

• 论 著 •

宫颈上皮内瘤变与高危 HPV 感染病毒载量的相关性探讨

张 贤, 王丽娟, 张焕潮

(南通大学附属南京江北人民医院妇产科, 南京 210048)

摘要:目的 探讨宫颈上皮内瘤变(CIN)与高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染病毒载量的相关性。方法 回顾性分析该院 2014 年 3 月至 2016 年 7 月 1 528 例体检女性临床资料,比较宫颈细胞学及 HR-HPV 检查结果,分析 CIN 与 HR-HPV 感染病毒载量的相关性。结果 1 528 例体检女性中 313 例检出 HR-HPV,阳性率为 20.48%,152 例女性病理检查阳性,阳性率为 9.94%。病理检查阳性的 152 例患者中 111 例感染 HR-HPV,感染率为 73.03%。不同 CIN 级别患者 HPV 载量比较差异有统计学意义($P<0.05$)。CIN 级别越高者 HPV 病毒载量越多,各组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。通过对 CIN 分级及病毒感染率进行趋势性 χ^2 检验,结果发现 CIN 级别越高的患者病毒感染率越高,差异有统计学意义($\chi^2=34.613, P<0.05$)。采用 Pearson 相关性分析发现,CIN 分级与 HR-HPV 病毒载量呈正相关($r=0.815, P<0.05$)。结论 CIN 病变程度与 HR-HPV 病毒载量呈正相关。

关键词:宫颈上皮内瘤变; 高危型人乳头瘤病毒; 病毒载量; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.19.020 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)19-2869-03

Study on correlation between cervical intraepithelial neoplasia and high-risk HPV infection viral load

ZHANG Xian, WANG Lijuan, ZHANG Huanchao

(Department of Gynecology and Obstetrics, Affiliated Nanjing Jiangbei People's Hospital, Nantong University, Nanjing, Jiangsu 210048, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between cervical intraepithelial(CIN) and high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection viral load. **Methods** The clinical data of 1 528 women undergoing physical examination in our hospital from March 2014 to July 2016 were retrospectively analyzed. The results of cervical cytology and HR-HPV examination were compared, and the correlation between CIN and viral load of HR-HPV infection was analyzed. **Results** Among 1 528 women undergoing the physical examination, HR-HPV was detected in 313 cases, the positive rate was 20.48%, 152 cases were positive in pathological examination, and the positive rate was 9.94%. Among 152 cases of positive pathological examination, 111 cases were infected by HR-HPV with the infection rate of 73.03%. The HPV infection viral load had statistical difference among different CIN grades ($P<0.05$). The higher the CIN level, the higher the HPV viral load, the difference between various groups was statistically significant ($P<0.05$). The trend chi square test was performed on CIN classification and virus infection rate, the results showed that the higher the CIN grade, the higher the viral infection rate, the difference was statistically significant ($\chi^2=34.613, P<0.05$). The Pearson correlation analysis showed that CIN grading was positively correlated with HR-HPV viral load, and the difference was statistically significant ($r=0.815, P<0.05$). **Conclusion** The CIN degree is positively correlated with HR-HPV viral load.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia; high-risk human papillomavirus viral; viral load; correlation

子宫颈癌近年来发病率日益增高,对女性身体健康危害极大。有研究指出,女性恶性肿瘤中宫颈癌占 10%~12%,已经成为最常见的恶性肿瘤之一^[1]。宫颈上皮内瘤变(CIN)是子宫颈癌发生的癌前病变,其发生、发展与人乳头瘤病毒(HPV)的感染有关。特别是高危型 HPV(HR-HPV)对宫颈上皮细胞有持续性刺激作用,可促进肿瘤基因的激活与分裂增殖。国外有研究指出 HR-HPV 载量与 CIN 程度相关^[2]。本次研究采用第 2 代杂交捕获法检测患者 HR-HPV 载量,结合患者 CIN 分级进行分析,探讨 CIN 严重程度与 HR-HPV 载量的相关性,以为临床诊断提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2014 年 3 月至 2016 年 7 月体检的 1 528 例女性作为研究对象,年龄 19~53 岁,平均(37.42±5.13)岁。入组女性均有性生活史,排除妊娠期、哺乳期及子宫切除女性。检查内容均包括宫颈液基细胞(TCT)及 HR-HPV DNA 载量检测,宫颈液基细胞学检查结果异常者伴或不伴

