

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.29.016

人乳头瘤病毒感染与宫颈上皮内瘤变疾病进展的相关性研究*

牟 玲¹, 胡 娅¹, 兰 英¹, 吕凤林^{2△}

(1. 中国人民解放军第 324 医院妇产科, 重庆 400020; 2. 重庆大学生物工程学院 400030)

摘要:目的 探讨人乳头瘤病毒(HPV)感染对宫颈上皮内瘤变(CIN)疾病演变的影响。方法 选取 2010 年 1~12 月在中国人民解放军第 324 医院妇产科门诊经阴道镜下活检并病理诊断为 CIN I 级的 120 例患者为研究对象,采用杂交捕获 2 代(HC-II)方法定量检测宫颈分泌物 HPV DNA 的含量,并根据有无感染 HPV 将患者分为 CIN I + HPV(-)组及 CIN I + HPV(+)组,随访 3 年对患者进行宫颈脱落细胞学检查(TCT)及 HR-HPV 检测,观察患者 CIN 疾病演变情况。结果 CIN I + HPV(-)组有 13.33% 患者疾病进展,而 CIN I + HPV(+)组有 21.67% 患者疾病进展,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 HPV 感染在 CIN 的疾病进展中具有重要作用,防治 HPV 的感染有利于减缓 CIN 的进展。

关键词:乳头状瘤病毒;宫颈上皮内瘤样变;疾病演变

中图分类号:R737.33

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)29-3895-02

Correlative research of HPV infection and the disease progression of cervical intraepithelial neoplasia*

Mou Lin¹, Hu Ya¹, Lan Yin¹, Lv Fenglin^{2△}

(1. Department of Gynecology and Obstetrics, 324th Hospital of PLA, Chongqing 400020, China;

2. Biomedical Engineering College, Chongqing University, Chongqing 400030, China)

Abstract: Objective To investigate the HPV infection influence on the disease evolution of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). Methods 120 CIN grade I patients diagnosed by under colposcopic biopsy pathology in 324th Hospital of PLA obstetrics and gynecology clinic from January to December 2010 were selected as the research objects, concentrations of cervical secretions' HPV DNA were detected by hybrid capture two generations(HC-II) of quantitative method. According to HPV infection, patients were divided into CIN I + HPV(-) and CIN I + HPV(+) group and followed up for 3 years to observe the disease evolution of CIN by means of TCT test and HR-HPV test. Results 13.33% patients appeared disease progression in the CIN I + HPV(-) group, while 21.67% in the CIN I + HPV(+) group, the difference between the two groups had significantly statistical difference ($P < 0.05$). Conclusion HPV infection has an important role in the disease progression of CIN, suggesting that the prevention and treatment of the HPV infection could slow down the progression of CIN.

Key words: papillomavirus; cervical intraepithelial neoplasia; disease progression

宫颈癌是危害女性健康的最常见恶性肿瘤之一,被认为是全球性公共卫生问题,而宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)是宫颈癌前病变的统称,可逐渐发展成为浸润性宫颈癌^[1]。根据细胞异常的程度可将 CIN 分为 3 级: CIN I 级相当于宫颈轻度非典型增生, CIN II 级相当于宫颈中度非典型增生, CIN III 级相当于宫颈重度非典型增生和(或)宫颈原位癌。自上世纪 80 年代末从宫颈癌组织中检测出人乳头瘤病毒(HPV)以来,大量的研究显示 HPV 感染与宫颈癌的关系密切。因此,尽早诊断出 CIN 以及 HPV 感染对于防治宫颈癌具有重要意义。本文回顾性分析了本院诊断的 120 例 CIN I 级患者,在是否感染了 HPV 基础上作进一步深入的分析,观察 HPV 感染对 CIN 疾病进展的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取中国人民解放军第 324 医院 2010 年 1 月至 2010 年 12 月妇产科门诊经阴道镜下活检并病理诊断为 CIN I 级的患者 120 例,年龄 20~65 岁,平均(38.18±4.26)岁。所有患者均有性生活史,其中有分娩史者 116 例,无分娩史者 4 例,未婚 1 例。

