

人乳头瘤病毒多型别感染与子宫颈病变的关系的研究进展

杜义江 肖长义

【摘要】 由于检测技术的进步, 近年来的研究显示, 子宫颈上皮内人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)的多型别感染(infection with multiple types)呈现明显增高的检出态势。宫颈组织HPV多型别感染的情况已受到越来越多关注。本文作者就几种不同标本类型——宫颈脱落细胞, 宫颈活检组织和宫颈肿瘤, 根据研究者采用的不同检测方法——商用检测试剂盒及实验室研究性检测, 对不同宫颈病变HPV多型别检出的研究情况进行了综述。

【关键词】 人乳头瘤病毒; 多型别感染; 宫颈病变; 商用检测试剂盒

Advance in relationship between multiple human papillomavirus infection and cervical lesions DU Yi-jiang, XIAO Chang-yi. *Histology and Embryology Teaching and Research Section, Medical School, China Three Gorges University, Yichang 443002, China*

Corresponding author: XIAO Chang-yi, Email: xiaochy@ctgu.edu.cn

【Abstract】 For progress of assay techniques, growing evidences indicate that infection with multiple types of human papillomavirus (HPV) prevails in recent years, attracting more concentration on this field. In this review, the discrepancy between commercial and research detection kits is summarized when testing varying samples, such as cervical exfoliated cells, cervical biopsy tissues and cervical cancer.

【Key words】 Human papillomavirus; Infection with multiple types; Cervical lesions; Commercial detection kits

子宫颈上皮内人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)的多型别感染, 既往并没有引起领域内研究者的注意。但是近来的流行病学研究显示多型别感染已不是一个稀少事件, 越来越多的研究者开始关注这一问题, 关注多型别感染与宫颈病变的严重程度之间的关系。研究者们从细胞学病变、组织损伤及宫颈癌三水平, 分别用商用检测试剂盒检测和实验室研究性检测方法对子宫颈上皮内HPV的多型别感染情况进行了研究, 新近的许多研究均显示, 宫颈病变HPV多型别感染的检出明显增多, 已经达到了难以令人忽视的程度, 对应用HPV疫苗预防宫颈病变提出了更高的要求。

一、多型别感染与细胞学病变程度的关系

1. 商用检测试剂盒的检出情况: 这里所说的商用检测试剂盒指的是由试剂盒生产商生产的用于研究用途的、而未获得临床使用许可的HPV检测试剂盒。

Piras等^[1]对725名Benin妇女的宫颈细胞内HPV DNA的存在情况进行了PCR检测。检测使用ProDect[®] Chip HPV分型试剂盒(bcs BIOTECH), 可对14个常见的高危型HPV和5个低危型HPV进行分型检测。分型检测是基于HPV基因组的L1区段和E6/E7区段进行。采用巴氏染色法进行细胞学异常的确定。结果有427例标本完成了HPV DNA的检测, 总共有18

个型别得到了确认。总感染率为33.2% (142/427), 其中多型别HPV感染占40.2% (57/142)。在354例同时做了Pap(papanicolaou smear, 巴氏涂片)和HPV检测的标本中, 258例细胞学正常的妇女HPV感染率为26.7% (69/258), 多型别感染为9.3% (24/258); 96例有细胞学损害的感染率为52.1% (28/96), 多型别感染为22.9% (22/96)。在细胞学异常的标本中, HPV感染率和多型别感染率分别为: 不明意义的非典型鳞状细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) 45.8% (33/72)和18.1% (13/72), 低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)均为多型别感染71.4% (5/7), 高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesions, HSIL)为75% (3/4)和0%, 不排除高等级鳞状上皮内病变(cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, ASC-H)为57.1% (4/7)和28.6% (2/7), 异型性腺上皮细胞(atypical glandular cells, AGC)为85.7% (5/6)和33.3% (2/6)。从结果可以看出随着病变程度的加重, HPV的感染率显著增加, 多型别感染在LSIL最高。

Pista等^[2]对葡萄牙年龄18~64岁来自于妇产科门诊和性病门诊的妇女宫颈HPV感染及型别情况进行了调查。HPV分型检测使用CLART HPV 2 assay (Genomica, Madrid, Spain), 扩增区段为位于L1序列的450 bp片断, 可以鉴定35个型别。该研究共有2326名妇女完成了HPV分型检测, HPV感染为19.4% (451/2326), 其中多型别感染率为7.1% (165/2326)。不同细胞学病变, HPV的检出也不相同。细胞学正常者16.5% (358/2172)的HPV阳性, LSIL为81.1% (60/74), ASC-H (2/2)

