

## 第二代杂交捕获法检测高危型人乳头瘤病毒 DNA 在 ASC-US 患者分流管理中的作用

谭露, 邓继红, 马丽莎  
(昆明市妇幼保健院, 云南昆明 650031)

**[摘要]** **目的** 评价第二代杂交捕获 (HC-II) 法检测高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV) DNA 在 ASC-US 患者分流处理中的临床意义. **方法** 对 2005 年 1 月至 2011 年 7 月在昆明市妇幼保健院妇科门诊患者同时行宫颈液基细胞学检查 (TCT) 及 HC-II 法检测 HR-HPV DNA, 对其中宫颈细胞学结果判读为 ASC-US 的 512 例 ASC-US 患者进行分析和总结. **结果** 512 例 ASC-US 患者中 HR-HPV DNA 阳性 342 例, 占 66.79%. HR-HPV DNA 阳性对 CIN II 及以上病变检出的敏感性为 92.65%, 特异性为 37.16%. 对 CIN II 及以上者的阴性预测值为 97.06%. **结论** HC-II 法检测 HR-HPV DNA 在 ASC-US 患者分流管理中有意义. 对 HR-HPV DNA 阳性的患者需行阴道镜检查.

**[关键词]** 非典型鳞状细胞; 人乳头状瘤病毒; 第二代杂交捕获法; 宫颈上皮内瘤样病变  
**[中图分类号]** R711.74 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706 (2012) 08-0070-03

## Role of Detecting High Risk Human Papillomavirus DNA with Hybrid Capture II Technology in Screening ASC-US Patients

TAN Lu, DENG Ji-hong, MA Li-sha  
(Kunming Maternal and Child Health Hospital, Kunming Yunnan 650000, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the clinical significance of detecting high risk HPV DNA with hybrid capture II technology in screening patients with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS). **Methods** From January 2005 to July 2011, the patients were evaluated by using liquid-based thin-layer cytology technique (TCT) in combination with a high-risk HPV-DNA test (hybrid capture 2), in the Gynecology Outpatient department in Maternal and Child Health Hospital of Kunming. A total of 512 patients with a diagnosis of ASCUS were selected for analysis and summary. **Results** The number of patients with positive HR-HPV DNA was 342 in the 512 selected patients, accounted for 66.79%. HR-HPV DNA positive for CIN II and the more bad lesion detection sensitivity was 92.65%, Specificity was 37.16%. Negative predictive rate of CIN II and the more bad lesion detection was 97.06%. **Conclusions** Detecting HR-HPV DNA with HC-II is meaningful in screening patients with ASCUS. The patients with positive HR-HPV DNA need to be inspected with colposcopy.

**[Key words]** Atypical squamous cells; Human papillomavirus; Hybrid Capture 2 technology; Cervical intraepithelial neoplasia

意义不明确的不典型鳞状细胞 (ASC-US) 是指那些提示为鳞状上皮内病变的细胞改变, 但从质量和数量上又不足以作出明确判断. 如何用最简单、敏感、快捷且微创的方法将高级别病变从这一巨大人群中识别出来, 一直是妇科从业人员

研究的方向, 2003 年在美国的 ASC-US 和 LSIL 分层处理随机对照研究 (简称 ALTS 研究), 已明确第二代杂交捕获法 (HC-II) 检测高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV) DNA 在 ASC-US 患者分流处理中的作用<sup>[1]</sup>.

为了进一步了解 ASC-US 患者分流处理中的作用,对 2004 年 1 月至 2011 年 7 月在昆明市妇幼保健院妇科门诊患者同时行宫颈细胞学筛查和 HC-II 法检测 HR-HPV DNA. 对细胞学结果判读为 ASC-US 的 512 例患者进行分析总结.

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

病例来源于 2005 年 1 月至 2011 年 7 月在昆明市妇幼保健院妇科就诊患者同时行宫颈细胞学筛查及 HC-II 法检测 HP-HPV DNA. 其中细胞学判断为 ASC-US 的 512 例患者, 年龄 18~80 岁, 平均  $(39.92 \pm 11.32)$  岁. 对所有的 512 例患者均行阴道镜检查, 对阴道镜异常者行多点活检病理检查, 对于不满意阴道镜检查者加做宫颈管的诊断性搔刮术.

### 1.2 LBC 检查

(1) 标本采集, 窥器暴露宫颈, 用棉球轻轻擦去宫颈口的分泌物, 用特制的宫颈专用取样刷收集宫颈脱落上皮细胞. 置于盛有细胞保存液的收集瓶内; (2) 薄片制作, 运用 Surepath 液基细胞学 (TCT) 技术进行制片、检测; (3) 细胞学诊断. 采用 2001 年国际癌症协会 (NCI) 推荐的 TBS 分级系统.

