

# 女性下生殖道人乳头瘤病毒感染诊治专家共识

2015-10-15 刘朝晖 薛凤霞

本文刊登于《中国实用妇科与产科杂志》2015年第10期894页

## 1 人乳头瘤病毒感染概述

人乳头瘤病毒（HPV）感染是常见的女性下生殖道感染，属于性传播感染。HPV病毒是小DNA病毒，主要侵犯鳞状上皮的基底层细胞以及位于宫颈转化区的化生细胞，直接的皮肤-皮肤接触是最常见的传播途径。

目前发现，HPV病毒有100多个型别，其中40个以上的型别与生殖道感染有关。根据其引起宫颈癌的可能性，2012年国际癌症研究机构

（International Agency for Research on Cancer, IARC）将其分为高危型、疑似高危型和低危型。前两者与宫颈癌及高级别外阴、阴道、宫颈鳞状上皮内病变（squamous intraepithelial lesion, SIL）相关，后者与生殖器疣及低级别外阴、阴道、宫颈SIL相关。常见的高危型有：16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59共12个型别；疑似高危型有：26、53、66、67、68、70、73、82共8个型别；低危型有：6、11、40、42、43、44、54、61、72、81、89共11个型别。

下生殖道HPV感染比较常见，国外报道普通人群感染率约10%。中国关于高危型HPV的人群感染率及型别分布的报道存在差异，尚缺乏多中心大样本的研究。

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感染是一过性的且无临床症状；约90%的HPV感染在2年内消退，其消退时间主要由HPV型别决定，低危型HPV需要5~6个月，高危型HPV需要8~24

个月；只有极少数 HPV 感染者发生临床可见的下生殖道尖锐湿疣、鳞状上皮内病变和癌等。

## 2 HPV 检测方法

目前临床应用广泛的 HPV 检测方法主要为病毒基因组的 DNA 检测，该类检测方法很多，主要分为 HPV 分型检测及不分型检测。目前，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 型为分型检测，而其他为不分型检测。分型检测的优点是可以鉴定感染的 HPV 具体型别，可以鉴定多型别的混合感染。分型检测在临床上可用于判断是否为同一型别 HPV 的持续感染或再感染。不分型的 HPV 检测可以鉴定是否为高危型 HPV 的感染，而不能鉴定具体的型别，临床上可以用于宫颈 SIL 及宫颈癌的筛查，不能判断某 HPV 型别的持续感染或再感染。

其他的 HPV 检测方法有细胞学检查挖空细胞、免疫组化检测 HPV 抗原、HPV 抗体检测，但由于敏感性低、特异性差而临床较少应用。目前高危型 HPV mRNA 检测技术尤其是 E6 和 E7 mRNA 的检测以及 HPV DNA 的定量检测技术已经出现，其临床意义有待进一步研究。

## 3 HPV 检测的临床应用

**3.1 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 种方法即细胞学与 HPV 的联合筛查，细胞学筛查以及 HPV 单独筛查。

**3.1.1 HPV 及细胞学联合检测进行宫颈癌筛查** 联合筛查的起始年龄为 30 岁，终止年龄为 65 岁。对于 65 岁及以上女性，如过去 20 年没有宫颈上皮内瘤变 (CIN) 2 及以上病史，同时已充分接受筛查且结果阴性，则停止筛查。联合筛查可使用分型及不分型的 HPV 检测方法。(1) 联合筛查结果均阴性：则每 5 年联合筛

查 1 次。(1) HPV 阳性且细胞学为非典型鳞状细胞 (ASC-US)：直接行阴道镜检查。(3) HPV 阳性且细胞学阴性：则 12 个月时重新联合筛查，或者进行 HPV16 和 18 的分型检测，若 HPV16 或 18 阳性，应行阴道镜检查，若 HPV16 和 18 阴性，则 12 个月时联合筛查。(3) HPV 阴性、细胞学检查为 ASC-US：每 3 年进行 1 次联合筛查。另外细胞学为宫颈低度鳞状上皮内病变 (LSIL)、宫颈高度鳞状上皮内病变 (HSIL) 以及鳞状上皮细胞癌女性，无论 HPV 结果如何，均直接行阴道镜检查。

