

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.03.015

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190903.1049.002.html>(2019-09-03)

2 193 例 HPV 感染类型与宫颈病变关系的相关研究*

孔艳青¹,张雁瑞¹,陈莹莹¹,林威²,钟楚妍³

(南方医科大学附属深圳市妇幼保健院:1. 病理科;2. 保健办公室;3. 三名工程室,广东深圳 518028)

[摘要] **目的** 探讨宫颈病变患者人乳头状瘤病毒(HPV)的类型及多重 HPV 亚型感染与宫颈病变之间的关系。**方法** 收集 2018 年 1—12 月该院妇科及宫颈科门诊患者病理资料,对其中 HPV 阳性、宫颈活检病理为低度病变以上的 2 193 例患者,通过 HPV 分型检测及宫颈病理结果对比,分析 HPV 的感染类型及多重感染对宫颈上皮内病变的关系。**结果** HPV 单一、二重、三重及以上感染在宫颈高度鳞状上皮内瘤变(HSIL)及以上病变(HSIL⁺)与低度鳞状上皮内病变(LSIL)中感染率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。并对多重感染进行分层分析,对单一组、高/高危组、高/低危组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。在 HSIL⁺ 组患者中 HPV 亚型以 16、52、58 类型常见,73 亚型复合型感染出现 3 例;而低危型 81 型在 HSIL⁺ 中单一感染出现 7 例;进行单一高、低危及多重 HPV 感染分析,3 组组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 在宫颈 HSIL⁺ 患者中,宫颈病变程度与宫颈 HPV 复合感染数量及合并高低危亚型无明确的直接关系;宫颈 HSIL⁺ 病例中出现低危型 HPV81 型,提示 HPV81 型可能在女性生殖系统归应为高危型致癌类型。

[关键词] 人乳头状瘤病毒;宫颈疾病;多重感染**[中图分类号]** R711.32**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)03-0409-04

Carreted study on relationship between 2 193 cases of HPV infection types and cervical lesions*

KONG Yanqing¹,ZHANG Yanrui¹,CHEN Yingying¹,LIN Wei²,ZHONG Chuyan³

(1. Department of Pathology;2. Health Care Office;3. Three Engineering Room,Affiliated Shenzhen Municipal Maternal and Child Health Care Hospital,Southern Medical University,Shenzhen,Guangdong 518028,China)

[Abstract] **Objective** To study the types of HPV in the patients with cervical lesions and the relationship between multiple HPV subtype infections and cervical lesions. **Methods** The pathological data of the patients from the departments of gynecology and cervical clinic of this hospital from January to December 2018 were collected. Among them,2 193 cases were HPV positive and above low-grade lesions by biopsy pathology. The relationship between HPV infection types and multiple infection with cervical endothelial lesions was analyzed by HPV typing detection and cervical biopsy pathological results comparison. **Results** The infection rates of single HPV, double HPV, triple HPV and more had no statistically significant difference between HSIL⁺ and LSIL ($P>0.05$). In the stratified analysis of multiple infections,there was no statistical difference among the single groups,high/high-risk groups and high/low risk groups ($P>0.05$). In the cases of the cervical HSIL⁺ group,HPV subtypes 16,52 and 58 were common and 73 sub-complex infections occurred in 3 cases;while low-risk type 81 showed 7 cases in HSIL⁺;in the single high,low risk and multiple HPV infection analysis,the difference among the three groups was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** In the patients with cervical HSIL⁺,the extent of cervical lesions has no direct relation with the number of cervical HPV complex infections and complicating high and low risk subtypes. Among the cervical HSIL⁺ cases,the low-risk type 81 appearance suggests that type 81 should be classified as a high-risk carcinogenic type in the

* 基金项目:广东省深圳市医疗卫生三名工程项目(SZSM201612042);广东省深圳市卫生系统科研项目(SZXJ2017011,SZGW2018005)。
作者简介:孔艳青(1983—),主治医师,硕士,主要从事妇产科病理学、儿科病理学及乳腺病理学等研究。

female reproductive system.

