论著·临床研究

宫颈病变与高危型 HPV 基因亚型感染的相关性研究

袁　野，于雪娇，艾　清，袁宝山△
（吉林大学第一医院检验科，吉林长春 130000）

摘　要：目的　分析高危型人类乳头瘤病毒（HR-HPV）在不同宫颈病变中的感染情况，为宫颈癌的防治提供依据。**方法**　采用 PCR-膜杂交法，对 2017 年 12 至 2018 年 12 月就诊的 1 561 例女性的宫颈脱落细胞标本进行 HPV 基因分型检测。**结果**　1 561 例受检者中检出 HR-HPV 阳性 557 例，HR-HPV 感染率为 35.86%。≤30 岁感染率为 53.66%。随着病变的加剧，HR-HPV 感染阳性率增高。健康组、宫颈炎组、宫颈上皮内瘤变（CIN）Ⅰ级组、CINⅡ级组、CINⅢ级组、宫颈癌组的 HPV 感染率分别为 10.49%、67.82%、78.22%、80.39%、85.94%、100.00%。单一型感染率为 79.53%，其中以 16、51、52、58 型为主。**结论**　HR-HPV 感染呈年轻化，随着宫颈病变程度的增加，HR-HPV 的阳性率随之升高。宫颈病变患者常见的 HR-HPV 亚型为 16、51、52、58 型，其中 16 型与宫颈病变程度呈正相关性。

关键词：宫颈病变；　高危型人乳头瘤病毒；　基因亚型
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2019.20.020　　**中图法分类号：**R737.33；R730.43
文章编号：1673-4130(2019)20-2515-04　　**文献标识码：**A

Study on the correlation between cervical lesions and high-risk HPV genotype infection

YUAN Ye, YU Xuejiao, AI Qing, YUAN Baoshan△
(*Department of Clinical Laboratory, the First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin* 130000, *China*.)

Abstract: Objective　To analyze the infection of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) in different cervical lesions, and to provide evidence for the prevention and treatment of cervical cancer. **Methods**　HPV genotyping was performed in 1 561 cervical exfoliated cell specimens of women from December 2017 to December 2018 were used by PCR-membrane hybridization. **Results**　A total of 557 cases of HR-HPV positive were detected in 1 561 patients. The infection rate of HR-HPV was 35.86%. The infection rate under 30 years old was 53.66%. With the aggravation of the lesion, the positive rate of HR-HPV infection increased. The infection rates of HPV in health group, cervicitis group, CIN class Ⅰ group, CINⅡ class Ⅱ group and cervical cancer group were 10.49%, 67.82%, 78.22%, 80.39%, 85.94% and 100.00%, respectively. The single infection rate was 79.53%, of which 16, 51, 52 and 58 were the main types. **Conclusion**　HR-HPV infection is younger and the positive rate of HR-HPV increases with the increase of cervical lesions. The common subtypes of HR-HPV in patients with cervical lesions are 16, 51, 52 and 58, of which 16 is positively correlated with the degree of cervical lesions.

Key words: cervical lesions;　high-risk human papillomavirus;　genotype

宫颈癌作为女性较常见的恶性肿瘤，其发病率仅次于乳腺癌[1]，其主要病因是高危型人乳头瘤病毒（HR-HPV）的持续感染[2]，使正常的宫颈组织逐渐转变为宫颈上皮内瘤变（CIN），直至发展为浸润性癌。HPV 基因型的分布具有地域性，因此 HPV 基因型的检测是宫颈病变早期筛查的重要手段。本文通过对 HR-HPV 基因型与不同宫颈病变的相关性研究，为本地区宫颈癌的防治提供客观数据。

1　资料与方法

1.1　一般资料　收集 2017 年 12 月至 2018 年 12 月于本院常规体检的 982 例女性患者（健康组）及 2015 年 12 月至 2018 年 12 月妇科门诊及住院就诊的 579 例经病理组织学确诊的宫颈病变患者为研究对象，年龄 18～70 岁。所有患者的宫颈脱落细胞标本均进行液基细胞学筛查及 HPV 基因分型检测，经病理组织学确诊分为宫颈炎组、CIN Ⅰ级组、CIN Ⅱ级组、CIN Ⅲ级组及宫颈癌组。所有患者均签署知情同意书，并通过医院伦理委员会批准。

1.2　方法

1.2.1　标本采集　由本院妇科医生行常规妇科检

作者简介：袁野，女，主管技师，主要从事临床免疫学及分子生物学方面的研究。　△　通信作者，E-mail：115929438@qq.com。
本文引用格式：袁野，于雪娇，艾清，等. 宫颈病变与高危型 HPV 基因亚型感染的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志，2019，40(20)：2515-2517.

