

# 宫颈病变患者人乳头瘤病毒感染分型研究

方芳\*,李芳#,段燕康(同济大学附属第一妇婴保健院宫颈科,上海 200040)

中图分类号 R984;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)34-3241-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.34.26

**摘要** 目的:探讨人乳头瘤病毒(HPV)感染在宫颈病变患者中的型别分布特点、与宫颈疾患的相关性,以及防治措施。方法:对2012年2月—2013年1月在该院宫颈科门诊行下生殖道HPV感染分型检测并同时经阴道镜病理确诊的231例宫颈病变患者的病史资料进行分析与总结。结果:231例患者中,HPV感染率为64.50%(149/231),宫颈上皮内瘤变(CIN)患者中HPV感染率为89.01%(81/91),CIN III组患者中HPV感染率为95.24%(40/42),宫颈早期浸润性鳞癌(ICC)患者中HPV感染率为100%(7/7)。231例宫颈病变患者中,HPV感染率排名由高到低为HPV 16、52、58、33、31,在CIN II/III以上的患者中感染率排名前5位的是HPV 16、58、33、52、31。混合感染病例占14.29%(33/231),其中以双重感染为主,占90.91%(30/33),三重感染占9.09%(3/33)。 $\chi^2$ 检验结果显示,HPV 16、58、33型感染率与宫颈病变程度相关( $P<0.05$ )。Logistic回归分析显示,HPV 16、58、33型存在致病风险(OR分别为14.455、1.577、4.497,95%CI分别为3.061~69.270、0.476~5.225、0.870~23.257)。结论:HPV感染型别分布具有地区差异性。上海地区常见的HPV感染型别为HPV 16、52、58、33、31型。HPV感染型别不同致病力不同,HPV16致癌性最强,应根据不同HPV感染型别给予合理的干预与治疗。

**关键词** 人乳头瘤病毒;感染;基因分型检测;宫颈病变;宫颈癌

## Study on the Genotypes of Human Papillomavirus Infection in Patients with Cervical Lesions

FANG Fang, LI Fang, DUAN Yan-kang (Dept. of Cervical Disease, First Maternity and Infant Health Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200040, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the distribution of human papillomavirus (HPV) infection genotypes in patients with cervical lesions, the association between the cervical lesions and cervical disease and prevention and treatment measures. METHODS: A total of 231 outpatients with cervical lesion were involved in HPV genotypes and colposcope pathological examination in cervical disease department of our hospital during Feb. 2012—Jan. 2013. The medical history of them were analyzed and summarized. RESULTS: Among 231 patients, the rate of HPV infection was 64.50% (149/231), 89.01% (81/91) in CIN group, 95.24% (40/42) in CIN III, 100% (7/7) in ICC group. The genotypes in descending order of HPV infection rate was HPV16, 52, 58, 33 and 31. Top 5 genotypes in the list of HPV infection rate were HPV16, 58, 33, 52, 31 in CIN II/III group. Mixed infection accounted for 14.29% (33/231), among which double infection was dominant, accounting for 90.91% (30/33), and triple infection accounted for 9.09% (3/33). Results of chi-square test showed the infection rate of HPV 16, 58, 33 was associated with the degree of cervical lesions ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that CIN II/III were associated with HPV16, 58, 33 (OR were 14.455, 1.577, 4.497; 95% CI were 3.061-69.270, 0.476-5.225 and 0.870-23.257). CONCLUSIONS: The distribution of HPV infection genotypes shows regional difference. HPV 16, 52, 58, 33, 31 are the most common types in Shanghai area. The pathogenicity of HPV infection is different because of different genotypes. The HPV16 shows the strongest pathogenicity. The suitable intervention and treatment should be taken by different genotypes of HPV infection.

