

# 宫颈鳞癌患者单一人乳头瘤病毒感染型别分布及发病年龄的研究

陈 晔, 黄 健, 耿建祥, 蔡 博, 李淑锋, 顾冬梅, 仇 玮, 侯进军, 赵 雪

**【摘要】 目的** 探讨以江苏省为主的区域性宫颈鳞癌患者单一人乳头瘤病毒(HPV)感染型别分布和发病年龄的临床意义。**方法** 回顾性分析 1978 年 11 月至 2019 年 6 月的 32 家区域性医院的病理组织学诊断为宫颈鳞癌患者 1125 例资料,从宫颈鳞癌石蜡组织中提取 HPV DNA,采用聚合酶链式反应与基因芯片检测技术对患者的癌组织行 23 种 HPV 检测,检出单一 HPV 感染型别患者 851 例,并对其主要单一 HPV 感染型别及患者的发病年龄进行分析。**结果** 851 例宫颈鳞癌患者的主要单一 HPV 型别感染率依次为 16 型(69.80%)、18 型(7.52%)、58 型(5.99%)、52 型(3.53%)、33 型(3.41%)、31 型(3.29%)、59 型(2.35%)和 45 型(1.06%),各主要单一 HPV 型别感染患者的平均年龄依次是 58 型为 66.57 岁、52 型为 66.27 岁、31 型为 56.93 岁、33 型为 56.69 岁、59 型为 55.70 岁、18 型为 52.23 岁、16 型为 50.76 岁。**结论** 不同的单一 HPV 型别致宫颈鳞癌的风险度不同,其年龄分布也不同,了解其规律有助于临床医师更好地对 HPV 感染患者的患癌风险进行个体化预判。单一 16 型的致癌高峰年龄段为 40~49 岁,而单一 58 型的致癌高峰年龄段为 70~79 岁。

**【关键词】** 宫颈鳞状细胞癌;人乳头瘤病毒;单一型别;年龄分布

**【中图分类号】** R737.33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2020)06-0581-06

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.06.006

## Analysis of single HPV types and ages distribution in cases of cervical squamous cell carcinoma

CHEN Ye<sup>1</sup>, HUANG Jian<sup>2</sup>, GENG Jian-xiang<sup>3</sup>, CAI Bo<sup>3</sup>, LI Shu-feng<sup>3</sup>, GU Dong-mei<sup>3</sup>, QIU Wei<sup>3</sup>, HOU Jin-jun<sup>3</sup>, ZHAO Xue<sup>3</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Wuxi Branch of Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Wuxi 214001, Jiangsu, China; 2. Shanghai Centre of Systems Biomedicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China; 3. Department of Pathology, Nanjing Transitional Chinese Medical Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210022, Jiangsu, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the infection types distribution and onset ages of clinical significance of single human papillomavirus (HPV) genotypes in cervical squamous cell carcinoma (CSCC) cases within regional (mainly in Jiangsu Province).

**Methods** We collected paraffin tissue samples from 1125 cases of the female's cervical squamous cell carcinoma. DNA of HPV was extracted, then via the combination of gene-chip and polymerase chain reaction technology, 23 genotypes of HPV were detected. We analyzed the types and ages state of single HPV infection types in 851 cases of cervical squamous cell carcinoma. **Results** Among 851 cases of CSCC, the major genotypes of single HPV types were successively HPV 16 (69.80%), HPV 18 (7.52%), HPV 58

(5.99%), HPV 52 (3.53%), HPV 33 (3.41%), HPV 31 (3.29%), HPV59 (2.35%), HPV45 (1.06%). The average ages were successively 66.57 year (58 type), 66.27 year (52 type), 56.93 year (31type), 56.69 year (33 type), 55.70 year (59 type), 52.23 year (18 type), 50.76 year (16 type) in the major single HPV infection types of 851 cases.

