

崇左地区人乳头瘤病毒亚型与宫颈上皮内瘤变相关性研究

李玲*, 卫永强, 农冬梅, 李松泽

基金项目: 崇左市科技计划项目(项目编号: 崇科攻 2018015)

作者单位: 532200 广西 崇左, 崇左市人民医院妇科

作者简介: 李玲, 毕业于广西医科大学, 本科, 主治医师, 主要研究方向为妇科相关疾病的诊治

* 通信作者, E-mail: 344314051@qq.com

【摘要】目的 探讨人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)亚型感染在崇左地区宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)患者中是否具有区域特异性。**方法** 选取2016年1月至2020年1月崇左市人民医院妇科门诊因宫颈疾病就诊患者4 877例,对宫颈脱落细胞液基细胞学检查显示异常的患者同时行宫颈脱落细胞 HPV 检测并经阴道镜宫颈活组织检查病理确诊 CIN;观察不同分类 CIN 患者中 HPV 不同亚型的感染率、分布情况及其相关性。**结果** ① 4 877 例患者中有 1 087 例感染 HPV, 检出率为 22.29%。共计分离出 1 863 株 HPV。其中高危型病毒 789 株, 占 42.35%;低危型 1 074 株, 占 57.65%。高危型检出前三位为 HPV16 型 141 株(7.57%)、HPV52 型 98 株(5.26%)、HPV58 型 62 株(3.33%);低危型检出前三位为 HPV53 型 318 株(17.07%)、HPV6 型 297 株(15.94%)、HPV11 型 196 株(10.52%)。② 4 877 例患者按年龄分为 25~35 岁、36~50 岁、>50 岁 3 组,其 HPV 感染占比分别为 21.68%、22.16%、23.48%,低度鳞状上皮内瘤变(low grade squamous intraepithelial neoplasia, LSIL)占比分别为 22.51%、17.35%、11.98%,高度鳞状上皮内瘤变(high grade squamous intraepithelial neoplasia, HSIL)占比分别为 2.25%、2.80%、4.44%。③ CIN 患者 HPV 的阳性率为 69.39%(705/1016);将宫颈正常组($n=3\ 832$)、LSIL 组($n=871$)、HSIL 组($n=145$)的 HPV 阳性率、高危型阳性率进行对比;3 组中 HPV 阳性率以及高危型阳性率呈升高趋势,差异均有统计学意义($P<0.05$)。以 HPV 感染为自变量及是否发生 CIN 为因变量进行单因素 Logistic 回归分析结果为: $OR=10.319$, 95% $CI(8.816-12.080)$ 。④ LSIL 组、HSIL 组中 3 种检出率较高的高危型分别为 HPV16、52、58, 分别为 75 株、63 株、39 株及 36 株、21 株、9 株,在 CIN 组受试者($n=1\ 016$)中以高危型 HPV 感染、HPV16 型、HPV52 型、HPV58 型为自变量及是否为 HSIL 为因变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示:高危型 HPV 感染 [$OR=2.649$, 95% $CI(1.810-3.875)$]、HPV16 型 [$OR=8.570$, 95% $CI(5.238-14.022)$]、HPV52 型 [$OR=4.598$, 95% $CI(2.636-8.018)$]、HPV58 型 [$OR=2.748$, 95% $CI(1.282-5.888)$] 是发生 HSIL 的危险因素。**结论** 崇左地区 CIN 者其 HPV 检出率高,不同 HPV 亚型与 CIN 分类的发生风险有显著相关性。

【关键词】 人乳头瘤病毒亚型;宫颈上皮内瘤变;崇左地区

【中图分类号】 R 711.74

【文献标志码】 A

【文章编号】 1674-4020(2021)03-060-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.03.15

A study on the relationship between human papillomavirus subtypes and cervical intraepithelial neoplasia in Chongzuo area

LI Ling*, WEI Yongqiang, NONG Dongmei, LI Songze

Department of Gynecology, Chongzuo People's Hospital, Chongzuo Guangxi 532200, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: 344314051@qq.com

