

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.09.016

## 高危型 HPV 检测在宫颈病变漏诊中的应用\*

马静<sup>1</sup>,袁世发<sup>2</sup>,关丽云<sup>3</sup>,黄丽珍<sup>1</sup>

(1. 河北医科大学第四医院妇科,石家庄 050011;2. 河北武警总队医院外科,石家庄 050038;

3. 石家庄市第三医院肿瘤科,石家庄 050017)

**[摘要]** **目的** 探讨高危型人乳头瘤病毒(HPV)检测对降低宫颈病变漏诊率的意义。**方法** 对 443 例经高危型 HPV 检测、阴道镜下活检及实施宫颈环形电切术(LEEP)患者的临床资料进行回顾性分析。**结果** 以 LEEP 术后病理诊断为准,阴道镜下宫颈活检诊断不足者 111 例,占 25.06%。高危型 HPV 阳性患者 302 例,其中,诊断不足者 96 例,占 31.79%;HPV 阴性 141 例,诊断不足者 15 例,占 10.64%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。按年龄分段,阳性组中诊断不足率呈现 2 个低谷的“N”型分布,≤30 岁段与 41~45 岁年龄段较低,31~35 年龄段与大于或等于 51 岁段者较高;阴性组中诊断不足率呈现 2 个高峰,≤30 岁段较高,41~45 岁呈一小高峰,其他年龄段较低;阳性组与阴性组比较,≤30 岁年龄段阳性组低于阴性组,41~45 岁年龄段两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),其他年龄段阳性组均明显高于阴性组( $P < 0.05$ )。以不同的 HPV 载量进行分组,随着病毒载量的增大,诊断不足率逐渐增加,1≤HPV≤10 组与 10<HPV≤100 组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),>100 组与其他两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 高危型 HPV 检测可降低宫颈病变漏诊率;并且与年龄和病毒载量有关。

**[关键词]** 人乳头瘤病毒;宫颈病变;漏诊;阴道镜;宫颈环形电切术**[中图分类号]** R711.74**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)09-1203-03

## Application of high risk HPV detection in missed diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia\*

Ma Jing<sup>1</sup>, Yuan Shifa<sup>2</sup>, Guan Liyun<sup>3</sup>, Huang Lizhen<sup>1</sup>

(1. Department of Gynecology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050011, China;

2. Department of Surgery, Hospital of Hebei Province Crop of Chinese Armed Police Force, Shijiazhuang, Hebei 050038,

China; 3. Department of Oncology, the Third Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050017, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the application of high risk human papillomavirus(HPV) detection in missed diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia(CIN). **Methods** 443 patients were analyzed retrospectively, who were experienced HPV detection, colposcopic biopsy and LEEP treatment. **Results** Based on the pathological diagnosis after LEEP, 111 patients were under diagnosed by biopsy, which were 25.06%. In the 302 positive HPV patients and 141 negative HPV ones, the rates of under diagnosis were respectively 31.79% and 10.64%. The difference was significant between the two groups. According to the age section, the under diagnosed rates of HPV positive group had two lows. The lows were women under 30 years and 41-45 years old, while the highs were 31-35 years old or above 51 years old. For the negative group, the highs were under 30 years old and 41-45 years old, and the other age sections were low. The difference of rates between the two groups was changed by age. For the women under 30 years old, the rate of positive group was lower than the negative one. For the women among 41-45, the two groups had no significant difference. For the other women, the rate of positive group was significant higher than the negative one. All the subjects were divided by HPV virus load. The rate of under diagnosis was increased with increasing virus load. The rates were similar between the groups of 1≤HPV≤10 and 10<HPV≤100. The rate of >100 group was significant higher than the other ones. **Conclusion** The high-risk HPV detection could reduce the rate of missed diagnosis, which is affected by age of patients and is related to virus load.

**[Key words]** HPV; cervical lesion; missed diagnosis; colposcopy; LEEP

近年来,很多国家和地区宫颈癌的发病率和病死率持续下降<sup>[1-3]</sup>,主要是由于该国家和地区积极开展了有组织的筛查,大大提高了对宫颈癌癌前病变即宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)的早期诊断和治疗。目前,用于筛查的方法很多,但都存在不足<sup>[4]</sup>,如何互相弥补以降低 CIN 或宫颈癌的漏诊率,使患者得到早期治疗是非常重要的。现对本院收治的行高危型人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)检测、阴道镜下活检及宫颈环形电切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)443 例患者的临床资料进行回顾性分析,探讨 HPV 检测结合阴道镜下活检在 CIN 诊断中的新价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本院 2008 年 8 月至 2013 年 7 月进行 LEEP 治疗的 443 例患者,年龄 24~72 岁,平均(41.93±8.18)岁。

