

# 妊娠期妇女高危型人乳头瘤病毒感染与宫颈病变的相关性研究\*

谢建渝, 虞柯静, 董国强<sup>△</sup>, 蔡春玲, 刘 莉, 黎 义, 邹光美(重庆华西妇产医院 400039)

**【摘要】 目的** 探讨妊娠期妇女高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染与宫颈病变的相关性。**方法** 选取重庆华西妇产医院就诊的 18~43 岁妊娠期妇女 486 例,行第二代分子杂交捕获技术(HC2-HPV-DNA)和超微病原体可视检测技术(TH)2 种方法联合检测及电子阴道镜下病理活检,以病理活检结果为诊断宫颈病变的金标准。**结果** 486 例妊娠期妇女 HR-HPV 检测阳性患者 161 例,阳性率 33.12%(161/486);病理组织学诊断出宫颈癌(ICC)及癌前病变(CIN)24 例;HPV 阳性患者的宫颈癌及癌前病变 22 例,敏感性 91.67%(22/24)。HR-HPV 感染情况在不同年龄段分布,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),HR-HPV 病毒载量及阳性表达率越高,宫颈病变的程度越高。**结论** 妊娠期妇女不同年龄段的 HR-HPV 感染率不同;HR-HPV 阳性病毒载量与 CIN 及 ICC 发生有关,与宫颈病变的发生过程有关,但与宫颈病变的严重程度无关;妊娠期妇女 HPV 感染的宫颈病变阳性率和病毒载量与非妊娠期妇女相似;HC2-HPV-DNA 法是目前筛查癌前病变及宫颈癌的最佳方法。

**【关键词】** 第二代分子杂交捕获技术; 超微病原体可视检测技术; 病理活检; 宫颈病变; 高危型人乳头瘤病毒

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.15.014 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)15-2175-03

**Correlation between cervical high-risk HPV infection with cervical lesions in pregnant women\*** XIE Jian-yu, YU Ke-jing, DONG Guo-qiang<sup>△</sup>, CAI Chun-ling, LIU Li, LI Yi, ZOU Guang-mei (Chongqing Huaxi Gynecology Hospital, Chongqing 400039, China)

**【Abstract】 Objective** To study the correlation between high risk human papilloma virus(HR-HPV) infection with cervical lesions in pregnant women. **Methods** A total of 486 pregnant women aged 18—43 years old treated in our hospital were selected and performed the second generation hybrid capture technique (HC2-HPV-DNA), and pathogens visual detection system(TH) and cervical biopsy under colposcopy. The pathology results served as the gold standard for the diagnosis of cervical lesions. **Results** Among 486 pregnant women, 161 cases were positive in the HR-HPV detection with the detection rate of 33.12%(161/486); 24 cases of cervical cancer(ICC) and cervical intraepithelial neoplasia(CIN) were diagnosed by histopathology, in which 22 cases were HPV positive, the sensitivity was 91.67%(22/24). The HR-HPV infection distribution had statistical difference among different age groups( $P < 0.05$ ), the higher the HR-rHPV viral load, the worse the cervical lesions. **Conclusion** The HR-HPV infection rate is different in different ages of pregnant women; HR-HPV positive viral load is related with the occurrence of CIN and ICC, occurrence process of cervical lesions, but has no relation with the severity of cervical lesions; the positive rate of cervical lesions and viral load in pregnant women HPV infection are similar to non pregnant women; The HC2-HPV-DNA method is the best method for screening precancerous lesion and cervical cancer.