**基金项目:**上海市卫生和计划生育委员会科研课题(201840340)

**作者单位:**214001 无锡,东南大学附属中大医院无锡分院妇产科(陈 晔);200240 上海,上海交通大学系统生物医学研究院(黄 健);210022 南京,南京中医药大学附属南京中医院病理科(耿建祥、蔡 博、李淑锋、顾冬梅、仇 玮、侯进军、赵 雪)

**通信作者:**耿建祥, E-mail: maox999@163.com

**Conclusion** The degree of carcinogenic risk of various singular HPV types is different, and the age distribution of various singular HPV types is different as well in cases of CICC. The carcinogenic peak of age group is 40-49 years in singular type HPV 16, while the carcinogenic peak of age group is 70-79 years in singular type HPV 58.

**[Key words]** cervix squamous cell carcinomas; human papillomavirus; single type; onset age

## 0 引言

宫颈癌是一种危害我国女性身心健康的主要妇科恶性肿瘤。宫颈癌组织学诊断类型主要有宫颈鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)和宫颈腺癌(adenocarcinoma, ADC),以及其他少见的宫颈腺鳞癌、宫颈小细胞癌和宫颈未分化癌等。其中宫颈鳞癌约占 80%~85%,宫颈腺癌约占 10%~15%<sup>[1-4]</sup>。近年来,我国宫颈癌的发病率呈现出上升且年轻化的趋势。我国国家癌症中心 2019 年发表的数据显示:2015 年我国宫颈癌新增病例约 10 万人,死亡人数约 3 万人<sup>[5]</sup>。宫颈鳞癌是目前病因明确的恶性肿瘤,高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)持续性感染是其主要病因。因 HPV 感染率、感染型别以及各型别感染的年龄分布在不同的种族和不同的地域存在着差异性,以致 HPV 感染越来越引起人们的关注。为进一步分析以江苏省为主的区域性宫颈鳞癌患者的单一 HPV 感染型别分布与发病年龄的状况,本文回顾性分析 851 例单一 HPV 型别感染宫颈鳞癌患者的临床病理资料,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析 1978 年 11 月至 2019 年 6 月江苏省无锡市锡山人民医院、安徽省安庆市第一人民医院和第二人民医院、安徽省当涂县人民医院、浙江省宁波市鄞州人民医院、山东省临沂市肿瘤医院、河南省商城县人民医院、江苏省南京市妇幼保健院、南京市六合区人民医院和六合区中医院、南京市大厂医院、南京市中医院、南京市江宁区人民医院、南京市梅山医院、镇江市第一人民医院、镇江市丹徒区人民医院、杨中市人民医院、徐州市中医院、徐州市妇幼保健院、新沂市人民医院、邳州市人民医院、射阳县人民医院、大丰市人民医院、常熟市第一人民医院、常熟市中医院、金湖县人民医院、靖江市人民医院、盐城市第一人民医院、兴化市人民医院、昆山市第一人民医院、扬州市洪泉医院、

江苏大学附属医院病理科的病理组织学诊断为宫颈鳞癌患者 1125 例资料,其中单一 HPV 型别感染者 851 例。851 例患者中,年龄为 23~90 岁,平均(56.5±5.4)岁,其中 20~29 岁 7 例(0.82%),30~39 岁 79 例(9.28%),40~49 岁 289 例(33.96%),50~59 岁 239 例(28.09%),60~69 岁 153 例(17.98%),70~79 岁 65 例(7.64%),80~89 岁 18 例(2.12%),90~99 岁 1 例(0.12%)。

**1.2 方法** 从宫颈鳞癌石蜡组织中提取 HPV DNA,采用聚合酶链式反应与基因芯片检测技术对患者的癌组织行 23 种 HPV 检测。由 1 位病理科副主任医师和 1 位主治医师根据 WHO(2003 年)妇科肿瘤组织学的分类标准进行复片,并复习其临床病理资料。

**1.2.1 仪器与试剂** PCR 仪为美国 Life Technology 公司生产的 ABI7500 型,高速冷冻离心机为德国 eppendorf 公司生产的 5810 R 型,分子杂交仪为江苏省兴化市分析仪器厂生产的 FYY-3 型,-20℃冰箱由青岛海尔有限公司生产。HPV 基因分型检测试剂盒由亚能生物技术(深圳)有限公司提供。显色液须新鲜配制,使用时所需浓度加蒸馏水配制。

