

# 高危型 HPV 联合细胞学检测在宫颈癌及癌前病变筛查中临床意义

尤小燕, 王雅莉, 刘文枝, 李红娟, 王淑丽, 陈淑梅

郑州大学附属郑州中心医院妇产科, 河南 郑州 450007

**摘要:** **目的** 探讨高危型 HPV 联合细胞学检测在检查宫颈疾病中的临床价值和意义。 **方法** 2015 年 1 月-2016 年 4 月期间郑州大学附属郑州中心医院共对 1 749 例妇女进行了宫颈癌及癌前病变筛查, 分别行 HPV-DNA 检测及薄层液基细胞学(TCT)检测, 对 TCT 检测异常患者进一步行阴道镜及病理检查。 **结果** (1) TCT 检测 1 749 例受检者有 213 例为异常, 异常率 12.18%, 其中不典型鳞状上皮细胞(ASC)84 例, 占 4.80%(84/1 749), 低度鳞状上皮内病变(LSIL)者 66 例, 占 3.77%(66/1 749), 高度鳞状上皮内病变(HSIL)者 55 例, 占 3.14%(55/1 749), 鳞状细胞癌(SCC)者 8 例, 占 0.46%(8/1 749)。(2) HPV-DNA 检测有 526 例为阳性, 阳性率 30.07%, TCT 检查异常患者其 HPV-DNA 检查阳性者共 112 例, 阳性率 52.58%(112/213), 其中 ASC 患者阳性率 29.76%(25/84), LSIL 患者阳性率 51.52%(34/66), HSIL 患者阳性率 81.82%(45/55), SCC 阳性率 100%(8/8)。(3) 213 例 TCT 检查异常患者阴道镜检及病理检查结果显示, 慢性宫颈炎者 58 例(27.23%), 宫颈上皮内肿瘤(CIN)139 例(65.26%), 宫颈浸润癌 16 例(7.51%)。(4) TCT 检测阳性预测值为 72.77%, HPV-DNA 阳性预测值为 18.06%, 联合检测阳性预测值为 84.82%。TCT、HPV-DNA 阳性预测值分别与联合检测阳性预测值比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。 **结论** 高危型 HPV 及 TCT 检查均能用于宫颈疾病的筛查, 但联合检测阳性率更高。

**关键词:** 高危型 HPV; 细胞学/TCT; 宫颈病变

中图分类号: R446 文献标识码: B 文章编号: 1006-3110(2017)08-0986-03 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2017.08.028

## Clinical significance of high-risk HPV-DNA detection combined with liquid-based cytology test in screening for cervical cancer and precancerous lesions

YOU Xiao-yan, WANG Ya-li, LIU Wen-zhi, LI Hong-juan, WANG Shu-li, CHEN Shu-mei

Department of Obstetrics and Gynecology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450007, China

**Abstract:** **Objective** To study the clinical value and significance of high-risk human papillomavirus (HPV) detection combined with liquid-based cytology test in screening for cervical diseases. **Methods** A total of 1,749 women underwent cervical cancer and precancerous lesions screening in Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University from January 2015 to April 2016. HPV-DNA detection and cervical thinprep cytologic test (TCT) were performed respectively, and then the women with abnormal results of TCT were further examined by colposcope and cervical tissue biopsy. **Results** Among 1,749 women who underwent TCT, the abnormal rate was 12.18% (213/1,749), in which 4.80% (84/1,749) women pertained to atypical squamous cells (ASC), 3.77% (66/1,749) women to low grade squamous intraepithelial lesions (LSIL), 3.14% (55/1,749) women to high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and 0.46% (8/1,749) women to squamous cell carcinoma (SCC). HPV-DNA detection indicated that 30.07% (526/1,749) women were positive for HPV-DNA. There were 112 women with TCT and HPV positive results, with the positive rate of 52.58% (112/213), of which the positive rates of ASC, LSIL, HSIL and SCC were 29.76% (25/84), 51.52% (34/66), 81.82% (45/55) and 100% (8/8) respectively. The results of colposcope and histopathology of the 213 women with abnormal TCT revealed that 58 (27.23%) cases were chronic cervicitis, 139 (65.26%) cases cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and 16 (7.51%) cases invasive cervical carcinoma. The positive predictive values of TCT, HPV-DNA and combined detection of TCT and HPV-DNA were 72.77%, 18.06% and 84.82% respectively. There were statistically significant differences in the positive predictive value between TCT combined with HPV-DNA detection and TCT or HPV-DNA detection ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** High-risk HPV-DNA detection and TCT are both conducive to the screening of cervical diseases, but the positive rate of TCT combined with HPV-DNA detection is higher.

