

人类乳头瘤病毒分型在宫颈早期病变中的临床意义

肖春海, 吴娟芳(上海市第六人民医院金山分院 201599)

【摘要】 目的 探讨人类乳头瘤病毒(HPV)基因分型检测在液基细胞学涂片(TCT)诊断宫颈早期病变中的临床价值。**方法** 对上海市第六人民医院金山分院门诊 1 025 例宫颈异常患者进行 TCT 检查,同时行 HPV 分型检测。以 TCT 病理结果为标准进行分析。**结果** 1 025 例患者中 HPV 感染率为 28.6%,意义不明确的非典型鳞状细胞组阳性率为 22.4%(146/653)($P < 0.05$),低度鳞状上皮内病变组阳性率为 32.6%(61/187),高度鳞状上皮内病变组阳性率为 45.6%(82/180),鳞状细胞组阳性率为 80.0%(4/5)。HPV 亚型感染中以 16 亚型感染率最高(21.5%),且风险最高。高危型 HPV 感染加重了宫颈病变。**结论** HPV 分型检测对宫颈早期病变有重要的临床意义。

【关键词】 人乳头瘤病毒; 基因分型; 宫颈病变

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.22.006 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)22-2794-02

The clinical significance of the HPV subtype in the degree of cervical early lesion XIAO Chun-hai, WU Juan-fang
(Department of Clinical Laboratory, Jinshan Branch of Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 201599, China)

【Abstract】 Objective To detect the significance of relationship between human papillomavirus(HPV) subtype infection and the degree of cervical early lesion. **Methods** 1 025 patients from Jinshan branch of Shanghai sixth people's hospital with cervical abnormalities were detected for HPV DNA types, and were checked by cervical liquid-based cytologic test(LCT). **Results** Among the 1 025 cases, 293 cases were positive(28.6%). The positive rate of HPV was 22.4%(146/653)($P < 0.05$), it of the atypical squamous cells of undetermined significant(ASCUS) group was 22.4%(146/653), it of the low grade squamous intraepithelial lesion(LSIL) group was 32.6%(61/187), it of the high grade squamous intraepithelial lesion(HSIL) group was 45.6%(82/180), it of the squamous cell carcinoma(SCC) group was 80.0%(4/5). The most of the subtype infection rate(21.5%) was HPV16 with the highest risk. The cervical lesion was aggravated by the high risk types infection. **Conclusion** It is clinical significance in the degree of cervical early lesion to detect the HPV subtype.

【Key words】 human papillomavirus; genotype; cervical lesion

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤之一,其中 80% 发生在发展中国家,其原因是发展中国家没有建立有效的宫颈癌筛查体系,它已成为发展中国家妇女死亡的主要原因^[1]。人类乳头瘤病毒(HPV)是无包膜的双链闭环 DNA 病毒,HPV 主要感染人的皮肤或黏膜上皮细胞,引发感染部位的良、恶性病变。大量流行病学资料显示,高危型 HPV 是宫颈癌及宫颈高度病变的主要病因,甚至有些报道浸润癌的 HPV 的高危型感染率为 100%^[2]。本研究主要探讨 HPV 分型在宫颈早期诊断中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2008 年 1 月至 2010 年 12 月在本院妇科门诊就诊,妇科检查宫颈均可见不同程度的异常,同时进行液基细胞学涂片(TCT)联合 HPV DNA 分型检测的病例 1 025 例,年龄 22~60 岁,平均 29.4 岁,无子宫和宫颈手术史。

1.2 方法 TCT 检测:按照美国新柏氏公司 TCT 检测仪的说明,用特制的宫颈刷采集宫颈口及颈管的脱落细胞,并将收集的细胞洗入盛有 ThinPrep 保存液的小瓶内,经 ThinPrep2000 系统程序化处理制成直径为 2 cm 的薄层细胞片,用 95% 乙醇固定,然后巴氏法染色,进行液基细胞学检测。依据 2001 年 TBS 分级系统进行细胞学诊断分为:(1)正常范围;(2)意义不明确的非典型鳞状细胞(ASCUS);(3)低度鳞状上皮内病变(LSIL);(4)高度鳞状上皮内病变(HSIL);(5)鳞状细胞癌

