

HPV 检测在农村宫颈癌筛查中的作用

朱 博¹, 王维琴², 吴 彬², 姜国华³, 肖 伟¹, 刘运泳¹, 于慧会¹, 毕 雪¹, 陈肖扬⁴, 邢晓静¹, 王丹波¹, 朴浩哲¹

(1. 中国医科大学肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院, 辽宁省肿瘤防治办公室, 辽宁 沈阳 110004;

2. 沈阳市苏家屯区妇婴医院, 辽宁 沈阳 110100; 3. 沈阳市苏家屯区第一医院, 辽宁 沈阳 110100; 4. 沈阳医学院, 辽宁 沈阳 110004)

摘 要: [目的] 了解 HPV 检测在辽宁省沈阳市苏家屯地区农村妇女宫颈癌筛查过程中的作用, 为宫颈癌筛查提供科学依据。[方法] 对 2014~2015 年间自愿接受宫颈癌筛查的 35~64 岁农村常住妇女, 进行调查、取样和 HPV 检测。[结果] 对 10 000 名 35~64 岁妇女进行宫颈癌筛查, 发现宫颈癌前病变 80 人 (其中 CIN1 为 36 人, CIN2 为 30 人, CIN3 为 14 人), 宫颈癌 3 人。高危型 HPV 阳性共 1209 人, 高危型 HPV 阳性感染率随年龄的升高而升高。HPV 的感染率随着病变程度加重而升高; 宫颈上皮内瘤变和宫颈癌组 HPV 16 型的比例显著性高于其他组。[结论] HPV 检测在宫颈癌的筛查过程中对提高早诊率具有重要的意义。

关键词: 宫颈病变; 人乳头状瘤病毒; 筛查; 早诊早治

中图分类号: R737.33 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2017)03-0170-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.03.A002

The Role of HPV in Prevention Screening of Cervical Cancer in Rural Area

ZHU Bo¹, WANG Wei-qin², WU Bin², et al.

(1. Cancer Hospital of China Medical University/Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110004, China; 2. Sujiatun Women and Children's Health Hospital, Shenyang 110100, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the role of HPV in cervical cancer screening in rural areas of Sujiatun, Shenyang city, Liaoning province, and to provide scientific basis for the prevention screening of cervical cancer. [Methods] From 2014 to 2015, rural women aged 35~64 volunteered for the screening of cervical cancer were investigated, sampled and performed HPV detection test. [Results] After the screening for cervical cancer in 10000 rural women, cervical precancerous lesions were found in 80 cases (CIN1 36 cases, CIN2 30 cases, CIN3 14 cases), and 3 cases with cervical cancer. There were 1209 cases with positive HPV, and the HPV positive rate increased by age increasing. The HPV infection rate increased with the severity of cervical cancer. HPV 16 positive rate in cervical precancerous lesions and cervical cancer group was significantly higher than that in other cervix lesions. [Conclusion] The HPV detection in the screening of cervical cancer have an important significance to increase the early diagnosis rate and improve health condition. The screening of cervical cancer in rural areas is necessary and feasible.

Key words: cervical lesions; human papillomavirus; screening; early diagnosis and treatment

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤, 全世界每年约有 53 万新发病例, 27 万例死亡病例^[1], 其中至少有 80% 发生在发展中国家^[2]。我国是宫颈癌发病率较高的国家, 根据 2009 年国家癌症登记中心的数据,

我国宫颈癌发病率为 12.96/10 万^[3], 并且发病呈年轻化和上升趋势, 宫颈癌已成为威胁我国女性健康的重大公共卫生问题之一。宫颈癌好发于宫颈的移行带, 常常容易受到外来物质如 HPV 感染、致癌物质的刺激, 使宫颈上皮化生过度活跃, 未成熟的化生鳞状上皮或增生鳞状上皮细胞可出现不典型增生, 形成宫颈上皮内瘤样变 (CIN)。当病变突破基底层

收稿日期: 2016-06-24; 修回日期: 2016-07-25

基金项目: 辽宁省临床能力建设项目 (LNCC-H04-2015)