和 HSIL (4/4) 的检出均为 100%。多型别感染率在 HPV 阳性人群中为 36.6% (165/451)。在细胞学正常的和 HSIL 的 HPV 阳性人群中均很低, 分别占 HPV 检出的 32.1% (115/358) 和 25.0% (1/4)。结果显示, 多型别感染仍然是以 LSIL 为高(49/60)。

也有学者将细胞学检查结合组织学诊断为癌的本进行 HPV 检出情况的比较。Zuna 等^[3]使用 Roche 分子生物学检测系统对来自美国 Oklahoma City 的 282 例宫颈鳞状上皮损害的 ThinPrep[®]标本和浸润癌的组织学标本进行了 27 个型别的 HPV 分型检测。首先用 PGMY09/PGMY11 通用引物对 L1 开放阅读框架进行 PCR 扩增, 然后进行反向线性杂交。27 型 HPV 被分为 3 个不同的类别: 4 种高危型, 12 个中危型和 11 个低危型。282 例标本有 270 例检出至少为这 27 型别之一的阳性, 占 95.7%。12 个标本有 β -globin 扩增, 但无 HPV 检出。其中 LSIL 有 63 例检出(98.3%, 67 例), HSIL-中度非典型增生(HSIL-mild dysplasia, HSIL-M)有 57 例(98.3%, 58 例), HSIL-重度非典型增生(HSIL-severe dysplasia, HSIL-S)有 63 例(98.4%, 64 例), 癌有 87 例(93.5%, 93 例)。不同病变的多重感染率有所不同, 其中 LSIL 的多型感染占 HPV 检出的 60.3% (38/63), HSIL-M 占 54.4% (31/57), HSIL-S 占 47.6% (30/63), 浸润癌为 11.5% (10/87), 平均多重感染率为 40.4% (109/270)。HPV 阳性者 HPV 的平均检出频数为 1.67 (456/270), LSIL 为 2.11(133/63), HSIL-M 为 1.95(111/57), HSIL-S 为 1.78(112/63), 浸润癌为 1.15 (100/87)。可以看出无论是多型别感染率, 还是感染的平均检出频数, 都是随着病变的严重程度的增加而降低。多型别感染 LSIL 虽然最高, 但宫颈癌中的多型别感染率也并不算低。

Correnti 等^[4]对取得知情许可后的、经细胞学诊断为 LSIL (200 例), HSIL (100 例) 和病理诊断为宫颈癌 (150 例) 的委内瑞拉妇女的标本进行了 HPV 的 PCR 检测及反向杂交分型。使用 GP5+ 和生物素化的 GP6+ 引物进行 PCR 扩增, 用 INNO-LiPA Genotyping Extra Amp kit (Innogenetics[®], Belgium) 进行分型。总共可以检测 28 个型别, 15 个 HR-HPV 型别 (high-risk HPV), 7 个 LR-HPV 型别 (low-risk HPV) 和 6 个未知危险性的型别。结果 LSIL、HSIL 和宫颈癌的 HPV DNA 检出分别为 68% (136/200), 95% (95/100) 和 98.7% (148/150)。LSIL、HSIL 和宫颈癌各病理类型的多型别感染分别占总检出的 42.6% (58/136), 44.2% (42/95) 和 27.0% (40/148)。这一结果与 Zuna 等的结果基本一致, 即随着病变的严重程度的增加而降低。但各类病变的多型别感染率的水平均较高, 尤其是在宫颈癌中还有相当高的比例。

2. 实验室研究性检测的检出结果: 所谓实验室研究性检测是指研究者根据既往文献记载的方法或自创的方法自己组织实施的检测。

Moore 等^[5]对加拿大英属哥伦比亚 8660 名妇女的 4980 例标本进行了 PCR 检测, 包括 614 例细胞学异常的标本和随机选择的 4366 例细胞学正常的标本。以 β -globin 判定 DNA 提取的效果, 有 4821 例标本符合要求。HPV 的 PCR 扩增使用了位于 L1 区段内的序列, GP5+/6+ 通用引物进行扩增。分型用 PCR

