

指南与共识

(HPV 感染性疾病的基因型分布及临床诊治专题)

HPV 感染疾病相关问题专家共识(2017)

福建省海峡两岸精准医学协会 HPV 感染疾病专业委员会

【摘要】 人乳头瘤病毒(HPV)可引起人类的良恶性病变。HPV 感染疾病的研究正逐步从妇产科走向多学科。目前,人们对 HPV 认识还有不足之处。福建省海峡两岸精准医学协会 HPV 感染疾病专业委员会从中国未来宫颈癌普查的模式,女性妊娠期宫颈癌的筛查,男性 HPV 的检测,尖锐湿疣(CA)患者 HPV 检测和诊治等相关问题达成一致共识:对我国大面积开展女性宫颈癌筛查,建议采用以病因学为主的高危型 HPV 检测技术;对来医院就诊并有症状女性患者,推荐使用液基细胞学加 HPV 分型检测联合筛查;对妊娠期女性及两性 CA 患者建议采用高低危 HPV 分型检测,同时重视男性生殖器和精液的 HPV 分型检测。临床医师根据共识意见对患者进行治疗和管理的同时,应该结合所在地的具体情况对患者进行正确的诊断和治疗。

【关键词】 人乳头瘤病毒;感染疾病;检测;专家;共识

【中图分类号】 R737.33

【文献标志码】 A

【文章编号】 1008-8199(2017)12-1238-04

【DOI】 10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.12.002

Expert consensus on HPV infection and HPV-associated diseases (2017)

Specialized Committee of Human Papilloma Virus Infection Diseases of Cross-Strait Association of Precision Medicine of Fujian Province

【Abstract】 HPV infection is a major cause of some benign and malignant lesions in human. Research of HPV infection diseases goes deeper and are gradually developing from obstetrics and gynecology to multidisciplinary. At present, there are some shortcomings. In this paper, we have reached a specialist consensus of HPV infection diseases from the following aspects: Cervical cancer screening model on China's future; Establishment of HPV infection genotypes databases in cervical lesions; Cervical cancer screening in pregnancy women; HPV detection in men; HPV detection and diagnosis and treatment in CA cases. We suggest that the department of related government make better use of the hrHPV detection technology for cervical cancer screening in China; We recommend that doctors use the liquid cytology examination and HPV typing detection for the medical outpatients; We suggest that the doctors use the hrHPV and hrHPV typing detection for the gestation women and CA cases of both sexes, meanwhile we pay attention to the HPV typing detection in men genital organs and semen.

【Key words】 Human papillomavirus; Infection disease; Test; Specialist; Consensus

0 引言

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染可引起人类的一组疾病,HPV 不但可引起良性疾病,还可以诱发恶性肿瘤,即涉及到多学科的疾病。2017 年 8 月 25-26 日在南京市召开“2017 年 HPV 感染疾病专家共识研讨会”,会间福建省海峡两岸精准医学协会 HPV 感染疾病专业委员会成员就“HPV 感染疾病相关问题”讨论后达成共识。本共识旨在推动多学科 HPV 感染相关疾病防控工作在我国有序的开展。文章对 HPV 型别、亚型和变异体的定义及致病力的分类,中国未来宫颈癌筛查的模式,建立宫颈病变 HPV 感染分型数据库,女性妊娠期宫颈癌的筛查,男性生殖器及精液 HPV 的检测和研究,两性尖锐湿疣(condyloma acuminata, CA)患者 HPV 检测和诊治等内容进行论述。现将全文发表如下。

通信作者:耿建祥 E-mail:maox999@163.com

1 HPV 型别、亚型和变异体的定义

1.1 型别 有 10% 以上 DNA 基因组序列与已知的型别不同,即为一个新的基因型或型别。

1.2 亚型 DNA 基因组序列差异在 2%~10% 之间,即为一个新的亚型。

1.3 变异体 DNA 基因组序列差异在 2% 以下,即为一个新的变异体^[1-3]。

2 HPV 致病力的分类

2.1 致病力大小分类 HPV 分为高危型 HPV 和低危型 HPV。

2.2 高危型 HPV 高危型 HPV 主要引起外生殖器癌、宫颈癌及高度外阴、宫颈上皮内瘤变及其他部位恶性病变等,主要型别有 HPV16、18、26、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73 和 82 等^[1,3]。

