

宫颈病变三阶梯

诊断技术

GONGJING BINGBIAN SANJITIE
ZHENDUAN JISHU

◎郑英 主编

刘玉玲 王宪远 赵虎 王春萍 张东亚
副主编

●宫颈癌的年轻化趋势已引起医学领域及社会各界的高度重视，并期望能在癌前病变阶段早期发现、早期治疗。本书系统介绍了细胞学检查——阴道镜检查——病理组织学检查三阶梯流程在宫颈病变诊断中的应用价值，并对宫颈癌的病因、预防措施进行了重点介绍。书中收入了作者精选的细胞学、阴道镜及病理学彩色照片200余幅，使读者使一本书便能对液基细胞学检查、阴道镜检查、宫颈病理组织学检查有一个系统了解，是一本不可多得的工具书。

 HENAN SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS
河南科学技术出版社

宫颈病变三阶梯

诊断技术

GONGJING BINGBIAN SANJIEJI
ZHENDUAN JISHU

◎ 郑英 主编

刘玉玲 王宪远 赵虎 王春萍 张东亚
副主编

河南科学技术出版社
· 郑州 ·

内 容 提 要

宫颈癌的年轻化趋势已引起医学领域及社会各界的高度重视,并期望能在癌前病变阶段早期发现、早期治疗。本书系统介绍了细胞学检查—阴道镜检查—病理组织学检查三阶梯流程在宫颈病变诊断中的应用价值,并对宫颈癌的病因、预防措施进行了重点介绍。书中收入了作者精选的细胞学、阴道镜及病理学彩色照片200余幅,使读者读一本书便能对液基细胞学检查、阴道镜检查、宫颈病理组织学检查有一个系统了解,是一本不可多得的工具书。

图书在版编目(CIP)数据

宫颈病变三阶梯诊断技术/郑英主编.—郑州:河南科学技术出版社,2011.1

ISBN 978-7-5349-4775-9

I. ①宫… II. ①郑… III. ①子宫颈病变—诊断 IV. ①R711.74

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第237151号

出版发行:河南科学技术出版社

地址:郑州市经五路66号 邮编:450002

电话:(0371) 65737028 65788634

网址:www.hnstp.cn

策划编辑:马艳茹

责任编辑:马艳茹

责任校对:刘 嘉

封面设计:张 伟

版式设计:孙 嵩

责任印制:朱 飞

印 刷:河南省瑞光印务股份有限公司

经 销:全国新华书店

幅面尺寸:185 mm×260 mm 印张:11.75 字数:200千字

版 次:2011年1月第1版 2011年1月第1次印刷

定 价:235.00元

如发现印、装质量问题,影响阅读,请与出版社联系。



主编简介



郑英，男，郑州大学第二附属医院（原河南医科大学第二附属医院）妇产科教授、主任医师、硕士研究生导师。1963年毕业于河南医学院医学系，毕业后留校从事妇产科临床、教学、科研工作至今。曾担任中国《实用妇科与产科杂志》常务编委、《现代妇产科进展》和《河南肿瘤学杂志》编委、中华医学会河南分会委员、河南省抗癌协会妇科肿瘤委员会副主任。

科研方向为妇科肿瘤，重点研究方向为宫颈癌病因及手术方法改进；卵巢癌化疗、手术；滋养细胞肿瘤化疗方案改进。独创的经内踝上集合淋巴管盆腔淋巴造影术，不仅容易操作，还大大缩短了手术时间。在国内率先开展了年轻宫颈癌患者卵巢移植术和卵巢移位术，取得了很好的效果并在国内推广应用。同时，还对胎儿卵巢移植的基础理论和可行性进行了深入细致的研究，为胎儿卵巢移植奠定了理论基础。郑英教授设计的治疗滋养细胞肿瘤的VCM方案具有效果好、显效快、副反应轻、费用低等优点，深受患者欢迎。近年来针对宫颈癌的年轻化趋势，特别是HPV感染与宫颈癌的关系进行研究，首先在国内参与研究出了HPV基因芯片，获得河南省科技进步二等奖并取得国家专利。多年来，郑英教授对阴道镜检查 and 阴道脱落细胞学检查倾注了很多精力，并积累了丰富的临床经验和许多珍贵的图片资料。郑英教授先后举办了十余期国内及省内阴道镜学习班，培养了一批专业医生。1998年出版了国内第一部内容比较详尽、图片真实完美的《阴道镜图谱》。2009年出版了第二版《阴道镜图谱》和《宫颈/阴道液基细胞学图谱》。

