基础研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001031

人乳头瘤病毒 L1 壳蛋白在宫颈脱落细胞中的表达及其临床意义

颜　丽，周德平，杨　君

（重庆市妇幼保健院重庆市宫颈病特色专科，重庆　400013）

【摘　要】目的：研究人乳头瘤病毒（human papillomavirus，HPV）L1 壳蛋白在各级宫颈病变脱落细胞中的表达及其临床意义。**方法**：选择 2013 年 7 月至 2015 年 3 月，重庆市妇幼保健院宫颈病专科薄层液基细胞学检测（thinprep cytologic test，TCT）结果异常和/或高危型 HPV-DNA 检测[采用第二代杂交捕获法（hybrid capture Ⅱ，HC-2）]结果阳性，且阴道镜检查疑有宫颈病变的妇女共 248 例，所有研究对象均行 HPV L1 壳蛋白检测及宫颈活检，并对患者进行跟踪研究。**结果**：在正常宫颈、宫颈上皮内病变（cervical intraepithelial neoplasia，CIN）Ⅰ级、CINⅡ/Ⅲ级和宫颈鳞癌（squamous cell carcinoma，SCC）患者中，HPV L1 壳蛋白阳性率分别为 13.04%（3/23）、28.36%（19/67）、11.92%（18/151）、0%（0/7），其中 CINⅠ组 L1 壳蛋白阳性表达率明显高于 CINⅡ/Ⅲ组，差异有统计学差异（χ^2=8.898，P=0.003）。将患者以年龄 30 岁为界分为 2 组，在年龄<30 岁组（共 76 例）中，各组织学分组之间 L1 壳蛋白阳性表达率差异均无统计学意义；在年龄≥30 岁组（共 172 例）中，CINⅠ组（13/45，28.89%）与 CINⅡ/Ⅲ组（12/104，11.54%）比较 L1 壳蛋白阳性表达率明显增高，差异有统计学意义（χ^2=6.772，P=0.009）；HPV 负荷量>100 RLU/CO 组 HPV L1 壳蛋白表达率（27/82，32.93%）高于 HPV 负荷量≤100 RLU/CO 组（13/166，7.83%），差异有统计学意义（χ^2=25.553，P=0.000）；83 例 CIN 患者随访 12~24 个月，HPV L1 壳蛋白表达阴性组病变进展率（23/62，37.10%）大于阳性表达组（2/21，9.52%），差异有统计学意义（χ^2=4.432，P=0.035）。**结论**：HPV L1 壳蛋白在 CINⅡ/Ⅲ中阳性表达率较 CINⅠ呈下降趋势，HPV L1 壳蛋白阳性表达组病变进展率低，可作为预测宫颈病变进展风险的临床参考指标。

【关键词】人乳头瘤病毒 L1 壳蛋白；宫颈上皮内瘤变；宫颈癌

【中图分类号】R711　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2015-10-04

作者介绍：颜　丽，Email：yanli-616@163.com，
研究方向：妇科肿瘤。

通信作者：杨　君，Email：850495017@qq.com。

基金项目：重庆市卫计委重点基金资助项目（编号：2013-1-043）。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20161027.0930.006.html
（2016-10-27）

(Diptera:Calliphoridae) development[J]. J Med Entomol,1997,34(3):353-358.

[7] Amendt J,Zehner R,Reckel F. The nocturnal oviposition behaviour of blowflies(Diptera:Calliphoridae) in central Europe and its forensic implications[J]. Forensic Sci Int,2008,175(1):61-64.

[8] Zurawski KN,Benbow ME,Miller JR,et al. Examination of nocturnal blow fly(Diptera:Calliphoridae) oviposition on pig carcasses in mid-Michigan[J]. J Med Entomol,2009,46(3):671-679.

[9] George KA,Archer MS,Toop T. Abiotic environmental factors influencing blowfly colonisation patterns in the field[J]. Forensic Sci Int,2013,229(1-3):100-107.

[10] Statheropoulos M,Spiliopoulou C,Agapiou A. A study of volatile organic compounds evolved from the decaying human body[J]. Forensic Sci Int,2005,153(2-3):147-155.

