

分类号: R71
学 号: 2015211011

密 级: 公开
单位代码: 10759

石河子大学

硕士学位论文



高危型人乳头瘤病毒载量与宫颈病变预后的相关性研究

学 位 申 请 人	姜 源 远
指 导 教 师	王 英 红
申 请 学 位 类 别	临 床 医 学 硕 士
专 业 名 称	临 床 医 学
研 究 领 域	妇 产 科 学
所 在 学 院	医 学 院

中国·新疆·石河子

2018年5月

**A correlation study of HR-HPV load and prognosis of
Cervical lesions**

A Dissertation Submitted to

Shi he zi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Clinical Medicine

Jiang Yuan Yuan
(Obstetrics and Gynecology)

Supervisor: Wang Ying Hong

May,2018

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所提交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名: 姜源远

时间: 2018年5月31日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅，有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名: 姜源远

时间: 2018年5月31日

导师签名: 王军

时间: 2018年5月31日

摘要

目的：通过第二代杂交捕获实验（HC-II）方法测量高危型人乳头瘤病毒（HR-HPV）病毒载量，探讨 HR-HPV 病毒载量与各级别宫颈病变的关系及其预测术后病变转归的临床应用价值。

方法：采用回顾性分析的方法，选择 2012 年 1 月~2016 年 12 月在石河子大学医学院一附院收治的 HR-HPV 阳性患者为对象，以病理组织学结果为确诊标准，追踪其就诊的资料，治疗后定期随访，必要时再次活检。以宫颈病变程度为依据分为 LSIL、HSIL 及 CC 组，根据检查结果和最终病理学诊断的比较，分析 HR-HPV 病毒载量与宫颈病变预后的相关性，探讨高危型 HPV-DNA 载量与各级别宫颈病变和宫颈癌的关系及其预测术后病变转归的临床应用价值。

结果：

1、治疗前 HPV 载量分组与宫颈病变进行分析， $P=0.000$ ，提示宫颈病变级别越高，治疗前 HPV 也越高。将 HSIL 及以上宫颈病变与 HR-HPV 载量分组进行比较，在载量 1000 以内， $P=0.032$ ， $OR=0.275$ ，且 95%置信区间在 0.159-0.475 之间，提示在子宫颈各级别以上病变中，治疗前 HPV 载量分组在高载量以下时与宫颈病变有相关性，且正相关。

2、以治疗前 HPV 载量分组和年龄分组对比， $P=0.156$ ，提示该年龄分组和 HPV 载量无相关性。以 50 岁分组后再次同 HPV 载量分组分析 $P<0.05$ ，因此将各组间两两进行相关性分析，提示 36-50 岁、>50 岁组的中高载量组比较有统计学意义，即年龄大于 50 岁者较年龄低者发生 $HPV\geq 1000$ 的风险更高。

3、不同级别的宫颈病变和年龄分组的持续感染率差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），>50 岁组与≤35 岁组比较， $P=0.02$ ，且 $OR=0.42$ ，95%置信区间 0.203-0.871，提示 HSIL 的 HR-HPV 持续感染率最高，在宫颈癌前病变中 HR-HPV 持续感染率与宫颈病变程度有关；年龄分组后 HPV 持续感染率有差异，>50 岁患者的持续感染率更高。

4、以年龄分组和宫颈病变程度比较， $P=0.04$ ，提示年龄越大的患者容易得更高级别的宫颈病变。

5、计算各病理分组的转阴率，提示治疗后宫颈病变级别越好，转阴率越小。治疗后的平均转阴率在术后 1 年内转阴率随时间增加，在治疗后 2 年转阴的人群中转阴率较前减低。计算宫颈病变分组的转阴时间，由单因素的 ANOVA 分析， $P>0.05$ ，结果无统计学差异。提示宫颈病变程度与转阴时间不相关。

6、计算治疗前 HR-HPV 载量各组的转阴率，HR-HPV 载量分组与转阴率相关，在术后 1 年内转阴率随时间增加，在治疗后 2 年转阴的人群中转阴率较前减低。不同载量间转阴率比较，因为样本量不同，无相关性。计算各组转阴时间，由单因素的 ANOVA 分析， $P>0.05$ ，结果无统计学差异。提示治疗前 HPV 载量与转阴时间不相关。

7、计算各年龄组的转阴率并比较，治疗后 1 年内 35-50 岁转阴率最高，治疗 1 年后年龄和转阴率正相关。计算年龄分组的转阴时间，由单因素的 ANOVA 分析，各组间具有统计学差异，提示年龄越小，转阴时间越短。

8、治疗前后 HPV 载量行重复测量分析， $P=0.024$ ，差异有统计学意义，发现治疗半年内的 HPV 呈下降趋势，各种治疗均能有效降低 HPV 载量；治疗 1 年及以后的 HPV 载量反而升高，治疗 2 年较治疗 1 年后的 HPV 载量更高。

结论：术前 HR-HPV DNA 高负荷可能是术后 HPV 持续感染的危险因素，治疗前宫颈病变的程度与 HR-HPV 载量分组有关，但与 HPV 载量值无关。宫颈病变程度和年龄可能是影响 HR-HPV 转阴的相关因素。

关键词：高危型人乳头瘤病毒，宫颈病变，预后，转阴率

Abstract

Object: Using HC-II , short of the second generation hybridization capture experiment, as a method to calculate, to explore the correlation of high-risk human papillomavirus (HR-HPV)load and cervical lesions of different grades and its clinical value in predicting postoperative residual and recurrence of cervical lesions.

Methods: The method of retrospective analysis was used. Patients with HPV positive were selected from January 2012 to December 2016 in the first affiliated Hospital of Shi he zi University Medical College. According to the histopathological results as the diagnostic criteria, follow up patients' condition, and analyze the correlation between the HPV viral load and the prognosis of cervical lesions according to the comparison of the examination results and the final pathological diagnosis. To investigate the relationship between high risk HPV-DNA load, cervical lesions and cervical cancer and its clinical value in predicting postoperative residual and recurrent lesions.

Results:

1. Analysing HPV load groups and cervical lesions before treatment, as $P=0.000$, we can found that cervical lesions were higher when the cervical lesions got more seriously. Compared the cervical lesions of HSIL and above with the load group of HR-HPV, the results showed that $OR=0.275$ and 95% CI was 0.159-0.475 when HPV load was below 1000, which suggests that the HPV load groups below the high grade had a positive correlation with the cervical lesions before treatment.

2. They had no correlation as $P =0.156$ in the analysis of HPV load groups and age groups before treatment, while $P < 0.05$ when the age grouped by 50. Then in the bifid comparison among groups, the difference between age group of 36-50 years and over 50 years and HPV load groups of medium and high load has a statistical significance, meaning people over 50 years old had a higher risk of 1000 and above of HPV load than younger women.

3. There were significant differences in the persistent infection rate among different grades of cervical lesions and age groups ($P < 0.05$). Compared the age group of over 50 with the group of below or equal to 35, the result is $P=0.02$, $OR=0.42$, and 95%CI was 0.203-0.871, suggesting that the persistent infection rate of HR-HPV in HSIL is the highest, and in cervical precancerous lesions, it is related to the degree of cervical lesions, which means the persistent infection rate was higher in patients over 50 years old when they grouped by ages.

4. Compared the age groups with cervical lesions, the results showed that $P=0.04$, which suggests that older patients are prone to higher grade cervical lesions.

5. Computing the negative rate of each pathological group comes to a conclusion that the degree of cervical lesion and the rate of negative conversion were basically related after treatment. And the average rate of negative conversion increased with time within 1 year after treatment, while decreased in people who turned negative after 2 years. Using single factor ANOVA analysis, the result of $P > 0.05$ respects that the

time of turning negative for cervical lesion groups has no significant difference, making an suggestion that the group of cervical lesions is not related to the time of turning negative.

6. Computing the negative rate of each HPV load group comes to a conclusion that The HR-HPV load group was correlated with the rate of negative conversion. In another word, the rate of turning negative increased with time within 1 year after operation, and decreased in the group of people who turned negative after 2 years. There is no correlation in comparison of negative conversion rate among different loads, because sample size is different. Using single factor ANOVA analysis, the result of $P > 0.05$ respects that the time of turning negative for cervical lesion groups has no significant difference, making an suggestion that the amount of HPV before treatment is not related to the time of turning negative.

7. Computing the negative rate of each age group comes to a conclusion that the negative rate of 35-50 years old was the highest after treatment of one year, and there was a positive correlation between age and negative rate when they had at least 1 year treatment. Using single factor ANOVA analysis, it has statistical differences among the age group and the time of turning negative, as the younger the age, the shorter the time of turning negative.

8. Repeated measurement analysis of HPV load before and after treatment suggests that difference was statistically significant. We can make an conclusion that HPV decreased after treatment within half a year, and all kinds of treatment could effectively reduce the HPV load, but the HPV load increased after one year of treatment, and the HPV load of 2 years after treatment was higher than that after one year.

Conclusion: Preoperative high HR-HPV load possibly was an independent risk factor for persistent HPV infection after operation. The degree of cervical lesions before treatment was related to the HR-HPV load group, but not to the HPV load. The degree of cervical lesion and age may be related factors of HR-HPV negative conversion.

Key words: High-risk human papillomavirus, cervical lesion, prognosis, negative rat

目录

摘要.....	I
Abstract.....	III
英汉双解缩略词表.....	VII
前言.....	1
资料与方法.....	3
1. 研究对象.....	3
1.1 纳入标准.....	3
1.2 排除标准.....	3
1.3 分组方法.....	3
2. 诊疗流程.....	3
3. 研究方法.....	4
3.1 TCT 和 HPV 检测.....	4
3.2 阴道镜检查及宫颈活检.....	6
4. 治疗措施及适应症.....	8
4.1 宫颈锥切术.....	8
4.2 全子宫切除术.....	8
4.3 宫颈癌根治术.....	8
4.4 放化疗.....	8
4.5 药物治疗.....	8
5. 随访及预后.....	8
6 统计分析.....	9
结果.....	10
1 人群基本资料.....	10
2 治疗前 HPV 载量与相关因素的相关性.....	10
2.1 治疗前 HPV 载量与三组宫颈病变的关系.....	10
2.2 治疗前 HPV 载量与年龄的相关性.....	11
3 HPV 持续感染情况分析.....	12
3.1 不同宫颈病变的 HPV 持续感染率.....	12
3.2 不同年组龄的 HPV 持续感染率.....	12
4 年龄与宫颈病变的关系.....	13

5 治疗后的转阴情况.....	13
5.1 三组宫颈病变治疗后随访的转阴情况.....	13
5.2 不同 HPV 载量治疗后随访的转阴情况.....	14
5.3 不同年龄的转阴率.....	14
6 治疗后 HPV 变化及术后 HPV 变化.....	15
讨论.....	17
1 HR-HPV 载量与相关因素探讨.....	17
1.1 HR-HPV 载量与宫颈病变的关系.....	17
1.2 HR-HPV 载量与年龄的关系.....	17
2 HPV 持续感染与相关因素的关系.....	18
2.1 HR-HPV 持续感染与宫颈病变的关系.....	18
2.2 HR-HPV 持续感染与年龄的关系.....	18
3 年龄与宫颈病变的关系.....	19
4 HR-HPV 载量与宫颈病变预后的相关性探讨.....	19
5 HR-HPV 转阴的相关影响因素.....	19
5.1 不同 HPV 载量的转阴情况讨论.....	19
5.2 不同宫颈病变及治疗的转阴情况讨论.....	20
5.3 不同年龄分组的 HR-HPV 转阴率讨论.....	20
参考文献.....	22
综述.....	24
高危型人乳头瘤病毒与宫颈病变的诊疗现状.....	24
致谢.....	33
作者简介.....	34
石河子大学硕士研究生学位论文.....	错误! 未定义书签。
导师评阅表.....	错误! 未定义书签。

英汉双解缩略词表

(Abbreviations)

英文缩写	英文全称	中文全称
TCT	Thinprep cytology test	薄层细胞学检查
HPV	Human papillomavirus	人乳头瘤病毒
HR-HPV	High-risk human papillomavirus	高危型人乳头瘤病毒
HC- II	Hybrid capture II	第二代杂交捕获
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia	宫颈上皮内瘤变
ICC	Invasive cervical cancer	宫颈浸润癌
SCC	Squamous carcinoma of the cervix	宫颈鳞癌
ASC	Typical squamous cells	不典型鳞状上皮细胞
ASCUS	Atypical squamous cells of undetermined significance	意义不明的不典型鳞状上皮细胞
ASC-H	Atypical squamous cells-cannot exclude HIS	不能排除高级别鳞状上皮内病变不典型鳞状细胞
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion	低度鳞状上皮内瘤变
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion	高度鳞状上皮内病变
ECC	Endocervical Curettage	颈管搔刮术
LEEP	Loop electrosurgical excision procedure	宫颈环形电切术
CKC	Cold knife conization	冷刀锥切术

前言 (Preface)

