维普资讯 http://www.cqvip.com

229-223

第21卷 第3期 重庆医科大学学报 Vol.21 No.3
1996 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1996

宫颈湿疣的诊断及其与宫颈癌发生的关系

第一医院妇产科 张峻霄* 曹荃孙 颜昌孔

提 要 为探讨宫颈湿疣的诊断及其与宫颈癌发生的关系，作者对48例宫颈湿疣、46例宫颈癌进行了细胞学、组织病理学、阴道镜、免疫组化及HPV－DNA相关序列及超微结构检查。细胞学诊断宫颈湿疣的阳性率为70.83%。39例外阴、阴道尖锐湿疣中，21例经阴道镜检查并活检证实有宫颈湿疣。单纯宫颈湿疣免疫组化检查HPV抗原的检出率为63.15%。宫颈湿疣及宫颈癌HPV－DNA基因相关序列的检出率分别为42.1%及85%。依靠细致的妇科检查，对外阴、阴道湿疣及宫颈刮片异常的患者常规作阴道镜检查及其引导下的宫颈活检，不难作出宫颈湿疣的诊断。

关键词 人乳头瘤病毒感染；宫颈湿疣；宫颈癌
中图分类号 R711.74+.4

宫颈湿疣是人乳头瘤病毒(HPV)感染所致的性传播疾病。随着外阴、阴道尖锐湿疣的增多，宫颈湿疣发病率也随之增高。因宫颈湿疣与宫颈癌的发生关系密切[1,2]，其确诊十分重要。本文对宫颈湿疣48例及宫颈癌46例结合细胞学、病理、阴道镜、免疫组织化学、电镜检查及HPV－DNA分子杂交，探讨宫颈湿疣的诊断及其与宫颈癌发生的关系。

1 资料和方法

自1989年9月～1991年12月在重庆医科大学第一医院妇产科门诊常规细胞学检查10,027例中共有119例异常涂片(Ⅱ级以上或有凹空细胞)。对这些患者及同期临床诊断的外阴、阴道尖锐湿疣患者39例经阴道镜检查及宫颈活检，最后证实为宫颈湿疣48例、宫颈鳞癌44例(其中原位癌3例)、腺鳞癌2例、慢性宫颈炎25例。

1.1 **细胞学检查** 常规宫颈刮片，巴氏五级法分级，注意有无凹空细胞。凹空细胞的特征是细胞体积较大、圆形、类圆形或多边形、细胞边界清楚。胞浆凹空、肿胀。核增大、大小不均、圆或类圆形或轻度不规则形，核染色质均细、淡染，还可见双核或多核。

1.2 **阴道镜检查** 观察宫颈表面血管形态、毛细血管间距、表面轮廓、色泽透明度及病变镜界，涂3%醋酸后有无白色斑块。在阴道镜下取活检，未见鳞柱交界者均作颈管刮术。

1.3 **病理检查** 标本作切片2张，分别作HE及免疫组化染色。宫颈湿疣的诊断按Meisels[3]描述的病理特征进行，即上皮中、表层有增大、不规则形状的凹空细胞，中层细胞增殖、角化不良、细胞大小不均，有双核或多核巨细胞。病理类型分扁平型、内生型及外生型。

1.4 **免疫组化检查** 用ABC法。第一抗体免抗Bpr—Ag(牛乳头瘤病毒抗原)免疫血清，属特异抗原，浓度为1:100(自上海华美生物工程公司DAKOB 580)。第二抗体为生物素标记的羊抗兔(IgG)浓度为1:100，ABC复合物浓度为1:50。(试剂由我校病理生理教研室提供。显色剂为二氨基联苯胺(DAB)。切片滴加小牛血清前，用信避0.3% H_2O_2甲醇处理20'，以阻断内源性过氧化物酶。每一批染色均设阳性与阴性对照。阳性对照片取自皮肤寻常疣，阴性对照以磷酸缓冲液(PBS)代一抗。光镜下见宫颈组织切片鳞状上皮凹空细胞核内有弥漫分布的棕色或棕黄色颗粒，即为免疫染色阳性。

