

120 例宫颈上皮内瘤变患者不同型别 HPV 感染状况分析*

杨志玲^{1,2}, 刘 华², 吕瑜玫², 潘 虹², 李海燕², 李 力^{1△}

(1. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所妇产科, 重庆 400042; 2. 成都军区总医院妇产科, 四川成都 610083)

[摘要] **目的** 探讨不同亚型人乳头瘤病毒(HPV)在不同程度宫颈上皮内瘤变(CIN)患者中的感染状况。**方法** 对 40 例正常宫颈及 120 例 CIN 的患者(包括 CIN I、CIN II、CIN III 患者各 40 例),进行常见的 4 种亚型 HPV(HPV 低危型 6、11 型及高危型 16、18 型)的检测。**结果** HPV 总阳性率为 57.50%。HPV6、11、16、18 4 种亚型在 CIN I、CIN II、CIN III 组的感染率分别为 5.00%、0、30.00%、12.50%、7.50%、12.50%、47.50%、10.00%、17.50%、10.00%、47.50%、7.50%。CIN I、CIN II、CIN III 组均以高危型 HPV16 型感染率最高。HPV 感染检出率在正常宫颈组及 CIN I、CIN II、CIN III 组分别为 22.50%、47.50%、77.50%、83.50%,各组 HPV 感染率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),HPV 感染率随着宫颈 CIN 严重程度的增加呈上升趋势。**结论** 正常宫颈及不同级别的 CIN 患者 HPV 感染情况不同,不同亚型 HPV 在不同程度的 CIN 患者中的感染率不同。

[关键词] 宫颈上皮内瘤样病变;人乳头瘤病毒 6;人乳头瘤病毒 11;人乳头瘤病毒 16;人乳头瘤病毒 18;薄层液基细胞学

[中图分类号] R737.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)04-0475-03

Analysis on infection status by different sub-types of HPV in 120 cases of cervical intraepithelial neoplasia*

Yang Zhiling^{1,2}, Liu Hua², Lv Yumei², Pan Hong², Li Haiyan², Li Li^{1△}

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Research Institute of Field Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, General Hospital of Chengdu Military Region, Chengdu, Sichuan 610083, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the infection status of different subtypes of human papilloma virus (HPV) in the patients with different degrees of cervical intraepithelial neoplasia(CIN). **Methods** The 4 common HPV subtypes(low risk HPV subtype 6,11 and high risk subtype 16,18) were detected in 40 patients of normal cervix and 120 cases of CIN(including 40 cases of I, 40 cases of CIN II and 40 cases of CIN III). **Results** Among 120 cases of CIN, the total positive rate of HPV was 57.50%, the infection rates of HPV subtype 6,11,16 and 18 were 5.00%, 0,30.00%, 12.50% in the CIN I group, 7.50%, 12.50%, 47.50% and 10.00% in the CIN II group and 17.50%, 10.00%, 47.50% and 7.50% in the CIN III group respectively. The infection rate of high risk HPV subtype 16 in the CIN I, CIN II and CIN III groups was highest. The detection rates of HPV infection in the normal cervix, CIN I, CIN II and CIN III groups were 22.50%, 47.50%, 77.50%, and 83.50% respectively, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The infection rate of HPV showed the increasing trend with the cervical CIN severity increase. **Conclusion** HPV infection is different in the normal cervix and different grades of CIN. Different HPV subtypes have different infection rates among the patients with different degrees of CIN.

[Key words] cervical intraepithelial neoplasia; human papilloma virus 6; human papilloma virus 11; human papilloma virus 16; human papilloma virus 18; thinprep cytology test

宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)是宫颈癌相关的一组癌前病变,它是宫颈癌防治的重要阶段^[1]。统计显示,15%左右的 CIN 患者可能发展为宫颈癌,特别是级别越高的 CIN 发生癌变的风险增高;但也有 80%的 CIN 患者可以通过早期发现、早期治疗达到治愈。人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)与宫颈癌及其癌前病变的关系已经被人们所熟知,并根据其致癌性高低不同而将其分为高危型 HPV 和低危型 HPV,高危型 HPV 感染是宫颈癌及其癌前病变发生的主要危险因素^[2]。在 CIN 患者中,各种亚型的 HPV 感染率,不同地域报道各不相同。本课题组在对不同程度 CIN 患者进行了 4 种亚型的 HPV 检测,并对这些患者进行抗病毒及对症治疗,进行 1~2 年的随访观察,并观察患者病情严重程度与病毒持续感染的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 10 月至 2010 年 3 月在成都军区总医院妇产科门诊就诊的患者,行薄层液基细胞学(thinprep

