

• 论 著 •

HPV 亚型感染与液基非典型腺细胞涂片的临床探讨

周红荣, 胡荷宇, 李海川, 王忠英, 龚 波[△]

(上海市长宁区妇幼保健院, 上海 200051)

摘要:目的 根据不同亚型人乳头瘤病毒(HPV)感染和组织学病理结果探讨非典型腺细胞(AGC)的临床结局。方法 收集 2009 年 1 月 1 日至 2014 年 2 月 28 日在上海市长宁区妇幼保健院妇科门诊检查及治疗的 102 例 AGC 患者的宫颈液基细胞学(LBP)、HPV 和组织学资料,进行临床结果分析。结果 67 218 名接受 LBP 检查患者中,AGC 患者 102 例,发病率为 0.15%。AGC 无特异性(NOS)患者中,正常或良性病变 67 例,癌前和恶性病变 11 例;AGC 倾向于肿瘤患者中,良性病变、癌前和恶性病变分别为 7 例、14 例和 3 例。同时,AGC-NOS 患者中,HPV 感染 64 例,其中高危型感染 57 例(16、52、45 型),低危型感染 7 例(6、11 型),单项感染、双重感染、三重感染分别为 54、6、4 例;AGC 倾向于肿瘤的患者中,HPV 感染 19 例,其中高危型感染 18 例(52、16、18 型),低危型感染 1 例(6 型),单项感染、双重感染分别为 15、4 例。结论 AGC 对宫颈恶性病变的预测起到了重要作用,不同 HPV 亚型感染在 AGC 相关肿瘤中的结果对宫颈不良病变的预测也发挥了一定作用,两者结合分析是判断妇科宫颈癌前病变和恶性肿瘤发生的重要信号,即 AGC 结合相应的 HPV 感染亚型,不仅为宫颈病变作出判断,也对妇科恶性肿瘤高风险存在的预测提供依据,对中国区域性宫颈癌的疫苗制造与推广提供建设性意见。

关键词:非典型腺细胞; HPV 亚型; 液基细胞涂片

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.01.034

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)01-0080-03

Clinical significance of HPV subtype infection and atypical glandular cells on LBP

Zhou Hongrong, Hu Heyu, Li Haichuan, Wang Zhongying, Gong Bo[△]

(Shanghai Changning District Maternity and Child Health Care Hospital, Shanghai, 200051, China)

Abstract: **Objective** To research the clinical outcome of atypical glandular cell (AGC) according to various subtypes of HPV infection and histological pathology results. **Methods** The data of the liquid-bases cytology (LBP), HPV infection and histology in 102 cases of AGC at the gynecology outpatient department of our hospital from January 1, 2009 to February 28, 2014 were collected and performed the analysis on their clinical outcomes. **Results** Among 67 218 cases of LBP detection, 102 cases were AGC with the total incidence rate of 0.15%. In the cases of AGC-NOS, 67 cases were normal or benign lesions, 11 cases were precancerous lesion and malignant lesions; in the cases of AGC treading to tumor, the benign, precancerous and malignant lesions were in 7, 14 and 3 cases respectively. At the same time in the cases of AGC-NOS, HPV infection was in 64 cases, in which 57 cases were high risk infection (type 16, 52, 45) and 7 cases were low risk infection (type 6, 11). The single infection, double infection and multiple infection were in 54, 6 cases respectively; in the cases of AGC trends to neoplasm, HPV infection was in 19 cases, in which 18 cases were high risk infection (type 52, 16, 18) and 1 case was low risk infection (type 6), single infection and double infection were in 15 cases and 4 cases respectively. **Conclusion** AGC may play an important role for the forecast of cervical malignant lesions. The results of different HPV subtypes infection in AGC related tumors also play a certain role in the prediction of cervical neoplasia. Their combined analysis is the important signal for judging the occurrence of gynecological cervical precancerous lesion and malignant tumor, i. e., AGC combining with the corresponding HPV subtype infection not only can make a judgement for the cervical lesions, but also provides the basis for predicting the high risk existence of gynecological malignant tumor and provides constructive suggestions for China regional cervical carcinoma vaccine manufacturing and promotion.

