

# HR-HPV-DNA 分型检查在 ASCUS 诊断分流中的临床应用价值

沈新乾

合肥必欧瀚医学检验实验室，安徽合肥，230088；

**摘要：**目的：本研究旨在探讨在液基细胞学（TCT）检测筛查为不能明确意义的非典型鳞状细胞（ASCUS）患者诊断分流中，检测高危型人乳头瘤病毒 DNA（HR-HPV-DNA）的临床应用价值。方法：研究收集了 2023 年 1 月至 2023 年 9 月 127 例就诊患者，液基细胞学诊断为 ASCUS，并进行了高危型人乳头瘤病毒（HR-HPV）DNA 检测、阴道镜活检和病理学检查。将阴道镜活检的病理结果作为金标准，分析了高危型人乳头瘤病毒检测与 ASCUS 及宫颈病变病理分级的相关性。结果 在 127 例 ASCUS 患者中，HR-HPV-DNA 检测阳性率为 51.96%，与宫颈病变程度密切相关，差异具有统计学意义（ $p < 0.05$ ）。HR-HPV-DNA 检测 HSIL 及以上病变的灵敏度为 92.86%，阴性预测值 98.36%。结论：研究认为 HR-HPV-DNA 检测阳性率与宫颈病变程度密切相关，可作为细胞学 ASCUS 人群的有效分流手段，并在降低阴道镜转诊率的同时有效降低宫颈病变的漏诊率。

**关键词：**HR-HPV-DNA；ASCUS；检测；宫颈癌；应用价值

DOI:10.69979/3029-2808.24.7.005

子宫颈癌是危害女性健康的主要恶性肿瘤类型之一，据世界卫生组织数据显示，全球范围内每年新增子宫颈癌患者数量高达约 57 万例，死亡病例约 31.1 万例。全球宫颈癌年龄标准发病率为 13.1/100000。在我国，每年新发宫颈癌病例约 10.6 万人，死亡病例约 4.8 万例，占全球发病率和死亡率的 20%和 16%<sup>[1]</sup>。此外，宫颈癌的诱发因素复杂多样，其中高危型人乳头瘤病毒（HR-HPV）持续感染是引发宫颈癌前病变的重要因素<sup>[2]</sup>。宫颈癌早期临床症状较为隐匿，癌前病变期较长，且疾病具有可逆性，因此，预防及早期诊断和治疗宫颈癌具有重要的临床意义，且癌前病变期筛查工作非常重要<sup>[3]</sup>。目前已经发现了 200 多种分型，可能导致宫颈病变的 HPV 种类高达 40 多种<sup>[4]</sup>。临床基层医院筛查宫颈病变的主要方式为液基细胞学（TCT）检测，其中不能明确意义的非典型鳞状细胞（ASCUS）是细胞诊断结果中最常见的异常表现之一，但检测结果显示尚未达到鳞状上皮内病变的判定标准，仅作为排除性诊断手段，提示可能存在宫颈病变的可能性，但无法做出确切的诊断<sup>[5]</sup>。我们的研究针对 ASCUS 患者进行了检测，分析了人乳头瘤病毒（HR-HPV-DNA）检测结果，结合了阴道镜活检的组织病理学结果进行了深入研究，旨在探讨高分辨率人乳头瘤病毒 DNA（HR-HPV-DNA）检测在宫颈癌早期识别中的实际应用意义，从而为临床寻找科学、有效的诊断标志物提供了有力支撑。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

自 2023 年 1 月至 2023 年 9 月期间，我院妇产科共进行了宫颈薄层液基细胞学检测（TCT），并从中筛选出 127 例非典型鳞状细胞意义不明确（ASCUS）的患者。入选标准涵盖了以下几点：TCT 检测结果提示为 ASCUS<sup>[6]</sup>、具备性生活历史、未曾接受过阴道疾病、子宫颈或子宫切除等相关手术，以及完成了 TCT、阴道镜及宫颈组织活检术的检查，所有受试者在检查前 3d 均禁止阴道冲洗与给药，禁止性生活，要求在非月经开展检查，且无不规则出血。以下情况的患者被排除在研究之外：在入组前的三个月内曾接受过子宫颈局部治疗或激素治疗、存在生殖道畸形、处于妊娠期或哺乳期、患有系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病，或是同时患有其他类型的恶性肿瘤，例如肺癌。所有参与研究的患者均已经签署了知情同意书。

### 1.2 方法

利用细胞毛刷收集宫颈部位自然脱落的细胞，随后将这些细胞在含有 ThinPrep 保存液的溶液中漂洗干净。接着，使用 95%浓度的酒精对收集的细胞进行固定处理。经过巴氏染色步骤后，由专业人员在光学显微镜下仔细观察染色后的细胞形态，以此完成了宫颈薄层液基细胞学检测（TCT）。