[11] LeBlanc HN,Logan JG. Exploiting insect olfaction in forensic entomology[M]// Jens Amendt J,Goff ML,Campobasso CP,et al.Current concepts in forensic entomology[M]. Netherlands:Springer Netherlands,2010.

[12] Paczkowski S,Maibaum F,Paczkowska M,et al. Decaying mouse volatiles perceived by Calliphora vicina Rob.-Desv[J]. J Forensic Sci,2012,57(6):1497-1506.

[13] Frederickx C,Dekeirsschieter J,Verheggen FJ,et al. Responses of Lucilia sericata Meigen(Diptera:Calliphoridae) to cadaveric volatile organic compounds[J]. J Forensic Sci,2012,57(2):386-390.

[14] George KA,Archer MS,Toop T. Nocturnal colonization behavior of blowflies (Diptera:Calliphoridae) in southeastern Australia[J]. J Forensic Sci,2013,58(s1):112-116.

[15] Macarthur RH,Pianka ER. On optimal use of a patchy environment[J]. American Naturalist,1966,100(916):603-609.

[16] 赵国玲. 关于我国凶杀犯罪状况的一个基础分析[J]. 理论前沿,2006(13):18-20.

[17] 陈　伟. 命案特点的实证分析及其应对之策[J]. 上海公安高等专科学校学报,2008,18(1):70-75.

[18] 严红涛，曾晓锋，杨明芳，等. 95 例他杀死亡案件的流行趋势分析[J]. 昆明医学院学报，2008，29(4)：29-32.

（责任编辑：冉明会）

Expression and clinical value of human papillomavirus L1 caspid protein in cervical disease

Yan Li, Zhou Deping, Yang Jun

(*Department of Cervical Disease, Maternal and Child Health Center of Chongqing*)

【Abstract】***Objective***: To evaluate the expression and clinical significance of human papillomavirus L1 capsid protein (HPV L1 capsid protein) in cytologic specimens of the cervix. ***Methods***: HPV L1 capsid protein in cytologic specimens of the cervix and cervical biopsy were performed on 248 women with abnormal results of TCT and/or HPV-HC2 and colposcopy, which were treated in the department of cervical diseases in the Maternal and Child Health Center of Chongqing from July 2013 to March 2015. The result of histopathologic test was recognized as gold standard, and a follow-up study was done. ***Results***: The positive expression rate of HPV L1 capsid protein was 13.04%, 28.36%, 11.92% and 0% in the normal cervix, CIN Ⅰ, CIN Ⅱ/Ⅲ and SCC respectively. The positive expression of HPV L1 capsid protein in group CIN Ⅰ was much higher than that in group CIN Ⅱ/Ⅲ (χ^2=8.898, P=0.003). All cases were divided into two groups by taking 30-year-old as the cutting point, and there was no significant difference in the HPV L1 positive staining between subgroups in those under the age of 30. However, in the group aged more than 30, the positive expression of HPV L1 capsid protein was much higher in group CIN Ⅰ than in group CIN Ⅱ/Ⅲ (28.89% vs. 11.54%, χ^2=6.772, P=0.009). The positive expression of HPV L1 capsid protein was significantly higher in the over-100 RLU/CO viral load group than in the under-100 RLU/CO viral load group (32.93% vs. 7.83%, χ^2=25.553, P=0.000). HPV L1-positive patients showed progression in 9.52% cases, whereas HPV L1-negetive patients had progression in 37.10% cases (χ^2=4.432, P=0.035). ***Conclusion***: The positive expression of HPV L1 capsid protein is significantly decreased in CIN Ⅱ/Ⅲ than in CIN Ⅰ. HPV L1-positive patients show significantly reduced progression than HPV L1-negetive patients. HPV L1 capsid protein can be a useful marker in the assessment and prediction for cervical disease progression.