产物的双向序列进行, 可鉴定 18 个高危型, 及 20 个型低危型。结果, HPV 总感染率为 16.8%, 其中细胞学正常的为 12.3%, 良性变化 (benign) 的为 19.6%, LSIL 的为 69.3%, HSIL 的为 81.0%。在多型感染方面, 超过 1/3 的标本为多重感染, 占受检人数的 5.5%, 占感染构成的 32.7%。细胞学正常的人群中, 多型别感染占该人群 HPV 检出的 39.84%; 良性变化多型别感染占该人群检出的 21.9%; LSIL 的为 19.8%; HSIL 中多型感染占该人群 HPV 检出的比例最低, 为 17.2%。即多型别感染在总感染构成方面, 随着细胞学检查病变程度的加重而逐渐降低。

Soto-De Leon 等^[6]对 1810 个哥伦比亚妇女的宫颈癌筛查标本进行了 HPV 存在情况的检测, HPV 分别用 Papanicolaou 检测 (Pap 检测) 和 DNA PCR 检测进行确定。HPV DNA 检测采用 MY09/MY11 和 GP5+/GP6+ 引物系统进行。HPV 检测阳性的标本用 E5, E6 和 E7 区段内的型特异性引物进行 PCR 扩增分型, 共进行了 HPV6/11, 16, 18, 31, 33, 45 和 58 型的分型检测。HPV 的总的检出率为 49.4% (894/1810)。在 HPV 阳性人群中, 多型别感染率占 65.2% (583/894), 其中, 细胞学正常者 65.9% (512/777), ASCUS 为 56.6% (30/53), LSIL 为 66.7% (18/27), HSIL 为 87.5% (7/8)。该研究显示了比较高的多型别感染率水平, 而且不同病变之间多型别感染率波动较大, 造成这一结果的原因, 可能是所鉴定的 HPV 型别偏少有关。

与上述两人的研究不同, Schmitt 等^[7]确定多型别感染在 LSIL 最为多见。Schmitt 对 999 例连续的 BD SurePath 液基宫颈细胞学标本使用广谱 GP5+/6+-PCR/多重 HPV 分型检测方法进行了检测, 该方法可以对 51 个型别和 3 个亚型进行分型。结果发现, 在 LSIL 中, 多型别感染最为常见 (占 HPV 检出的 75.9%), 其后是 HSIL (65.5%) 和 ASCUS (64.6%), NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) 最低 (36.8%)。研究结果并未显示多型别感染与病变严重程度之间有何关系。

二、多重感染与宫颈组织病变程度的关系

1. 商用检测试剂盒的检出情况: Spinillo 等^[8]对 681 名组织学诊断有 CIN 的妇女就多重感染影响的可能性进行了研究。HPV 分型检测用 SPF10-LiPA 检测试剂盒进行。共检测了 15 种高危 HPV 和 10 种低危 HPV。结果鉴定出来有 677 例为上述型别的感染, 占 99.4%, 其中有 72.5% (491/677) 为多型别感染。在多型感染中, CIN1 的单一感染率为 35.9% (140/390), 多型别感染率为 64.1% (250/390); CIN \geq 2 的单一感染率为 16% (46/287), 多型别感染率高达 84% (241/287)。CIN 等级高低与 HPV 感染型别的数量之间具有明显的正相关性, CIN1 的 2 型 (个)、3 型 (个)、4 型 (个) 及以上数量型别 (个数) 的感染分别占 HPV 检出率的 49.2% (192/390), 11.0% (43/390) 和 3.8% (15/390); CIN \geq 2 的为 37.3% (107/287), 28.6% (82/287) 和 18.1% (52/287)。

Spinillo 等在同年的一项研究报告中得到的结果与上述结果类似。Spinillo 等^[9]用 INNO-LiPA HPV genotyping assay 对宫颈活检标本进行了 15 个高危型和 10 个低危型 HPV 的检测。检测引物为 SPF10。结果: 在 1218 名参与检测的妇女中 HPV 感染占 69.9% (851/1218)。阴道镜和病理学检查阴性, CIN1

