

技术·思维

# HPV感染的相关良性病变及治疗策略

□李灿宇

人乳头瘤病毒(Human papilloma virus, HPV)是一种环状DNA(脱氧核糖核酸)病毒,主要感染皮肤和黏膜组织的上皮细胞,是一种常见的性传播感染病原体。HPV不但可以引起良性病变(如生殖道疣),还能诱发恶性肿瘤(宫颈癌、外阴癌等)。

## 流行病学

1. HPV感染高危人群 HPV主要通过性行为传播,其感染率高低主要取决于人群的年龄和性行为习惯。年轻的性活跃女性宫颈HPV感染率最高。在我国,女性有两个HPV感染高峰,分别是20岁左右和40岁~45岁。

除年龄因素外,还有两类高危因素:一是行为危险因素,主要包括性生活过早(<16岁)、有多个性伴侣、多孕多产、吸烟、长期口服避孕药、营养不良等。二是生物学因素,主要包括细菌、病毒和衣原体等各种微生物感染。

2. 传染源:接触患者及病毒感染者。  
3. 传播途径:  
(1)性传播途径:这也是最主要的传播途径。  
(2)皮肤黏膜接触:HPV可以感染除宫颈之外的身体其他部位,如皮肤、肛门等。  
(3)母婴传播:常见于生殖道感染HPV的母亲在分娩过程中传播给新生儿。

## 病原学

HPV是一种嗜上皮组织的无包膜双链环状DNA病毒,由于其无包膜,所以对外界的抵抗力相对较强。HPV由病毒蛋白衣壳(主要是衣壳蛋白L1和次要衣壳蛋白L2)和核心单

拷贝的病毒基因组DNA构成。衣壳蛋白L1具有型别特异性,衣壳蛋白L2在不同型别中高度保守,两者在病毒颗粒形成的过程中起到了包装病毒DNA的作用。

## HPV分型

按致病力大小分类,HPV分为高危型HPV和低危型HPV。

HPV感染后,机体产生的免疫机制可清除HPV,故绝大多数生殖道HPV感染是一过性的,并且无临床症状;约90%的HPV感染在2年内消退,消退时间主要由HPV型别决定,低危型HPV需要5个月~6个月,高

危型HPV需要8个月~24个月,只有极少数HPV感染者发生临床上可见的下生殖道尖锐湿疣、鳞状上皮内病变和癌症等。高危型HPV主要引起外生殖器癌,宫颈癌,高度外阴、宫颈上皮内瘤变及其他部位恶性肿瘤等,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。

低危型HPV主要诱发外生殖器及皮肤的尖锐湿疣,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。

## HPV检测方法及临床应用

### 检测方法

目前,应用广泛的主要为病毒基因组的DNA检测,主要为HPV分型检测及不分型检测。也有HPV不分型基础上的部分分型检测,主要检测12个高危型及2个疑似高危型66和68,其中16、18为分型检测,而其他为不分型检测。其他HPV检测方法有免疫组化检测HPV抗原、细胞学检查挖空细胞、HPV抗体检测,但由于敏感性低、特异性差,临床上较少应用。

### 临床应用

1. 评估宫颈上皮内瘤变的治疗效果及治疗后随访 可应用HPV分型检测判断HPV阳性是持续感染还是再次感染。另外,利用HPV DNA检测可以协助判断治疗后病灶是否切除干净,预测病变进展或术后复发风险,有效指导患者的术后随访。  
2. 高危型HPV检测用于宫颈癌筛查 目前,高危型HPV检测已成为宫颈癌筛查的主要方法之一。常用的3种方法为

细胞学与HPV的联合筛查、细胞学筛查以及HPV单独筛查。

3. 评估HPV疫苗的应用效果 目前,临床上应用的HPV疫苗主要为预防性疫苗,包括四价疫苗(预防16、18感染)、二价疫苗(预防16、18、6、11感染)、九价疫苗(预防16、18、6、11、31、33、45、52、58感染),而HPV检测可用于疫苗疗效的判定及了解有无其他类型HPV感染。即使接种疫苗,以后也需要进行宫颈癌筛查。