通讯作者: 朴浩哲, E-mail: piaohaozhe@cancerhosp-ln-cmu.com

浸润间质时,逐渐发展成宫颈癌。大量研究表明,高危型宫颈癌及癌前病变的病原学基础是由于人乳头状瘤病毒(human papillomavirus,HPV)持续感染。2012年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)公布的《宫颈癌筛查临床实验指南》已将HPV检测联合细胞学检查作为30~65岁女性宫颈癌的筛查手段^[4]。我们以辽宁省沈阳市苏家屯地区农村妇女为研究对象,分析HPV检测在农村宫颈癌筛查中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

筛查工作主要利用村委会工作人员、乡镇卫生院保健医师和村医入户通知的方式募集研究对象。苏家屯地区共包括17个街道,根据经济状况和妇女的人口分布,选取民主、八一、十里河、陈相、姚千、林盛、沙河和王岗等8个街道,采用整群抽样方法于2014年1月1日至2015年12月31日期间,对所选街道自愿参加宫颈癌筛查的农村常住妇女在知情同意后纳入为研究对象。提前告知研究对象3d内不进行阴道冲洗,不使用阴道内药物治疗,24h内无性行为,在其非月经期进行宫颈癌筛查。纳入标准:①沈阳市苏家屯地区居住1年以上,35~64岁的常住已婚农村妇女;②具有完整的子宫宫体和宫颈。排除标准:①子宫全切术后妇女;②近3个月接受过盆腔放射治疗的妇女;③怀孕妇女。

2014~2015年间,共对10 000名35~64岁妇女进行宫颈癌筛查,平均年龄(44.99 ± 7.97)岁,其中35~45岁5410例(54.10%),46~55岁3424例(34.24%)和56~64岁1166例(11.66%)。文化程度为小学及以下、初中、高中或中专和大专及以上的研究对象分别655例(6.55%)、5110例(51.10%)、2679例(26.79%)和1556例(15.56%);民族主要由汉族、满族、朝鲜族组成,汉族、满族、朝鲜族的研究对象分别9043例(90.43%)、598例(5.98%)和117例(1.17%);以往接受过宫颈癌检查共5397人(其中3年内接受宫颈癌检查5334人,3年以上接受宫颈癌检查63人),没有接受过宫颈癌检查共4603人。

1.2 研究方法

基本信息调查:本研究采用统一的调查问卷对研究对象的基本信息进行调查,主要项目包括年龄、

民族、文化程度、家庭情况、既往病史等基本信息。

取样及保存:妇科医生用窥阴器暴露宫颈后,将刷头中央区较长的刷丝经宫颈外口插入子宫颈管内,周边区刷丝抵触在宫颈黏膜面,顺时针或逆时针旋转3~5圈,刷取宫颈细胞及宫颈管脱落细胞。细胞直接洗入20ml的细胞保存液内,旋紧盖子后震荡摇晃,取1ml用于HPV检测。

妇科检查:取样完成后,对受试者进行妇科常规检查,并详细记录对外阴、阴道、宫颈、子宫、附件和阴道分泌物等的检查结果。

实验室HPV检测及分组:采用HPV12+2荧光综合分型进行初筛,即通过荧光自动PCR仪实现在全封闭反应体系中进行核酸扩增与监测,对女性子宫颈脱落细胞中的14种高危型HPV DNA(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、66)进行定性检测同时并对HPV16/18分型。

宫颈组织病理学检查:对于CPS或TCT任何一种细胞学结果为HSIL、LSIL及HPV呈阳性的ASC-US和ASC-H受试者,在疑似病变部位及宫颈3、6、9、12点钟方位阴道镜下取宫颈活体组织活检。结合临床表现、细胞学检查结果及组织病理结果确诊。病理诊断分为:正常、宫颈炎、CIN(CIN1、CIN2和CIN3)或宫颈癌。

1.3 质量控制

本次调查采用统一的调查方案和流程。调查人员在正式调查前都进行统一的规范的培训,充分认识调查问卷每个项目的含义、标准和方法。相关的实验室检测均按照标准作业程序进行操作,保证研究对象能够按时接受检测。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件建立数据库,分别计算检出率=检出人数/人数 $\times 10^5/10^5$ 、HPV感染率=HPV阳性人数/人数 $\times 100\%$ 、HPV分型率=(16型+18型+16和18混合型)/HPV阳性人数 $\times 100\%$ 。组间差异采用 χ^2 检验或精确概率法比较。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈癌及癌前病变检出情况