**【Key words】** HC2-HPV-DNA; TH; pathological biopsy; cervical diseases; high risk human papilloma virus

宫颈癌(ICC)是严重威胁妇女健康的疾病之一,它位于女性恶性肿瘤的第 2 位,2008 年世界卫生组织(WHO)公布的全球 ICC 病例已从 2002 年的 49.3 万增长到 2008 年的 52.9 万例,病死人数达到 27 万例。目前,我国的 ICC 发病率正以每年 2.3%~3.5% 的速度递增,发病率与死亡人数约占世界的 1/3<sup>[1]</sup>。ICC 的发生与人乳头瘤病毒(HPV)感染密切相关,本研究通过对 2012 年 11 月至 2014 年 10 月重庆华西妇产医院就诊的 483 例妊娠期妇女采用第二代分子杂交捕获技术(HC2-HPV-DNA)和超微病原体可视检测技术(TH)2 种方法联合检查,并以在电子阴道镜下所取可疑标本病理诊断为金标准,分析妊娠期妇女高危型 HPV 感染的状况及病毒载量,并

探讨其与宫颈病变发生的关系<sup>[2]</sup>。现将研究结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2012 年 11 月至 2014 年 10 月重庆华西妇产医院产科门诊收治的妊娠期妇女 486 例,年龄 18~43 岁,平均(27.86±9.25)岁,所有研究对象均知情同意并全部签署知情同意书,研究课题经过本院伦理委员会批准通过。

## 1.2 方法

**1.2.1 HR-HPV DNA 检测** 采用专用采样器采集标本,先将采样器刷伸进宫颈管外口,再逆时针方向旋转 3 圈,刷取宫颈脱落细胞,放入缓冲保存液,置于 4℃ 冰箱保存待查。标本采样前 3 d 内,不得用药冲洗阴道或在阴道内用药,不得进行

\* 基金项目:重庆市九龙坡区科委社会发展类基金资助项目(201307)。

作者简介:谢建渝,男,主任检验师,本科,主要从事实验室诊断及分子生物学诊断研究。 △ 通讯作者, E-mail:1050015199@qq.com。

醋酸/碘液涂抹阴道,应避免经期采样。HC2-HPV-DNA 检测采用美国 Digene 公司第二代杂交捕获技术,可检测 HPV 高危亚型中 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 及 68 这 13 种 DNA。该方法已通过中国食品药品监督管理局(SFDA)注册及欧洲安全认证,是美国食品药品监督管理局(FDA)唯一批准的 HPV DNA 检查技术,并被世界卫生组织推荐为检测 HPV 的“金标准”。采用美国 Digene 公司的 HC2 试剂盒进行检测,严格按照说明书进行操作,以样本光量读数与阴性测定值之比值(RLU/CO) $>1.0$ 时表示为 HPV 阳性。

**1.2.2 TH 宫颈脱落细胞学检查** 该方法采用超微病原体可视检测技术。先用无菌宫颈采样刷收集子宫颈外口、宫颈管的脱落细胞,再将采集的细胞立即洗入盛有 NaCl 保存液的保存瓶中,以 4 000 r/min 离心 10 min,再用超微病原体可视系统进行细胞学检查。

**1.2.3 病理学诊断** 在阴道镜下取病变最严重处,采用多点取材;如无异常病变,则取阴道内口与宫颈外口移行带第 3、6、9、12 点处标本。常规苏木精-伊红(HE)染色显微镜下观察,以宫颈组织出现炎性、CIN I、CIN II、CIN III、ICC 为发生病变。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS21.0 软件对数据进行处理及统计学分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料采用百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $\alpha=0.05$  为检验水准, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 HR-HPV DNA 检测结果** 阳性患者 161 例,阳性率 33.12%(161/486);阴性患者 325 例,阴性率 66.87%(325/486)。不同年龄组 HPV 感染结果分析见表 1。

表 1 妊娠期妇女不同年龄组 HPV 感染结果分析

| 年龄(岁)     | 阴性( <i>n</i> ) | 阳性( <i>n</i> ) | 感染率(%) |
|-----------|----------------|----------------|--------|
| 18~20     | 16             | 4              | 20.0   |
| 21~25     | 101            | 57             | 36.1   |
| 26~30     | 127            | 65             | 36.8   |
| 31~35     | 56             | 33             | 37.1   |
| 36~40     | 22             | 7              | 24.1   |
| $\geq 41$ | 3              | 2              | 40.0   |
| 合计        | 325            | 161            | 33.12  |

