阻止其病变向宫颈癌发展,使得宫颈癌的患者有所下降,但存在着 CIN 病变复发率高的现象,这可能和宫颈病灶周围仍有高危型 HPV 存在有关。如何彻底杀灭切除宫颈病灶周围的高危型 HPV,是未来妇科临床治疗宫颈病变的发展方向。(4)在 CIN1 级病变中,HPV16、31、66、52 和 51 是最常见的 5 种类型,而在 CIN2、CIN3 中,最常见的类型是 HPV16、31、18、33 和 35 型。本研究前 8 位 HPV 感染型别出现频率依次是 CIN1 级 58、16、52、18、33、6、51、59 型;CIN2 级 52、58、16、33、31、18、53、6、51 型;CIN3 级 16、58、33、52、31、6、51、35、53 型。从 CIN1 级到 CIN3 级 16 型始终位于前 3 位,18 型由第 4 位逐渐退至 6 位和退出前 8 位,58 和 52 型始终位于前 4 位,33 和 31 型(除 CIN I 级外)均位居前 5 位。与以往报道不同的是,从 CIN1 级到 CIN3 级 HPV58 型始终位居前 2 位,说明 HPV58 型是安徽省宫颈 CIN 组织中非常强势的致癌型别,值得关注。16、18、31、33、52、58 型在 CIN1 级出现频率为 54.47%(67/123)、在 CIN2 级出现频率为 68.38%(93/136)、

在 CIN3 级出现频率为 77.63%(118/152),随着 CIN 级别的增加,这 5 种型别的比例也随之增加。提示我国研发 HPV 疫苗时,如果将 16、18、31、33、52、58 型考虑在内,这样就可以保护半数以上的女性免受这些型别的 HPV 感染而诱发宫颈癌^[1,11-12]。(5)与 HPV 阴性妇女相比,HPV16 型持续性感染导致 CIN2 级以上疾病相对危险度为 94.6,而 HPV18 型则为 90.6。HPV16 型和(或)18 型持续性感染发生宫颈癌及癌前病变的机会为 7.5~12.3。荟萃资料显示,HPV 持续性感染者与 HPV 阴性者相比,发生 CIN2 级以上疾病相对危险度为 33.3 倍,一过性 HPV 感染者为 14.7 倍^[1,11]。本研究 HPV16 型出现频率从 CIN1 级到 CIN3 级分别为 16.26%(20/123)、13.24%(18/136)和 34.87%(53/152),提示 HPV16 型感染在 CIN1 和 CIN2 之间差别性不明显,而 CIN1 和 CIN2 与 CIN3 比较,差别明显,随着 CIN 病变的增加,在 CIN3 病变组织中,HPV16 型逐渐占据了首要位置。因此,建议临床妇科医生,应开展 HPV 分型检测,对于持续性 HPV16 型感染者应给予更为积极的治疗和密切的随访,同时也要关注 HPV18、31、33、52、58 型。

总之,宫颈癌的防控一定要坚持预防为主的原则,在第三世界国家尤其显得重要。目前,世界各国都在加大投入,研究预防范围更广的二代 HPV 疫苗。Merck 公司声称他们已研制出一种新型 HPV 疫苗,这种疫苗除覆盖 HPV6、11、16、18 型外,还可以覆盖 31、33、45、52、58 型,因此,可预防大约 85% 的宫颈癌的发生。此外,基于 HPV L2 蛋白的新型预防性疫苗正在研发中。对于治疗性疫苗,如何增强肿瘤特异性抗原 HPV E6、E7 蛋白的免疫原性和诱导针对 HPV E6、E7 蛋白的特异性 CTL 应答是亟待解决的关键问题。由于宫颈癌 85% 的病例发生在发展中国家,且 HPV 又是一类庞大的异族性家族,同时还存在着许多变异型。HPV 疫苗的覆盖面以及疫苗的费用是决定 HPV 疫苗是否成功应用的关键。就现阶段来说,采用以病因学为主的宫颈癌筛查五阶梯法,最大限度地提高检出率,降低漏检率,是最合理的宫颈癌筛查策略^[1,13-15]。

