

萧山区妇女 HPV 感染现状及与宫颈病变的关系

傅亚仙,屠玉燕,钟春华

(杭州市萧山区计划生育技术指导站,浙江 杭州 311200)

摘要: [目的] 探讨人乳头状瘤病毒(HPV)感染与宫颈病变的关系。[方法] 对 2010 年 1 月至 2012 年 12 月就诊的 2 423 例病例进行液基细胞学检查和 HPV 检测,对细胞学诊断 $\geq$ ASCUS 及 HPV 检测为高危阳性的病例进行阴道镜下宫颈组织活检。[结果] 在 2 423 例病例中,HPV 阳性率为 36.11%(875/2 423)。在 ASCUS、LSIL、HSIL、SCC 中 HPV 阳性率分别为 54.13%、71.67%、93.85% 和 100.00%。组织学诊断 CIN I、CIN II、CIN III、SCC 病变中 HPV 阳性率分别为 76.74%、85.0%、90.91% 和 100.00%。HPV16 的检出率在不同宫颈病变中均居首位,且随宫颈病变的级别升高而感染率升高。[结论] HPV16 是最常见的高危型。HPV 检测并联合液基细胞学和组织学检查能更有效地筛查宫颈病变,为预防宫颈癌提供可靠的科学依据。

关键词: 宫颈病变; HPV 分型; 液基细胞学

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2013)07-0543-04

doi:10.11735/j.issn1004-0242.2013.07.A006

The Status of HPV Infection and its Relationship with Cervical Lesions in Xiaoshan District, Hangzhou

FU Ya-xian, TU Yu-yan, ZHONG Chun-hua

(Family Planning Publicity and Technical Guidance Station, Xiaoshan District, Hangzhou; Hangzhou 311200; China)

Abstract: [Purpose] To explore the relationship of human papillomavirus(HPV) infection and cervical lesion. [Methods] A total of 2 423 women in clinic from Jan, 2010 to Dec, 2012 were examined by HPV test and ThinPrep cytology test. Colposcopy and biopsy were underwent in the case of cytology results showed ASCUS or severe and high risk HPV positive. [Results] Of 2 423 cases, HPV positive rate was 36.11%(875/2423). HPV positive rate was 54.13%, 71.67%, 93.85% and 100.00% in patients with ASCUS, low grade squamous intraepithelial lesion, high grade squamous intraepithelial lesion and squamous cell carcinoma (SCC) respectively. Positive rate of HPV in CIN I, CIN II, CIN III, SCC was 76.74%, 85.0%, 90.91% and 100.00% respectively. The HPV16 positive rate ranked the first in various cervical lesions, and the HPV 16 positive rate increased with the increase of grade of cervical lesions. [Conclusions] HPV16 is common subtype in cervical lesions. Combined with ThinPrep cytology test and histology examination could be more easily and effectively in the screening of cervical lesions, thus offering reliable scientific bases for clinical prevention and treatment for cervical cancer.

Key words: cervix lesion; human papillomavirus genotype; ThinPrep cytology test

宫颈癌是全球妇女常见的恶性肿瘤之一,我国宫颈癌的发病率以每年 2%~3% 速度增长,并呈年轻化趋势^[1]。人乳头瘤状病毒(human papillomavirus, HPV)是一种具有高度宿主特异性的嗜上皮病毒。研究表明,HPV 感染可能诱导多种肿瘤的发生,例如头颈部肿瘤、食管癌、乳腺癌、宫颈癌、前列腺癌和阴

茎癌等。高危型人乳头瘤状病毒已被认为是宫颈癌的必要病因。目前已知的 HPV 亚型有 100 余种,其中 30 多种亚型可感染人类生殖道并引起宫颈病变^[2]。HPV 各亚型的分布存在地域性差异,其致癌性和后果也不同^[3,4]。因此,为了解杭州市萧山区育龄妇女 HPV 感染状况及其与宫颈病变的关系,我们采用联合薄层液基细胞检测技术与 HPV-DNA 检测技术对门诊 2 423 例妇女进行检查,对细胞学诊断为未明

收稿日期:2013-03-25; 修回日期:2013-05-13
E-mail:fyx2622272@126.com

确诊意义的不典型鳞状上皮细胞 (atypical squamous cell, ASCUS) 及以上病变者和 HPV 检测高危阳性的病例进行阴道镜下宫颈组织活检, 探讨不同亚型 HPV 感染的致癌性, 从而为宫颈癌的防治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以 2010 年 1 月至 2012 年 12 月门诊就诊的 2 423 例病例为研究对象, 年龄 20~60 岁。所有病例均进行液基细胞学检查和 HPV 检测, 对细胞学诊断 $\geq$ ASCUS 及 HPV 检测为高危阳性的妇女进行阴道镜下宫颈组织活检。