多年来承担雌酮水平与宫颈癌病因、脐血干细胞治疗妇科肿瘤、HPV基因芯片研究等多项科研课题，获河南省科技进步二等奖四项、三等奖七项。出版《阴道镜图谱》、《妇产科病最新治疗》、《宫颈疾病》等五部专著。在国家级及省级杂志发表论文五十余篇。



前 言

宫颈癌是妇科常见的恶性肿瘤之一，严重威胁着妇女的健康与生命。新中国成立以后进行了大规模的宫颈癌的普查、普治工作，降低了宫颈癌的发病率，使一些宫颈癌患者得到早期治疗。但近年来由于人乳头瘤病毒（HPV）感染率增高，宫颈癌的发病率也有所增加，并且有明显年轻化趋势，已引起医学领域及社会各界的高度重视。宫颈液基薄片技术的出现，大大改善了涂片质量，提高了阳性检出率，减少了假阴性率。由于细胞诊断标准的统一，宫颈细胞学的诊断也更加规范和便于交流。电子阴道镜的出现使图像和病历更加清晰和便于保存，新阴道镜术语对病变图像的描述比较客观和规范，也便于交流，已受到妇科医生的重视和认可。活体组织病理检查是诊断宫颈病变的金标准，在阴道镜指导下宫颈活检可准确地从可疑病变处取材，大大提高了活检阳性率。这些技术的联合应用使得宫颈癌的早诊早治成为可能。

但是，目前临床上仍存在对于宫颈癌的筛查手段还不够规范和统一、对细胞学及HPV检测的价值尚缺乏全面而客观的正确评价、对阴道镜的应用价值认识也不够全面等问题，因此有必要规范宫颈病变的诊断流程。诊断宫颈病变的临床流程被称为三阶梯式诊断方法，即宫颈细胞学检查—阴道镜检查—宫颈病理组织学检查，它们的联合应用能够比较早地发现宫颈病变并做出准确的诊断。

本书将液基细胞学检查、阴道镜检查、病理组织学诊断融汇在一起，并分别对这三种检查方法进行了重点介绍。此外，本书还对HPV检测在宫颈癌筛查中的价值作了详细介绍，力争做到深入浅出、图文并茂。全书共分七章，既有诊断方法介绍，又收入一些宫颈病变的治疗原则和方法，如高频电波刀（LEEP）的适应证和注意事项等。为了增加读者的直观理解，本书收入了我们精选的宫颈细胞学、阴道镜及病理组织学彩色照片200余幅，并融入了我们多年临床工作经验和体会，希望能为宫颈疾病的诊治尽微薄之力。由于水平所限，书中的不足之处，望广大同仁指正。

作者

2010年9月



目 录

第一章 宫颈癌的流行病学	(1)
第一节 流行情况	(1)
一、地理分布	(1)
二、人群分布	(2)
第二节 流行因素	(2)
一、性行为	(3)
二、HPV感染	(3)
三、多产多孕	(3)
四、男性因素	(3)
五、吸烟	(3)
六、口服避孕药	(4)
七、家族史	(4)
第三节 宫颈癌筛查的重要性	(4)
第二章 人乳头瘤病毒感染与检测	(5)
第一节 HPV的生物学特征	(5)
一、HPV的基因组成及功能	(5)
二、HPV的分型	(7)
第二节 HPV的流行病学	(7)
一、总感染率	(7)
二、地理分布	(8)
三、年龄分布	(8)
四、型别分布	(8)
五、HPV感染的相关因素	(9)
第三节 HPV感染的过程和转归	(10)
一、HPV的传播途径	(10)
二、HPV感染的过程	(10)
三、HPV感染的状态	(11)
四、HPV感染的转归	(11)
五、HPV感染后的机体免疫	(12)