接受宫颈组织活检共303人,共发现宫颈癌癌前病变80人(其中CIN1为36人,CIN2为30人,

Table 1 The presence of cervical cancer and precancerous lesions in different age groups

Age (Years old)	N	CIN		CIN1		CIN2		CIN3		Cervical cancer	
		N	Detection rate (/10 ⁵)	N	Detection rate (/10 ⁵)	N	Detection rate (/10 ⁵)	N	Detection rate (/10 ⁵)	N	Detection rate (/10 ⁵)
35~45	5410	37	683.92	16	295.74	16	295.74	5	92.42	2	36.97
46~55	3424	33	963.79	18	525.70	8	233.64	7	204.44	1	29.21
56~64	1166	10	857.63	2	171.53	6	514.58	2	171.53	0	0.00
Total	10000	80	800.00	36	360.00	30	300.00	14	140.00	3	30.00

CIN3 为 14 人)、宫颈癌 3 人(Table 1)。

2.2 HPV 感染检出情况

10 000 名研究对象中,检出高危型 HPV 阳性共 1209 人。35~45 岁 HPV 阳性感染率为 11.61%,46~55 岁 HPV 阳性感染率为 11.83%,56~64 岁 HPV 阳性感染率为 15.09%,各年龄组间 HPV 阳性感染率有显著性差异($P<0.05$)。HPV 阳性感染率随年龄的升高而升高($P_{\text{线性}}=0.01$);HPV 阳性感染率在不同民族间分布无显著性差异(Table 2)。

2.3 宫颈病变与 HPV 感染的关系

宫颈炎妇女 HPV 感染率为 69.66%,CIN 妇女 HPV 感染率为 87.78%, 宫颈癌妇女 HPV 感染率高达 100.00%。各组间 HPV 感染率有显著性差异 ($P<0.05$)。HPV 感染率随着病变程度加重而升高($P_{\text{线性}}<0.01$)(Table 3)。各 CIN 妇女组间 HPV 感染率同样有显著性差异 ($P<0.05$),HPV 的感染率随着病变程度加重而升高($P_{\text{线性}}=0.01$)(Table 4)。

2.4 宫颈病变与 HPV 分型的关系

宫颈炎妇女 HPV 分型率为 27.42%,CIN 妇女 HPV 分型率为 50.00%, 宫颈癌妇女 HPV 分型率高达 66.67%。各组间 HPV 分型率有显著性差异 ($P<0.05$),HPV 的分型率随着病变程度加重而升高($P_{\text{线性}}<0.01$)(Table 5)。

共有 175 人(14.47%)得到分型结果,包括 148 人为 16 型,24 人为 18 型,3 人为 16 和 18 混合型。我们进一步对宫颈癌病变与 HPV 16 和 18 型进行研究发现,各组间 HPV16 和 HPV 18 分型有显

Table 2 The distribution of HPV infection

Item	N	Positive cases	Positive rate (%)	χ^2	P
Age(years old)					
35~45	5410	628	11.61	11.31	0.01
46~55	3424	405	11.83		
56~64	1166	176	15.09		
Races					
Han	9043	1093	12.09	0.31	0.86
Man	598	70	11.71		
Korean	117	16	13.68		
Total	10000	1209	12.09		

Table 3 The relationship between cervical lesions and HPV infection

Pathologic classification	N	HPV positive		HPV negative		χ^2	P
		N	Rate (%)	N	Rate (%)		
Normal	9828	1075	10.94	8753	89.06	454.66	<0.01
Cervicitis	89	62	69.66	27	30.34		
CIN	90	79	87.78	11	12.22		
Cervical cancer	3	3	100.00	0	0.00		
Total	10000	1209	12.09	8791	87.91		

Table 4 Relationship between CIN and HPV infection

CIN	N	HPV positive		HPV negative		χ^2	P
		N	Rate (%)	N	Rate (%)		
CIN1	36	27	75.00	9	25.00	7.97	0.01
CIN2	30	29	96.67	1	3.33		
CIN3	24	23	95.83	1	4.17		
Total	90	79	87.78	11	12.22		