【Key words】human papillomavirus L1 capsid protein; cervical intraepithelial neoplasia; cervical carcinomas

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，其病死率仅次于乳腺癌及肺癌。2012 年全球有 52.7 万新发病例及 26.5 万死亡病例，其中近 85%发生在发展中国家[1]。现已明确宫颈癌与高级别宫颈鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)，包括宫颈上皮内病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) Ⅱ/Ⅲ级[2]的发生发展主要由高危型人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)持续感染所致。目前我国筛查宫颈癌的主要手段是宫颈脱落细胞学联合 HPV 病毒检查。研究表明，绝大多数宫颈低度鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL, 包括宫颈 HPV 感染和 CIN Ⅰ)及部分 HSIL 可以自然消退，仅少数进展到癌，但上述两种检查方法都不能预判 CIN 的生物学行为，即无法判断其临床转归，导致目前存在对宫颈癌前病变过度治疗或治疗不足[3]。因此，寻找可靠的预后标志物以区分不同生物学行为的宫颈病变是临床研究的热点。

L1 壳蛋白是 HPV 主要的结构蛋白，在病毒早期复制阶段表达，但在 HPV DNA 整合进入宿主DNA 后的晚期增殖阶段逐渐消失[4]。病毒整合到宿主基因组是引发宫颈恶变的关键环节，通过检查 HPV L1 壳蛋白可以分析 HPV 感染的阶段，有助于预测宫颈病变的生物学行为。目前国内相关研究较少，本研究通过检测 HPV L1 壳蛋白在不同宫颈病变脱落细胞中的表达，并随访其相应的转归，探讨其在宫颈病变诊断中的临床意义。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象 选择 2013 年 7 月至 2015 年 3 月就诊于重庆市妇幼保健院宫颈病专科行薄层液基细胞学检测(thinprep cytologic test, TCT)结果异常[包括无明确诊断意义的不典型鳞状细胞(atypical squamous cell of undetermined significance, ASCUS)，不能排除高级别鳞状上皮内病变的不典型鳞状细胞(atypical squamous cell-cannot exclude HIS, ASC-H)、LSIL、HSIL 及宫颈鳞癌(squamous cell carcinoma, SCC)]和/或高危型 HPV-DNA 检测[采用第二代杂交捕获法(hybrid capture Ⅱ, HC-2)]结果阳性，且阴道镜检查疑有宫颈病变的妇女共 248 例，患者年龄 19~57 岁，平均年龄(34 ± 7)岁。所有研究对象均行宫颈活检及 HPV L1 壳蛋白检测，以组织病理学结果作为诊断金标准(诊断标准参照 2003 年 WHO 乳腺和

女性生殖系统肿瘤病理学和遗传学分类标准[5]），跟踪随访研究对象 12~24 个月。

入选标准：所有患者排除妊娠，既往均无宫颈手术史或子宫切除史，未注射过 HPV 疫苗，无盆腔放化疗史，无服用免疫抑制剂病史或免疫系统疾病。

1.1.2 试剂来源 TCT 试剂盒购自美国 HOLOGIC 公司。HPV DNA 杂交捕获Ⅱ代（HC-Ⅱ）试剂盒购自美国 Digene 公司。HPV L1 染色试剂盒购自美国艾迪旺斯医疗科技有限责任公司。

1.2 方法

1.2.1 TCT 检测 由宫颈专科医师在扩阴器下直视取材，采用专用宫颈刷插入子宫颈口，在宫颈外口鳞柱状上皮交界处，均匀旋转 5 周，取出宫颈刷，立即放入细胞保存液中充分漂洗。标本经 Thinprep2000 系统程序化处理、制片、染色，由病理医师阅片诊断。细胞学诊断标准采用 2001 版 TBS 报告系统。

1.2.2 高危型 HPV 检测 由宫颈专科医师采用宫颈专用取样器采集宫颈标本。采用 HC-Ⅱ可检测 13 种高危型（包括 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 及 68）HPV DNA病毒。判读方法：标本的 RLU/CO≥1.0 定为 HPV DNA 阳性，RLU/CO<1.0 定为阴性。

1.2.3 HPV L1 壳蛋白检测 使用薄层液基细胞学标本按照 HPV L1 染色试剂盒说明书进行操作。该试剂盒能够识别宫颈细胞涂片或组织切片上的 28 型宫颈癌相关 HPV 病毒亚型（包括 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、63、78、82、26、53、66、6、11、40、42、44、54、61、70、72、81）的 HPV L1 壳蛋白。有 1 个以上细胞核被红染即可诊断为阳性。

