

• 临床检验研究论著 •

沈阳地区人乳头瘤病毒感染分布及与宫颈病变的相关性分析*

赵连爽,陈静静,云 科,代 娣,陈 昕,程仕彤,朱 戈
(中国医科大学附属第一医院检验科,辽宁沈阳 110001)

摘 要:目的 探讨沈阳地区不同年龄组妇女宫颈人乳头瘤病毒(HPV)感染的分布及与宫颈病变的相关性。方法 对 7 311 例 18~85 岁女性进行 HPV 和超薄液基细胞学检查技术(TCT)检测,并对部分患者进行了电子阴道镜下病理活检,以病理诊断为宫颈病变诊断的金标准。对实验数据应用 SPSS18.0 统计软件包进行统计学分析。结果 <30 岁年龄组感染率显著高于 30~<40 岁组,40~<50 岁组和 ≥50 岁组($P<0.05$)。沈阳地区最常见高危型 HPV 亚型为:16、52、58、53、33、31 和 18;低危型 HPV 亚型为 81、11 和 6;前 4 种高危亚型占高危型总数的 67.3%。这 4 种亚型中,≥40 岁组感染率与小于 40 岁组比较,差异有统计学意义($\chi^2=20.29, P=0.00$)。排前 2 位的低危亚型感染占低危总数的 74.8%。在宫颈病变中,子宫颈浸润癌(ICC)组患者的平均年龄与宫颈炎症组、宫颈上皮内瘤变(CIN)I~III 组平均年龄比较差异有统计学意义($P<0.05$)。40~<50 岁年龄段是宫颈病变好发年龄,占 37.1%,比其他年龄段患病率高($P<0.01$)。HPV16 感染率随着宫颈病变程度加重而增加。结论 HPV DNA 分型检测是筛查宫颈癌及癌前病变的必要手段,是对细胞学漏诊的有效补充,是对 CIN 患者的治疗及术后随诊不可或缺的检查。

关键词:人乳头瘤病毒; 基因分型; 子宫颈癌; 宫颈上皮内瘤变

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.17.004

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)17-2280-03

Distribution of HPV infection among women and its relevance with cervical lesions in Shenyang*

Zhao Lianshuang, Chen Jingjing, Yun Ke, Dai Di, Chen Xin, Cheng Shitong, Zhu Ge

(Department of Laboratory Medicine, the First Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China)

Abstract: Objective To investigate the Human papillomavirus(HPV) infection in different age groups of women in Shenyang, and explore its correlation with cervical biopsy diagnosis. **Methods** 7 311 women aged 13-85 did HPV test and thin-cytologic test (TCT) in the hospital. Some of them had biopsy detection under electronic colposcopy, and the pathological diagnosis was the golden standard for the diagnosis of cervical lesions. SPSS18.0 statistical software was used for all statistical analysis. **Results** The infection rate of <30 years old women was significantly higher than that of 30-<40, 40-<50, ≥50 years old women ($P<0.05$). The most prevalent high-risk HPV genotype in Shenyang were subtype 16, 52, 58, 53, 33, 31 and 18, and the most prevalent low-risk HPV subtypes were 81, 11 and 6. The former 4 subtypes of high-risk HPV infection accounted for 67.3% of all high-risk infection. As to the 4 subtypes with higher infection rate, the infection rate of ≥40 years old women was higher than that of <40 years old($\chi^2=20.29, P=0.00$). The top two low-risk HPV subtypes accounted for 74.8% of the infections. The mean age of the ICC patients were 48.3, which was statistically different from the other groups($P<0.05$). Cervical lesions occurred mostly in 40-49 years old, which accounted for 37.1% and was higher than the other ages($P<0.01$). HPV16 infection rate increased with the severity of cervical lesions. **Conclusion** HPV DNA genotyping is a necessary method for cervical cancer screen, an effective complement for precancerous lesions diagnosis which was missed in cytology test, and also an indispensable test for CIN treatment and follow-up after operation.