查，以窥阴器暴露宫颈口，用棉拭子将宫颈口过多的分泌物擦去，将宫颈刷置于宫颈口，轻轻旋转 4～5 周以获得足够的上皮细胞样本，然后将宫颈刷头部放入洗脱管中，沿刷柄折痕处将宫颈柄刷折断，旋紧洗脱管盖，做好样本标识，并保持洗脱管直立放置，立即送检。

1.2.2 检测方法　采用北京博晖新光电技术股份有限公司提供的人乳头瘤病毒核酸检测试剂盒及 BHF-Ⅳ核酸芯片检测仪。严格按照试剂说明书进行宫颈脱落细胞样本的处理、试剂准备、加样、扩增及结果判读。对 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82、83 型共计 18 种 HR-HPV 型进行定性检测。

1.3 统计学处理　采用 EXCEL2010 进行统计，SPSS17.0 软件分析结果。χ^2 检验评价不同组间差异有统计学意义，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 HR-HPV 感染的阳性率　1 561 例女性患者中，共检出 HR-HPV 阳性 557 例，总感染率为 35.68%。如表 1 所示，随着宫颈病变程度的加重，HR-HPV 的感染率也随之增高，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

2.2 不同年龄组 HR-HPV 的感染情况　本研究中，按年龄将受检者分为≤30 岁组，31～40 岁组，41～50 岁组，51～60 岁组及＞60 岁组。其 HR-HPV 感染率分别为 53.66%（154/287）、37.43%（137/366）、32.75%(132/271)、33.33%(89/267)及 18.91%(45/238)。HR-HPV 感染呈年轻化趋势，≤30 岁组感染阳性率与其他年龄组相比差异具有统计学意义（$P<0.05$）。

表 1　HR-HPV 在各组别的感染情况（n）

组别	HR-HPV 感染人数		合计	阳性率(%)
	阳性	阴性		
健康组	103	879	982	10.49
宫颈炎	137	65	202	67.82
CIN Ⅰ	79	22	101	78.22
CIN Ⅱ	82	20	102	80.39
CIN Ⅲ	110	18	128	85.94
宫颈癌	46	0	46	100.00
合计	557	1004	1561	35.68

2.3 HR-HPV 感染类型及各基因亚型分布情况　健康组、宫颈炎组、CIN Ⅰ级组、CIN Ⅱ级组、CIN Ⅲ级组及宫颈癌组的 HR-HPV 阳性患者分别为 103 例、137 例、79 例、82 例、110 例及 46 例。同时，根据感染亚型的数量分为单一 HPV 感染和多重 HPV 感染型（两种及两种以上亚型阳性）组发现，不同组患者均以单一型感染为主，其中以 16 型（25.80%，193/748）、51 型（15.37%，115/748）、52 型（12.17%，91/748）和 58 型（9.36%，70/748）居多，见表 3。同时，随着病情加剧，16 型的感染率明显增高，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 4。

表 2　HR-HPV 在各组别的感染情况

组别	HR-HPV 感染人数（n）		合计（n）	阳性率（%）
	阳性	阴性		
≤30 岁组	154	133	287	53.66
31～40 岁组	137	229	366	37.43
41～50 岁组	132	271	403	32.75
51～60 岁组	89	178	267	33.33
≥60 岁组	45	193	238	18.91

表 3　不同患者组中 HR-HPV 感染类型的构成情况[n(%)]

HR-HPV 感染类型	健康组	宫颈炎	CIN Ⅰ	CIN Ⅱ	CIN Ⅲ	宫颈癌
单一 HPV 阳性	90(87.38)	104(75.91)	64(81.01)	52(63.41)	91(82.73)	42(91.30)
多重 HPV 阳性	13(12.62)	33(24.09)	15(18.99)	30(36.59)	19(17.27)	4(8.70)
总数	103(100.00)	137(100.00)	79(100.00)	82(100.00)	110(100.00)	46(100.00)

