

【文章编号】1006-6233(2020)04-0541-05

持续感染状态的 HPV-16 及 HPV-58 亚型在宫颈病变中的分布及危险因素

刘群香, 王莉, 李江丽

(广东省广州市南方医院太和分院妇产科, 广东 广州 510540)

【摘要】目的:分析宫颈病变持续感染状态下 HPV-16 与 HPV-58 亚型分布情况及导致其病变的危险因素。**方法:**选取 2017 年 1 月至 2019 年 3 月我院收治的宫颈病变患者 100 例作为观察组,另选我院体检正常患者 90 例作为对照组,分析观察组持续感染状态患者人乳头瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)亚型 HPV-16 与 HPV-58 亚型的分布,并根据两组患者一般资料情况采用单因素与二元 Logistic 回归分析导致观察组患者宫颈病变的影响因素与独立危险因素。**结果:**宫颈癌患者占比最高 HPV-16 占比 73.68%、HPV-58 占比 78.95%,宫颈上皮内瘤变 II~III 期 HPV-16 占比 60.00%、HPV-58 占比 66.67%、宫颈上皮内瘤变 I 期 HPV-16 占比 36.84%、HPV-58 占比 31.58%;宫颈炎 HPV-16 占比 35.72%、HPV-58 占比 46.43%;不同类型宫颈病变患者 HPV-16、HPV-58 分布相比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。单因素与二元 Logistic 回归分析显示:初次性行为年龄、性伴侣数量、阴道炎症、宫颈癌家族史是导致宫颈病变的影响因素与独立危险因素。**结论:**宫颈病变持续感染状态下宫颈癌患者 HPV-16 与 HPV-58 亚型占比最多,其次为宫颈上皮内瘤变 II~III 期、I 期者,最少为宫颈炎患者。初次性行为年龄、性伴侣数量、阴道炎症、宫颈癌家族史是导致宫颈病变的独立危险因素,临床中对于该类患者需格外注意。

【关键词】 持续感染状态; 人乳头瘤病毒; 宫颈病变

【文献标识码】 A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2020.04.004

The Distribution and Risk Factors of HPV-16 and HPV-58 Subtypes in Cervical Lesions with Persistent Infection

LIU Qunxiang, WANG Li, LI Jiangli

(Taihe Branch of the Southern Hospital in Guangzhou, Guangdong Guangzhou 510540, China)

【Abstract】Objective: The distribution of HPV-16 and HPV-58 subtypes and the risk factors leading to cervical lesions were analyzed. **Methods:** From January 2017 to March 2019, 100 patients with cervical lesions were selected as observation group and 90 patients with normal physical examination as control group. The distribution of HPV-16 and HPV-58 subtypes of human papillomavirus (Human papillomavirus, HPV) subtypes in patients with persistent infection in the observation group was analyzed. According to the general data of the two groups, univariate and binary Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors and independent risk factors of cervical lesions in the observation group. **Results:** The highest proportion of cervical cancer patients was HPV-16 (73.68%), HPV-58 (78.95%), cervical intraepithelial neoplasia II-III (60.00%), HPV-58 (66.67%), cervical intraepithelial neoplasia I (36.84%), HPV-58 (31.58%), cervicitis (35.72%), HPV-58 (46.43%); the distribution of HPV-16 and HPV-58 in different types of cervical lesions was statistically significant ($P<0.05$). Single factor and binary logistic regression analysis showed that age of first sexual behavior, number of sexual partners, vaginitis and family history of cervical cancer were the influencing factors and independent risk factors of cervical lesions. **Conclusion:** The proportion of HPV-16 and HPV-58 in the patients with cervical intraepithelial neoplasia (HPV-16) and HPV-58 (HPV-58) in the patients with cervical intraepithelial neoplasia (HPV-16), followed by cervical intraepithelial neoplasia (II-III), I-phase, and at least cervicitis (Cervicitis). The age of initial sexual behavior, the number of sexu-

al partners, the inflammation of the vagina, the family history of the cervical cancer are the independent risk factors that lead to the cervical lesion.

