

- injured nephron segments in murine kidney fibrosis [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2022, 235 (4): e13826.
- [10] Palop L. Anemia in dialysis: its relation to acquired cystic kidney disease and serum levels of erythropoietin [J]. *Am J Nephrol*, 1991, 11: 12-15.
- [11] Lönnberg M, Garle M, Lönnberg L, et al. Patients with anaemia can shift from kidney to liver production of erythropoietin as shown by glycoform analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 81-82: 187-192.
- [12] de Seigneux S, Lundby A-K M, Berchtold L, et al. Increased synthesis of liver erythropoietin with CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27 (8): 2265-2269.
- [13] Annese T, Tamma R, Ruggieri S, et al. Erythropoietin in tumor angiogenesis [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 15, 374 (2): 266-273.
- [14] Shirazian S, Starakiewicz P, Latcha S. Cancer Screening in End-Stage Kidney Disease [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2021, 28 (5): 502-508.
- [15] Golembiewska E, Ciechanowski K. Repeat exit site infection in peritoneal dialysis patient with polycythemia vera- a case report [J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21 (1): 624.
- [16] Ülger Y, Delik A. Paraneoplastic syndrome frequency and prognostic effect in hepatocellular carcinoma patients [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 34 (7): 769-773.
- [17] Fox S, Griffin L, Robinson H D. Polycythemia Vera: Rapid Evidence Review [J]. *Am Fam Physician*, 2021, 103 (11): 680-687.

• 临床研究 •

高危型 HPV 检测和 TCT 在宫颈癌前病变筛查中的应用价值

中国人民解放军联勤保障部队第 910 医院病理科 (泉州 362000) 林 慧 陈佳菁 陈燕红 邱建龙

【摘 要】 目的 探讨高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV) 检测和液基薄层细胞学检查 (TCT) 在宫颈癌前病变筛查中的应用价值。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2020 年 12 月我院的宫颈癌筛查资料。选取 15 162 名进行 TCT 和 HR-HPV 联合筛查的人员作为研究对象, 包括体检 11 831 例, 妇科患者 3 331 例, 了解福建泉州地区不同人群 HR-HPV 的感染状况。另外选取 1 220 例 TCT、1 428 例 HR-HPV 检测以及 843 例联合筛查数据, 以宫颈活检结果为标准, 比较不同筛查方法对宫颈鳞癌前驱病变的筛查效能。**结果** HR-HPV 的检出率随着组织学病变级别的升高而增高。以宫颈活检结果为标准, HR-HPV 检测筛查宫颈鳞状上皮内病变的灵敏度为 94.2%, 特异度为 66.2%; TCT 筛查的灵敏度为 79.9%, 特异度为 86.8%; 两种方法联合筛查的灵敏度为 97.4%, 特异度为 58.2%。**结论** HR-HPV 检测具有高灵敏度, 更适合用于宫颈癌前病变的初筛。TCT 特异性较高, 适合作为 HPV 阳性人员的分流方法或与 HR-HPV 检测联合应用。

【关键词】 人乳头瘤病毒; 液基细胞学; 宫颈癌前病变; 应用价值

【中图分类号】 R737.33 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2022)05-0021-04

Application value of high-risk HPV detection and TCT in screening cervical precancerous lesions LIN Hui, CHEN Jiajing, CHEN Yanhong, QIU Jianlong. Department of Pathology, the 910th Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Quanzhou, Fujian 362000, China