### 1.3 HC-II 法 HR-HPV DNA 检测

(1) 标本采集. 同上; (2) 采用美国 Qiagen Gaithersburg, Inc. 公司开发的 HC-II 检测试剂盒, 仅行 HR-HPV 检测, 包含 16、18、31、33、35、39、45、52、56、58、59 和 68 型, 共 13 种最常见的 HR-HPV DNA; (3) 结果判定. 诊断阳性标准定为受检标本相对发光单位 (RLU) / 标准阳性

对照 (PG)  $\geq 1.0$ , 即标本中检出的 HPV DNA 1.0 ng/L, 相当于每毫升标本中 4 700 个 HPV DNA 拷贝.

### 1.4 统计学方法

使用 SPSS 软件进行分析, 组间率的比较采用  $\chi^2$  检验.  $P < 0.05$  为差异有统计学意义.

## 2 结果

### 2.1 阴道镜及病理检查结果

对 512 例 ASC-US 患者行阴道镜检查, 并对其中 292 例 (292/512) 57.03% 阴道镜检查异常者行病理检查 (对于满意的阴道镜检查单纯行宫颈多点活检, 对于不满意的阴道镜检查加做宫颈管的诊断性搔刮术). 病理结果如下: 炎症 163 例 (163/512, 31.84%); CIN I 61 例 (61/512, 11.91%); CIN II 43 例 (43/512, 8.04%); CIN III 23 例 (23/512, 4.49%); 宫颈浸润癌 2 例 (2/512, 0.39%).

以阴道镜下多点活检的病理结果为诊断的金标准, 将 ASC-US 作为推荐阴道镜检查的阈值, 100% 的 ASC-US 患者需行阴道镜检查, 其对 CIN II 及以上患者检出的阳性预测者为 13.28%.

### 2.2 HC-II 法检测 HR-HPV DNA 结果

512 例 ASC-US 患者的 HR-HPV DNA 阴性者 170 例 (170/512, 33.20%); 阳性者 342 例 (342/512, 66.80%).

### 2.3 HR-HPV DNA 结果与阴道镜及病理诊断结果比较

在 HC-II 法检测 HR-HPV DNA 阴性者中可发现 CIN II 及以上者 2.94%, 尚未发现宫颈癌患者; 在 HR-HPV DNA 阳性的患者可发现 CIN II 及以上者 18.42%, 其中诊断 2 例 (0.58%) 宫颈癌患者.

表 1 HR-HPV DNA 结果与阴道镜及病理诊断结果比较 [n(%)]

Tab. 1 Comparison of the results between HR-HPV DNA, colposcope and pathological diagnosis [n(%)]

项 目	HR-HPV DNA 检测		总计
	阴性	阳性	
阴道镜无异常 病理结果	108(63.52)	112(32.74)	220(42.96)
炎症	47(27.64)	116(33.91)	163(31.83)
CIN I	10(5.88)	51(14.91)	61(11.91)
CIN II	3(1.76)	40(11.69)*	43(8.39)
CIN III	2(1.17)	21(6.14)*	23(4.49)
宫颈癌	0(0.00)	2(0.58)*	29(0.39)
总计	170(33.20)	342(66.80)	512(100.00)

与阴性组比较, \* $P < 0.05$ .

HC-II 法检测 HR-HPV DNA 阴性组及阳性组的阴道镜与病理诊断结果间比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1.

以阴道镜下多点活检的病理结果为诊断的金标准, 将 ASC-US 中的 HR-HPV DNA 阳性的患者设定为阴道镜检查的阈值, 则 66.80% 的患者需接受阴道镜检查, 其对 CIN II 及以上者检出的敏感度是 92.65%, 特异度为 37.16%, 对 CIN II 及以上者检出的阳性预测值为 18.42%, 阴性预测值为 97.06%.