【Key words】 Persistent infection status; Human papillomavirus; Cervical lesions

存在多次人工流产史与人乳头病毒(Human papillomavirus, HPV)感染者,是宫颈病变的高危人群^[1]。宫颈病变未得到及时治疗,可发展为宫颈癌,此时无论采用何种方法进行治疗,患者预后通常较差^[2]。HPV持续感染可促进宫颈上皮细胞发生病变与增殖,导致上皮恶性病变细胞突破基底膜与上皮组织受损^[3]。通过阻断 HPV 的感染途径可有效预防宫颈癌的发生^[4]。目前,被鉴定出的 HPV 分型超过 200 余种,其中 50 余种与宫颈病变密切相关。HPV 分为低危型与高危型,低危型 HPV 感染为一过性,并不会导致临床病理改变,只有高危型 HPV 持续感染才可导致宫颈上皮发生内瘤变^[5]。HPV-16、HPV-58 在我国属于常见的高危感染亚型,本文主要对我院宫颈病变患者 HPV-16、HPV-58 分布情况与导致其病变的危险因素进行研究,旨在为临床中该病患者的治疗与预防提供数据与理论支持。现将研究结果报告如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料:选取 2017 年 1 月至 2019 年 3 月我院收治的宫颈病变患者 100 例作为观察组,另选我院体检正常女性患者 90 例作为对照组。观察组年龄 28~43 岁,平均年龄(35.27±5.42)岁,宫颈病变类型:宫颈炎 28 例、宫颈上皮内瘤变 53 例;其中 I 期 38 例、II~III 期 15 例、宫颈癌 19 例。对照组年龄 26~45 岁,平均年龄(34.17±5.66)岁。两组患者年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:①年龄≥18 岁;②性生活史 1 年以上,无宫颈病变手术史;③非妊娠状态,检查前 3d 无阴道用药与性生活。排除标准:①患有免疫性疾病或是正在服用免疫抑制剂;②存在宫颈锥切与子宫疾病史患者;③处于月经期、哺乳期者;④半年内有过激素治疗与放化疗史;⑤心、肝、肾存在严重疾病或是功能不全;⑥患有精神抑郁类疾病或是长期服用抗精神抑郁类药物。

1.2 方法:标本采集与处理:使用一次性宫颈细胞采集器刷取宫颈口处脱落细胞,取出后将刷头保存于装有细胞保存液的样本管中,放入 4℃ 冰箱中进行保存,于两周内进行检测,样本避免反复冻融。将样本转移到 1.5mL 微量离心管中,使用离心机 14000r/min,进行离心后,将上清液去除,保留管底沉淀物,加入 50μL DNA 提取液,使用 100℃ 加热 10min,再度 14000r/min 离心 10min,取上清液待检。PCR 反应总体积为

25μL,每次实验必须设置一个阴性对照与阳性对照,处理方法相同,PCR 反应条件为 50℃,15min。95℃,10min;随后循环 35 次(94℃,30s;42℃,90s;72℃,30s);72℃延伸 5min。将 PCR 产物与固定有 HPV 分型探针放入 6mL 杂交液 A(2 倍 SSC,0.1SDS,pH7.4)管中,沸水浴 10min 后于 51℃ 杂交 1.5h,模条转移至洗涤液 B(0.5 倍 SSC,0.1% SDS,pH7.4),于 51℃ 轻摇后洗涤 5min,将液体弃除。模型与 POD 溶液中室温轻摇孵育 30min;模条分别使用杂交液 A 洗涤 2 次,每次 5min。洗涤液 C(0.1mol/L 柠檬酸钠,pH5.0)中避光显色 15min。显色完毕后将模条浸泡于水中清洗,最后取出模条装入封口袋于 4℃ 环境中避光保存,最后根据蓝色斑点出现的有无于位置判定 HPV 是否感染与其基因亚型。阳性对照组于空白对照模条杂交法相同。对照模条 PC 点出现蓝色斑点表示 PCR、杂交、显色等各环节操作正常,该结果为有效结果。

1.3 观察指标:对观察组 HPV-16、HPV-58 分布情况进行观察记录,对两组一般资料进行单因素分析,将具有统计学意义指标纳入二元 Logistic 回归分析,得出导致其宫颈病变的独立危险因素。