宫颈癌是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一，2012年全球宫颈癌发病数为52.8万例；年死亡数为26.6万例。85%的宫颈癌病例发生在发展中国家，也是这些地区癌症死亡的主要原因。在我国，从1998年—2008年，宫颈癌患病率由9.7/10万上升至14.9/10万，每年新发病例约10万，死亡约3万，在女性恶性肿瘤死亡率中排名第二，患病率居女性生殖道恶性肿瘤之首。根据中国国家癌症中心公布的数据估计，2015年我国子宫宫颈癌新发病例约为98900例，死亡病例约为30500例。目前宫颈癌在全球范围内的新发病例仍在持续增多，严重威胁我们的生命健康。宫颈病变发展为宫颈癌约需10年，早期发现并进行治疗干预，治愈率可以高达90%甚至100%，而发展到中晚期癌的时候，治疗后病人的生存率降低到50%、40%甚至更低。宫颈癌早期诊断、早期发现、早期治疗会有非常好的治疗效果，因此宫颈癌又被称为是惟一可以防治的癌症^[1]。很多流行病学和实验室研究数据发现人乳头瘤病毒（human papillomavirus, HPV）感染是宫颈癌的病因、且高危型人乳头瘤病毒（HR-HPV）感染是高危因素，HPV容易感染子宫颈鳞柱交界区的基底细胞，继发宫颈病变（SIL）以及子宫颈癌^[2]。在正常人群中HPV多为一过性的感染^[3]，可在感染后数月至两年内自动清除，但也有15%发生持续感染。研究表明^[4]，HPV感染持续1年以上的人群中，其中21%在30个月内进展HSIL或更高病变，HR-HPV持续感染被公认是宫颈上皮内瘤变和宫颈癌的致病因素^[5]。美国妇产科医师学会（American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG）发布的权威子宫颈癌筛查和预防实践指南，建议30岁以上的妇女行宫颈癌筛查时采用HPV检测和细胞学联合筛查。

目前对宫颈癌发生的危险因素已有大量研究。如周权^[6]经过meta分析，总结我国已婚妇女发生宫颈恶性肿瘤的主要危险因素有：HPV感染、宫颈肿瘤家族史、早婚等。其他对单项影响因素的相关研究有高危型HPV持续感染^[7]、机体的免疫状态^[8]、遗传易感性（如HLA基因型）^[9]。HPV16与HPV18被认为是最易诱发持续感染的HPV型别^[10]。外界因素如激素替代治疗可能增加病毒载量，主动吸烟与被动吸烟作为危险因素则分别将进展为子宫颈癌的几率提高到3.7倍和2.1倍^[11]。HPV型别是影响宫颈病变预后的危险因素，但HPV载量对宫颈病变的影响亦是目前临床研究的热点。对HPV载量的研究主要集中在两个方面，一方面是HR-HPV载量与宫颈病变及宫颈癌的相关性，杜晓辉^[12]在研究320例宫颈上皮内瘤变（Cervical intraepithelial neoplasia, CIN）患者HPV转阴的相关因素时发现HPV载量与宫颈癌前病变的发生紧密相关，高的病毒载量会导致严重的宫颈病变；罗招云，杨立业^[13]等研究认为HPV病毒载量可作为预测宫颈病变的指标，HPV病毒载量与宫颈病变程度明显相关，病毒载量越高，宫颈病变加重的风险越大；张秀清^[14]、张玉梅^[15]的研究却认为HPV DNA病毒载量与宫颈病变程度的关系不显著，也有学者认为HPV病毒载量与宫颈癌前病变的发生密切相关的依据有待补充，如王新玲^[16]研究认为HPV病毒的载量与宫颈病变的严重程度的相关性与TCT的结果有关，

TCT 阴性则 HPV 载量与宫颈病变的严重程度无相关性，若 TCT \geq ASC-US 则 HPV 的载量与宫颈病变呈正相关，HPV 病毒载量越高，则宫颈病变越重，TCT 可作为 HPV 感染是否需进一步做阴道镜的分流指标。另一方面是 HR-HPV 对治疗宫颈病变的预后及手术后转归的预测。Hesselink AT^[17]认为术前 HPV 感染与宫颈病变残留和复发的关系不明确，术后的病毒载量可以预测转归，国内李园园^[18]等也有相关研究；季静，尤志学，邵海燕等^[19]的研究分析 HPV 载量与术后病毒的清除相关，在切缘阴性的病例中，术前高载量的患者发生病灶残留的风险高，术后 6 个月宫颈病变的转归与同期检测的 HPV 载量相关；国外 Lorincz AT^[20]则发现术后 HPV 阳性、TCT 阳性、HPV 同一亚型持续感染是宫颈锥切术后病变残存、复发的高危因素。所以，HPV 载量与宫颈病变的关系及其预测术后病变转归的能力在目前尚有争议，本课题以此作为研究目的，以 HPV 载量与宫颈病变正相关及其可预测术后病变的转归为假设，设计技术路线并进行统计分析。

本项研究通过门诊随访本地区宫颈病变及宫颈癌的患者，搜集其临床资料，特别是治疗前后 HR-HPV 病毒载量的变化，研究患者的宫颈病变程度、年龄等常见因素与 HR-HPV 载量的变化，研究 HR-HPV 转阴率的相关影响因素，以此明确 HPV 载量与宫颈病变的相关性并探讨 HR-HPV 预测术后病变转归的临床应用价值。

资料与方法

(Data and methods)

1. 研究对象

采用回顾性分析以及门诊随访的方式,选择 2012 年 1 月~2016 年 12 月在石河子大学医学院一附院就诊的第二代杂交捕获(HC-II)方法提示 HPV 阳性的患者 353 例。

1.1 纳入标准

- (1) 有性生活史;
- (2) 所选病例均由门诊医生取材收集子宫颈脱落细胞,进行薄层液基细胞学(Thinprep cytology test, TCT)检查及 HC-II 检测 HR-HPV DNA;
- (3) 有宫颈手术者在术前和术后 3 个月、6 个月、9 个月、1 年、2 年等定期随访中检测 HPV 和(或)TCT,术后随访时间均在 6 个月以上,随访次数 ≥ 2 次;
- (4) 所有手术病例均有明确的病理诊断。宫颈鳞状上皮内病变(squamous intraepithelial lesion, SIL)患者以宫颈锥切术后病检结果为准。对宫颈锥切术切除的组织按时钟 1~12 点,将标本分成 12 块,分别制作石蜡切片、病理诊断。两次病理结果不一致者,以较高级别病理诊断为该病例的最终诊断。宫颈癌患者以术后病检为准;
- (5) 所选患者均有完整病历资料,均无手术禁忌证,患者均自愿且知情。

1.2 排除标准

临床资料不全、不能进行电话随访、不能按时回院进行复诊并完善相关复查者。

1.3 分组方法

据 Lorincz AT 等^[20]相关研究,将 HR-HPV DNA 阳性对象按照载量进行分为低载量组(1.00~99.99)、中载量组(100.00~999.99)和高载量组(≥ 1000.00)共三组。按照年龄分为: ≤ 35 岁组、36-50岁组和 > 50 岁组共三组。按照宫颈病变程度分为:LSIL组(慢性黏膜炎、CIN I)、HSIL组(高级别鳞状上皮内病变,包括 CIN II-III组)与 CC 组(宫颈癌)三组。

2. 诊疗流程

根据《2017 NCCN 子宫颈癌临床实践指南》完善相关检查及随访,流程如下:

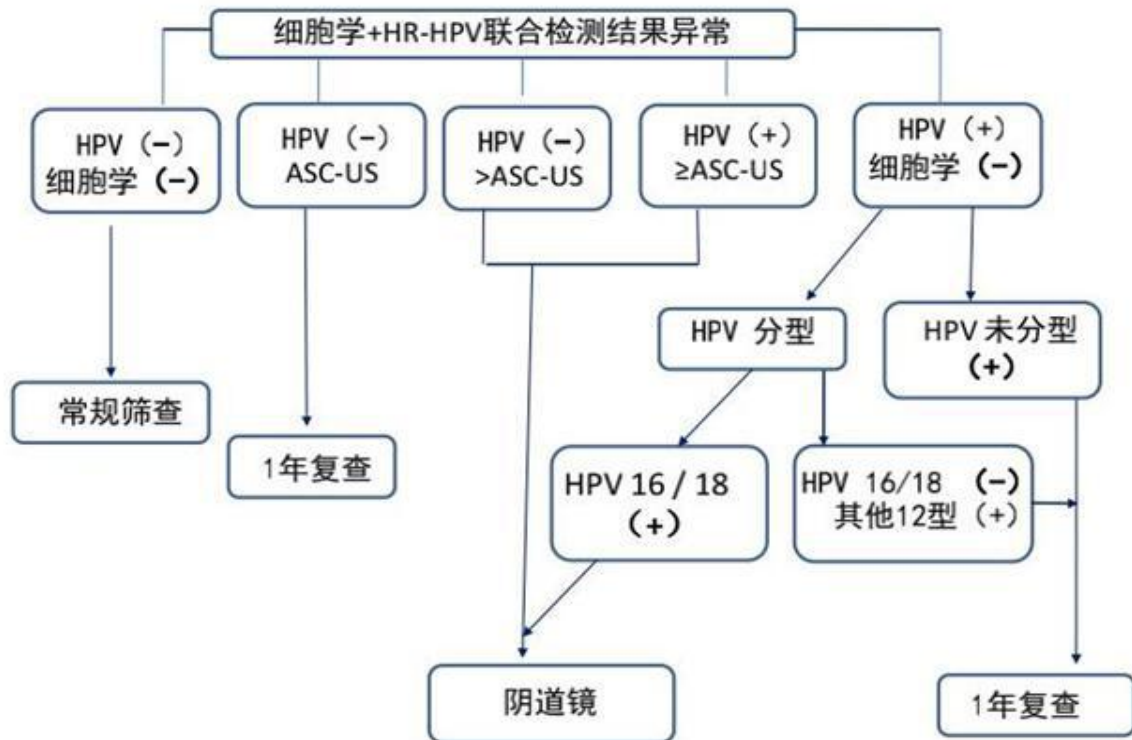


图 1 宫颈细胞学+HR-HPV 联合检测结果异常的处理流程

3.研究方法

3.1 TCT 和 HPV 检测

3.1.1 取材方法

患者排空膀胱，取膀胱截石位，窥阴器暴露宫颈，无菌干棉球轻轻拭去多余宫颈口分泌物，行 TCT 检查。取样方法：使用 TCT 专用刷置于宫颈口内，顺时针方向旋转约 3~5 周，刷头于储存瓶内涮洗 10 次，标记、送检，于 4℃ 冰箱保存不超过 7 天。TCT 结果异常时或与 TCT 一起行 HPV 检测，取样方法：使用专用刷头置于宫颈口内旋转，方法同 TCT，避免全部插入宫颈管内，停留约 10 秒，沿折痕折断杆部，刷头留在储存瓶里，标记、送检，于 4℃ 冰箱保存待检，不超过 14 天。过程中避免采样刷污染。

3.1.2 注意事项

- (1) 标本采集需在非月经期；
- (2) 检查前 3 天避免阴道冲洗或上药；
- (3) 采集前 24 小时禁止同房、盆浴或阴道检查；
- (4) 一次完成取样，短期内多次取样可致假阴性。

3.1.3 检测方法及步骤

TCT 检测：采集阴道或宫颈分泌物，液基振荡 3-5 分钟后充分摇匀，获得脱落细胞后浸入专门的液基细胞处理试剂中进行处理，试剂中的裂解成分能对红细胞进行裂解，去除红细胞对检验结果造成的干扰；同时试剂中的固定成分能保存固定白细胞、

脱落上皮细胞等有价值的细胞；并使包裹在黏液中的有效细胞充分分离，防止有价值细胞的丢失。运用美国 Cytoc 公司生产的 ThinPep2000 液基细胞仪，将有效细胞制备成细胞悬液，过滤离心方法清除黏液对制片的干扰，制成均匀的薄层细胞涂片。应用 HE 染色方法使细胞着色，再通过显微镜来观察细胞核、细胞包浆形态和结构的变化。

HR-HPV DNA 检测：采用美国 Digene 公司生产的杂交捕获 2 代（HC-II）基因杂交信号放大系统和上海莱特公司产测定试剂盒。采用 96 孔平板法检测高危型 HPV 病毒（13 种，包括 HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 和 68 型），对 HPV 不但可以定性，同时可以半定量。其基本原理为放大抗体捕获的信号并检测化学发光信号，具有灵敏度高、特异性好、重复性强、一致性较好的优点。具体操作步骤：①变性：溶解细胞，解链和变性核酸，使样本 DNA 双链分解、释放 HPV DNA 单链；②杂交：全长病毒 RNA 探针结合 HPV 病毒靶 DNA 单链，形成 RNA-DNA 杂交体；③捕获：包被在微孔板上的第一抗体捕获 RNA-DNA 杂交体，特异性结合后固定在微孔壁上；④杂交检测：第二抗体结合碱性磷酸酶，RNA-DNA 杂交体与之再次结合并放大信号；⑤产生发光信号：加入碱性磷酸酶的底物，产生化学发光信号，仪器判读信号。

