

本结果显示,抗 CCP 抗体在 RA 组的阳性率为 67.6%,明显高于非 RA 组的 4.6%,两者比较差异具有统计学意义($\chi^2=99.8, P<0.01$);略低于 RF 在 RA 组的 71.3%,两者比较差异无统计学意义($\chi^2=0.43, P>0.05$),与其他文献的报道基本一致^[7],提示在 RA 患者血清中存在特异性识别 CCP 的抗体,和 RF 一样可用于 RA 的诊断。抗 CCP 抗体对 RA 诊断的敏感性为 68.1%,略低于 RF 的 70.9%,两者比较差异无统计学意义($\chi^2=0.18, P>0.05$);但抗 CCP 抗体对 RA 诊断的特异性为 94.6%,显著高于 RF 的 71.2%,两者比较差异具有统计学意义($\chi^2=19.31, P<0.01$),与其他文献的报道基本一致^[8-9],表明抗 CCP 抗体对 RA 有高度特异性,在临床上已将抗 CCP 抗体的检测纳入诊断 RA 的新指标,特别是对早期和不典型的病例,更有助于提高 RA 诊断的准确性。也有研究人员对 RA 患者的影像学评分进行连续观察,发现抗 CCP 抗体阳性患者的骨破坏较抗体阴性者严重,且含量越高病情越严重,提示抗 CCP 抗体与 RA 患者病情严重程度及病情发展有关,其血清学检测有助于 RA 的早期诊断及治疗效果监测^[10]。

综上所述,抗 CCP 抗体与 RF 对 RA 诊断均有较好的敏感性和特异性,但抗 CCP 抗体对 RA 诊断的特异性显著高于 RF,对 RA 早期诊断具有重要意义。

参考文献

[1] Schellekens GA, Visser H, De jong BAW, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic

cirtullinated peptide[J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(1):155-163.
[2] 姜东林,孙钧铭,姜升阳,等. 类风湿关节炎患者抗 MCV、抗 CCP 抗体与 RF 诊断价值比较[J]. 临床检验杂志, 2009, 27(2): 137-138.
[3] 邹旭美,陆焱,胡志刚. 抗-CCP 诊断类风湿关节炎的临床应用分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(1): 120-121.
[4] Kvien TK. Epidemiology of disability in rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology(Oxford), 2002, 41(1): 121-123.
[5] 胡学芳,魏华,朱爱萍,等. 抗环瓜氨酸肽抗体检测在类风湿关节炎诊断中的临床意义[J]. 中华医学检验杂志, 2003, 26(8): 484-487.
[6] 刘斌,刘春霞,张红. 探讨 CCP-Ab、AKA、RF 在类风湿关节炎中的诊断意义[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(16): 1839-1840.
[7] 范云燕,徐静. 抗环瓜氨酸肽抗体与类风湿因子联合检测在类风湿关节炎诊断中的意义[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(18): 1528-1529.
[8] 陈绩才,林秋强,李剑民,等. 抗环瓜氨酸肽抗体检测在类风湿关节炎患者中的诊断意义[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(1): 65-66.
[9] 包学英,于丽华. 类风湿关节炎检测抗环瓜氨酸肽抗体的临床意义[J]. 中国误诊杂志, 2007, 7(12): 2747-2748.
[10] Fabien N, Goetz J, Sordet C, et al. New autoantibodies in rheumatoid arthritis: anticitllinated protein or peptide autoantibodies and the others[J]. Presse Med, 2008, 1(1): 20.

(收稿日期:2012-01-09)

• 经验交流 •

宫颈病变患者高危型人乳头状瘤病毒感染的基因型分析

王 泉,李玉强,范友谊,高立勇

(江苏省徐州市第一人民医院检验科 221002)