Key words: human papilloma virus; genotype; cervical cancer; cervical intraepithelial neoplasia

人乳头瘤病毒(HPV)是由双链 DNA 分子的病毒颗粒及衣壳蛋白组成的微小嗜上皮病毒,目前已分离出 200 多种,人体一旦感染会终生携带。该病毒主要通过性传播^[1],有 40 多种易侵犯肛门-生殖器黏膜^[2]。流行病学调查表明,嗜肛门-生殖器黏膜基因型 HPV 与宫颈癌有关,并被分为高危型和低危型,几乎所有的宫颈癌都与高危型 HPV 的持续感染有关^[3]。本文对 7 311 例妇女行 HPV 分型检测,妇科医生对宫颈异常患者活检取病理。本文以病理组织学诊断作为金标准,现将沈阳地区妇女 HPV 感染现状与宫颈病变的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取沈阳地区 2013 年 5~10 月于本院门诊及体检中心就诊的妇女 7 311 例,年龄 18~85 岁,平均

41.4 岁。

1.2 仪器与试剂 仪器及试剂盒均购自中山大学达安基因公司。

1.3 方法 对全部患者行 HPV DNA 分型检测,对部分宫颈超薄液基细胞学检查技术(TCT)检测异常患者进行电子阴道镜下病理活检,以病理诊断为宫颈病变诊断的金标准。HPV DNA 检测使用的检测方法为导流杂交方法。HPV DNA 检测的 15 种 HPV 包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68;5 种低危型 HPV 包括 HPV6、11、42、43、44、81。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 18.0 统计软件进行统计分析。计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据服从正态分布,应用 t 检验或方差分析的方法进行组间差异的比较, $P<0.05$ 为差异有统计

* 基金项目:辽宁省社会发展基金资助项目(2011225019)。 作者简介:赵连爽,男,副主任技师,主要从事临床基因芯片的相关研究。

学意义。

2 结 果

2.1 各年龄组妇女 HPV 感染分布比较 高危型 HPV 感染者占 16.9%(1 238/7 311)。其中,1 015 例为单一感染,占 13.9%(1 015/7 311);189 例为双重感染,占 2.6%(189/7 311);34 例为三重及以上感染,占 0.5%(34/7 311);82 例合并低危型 HPV 感染,占 1.1%(82/7 311)。137 例妇女感染低危型 HPV,占 1.9%(137/7 311)。不同年龄患者的高危型 HPV 感染率:<30 岁患者的 HPV 阳性率(21.8%)与其他三个年龄段患者的阳性率(分别为 15.8%、15.6%和 17.9%)比较差异均有统计学意义(χ^2 分别为 16.0、18.7、5.6,均 $P<0.05$)。其他三个年龄段间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。单一高危型 HPV 感染率的比较:<40 岁患者感染率(13.5%)、≥40 岁患者感染率(14.2%)的差异无统计学意义($\chi^2=0.66,P=0.41$)。二重、三重及以上感染率的比较:<40 岁组感染率为(5.5%)、≥40 岁组感染率(3.2%)的差异有统计学差异($\chi^2=25.30,P=0.00$)。见表 1。

2.2 不同年龄组 HPV 亚型分布比较 HPV16、52、58、53、33、31 和 18 是高危型中最常见的 HPV 亚型,分别占 33.1%、15.1%、10.3%、8.8%、5.9%、5.5%和 5.3%。其中,前 4 种占高危感染总数的 67.3%,在这 4 种亚型中,≥40 岁患者的阳性

率为 55.5%,与小于 40 岁患者的阳性率(44.5%)比较,差异有统计学意义($\chi^2=20.2,P=0.00$)。HPV81、11 是低危感染最常见的 HPV 亚型,二者占低危型的 74.8%,在这 2 种亚型中,≥40 岁患者阳性率为 53.8%,与小于 40 岁患者阳性率(46.2%)比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.20,P=0.26$)。