## HPV感染相关良性病变及治疗

### A. 宫颈鳞状上皮内病变

1. 宫颈鳞状上皮内病变(SIL)是与宫颈浸润癌密切相关的一组宫颈病变,常发生于25岁~35岁妇女;分为低级别鳞状上皮内病变(LSIL)和高级别鳞状上皮内病变(HSIL),大部分LSIL可自然消退,但HSIL具有癌变可能。SIL反映了宫颈癌发生发展中的连续过程。通过筛查发现SIL,及时治疗高级别病变,是预防宫颈浸润癌行之有效的措施。SIL和宫颈鳞癌与HPV感染、有多个性伴侣、吸烟、性生活过早(<16岁)、性传播疾病、经济状况不佳、口服避孕药和免疫抑制等因素相关。

2014年,WHO(世界卫生组织)对宫颈鳞癌前病变进行了新的二级分类:CIN1相当于LSIL, CIN2和CIN3相当于HSIL。

### 2. 治疗

(1) CIN1的处理 CIN1多自然消退,特别是年轻女性及孕妇, CIN1的处理比较保守,需要观察。对于CIN1的

处理,除年轻女性及孕妇外,需要结合之前的细胞学及HPV检查结果进行综合评价。21岁~24岁的年轻女性及孕妇, CIN1的处理相对保守,处理需要个体化。

(2) CIN2和CIN3的处理 CIN3进展为癌的概率非常高,一旦确诊,需要积极处理。WHO在2014年推荐对于诊断有争议的CIN2,可以采用p16免疫组化染色:p16阳性的CIN2按照CIN3处理, p16阴性的CIN2按照CIN1处理。另外, Ki-67免疫组化染色在CIN2的分流中也是比较有潜力的方法。目前,有些病理学家将难以区分的CIN2和CIN3归类为CIN2、3。a. 初始处理:除年轻女性及孕妇外,如对于复发的CIN2、CIN3及CIN2、3,阴道镜检查不充分或宫颈管活检发现CIN2、CIN3、CIN2、3及不能分级的CIN,均推荐诊断性锥切,不建议破坏性治疗,并且子宫切除不作为首选治疗。b. 治疗后随访:推荐在治疗后12个月和

24个月时联合筛查,如联合筛查结果阴性,3年后重新筛查;如联合筛查中任何结果异常,推荐在阴道镜检查的同时进行宫颈管取样;如所有筛查结果均为阴性,即使患者年龄超过65岁,仍然至少需要25年才能回归常规筛查。

### B. 尖锐湿疣

1. 尖锐湿疣的诊断 尖锐湿疣是由HPV感染引起的鳞状上皮增生性疣状病变,以20岁~29岁年轻女性多见,有多个性伴侣,不安全性行为,或性伴侣有感染史,或与尖锐湿疣患者有密切的间接接触史,或新生儿母亲为HPV感染者。皮损初期表现为局部细小丘疹,逐渐增大或增多,向周围扩散、蔓延,渐渐发展为乳头状、鸡冠状、菜花状或团块状赘生物。损害可单发或多发。色泽可从粉红色至深红色(非角化性皮损)、灰白色(严重角化性皮损),乃至棕黑色(色素沉着性皮损)。

少数患者因免疫功能低下或妊娠而发生大体体积,可累及整个外阴、肛周以及臀沟,称巨大尖锐湿疣。50%~70%的外阴尖锐湿疣伴有阴道、宫颈尖锐湿疣。

辅助检查有细胞学检查、阴道镜检查、病理检查、醋酸白试验及HPV检测。

2. 治疗的一般原则:尽早去除疣体,尽可能消除疣体周围亚临床感染和潜伏感染,减少复发

(1) 外生殖器尖锐湿疣的治疗 医院外治疗:推荐方案为0.5%鬼臼毒素酊(或0.15%鬼臼毒素乳膏),每日外用2次,连用3天,随后停药4天,7天为1个疗程,一般不超过3个疗程。或5%咪喹莫特乳膏涂于疣体上,隔夜1次,每周3次,用药10小时后,用肥皂和清水清洗药部位,最长可用16周。

