

宫颈上皮内瘤变与宫颈癌患者人乳头状瘤病毒感染情况分析

韩巍¹, 吴霞², 安竹青¹

1. 西安市未央区中医医院妇产科, 陕西 西安 710016;

2. 西安市莲湖区社区服务中心, 陕西 西安 710016

【摘要】 目的 分析宫颈上皮内瘤变(CIN)与宫颈癌患者人乳头状瘤病毒(HPV)感染情况。方法 选取2014年5月至2017年3月间西安市未央区中医医院妇产科诊治的360例CIN及80例宫颈癌患者为研究对象,所有患者均进行宫颈标本内HPV亚型检测,观察CIN与宫颈癌患者不同HPV亚型分布情况,比较CIN与宫颈癌患者单一及多重HPV感染、低危型及高危型HPV检出情况。结果 CIN患者中HPV阳性率为90.3%,宫颈癌患者中HPV阳性率为86.3%;CIN与宫颈癌均以HPV16、HPV58亚型比例最高,宫颈癌患者HPV16亚型比例为62.5%,明显高于CIN患者的46.7%,差异有统计学意义($P<0.05$);CIN和宫颈癌患者的单一感染率分别为66.9%和65.0%,其比例均显著高于多重感染的23.3%和21.3%,差异均有统计学意义($P<0.05$);CIN和宫颈癌患者的高危型HPV感染率分别为76.4%和75.0%,其比例均显著高于低危型HPV感染的13.9%和11.3%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 CIN与宫颈癌患者的人乳头状瘤病毒感染率高,HPV16、HPV58亚型比例最高,并以单一感染为主,高危型HPV感染多见,其中HPV16型感染与宫颈癌关系更密切。

【关键词】 人乳头瘤病毒;宫颈上皮内瘤变;宫颈癌;基因;宫颈肿瘤;感染

【中图分类号】 R737.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)17-2243-03

Clinical analysis of human papilloma virus infection in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. HAN Wei¹, WU Xia², AN Zhu-qing¹. 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Xi'an Weiyang District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710016, Shaanxi, CHINA; 2. Xi'an Lianhu District Community Service Center, Xi'an 710016, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To analyze the clinical characteristics of human papilloma virus infection in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical cancer. **Methods** From May 2014 to March 2017, 360 patients of CIN and 80 patients of cervical cancer in Department of Obstetrics and Gynecology, Xi'an Weiyang District Hospital of Traditional Chinese Medicine were selected as the research objects. All patients were tested for HPV subtypes in cervical specimens. The distribution of different HPV subtypes between CIN and cervical cancer patients was observed. Single and multiple HPV infections, as well as detection of low-risk and high-risk HPV, were compared between CIN and cervical cancer patients. **Results** The positive rate of HPV was 90.3% in CIN patients and 86.3% in patients with cervical cancer. The proportion of HPV16 and HPV58 subtypes was the highest in both CIN and cervical cancer patients. And the proportion of HPV16 subtype of cervical cancer patients (62.5%) was significantly higher than that of CIN patients (46.7%), $P<0.05$. The single infection rates were 66.9% in CIN patients and 65.0% in cervical cancer patients, which were significantly higher than the multiple infection rates (23.3% and 21.3%, $P<0.05$). The high-risk HPV infection rates of CIN and cervical cancer patients were 76.4% and 75.0%, respectively, which were significantly higher than those of low-risk HPV infection (13.9% and 11.3%, respectively), with statistical significant differences ($P<0.05$). **Conclusion** The infection rate of HPV16 and HPV58 subtypes was the highest in patients with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer, and single infection was dominant. High-risk HPV infection was more common, among which HPV16 infection was more closely related to cervical cancer.

【Key words】 Human papilloma virus; Cervical intraepithelial neoplasia; Cervical cancer; Genes; Cervical neoplasms; Infection

通讯作者:韩巍, E-mail: 13609267507@139.com

- [4] 黎燕琼, 谭守勇, 谭耀驹, 等. 儿童结核病密切接触者结核感染与患病状况分析[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(23): 3821-3823.
- [5] 岳善峰. 儿童结核病密切接触者结核感染与患病情况分析[J]. 中国实用医药, 2018, 13(19): 77-79.
- [6] HATZENBUEHLER LA, STARKE JR. Treatment of Tuberculosis infection in children [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2018, 16(9): 695-708.
- [7] 朱阅敏, 工健, 王增珍. 肺结核患者推荐密切接触者筛查的意愿及障碍分析[J]. 中国社会医学杂志, 2013, 30(1): 22-24.
- [8] Combat tuberculosis Global situation and trends. Global health observatory [R]. WHO Report, 2018.
- [9] 董晓伟, 刘玉琴, 卢水华. 结核分枝杆菌潜伏感染的治疗:利大于弊还是弊大于利[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(5): 443-446.
- [10] 刘二勇, 周林, 成诗明. 结核分枝杆菌潜伏性感染及预防性治疗研究进展的系统评价[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(4): 231-239.
- [11] 岳建荣, 郑国琴, 顾美红, 等. 涂阳肺结核病人密切接触者结核感染状况调查与随访[J]. 当代医学, 2012, 18(15): 11-12.

