• 论 著 •

人乳头瘤病毒基因亚型在宫颈病变患者中的检测及分析

丁 静, 范友谊, 王 泉

(江苏省徐州市第一人民医院检验科 221002)

摘要:目的 了解宫颈病变患者人乳头瘤病毒(HPV)感染状况及其亚型分布,为宫颈癌的防治提供理论依据。方法 采用核酸分子快速导流杂交基因芯片技术(HybriMax)对 622 例宫颈病变患者宫颈脱落细胞进行 21 种 HPV 亚型的检测。结果 宫颈病变患者中 HPV 感染 306 例,感染率 49.2%,高危型 HPV 感染 278 例,感染率 44.7%;各高危亚型在 HPV 阳性患者中的检出率由高到低排序为:HPV16、58、18、52、31、68、59、39、56 型,其他各高危亚型未检出。宫颈病变 I~II 期与 III~IV 期之间及病变细胞分化程度之间,HPV 阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 宫颈疾病患者中有相当的比例感染 HPV,由于高危亚型与宫颈病变关系密切,加强 HPV 检查对有效降低宫颈癌的发生率具有重要意义。

关键词:宫颈疾病; 基因型; 核酸杂交; 人乳头瘤病毒

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.15.023

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)15-1708-02

Detection and analysis of human papillomavirus genotype distribution in patients with cervical disease

Ding Jing, Fan Youyi, Wang Quan

(Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Xuzhou, Xuzhou Jiangsu 221002, China)

Abstract: **Objective** To investigate the state of human papillomavirus (HPV) infection and distribution of HPV genotype in patients with cervical disease. **Methods** Flow-through hybridization and gene chip technology were used to detect the 21 genotypes of HPV in cervical cells from 622 cases of patients with cervical disease. **Results** 306(49.2%) cases were HPV positive in 622 patients with cervical disease, 278(44.7%) cases were associated with high risk types of HPV. The order of frequency of high risk types of HPV in patients with cervical disease was HPV16, 58, 18, 52, 31, 68, 59, 39 and 56, other subtypes were not found. HPV positive rates were not statistically different between clinical stages I - II and III - IV, or between differentiations degree of cells ($P>0.05$). **Conclusion** HPV positive rate was very high in patients with cervical disease. The screening of HPV infection should be strengthened in order to reduce the incidence of cervical cancer and mortality as the closer relationship between cervical disease and infection of high risk type HPV.

Key words: uterine cervical disease; genotype; nucleic acid hybridization; human papillomavirus

宫颈癌是妇女最常见的恶性肿瘤之一,大量流行病学和生物学资料已证明人乳头瘤病毒(HPV)感染是导致宫颈癌的主要原因^[1]。感染人类的 HPV 中,已经测定基因序列的有 100 多种^[2]。在全世界不同地域,HPV 流行的基因型有所差异,不同亚型致癌率也不尽相同,了解妇女宫颈感染 HPV 基因型的分布情况,对监控 HPV 感染、预防宫颈癌的发生很有必要。笔者对本院 622 例诊断为宫颈病变患者进行 HPV 分型检测,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 10 月至 2010 年 9 月在本院被诊断为宫颈上皮瘤样变(CIN) I 级以上的患者 622 例,年龄 16~62 岁,平均年龄(32±8.2)岁。检查前 3 d 不使用阴道内药物或对阴道进行冲洗,24 h 内不应有性行为,且应在非月经期内进行检查。标本留取时将宫颈刷置于暴露的宫颈口,轻轻搓动使其顺时针旋转 5 圈,慢慢取出,放在样品输送介质(STM)液体里保存,如不能马上送检,于 4℃ 保存,2 周内检测。同时取宫颈脱落细胞进行细胞学检查。

1.2 方法 采用核酸分子快速导流杂交基因芯片技术(HybriMax)检测宫颈病变患者宫颈脱落细胞 HPV 亚型。HPV 基因微阵列分型检测试剂盒以凯谱核酸分子快速杂交仪为平台,利用导流杂交原理,在已经固定好核酸探针的低密度基因芯片膜上,可一次性快速检测出中国人群易感的 21 种 HPV

基因亚型。此 21 种亚型包括 13 种高危亚型:HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68;5 种低危亚型:HPV6、11、42、43、44;3 种中国人群常见亚型:HPV53、66 和 CP8304 型。不同宫颈病变患者中,HPV 感染率利用 χ^2 分析,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 622 例宫颈病变患者中 HPV 检出情况 共检出 HPV 感染者 306 例,感染率 49.2%,其中高危型 HPV 感染者 278 例,阳性检出率为 44.7%,检出高危型别 11 种,主要为 HPV16、58、18、52、31、68、56 亚型,见表 1。检出 32 例低危型 HPV,主要为 HPV6、11 亚型。HPV 阳性者中,单一亚型感染 210 例(68.6%),双重亚型感染 78 例(25.5%),3~4 种亚型混合感染 18 例(5.9%),未查见四重以上亚型感染。

表 1 宫颈病变患者 HPV 高危亚型感染情况

项目	HPV 高危亚型						
	16	58	18	52	31	68	56
检出例数(n)	106	67	64	33	30	29	11
检出率(%)	17.0	10.8	10.3	5.3	4.8	4.7	1.8

2.2 HPV 感染与临床分期及分化程度的关系 临床分期 I~II 期及 III~IV 期宫颈病变患者 HPV 阳性率分别为

81.07% 及 83.67%，两者差异无统计学意义 ($P>0.05$)。高、中、低分化者 HPV 阳性率分别为 90.00%、81.93% 及 86.27%，三者差异亦无统计学意义 ($P>0.05$)，见表 2~3。

表 2 HPV 感染与临床分期的关系 [$n(\%)$]