摘 要:目的 了解高危型人乳头状瘤病毒(HPV)在不同宫颈病变患者中的感染状况及基因型分布。方法 采用凯普导流杂交技术,对 452 例宫颈病变患者下生殖道标本进行 21 种 HPV 亚型检测。结果 患者标本除 43、44 亚型外,其他 19 种 HPV 亚型均被检出,总阳性率为 63.7%(288/452)。单一亚型阳性率为 74.0%(213/288),二重亚型为 20.1%(58/288),三重亚型为 4.5%(13/288),三重以上亚型为 1.4%(4/288)。在 452 例宫颈炎、宫颈湿疣、宫颈上皮瘤样变(CIN)和宫颈癌患者中,HPV 感染率分别为 26.8%(40/149)、65.6%(42/64)、84.5%(175/207)和 96.9%(31/32),差异有统计学意义($P<0.01$)。HPV 阳性宫颈病变患者主要高危基因型感染率依次为 HPV 16(34.4%)、58(15.3%)、52(11.1%)、18(10.4%)和 33(5.9%)型。结论 在本地区高危型 HPV 感染的主要亚型为 16、58、52、18、33。常见亚型符合亚洲和中国人群的分布规律,又有一定的区域性。高危型 HPV 持续感染及多重感染是导致宫颈癌变的主要原因之一,HPV-16 亚型是宫颈癌的最大威胁。

关键词:宫颈肿瘤; 宫颈疾病; 人乳头瘤病毒; 基因型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.16.050

文献标识码:B

文章编号:1673-4130(2012)16-2019-03

宫颈癌是危及全球妇女健康的主要疾病,大量流行病学调查和实验研究数据证实,宫颈癌病的发生(约 99.7%)与生殖道人乳头状瘤病毒(HPV)感染有关^[1]。但 HPV 感染率和亚型分布随着地理区域的变化而发生变化^[2]。本研究对江苏徐州市的 452 例宫颈病变患者的宫颈上皮细胞进行 HPV 检测,旨在调查分析宫颈病变患者 HPV 感染率和亚型分布。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1~11 月在该院妇科门诊就诊及住院治疗患者 452 例,经病理组织学检查确诊宫颈炎 149

例、宫颈湿疣 64 例、宫颈上皮瘤样变(CIN)207 例(CIN I 61 例, CIN II 72 例, CIN III 74 例)、宫颈癌 32 例,年龄 19~69 岁,平均(35.64±10.18)岁。

1.2 方法

1.2.1 标本采集和处理 将宫颈刷置于暴露的宫颈口,轻轻搓动宫颈刷使其顺时针旋转 5 圈,慢慢取出,放在样品输送介质(STM)液体里,如不能马上送检,于 4℃ 保存,2 周内检测。

1.2.2 HPV 分型检测 利用 HPV-L 相对保守区设计引物,通过 PCR 反应对可能存在的不同基因型进行复制,选用凯普

公司的 HPV 基因阵列分型试剂盒和 HybriMax-TM 医用核酸分子快速杂交仪,在已经固定好核酸探针的低密度基因芯片膜上,一次快速检测出中国人群易感的 21 种 HPV 基因亚型。包括 13 种高危亚型:HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 和 68;5 种低危亚型:HPV6、11、42、43 和 44;3 种中国人群常见亚型:HPV53、66 和 CP8304 型。操作步骤由 DNA 分离提取、PCR 扩增、目标基因杂交等组成。

1.2.3 结果判断 根据膜条型别分布图,肉眼观察显色结果。阳性点呈现蓝紫色圆点,多个圆点阳性即为多重感染,其中 Biotin 和 IC 分别为 PCR 反应质控点和杂交显色质控点。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行数据分析。计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,设 $P<0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同宫颈病变患者 HPV 感染比例及类型 452 例不同宫颈病变患者共检出 HPV 感染 288 例(63.7%),其中宫颈炎、宫颈湿疣、CIN I~Ⅲ和宫颈癌患者高危型 HPV 的感染率分别为 26.8%(40/49)、65.6%(42/64)、84.5%(175/207)和 96.9%(31/32),差异有统计学意义($P<0.01$)。288 例 HPV 阳性标本中,HPV 单一感染总例数 213 例,占 74.0%,多重感染 75 例,占 26.0%,多重感染比例随宫颈病变级别的增加逐渐上升,由宫颈炎组 15.0%升高到宫颈癌组 35.5%,其中双重感染最为多见,三重及三重以上感染占 4.5%和 1.4%,见表 1。