Table 5 Relationship between cervical lesions and HPV classification

Pathologic classification	N	HPV type				χ^2	P
		Classification	Rate (%)	Non-classification	Rate (%)		
Normal	959	124	12.93	835	87.07	73.19	<0.01
Cervicitis	62	17	27.42	45	72.58		
CIN	64	32	50.00	32	50.00		
Cervical cancer	3	2	66.67	1	33.33		
Total	1088	175	16.08	913	83.92		

著性差异,CIN 和宫颈癌组 HPV 16 型的比例显著高于其他组($P=0.02$)(Table 6)。

Table 6 Relationship between cervical lesions and HPV 16,18 types

Pathologic classification	N	HPV 16	HPV 18	χ^2	P
Normal	124	103	21	9.12	0.02
Cervicitis	17	13	4		
CIN	32	32	0		
Cervical cancer	2	2	0		
Total	175	150	25		

3 讨 论

宫颈癌发病在发展中国家排名第 2 位,而在发达国家仅排名第 10 位,宫颈癌的发生和死亡与社会经济和医疗水平的密切相关。发展中国家在宫颈癌的防治方面还有很大的空间。本研究针对辽宁省沈阳市苏家屯地区 10 000 名农村妇女进行宫颈癌筛查,共检查宫颈癌癌前病变 80 人(其中 CIN1 为 36 人,CIN2 为 30 人,CIN3 为 14 人)、宫颈癌 3 人(宫颈癌患病率为 30.0/10 万)。本次筛查结果高于我国宫颈癌的平均患病率(14.1/10 万)。与经济落后地区相比,本次筛查结果低于四川省(40.1/10 万)^[5]和青海省(170/10 万)^[6]农村地区,而与经济发达地区相比,本次筛查结果则高于北京海淀区(4.59/10 万)^[7]、江苏省无锡市(16.93/10 万)^[8]、南京(11.9/10 万)和广东中山(20.4/10 万)^[9]等地区。

不同国家与地区、不同年龄的 HPV 感染率都存在差异。本研究结果显示 HPV 筛查的人群中 HPV 感染率为 12.09%,与国内关于筛查人群中 HPV 感染率(14%~28%)相比要低^[10]。国外的研究表明,HPV 感染包含小于 20 岁和大于 55 岁女性两个高峰年龄^[11]。本次研究显示 56~64 岁年龄组女性的 HPV 感染率显著性高于 35~45 岁和 46~55 岁两个年龄组,与之前的研究结果相一致。大量流行病学和实验室研究表明,HPV 感染尤其是高危型 HPV 的持续感染是宫颈癌发生的主要危险因素^[12]。高危型 HPV 的致癌机制主要是与 HPV 病毒 DNA 与人体染色体脆弱区整合,使细胞发生突变或细胞生长周期调控机制失效,从而导致细胞异常增殖有关。宫颈不同程度病变中 HPV 感染率亦不同,本次研究结

果发现,随着宫颈病变程度的加重,高危型 HPV 感染率显著性升高,呈线性趋势;同样的结果也发现在 CIN 病变中,与 Marlow 等^[13]的研究结果一致。本研究未发现 HPV 感染率在汉族、满族和朝鲜族中分布有显著性差异。

目前公认在 HPV 高危型的 HPV 亚型中,HPV 16 的致癌性最强,HPV 18 是仅次于 HPV 16 的强致癌的病毒亚型。目前 HPV 疫苗也主要针对这两种病毒亚型^[14,15]。我们对宫颈病变与 HPV 分型的关系进行研究,随着宫颈癌病变程度的加重,高危型 HPV 感染率的分型率显著性升高;进一步对宫颈病变与 HPV 16 和 18 型关系的研究发现,148 人(84.57%) HPV 感染者的分型为 16 型,仅有 24 人(13.71%)的分型为 18 型,仅有 3 人(1.7%)为 16 型和 18 型混合型,表明 HPV 的感染者多以单一型感染为主。这与 Hamzi 等^[16]的研究结果中 HPV16 是宫颈癌中最常见的致癌亚型相一致。