2.3 低危型 HPV 低危型 HPV 主要诱发外生殖器和皮肤的 CA 以及低度外阴、宫颈上皮内瘤变及其他部位的疣类病变和低度上皮内瘤变等,其型别主要有 HPV6、11、40、42、43、44、54、61、70、72、81 和 83 等^[1,4-6]。

3 中国未来宫颈癌筛查之路

3.1 筛查方式 宫颈细胞学筛查是我国宫颈癌筛查的唯一或主要的方式,早期的传统巴氏细胞学筛查,假阴性率较高,可达 40%,随着细胞检测技术与诊断方式的革命,全球广泛采用了液基细胞学筛查宫颈癌,使得假阴性率降低至 10% 左右。

3.2 高危型 HPV 检测 高危型 HPV 筛查的敏感度高于细胞学筛查,对鳞状细胞和腺细胞都敏感,阴性预测值接近 100%,特异度和阳性预测值相对较差一些^[7]。与细胞学筛查相比,高危型 HPV 检测,无论从检测效能,还是从经济学角度考虑,都不建议使用细胞学联合高危型 HPV 检测方法作为宫颈癌初筛的手段。由于高危型 HPV 检测对宫颈 CIN3 级以上风险的阴性预测值最高,近年来不少欧美国家和地区已陆续开始单独使用高危型 HPV 检测作为宫颈癌初筛的手段^[7]。

3.3 适合我国国情的筛查方式 鉴于我国的国情,建议:①采用一种价廉、质优、快捷、方便的高危型 HPV 检测对女性进行宫颈癌大面积初筛。②对筛出的高危型 HPV 感染女性,尤其是我国最常见的 16、18、31、33、52、58 型感染者^[8-10],应去医院行液基细胞学检查、P16INK4a 和 Ki-67 双染法、高危型 HPV 致癌基因 E6/E7mRNA、多个甲基化及 DNA 倍体检测进行分流^[11-13]。③如医院检查有一项阳性者,建议转阴道镜检查,伴侣也要做 HPV 分型检测,如男方确定 HPV 感染,要做好防范措施,尽可能避免女性伴侣再次感染 HPV。④根据阴道镜检查情况,确定是否给予患者行宫颈病理活检。⑤对以上分流检测阴性的女性,建议 1 年后行高危 HPV 分型复检,如检测结果阴性,该女性进入常规人群体检,如检测结果阳性的女性,则需要继续分流随访。

4 女性妊娠期宫颈癌的筛查

4.1 现状 幼年性喉乳头状瘤多见于儿童和青少年,主要是妊娠期生殖道感染了低危型 HPV 的孕妇,经产道分娩时通过母婴传播给婴儿而引起的,主要是 6 和 11 型 HPV 感染^[1,14],幼年性喉乳头状瘤患儿早期可无临床症状,随着喉乳头状瘤的增大而出现呼吸系统症状,如病灶广泛,可引起严重的呼吸困难和死亡。

4.2 对策 应常规对妊娠前的女性开展宫颈高危型 HPV 分型检测和液基细胞学检查,如检测结果阳性,建议阴道镜检查,阴道镜发现可疑病灶,给予宫颈活检,如发现宫颈癌或癌前病变,待宫颈病变治愈后,再考虑生育。孕妇在怀孕前后生殖道检测出低危型 HPV 感染,尤其是 6 和 11 型 HPV,该孕妇应行剖腹产分娩,以最大限度地降低幼年性喉乳头状瘤的发生率。

5 男性生殖器和精液 HPV 的检测和研究

5.1 现状 阴茎癌一般发生于 20~90 岁男性,40 岁以下少见。高危型 HPV 也是阴茎癌的主要病因之一,50% 的阴茎癌患者病变组织中检测出 16 和 18 型 HPV,患阴茎癌的男子,其配偶发生浸润性宫颈癌的危险性增加了 2.8~6.7 倍^[15]。有研究发现男性总体生殖器 HPV 感染率高达 45.2%,而大于或等于 1 种高危型 HPV,其感染率为 25.1%^[1,16-17]。