cytology test, TCT)检查及 HPV-DNA 分型检测,因 TCT 异常或临床需要,通过阴道镜下多点活检,送病理检查,诊断出 CIN I、II、III 型各 40 例,年龄 20~55 岁,平均(27.60±5.50)岁。其中常见的临床症状有白带增多、白带颜色异常、房事后出血等,因以上症状就诊者 96 例(80.00%),24 例(20.00%)患者系常规体检中发现,无不适应临床症状。另外,患者在初次诊断 HPV 感染后,均建议行局部抗病毒治疗,即给予重组人干扰素 a 栓剂奥平(OPIN),10 万 IU/支]阴道上药,患者自行于睡前清洁外阴后使用,将其放置于阴道后穹隆处,每次 1 粒,隔天 1 次,6 粒为 1 个疗程,每个月经周期后使用,共 3 个疗程。部分 CIN II 患者给予宫颈电热圈环切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)治疗,全部 CIN III 患者均行 LEEP 治疗或锥切等其他物理治疗。初次就诊后 6~12 个月复查 HPV 感染情况。

1.2 方法

1.2.1 TCT 检查 TCT(北京英硕力新柏有限公司)新柏氏

膜式液基薄层细胞学检查,使用特制的宫颈刷,按操作规定在宫颈管及宫颈外口旋转数圈,收集宫颈的脱落细胞,取样后将刷头在 ThinPrep 样本小瓶中漂洗 10 s 后备检。

1.2.2 阴道镜检查和**宫颈活检** 对 TCT 检查异常的患者,行电子阴道镜(型号:SLI KFCN-15X,日本)检查,对有可疑病灶的,进行多点活检送病理检查确诊。

1.2.3 HPV6、11、16、18 型检测 利用亚能生物技术(深圳)有限公司提供的 HPV 基因分型 PCR 检测试剂盒进行检测(定性检测),批号 2008 第 3400994 号。严格按照试剂盒提供的方法步骤进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同年龄阶段 HPV 感染情况比较 40 例正常宫颈的 HPV 感染率为 22.50%,160 例检测对象 HPV 总感染率为 57.50% (92/160),20~30 岁感染率为 52.31% (34/65),>30~40 岁为 70.37% (38/54),>40~50 岁为 57.14% (16/28),>50 岁为 30.77% (4/13);HPV 感染以大于 30~40 岁年龄组的感染率最高,与其他年龄组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 不同级别 CIN 患者 HPV 感染情况比较 不同级别 CIN 均存在 HPV 感染状况,CIN I 组患者的 HPV 感染率为 47.50%,CIN II 组感染率为 77.50%,CIN III 组感染率为 83.50%,级别越高,感染率越高。各组感染率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 不同级别 CIN 患者不同亚型 HPV 感染情况比较 不同级别的 CIN 患者中,均不同程度地存在 HPV 感染,其中在 CIN I、CIN II 及 CIN III 3 组患者中,不同的 HPV 亚型感染情况不同,均以高危型 HPV16 型感染率最高,分别为 30.00%、47.50% 及 47.50%,与其他亚型比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。这 4 种亚型的 HPV 中,有些患者仅 1 种亚型阳性,也有部分患者 2 种及 2 种以上 HPV 重复感染情况,见表 1。

表 1 3 组患者不同亚型 HPV 感染情况 [$n(\%)$, $n=40$]

组别	HPV6	HPV11	HPV16	HPV18
CIN I 组	2(5.00)	0	12(30.00)	5(12.50)
CIN II 组	3(7.50)	5(12.50)	19(47.50)	4(10.00)
CIN III 组	7(17.50)	4(10.00)	19(47.50)	3(7.50)

2.4 3 组患者治疗后 HPV 转阴率比较 不同级别的 CIN 经过正规的抗病毒治疗、对症治疗及相应的物理治疗后,复诊时 CIN I、II、III 组 HPV 感染转阴率分别为 78.95%、74.19%、69.70%,3 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 复诊时各组 HPV 感染及转阴情况比较 [$n(\%)$]

组别	感染例数	复诊时阳性	复诊时阴性
CIN I 组	19	4(21.05)	15(78.95)
CIN II 组	31	8(25.81)	23(74.19)
CIN III 组	33	10(30.30)	23(69.70)