**KEY WORDS** Human papillomavirus; Infection; Genotyping determination; Cervical lesions; Cervical cancer

说明书差异所致风险的最简单、快捷、有效的举措。

医疗机构对所经营的药品说明书信息进行建档整理,并同时同成分不同厂家药品说明书的差异信息进行整理、评估,提取其中需要留意的信息。医疗机构可通过各种手段将药品说明书信息向医务人员发布,以便让医务人员了解药品说明书信息的同时,也可掌握同成分药品说明书之间的差异。例如,可在医院信息系统中对相关品种进行警示设定,显示需要注意的其他厂家品种说明书信息。

药品说明书建档管理为主要手段的管理方法,并非以杜绝超药品说明书用法或者限制医师用药为主要目的。事实证明,超药品说明书用法往往是合理及难以避免的。对药品说明书

\* 医师,硕士。研究方向:妇科肿瘤。电话:021-54032070。E-mail: ff2008new@aliyun.com

# 通信作者:副主任药师,硕士研究生导师,博士。研究方向:妇科肿瘤。电话:021-54035206。E-mail: 09lifang@tongji.edu.cn

进行建档管理除了可规避说明书带来的风险,还可为医师提供清晰的药物信息,以便医师对用药行为作出全面的判断。

### 参考文献

- [1] 刘敏豪, 郭倩倩. 我院药品说明书现状调查及其相关风险分析[J]. 中国药房, 2012, 23(17): 1 619.
- [2] 余学如. 非处方药说明书中特殊人群用药说明项的调查分析[J]. 中国药房, 2011, 22(24): 2 225.
- [3] 严洁. 重视中成药说明书中的警示语[J]. 中国药房, 2012, 23(15): 1 435.
- [4] 梁萍, 李婷, 宋民宪. 儿科用口服中成药药品说明书中用法用量分析[J]. 中国药房, 2012, 23(11): 1 051.
- [5] 夏羽茜, 张立成, 富宁芳. 我院363份药品说明书中有关[药物-食物相互作用]信息的标注情况分析[J]. 中国药房, 2011, 22(45): 4 300.

(收稿日期:2012-07-07 修回日期:2013-01-31)

大量流行病学资料与实验研究表明,人乳头瘤病毒(HPV)感染与宫颈上皮内瘤变(CIN)以及宫颈癌的发生密切相关<sup>[1]</sup>。近年来发现,HPV容易感染受损的宫颈上皮,并且与宿主基因组整合,不利于宫颈上皮修复,易导致宫颈上皮癌变<sup>[2-3]</sup>。目前已经有超过200种的HPV被发现,有超过50种的HPV与下生殖道肿瘤有关<sup>[4-5]</sup>。根据HPV致病力不同,将HPV分为高危型(如16、18、31、33、39、45等15种)与低危型(如6、11、42、43、44型等)。高危型HPV与宫颈癌的发生、发展有密切关系<sup>[6]</sup>,低危型HPV常与低度CIN以及尖锐湿疣的发生有关。由于不同亚型的HPV致病力存在差异,为了解上海地区宫颈病变患者中人乳头瘤病毒感染型别分布特点,以及与宫颈疾患的相关性,本研究对行HPV-DNA分型检测的231例确诊的宫颈病变患者的检查结果和临床资料进行分析、总结。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

病例来源于2012年2月—2013年1月在我院宫颈科行HPV-DNA分型检测的231例确诊为宫颈病变的患者,年龄18~71岁,中位年龄(39.0±0.41)岁。219例接受超薄液基细胞学涂片(TCT)检查,其中正常良性反应性改变(NILM)64例、不典型鳞状细胞学(ASCUS)55例、低度鳞状上皮内瘤变(LSIL)38例、高度鳞状上皮内瘤变(HSIL)61例。全部患者同时进行阴道镜检查并行宫颈组织定点活检,留取病理组织,对于不满意的阴道镜检查加做宫颈管的诊断性搔刮术,231例患者均签署知情同意书。