第四节 高危型HPV负荷与宫颈癌的关系·····	(12)
第五节 HPV的检测方法·····	(13)
一、细胞学特征·····	(13)
二、阴道镜特征·····	(13)
三、聚合酶链反应·····	(14)
四、原位杂交技术·····	(14)
五、杂交捕获技术·····	(14)
六、基因芯片检测技术·····	(15)
第六节 HPV检测在宫颈病变诊断中的价值·····	(15)
一、单独或与细胞学联合进行宫颈癌筛查·····	(15)
二、指导细胞学可疑和轻度异常患者的处理·····	(16)
三、宫颈上皮内瘤变治疗后的评估及宫颈癌治疗后的随访·····	(16)
四、孕期宫颈癌筛查及HPV检测·····	(17)
五、HPV检测在宫颈癌筛查应用中应注意的问题·····	(17)
第三章 宫颈炎症性疾病及结核·····	(18)
第一节 急性宫颈炎·····	(18)
第二节 慢性宫颈炎·····	(21)
一、宫颈糜烂·····	(21)
二、宫颈肥大和腺体囊肿·····	(26)
第三节 宫颈息肉·····	(28)
第四节 宫颈结核·····	(30)
第四章 宫颈上皮内瘤变和宫颈癌的三阶梯诊断·····	(32)
第一节 宫颈上皮内瘤变·····	(32)
一、宫颈上皮内瘤变的定义·····	(32)
二、宫颈上皮内瘤变的病因·····	(34)
三、宫颈上皮内瘤变的转归·····	(34)
四、宫颈上皮内瘤变的三阶梯诊断·····	(35)
五、宫颈上皮内瘤变的治疗·····	(38)
第二节 宫颈癌·····	(44)
第五章 宫颈液基细胞学诊断方法和诊断标准·····	(46)
第一节 正常及异常宫颈脱落细胞·····	(46)
一、正常阴道、宫颈上皮细胞学·····	(46)
二、正常阴道、宫颈上皮细胞形态·····	(46)
第二节 制、阅片技术的进展·····	(56)
第三节 诊断标准的演变·····	(57)
一、巴氏五级分类·····	(57)
二、CIN诊断标准·····	(58)



三、TBS诊断标准·····	(58)
第四节 影响细胞学诊断的常见因素·····	(76)
一、假阴性的原因·····	(76)
二、假阳性的原因·····	(76)
第五节 制片技术及染色方法·····	(76)
一、巴氏制片法·····	(76)
二、液基薄片制片法·····	(76)
三、染色方法·····	(77)
附：图谱·····	(81)
第六章 阴道镜的操作方法及标准术语·····	(98)
第一节 阴道镜的构造和性能·····	(98)
一、光学阴道镜·····	(98)
二、电子阴道镜·····	(99)
第二节 阴道镜检查所用的器械及药品·····	(100)
一、窥器·····	(100)
二、检查用药·····	(100)
三、辅助器械及物品·····	(101)
第三节 阴道镜检查的适应证及临床价值·····	(101)
一、阴道镜检查的适应证·····	(101)
二、阴道镜检查的临床价值·····	(101)
第四节 阴道镜的操作方法及观察步骤·····	(102)
一、检查前的准备工作·····	(102)
二、操作方法·····	(103)
三、观察步骤·····	(103)
四、电子阴道镜的操作方法·····	(104)
第五节 阴道镜标准术语及评分标准·····	(105)
一、阴道镜标准术语·····	(105)
二、RCI评分标准·····	(121)
三、腺体开口的分型·····	(121)
附：图谱·····	(123)
第七章 宫颈病变的组织病理诊断·····	(141)
第一节 宫颈组织学·····	(141)
一、鳞状上皮·····	(141)
二、柱状上皮·····	(142)
第二节 宫颈炎症性改变的组织病理诊断·····	(143)
一、慢性宫颈炎·····	(143)
二、HPV感染引起的宫颈特异性炎症·····	(144)



三、宫颈尖锐湿疣·····	(145)
第三节 宫颈上皮内瘤变的组织病理诊断·····	(146)
一、CIN的定义·····	(146)
二、CIN的发展过程·····	(146)
三、CIN和宫颈癌的关系·····	(146)
四、CIN的组织特征·····	(147)
第四节 宫颈癌的组织病理诊断·····	(149)
一、宫颈鳞状上皮微小浸润癌·····	(150)
二、宫颈鳞状上皮癌·····	(151)
三、宫颈腺癌·····	(153)
附：图谱·····	(156)