1.2.4 病理学检查 在阴道镜下进行宫颈活检及宫颈管搔刮术，病理标本保存于甲醛中，送至我院病理科按照标准化流程进行病理学诊断。

1.2.5 宫颈上皮内瘤变转归的随访及结果判定 对初次病理检查诊断为 CINⅠ或 CINⅡ的患者，与其充分知情沟通后，对选择不手术的患者进行随访，每 6~12 个月进行 1 次 TCT 及 HC-2 联合检查，对复查 TCT 异常和/或高危 HPV 阳性者均再次行阴道镜检查并行宫颈活检，随访周期 12~24 个月，随访周期未满 12 个月或因个人原因（如妊娠等）未能再次行宫颈活检者不计入随访病例组。结果判定标准：病变消退即 CIN 级别降低或转为正常，或 TCT 检查正常及高危型 HPV检测阴性；病变持续即宫颈组织病理学级别不变；病变进展即宫颈组织病理学级别升级。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件分析数据，采用卡方检验，检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 不同宫颈脱落细胞中的 L1 壳蛋白表达情况比较

248 例患者依据组织病理学诊断结果分为正常宫颈 23 例，CINⅠ级组 67 例，CINⅡ级组 53 例，CINⅢ级组 98 例和 SCC 组 7 例。在 248 例中 HPV L1 壳蛋白表达阳性共 40 例（总阳性率 16.13%），其中 CINⅠ占 47.5%（19/40），CINⅡ/Ⅲ占 45%（18/40），正常宫颈占 7.5%（3/40），SCC 组无 1 例 HPV L1 表达阳性。正常宫颈组 HPV L1 壳蛋白阳性表达率低于 CINⅠ组，但差异无统计学意义（χ^2=1.424，P=0.233）。CINⅠ组与 CINⅡ/Ⅲ组比较 L1 壳蛋白阳性表达率明显增高，差异有统计学意义（χ^2=8.898，P=0.003），见表 1。

表 1 HPV L1 壳蛋白在不同病理学分组中的表达情况

Tab.1 Expression of HPV L1 capsid protein in different pathological groups

组织学分组	例数	HPV L1 阳性例数	阳性率（%）
正常宫颈	23	3	13.04
CINⅠ	67	19	28.36
CINⅡ/Ⅲ	151	18	11.92
SCC	7	0	0

248 例宫颈细胞学涂片中，正常细胞涂片（negetive for intraepithelial lesion or malignancy，NILM）58 例，异常细胞涂片 190 例，后者包括 ASC-US 82 例、ASC-H 7 例、LSIL 42例、HSIL 55 例和 SCC 4 例。NILM 组、ASC-US 组和 ASC-H 组之间两两相比，HPV L1 壳蛋白阳性表达率均无统计学差异（P>0.05）。LSIL 组与 HSIL 组相比较 HPV L1 壳蛋白阳性表达率明显增高，差异有统计学意义（30.95% vs. 10.91%，χ^2=6.074，P=0.014），见表 2。

表 2 HPV L1 壳蛋白在不同细胞学分组中的表达情况

Tab.2 Expression of HPV L1 capsid protein in different cytological groups

组织学分组	例数	HPV L1 阳性例数	阳性率（%）
NILM	58	8	13.79
ASC-US	82	11	13.41
ASC-H	7	2	28.57
LSIL	42	13	30.95
HSIL	55	6	10.91
SCC	4	0	0

2.2 不同年龄组的 L1 壳蛋白表达情况比较

参考相关文献[6-7]，按患者年龄进行分组比较（表 3）。以 30 岁为界分为 2 组，年龄<30 岁组（76 例）中 HPV L1 壳蛋白阳性 13 例（17.11%），年龄≥30 岁组（172 例）中 HPV L1 壳蛋白阳性 27 例（15.70%），差异无统计学意义（P>0.05）。在年龄<30 岁组中，各组织学分组之间 L1 壳蛋白阳性表达率差异均无统计学意义。在年龄≥30 岁组中，CIN 各组与正常宫颈组及宫颈癌组比较差异无统计学意义；CINⅠ组与 CINⅡ/Ⅲ组比较 L1 壳蛋白阳性表达率明显增高（28.89% vs. 11.54%），差异有统计学意义（χ^2=6.772，P=0.009），见表 3。