HR-HPV DNA 阳性均需行阴道镜活检。所有研究对象在 3 个月内均无冷冻、激光机手术治疗史。

1.2 方法

1.2.1 TCT 检测 于鳞柱上皮与宫颈管交界处取细胞,并将其制成薄层涂片进行观察。宫颈细胞学诊断标准参照国际癌症协会制定的 TBS 分类法进行分类,包括正常、炎症反应、不典型鳞状细胞、可疑高度鳞状上皮内病变、低度及高度鳞状上皮内病变、腺癌及鳞状细胞癌。本次研究中,除正常及炎症反应外均认为宫颈细胞学检查异常,进一步做阴道镜活检。

1.2.2 病理学活检 阴道镜活检时在可疑部位行多点活检,有必要时实施颈管搔刮术进行检测。病理结果包括正常,炎症反应,鳞状细胞癌,轻度、中度及重度不典型增生(CIN I/CIN II/CIN III)。本次研究中 CIN I 及以上判定为病理活检阳性。

1.2.3 HR-HPV DNA 检测 采用第 2 代杂交捕获法检测,试剂盒由美国 digene 公司提供,可检测 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 及 68 型等 13 种 HR-HPV。载量值以相

对发光单位与试剂盒阳性对照临界值比值(RLU/CO)表示, RLU/CO≥1 即 1 mL 标本中含 1 pg HR-HPV DNA, 1 pg/mL 以下为阴性, 以上则为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行处理, 计数资料采用方差检验, 中位数比较采用 Kruskal-Wallis 检验分析, 组间比较采用 Nemenyi 检验, 相关性采用趋势性 χ^2 检验或 Pearson 相关性分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况 所有体检女性中 313 例检出 HR-HPV, 阳性率为 20.48%, 152 例女性病理检查阳性, 为 CIN I 级或以上, 阳性率为 9.94%。病理检查阳性的 152 例患者中 111 例感染 HR-HPV, 感染率为 73.03%。

2.2 不同 CIN 级别患者 HPV 载量对比 不同 CIN 级别患者 HPV 载量比较差异有统计学意义($P<0.05$)。CIN 级别越高者 HPV 病毒载量越多, 各组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同 CIN 级别患者 HPV 载量对比			
病变级别	n	病毒载量(RLU/CO)	
		中位数	范围
CIN1	73	0.87	0.12~173.08 [#]
CIN2	51	76.35	0.21~899.57 [*]
CIN3	28	170.23	0.25~1 498.34 ^{* #}
HC			52.286

注:与 CIN1 比较, ^{*} $P<0.05$;与 CIN2 比较, [#] $P<0.05$

2.3 CIN 分级及病毒感染率相关性分析 通过对 CIN 分级及病毒感染率进行趋势性 χ^2 检验, 结果发现, CIN 级别越高的患者病毒感染率越高, 差异有统计学意义($\chi^2=34.613, P<0.05$)。见表 2。

表 2 CIN 分级及病毒感染率相关性分析				
病变级别	n	感染例数[n(%)]	OR	95%CI
CIN1	73	41(56.16)	1.93	1.04~2.86
CIN2	51	44(86.27)	2.17	0.45~1.38
CIN3	28	26(92.86)	2.78	0.09~1.30