第一章

宫颈癌的流行病学

宫颈癌是妇女常见的恶性肿瘤之一，全球统计数据中发病率仅次于乳腺癌，居第二位。但在一些发展中国家其发病率位居第一位。根据国际癌症中心（IARC）统计，全球150余万宫颈癌患者中，有100余万人在发展中国家。Parkin（1998）报告，20世纪80年代全球每年发生宫颈癌人数约46.5万人，其中1/4病例在发展中国家；我国每年新发病例约13.15万人，约占总病例数的1/3。60年代后，我国开展了大规模宫颈癌普查工作，使宫颈癌的患病率及死亡率明显下降。根据近年回顾性调查，我国宫颈癌死亡人数从70年代的10.70/10万下降至90年代的3.89/10万。尽管如此，我国每年仍有新发宫颈癌病例10万人左右，约占世界宫颈癌新发病例数的1/5。特别是近些年随着人乳头瘤病毒（HPV）的传播，宫颈癌的发病呈年轻化趋势，已引起了妇产科工作者的高度重视。因此，了解宫颈癌的流行病学原因是摆在我们面前的重要工作，这样才能做到预防为主，防患于未然。

第一节 流行情况

一、地理分布

宫颈癌发病的地理分布差异很大，不同地区宫颈癌的发病率高与低之比可达20倍。总体来讲，发展中国家的宫颈癌发病率比发达国家高，在世界范围内每年宫颈癌的新发病例中发展中国家占80%。在我国宫颈癌的发病主要集中在中西部地区，且山区高于平原、农村高于城市，并且有明显的聚集现象。根据20世纪90年代死亡抽样调查结果显示，死亡率最高的是甘肃省武都县，死亡率达36.15/10万；其次是山西省阳城县，死亡率为35.71/10万。死亡率超过5/10万的有甘肃、山西、陕西、湖南、江西、内蒙古等省区。死亡率较低的有天津、上海、北京、黑龙江等省市。死亡率在城乡间也有明显差异：20世纪90年代，我国城市宫颈癌的死亡率为2.45/10万，占癌症死亡率的3.93%；农村的宫颈癌死亡率为3.60/10万，占癌症总死亡率的4.71%。

这些地理性分布差异，可能与经济发展程度如医疗资源情况、卫生保健



意识、筛查工作普及程度等因素有关。但经济发达与否并不是唯一的原因，还与每个国家的信仰、生活习惯有一定联系。一些对性行为持保守态度的国家，尽管其经济发展程度不同，但宫颈癌的发病率都很低。

二、人群分布

1. 年龄

在不同国家和地区，宫颈癌的发病年龄不尽相同，但大多呈一曲线分布。20岁以前很少发现宫颈癌，25岁以后宫颈癌的发病率逐渐升高，44~49岁达到高峰，以后发病率开始逐渐下降，70~75岁年龄组发病率仅为高峰时的1/2。符合这一曲线的国家有丹麦、德国、荷兰、挪威等。但不同国家之间也存在一些差异，有些国家宫颈癌发病高峰年龄在50~65岁，如美国及亚洲、非洲等地区和国家。近年来，宫颈癌的发病呈明显年轻化趋势，20~30岁的患者已比较常见，但现在还缺乏一个比较全面详尽的统计学资料。

宫颈上皮内瘤变(CIN)属宫颈癌的癌前病变，发病年龄要早于宫颈癌。根据广东省南澳县的资料显示，1977~1984年原位癌的发病年龄高峰在30~34岁，较浸润癌的发病高峰年龄早20年左右。

2. 民(种)族

生活在同一地区的不同民(种)族间，宫颈癌的发病率也有一定差异，发病率高的民(种)族多为本地区的或长期移民来的少数民族，如美国的黑人、拉丁人、印第安人等，这与经济地位的影响是一致的。在美国的亚洲移民中，宫颈癌的发病率仅为其原籍国的50%，分析原因可能与环境因素影响有关。以色列的犹太人宫颈癌的发病率很低，这可能与他们的生活习惯及保守的性行为有关；一些生活习惯与犹太人相似的穆斯林人宫颈癌的发病率也很低。