原理是利用对抗体捕获信号的放大和化学发光信号的检测

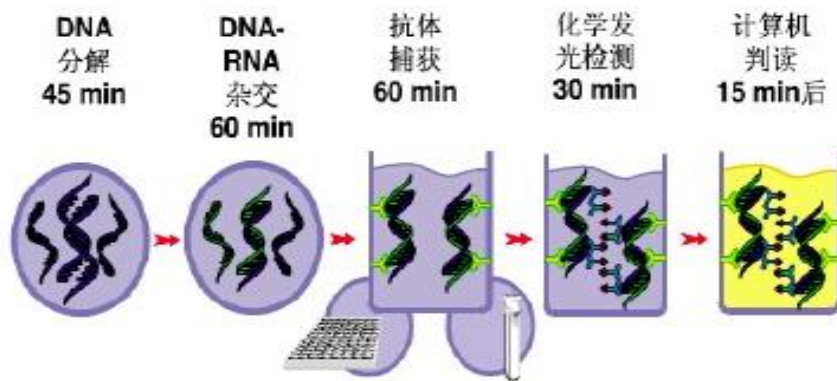


图 2 HC-II 的步骤示意图

3.1.4 结果判断

TCT 报告均采用 TBS 分类法行描述性报告，包括：（1）未见上皮内病变细胞和恶性细胞（NILM）；病原体；非瘤样改变（反应性细胞改变、子宫切除术后的腺细胞、萎缩）；其他：（2）上皮细胞异常：鳞状上皮细胞异常、腺上皮细胞改变、其他恶性肿瘤。

鳞状上皮细胞异常作为临床常见病变，包括：①低级别上皮内瘤变（Low-grade squamous intraepithelial lesions, LSILs），即宫颈上皮内瘤变 I 级（Cervical intraepithelial neoplasia, CIN）；②高级别上皮内瘤变（High-grade squamous intraepithelial lesions, HSILs），包括 CIN II、CIN III 和原位癌；③鳞状细胞癌（SCC）。腺上皮细胞改变包括：①不典型腺上皮细胞（AGC）；②腺原位癌（AIS）；③腺癌（AC）。

HPV 检测结果判定：标本的相对荧光亮度值（Relative light units, RLU），是样本的光强度与阳性对照光强度的比值；阳性定标域值（Cut Off, CO）定义为阳性对照光强度的临界值，取 3 个阳性对照反应强度的平均值。RLU 与 CO 的比值即 HR-HPV 载量。RLU/CO \geq 1.0，提示每毫升样本包含的 HPV-DNA 量 $>$ 1.0pg，称之为 HPV 阳性；反之为阴性。HR-HPV 的载量与样本所含 DNA 比值正相关，如样本所含 DNA 越高，RLU 越高，则 HR-HPV 载量越高，因此 HR-HPV 载量可直接反映样本中的 HR-HPV DNA 含量，临床可以此作为评价病毒感染的量化指标。

HR-HPV 持续感染的定义：在间隔 4-6 个月或 6-12 个月的相邻两次随访中，同一患者的宫颈检测样本均显示 HR-HPV 阳性且为同种类型，则称为此种类型 HR-HPV 的持续性感染。本研究未对 HR-HPV 分型检测进行相关研究，故认为在相邻 2 次随访中 HR-HPV 阳性即为 HR-HPV 持续感染。

3.2 阴道镜检查及宫颈活检

3.2.1 检查指征

- (1) TCT 提示 LSIL 以上；
- (2) HR-HPV DNA 检测阳性；
- (3) 异常症状（接触性出血、阴道排液）和异常宫颈外观（宫颈柱状上皮移位或不对称糜烂、息肉、白斑、湿疣或癌可疑）等；
- (4) 宫颈病变治疗后的随诊。

3.2.2 检查方法

由石河子大学医学院第一附属医院经专门培训的妇科医生完成所有操作，步骤如下：

(1) 患者取膀胱截石位，用阴道窥器充分暴露宫颈阴道部，无菌干棉球轻轻拭去宫颈表面的分泌物，打开照明开头，将物镜调至与被检部位同一水平，调整好焦距(一般物镜距被检物约为 20 cm)，调至物像清晰为止。

(2) 在白光下用 10 倍低倍镜粗略观察被检部位。可粗略观察宫颈外形、颜色及血管等。

(3) 用 3%醋酸棉球涂擦子宫颈及上段阴道，并停留至少 30 秒，对病变的境界及其表面形态观察更清楚。观察有无白色病变区、镶嵌和异形血管等，醋酸停留的时间愈长，其所凝结的蛋白质愈多，愈容易看到病灶；需长时间观察时，每 3-5 分钟应重复涂擦 3% 醋酸一次。精密观察血管时应加绿色滤光镜片，并放大 20 倍。

(4) 最后涂以复方碘液(碘 30g，碘化钾 0.6g，加蒸馏水 100ml)。成熟鳞状上皮细胞富含糖原，涂复方碘液后糖原与碘结合呈深棕色，称为碘实验阳性；柱状上皮、未成熟化生上皮、角化上皮及不典型增生上皮不含糖原，涂碘后均不着色，称为碘实验阴性。观察不着色区域的分布，在异常图像部位或可疑病变部位取多点活检送病理检查。

(5) 无异常者常规取宫颈 3、6、9、12 点鳞柱交接处或转化区行活检，必要时行颈管搔刮术（Endocervical Curettage, ECC），将刮匙放在宫颈转化区以内，有系统地搔括大约 2cm 长的子宫颈管。

(6) 所有活检标本由我院病理科医生规范操作，统一取材、制片并阅片。

3.2.3 注意事项

(1) 检查前 3 天禁止性生活、阴道用药、妇科检查及宫颈刮片等操作。

(2) 检查前应有阴道细胞涂片检查结果，除外阴道毛滴虫、念珠菌、淋菌等炎症；

(3) 不使用润滑剂以免干扰结果，放置窥阴器进入时应边旋转边扩张，防止宫颈人为损伤。

(4) 充分暴露宫颈管，防止漏诊。

3.2.4 仪器设备

深圳金科威公司 SLC-2000B 电子阴道镜。

3.2.5 结果判断

(1) 正常宫颈阴道部鳞状上皮

上皮光滑呈粉红色。涂 3%醋酸后上皮不变色。碘试验阳性。

(2) 宫颈阴道部柱状上皮

临床常见为宫颈管内的柱状上皮外移，取代宫颈阴道部的鳞状上皮。肉眼见表面绒毛状，色红。3%醋酸涂白后迅速肿胀呈葡萄状。碘试验阴性。

(3) 转化区

即鳞状上皮与柱状上皮交错的区域，含新生的鳞状上皮及尚未被鳞状上皮取代的柱状上皮。阴道镜下见树枝状毛细血管；由化生上皮环绕柱状上皮形成的葡萄岛；开口于化生上皮之中的腺体开口及被化生上皮遮盖的潴留囊肿(宫颈腺囊肿)。3%醋酸涂白后化生上皮与圈内的柱状上皮明显对比。涂碘后，碘着色深浅不一。病理学检查为鳞状上皮化生。

(4) 不正常的阴道镜图像

碘试验均为阴性，包括：①白色上皮：涂醋酸后色白，边界清楚，无血管。病理学检查可能为化生上皮、不典型增生。②白斑：白色斑片，表面粗糙隆起且无血管。不涂 3%醋酸也可见。病理学检查为角化亢进或角化不全，有时为 HPV 感染。在白斑深层或周围可能有恶性病变，应常规取活检。③点状结构：旧称白斑基底。涂 3%醋酸后发白，边界清楚，表面光滑且有极细的红点(点状毛细血管)。病理学检查可能有不典型增生。④镶嵌(mosaic)：不规则的血管将涂 3%醋酸后增生的白色上皮分割成边界清楚、形态不规则的小块状，犹如红色细线镶嵌的花纹。若表面呈不规则突出，将血管推向四周，提示细胞增生过速，应注意癌变。病理学检查常为不典型增生。⑤异型血管：指血管口径、大小、形态、分支、走向及排列极不规则，如螺旋形、逗点形、发夹形、树叶形、线球形、杨梅形等。病理学检查多为程度不等的癌变。

(5) 早期宫颈癌

强光照射下表面结构不清，呈云雾、脑回、猪油状，表面稍高或稍凹陷。局部血管异常增生，管腔扩大，失去正常血管分枝状，相互距离变宽，走向紊乱形态特殊，可呈蝌蚪形、棍棒形、发夹形、螺旋形或绒球等改变。涂 3%醋酸后表面呈玻璃样水肿

或熟肉状，常并有异形上皮。碘试验阴性或着色极浅。

4. 治疗措施及适应症

对宫颈病变 \geq LSIL 或其他有指征的患者，应行手术治疗，术后标本送检，病理诊断。手术方式^[21]有宫颈锥切术、全子宫切除术及宫颈癌根治术，其中宫颈锥切术临床常用冷刀锥切术（Cold knife conization, CKC）和宫颈环形电切术（Loop electrosurgical excision procedure, LEEP）。

4.1 宫颈锥切术

适应证：

- （1）宫颈活检病理已确诊是 LSIL 但阴道镜检查不满意或 HSIL；
- （2）宫颈刮片细胞学检查多次发现有恶性细胞，阴道镜检查无异常，宫颈活检或分段诊刮颈管阴性者，应作宫颈锥切进一步确诊；
- （3）显微镜下发现有早期浸润但尚未明确浸润深度时，为了确定手术范围先作宫颈锥切，切下宫颈组织作进一步的病理检查，明确病变程度，指导手术范围的选择；
- （4）怀疑宫颈腺癌者；
- （5）慢性宫颈炎经保守治疗，效果不佳者，可作宫颈锥切术治疗；
- （6）微小浸润癌即 I A1 期、无淋巴脉管浸润，要求保留生育功能者可行锥切。I A1 期伴淋巴脉管浸润者也可行锥切（切缘需阴性），加腹腔镜下盆腔 SLN 显影或盆腔淋巴结切除。

4.2 全子宫切除术

适应证：

- （1）无生育要求的年龄 >50 岁的 CIN III 患者；
- （2）绝经后宫颈萎缩不能行宫颈锥切术的患者；
- （3）CIN III 术后病检提示切缘阳性者；
- （4）CIN III 患者无生育要求，合并子宫肌瘤、子宫脱垂等良性疾病者。
- （5）浸润性宫颈癌 0- I A2 期。

4.3 宫颈癌根治术

广泛性子官切除术加盆腔淋巴结切除术（有或无前哨淋巴结显影）是 I A2、I B、II A 期无生育要求患者首选的治疗方法。

4.4 放化疗

应用于 II B 期以后、宫颈癌术后或一般情况差不能完成手术的患者。

4.5 药物治疗

宫颈炎和 LSIL 者，应用干扰素阴道局部治疗。

5. 随访及预后

根据患者门诊就诊时的具体情况，复查间隔为 3 个月、6 个月或 1 年。检查项目有 HPV 检测、TCT 检查、阴道镜检查以及宫颈活检等，具体检查项目及相关操作由妇科医师负责。预后指标包括转阴率和转阴时间。

6 统计分析

Excel 建表后录入数据，核对并保证无误后使用 SPSS 24.0 完成数据处理和统计分析。计数类数据采用 χ^2 检验，以[n(%)]描述，计量类数据采用 *t* 检验，以 ($\bar{x} \pm s$) 描述，比较分析宫颈各级病变术后 HR-HPV DNA 载量与宫颈病变的关系及转阴情况， $P < 0.05$ 说明差异有统计学意义。

结果 (Results)

1 人群基本资料

本组资料包括宫颈活检诊断的宫颈病变患者共 353 例,按病变程度分组,包括:LSIL 组 128 例,HSIL 组 163 例,CC 组 62 例。患者年龄范围 20~76 岁,≤35 岁组 52 例,36-50 岁组 188 例, >50 岁组 113 例,平均年龄为 (46.53±10.72) 岁;孕次 0~14 次,平均孕次为 (5.25±2.12) 次;产次 0~6 次,平均产次为 (3.12±0.55) 次;宫颈活检 1 次者 311 例,2 次者 32 例,3 次者 3 例,平均次数为 (1.09±0.35) 次;绝经患者 151 例,绝经时间 1-31 年,平均绝经时间为 (7.67±6.57) 年。不同宫颈病变分组患者在孕次、产次、宫颈活检次数、绝经年限等资料上比较无显著差异 ($P>0.05$),具有可比性。结果见表 1。

表 1 不同宫颈病变分组在基本资料上的比较

组别	例数	孕次 (次)	产次 (次)	宫颈活检 (次)	绝经 (年)
LSIL 组	128	5.26±2.16	3.15±0.56	1.02±0.41	7.56±5.22
HSIL 组	163	5.12±2.08	3.22±0.52	1.06±0.36	7.66±5.23
CC 组	62	5.31±2.11	3.08±0.49	1.17±0.34	7.78±6.03

2 治疗前 HPV 载量与相关因素的相关性

2.1 治疗前 HPV 载量与三组宫颈病变的关系

以治疗前 HPV 载量分组,载量分组与宫颈病变进行分析, $P<0.001$,具有统计学差异,即宫颈病变和治疗前 HPV 分组正相关,宫颈病变级别越高的患者的 HPV 载量越高。见表 2 上表。

将子宫颈高级别以上病变(表中为 HSIL 及以上)与 HPV 载量分组进行比较,在载量 1000 (低+中载量组)以内, $P=0.032$, $OR=0.275$,且 95%置信区间在 0.159-0.475 之间,提示载量 1000 以内时治疗前 HPV 载量分组和宫颈病变有相关性,且宫颈病变级别越高,HPV 高载量的风险越大。

同样方法比较低载量组与高载量组,经分析 $P=0.323$,提示两者差异无统计学意义,说明在 HPV 感染高载量的患者,发生 LSIL 和高级别病变的风险无明显差异。见表 2 下表。