[Key words] human papillomavirus; uterine cervical diseases; multiple infections

近些年来,文献报道人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)主要集中在 HPV 的 13 种高危型情况^[1]。而随后新增检测的 HPV73、81 等亚型,则鲜有报道。HPV 不同亚型编码不同外膜蛋白,不同亚型间无交叉抗体,很容易造成高危型 HPV 多重感染,而 HPV 多重感染是否会加速宫颈病变的发生,临床研究结果并不一致。本研究选取在本院诊治的 2 193 例宫颈病变患者为对象,通过 HPV 分型检测及宫颈病理结果对比,分析 HPV 的感染类型及多重感染对宫颈上皮内病变的关系。并探讨多重高危 HPV 感染及其合并亚型与宫颈病变之间的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2018 年 1—12 月于本院妇科及宫颈科门诊患者病理资料,选择 HPV 阳性,宫颈活检病理为低度病变及以上的患者 2 193 例。年龄 16~75 岁,平均(37.22±10.11)岁。

1.2 方法

1.2.1 检测方法

选择亚能生物技术(深圳)有限公司提供的 HPV PCR-反向点杂交法基因分型检测试剂盒,可同时检测 23 种 HPV 基因型,包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82 型 17 个高危亚型,HPV6、11、42、43、81、83 型 6 个低危亚型。

1.2.2 判断标准

多重感染判定标准:其中任何一种 HPV 亚型阳性即视为 HPV 感染,两种或两种以上的 HPV 亚型阳性即视为 HPV 多重感染。病理诊断包括低度鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)、高度鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)、鳞癌、腺癌。根据宫颈病变程度分为 LSIL 组和 HSIL⁺组,以 HSIL 及以上(HSIL⁺)为病理学异常,合并为 HSIL⁺组;按照感染类型的不同对患者进行分组,单一 HPV 感染为单一感染、多重高危 HPV 亚型感染为高/高危感染、高/低危混合 HPV 亚型感染为高/低危感染。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件对试验结果进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析;计

数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV 单一及多重感染与宫颈病变的关系

2 193 例患者中,HSIL⁺(包括宫颈鳞癌 27 例及腺癌 11 例)和 LSIL 病例分别为 481 例(21.93%)、1 712 例(78.07%)。其中单一感染 1 402 例(63.93%),二重感染 516 例(23.53%),三重及以上感染 275 例(12.54%)。HSIL⁺组患者中 HPV 单一、二重及三重及以上感染分别为 306、121、54 例,在 LSIL 组患者中单一、二重及三种以上感染例数分别为 1 096、395 和 221 例。HPV 单一及多重感染在宫颈 HSIL⁺组与 LSIL 组中的感染率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.55, P = 0.46$),见表 1。

表 1 两组患者 HPV 单一及多重感染率比较[n(%)]

组别	n	单一感染	二重感染	三重及以上感染
HSIL ⁺ 组	481	306(63.62)	121(25.16)	54(11.23)
LSIL 组	1 712	1 096(64.02)	395(23.07)	221(12.91)

2.2 两组患者 HPV 感染分布比较

2 193 例患者中单一感染、高/高危感染及高/低危感染分别为 1 402 例(63.93%)、617 例(28.13%)及 174 例(7.93%)。在 HSIL⁺组患者中,单一感染患者平均年龄为(37.94±9.05)岁,高/低危感染患者为(36.74±10.10)岁,高/高危感染患者为(35.39±12.56)岁,对年龄进行方差分析,各感染组间平均年龄比较差异有统计学意义($F = 10.10, P = 0.00$)。单一感染、高/高危感染及高/低危感染在 HSIL⁺组感染例数分别为 306、136、39 例;在 LSIL 组患者中分别为 1 096、481、135 例,单一感染、高/高危感染及高/低危感染在宫颈 HSIL⁺组及 LSIL 组患者中感染率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.19, P = 0.33$),见表 2。

表 2 两组患者 HPV 感染分布比较[n(%)]

组别	n	单一感染	高/高危感染	高/低危感染
HSIL ⁺ 组	481	306(63.62)	136(28.27)	39(8.11)
LSIL 组	1 712	1 096(64.02)	481(28.10)	135(7.89)

2.3 HSIL⁺组及 LSIL 组患者高、低及多重 HPV 感染分布比较

在 HSIL⁺ 组患者中 HPV 亚型主要是 16、52、58、51 及 53 型, 少见型为 73 型, 以复合感染出现 3 例。2 193 例患者中单一高危感染 1 265 例 (57.68%)、单一低危感染 137 例 (6.25%)、多重感染 791 例 (36.07%)。对单一高、低危及多重 HPV 感染进行分析, 单一低危与单一高危感染患者比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 24.87, P = 0.000$); 单一低危与多重感染患者比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 21.44, P = 0.00$); 单一高危与多重感染患者比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 0.63, P = 0.43$), 见表 3。

表 3 HSIL⁺ 及 LSIL 组患者高、低及多重 HPV 感染比较 [n (%)]

组别	n	单一高危感染	单一低危感染	多重感染
HSIL ⁺ 组	481	299 (13.63) ^{ab}	7 (0.32)	175 (7.98) ^a
LSIL 组	1 712	966 (44.05) ^{ab}	130 (5.93)	616 (28.09) ^a