**1.2.2 标本的采集** 先去除每例石蜡组织周边多余的石蜡,将其石蜡组织切成 4 μm 厚的切片,切 3~5 片石蜡组织即可。用专用的镊子轻轻夹取,放入小离心管中,切第 2 例石蜡组织前,用次氯酸钠溶液擦刀片及镊子各 3 次。

**1.2.3 DNA 的提取** 将切下的石蜡组织片放入 1.5 mL 离心管中,加入裂解液 150 μL,充分振荡混匀,放入金属浴中加热 100℃ 10 min,立刻 13 000 r/min 离心 10 min,离心半径 7 cm。取中间层 DNA 溶液待用。PCR 扩增、杂交、孵育和显色按说明书进行规范操作。每份标本显色后,根据膜芯片上的各个型别位点杂交信号的有无,来判断结果。低危型:6、11、42、43、81、83 型,其他型别均为高危型。

**1.3 观察指标** 因我国从 2009 年开展对农村妇女宫颈癌的筛查工作,将农村妇女宫颈癌的筛查的年龄划定在 35~64 岁的女性作为筛查对象,故以 65 岁为界分为 2 组进行比较各单一 HPV 感染型别

检出率,再进行各主要单一 HPV 型别年龄段分布(以 10 岁作为一个年龄段)之间的比较。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布时,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;不服从正态分布时,采用中位数(M)表示。计数资料以例(%)表示,采用成组 $\chi^2$ 检验或 Kruskal-Wallis 检验,以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 宫颈鳞癌患者 HPV 感染型别检出率及<65 岁和≥65 岁者单一 HPV 感染型别检出率比较** 1125 例宫颈鳞癌患者中,单一 HPV 感染型别检出率为 75.64%(851/1125),均为高危型 HPV 感染;多种 HPV 感染型别者 185 例(其中二型感染者 146 例,三型感染者 30 例,四型感染者 3 例,五型和六型感染者各 2 例,七型和九型感染者各 1 例),多种型别检出率为 16.44%(185/1125)。单一 HPV 感染型别者中高危型 HPV 前 8 位依次是 16 型为 69.80%(594/851)、18 型为 7.52%(64/851)、58 型为 5.99%(51/851)、52 型为 3.53%(30/851)、33 型为 3.41%(29/851)、31 型为 3.29%(28/851)、59 型为 2.35%(20/851)、45 型为 1.06%(9/851)。851 例宫颈鳞癌患者的单一 HPV 感染型别 2 组年龄检出人数及百分比见表 1。

**2.2 宫颈鳞癌患者的前 7 位单一 HPV 感染型别的平均年龄及前 8 位不同年龄段单一 HPV 感染型别的分布状况** 851 例宫颈鳞癌患者的单一 HPV 感染型别前 7 位的平均年龄依次是:16 型感染者为 50.76 岁,18 型感染者为 52.23 岁,59 型感染者为 55.70 岁,33 型感染者为 56.69 岁,31 型感染者为 56.93 岁,52 型感染者为 66.27 岁,58 型感染者为 66.57 岁。前 8 位单一 HPV 感染型别各年龄段分布百分比见表 2。其他 8 种单一 HPV 感染型别共 26 例,分别为 39 型 6

例,51 型 5 例,53 型 2 例,56 型 2 例,66 型 5 例,68 型 2 例,73 型 2 例,82 型 2 例。

表 1 851 例宫颈鳞癌患者的单一 HPV 感染型别 2 组年龄检出人数及百分比[n( %)]

HPV 型别	n	<65 岁(n=703)	≥65 岁(n=148)
16 型	594	528(88.89)	66(11.11)
18 型	64	56(87.50)	8(12.50)
58 型	51	21(41.18)	30(58.82)
52 型	30	12(40.00)	18(60.00)
33 型	29	20(68.97)	9(31.03)
31 型	28	21(75.00)	7(25.00)
59 型	20	18(90.00)	2(10.00)
45 型	9	8(88.89)	1(11.11)
39 型	6	6(100.00)	0(00.00)
51 型	5	3(60.00)	2(40.00)
66 型	5	4(80.00)	1(20.00)
53 型	2	0(00.00)	2(100.00)
56 型	2	2(100.00)	0(00.00)
68 型	2	1(50.00)	1(50.00)
73 型	2	1(50.00)	1(50.00)
82 型	2	2(100.00)	0(00.00)
总计	851	703(82.61)	148(17.39)