1.5 **HPV－DNA分子杂交** 取宫颈组织病检同时，64例组织作了HPV－DNA分子杂交，其中23例

* 研究生

维普资讯 http://www.cqvip.com

宫颈湿疣、20例宫颈癌(16例鳞癌、2例原位癌、2例腺鳞癌)，21例慢性宫颈癌炎。另取12例外阴尖锐湿疣组织作原位杂交。均在－30℃下保存。组织DNA的提取、定量、酶切、酶切片段的分离及Southern－blot法吸印于基因筛、DNA的纯化、HPVs重组体的酶切、HPVs基因组的制备电泳分离、NACS柱层析纯化及α－32PdTTP缺翻译标记详见参考文献[4]。根据HPV型别的酶切图谱进行分析。试剂盒由Amersham公司北京中国医学科学院研究所提供。标记程序按说明书进行。

1.6 **超微结构检查** 对6例宫颈湿疣及5例宫颈癌进行了电镜下超微结构检查

诊断为宫颈湿疣及湿疣伴不典型增生(CIN)者均进行了激光或微波治疗。治疗后每3个月随访一次，包括细胞学及阴道镜检查。1例湿疣伴CINI者作了全子宫切除术。

2 结果

2.1 **细胞学检查** 119例异常涂片中有凹空细胞者38例(31.93%)。病检为单纯宫颈湿疣的38例中，涂片有凹空细胞30例(78.94%)，宫颈湿疣伴CIN的10例中，4例有凹空细胞，并伴有核浆比例失调及核明显畸形。病检为慢性宫颈炎的25例中，3例有凹空细胞。46例宫颈癌中有1例鳞形上皮原位癌出现凹空细胞。各级凹空细胞的发现率有显著差异($P<0.05$)。宫颈涂片诊断宫颈湿疣的阳性率为70.83%(34/48)。同期常规细胞学检查10,027例中，凹空细胞发现率为0.34%。

2.2 **病理诊断** 活检发现38例单纯宫颈湿疣，其中扁平型31例、内生型5例、外生型2例。宫颈湿疣伴CIN 10例，其中CIN Ⅰ4例、CINⅡ 6例。湿疣与不典型增生以独立分开的形式见于一张切片上或湿疣病变在不典型增生的表层或散在其间。

2.3 **阴道镜检查** 宫颈湿疣在阴道镜下所见有三种类型：白色扁平斑块24例、穗型13例、菜花型1例。白色斑块是在涂3%醋酸后识别的。宫颈湿疣伴CIN者白色斑块6例、穗型3例、菜花型1例。

2.4 **免疫组化检测** 在多数宫颈湿疣(24/38)的鳞状上皮中可检测到HPV抗原(HPV－Ag)，检出率63.15%。阳性细胞位于中、表层上皮的凹空细胞核内，偶在上皮的扁平细胞和双核中见到。单纯宫颈湿疣与湿疣伴CIN的抗原阳性率有显著差异，伴CIN Ⅰ者抗原阳性率为25%，伴CINⅡ者16.67%($P<0.05$)。未在浸润性宫颈癌中查到HPV－Ag，但在3例原位癌癌旁鳞状上皮内

表1 HPV－DNA基因组相关序列检出情况

病理诊断	检测例数	阳性数	HPV－DNA基因型别					阳性率
			6	11	16	31	R*	
宫颈癌	20	17	0	0	13	2	2	85%(17/20)
鳞癌	16	13	0	0	10	2**	1	83.3%(13/16)
原位癌	2	2	0	0	1	0	1	100%(2/2)
腺鳞癌	2	2	0	0	2	0	0	100%(2/2)
宫颈湿疣	19	8	2	5△	1	0	0	42.1%(8/19)
宫颈湿疣伴CIN	4	3	0	1	0	0	2	75%(3/4)
慢性宫颈炎	21	2	0	0	0	0	2	9.5%(2/21)
外阴湿疣	12	6	0	6	0	0	0	50%(6/12)
合 计	76	36	2	12	14	2	6	