(收稿日期:2019-04-28)

宫颈癌是中老年女性常见的恶性肿瘤,发病率高,是影响女性健康的重要疾病。近年来,宫颈癌筛查及早期干预大大地提高了早期病变的检出率,给早期干预提供了条件,从而改善了患者预后,减轻了其痛苦并提高了生活质量。宫颈上皮内瘤变(CIN)是宫颈癌的癌前病变,若得不到及时的干预处理,日后会进展为宫颈癌而影响患者预后^[1]。研究显示,人类乳头瘤病毒(HPV)感染是宫颈癌及CIN的重要因素^[2]。在已知的200余种基因亚型中,约50种HPV亚型与皮肤及黏膜病变有关。在不同地域、种族间,HPV感染亚型存在差异,且不同HPV亚型感染所导致的皮肤黏膜病变预后也存在一定的差异^[3]。为探讨CIN及宫颈癌患者HPV感染情况、亚型分布,本研究选择CIN及宫颈癌患者为研究对象,对其宫颈标本内HPV亚型感染情况进行观察和分析,探讨CIN与宫颈癌患者人乳头状瘤病毒的感染特点,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年5月至2017年3月间西安市未央区中医医院妇产科诊治的360例CIN及80例宫颈癌患者为研究对象,CIN患者年龄39~71岁,平均(46.2±5.2)岁;CIN I、II、III期各142例、60例、158例。宫颈癌患者年龄39~71岁,平均(46.2±5.2)岁。纳入标准:经组织病理学确诊,符合CIN或宫颈癌诊断标准;年龄<75岁;初次就诊,此前未经手术、放疗及化疗治疗;均自愿接受宫颈组织活检及HPV亚型检查;临床及实验室检查资料完整。排除标准:其他部位恶性肿瘤;急性感染性病变;严重心肝肾功能不全;血液系统疾病;先天畸形;各种原因不能配合研究者。CIN患者及宫颈癌患者的年龄、性别比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,向所有患者及其家属介绍研究目的、方法及注意事项,并均签署知情同意书。

1.2 研究方法 检查前3 d内,所有受检者禁止性生活、禁止经阴道用药或清洗。经阴道镜取宫颈组织进行检查,经样本制备、聚合酶链式反应(PCR)体外扩增、导流杂交、显色操作对宫颈标本内HPV亚型进行检测。(1)样本制备:将宫颈脱落细胞置于1.5 mL离心管中,以14 000 r/min速度离心1 min,应用凯普生物化学科技公司基因组抽提试剂盒对基因组DNA进行提取。(2)PCR体外扩增:取1 μ L DNA样本,加入0.75 μ L *Taq*酶及23.5 μ L PCR反应试剂,对上述25 μ L反应体系进行PCR体外扩增。(3)导流杂交:将含21种HPV基因型寡核苷酸探针的基因芯片置入HPV分型仪器的杂交平台,取PCR体外扩增产物20 μ L经预热、冷却处理后加入杂交液,于杂交平台进行导流杂交。(4)显色:在25℃环境下,经5 min封闭后加入0.5 mL的酶标液,经温育、洗膜处理后加入0.5 mL NBT/BCIP溶

液进行显色。(5)判读方法:PCR扩增产物与杂交膜上探针结合,形成蓝紫色圆点,根据显色探针分布图对样本的HPV感染情况进行判读。

1.3 观察指标 观察CIN与宫颈癌患者不同HPV亚型分布情况,比较CIN与宫颈癌患者单一及多重HPV感染、低危型及高危型HPV检出情况。

1.4 统计学方法 应用SPSS22.0统计软件进行数据分析,经正态性检验及方差齐性检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CIN与宫颈癌患者不同HPV亚型分布情况比较 360例CIN患者中共325例HPV阳性,阳性率为90.3%;80例宫颈癌患者中共69例HPV阳性,阳性率为86.3%。CIN与宫颈癌均以HPV16、HPV58亚型比例最高。CIN患者与宫颈癌患者比较,宫颈癌患者HPV16亚型比例更高,差异有统计学意义($P<0.05$),其他各亚型间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 CIN与宫颈癌患者不同HPV亚型分布情况比较[例(%)]

