·调查研究·

2 063 例感染高危人乳头瘤病毒女性转诊阴道镜的临床分析

许成成

【摘要】目的　对宫颈高危型人乳头瘤病毒（HR-HPV）阳性女性转诊阴道镜检查结果进行分析，为临床提供参考依据。方法　收集慈溪市妇幼保健院 2021 年 1 月至 2023 年 6 月宫颈 HR-HPV 阳性转诊阴道镜行宫颈活检病例 2 063 例，分析宫颈 HR-HPV 阳性患者阴道镜下活检病理，了解本地区宫颈病变情况，体现不同指征下宫颈 HR-HPV 阳性女性转诊阴道镜的临床价值。结果　患者转诊阴道镜中 HPV16/18（＋）与 HR-HPV 其他 12 种（＋）LSIL 占比差异无统计学意义（$P > 0.05$），HPV16/18（＋）与 HR-HPV 其他 12 种（＋）HSIL 及 SCC 占比差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$）。HR-HPV 阳性转诊阴道镜的患者中，阴道镜诊断与病理诊断完全符合率 76.97%（1 588/2 063），经 *Kappa* 一致性检验，阴道镜镜下诊断结果与病理诊断结果的一致性较好（*Kappa*=0.591，$P < 0.05$）。阴道镜诊断宫颈 LSIL＋的灵敏度为 85.01%，特异度为 77.46%，阳性预测值为 75.48%，阴性预测值为 86.36%，假阳性率为 22.54%，假阴性率为 14.99%；诊断宫颈 HSIL（＋）的灵敏度为 62.03%，特异度为 96.85%，阳性预测值为 62.03%，阴性预测值为 96.95%，假阳性率为 3.15%，假阴性率为 37.97%。将患者以 45 岁为界，分为＜ 45 岁组及≥45 岁组，＜ 45 岁组 LSIL、HSIL 及 SCC 患病率均低于≥45 岁组（均 $P < 0.05$）。SCJ Ⅰ、Ⅱ及Ⅲ型 HSIL 及 SCC 患病率差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$）。Ⅰ型转化区 LSIL+HSIL+SCC 病变率为 9.09%（6/66），Ⅱ型转化区 LSIL+HSIL+SCC 病变率为 16.17%（33/204），Ⅲ型转化区 LSIL+HSIL+SCC 病变率为 7.91%（52/657），各型患者宫颈管内病变率差异有统计学意义（$P < 0.05$）。结论　宫颈病变与 HR-HPV 感染密切相关，尤其是 HPV16/18 感染；本地区宫颈 HR-HPV 阳性合并 TCT 异常的病例转诊阴道镜的 HSIL 及 SCC 检出率较高，宫颈 SCJ Ⅱ型患者宫颈管病变率高，阴道镜下活检联合宫颈搔刮对识别不同类型 SCJ 患者均有较高价值。

【关键词】　高危型人乳头瘤病毒；阴道镜检查；宫颈活检；宫颈上皮内瘤样病变
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.01.013
【中图分类号】　R711.74　【文献标志码】　A　【文章编号】　1671-0800(2024)01-0049-04

宫颈癌临床进展中存在较长的一段可逆转的癌前病变期，致使宫颈癌筛查在宫颈癌的早期诊疗中尤为重要。在宫颈癌筛查中，宫颈液基细胞学（TCT）检查由于病理医师技术参差不齐，主观依赖性强，灵敏度较低；HR-HPV 检测具有灵敏度高，检测结果客观，目前已确立了高危型 HPV 检测用于宫颈癌的初筛[1]，但 HR-HPV 检测特异度较低，导致部分患者误诊。由于 HR-HPV 及 TCT 筛查方法的缺陷，临床中较多 HR-HPV 阳性女性转诊阴道镜进一步明确诊断。阴道镜检查是将充分暴露的下生殖道和宫颈在光学下放大 6 ～ 40 倍，直接观察这些部位的血管形态和鳞、柱状上皮结构，以发现与癌相关的病变[2]，应用阴道镜检查可使早期宫颈癌的诊断率提高 2 倍，原位癌的诊断率提高 7 倍[3]。本地区作为我国沿海经济发达和开放城市区域，外来流动人口众多，人口密度大，近年来性传播感染呈上升趋势。本研究对 2 063 例 HR-HPV 感染患者的高危病毒类型、年龄分布及病理特征等进行统计分析，希望对宫颈癌防治筛查及诊疗策略上提供帮助，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　回顾性收集 2021 年 1 月至 2023 年 6 月在慈溪市妇幼保健院妇科门诊行宫颈癌筛查的 HR-HPV 阳性合并 TCT 正常或异常，并转诊阴道镜行宫颈活检明确诊断的患者 2 063 例。转诊阴道镜检查的指征参照《中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识》及《阴道镜应用的中国专家共识》，包括：（1）HR-HPV 持续 1 年以上阳性；（2）HPV16/18 型阳性；（3）HR-HPV 阳性，TCT 结果异常[4-5]。纳入