^a: $P < 0.01$, 与单一低危感染比较; ^b: $P < 0.01$, 与多重感染比较。

2.4 宫颈 HSIL⁺ 组患者中 HPV 类型

HSIL⁺ 组患者最常出现的类型依次为 16、52、58 型, 少见 73 亚型复合型感染者, 仅出现 3 例, 而单一感染未出现在 HSIL⁺ 组患者中。低危亚型的 81 型, 在 HSIL⁺ 中单一感染类型出现 7 例, 复合感染出现 25 例, 其中鳞癌、腺癌各 1 例。其他低危型的 HPV6、11、42、43、83 型, 未见高度病变。

3 讨 论

由于 HPV 存在多个亚型, 可单一感染或与不同亚型同时感染。随着人们对 HPV 在宫颈病变中作用的不断深入研究, 越来越多的学者开始关注 HPV 多重感染在宫颈病变的发生、发展中的作用。有学者发现 HPV 多重感染不利于机体免疫机制对病毒的清除, HPV 多重感染率与宫颈上皮内病变呈正相关^[2]。本研究中无论 HPV 感染三重及以上感染与单一、二重感染在宫颈 HSIL⁺ 与 LSIL 中感染率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。同时对多重感染进行 HPV 高危与低危混合进行细化分组, 分为单一感染、高/高危感染与高/低危感染, 三者感染率在宫颈 HSIL⁺ 与 LSIL 病变中比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。提示宫颈病变严重程度与感染 HPV 的亚型无直接关系。多重感染中无论高危与高危亚型合并感染, 还是高危与低危亚型混合感染, 均不增加宫颈病变严重程度。虽然有学者报道过 HPV 多重感染和宫颈癌前病变密切相关^[3-4], 但是这些研究样本量均偏小, 而且未对不同级别的宫颈癌前病变进行分层分析。本研究发现 HSIL⁺ 组患者中, 对单一、高/高危及高/低危感染患者的平均年龄进行比较, 发现 3 组间差异有统

计学意义 ($P < 0.05$), 呈现为年轻趋势。推测可能年轻的患者性生活活跃, 阴道微环境的防御能力较弱, 发生 HPV 感染风险较高; 同时宫颈黏膜的损伤, 也可导致复合感染的概率增加; 或者与随着年龄的增长, 借助自身免疫系统对部分 HPV 进行清除有关。

本研究在宫颈 HSIL⁺ 组患者中 HPV 类型出现最常见类型均为 16、52 等高危亚型, 与国内外学者研究结果一致^[5-8], 表明高危亚型 HPV 在致病风险方面无明显的地区和种族等差异; 同时也间接表明 HPV 疫苗不同国家和地区在不良反应不明显情况下均有适用性。本研究中发现 HPV73 型在 HSIL⁺ 组中未见单独出现, 说明宫颈 HSIL⁺ 患者中, HPV73 型与其他高危型 HPV 相比致癌概率较低, 从卫生经济学角度观点看, 可以不必每次都检查或者替换成别的高危 HPV 亚型, 这样可以降低患者的经济负担。可在不同的地区进行相应的更大样本量评估, 检查常见的致 HSIL⁺ 病变的 HPV 类型, 这样有利于进行精准检查, 更好地为患者针对性的预防和治疗。与国内咸阳和宝鸡地区大规模筛查未发现 HPV73 型致 HSIL⁺ 病变的报道一致^[9], 本研究结果也未发现 73 亚型致癌的病例; 与国外文献报道不同, 可能与地区及种族不同有关^[10-11]。

本研究发现单一性低危亚型的 HPV81 型, 出现在 HSIL⁺ 组患者中, 而其他低危型类型未见 HSIL⁺ 病变中, 提示 HPV81 型可能应归为高危型 HPV 类型中。需要进一步通过加大样本量及分子生物学或者通过不同的地区进行对比研究, 进一步研究 HPV81 致癌的风险。同时本课题中发现 HPV81 亚型主要合并其他高危 HPV 亚型, 出现在鳞癌和腺癌中, 表明在局部地区 HPV81 型在女性生殖系统可能为致癌亚型, 可进一步表明 HPV81 亚型为高危的类型。目前国内仅有少许文献提及 HPV81 致癌现象^[12-13], 也有国外少量文献报道^[14-16]。对于 HPV81 亚型在不同地区和(或)不同人种有无差异, 还需要大规模大样本研究进一步证实。HPV81 型在中国地区或者局部区域可能是致癌亚型, 也需要进一步研究证实。

本研究通过对宫颈病理活检标本分级情况与其对应的 HPV 类型进行整理分析, 表明 HPV 类型的多少与宫颈病变的程度无明显相关性, 同时发现低危的 HPV81 亚型, 可导致宫颈高级别上皮内瘤变, 而本研究 HPV81 病例数量较少, 需要通过扩大样本量进一步研究验证。本研究同时为 HPV 感染患者的危险分层管理提供了有效的依据。