表 2 治疗前 HPV 载量分组和宫颈病变的关系

载量分组	宫颈病变			合计	χ^2	P	OR	95%置信区间 (CI)
	LSIL	HSIL	CC					
低载量	57	39	14	110	25.934	<0.001		
中载量	31	81	24	136				
高载量	40	43	24	107				
载量分组	宫颈病变		合计	χ^2	P	OR	95% 置信区间 (CI)	
	LSIL	HSIL 及以上						
低载量	57	53	110	22.297	0.032	0.275	0.159-0.475*	
中载量	31	105	136					
高载量	40	67	107					
合计	128	225	353	4.572	0.323	0.555	0.323-0.954**	

*中/低载量组发生宫颈病变的风险。

**高/低载量组发生宫颈病变的风险。

2.2 治疗前 HPV 载量与年龄的相关性

以治疗前 HPV 载量分组，和年龄分组对比， $P=0.156$ ，提示两者无相关性。见表 3。

表 3 年龄分组和治疗前 HPV 分组的关系

	治疗前 HPV 分组	合计	χ^2	P
年龄 分组	≤35 岁	52	6.645	0.156
	36-50 岁	188		
	>50 岁	113		
合计		353		

因该组 P 值 >0.05 ，将年龄分组两两合并，发现 ≤50 岁与 >50 岁组进行分析时， <0.05 ，提示该分组时两组差异有统计学意义，见表 4。

表 4 年龄分组(二分类)和治疗前 HPV 载量分组的关系

年龄分组	治疗前 HPV 分组			总计	χ^2	P
	低载量组	中载量组	高载量组			
≤50 岁	71	86	83	240	6.525	0.038
>50 岁	39	50	24	113		
总计	110	136	107	353		

提示表 3 中可能有组别比较有统计学意义。遂将各组间两两进行相关性分析，如 ≤35 岁、36-50 岁组及低、中载量组行 OR 值及 95%置信区间分析，OR=1.012，95%CI 为 0.468-2.188，提示该年龄差与载量高低无关。同法分析，≤35 岁、36-50 岁组及中、高载量组的 OR=1.122，95%CI 为 0.541-2.326；≤35 岁、36-50 岁组及低、高载量组的 OR=0.902，

95%CI 为 0.419-1.941; 36-50 岁、>50 岁组及低、中载量组的 OR=1.056, 95%CI 为 0.610-1.827; 36-50 岁、>50 岁组及中、高载量组的 OR=0.510, 95%CI 为 0.281-0.924; ≤35 岁、>50 岁组及低、中载量组的 OR=1.068, 95%CI 为 0.479-2.385; ≤35 岁、>50 岁组及中、高载量组的 OR=0.455, 95%CI 为 0.203-1.020。提示 36-50 岁、>50 岁组的中高载量组比较有统计学意义, 即年龄大于 50 岁者较年龄低者发生 HPV≥1000 的风险更高。

3 HPV 持续感染情况分析

3.1 不同宫颈病变的 HPV 持续感染率

持续感染率在宫颈炎及 LSIL 组为 28.13% (36/128), HSIL 组为 42.94% (70/163), 宫颈癌组为 24.19% (15/62), 差异有统计学意义 ($P=0.006$), 提示 HSIL 的 HPV 持续感染率最高, 在宫颈癌前病变中与宫颈病变程度有关。见表 5。

表 5 HPV 持续感染与宫颈病变的关系

		HPV 持续感染		合计	持续感染率	χ^2	P
		否	是				
病理 分组	LSIL	92	36	128	28.13%	10.385	0.006
	HSIL	93	70	163	42.94%		
	SCC	47	15	62	24.19%		
	合计	232	121	353	34.28%		

3.2 不同年龄组的 HPV 持续感染率

年龄分组后计算 HPV 持续感染, ≤35 岁组持续感染率 25% (13/52), 36-50 岁组持续感染率 31.02% (58/188); ≤50 岁组 HPV 持续感染 29.58% (71/240); >50 岁组持续感染率为 44.25% (50/113)。各组比较后 $P=0.019$, 提示年龄分组后 HPV 持续感染率有差异, 持续感染率随年龄增加而增加。

但≤35 岁组与 36-50 岁组进行分析, $P=0.41$, 差异无统计学意义, 提示<50 岁的患者在 HPV 持续感染时无差异性。>50 岁组与≤35 岁组比较, $P=0.02$, 且 OR=0.42, 提示该组差异有统计学意义, >50 岁组的持续感染率更高。见表 6。

表 6 各年龄组的持续感染率比较

		持续感染率	OR	置信区间	χ^2	P
年龄 分组	≤35 岁	13 (25%)	1			
	36-50 岁	58 (31.02%)	1.338	0.665-2.695	0.669	0.410*
	>50 岁	71 (44.25%)	2.381	1.148-4.937	5.590	0.020**
χ^2		7.953				
P		0.019				

*36-50 岁组/≤35 岁组发生持续感染的风险。

**>50 岁组/≤35 岁组发生持续感染的风险。

4 年龄与宫颈病变的关系

年龄分为≤35岁、36-50岁、>50岁组，宫颈病变分为LSIL、HSIL、CC组，进行统计分析， $P=0.04$ ，提示有统计学差异，即年龄越大的患者容易得更高级别的宫颈病变。见表7。

表7 年龄与宫颈病变的关系

		年龄分组			合计	χ^2	<i>P</i>
		≤35岁	36-50岁	>50岁			
宫颈病变	LSIL	26	62	40	128	10.011	0.040
	HSIL	24	87	52	163		
	CC	2	39	21	62		
合计		52	188	113	353		

5 治疗后的转阴情况

5.1 三组宫颈病变治疗后随访的转阴情况

计算各病理分组的转阴率，LSIL组转阴率：3个月后38.75% (31/80)，6个月50.82% (31/61)，1年61.22% (30/49)，2年68.18% (15/23)。HSIL组转阴率3个月53.51% (61/114)，6个月61.71% (55/85)，1年73.75% (58/80)，2年72.73% (48/66)。CC组转阴率：3个月62.50% (20/32)，6个月86.49% (32/37)，1年77.5% (31/40)，2年68.75% (22/32)。治疗后宫颈病变程度与转阴率基本相关。

治疗后的平均转阴率：3个月49.56% (112/226)，6个月64.48% (118/183)，1年71.01% (120/169)，2年70.83% (85/120)。在术后1年内转阴率随时间增加，在治疗后2年转阴的人群中转阴率较前减低。见表8。

表8 不同宫颈病变治疗后的转阴率情况

治疗时间	转阴率%			平均转阴率%	χ^2	<i>P</i>
	LSIL	HSIL	CC			
3个月	38.75	53.51	62.50	49.56	12.900	0.012
6个月	50.82	61.71	86.49	64.48	16.000	0.003
1年	61.22	73.75	77.50	71.01	14.900	0.005
2年	68.18	72.73	68.75	70.83	28.000	0.000

本组资料中，LSIL组共转阴59例，转阴率46.09% (59/128)，HSIL转阴率74.85% (122/163)，CC组转阴率75.81% (47/62)。治疗后转阴时间：LSIL组8.59±7.79月，HSIL组8.19±7.111月，CC组6.74±5.829月，但由单因素的ANOVA分析， $P>0.05$ ，结果无统计学差异。提示宫颈病变程度与转阴时间不相关。见表9。

表 9 不同宫颈病变治疗后的转阴时间

宫颈病变	例数	平均值	95% 置信区间	中位数	四分位数	<i>F</i>	<i>P</i>
LSIL	59	8.59±7.784	6.56-10.62	6	3-12	2.022	0.135
HSIL	122	6.75±5.609	5.75-7.76	6	3-7		
CC	47	6.74±4.503	5.42-8.07	6	3-8		
合计	228	7.23±6.084	6.43-8.02				

5.2 不同 HPV 载量治疗后随访的转阴情况

低载量组: 治疗 3 个月的转阴率 59.4%(38/64), 治疗 6 个月的转阴率 44.0%(22/50), 治疗 1 年的转阴率 70.9% (39/55), 治疗 2 年的转阴率 36.4% (25/36), 治疗 3 年的转阴率 57.74% (15/26)。

中载量组: 治疗 3 个月的转阴率 50.0%(45/90), 治疗 6 个月的转阴率 73.2%(52/71), 治疗 1 年的转阴率 74.2% (46/62), 治疗 2 年的转阴率 78.0% (39/50), 治疗 3 年的转阴率 60.7% (17/28)。

高载量组: 治疗 3 个月的转阴率 40.3%(29/72), 治疗 6 个月的转阴率 61.3%(38/62), 治疗 1 年的转阴率 67.3 (35/52), 治疗 2 年的转阴率 61.8% (21/34), 治疗 3 年的转阴率 80.0% (16/20)。

治疗前 HPV 载量与转阴率相关, 在术后 1 年内转阴率随时间增加, 在治疗后 2 年转阴的人群中转阴率较前减低。不同载量间转阴率比较, 因为样本量不同, 无相关性。见表 10。

表 10 治疗前 HPV 载量各组的转阴率

载量分组	治疗后的转阴率%				
	3 个月	6 个月	1 年	2 年	3 年
低载量组	59.4	44.0	70.9	36.4	57.7
中载量组	50.0	73.2	74.2	78.0	60.7
高载量组	40.3	61.3	67.3	61.8	80.0

术前低载量组转阴率 64.55% (71/110), 中载量组转阴率 68.38% (93/136), 高载量组载量 59.81% (64/107)。但由单因素的 ANOVA 分析, 各载量组之间比较, $P>0.05$, 结果无统计学差异。提示治疗前 HPV 载量与转阴时间不相关。见表 11。

表 11 治疗前 HPV 载量各分组的转阴时间

载量分组	例数	平均值	95% 置信区间	中位数	四分位数	<i>F</i>	<i>P</i>
低载量组	71	7.34±4.948	6.17-8.51	6	3.5-11.0	0.17	0.85
中载量组	93	6.96±5.912	5.74-8.17	6	3.0-8.0		
高载量组	64	7.50±7.411	5.65-9.35	6	4.0-7.0		
合计	228	7.23±6.084	6.43-8.02				

5.3 不同年龄的转阴率

计算各年龄组的转阴率如下：

≤35 岁组转阴率：3 月 35.3% (21/36)，半年 65.52% (19/29)，1 年 86.67% (13/15)，2 年 77.78% (7/9)，3 年 82.00% (4/5)。

36-50 岁组转阴率：3 月 51.70%(62/120)，半年 51.70%(72/98)，1 年 73.47%(75/100)，2 年 75.00% (53/72)，3 年 73.61% (29/40)。

≥50 岁组转阴率：3 月 41.40% (29/70)，半年 48.21% (27/56)，1 年 59.26% (32/54)，2 年 64.10% (25/39)，3 年 51.72% (15/29)。

不同年龄组的转阴率相比较，治疗后 1 年内 35-50 岁转阴率最高，治疗 1 年后年龄和转阴率正相关。见表 12。

表 12 不同年龄组的转阴率

载量分组	转阴率%				
	3 个月	6 个月	1 年	2 年	3 年
≤35 岁	35.30	65.52	86.67	77.80	82.00
36-50 岁	51.70	73.47	75.00	73.60	72.50
>50 岁	41.40	48.21	59.26	64.10	51.72

计算不同年龄组的转阴时间并统计分析，≤35 岁组转阴时间 6.22±4.113 月，中位数 5.5 月。36-50 岁组转阴时间 6.76±0.819 月，中位数 6 月。≥50 岁组转阴时间 8.84±7.857，中位数 6 月。由单因素的 ANOVA 分析，三者具有统计学差异，提示年龄越小，转阴时间越短。见表 13。

表 13 不同年龄组的转阴时间

年龄分组	个案数	平均值	95% 置信区间	中位数	四分位数	F	P
≤35 岁	36	6.22±4.113	4.83-7.61	5.5	3.5-6.5		
36-50 岁	131	6.76±5.465	5.81-7.70	6	3-7	3.073	0.048
>50 岁	61	8.84±7.857	6.82-10.85	6	3-12		
总计	228	7.23±6.084	6.43-8.02				

6 治疗后 HPV 变化及术后 HPV 变化

治疗前后 HPV 载量行重复测量分析， $P=0.024$ ，差异有统计学意义，发现治疗半年内的 HPV 呈下降趋势，各种治疗均能有效降低 HPV 载量；治疗 1 年及以后的 HPV 载量反而升高，治疗 2 年较 1 年的 HPV 更高。见表 14。

表 14 治疗后 HPV 变化

	平均值	病例数	F	P
治疗前 HPV 载量	852.711±758.909	28		
治疗后三月 HPV 载量	349.965±587.299	28	3.434	0.024
治疗后半年 HPV 载量	228.524±556.490	28		
治疗后 1 年 HPV 载量	320.641±808.796	28		
治疗后 2 年 HPV 载量	340.060±814.360	28		

讨论

(Discussion)

