

• 临床研究 •

宫颈上皮内瘤变患者中人乳头状瘤病毒感染情况分析

段超英

(四川省德阳市第二人民医院检验科 618000)

摘 要:**目的** 研究人乳头状瘤病毒(HPV)不同亚型感染与宫颈上皮内瘤变的关系。**方法** 采用荧光 PCR 法对 158 例经病理组织学检查证实的宫颈上皮内瘤变(CIN)患者进行 HPV 基因分型检测。**结果** 宫颈上皮内瘤变(CIN)患者中 HPV 感染率 46.84%(74/158)。感染比例最高的亚型是 HPV16(36.48%),其次分别是 HPV52(21.62%)、HPV58(13.51%),在感染者中, HPV 单一亚型感染率为 75.68%(56/74),HPV 多亚型感染率为 24.32%(18/74)。**结论** 该研究中 CIN 患者 HPV 感染的常见亚型是 16、52、58,HPV-DNA 的分型检测对预测病变进展和指导治疗有重要意义。

关键词:宫颈上皮内瘤变; 乳头瘤病毒; 基因型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.04.049

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)04-0551-02

宫颈癌的发病率较高,在女性肿瘤疾病中发病率排第 2 位,仅次于乳腺癌^[1]。而宫颈上皮内瘤变(CIN),是与宫颈浸润癌密切相关的一组癌前病变。它包括宫颈不典型增生及宫颈原位癌。癌前病变在相当长时期是可逆的,由癌前病变发展到浸润期需 8~10 年。有研究表明,人乳头状瘤病毒(HPV)感染是引发宫颈癌的主要原因 90.00%以上是由于 HPV 的感染引起的^[2]。CIN 患者一般多无明显临床症状,仅部分有白带增多,血性白带及接触性出血。通过宫颈癌前病变的筛查,对 CIN 可尽早诊断并采取相应的治疗,可明显减少宫颈癌的发病率和病死率。在宫颈癌的预防策略中,HPV 检测的作用愈来愈受到人们的关注。本研究通过对本院门诊确诊的 CIN 患者病例的研究,与健康已婚妇女的 HPV 感染情况做对比分析,探讨宫颈上皮内瘤变患者中 HPV 感染及基因型分布情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 7 月至 2016 年 7 月本院妇科门诊患者,经液基细胞学筛查异常且病理组织学检查证实的 CIN 的患者 158 例(CIN 组),年龄 20~68 岁,平均(38.4±2.0)岁。其中 CIN I 患者 118 例(CIN I 组),CIN II 患者 24 例(CIN II 组),CIN III 患者 16 例(CIN III 组)。对照组为同时期到本院妇科体检液基细胞学筛查正常的 160 例就诊者,年龄 18~68 岁,平均(36.7±2.0)岁。各组年龄比较差异无统计学意义($\chi^2=0.10, P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 不同组别的患者的相关性检查均需在非经期进行,且要求患者在进行检查前 3 d 无性生活或者其他的阴道操作和用药^[3]。使用阴道窥器暴露宫颈,用无菌生理盐水棉球洗去宫颈外分泌物,再用无菌棉拭子插入宫颈内旋动棉拭子采集宫颈分泌物,将棉拭子置入无菌玻璃管密闭送检。

1.2.2 DNA 提取和扩增 按照安普利(Amply)公司的人乳头瘤病毒基因分型检测试剂盒严格操作提取 DNA 和扩增。

1.2.3 HPV 基因分型检测 通过 Genelight9810 荧光 PCR 分析仪进行 HPV 基因分型检测。

1.3 统计学处理 使用 Execl 建立数据库,计数资料率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。多重感染者各亚型的阳性率重复计算。

2 结 果

2.1 CIN 组和对照组 HPV 感染情况比较 观察组 HPV

DNA 总阳性检出率为 46.84%(74/158)。其中 CIN I 组阳性检出率为 38.98%(46/118),CIN II 组阳性检出率为 66.67%(16/24),CIN III 组阳性检出率为 75%(12/16)。由数据可知随着病变程度的加深,HPV DNA 的阳性率呈上升趋势。见表 1。