**2.3 宫颈鳞癌患者各单一 HPV 感染型别不同年龄段分布的比较** 宫颈鳞癌患者单一 HPV 感染型别在年龄段分布上的比较显示,16 型与 52 型、16 型与 58 型、18 型与 52 型、18 型与 58 型、45 型与 52 型、45 型与 58 型这 6 组型别之间比较,在年龄段上差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),提示这 5 种单一 HPV 感染型别之间在年龄段的分布上明显不同。宫颈鳞癌患者单一 HPV 感染型别在年龄段之间的比较:30~39 岁和 40~49 岁分别与 60~69 岁、70~79 岁和 80~89 岁比较,50~59 岁和 60~69 岁与 70~79 岁和 80~89 岁比较, $\leq 29$  岁与 80~89 岁比较,不同的 HPV 感染型别在年龄段分布上有明显的差异性( $P < 0.05$ ),提示这 11 组年龄段之间比较,单一 HPV 感染型别分布有明显不同。

表 2 851 例宫颈鳞癌患者的前 8 位不同年龄段单一 HPV 感染型别分布百分比( %)

年龄段	HPV 型别							
	16 型	18 型	58 型	52 型	33 型	31 型	59 型	45 型
≤29 岁	1.01	1.56	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
30~39 岁	11.45	6.25	0.00	0.00	13.79	3.57	0.00	11.11
40~49 岁	39.23	26.56	11.77	6.67	24.14	28.57	25.00	66.67
50~59 岁	27.78	42.19	17.65	23.34	10.35	32.14	35.00	11.11
60~69 岁	15.32	23.44	23.53	30.00	27.59	17.86	40.00	11.11
70~79 岁	4.38	0.00	29.41	33.33	20.69	17.86	0.00	0.00
80~89 岁	0.84	0.00	17.65	3.33	3.45	0.00	0.00	0.00
90~99 岁	0.00	0.00	0.00	3.33	0.00	0.00	0.00	0.00



### 3 讨 论

宫颈癌的主要致病因素与 HR-HPV 的持续性感染密切相关,因此,HR-HPV 检测已成为宫颈癌筛查的一个主要手段。由于不同的 HR-HPV 型别致宫颈癌的风险度不一样,其分布的年龄段及比例也不一样。因此,弄清楚不同的 HR-HPV 型别的致癌风险排序以及不同年龄段的分布状况,可为妇产科医师提供临床宫颈癌的防治策略。由于不同的 HR-HPV 型别致宫颈鳞癌的分型数据库的建立都是以宫颈鳞癌组织标本检出的分型结果作为评判标准的,因此,宫颈鳞癌的不同 HR-HPV 感染型别不同年龄段分布情况也应依据宫颈鳞癌组织的 HPV 分型检测结果来进行分析。6、11、42、43、81、83 型等低危型 HPV 一般不单独出现在宫颈癌组织中,只是与 HR-HPV 以混合感染的方式存在于宫颈癌组织中,宫颈鳞癌的发生与 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82 型等 HR-HPV 感染相关<sup>[3,6]</sup>。目前,致宫颈癌风险度最高的两种 HR-HPV 型别分别是 HPV16 型和 18 型。由于不同的 HR-HPV 型别致宫颈鳞癌风险度以及年龄段分布不同,了解其规律有助于临床医师更好地对 HPV 感染患者的患癌风险进行个体化预判。因此,弄清楚主要的 HR-HPV 致癌风险度及不同年龄段分布状况,对我国宫颈鳞癌的防治及 HPV 预防性疫苗的研制都具有循证医学的意义。