通过荧光定量 PCR 技术扩增，使用艾康生物技术

有限公司购自的引物和试剂盒,对宫颈采集的分泌物进行 HPV-DNA 检测,以目标 DNA $\geq 500$  个拷贝为阳性。采集分泌物的过程充分暴露宫颈,并将棉签插入宫颈内,随后进行常规处理。在扩增过程中,首先进行预变性步骤,即在 93℃ 下保持 2 分钟;接着开始第一轮循环,其中 92℃ 下维持 45 秒,随后在 54℃ 下保持 55 秒,此轮循环共进行 10 次。之后,进入第二轮循环,条件调整为 92℃ 下持续 30 秒,54℃ 下同样持续 30 秒,此轮循环总共进行 30 次。

执行阴道镜检查程序,并采集宫颈组织样本进行活检。这些组织样本随后被 10% 浓度的甲醛固定,并存储在 2 至 8 摄氏度的冰箱中以备后续检查,确保在 24 小时之内送达实验室。根据《子宫颈细胞与组织病理学诊断指南》<sup>[7]</sup> 的标准,诊断结果涵盖了从炎症改变到不同程度的非典型增生(包括轻度、中度、重度),以及宫颈鳞状细胞癌和宫颈腺癌等病理类型。轻度不典型增生被划分为低级别鳞状上皮内病变范畴(LSIL),而中度与重度不典型增生则归为高级别鳞状上皮内病变类别(HSIL)。

### 1.3 观察指标

(1) 探究各种宫颈病变类型中 HR-HPV-DNA 的阳性

表 1 HR-HPV-DNA 检测与 ASCUS 患者宫颈组织活检病理结果的相关性 [n (%)]

| HR-HPV-DNA | 黏膜慢性炎      | LSIL (湿疣/CIN I) | HSIL (CIN II/III) | 鳞癌 (SCC) | 合计  |
|------------|------------|-----------------|-------------------|----------|-----|
| 阴性         | 41 (57.75) | 19 (45.24)      | 1 (7.69)          | 0 (0)    | 61  |
| 阳性         | 30 (42.25) | 23 (54.76)      | 12 (92.31)        | 1 (100)  | 66  |
| 合计         | 71(55.91)  | 42 (33.07)      | 13 (10.24)        | 1 (0.79) | 127 |

### 2.1 诊断效能

本研究旨在评估 HR-HPV-DNA 检测在 HSIL 及以上病变中的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和诊断符合率。详细数据见表 2。

表 2 HR-HPV-DNA 对 HSIL 及以上宫颈病变的诊断效能 (%)

| 检测项目       | 灵敏度   | 特异度   | 阳性预测值 | 阴性预测值 | 诊断符合率 |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| HR-HPV-DNA | 92.86 | 53.10 | 19.70 | 98.36 | 57.48 |

### 3 讨论

依据国家统计局于 2024 年发布的最新数据,我国年龄在 35 岁至 64 岁之间的女性群体规模庞大,达到了约 2.78 亿人之多,这一年龄段的女性正是我国宫颈癌筛查项目中应当定期接受检查的重点目标人群。在这个

检出比率;

(2) 剖析 HR-HPV-DNA 阳性状态与宫颈病变病理学分级之间的关联性;

(3) 借助灵敏度、特异度、阳性预测概率、阴性预测概率以及诊断准确率等指标,综合评估 HR-HPV-DNA 检测在诊断方面的效能表现。

### 1.4 统计学处理

我们采用了 SPSS 22.0 这一统计软件包来执行数据分析任务。对于计数类型的数据,我们使用了百分比(%)的形式进行表达,并通过卡方( $\chi^2$ )检验来进行统计分析。此外,我们还深入分析了 HR-HPV-DNA 阳性状态与宫颈病变病理学分级之间的相关性。

### 2 结果

127 例宫颈上皮细胞未定型病变 (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASCUS) 患者中,HR-HPV-DNA 检测呈阳性者 66 例(阳性率为 51.96%),阴性者 61 例(阴性率为 48.03%)。通过对 HR-HPV-DNA 的检测结果显示与病理活检的最终诊断结果进行了卡方( $\chi^2$ )统计分析( $\chi^2$  值为 12.215),结果显示两者之间存在着显著的统计学相关性( $p$  值为 0.007)。详见表 1。

人群中,ASCUS 的发病率约为 5%~10%;在异常细胞涂片中,ASCUS 所占比例超过了 50%。本研究发现,ASCUS 女性中高级别鳞状上皮内病变(HSIL)及以上病变的高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染率为 92.86%(13/14),这一结果与效小莉等<sup>[8]</sup>的研究结果不一致,但与郭素燕等<sup>[9]</sup>的研究结果相吻合。