结果显示,HPV 感染率在 21~35 岁年龄段高于其他年龄段,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。因 41 岁以上年龄组人数较少,未作评价。

**2.2 HC2-HPV-DNA 和 TH 2 种检查结果的比较** 以病理组织学诊断为金标准,HC2-HPV-DNA 检查方法阳性率 73.41%(165/237);TH 检查方法阳性率 69.62%(26/237),2 种检查方法灵敏度相近,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。各种宫颈病变的 2 种检查结果分析见表 2。

HC2-HPV-DNA 和 TH 2 种检查方法结果比较,在 486 例标本中,病理检查诊断为宫颈病变者 237 例,其中 CIN I、CIN II、CIN III、ICC 者 24 例;HC2-HPV-DNA 诊断为 CIN I、CIN II、CIN III、ICC 者 22 例,敏感度为 91.67(22/24)。TH 宫颈脱落细胞学检查诊断为 CIN I、CIN II、CIN III、ICC 者 20 例,敏感度为 83.33%(20/24)。ICC 病例仅有 1 例,HC2-HPV-DNA 和 TH 2 种方法均诊断为阳性,故敏感度为 100%(1/1)。2 种检测方法灵敏度相近,差异无统计学意义( $P>$

0.05)。

表 2 各种宫颈病变 HC2-HPV-DNA 和 TH 检查结果分析[*n*(%)]

| 病理检查诊断  | <i>n</i> | HC2-HPV-DNA | TH         |
|---------|----------|-------------|------------|
| 宫颈炎     | 213      | 152(71.36)  | 145(68.08) |
| CIN I   | 10       | 9(90.00)    | 8(88.88)   |
| CIN II  | 6        | 5(83.33)    | 5(83.33)   |
| CIN III | 7        | 7(100.00)   | 6(85.71)   |
| ICC     | 1        | 1(100.00)   | 1(100.00)  |
| 合计      | 237      | 174(73.41)  | 165(69.62) |

**2.3 HR-HPV 载量与宫颈病变的关系** 在检查结果中,CIN I、CIN II、CIN III 和 ICC 病变的 HR-HPV 载量明显高于炎性组,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。CIN II、CIN III 病变的 HR-HPV 载量明显高于 CIN I,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。ICC 病变的 HR-HPV 载量与 CIN I、CIN II、CIN III 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

表 3 HR-HPV 病毒载量与宫颈病变的关系( $\bar{x} \pm s$ )

| 病理结果    | <i>n</i> | RLU/CO                         |
|---------|----------|--------------------------------|
| 炎性组     | 209      | 131.2 $\pm$ 69.3               |
| CIN I   | 12       | 279.1 $\pm$ 148.9* $\Delta$    |
| CIN II  | 7        | 350.4 $\pm$ 156.6* $\# \Delta$ |
| CIN III | 8        | 384.3 $\pm$ 201.5* $\# \Delta$ |
| ICC     | 1        | 327.8* $\Delta$                |

注:与炎性组比较,\* $P<0.01$ ;与 CIN I 比较, $\# P<0.05$ ;与 CIN I 比较, $\Delta P>0.05$ 。

## 3 讨 论

HPV 是一类无包膜的小 DNA 病毒,属于乳多空病毒科。病毒体呈球形,基因组为一双链环状 DNA,衣壳二十面体立体对称,无包膜。HPV 的 16、18、45 及 58 等亚型与 ICC 等恶性肿瘤的发生有关,也称高危型 HPV。与癌有关的 E6、E7、L1、L2 四个基因,其中 E6、E7 是致癌基因,L1、L2 跟预防性疫苗关系密切。高危型 HPV 的早期基因编码产物 E6 和 E7 蛋白有致癌作用。HPV 的 E6 和 E7 转化蛋白,可分别与 P53 和 Rb 抑癌蛋白结合并使之失活,因而干扰了正常细胞周期、使细胞发生恶性转化。