*HPV变异形 **1例兼有16型 △1例兼有6型

维普资讯 http://www.cqvip.com

查到HPV－Ag。

2.5 宫颈组织HPV基因组相关序列的检测 宫颈湿疣与宫颈癌HPV－DNA基因组相关序列检出率分别为42.1%及85%，二者有显著差异($P<0.05$)。宫颈湿疣以HPV_{11}为主，检出率为62.5%(5/8)，宫颈癌以HPV_{16}为主，检出率76.5%(13/17)，表1。

2.6 超微结构 6例宫颈湿疣的超微结构检查均见典型凹空细胞，核内见"染色质间颗粒及染色质周围颗粒"，其大小与HPV颗粒相似。在宫颈癌，除癌细胞显示分化差的超微结构外，在癌细胞核内也可见大小与HPV颗粒相似的"染色质间颗粒及染色质周围颗粒"，还可见核仁分裂象。在所观察的宫颈湿疣及宫颈癌细胞中虽均未见典型晶格状排列的HPV颗粒，而经核酸杂交的同一标本证明80%(4/5)宫颈癌组织的DNA中含HPV_{16}基因相关序列。83.3%(5/6)的宫颈湿疣组织中含HPV_{11}基因相关序列。

2.7 宫颈湿疣治疗后随访结果 38例宫颈湿疣及9例湿疣伴CIN(除外1例全子宫切除者)经随访4～6年，细胞学及阴道镜检查均正常。

3 讨论

3.1 宫颈湿疣的诊断 自1976年Meisels[3]在宫颈组织内发现扁平型湿疣以来，有大量报道各自分别从细胞学、阴道镜检查、病理、免疫组化、超微结构检查及HPV－DNA分子杂交等方面探讨宫颈湿疣的诊断。但至今免疫组化检测及分子杂交技术还不能普及应用，其他方法的诊断标准尚待确定。

因女性生殖道HPV感染常为多发中心，50～70%的外阴湿疣伴阴道/或宫颈湿疣[5]，我们认为发现并确诊宫颈湿疣，首先应从临床检查着手。多数宫颈湿疣是肉眼不能发现的，本组肉眼能观察到的仅2例(菜花型)。对外阴、阴道尖锐湿疣患者常规作阴道镜检查可能发现宫颈湿疣。本组39例外阴、阴道尖锐湿疣患者经阴道镜检查并活检证实为宫颈湿疣者有21例(53.8%)之多。阴道镜检查是一直观性强、非侵袭性技术，并能对可疑病灶作针对性活检。穗型湿疣在阴道镜下容易识别。涂3%醋酸后所见指状突起的增厚、外形不规则的白色上皮是亚临床HPV感染(SPI)。活检可证实病变性质。

1960年巴氏首先描述来源于生殖道湿疣的凹空细胞。有人指出细胞学检查发现凹空细胞提示HPV感染，可作为后者的粗筛方法。但普查的凹空细胞发现率低，国外报道约3%[6]。我院常规细胞学检查凹空细胞的发现率仅0.34%。据Lorinez报道[6]，宫颈HPV感染的实际发生率比细胞学显示的要高得多；在巴氏涂片异常的患者中发现92%有HPV－DNA，而在正常涂片的患者中也有11%查到HPV－DNA。宫颈涂片诊断宫颈湿疣的阳性率平均为86%(60～90%)[7]，本组为70.83(34/48)。虽然应用常规细胞学检查的宫颈湿疣发现率低，但此法仍不失为宫颈湿疣的一种初筛方法。

文献报道宫颈湿疣80%为扁平型、内生型15%，外生型5%，本组病检结果近似。宫颈HPV感染导致鳞状上皮细胞核的损害，继而引起胞浆角化不良及核周胞浆消失，严重者整个细胞呈全空性凹空；光镜下胞浆不着色，核周呈空旷区，是HPV感染的特征性改变。但在切片染色过程中由于糖原溶解，胞浆不着色而表现凹空者并不罕见；核周空晕也非HPV感染所特有，其它感染如滴虫等也可出现凹空细胞[8]。皮肤或粘膜的正常鳞状上皮也可见到退化的表层细胞呈凹空现象。因此单凭凹空细胞诊断宫颈湿疣是不够的，须结合其他病理特征，严格按宫颈湿疣的病理诊断标准确定诊断。据报道，50～70%的CIN伴有湿疣，伴湿疣者CIN发展快，发病年龄较单纯CIN早，有异常核分裂相者常进展