参考文献

- [1] 耿建祥,王旭波.人乳头瘤病毒检测及其临床应用[M].北京:人民卫生出版社,2009:381-427.
- [2] 董云灿,耿建祥,张劲松,等.1722 例已婚女性宫颈细胞中人乳头状瘤病毒基因的分型[J].国际检验医学杂志,2012,33(7):817-818.
- [3] 蔡为民,王宏景,耿建祥,等.宫颈正常细胞和宫颈鳞癌、腺癌组织中 HPV 感染基因型的分布[J].临床与实验病理学杂志,2014,30(8):854-857.
- [4] 兰建云,邵伟伟,袁苏娟,等.外耳道乳头状瘤中的人乳头瘤病毒检测及其临床意义[J].医学研究生学报,2010,23(4):391-393.
- [5] 张金浩,耿建祥,樊志敏,等.肛管及肛门区尖锐湿疣组织中乳头状瘤病毒基因类型的研究[J].医学研究生学报,2011,24(11):1129-1132.
- [6] 邹琳,兰建云,耿建祥,等.47 例宫颈腺癌中人乳头瘤病毒感染基因分型的研究[J].国际检验医学杂志,2013,34(4):393-394.
- [7] 任晓惠,耿建祥,李海,等.某市 2109 例女性宫颈细胞中 HPV 基因型别的研究[J].国际检验医学杂志,2012,33(13):1542-1544.
- [8] 魏谨,耿建祥,朴正爱,等.已婚女性宫颈细胞中人乳头状瘤病毒感染的基因分型研究[J].中华医院感染学杂志,2012,22(23):5202-5205.
- [9] 林小娟,赵霞.人乳头瘤病毒感染与宫颈上皮内瘤变[J].实用妇产科杂志,2013,29(3):167-170.

HPV 检测各自有其局限性,一些研究发现将 TCT 与 HPV 检测结合诊断宫颈癌的准确性远高于单一检查,而如果将 TCT、HPV 检测及肿瘤标志物检测相结合,诊断的阳性率会更高^[6-7]。本研究结果提示 TCT 诊断宫颈癌时敏感度与特异度均高于其他检查,说明其准确率较高。将 TCT 联合肿瘤标志物和 HPV 检测进行并联诊断试验,其敏感度高达 100%,明显高于 TCT 单独诊断的敏感度。四者串联试验诊断后,特异度高达 98.3%,明显高于 TCT 单独诊断的特异度。

CA125 是一种大分子糖蛋白,它不仅存在于间皮细胞和苗勒氏管所发生的肿瘤中,而且还可存在于苗勒氏上皮包括输卵管、子宫内膜及宫颈内膜中^[8]。血清 CA125 水平在 20%~75% 的宫颈腺癌患者中会升高^[9],且和肿瘤分级、体积、免疫组化分级、淋巴管浸润相关^[10]。CA125 具有较高的敏感度,目前被用作宫颈癌普查的重要指标之一,但是由于其特异度较低,造成误诊率较高,因此需要结合其他检查以进一步减少误诊。本研究结果提示 CA125 敏感度和特异度分别为 82.86% 和 83.33%,其 Youden 指数为 0.66,CA125 通过与其他检查联合后其敏感度与特异度均高于单独检查结果。

CYFRA21-1 是细胞角蛋白 19 的可溶性片段,是形成上皮细胞的结构蛋白之一中间丝的亚单位,当机体发生癌变时,上皮细胞坏死溶解使 CYFRA21-1 水平明显升高。肺癌早期病变常常发生在上皮细胞,因此在肺癌组织中,尤其是在肺鳞癌, CYFRA21-1 水平丰富,表达明显升高。因此, CYFRA21-1 以往主要是肺癌诊断的肿瘤标志物。随着对 CYFRA21-1 研究深入,一些学者发现 CYFRA21-1 在鼻咽癌、食管癌和宫颈癌中表达也增加,且与病变的临床分期和预后有一定关系^[11-13]。本研究结果发现, CYFRA21-1 检出率在宫颈癌病变组明显高于良性病变组和健康组,表明其与宫颈癌之间存在一定的联系。单独 CYFRA21-1 诊断宫颈癌的敏感度和特异度分别为 87.14% 和 88.33%。