1.4 统计学方法:应用 SPSS22.0 软件统计分析,计数资料采用 n(%)表示,行 χ^2 检验,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验,采用单因素与二元 Logistic 回归分析宫颈病变的影响因素与独立危险因素。以 $P<0.05$,为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同类型宫颈病变者 HPV-16、HPV-58 分布情况:宫颈炎共检出 10 例 HPV-16 阳性、HPV-58 阳性 13 例;宫颈上皮内瘤变 I 期共检出 14 例 HPV-16 阳性、HPV-58 阳性 12 例;宫颈上皮内瘤变 II~III 期共检出 9 例 HPV-16 阳性、HPV-58 阳性 10 例;宫颈癌共检出 14 例 HPV-16 阳性、HPV-58 阳性 15 例;各组 HPV-16 阳性、HPV-58 阳性情况比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组影响因素单因素分析:单因素分析显示:观察组与对照组之间初次性行为年龄<35 岁、≥35 岁、性伴侣数量≥2 个、1 个、有无阴道炎症比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 二元 Logistic 回归分析结果:二元 Logistic 回归分析显示:初次性行为年龄、性伴侣数量、阴道炎症、宫颈

癌家族史是导致宫颈病变的独立危险因素,见表 3。

表 1 不同类型宫颈病变者 HPV-16 HPV-58 分布情况 n(%)

宫颈病变类型	n	HPV-16 阳性	HPV-58 阳性
宫颈炎	28	10(35.72)	13(46.43)
宫颈上皮内瘤变 I 期	38	14(36.84)	12(31.58)
宫颈上皮内瘤变 II~III 期	15	9(60.00)	10(66.67)
宫颈癌	19	14(73.68)	15(78.95)
χ^2		8.321	6.780
P		0.004	0.009

表 2 两组影响因素单因素分析 n(%)

因素	观察组	对照组	χ^2	P	
年龄(岁)	<35 岁	48(48.00)	41(45.56)	0.188	0.665
	≥ 35 岁	52(52.00)	39(43.33)		
初次性行为年龄	<20 岁	71(71.00)	30(33.33)	26.990	<0.001
	≥ 20 岁	29(29.00)	60(66.67)		
吸烟	是	28(28.00)	19(21.11)	1.207	0.272
	否	72(72.00)	71(78.89)		
受教育程度	初中或以下	32(32.00)	31(34.44)	0.128	0.721
	初中以上	68(68.00)	59(65.56)		
性伴侣数量(个)	≥ 2 个	45(45.00)	21(23.33)	9.809	0.002
	1 个	55(55.00)	69(76.67)		
阴道炎症	有	67(67.00)	17(18.89)	44.453	<0.001
	无	33(33.00)	73(81.811)		
宫颈癌家族史	有	48(48.00)	24(26.67)	9.160	0.002
	无	52(52.00)	66(73.33)		

表 3 二元 Logistic 回归分析结果

因素	B	S.E.	Wald	自由度	P	EXP(B)
初次性行为年龄	1.613	0.377	18.306	1	<0.001	5.017
性伴侣数量	0.974	0.401	5.894	1	0.015	2.649
阴道炎症	2.203	0.389	32.099	1	<0.001	9.054
宫颈癌家族史	1.105	0.391	7.967	1	0.005	3.018

3 讨论

随着分子流行病学的发展,HPV感染与宫颈病变的关系越来越明确。根据研究结果^[6],90%宫颈病变患者可发生HPV感染。HPV属于影响宫颈病变的主要因素,持续感染高危型HPV是导致病变进展为癌症的必要条件^[7]。全球范围内HPV分型存在显著的地域差异,HPV-16与HPV-58是最常见持续感染状态的两个亚型^[8]。HPV-16是公认感染最高的亚型,HPV-58是亚洲仅次于HPV-18的高危基因亚型。而临床中导致宫颈病变的因素多样,所以对HPV分型与导致宫颈病变的危险因素进行分析,能够为宫颈疾病的预防提供帮助。