【Abstract】Objective To investigate whether human papillomavirus(HPV) subtype infection has regional specificity in cervical intraepithelial neoplasia(CIN) patients in Chongzuo area. **Methods** A total of 4 877 patients were selected from January 2016 to January 2020 due to cervical disease in *Gynecological Outpatient Clinics of Chongzuo People's Hospital*. Patients who showed abnormal cervical exfoliated cell liquid-based cytology were also tested for HPV cervical exfoliated cells and cervical biopsy by colposcopy to confirm the diagnosis of CIN; observed the infection rate and distribution of different subtypes of HPV in patients with different classifications of CIN and their correlation. **Results** ① Among 4 877 patients, 1 087 were infected with HPV, and the detection rate was 22.29%. A total of 1 863 HPV strains were isolated. Among them, 789 strains of high-risk viruses, accounting for 42.35%; 1 074 strains of low-risk viruses, accounting for 57.65%. The top three high-risk types detected were HPV16 type 141 strains (7.57%), HPV52 type 98 strains (5.26%), HPV58 type 62 strains (3.33%); the top three low-risk type detected were HPV53 type 318 strains (17.07%), HPV6 type 297 strains (15.94%), and HPV11 type 196 strains (10.52%). ② 4 877 patients were divided into 25 to 35 years old, 36 to 50 years old, and >50 years old, the proportions of HPV infection were 21.68%, 22.16%, 23.48%, and the proportions of LSIL were 22.51%, 17.35%, 11.98%, HSIL accounted for 2.25%, 2.80%, and 4.44% respectively. ③ The positive rate of HPV in CIN patients was 69.39% (705/1016). The positive rates of HPV and high risk type were compared among the normal cervix group ($n=3\ 832$), LSIL group ($n=871$) and HSIL group ($n=145$), the positive rate of HPV and high-risk type in the three groups increased and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The results of univariate Logistic regression analysis with HPV infection as the independent variable and whether CIN occurred as the dependent variable were: $OR=10.319$, 95% $CI(8.816-12.080)$. ④ In LSIL group and HSIL group, HPV16, 52 and 58 were the three high-risk types with high detection rate, which were 75 strains, 63 strains, 39 strains and 36 strains, 21 strains, 9 strains, respectively. In the CIN group ($n=1\ 016$), with high-risk HPV infection, HPV16, HPV52, HPV58 as the independent variables and HSIL as the dependent variable, Logistic regression analysis was performed. The results showed: high-risk HPV infection [$OR=2.649$, 95% $CI(1.810-3.875)$], HPV16 type [$OR=8.570$, 95% $CI(5.238-14.022)$], HPV52 type [$OR=4.598$, 95% $CI(2.636-8.018)$], HPV58 type [$OR=2.748$, 95% $CI(1.282-5.888)$] were the risk factors of HSIL. **Conclusion** CIN patients in Chongzuo area have a high HPV detection rate, and different HPV subtypes have a significant correlation with the risk of CIN classification.

【Key words】human papillomavirus subtype; cervical intraepithelial neoplasia; Chongzuo area

宫颈癌的发病率在全球妇科恶性肿瘤中排第三位,在我国则排名首位^[1],其发病因素很多,众多研究表明其与人乳头瘤病毒(human papillomavirus,HPV)感染及宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia,CIN)有关,高危 HPV 持续感染可促使 CIN 发展为宫颈癌^[2-3]。但并非所有高危 HPV 感染者皆会发展为宫颈癌,患者感染 HPV 后经漫长的 CIN 过程,若 CIN 转归不良,则会进展为宫颈癌^[4-5]。近年来发现 HPV 分型众多,用以预防宫颈癌的 HPV 疫苗其针对性可能不足,并且不同分型无交叉保护抗体,存在多分型则提示多重感染,不利于不同人群应用市面上较为统一的 HPV 接种疫苗^[6]。因此应了解不同 HPV 亚型在 CIN 发病中的作用,更好地预防和控制 CIN,预防宫颈癌的发生。本研究对崇左地区宫颈疾病患者进行 HPV 亚型与 CIN 的相关研究,为预防性 HPV 疫苗在崇左地区的使用提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2016 年 1 月至 2020 年 1 月崇左市人民医院妇科门诊因宫颈疾病就诊的 4 877 例患者临床资料,对宫颈脱落细胞液基细胞学(thinprep cytologic test,TCT)检查异常的患者同时行宫颈脱落细胞 HPV 检测并经阴道镜宫颈活组织检查病理确诊 CIN。确诊 HPV 感染者