基金项目：　慈溪市农业和社会发展科技计划项目（CN2020018）
作者单位：　310053 杭州，浙江中医药大学、慈溪市妇幼保健院
通信作者：　许成成，Email：chengchengxv@163.com

标准：(1)HR-HPV阳性的非妊娠期妇女；(2)无宫颈锥切手术史；(3)既往无宫颈癌前病变和其他恶性肿瘤史；(4)具有明确的TCT、阴道镜检查及活组织病理检查结果。排除标准：(1)妊娠期或哺乳期；(2)既往施行全子宫切除术及宫颈切除术。本研究经慈溪市妇幼保健院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 HR-HPV和TCT检查 检查前3 d内禁止阴道冲洗、放药及性生活，标准行HR-HPV分型及TCT检查，取宫颈脱落细胞放入Thinprep保存液。对宫颈脱落细胞样本进行HPVE6/E7 mRNA检测，检测方法为TMA（转录介导等温扩增法），检测14种国际癌症研究署（IARC）指定的高危型HPV（16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68），16/18型单独标注出，其余均标注为HPV其他12种类型。根据2014年子宫颈细胞学（the bethesda system，TBS）分类系统进行细胞学诊断，包括未见上皮内病变或恶性病变（negative for intraepithelial lesion or malignancy，NILM）、未明确诊断意义的不典型鳞状上皮细胞（atypical squamous cells of undetermined significance，ASC-US）、低级别鳞状上皮内病变（low grade squamous intraepithelia lesion，LSIL）、不除外高级别鳞状上皮内病变的不典型鳞状上皮细胞（atypical squamous cells-cannot exclude high grade squamous intraepithelia lesion，ASC-H）、高级别鳞状上皮内病变（high grade squamous intraepithelia lesion，HSIL）、鳞状细癌（squamous cell carcinoma，SCC）等。本研究将NILM称为TCT（－），其他细胞学异常的均称为TCT（＋）。

1.2.2 阴道镜检查及组织病理学诊断 阴道镜（TR6000C，高清电子阴道镜，江苏同人）检查由本院宫颈疾病诊治中心高年资医师（副主任医师及以上）进行，规范操作流程[5]：患者取膀胱截石位，先观察外阴是否有异常，再置入窥阴器，完全暴露宫颈，用纱布卷去宫颈及阴道内的分泌物，再用蘸0.9%氯化钠注射液的大头棉签涂抹轻擦宫颈阴道表面，再换5%醋酸涂抹宫颈阴道，观察至少60 s，判断宫颈鳞柱交界（squamous columnar junction，SCJ）类型，SCJ完全可见为1型，2型为器械的辅助下可完全暴露SCJ，3型为在借助器械辅助也无法完全暴露SCJ。2、3型转化区可借助子宫颈管扩张器或其他器具观察转化区上界。观察宫颈阴道上皮是否有醋酸白色或点状、镶嵌等病变，再用5%卢戈碘溶液涂抹阴道壁及宫颈，观察宫颈外观、形态是否有改变，观察后行宫颈管搔刮术（宫颈刮勺在宫颈内扣1 cm处刮取宫颈全周组织）。同时在阴道镜观察异常处取活检，如阴道镜检查无异常，则在鳞柱交界处取3、6、9、12点活检，将活检组织及搔刮组织分别存入4%中性甲醛溶液中，并加以固定制片诊断。诊断按照WHO女性生殖器官肿瘤学分类标准（2014年版）分为：宫颈黏膜慢性炎、LSIL、HSIL、SCC等。本研究将宫颈黏膜慢性炎判定为NILM，LSIL及以上的病变称为LSIL（＋），HSIL以上的病变称HSIL（＋）。

