

## HPV 检测的常见误区

### 误区一：HPV 定量检测数值越高，病变越严重

目前，临床使用的所有 HPV 检测方法尚无定量 HPV 检测方法。二代杂交捕获（HC2）HPV 检测技术采用相对光单位/临床阈值（RLU/CO）检测高危型 HPV。不少临床医生误认为 RLU/CO 值越高，病变越严重，RLU/CO 值越低，病变越轻。事实上，只要 HPV 阳性（RLU/CO $\geq$ 1.0），无论 RLU/CO 值高低，均可导致 CIN 和宫颈癌。HPV 检测值高低和病变严重程度之间无绝对对应关系。

### 误区二：不同 HPV 检测技术的检测结果应当相同

事实上，临床上 HPV 检测产品众多，由于检测目的基因片段、方法及 HPV 亚型不同，不同产品的检测结果可以不同。例如，HC2 通过核酸杂交的信号扩大法对 13 种基因型的 9 个片段（E1、E2、E4、E5、E6、E7、L1、L2、LCR）进行检测。Cervista 采用 Invader——一种用于检测特定核苷酸序列的信号放大法来检测 14 种高危型 HPV（前文 13 种及 66 亚型）的 L1、E6、E7 基因片段；Cobas 采用 PCR 的靶扩增法检测上述 14 种高危型 HPV L1 基因片段；Aptima 采用转录介导扩增（TMA）的靶扩增法检测上述 14 种高危型 HPV 的 E6、E7 mRNA 片段。因此，由于 HPV 检测的目的基因片段、方法和亚型的不尽相同，结果也可能不同。

### 误区三：HPV 阴性者不会发生宫颈癌

临床上，HPV 阴性者同样可能查出宫颈癌。究其原因，一方面是特殊类型宫颈癌如宫颈微偏腺癌、内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌等可能与 HPV 感染无关，这类宫颈癌蜡块组织中 HPV 检测阳性率仅为 0~27.3%；另一方面，任何一种 HPV 检测方法都存在一定假阴性率，这与检测目的基因片段、检测方法及其灵敏度有关。因此，必须清楚地意识到，现有筛查方法尚无法达到 100%的敏感度和特异度。

### 误区四：90%HPV 感染是一过性的，在 1~2 年内清除

原文来源于美国癌症协会、美国阴道镜和宫颈病理协会以及美国临床病理协会于 2012 年联合推出的宫颈癌预防和早期筛查指南，依据于以下两篇文献。一篇是 2007 年发表于 J Infect Dis 题为《细胞学 ASC-S 或 LSIL 妇女 2 年 HPV 持续感染的前瞻性研究》的论著。该研究纳入美国 4 个临床中心 6 个月内 5060 例涂片筛查提示 ASC-US（3488 例）和宫颈低度鳞状上皮内病变（LSIL）（1572 例）妇女，统计时研究者剔除了所有随访期间诊断为 CIN3 或癌症妇女，结论是 91%（95% CI 90%~92%）入组时 HPV 感染者在 24 个月内清除。我们认为，剔除所有随访期间诊断为 CIN3 或癌症妇女并不正确，原因是入组时已经过较充分的细胞学和组织学诊断。因此，91%妇女在 24 个月内清除这一比例被高估。另一篇文献是 2008 年发表于 J Natl Cancer Inst 题为《HPV 的快速清除及持续性感染临床焦点的应用》的文章，我们认为这项来自哥斯达黎加纳入 599 例的 800 次高危型 HPV 检测阳性、入组时细胞学和组织学检查排除 CIN2+的人群队列研究统计分析更合理。研究者每 6 个月随访 1 次共随访 30 个月，结论是感染一般快速清除，随访 6 个月和 12 个月时分别 55%（95%CI 52%~59%）和 67%（95%CI 63%~70%）的 HPV 感染清除；持续感染超过 12 个月、随访 30 个月时，<30 岁妇

女 30 个月 HPV 持续感染率为 9% (35/393, 95%CI 6%~12%)  $\geq$ 30 岁妇女为 21% (86/407, 95%CI 17%~25%)。91%这一数据与 1998 年发表于 N Engl J Med 题为《年轻妇女宫颈阴道 HPV 感染的自然转归》一致性高, 研究入组 608 例年龄 (20 $\pm$ 3) 岁的女大学生, 调查其 HPV 感染的自然转归, 结论是 12 个月时 70%妇女转阴, 24 个月仅 9%持续感染。

因此, 2 年 91%的清除率是限定在年龄 < 30 岁的妇女中, > 30 岁妇女中 79%~80%是一过性感染。说明 HPV 感染自然转阴率与年龄相关, 当年轻妇女无法清除 HPV 时进入持续感染阶段, 持续感染状态的妇女随着年龄增大比例增加, 这是对年龄较大或性生活时间较长的妇女进行 HPV 检测更有意义的原因所在。

误区五: HPV 检测适用于所有妇女

临床上应避免对 < 25 岁的妇女进行 HPV 初筛, 应在细胞学 ASC-US 时进行 HPV 分流。原因一: 这个年龄段的妇女 HPV 感染率最高, 但大部分 (91%) 会在 2 年内自行清除病毒。原因二: 宫颈癌多见于 40 岁以上妇女, 持续高危型 HPV 感染到发生宫颈癌需要较长时间, 从 CIN 发展为浸润癌一般需 10~15 年。

综合上述, HPV 检测值高低不能代表病变严重程度, 且 HPV 检测值由于本身受采样的影响较大, 其检测结果反而可能会导致误解, 因而对 HPV 进行定量是非必要的。目前临床上更常使用的是 HPV 定性检测试剂盒。HPV 感染自然转阴率与年龄相关, 2 年 91%的清除率在 > 30 岁妇女人群中可能被高估。在 < 25 岁的妇女群体中, 由于自然清除率高, 发展为浸润癌所需时间较长, 因而不推荐 < 25 岁的妇女进行 HPV 初筛。

检测方法及目标的选择应根据检测目的的不同而定。HC2 法可对 13 种高危型别进行具体分型, 但由于无 PCR 的扩增放大过程, 受取样影响, 易造成假阴性。同时由于杂交前样本会被随机打断, 探针捕获时可能和目的片段部分杂交, 导致一些含有部分目标区段的片段被捕获, 因而也存在较高的假阳性。Cervista 目前不能对 HPV 的型别进行具体分型, Cobas 法目前也仅能对 16/18 型别进行具体分型。基于流式荧光平台的人乳头瘤核酸分型试剂盒, 可一次对 27 种 HPV DNA 型别进行分型, 同时具有极高的准确率和阴性预测值, 弥补了 HC2 法准确性的不足。Aptima 是对癌基因的 E6、E7 mRNA 进行检测, 可减少不必要的阴道镜转诊和宫颈活检率。但也有文献显示, E6、E7 mRNA 检测在正常妇女中的假阳性率较高。

来源: 中国实用妇科与产科杂志