纳入标准:根据首次来院时检查 HPV 感染情况,并且自愿选择单纯随访而不治疗的患者将其分为 CIN I + HPV(-)组及 CIN I + HPV(+)组两组,每组 60 例。排除标准:(1)合并有其他肿瘤者;(2)有免疫系统缺陷者;(3)曾短时间大剂量使用过激素等者;(4)随访期间服用相关抗病毒药物者;(5)患有阴道炎等其他妇科疾病者;(6)在随访过程中,失访或因疾病需进行宫颈治疗者;(7)其他,如患有精神障碍、不配合随访者等。两组患者年龄、血压及其他影响因素,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者临床特征比较($\bar{x} \pm s$)

项目	CIN I+HPV(-)	CIN I+HPV(+)	P
年龄(岁)	38.38±4.35	37.92±4.82	0.681
平均收缩压(mm Hg)	123.83±13.58	124.82±13.22	0.822
白细胞(10^9 个/L)	5.24±0.78	5.39±1.02	0.152
血红蛋白(g/L)	130.58±3.89	129.26±4.57	0.230

1.2 方法 所有患者均建立随访档案,并在 3 年内随访 4 次,分别为自首次检查起第 6、12、24、36 个月,随访项目为宫颈脱

落细胞学检查(TCT)及 HR-HPV 检测。若两者之一有变化异常者行阴道镜检查并于多点取活检。详细记录患者随访结果于随访档案中,对于在随访中失访或因疾病必需治疗的患者自失访或治疗之日起剔除。(1)宫颈 TCT 检查:标本采集使用新柏氏 TCT 程控超薄细胞监测系统,按照 2001 年修订的 TBS 分类法进行诊断。(2)HR-HPV DNA 检测:采用杂交捕获 2 代(HC-II)方法定量检测宫颈分泌物 HPV DNA 的含量,具体参照文献[2]的报道方法。

1.3 随访结果的判定 本研究采用 TCT 和病理结果相结合的判定方法来判定疾病的演变,即疾病进展、疾病持续和疾病消退 3 种类型,具体参照荣晖等[3]的报道方法。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用单因素方差分析;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者随访 36 个月时 CIN 演变情况 120 例患者全部按时完成 3 年随访。在随访第 36 个月时,CIN I + HPV(-)组的 60 例患者中,疾病进展 8 例,疾病消退 31 例,疾病持续 21 例;而 CIN I + HPV(+)组的 60 例患者中,疾病进展 13 例,疾病消退 15 例,疾病持续 32 例。两组的疾病进展比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 宫颈细胞学检查与组织病理学检查结果 在随访第 36 个月时,CIN I + HPV(-)组 60 例患者中,经宫颈细胞学及组织病理学检查后宫颈正常 31 例,CIN I 级 21 例,CIN II 级 7 例,CIN III 级 1 例;CIN I + HPV(+)组 60 例患者中,宫颈正常 15 例,CIN I 级 32 例,CIN II 级 9 例,CIN III 级 4 例。两组的 CIN 级别比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 两组患者随访 36 月时 CIN 演变情况(n)

组别	疾病消退	疾病持续	疾病进展	合计	疾病进展率(%)
CIN I+HPV(-)组	31	21	8	60	13.33
CIN I+HPV(+)组	15	32	13	60	21.67

表 3 宫颈细胞学检查与组织病理学检查结果(n)

组别	CIN I	CIN II	CIN III	合计
CIN I + HPV(-)组	21	7	1	29
CIN I + HPV(+)组	32	9	4	45

3 讨 论

HPV 作为生殖道感染的重要病原菌之一,具有将正常细胞永生化的能力以及高度的种属性,而这种永生可能是细胞恶变的前奏。目前在已经分离出的 100 余种 HPV DNA 中,约有 30 余种与宫颈病变有关,并且主要为高危型 HPV 所致[4]。女性进入性活跃年龄后感染 HPV 的概率大大增加,有研究显示初次性生活年龄在 18 岁以下感染的危险性是 20 岁以后者的 2 倍以上[5]。并且在感染 HPV16 的 CIN I、II 级患者中,年龄在 30 岁以上的病灶更大[6]。大量的流行病学和分子生物学研究已证实 HPV 感染与宫颈癌及癌前病变密切相关[7],宫颈病变成为一类性传播疾病。本研究在利用 HC-II 方法检测宫颈分泌物 HPV 的基础上,结合细胞学及组织学检查,发现 CIN I + HPV(+)组 CIN 疾病进展率较 CIN I + HPV(-)