1 087 例;确诊 CIN 者 1 016 例,包括低度鳞状上皮内瘤变(low grade squamous intraepithelial neoplasia,LSIL)者 871 例及高度鳞状上皮内瘤变(high grade squamous intraepithelial neoplasia,HSIL)者 145 例;宫颈癌 29 例。患者年龄 25~65 岁,平均(39.42 ± 6.65)岁。

1.2 人乳头瘤病毒基因分型检测

患者检测前避开经期、禁性生活,检测时皆由专业医生对宫颈内口分泌物进行采集,先以扩阴器将宫颈暴露,再以 HPV 专用取样器进入宫颈内口,将取样器顺时针转动($5 \sim 10$ r),取出分泌物于含保存液试管,保存于 4°C 冰箱,并于 7 d 内检测。进行 DNA 提取、以 PCR 扩增、采用核酸分子杂交分型方法时皆根据试剂盒的说明操作。检测的 HPV 基因型包括高危型 HPV:16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 型,及低危型 HPV:6、11、42、43、53 型。

1.3 宫颈组织活检以及病理诊断

TCT 检查为无明确诊断意义的不典型鳞状细胞及以上和确诊 HPV 感染者行阴道镜宫颈组织活检。先以醋酸试验、碘试验发现病灶,于病灶取活检,于宫颈 4 个象限未发现病灶处随机取活检,并行宫颈管刮取宫颈内膜组织。每位受检者活检标本皆取 5 份及以上,进行病理诊断,结果为正常或炎症、鳞状上皮内瘤变(包括 LSIL、HSIL)及宫颈癌。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学处理,计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验,采用非条件 Logistic 回归模型进行相关因素分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ (或 0.01), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人乳头瘤病毒感染情况及亚型分布

高低危型检出型别及具体情况详见表 1。

表 1 HPV 感染情况及亚型分布

HPV 类型		株数	构成比(%)
高危型	HPV16	141	7.57
	HPV18	57	3.06
	HPV31	44	2.36
	HPV33	54	2.90
	HPV35	25	1.34
	HPV39	54	2.90
	HPV45	11	0.59
	HPV51	45	2.42
	HPV52	98	5.26
	HPV56	57	3.06
	HPV58	62	3.33
	HPV59	38	2.04
	HPV66	47	2.52
	HPV68	56	3.01
低危型	累计	789	42.35
	HPV6	297	15.94
	HPV11	196	10.52
	HPV42	129	6.92
	HPV43	134	7.19
	HPV53	318	17.07
	累计	1 074	57.65
合计	-	1 863	100.00

2.2 各年龄段人乳头瘤病毒感染率和宫颈上皮内瘤变患病率

4 877 例患者按年龄分为 25 ~ 35 岁、36 ~ 50 岁、> 50 岁,各年龄段 HPV 感染率及 CIN 患病率详见表 2。

2.3 3 组受试者人乳头瘤病毒阳性率、高危型阳性率比较

CIN 患者 HPV 的阳性率为 69.39% (705/1 016); 3 组中 HPV 阳性率以及高危型阳性率呈升高趋势,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 3。

以 HPV 感染为自变量及是否发生 CIN 为因变量进行单因素 Logistic 回归分析结果为: $OR = 10.319$, 95% $CI(8.816-12.080)$ 。

2.4 人乳头瘤病毒感染与宫颈上皮内瘤变分类的相关性

LSIL 组、HSIL 组中 3 种检出率较高的高危型分别为 HPV16、52、58,分别为 75 株、63 株、39 株及 36 株、21 株、9 株。在 CIN 组受试者中以高危型 HPV 感染、

HPV16 型、HPV52 型、HPV58 型为自变量及是否为 HSIL 为因变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示:高危型 HPV 感染、HPV16 型、HPV52 型、HPV58 型是发生 HSIL 的危险因素,详见表 4。

表 2 各年龄段 HPV 感染率与 CIN 患病率[例(%)]

年龄	HPV 感染 (n = 1 087)	LSIL (n = 871)	HSIL (n = 145)
25 ~ 35 (n = 1 559)	338(21.68)	351(22.51)	35(2.25)
36 ~ 50 (n = 2 283)	506(22.16)	396(17.35)	64(2.80)
> 50 (n = 1 035)	243(23.48)	124(11.98)	46(4.44)

表 3 3 组受试者 HPV 阳性率、高危型阳性率比较(%)