Key words: atypical glandular cell; HPV subtypes; LBP

宫颈癌是继乳腺癌之后女性第 2 位最常见的恶性肿瘤。然而,宫颈癌的发生从人类乳头状病毒(HPV)感染至不典型增生和上皮内瘤变,继而发展至浸润性癌需要一定的时间,由于周期性的宫颈涂片筛查,阴道镜检查 and HPV 检查等方法的大量应用,使早期发现宫颈腺癌前病变为可能^[1]。

子宫颈抹片检查是最常使用的筛查宫颈癌方法。巴氏涂片技术最早是由 Papanicolaou(PAP)和 Taut 于 1941 发明,虽然它是一个方便廉价及安全的宫颈癌筛查方法,但其较高的假阴性率阻碍了该技术的发展。为了减少错误率,液基细胞涂片(LBP)、阴道镜检查、活检、宫颈管搔刮及 HPV 检测等方法应

用而生,作为替代传统妇科宫颈肿瘤筛选的方法已得到广泛应用^[2-3]。在许多种细胞学分类方法中,不典型鳞状细胞(AGC-US)和不典型腺细胞(AGCS)是其最重要的特性。根据 LBP, AGCS 实际上是指满足阳性反应变化范围但不足以被诊断为浸润性腺癌 of 细胞^[4]。在 Bethesda III 分类中,术语 AGCS 被更新为非典型腺细胞(AGC); AGC 又分为 AGC 无特异性(NOS)和 AGC 倾向于肿瘤,现正广泛使用于临床诊断。因此,结合 HPV 亚型感染分析,应更多的关注组织学检查,紧密随访临床诊断为 AGC 的患者^[5]。

本研究按 TBS 分类方法诊断出患有 AGC 的患者,结合宫

颈 HPV 亚型检测,采用宫颈活检方法来调查 AGC 患者。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集该院 2009 年 1 月 1 日至 2014 年 2 月 28 日 LBP 受试者 67 218 名进行回顾性分析,共计 AGC 患者 102 例,平均(40.7±10.2)岁。AGC-NOS 患者 78 例,平均(39.8±10.4)岁,孕次(2.4±1.9)次,产次(1.2±1.0)次,AGC 倾向于肿瘤患者 24 例,平均(45.0±9.7)岁,孕次(3.2±2.4)次,产次(1.3±1.2)次。

1.2 方法 根据 TBSⅢ 分类系统评判标准,病理专家组对 AGC 患者的宫颈活检和宫颈管搔刮以及对应的 HPV 感染结果进行回顾性分析。对 AGC 患者进行宫颈活检、宫颈搔刮术,分析病理学检测结果。

1.3 统计学处理 统计分析使用 SPSS16.0 进行数据分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AGC 的流行病学结果 67 218 名接受 LBP 检查患者中,AGC 患者 102 例(0.15%),其中 AGC-NOS 为 78 例(0.12%),AGC 倾向于肿瘤为 24 例(0.04%),见表 1。

表 1 LBP 受试者 AGC 情况

细胞学诊断	<i>n</i>	年龄(岁)
AGC	102	40.7±10.2
AGC-NOS	78	39.8±10.4
AGC 倾向于肿瘤	24	45.0±9.7

2.2 AGC-NOS 和 AGC 倾向于肿瘤的相关组织学结果 AGC-NOS 和 AGC 倾向于肿瘤的患者组织学结果存在一定程度的一致性(Kappa=0.536),且 AGC 倾向于肿瘤的患者(高度鳞状上皮内病变)HSIL、低度鳞状上皮内病变(LSIL)及恶性肿瘤的检出率显著高于 AGC-NOS 患者($\chi^2=29.659,P<0.05$),见表 2。

表 2 AGC-NOS 和 AGC 倾向于肿瘤的组织学结果[n(%)]