**1.2 方法**

**1.2.1 高危型 HPV 检测** 采用美国 Digene 公司的第 2 代杂交捕获技术(hybrid capture-Ⅱ, HC2),可检测 13 种高危型 HPV 亚型(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68)。样本相对发光单位(RLU)/标准阳性对照(CO),≥1 为阳性,比值越高提示标本中 HPV 负荷量越高。

**1.2.2 阴道镜检查及宫颈活检** 应用美国 Welch Allyn 公司产品进行电子阴道镜检查,并在阴道镜指导下对病变部位或可

疑部位行活检,若阴道镜下未发现明显异常图像或图像不满意,则在宫颈 3、6、9、12 点共 4 处取活检或宫颈管搔刮。

**1.2.3 LEEP 术** 患者月经干净后 2~7 d,术前 24 h 禁止性生活、阴道用药。采用美国 Ellmar 公司高频电刀进行手术。患者取膀胱截石位,常规消毒铺单,擦拭阴道分泌物,暴露宫颈,用碘液标记移行区。将 LEEP 功率调至 50 W,根据病变性质及范围选用环形、锥形或方形等不同型号的电刀,在宫颈病变外缘 5 mm,环形切割病变,深度 7~25 mm。术后给予消炎、止血治疗,分别于术后 2、4 周复查伤口。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计数资料进行  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 LEEP 术后组织病理检查与阴道镜下活检病理检查的比较** LEEP 术后病理检查结果为炎症 154 例、轻度非典型增生(CIN) I 120 例、CIN II 78 例、CIN III 83 例、癌 8 例;阴道镜下病理活检结果为炎症 87 例、CIN I 175 例、CIN II 129 例、CIN III 52 例。阴道镜下活检与 LEEP 术后病理检查结果比较诊断不足者 111 例,占 25.06%,见表 1。

表 1 LEEP 术后组织病理检查与阴道镜下活检病理检查结果比较(n)

阴道镜下活检病理检查结果	n	LEEP 术后病理检查结果				
		炎症	CIN I	CIN II	CIN III	癌
炎症	87	63	17	5	2	0
CIN I	175	68	68	26	13	0
CIN II	129	19	31	39	40	0
CIN III	52	5	3	8	28	8
合计	443	154	120	78	83	8

**2.2 高危型 HPV-DNA 与诊断不足的关系** 高危型 HPV 阳性患者 302 例,其中,诊断不足者 96 例,占 31.79%;HPV 阴性 141 例,诊断不足者 15 例,占 10.64%,与阳性组比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 22.897, P = 0.000$ )。

**2.3 各年龄段 HPV 阳性组与阴性组诊断不足率的比较** 按年龄进行分段,统计各年龄段 HPV 阳性组与阴性组中诊断不足患者所占的比例。结果显示,阳性组中,诊断不足率呈现 2 个低谷的“N”型分布,≤30 岁与 41~45 岁年龄段较低,31~35 年龄段与大于或等于 51 岁年龄段者较高(图 1);阴性组中,诊断不足率呈现 2 个高峰,≤30 岁段较高,41~45 岁呈一小高峰,其他年龄段较低,≥51 岁段者达最低(图 2);阳性组与阴性组比较,≤30 岁年龄段阴性组高于阳性组,41~45 岁年龄段两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),其他各年龄段阳性组均明显高于阴性组(表 2)。

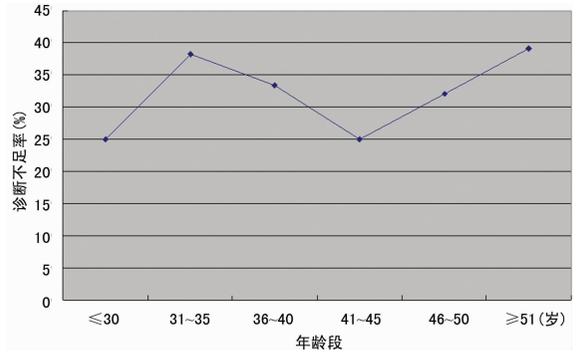


图 1 阳性组不同年龄段诊断不足率

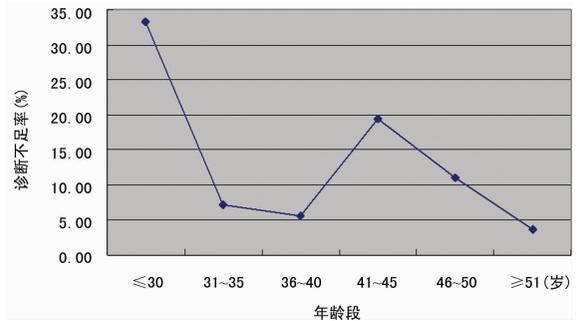


图 2 阴性组不同年龄段诊断不足率

表 2 各年龄段 HPV 阳性组和阴性组诊断不足率(%)