3. 职业和社会经济状况

社会经济状况低下的妇女患宫颈癌的风险较高，可能与营养状态、生殖器卫生、保健意识及一些不良的生活习惯(如吸烟、酗酒)有关。天津肿瘤研究所根据1981~1985年天津市肿瘤登记资料分析，发现35~65岁经济、文化和卫生条件较差的农村妇女和从事装卸、建筑、制革等工种的女工中，宫颈癌的发病率较全市同龄妇女高十几倍至数十倍。近年来的研究资料显示，不同职业和社会经济地位不同的妇女，HPV感染率不同，而目前认为，HPV感染是影响宫颈癌发病率的重要因素。因此，不同职业和社会经济地位的妇女，宫颈癌的发病率的差异可能和HPV感染率有关。

第二节 流行因素

关于宫颈癌的流行因素研究，国内外都有很多报道，如性行为、婚产因素、宫颈糜烂、包皮垢刺激、微生物感染等多种因素。



一、性行为

近些年对性行为和宫颈癌的关系报道的比较多，其中包括以下几个方面：

①初次性交年龄过早。大量的报道都支持宫颈癌发病与性行为过早有关，中国肿瘤研究所进行了大量的系列研究，其中戎寿德等1997年对山西省襄垣县妇女进行了危险因素调查，发现首次性交年龄在17岁或17岁以前者，患宫颈癌的风险为首次性交年龄在20岁以后者的3.5倍。②性伴侣数。性伴侣数为两个或两个以上者，患宫颈癌的风险为仅有一个性伴侣者的2.5倍；妇女本人或其丈夫有其他性伴侣者比没有性伴侣者患宫颈癌的风险增加2.2倍和1.8倍。

二、HPV感染

目前认为高危型HPV感染是宫颈癌发生的主要因素，也就是说，HPV感染是宫颈癌发生过程中的重要环节。但大量的研究发现，并不是曾感染HPV的妇女都会患宫颈癌，因而认为在宫颈癌发生发展过程中可能还存在其他辅助因素。人单纯疱疹病毒Ⅱ（HSVⅡ）在20世纪70～80年代研究的比较多，当时认为HSVⅡ可能是诱发宫颈癌的重要病因之一。近期的研究发现，在高危HPV感染的妇女中，可能同时伴有HSVⅡ感染，HSVⅡ使宫颈癌的发生风险增加了2.19倍。除HSVⅡ外，沙眼衣原体、滴虫、巨细胞病毒、EB病毒等可能都是宫颈癌发生过程中的辅助因素。

三、多产多孕

我国在宫颈癌普查过程中关于多产多孕与宫颈癌的资料比较多，多数资料显示多产多孕与宫颈癌发病有一定关系。如孕产次数 ≥ 3 胎者比孕产次数 ≤ 2 胎的妇女患宫颈癌的风险明显增加。另外IARC的研究资料也表明，在限定HPV感染阳性的妇女中，生育1～2胎、3～4胎、5～6胎和7胎以上的妇女与从未生育的妇女相比，患宫颈癌的风险分别增加1.8倍、2.6倍、2.9倍和3.9倍，且随着分娩次数的增加，其患宫颈癌的风险也增加。

四、男性因素

较早的流行病学调查提示，包皮污垢的刺激可能是诱发宫颈癌的因素之一。出生后男婴行包皮环切的民族，其女性宫颈癌的患病率要低于未行包皮环切的民族，另外修女宫颈癌的患病率也比较低。也有学者研究了宫颈癌风险度和配偶性行为的关系，发现宫颈癌的高度风险性与其配偶嫖娼的次数有关。另外，男性患生殖器HPV感染或阴茎癌，其配偶患宫颈癌的风险也增加。

五、吸烟

吸烟可能是宫颈癌的致病原因之一，特别是长期大量吸烟者，其宫颈癌的发生风险可能增加2倍。每天吸烟10～16支和17支以上者，与从未吸烟者相比，OR值分别为2.2和3.1。也有研究认为，吸烟的致病效应只表现在鳞癌，与腺癌及腺鳞癌无关。在对吸烟者宫颈黏液检测中发现，其尼古丁和可铁宁的含量高，这与尼古丁的致癌作用有一定相关性。另外，长期吸烟可能抑制机体的免疫功能，增加了HPV感染的概率。