2.4 CIN 分级与病毒载量相关性分析 采用 Pearson 相关性分析发现, CIN 分级与 HR-HPV 病毒载量呈正相关($r=0.815, P<0.05$)。

3 讨 论

有研究指出, 宫颈癌已上升到女性恶性肿瘤发病率第 2 位, 严重威胁女性健康^[3]。宫颈癌由癌前病变逐渐发展最终形成癌, 及早地干预对改善预后有着积极意义。王静等^[4]的研究指出, 早发现、早治疗能够明显降低宫颈癌发病率及病死率。随着研究的深入, HR-HPV 在宫颈癌发生、发展中的作用逐渐显露, 极大地提高了宫颈癌筛查效率。

有研究指出, 人黏膜上皮细胞及皮肤是人乳头瘤病毒最主要的感染部位, 感染组织及宿主特异性较高^[5]。覃烨等^[6]的研究发现, 超过 87% 的 CIN 发生在宫颈外口鳞状细胞变异性部。而 HR-HPV 主要通过母婴垂直传播、直接接触等方式传播, 而 HR-HPV 的长期持续感染即可导致 CIN 的发生。因此, 早期检测 HR-HPV 对改善预后有着重要意义。HR-HPV 的感染被认为是 CIN 发生最主要的原因, 同时也是宫颈癌发生的

必要条件。有研究认为, HR-HPV 在与 CIN 高度相关的同时, CIN II 及 CIN III 的关联强度高于 CIN I, 可能对预测转归有较大价值^[7]。在本次研究中, 通过对 CIN 分级及病毒感染率进行趋势性 χ^2 检验, 结果发现, CIN 级别越高的患者病毒感染率越高, 关联强度也越大。这表明检测 HR-HPV 对于预测 CIN 转归确有一定意义, 与文献^[8]报道相符。

HR-HPV 感染者自身免疫功能较强时, 可在感染后 1~2 年内自行消除。而病毒未能消除的感染者则成为持续感染者。Iftner 等^[9]的研究证实, 高度 CIN 的发生与 HR-HPV 的持续感染相关。本次研究中也发现, CIN 级别越高者阳性率越高, 各组间比较差异有统计学意义($P<0.05$), 证实了 CIN 的进展与 HR-HPV 持续感染有一定关系。因此, 及时进行 HR-HPV 检测能够早期预防和发现 CIN, 在一定程度上能够减少阴道镜及宫颈细胞学检查, 避免高危人群的流失。

文献^[10]报道认为, CIN II 及 CIN III 患者病毒载量明显高于 CIN I 患者, 但 CIN II 与 CIN III 患者间病毒载量比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本次研究中发现, 不同 CIN 级别患者 HPV 载量比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。CIN 级别越高者 HPV 病毒载量越多, 各组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。而采用 Pearson 相关性分析发现, CIN 分级与 HR-HPV 病毒载量正相关($r=0.815, P<0.05$)。曾新等^[11]的研究认为, 病毒载量并不随 CIN 病变程度进展而增加, 但病变程度高的 CIN 往往伴有更高的病毒载量。因此, HR-HPV 病毒载量的检测虽然不能准确预测 CIN 转归, 但其定量检测对于筛查宫颈癌及癌前病变具有较大的应用价值。

综上所述, CIN 病变程度与 HR-HPV 病毒载量呈正相关, 病变程度越高的患者 HR-HPV 病毒载量越高, HR-HPV 病毒载量高时患者宫颈病变恶化的风险增高。

参考文献

[1] 乔友林, 赵宇倩. 宫颈癌的流行病学现状和预防[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2015, 11(2): 1-6.

[2] Boers A, Wang R, Slagter-Menkema L, et al. Clinical validation of the Cervista HPV HR test according to the international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical cancer screening[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(12): 4391-4393.

[3] Mesher D, Cuschieri K, Hibbitts S, et al. Type-specific HPV prevalence in invasive cervical cancer in the UK prior to National HPV immunisation programme: baseline for monitoring the effects of immunisation[J]. J Clin Pathol, 2015, 68(2): 135-140.