组别	年龄段(岁)					
	≤30	31~35	36~40	41~45	46~50	≥51
阳性组	25.00(5/20)	38.18(21/55)	33.33(25/75)	25.00(19/76)	32.03(17/53)	39.13(9/23)
阴性组	33.33(2/6)	7.14(1/14)	5.56(2/36)	19.36(6/31)	11.11(3/27)	3.70(1/27)
$\chi^2$	0.158	6.038	10.196	0.392	4.193	10.697
P	0.691	0.014	0.001	0.531	0.041	0.001

表 3 不同病毒载量组诊断不足率比较(%)

病毒载量	诊断不足率
1≤HPV≤10	10.53(4/38)
10<HPV≤100	23.38(18/77)*
HPV>100	39.52(74/187)▲

\*:与 1≤HPV≤10 组比较,  $\chi^2 = 2.716, P = 0.099$ ;▲:与 1≤HPV≤10 组比较,  $\chi^2 = 11.764, P = 0.001$ ;▲:与 10<HPV≤100 组比较,  $\chi^2 = 6.301, P = 0.012$ 。

**2.4 不同病毒载量组诊断不足率的比较** 以不同的 HPV 载量进行分组,比较各组诊断不足的比例,结果显示随着病毒载

量的增大,诊断不足率逐渐增加,1≤HPV≤10 组与 10<HPV≤100 组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),>100 组与其他两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

**3 讨 论**

阴道镜检查通过放大使肉眼能够清晰观察病灶形态,在移行带观察醋酸上皮、点状血管、异形血管及粗镶嵌等变化,有利于早期识别病灶上皮,从而使镜下活检的准确性和阳性率得到提高;但近年来有不少文献报道阴道镜下宫颈活检诊断 CIN 的准确性并不理想<sup>[5-7]</sup>。持续性高危型 HPV 感染可引发宫颈病变及宫颈癌,HPV 检测可用于细胞学报告为 ASCUS/LSIL 分流及治疗后随访。因此,本研究观察了 HPV 检测是否可降低宫颈病变的漏诊率,结果发现在 111 例阴道镜下活检漏诊的

患者中 HPV 阳性患者 96 例,阴性 15 例,说明 HPV 检测可以降低阴道镜下活检的漏诊率,即对于宫颈刮片异常患者应积极进行 HPV 检测,如果 HPV 阳性即使阴道镜活检阴性也应给予积极治疗或严密随访,避免漏诊。

本研究比较了各年龄段 HPV 阳性组与阴性组中诊断不足患者所占的比例,结果显示阳性组中诊断不足率呈现 2 个低谷的“N”型分布,即小于或等于 30 岁段与 41~45 岁年龄段;而阴性组中诊断不足率呈现 2 个高峰,即小于或等于 30 岁段与 41~45 岁年龄段,并且小于或等于 30 岁患者阳性组诊断不足率低于阴性组( $P < 0.05$ ),41~45 岁年龄段两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),这完全符合国外流行病学调查发现的 HPV 感染率年龄的“V”型分布即 HPV 感染年龄高峰在小于 30 岁和 40~45 岁<sup>[8-9]</sup>。因此,在小于或等于 30 岁与 41~45 岁年龄段即使 HPV 阴性也可能存在漏诊。其他年龄段 HPV 阳性组的诊断不足率均高于阴性组,尤其对于大于或等于 51 岁阴性患者诊断不足率很低(约 3.7%),阳性组约为 39.13%,表明对于这一年龄段 HPV 阳性的患者要积极治疗,避免漏诊;而对于阴性患者可进行严密随访。