从 HPV 的分类及生物学特征来分析单一 HPV 型别感染前 7 位宫颈鳞癌患者平均年龄,根据 HPV 的属种分类原则,同一种的 HPV 型别之间会有一样的或者相似的分子特点和致病属性。a-PV 属第 7 种中有 HPV 的 18、39、45、59、68、70 型 6 个成员,占本文单一 HPV 感染型别前 8 种的 3 个型别,其中 18 型平均年龄 52.23 岁,比我国较常见的 59 型平均年龄 55.70 岁低 3.47 岁,提示 18 型致癌力不但排名第二,平均年龄较低,是此组最强的型别,且易侵袭年龄偏小的女性;a-PV 属第 9 种中有 HPV 的 16、31、33、35、52、58、67 型 7 个成员,占本文单一 HPV 感染型别前 8 种的 5 个型别,其中 16 型平均年龄 50.76 岁,比 18 型平均年龄小 1.47 岁,也比我国常见的 31、33、52 和 58 型的平均年龄 56.93 岁、55.24 岁、66.27 岁和 66.57 岁小 4.48~15.81 岁。我国崔剑峰等<sup>[7]</sup>报道宫颈鳞癌的多中心的研究表明单一

18 型平均年龄为 40.7 岁,16 型平均年龄为 48.6 岁,其他型别平均年龄为 55.3 岁。与本研究的宫颈鳞癌平均年龄比较,16 型和 18 型平均年龄都较小,后者比前者平均年龄更年轻,且 18 型比 16 型平均年龄更小,与本研究的结果不一样,这可能与两研究所采用的检测试剂,标本获取的地域、时间及数量不同有关。

妇产科医师在临床工作中要把 a-PV 属第 7 种和第 9 种中的 HPV 各型别作为关注的重点,其中 16 型是本研究中常见 7 个型别中致癌力排名第一位,平均年龄最低,是 2 组中致癌力最强的型别,且最易侵袭年龄较小的女性。因此,妇产科医师首先要对宫颈病变的患者行 HPV 分型检测,接着确定此患者为持续性感染者后来评估不同 HR-HPV 感染型别的年龄风险度,对 16 型感染的患者从 23~88 岁年龄段的都应该给予关注,重点是 40~49 岁、50~59 岁两个高发病年龄段的患者,宫颈鳞癌发病年龄峰值为 40~49 岁;对 18 型感染者从 29~69 岁年龄段的给予关注,关注的重点是 50~59 岁、40~49 岁、60~69 岁 3 个高发病年龄段的患者,宫颈鳞癌发病年龄峰值为 50~59 岁;对 58 型感染者从 44~87 岁年龄段的给予关注,关注的重点是 70~79 岁、60~69 岁、50~59 岁、80~89 岁 4 个高发病年龄段的患者,宫颈鳞癌发病年龄峰值为 70~79 岁;对 52 型感染者从 44~90 岁年龄段的给予关注,关注的重点是 70~79 岁、60~69 岁、50~59 岁 3 个高发病年龄段的患者,宫颈鳞癌发病年龄峰值为 70~79 岁;其他较常见 3 种 HR-HPV 感染型别与发病年龄的关系见表 2;本研究提示 16 型感染者 30 岁以下,70 岁以上发病率较低,18 型感染者 40 岁以下发病率较低,70 岁以上无发病者,58 型感染者 44 岁以下无发病者,86 岁以上无发病者,52 型感染者 44 岁以下无发病者,80 岁以上发病率较低。由此可见,HR-HPV 感染型别与患者发病年龄段及风险度存在着差异性。

在 2009 年美国阴道镜及宫颈病理学会 (ASCCP) 的增补版中已明确提出对 HPV16 型、18 型阳性的妇女,建议立即行阴道镜检查<sup>[8-10]</sup>。由于 HPV16 型、18 型为高致癌型 HPV,在女性宫颈病变筛查中 HPV 分型检测极具必要性。本研究排除多型别 HPV 感染对型别分析存在着一些干扰因素,从单一 HPV 感染型别来分析,HPV16 型感染率为 69.80%,HPV18 型感染率为 7.52%,HPV58 型感染