参 考 文 献

[1] 喻晶, 黄君美, 颜存粮, 等. 两种检测方法测定 13

- 种高危型人乳头状瘤病毒的比较研究[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(10): 1167-1168.
- [2] 陶萍萍, 卞美璐, 李敏, 等. HPV 多重感染与宫颈病变关系探讨[J]. 中国妇产科临床杂志, 2006, 7(2): 94-96.
- [3] DAS D, RAI A K, KATAKI A C, et al. Nested multiplex PCR based detection of human papillomavirus in cervical carcinoma patients of North-East India[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(2): 785-790.
- [4] PEDRO C, MIGUL A G, ANA M, et al. A method for segmentation of dental implants and crestal bone[J]. Int J Comput Assist Radiol surg, 2013, 8(5): 711-721.
- [5] 冯余宽, 彭英, 朱联, 等. 四川地区 HPV 亚型及多重感染与宫颈癌前病变的关系初探[J]. 四川大学学报, 2015, 46(3): 422-425.
- [6] 夏艳, 金志军, 倪云翔, 等. 上海市人乳头瘤病毒感染及病毒分型与宫颈病变的探讨[J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(12): 1526-1531.
- [7] JIANG L, TIAN X, PENG D, et al. HPV prevalence and genotype distribution among women in Shandong Province, China: Analysis of 94, 489 HPV genotyping results from Shandong's largest independent pathology laboratory[J]. PLoS One, 2019, 14(1): 1-14.
- [8] 吴春龙, 郭锋, 齐娟飞. 10 007 例台州女性 HPV 感染状况及 21 中基因亚型分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(12): 3461-3463.
- [9] 原荣, 李军, 南星, 等. 陕西省宝鸡和咸阳两地妇女 HPV 感染现状和类型分析[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(6): 145-150.
- [10] AHMADI S, GOUDARZI H, JALILVAAND A, et al. Human papilloma virus genotype distribution in cervical lesions in Zanjan, Iran[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2017, 18(12): 3373-3377.
- [11] ANDERSON L A, O RORKE M A, WILSON R, et al. HPV Prevalence and type-distribution in cervical cancer and premalignant lesions of the cervix: a population-based study from Northern Ireland[J]. J Med Virol, 2016, 88(7): 1262-1270.
- [12] 曾莉, 俞守义, 胡朝晖, 等. 广东地区宫颈病变 HPV81 型 L1 基因多态性分析[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(12): 2210-2212.
- [13] 吴玉萍, 陈裕隆, 李隆玉, 等. 宫颈癌患者人乳头瘤病毒(HPV)主要型别及其感染研究[J]. 病毒学报, 2005, 21(4): 269-272.
- [14] BOSCH F X, ROHAN T, SCHNIEDER A, et al. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference[J]. J Clin Pathol, 2001, 54(3): 163-175.
- [15] MATSUKURA T, SUGASE M. Relationships between 80 human papillomavirus genotypes and different grades of cervical intraepithelial neoplasia: association and causality[J]. Virology, 2001, 283(1): 139-147.
- [16] TORNESELLO M L, DURATURO M L, GIORGI-ROSSI P, et al. Human papillomavirus (HPV) genotypes and HPV16 variants in human immunodeficiency virus positive Italian women[J]. J Gen Virol, 2008, 89(6): 1380-1389.

(收稿日期: 2019-05-18 修回日期: 2019-09-16)

(上接第 408 而)

- [12] 陈昕, 刘娜, 邱辉, 等. 个体化方案在胃癌营养支持患者中的应用效果[J]. 癌症进展, 2017, 15(2): 189-192.
- [13] 韩维嘉, 孙建琴, 谢华, 等. 老年吞咽障碍者营养与生活质量的现状[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(12): 3438-3440.
- [14] 崔燕, 元小冬, 王淑娟, 等. 心理康复对脑卒中吞咽障碍并发认知和心理障碍患者的疗效[J]. 中国康复理论与实践, 2013, 19(12): 1167-1170.
- [15] 时美芳, 朱美红, 祝莉. 心理干预对脑卒中吞咽障碍并发抑郁患者的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2009, 15(3): 292-293.
- [16] 李洪艳, 巩尊科, 王敏, 等. 每日目标化健康教育路径对脑卒中患者肢体功能的影响[J]. 护士进修杂志, 2015, 30(22): 2063-2065.
- [17] 全英玲, 叶志弘, 徐群利. 每日目标化健康教育对住院脑卒中患者疾病知识的影响[J]. 护理与康复, 2015, 14(8): 787-790.

(收稿日期: 2019-04-30 修回日期: 2019-10-08)