HPV 感染引起 ICC 通常要经过潜伏期、亚临床期、临床症状期和 HPV 相关肿瘤期,通过癌前病变,最终导致 ICC。其病理过程大约需要 10 年,若在此期间能及早发现高危 HPV 感染,清除女性生殖道 HPV 的持续感染,阻断 CIN 的形成,尽早治疗上皮内瘤变,防止其向子 ICC 的演进显得尤为重要。因此,HPV 检测是早期预警 ICC 非常有意义的指标,检测高危 HPV 感染是预防 ICC 的必要措施。

2008 年生理学医学诺贝尔奖获得者 Hausen 认为:几乎所有 ICC 患者的标本中均能找出 HPV,由此证明 HPV 是 ICC 的主要病因,使 ICC 成为当前人类癌症中唯一明确病因的病变。2009 年 WHO 提出在分子水平同时检测到 HPV 的 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 亚型即可确认为 ICC 高危状态。检测 HPV DNA 为 ICC 的病因学诊断带来了一场新的革命<sup>[3-4]</sup>。

国内学者吴霞等<sup>[5]</sup>报道,妊娠期妇女与非妊娠期妇女宫颈病变的发病率相似。本文对 486 例妊娠期妇女从不同年龄组的 HPV 发病率分析表明,13 种 HPV 高危亚型阳性者为 161 例,阳性率为 33.12% (161/486),与国内相关报道基本一致<sup>[6]</sup>。有报道 ICC 的发病率为 0.01%~0.10%,但 CIN 的发病率不一致,在 0.08%~5.0% 之间。本研究结果得出,妊娠期 CIN 的发病率为 4.7% (23/486),与国外报道基本一致<sup>[7-8]</sup>。Bergeron 等<sup>[9]</sup>认为 ICC 主要发生在育龄期妇女,集中于 20~40 岁年龄段,此期为女性性活跃时期,是 HPV 感染的高发年龄。本研究表明,不同孕期妇女的 HPV 感染率,在 21~35 岁年龄段总体高于其他年龄段,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),与 Bergeron 等<sup>[9]</sup>的报道一致。

当前,HC2-HPV-DNA 检测是评估宫颈病变发生的客观指标,也是 WHO 推荐的 HPV 检测金标准。该方法应用全长的 RNA 探针,避免了由于 L1 基因段缺失所致的假阴性,具有较高的敏感性,适用于 HPV 感染的诊断。而 PCR 只针对 L1 段,若 L1 缺失就会出现假阴性。本文的分析表明,在病理诊断为 CIN I、CIN II、CIN III、ICC 的 24 例中,HC2-HPV-DNA 检测 HPV 阳性者 22 例,敏感性为 91.67% (22/24),与国内用同种方法检测 HPV 的敏感性为 88%~100% 的报道基本一致<sup>[10]</sup>。

本研究还表明,HR-HPV 的病毒载量随宫颈病变的严重程度呈上升趋势,即 HPV 病毒含量越高,患 ICC 的风险越大,而 HR-HPV 的载量与宫颈病变的严重程度无关。笔者在 2012 年曾报道,非妊娠期妇女高危型 HPV 感染的宫颈病变的发病率为 35.96%,妊娠期与非妊娠期感染的发病率及病毒载量比较,二者差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),妊娠期 ICC 和 CIN 的生物学行为与非妊娠期相仿,妊娠本身并不能影响 CIN 的自然发展,一定不可忽视妊娠期和产后妇女的子宫颈疾病的筛查<sup>[11]</sup>。在国内的检测中,由于妊娠期的生理变化,易造成假阳性,产后复查,即可纠正诊断。妊娠期的宫颈病变很少发生恶化,可通过孕期观察,产后复查,以预防 ICC 的漏诊<sup>[12]</sup>。妊娠期 CIN II 和 CIN III 发展为 ICC 的风险极低,但产后的逆转相当高,因此,绝大多数妊娠期宫颈上皮内瘤无需要治疗<sup>[13-14]</sup>。妊娠期妇女 TH 检查异常率可达 33.95%,与非妊娠期一样,TH 检查和 HC2-HPV-DNA 检查及病理活检都是极重要的诊断方法,TH 检查和 HC2-HPV-DNA 联合检查不会增加妊娠期流产及早产的发生,对妊娠期妇女生殖道 HR-HPV 高载量的妊娠期妇女应该提高警惕,同时对低载量的妊娠期妇女也要严密随访。