5.2 对策 给男孩接种宫颈癌预防性疫苗,可减少男性生殖器和精液的 HPV 感染,也可减少 HPV 在两性之间的传播。由于男性阴茎包皮过长或包茎是女性宫颈 HPV 感染的独立危险因素,推广男性阴茎包皮环切,可降低女性宫颈的 HPV 感染^[18]。对宫颈 HPV 感染随访期女性的男性伴侣或性活跃期的男性,应采取男性避孕套的预防措施,以最大程度地降低男性和女性的 HPV 感染率。

6 CA 患者 HPV 的检测和诊治

6.1 女性生殖道 CA 组织 HPV 分型研究 无论是外阴 CA,还是阴道和宫颈 CA 均以单一型别 HPV 感染为主,多重型别 HPV 感染为辅,三者都是以 6 和 11 型感染为主,都有或伴有高危型 HPV 感染,在多重型别 HPV 感染中伴高危型 HPV 感染者,占总 HPV 感染的 22.75% (43/189),占多重型别 HPV 感染的 75.44% (43/57)^[19],提示女性生殖道 CA 是单一型别 HPV 感染多于多重型别 HPV 感染,以低危型 HPV 为主,有或伴有高危型 HPV 感染的一种性传播性疾病,有多重型别感染和高危型感染化的趋势,应引起妇产科和皮肤科医师的高度关注^[19-21]。

6.2 对策 ①针对疑似患者:应做病变的组织病理检查,同时行高低危型 HPV 分型检测,CA HPV 检测提示有或伴有高危型 HPV 感染的患者,都应建议本人做宫颈或男方做外生殖器 HPV 分型检测(外生殖器 CA 的女性有 50% 患者伴有宫颈的 CA,男性外生殖器 CA 也会通过性活动的方式将 HPV 传播到女性的宫颈)。这有利于临床医师对外生殖器 CA 患者进行治疗和管控,也有利于女性宫颈癌的防治。②针对确诊患者:对女性生殖道 CA 患者,首先对其病变进行组织学诊断和评估,接着行 HPV 高低危型分型检测,治疗阴道和宫颈 CA 前需要行细胞学检查,必要时可行阴道镜下病灶活检排除阴道和宫颈有无癌前和癌性病变,生殖道 CA 的治疗目前尚无统一的规范,可根据患者的病情选用物理治疗、手术治疗或者三氯醋酸等治疗^[19-21]。推荐性伴侣同时进行 HPV 及 CA 的相关检查,并告知患者 CA 具有传染性,治愈之前禁止性生活。CA 的治愈标准是疣体消失,其预后一般良好,治愈率较高。不管采用什么治疗方法,CA 均有复发的可能,一般多在病变治疗后的 3 个月内复发,复发率在 25% 左右,治疗后需要随访,治疗后 3 个月内每周随访 1 次。对反复发作的顽固性的 CA,应及时取病变活组织做病理检查排除恶性病变。

7 结 语

根据我国 HPV 感染疾病防治的现状,福建省海峡两岸精准医学协会多学科 HPV 感染疾病专业委员会专家组经过多次讨论,对 HPV 感染疾病的相关问题达成以上共识。由于 HPV 感染相关疾病涉及到的范围很广,尤其是像我们这样一个多民族、众人口、广面积的发展中大国,有很多问题仍需要我们继续探索。在此刊登部分涉及到 HPV 感染疾病相关内容供有关人员在 HPV 感染疾病防治的临床工作中参考。该共识适用于一般健康筛查人群和临床患者的管理。

《HPV 感染疾病相关问题专家共识(2017)》编审委员会成员名单

组 长: 耿建祥

副组长: 黄华艺 刘建华 李 海 王志蕙 许淑霞

成 员(按姓氏汉语拼音排序)