表 4　不同患者组中 HR-HPV 阳性基因亚型的分布情况[n(%)]

HR-HPV 基因亚型	健康组	宫颈炎	CIN Ⅰ	CIN Ⅱ	CIN Ⅲ	宫颈癌
16	9(6.72)	40(22.22)	25(21.93)	48(35.56)	43(31.85)	28(56.00)
18	0(0.00)	9(5.00)	0(0.00)	1(0.74)	1(0.74)	1(2.00)
31	6(4.48)	8(4.44)	9(7.89)	5(3.70)	7(5.19)	0(0.00)
33	5(3.73)	7(3.89)	9(7.89)	8(5.93)	7(5.93)	0(0.00)
35	8(5.97)	6(3.33)	0(0.00)	0(0.00)	8(5.19)	0(0.00)
39	6(4.48)	13(7.22)	7(6.14)	4(2.96)	9(6.67)	2(4.00)
45	7(5.22)	12(6.67)	11(9.65)	4(2.96)	3(2.22)	0(0.00)
51	43(32.09)	24(13.33)	13(11.40)	21(15.56)	9(6.67)	5(10.00)

续表 4　不同患者组中 HR-HPV 阳性基因亚型的分布情况[n(%)]

HR-HPV 基因亚型	健康组	宫颈炎	CIN Ⅰ	CIN Ⅱ	CIN Ⅲ	宫颈癌
52	23(17.16)	19(10.56)	12(10.53)	9(6.67)	24(17.78)	4(8.00)
53	4(2.99)	4(2.22)	4(3.51)	6(4.44)	2(1.48)	0(0.00)
56	6(4.48)	0(0.00)	5(4.39)	5(3.70)	4(2.96)	0(0.00)
58	8(5.97)	20(11.11)	9(7.89)	15(11.11)	11(8.15)	7(14.00)
59	5(3.73)	4(2.22)	3(2.63)	6(4.44)	5(3.70)	0(0.00)
66	0(0.00)	11(6.11)	5(4.39)	3(2.22)	0(0.00)	1(2.00)
68	1(0.75)	1(0.56)	2(1.75)	0(0.00)	2(1.48)	0(0.00)
73	2(1.49)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
82	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
83	1(0.75)	2(1.11)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

注：对多重感染者，各型别的阳性率重复计算

3　讨　论

宫颈癌是目前唯一能够通过早期筛查发现并可防治的癌症，其病程发展较为缓慢，主要为宫颈内皮发生瘤变。不同程度的宫颈内皮瘤变都能够发展为宫颈癌，病变程度越大，致癌率越大。若能够在癌前病变阶段进行有效治疗，其治愈率可达到 98%[3]。大量研究表明，持续的高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染与宫颈癌变密不可分[4-6]。因此，了解本地区不同宫颈病变患者 HR-HPV 的感染情况以及基因亚型的分布十分重要。

本研究显示，1 561 例女性患者共检出 HR-HPV 阳性 557 例，总感染率为 35.68%，且感染有年轻化趋势，≤30 岁组的 HR-HPV 感染率与其他年龄组相比差异具有统计学意义($P<0.05$)。这可能由于该年龄段女性正值性生活活跃期，宫颈上皮修复能力尚未成熟，因此感染率大大增加，提示应加强青年女性的性教育知识的宣传工作。同时，与其他研究结果一致，HR-HPV 的检出率随着宫颈病变的恶化程度有上升趋势[7-10]。本研究结果显示，健康组、宫颈炎、CIN Ⅰ、CIN Ⅱ、CIN Ⅲ中 HR-HPV 的感染率分别为 10.49%、67.82%、78.22%、80.39%和 85.94%，宫颈癌中 HR-HPV 的感染率达到 100.00%，差异有统计学意义($P<0.05$)。感染以单一型为主，进一步分析发现，阳性率占比较高的分别是 16、51、52、58 型排第四位，这与其他报道的结果有一定差异[11-16]，说明 HR-HPV 基因亚型的感染分布具有明显的地域性。尤其是 16 型，总阳性率达到 25.80%。在健康组、宫颈炎组、CIN Ⅰ、CIN Ⅱ、CIN Ⅲ及宫颈癌组中分别占 6.72%、22.22%、21.93%、35.56%、31.85%和 56.00%，差异有统计学意义($P<0.05$)，可见 16 型的持续感染更容易演变为宫颈癌，这对临床有较强的提示性。