1.2 研究方法

1.2.1 宫颈细胞学检查

按照薄层液基细胞保存液说明书采集标本与保存; 采用 TBS 分级系统进行细胞学诊断, 根据细胞异形性的严重程度诊断为正常细胞或良性细胞、ASCUS、低度鳞状上皮内瘤变 (low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)、高度鳞状上皮内瘤变 (high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)、鳞状细胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC)。

1.2.2 HPV 基因分型检测

采用导流杂交和基因芯片来完成, 鉴定 18 种高危型 HPV (16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82、83)、5 种低危型 HPV (6、11、42、43、81)。采样、检测过程均按产品说明书进行。

1.2.3 阴道镜下病理组织学检查

标本采集与处理: 对 HPV 高危亚型阳性和细胞学异常者均进行阴道镜检查, 在镜下先观察上皮及血管, 然后涂 5% 醋酸 3min 后观察上皮及血管, 在阴道图像异常处及碘实验阳性处多点活检; 如为正常转化区, 则在转化区 3、6、9、12 点处取活检。

组织学诊断标准: 按病理学诊断标准, 根据细胞异形性程度和范围诊断为良性细胞改变 (benign cellular change, BCC)、宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN I、II、III)、SCC。

1.3 统计学处理

数据分析采用 SPSS17.0 统计软件, 各组 HPV 检出率的比较行 χ^2 检验。对多型感染者, 各亚型的检出率重复计算。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV 基因分型检测结果

在 2 423 病例标本中检出 HPV 阳性病例 875 例 (包括双重或多重感染病例), 其中高危亚型 718 例, HPV 阳性检测率为 36.11% (875/2423)。由于检测标本存在复合感染, 在 875 例中检出 HPV 亚型 1 295 次, 高危亚型 1 025 次, 占 79.15% (1025/1295), 以 HPV16、58、52、18、33、56 多见; 低危亚型 270 次, 占 20.85% (270/1295), 以 HPV6、11、43 多见。高危型以 HPV16 检出率最高, 达 24.48% (317/1295), 其次为 HPV58、52, 分别占 20.93% (271/1295) 和 15.98% (207/1295)。单亚型感染例数占 68.91% (603/875), 多亚型感染例数占 31.09% (272/875)。在多重感染中双重感染 156 例, 3 重感染 87 例, 4 重感染 26 例, 5 重感染 3 例。

HPV 在 25~、35~、45~ 和 55~ 年龄组的阳性感染率分别为 45.14%、33.33%、40.56% 和 14.20% (Table 1)。

Table 1 Age distribution of HPV positive

Age (years)	N	Positive	Positive rate (%)
20~	254	58	22.83
25~	658	297	45.14
35~	669	223	33.33
45~	673	273	40.56
55~60	169	24	14.20
Total	2423	875	36.11

2.2 宫颈液基细胞学检查结果及各级病变中 HPV 检出率

用薄层液基细胞技术检测 2 423 病例标本, 液基细胞学诊断 $\geq$ ASCUS 为 21.91% (531/2423)。细胞学诊断的 ASCUS、LSIL、HSIL、SCC 中 HPV 检出率分别为 54.13%、71.67%、93.85% 和 100.00% (Table 2)。有 532 例 HPV 阳性而细胞学诊断无异常, 有 188 例细胞学诊断为 ASCUS 及以上病变而 HPV 检测为阴性。

2.3 细胞学诊断和 HPV 检测阳性与组织学结果比较

HPV 高危亚型阳性和细胞学异常者均进行阴道镜下宫颈组织活检, 共检出 CIN I 129 例、CIN II 60 例、CIN III 22 例、SCC 19 例 (Table 3)。组织学诊断 CIN I、CIN II、CIN III、SCC 病变中高危 HPV 检出率分别为 76.74% (99/129)、85.00% (51/60)、90.91% (20/22) 和 100% (19/19)。

Table 2 HPV status in different lesions by ThinPrep cytology test

HPV	ThinPrep cytology test					Total
	Normal	ASCUS	LSIL	HSIL	SCC	
HPV positive	532	177	86	61	19	875
HPV negative	1360	150	34	4	0	1548
Total	1892	327	120	65	19	2423
HPV positive rate(%)	28.12	54.13	71.67	93.85	100.00	36.11

Table 3 Comparison of cytodiagnosis,HPV detection and histopathology results

TCT	Histopathology				
	BCC	CIN I	CIN II	CIN III	SCC
ASCUS	301	21	4	1	0
LSIL	0	105	14	1	0
HISL	0	3	42	20	0
SCC	0	0	0	0	19
Total	301	129	60	22	19