组织学诊断	AGC-NOS	AGC 倾向于肿瘤
LSIL	0(0.0)	5(20.8)
HSIL	2(2.5)	6(25.0)
鳞癌	0(0.0)	2(8.3)
腺癌	0(0.0)	1(4.2)
子宫内膜癌	1(1.3)	0(0.0)

AGC-NOS 和 AGC 倾向于肿瘤患者的组织学结果随访如下。AGC-NOS 患者中,正常或良性病变的病理结果为 67 例(85.9%),LSIL、HSIL、原位癌、原位腺癌及子宫内膜倾向于恶性肿瘤 11 例(14.1%);AGC 倾向于肿瘤患者中,良性病变、癌前和恶性病变分别为 7 例(29.2%)、14 例(58.3%)和 3 例(12.5%)。

2.3 AGC-NOS 和 AGC 倾向于肿瘤的恶性疾病相关的分布情况 AGC-NOS 患者中子宫内膜癌患者 1 例(12.8%),AGC 倾向于肿瘤的患者中,恶性肿瘤 3 例,其中宫颈原位腺癌 1 例(41.7%),宫颈鳞癌 2 例(83.3%)。

2.4 AGC-NOS 和 AGC 倾向于肿瘤患者 HPV 感染情况 78 例 AGC-NOS 患者中,14 例 HPV 阴性,64 例 HPV 病毒亚型

感染,其中高危型感染 57 例(16、52、45 型占前 3 位),低危型感染 7 例(6、11 型),其中单项感染 54 例,双重感染 6 例,三重感染 4 例。在 24 例 AGC 倾向于肿瘤的患者中,5 例 HPV 阴性,19 例 HPV 亚型感染,其中高危型感染为 18 例(52、16、18 型位占前 3 位),低危型感染 1 例(6 型),其中单项感染 15 例,双重感染 4 例。在 AGC 患者的 HPV 感染中,高危病毒亚型和低危病毒亚型的感染率分别占 75 例(90.36%)和 8 例(9.64%)。

3 讨 论

子宫颈抹片检查是早期识别宫颈癌前病变的工具,临床应用后对宫颈癌的发病率和死亡率有显著的降低^[5]。且随着筛查次数的增多,宫颈癌的发病率还会降低,从而降低死亡率。因此,当检查结果表明细胞异常,准确的解释和后续的随访是至关重要的。在本研究中,67 218 例 LBP 中有 102 张涂片(0.15%)被诊断为 AGC,这与先前报道的发病率 0.08%~5.96%相符^[6],说明 AGC 诊断存在有地区及病理诊断的差异,但总体上被认为是位于管控范围内。

有报道称 HPV16、18 型感染与宫颈腺癌高度相关^[7-8]。本研究发现,AGC 患者中,HPV 感染 83/102 患者(81.37%),包括低危病毒感染 8 例和高危病毒感染 75 例(其中单项感染 69 例,双重感染 10 例,三重复合感染 4 例)。在高危病毒 HPV 分型中,AGC-NOS 患者 16、52、45 型和 AGC 患者 52、16、18 型占前 3 位,HPV18 型在 AGC 倾向于肿瘤患者的病变中占的比率较低。Chhieng 等^[9]报道,AGC 与宫颈恶性疾病高度相关(15.45%)。在本研究中,28 例(28.9%)AGC 患者病理检查结果为宫颈癌前病变或恶性肿瘤或子宫内膜恶性肿瘤,特别是 AGC 倾向于肿瘤患者显著高于 AGC-NOS 患者,这表明 AGC 倾向于肿瘤患者与恶性疾病更密切相关。在 AGC 患者中,最常见的是宫颈上皮瘤样病变,如 HSIL 和 LSIL,其次是宫颈鳞癌、宫颈腺癌和子宫内膜癌。