[4] 王静, 许可葵, 史百高, 等. 4 374 例宫颈癌患者预后及其影响因素分析[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(4): 281-288.

[5] 程静新, 姚立丽, 李贺月, 等. 5 766 例宫颈癌临床特征分析[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(10): 768-772.

[6] 覃烨, 王红丽, 任彤. 宫颈癌及宫颈上皮内瘤病变与生殖道感染的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(4): 811-813.

[7] Veijalainen O, Tuomisaari S, Luukkaala T, et al. High risk HPV testing in the triage of repeat ASC-US and LSIL[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2015, 94(9): 931-936.

[8] Verdoodt F, Jiang X, Williams M, et (下转第 2873 页)

($P>0.05$),如咪唑烷基脲、双酚 A 型环氧树脂、黑橡胶混合物。也有男女之间阳性率差异有统计学意义($P<0.05$),其中男性阳性率高的包括尼泊金混合物(对苯类)、卡巴混合物;女性阳性率高的包括甲醛、硫酸镍、甲基氯异噻唑。而最常见的致敏接触性化合物过敏原,在男性患者中为卡巴混合物、重铬酸钾、氯化钴,女性患者中则为硫酸镍、氯化钴、重铬酸钾。这一结果可能与女性患者多佩戴饰品及使用化妆品,接触性化合物过敏原暴露较多有关。与国内相关研究对照可以发现,硫酸镍、氯化钴、重铬酸钾这些金属类接触性化合物过敏原在各个地区都是比较常见的致敏原,但是每个地区还是略有差异,江西省赣州市基本与本研究相似^[9];安徽省最高的是甲基氯异噻唑(即卡松)^[10];而黑龙江省牡丹江地区除了硫酸镍外,苯二胺、芳香化合物的阳性率比较高^[9];江苏省南京地区则除了氯化钴外,芳香混合物和卡巴混合物的阳性率较高^[11]。至于地域之间差异存在的原因有待于进一步研究以明确。

不同职业的人群,工作环境中包含的接触性化合物过敏原不同,长期暴露情况不一,理论上来说接触性化合物过敏原致敏的情况也不一样。本研究结果显示,不同职业过敏原的确不一,但男女之间也有差异,规律并不明显。男性患者中,建材、电子及餐饮这 3 种职业人群中各有 4 种接触性化合物过敏原阳性率最高,女性患者则集中在染料及美容美发 2 个行业,各有 6 种。由这些结果来看,男女不同职业的风险也相异,提示在诊断职业性过敏性疾病的过程中要注意性别差异,避免误诊、漏诊。

除了性别职业这些因素外,年龄对接触性化合物过敏原的致敏也有影响,由表 3 可以看出,未成年患者中氯化钴均为最常见过敏原,但随着年龄的增长,氯化钴的阳性率逐渐下降。硫酸镍则不同,其阳性率在未成年人中均较低,峰值出现在青、中年,尤其是青年人中。而芳香混合物在女性患者以及卡巴混合物在男性患者中的阳性率都随着年龄增大而升高。为什么会出现这种不同接触性化合物过敏原致敏年龄分布趋势不一致的现象,目前少有研究报道。笔者做一些假设和推测,如果接触性化合物过敏原持续暴露,那么其致敏数量、阳性率理论上应该是随着年龄增长而不断升高,那么如果出现阳性率反而下降的情况,则有可能是暴露减少,也就是说不同年龄层次的人群接触性化合物过敏原暴露种类存在差异,比如合金类制品,年轻人更喜爱佩戴所以暴露多,阳性率高,而未成年人和中老年人佩戴少,所以阳性率也就低些。此外,也有可能是年龄增大后对某些过敏原的皮肤反应性下降,从而导致阳性率降低。而氯化钴在未成年人中阳性率较高,可能与某些作者未注意到的环境暴露有关。当然这些推测都需要进行相关的临床研究,以逐步明确这些临床现象发生的真正原因。