**3.1.2 HPV 检测在细胞学结果为未明确诊断意义的 ASC-US 分流中的作用** 目前，国内多数地区仍将细胞学作为宫颈癌的主要初筛方案，细胞学筛查的起始年龄为 21 岁，终止年龄为 65 岁。对于细胞学为 LSIL 及 HSIL 的女性建议直接阴道镜检查；对于 25 岁及以上女性的 ASC-US 可采用 HPV 检测进行分流或者重复细胞学检测。由于细胞学的敏感性较差，可能存在宫颈管或转化区细胞取材不足，也影响细胞学的敏感性。因此，首选 HPV 分流，可使用分型及不分型的 HPV 检测方法。若高危型 HPV 检测阳性，建议行阴道镜检查，若高危型 HPV 检测阴性，3 年时重复联合筛查方案。选择重复细胞学进行分流时，若 1 年时重复细胞学检查结果为阴性，则回归常规筛查；若结果为 ASC-US 及以上，则建议阴道镜检查。21~24 岁女性 ASC-US 的处理有所不同，因该年龄段女性 HPV 感染多为一过性感染，所以首选在 12 个月时重复细胞学检查。

**3.1.3 高危型 HPV 检测在宫颈癌初筛中的应用** 随着大量临床试验数据的公布，宫颈癌的筛查策略有了新的变化。2008 年欧洲生殖道感染和肿瘤研究组织 (European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia, EUROGIN) 推荐将高危型 HPV 检测作为欧洲宫颈癌的初筛手段。2015 年来自美国妇科肿瘤协会 (Society of Gynecologic Oncology, SGO)

以及美国阴道镜及宫颈病理协会 (*American Society of Colposcopy and Cervical Pathology, ASCCP*) 等多个协会的 13 位专家提出了宫颈癌筛查的过渡期指南, 在这个指南中将高危型 HPV 初筛作为宫颈癌筛查的替代方案。

高危型 HPV 用于宫颈癌初筛的起始年龄为 25 岁, 终止年龄为 65 岁。高危型 HPV 检测结果阳性人群的分流管理如下: (1) 行 HPV16、18 分型检测, 若 HPV16 或 18 阳性, 直接推荐阴道镜检查。(2) 如果其他高危型别检查阳性, 则应用细胞学进行分流, 检测结果为 ASC-US 及其以上, 直接行阴道镜检查; 如果细胞学检测结果正常则在 12 个月时随访。高危型 HPV 检测结果为阴性的人群再次筛查的间隔时间, 目前推荐为 3 年。

将 HPV 检测作为宫颈癌初筛方案的主要优点: (1) 与细胞学初筛相比, HPV 检测初筛具有更高的敏感性, 对 CIN2 及其以上病变的诊断有很高的敏感性和较高的特异性。(2) HPV 检测初筛具有更高的阴性预测值, 可有更长的筛查间隔, 降低筛查成本。当然将 HPV 检测作为宫颈癌筛查的初筛方案也有其不足, 主要是 HPV 检测初筛特异性相对不高、阳性预测值较低, 导致受检者心理压力增加、甚至创伤, 阴道镜检查率过高、甚至过度治疗。

**3.2 评估宫颈上皮内病变的治疗效果及治疗后随访** 宫颈 SIL 经合理规范的治疗后, 复发、持续和进展为浸润癌的发生率仍比正常人高, 利用 HPV DNA 检测可以协助判断病灶是否切除干净, 预测病变进展或术后复发风险, 有效指导患者的术后追踪。HPV 持续阳性表示病变残留或复发的机会增加, 应严密随访、及早干预; 而 HPV 阴性者可适当延长随访间隔。建议应用 HPV 分型检测判断 HPV 阳性是持续感染还是再次感染。

**3.3 评估 HPV 疫苗的应用效果** 目前, 临床应用的 HPV 疫苗主要为预防性疫苗, 治疗性疫苗尚在研发或临床试验中。预防性疫苗包括四价疫苗 (覆盖的型别为 HPV16、18、6、11) 和二价疫苗 (覆盖的型别为 HPV16、18), 两者

都能有效预防由 HPV16、18 引发的宫颈癌，且四价疫苗能预防由 HPV6、11 引发的生殖器疣。近期九价疫苗已经上市，覆盖型别为（HPV16、18、31、33、45、52、58、6 和 11），其效果的评估需要进一步的临床验证，但是无论接种了哪种疫苗，后续的宫颈癌筛查仍十分必要。HPV 检测可用于疫苗疗效的判定及了解有无其它类型 HPV 感染。建议应用 HPV 分型检测。