人乳头瘤病毒 (HPV) 是一类无包膜双链环状 DNA 病毒, 于 1974 年被德国病毒学家 Harald Zur Hansen 发现与宫颈肿瘤密切相关, 此后国内外大量的流行病学调查及实验室研究发现 HPV 亚型有 200 余种, 其中约 40 种 HPV 亚型与女性生殖道黏膜感染有关, 分为三类, 分别是确定高危型 (HPV-16, HPV-18 等), 可能高危型 (HPV-26, HPV-53 等) 和确定低危型 (HPV-6, HPV-11, HPV55、66、67 等) [4,22]。确定低危型主要与尖锐湿疣、扁平湿疣以及 LSIL 有关, 确定高危型主要导致 HSIL 和子宫颈癌。目前对 HPV 感染有较多相关的高危因素报道, 如 HPV 感染、人工流产次数、性伴侣、早婚、精神创伤、被动吸烟、丈夫包皮过长、结婚次数、吸烟、多产、宫颈肿瘤家族史及初产年龄过早^[6]、HPV 型别、高危型 HPV 持续感染^[7]、机体的免疫状态^[23]、遗传易感性 (如 HLA 基因型) ^[24]、激素替代治疗等都有相应研究。现在对 HPV 尚有争议, 主要集中在两个方面, 一方面是 HR-HPV 载量与宫颈病变及宫颈癌的关系, 另一方面是 HR-HPV 与治疗预后及手术后转归的相关性。本组资料通过门诊随访本地区宫颈病变及宫颈癌的患者, 搜集其临床资料, 特别是治疗前后 HR-HPV 病毒载量的变化, 研究患者的宫颈病变程度、年龄等常见因素与 HR-HPV 载量的变化, 研究 HR-HPV 转阴率的相关影响因素, 探讨 HR-HPV 预测术后病变转归的临床应用价值。

1 HR-HPV 载量与相关因素探讨

1.1 HR-HPV 载量与宫颈病变的关系

治疗前 HR-HPV 载量与宫颈病变的相关性见于诸多报道, 但意见不一。基于 HR-HPV 载量愈高, DNA 复制就愈活跃, 机体则愈难以清除的认识, 范严严等^[25]研究认为 HPV 感染的分型、持续时间和病毒载量与宫颈病变的发生、发展存在相关性; 安红梅等则认为^[26] HPV 病毒载量可作为预测宫颈病变的指标, 但尚有待研究; 罗招云、杨立业^[13]等及其他多项研究也认为 HPV 病毒载量可作为预测宫颈病变指标的研究, HPV 病毒载量与宫颈病变程度明显相关, 病毒载量越高, 宫颈病变加重的风险越大; 张秀清^[14]、张玉梅^[15]的研究却认为 HPV DNA 病毒载量与宫颈病变程度的关系不显著。

本组数据显示, 以低载量组 (1.00~99.99)、中载量组 (100.00~999.99) 和高载量组 (≥ 1000.00) 进行治疗前 HPV 载量的分组, 并与宫颈病变进行统计分析, 发现宫颈病变和治疗前 HPV 分组正相关。在宫颈病变在 HSIL 及以上患者中, HR-HPV 载量 1000 以内时治疗前 HPV 载量分组和宫颈病变有相关性, 且正相关, HR-HPV 载量超过 1000 时治疗前宫颈病变与 HPV 载量无关; 即 HR-HPV 载量 1000 以内时, 如载量增高, 则发生 HSIL 或 CC 的风险增大。所得结果与前人的结论有所不同, 可能与本地区人群和地区差异所致, 或由于样本量偏少, 以及样本取材的差异, 也可能与人群感染不同的 HPV 型别有关。由于本组病例未行 HPV 分型检测, 故未行进一步以型别分析, 有待继续研究证实。

1.2 HR-HPV 载量与年龄的关系

导致宫颈癌发生的因素繁多，并共同促进 HR-HPV 持续感染。目前研究考虑 HR-HPV 感染的高危因素包括年龄这一因素。既往研究中认为年龄因素是重要影响因素，杜晓辉^[12]研究发现 HPV 感染有两个高峰年龄，第一高峰在 18-28 岁，第二高峰在女性围绝经期（45-50 岁），其中第一高峰与年轻女性的性生活活跃及宫颈免疫力有关，此阶段病毒自我清除后可恢复细胞学变化至正常，呈一过性；第二高峰则同自身免疫力、体内激素改变、性接触有关。贾绍月等^[27]做了另外的研究，认为机体的免疫功能与激素水平在 30 岁后生理性降低，因此病毒清除能力减弱，并发现年龄层较高（>35 岁）的患者 HPV 持续阳性率同样较高，年轻患者（≤35 岁）在 HPV 转阴率方面更高。

本资料中，以治疗前 HPV 载量分组，和年龄分组对比时无相关性。将各组间两两进行相关性分析，提示仅有一组（36-50 岁、>50 岁组的中高载量组比较）有统计学意义，提示在临床中，年龄大于 50 岁者较年龄低者发生 HPV≥1000 的风险更高。综合分析认为，在 HPV 感染机会及载量方面，年龄需作为参考因素，且 >50 岁者更应警惕 HR-HPV 高载量的发生。因此，30 岁以上女性应定期查体，50 岁以上女性是筛查的重点人群，符合指南中应重点筛查的人群范畴。

2 HPV 持续感染与相关因素的关系

2.1 HR-HPV 持续感染与宫颈病变的关系

有学者研究发现宫颈上皮内瘤变与宫颈癌是一组疾病的两个阶段，高危型 HPV 的持续感染是宫颈癌发生的必要条件^[28]，如阳霞^[29]认为术前的 HR-HPV 感染，特别是持续的 HR-HPV 感染确是高级别宫颈上皮内瘤变锥切术后残留、复发的高危因素。宫颈上皮内瘤变患者在手术治疗后，通过有效清除病灶及周围组织，HPV 转阴。但在多种其他因素影响下，术后 HPV 发生残留或再次感染，从而引起 HPV 持续存在，造成病变术后复发。

本组资料中，持续感染率在宫颈炎及 LSIL 组为 28.13%，HSIL 组为 42.94%，宫颈癌组为 24.19%，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），提示 HSIL 的 HPV 持续感染率最高，持续感染率在宫颈癌前病变中与其病变程度有关，但尚不能明确是因为 HR-HPV 持续感染导致的宫颈病变，或是宫颈病变治疗后残留、复发导致的 HR-HPV 持续感染，这有待进一步设计实验并研究论证。本组资料中 CC 组中的持续感染率较低，考虑可能与宫颈癌多行根治术、切除范围足够大有关，或放化疗后已尽可能避免了可能导致宫颈病变残留、复发因素的影响，因此 HPV 清除较快。

2.2 HR-HPV 持续感染与年龄的关系

我国子宫颈病变诊断与治疗指南提示，30 岁前的感染一般为新发，30 岁以上女性 HPV 阳性有较大一部分原因是病毒的持续感染。本组资料中，以年龄分组后计算 HPV 持续感染，≤35 岁组持续感染率 25%，35-50 岁组持续感染率 31.02%；≤50 岁组持续感染率 29.58%；>50 岁组持续感染率为 44.25%。各组比较后发现年龄分组后 HPV 持续感染率有差异，>50 岁组与≤35 岁组比较差异有意义，且 $OR=0.42$ ，提示 >50 岁组较≤35 岁组持续感染机会的更大。该资料中未提示 36-50 岁较年龄小者更容易发生 HPV 持续

感染,可能与该年龄段新发感染的机会下降有关,因此得出结论,50岁以上女性既是筛查的重点人群,也是 HPV 复发或再次感染的高危人群,应告知患者定期复查的重要性。

3 年龄与宫颈病变的关系

2016年美国妇产科医师协会推荐的宫颈癌筛查及预防指南中提到^[30],因为年轻女性宫颈癌的发病率很低且无有效筛查证据,21岁以下女性不建议宫颈癌筛查。本组资料显示,宫颈病变和年龄比较, $P<0.05$,差异具有统计学意义,这可能与 HPV 感染有直接关系,年龄大的患者感染 HPV 风险更高且可能持续感染,而宫颈病变的发展需 5-10 年,因此年龄增大,宫颈病变的程度也随之增加。本组资料中年龄范围为 20-76 岁,平均年龄 46.53 ± 10.72 岁,门诊随访的人群中 ≤ 35 岁组人群失访较多,因而 ≤ 35 岁组人数较少,可能影响结果的正确性,可扩大样本量进一步明确相关性。

4 HR-HPV 载量与宫颈病变预后的相关性探讨

目前有关 HPV 载量提示宫颈病变治疗后残留或复发的报道较多见,认为宫颈上皮内瘤变的患者多数术前 HR-HPV 负荷量较高,且锥切术后残留或复发与术前 HR-HPV 负荷量相关。董鹤^[31]针对术前 HR-HPV 负荷量 >1000 RLU 与锥切术后病变残留或复发进行 meta 分析,术前 HR-HPV 载量 >1000 对高级别宫颈上皮内瘤变锥切术后复发或残留有统计学意义,即术前 HR-HPV 载量 >1000 为术后残留或复发的高危因素;也有不同观点,认为术前 HR-HPV 载量 >100 即影响宫颈癌预后。陈观娣等^[32]发现术后高危型 HPV 持续感染的人群中病变残留或复发率达 26.85%,术后 HPV 阳性对残留或复发有强烈的预警作用。

马丽莎^[33]研究认为锥切术后过早行 HPV 检测意义不大,且费用高,宜在术后第 6 个月行 HR-HPV 检测,也是宫颈锥切术后监测病变残留或复发的重要方法和关键时机,可作为术后半年高级别宫颈病变随访的首选。董鹤分析结果与此类似,认为术后 6 个月 HR-HPV 阳性组锥切术后残留或复发率高于术后 6 个月 HR-HPV 阴性组^[31]。本组资料中经重复测量(表 15)可见治疗后 2 年内随着随访时间的延长,治疗后的 HPV 也逐渐下降,且具有统计学意义,提示各种治疗方案均可有效清除 HPV。2 年后患者随访例较前减少,遂未行统计分析。表 11 显示治疗前 HPV 载量与转阴率相关,在术后 1 年内转阴率随时间增加,在治疗后 2 年转阴的人群中转阴率较前减低,可能与术后第 2 年受到其他病因影响所致^[34,35]。

5 HR-HPV 转阴的相关影响因素

5.1 不同 HPV 载量的转阴情况讨论

既往研究多认为 HPV 载量与其转阴率相关,如季静,尤志学,邰海燕等^[19]的研究分析 HPV 载量与术后病毒的清除相关,在切缘阴性的病例中,术前高载量的患者发生病灶残留的风险高,术后 6 个月宫颈病变的转归与同期检测的 HPV 载量相关。但在本组研究中不同 HPV 载量间转阴率比较无相关性,也就考虑治疗前 HR-HPV 载量高低并不影响癌前病变及宫颈癌患者的预后。另外从转阴时间上看(表 12),治疗前 HPV 载量与转阴时间也不相关,在本资料中患者 HR-HPV 载量高与是否在短时间内转阴无明

确关联。考虑该结果与既往研究结果不一致的原因有：①HPV 分型在不同地区和人群的分布有差异；②可能与本组样本数较少有关；③可能受患者年龄、生育、宫颈病变程度、是否吸烟或者治疗方式等其他因素影响。如能控制其他变量再行分析，结果可能不同。

5.2 不同宫颈病变及治疗的转阴情况讨论

调查显示 80% 有过性生活的女性存在感染 HPV 的风险^[36]。梁海燕等^[37]研究，HPV 持续感染时间 2 年后，特别是 HPV16、18 型的持续感染，可使宫颈病变的风险显著增加。因此宫颈病变的治疗目的是清除 HPV 和病灶。目前治疗 HPV 感染的方案可分为局部干扰素栓治疗及手术治疗，手术方案各有指征，如对 HSIL 患者，有些因为患者要求或者不能随访的原因，进行了全子宫切除术，也有干扰素与手术治疗同时或先后治疗的，因此本研究不探讨治疗方案的优良。罗汝琼观察不同宫颈病变分期的患者治疗后转阴率，其在不同宫颈病变的组间有明显差异，提示宫颈病变程度与 HPV 转阴率呈正相关^[38]。该组资料数据提示，治疗后宫颈病变程度与转阴率基本相关，在术后 1 年内转阴率随时间增加，在治疗后 2 年转阴的人群中转阴率较前减低，可能与术后第 2 年受到其他宫颈病变的病因影响所致。Kabzinska^[34]随访报道，大多数宫颈病变复发病例发生在手术 1 年后，Uchimura N S^[35]也认为多数病例复发发生在术后 3 年，可能与术后第 2 年受到其他宫颈病变的病因影响所致，与本文观点一致。

5.3 不同年龄分组的 HR-HPV 转阴率讨论

在既往研究中，对年龄分组是否应该向 HR-HPV 转阴有一些报告。如杜蓉等^[39]的研究结果中，宫颈 LEEP 治疗后患者以年龄分组（21-30 岁、31-40 岁、41-50 岁）的 HPV 清除率分别为 93.8%、71.4%、64.7%， $P < 0.05$ ，提示年轻患者治疗后 HPV 消退较年龄大的快。本组资料中，治疗后 1 年内 35-50 岁转阴率最高，发现治疗 1 年后年龄和转阴率正相关，与之结果不同，推测与本组患者均患有宫颈病变，因此 ≤ 35 岁组样本量相对较少有关。

目前对于各级别宫颈病变和宫颈癌治疗后 HPV 的转阴时间的研究结果也未达成一致。一般认为 HPV 的平均清除时间在低危型为 5-6 个月，高危型为 8-14 个月，其中 50%-90% 的 HPV 感染可在数月 2 年内被清除，而 HPV16、18 型持续感染的时间相比更长^[13]。本组资料中，不同治疗方案的转阴时间由单因素的 ANOVA 分析， $P > 0.05$ ，结果无统计学差异。说明转阴时间与治疗方式不相关，与宫颈病变程度及治疗前 HPV 载量也不相关。这与李园园等^[18]的结果不相同，可能与调查样本不同有关，还有待进一步研究。