**Key words:** high-risk HPV; cytology/ thinprep cytologic test; cervical lesion

宫颈癌是妇科常见恶性肿瘤,其发病与高危型人乳头瘤病毒(HPV)的感染有密切相关性,在大部分宫颈癌患者宫颈检查均能发现存在高危型的 HPV 感染存在<sup>[1-4]</sup>。薄层液基细胞学(TCT)检查作为宫颈疾病筛查常用技术,主要通过提取宫颈脱落细胞进而涂片镜下观察宫颈有无异常病变的方法。高危型 HPV 检查与 TCT 检查均已经是临床最常用的用于宫颈癌及宫颈癌前病变检查的主要方法,郑州大学附属郑州中心医院在 2015 年 1 月-2016 年 4 月期间采用高危型 HPV 联合 TCT 对宫颈癌及宫颈癌前病变进行检测,旨在探讨高危型 HPV 联合 TCT 检测方法在检查宫颈疾病中的临床价值和意义,现将结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象 在 2015 年 1 月-2016 年 4 月期间郑州大学附属郑州中心医院妇产科共对 1 749 例妇女进行了宫颈癌及癌前病变筛查,年龄 26~71 岁,平均中位年龄 32.38 岁,均为已婚妇女,有 3 年以上正常性生活史,孕次 0~5 次,产次 0~3 次,所有入选患者均要求无宫颈手术史及子宫切除史,无宫颈内瘤变病史及细胞学检查异常史。

1.2 方法

1.2.1 HPV-DNA 检测 13 种临床常见高危型 HPV-DNA(16、18、31、33、35、39、45、52、56、58、59、68)检测所用仪器为达安基因股份有限公司生产的 DA7600 型核酸扩增实时荧光检测仪,试剂为同机配套试剂。用专用采样器取宫颈管内标本,在 4℃ 下低温保存,以检测操作流程进行检测,检测值≥1.0 为阳性。

1.2.2 TCT 检测 由医务人员在患者宫颈管外口鳞柱状细胞交界处用专用细胞刷刷取标本,按照检测流

程检测,诊断采用 TBS 分级<sup>[5]</sup>。有异常者进一步进行阴道镜检查。

1.2.3 阴道镜及病理组织学检测 对 TCT 检查异常患者,行阴道镜检查,在宫颈外口做醋酸试验及碘试验,碘不着色位置取标本,如未发现明显不着色位置则多点取标本,所取标本在 95%酒精内固定后送病理科进行病理检查。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计分析,计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈细胞学检测结果 1 749 例受检者检查共有 1 536 例为正常(87.82%),未见宫颈上皮内瘤变,有 213 例为异常,异常率 12.18%,其中不典型鳞状上皮细胞(ASC)84 例,占 4.80%(84/1 749),低度鳞状上皮内病变(LSIL)者 66 例,占 3.77%(66/1 749),高度鳞状上皮内病变(HSIL)者 55 例,占 3.14%(55/1 749),鳞状细胞癌(SCC)者 8 例,占 0.46%(8/1 749)。见表 1。

2.2 高危型 HPV 检测结果 1 749 例受检者共有 526 例为阳性,阳性率 30.07%,TCT 检查异常患者中 HPV-NDA 检查阳性者共 112 例,阳性率 52.58%(112/213),其中 ASC 患者阳性率 29.76%(25/84),LSIL 患者阳性率 51.52%(34/66),HSIL 患者阳性率 81.82%(45/55),SCC 阳性率 100%(8/8)。见表 1。