医院内治疗:CO<sub>2</sub>(二氧化碳)激光或高频电治疗、液氮冷冻、微波、光动力治疗;30%~50%三氯醋酸溶液,单次外用。如有必要,1周~2周重复

1次,最多6次,或外科手术切除,或皮损内注射干扰素。

要注意的是,使用冷冻头的液氮冷冻方法禁用于腔道内疣体的治疗,以免发生阴道直肠瘘等。

(2) 宫颈尖锐湿疣的治疗 对宫颈尖锐湿疣患者,在开始治疗之前,需要确定HPV型别、明确CIN的等级、进行脱落细胞学检查,并且进行活检来了解病灶是否存在癌变。

可根据患者的病情进行物理治疗、手术治疗或者50%三氯醋酸治疗。

(3) 阴道尖锐湿疣的治疗 50%三氯醋酸或10%~25%足叶草毒素酊外用,也可选用物理治疗,但治疗时要防止发生黏膜损伤。

液氮冷冻不推荐使用,因为可能引起阴道穿孔和瘘管形成。

(4) 性伴侣的处理:性伴侣同时治疗尖锐湿疣的相关检查,治愈之前禁止过性生活。

这是一位78岁的老太太,在家里不知不觉全身发黄(俗称哑巴黄),食欲减退,腹部胀痛不适。儿女们赶紧送她到当地医院就诊。初步检查结果提示:黄疸指数升高,怀疑肿瘤可能性大。患者被转至河南省人民医院治疗。

临生医生应用黄疸的诊断思路进行思考:1. 患者的黄疸是真是假?是真的!因为有巩膜皮肤黄染,并且肝功能胆红素高于正常值。2. 若间接胆红素升高,考虑溶血性黄疸;若直接胆红素增高,考虑梗阻性黄疸;若直接胆红素和间接胆红素均升高,考虑肝细胞性黄疸。这个患者以直接胆红素升高为主,所以考虑梗阻性黄疸。3. 梗阻性黄疸患者需要进行影像学检查,如果有肝内外胆管增宽,考虑肝外胆管梗阻;如果没有肝内外胆管增宽,要考虑肝细胞性黄疸(肝损害),最后对患者的病史、体征和辅助检查结果进行分析再做出诊断。

根据上述思路,对患者完善一系列检查后,医生考虑她的黄疸是胆总管下段堵塞造成的,恶性肿瘤可能性大。

为了给患者提供最佳治疗方案,河南省人民医院专家胡金龙邀请消化内科、综合介入科等科室专家会诊。家属考虑患者年龄比较大,选择到该院综合介入科治疗。

患者转入综合介入科后,我们在透视下用一根细针穿刺,随后在导丝的引导下置入一个引流管,这样因胆总管堵塞引起的滞留胆汁就可以通过“水泵”似的引流管排到体外。

术后第二天,患者的腹胀、皮肤瘙痒症状开始缓解,食欲改善,短短3天总胆红素就由130微摩尔/升下降到56微摩尔/升。这样的结果让家属看到了希望,想进一步清除真正的病根。我们为患者介绍了消化内镜ERCP(经内镜逆行胰胆管造影)下活检及综合介入科在进行胆管造影复查时会用一个组织钳钳取肿瘤组织进行化验的方法。家属权衡利弊后,选择了后者。

虽然这种手术在综合介入科属于常规操作,但是由于患者年老体弱,主任刘建文亲自操作,通过原有的引流管引入活检钳,顺利取出肿瘤组织。病理检查结果提示:恶性肿瘤。

有了病理检查结果,我们就可以放手进行下一步治疗了。传统内科治疗是基础,介入医生也可以在患者的胆总管阻塞段放入一个支架来撑开肿瘤组织,以恢复胆总管通畅。这样一来,外置的引流管就可以去掉了,大大改善了患者的生活质量。同时,在支架周围植入放射性粒子,这种粒子持续释放射线,可以将癌细胞慢慢杀死,起到控制肿瘤生长、延长患者生命的作用。最关键的是,这些操作都是基于原来引流管的微创通道,没有引起其他创伤,更适合年老体弱的患者。

综上所述,在恶性肿瘤患者的治疗中,多学科联合治疗才能有最佳效果,患者才能获益最大。介入医学以微创、安全、有效的优点,可以解决或协助解决患者不耐受或传统手段不能很好处理的临床难题,在解决患者局部问题后再进行全身治疗等,既解决了患者局部问题又控制了全身癌细胞的进展。