2.3 宫颈病理诊断与年龄、HPV 感染情况 367 例感染高危型 HPV 妇女病理诊断显示,宫颈慢性炎症比例(61.0%)最高,其他依次为宫颈上皮内瘤变(CIN)Ⅰ 8.7%、CINⅡ 8.7%、CINⅢ 16.1%和子宫颈浸润癌(ICC)5.5%。ICC 患者的平均年龄为 48.3 岁,与宫颈炎症、CINⅠ~Ⅲ患者平均年龄(分别为 40.2、40.9、39.2 和 43.5 岁)比较,差异有统计学意义(t 值分别为 3.473、2.941、3.622、2.179,均 $P<0.05$)。表明 ICC 的好发年龄为 40.8 岁~55.8 岁。在宫颈病变好发年龄方面,40~<50 岁年龄段(37.1%)所占比例最高,与其他年龄段患病率比较差异有统计学意义($P<0.01$)。在 367 例宫颈病变患者中,高危型 HPV 亚型 16、58、52、53、31、18 和 33 的感染率分别为 37.9%、15.0%、14.7%、11.2%、8.5%、6.3%和 6.0%。HPV16 感染率随着宫颈病变程度的加重而增加,宫颈炎症、CINⅠ~Ⅲ、ICC 5 组患者中的感染率分别为 25.9%、28.1%、46.9%、69.5%、80.0%,所以 HPV16 为沈阳地区致病力最强的亚型。见表 2。

表 1 不同年龄妇女 HPV 感染分布及比较[n(%)]

年龄(岁)	n	高危型 HPV 感染				高危、低危型 HPV 感染	低危型 HPV 感染
		单一	二重	三重及以上	合计		
<30	931	153(16.4)	40(4.3)	10(1.1)	203(21.8)	25(2.7)	32(3.4)
30~<40	2 173	266(12.2)	70(3.2)	8(0.4)	344(15.8)*	19(0.9)	37(1.7)
40~<50	2 704	374(13.8)	40(1.5)	8(0.3)	422(15.6)*	20(0.7)	48(1.8)
≥50	1 503	222(14.8)	39(2.6)	8(0.5)	269(17.9)△	18(1.2)	22(1.5)
合计	7 311	1 015(13.9)	189(2.6)	34(0.5)	1 238(16.9)	82(1.1)	139(1.9)

*: $P<0.01$;△: $P<0.05$,与小于 30 岁比较。

表 2 不同年龄组和常见高危型 HPV 型与宫颈活检病理诊断的分布[n(%)]

年龄(岁)	宫颈炎症	CINⅠ	CINⅡ	CINⅢ	ICC	总计
总体	224(61.0)	32(8.7)	32(8.7)	59(16.1)	20(5.5)	367(100.0)
<30	36(16.1)	4(12.5)	6(18.8)	6(10.2)	0(0.0)	52(14.2)
30~<40	68(30.4)	10(31.3)	11(34.4)	11(18.6)	2(10.0)	102(27.7)
40~<50	78(34.8)	10(31.3)	11(34.4)	28(47.5)	9(45.0)	136(37.1)
≥50	42(18.8)	8(25.0)	4(12.5)	14(23.7)	9(45.0)	77(21.0)

3 讨 论

在 HPV 致癌过程中,早期区 E2 基因整合到宿主细胞基因组内是宫颈病变快速转化为宫颈癌的标志之一^[4],E6、E7 蛋白分别通过抑制 P53 和 Rb 基因的活性,使人细胞端粒酶(hTERT)活性显著增高,引起细胞分化异常,导致正常细胞癌变^[5]。HPV 致癌也是一个多因素、多步骤的渐进过程,一般需要 8~10 年。