组别	HPV 阳性率	高危型阳性率
正常宫颈组 (n = 3 832)	9.21(353/3 832)	9.92(35/353)
LSIL 组 (n = 871)	64.98(566/871)	36.57(207/566)
HSIL 组 (n = 145)	95.86(139/145)	60.43(84/139)
χ^2 值	1529.101	138.320
P 值	< 0.001	< 0.001

表 4 HPV 感染与 CIN 的 Logistic 回归分析

因素	β	Wald χ^2	P 值	OR	95% CI
高危型 HPV 感染	0.974	26.608	< 0.001	2.649	1.810-3.875
HPV16 型	2.148	95.945	< 0.001	8.570	5.238-14.022
HPV52 型	1.526	33.803	< 0.001	4.598	2.636-8.018
HPV58 型	1.011	7.299	< 0.001	2.748	1.282-5.888

3 讨论

世界卫生组织 2018 年的一项报道显示,全球宫颈癌新发病例达 57 万例,其中 80.0% 以上发生在经济发展水平较低的地区^[7]。我国广西地处西南,由于经济发展水平较低,防癌宣传制度不健全、对于宫颈癌的防癌普查未能定期进行等,1985 ~ 1989 年广西宫颈癌的发生率为 17.48%,而报道显示 2010 ~ 2011 年发生率在不断提升,并且患宫颈癌群体年龄也从 ≥ 60 岁年轻化至 < 40 岁^[8-9]。广西部分地区宫颈癌的癌前检出率仅为 457.12/10 万,宫颈癌的 HPV 阳性率在 90.0% 以上^[10]。崇左地处广西西南,而关于崇左地区 HPV 及 CIN 相关研究鲜见报道。而不同 HPV 亚型与 CIN 的发病及分类的相关程度不一,不同地区 HPV 亚型存在差异^[11]。本研究针对崇左地区宫颈疾病相关患者进行研究。

本研究显示,崇左地区患宫颈疾病的壮族妇女 HPV 检出率前三位 HPV16、52、58,与 2012 年广西宫颈癌患者 HPV 检出率前三位 HPV16、18、58 有差异^[12],而与李晓琳等^[13]的研究一致。但目前我国 HPV 疫苗多针对 HPV16、18、58、33^[14]。若崇左地区使用此疫苗,可能无法降低此地区因 HPV52 型感染所致的宫颈癌发生率。

因此,崇左地区妇女 HPV 疫苗接种应选择针对性较强的疫苗,如默沙东生产的 HPV 九价疫苗“加德西 9”,可预防 HPV16、18、31、33、45、52、58 等型别的感染^[15]。

HPV 的感染途径多为性传播,大部分患者均于有性生活的年龄段感染。本研究显示,崇左地区因宫颈疾病就诊妇女 25~35 岁、36~50 岁、>50 岁者其 HPV 阳性率差异不大,但随年龄增加而有缓慢升高趋势。这与梁凌云等^[16]报道基本一致。本研究 CIN 患者 HPV 的阳性率为 69.39%,显著高于崔利娟等^[17]报告中 1 953 例 CIN 患者 HPV 的阳性率 29.06%。提示崇左地区 CIN 患者 HPV 的阳性率较高,可能与患者未注重性生活卫生、未采取恰当避孕措施等有关。在这几个年龄段中,CIN 患者中年龄越小则 LSIL 占比越高,年龄越大而 HSIL 的占比越高,这与钟雁翔等^[10]报道 HSIL 的发病率在 <35 岁、40~45 岁较高的结果不同;提示 CIN 患者可能在 LSIL 与 HSIL 的转变过程需一定的时间,若对崇左地区妇女加强宣传宫颈癌防癌筛查,及早进行干预,对患者的转归具有积极意义。

宫颈正常组、LSIL 组、HSIL 组的 HPV 阳性率以及高危型阳性率呈升高趋势,以及 Logistic 回归分析结果显示,HPV 感染者有 10.319 倍的风险发生 CIN,进一步验证了 HPV 感染与 CIN 具有相关性。提示应加强崇左地区 HPV 感染的防护知识宣教,以降低 CIN 的发生率。具体型别分类患 HSIL 的风险从高到低为 HPV16、52、58,这与本研究检出率最高的亚型排名一致,而与一项 Meta 分析显示东亚地区 HPV52、58 较为流行有差异^[18]。因此临床上应对崇左地区妇女以上 3 种高危型 HPV 感染者进行癌前病变的干预并加强随访,以降低其转变为宫颈癌的发生率。