综上所述，本地区宫颈病变患者 HR-HPV 感染以单一型感染为主，16 型为主要的感染基因型，其次为 51、52、58 型。HR-HPV 感染是宫颈病变恶化的可靠预测指标，尤其是 16 型是病变形成和进展的主流型别。虽然并不是所有的宫颈癌前病变都会发展为宫颈癌，但是为了减少宫颈癌的发生应尽早在癌前病变早期进行干预和治疗。因此，应大力提倡和普及 HPV 基因型的检测，尤其是高危基因亚型，以便指导临床更准确、更及时的对宫颈病变的进程作出预判和及时的干预，同时对随访和预后也具有重要的作用。

4　结　论

HR-HPV 基因型的检测有利于女性宫颈病变进展的观察与治疗，同时在宫颈病变恶化的评估中具有一定的指导意义。

参考文献

[1] JENTSCHKE M, SOERGEL P, LANGE V, et al. Evaluation of a new multiplex Real-Time polymerase chain reaction assay for the detection of human papillomavirus infections in a referral population[J]. Int J Gynecol Cancer, 2012, 22(6): 1050-1056.

[2] GUERRERO-PRESTON R, VALLE BL, JEDLICKA A, et al. Molecular triage of premalignant lesions in liquid-based cervical cytology and circulating cell-free DNA from urine, using apanel of methylated human papilloma virus and host genes[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2016, 9(12): 915-924.

[3] 徐妍婷，蔡为民，耿建祥，等. 健康妇女及宫颈癌患者 HPV 感染基因型分布的研究[J]. 国际检验医学杂志，2014，35(22)：3022-3024.

[4] 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.

[5] 何鑫，陶绘丞，刘晨，等. 医院机会性筛查人群 HR-HPV 感染的流行病学特征及与宫颈癌前病变的关系[J]. 首都医科大学学报，2015，36(2)：219-225.

[6] 常小垒，郭科军，张颐. HPV 亚型与子宫颈癌前病变及癌变的关系探讨[J]. 中国医科大学学报，2014，43(8)：720-723，727.

[7] 麦雄燕，韦迪霞，袁飞飞，等. 不同基因亚型人乳头瘤病毒感染与宫颈病变的关系[J]. 中华医院感染学杂志，2018，28(1)：121-124.

(下转第 2521 页)

会因为地理位置、环境及生活习惯不同而出现差异性，因此对其防治应考虑差异性。对于食入性过敏的患儿，应尽量避免食入过敏性的食物。一些儿童必需的食物，如牛奶、鸡蛋、小麦等，可采用少食或轮替的方法进食。对于吸入性过敏的患儿，家里应尽量不养宠物，保持室内的通风干燥，经常打扫卫生，勤洗并晾晒衣服和被褥。并可采用脱敏疗法减轻过敏症状和过敏性疾病的发作。

4　结　　论

尽管目前对非特异性 IgE 介导的食物过敏反应的发病机制尚不完全清楚，但本研究中食源性过敏原 IgG 阳性率高于 IgE，说明食物可以通过不同途径引发过敏反应，提醒在临床诊疗时要注意 IgG 介导的迟发性过敏反应的可能。因此通过联合检测患儿血清中 IgE 和 IgG 抗体的水平，寻找可疑的过敏原，其阳性率高于单独检测一项的指标，有助于提高儿童过敏性疾病的诊断及治疗效率，具有重要的临床意义及指导作用。

参考文献

[1] HELLMIG S, TROCH K, OTT S J, et al. Yersinia enterocolitica: another factor in the pathogenesis of chronic urticaria? [J]. Clin Exp Dermatol, 2009, 34(7): 292.

[2] MAN L C, CAN C, YAN H L, et al. Analysis of specific IgE level in 1,215 patients with allergic diseses in harbin, China[J]. Clin Lab, 2015, 61(7): 819-824.

[3] 王润超，陈婷婷，陈少秀，等. 儿童荨麻疹患者过敏原特异性 IgG 和 IgE 检测结果分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志，2016，32(11)：680-682.