临床分期	HPV 阳性	HPV 阴性
I ~ II 期 ($n=206$)	167(81.07)	39(18.93)
III ~ IV 期 ($n=98$)	82(83.67)	16(16.33)

表 3 HPV 感染与分化程度的关系 [$n(\%)$]

分化程度	HPV 阳性	HPV 阴性
高分化 ($n=10$)	9(90.00)	1(10.00)
中分化 ($n=238$)	195(81.93)	43(18.07)
低分化 ($n=51$)	44(86.27)	7(13.73)

3 讨 论

HPV 感染几乎是所有的宫颈鳞癌 (95%~100%) 的致病因素, 高危型 HPV 致癌的主要机制是与细胞内肿瘤抑制物 p53 和 pRb 结合使其失活^[3-4]。HPV 感染的诊断主要依赖于临床标本中 HPV DNA 检测, 进行基因分型对宫颈癌的早期防治具有重要意义^[5]。本研究采用 HPV 分型技术对诊断为宫颈病变女性进行 HPV DNA 检测, 该技术不仅可同时检测高危型 HPV 和低危型 HPV, 还能具体分型, 判断多型感染^[6], 从而指导该群体女性预防宫颈癌的发生以及早期诊断宫颈癌, 达到降低发病率的目的。

由国际癌症研究机构 (IARC) 报道的全球 25 个国家的 3 607 例宫颈癌患者的研究中, 16 型在所有 HPV 阳性的宫颈癌患者中平均感染率为 57.4%, 18 型次之^[7]。而在国内的报道中, 各亚型感染率不尽相同, 在北京, HPV 感染者中有 33.9% 存在 HPV16、66 型^[8]。海南省人民医院报告的 HPV 感染率由高到低为 HPV16、18、33、45 和 58 型^[9]。本文结果亦显示 16 型感染最常见, 在宫颈病变患者中的平均感染率为 17.0%, 58 型次之, 占 10.8%, 18 型为 10.3%, 这与国内的一些报道不完全相符^[10-11], 体现了 HPV 感染类型的独特性。HPV 亚型分析显示, 68.6% 的标本为单一亚型感染, 25.5% 的标本同时感染了 2 种亚型, 5.9% 的标本感染 3~4 种亚型, 未发现四重以上亚型感染。说明单一的亚型感染是引起宫颈病变的主要原因, 而多种亚型混合感染在宫颈病变中的作用也不可忽视。本研究中, 宫颈病变的各临床分期 HPV 阳性率无统计学意义差异 ($P>0.05$), 其分化程度与 HPV 阳性率差异亦无统计学意义 ($P>0.05$), 可见 HPV 感染与宫颈病变临床分

期及分化程度无关。

从致病机制上说, 宫颈癌是一种性传播疾病, 多数 HPV 感染者是短暂无症状, 并且自身能够把病毒清除掉, 只有持续高危 HPV 感染才会增加。宫颈癌的风险性^[12]。了解 HPV 各亚型的分布情况和特点, 是预防宫颈癌的迫切需要。

参考文献

- [1] Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries[J]. Vaccine, 2008, 26(52):6743-6744.
- [2] Gudleviciene Z, Sepetiene A, Didziapetriene J, et al. Prevalence of human papillomavirus types in cervical intraepithelial lesions[J]. Medicina (Kaunas), 2010, 46(9):616-623.
- [3] Sun CA, Lai HC, Chang CC. The significance of human Papillomavirus viral load in prediction of histologic severity and size of squamous intraepithelial lesion of uterine cervix[J]. Gynecol Oncol, 2001, 83(1):95-99.
- [4] 夏小艳, 玛依努尔·尼亚孜. HPV 及 HLA 与宫颈癌关系研究进展[J]. 现代生物医学进展杂志, 2010, 10(8):1566-1569.
- [5] 郭俭, 沈海静. HPV 基因分型、宫颈刮片及阴道镜检查在宫颈病变筛查中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(8):797-798.
- [6] Maumoto N, Fujii T, Ishikawa M, et al. Dominant human papillomavirus 16 infection in cervical neoplasia in young Japanese women; study of 881 outpatients[J]. Gyneecol Oncol, 2004, 94(2):509-514.
- [7] Siriaunkgul S, Suwivat S, Settakorn J, et al. HPV genotyping in cervical cancer in Northern Thailand: adapting the linear array HPV assay for use on paraffin-embedded tissue[J]. Gynecol Oncol, 2008, 108(3):555-560.
- [8] 伍星蓉, 朱威, 张海萍, 等. 400 例健康体检妇女宫颈感染人乳头瘤状病毒基因亚型的检测与分析[J]. 首都医科大学学报, 2009, 30(4):560-562.
- [9] 贺国丽, 吴秀荣, 杨舒盈, 等. 海南地区宫颈癌的 HPV 基因型检测及其临床意义[J]. 实用妇产科杂志, 2009, 25(1):407-409.
- [10] 陈忠领, 魏新燕, 范美珍, 等. 女性感染人乳头瘤病毒基因分型结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(9):944-945.
- [11] 张晓静, 袁瑞, 代红莹. 重庆永川地区妇科门诊人乳头瘤病毒亚型分布的研究[J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(9):1407-1410.
- [12] 周莉, 陈姗, 张帝开. 持续性人乳头瘤病毒感染与宫颈癌的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(12):2482-2486.

(收稿日期:2011-02-12)

(上接第 1707 页)

- [10] Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies [J]. J Clin Invest, 2002, 101(1):273-281.
- [11] Yu FL, Liao MH, Lee JW, et al. Induction of hepatoma cells mi-

gration by phosphoglucose isomerase/autocrine motility factor through the upregulation of matrix metalloproteinase-3[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 314(1):76-82.

(收稿日期:2011-02-21)