(SCC)^[3]。

1.3 HPV-DNA 分型 将保存有宫颈脱落细胞保存液 0.5 mL 以 14 000 r/min 离心 1 min,弃上清液后,按照试剂盒说明(凯普生物化学科技公司制备)提取 DNA。利用聚合酶链反应进行体外扩增 DNA,再用 HPV 核酸扩增分型检测试剂盒,利用核酸分子快速杂交仪为平台,根据导入杂交原理使目的分子穿过在已经固定好核酸探针的低密度基因芯片膜上,进行快速杂交。可一次性快速检测 21 种亚型,包括 16 种高危亚型:16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、CP8304;5 种低危亚型:6、11、42、43、44。最后显色观察结果。

1.4 统计学方法 采用 SPSS18.0 进行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TCT 结果中 HPV 感染情况 见表 1。1 025 例标本中 293 例 HPV DNA 阳性,感染率为 28.6%。ASCUS 阳性率 22.4%(146/653)($P < 0.05$),LSIL 组阳性率 32.6%(61/187),HSIL 组阳性率 45.6%(82/180),SCC 组阳性率 80.0%(4/5)。

2.2 感染 HPV 亚型分布情况 293 例感染 HPV,共检测出 12 种亚型。其中感染低危型(不包括复合型)HPV(6、11、43、44)96 例,所占比例分别是 4.6%、14.3%、7.5%、6.5%;感染高危型(不包括复合型)HPV(16、18、31、33、52、58、59、66)144 例,所占比例分别是 21.5%、38.0%、7.5%、4.1%、7.8%、

2.0%、1.0%、1.0%；复合型 55 例。其中低危型中 HPV 11 型 (14.3%)，高危型 HPV 16 型 (21.5%) 及复合型 (18.8%) 的感染率最高。55 例复合型感染患者中，其中二重感染 35 例 (63.6%)，最常见的是 HPV16 型合并其他型别的感染 24 例，占复合型的 43.6%，SCC 2 例；三重感染 17 例 (30.9%)，HPV16 型合并其他型 10 例；四重感染 3 例 (5.5%)，都合并 HPV16 型感染，SCC 2 例。4 例 SCC 感染患者中有 3 例 SCC 都感染了 HPV16，并且都合并其他高危型感染，见表 2。

表 1 TCT 结果与 HPV 感染的关系

TCT 结果	n	HPV 阴性	HPV 阳性	阳性率 (%)
ASCUS	653	479	146	22.4
LSIL	187	126	61*	32.6
HSIL	180	98	82*#	45.6
SCC	5	1	4*	80.0
合计	1 025	732	293	28.6

注：与 ASCUS 组比较，* $P < 0.05$ ；# $P < 0.01$ 。

表 2 SCC 与 HPV16 的关系

组别	无 HPV16 感染	有 HPV16 感染	合计
非 SCC	229	60	289
SCC	1*	3*	4
合计	230	63	293

注：与非 SCC 组比较，* $P < 0.05$ 。

2.3 HPV 感染型在 TCT 结果中的分布情况 见表 3。293 例 TCT 结果中低危型 HPV 在 ASCUS 中感染比例最高，为 48.6%，且差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。高危型 HPV 在 ASCUS 组最低，为 34.9%，且差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。SCC 在复合型感染中比例最高，达 100.0%，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 293 例 TCT 结果中 HPV 的感染型结果 [n(%)]

TCT 结果	总例数	低危型	高危型	复合型
ASCUS	146	71(48.6)	51(34.9)	24(16.4)*
LSIL	61	14(23.0)#	33(54.1)#	14(22.9)*
HSIL	82	11(13.4)#	58(70.7)#	13(15.8)*
SCC	4	0(0.0)#	0(0.0)	4(100.0)
合计	293	96(32.8)	142(48.5)	55(18.8)