检测项目	CIN (n=360)	宫颈癌(n=80)	χ^2 值	P值
HPV16	168 (46.7)	50 (62.5)	6.564	0.010
HPV58	69 (19.2)	8 (10.0)	3.810	0.051
HPV52	29 (8.1)	6 (7.5)	0.028	0.868
HPV53	22 (6.1)	2 (2.5)	1.655	0.198
HPV18	13 (3.6)	1 (1.3)	1.185	0.276
HPV66	5 (1.4)	1 (1.3)	0.009	0.923
HPV31	3 (0.8)	1 (1.3)	0.126	0.722
HPV39	3 (0.8)	0 (0)	0.126	0.722
HPV56	3 (0.8)	0 (0)	0.671	0.413
HPV68	2 (0.6)	0 (0)	0.446	0.504
HPV51	2 (0.6)	0 (0)	0.446	0.504
HPV59	2 (0.6)	0 (0)	0.446	0.504
HPV33	2 (0.6)	0 (0)	0.446	0.504
HPV35	1 (0.3)	0 (0)	0.223	0.637
HPV45	1 (0.3)	0 (0)	0.223	0.637
合计	325 (90.3)	69 (86.3)	1.134	0.287

2.2 CIN与宫颈癌患者单一及多重HPV感染检出率比较 CIN与宫颈癌患者均以单一感染为主,其比例均显著高于多重感染,差异有统计学意义($\chi^2=138.246, 31.215, P<0.05$);而在CIN与宫颈癌患者间,单一感染比例及多重感染比例间比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.044, P>0.05$),见表2。

表2 CIN与宫颈癌患者单一及多重HPV感染检出率比较[例(%)]

组别	例数	单一感染	多重感染	合计
CIN	360	241 (66.9)	84 (23.3)	325 (90.3)
宫颈癌	80	52 (65.0)	17 (21.3)	69 (86.3)

2.3 CIN与宫颈癌患者低危型及高危型HPV检出率比较 CIN与宫颈癌患者均以高危型HPV感染为主,其比例均显著高于低危型HPV感染,差异有统计学意义($\chi^2=283.934, 66.278, P<0.05$)。在CIN与宫颈

癌患者间,低危型及高危型 HPV 感染比例间比较差异无统计学意义($\chi^2=0.245, P>0.05$),见表3。

表3 CIN与宫颈癌患者低危型及高危型 HPV 检出率比较[例(%)]

组别	例数	HPV 低危型	HPV 高危型	合计
CIN	360	50 (13.9)	275 (76.4)	325 (90.3)
宫颈癌	80	9 (11.3)	60 (75.0)	69 (86.3)

3 讨论

宫颈癌死亡率高,严重影响患者生活质量。遗传、HPV 感染、性行为及分娩等因素均是宫颈癌重要的危险因素,其中90%的宫颈癌患者伴有高危型 HPV 感染。HPV 属于球形 DNA 病毒,会导致感染者易感部位鳞状上皮异常增殖,是多种皮肤及黏膜鳞状上皮相关肿瘤。以往研究已显示 HPV 是 CIN 的主要致病因素,是导致中老年女性发生宫颈癌的重要原因^[4]。作为脱氧核糖核酸病毒,HPV 包括200多种亚型,其中高危型 HPV 是导致恶性病变的重要原因,而低危型 HPV 则常导致皮肤黏膜的良性病变,常见的病变包括尖锐湿疣、宫颈病变及其他部位良恶性肿瘤。研究显示,与人类疾病相关的 HPV 亚型中,约27种中高危型 HPV 具有致癌性^[5]。