### 1.2 HPV-DNA分型检测

采用HybriMax技术检测21种HPV亚型。患者宫颈脱落细胞标本取样步骤均按常规进行,细胞放置在保存液中,2周内进行检测。实验的基本步骤:(1)提取样本DNA(QIA Mini试剂盒,德国Qiagen公司);(2)聚合酶链式反应(PCR)扩增;(3)核酸分子快速流杂交(医用核酸分子快速杂交仪,香港凯普公司与21种HPV分型检测试剂盒,香港凯普公司);(4)HPV-DNA基因显色,结果判读。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 17.0软件分析数据。病毒感染检出率差异用 $\chi^2$ 检验,用Logistic回归分析CIN I组(低级别鳞状上皮内瘤变)和CIN II/III组(高级别鳞状上皮内瘤变)与HPV感染型别的相关性。 $P$ 检验均为双向, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。对混合感染者,各亚型阳性率重复计算。

## 2 结果

### 2.1 阴道镜与病史资料结果

以阴道镜下多点活检的病理结果为诊断金标准,将患者按病理结果分组如下:宫颈炎组133例,CIN I组26例,CIN II组23例,CIN III组42例,ICC组(宫颈早期浸润性鳞癌组)7例。

### 2.2 HPV-DNA分型检测结果

231例患者中,HPV总的感染率为64.50%(149/231)。21种HPV-DNA亚型共检测出18种,除了35、42、43型,其他型别均被检出。高危型HPV亚型在不同级别宫颈病变中的感染率见表1。在宫颈病变中,HPV感染排名前5位的是16(26.41%)、52(12.55%)、58(10.82%)、33(6.93%)、31(4.32%)。在高级别鳞状上皮内瘤变(CIN II/III)中感染率排名前5位的是HPV 16、58、33、52、31型。ICC组,HPV16的感染率高达85.71%(6/7),其中5例为HPV16单纯感染,1例为HPV16、31混合感染,1例为59、66型混合感染。

表1 不同级别宫颈病变中高危型HPV感染型别分布

Tab 1 Distribution of high-risk HPV infection genotypes among different cervical lesions

感染型别 (高危型)	CIN I, % (n=26)	CIN II, % (n=23)	CIN III, % (n=42)	宫颈炎, % (n=133)	合计, % (n=231)
HPV 16	7.69	39.13	52.38	16.54	26.41*
HPV 18	13.63	4.34	0	0.75	2.16
HPV 31	7.69	8.70	7.14	1.50	4.32
HPV 33	7.69	8.70	19.05	3.00	6.93*
HPV 39	0	0	0	0.75	0.45
HPV 45	3.85	0	2.40	0	1.00
HPV 51	0	0	0	2.26	1.30
HPV 52	23.07	17.39	7.14	12.03	12.55
HPV 53	3.85	4.34	0	5.26	3.90
HPV 56	0	0	0	0.75	0.45
HPV 58	23.07	21.94	19.05	4.51	10.82*
HPV 59	3.85	4.34	0	0	1.30
HPV 66	7.69	4.34	0	0.75	2.16
HPV 68	0	0	2.38	0.75	0.90

注:多型感染按单次累计;\*代表感染率差异有统计学意义

note: multiple infections are accounted repeatedly; \* means there is significant difference in infection rate

### 2.3 单纯感染与多型感染的构成比和各项指标的比较

筛查人群以高危型HPV感染为主,高危型感染率为63.20%,低危型感染占27.36%,混合感染病例占14.29%(33/231)。其中混合感染以双重感染为主,占90.91%(30/33),三重感染占9.09%(3/33)。多型感染率变化与病变程度无关( $\chi^2=2.408, P=0.661$ )。宫颈病变中HPV阳性患者单纯感染与多型感染各项指标比较见表2。

表2 宫颈病变中HPV阳性患者单纯感染与多型感染各项指标比较

Tab 2 Comparison of single infection index and multiple infection index in HPV positive patients with cervical lesions

病理类型	年龄, 岁	HPV(+)						总计, 例
		单纯感染		混合感染		混合感染情况		
		例数	构成比, %	例数	构成比, %	双重感染例数	三重感染例数	
宫颈炎(133例)	18~78	49	80.33	12	19.67	10	2	61
CIN I (26例)	21~55	15	75.00	5	25.00	4	1	20
CIN II (23例)	22~63	14	66.67	7	33.33	7	0	21
CIN III (42例)	27~64	33	82.50	7	17.50	7	0	40
ICC (7例)	34~48	5	71.43	2	28.57	2	0	7