【Abstract】 Objective To explore the application value of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) detection and thin-prep cytology test (TCT) in the screening of cervical precancerous lesions. **Methods** The screening data of cervical cancer in our hospital from January 2018 to December 2020 were retrospectively analyzed. A total of 15 162 cases who underwent TCT and HR-HPV combined screening were selected as the research objects, including 11 831 physical examinations and 3 331 gynecological patients, to understand the infection status of HR-HPV in different populations in Quanzhou, Fujian province. In addition, 1 220 cases of TCT, 1 428 cases of HR-HPV detection and 843 cases of combined screening data were selected, and the screening efficacy of different screening methods for cervical squamous cell carcinoma precursor lesions were compared with the results of cervical biopsy. **Results** The detection rate of HR-HPV increased with the increase of histological grade. Based on the results of cervical biopsy, the sensitivity and specificity of HR-HPV detection in screening cervical squamous intraepithelial lesions were 94.2% and 66.2%, respectively. The sensitivity and specificity of TCT screening were 79.9% and 86.8%, respectively. The sensitivity and specificity of the combined screening method were 97.4% and 58.2%, respectively. **Conclusion** HR-HPV detection is more suitable for the primary screening of cervical precancerous lesions due to its high sensitivity. TCT has high specificity and is suitable for using as a shunt method for HPV positive persons or in combination with HR-HPV detection.

【Key words】 human papillomavirus; liquid based cytology; cervical precancerous lesions; application value

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤之一，上个世纪中期得益于细胞学筛查的推广，宫颈癌在发达国家的发病率和死亡率已经有所下降^[1]。高危型人乳头瘤病毒（high risk human papillomavirus, HR-HPV）的持续感染与宫颈癌的发生密切相关，从病毒感染到发展为癌前病变，最后进展为浸润性癌通常需要经历较长的时期，因此及时阻断其进程对于宫颈癌的预防和早期治疗意义重大。HR-HPV 检测和液基薄层细胞学检查（thinprep cytology test, TCT）是目前宫颈癌筛查常用的检查方法。鳞状细胞癌是宫颈癌最常见的组织学类型。本研究通过回顾性分析我院宫颈癌的筛查数据，了解福建泉州地区女性 HR-HPV 的感染状况，并以组织病理学结果为标准，分析这两种方法对宫颈鳞癌前驱病变的筛查效能，为制定更加合理的筛查方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料：

1.1.1 研究对象：回顾性分析 2018 年 1 月至 2020 年 12 月我院的宫颈癌筛查资料。15 162 例接受 TCT 和 HR-HPV 筛查，包括体检 11 831 例，妇科患者 3 331 例；年龄 18~87 岁，中位年龄（42±9.60）岁。经组织病理学诊断为炎症或鳞状上皮内病变（squamous intraepithelial lesion, SIL）的病例中，1 220 例接受 TCT 检查，1 428 例接受 HR-HPV 检查，843 例接受联合筛查。本研究内容由医院伦理委员会审核批准。

1.1.2 试剂和仪器：HPV 核酸检测试剂盒（DH3）和化学发光免疫分析仪由德同生物技术有限公司提供。液基细胞处理试剂盒、巴氏染色液和全自动薄层液基细胞制片仪由泰普生物科学有限公司提供。

1.2 研究方法：

1.2.1 标本采集：标本采集在非月经期进行，采样前 24 h 避免性生活，不要冲洗阴道或使用阴道栓剂。按照常规方法采集宫颈脱落细胞学标本：用阴道扩张器暴露宫颈，将采样器伸入宫颈口，朝一个方向旋转 3~5 周，采集到的标本放入装有保存液的取样瓶，送实验室检查。

1.2.2 HR-HPV 检测：HPV 核酸检测采用杂交捕获-化学发光法，原理是将 HPV 双链 DNA 变性分解为单链，然后与特异性 RNA 探针结合为 DNA-RNA 杂合体，之后被微孔板上的特异性抗体

捕获，再与偶联有碱性磷酸酶的抗杂合体抗体结合，酶促化学发光，从而检测样本中的 HPV 核酸。此方法可定性检测 2 种（HPV16、18）和 12 种（HPV31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68）HR-HPV，检测极限是 1 pg/mL。检测操作严格按照试剂盒和仪器说明书进行。