综上所述,崇左地区 CIN 者其 HPV 检出率高,不同 HPV 亚型与 CIN 分级的发生风险不同。应对崇左地区妇女加强 HPV 防护的宣教,临床上应采用针对性较强的 HPV 疫苗及其他措施防治 HPV 感染及 CIN,以降低宫颈癌的发生率。

【参考文献】

- [1] 卢庭婷,梁莹,潘莉莉. 广西地区女性人乳头瘤病毒感染及 HPV16 型致癌蛋白变异情况调查 [J]. 中国病原生物学杂志, 2016,11(8):732-737.
- [2] Curty G, De Carvalho P S, Soares M. The role of the cervicovaginal microbiome on the genesis and as a biomarker of premalignant cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 21(1):222.
- [3] Li Li, Ding Ling, Gao Tao, et al. Association between vaginal micro-environment disorder and cervical intraepithelial neoplasia in a community based population in China [J]. Journal of Cancer, 2020, 11(2):284-291.
- [4] Melo A, Montenegro S, Liempi S, et al. Frequency of cervical cytological alterations and human papillomavirus in a sample of university students in Temuco, Chile [J]. Revista Chilena de Infectologia;Organo Oficial de La Sociedad Chilena de Infectologia, 2019, 36(4):421-427.
- [5] Bräutigam K, Ehret C, Schillinger V, et al. Analysis of HPV genotype-specific concordance between EUROArray HPV and HPV 3.5 LCD-Array Kit in cervical samples of 163 patients [J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2020, 301(3):745-751.
- [6] Zhao Shuang, Zhao Xueliang, Hu Shangying, et al. Comparison of high-risk human papillomavirus infection rate and genotype distribution between Han and Mongolian women [J]. Zhonghua liu xing bing xue za zhi, 2019, 40(11):1439-1444.
- [7] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(6):394-424.
- [8] 贺红英,阳志军,曾定元,等. 广西三甲医院妇科恶性肿瘤住院患者调查分析 [J]. 中国肿瘤,2019,28(9):672-679.
- [9] 刘萍. 中国大陆 13 年宫颈癌临床流行病学大数据评价 [J]. 中国实用妇科与产科杂志,2018,34(1):41-45.
- [10] 钟雁翔,石美莲,覃超安,等. 广西某壮苗族地区 16407 例妇女宫颈癌筛查结果分析 [J]. 中国健康教育,2018,34(7):640-642.
- [11] Garland S M, Kjaer S K, Munoz N, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience [J]. Clinical Infectious Diseases, 2016, 63(4):519-527.
- [12] 王鹤,于继云,李力. 广西宫颈癌患者 HPV 感染情况的分子流行病学调查 [J]. 中国肿瘤临床,2012,39(24):2070-2074.
- [13] 李晓琳,万晓洁,郑飞云,等. 宫颈上皮内瘤变 II/III 级及宫颈癌中人乳头瘤病毒基因型分布的比较 [J]. 实用医学杂志, 2016,32(15):2494-2497.
- [14] Li Guizhu. Clinical analysis of infection of neck interfascial spaces induced by acute pharyngitis [J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology, Head, and Neck Surgery, 2014, 28(6):423-424.
- [15] Dhar J P, Essenmacher L, Dhar R, et al. The safety and immunogenicity of quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus [J]. Vaccine, 2017, 35(20):2642-2646.
- [16] 梁凌云,杜辉,王纯,等. 深圳人群人乳头瘤病毒感染亚型分布与宫颈上皮内瘤变现状横断面调查 [J]. 北京大学学报(医学版),2013,45(1):114-118.
- [17] 崔利娟,刘峰,杨静静,等. 宫颈上皮内瘤变患者人乳头状瘤病毒感染状况调查 [J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(14):3290-3292.
- [18] Chan P K, Ho W C, Chan M C, et al. Meta-Analysis on prevalence and attribution of human papillomavirus types 52 and 58 in cervical neoplasia worldwide [J]. PLOS One, 2014, 9(9):e107573.

(收稿日期:2020-03-19 编辑:吕永胜)