在本组资料转阴情况的相关研究中，转阴率与宫颈病变及年龄有关，而转阴时间与宫颈病变、年龄分组、HPV 载量、治疗方式均无明显关联，未能得出肯定的结论，考虑为本资料中转阴的病例数相对整组资料偏少（39.42%-93.10%）所致，也可能是其他影响因素共同作用的结果，尚有待进一步研究。

结论 (Conclusion)

术前 HR-HPV DNA 高负荷可能是术后 HPV 持续感染的危险因素，治疗前宫颈病变的程度与 HR-HPV 载量分组有关，但与 HPV 载量值无关。宫颈病变程度和年龄可能是影响 HR-HPV 转阴的相关因素。

参考文献

- [1]马晓星,李亚里,胡凌云,等. HR-HPV 载量与宫颈病变的相关性分析[J]. 解放军医学杂志, 2012, 37(5):477-481.
- [2]高燕,张志军,等.人乳头瘤病毒多重感染与宫颈病变的相关性研究[J].中华医院感染学杂志.2016,26 (17) :4041-4043.
- [3] Ruhoy SM, Guinee DG, Nuovo G. Squamous Cell Carcinoma Arising in Association With Verruca Vulgares and HPV-2: A Clinicopathologic Study With p16 and p53 Immunohistochemical Studies and Human Papillomavirus In Situ Hybridization Studies. Appl Immunohistochem Mol Morphol.2014, 22 (4) : 253-261.
- [4]温路生,孟加榕,唐忠辉,等. 不同类型人乳头瘤病毒多重感染与宫颈病变的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2015 (15) :2156-2157.
- [5]张慧慧,韩丽丽,王华杰,等. HPV-DNA 载量检测在宫颈病变诊断及预测中的意义[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20 (5) .
- [6]周权,黄民主,黄霜,等. 中国已婚妇女宫颈癌发病影响因素 Meta 分析[J]. 中国癌症杂志, 2011, 21 (2) :125-129.
- [7]郎景和.精确筛查风险分层 HPV 与子宫颈防治[J].中华妇产科杂志,2014,49 (10) :746-8.
- [8]宋文君,王英红.HPV 感染与机体特异性免疫状态的相关性研究进展[J].医学综述,2013,19 (7) :1188-90.
- [9]Bernal- Silva S, Granados J, Gorodezky C, et al. HLA-DRB1 Class II antigen level alleles are associated with persistent HPV infection in Mexican women, a pilot study[J]. Infect Agent Cancer, 2013, 8 (1) :31.
- [10]Thomsen L T, Frederickson K, Munk C, et al. High-risk and low-risk human papillomavirus and the absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia or cancer[J]. Obstet Gynecol, 2014, 123 (1) :57-64.
- [11]Natphopsuk S, Settheetham-Ishida W, Sinawat S, et al. Risk factors for cervical cancer in northeastern Thailand: detailed analyses of sexual and smoking behavior[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13 (11) :5489-95.
- [12]杜晓辉. CIN 患者 HPV 感染亚型特点及宫颈锥切术后 HPV 感染转阴相关因素的研究[D]. 大连医科大学, 2013.
- [13]罗招云,杨立业,等.潮州地区高危型人乳头瘤病毒载量与宫颈病变的关系[J].临床与实验病理学杂志, 2012, 28 (5) : 526-529.
- [14]张秀清. 妇女人乳头瘤病毒测定与宫颈癌及癌前病变关系探讨[J].当代医学,2010,16 (25):38-3910.
- [15]张玉梅,曹维克.高危 HPV 病毒第 2 代杂交捕获法检测应用于宫颈癌以及癌前病变检查[J].武汉大学学报(医学版),2011,32 (4) :489-492.
- [16]王新玲,金华,王艳琴,等. 新疆维吾尔族妇女宫颈病变与 HPV 载量及 TCT 检查结果的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2016,31 (16) :3323-3325.
- [17]Hesselink AT, Berkhof J, Heideman DA et al. High-risk human papillomavirus DNA load in a population-based cervical screening cohort in relation to the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer[J]. Int J Cancer, 2009, 124 (2) :381.
- [18]李园园,王英红,等.高危型 HPV 阳性宫颈病变患者治疗后随访的相关研究[J].中国妇幼保健,2013,28 (14) :2194-2198.
- [19]季静,尤志学,邵海燕,等. LEEP 治疗宫颈上皮内瘤变后高危型 HPV 的变化及意义[J]. 现代妇产科进展, 2010, 19 (9) :680-683.

- [20]Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer[J]. Lancet,2002, 360 (9328) : 228-229.
- [21]谢幸, 苟文丽. 妇产科学.第 8 版[M]. 人民卫生出版社, 2013.
- [22]Arbyn M, de Sanjose S, Saraiya M, et al. EUROGIN 2011roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease[J].Int J Cancer,2012,131(9):1969-1982.
- [23]宋文君,王英红.HPV 感染与机体特异性免疫状态的相关性研究进展[J].医学综述, 2013,19(7):1188-90.
- [24] Bernal- Silva S, Granados J, Gorodezky C, et al. HLA-DRB1Class II antigen level alleles are associated with persistent HPV infection in Mexican women, a pilot study[J].Infect Agent Cancer, 2013, 8(1):31.
- [25]范严严, 刘媛, 陈易华. 不同类型 HPV 持续感染时间和病毒载量与宫颈病变程度的相关性探讨 [J]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2015, 7 (7) :76-79.
- [26]安红梅,邓继红,等.高危型人乳头瘤病毒载量与宫颈病变和宫颈癌的相关性[J].中国实用妇科与产科杂志,2013,29, (9) :745-747.
- [27]贾绍月, 钟莉春, 杨红文,等. 宫颈上皮内瘤变患者 HPV 感染情况及转阴率的相关因素分析[J]. 中国性科学, 2017, 26 (11) :43-46.
- [28]Rijkaart D C, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial.[J]. Lancet Oncology, 2012, 13 (1) :78-88.
- [29]阳霞, 钱德英. 高级别宫颈上皮内瘤变锥切术后残留/复发相关危险因素[J]. 中国妇产科临床杂志, 2011, 12 (1) :73-75.
- [30]周红娣, 金福明, 沈铿. 2016 年美国妇产科医师学会推荐的宫颈癌筛查及预防指南的解读[J]. 现代妇产科进展,2016,25, (6) :401-405.
- [31]董鹤. 高级别宫颈上皮内瘤变锥切术后残留或复发的高危因素的 Meta 分析[D]. 吉林大学, 2013.
- [32]陈观娣, 钱德英, 岑坚敏,等. 宫颈高度鳞状上皮内病变治疗后高危型人乳头瘤病毒的消退规律 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011 (1) :42-44.
- [33]马丽莎, 张雯, 邓继红,等. HR-HPV 检测对高级别 CIN 宫颈锥切术后的随访价值[J]. 云南医药, 2017 (5) :503-505.
- [34]Kabzińska-turek M, Basta A, Stangelwójcikiewicz K, et al. [Evaluation of the recurrence and residual lesions incidence after loop electroexcisional procedure and cold knife conisation.[J]. Przegląd Lekarski, 2012, 69 (9) :658-62.
- [35]Uchimura N S, Uchimura T T, Martins J P, et al. Evaluation of conservative management of high-grade cervical squamous intraepithelial lesion.[J]. Revista De Saúde Pública, 2012, 46 (3) :466-71.
- [36]Yin L, Yao J, Chang K, et al. HPV Population Profiling in Healthy Men by Next-Generation Deep Sequencing Coupled with HPV-QUEST:[J]. Viruses, 2016, 8 (2) .
- [37]梁海燕, 陈晓红, 张苏伟. 高危 HPV 持续感染与宫颈病变发生的相关性[J]. 中国现代医生, 2017, 55 (10) :52-55
- [38]罗汝琼, 唐亮, 谢萍,等. HR-HPV 在宫颈病变中的表达及不同治疗方法的转阴率分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27 (8) :1018-1021.
- [39]杜蓉, 陈志芳, 韩英,等. 人乳头瘤病毒分型检测在不同年龄 CIN II ~III 患者 LEEP 治疗后随访的临床研究[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28 (3) :226-229.

综述 (Review)

高危型人乳头瘤病毒与宫颈病变的诊疗现状

摘要

通过查阅参考资料及文献,深入了解高危型人乳头瘤病毒的作用机制,探讨 HR-HPV 载量对宫颈病变诊断及术后检测的价值等相关问题,对相关的临床研究进行指导。

关键词 人乳头状瘤病毒; 宫颈病变

前言

2013 年全球癌症负担报告指出,2013 年全球宫颈癌新增病例 48.5 万,死亡病例 23.6 万,其中新发病例中发展中国家占到了 85%^[1]。宫颈癌作为女性生殖系统三大恶性肿瘤之一,现居第二位,新发病例在全球范围内仍处于上升趋势,严重威胁了广大妇女的健康与生命。目前很多流行病学和实验室研究数据都支持 HPV 感染是宫颈癌的致病因素,并且其中的高危型人乳头瘤病毒 (high-risk human papillomavirus, HPV) 感染是高危因素这一论证。宫颈癌趋于年轻化,与生殖道 HPV 感染率升高密切相关^[2],由于癌前病变 (SIL) 持续可达 8 年~10 年,宫颈癌又被称为是惟一可以防治的癌症^[3]。虽然随着检测方法的进步人们对 HPV 及宫颈病变已有相当多的研究与认识,仍有很多尚未达到共识的方面。目前对病毒载量与宫颈病变及宫颈癌的相关性有大量的研究与讨论,本文对此综述,希望有助于指导临床工作。

一、HPV 的结构与分型

1949 年 Sttauss 首先在电镜下观察到 HPV 颗粒。人乳头瘤病毒 (HPV) 是无包膜双链环状 DNA 病毒,隶属空病毒科多瘤病毒亚科,外层的蛋白衣壳共 72 面,包裹着约 8000 个核酸碱基对 (bp)。人是其唯一宿主,HPV 的易感部位为皮肤和黏膜上皮。基因组共编码 8 个功能蛋白,分别参与病毒侵染、繁殖复制和包装等,并有 8 个开放式阅读框。含 ORF 的编码 DNA 链,按功能分为早期蛋白编码区 (ER)、晚期蛋白编码区 (LR) 和非编码区 (NCR)。早期基因区负责 E1, E2, E4, E8, E6, E7 蛋白的编码,这些蛋白与病毒复制、转录、调控和细胞转化有关,其中 ORFS E1, E2, E4, E5, E6 和 E7 具有 DNA 复制、转录调节及细胞转化功能,与病毒复制及肿瘤发生相关;晚期功能区由 L1, L2 组成, L1 高度保守, L2 高度可变,分别起组装和稳定病毒颗粒的作用^[4]。

目前,已经鉴定的 HPV 亚型有 200 余种,其中约 40 种 HPV 亚型与女性生殖道黏膜感染有关,分为三类,分别是确定高危型(HPV-16, HPV-18 等),可能高危型(HPV-26, HPV-53 等)和确定低危型(HPV-6, HPV-11, HPV55、66、67 等)^[5,6]。确定低危型主要与尖锐湿疣、扁平湿疣以及 LSIL 有关,确定高危型主要导致 HSIL 和子宫颈癌。高危型 HPV 的 E6、E7 基因编码的致癌蛋白作用于宿主 p53 和 Rb 蛋白,使之功能受抑制,并诱导上皮细胞转化成癌细胞^[7]; 智艳芳等^[8,9,10]的研究认为 HPV16、18 型别感染在宫颈癌患者中最常见。高危型 HPV 的靶细胞为子宫颈鳞柱交界处的基底细胞,因而此部位为宫颈癌的好发部位^[11]。HPV 大多为一过性的感染^[12],大多数均在感染后数月至两年内自动清除,仅约 15%左右呈持续感染状态。研究表明^[5], HPV 感染持续 1 年以上者,有 21%患者在 30 月内进展 HSIL 或更高病变,因此 HR-HPV 的持续感染是宫颈上皮内瘤变和宫颈癌发生的危险因素^[13]。另外,由于不同亚型 HPV 壳蛋白不同,机体无法产生交叉保护性抗体,表现为临床上可有不同亚型 HPV 的多重感染或反复感染^[14],因此, HPV 分型检测对 SIL 及宫颈癌手术治疗前后进行病变随访有重要的临床意义。

二、HPV 的检测方法

HPV 在体外培养困难,目前,中国食品药品监督管理局(CFDA)认证的 HPV 检测方法有 62 种之多,有些可以对 HPV 分型,并以此分为三类:不分型、HPV 不分型基础上的部分分型以及分型检测^[15]。实际有临床应用前景的是经美国食品与药品管理局(FDA)批准的 4 种 HPV 基因检测方法^[16],一是第 2 代杂交捕获(second-generation hybrid capture, HC-II),能够检测 13 种高危型 HPV 亚型(包括 HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 型);二为 Cervista HPV 检测,基于 DNA 酶切信号放大技术(即 invader 技术),能够检测 HC-II 包括的 13 种亚型以及 HPV-66 高危型,目前临床仅推荐应用于 30 岁以上的女性,一般与细胞学共筛查,或者是作为细胞学诊断为 ASC-US 者是否行阴道镜进一步检查的依据。三为 Cobas 4800 系统,基于 PCR 技术,具有高敏感性,可对 HPV16、18 进行分型,美国 FDA 已批准用于大于 25 岁女性的原发性宫颈癌的筛查^[17]。四是 Aptima HPV,2012 年后批准应用于 HPV mRNA 检测技术,其核心是转录介导的扩增(transcription-Mediated Amplification, TMA)技术,可以检测 HPV E6/E7 mRNA^[18],有效避免了 HPV 一过性感染对检测 DNA 的干扰,第一个也是唯一一个经过 FDA 认证,但费用也较其他技术更高^[19]。综合比较,HC-II 优势明显,具有高度敏感性、客观性、可重复性且简便易行等特点,在临床工作中得到了