### 3 讨论

ASC-US 在宫颈细胞学筛查中的检出率约为 5%, 虽然其中 90% 左右的患者最终诊断为宫颈炎, 但确有 10% ~ 20% 左右的患者为 CIN II、CIN III 甚至为宫颈浸润癌<sup>[2]</sup>. 在笔者的资料中检出了 12.89% 的 CIN II 及 CIN III, 0.39% 的宫颈浸润癌患者, 再次证实了 ASC-US 有可能隐藏着 CIN 甚至更严重的病变. 美国阴道镜与宫颈病理协会 (ASCCP) 对 ASC-US 的处理提出了 3 种方案: (1) 6 个月后重复宫颈细胞学检查, 对于细胞学判读为 ASC-US 的患者推荐行阴道镜检查; (2) 高危型 HPV-DNA 检测, 结果阳性的患者推荐阴道镜检查; (3) 立即阴道镜检查<sup>[1]</sup>. ALTS 研究中比较了上述 3 种分层处理方法的有效性, 发现 3 种方法对 CIN II 及 CIN III 的检出同样有效, 但若采用重复细胞学检查方案需要 2 次随诊才能与单次 HPV-DNA 检测方案达同样敏感度, 若单次检测 HPV-DNA 与直接采用阴道镜检查比较, 仅使半数患者接受阴道镜检查. 尽管 3 种措施均适用于 ASC-US 者, 但直接 HPV DNA 检测可以避免妇女重返诊室进行重复检测, 还可以在短时间内明确有无严重病变, 使 40% ~ 60% 妇女免受阴道镜检查及取活检的有创操作, 降低患者的医疗费用. 本研究的目的是为了了解 HC-II 法 HR-HPV DNA 检测在 ASC-US 分层处理中的作用. 本观察组 512 例 ASC-US 患者行高危型 HPV-DNA 分流后, HPV-DNA 检查阳性 342 例, 占 66.80%, 如果将检测结果为阳性者设定为阴道镜检查的阈值, 即 66.80% 的患者需行阴道镜检查, 在 HR-HPV DNA 阳性患者中可发现 CIN II 及以上者 63 例, 占 18.42%, 其中诊断 2 例 (0.58%) 宫颈癌患者, 检出 CIN II 及以上病变的敏感度 92.65%, 特异度 37.16%, 阴性预测值 97.06%. 与 ALTS<sup>[1]</sup> 研究结论以及文献<sup>[3,4]</sup> 中采用 HC-II 分层处理得出的 83% ~

100% 敏感度相似. HR-HPV DNA 阴性者 170 例发现高级别病变 5 例, 尚未发现宫颈癌患者, 可看出 ASC-US 患者伴随高危型 HPV 感染, 宫颈高度病变患者增加. 国内外大量研究资料表明, HR-HPV DNA 检测的优势在于其阴性预测值很高, 由此可以推断 HPV-DNA 检测阴性的人群患宫颈癌的风险极低<sup>[5-7]</sup>, ASC-US 伴随高危型 HPV 阳性预示着可能有宫颈癌前期病变的存在, 甚至是宫颈癌. HPV 阴性则意味着几乎不会发生宫颈癌. 但在笔者总结中也发现如果以 HPV-DNA 检测阳性作为患者进一步行阴道镜检查的阈值, 在初次就诊中有 5 例患者漏诊, 如何将这些患者及时检出是今后的研究方向, 在 ASC-US 患者中及时合理地检测 HPV 病毒, 对宫颈病变的临床处理起着科学分流管理的作用, 因此它可独立作为简单、有效的筛查方法, 在 ASC-US 分流中具有重要价值. 但对于 HPV-DNA 阴性者仍需进一步随访.

### [参考文献]

- [1] JENNIFER R, DANIEL A, DAVID H, et al. The ASCU - S-LSIL Traige Study (AILS) Group: Results of a randomized trial on the management of cytology interpretation of atypical squamous cells of undetermined significance [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 188: 1 383 - 1 392.
- [2] DIANE SOLOMON, RITU NAYAR. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes [M]. Second Edition. New York: Springer-Verlag, 2004: 36.
- [3] WRIGHT T C J R, LORINCA A T, FERRIS D G, et al. Reflex human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in women with abnormal Papanicolaou smears [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 178: 962 - 966.
- [4] SHLAY J C, DUNN T, BYERS T, et al. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on papanicolaous smears [J]. *Obstet Gynecol*, 2000, 96: 410 - 416.
- [5] 蔡娱飞, 朱光泽. 高危型人乳头瘤病毒 DNA 检测在宫颈筛查中的作用 [J]. *中国妇幼保健*, 2006, 21(24): 3 434 - 3 436.
- [6] 钱德英, 坚敏, 王丁, 等. 高危型人乳头瘤病毒 DNA 检测与细胞学联合检查对子宫颈癌前病变筛查的研究 [J]. *中华妇产科杂志*, 2006, 41(8): 34 - 37.
- [7] SHERMAN M E, LORINCZ A T, Scott DR, et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis [J]. *J Natl Cancer Inet*, 2003, 95: 46 - 52.

(2012-04-19 收稿)