[4] 刘晶，邹晓岩，尹金植，等. 变应性哮喘患者过敏原特异性抗体检测与分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志，2012，3(3)：267-269.

[5] 马晓蕾，孙青苗，贾军，等. 过敏性皮肤病患者血清食入性和吸入性过敏原特异性 IgE 结果分析[J]. 北京大学学报(医学版)，2012，44(15)：765-769.

[6] 陈静，廖艳，张红忠，等. 三城市两岁以下儿童食物过敏原现状调查[J]. 中华儿科杂志，2012，50(1)：5-9.

[7] 黄洁明，钟冕. 食物不耐受检测意义及饮食指导的临床研究[J]. 重庆医学，2015，44(20)：2835-2837.

[8] 马超，王伟，吴玉红. 慢性荨麻疹患者过敏原特异性 IgE 与特异性 IgG 分析[J]. 安徽医学，2014，35(2)：183-185.

[9] 谭宁，贺守第，倪慧婕，等. 类风湿关节炎血清植物性食物过敏原特异性 IgG 和 IgE 检测[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志，2016，10(2)：97-100.

[10] IMANZADEH F, NASRI P, SADEGHI S, et al. Food allergy among Iranian children with inflammatory bowel diease: A preliminary report[J]. J Res Med Sci, 2015, 20(9): 855-859.

[11] 易绘，梁亚勇，肖奕青，等. 婴幼儿和儿童哮喘过敏原 IgE 检测及临床意义[J]. 中国免疫学杂志，2019，35(3)：340-344.

[12] 苗青，刘永革，王燕，等. 3 160 例住院儿童敏筛过敏原检测结果分析及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志，2018，7(39)：1632-1637.

[13] 李波，胡海艳，邬文燕，等. 万州地区 868 例儿童过敏原检测结果及意义分析[J]. 国际检验医学杂志，2018，4(39)：996-999.

[14] 刘树照. 同时检测食物不耐受特异性 IgG 抗体和过敏原 IgE 抗体在儿童支气管哮喘中的价值探讨[J]. 中外医疗，2017，22(31)：15-30.

[15] LAU C K, NAUGLER C. Serum allergen specific IgE testing: How much is too much[J]. Clev Clin J Med, 2016, 83(1): 21-24.

（收稿日期：2019-02-24　修回日期：2019-05-08）

（上接第 2517 页）

[8] 陈海涛，兰建云，翁国武，等. 宫颈上皮内瘤变组织中 HPV 型别分布情况分析[J]. 国际检验医学杂志，2018，39(22)：2778-2781.

[9] 岳钊平，赵小玲. 女性宫颈疾病患者 HPV 分型检测结果分析[J]. 海南医学，2018，29(13)：1836-1838.

[10] 胡静，卢娜. 黄石市 620 例女性宫颈病变与宫颈 HPV 亚型分布关系分析[J]. 中国临床新医学，2018，11(4)：372-375.

[11] 李茜，成丽虹，张薇. 东莞莞城区育龄妇女 HPV 感染调查及亚型分布[J]. 右江民族医学院学报，2015，37(3)：428-429.

[12] 陈娟文，徐文瑜，黎文清，等. 湛江地区女性人乳头瘤病毒感染的特征分布情况[J]. 中国初级卫生保健，2017，31(4)：28-29.

[13] 崔振远，张春华. 2013－2015 年罗定市健康体检妇女子宫颈人乳头瘤病毒感染情况分析[J]. 黑龙江医学，2016，40(12)：1128-1129.

[14] 赵丽辉，孙世珺，孟凤娇. 中山市 4 508 例女性宫颈细胞 HPV 基因分型分析[J]. 现代预防医学，2018，45(22)：4086-4088.

[15] 苏莉，于澎静，夏林. 宫颈上皮内瘤变Ⅰ与人类乳头状病毒感染型别的关系[J]. 实用临床医药杂志，2017，21(21)：52-54.

[16] 张珊珊，丁妹. 宫颈癌前病变或 HPV 阳性危险因素流行病学调查研究[J]. 中国当代医药，2018，25(10)：101-104.

（收稿日期：2019-03-14　修回日期：2019-05-26）