表 1 不同宫颈病变患者 HPV 感染比例及类型[n(%)]

| 病理分型 | n | HPV 阳性 | 单一感染 | 多重感染 | 双重感染 | 三重感染 | 三重以上感染 |
|---------|-----|-----------|-----------|----------|----------|---------|--------|
| 宫颈炎 | 149 | 40(26.8) | 34(85.0) | 6(15.0) | 5(12.5) | 1(2.5) | 0(0.0) |
| 宫颈湿疣 | 64 | 42(65.6) | 34(81.0) | 8(19.0) | 7(16.7) | 1(2.4) | 0(0.0) |
| CIN I-Ⅲ | 207 | 175(84.5) | 120(68.6) | 55(31.4) | 45(25.7) | 8(4.6) | 2(1.1) |
| 宫颈癌 | 32 | 31(96.9) | 20(64.5) | 11(35.5) | 6(19.4) | 3(9.7) | 2(6.5) |
| 合计 | 452 | 288(63.7) | 213(74.0) | 75(26.0) | 58(20.1) | 13(4.5) | 4(1.4) |

2.2 HPV-DNA 阳性宫颈活检组织中主要亚型分布 在 HPV 阳性的宫颈炎(40 例)、CIN I~Ⅲ(175 例)及宫颈癌(31 例)患者中,检出 12 种高危型和 2 种低危型 HPV,阳性患者主要型别感染率由高到低依次为 HPV-16(34.4%)、58(17.3%)、52(11.1%)、18(10.4%)和 33(5.9%)。不同宫颈活检组织各主要亚型感染情况见表 2。

表 2 HPV-DNA 阳性宫颈活检组织中主要高危 HPV 亚型分布[n(%)]

| HPV 亚型 | 宫颈炎组 | CIN I~Ⅲ组 | 宫颈癌组 |
|--------|----------|----------|----------|
| 16 | 13(32.5) | 71(40.6) | 15(48.4) |
| 58 | 7(17.5) | 36(20.6) | 5(16.1) |
| 52 | 5(12.5) | 21(12.0) | 3(9.7) |
| 18 | 5(12.5) | 19(10.9) | 7(22.6) |
| 33 | 4(10.0) | 9(5.1) | 1(3.2) |

3 讨 论

宫颈癌的发生是一个多因素、多步骤、多基因共同作用的结果,目前大量研究表明,高危型 HPV 感染是宫颈癌发生的根本原因^[3]。持续高危型 HPV 感染导致宫颈病变和宫颈癌发生学说的确立,使得 HPV 在宫颈癌筛查起着举足轻重的作用。因此,在宫颈癌筛查中,宫颈细胞学检查和 HPV 分析检测同样重要^[4]。

研究发现,HPV 多重感染使个体患宫颈癌的风险比单纯感染者高($P<0.001$)^[5]。Herrero 等^[6]研究认为,HPV16 及相关的多重感染比单一感染在不同级别的 CIN 及宫颈癌中具有更高的危险性^[6]。本研究也发现 HPV 多重感染比例随宫颈病变级别的增加呈上升趋势,由宫颈炎组的 15.0%升高到宫颈癌组的 35.5%。说明 HPV 多重感染对宫颈病变及宫颈癌的发生、发展起促进作用。多重感染中,以 HPV16 合并感染最为常见,其次为 HPV58 亚型,可见 HPV16 和 58 不仅在

单型感染中占一定比例,在多重感染中也极为常见。在合并感染类别中,二重感染较多,其中以 HPV16、52 亚型合并感染概率最高。虽然目前尚无明显证据证明不同 HPV 类别之间的相互作用会加强其病理作用,但多重 HPV 感染在疾病进程中依旧是一个重要的危险因素^[7]。因此在宫颈疾病的筛查中,应高度重视多重 HPV 感染,为筛查、随访及治疗提供依据,并为多价 HPV 疫苗的研究提供帮助。