## 4 HPV 感染相关疾病的诊断和治疗

### 4.1 尖锐湿疣的诊断和治疗

**4.1.1 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 20~29 岁年轻妇女多见。尖锐湿疣通常依据肉眼所观察到的典型病变做出诊断。病变多见于舟状窝附近、大小阴唇、肛门周围、阴道前庭、尿道口，也可累及阴道和宫颈。病变初起为单个或多个淡红色小丘疹，顶端尖锐，随病变进展，病灶逐渐增大增多；可呈乳头状，菜花状、鸡冠状或团块状；疣体常呈粉红色、灰白色或棕褐色；柔软，质脆，表面可有破溃或感染。50%~70% 外阴尖锐湿疣伴有阴道、宫颈尖锐湿疣。因此，对外阴尖锐湿疣者，应仔细检查阴道及宫颈以免漏诊，并且常规行宫颈细胞学检查，以发现宫颈上皮内瘤变。对体征不典型者，需进行辅助检查以确诊。辅助检查包括：细胞学检查、醋酸试验、阴道镜检查、病理检查及 HPV 核酸检测。

**4.1.2 尖锐湿疣的治疗** 治疗方法：尚无根除 HPV 方法，治疗仅为去除外生疣体，改善症状和体征。应根据疣体的部位、大小、数量，患者是否可以自行用药，经济状况以及医生经验而选择治疗方法。

#### （1）外生殖器尖锐湿疣

①局部药物治疗：可选用下列药物：a. 0.5% 足叶草毒素酊外用，每日 2 次，连用 3 日，停药 4 日为 1 疗程，可用 1~4 个疗程，一般每天用量不超过 0.5mL。此药刺激性小，患者可自行用药。b. 50% 三氯醋酸外涂，每周 1 次，通过对蛋白的化学凝固作用破坏疣体。一般应用 1~3 次后病灶可消退，用药 6

次未愈应改用其他方法。c. 5%咪喹莫特霜，每周 3 次，用药 6~10h 后洗掉，可连用 16 周。患者能自行用药，多在用药后 8~10 周疣体脱落。此药为外用免疫调节剂，通过刺激局部产生干扰素及其他细胞因子而起作用。

②物理或手术治疗：物理治疗有微波、激光、冷冻。对数目多、面积广或对其他治疗方法失败的尖锐湿疣可用微波刀或手术切除。

(2) 阴道尖锐湿疣：50%三氯醋酸或 10%~25%足叶草酯外用，也可选用物理治疗，但治疗时要防止黏膜损伤。液氮冷冻不推荐使用，因为可能引起阴道穿孔和瘘管形成。

(3) 宫颈尖锐湿疣：治疗宫颈湿疣前需要行细胞学检查，必要时行阴道镜及活组织检查排除宫颈 SIL 及宫颈癌，宫颈湿疣的治疗目前尚无统一规范，可根据病情选用物理治疗、手术治疗或者 50%三氯醋酸治疗。

(4) 性伴侣的处理：推荐性伴侣同时进行尖锐湿疣的相关检查，并告知患者尖锐湿疣具有传染性，治愈之前禁止性生活。坚持正确使用避孕套能降低发生尖锐湿疣的风险，但避孕套不能覆盖的地方仍有 HPV 感染的可能。

治愈标准：尖锐湿疣的治愈标准是疣体消失，其预后一般良好，治愈率较高，但各种治疗均有复发可能，多在治疗后的 3 个月内复发，复发率为 25%。治疗后需随访，在治疗后的 3 个月内每 2 周随访 1 次。对反复发作的顽固性尖锐湿疣，应及时取活检排除恶变。

**4.2 宫颈癌前病变的处理** 目前，宫颈癌前病变的处理原则主要依据病变程度、年龄、细胞学结果、HPV 检测结果、阴道镜检查中转化区的情况及是否需要保留生育功能等综合考虑，进而制定出个体化的诊疗方案。2014 年 WHO 将宫颈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。

**4.2.1 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。仅少数病例持续时间较长，需要治疗。目前，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。（1）对于细胞学检测为 ASC-US、LSIL 或 HPV 检测为 HPV16（阳性）、18（阳性）或持续 HPV 感染的 CIN1 患者:建议 12 个月时进行联合筛查，如果联合筛查均阴性，则 3 年时进行依据年龄的筛查，3 年时筛查再次都为阴性，则回归常规筛查。如果细胞学病变为 ASC-US 及以上或 HPV 阳性，则行阴道镜检查。（2）对于细胞学检测为高级别鳞状上皮内病变（ASC-H）或 HSIL 的 CIN1 患者，如果阴道镜检查充分且宫颈管取样阴性，推荐诊断性锥切或在 12、24 个月时行联合筛查，如联合筛查发现一次 HSIL，则转诊进行诊断性锥切；如联合筛查发现 HPV 阳性或者细胞学改变未到达 HSIL，则行阴道镜检查；如联合筛查均阴性，则在 3 年时依据年龄重新筛查。此外，回顾细胞学、组织学和阴道镜检查结果对于细胞学检测为 ASC-H 或 HSIL 的 CIN1 患者亦可接受，如回顾的结果需要修改，则按照修改后的结果进行处理。