本研究表明,沈阳地区妇女 HPV 阳性检出率为 18.8%,高、低危型 HPV 感染率分别为 16.9%和 1.9%,高、低危型 HPV 同时感染者占 1.1%。在高危型 HPV 感染人群中,单一型、二重、三重及以上型分别占总数的 13.9%、2.6%和 0.5%,

与国内报道基本相符^[6]。感染高危人群为小于 30 岁年龄段的年轻妇女,多重高危 HPV 感染明显好发于 40 岁以下的妇女。多重 HPV 感染原因是同时接触多种病毒类型或自身免疫力低下,也与性活跃及性伴侣多、长期感染 HPV 治疗迁延无效有关^[7]。本研究显示沈阳地区妇女最常见高危 HPV 型为:16、52、58、53、33、31、18、59、66、68 和 39。其中前 4 种占高危 HPV 的 67.3%,为沈阳地区主要 HPV 感染类型,并且大于或等于 40 岁患者的感染率与小于 40 岁患者间比较差异有统计学意义($P<0.05$),表明年龄大者感染高危 HPV 的类型趋于单一。而在低危 HPV 感染方面,二者没有差异,表明低危 HPV 感染没有年龄上的差异。(下转第 2284 页)

蛋白胆固醇升高引起的, sdLDL 没有明显变化。这些可能与实验采用的方法学不同和抽样样本的差异性有关。所以进一步探讨甲状腺功能减退时 LDL 亚组分变化是十分必要的。

本研究显示, TC、LDL-C、sdLDL-C 分别与 LgTSH 呈正相关, 与 FT4 呈负相关。随着 TSH 水平的升高, sdLDL-C 有升高的趋势。这与 Abbas 等^[5]和郭卫军^[4]的报道基本一致。甲状腺功能减退血脂异常发生的可能机制是: 甲状腺激素可调节 LDL 受体活性, 甲状腺功能减退时由于肝细胞表面的 LDL 受体表达下降, 血清 LDL 颗粒的清除被延迟, LDL 水平即升高, 血清 TC 水平亦随之升高。甲状腺功能减退时 LPL 活性降低, 使 TG 的水解减少, 导致 TG 水平升高, 同时使胆固醇从这些脂蛋白转运到 HDL-C 减少, HDL 的合成减少。而在高 TG 水平状态下, 胆固醇脂转运蛋白促使 TG 向 LDL 和 HDL 颗粒中的转运增多, HDL-C 水平和脂蛋白亚组分也会发生改变, 高 LDL-C 和 TG 水平又是影响 sdLDL-C 升高的重要因素^[1,4,9-10]。

甲状腺功能减退患者血脂异常是导致动脉粥样硬化和冠心病的重要危险因素, 对甲状腺功能减退患者进行常规血脂组分检测的同时, 利用方法简便、能应用于临床实验室自动分析的均相酶法检测 sdLDL-C, 能更有利于发现易发生动脉硬化的高危人群, 以采取必要的干预措施, 对疾病的防治诊断有积极意义。

参考文献

[1] Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile[J]. Open Cardiovasc Med J, 2011, 5(1): 76-84.

[2] Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment[J]. QJM, 2006, 99(1): 1-14.

[3] Ozcan O, Cakir E, Yaman H, et al. The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2005, 63(2): 203-206.

[4] 郭卫军. 新诊断甲状腺功能减退患者血脂谱及 LDL 和 HDL 亚组分特征[D]. 上海: 复旦大学, 2008.

[5] Abbas JM, Chakraborty J, Akanji AO, et al. Hypothyroidism results in small dense LDL independent of IRS traits and hypertriglyceridemia[J]. Endocr J, 2008, 55(2): 381-389.

[6] Kim CS, Kang JG, Lee SJ, et al. Relationship of low-density lipoprotein (LDL) particle size to thyroid function status in Koreans [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2009, 71(1): 130-136.

[7] Roscini AR, Lupattelli G, Siepi D, et al. Low-density lipoprotein size in primary hypothyroidism. Effects of hormone replacement therapy[J]. Ann Nutr Metab, 1999, 43(6): 374-379.