3 讨论

3.1 CIN 与 HPV 感染 HPV 依据其与肿瘤发生危险性的高低可将 HPV 分为低危型和高危型,目前已分出 100 余种 HPV DNA,其中 30 多种与宫颈病变相关。国际癌症研究协

会将 HPV6、11、40、42、43、44、54、61、70、72、81、108 这 12 种归为 HPV 低危型,这些型别的 HPV 主要引起生殖道及肛周皮肤的湿疣类病变、扁平湿疣类病变及 CIN I,这些病变通常多呈一过性,可自然逆转;高危型主要为 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、73、82 这 15 种,主要导致 CIN II~III 级病变和宫颈癌的发生。有研究已肯定,持续高危型 HPV 感染的 CIN I 级容易进展为 CIN II~III,高危型 HPV 持续感染才是导致宫颈癌发生的最重要的危险因素^[3]。国外已有文献报道,不同地理位置的差异,感染 HPV 的型别不同,但主要的亚型是 HPV16,其次是 HPV18,没有明显的地区差异^[4]。研究发现,宫颈癌组织标本中 HPV16 和 18 型感染率最高^[5]。国内外已有文献表明,随着 CIN 级别越高,HPV 感染率越高,其感染率差异有统计学意义($P < 0.05$)^[6-8]。同时已有研究表明,不同亚型 HPV 在不同程度的 CIN 中感染率不同^[9]。CIN 与 HPV 感染关系的研究结果可能因检测方法、研究人群不同,而得出不同的结果,但多数的研究认为 CIN 与 HPV 感染密切相关^[10]。目前,HPV 检测方法有多种。如免疫学方法对 HPV 抗原、HPV 抗体进行检测,也有宫颈细胞学检测时,行 HPV 检测 HPV-DNA 杂交捕获法(hybrid capture, HC),第二代杂交捕获法(HC-II)可同时检测常见的 13 种高危型 HPV 和 5 种低危型 HPV。而 PCR 法为 HPV 检测最敏感的技术。不同的检测方法各有优缺点^[11]。本研究中,选择低危型及高危型中较常见的类型 HPV6、11、16、18 型,利用 PCR 方法检测其在不同程度的宫颈 CIN 中的表达情况。观察的病例结果显示,HPV 总阳性率为 57.50%,HPV6、11、16、18 型在不同程度 CIN 组(CIN I, CIN II, CIN III)感染率分别为 5.00%、0、30.00%、12.50%;7.50%、12.50%、47.50%、10.00% 及 17.50%、10.00%、47.50%、7.50%。HPV 感染率在正常宫颈组及不同程度 CIN 组(CIN I, CIN II, CIN III)分别为 22.50%、47.50%、77.50%、和 83.50%,各组 HPV 感染率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),HPV 感染率随着宫颈 CIN 严重程度的增加呈上升趋势。通过抗病毒治疗后的观察发现,经过治疗后,大部分患者可以获得 HPV 转阴,CIN I、II、III 转阴率分别为 78.95%、74.19%、69.70%,CIN 程度越轻,转阴率越高,CIN 程度越重,HPV 持续感染率越高,但 3 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。HPV 持续感染可能是宫颈 CIN 进展的原因之一。

3.2 HPV 感染的抗病毒治疗 不管是阴道局分泌物检测提示 HPV 感染,还是宫颈液基细胞学刮片时的检测提示 HPV 感染,关于该病毒感染时,是否抗病毒治疗,是局部抗病毒治疗,还是全身肌肉注射干扰素治疗,还是二者连用,目前仍有很大的争议,且抗病毒治疗的结局如何,尚不肯定。本研究对所观察的病例,根据病情及患者自愿原则,进行了局部抗病毒栓剂的治疗,对大多数感染患者,获得了病毒转阴的治疗效果。因此,对于 HPV 感染患者,进行局部抗病毒治疗有效,且没有明显的不良反应,是患者能乐意接受的治疗方式。

3.3 不同程度 CIN 治疗方式选择 不同程度的 CIN,其治疗措施的选择上也是不同的。同时,还要根据患者年龄、是否有生育要求等因素综合考虑选择治疗方式^[12]。比如,CIN I 通常并不需要物理治疗,有报道显示,60% 的 CIN I 会自然消退。但是,CIN I 的患者合并了 HPV 高危型感染的患者,如果不做积极治疗,患者从心理上难以接受,常常会要求医生进行抗病毒治疗并自觉进行严密随访。有文献报道约 20% CIN II 会发展为 CIN III,5% CIN III 可能发展为浸润癌^[13-14],因此,不管是否合并 HPV 感染,均应进行物理治疗或宫颈锥切。推荐的物

理治疗方式为宫颈环形电切术 (LEEP) 治疗,该方法既可以明确病变深度,又能起到治疗作用。而对于年龄较大,且无生育要求的患者,如果患者要求,也可以行全子宫切除术,以防止宫颈病变的可能。

综上所述,以上研究均认为 CIN III 是宫颈癌的癌前病变,因此患者即使治愈,术后仍需长时间随访。特别是因为高危型 HPV 感染是导致宫颈癌的独立发病因素,因此尤其需要重视的是 HPV16、18 型等高危型感染患者的随访^[15],从而减少宫颈癌的发生。