维普资讯 http://www.cqvip.com

为更高级别的CIN或浸润癌[9]。因此在病检时应注意CIN与宫颈湿疣是否并存。我们赞同Winkler生殖道湿疣新分类法[9]:(1)湿疣,尖锐或扁平,(2)CIN伴湿疣。此分类法简便实用。内生型湿疣即鳞化的腺上皮有凹空细胞者,可归在扁平型内。

HPV在细胞内增殖可产生具有抗原性的衣壳蛋白。近年来已应用不同的免疫组化技术对各种宫颈病变加以检测。一般认为抗原阳性率随CIN病变的加重而下降,本组HPV－Ag的检测结果与文献一致,说明HPV－Ag的表达在宫颈湿疣组较CIN组高,有显著统计学差异。HPV－Ag阴性可能与以下因素有关:(1)感染细胞分布不均或病毒颗粒稀少,(2)并非所有HVP感染都能表达HPV－Ag,(3)标本经福尔马林等处理,HPV－Ag或多或少受到破坏,(4)标本取材的局限性。因此,宫颈湿疣HPV－Ag检测阴性结果与HPV在宫颈癌病因中的作用并不矛盾,因病毒基因已整合入细胞DNA中。

本组6例宫颈湿疣的超微结构检查均未见典型晶格状排列的病毒颗粒。有人认为在HPV感染的中晚期少见。本组病例少,病程均较长,因而未见典型的病毒颗粒。还可能由于生殖道湿疣含大量未包被的自由病毒颗粒,极少合成完整的病毒颗粒,因成熟的病毒颗粒只有随上皮层分化到达颗粒层至角化层才组装完整,而生殖道湿疣的分化程度低于皮肤寻常疣,其颗粒层及角化层相对较薄弱,达不到合成完整病毒颗粒所需的条件[10]。本组5例宫颈癌的电镜检查也未见到晶格状排列的HPV颗粒。宫颈癌中未发现典型HPV颗粒与HPV基因序列已部分或完整地整合入细胞DNA中,不再复制完整病毒有关。经核酸杂交的同一标本证明83.3%(5/6)的宫颈湿疣组织含HPV_{11}基因相关序列,80%(4/5)的宫颈鳞癌组织含HPV16基因相关序列。说明超微结构检查未见典型HPV颗粒,不能除外HPV感染,须结合病毒基因分子检测进行分析。

综上所述,我们认为在临床实际工作中,依靠仔细的妇科检查,对外阴、阴道湿疣及宫颈刮片异常的患者常规作阴道镜检查及针对性宫颈活检,不难作出宫颈湿疣的诊断。此外还应创造条件作免疫组化及HPV－DNA相关序列检查。

3.2 宫颈湿疣与宫颈癌发生的关系 1976年Meisels[8]首先注意到HPV引起的宫颈湿疣在形态学上与宫颈癌有一定的联系。以后有不少关于在宫颈鳞状上皮[illegible]癌或浸润癌的癌旁组织切片中见到宫[illegible]湿疣及湿疣伴CIN发展为原位癌过程的报道[1],自Durst等应用Southern－blot序列以来,越来越多的研究表明宫颈癌与HPV,特别是HPV16.18有密切关系。从本组检测HPV－DNA相关序列的病例中也可看出宫颈癌与HPV16的关系。宫颈湿疣以HPV_{11}感染为主,宫颈癌以HPV_{16}为主,有显著统计学差异。中国医科院肿瘤研究所对全国6省市的宫颈癌作了HPV－DNA相关序列的研究,表明HPV_{16}与宫颈癌之间的联系具有普遍性,本资料也支持此分析结果。江西、山西和山东等地在宫颈癌组织中还检测到HPV31.33和未定型。并非所有HPV感染者会发生宫颈癌,我们认为要进一步证明HPV与宫颈癌的关系,除继续深入研究HPV型到与宫颈之间的联系,还应结合宫颈癌的高危因素综合分析。近年来应用高度敏感的聚合酶链反应(PCR)技术可检测到脱落细胞中的HPV－DNA,将有助于进一探讨宫颈癌与HPV的关系。在当前HPV－DNA基因相关序列的检测尚不能普遍开展,不可能预知HPV感染型别的情况下,应及时宫颈湿疣作出诊断并予以治疗,特别是对湿疣伴CIN者尽早治疗,预防其癌变。