2.3 阴道镜检查及病理检查结果 213 例 TCT 检查异常患者阴道镜检及病理检查结果显示,慢性宫颈炎者 58 例(27.23%),宫颈上皮内肿瘤(CIN)139 例(65.26%),其中 CIN I 67 例,CIN II 46 例,CIN III 26 例,宫颈浸润癌 16 例(7.51%)。见表 1。

表 1 213 例患者行阴道镜检查、病理检查、TCT 检查及 HPV 检测结果(n)

病理检查	例数	ASC(n=84)		LSIL(n=66)		HSIL(n=55)		癌(n=8)	
		HPV(+)	HPV(-)	HPV(+)	HPV(-)	HPV(+)	HPV(-)	HPV(+)	HPV(-)
宫颈炎	58	6	21	9	20	2	0	0	0
CIN I	67	11	12	13	9	17	5	0	0
CIN II	46	5	19	7	3	10	2	0	0
CIN III	26	3	7	5	0	7	2	2	0
癌	16	0	0	0	0	9	1	6	0
合计	213	25	59	34	32	45	10	8	0

2.4 细胞学检测、高危型 HPV 检测及联合检测效果评价 以病理检查为金标准,TCT 检测宫颈癌前病变及宫颈癌阳性预测值为 72.77%、HPV-DNA 检测阳性预测值为 18.06%,联合检测阳性预测值为 84.82%,联合检测阳性预测值高于 TCT 与 HPV-DNA 单独检测,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 各种检测方法宫颈癌前病变及宫颈癌的阳性预测值比较

检测方法	检测阳性例数	真阳性例数(例)	阳性预测值(%)
TCT	213	155	72.77*
HPV-DNA	526	95	18.06*
TCT+HPV	112	95	84.82

注: \* 与 TCT+HPV 比较, $P<0.05$ 。

### 3 讨论

宫颈癌近年来在临床上发病率居高不下,研究认为与持续的高危型 HPV 感染、性生活紊乱、性伴侣多等均有一定关系,但是宫颈癌的发病是一个长期的过程,从宫颈癌前病变到宫颈癌一般需要十年以上的时间<sup>[1-4,6-8]</sup>,因此如能早期进行定期筛查对于早期发现宫颈癌具有重要意义。

最早检查宫颈病变主要为传统的巴氏涂片检查,由于细胞取材因素、涂片因素等各种原因影响相对来说假阴性率极高,TCT 检查是在巴氏检查的基础上发展而来,比较传统巴氏涂片检查其取材使用专门取材刷,取材质量较高,取材后将标本置于专门的保存液中有利于保护细胞,避免细胞发生破坏影响检测结果。在检测过程中有效的利用了过滤膜核心技术能过滤掉无用的粘液、血液及炎症细胞,保留上皮细胞进行涂片,相对提高了检测结果的准确率<sup>[4]</sup>。临床报道显示 TCT 检测用于筛查宫颈癌及癌前病变,其敏感性较高<sup>[9-11]</sup>,准确率可达 64.1%左右<sup>[11]</sup>。本文研究结果显示 TCT 检测宫颈疾病阳性预测率为 72.77%,明显高于临床报道率,考虑与选取样本有关。HPV 的持续感染首先会导致宫颈上皮内瘤变,进而发展为宫颈癌,有研究显示在随着 CIN 级别的升高,HPV 检出率随着增高,提示随着宫颈病变的加重,HPV 感染具有明显升高趋势<sup>[12-15]</sup>。临床检测 HPV 感染是直接针对病因进行检查,可检出有高危感染风险人群,针对性进行早期干预治疗,也可使宫颈癌前病变的检测更具有针对性,因此 HPV 检测已经成为临床筛查宫颈疾病的不可缺少的手段。