和高于 CIN2 (CIN \geq 2) 的标本中, HPV 的检出率分别为 52.7% (316/680), 99.7% (342/343) 和 99.0% (193/195)。其中, 多型感染率分别为 22.5% (153/680), 63.6% (218/343) 和 79.5% (155/195)。HPV 感染的型别数随阴道镜和病理学检查结果的严重程度呈直线正相关 (Spearman Rho=0.59, $P<0.001$)。

Sánchez-Lander 等^[10]对委内瑞拉 HPV 的流行情况进行了调查。对 329 例诊断为 CIN2、CIN3 和浸润性宫颈癌 (invasive cervical cancer, ICC) 的石蜡包埋组织内 HPV 型别的分布进行了检测。所有蜡块均切 1 mm 厚的切片 3 张, 每片重约 25 mg。1 张用于组织病理诊断, 1 张用于分子生物学检测, 最后 1 张备用。切片脱蜡并用蛋白酶 K 处理提取 DNA 后, 用 INNO-LiPA HPV Genotyping Extra Amp System 进行分型检测, 可做 28 个型别的分型。本系统是先行 PCR 扩增病毒 DNA, 再行反向杂交做 HPV 分型。结果 78/84 的 CIN2 (92.8%), 142/149 的 CIN3 (95.3%) 和 95/96 的 ICC (98.9%) 检测到了 HPV。78 例 CIN2 中, 16 例为多型别感染 (20.6%); 142 例 CIN3 中, 32 例为多型别感染 (22.6%); 95 例 ICC 中, 17 例为多型别感染 (17.9%)。结果显示, 不同的病变之间, 多型别感染率未见明显差异。各类病变的多型别感染率, 尤其是癌的多型别感染率明显低于 Spinillo A 的两次研究结果。

Chaturvedi 等^[11]在哥斯达黎加国家癌症研究所资助的疫苗试验项目中, 对 55 871 名有性生活的妇女进行疫苗之前免疫的登录访问。HPV DNA 分型检测用广谱引物 SPF10/DEIA/LiPA25 扩增系统进行。所有标本均做 HPV DNA 酶免疫分析 (DNA enzyme immunoassay, DEIA)。DEIA 阳性者用线性探针分析法 (LiPA25) 做 25 个型别的分型检测。如果 SPF10/DEIA 检测阳性, 而 HPV16/18 LiPA25 阴性, 则标本用 HPV16/18 PCR 特异性引物再次进行扩增检测。结果, 在所有符合研究要求、接受检测的人群中, HPV 感染检测阳性约占 50.0% (2938/5871), 除去 459 例无法确定是这 25 个型别之一的, 有 42.3% (2478/5871) 的人至少有这 25 个型别之一的感染。多型别感染 1070 例, 占受检者的 18.2%, 在 HPV 型别已确定的人群中, 所占比例高达 43.2% (1070/2478)。多重感染中 2~8 个型别的感染例数分别为 646 例, 267 例, 102 例, 39 例, 12 例, 2 例, 2 例。在 47 例 CIN2+ 中, 46 例检出有 HPV 感染, 多重感染 21 例, 占检出的 45.7%。在 HSIL+ 中, 225 例检出有 HPV 感染, 多重感染 112 例, 占检出的 49.8%。该研究显示, 在各类人群中均有非常高的多型别感染比例。

2. 实验室研究性检测的检出结果: García 等^[12]对有宫颈病理变化的妇女用多重 PCR 和 Luminex xMAP 杂交技术进行了 27 个 HPV 型别的分析。研究了 160 名妇女, 其中 41 例 (25.6%) 没有任何宫颈损害; 56 例 (35%) 有 CIN I; 16 例 (10%) 有 CIN II; 33 例 (20.6%) 有 CIN III, 14 例为宫颈癌 (8.8%)。多重感染 (129/160, 80.6%) 明显多于单一型别感染 (31/160, 19.4%)。多型别感染在无宫颈病变病例中占 78% (32/41), 在 CIN I 为 85.7% (48/56), 在 CIN II 为 81.2% (13/16), 在 CIN III 为 78.8% (26/33), 在宫颈癌为 71.4% (10/14)。该研究显示, 随着病变程度的加重, 多型别感染所占的比例逐渐降