组高,并且 CIN I + HPV(-)组在 CIN 病变的演变结果中明显优于 CIN I + HPV(+)组,表明早期及时的 HPV 感染筛查及防治有利于 CIN 往好的方向演变。

即使 HPV 感染后可能表现为无临床症状或呈亚临床感染状态,若长期不予重视,最终仍会导致严重的后果。近年来,全球宫颈癌的发病率有所上升,尤其是发展中国家及不发达国家和地区,多数归因于人群 HPV 的感染增加所致,并且越发的趋于年轻化。多数研究显示 CIN 发展为浸润癌可能需要 10~15 年,因此对宫颈癌的防治重在疾病早期发生阶段。研究显示 HR-HPV 的持续性感染是持续性 CIN 的主要危险因素[8]。并且 Sun 等[9]研究发现,HR-HPV 负荷量越大,宫颈病变的严重程度越高。李军果等[10]研究亦提示 HR-HPV 感染与宫颈病变严重程度密切相关。此外,一项随机对照研究试验发现基于 HPV 的筛查在阻止宫颈癌发生方面甚至比细胞学检测显得更为有效[11]。

目前针对 HPV 已成功开发了两种上市疫苗:Gardasil 及 Cervarix。近期随机双盲 PATRICIA 试验亦发现高效价的 HPV-16/18 疫苗对 CIN III 及原位腺癌均有利[12]。但是,值得关注的是疫苗的设计只针对了 HR-HPV 的某些高度致癌亚型,因此还有多数致癌亚型未覆盖,并且对于已感染的 HPV 并无治疗效应[13]。单纯应用疫苗不能解决已感染或疫苗未覆盖的 HPV 亚型,还需结合定期 HPV 感染筛查才能在更高层次防治宫颈癌的发生。此外,Martin-Hirsch 等[14]对 28 种有关 CIN 的外科手术治疗技术分析显示外科手术对 CIN 的治疗无明显优势。因此,对于宫颈病变的防治,目前已将 HPV DNA 检测和宫颈细胞学涂片联合作为常规的筛查手段。为此,早在 2003 年卫生部就颁布“宫颈癌筛查及早诊早治指南”建议有性生活史的女性应定期进行 HPV 筛查。

综上所述,鉴于 HPV 感染在宫颈病变的发生发展中起着重要作用,建立一个包括 HPV 疫苗注射、筛查及 CIN 早诊、早治等措施的宫颈癌综合防治体系,有望极大地降低宫颈癌的发病率。

参考文献:

- [1] 何淑英,杨丽君,龙燕芬. 宫颈上皮内瘤变早期诊断的临床观察[J]. 中国妇幼保健,2006,21(19):2729-2731.
- [2] 姜华. 高危型 HPV 感染及随访方式对 CIN I 转归的影响[J]. 国际妇产科学杂志,2013,40(4):324-326.
- [3] 荣晖,乌兰娜,高积勇,等. 宫颈上皮内瘤变 I 级的自然转归研究[J]. 现代妇产科进展,2012,21(5):365-368,372.
- [4] Dell G, Gaston K. Human papillomaviruses and their role in cervical cancer [J]. Cell Mol Life Sci,2001,58(12/13):1923-1942.
- [5] Deacon JM, Evans CD, Yule R, et al. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and off CIN3 among those infected;a case-control study mested within the Manchester cohort[J]. Br J Cancer,2000,88(11):1565-1572.
- [6] Wentzensen N, Walker J, Schiffman M, et al. Heterogeneity of high-grade cervical intraepithelial neoplasia related to HPV16; implications for natural history and management[J]. Int J Cancer,2013,132(1):148-154. (下转第 3900 页)

以上浓度 As_2O_3 均能诱导 SKM-1 细胞凋亡,抑制 SKM-1 细胞生长,并呈剂量与时效关系;进一步检测了 Bcl-2、Bax、caspase-3 mRNA 表达,与对照组比较,三者分别在 0.25、0.50 $\mu\text{mol/L}$ 处理时差异无统计学意义($P>0.05$),而 2.00 $\mu\text{mol/L}$ 及以上浓度 As_2O_3 组差异均有统计学意义($P>0.05$),且随着 As_2O_3 浓度增加及作用时间延长 Bcl-2 mRNA 表达逐渐下降,而 Bax、caspase-3 mRNA 表达则逐渐上升,说明 2.00 $\mu\text{mol/L}$ 及以上浓度 As_2O_3 即可通过下调 Bcl-2 基因和上调 Bax、caspase-3 基因表达来发挥诱导 SKM-1 细胞凋亡的作用。