表 1 CIN 组和对照组 HPV 感染情况比较

组别	n	HPV DNA(n)		阳性率(%)
		(+)	(-)	
CIN I 组	118	46	72	38.98
CIN II 组	24	16	8	66.67
CIN III 组	16	12	4	75.00
CIN 组总计	158	74	84	46.84
对照组	160	19	141	11.88

2.2 HPV 分型 在阳性标本中,感染比例最高的亚型是 HPV16(36.48%),其他亚型按比例从高到低分别为 HPV52(21.62%)、HPV58(13.51%)、HPV53(8.10%)、HPV18(6.75%)、HPV68(5.40%)、HPV33(2.70%)、HPV11(2.70%)、HPV31(1.35%)、HPV6(1.35%)。高危亚型占阳性总数的 95.95%(71/74),低危亚型占阳性总数的 4.05%(3/74),高危亚型数量比例在阳性标本中优势明显,与对照组比较差异有统计学意义($\chi^2=6.01, P<0.05$)。阳性标本中 HPV 单一亚型感染率为 75.68%(56/74),HPV 多亚型感染率为 24.32%(18/74),与对照组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.00, P>0.05$)。

2.3 HPV 亚型感染分类统计 见表 2。

表 2 HPV 亚型感染在两组中的分类[% (n/n)]

分类	CIN 组	对照组	P
单亚型感染	75.68(56/74)	78.95(15/19)	>0.05
多亚型感染	24.32(18/74)	21.05(4/19)	>0.05
15 种 HR-HPV	95.95(71/74)	73.68(14/19)	<0.01
6 种 LR-HPV	4.05(3/74)	26.32(5/19)	<0.01

3 讨 论

HPV 的持续感染是宫颈病变以及宫颈癌发病的重要的因

素这一论断在医学界已经取得广泛认同, HPV 大约有 40 种亚型涉及生殖道感染, 其中 20 种和肿瘤的发生相关。HPV 是属于一种高度特异性球形 DNA 病毒, 且病毒核酸作为双链环状 DNA^[4]。通常认为, HPV 病变是从受到外界感染基底角细胞增殖开始的, 其原因是因为该部位受到外界的摩擦或碰撞导致部分细胞受损, 从而使受损细胞暴露在感染病毒的环境中, 引发感染^[5]。大多数患者(尤其是年轻女性患者) HPV 感染均是短时间存在, 一般时间为 6 个月至 2 年, 但也存在一些风险较高的病毒, 其潜伏期可能长达 15 年, 最后发展成为宫颈癌^[6]。HPV 感染以后, 经过感染潜伏期、亚临床期才发展成为感染临床期。HPV 感染潜伏期是极其不稳定的时期, 在最初感染的几年内, 多数妇女的症状会转归、清除。当有严重的细胞调节免疫性损伤时, 则会促使 HPV 大量复制, 接着在表层和中层细胞核里逐渐出现大量的病毒 DNA, 因此会增加个体产生新的或者重复性损伤的可能性。生殖道 HPV 持续感染最普遍的临床表现是湿疣、高度 CIN/CIS 和宫颈癌。持续感染某一类型的 HPV 与 CIN/CIS 的发展至关重要。本研究中 CIN 患者组 HPV DNA 总阳性检出率为 46.84%(74/158)。其中 CIN I 组阳性检出率为 38.98%(46/118), CIN II 组阳性检出率为 66.67%(16/24), CIN III 组阳性检出率为 75%(12/16)。可以看出随着病变程度的加深, HPV DNA 感染的阳性率呈上升的趋势。本研究中各级别 CIN 组的阳性检出率与国内郭雅萍等^[7]报道的相比较阳性率偏低, 可能与使用的试剂盒与检验方法学的不同有关, 也从另一侧面印证了 HPV 感染与分布具有地区差异性这一特点。