表 3 HPV L1 壳蛋白在不同年龄分组中的表达情况

Tab.3 Expression of HPV L1 capsid protein in different ages

组织学分组	年龄＜30 岁		年龄≥30 岁	
	L1阳性	L1阴性	L1阳性	L1阴性
正常宫颈	1	5	2	15
CIN Ⅰ	6	16	13	32
CIN Ⅱ/Ⅲ	6	41	12	92
宫颈癌	0	1	0	6

2.3 不同病毒载量的 L1 壳蛋白的表达

参考相关文献[8-9]，将高危型 HPV 负荷量分为 4 个等级：HPV 负荷量<1 RLU/CO(即阴性)组、HPV 负荷量=1~100 RLU/CO 组、HPV 负荷量=100~1 000 RLU/CO 组、HPV 负荷量>1 000 RLU/CO 组。HPV L1 壳蛋白的表达与 HPV 负荷量的关系见表 4。结果显示，以 HC-2 值 100 RLU/CO 为分界点，高病毒载量组 L1 壳蛋白的阳性表达率高于低病毒载量组(32.93% vs. 7.83%)，差异有统计学意义(χ^2=25.553，P=0.000)。

表 4 248 例宫颈细胞病毒载量及 HPV L1 壳蛋白表达情况

Tab.4 HR-HPV load and expression of HPV L1 capsid protein in 248 cervical cells

HR-HPV (RLU/CO)	例数	HPV L1 壳蛋白表达(n,%)	
		阳性	阴性
<1	19	1(5.26)	18(94.74)
1~	147	12(8.16)	135(91.84)
100~1 000	60	19(31.67)	41(68.33)
>1 000	22	8(36.36)	14(63.64)

2.4 83 例 CIN 患者病变转归情况

本研究中共有 83 例 CIN 患者纳入随访研究组，其中 CIN Ⅰ 55 例，CIN Ⅱ 28 例。其中 CIN Ⅰ 级阳性消退、持续、进展的各有 11、3、1 例，CIN Ⅰ 级阴性消退、持续、进展的各有 20、8、12 例；CIN Ⅱ 级阳性消退、持续、进展的各有 1、4、1 例，CIN Ⅱ 级阴性消退、持续、进展的各有 5、6、11 例。结果显示，HPV L1 壳蛋白表达阴性组中病变进展率大于阳性表达组(37.10% vs. 9.52%)，差异有统计学意义(χ^2=4.432，P=0.035)，见表 5。

表 5 83 例 CIN 患者的转归情况

Tab.5 Clinical course of 83 CIN cases for HPV L1-staining results

病变转归	L1 阳性		L1阴性	
	例数	所占百分比(%)	例数	所占百分比(%)
消退	12	57.14	25	40.32
持续	7	33.33	14	22.58
进展	2	9.52	23	37.10

3 讨 论

3.1 HPV L1 壳蛋白表达与宫颈病变的关系

HPV L1 壳蛋白在不同 HPV 型别中高度保守，是主要的特异性抗原。HPV L1 壳蛋白是随着感染性病毒颗粒的产生一起表达的，通常仅能在病毒复制阶段检测到 L1 壳蛋白阳性表达[10]。相反，没有 HPV 病毒颗粒产生的持续感染通常是由于病毒基因组整合到基底细胞核中，所以不表达 L1 壳蛋白。因此，L1 壳蛋白的表达缺失可能提示病毒 DNA 的两种状态：一是病毒 DNA 已整合到宿主细胞基因组中，二是低或无病毒癌蛋白的合成和无 HPV 复制的潜在感染[10]。

急性感染的 HPV 病毒大多可被机体自身的免疫反应清除，HPV L1 壳蛋白即为细胞介导免疫反应的主要靶位，L1 壳蛋白的表达反应了患者免疫系统被激活，而大多数 CIN 自愈可能与免疫系统的激活有关。但当 HPV DNA 整合到宿主细胞基因组后L1 壳蛋白表达缺失，这可能是通过将病毒启动子从 L1 基因上分离实现的[6]。L1 壳蛋白表达缺失，病变细胞发生免疫逃逸，无法被机体清除，导致病变进展[6]。