广泛应用^[20]，许多学者均选择该方法进行了研究，得出 HC-II 的 RLU 值即 HPV 载量在统计学上与宫颈病变进展相关的结论，并认为 HPV 载量可衡量宫颈病变的严重程度^[21]。但是随着大量研究的投入，发现 HPV 病毒载量与宫颈病变严重程度二者之间的关系有不同的解读，因此引起了众多学者的注意。

三、TCT 联合 HPV 检测的应用

美国妇产科医师学会（American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG）发布的权威子宫颈癌筛查和预防实践指南建议，HPV 检测和细胞学联合筛查用于 30 岁以上妇女宫颈癌及癌前病变的筛查。广州金域医学检验中心作为全国做宫颈癌筛查最多的机构^[22]，选取病理诊断明确的子宫颈癌前病变和宫颈鳞癌进行回顾性对比分析和研究后认为，细胞学检查和高危型 HPV 联合筛查是最好的子宫颈癌筛查手段。周红娣等^[22]统计细胞学检查为 HSIL 的患者中，高危 HPV 阴性率 9.5%，即如果完全以高危 HPV 检测替代传统的细胞学检查，近 10% HPV 阴性的 HSIL 和超过 50% 的 HPV 阴性患者会因此漏诊；而在浸润性子宫颈癌病例中，高危 HPV 的阴性率也有 7.5%，提示筛查时只行高危 HPV 检测，可导致这些子宫颈癌的假阴性；因此建议在经济不发达地区，如只能选择单项筛查，建议首选细胞学筛查而不是 HPV，与指南推荐不甚相同。

四、宫颈病变的新分类

宫颈鳞状上皮内病变（squamous intraepithelial lesion, SIL）是宫颈恶性肿瘤的癌前病变之一。SIL 过去也称为宫颈上皮内瘤变（cervical intraepithelial neoplasia, CIN），可能进展成为宫颈癌，被称为宫颈癌前病变^[23]。2014 版 WHO 女性生殖系统肿瘤分类^[24]采用了新的分类方法，将宫颈病变分为两类，分别是低级别上皮内瘤变（LSIL）和高级别上皮内瘤变（HSIL）。LSIL 指 HPV 感染且有临床和形态学特征的鳞状上皮病变，包括了 2013 版 WHO 女性生殖系统肿瘤分类中的 CIN I、轻度鳞状上皮发育不良、尖锐湿疣以及含有挖空细胞的不典型增生；HSIL 则定义为高度鳞状上皮病变，如不经处理有极大可能发展为侵袭性癌，包括了旧版分类中的 CIN II 和 CIN III（鳞状上皮中度和重度异型增生及原位癌）。这种分类较旧版更体现疾病的发展规律和组织学特征。

五、HR-HPV 病毒与宫颈病变的相关性

目前对 HPV 感染有较多相关的高危因素报道。周权^[25]进行 Meta 分析时总结，HPV 感染、人工流产次数、性伴侣、早婚、精神创伤、被动吸烟、丈夫包皮过长、结婚次数、吸烟、多产、宫颈肿瘤家族史及初产年龄过老是影响中国已婚妇女宫颈癌发生的主要危险因素。其他对单项影响因素的相关研究有高危型 HPV 持续感染^[26]、机体的免疫状态

[27]、遗传易感性（如 HLA 基因型）[28]。HPV16、18 被认为是最易诱发持续感染的 HPV 型别[29]。外界因素如激素替代治疗可能使 HPV 载量升高，主动吸烟与被动吸烟作为危险因素则分别将进展为子宫颈癌的几率提高到 3.7 倍和 2.1 倍[30]。现在有争议的因素如 HPV 载量同样是研究的热点，主要集中在两个方面，一方面是 HR-HPV 载量与宫颈病变及宫颈癌的关系，另一方面是 HR-HPV 与治疗预后及手术后残留及复发的相关性。

（一）HR-HPV 载量与宫颈病变及宫颈癌的关系，有以下几类观点。

1、HPV 病毒高载量与宫颈病变程度呈正相关。

杨焯等[31]发现 HPV 病毒载量与发生宫颈病变的危险度正相关；发现随着病变严重程度的增高，病毒载量也逐渐升高。很多研究[32-37]也证实了这一点，认为病毒载量越高，宫颈病变加重的风险越大。

2. HPV 病毒载量可作为预测指标，但还有问题有待进一步研究。

Saunier 等[38]预测当 HPV16 DNA 在 103 个细胞中达到 22 000 拷贝数时可用来预测高级别宫颈病变。也有学者认为 HPV 病毒载量可以作为区分宫颈是否存在严重病变的一种方法[39]，发现不同 HR-HPV 分型的病毒载量两两比较时差异无显著性（ $P > 0.05$ ），提示不同亚型 HR-HPV 载量与宫颈病变的关系不相关。罗招云等[40]统计分析同一宫颈病变在多重亚型感染时的病毒载量并不比单亚型感染的载量低，反而有增多的趋势，认为 HR-HPV DNA 定量检测可进一步完善 LCT 检查，在 TCT 报告 ASC-US 和 ASC-H 时能作为治疗、随访的依据。段芬及洪宏等研究[41,42]均认为 HPV-DNA 病毒载量的检测作为病情追踪以及治疗后随诊等工作的预测手段，能在早期防治宫颈病变，预测其有无恶变；由 HR-HPV 感染率和载量与宫颈病变的程度相关，提示 HR-HPV 载量与宫颈病变程度有关，对宫颈癌的预测及早期诊断有重要临床意义，但对可致癌的 HPV 载量阈值未得到明确结论。安红梅等[43]认为大多数 HPV 感染者可以通过自身免疫系统逐渐清除病毒，35 岁后只有 5%~10%为高危型 HPV 持续感染状态，HPV 阳性并不会一定导致 HSIL 以上的宫颈病变，病毒载量诊断或预测宫颈高度病变和浸润癌的能力不确凿，所以不能单纯以 HPV 病毒载量高于阳性分界点判定是否需要治疗；并运用 ROC 曲线分析得出 HPV 病毒载量 100RLU/CO 是这个阳性分界点，若 HPV 病毒载量达到此阈值，即使不能区分宫颈高度病变还是宫颈癌，也达到了筛查的目的，因而避免宫颈癌漏诊。她的研究还发现[44]，不同宫颈病变级别间 HPV 病毒载量有差别，HPV 病毒载量可作为诊断 HSIL 以上病变的指标。

刘金凤等^[45]发现 HPV 载量各组比较, \leq CIN I、 \geq CIN II、ICC 差别均有显著性, 但 HPV 载量在不同程度宫颈病变中表达并不确定, 认为宫颈癌及高级别癌前病变中高危型 HPV 感染率很高, 但统计分析不能证实宫颈病变严重程度与高 HPV 载量呈正相关, 仅得出同一分型 HPV 的高载量表达是预测高危型宫颈病变的重要因素这一结论。亚力坤等^[46]也同意 HPV 载量可以预测 ASC-US 妇女是否为宫颈高度病变 (HSIL), 但认为其无法预测宫颈癌, 分析可能是宫颈表面脱落细胞在宫颈癌组中有较多坏死, HC-II 采样时得到的活细胞较少, 因而病毒载量较低所致; 他还发现在低病毒载量的 ASC-US 妇女中, HSIL 及恶性肿瘤的分布显著小于宫颈炎; 在病毒载量 > 100 时, 细胞学提示 ASC-US 者的 HSIL 检出率增加, 提示在宫颈癌筛查中, 可以按照病毒载量二次分流此类患者, 避免重复的阴道镜检查 and 宫颈活检等相关检查。

3. HPV DNA 病毒载量与宫颈病变程度无显著相关性。

有研究者认为不能以病毒载量作为判断依据识别妇女是否具有进展更高级别宫颈病变或者癌变的趋势, 因为 HPV 感染过程中其他因素可能促进疾病的进展^[47,48]。专家称, LSIL 相当于 HPV 病毒感染的急性期, 此时病毒自我复制能力明显升高, 表现为 HPV 载量较高; LSIL 发展为 HSIL 时, 复制能力趋于稳定, 则表现为 HPV 病毒载量明显下降; 再从 HSIL 继续恶变时, HPV 基因整合到宿主细胞 DNA 上, 使细胞恶变, 因此逐步向宫颈原位癌甚至浸润癌进展^[49]。按照这一理论, 当出现 HPV 基因整合的情况下, HC-II 方法将检测不到大量的 HPV 病毒, 然而这与大量随访结果不相符, 证明宫颈癌的发生发展尚存在其他相关致病机制。也有学者指出, 对于宫颈癌中较常见的 HPV16 来讲约有 72% 的整合现象, 然而对于 HPV18 来讲却无任何规律出现, 认为从该点出发, 感染 HPV18 的患者可能会被低估病变程度, 从而延误病情。尚有其他结论, 例如张秀清, 张玉梅、Williams 等的^[50,51,52]研究, 认为 HPV 病毒载量与宫颈病变程度之间无明确的关联性。

(二) HPV 载量与宫颈病变治疗后残留及复发的关系

Hesselink、李园园等^[53,54]研究表明, 术前 HPV 感染与宫颈病变残留和复发的关系不明确, 术后的病毒载量可以预测转归。季静等^[55]则认为 HPV 载量与术后病毒的清除相关, 在切缘阴性的病例中, 术前高载量的患者发生病灶残留的风险高, 术后 6 个月宫颈病变的转归与同期检测的 HPV 载量相关; 在阴道镜及病理检查等相关检查后, 通过及时清除 HPV 感染阻断宫颈癌前病变向宫颈癌的进展^[56]。符爱珍等^[57]分析显示宫颈锥

切术后病变残存、复发的高危因素为术后 HPV 阳性、TCT 阳性、HPV 同一亚型持续感染。宋晶淼等^[58]的研究则进一步证实治疗前病毒高载量不会影响 HPV 转阴率，各种治疗方式均能有效降低病毒载量，治疗后 HPV 转阴或其病毒载量持续降低提示病变预后良好。

总结

目前 HPV 载量与宫颈病变进展是否相关仍是热点，两者间关系尚无定论。多数研究表明 HPV 病毒载量与宫颈癌前病变之间存在相关性，高病毒载量与宫颈病变发生发展正相关，因此术后的随访至关重要，HR-HPV 检测可作为预测术后残留、评估治疗效果及判断预后的手段之一。有待更多的临床研究及检验手段进一步研究探讨 HR-HPV 与宫颈病变的相关性，为诊断和预测宫颈癌的发生提供更好的依据。

参考文献

- [1]Coleman CN, Minsky BD. The verdict is in: the time for effective solutions to the global cancer burden is now[J].Lancet Oncol,2015,16(10): 1146-1147.
- [2]康乐妮,赵方辉,陈凤,等.高危型人乳头瘤病毒载量预测宫颈病变和分流人乳头瘤病毒阳性人群的价值[J].中华肿瘤杂志,2014,36(4):316-320.
- [3]马晓星, 李亚里, 胡凌云,等. HR-HPV 载量与宫颈病变的相关性分析[J]. 解放军医学杂志, 2012, 37(5):477-481.
- [4] Vidyasagar P, Sridevi VN, Rajan S, et al. Generation and characterization of neutralizing monoclonal antibodies against baculo-expressed HPV 16 VLPs. Eur J Microbiol Immunol (Bp). 2014,4(1):56-64.
- [5]温路生, 孟加榕, 唐忠辉,等. 不同类型人乳头瘤病毒多重感染与宫颈病变的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2015(15):2156-2157.
- [6] Arbyn M, de Sanjose S, Saraiya M, et al. EUROGIN 2011roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease[J].Int J Cancer,2012,131(9):1969-1982.
- [7]石一复, 子宫颈人乳头瘤病毒感染的相关问题[J].中国计划生育和妇产科,2015,7(12):1-3.
- [8]智艳芳,徐雪峰,李肖甫,等.河南地区宫颈上皮内瘤变及宫颈癌患者 HPV 感染型别分析[J]. 哈尔滨医科大学学报,2014,48(2):142-146.
- [9] 杨娟,肖兰.高危型 HPV 负载量与宫颈癌前病变发展的相关性[J].实用肿瘤杂志, 2012, 27(6):656-657.
- [10]王杰,王凤霞.高危型 HPV 病毒含量与不同程度子宫颈病变的关系研究[J].中国医学创新 2012, 34(9):41-43.
- [11]高燕,张志军,等.人乳头瘤病毒多重感染与宫颈病变的相关性研究[J].中华医院感染学杂志.2016,26(17):4041-4043.
- [12]Ruhoy SM, Guinee DG, Nuovo G. Squamous Cell Carcinoma Arising in Association With Verruca Vulgares and HPV-2: A Clinicopathologic Study With p16 and p53 Immunohistochemical Studies and Human Papillomavirus In Situ Hybridization Studies. Appl Immunohistochem Mol Morphol.2014, 22(4): 253-261.
- [13]张慧慧, 韩丽丽, 王华杰,等. HPV-DNA 载量检测在宫颈病变诊断及预测中的意义[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(5).
- [14]Arbyn M, de Sanjose S, Saraiya M, et al. EUROGIN 2011roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease[J].Int J Cancer,2012,131(9):1969-1982.