宫颈病变程度与所感染 HPV 亚型存在一定关系。近年来的研究更进一步提示不同 HPV 亚型对宫颈上皮的致病力不同, 并且存在较大差异^[8], HPV 的分型检测对宫颈病变的病因学和癌前预报具有重要的意义。Hwang 等^[9]在报告中指出, 虽然各级别宫颈病变间 HPV 感染型别存在差异, 但 HPV 16、18、33、58 在 CIN I 以上病变组均有一定优势, 提示上述型别具有较高致癌性。杜毅新^[10]在对 512 例 CIN 患者 HPV 分型检测中发现阳性率前五位的 HPV 亚型分别是 HPV 16、58、52、33、31。本研究结果显示在 CIN 组中感染亚型比例由高到低分布依次为 HPV16(36.48%)、HPV52(21.62%)、HPV58(13.51%)、HPV53(8.10%)、HPV18(6.75%)、HPV68(5.40%)、HPV33(2.70%)、HPV11(2.70%)、HPV31(1.35%)、HPV6(1.35%)。高危亚型占阳性总数的 95.95%(71/74), 高危亚型数量比例在阳性标本中优势明显, 与国内外的研究结果基本符合。

宫颈 HPV 多基因型感染是否与宫颈病变的级别存在关系, 目前一些研究者认为, HPV 多重感染可能影响病毒的致病能力, 并最终关系到宫颈癌病的进展和严重程度^[11-12]。本研究中阳性标本 HPV 单一亚型感染率为 75.68%(56/74), HPV 多亚型感染率为 24.32%(18/74), 与对正常对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。因此笔者认为宫颈感染不同亚型 HPV 的数量与宫颈病变的发生与发展无直接关系。本研究 CIN 患者中只检出了 8 种 HPV 高危型, 2 种 HPV 低危型, 说明 HPV 具有区域分布差异性, 也与标本检测数量有关。相信随着病例数量的积累, 将会进一步明确本地区 CIN 患者中

HPV 基因型分布情况, 为研制有针对性的疫苗预防 HPV 感染和根据感染基因型预测病变进展与评估预后提供科学依据, 中国普适性 HPV 疫苗探索和定型也将成为业界关注的热点^[13]。

参考文献

- [1] 胡亚涛, 李爱芹. 宫颈腺癌患者人乳头状瘤病毒感染的病理特征分析及基因分型研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(11): 2607-2609.
- [2] 郭彦蓉, 赵广超, 李文华, 等. 人乳头状瘤病毒感染对宫颈癌局部免疫功能的影响分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(13): 3333-3334.
- [3] 梁登辉, 高原, 贺英, 等. 妇产科患者宫颈人乳头状瘤病毒感染的调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(12): 2854-2855.
- [4] Thomsen LT, Frederiksen K, Munk C, et al. Long-term risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse according to high-risk human papillomavirus genotype and semi-quantitative viral load among 33288 women with normal cervical cytology[J]. Int J Cancer, 2015, 137(1): 193-203.
- [5] 赵苏萍, 韦艳萍, 魏萍, 等. 黔南州水族宫颈疾病妇女人乳头状瘤病毒感染现状及相关因素分析[J]. 现代预防医学, 2011, 38(22): 4589-4591.
- [6] 魏琳琳, 杨波, 赵欣. 高危型人乳头状瘤病毒感染宫颈的病原学研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(24): 6079-6081.
- [7] 郭雅萍, 饶冬平. 高危型人乳头状瘤病毒感染与宫颈上皮内瘤变的关系[J]. 中国基层医药, 2011, 18(8): 1108.
- [8] 关婷. 人乳头瘤病毒基因型与宫颈上皮内瘤样病变的关系[J]. 中国妇幼保健, 2006, 21(7): 960.
- [9] Hwang TS, Jeong JK, Park M, et al. Detection and typing of HPV geno-types in various cervical lesions by HPV oligonucleotide microarray[J]. Gynecol Oncol, 2003, 90(1): 51.
- [10] 杜毅新. HPV 感染与宫颈上皮内瘤病变关系的临床研究[J]. 中外医学研究, 2011, 9(16): 25.
- [11] 卢洪胜, 曹学全, 甘梅富, 等. 宫颈癌及癌前病变 NOBI 的表达及高危型 HPV 感染的相关性[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(12): 1958-1960.
- [12] Spinillo A, Dal Bello B, Alberizzi P, et al. Clustering patterns of Human papillomavirus genotypes in multiple infections[J]. Virus Res, 2009, 142(1/2): 154-159.
- [13] Xu QX, Zhang ZY. High-risk human papillomavirus genotypes in cervical lesions and vaccination challenges in china[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(6): 2193-2197.

(收稿日期: 2016-08-10 修回日期: 2016-11-01)