蔡为民 曹佩霞 邓中平 范雪梅 顾 芸 顾 昕 龚培尧 韩春荣 胡慧英 季月霞 鞠 梅

阚延静 李 良 李东斌 李智洋 林艳丽 刘忠伦 龙秀荣 兰建云 骆 峻 路 斌 梅 静

朴正爱 潘连军 钱 军 施启丰 时 磊 司明远 余 彬 唐玲丽 唐永发 王宏景 王 昱

王春兰 王旭波 吴崑崑 翁国武 武海燕 魏 谨 夏 林 徐海燕 徐晓兰 杨 军 喻朝霞

袁凯志 张金浩 张庆生 张秀梅 赵光明 赵 雪 朱贤海 仲玉英

执 笔: 耿建祥

【参考文献】

- [1] 耿建祥,王旭波.人乳头瘤病毒检测及其临床应用[M].北京:人民卫生出版社,2009:381-427.
- [2] 张金浩,耿建祥,樊志敏,等.肛管及肛门区尖锐湿疣组织中人乳头瘤病毒基因类型的研究[J].医学研究生学报,2011,24(11):1129-1132.
- [3] 朱小珏,耿建祥.308例宫颈瘤组织中HPV感染基因型分布的对比研究[J].国际检验医学杂志,2014,35(23):3180-3182.
- [4] 唐永发,耿建祥,张金浩,等.196例肛门及肛管尖锐湿疣病变中HPV感染的研究[J].国际检验医学杂志,2012,33(11):1303-1304,1307.
- [5] 单慧敏,曹佩霞,耿建祥,等.女性外阴尖锐湿疣组织中HPV感染型别的回顾性研究[J].国际检验医学杂志,2016,37(21):2970-2973.
- [6] Li H, Wang XB, Geng JX, et al. Clinical study of typing detection of human papillomavirus (HPV) infection with microarray from paraffinembedded specimens of cervical cancer and precursor lesions[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2015, 15(9): 6423-6428.
- [7] 王轶英,王悦,乔友林,等.中国宫颈癌筛查未来之路——细胞学初筛的弃或守[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,33(3):324-326.
- [8] 顾昕,龙秀荣,耿建祥,等.宫颈鳞状细胞癌组织人乳头瘤病毒分型研究的意义[J].中国妇幼保健,2016,31(23):5140-5143.
- [9] 姜锦贵,夏林,耿建祥,等. HPV 感染基因型与宫颈鳞癌致癌性关系的多中心回顾性研究[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(6): 1141-1144.
- [10] 梅静,徐海燕,耿建祥,等.宫颈上皮内瘤变组织中乳头瘤病毒感染基因型的分析[J].中国妇幼保健,2015,30(15):2333-2336.
- [11] 许育绚,崔永胜,耿建祥,等.968例宫颈细胞中人乳头瘤病毒E6/E7mRNA基因分析[J].中国妇幼保健,2015,30(4):617-619.
- [12] 范雪梅,徐薇,耿建祥,等.879例女性宫颈液基细胞学检查与DNA定量分析法的对比研究[J].国际检验医学杂志,2014,35(23):3165-3168.
- [13] 王春兰,仲玉英,耿建祥,等.967例女性宫颈细胞DNA定量检测的临床研究[J].中国妇幼保健,2015,30(29):4959-4962.
- [14] 胡慧英,张庆翔,孙国燕,等.喉乳头状瘤黏膜下切除术后复发情况的初步临床探讨[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,329(21):1873-1877.
- [15] 李海,邓志勇,张阳,等.人乳头瘤病毒在阴茎鳞癌组织中的表达及意义[J].现代实用医学,2010,22(9):1037-1038.
- [16] 龙秀荣,耿建祥,李丽,等.176例男性尿道口细胞HPV感染基因型分布的研究[J].国际检验医学杂志,2013,34(6):723-725.
- [17] 夏思钧,龚培尧,耿建祥,等.男性尿道口细胞HPV感染基因型分布的研究[J].国际检验医学杂志,2013,34(17):2231-2233.
- [18] 雷雨,万俊,潘连军,等.南京城区女性宫颈人乳头瘤病毒感染状况与性伴侣包皮过长或包茎相关性的调查研究[J].中华男科学杂志,2012,18(10):876-880.
- [19] 单慧敏,施启丰,耿建祥,等.外阴、阴道和宫颈尖锐湿疣组织中HPV感染的对比研究[J].国际检验医学杂志,2016,37(16):1536-1539.
- [20] 蔡为民,阚延静,耿建祥,等.子宫颈尖锐湿疣组织中HPV感染基因型别分布[J].临床与实验病理学杂志,2015,31(4):395-399.
- [21] 龙秀荣,姜锦贵,耿建祥,等.691例女性外阴尖锐湿疣组织HPV感染基因分型的研究[J].国际检验医学杂志,2017,38(17):2350-2352.

(收稿日期:2017-09-25; 修回日期:2017-11-17)

(责任编辑:缪琴)