- [15]吴文湘, 刘朝晖.62 种人乳头瘤病毒临床检测技术点评[J].中国计划生育和妇产科.2016,8(9):1-3.
- [16] Nolte FS, Ribeirõesbitt DG. Comparison of the aptima and cervista tests for detection of high-risk human papillomavirus in cervical cytology specimens[J]. Am J Clin Pathol, 2014.142(4): 561-566.
- [17] Blatt A J, Ronald Kennedy M D, Ronald D. Luff MD MPH, et al. Comparison of cervical cancer screening results among 256,648 women in multiple clinical practices[J]. Cancer Cytopathology, 2015,123(5):282-288.
- [18]Origoni M, Cristoforoni P, Carminati G, et al. E6/E7 mRNA testing for human papilloma virus induced high-grade cervical intraepithelial disease (CIN 2/CIN 3): a promising perspective[J].Ecancer medical science,2015,9:533.
- [19]Zappacosta R, Gatta D M, Marinucci P, et al. Role of E6/E7 mRNA test in the diagnostic algorithm of HPV-positive patients showing ASCUS and LSIL: clinical and economic implications in a publicly financed healthcare system[J]. Expert Review of Molecular Diagnostics, 2015, 15(1):137-50.
- [20]Howard M, Sellors J, Kaczorowski J. Optimizing the hybrid capture II human papillomavirus test to detect cervical intraepithelial neoplasia[J]. Obstet Gynecol, 2002, 100(5Pt1): 972-980.
- [21]Tirado-Gómez LL, Mohar-Betancourt A, López-cervantes M, et al.Risk factors in invasive cervical cancer among Mexican Women[J].Salud Publica Mex, 2005, 47(5): 342-350.
- [22]周红娣, 金福明, 沈铿. 2016 年美国妇产科医师学会推荐的宫颈癌筛查及预防指南的解读[J]. 现代妇产科进展,2016,25,(6):401-405.
- [23]Singla S, Mathur S, Kriplani A, et al. Single visit approach for management of cervical intraepithelial neoplasia by visual inspection & loop electrosurgical excision procedure[J]. Indian Journal of Medical Research, 2012, 135(5):614-20.
- [24]Kurman RJ, Carcangiu M L, Herrington C S, et al. WHO classification of tumors of female reproductive organ [M] . Lyon: IARC Press, 2014:172-6.
- [25]周权, 黄民主, 黄霜,等. 中国已婚妇女宫颈癌发病影响因素 Meta 分析[J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(2):125-129.
- [26]郎景和.精确筛查风险分层 HPV 与子宫颈防治[J].中华妇产科杂志,2014,49(10):746-8.
- [27]宋文君,王英红.HPV 感染与机体特异性免疫状态的相关性研究进展[J].医学综述, 2013,19(7):1188-90.
- [28]Bernal- Silva S, Granados J, Gorodezky C, et al. HLA-DRB1Class II antigen level alleles are associated with persistent HPV infection in Mexican women, a pilot study[J].Infect Agent Cancer, 2013, 8(1):31.
- [29]Thomsen L T, Frederiksen K, Munk C, et al. High-risk and low-risk human papillomavirus and the absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia or cancer[J].Obstet Gynecol,014.123(1):57-64.
- [30]Natphopsuk S, Settheetham-Ishida W, Sinawat S, et al. Risk factors for cervical cancer in northeastern Thailand: detailed analyses of sexual and smoking behavior[J].Asian Pac J Cancer Prev,2012,13(11):5489-95.
- [31]杨焯,谢毅,孙廷慰,等.高危型人乳头瘤病毒载量与宫颈上皮内瘤变病变程度相关性[J].现代妇产科进展.2011.20(2):131-133.
- [32]赵颖,林敏. HPV 分型及高危八型定量检测在宫颈病变中的意义[J]. 分子诊断与治疗杂志,2013,5(2):102-106.
- [33]安红梅,张雯,等.昆明地区高危 HPV 病毒载量与宫颈病变和宫颈癌相关性[J]. 中国计划生育和妇产科 2013,5 (3):55-57.
- [34]姚莉, 李琦伟. 宫颈癌前病变与 HPV 病毒载量的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2013(7).
- [35]李晶,郝敏,等. 宫颈组织 α 辅肌动蛋白 4 表达与 HPV 载量及病变程度的相关性[J]. 妇产与遗传(电

- 子版),2015,5(1):28-33.
- [36]宋晓玲,蔡红兵. HPV16-E6-DNA 对宫颈癌预后预测价值分析[J].中华肿瘤防治杂志,2015,22(6):416-420.
- [37]孙素琴. HPV 感染及病毒载量与宫颈病变的相关性分析[J].中外女性健康研究, 2016(10).
- [38]Saunier M, Monnier-Benoit S, Mauny F, et al. Analysis of human papillomavirus type 16 (HPV16) DNA load and physical state for identification of HPV16-infected women with high-grade lesions or cervical carcinoma[J].J Clin Microbiol, 2008, 46(11):3678-3685.
- [39]Carcopino X, Henry M, Olive D, et al. Detection and quantification of human papillomavirus genital infections: virological, epidemiological, and clinical applications[J].Med Mal Infect, 2011, 41(2):68-79.
- [40]罗招云,杨立业,等.潮州地区高危型人乳头瘤病毒载量与宫颈病变的关系[J].临床与实验病理学杂志, 2012, 28(5): 526-529.
- [41]段芬,王英红,张文杰,等.宫颈脱落细胞 HR-HPV 载量与宫颈病变严重程度的关系[J]. 山东医药, 2011, 51 (42):99-100.
- [42]洪宏, 孟媛媛,等.人乳头状瘤病毒分型及病毒载量与宫颈病变的研究进展[J].《现代生物医学进展》, 2016, 16(9):1792-1794
- [43]安红梅,邓继红,等.高危型人乳头瘤病毒载量与宫颈病变和宫颈癌的相关性[J].中国实用妇科与产科杂志,2013,29,(9):745-747.
- [44]安红梅,张雯,等.昆明地区高危 HPV 病毒载量与宫颈病变和宫颈癌相关性[J]. 中国计划生育和妇产科,2013,5 (3):55-57,65
- [45]刘金凤,胡培英.人乳头瘤病毒载量及多重感染与宫颈病变相关性分析[J]. 中国妇幼保健 2012,27(29):4617-4618.
- [46]亚力坤·穆罕默德, 玛依努尔·尼亚孜, 陆萍,等. HPV 病毒载量用于预测 ASCUS 妇女宫颈病变严重程度的价值[J].现代妇产科进展, 2013, 22(10).
- [47]Carcopino X, Bolger N, Henry M, et al. Evaluation of type-specific HPV persistence and high-risk HPV viral load quantization in HPV positive women under 30 with normal cervical cytology[J].J Med Virol, 2011,83(4): 637-643.
- [48] Schlecht N F, Trevisan A, Duarte-Franco E, et al. Viral load as a predictor of the risk of cervical intraepithelial neoplasia[J].Int J Cancer, 2003, 103(4):519-524.
- [49]Pett M, Coleman N. Integration of high-risk human papillomavirus : a key event in cervical carcinogenesis? [J].J Pathol,2007,212 (4):356-367.
- [50]张秀清.妇女人乳头瘤病毒测定与宫颈癌及癌前病变关系探讨[J].当代医学,2010,16 (25):38-39,10.
- [51]张玉梅,曹维克.高危 HPV 病毒第 2 代杂交捕获法检测应用于宫颈癌以及癌前病变检查[J].武汉大学学报(医学版),2011,32(4):489-492.
- [52]Constandinou-Williams C, Collins SI, Roberts S, et al. Is human papillomavirus viral load a clinically useful predictive marker? Longitudinal study[J].Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2010,19 (3):832-837.
- [53] Hesselink AT, Berkhof J, Heideman DA et al. High-risk human papillomavirus DNA load in a population-based cervical screening cohort in relation to the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer[J].Int J Cancer,2009,124(2):381
- [54]李园园, 王英红,等.高危型 HPV 阳性宫颈病变患者治疗后随访的相关研究[J].中国妇幼保健,2013,28(14):2194-2198.
- [55]季静, 尤志学, 邵海燕,等. LEEP 治疗宫颈上皮内瘤变后高危型 HPV 的变化及意义[J]. 现代妇产科进展, 2010, 19(9):680-683.

- [56]何善阳, 袁力, 李小利,等. HR-HPV 对 CIN 冷刀锥切后的随访价值[J]. 中国肿瘤临床, 2011,38(15):906-909.
- [57]符爱珍, 蔡永广, 张颖,等. HR-HPV、TCT 检测对高级别 CIN 宫颈锥切术后病变残留、复发的预测作用[J].山东医药, 2013, 53(16):22-24.
- [58]宋晶淼,卢战凯,张晶.高危型 HPV 病毒载量与宫颈病变的关系[J].齐齐哈尔医学院学报, 2014(24):3657-3658.

致谢

在我硕士研究生毕业论文完成之际，谨向所有给予我关心、爱护、支持和帮助的老师、同学和家人表示深深的谢意。

首先，衷心感谢我的恩师王英红教授对我学习上的淳淳教诲和悉心指导。本课题研究从论文选题、设计及实施，到论文的撰写与修改，每一个环节中无不凝聚着恩师的汗水和心血。恩师一丝不苟的治学态度，科学敏捷的思维方式，渊博的专业知识，精益求精的工作作风，国际化的视野，前沿而精髓的学术造诣，宽以待人、朴实无华、亲切和蔼、平易近人的人格魅力为我树立了良好的典范，我所取得的每一滴进步都体现着恩师对我的培养所付出的巨大精力。感谢恩师对我的信任和关怀，给了我这样一段丰富的人生经历，不仅在学业上给予我精心指导，在思想、生活上也给了我无微不至的关怀和帮助，古有“朝闻道，夕死可矣”，我亦有同感，仅历时三载，我仍受益匪浅，在此向恩师表达我由衷的敬意和感谢。

感谢新疆石河子大学医学院第一附属医院妇产科赵霞主任、杨萍主任、曹文英老师及全科所有老师对我在临床学习和生活中给予的指导和帮助。

感谢刘芳教授、郭淑霞教授及病统科老师在论文开题、数据整理及论文修改方面给予的指导和帮助。

感谢新疆石河子大学医学院研究生处马玉龙老师、陈洁婷老师等给予的无私奉献和帮助。

感谢各位评审专家在白忙之中参加我的论文答辩，感谢您们的辛勤劳动，感谢您们提出的宝贵意见。

感谢我的师姐李园园、周莹，同学赵娟、付忠胜、朱勇、秦君君、贺丹，师妹邱月、张嘉慧、徐秀颖、徐娜等在日常学习和工作中给予我的帮助和鼓励。

感谢我的家人，正是你们的无私奉献和全力支持，才能使我顺利完成学业。

感谢三年的学习与生活，感谢所有曾经帮助和关心我的同学及朋友。

最后，衷心地感谢石河子大学对我的栽培，衷心地祝福他明天更美好!

研究生:姜源远

2018年5月

作者简介

姜源远，女，生于1989年1月，籍贯山东。2011年毕业于潍坊医学院临床医学专业，获医学学士学位。2012年参加工作，在山东省蒙阴县人民医院任住院医师。2015年8月起在石河子大学医学院第一附属医院妇产科工作学习。

在学期间主要参与的研究项目

无

在学期间发表的文章

姜源远, 王英红. 高危型 HPV-DNA 载量在宫颈锥切后的临床应用[J]. 现代养生, 2018(4):136-138.

《高危型 HPV-DNA 载量与各级别宫颈病变和宫颈癌的关系及其临床应用》，于《农垦医学》杂志已录稿。


《腹腔镜下子宫肌瘤剔除术后随访资料分析报告》第二作者

《曼月乐治疗子宫腺肌症的临床疗效观察和随访》第二作者

获奖情况:

2017年12月在石河子大学第一届案例库比赛中率领团队获二等奖

石河子大学硕士研究生学位论文 导师评阅表

研究生姓名	姜源远	学制	3年
专业	妇产科学	研究方向	妇科肿瘤
<p>学术评语:</p> <p>该课题选择与临床密切相关的常见病作为研究,通过规范的临床研究方法观察和分析 HR-HPV 病毒载量与宫颈病变的关系,选题具有临床指导意义。论文选题符合专业培养目标,工作量一般。该生查阅较多文献资料,文章篇幅完全符合学院规定,内容基本完整,层次结构安排一般,主要观点集中有一定的逻辑性,选题创新性一般。文题相符,论点比较突出,论述能较好地服务于论点。文题完全相符,论点突出,论述紧扣主题。文题完全相符,论点突出,论述紧扣主题。语言表达流畅,格式完全符合规范要求;参考了丰富的文献资料,其时效性较强;没有抄袭现象。</p> <div style="text-align: right; margin-top: 20px;"> 指导教师签字:  2018年5月31日 </div>			