六、口服避孕药物

口服避孕药物是否增加患宫颈癌的风险目前尚存在争议,一些流行病学研究提示口服避孕药可能增加了特定人群、特定病理类型宫颈癌患病风险。在高危型HPV感染妇女中,曾口服避孕药的妇女比从未口服避孕药的妇女患宫颈癌的风险增加了1.4倍,这可能与口服避孕药增加了体内雌激素水平、促进了HPV-DNA组合到人的基因组中有关。但也有一些研究认为,口服避孕药未增加患宫颈癌风险。我国避孕措施主要是宫内节育器和输卵管结扎,因此,避孕药不是我国诱发宫颈癌的主要风险。

七、家族史

宫颈癌是否具有家族遗传性,目前对这一问题的认识也不一致。一些调查资料显示,有宫颈癌家族史者与无宫颈癌家族史者相比,OR值为2.6,提示宫颈癌家族史是宫颈癌高发的危险因素之一。但也有资料显示,未发现家族聚集现象,从而推断宫颈癌家族聚集现象可能是生活在同一环境中,易造成共同的感染机会引起的。

第三节 宫颈癌筛查的重要性

宫颈癌筛查的目的是达到早期发现、早期诊断和早期治疗,常用的筛查方法是三阶梯诊断程序,即细胞学检查、阴道镜检查 and 宫颈活检病理检查。细胞学检查是简单而有效的方法,特别是液基薄片技术(TCT)的出现,大大提高了异常细胞检出率,降低了假阴性率。对细胞学检查异常者应进一步做阴道镜检查,有经验的阴道镜医生可准确地发现宫颈异常病变区,在该处活检,阳性检出率明显高于肉眼点状活检或多点活检。对细胞学检查异常而阴道镜检查未发现宫颈表面异常者,应做颈管诊刮以防漏诊。组织病理学检查是诊断宫颈疾病的金标准,也是最后的确诊手段。

随着宫颈癌病因的深入研究,目前认为HPV感染是宫颈癌的主要病因,现在已有很成熟的HPV检测方法,如杂交捕获技术(HC-II)和聚合酶链反应(PCR)扩增HPV分型检测法等,这些方法都可以筛查出高风险人群,对这些高风险人群进行追踪观察,即时进行阻断治疗,是预防宫颈癌行之有效的方法。

我国是较早开展宫颈癌普查的国家,通过普查有效地降低了宫颈癌发病率和晚期宫颈癌的发生率。宫颈癌重在预防,特别是HPV疫苗的出现,使宫颈癌可能成为目前唯一可预防的恶性肿瘤。



第二章

人乳头瘤病毒感染与检测

第一节 HPV的生物学特征

人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 属于乳多空病毒科的乳头瘤病毒属, 是小的DNA病毒, 直径为45~55 nm, 衣壳呈二十面体立体对称, 含72壳微粒, 毒粒中仅含有DNA和蛋白质, 无包膜。HPV分子质量 $5.2 \times 10^3 \text{ ku}^*$, 沉降系数为40, 能耐受乙醚、冷冻和干燥。完整的病毒颗粒在氯化铯中浮密度为1.34 g/mL, 在密度梯度离心时易与无DNA的空壳 (密度为1.29 g/mL) 分开。电镜下病毒颗粒的大小、形态与口多瘤病毒极为相似 (图2-1)。