世界范围内,人感染 HPV 的亚型主要包括 HPV16、HPV18、HPV45 和 HPV31,其中 HPV16 比例最高,为 51.0%,其次为 HPV18,为 16.2%^[6]。由于 HPV 亚型分布的地域差异,我国 HPV 亚型中,HPV16、HPV18、HPV58 比例最高,本研究选择的样本中,CIN 患者中 HPV 阳性率 90.3%,宫颈癌患者中 HPV 阳性率为 86.3%,CIN 与宫颈癌均以 HPV16、HPV58 亚型比例最高。提示宫颈癌及 CIN 患者 HPV 阳性率极高,且感染亚型与以往研究数据相似^[7-8]。CIN (66.9%)与宫颈癌 (65.0%)患者均以单一感染为主,其比例均显著高于多重感染,这与以往研究结果相同。且 CIN (76.4%)与宫颈癌 (75.0%)患者均以高危型 HPV 感染为主,其比例均显著高于低危型 HPV 感染,高危型感染容易导致感染部位鳞状上皮发生异型性改变,导致 CIN 甚至宫颈癌的发生。HPV 感染所导致的 CIN 具有不同的演变结局,其中约半数会自然消退,其他进展为更高级别的上皮内瘤变,约 12%的 3 级 CIN 患者持续存在并进展为宫颈癌^[9-10]。HPV 感染所导致的宫颈病变结局与 HPV 感染亚型的差异有关,其中高危型感染更容易导致恶性病变,包括 CIN 及宫颈癌^[11]。本研究显示,宫颈癌患者 HPV16 亚型比例 (62.5%) 明显高于 CIN 患者 (46.7%),差异有统计学意义,提示宫颈癌患者中 HPV16 亚型感染概率更高,其与宫颈癌关系更密切。有学者指出,存在 HPV 感染的 CIN 患者更容易进展为宫颈癌,且 HPV 亚型以 HPV16 最为常见,比例高达

26.3%,其次为 HPV31^[12-13]。也有研究显示,HPV16 感染的宫颈癌患者发生周围浸润的概率显著高于非 HPV16 感染者^[14-15],因此,HPV16 亚型感染与宫颈癌的发生及进展密切相关,存在 HPV16 亚型感染者病变进展更显著,在临床工作中需要重视。

综上所述,CIN 与宫颈癌患者人乳头状瘤病毒感染率高,HPV16、HPV58 亚型比例最高,并以单一感染为主,高危型 HPV 感染多见,其中 HPV16 型感染与宫颈癌关系更密切。

参考文献

- [1] 张丹凤, 张晓丽, 杜佳秋, 等. 宫颈非典型鳞状上皮细胞、人乳头状瘤病毒联合宫颈多点活检及宫颈管搔刮诊断老年宫颈疾病的价值[J]. 中国老年学杂志, 2015, 9(9): 2497-2499.
- [2] 杨晓敏, 许君芬, 程晓东, 等. 早期宫颈腺癌组织中乳头状瘤病毒基因型分布及其临床意义[J]. 中华医学杂志, 2014, 11(45): 3583-3585.
- [3] 魏谨, 耿建祥, 朴正爱, 等. 已婚女性宫颈细胞中人乳头状瘤病毒感染的基因分型研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(23): 5202-5205.
- [4] 严雪梅, 洪颖. 宫颈细胞 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈病变诊断中的价值[J]. 山东医药, 2014, 54(23): 60-63.
- [5] GONZALEZ P, HILDESHEIM A, HERRERO R, et al. Rationale and design of a long term follow-up study of women who did and did not receive HPV 16/18 vaccination in Guanacaste, Costa Rica [J]. Vaccine, 2015, 33(18): 2141-2151.
- [6] 蒙志平, 黎勇明, 杨玲, 等. 宫颈细胞 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈病变诊断中的价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(21): 2987-2989.
- [7] 张宏珍, 张巧玉, 成争先, 等. 宫颈细胞学检查为意义不明确的非典型鳞状细胞患者的分流处理探讨[J]. 重庆医学, 2012, 41(6): 573-574, 577.
- [8] AGORASTOS T, CHATZISTAMATIOU K, KATSAMAGKAS T, et al. Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119755.
- [9] 林强, 徐雯, 金松, 等. 219 例阴道镜拟诊宫颈 HPV 亚临床感染患者的病理诊断和 HPV-DNA 检测分析[J]. 海南医学, 2011, 22(12): 37-39.
- [10] 娜仁. TCT 与 HPV 检测在宫颈癌筛查中的应用体会[J]. 海南医学, 2014, 25(17): 2631-2631.
- [11] 刘植华, 林威, 王月云, 等. 高危型人乳头状瘤病毒风险分层在深圳地区人乳头状瘤病毒初筛阳性人群分流中的应用[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(10): 757-763.
- [12] 韩晶, 苗卉, 冯向先. 宫颈组织 DcR3 的表达与高危型人乳头状瘤病毒感染的相关性研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(1): 85-89.
- [13] 王莉辉. 高危型人乳头状瘤病毒检查联合三阶梯技术在宫颈癌普查中的应用价值[J]. 医学临床研究, 2019, 36(2): 368-369.
- [14] 李娇, 李娜, 赵静妮, 等. 人乳头状瘤病毒少见亚型在宫颈病变患者分布状况的研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2018, 10(6): 367-371.
- [15] 姜明月, 冯瑞梅, 王林, 等. 液基细胞学联合人乳头状瘤病毒核酸检测对宫颈癌筛查的效果评价[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(10): 750-756.

(收稿日期:2019-03-30)