1.3 统计方法 采用SPSS 26.0统计软件进行分析，计数资料采用χ^2检验，诊断“金标准”为宫颈组织学病理诊断，采用*Kappa*检验阴道镜检查结果与组织学结果的一致性。采用特异度、灵敏度、阴性预测值及阳性预测值等指标评价阴道镜在宫颈疾病中的诊断价值。$P < 0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同转诊原因转诊阴道镜病理结果 2 063例高危型感染者中，年龄17～82岁，平均（44.1±12.5）岁。患者转诊阴道镜中HPV16/18（＋）与HR-HPV其他12种（＋）LSIL占比差异无统计学意义（$P > 0.05$），HPV16/18（＋）与HR-HPV其他12种（＋）HSIL及SCC占比差异均有统计学意义（均$P < 0.05$），见表1。

2.2 阴道镜检查结果 HR-HPV阳性转诊阴道镜的患者中，阴道镜诊断与病理诊断完全符合率76.97%（1 588/2 063），经*Kappa*一致性检验，阴道镜镜下诊断结果与病理诊断结果的一致性较好（*Kappa*=0.591，$P < 0.05$），见表2。阴道镜诊断宫颈LSIL（＋）的灵敏度为85.01%，特异度为77.46%，阳性预测值为75.48%，阴性预测值为86.36%，假阳性率为22.54%，假阴性率为14.99%；诊断宫颈HSIL＋的灵敏度为62.03%，特异度为96.85%，阳性预测值为62.03%，阴

表1 不同转诊原因转诊阴道镜病理结果 例（%）

类型	HPV16/18（＋）（n=423）	HR-HPV其他12种（＋）（n=1 640）	χ^2值	P值
LSIL	157（37.12）	612（37.32）	0.006	＞0.05
HSIL	54（12.77）	80（4.88）	34.448	＜0.05
SCC	18（11.22）	6（0.66）	44.242	＜0.05

性预测值为 96.95%，假阳性率为 3.15%，假阴性率为 37.97%。

2.3 不同年龄高危 HPV 感染者宫颈病变情况 将患者以 45 岁为界，分为＜ 45 岁组及≥45 岁组，＜ 45 岁组 LSIL、HSIL 及 SCC 患病率均低于≥45 岁组（均 P ＜ 0.05），见表 3。

2.4 阴道镜下不同 SCJ 宫颈病变情况比较 Ⅰ、Ⅱ及Ⅲ型 HSIL 及 SCC 患病率差异均有统计学意义（均 P ＜ 0.05），见表 4。

2.5 阴道镜下不同 SCJ 宫颈管搔刮组织病变比较 本研究对患者均进行宫颈搔刮，统计宫颈管内病变包括单独病变及累及，提示Ⅰ型转化区 LSIL+HSIL+SCC 病变率为 9.09%（6/66），Ⅱ型转化区 LSIL+HSIL+SCC 病变率为 16.17%（33/204），Ⅲ型转化区 LSIL+HSIL+SCC 病变率为 7.91%（52/657），各型患者宫颈管内病变率差异有统计学意义（χ^2=12.044，P ＜ 0.05）。