HPV 感染是一个渐进的过程。因此,提高人们的健康意识,普及宫颈癌前病变的筛查,加强对 HPV 感染人群的监测、随访及复查,是降低宫颈癌发病切实可行的方法。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer Clin, 2011, 61(2):69-90.
- [2] Arbyn M, Castellsagué X, Sanjosé S D, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008[J]. Ann Oncol, 2011, 22(12):2675-2686.
- [3] Chen WQ, Zheng SW, Zheng RS, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2009 [J]. China Cancer, 2013, 22(1):2-12. [陈万青, 张思维, 郑荣寿, 等. 中国 2009 年恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2013, 22(1): 2-12.]
- [4] Zhao CQ, Yang M. The introduction on the new guidelines for cervical cancer screening in the United States[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2013, 48(5):394-396. [赵澄泉, 杨敏. 美国最新子宫颈癌筛查指南的介绍[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(5):394-396.]
- [5] He CH, He D, Wu FY, et al. Analysis on results of cervical carcinoma screening among rural women in high risk areas of Sichuan [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2010, 25(31):4508-4509. [何朝华, 何丹, 吴方银, 等. 四川省宫颈癌高发地区农村妇女宫颈癌普查结果

- 分析[J]. 中国妇幼保健,2010,25(31):4508-4509.]
- [6] Mu LF,Qi SY. Analysis on results of cervical cancer screening in rural women in eastern of Qinghai province [J]. Maternal and Child Health Care of China,2012,27(27):4212-4214. [穆兰芳,祁淑英. 青海省东部农村妇女宫颈癌普查结果分析 [J]. 中国妇幼保健,2012,27(27):4212-4214.]
- [7] Hu MN,Xu W,Zhou Y,et al. Analysis of two gynecological cancer screening among women in Haidian district of Beijing [J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research,2011,22(3):322-324. [胡美娜,徐文,周钰,等. 北京市海淀区妇女两癌筛查情况分析[J]. 中国妇幼健康研究,2011,22(3):322-324.]
- [8] Cai JF,Yang YY. The results analysis of uterine cervical cancer screening in 753310 cases[J]. China Medical Herald,2012,9(13):134-136. [蔡静芬,杨幼易. 宫颈癌筛查753310例结果分析[J]. 中国医药导报,2012,9(13):134-136.]
- [9] Wang ZW,Tan J,Wang GQ,et al. Analysis of the main gynecologic malignant tumors detected through mass screening in Shanghai from 2000 to 2009 [J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research,2013,24(1):98-100. [王哲蔚,谭晶,王国琴,等. 2000至2009年上海市妇科学普查主要恶性肿瘤情况分析[J]. 中国妇幼健康研究,2013,24(1):98-100.]
- [10] Zhou YQ,Zhang LJ,Wu LN,et al. Analysis on cervical screening in 3567 females in Shenzhen[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine,2007,6(4):46-47. [周艳秋,张礼婕,乌兰娜,等. 深圳市3567例体检妇女筛查宫颈癌结果分析 [J]. 临床和实验医学杂志,2007,6(4):46-47.]
- [11] Molano M,Brule AVD,Plummer M,et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology:a population-based,5-year follow-up study[J]. Am J Epidemiol,2003,158(5):486-494.
- [12] Illades-Aguir B,Cortés-Malagón EM,Antonio-Véjar V,et al. Cervical carcinoma in Southern Mexico:human papillomavirus and cofactors [J]. Cancer Detect Prev,2008,32(4):300-307.
- [13] Marlow L,Waller JJ. Public awareness that HPV is a risk factor for cervical cancer [J]. Br J Cancer,2007,97(5):691-694.
- [14] Kepka D,Ding Q,Hawkins AJ,et al. Factors associated with early adoption of the HPV vaccine in US male adolescents include Hispanic ethnicity and receipt of other vaccines[J]. Prev Med Rep,2016,4:98-102.
- [15] Wangu Z,Hsu KK. Impact of HPV vaccination on anogenital warts and respiratory papillomatosis[J]. Hum Vaccin Immunother,2016,12(6):1357-1362.
- [16] Hamzi ARS,Isa NM,Zailani HA,et al. Distribution of HPV genotypes in cervical cancer in multi-ethnic Malaysia [J]. Asian Pac J Cancer Prev,2014,15(2):651-656.

作者/通讯作者校对文稿须知

作者/通讯作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通讯作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。
2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。
3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通讯作者等信息,务必确认无误。
4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。
5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。
6. 校对完毕请作者/通讯作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。
7. 由于出版周期的限制,如作者/通讯作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。

《中国肿瘤》编辑部