率为 5.99%, HPV52 型感染率为 3.53%, HPV33 型感染率为 3.41%, HPV31 型感染率为 3.29%, HPV59 型感染率为 2.35%。单一 16 型与 18 型感染率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 单一 18 型与 58 型感染率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 按照 HPV16 型、18 型阳性的妇女, 建议直接做阴道镜检查的原则, 鉴于我国 HPV 感染的国情单一 HPV58 型和 52 型感染女性, 尤其是 44 岁以上的妇女, 也应建议直接做阴道镜检查。因此, 我国应该把 a-HPV 属第 7 种和第 9 种的 HPV 感染的患者作为重点关注的对象。因不同的 HPV 型别在宫颈鳞癌患者中的致癌力以及侵袭患者发病年龄段不尽相同, 对宫颈鳞癌前病变患者行 HR-HPV 分型检测, 不但可给临床妇产科医师提供宫颈高度病变治疗前后的型别对比, 也可提供不同 HPV 型别感染与患者发病年龄段致癌风险度的判断和评估。

我国从 2009 年开展对农村妇女宫颈癌的筛查工作, 将农村妇女宫颈癌的筛查的年龄划定在 35~64 岁的女性作为筛查对象<sup>[3,11,12]</sup>。依据本研究宫颈鳞癌患者中各主要单一 HPV 型别感染的年龄段分布情况来看, 宫颈鳞癌患者中感染了单一 HPV16 型、18 型、45 型、59 型年龄在 <65 岁以下者, 接近 90%, 而 ≥65 岁者在 10%~12.5% 之间; 感染了单一 HPV31 型和 33 型年龄在 <65 岁以下者, 在 70% 左右, 而 ≥65 岁者在 25%~31% 之间; 而感染了单一 HPV52 型和 58 型年龄在 <65 岁以下者, 在 40%~41% 之间, 而 ≥65 岁者在 59%~60% 之间。有研究提示, 从年龄分布看, HPV16 型 35 岁以下女性中的感染率更高, 而 HPV52、58 型在 60 岁以上的妇女中更多见<sup>[13]</sup>。通过宫颈鳞癌患者中 HPV 感染型别与年龄分布特点分析, 我国在行农村妇女宫颈癌筛查时, 应该首先采用我国常见高危型 HPV 作为分型初筛, 这样可以针对女性筛查的高危 HPV 的型别进行分流, 16 型和 18 型感染者建议行 p16/ki-67 双染检查, 阳性者行阴道镜检查。HPV31 型和 33 型感染者行 p16/ki-67 双染检查, 如双染检查阴性, 1~2 年追踪复查, 阳性者均行阴道镜检查, HPV52 型和 58 型感染者, 如双染检查阴性, 2~3 年追踪复查, 阳性者均行阴道镜检查。由于 HPV31 型和 33 型及 HPV52 型和 58 型感染者存在着 HPV 感染年龄和宫颈鳞癌发病年龄延迟现象 (≥65 岁者在 25%~60% 之间), 因此, 临床妇产科医师对这 4 种 HPV 型

别感染者更应行高年龄段的随访和追踪复查工作。

总之, 本文研究提示 HPV16 型是致宫颈鳞癌风险度最高的一个型别, 发病率峰值尤其突出, 其次是 HPV18 型、58 型、52 型、33 型、31 型、59 型、45 型。HPV16 型和 18 型更易致病年龄较小的女性群体, 而 HPV58 型和 52 型则更易致病年龄较大的女性群体。单一 16 型的致癌高峰年龄段为 40~49 岁, 提示满足上述条件患者应引起足够重视, 尽早联合细胞学检查, p16/ki-67 双染等手段进行分流; 而单一 58 型的致癌高峰年龄段为 70~79 岁, 提示 HPV58 型感染患者患癌年龄延迟现象, 临床应延长对此类患者的随访追踪。现阶段检测 HR-HPV 已成宫颈病变筛查的一个主要手段。随着对宫颈癌致癌机制的深入研究, 宫颈病变的筛查策略从原来的以单一细胞学为基础的筛查转变为以 HR-HPV 为基础的多种筛查手段并存的阶段, 这也给我国妇产科医师带来了新的挑战。对持续性 HR-HPV 感染阳性患者的病变风险评估及分流判读尤其重要。因此, 宫颈癌筛查的关注点除了宫颈病变防治外, 也要重视 HR-HPV 阳性患者的风险度的判断和预测, 也就是说, 妇产科医师首先对女性受检者行 HPV 分型检测, 并判断不同型别 HPV 致癌的风险度, 同时结合患者的年龄做出年龄风险度的预判。因 p16/ki-67 双染能够提供 HR-HPV 检测阳性患者行阴道镜分流的同时, 对于宫颈病变风险预测均有很好的临床应用价值。目前, 宫颈 HR-HPV 分型检测、细胞学检查和 p16/ki-67 双染 (宫颈病变筛查分流标记物) 检测已组合使用作为宫颈病变筛查加分流进入临床, 对提高临床妇产科的宫颈癌筛查的检出率具有十分重要的作用<sup>[14-18]</sup>。