本研究结果表明,病情反复迁延的荨麻疹患者中,接触性

化合物过敏原致敏的情况比较普遍,其最常见的过敏原为硫酸镍、氯化钴、重铬酸钾、卡巴混合物、芳香混合物等,且性别、职业、年龄等因素均对之有一定程度的影响。临床工作者在诊治这类荨麻疹患者的过程中,需提高警惕,必要时应进行斑贴试验,以明确其接触性化合物过敏原致敏情况,并根据结果指导患者在日常生活中进行回避,争取达到对荨麻疹症状的治疗和控制。在本研究中观察到的一些与职业、年龄相关的临床现象需要进行相关的研究以明确其发生的原因,从而更好地为患者病因的确定及疾病的治疗提供依据。

参考文献

- [1] 张建中,赵辨,毕志刚,等.中国荨麻疹诊疗指南(2014 版)[J].中华皮肤科杂志,2014,47(7):514-516.
- [2] 赵辨.中国临床皮肤病学[M].南京:江苏科学技术出版社,2017:725.
- [3] 李慧,刘玉峰,李巍.荨麻疹及其亚型的诊断和治疗进展[J].中国美容医学,2014,23(7):594-597.
- [4] Adisesh A,Robinson E,Nicholson PJ. U. K. standards of care for occupational contact dermatitis and occupational contact urticarial[J]. Br J Dermatol,2013,168(6):1167-1175.
- [5] Chen H,Liu G,Huang N,et al. Incidence of allergic contact sensitization in central Chinese subjects with chronic urticaria[J]. An Bras Dermatol,2016,91(2):168-172.
- [6] Piskin G,Akyol A,Uzar H,et al. Comparative evaluation of Type 1 latex hypersensitivity in patients with chronic urticaria, rubber factory workers and healthy control subjects[J]. Contact Dermatitis,2003,48(5):266-271.
- [7] 王哲,陈淑明,佟长顺,等.皮肤斑贴试验对过敏性皮肤病的诊断价值(附 600 例报告)[J].临床误诊误治,2010,23(7):624-625.
- [8] 姜启君,王贺,曹娜,等.东港地区青少年荨麻疹 8 年后接触性过敏原检查结果分析[J].中国皮肤性病杂志,2016,30(2):190-192.
- [9] 谷朝霞,陈丽丽,初金玉,等.牡丹江地区 132 例荨麻疹患者斑贴试验结果分析[J].牡丹江医学院学报,2010,31(6):47-48.
- [10] 刘蔚,姚秀华,张兰芳,等.安徽地区 283 例慢性过敏性皮肤病斑贴试验结果分析[J].安徽医药,2013,17(3):447-450.
- [11] 邹忠瑾,李虹,吴玲玲.76 例荨麻疹患者斑贴试验结果分析[J].中国麻风皮肤病杂志,2005,21(5):410.

(收稿日期:2017-02-08 修回日期:2017-04-08)

(上接第 2870 页)

- al. High-risk HPV testing in the management of atypical glandular cells: A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Cancer,2016,138(2):303-310.
- [9] Iftner T,Becker S,Neis KJ,et al. Head-to-head comparison of the RNA-based Aptima Human Papillomavirus (HPV) assay and the DNA-based HC2 HPV test in a routine screening population of women aged 30 to 60 years in Germany[J]. J Clin Microbiol,2015,53(8):2509-2516.

- [10] Bottari F,Sideri M,Gulmini C,et al. Comparison of on-clarity human papillomavirus (HPV) assay with hybrid capture II HPV DNA assay for detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and 3 lesions[J]. J Clin Microbiol,2015,53(7):2109-2114.
- [11] 曾新,韩一栩,吴丽香. HPV 在宫颈炎、宫颈癌前病变、宫颈癌中的检测意义分析[J].中国实验诊断学,2014,18(1):127-128.

(收稿日期:2017-01-11 修回日期:2017-04-08)