本文研究中不同类型宫颈病变患者均可发现HPV异常表达情况,其中宫颈癌患者HPV-16、HPV-58检出率最高,其次为宫颈上皮内瘤变Ⅱ~Ⅲ期,随后为宫颈上皮内瘤变Ⅰ期,占比最少为宫颈炎患者。根据分析结果显示:不同类型宫颈病变患者HPV-16、HPV-58分布相较差异显著。HPV-16是常见的高危型HPV,对宫颈上皮细胞浸润与黏附力较强且HPV-16过度表达可促进宫颈上皮细胞增殖,抑制其凋亡,同时还可整合宿主线粒体DNA家属癌细胞分化,提高恶性病变发生率^[9]。曾有研究^[10]指出,HPV-16持续性感染患者,会随着宫颈病变的严重程度而增高。HPV-58是临床中可引起宫颈上皮细胞发生病变的因素之一,对于宫颈上皮细胞持续性病变影响尤为显著,加速HPV病毒颗粒对宫颈上皮细胞基底膜组织损害,对异常宫颈病变细胞持续性细胞核异型性与分裂现象改变具有加剧的作用。多种研究指出,HPV-58在我国部分地区的检出率较高,这应该与人群免疫基因携带与种族流行病学差异有关^[11]。本文研究以及相关实验结论充分表明随着宫颈病变的逐渐发展,患者HPV16与HPV-58会显著改变。HPV高表达可促进转录调控因子异常的调控,增加宫颈上皮细胞异常病变风险,还可影响宫颈柱上皮细胞周期调控,到细胞比例发生异常。

本研究单因素二元Logistic回归分析显示:初次性行为年龄、性伴侣数量、阴道炎症、宫颈癌家族史是导致宫颈病变的影响因素与独立危险因素。根据研究^[12],年龄越小者开始性生活发生宫颈病变的风险越高。性伴侣数量 ≥ 2 个者因性伴侣的不固定,性伴侣过多可造成阴道微生态失衡,如若性伴侣存在生殖器不洁等情况,可导致细菌交叉感染,引起生殖器官及其他附件出现炎症。阴道炎症刺激会导致患者生殖器官

受到刺激影响生理功能,其中阴道微生态会发生显著改变,导致有害菌能够持续繁殖危害生殖器官健康,同时导致患者HPV感染率的提升。家族中有宫颈癌家族史者,发生宫颈癌的几率可显著提升,这可能与家族遗传基因有关。多类研究指出,癌症具有遗传性,家族中存在癌症患者后背该癌症的发病率将显著提升^[13]。

综上所述,本文中宫颈病变各类型患者均检出HPV-16、HPV-58分布,其中宫颈癌患者占比最高,其次为宫颈上皮内瘤变Ⅱ~Ⅲ期、三是宫颈上皮内瘤变Ⅰ期,占比最少的是宫颈炎患者,这提示随着疾病的进展患者HPV-16、HPV-58会随之提高。初次性行为年龄、性伴侣数量、阴道炎症、宫颈癌家族史是导致宫颈病变的影响因素与独立危险因素;临床中对于此类患者需高度重视,患者就诊时如存在上述因素,需考虑其是否存在宫颈病变。

【参考文献】

- [1] 李娟,刘月红,顾萍,等.宫颈液基细胞学检查联合人乳头瘤病毒基因分型检测对宫颈病变的筛查意义[J].实用临床医药杂志,2019,23(14):72~75.
- [2] Niccolai L M, Meek J I, Brackney M, et al. Declines in HPV-associated high-grade cervical lesions after introduction of HPV vaccines in Connecticut, US, 2008-2015[J]. Clinical Infectious Diseases an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 2017, 65(6):884~889.
- [3] 宋妮娜,唐荣荣,刘佳佳,等.TLRs在宫颈HPV16持续性感染及宫颈病变中的作用研究[J].实用妇产科杂志,2017,33(2):132~136.
- [4] Yan W. Cervical cancers manifest a high rate of infection by a high-risk human papilloma virus subtype but a very low rate of infection by a low-risk subtype in the guiyang district of china[J]. Journal of Cancer, 2017, 8(7):1263~1270.
- [5] Zhao S, Zhao X, Hu S, et al. Distribution of high-risk human papillomavirus genotype prevalence and attribution to cervical precancerous lesions in rural North China[J]. Chinese Journal of Cancer Research, 2019, 31(4):663~672.
- [6] 童婷婷,马杰,董丽杰,王莉.宫颈鳞癌患者宫颈液基脱落细胞中P16、P53蛋白及HPV6/E7 mRNA的表达[J].郑州大学学报(医学版),2017,52(5):637~640.
- [7] Chatzistamatiou K, Moysiadis T, Vryzas D, et al. Cigarette smoking promotes infection of cervical cells by high-risk human papillomaviruses, but not subsequent E7 oncoprotein expression[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(2):422.
- [8] 陈雪,王志荣,刘洪洋,等.一种可诱发高滴度的针对人乳头瘤病毒HPV16, HPV52, HPV58中和抗体反应的