### 2.4 不同级别宫颈病变和HPV感染型别的相关性

在总体样本中HPV总的感染率为64.50%(149/231),宫颈炎中HPV感染率为45.86%(61/133),CIN I患者HPV感染率为76.92%(20/26),CIN II患者HPV感染率为91.30%(21/23),CIN III患者HPV感染率为95.24%(40/42),ICC患者HPV感染率为100%(7/7)。HPV感染率在宫颈病变中的检出率差异有统计学意义( $\chi^2=50.326, P=0.000$ )。其中,HPV16、58、33型感染在不同程度宫颈病变中的检出率差异有统计学意义( $\chi^2$ 值分别为40.513、16.168、13.169, $P$ 值分别为0.000、0.003、0.010,在表1中用\*表示),其余亚型的检出率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。将宫颈病变按病理结果分组为CIN I组和CIN II/III组,用Logistic回归分析HPV16、58、33与病变的相关程度,回归系数B分别为2.671、0.456、1.503, $P$ 值分别为0.001、0.456、0.073,比值比(OR)分别为14.455、1.577、4.497,95%置

信区间(CI)分别为3.061~69.270、0.476~5.225、0.870~23.257。HPV16、58、33均是HSIL致病的危险因素,其中HPV16的致病风险最高( $P<0.05$ )。

### 3 讨论

#### 3.1 HPV感染型别分布特点具有地区差异性

本研究显示,入组人群HPV感染率为64.50%,最常见高危感染类型是HPV16型,其次为52、58、33、31型。这与大量亚洲地区的HPV分型研究结果相一致。许多研究结果显示亚洲人群中HPV52和58型是常见感染型别<sup>[7-9]</sup>。在许多西方国家HPV16、18型是最常见的,而在亚洲人群HPV18、45型感染率并不高。Quek SC等<sup>[10]</sup>流行病学统计结果显示,宫颈鳞癌中HPV感染率为94.0%~98.7%,CIN II/III或更高级别中HPV感染率为93.7%~100%。宫颈癌样本中最常见类型依次是16、18、52、45,同时在CIN II/III或更高级别组,HPV16最常见,然后是52、58<sup>[10]</sup>。本研究高级别鳞状上皮内瘤变(CIN II/III)中,HPV58紧接着排名在16之后,与杨英捷等<sup>[11]</sup>研究结果一致;但其余结果不一致,可能与我国的地域面积较大、民族人口多有关。本研究宫颈癌组的7例样本,6例样本为HPV16型的感染,1例是59型和66型混合感染,HPV16型感染率高达85.71%,支持HPV16是宫颈鳞癌中主要致癌型别的理论。由此可见,HPV型别感染流行分布具有地区差异性,有必要对上海地区HPV感染的型别分布状况作更深入研究。

#### 3.2 不同型别HPV感染与宫颈疾患的关系

本研究统计学结果也显示,HPV感染高危程度与宫颈病变程度呈正相关。随着宫颈病变的严重程度增高,HPV感染型别出现相对集中的趋势,CIN III中感染型别主要为16、52、58、33、31型,而宫颈癌组中主要是HPV16型感染;Logistic回归分析结果显示,HPV16是致HSIL风险最高的亚型(OR=14.455,95%CI为3.061~69.270),其次是33型和58型(OR分别为4.497和1.577,95%CI分别为0.870~23.257和0.476~5.225)。近年来国内、外的大量研究结果显示,高危型HPV持续感染是高级别鳞状上皮内瘤变和宫颈癌的明确病因,本组的基础实验研究也证实了这一点。本组研究发现HPV持续寄生于受损的宫颈上皮后,HPV-DNA可以整合进入宿主基因组而引起宿主基因组的改变,引起主要的癌基因或抑癌基因表达异常而引起宫颈上皮癌变。HPV16型在宫颈鳞癌样本中的整合率可达60%以上。大量实验研究和数据显示,HPV16型与18型具有最高的致癌性。由于本组的样本中HPV18和HPV45的检出率不高,无法统计HPV18与45型的致癌性,尽管HPV18在欧美国家致癌性排第2。HPV58、52和31、33的致病危险性如何有待大样本多中心的研究。由于HPV-DNA分型检测可以作为宫颈病变严重程度的预测指标,因此此项检查已经被广大临床医师所接受。在日常临床工作中,可以将HPV-DNA分型检测结果作为是否行阴道镜检查,或者适当药物干预的参考。