HPV 感染率及感染亚型存在地域差异。在全球范围内,按照 HPV 亚型的感染率,前 10 位分别为 HPV16、18、31、35、45、52、58、59 和 56 型^[8]。但在亚洲,HPV52、58 感染率高于 31、33、35、45,中国人则以 16、18、58、52、31 型为主^[9]。在本次研究中,宫颈癌患者的 HPV 感染率明显高于其他宫颈病患者,排在前 5 位的 HPV 感染亚型分别是:16、58、52、18 和 33 型,这与国内外许多文献的结果相似,但不完全相同^[10-12]。进一步说明不同地区 HPV 感染存在差异。同时可推测,HPV16 是各地区妇女感染的常见亚型,临床遇有此亚型感染的妇女,应予以重视,注意其发展为宫颈癌的可能。

综上所述,HPV 尤其是高危型 HPV 感染与宫颈癌的发生、发展密切相关,HPV-DNA 的检测可为细胞学结果提供补充,预测 CIN 及早期宫颈癌的发生、发展,同时也为疫苗研究提供参考依据。

参考文献

[1] Zur Hausen H. Papillomavirus and cancer: from basic studies to clinical application[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(5): 342-350.
[2] Miyashita M, Agdamag DM, Sasagawa T, et al. Highrisk HPV types in lesions of the uterine cervix of female commercial sex workers in the Philippines[J]. J Med Viro, 2009, 81(3): 545-551.
[3] 张煦,孙为民. 高危型 HPV 感染与宫颈癌发病的关系[J]. 西南国防医药, 2011, 21(6): 679-681.
[4] 陶琨,杨静,杨华,等. 宫颈疾病液基细胞学和人乳头状瘤病毒脱氧核糖核酸联合检测及组织学检查的对照研究[J]. 中国临床医

学,2011,18(2):201-204.

[5] Konno R. Prevention of cervical cancer by HPV vaccine[J]. Gan To Kagaku Ryoho,2010,37(2):236-238.

[6] Herrero R, Castle PE, Schiffman M, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papilloma virus infection and cervical neoplasia in guana caste[J]. J Infect DIS, 2005, 191(11):1796-1807.

[7] 彭敏,宋春林,王夷黎,等. 基因芯片技术检测宫颈病变中 HPV 感染的临床研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(5):583-584.

[8] Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross cectional worldwide study[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(11): 1048-1056.

[9] Chen W, Zhang X, Molijn A, et al. Human papillomavirus typedis-

• 经验交流 •

tribution incervical cancer in China; the importance of HPV16 and 18[J]. Cancer Causes Control, 2009, 20(9):1705-1713.

[10] Bosh FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and typespecific implications in cervical neoplasia[J]. Vaccine, 2008, 26(10):1-6.

[11] 陈忠领,魏新燕,范美玲,等. 女性感染人乳头瘤病毒基因分型结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(9):944-945.

[12] 张建明,周杨杨,程建平,等. 328 例宫颈病变妇女高危型人乳头瘤病毒感染及基因型分析[J]. 临床输血及检验, 2011, 13(2): 117-120.

(收稿日期:2012-01-16)

艾滋病合并新型隐球菌感染患者脑脊液生化指标检测结果分析

谢 宁, 韦礼斌
(广西南宁市第四人民医院检验科 530023)

摘 要:目的 探讨艾滋病(AIDS)合并新型隐球菌感染患者脑脊液生化指标变化特点。方法 分析 31 例 AIDS 合并新型隐球菌感染患者脑脊液直接涂片法和培养法检测结果,同时采用罗氏生化仪进行蛋白质(TP)、葡萄糖(Glu)、氯化物(Cl)、乳酸脱氢酶(LDH)及腺苷脱氨酶(ADA)检测。结果 AIDS 合并新型隐球菌感染患者脑脊液生化检测结果分别为 TP(572.62±563.49)mg/L、Glu(2.25±1.02)mmol/L、Cl(117.92±6.54)mmol/L、LDH(34.19±22.72)U/L 和 ADA(4.33±4.19)U/L;直接涂片法或培养法均检出新型隐球菌。结论 AIDS 合并新型隐球菌感染患者脑脊液生化指标主要表现为 TP 增高,Glu、Cl、LDH 和 ADA 降低。