- HPV16 嵌合病毒样颗粒疫苗的研究[J].病毒学报,2018, 34(04):505~514.
- [9] 王霞.宫颈癌及癌前病变中的 HPV-16 整合人宿主基因组的发生情况及其在宫颈癌筛查中的应用[J].河北医学,2017,23(11):1768~1772.
- [10] Woestenbergh P J, King A J, Ma V D S, et al. No evidence for cross-protection of the HPV-16/18 vaccine against HPV-6/11 positivity in female STI clinic visitors[J]. Journal of Infection, 2017, 74(4):393.
- [11] 裴蕴锋,经先振,周娟,等.医院就诊人群 HPV 感染的流行病学特征及其与宫颈癌/癌前病变的关系[J].华中科技大学学报(医学版),2018,47(3):101~105.
- [12] Bakari F, Abdul M A, Ahmed S A. The prevalence and course of preinvasive cervical lesions during pregnancy in a northern nigerian teaching hospital[J]. Annals of African Medicine, 2017, 16(2):74~80.
- [13] 赵庆庆,尹格平.TNF- α 启动子 5 个位点的基因多态性与山东省汉族妇女宫颈癌遗传易感性的相关性[J].山东大学学报(医学版),2018,56(2):28~33.

【文章编号】1006-6233(2020)04-0545-05

血脂控制水平 RDW 及 ET-1 与冠心病患者 PCI 术后支架内再狭窄的关系研究

刘恒友, 鲁锦国, 刘小河, 王春明, 胡晓军

(湖北省中西医结合医院心血管内科, 湖北 武汉 430015)

【摘要】目的:研究血脂控制水平、红细胞分布宽度(RDW)及内皮素-1(ET-1)与冠心病患者经皮冠状动脉介入(PCI)术后支架内再狭窄(ISR)的关系。**方法:**选取2016年1月至2019年1月在我院行PCI术的冠心病患者108例作为研究对象,于术后3~12个月行冠状动脉造影,根据造影结果将患者分为ISR组17例和非ISR组91例。于行冠状动脉造影前检测血脂[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]水平、RDW、ET-1水平,分析血脂控制水平、RDW及ET-1与冠心病患者PCI术后ISR的关系。**结果:**ISR组冠状动脉造影前TC、TG、LDL-C水平明显高于非ISR组,差异有统计学意义($P < 0.05$);ISR组RDW、ET-1水平明显高于非ISR组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic多因素回归分析结果显示,TC未下降、LDL-C未达标(冠状动脉造影前控制在 1.8mmol/L)是冠心病患者术后ISR的危险因素($P < 0.05$),TG未下降、HDL-C未升高不是冠心病患者术后ISR的危险因素($P > 0.05$);RDW、ET-1是冠心病患者术后ISR的危险因素($P < 0.05$)。**结论:**冠心病患者PCI术后TC未下降、LDL-C未达标、高水平RDW、ET-1是术后ISR的高危因素,检测TC、LDL-C、RDW、ET-1水平有助于评估ISR的发生风险。

【关键词】 冠心病; 血脂; 红细胞分布宽度; 内皮素-1; 经皮冠状动脉介入治疗; 支架内再狭窄

【文献标识码】A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2020.04.005

Relationship between Serum Lipid Levels RDW and ET-1 and In-stent Restenosis after PCI in Patients with CHD

LIU Hengyou, LU Jinguo, LIU Xiaohu, et al

(Hubei Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Hubei Wuhan 430015, China)

【Abstract】Objective: To study the relationship between control blood lipid level, erythrocyte distribution width (RDW) and endothelin-1 (ET-1) and in-stent restenosis (ISR) after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods:** A total of 108 patients with coronary heart disease underwent PCI in our hospital from January 2016 to January 2019 were enrolled. Coronary