低。但该研究也显示, 在不同的病变中多型别感染占有着相当高的比例。

Chan 等^[13]对 2790 名中国妇女进行了检测, 其中 444 例浸润性宫颈癌 (ICC), 772 例 CIN3, 805 例 CIN2, 769 例 CIN1。宫颈标本首先使用通用引物 PGMY09/11 进行 PCR 扩增, HPV 阳性标本再用 Linear Array HPV 分型检测试剂盒 (Roche, Molecular Systems, Inc., CA) 进行分型检测, 该检测共能检测 38 个型别。凡 HPV52 条带显示阳性的标本, 另用 M13-HPV52-pE7-F2/M13-HPV52-pE7-R 型特异性引物进行 PCR 扩增确定。所有腺癌另用 HPV45 型特异性 E7 引物进行扩增。HPV 阳性检出, CIN1 为 79.2%, CIN2 为 86.0%, CIN3 为 84.2%, ICC 为 94.1%。多重感染非常常见, 在 HPV 检出的构成中, 所占比例与宫颈病变的严重程度呈反向的关系, 其中 CIN1 为 54.7%, CIN2 为 48.7%, CIN3 为 46.2%, ICC 为 27.5%。研究亦显示, 随着病变程度的加重, 多型别感染所占的比例有逐渐降低的趋势。

与前面的两项研究结论不同, Pista 等^[14]对 2006 年至 2008 年间葡萄牙里斯本地区的 1057 例宫颈标本的 HPV 感染优势型别和多重感染的状况进行了研究。他们用线性分析法 (The Clinical Array) 对 35 个型别的 HPV 做了检测。在该研究中, 正常人 HPV 阳性率为 25.4% (108/425), 其中多型别感染 21 例, 占 19.4%。CIN1 者 HPV 阳性率 67.2% (252/375), 多型别感染 83 例, 占 32.9%。CIN2+ 者 HPV 阳性率 76.7% (197/257), 多型别感染 74 例, 占 37.6%。与正常人群相比, 随着病变程度的加重, 多型别感染的比例却相应的增高。

三、针对宫颈癌研究的多型别感染的检出

尽管我们曾经认为, 肿瘤的形成应该是一个单克隆细胞的事件, 即肿瘤应该是由来自于一个原始的肿瘤细胞株在机体内无限增殖的结果。宫颈癌也不例外, 是由某一型别的 HPV 诱导转化形成的肿瘤细胞株单克隆增殖形成的结果, 也可以是由各种不同的细胞克隆经过竞争选择后形成的结果。构成肿瘤的细胞应该是单一细胞系, 即单一 HPV 型别阳性的肿瘤细胞系。但新近的研究似乎正在挑战上述观念^[15]。有许多研究者发现, 宫颈组织内可以有多个型别的 HPV 检出。Li 等^[16]总结了 1990~2010 年包含 30 848 例浸润性宫颈癌病例的 243 项研究的资料, 发现由于检测水平的提高, 在 HPV 检出水平大为提高的同时, 多型别 HPV 感染的检出比例也由 1990 年至 1999 年的 4.0%, 上升到 2006 年至 2010 年的 15.7%。显然, 在同一宫颈肿瘤内, 有多个型别 HPV 的存在应该是一个常见的事件, 宫颈癌或许也可以是不是由单一型别 HPV 引起的单克隆疾病^[15]。

1. 商用检测试剂盒的检出情况: de Sanjose 等^[17]研究收集了全世界 38 个国家的经组织病理学确诊为浸润性宫颈癌的石蜡标本, 凡是确定为来源于上皮的原发性宫颈癌组织标本进行 HPV DNA 的分析检测, HPV 检测用 SPF-10 广谱引物进行 PCR 扩增, 接着进行 DNA 酶联免疫分析, 分型检测用反向杂交线性探针分析法。对 10 575 例浸润癌进行了分析, 结果, 总共鉴定出了 30 个型别, 有 8977 例 (85%) 显示 HPV DNA 阳性, 其中多型别感染 587 例, 占检出数的 6.54%。有 51 例未能鉴定出