关键词:艾滋病; 新型隐球菌; 感染; 脑脊液; 生化检测
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.16.051 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-4130(2012)16-2021-02

新型隐球菌脑膜炎是常见的艾滋病(AIDS)中枢神经系统并发症之一,近年来发病率呈上升趋势^[1]。为进一步探讨 AIDS 合并新型隐球菌脑膜炎患者脑脊液生化指标的特性,提高 AIDS 诊治水平,现将本院收治的 AIDS 合并新型隐球菌感染患者资料回顾性分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 5 月至 2010 年 10 月于本院确诊的 AIDS 合并新型隐球菌感染患者 31 例,男 23 例、女 8 例,年龄 23~71 岁。AIDS 诊断符合 1993 年美国疾病控制中心发布的 AIDS 诊断标准,AIDS 确证试验采用免疫印迹法 HIV 抗体检测。新型隐球菌脑膜炎的诊断依据脑脊液涂片和真菌培养结果。

1.2 方法 腰椎穿刺术采集患者脑脊液 3~4 mL,离心后取上清液,采用罗氏生化仪对脑脊液进行总蛋白(TP)、葡萄糖(Glu)、氯化物(Cl)、乳酸脱氢酶(LDH)及腺苷脱氨酶(ADA)检测,各指标对应参考范围分别为 80~430 mg/L、2.5~4.5 mmol/L、120~132 mmol/L、120~450 U/L 和 4~20 U/L;取沉淀物 0.2 mL 接种沙保罗琼脂进行真菌培养;取脑脊液离心沉淀物 1~2 滴直接涂片,墨汁染色法检测隐球菌。另采集患者外周血进行真菌培养。

2 结 果

脑脊液直接涂片法检出新型隐球菌阳性 29 例,真菌培养检出阳性 2 例,直接涂片和培养法同时养性 27 例;12 例脑脊液和血液培养均为阳性;17 例反复 2 次以上脑脊液涂片检出新型隐球菌。脑脊液生化检测结果见表 1。

| 表 1 脑脊液生化检测结果(n=31) | | | | |
|---------------------|------------------------|-------|-------|-------|
| 生化指标 | 生化指标($\bar{x}\pm s$) | 降低(n) | 正常(n) | 升高(n) |
| TP | 572.62±563.49 mg/L | 0 | 18 | 13 |
| Glu | 2.25±1.02 mmol/L | 20 | 10 | 1 |
| Cl | 117.92±6.54 mmol/L | 17 | 14 | 0 |
| LDH | 34.19±22.72 U/L | 31 | 0 | 0 |
| ADA | 4.33±4.19 U/L | 20 | 10 | 1 |

3 讨 论

生理状态下,由于血-脑屏障的作用,仅少量清蛋白进入脑脊液,脑脊液中 TP 含量不到血清蛋白的 1%;受血清 Glu 浓度、血-脑屏障通透性及脑脊液中 Glu 酵解程度等影响,脑脊液 Glu 含量约为血糖浓度的 60%;脑脊液 Cl 含量高于血液,其含量受血 Cl 含量、血-脑屏障通透性及脑脊液 TP 含量的影响,当脑脊液 TP 增高时,Cl 多减低。当中枢神经系统发生真菌感染时,脑膜毛细血管通透性增加,血-脑屏障受损,脑脊液 TP 明显增高。在真菌释放出的葡萄糖酵解酶的作用下,脑脊液 Glu 含量降低,且在疾病中晚期,Glu 含量降低越明显,预后越差。上述现象说明脑脊液 TP、Glu 及 Cl 测定对真菌性脑膜炎的预后及治疗效果判断具有一定的参考价值。LDH 是糖酵解过程中的重要酶,广泛分布于全身各组织。脑组织坏死时,脑脊液 LDH 增高,是中枢神经系统受损的最敏感指标。LDH 比白细胞更能反映脑膜炎病情严重程度,且更为敏感^[2]。有研究报道,脑脊液 LDH 增高、Glu 降低、外周血白细胞计数增高时应高度怀疑细菌性脑膜炎;脑脊液 LDH 明显升高时应高度怀疑