本研究采用免疫细胞化学法检测 HPV L1 壳蛋白在宫颈脱落细胞中的表达，发现在 CIN Ⅰ 级、CIN Ⅱ/Ⅲ 级和宫颈鳞癌患者中，HPV L1 壳蛋白阳性率分别为 28.36%(19/67)、11.92%(18/151)、0%(0/7)，与 Yoshida 等[10]研究结果相近，提示随着组织病理学程度加重，HPV L1 壳蛋白表达阳性率呈下降趋势。

3.2 HPV L1 壳蛋白表达与年龄的关系

Rauber 等[6]研究发现 30 岁以下组 HPV L1 壳蛋白表达阳性率比 30 岁以上组高(69.5% vs. 54.4%，P=0.008)。而本研究发现：HPV L1 壳蛋白阳性率在 30 岁以上组与 30 岁以下组差异无统计学意义，与黄斌等[8]的研究结果相符，但在年龄≥30 岁组中，CIN Ⅰ 组与 CIN Ⅱ/Ⅲ 组比较 L1 壳蛋白阳性表达率明显增高(28.89% vs. 11.54%)，差异有统计学意义(χ^2=6.772，P=0.009)。Stemberger-Papić等[11]研究结果显示，在 L1 壳蛋白表达阳性组，年龄≥30 岁组和年龄<30 岁组的预后无统计学差异；而在 L1 阴性组，两者差异有统计学意义(P=0.04)。这表明，虽然HPV L1 壳蛋白的表达与年龄的关系有待进一步研究，但是相较于年轻女性，30 岁以上的女性若存在高危 HPV 感染或合并宫颈癌前病变，且 HPV L1 壳蛋白检测为阴性者，需要引起临床医师的重视，必要时需积极治疗。

3.3 HPV L1 壳蛋白表达与 HPV 负荷量的关系

黄斌等[8]研究发现 HPV 负荷量≥1 000 RLU/CO

组 HPV L1 壳蛋白表达率明显升高($P<0.05$)。本研究显示 HPV 负荷量>100 RLU/CO 组 HPV L1 壳蛋白表达率升高，与 HPV 负荷量≤100 RLU/CO组相比差异有统计学意义。Kösel 等[12]研究发现HPV16 L1 壳蛋白阳性组患者 HPV16 DNA 浓度远远高于 HPV16 L1 壳蛋白阴性组($P<0.001$)。这也表明 L1壳蛋白在 HPV 复制阶段表达，但病毒高负荷量是否能有效激活免疫系统产生免疫清除、引起病变消退，有待进一步研究。

3.4 检测 HPV L1 壳蛋白的临床意义

宫颈癌是一个渐变的过程，从 CIN 进展为宫颈癌大约需要 10 年甚至更长时间[13]，但现有筛查宫颈癌的主要检测手段（如宫颈脱落细胞学及 HPV 病毒检测等）无法预测 HPV 感染后宫颈上皮不典型增生的转归。处理这类病变时，一方面，过度治疗增加了患者的经济负担，还可能对有生育需求的患者的生殖结局造成不利影响，如不孕、流产、早产、低出生体重儿等；另一方面，治疗不足可能需要二次手术或做一些副反应较大的补充治疗，提高了医疗风险，不利于宫颈癌的早期预防[3]。因此，有必要积极寻找更确切的生物学指标协助临床医生判断宫颈病变的转归。

本研究发现，HPV L1 壳蛋白表达阴性组中病变进展概率大于阳性表达组（37.10% vs. 9.52%），差异有统计学意义($\chi^2=4.432$，$P=0.035$)。Norman 等[14]的研究结果提示在 logistic 回归模型单因素分析中，高危型 HPV L1 表达缺失是进展为 CIN2+的危险因素($OR=3.2$，95%$CI=1.081\sim9.417$)。Mehlhorn 等[15]在一项前瞻性国际多中心研究中发现，无论在 LSIL 还是在 HSIL 中，L1 表达阴性患者的临床转归与 L1 表达阳性患者有统计学差异($P<0.000\ 1$)；L1 阳性患者病变消退的概率为 L1 阴性患者的 5.4 倍（63% vs. 12%），L1 阴性患者病变进展为 CIN3+的概率是 L1 阴性患者的 3.8 倍（59% vs. 16%）。因此，检测 HPV L1 壳蛋白有助于区分 HPV 感染是短暂感染还是可能诱发癌前病变，可以预测宫颈病变进展风险，可促进宫颈癌前病变治疗决策的最优化，减少过度治疗或治疗不足给患者带来的不必要的负担。