参考文献

- [1] Soergel P, Dahl GF, Onsrud M, et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia 1-3 and human papilloma virus (HPV) infection with methylaminolevulinate and hexaminolevulinate—a double-blind, dose-finding study [J]. *Lasers Surg Med*, 2012, 44(6): 468-474.
- [2] Norman I, Hjerpe A, Andersson S. High-risk HPV L1 capsid protein as a marker of cervical intraepithelial neoplasia in high-risk HPV-positive women with minor cytological abnormalities[J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(2): 695-700.
- [3] Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M, et al. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(2): 168-176.
- [4] Snijders PJ, Verhoef VM, Arbyn M, et al. High-risk HPV testing on self-sampled versus clinician-collected specimens: a review on the clinical accuracy and impact on population attendance in cervical cancer screening[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(10): 2223-2236.
- [5] Verhoef VM, Heideman DA, van Kemenade FJ, et al. Methylation marker analysis and HPV16/18 genotyping in high-risk HPV positive self-sampled specimens to identify women with high grade CIN or cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 135(1): 58-63.
- [6] 毕蕙, 赵健, 陈锐, 等. 人乳头瘤病毒感染亚型与宫颈上皮内瘤变的相关性[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2010, 26

(5): 362-364.

- [7] Roksandic-Krizan I, Bosnjak Z, Peric M, et al. Distribution of genital human papillomavirus (HPV) genotypes in Croatian women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN)—a pilot study[J]. *Coll Antropol*, 2013, 37(4): 1179-1183.
- [8] Loffredo D'Ottaviano MG, Discacciati MG, Andreoli MA, et al. HPV 16 is related to the progression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: a case series [J]. *Obstet Gynecol Intl*, 2013(2013): 328909.
- [9] Bhatla N, Puri K, Joseph E, et al. Association of Chlamydia trachomatis infection with human papillomavirus (HPV) & cervical intraepithelial neoplasia—a pilot study [J]. *Indian J Med Res*, 2013, 137(3): 533-539.
- [10] Sehna B, Dusek L, Cibula D, et al. The relationship between the cervical and anal HPV infection in women with cervical intraepithelial neoplasia[J]. *J Clin Virol*, 2014, 59(1): 18-23.
- [11] 王薇, 马丁. 不同人乳头瘤病毒检测方法的临床应用价值[J/CD]. *实用妇产科杂志*, 2013, 29(3): 165-167.
- [12] 谢幸, 苟文丽. *妇产科学* [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 301.
- [13] Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in posttreatment management[J]. *J Lower Gen Tract Dis*, 2013, 17(5 Suppl 1): S78-84.
- [14] Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risks of CIN 2+ and CIN 3+ among women with HPV-positive and HPV-negative LSIL Pap results [J]. *J Lower Genit Tract Dis*, 2013 17(5 Suppl 1): S43-49.
- [15] Del Mistro A, Frayle H, Ferro A, et al. Cervical cancer screening by high risk HPV testing in routine practice: results at one year recall of high risk HPV-positive and cytology-negative women[J]. *J Med Screen*, 2014, 21(1): 30-37.

(收稿日期: 2015-07-09 修回日期: 2015-10-06)

(上接第 474 页)

- 前超声筛查胎儿畸形的临床价值[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2010, 4(5): 558-562.
- [8] 王丹, 李萍, 罗宣文, 等. 产前超声筛查在中晚孕期胎儿畸形诊断中的应用[J]. *西部医学*, 2013, 25(4): 574-577.
 - [9] 陶溢潮, 聂敏, 周江, 等. 中晚孕期系统超声筛查胎儿畸形的价值[J]. *临床超声医学杂志*, 2013, 15(9): 642-645.
 - [10] 尹旭, 邓素梅, 周青. 晚孕期二次产前超声筛查胎儿畸形 14 例分析[J]. *实用医院临床杂志*, 2012, 9(2): 142-143.
 - [11] 冯倩, 李练兵, 马明福. 出生缺陷一级预防研究进展[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2013(10): 133-135.
 - [12] 钱敏, 孙燕, 吴青青. 11-14 周正常胎儿心脏超声检查[J]. *中国医学影像技术*, 2007, 23(2): 271.
 - [13] 严英榴. *产前超声诊断学* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 2-3.

- [14] Stoll C, Alembik Y, Dott B, et al. Omphalocele and gastroschisis and associated malformations [J]. *Am J Med Genet A*, 2008, 146A(10): 1280-1285.
- [15] 许文静, 樊绮云, 张学真, 等. 胎儿中晚孕期产前超声筛查胎儿畸形的临床价值[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(21): 4144-4146.
- [16] Weedn AE, Mosley BS, Cleves MA, et al. Maternal reporting of prenatal ultrasounds among women in the National Birth Defects Prevention Study [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2014, 100(1): 4-12.
- [17] Dias T, Sairam S, Kumarasiri S. Ultrasound diagnosis of fetal renal abnormalities [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2014, 28(3): 403-415.

(收稿日期: 2015-06-16 修回日期: 2015-10-23)