1.2.3 TCT 检查：宫颈脱落细胞标本以沉降法制片，巴氏染色后镜检，检查阳性结果采用 TBS 报告系统分为非典型鳞状细胞、意义不明确（atypical squamous cell of undetermined significance, ASC-US）、低级别鳞状上皮内病变（low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL）、高级别鳞状上皮内病变（high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL）。

1.2.4 宫颈组织学检查：按照第 4 版 WHO 宫颈肿瘤分类标准，宫颈鳞癌的前驱病变采用二分类法，分为 LSIL（即宫颈上皮内瘤变 1 级）和 HSIL（包括宫颈上皮内瘤变 2、3 级）。

1.3 统计学方法：使用 SPSS 26.0 软件进行数据分析，计数资料以例数或百分比表示，采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同人群的 HR-HPV 感染率：11 831 名体检人员 HR-HPV 的感染率为 14.5%，3 331 名妇科患者 HR-HPV 的感染率为 49.6%。

2.2 宫颈组织学级别与 HR-HPV 感染的关系：1 428 例患者接受宫颈活检和 HR-HPV 检测，活检结果包括 844 例炎症、243 例 LSIL、341 例 HSIL，相应的 HR-HPV 阳性率分别为 33.8%、90.1% 和 97.1%，阳性率随组织学级别增高而增加，组间差异具有统计学意义（ $\chi^2 = 521.575$ ， $P < 0.001$ ），见表 1。HR-HPV 检测筛查宫颈 SIL 的灵敏度为 94.2% [95%CI (91.9%，95.9%)]、特异度为 66.2% [95%CI (62.9%，69.4%)]；筛查 HSIL 的灵敏度为 97.1% [95%CI (94.5%，98.5%)]、特异度为 53.6% [95%CI (50.6%，56.6%)]。

表 1 各组织学级别的 HR-HPV 感染情况

组织学级别	例数	HPV 阳性	HPV 阴性	HPV 阳性率/%
炎症	844	285	559	33.8
LSIL	243	219	24	90.1
HSIL	341	331	10	97.1
合计	1 428	835	593	58.5

2.3 宫颈组织学级别与 TCT 阳性率的分析: 1 220 例患者接受宫颈活检和 TCT 检查, 活检结果包括 763 例炎症、191 例 LSIL、266 例 HSIL, 相应的 TCT 阳性率分别为 13.2%、73.8% 和 84.2%, 阳性率随组织学级别增高而增加, 组间差异具有统计学意义 ($\chi^2=542.612$, $P<0.001$), 见表 2。TCT 筛查宫颈 SIL 的灵敏度为 79.9% [95% CI (75.8%, 83.4%)]、特异度为 86.8% [95% CI (84.1%, 89.0%)]；筛查 HSIL 的灵敏度为 84.2% [95% CI (79.1%, 88.3%)]、特异度为 74.6% [95% CI (71.7%~77.3%)]。

表 2 各组织学级别的 TCT 阳性率

组织学级别	例数	TCT 阳性	TCT 阴性	TCT 阳性率/%
炎症	763	101	662	13.2
LSIL	191	141	50	73.8
HSIL	266	224	42	84.2
合计	1 220	466	754	38.2

2.4 HR-HPV 与 TCT 联合筛查结果分析: 843 例患者接受联合筛查, 其中 93.4% 的双阳性病例经活检诊断为 SIL, 37.3% 的单阳性病例诊断为 SIL, 组间差异具有统计学意义 ($\chi^2=215.497$, $P<0.001$)。此外, 95.7% 的双阴性病例诊断为宫颈炎, 假阴性率为 2.6% (11/427), 见表 3。HR-HPV 与 TCT 联合筛查 (单阳+双阳) 宫颈 SIL 的灵敏度为 97.4% [95% CI (95.3%, 98.6%)]、特异度为 58.2% [95% CI (53.3%, 62.9%)]；双阳性结果筛查 SIL 的灵敏度为 76.3% [95% CI (72.0%, 80.2%)]、特异度为 94.5% [95% CI (91.7%, 96.4%)]。