21~24 岁的年轻女性及孕妇，CIN1 的处理相对保守，处理需要个体化。

**4.2.2 CIN2、CIN3 的处理** CIN3 进展为癌的概率非常高，一旦诊断，需积极处理。由于 CIN2 诊断结果的一致性及重复性差，目前对 CIN2 的处理存有争议。CIN2 中包括肿瘤性病变以及非肿瘤性病变（反应性鳞状上皮化生、萎缩以及上皮修复性改变等）。为了能更好的区分肿瘤性的病变，2014 年 WHO 推荐对于诊断有争议的 CIN2，可以采用 p16 免疫组化染色，以提高宫颈病变组织学诊断以及病理医师之间诊断的一致性，p16 阳性的 CIN2 按照 CIN3 处理，p16 阴性的 CIN2 按照 CIN1 处理。另外 Ki67 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。组织学诊断 CIN2、CIN3 及 CIN2,3 的处理，包括初始处理和治疗后随访。（1）初始处理：除外年轻女性及孕妇，如阴道镜检查充分，宫颈

锥切或者破坏治疗均可。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，不建议破坏治疗。另外子宫切除不作为 CIN2、CIN3 及 CIN2,3 的首选治疗。（2）治疗后随访：推荐在治疗后 12 个月和 24 个月时联合筛查，如联合筛查阴性，3 年时重新筛查；如联合筛查中任何结果异常，推荐阴道镜检查同时行宫颈管取样；如所有筛查均阴性，即使年龄超过 65 岁，仍然需要至少 20 年才回归常规筛查。切缘阳性或宫颈管取样发现 CIN2、CIN3 及 CIN2,3 者，推荐在治疗后 4~6 个月时行细胞学检查和宫颈管取样，另外重复诊断性锥切也可接受，若重复诊断性锥切不可行，子宫切除也可接受。

21~24 岁年轻女性 CIN2、CIN3 及 CIN2,3 的处理相对保守，需个体化处理。

**4.3 宫颈癌、外阴阴道 SIL 及外阴癌的处理** 宫颈癌、外阴阴道 SIL 及外阴癌的处理主要参考中华医学会妇科肿瘤学分会《常见妇科恶性肿瘤诊治指南》，2014 年第 4 版；2015 年美国 NCCN 宫颈癌诊治指南，2012 年 FIGO 宫颈癌诊治指南。

本共识执笔专家：薛凤霞，刘宏图，刘朝晖 fengxiaxue1962@163.com  
本共识由中华医学会妇产科分会感染协作组成员共同讨论制定，感染协作组专家成员名单（按姓氏笔画排序）：丁岩（新疆医科大学第一附属医院）、王惠兰（河北医科大学第二医院）、刘宏伟（四川大学附属华西二附院）、刘建华（上海交通大学附属第九人民医院）、刘朝晖（北京大学第一医院）、安瑞芳（西安交通大学医学院第一附属医院）、狄文（上海交通大学附属仁济医院）、杨兴升（山东大学齐鲁医院）、张岱（北京大学第一医院）、张帝开（中山大学附属第六医院）、张淑兰（中国医科大学盛京医院）、李萍（南京医科大学附属南京妇幼保健院）、李淑霞（天津市中心妇产科医院）、宋静慧（内蒙古医科大学附属第一医院）、杨毅（北京协和医院）、宋磊（解放军总医院）、杨慧霞（北京大学第一医院）、周坚红（浙江大学医学院附属妇产科医院）、郑建华（哈尔滨医科大学附属第一医院）、范玲（北京市妇产医院）、罗新（暨南大学附属第一医院）、胡丽娜（重庆医科大学附属第二医院）、郝敏（山西医科大学第二附属医院）、洪颖（南京大学医学院附属鼓楼医院）、耿力（北京大学第三医院）、隋龙（复旦大学附属妇产科医院）、梁旭东（北京大学人民医院）、崔满华（吉林大学第

二医院)、熊正爱(重庆医科大学附属第二医院)、廖秦平(清华大学长庚医院)、樊尚荣(北京大学深圳医院)、薛凤霞(天津医科大学总医院)、薛敏(中南大学湘雅三医院)