综上所述,本文对 486 例不同年龄妊娠期妇女生殖道 HR-HPV 感染与宫颈病变的相关性分析表明,HC2-HPV-DNA 法是目前癌前病变及 ICC 筛查的最佳方法,不同年龄妊娠期妇女 HR-HPV 感染情况不同,HC2-HPV-DNA 检测 HR-HPV 病毒载量与 CIN 及 ICC 发生有关,与宫颈病变的发生过程有关,与宫颈病变的严重程度无关。妊娠期妇女 HPV 感染的宫颈病变阳性率和病毒载量与非妊娠期妇女相似,二者差异无统计学意义 ( $P>0.05$ );利用 HPV 检测和 TH 检查的结果针对性地进行宫颈组织病理检查,可有效地指导 CIN 及 ICC 的临床诊断和预防,为孕期的妇女防治 ICC、降低其病死率提供有

效帮助。

# 参考文献

- [1] 刘丽燕,刘丽丽,赵正云,等.液基细胞学与阴道镜对宫颈癌前病变的诊断价值[J].检验医学与临床,2014,11(15):2041-2042.
- [2] Rao PH, Arias PH, Lu XY, et al. Chromosomal amplifications, 3q gain and deletions of 2q33-q37 are the frequent genetic changes in cervical carcinoma[J]. BMC Cancer, 2004, 4(1): 5-8.
- [3] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide[J]. J Pathol, 1999, 189(1): 12-19.
- [4] Agorastos T, Diinas K, Lloveras B, et al. Human papillomavirus testing for primary screening in women at low risk of developing cervical cancer. The Greek experience[J]. Gynecol Oncol, 2005, 96(3): 714-720.
- [5] 吴霞,黄醒华,张为远.液基细胞学筛查妊娠期妇女宫颈病变的临床研究[J].中国妇产科杂志,2006,41(10):689-692.
- [6] 陈昕华,周蓓蓓,虞斌,等.高危型 HPV 在宫颈病变筛查中的应用[J].中国妇幼保健杂志,2010,25(7):898-899.
- [7] Monroy-García A, Gómez-Lim MA, Weiss-Steider B, et al. A novel HPV 16 L1-based chimeric virus-like particle containing E6 and E7 seroreactive epitopes permits highly specific detection of antibodies in patients with CIN I and HPV-16 infection[J]. Virol J, 2011, 59(2): 158-165.
- [8] Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T, et al. Perinatal outcomes of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant women determined by route of delivery[J]. Reprod Sci, 2009, 16(11): 1034-1039.
- [9] Bergeron C, Cas F, Fagnani F, et al. Assessment of human papilloma virus testing on liquid-based cyto-screen system for women with atypical squamous cells of undetermined significance[J]. Gynécologie Obstétrique Fertilité, 2008, 3(4): 312-316.
- [10] 张玉梅,曹维克.高危 HPV 病毒第 2 代杂交捕获法检测应用于宫颈癌以及癌前病变检查[J].武汉大学学报:医学版,2011,32(4):489-491.
- [11] 谢建渝,余娟,董国强.762 例妇女宫颈高危型 HPV 感染与宫颈病变的相关性研究[J].检验医学与临床,2012,9(20):2533-2535.
- [12] 陈俊雅,杨慧霞,李克敏,等.妊娠合并子宫病变的分析[J].中国围产医学杂志,2004,7(6):335-338.
- [13] 钱德英.妊娠合并宫颈上皮内瘤样病变的诊断和处理[J].中国实用妇科和产科杂志,2007,23(10):748-749.
- [14] 陈俊雅,杨慧霞,李克敏,等.宫颈病变合并妊娠[J].中国妇产科临床杂志,2004,5(3):226-227.