#### 【参考文献】

- [1] 耿建祥, 王旭波. 人乳头瘤病毒检测及其临床应用 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 381-427.
- [2] 施启丰, 崔成军, 王昊珏, 等. 华东地区宫颈鳞状细胞癌组织 HPV 感染型别的特征分析 [J]. 贵州医药, 2019, 43 (8): 1320-1322.
- [3] 夏林, 王宏景, 耿建祥, 等. 华东地区宫颈鳞状细胞癌组织 HPV 感染基因型数据库建立的意义 [J]. 诊断病理学杂志, 2017, 24 (1): 7-10.
- [4] de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11 (11): 1048-1056.

- [5] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.
- [6] 陈 晔,顾 芸,耿建祥,等. 宫颈鳞癌组织中 HPV 感染型别分布情况的分析[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(16):1933-1037.
- [7] 崔剑峰,刘 彬,陈 凤,等. 宫颈腺癌和宫颈鳞癌中 HPV 型别感染及其与发病年龄的关系:一项来自多中心的研究[J]. 中国肿瘤,2012,21(12):951-955.
- [8] Ronco G, Dillner J, Elfström KM, *et al.* Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials [J]. *Lancet*, 2014, 383(9916):524-532.
- [9] Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, *et al.* High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(2):500-507.
- [10] 姜锦贵,夏 林,耿建祥,等. HPV 感染基因型与宫颈鳞癌致癌性关系的多中心回顾性研究[J]. 中国妇幼保健,2017,32(6):1141-1144.
- [11] 梅 静,曹佩霞,耿建祥,等. 35~64 岁农村女性 CIN 组织中 HPV 感染基因型的分析[J]. 中国妇幼保健,2017,32(1):26-29.
- [12] Li H, Wang XB, Geng JX, *et al.* Clinical study of typing detection of human papillomavirus (HPV) infection with microarray from paraffinembedded specimens of cervical cancer and precursor lesions[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2015, 15(9):6423-6428.
- [13] Chen W, Zhang X, Molijn A, *et al.* Human papillomavirus type-distribution in cervical cancer in China: the importance of HPV 16 and 18 [J]. *Cancer Causes Control*, 2009, 20(10):1705-1713.
- [14] 季春燕. 宫颈病变中 HPV 基因型分布的比较[J]. 医学研究生学报,2017,30(12):1268-1271.
- [15] 范雪梅,徐 薇,耿建祥,等. 879 例女性宫颈液基细胞学检查与 DNA 定量分析法的对比研究[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(23):3165-3168.
- [16] 许淑霞,林建松,詹燕美. p16/Ki-67 免疫细胞化学双染法对宫颈病变的筛查价值[J]. 中华病理学杂志,2018,47(3):207-208.
- [17] 张 飞,朱湘玉,杨瑞宁,液基涂片细胞学检查联合高危型 HPV 检测在宫颈病变诊断中的价值[J]. 东南国防医药,2016,17(1):185-187.
- [18] 耿建祥,黄华艺,刘建华,等. HPV 感染疾病相关问题专家共识(2017)[J]. 医学研究生学报,2017,30(12):1238-1241.

(收稿日期:2020-06-02; 修回日期:2020-07-04)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一起)