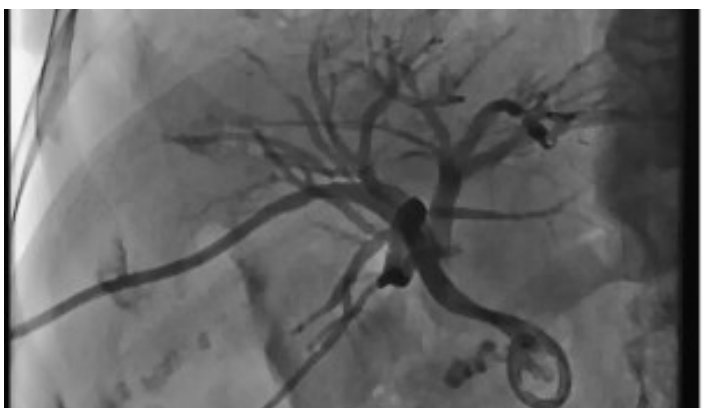
(作者供职于河南省人民医院)

# 为肿瘤患者实施介入术

曹广勃 文/图



肿瘤堵塞胆管



用引流管引流胆汁



## 肿瘤防治频道

zhongliufangzhipindao

## 临床笔记

# 做PET-CT前 患者要控制好血糖

□李幸毅 付立武

在患者预约PET-CT (FDG指氟代脱氧葡萄糖),这是一种葡萄糖类似物的药物,可以用来进行葡萄糖代谢显像。

但是,高血糖会竞争性抑制细胞摄取18F-FDG,影响18F-FDG在体内的生物分布以及肿瘤细胞的摄取。这样一来,最后的显像结果也就不准确了。

由于血糖对18F-FDG有较大影响,因此做PET-CT检查前患者需要空腹4小时~6小时。受检者的血糖值最好低于6.1毫摩尔/升。糖尿病患者血糖值低于8.3毫摩尔/升为佳,最高不超过11.1毫摩尔/升。如果患者有做PET-CT的需求,血糖却高于

11.1毫摩尔/升,怎么办?一般情况下,糖尿病患者如果可以等待,就等血糖控制到正常水平后再进行PET-CT检查。当然,也可以注射速效胰岛素来降血糖。值得注意的是,注射速效胰岛素的时间应与注射18F-FDG的时间相隔至少4小时。除此之外,检查前尽量保持安静,避免大脑的一些活动造成脑组织对葡萄糖的高度摄入,这些都是保证血糖控制在正常范围的措施。

PET-CT检查前,患者一定要控制好血糖。晨起检查前,患者不要喝饮料、茶水及食用任何含糖食品。

知识链接

PET-CT检查具有全身性,且可以看到肿瘤的代谢情况。其具体作用如下:

PET-CT检查对于肿瘤鉴别起到很大作用,可以鉴别良性或恶性肿瘤。恶性肿瘤的特点为生长迅速、代谢旺盛,在PET-CT上面表现为示踪剂葡萄糖的代谢升高,而代谢明显升高是判断恶性肿瘤的较灵敏的方法之一。

另外, PET-CT检查对判断治疗的效果意义较大。在肿瘤患者治疗前后,进行PET-CT检查结果对比,能看到肿瘤代谢的情况。如果肿瘤代谢经过治疗明显降低,提示治疗有

效;如果经过治疗,局部肿瘤的代谢还是没有下降,甚至增高,提示治疗可能无效。

PET-CT检查可以判断是否有肿瘤残留,或者有没有复发。

对于需要放疗的患者,可以根据PET-CT检查结果对放疗的靶区进行精准勾画。比如,肺癌患者并发肺不张的情况下,一般进行CT检查。而根据CT检查结果,放疗科医生很难判断肿瘤的实际边界;而做PET-CT检查,可以帮助医生确定病灶代谢的范围,为更精确的治疗提供更合理的证据。

(作者供职于洛阳市中心医院)

## 征稿

科室开展的新技术,在临床工作中积累的心得体会,在治疗方面取得的新进展,对某种疾病的治疗思路……本版设置的主要栏目有《技术·思维》《医技在线》《临床笔记》《临床提醒》《误诊误治》《医学检验》《医学影像》等,请您关注,并期待您提供稿件。

稿件要求:言之有物,可以为同行提供借鉴,或有助于业界交流学习;文章可搭配1张~3张医学影像图片,以帮助读者更直观地了解技术要点或效果。

联系人:贾领珍  
电话:(0371)85966391  
投稿邮箱:337852179@qq.com  
邮编:450046  
地址:郑州市金水东路与博学路交叉口东南角河南省卫生健康委员会8楼医药卫生报社编辑部