高危型 HPV 联合细胞学检查能明显提高宫颈疾病的检测阳性率及特异性,已经在临床上形成了共识<sup>[16-18]</sup>,并且 ASCCP 循证医学指南已将 HPV 联合 TCT 检测作为推荐的筛查宫颈癌的方法。联合检测能明显降低漏诊率,并且提高筛查的准确性,两种检查方法能互为补充,如 TCT 检查时可能取材标本缺乏一定的代表性,此时进一步检查 HPV 会补充检查准确性,HPV 感染并非完全均是具有宫颈癌前病变或宫颈癌,此时进一步检查 TCT 有助于分辨是 HPV 单纯感染还是存在宫颈异常病变,有利于减少过度诊断率。一般来说,如有条件的情况下建议同时联合检测为首选检测方法。

综上所述,高危型 HPV 及细胞学检查均能用于宫颈疾病的筛查,但是两种检查方法联合检测准确性更高,能减少漏诊及误诊率,因此笔者认为高危型 HPV 联合细胞学检测在筛查宫颈癌及宫颈癌前病变时有较

高的临床诊断价值,提高了检测阳性率,在对此类患者进行检测时采取联合检测为最合适方案。

### 参考文献

- [1] Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance[J]. Gynecol Oncol, 2015, 136(2):178-182.
- [2] Halec G, Schmitt M, Dondog B, et al. Biological activity of probable/possible high - risk human papillomavirus types in cervical cancer[J]. Int J Cancer, 2013, 132(1):63-71.
- [3] Haghshenas M, Golini-Moghaddam T, Rafiei A, et al. Prevalence and type distribution of high-risk human papillomavirus in patients with cervical cancer: a population-based study[J]. Infect Agents Cancer, 2013, 8(1):1.
- [4] 赵海鸣,冯春宇,王小敏,等.不同亚型 HPV 混合感染与宫颈病变严重程度关系[J]. 中国热带医学, 2015, 15(12):1493-1495.
- [5] Sun XF, Gu YQ, Wang AC, et al. Value assessment of high-risk HPV test and TCT in the screening of cervical carcinoma[J]. Chinese J Experim Clin Virol, 2013, 27(4):273-276.
- [6] Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(1):78-88.
- [7] McKee SJ, Bergot AS, Leggatt GR. Recent progress in vaccination against human papillomavirus - mediated cervical cancer[J]. Rev Med Virol, 2015, 25(S1):54-71.
- [8] 周晖,卢淮武,彭永排,等.《2015 年 NCCN 宫颈癌临床实践指南》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(3):185-191.
- [9] 阳艳,段洁,黄燕明,等. DNA 倍体分析和液基细胞学在宫颈病变早期筛查中的应用[J]. 实用预防医学, 2016, 23(4):444-446.
- [10] 张敏,陈雪,冯骏. 对 1302 例薄层液基细胞学检查异常病例进行 HPV-DNA 检测及组织病理学诊断结果的临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(25):4047-4050.
- [11] 张丽娜,周蓓蓓,张珍,等. HR-HPV 检测与细胞学联合检查在宫颈病变筛查中的应用[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(14):1666-1669.
- [12] 凌王芳,王璐璐,蒋玲玲,等. 人乳头瘤病毒感染与宫颈病变的关系研究[J]. 实用预防医学, 2016, 23(4):464-466.
- [13] Hariri S, Bennett N M, Niccolai L M, et al. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States - 2008 - 2012[J]. Vaccine, 2015, 33(13):1608-1613.
- [14] Rachel Skinner S, Wheeler CM, Romanowski B, et al. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study[J]. Intern J Cancer, 2016, 138(10):2428-2438.
- [15] Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Junge J, et al. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program[J]. Cancer Cause Control, 2014, 25(7):915-922.
- [16] 刘志红,邹艳芬. 宫颈液基细胞学检查与高危型 HPV 检测早期筛查宫颈癌前病变的对比分析[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(8):1269-1271.
- [17] 赵超,赵昀,崔淑慧,等. 子宫颈液基细胞学、高危型 HPV 及联合检测在子宫颈癌机会性筛查中的价值[J]. 中国妇产科临床杂志, 2016, 17(2):119-121.
- [18] 刘汉忠,杨继洲,肖兰,等. 液基细胞学检查联合人乳头瘤病毒基因分型检测在宫颈癌筛查中的应用[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(1):44-47.