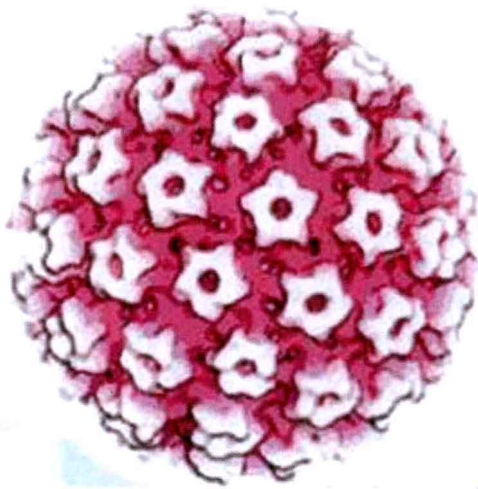


图2-1

HPV电镜下结构。

一、HPV的基因组组成及功能

HPV-DNA约7.9 kbp, 所有开放读码框架由一条DNA链编码, 并有基因重叠。HPV基因按功能可分为三个区: 早期转录区 (E区), 晚期转录区 (L

* u为质量单位, $1\text{u}=1.660\ 57 \times 10^{-27}\text{kg}$, 别名道尔顿 (Da)。



区)和上游调节区(URR区)。

(1) 早期转录区(E区):约占4 kbp,编码8个开放读码框架,依次为E6、E7、E1、E8、E2、E4、E3、E5。该区的功能涉及DNA复制、转录调节和细胞转化。E1是病毒复制编码蛋白,可能为DNA聚合酶功能调节蛋白,可使病毒增殖;E2基因涉及病毒DNA转录的反式激活;E4基因类似晚期基因,与病毒组装前和细胞的结合有关;E5基因影响细胞生长因子受体,调节细胞分裂;E6和E7是病毒癌基因,E6和E7编码的蛋白可调控病毒生长与繁殖,参与调节基因转录,E6与抑癌基因p53的灭活密切相关,E7可以与pRB结合引起转录因子E2F的释放,影响有丝分裂和细胞周期有关基因的表达,E6和E7有协同作用。在早期开放读码框架中,E6和E7基因对细胞生长刺激最为重要,E6和E7编码的E6和E7蛋白引起宫颈上皮细胞永生化的。

(2) 晚期转录区(L区):长约3 kbp,有2个开放读码框架L1和L2,分别编码病毒的主要和次要衣壳蛋白。L1是主要的种特异性抗原,L2是型特异性抗原,L1和L2编码的蛋白组成病毒的衣壳,是HPV表面蛋白的构象抗原,可诱导机体产生对HPV的中和抗体,与病毒的增殖有关。L1或L1/L2在真核细胞内能自我组装成病毒样颗粒(VLP),其结构和抗原表位与天然的病毒颗粒十分相似,具有良好的抗原性和免疫原性,被认为是最理想的制备预防性疫苗的衣壳蛋白。

(3) 上游调节区(URR)区:又称为非编码区或长调控区,位于L1和E6之间,长约1 kbp。该区含有HPV基因组DNA的复制起始点和HPV基因表达所必需的调控元件,含有不同转录受体和激活因子的重叠结合区,控制早、晚转录区的转录和病毒颗粒的合成。URR区在基因的转录和翻译中起调节作用。

HPV结构示意图(以HPV16为例)如图2-2所示。

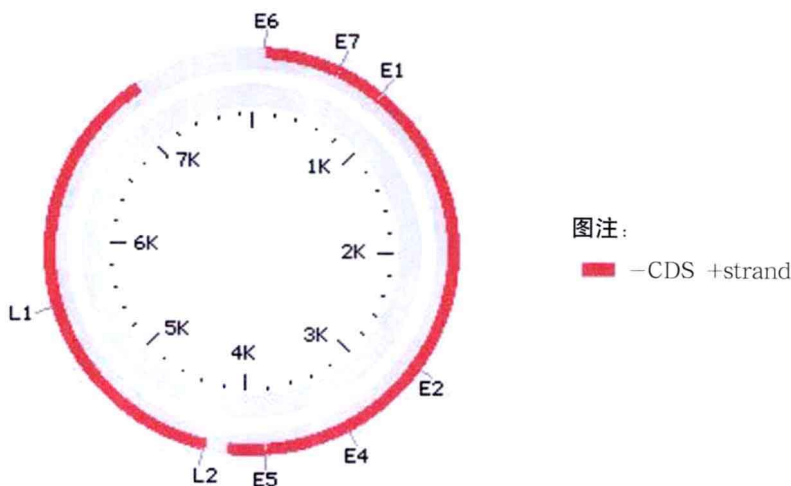


图2-2
HPV结构示意图。



二、HPV的分型

根据基因组的同源性可将HPV分为12个组，通过对HPV克隆基因的DNA杂交试验及酶谱分析，以核苷酸同源性少于50%定为新型别，至今已鉴定出100多型HPV。依其感染的上皮所在部位，分为皮肤型HPV和生殖道上皮HPV，大约35种型别可感染妇女生殖道，约20种与肿瘤相关。依据不同型别，HPV与肿瘤发生的危险性高低分为低危型和高危型HPV，低危型HPV包括HPV6、HPV11、HPV42、HPV43、HPV44等型别，常引起外生殖器湿疣等良性病变，包括宫颈上皮内低度病变（CIN I）；高危型HPV包括HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV56、HPV58、HPV59、HPV68等型别，与宫颈癌及宫颈上皮内高度病变（CIN II/Ⅲ）的发生相关，尤其是HPV16和HPV18型。人乳头瘤病毒的分组见表2-1。