注：与 ASCUS 比较，# $P < 0.01$ ；与 SCC 比较，* $P < 0.05$ 。

3 讨 论

1 025 例患者中 HPV 感染在 ASCUS 中感染率最低，说明 HPV 感染在宫颈早期病变中起重要作用，随着宫颈病变程度的加重，HPV 感染率也逐渐升高，尤其是到了 HSIL 阶段更是明显。SCC 的 HPV 感染率最高，这是由于 HPV 是一种双链 DNA，无包膜病毒，定向感染皮肤及黏膜的复层鳞状上皮细

胞^[3-4]，诱发宫颈早期病变。这与其他文献报道 HPV 感染是宫颈癌及宫颈上皮内瘤变的主要原因相一致^[5-6]。

在 HPV 亚型感染中，低危型以 HPV11 感染最多，高危型则以 HPV16 感染最多，复合感染也以 HPV16 感染最多，有研究表明，白细胞介素-6 和 HPV16 感染二者可能协同作用导致宫颈癌的恶性发展^[7]。本研究也表明，HPV16 在 SCC 中的感染率明显升高，且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，可能与 SCC 标本数量太少有关。

在低危型与高危型比较中及在低危型与复合型比较中，高危型 HPV 在 ASCUS 中感染的比例最高，差异有统计学意义 ($P < 0.01$)，但在 LSIL、HSIL 和 SCC 三者之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，由此说明高危型 HPV 的感染比低危型 HPV 感染可能更容易诱发宫颈早期病变。同样复合型感染中 SCC 的发病率也最高，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，可能是因为 HPV 高危型 E7 蛋白酪蛋白激酶 II 的磷酸化和抑制抑癌蛋白 P53 和 Rb 的活性高于其他亚型，以及引起基因组不稳定、细胞永生化和一系列变化有关^[8]。

综上所述，高危型 HPV 感染在宫颈早期病变中起重要作用，其中 HPV16 型更是起着至关重要的作用。所以对于宫颈异常的患者同时进行 HPV DNA 分型检测有重要意义。

参考文献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Estimating the world cancer burden; GLOBOCAN 2000[J]. Int Cancer, 2001, 94:153-156.
- [2] 李际春, 韩淑霞. 宫颈癌及宫颈上皮内瘤变与人乳头瘤病毒感染的相关分析[J]. 宁夏医学杂志, 2008, 30(12): 1063-1064.
- [3] Solomon D, Davey D, Kuman R. The 2001 Bethesda System; terminology for reporting results of cervical cytology [J]. J Am Med Association, 2002, 287(16): 2114-2119.
- [4] 谢春英, 刘香萍, 叶国强, 等. 高危型人乳头状瘤病毒与宫颈病变的关系[J]. 广东医学, 2009, 30(3): 402-403.
- [5] Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The cause relatio between human papillomavirus cervical cancer [J]. J Clin Pathol, 2002, 55(4): 244-265.
- [6] 亚力坤·穆罕默德, 刘开江. HPV 在宫颈炎宫颈癌前病变、宫颈癌中的检测及意义 [J]. 新疆医科大学学报, 2010, 33(2): 160-162.
- [7] 王秋兰, 张俊会. 宫颈癌中 HPV16 感染与 IL-6 表达的关系 [J]. 肿瘤防治研究, 2010, 37(1): 77-80.
- [8] 杨丹球, 陈凤坤, 唐惠英, 等. 广西沿海地区妇女宫颈癌患者人乳头瘤病毒 (HPV) 感染各亚型分布特点 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2011, 12(1): 14-16.

(收稿日期: 2012-06-25)

(上接第 2793 页)

南医学, 2011, 22(10): 144-146.

- [7] Masho Y. Shigematsu T. Arteriosclerosis and vascular calcification in chronic kidney disease patients [J]. Clin Calcium, 2007, 17(3): 354-359.

- [8] 刘靳波, 欧阳能妍, 温向琼, 等. 血液透析患者血液标志物检验的临床价值 [J]. 泸州医学院学报, 2007, 30(4): 273-275.

(收稿日期: 2012-06-15)