维普资讯 http://www.cqvip.com

参 考 文 献

1. Syrjanen K.Lancet 1985;1(8427):510
2. Hausen HZ.Cancer 1987;52:1962
3. Meisels A,et al.Acta Cytol 1977;21;379
4. Durst M,et al.Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80:3812
5. Mazur TM,et al.Am J Obstet Gynecol 1984;150:354
6. 孟祥金.等.国外医学妇产科分册1988;1:17
7. Toon PG,et al.Br Mod J 1986;293:1261
8. 曹荃孙.等.实用妇科与产科杂志 1991;7:303
9. Winkler B,et al.Curr Probl Obstet Gynecol Fertil 1987;10:49
10. 孟 静.等.首都医学院学报 1989;10:237

(收稿日期 1996－03－26)

THE DIAGNOSIS OF CERVICAL CONDYLOMA AND THE RELATIONSHIP BETWEEN CERVICAL CONDYLOMA AND CARCINOMA OF UTERINE CERVIX

Zhang Junxiao,et al

Dept. of Gynecology and obstetrics, The First Hospital

48 cases of cervical condyloma (CC) and 46 cases of cervical carcinoma were studied to investigate the accuracy of different methods in diagnosis of CC and the relationship between CC and cervical carcinoma .Papillomavirus infections were detected by means of cytological smears,colpocopic and pathologic examinations,immunohistochemistry,electron microscopic examination and Southern blot DNA hybridization.The detection rate of CC by smears with koilocytosis was 70.83%. 39 cases of vular &/or vaginal condylomata were diagnosed in the period of this study and by colposcopic,pathologic examination .21 cases proved to have CC.By immunohistochemistry,HPV－Ag was detected in 63.15% of simple CC.HPV－DNA sequences were detected in 42.1% of CC and 85% of cervical cancers.Routine colposcopic examination and biopsy should be taken for patients with vulvar &/or vaginal condyloma and those with abnormal cervical smears.

KEY WORDS Human papillomavirus infection;Cervical condyloma;Carcinoma of uterine cervix

---

(上接第240页)提高血钠速度不能超过2.5mmol/L/h，24h内不能超过20mmol;血钠最高限度为125～130mmol/L，若＞130mmol/L，易发生并发症。故须经常监测血钠浓度，以利准确判断高渗性钠溶液的输注速度。

参 考 文 献

1 江正辉主编.临床水、电解质及酸碱平衡，重庆出版社.1992;43
2 陈德昌.中华内科杂志，1977;(26)5:285
3 Berl T.Ann Interrn Med 1990;113(6):417
4 李晓玫，等.中华老年医学杂志 1990(9)4:209
5 Allen I,et al,Clin in Endo and Meta,1984;2:269
6 Adams KRH, et al.国外医学老年医学分册 1993(2):75
7 Cluitmans FHM,Am J Med,1990;88(2):161
8 Kemmer F.W,et al.德国医学，1992;(1):29～30

(收稿日期 1996－01－03)

TREATMENT AND FROGNOSTIC ASSESSMENT OF SEVERE HYPONATREMIA,REPORT OF 186 CASES

Liu Longtian,et al

Dept.of Interrnal Medicine,The First Hospital

186 patients with severre hyponatremia were studied in this paper.The causes were related to vomiting,diarrhea and diuretics.The condition of 52 cases were very severre.56 cases who could not be corrected died.Severe hyponatremic patients between 127 survivor and 59 died cases were compared and analysed in detail.The results show that the prognosis of severe hyponatremia is poor.Therefore,the treatment must be active as to reduce mortality.

KEY WORDS Severe hyponatremia