[8] Pearce EN, Wilson PW, Yang Q, et al. Thyroid function and lipid subparticle sizes in patients with short-term hypothyroidism and a population-based cohort [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(3): 888-894.

[9] Duntas LH. Thyroid disease and lipids[J]. Thyroid, 2002, 12(4): 287-293.

[10] 陈力平, 林杰, 孔维菊, 等. 不同血脂水平人群小而密 LDL 胆固醇分布及其与血脂组分的相关性[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(4): 354-358.

(收稿日期: 2014-05-08)

(上接第 2281 页)

在 367 例感染高危 HPV 的妇女宫颈病理诊断中, ICC 组患者的平均年龄(48.3 岁)与其他四个组患者平均年龄比较差异有统计学意义, 表明浸润性宫颈癌的好发年龄为(48.3 ± 7.5)岁。40 ~ < 50 岁是宫颈病变的好发年龄段, 这与 Al-Awadhi 等^[8]的报道基本一致。在 367 例宫颈病变患者中, HPV16 感染率随着宫颈病变程度的加重而增加。HPV16 为沈阳地区最常见、最致病的亚型。

细胞学漏诊的高度宫颈上皮内瘤变中, 有 1/3 为 HPV16 和(或)HPV18 阳性。所以, 在筛查中结合 HPV16/18 基因分型, 可以更好地对风险进行分层管理。2013 年美国阴道镜检查与宫颈病理学会(ASCCP)也特别提出要对细胞学阴性、HPV 阳性的 30 岁以上女性进行 HPV16、18 分型检测, 以及时发现细胞学正常者中存在 CIN 的高危人群, 以及细胞学为非典型鳞状细胞(ASCUS)者中需要更密切随访的人群。

此外 HPV 检测在 CIN 患者的治疗及术后随访中也起着重要作用。尽管对于 CIN 成功的治疗率可达到 90% ~ 95%, 但经过治疗之后, 复发率仍有 10%。这些 CIN 患者未来 8 年内发展为宫颈癌的机会是普通人的 4 ~ 5 倍, 其最大的危险来自治疗不当(残留)或是多灶性疾病复发, 所以患者需要继续随访的同时还要检测 HPV, 常规要求 CIN 治疗后 4 ~ 6 个月进行第一次复查, 6 ~ 12 个月后再进行随访和检查。

参考文献

[1] de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA

in women with normal cytology: a meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2007, 7(7): 453-459.

[2] Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus - Epidemiology and public health[J]. Arch Pathol Lab Med, 2003, 127(8): 930-934.

[3] Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer [J]. N Engl J Med, 2003, 348(6): 518-527.

[4] Hopman AH, Smedts F, Dignef W, et al. Transition of high-grade cervical intraepithelial neoplasia to micro-invasive carcinoma is characterized by integration of HPV 16/18 and numerical chromosome abnormalities[J]. J Pathol, 2004, 202(1): 23-33.

[5] Horikawa I, Barrett JC. Transcriptional regulation of the telomerase hTERT gene as a target for cellular and viral oncogenic mechanisms[J]. Carcinogenesis, 2003, 24(7): 1167-1176.

[6] 李静, 屠铮, 赵超, 等. 北京市社区妇女人乳头瘤病毒感染率及其对 HPV 和疫苗认知情况的调查分析[J]. 中国肿瘤, 2008, 17(3): 168-172.

[7] Rousseau MC, Villa LL, Costa MC, et al. Occurrence of cervical infection with multiple human papillomavirus types is associated with age and cytologic abnormalities[J]. Sex Transm Dis, 2003, 30(7): 581-587.

[8] Al-Awadhi R, Chehadeh W, Jaragh M, et al. Distribution of human papillomavirus among women with abnormal cervical cytology in Kuwait[J]. Diagn Cytopathol, 2013, 41(2): 107-114.

(收稿日期: 2014-04-08)