综上所述, As_2O_3 抑制 SKM-1 细胞增殖主要通过促进细胞凋亡来实现,具有效应浓度的 As_2O_3 可能是通过下调 Bcl-2 基因与上调 Bax、caspase-3 基因来发挥作用。下一步将继续深入研究 As_2O_3 在细胞凋亡途径中的具体作用及其对细胞周期的影响,进一步探讨 As_2O_3 诱导 MDS 细胞凋亡的具体机制。

参考文献:

[1] Nimer SD. Myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2008, 111(10):4841-4851.

[2] Ma XM. Epidemiology of myelodysplastic syndromes[J]. *Am J Med*, 2012, 125(7, Supplement):S2-S5.

[3] Warlick ED, Cioc A, Defor T, et al. Allogeneic stem cell transplantation for adults with myelodysplastic syndromes; importance of pretransplant disease burden[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(1):30-38.

[4] Greenberg PL. Molecular and genetic features of myelodysplastic syndromes[J]. *Int J Lab Hematol*, 2012, 34(3):215-222.

[5] Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, et al. Use of Arsenic trioxide (As_2O_3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients[J]. *Blood*, 1997, 89(9):3354-3360.

[6] Wang DH, Wei HL, Zhao HS, et al. Arsenic trioxide overcomes apoptosis inhibition in K562/ADM cells by regulating vital components in apoptotic pathway[J]. *Pharmacol Res*, 2005, 52(5):376-385.

[7] Schiller GJ, Slack J, Hainsworth JD, et al. Phase II multicenter study of Arsenic trioxide in patients with myelodysplastic syndromes[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(16):2456-2464.

[8] Kerbauy DB, Deeg HJ. Apoptosis and antiapoptotic mechanisms in the progression of myelodysplastic syndrome[J]. *Exp Hematol*, 2007, 35(11):1739-1746.

[9] Barzi A, Sekeres MA. Myelodysplastic syndromes; a practical approach to diagnosis and treatment[J]. *Cleve Clin J Med*, 2010, 77(1):37-44.

[10] Mazumder S, Plesca D, Almasan A. Caspase-3 activation is a critical determinant of genotoxic stress-induced apoptosis[J]. *Methods Mol Biol*, 2008, 414:13-21.

[11] Xia J, Li Y, Yang Q, et al. Arsenic trioxide inhibits cell growth and induces apoptosis through inactivation of notch signaling pathway in breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(8):9627-9641.

[12] 王绩英, 赵雪强, 王昌明, 等. 三氧化二砷逆转 A549 细胞对 TRAIL 耐药的研究[J]. *重庆医学*, 2012, 41(7):676-678.

[13] Yedjou C, Tchounwou P, Jenkins J, et al. Basic mechanisms of Arsenic trioxide (ATO)-induced apoptosis in human leukemia (HL-60) cells[J]. *J Hematol Oncol*, 2010, 3:28.

(收稿日期:2014-04-08 修回日期:2014-06-22)

(上接第 3896 页)

[7] Bosch FN. The causal relationship between human papillomavirus and cervical cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2002, 55(4):244-265.

[8] Ho GY, Einstein MH, Romney SL, et al. Risk factors for persistent cervical intraepithelial neoplasia grades 1 and 2; managed by watchful waiting[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2011, 15(4):268-275.

[9] Sun CA, Lai HC, Chang CC, et al. The significance of human papillomavirus viral load in prediction of histologic severity and size of squamous intraepithelial lesions of uterine cervix[J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 83(1):95-99.

[10] 李军果, 李力, 郭建新, 等. 375 例宫颈病变患者高危型人乳头瘤病毒感染的研究[J]. *重庆医学*, 2008, 37(9):935-936, 939.

[11] Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive

cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia; a randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(3):249-257.

[12] Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia; 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1):89-99.

[13] 刘昱, 祁文娟, 魏丽惠. HPV 预防性疫苗在预防子宫颈癌中的应用进展[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2013(4):378-381.

[14] Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(6):CD001318.

(收稿日期:2014-05-10 修回日期:2014-06-14)