表 3 HR-HPV 与 TCT 联合筛查结果 [例 (%)]

组织学级别	例数	双阳性	单阳性	双阴性
炎症	416	23 (6.6)	151 (62.7)	242 (95.7)
LSIL	181	125 (35.8)	49 (20.3)	7 (2.7)
HSIL	246	201 (57.6)	41 (17.0)	4 (1.6)
合计	843	349	241	253

3 讨论

HPV 是一种无包膜双链环状 DNA 病毒, 具有嗜上皮组织的特点, 根据致癌性分为高危型和低危型, 已知的高危型包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 等。约 80% 的女性在一生中都会经历 HPV 感染, 但大多

数人可通过天然免疫在 9~12 月内清除感染^[2]。本研究资料显示泉州地区体检人群 HR-HPV 的感染率为 14.5%, 妇科患者的感染率明显高于体检人群。

绝大多数宫颈癌, 尤其是鳞状细胞癌与 HR-HPV 的持续感染有关^[3]。感染的检出率与宫颈病变严重程度有关。本研究对 1 428 例进行宫颈活检和 HR-HPV 检测, 结果显示 HR-HPV 的检出率随着组织学级别的增高而增加。以宫颈活检结果为标准, 组织学 LSIL 和 HSIL 中 HR-HPV 阳性率分别为 90.1%、97.1%。研究所采用的杂交捕获-化学发光法 (DH3) 可定性检测 14 种 HR-HPV, 筛查宫颈 SIL、HSIL 的灵敏度分别为 94.2% [95% CI (91.9%, 95.9%)]、97.1% [95% CI (94.5%, 98.5%)] , 与国内另一项评估该方法效能的研究结果接近。该研究对 10 669 名妇女进行 HPV 检测, 结果显示 DH3 在筛查 HSIL 及以上病变的灵敏度为 93.3% [95% CI (87.7%, 96.9%)]^[4]。同样以组织学诊断结果为标准, TCT 筛查宫颈 LSIL、HSIL 的灵敏度分别为 79.9% [95% CI (75.8%, 83.4%)]、84.2% [95% CI (79.1%, 88.3%)]。既往有大量研究证实 HR-HPV 检测灵敏度明显高于细胞学检查, 并且具有高通量、结果客观、重复性好等优点, 因此不少国家已经将 HR-HPV 检测和细胞学检查并列成为宫颈癌最重要的筛查手段, 甚至取代细胞学检查成为初筛方案^[5-6]。

HR-HPV 检测也存在一些缺陷。首先, 阳性检测结果不能区分一过性和持续性感染, 仅提示存在宫颈癌及癌前病变的危险因素^[7]。本研究资料显示妇科患者的 HR-HPV 感染率为 49.6%, 其中宫颈炎患者的阳性率可达 33.8%, 因此将 HR-HPV 作为初筛方案, 需要有合适的分流策略, 以避免过多女性转诊阴道镜检查, 增加不必要的精神压力及诊疗负担^[8]。其次, 尽管 HR-HPV 检测具有高灵敏度, 本组资料显示仍有 2.9% 的 HSIL 病例 HR-HPV 检测为阴性, 因此在实际应用中也要清楚其在筛查 HSIL 和宫颈癌时也有一定的漏诊比例^[9-11]。除此之外, 我国目前批准上市的 HPV 检测产品超过 70 种, 相关的应用标准及规范还不完善, 仍需要更多大样本量研究数据的支持^[12]。

细胞学检查对于降低宫颈癌发病率和死亡率的有效性已经得到了时间的检验, TCT 作为传统巴氏细胞涂片的改进方法, 提高了制片质量, 一定程度降低了假阴性率。本研究中宫颈炎患者 TCT 检