基于以上研究,需要在 AGC 患者中展开 HPV、LBP 随访,阴道镜检查 and 活检,宫颈管搔刮检查可以获得准确的宫颈管内膜检查结果。对绝经后、阴道镜检查不满意、存在有高危因素的患者,宫颈管搔刮检查可用来辅助排除子宫内膜癌的影响因素。此外,不能省略常规体格检查,包括超声检查。如果上述观察没有异常,结合患者年龄,应该推荐做子宫外的腺癌检查,有报道称宫颈非典型鳞状上皮细胞与身体其它部位的腺癌也有密切关联^[10],如乳腺和消化道肿瘤,尽管做了一系列的综合性筛查,仍然有 4.7%的假阴性率报道^[11]。因此,即使患者上述检查是正常的,也建议对 AGC 患者每 4 到 6 个月进行 LBP 涂片复查。

参考文献

[1] Nan-Hee J, Jong-Min L, Jae-Kwan L, et al. Annual report of gynecologic Cancer registry program in Korea for 2004[J]. Korean J Obstet Gynecol, 2007, 50(2): 28-78.

[2] Wright TJ. Cervical Cancer screening in the 21st century: is it time to retire the PAP smear[J]. Clin Obstet Gynecol, 2007, 50(2): 313-323.

[3] Namugenyi SB, Balsan MJ, Glick SN, Jordan JA. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus in cytology specimens containing atypical glandular cells: a case-control study[J]. J Clin Virol, 2013, 58(2): 432-436.

[4] Robert J, Kurman B, Diane S. The Bethesda System(下转第 84 页)

2.4 匹多莫德治疗组和常规治疗组患儿临床症状缓解和复发情况的比较 匹多莫德治疗组和常规治疗组患儿的皮疹消退时间、血尿+蛋白尿缓解率的差异无统计学意义($P>0.05$),而匹多莫德治疗组患儿的单纯血尿缓解率高于常规治疗组,治疗 1 月内复发率低于常规治疗组,两组之间的差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

3 讨 论

匹多莫德是一种化学合成的、具有口服活性的免疫调节肽,与传统的免疫调节剂相比,匹多莫德具有安全、应用方便和患者耐受性好的优点^[5],相关研究已证实,对 HSP 患者应用匹多莫德治疗可使其在治疗后 6 个月和 1 年内的复发率显著降低,并可观察到患儿外周血 T 细胞亚群和免疫球蛋白水平的改善,可达到调节小儿 Th1/Th2 细胞功能平衡和外周血单核细胞的活力,提升 IFN- γ 、IL-4 等细胞因子的浓度从而减轻 Th1 细胞功能抑制的程度^[6],同时,匹多莫德还可提高 CD4⁺ 细胞亚群比值、CD4⁺/CD8⁺ 细胞比值,降低 CD4⁺、CD8⁺ 细胞的凋亡率^[7]。本研究结果显示,治疗前,HSP 患儿的 Treg 细胞亚群比例低于对照组,而 Th17 细胞亚群比例则高于对照组,腹型和关节型 HSP 患儿的 Treg 细胞亚群比例显著低于单纯皮疹型或对照组,而 Th17 细胞亚群比例显著高于单纯皮疹型或对照组($P<0.05$),说明 HSP 患儿表现为明显的 Treg 细胞和 Th17 细胞功能失衡和免疫功能亢进,在各种类型的 HSP 患儿中,腹型和关节型 HSP 患儿的自身免疫功能亢进状态更加显著;经治疗,匹多莫德治疗组的 Treg 细胞亚群和 Th17 细胞亚群比例与对照组的差异均无统计学意义($P>0.05$),而常规治疗组患儿的 Treg 细胞亚群和 Th17 细胞亚群比例与对照组的差异均有统计学意义($P<0.05$),说明应用匹多莫德治疗儿童 HSP,可使患儿的 Treg 细胞亚群和 Th17 细胞亚群的比例基本恢复至正常儿童水平,其在免疫调节方面的疗效优于常规治疗方法。经治疗,匹多莫德治疗组患儿的血浆 IL-17、IFN- γ 、IP-10、TNF- α 表达水平与对照组的差异均无统计学意义($P>0.05$),而常规治疗组患儿的 IL-17、IFN- γ 表达水平仍然显著高于对照组($P<0.05$),说明与常规疗法比较,匹多莫德可更加有效地降低 HSP 患儿体内的 IL-17、IFN- γ 等细胞因子的表达水平,能够更加有效地抑制患儿的自身免疫反应。匹多莫德治疗组患儿的单纯血尿缓解率显著高于常规治疗组,治疗 1 月内复发率显著低于常规治疗组($P<0.05$),说明应用匹