#### 3.3 HPV感染的防治

根据以上结论,要重视高危HPV16、18、33、58型等致病风险较高的HPV持续感染的宫颈病变患者的诊疗。患者自身的免疫状态与HPV的清除有直接关系,患者加强体育锻炼、注意劳逸结合,增强免疫力,将有助于HPV的自身清除。但对于致病力较强的HPV型别则要采用适当的药物治疗。近年临床上常用的抗病毒药物包括重组人干扰素 $\alpha 2b$ 阴道泡腾胶囊以及进口的女性抗病毒洁阴复合剂等,临床资料显示其HPV转阴率为40%~80%不等。自2006年以来,国外抗高危HPV16、18

型预防性疫苗的研制成功与上市,使人们能够在早期或者癌前病变阶段预防宫颈癌的发生与发展<sup>[12]</sup>。但对于已经感染了HPV的女性,疫苗不能起到治疗和预防病毒感染的作用。目前正规的HPV预防性疫苗包括两种:即Gardasil针对16、18、6、11(+31)型和Cervarix研发的抗16、18型。主要原理是使得机体产生抗HPV L1衣壳蛋白的抗体,而产生免疫反应。但是由于国内HPV疫苗研制开展时间不长,缺乏多中心的研究数据,因此国内疫苗治疗效果尚不明确。因此,应重视HPV感染分型检测技术的应用、宫颈疾病的诊治、宫颈防癌筛查的实施以及HPV疫苗研制,从而为广大女性健康造福。

### 参考文献

- [1] zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(5):342.
- [2] Bester AC, Roniger M, Oren YS, et al. Nucleotide deficiency promotes genomic instability in early stages of cancer development[J]. *Cell*, 2011, 145(3):435.
- [3] 吴瑞芳,刘植华,周庆芝,等.深圳女性生殖道人乳头瘤病毒感染与子宫颈上皮内瘤样病变现患率调查及子宫颈癌筛查方法的评价[J]. *中国医学科学院学报*, 2010, 32(1):90.
- [4] Lee EH, Um TH, Chi HS, et al. Prevalence and distribution of human papillomavirus infection in Korean women as determined by restriction fragment mass polymorphism assay[J]. *J Korean Med Sci*, 2012, 27(9):1091.
- [5] zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers: a brief historical account[J]. *Virology*, 2009, 384(2):260.
- [6] Li J, Kang LN, Qiao YL. Review of the cervical cancer disease burden in mainland China[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(5):1149.
- [7] Huang S, Afonina I, Miller BA, et al. Human papillomavirus types 52 and 58 are prevalent in cervical cancers from Chinese women[J]. *Int J Cancer*, 1997, 70(4):408.
- [8] Lai HC, Sun CA, Yu MH, et al. Favorable clinical outcome of cervical cancers infected with human papilloma virus type 58 and related types[J]. *Int J Cancer*, 1999, 84(6):553.
- [9] Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis[J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(1):63.
- [10] Quek SC, Lim BK, Domingo E, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical intraepithelial neoplasia across 5 countries in Asia[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(1):148.
- [11] 杨英捷,赵健,李雪倩,等.人乳头状瘤病毒不同亚型感染与宫颈病变的相关性[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2006, 7(4):253.
- [12] zur Hausen H. The search for infectious causes of human cancers: where and why[J]. *Virology*, 2009, 392(1):1.

(收稿日期:2013-03-26 修回日期:2013-05-13)