型别, 占受检总数的 0.58%。

与上述研究如此低得多型别感染的结果不同, Zuna 等^[14]对来自美国 Oklahoma City 的 93 例浸润癌的组织学标本进行的 27 个型别的 HPV 分型检测的结果显示, 多型感染占 11.5% (10/87), 高出 de Sanjose 等人的结果近 1 倍。两项来自委内瑞拉的浸润性宫颈癌石蜡包埋组织内 HPV 型别的研究结果显示, 多型别感染的水平分别高达 17.9% (17/95)^[10]和 27.0% (40/148)^[4]。在 Chan 等^[13]对 444 例浸润宫颈癌 (ICC) 的 HPV 分型检测中, 鳞状细胞癌 339 例, HPV 阳性 325 例, 占 95.9%, 其中单一性 68.1%, 2 型 18.3%, 3 型 7.1%, 4 型及以上 2.4%; 腺细胞癌 105 例, HPV 阳性 93 例, 占 88.6%, 其中单一性 68.6%, 2 型 18.1%, 3 型 1.9%。从多型别感染在 HPV 阳性的构成当中, 鳞状细胞癌占 29.0%, 腺癌占 22.6%, 合计占 27.5%。上述这些研究, 在浸润癌中得到的多型别感染率, 均显著高于较早前的研究。

但是在 Panigoro 等^[18]的研究中, 显示了更高的多型别检出。Panigoro 等研究万隆及周边地区组织病理学确定为宫颈中分化鳞状细胞癌中 HPV 的存在情况, HPV 分型检测分别采用两种线性分析检测试剂盒 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany 和 Digene HPV Genotyping RH Test, Qiagen Gaithersburg, MD) 进行, 分别可对 37 个高低危型别和 28 个高危型别进行分型。结果 66 例标本有 65 例得到检出, 分型检测显示, 多型别感染高达 51.5%。

2. 实验室研究性检测的检出结果: Du 等^[19]对 2003~2008 年之间在瑞典 Karolinska 大学医院诊断为宫颈癌的标本进行了研究, 包括鳞状细胞癌 (squamous cell carcinomas, SCC) 和腺癌 (adenocarcinomas, ADC)。有 154 提取到了 DNA。用 Luminex Multiplex 对 24 个 HPV 型别进行测定, 包括 15 个高危型, 3 个可疑高危型和 6 个低危型。结果, 在所有的宫颈癌病例中, HPV 的检出率为 92.9% (143/154), 其中, SCC 为 93.3% (111/119), ADC 为 91.4% (32/35)。多型别感染共 12 例, 占 HPV 检出的 8.4%, 其中 2 型 9 例, 3 型 2 例, 4 型 1 例。在多型别感染中, SCC 10 例, 占 HPV 检出的 9.0%; ADC 2 例, 占 HPV 检出的 6.3%。该研究与 de Sanjose 等在世界范围内研究取得的结果类似。

Barzon 等^[20]对来自意大利的 HPV 检测阳性的 154 例宫颈癌的细胞学标本, 分别用 INNO-LiPA 反向杂交技术 (reverse hybridization-based INNO-LiPA HPV Genotyping Extra assay) 和 HPV L1 NGS 技术 (454 next generation sequencing, NGS technology) 做 HPV 分型检测。共检测了 27 个型别, 其中高危型 HPV 13 个型别, 低危型 HPV 14 个型别。结果, 仅有 68 例为单一型别的感染, 其余均为多型别感染, 占受检标本的 55.84% (86/154)。按 HPV 各型的检出频次计算, 各型 HPV 的总检出频次为 283, 154 例标本平均感染频次为 1.84。在多型别感染中, 有 61.2% 为二重感染, 28.2% 为三重感染, 7.1% 为四重感染, 3.5% 为五重感染。

相比之较早前的研究, 新近的许多研究均显示, 宫颈病变 HPV 多型别感染的检出明显增多, 已经达到了难以令人忽视的严重程度。这种增多即与检测水平的提高有关, 也不排除新型

别的不断出现。多型别感染在人群中的高比例出现, 势必为 HPV 疫苗的研制, 为宫颈癌的预防设置了更多障碍。总结文内的这些研究, 多型别感染与宫颈病变的严重程度, 究竟是正相关, 还是负相关, 并无一致性的结论。究竟是变异细胞不同克隆株竞争选择, 还是多型病毒感染后的协同效应, 各方都有各自的理论支持。对于宫颈肿瘤内有多型别 HPV 存在的现象, 它带来了一个必须解释的问题, 即这种多型别 HPV 阳性肿瘤究竟是多个单一 HPV 阳性肿瘤细胞的嵌合体, 还是多型别 HPV 阳性细胞单一细胞集合体。显然, 关于多型别感染, 我们还有许多问题需要回答。