3 讨论

2022 年 1 月，国家卫生健康委员会为进一步规范子宫颈癌筛查工作，研究制定了《子宫颈癌筛查工作方案》[1]，更新了子宫颈癌筛查流程，确立了 HR-HPV 检测用于子宫颈癌的初筛。本研究结果显示本地区宫颈癌患者 75%感染 HPV16/18，较王瑜敏等[6]研究结果有明显上升，可能与本地区人口流动、结构变化大有关。HR-HPV 持续感染是导致宫颈癌的主要原因之一[7]。在 HR-HPV 类型中，HPV16/18 型阳性者与宫颈病变的关系最为密切[8]。丹麦一项前瞻性大规模研究显示，＞ 30 岁妇女中，HPV16/18 型阳性妇女 8 年内诊断为 CIN3（＋）的绝对风险分别是 21.8%和 12.8%[9]。77%的宫颈癌与 HPV16/18 型感染有关[10]。本研究结果显示在 HPV16/18 型阳性组中诊断为 HSIL 和 SCC 的患者较 HPV 其他 12 型阳性组显著增多，进一步证实了 HPV16/18 感染是导致高级别宫颈病变的主要原因。因此，对于 HPV16/18 型阳性患者即使 TCT 阴性或者阴道镜活检为阴性仍需要作为重点人群进行长期管理。本研究结果显示本地区妇女其他 12 型高危感染率高达 79.50%，其在 LSIL 与 HPV16/18 型阳性组差异无统计学意义，这提示在本地区首选、定期筛查 14 种高危 HPV 及突出 16/18 型的必要性。同时该地区宫颈癌预防疫苗使用在关注 HPV16/18 型同时亦需关注其他 HR-HPV 12 种亚型。目前，中国大陆上市二价疫苗（HPV16、18）及四价疫苗（HPV6、ll、16、18），但是九价疫苗（HPV6、ll、16、18、31、33、45、52、58）可能针对本地区妇女宫颈癌的预防更有作用。国内一项研究显示，HR-HPV 感染率在≤30 岁组和 41 ～ 50 岁组呈双峰模式分布[11]。本研究结果显示本地区 HR-HPV 感染患者中年龄超过 45 岁，LSIL、HSIL 及 SCC 病变率上升明显，对年龄大于 45 岁人群更应注重宣教及长期管理。

阴道镜是介于肉眼和低倍显微镜之间的一种内窥镜，阴道镜检查的目的是从视觉上全面观察下生殖道的上皮组织和血管，引导阴道镜检查医师在对可疑病变进行活检的同时作出诊断[12]。章文华等[13]认为，阴道镜下异常象限活检＋正常象限鳞状交界处活检＋宫颈管搔刮术是阴道镜诊断宫颈病变的“黄金标准”。在宫颈活检未见异常时，尤其是 SCJ Ⅲ型患者，SCJ 向子宫颈管深部延伸，病灶也可能向颈管深部蔓延，宫颈管内病变不能暴露，易导致漏诊或过度诊断[14-15]。而作为观察性检查工具的阴道镜有局限性，宫颈管搔刮术可能可以提高宫颈高级别病变的检出率[16]。本研究提示本地区高危 HPV 阳性患者中宫颈 SCJ Ⅲ型患者占比 44.12%，明显高于其他类型。同时宫颈管病变率在 SCJ Ⅱ型患者中占比较高，宫颈搔刮对其他 SCJ 型患者存在必要性，本地区推广

表 2 HR-HPV 阳性转诊阴道镜初诊与组织学诊断的一致性 例

阴道镜诊断	组织学活检结果（金标准）				合计
	NILM	LSIM	HSIM	SCC	
NILM	880	129	10	0	1 019
LSIM	224	612	45	5	886
HSIM	32	27	78	1	138
SCC	0	1	1	18	20
合计	1 136	769	134	24	2 063

表 3 不同年龄高危 HPV 感染者宫颈病变情况 例(%)

组织学活检结果	＜ 45 岁（n=1 078）	≥45 岁（n=985）	χ^2 值	P 值
LSIL	361(33.49)	408(41.42)	13.855	＜ 0.05
HSIL	50(4.64)	84(8.53)	12.822	＜ 0.05
SCC	4(0.56)	20(2.23)	12.326	＜ 0.05

表 4 不同 SCJ 类型高危 HPV 感染者宫颈病变情况比较 例(%)