综上所述，宫颈病变脱落细胞中的 HPV L1 壳蛋白在判断 HPV 感染临床预后、预测宫颈癌前病变进展方面有一定意义，但仍需大样本量临床研究及循证医学研究的进一步证实。

参 考 文 献

[1] Del Carmen MG, Rice LW, Schmeler KM. Global health perspective on gynecologic oncology[J]. Gynecol Oncol, 2015, 137(2): 329-334.

[2] 沈丹华. 解读第 4 版 WHO(2014)女性生殖系统肿瘤分类中宫颈癌前期病变的命名及分级变化[J]. 诊断病理学杂志, 2015, 22(3): 129-132.

[3] 钱德英. 子宫颈上皮内瘤变治疗过度与不足得失分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011, 27(7): 515-519.

[4] 王家建, 田其芳, 张 甦, 等. 高危型 HPV 阳性妇女子宫颈脱落细胞 HPV L1 蛋白检测的临床意义[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(4): 253-257.

[5] Tavessoli FA, Devilee P. WHO 肿瘤分类及诊断标准：乳腺及女性生殖器官肿瘤病理学和遗传学[M]. 北京：人民卫生出版社, 2006: 336-340.

[6] Rauber D, Mehlhorn G, Fasching PA, et al. Prognostic significance of the detection of human papilloma virus L1 protein in smears of mild to moderate cervical intraepithelial lesions[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008, 140(2): 258-262.

[7] 盛 清, 程 柯, 洪 颖, 等. HPV L1 壳蛋白在诊断宫颈上皮内瘤变及预测其转归中的临床价值[J]. 中华临床医师杂志：电子版, 2013, 7(3): 1004-1008.

[8] 黄 斌, 李瑞珍, 刘志洪, 等. HPV L1 壳蛋白在宫颈脱落细胞中的表达及临床意义[J]. 华中科技大学学报：医学版, 2009, 38(6): 824-828.

[9] 杨 君, 周德平, 王 彬, 等. 宫颈上皮内瘤变组织中 P16 蛋白表达与 HR-HPV 病毒载量的相关性研究[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(1): 43-45.

[10] Yoshida T, Sano T, Kanuma T, et al. Immunochemical analysis of HPV L1 capsid protein and p16 protein in liquid-based cytology samples from uterine cervical lesions[J]. Cancer, 2008, 114(2): 83-88.

[11] Stemberger-Papić S, Vrdoljak-Mozetic D, Ostojić DV, et al. Evaluation of the HPV L1 capsid protein in prognosis of mild and moderate dysplasia of the cervix uteri[J]. Coll Antropol, 2010, 34(2): 419-423.

[12] Kösel S, Burggraf S, Engelhardt W, et al. Correlation of HPV16 L1 capsid protein expression in cervical dysplasia with HPV16 DNA concentration, HPV16 E6*I mRNA and histologic outcome[J]. Acta Cytol, 2009, 53(4): 396-401.

[13] 马 莉, 丛 笑, 卞美璐, 等. 高危型 HPV 分型检测作为子宫颈癌及其癌前病变初筛手段的探讨[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(4): 246-252.

[14] Norman I, Hjerpe A, Andersson S. High-risk HPV L1 capsid protein as a marker of cervical intraepithelial neoplasia in high-risk HPV-positive women with minor cytological abnormalities[J]. Oncol Rep, 2013, 30(2): 695-700.

[15] Mehlhorn G, Obermann E, Negri G, et al. HPV L1 detection discriminates cervical precancer from transient HPV infection: a prospective international multicenter study[J]. Mod Pathol, 2013, 26(7): 967-974.

（责任编辑：张辉洁）