国内外研究发现宫颈病变程度与 HPV 载量存在相关性<sup>[10-12]</sup>。近年来,一些学者也指出高 HPV 载量的患者 LEEP 术后发生病变残留或复发的风险明显高于低载量者<sup>[13-14]</sup>。因此,本研究将患者按 HPV 载量分为低、中、高载量 3 组,观察对于较高 HPV 载量的患者阴道镜下活检是否存在较高的漏诊率,结果发现随着病毒载量的增大,诊断不足率逐渐增加,高载量组与其他两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而低、中载量组差异无显著性,提示对于病毒载量偏高患者要考虑到存在诊断不足的可能,可行 LEEP 治疗、冷刀锥切或严密随访。

#### 参考文献

- [1] Pierce Campbell CM, Menezes LJ, Paskett ED, et al. Prevention of invasive cervical cancer in the United States: past, present, and future[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(9): 1402-1408.
- [2] Garland SM, Bhatla N, Ngan HY. Cervical cancer burden and prevention strategies: Asia Oceania perspective[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(9): 1414-1422.
- [3] 胡尚英,郑荣寿,赵方辉,等. 1989 至 2008 年中国女性子宫颈癌发病和死亡趋势分析[J]. *中国医学科学院学报*, 2014, 36(2): 119-125.
- [4] 李素梅. 宫颈病变的筛查方法在临床诊断中的价值分析[J]. *中国药物与临床*, 2014, 14(4): 464-465.
- [5] Chase DM, Kalouyan M, Disaia PJ. Colposcopy to evaluate abnormal cervical cytology in 2008[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200(5): 472-480.
- [6] Louwers J, Zaai A, Kocken M, et al. Dynamic spectral imaging colposcopy: higher sensitivity for detection of premalignant cervical lesions[J]. *BJOG*, 2011, 118(3): 309-318.
- [7] 陈青华,王海平. 术前阴道镜与宫颈环电切术后病理检查宫颈上皮内瘤变 232 例临床分析[J]. *中国妇幼保健*, 2011, 26(21): 3349-3350.
- [8] Al-Awadhi R, Chehadah W, Kapila K. Prevalence of human papillomavirus among women with normal cervical cytology in Kuwait[J]. *J Med Virol*, 2011, 83(3): 453-460.
- [9] Baussanol I, Franceschi S, Gillio-Tos A, et al. Difference in overall and age-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Italy: evidence from NTCC trial [J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 238. doi: 10.1186/1471-2334-13-238.
- [10] Origoni M, Carminati G, Sideri M, et al. “Low-grade positivity” of HPV viral load after atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) cytology identifies women at low-risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and 3 [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2012, 33(3): 261-264.
- [11] Origoni M, Carminati G, Rolla S, et al. Human papillomavirus viral load expressed as relative light units (RLU) correlates with the presence and grade of preneoplastic lesions of the uterine cervix in atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) cytology [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31(9): 2401-2406.
- [12] Bencomo-Alvarez AE, Limones-Perches I, Suárez-Rincón AE, et al. Human papillomavirus viral load in cervical intraepithelial neoplasia as a prognostic factor in a Mexican population[J]. *Genet Mol Res*, 2012, 11(4): 4720-4727.
- [13] Jeong NH, Lee NW, Kim HJ, et al. High-risk human papillomavirus testing for monitoring patients treated for high-grade cervical intraepithelial neoplasia[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2009, 35(4): 706-711.
- [14] 邵海燕,尤志学,季静,等. 宫颈环形电切术的诊断价值及术后病变残留相关因素的分析[J]. *江苏医药*, 2011, 37(7): 814-817.

(收稿日期:2014-10-27 修回日期:2014-12-28)

(上接第 1202 页)

- thalassemia in Iran[J]. *Community Genet*, 2006, 9(2): 93-97.
- [11] 高慧,李上奎.  $\alpha$ -地贫静止型基因分析及临床意义[J]. *中国优生与遗传*, 2009, 17(11): 18-19.
- [12] Old JM. Screening and genetic diagnosis of haemoglobin disorders[J]. *Blood Rev*, 2003, 17(1): 43-53.
- [13] 陆洪波,沈寅琛,王靖. 地中海贫血筛查诊断咨询的探讨[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2009, 17(12): 115-116.

- [14] 贾冰,林志芳. 常用筛查方法在地中海贫血诊断中的临床应用[J]. *检验医学与临床*, 2010, 7(13): 1339-1340.
- [15] 蔡中才,刘涌. 重庆地区地中海贫血的产前筛查结果报告[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2012, 20(2): 67-68.
- [16] 周玉球. 地中海贫血表型筛查和基因诊断的现状 & 展望[J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(5): 394-398.

(收稿日期:2014-10-18 修回日期:2014-12-15)