组织学活检结果	Ⅰ型（n=126）	Ⅱ型（n=435）	Ⅲ型（n=1502）	χ^2 值	P 值
NILM	60(51.16)	231(47.53)	845(56.26)	4.364	＞ 0.05
LSIL	53(42.06)	159(36.55)	557(37.08)	1.356	＞ 0.05
HSIL	8(6.35)	41(9.43)	85(5.66)	7.882	＜ 0.05
SCC	5(3.97)	4(0.92)	15(1.43)	9.201	＜ 0.05

阴道镜下多点活检联合宫颈搔刮有一定必要性。

综上所述，HR-HPV筛查能有效检出宫颈病变，TCT检查能进一步分流患者，转诊阴道镜的处理，受阴道镜的操作局限性、宫颈SCJ等相关因素的影响，阴道镜下宫颈活检联合宫颈搔刮能提高宫颈病变的敏感度及准确性，减少漏诊。本研究提示SCJ Ⅲ型占比较高，这可能与本地区分娩方式改变、宫颈炎症治疗积极、人口结构变化等有关，原因有待进一步研究。本研究存在一定局限性：数据资料为基层医院收集，样本量不大，且为回顾性研究，研究象选择存在偏倚。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 许成成：实验操作、论文撰写、数据整理、统计学分析、论文修改

参 考 文 献

[1] 国家卫生健康委妇幼健康司.子宫颈癌筛查工作方案[R/OL].国卫办妇幼函[2021]635号.(2021-12-31)[2022-08-08].http://www.nhc.gov.cn/fys/s3581/202201/cad44d88acca4ae49e12dab9176ae21c/files/7afa7269d02c4ba793b40561e8088c27.pdf.

[2] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:434.

[3] 谢秋兰,何红霞,孙成玲,等.阴道镜下活检诊断宫颈鳞状上皮内病变的临床应用[J].国际医药卫生导报,2020,26(13):1946-1949.

[4] 中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会(CSCCP)专家委员会.中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识(二)[J].中国妇产科临床杂志,2017,18(3):286-288.

[5] 陈飞,尤志学,隋龙,等.阴道镜应用的中国专家共识[J].中华妇产科杂志,2020,55(7): 443-449.

[6] 王瑜敏,陈洁,陶志华,等.温州地区宫颈癌患者人乳头状瘤病毒感染现状及危险因素分析[J].中华临床感染病杂志,2011,4(2): 75-78.

[7] 戈文舜,钱洁芳,任丽芳,等.不同年龄HR-HPV病检结果在宫颈癌筛查中的价值[J].中国妇幼健康研究,2019,30(11):1368-1373.

[8] XIA L, ZHENG R, XU Y, et al. Incidence and mortality of primary bone cancers in China, 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2019,31(1): 135-143.

[9] HOMSEN L T, FREDERIKSEN K, MUNK C, et al. Long-term risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse according to high-risk human papillomavirus genotype and semi-quantitative viral load among 33,288 women with normal cervical cytology[J]. Int J Cancer, 2015,137(1):193-203.

[10] 周静,玛依努尔·尼亚孜,周琦,等.我国西部地区宫颈癌患者HPV感染现状及影响因素分析[J].中国妇产科临床杂志,2020,21(1): 13-16.

[11] 任婷玉,廖奕浪,黄婷婷,等.深圳地区女性人乳头瘤病毒的检测和感染情况分析[J]. 实用医学杂志,2020,36(7):969-973.

[12] 郎景和.子宫颈上皮内瘤变的诊断与治疗[J].中华妇产科杂志,2001,36(5):261-263.

[13] 章文华.阴道镜诊断图谱[M].北京:人民卫生出版社,2012:6-9.

[14] 王淼.宫颈转化区类型对阴道镜下宫颈上皮内瘤变诊断的影响[J].中国妇幼保健, 2016, 31(14): 2839-2841.

[15] 何裕,钱德英,陈观娣,等.宫颈转化区类型不同对阴道镜诊断宫颈上皮内瘤变的影响[J].实用医学杂志,2014,30(12):1918-1920.

[16] 马丽莎,邓继红,谭露,等.宫颈Ⅲ型转化区下多点活检+颈管诊刮与诊断性LEEP的适用探讨[J].昆明医科大学学报,2020, 41(7): 99-102.

收稿日期：2023-10-08

（本文编辑：陈志翔）