参 考 文 献

- [1] Piras F, Piga M, De Montis A, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Benin, West Africa. *Viol J*, 2011, 8: 514.
- [2] Pista A, de Oliveira CF, Cunha MJ, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Portugal: the CLEOPATRE Portugal study. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21: 1150-1158.
- [3] Zuna RE, Allen RA, Moore WE, et al. Distribution of HPV genotypes in 282 women with cervical lesions: evidence for three categories of intraepithelial lesions based on morphology and HPV type. *Modern Pathology*, 2007, 20: 167-174.
- [4] Correnti M, Medina F, Cavazza ME, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution in cervical carcinoma, low-grade, and high-grade squamous intraepithelial lesions in Venezuelan women. *Gynecol Oncol*, 2011, 121: 527-531.
- [5] Moore RA, Ogilvie G, Fornika D, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in 5, 000 British Columbia women-implications for vaccination. *Cancer Causes Control*, 2009, 20: 1387-1396.
- [6] Soto-De Leon S, Camargo M, Sanchez R, et al. Distribution patterns of infection with multiple types of human papillomaviruses and their association with risk factors. *PLoS One*, 2011, 6: e14705.
- [7] Schmitt M, Depuydt C, Benoy I, et al. Multiple Human Papillomavirus Infections with High Viral Loads Are Associated with Cervical Lesions but Do Not Differentiate Grades of Cervical Abnormalities. *J Clin Microbiol*, 2013, 51: 1458-1464.
- [8] Spinillo A, Dal Bello B, Alberizzi P, et al. Clustering patterns of human papillomavirus genotypes in multiple infections. *Virus Research*, 2009, 142: 154-159.
- [9] Spinillo A, Dal Bello B, Gardella B, et al. Multiple human papillomavirus infection and high grade cervical intraepithelial neoplasia among women with cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecologic Oncology*, 2009, 113: 115-119.
- [10] Sánchez-Lander J, Cortiñas P, Loureiro CL, et al. Human papillomavirus in invasive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3 in Venezuela: A cross-sectional study. *Cancer Epidemiol*, 2012, 36: e284-287.
- [11] Chaturvedi AK, Katki HA, Hildesheim A, et al. CVT Group. Human papillomavirus infection with multiple types: pattern of coinfection and risk of cervical disease. *J Infect Dis*, 2011, 203: 910-920.
- [12] García DA, Cid-Arregui A, Schmitt M, et al. Highly sensitive detection and genotyping of HPV by PCR multiplex and luminex technology in a cohort of colombian women with abnormal cytology. *Open Virol J*, 2011, 5: 70-79.
- [13] Chan PK, Cheung TH, Li WH, et al. Attribution of human papillomavirus types to cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancers in Southern China. *Int J Cancer*, 2012, 131: 692-705.

- [14] Pista A, Oliveira A, Verdasca N, et al. Single and multiple human papillomavirus infections in cervical abnormalities in Portuguese women. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17: 941-946.
- [15] Plummer M, Vaccarella S, Franceschi S. Multiple Human Papillomavirus Infections: The Exception or the Rule? *J Infect Dis*, 2011, 203: 891-893.
- [16] Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, et al. Human papillomavirus type distribution in 30, 848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*, 2011, 128: 927-935.
- [17] de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 1048-1056.
- [18] Panigoro R, Susanto H, Novel SS, et al. HPV Genotyping Linear Assay Test Comparison in Cervical Cancer Patients: Implications for HPV Prevalence and Molecular Epidemiology in a Limited-resource Area in Bandung, Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14: 5843-5847.
- [19] Du J, Näsman A, Carlson JW, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) types in cervical cancer 2003-2008 in Stockholm, Sweden, before public HPV vaccination. *Acta Oncol*, 2011, 50: 1215-1219.
- [20] Barzon L, Militello V, Lavezzo E, et al. Human papillomavirus genotyping by 454 next generation sequencing technology. *J Clin Virol*, 2011, 52: 93-97.

(收稿日期: 2013-11-18)

(本文编辑: 戚红丹)

杜义江, 肖长义. 人乳头瘤病毒多型别感染与子宫颈病变的关系的研究进展 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(24): 11627-11631.