联合试验是一种为了提高诊断试验效率而将现有的试验联合起来诊断和筛检疾病的方法,主要有并联试验和串联试验。并联试验指多个试验同时进行,只要有一个阳性就可判为结果阳性,认为疾病存在,这样可以提高灵敏度,减少漏诊。串联试验指多个试验相继前后进行,前一个试验结果阳性就接着做下一个试验,一旦出现阴性结果就可判为试验结果阴性,认为疾病不存在,停止试验,这样可以提高特异度,减少误诊。从表 3、4 结果可看出, CA125、CYFRA21-1、TCT 和 HPV 四者通过不同方法联合起来检测后,诊断宫颈癌的敏感度达 100.00%,特异度为 98.33%,两者均远较任一单一指标高,说明 CA125+CYFRA21-1+TCT+HPV 联合诊断能更好地

用于宫颈癌的早期诊断,同时减少误诊率。

总之,采用 TCT、HPV 联合肿瘤标志物对宫颈病变的良、恶性进行判断,可降低漏诊率,同时提高确诊率,可行性较高,在临床上应用的价值高,值得推广。

参考文献

- [1] 童红莉,李娟,温新宇,等. 肿瘤标志物联合监测在宫颈癌诊断中的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2011, 18(3): 160-162.
- [2] 王丽丽. TCT 联合 HPV 及肿瘤标志物检测在宫颈癌中的意义[J]. 中国继续医学教育, 2014, 4(6): 69.
- [3] 邵红艺,李兵,毛玲芝,等. 薄层液基细胞学与高危型人乳头瘤病毒检测在宫颈上皮病变筛查中应用价值[J]. 中国妇幼保健杂志, 2011, 2(3): 124-127.
- [4] 张耀辉. 血清 CA153、CA125、CEA 联合检测对女性恶性肿瘤的诊断价值[J]. 中国医药导报, 2009, 6(33): 35-37.
- [5] 冯建荣. HPV 联合 TCT 检测在宫颈癌病变筛查中的应用[J]. 浙江临床医学, 2013, 15(8): 1214-1215.
- [6] 邵红艺,李兵,毛玲芝,等. 薄层液基细胞学与高危型人乳头瘤病毒检测在宫颈上皮病变筛查中应用价值[J]. 中国妇幼保健杂志, 2011, 2(3): 124-127.
- [7] 莫甲光,卢文生,黄家财. TCT 联合 HPV 及肿瘤标志物检测在宫颈癌中的意义[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(10): 1213-1214.
- [8] 于宝江,高胜海,郭肿,等. CA125、CA153 与 CA199 联合检测对子宫内膜癌的诊断价值[J]. 中国当代医药, 2014, 21(10): 105-107.
- [9] Takeda M, Sakuragi N, Okamoto K, et al. Preoperative semmSCC, CA125, and CA199 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2002, 81(1): 451-457.
- [10] 罗兵,董秋萍,李涛,等. HE4、CA125、CA72-4、CA153、CA19-9、CYFRA21-1、TSH 在妇科肿瘤诊断中的评价[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(1): 71-73.
- [11] 杨叶青,梁卫江,罗荣城,等. 血清 SCCA CYFRA21-1 TPS 在宫颈鳞癌的表达及对化疗疗效评价的意义[J]. 热带医学杂志, 2011, 11(5): 587-589.
- [12] 黄国福,冷晓玲. 三种血清学肿瘤标志物与食管癌分期的价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2014, 21(4): 380-382.
- [13] 王新华,桂霞,董占飞. CYFRA21-1 和 SCCAg 在宫颈癌诊断和放化疗疗效评价中的作用[J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(9): 1365-1367.

(收稿日期:2015-01-16)

(上接第 1643 页)

- [10] Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3; critical role of duration of infection[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(5): 315-324.
- [11] Bruni L, Diaz M, Castellsague X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents; meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings[J]. J Infect Dis, 2010, 202(1): 1789-1799.
- [12] 龙秀荣,王志蕙,耿建祥,等. 健康妇女及宫颈上皮癌瘤患者 HPV 感染基因型分布特征研究[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(24):

2958-2959.

- [13] 王宏景,刘忠伦,耿建祥,等. 苏州两医院女性宫颈 HPV 感染基因型别的对比研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(4): 404-406.
- [14] 龚培尧,李海,耿建祥,等. 苏州地区妇女宫颈人乳头瘤病毒基因分型的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(23): 3127-3128.
- [15] 冷秀兰,范雪梅,耿建祥,等. 宫颈鳞癌及腺癌组织中 HPV 感染基因型分布的比较研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(10): 1594-1596.

(收稿日期:2015-01-21)