多莫德治疗儿童 HSP,可更加显著地缓解患儿血尿症状,减轻疾病对肾脏的损害,降低治疗后的短期复发率,有利于促进患儿的康复,改善患儿的预后。

综上所述,应用匹多莫德治疗儿童 HSP,可显著纠正患儿机体内 Treg 细胞亚群和 Th17 细胞亚群功能的失衡,降低 IL-17、IFN- γ 等细胞因子的表达水平,抑制自身免疫反应,可达到显著缓解肾功能损伤、降低短期复发率的效果,有利于改善患儿的预后^[8-9]。

参考文献

[1] Whitehall J, Edwards M, Shamim S, et al. Ten-year review of henoch-schonlen purpura in campbell town hospital, south-western sydney[J]. J Paediatr Child Health, 2014, 50(10): 840.

[2] Reid-Adam J. Henoch-schönlein purpura[J]. Pediatr Rev, 2014, 35(10): 447-449.

[3] Shao X, Jiang C, Li Y, et al. Function of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in Henoch-Schonlein purpura nephritis in children[J]. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2014, 52(7): 516-520.

[4] Zuccotti GV, Mameli C. Pidotimod: the past and the present[J]. Ital J Pediatr, 2013, 39(10): 75.

[5] Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, Kharit S, et al. Efficacy and safety of pidotimod in the prevention of recurrent respiratory infections in children: a multicentre study[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2014, 27(3): 413-419.

[6] Hu SL, Fu XD, Fu AK, et al. The regulatory peptide pidotimod facilitates M2 macrophage polarization and its function[J]. Amino Acids, 2014, 46(5): 1177-1185.

[7] Zhao Y, Huang B, Huang SG, et al. Evaluation of the adjuvant effect of pidotimod on the immune protection induced by UV-attenuated Toxoplasma gondii in mouse models[J]. Parasitol Res, 2013, 112(9): 3151-3160.

[8] 王红雁. 匹多莫德的临床应用[J]. 现代医药卫生, 2011, 27(22): 3435-3436.

[9] 朱霖婷. 匹多莫德治疗小儿反复下呼吸道感染的疗效[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(22): 113-114.

(收稿日期: 2014-11-15)

(上接第 81 页)

for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: revised after the second National Cancer Institute Workshop[J]. Acta Cytol, 1993, 37(2): 115-124.

[5] Meath AJ, Carley ME, Wilson TO. Atypical glandular cells of undetermined significance-Review of final histologic diagnoses[J]. J Reprod Med, 2002, 47(4): 249-252.

[6] Kim SS, Suh DS, Kim KH, et al. Clinicopathological significance of atypical glandular cells on Pap smear[J]. Obstet Gynecol Sci, 2013, 56(2): 76-83.

[7] Seok WI, Lee KB, Lee JM, et al. Clinical analysis of atypical glandular cells of undetermined significance(AGUS) on Pap smear according to menopausal status[J]. Korean J Obstet Gynecol, 2002, 45(1): 967-971.

[8] Bulk S, Berkhof J, Bulkman NW, et al. Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands[J]. Br J Cancer, 2006, 94(3): 171-175.

[9] Chhieng DC, Elgert P, Cohen JM, et al. Clinical implications of atypical glandular cells of undetermined significance, favor endometrial origin[J]. Cancer, 2001, 93(6): 351-356.

[10] Schnatz PF, Guile M, O'sullivan DM, et al. clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology[J]. Obstet Gynecol, 2006, 107(3): 701-708.

[11] Waxman AG. Guidelines for cervical Cancer screening: history and scientific rationale[J]. Clin Obstet Gynecol, 2005, 48(1): 77-97.

(收稿日期: 2014-10-18)