表2-1 人乳头瘤病毒的分组

I	II	III	IV	V			VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
				A	B	C							
1	2	6	4	5	9	24	7	16	18	30	34	35	41
	3	11		8	15			31	32				
	10	13		12	17			33	40				
	26	27		14	37			34	42				
	27	27		19	38								
	28	32		20									
	29			21									
				22									
				23									
				25									
				26									

第二节 HPV的流行病学

一、总感染率

根据国内外所报告的流行病学调查资料显示，在大多数国家，HPV感染十分常见。由于检测标本的来源、使用的HPV检测技术、检测HPV的型别以及研究地区人群差异等各有不同，各研究报道的HPV感染阳性率高低不一，在自然人群中，HPV感染率从低于1%到高达50%不等。在性活跃人群中，20%~80%的人有HPV感染史。有学者估计，一生中至少有一次HPV感染，据此推算HPV感染率可高达80%。合并两种或两种以上不同的HPV亚型感染，被称为多重感染。人群中HPV多重感染率可达4%~40%。多重感染以合并两种HPV亚型的感染多见。



二、地理分布

自1995年起,世界卫生组织(WHO)及国际癌症研究中心(IARC)在全球各大洲的近20个国家进行了以人群为基础的HPV患病率的现况调查,其中以中低资源的发展中国家为主。全球各个地区的HPV感染率差别很大,其中撒哈拉以南的非洲地区HPV感染率最高(25.6%),是欧洲地区的5倍。南美洲妇女中HPV的流行情况介于撒哈拉以南的非洲地区与欧洲之间;亚洲地区HPV感染率低于南美洲。一项关于亚洲地区妇女HPV感染情况的Meta分析结果显示,在无宫颈病变的妇女中,HPV感染率大约为14.4%。WHO及IARC在中国三个地区(山西省阳城县、广东省深圳市和辽宁省沈阳市)的HPV患病率调查显示,中国妇女HPV感染率在10%~14%(仅包括无宫颈病变的妇女),在全球仅次于撒哈拉以南的非洲地区,远远高于欧洲和其他亚洲地区。最近的北京、武汉、沈阳、深圳等地HPV感染的流行病学调查结果显示,HPV感染率为14.4%~18.78%。

三、年龄分布

HPV感染可发生于各种年龄,从出生的婴儿到80岁以上年龄者均有HPV感染的报道。然而HPV感染率具有明显的年龄分布特点。各大洲的各个国家间HPV年龄分布的情况各不相同。鉴于此,WHO及IARC于2006年就世界范围内HPV的年龄分布进行了分析总结:欧洲地区HPV流行的最高峰主要集中在25岁以前,以后随着年龄的增长HPV感染率急剧降低,尤其是高危型HPV的感染。拉丁美洲的情况则与欧洲不同,随着年龄的增高,HPV总感染率及高危型HPV感染率逐渐降低,55岁以后又呈现回升,曲线呈“U”形。亚洲各个地区之间,HPV年龄别感染率差别较大。韩国HPV感染率虽然较欧洲国家高,但是年龄别分布曲线却与欧洲国家极为相似,以25岁以下妇女为高峰。泰国和越南国内不同地区间HPV年龄分布差异较大,仅以越南河内和胡志明市这两个城市为例,25岁以下年龄组HPV感染率高与低之比大于10倍。中国和印度HPV年龄别感染情况较为相似,以中年女性感染率为最高(35~44岁),>25岁年龄组中的HPV感染率较低,随着年龄的增高,HPV感染率并没有出现明显降低,甚至出现HPV16的感染率随年龄增加而增高。上述结果与全球各地的研究结果相一致。

不同地区HPV年龄别感染率的差别与许多原因相关。在某些地区如欧洲,年轻女性比中老年女性获取更多新的HPV感染的机会,从而出现一个低年龄组的高HPV感染率;而在另一些地区如拉丁美洲和亚洲,HPV感染率并不随着年龄的增加而降低,或者在以后的某一个年龄段再次出现升高,说明年轻女性并不具有比中老年女性获取更多新感染的机会,而中老年女性则具有更多机会获得持续性感染。

四、型别分布

HPV存在优势型别,其总感染率有地区及种属差异性。在宫颈癌高发