本研究结果显示,在患有宫颈黏膜慢性炎的患者中,高危型 HPV 阳性检测率为 42.25%(30/71);在 LSIL(湿疣/CIN I)患者中,高危型检测阳性率为 54.76%(23/42);而在宫颈组织学活检结果为 HSIL(CIN II/III)及以上的患者中,高危型 HPV 阳性检测率为 92.86%(13/14)。这表明 HR-HPV-DNA 对 HSIL 及以上病变的诊断具有很高的灵敏度,可能性较大<sup>[10]</sup>。因此,我们认为高危型 HPV

阳性应该考虑转诊进行阴道镜检查 and 宫颈活检。对于慢性的宫颈炎症, 如果没有引起宫颈病变, 可以考虑不进行特殊处理治疗, 而是在半年后再次进行 HPV 检测, 以观察是否自然转阴。高危型 HPV 亚型指的是那些具有较高致癌潜能的病毒种类, 它们难以被机体自然清除。据统计, 超过 70% 的宫颈浸润性癌症与高危型 HPV 感染有直接关系, 这一结论得到了多项研究的支持<sup>[11-12]</sup>。高危型 HPV 能够预测宫颈感染进展为宫颈高级别病变和癌的风险, 从而针对 ASCUS 患者进行精准分流, 降低阴道镜转诊率。

TCT 检测筛查 ASCUS 后, HR-HPV-DNA 检测阳性率与宫颈病变程度密切相关, 可作为细胞学 ASCUS 人群的有效分流手段, 降低阴道镜转诊率的同时有效降低宫颈病变的漏诊率。针对高危型 HPV 呈阳性的 ASCUS 患者进行阴道镜检查及宫颈组织活检, 有助于提前识别宫颈的高级别病变, 旨在实现早期筛查、诊断与治疗的目标, 从而优化患者的临床转归。然而, 本研究存在一定的局限性, 主要体现在它是一个基于小样本且仅在单一医疗机构进行的研究, 因此所得结果可能不具有广泛的地区代表性。为了提升研究的普遍适用性, 未来需要扩大样本量, 并联合多家医疗机构共同开展更为全面的研究。

### 参考文献

[1] Cree IA, White VA, Indave BI, et al. Revising the WHO classification: Female genital tract tumours[J]. *Histopathology*, 2020, 76 (1): 151-156.

[2] Zetola NM, Grover S, Modongo C, et al. Collision of Three Pandemics: The Coexistence of Cervical Cancer, HIV Infection, and Prior Tuberculosis in the Sub-Saharan Country of Botswana. *J Glob Oncol*, 2016, 2 (1): 47-50.

[3] 杨东杰. TCT 联合 HPV-DNA 检测对宫颈癌前病变患者诊断效能的影响 [J]. *首都食品与医药*, 2019, 26 (4): 64.

[4] Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*, 2014, 26 (1): 13-21.

[5] 效小莉. 高危型 HPV 分型检测作为 ASCUS 分流管理手段的探讨 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34 (13): 2946-2949.

[6] Jenkins TM, Shojaei H, Song SJ, et al. Role of ancillary techniques in cervical biopsy and endocervical curettage specimens as follow-up to papanicolaou test results indicating a diagnosis of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, or high-grade squamous intraepithelial lesion [J]. *Acta Cytol*, 2020, 64 (2): 155-165.

[7] 赵蕊, 周美梅, 朱元莉. 子宫颈细胞与组织病理 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2008: 7-8.

[8] 效小莉, 付凤仙, 宋紫晖. 高危型 HPV 分型检测作为 ASCUS 分流管理手段的探讨 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34 (13): 2946-2949.

[9] 郭素燕, 谭健华. TCT 检测筛查 ASCUS 发生 HSIL 的高危因素分析 [J]. *中国现代医生*, 2022, 60 (12): 57-59+63.

[10] Rebolj M, Bonde J, Ejegod D, et al. A daunting challenge: Human Papillomavirus assays and cytology in primary cervical screening of women below age 30 years. *Eur J Cancer*, 2015, 51 (1): 1456-1466.

[11] 方莉, 韩瑜, 许媛, 等. 高危型 HPV 感染与宫颈癌前病变及宫颈癌的相关性研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23 (4): 602-605.

[12] 王鹏, 孙喜斌, 乔友林, 等. 高危型 HPV 分型检测对早期宫颈癌诊断的意义 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100 (18): 1396-1400.

作者简介: 沈新乾 (1989.5-) 男, 汉, 安徽亳州人, 本科, 主管检验师, 研究方向: 医学检验。