查的阳性率为 13.2%，明显低于 HR-HPV 检测的阳性率，TCT 筛查 SIL 的特异度为 86.8% [95% CI (84.1%, 89.0%)]，明显优于 HR-HPV 检测，因此可适用于 HPV 阳性患者的分流。细胞学诊断基于细胞形态的变化，尤其在识别轻微的变化时，更加依赖于诊断医师的专业能力和经验，具有一定的主观性。ASC-US 是细胞学最常见的异常类型，反映包括炎症、萎缩、HPV 感染、SIL 等在内的多种病理变化，文献报道其 HR-HPV 感染率为 31%~60%^[12]。Bergeron 等^[13]认为明确 HR-HPV 的阳性状态可辅助排除取样、制片质量差或炎症过重等带来的干扰因素，有利于提高筛查的灵敏度。但也有研究认为联合筛查的效果与单独 HPV 检测相比并没有显著的优势，反而会使成本增加和后续管理更加复杂^[14]。本研究结果显示 HR-HPV 与 TCT 联合筛查宫颈 SIL 的灵敏度为 97.4% [95% CI (95.3%, 98.6%)]，优于单一的筛查方法，降低了检测结果的假阴性率，此外采用双阳性结果可明显提升筛查 SIL 的特异度。

综上所述，两种方法各有优势，在宫颈癌前病变筛查中均具有应用价值，实际工作中应根据不同人群采用灵活的筛查策略。HR-HPV 检测灵敏度高、结果客观，适用于健康体检人群的初筛。TCT 特异性较高，可作为 HPV 阳性人员的分流方法或与 HR-HPV 检测联合应用。

参考文献

- [1] Berman T A, Schiller J T. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases [J]. *Cancer*, 2017, 123 (12): 2219-2229.
- [2] Chrysostomou A C, Stylianou D C, Constantinidou A, et al. Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing [J]. *Viruses*, 2018, 10 (12): 729-763.
- [3] 王华庆, 王岩, 王朝华, 等. 子宫颈癌等人乳头瘤病毒相关疾病免疫预防专家共识 (简版) [J]. *中国病毒病杂志*, 2019, 9 (6): 401-418.
- [4] Zhao X, Wu Q, Wang X, et al. The performance of human papillomavirus DNA detection with type 16/18 genotyping by hybrid capture in primary test of cervical cancer screening: a cross-sectional study in 10, 669 Chinese women [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24 (12): 1322-1327.
- [5] Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020, 65: 98-108.
- [6] Maver P J, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26 (5): 579-583.
- [7] Tota J E, Bentley J, Blake J, et al. Approaches for triaging women who test positive for human papillomavirus in cervical cancer screening [J]. *Prev Med*, 2017, 98: 15-20.
- [8] 魏丽惠, 赵昀, 沈丹华, 等. 中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识 (一) [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18 (2): 190-192.
- [9] 沈丹华. 重视子宫颈癌筛查及诊治中病理医师的作用 [J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54 (1): 3-6.
- [10] Casey S, Harley I, Jamison J, et al. A rare case of HPV-negative cervical squamous cell carcinoma [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2015, 34 (2): 208-212.
- [11] Tracht J M, Davis A D, Fasciano D N, et al. Discrepant HPV/cytology cotesting results: Are there differences between cytology-negative versus HPV-negative cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Cancer Cytopathol*, 2017, 125 (10): 795-805.
- [12] Blatt A J, Kennedy R, Luff R D, et al. Comparison of cervical cancer screening results among 256, 648 women in multiple clinical practices [J]. *Cancer Cytopathol*, 2015, 123 (5): 282-288.
- [13] Bergeron C, Giorgi-Rossi P, Cas F, et al. Informed cytology for triaging HPV-positive women: substudy nested in the NTCC randomized controlled trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107 (2): 423-429.
- [14] 赵雪莲, 热米拉·热扎克, 胡尚英, 等. 高危型 HPV DNA 单独检测与薄层液基细胞学联合筛查对宫颈癌及宫颈高度病变的筛查效果比较 [J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52 (5): 469-474.