2.4 不同级别宫颈病变 HPV 感染的亚型分布

宫颈病变严重程度不同,HPV 感染的亚型分布也不同,不同级别宫颈病变均有 HPV 双重或多重感染。CIN I 常见 HPV 感染亚型有 11 种,按检出率依次为:HPV16(29.00%)、HPV58(21.37%)、HPV52(17.56%)、HPV18(40%)、HPV33(687%)、HPV56\68\39(均为 6.11%)、HPV66\6\59(均为 3.82%);CIN II 常见 HPV 感染亚型有 9 种,依次为 HPV16(59.38%)、HPV58(25.16%)、HPV52(18.75%)、HPV33\31(均为 7.81%)、HPV68\56(均为 4.69%)、HPV59\39(均为 1.56%);CIN III 常见 HPV 感染亚型有 6 种,依次为 HPV16 (66.67%)、HPV58 (22.22%)、HPV52 (14.81%)、HPV56 (7.41%)、HPV68\18 (均为 3.7%);宫颈癌常见 HPV 感染亚型有 6 种,依次为 HPV16(84.21%)、HPV58(15.79%)、HPV18(10.53%)、HPV56\59\31(均为 5.26%)。HPV16 检出率在不同宫颈病变中均居首位,且随宫颈病变的级别升高而感染率升高($P<0.05$)。HPV58 检出率在宫颈病变中居第 2 位,HPV52 位居第 3 位。

3 讨 论

本研究显示杭州市萧山区 HPV 总体感染率为 36.11%,其中 25~55 岁年龄段感染率较高。分析这年龄段人群 HPV 感染有其特殊的影响因素,如生育期年龄性生活活跃较易感染 HPV。

研究表明 HPV 亚型分布存在地域性差异,不同

亚型 HPV 感染致癌性及其后果不同。2003 年 Clifford 等^[3] 研究分析显示 HPV16 为最主要的基因型,其次是 HPV18,而其他基因型在各地区的分布有所差异,如 HPV45 在非洲较多,而 HPV58 和 52 在亚洲较多。因此,对宫颈病变患者进行 HPV 分型检测及流行病学调查对宫颈癌的早期防治有重要意义。本研究中宫颈癌的常见 HPV 感染亚型有 6 种,为 HPV16、58、18、56、59、31,宫颈癌前病变常见 HPV 亚型是 HPV16、58、52、33、18、31、56、68 和 39 型,其中 HPV16、58、52 是最常见的 3 种高危亚型。本研究中 HPV58 检出率在宫颈癌及癌前病变中占第 2 位,HPV52 位居第 3 位,与广西姚军等^[6]报道相符。杨平等^[7]分析重庆地区 2008 年 4 月至 2012 年 1 月的 10 856 例妇女的宫颈细胞标本,并对 HPV-DNA 进行基因分型,HPV 感染率为 37.3%,其中高危型 HPV 的检出率为 27.2%,以 16 型(8.4%)最常见,其次为 52 型(4.1%)。HPV 感染以单一型感染(83.6%)为主,而在多重感染中,85.5%为二重感染。研究表明中国因地域广阔,人口众多,HPV 亚型分布也存在地区性差异。

HPV 与宫颈液基细胞学联合检测结合组织学活检在宫颈病变诊断中具有重要的意义^[8,9]。近年来国内外有关宫颈癌的病因学研究表明,感染高危型 HPV 与宫颈癌高度相关,是宫颈癌发生的首要病因;其中 HPV16 感染与宫颈癌及 HSIL 的发生关系最密切,HPV16 致癌性最强。本研究中 CIN I、CIN II、CIN III、SCC 病变中高危 HPV 检出率分别为 76.74% (99/129)、85.00% (51/60)、90.91% (20/22) 和 100%(19/19)。检出的 22 种 HPV 亚型中,HPV16 检出率最高,且随宫颈病变的级别升高而升高,依次为 CIN I 29%、CIN II 59.38%、CIN III 66.67%和 SCC 84%,表明 HPV16 与宫颈病变严重程度密切相关。在宫颈癌及 CIN 组中 HPV58 检出率位居第 2 位,在 CIN 组中 HPV52 检出率居第 3 位,表明本区高危型 HPV16、58、52 的持续感染是导致宫颈癌发生的主要原因之一,提示在宫颈癌筛查中发现 HPV16、58、52 阳性的宫颈病变必须密切观察,及时干预、治疗,以防止其发展为宫颈癌。

参考文献:

- [1] Zhao FH, Rong SD, Qiao YL. Status of screening tests for cervical cancer and its precancerous lesion[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2001, 23(6): 638-641. [赵方辉, 戎寿德, 乔友林. 宫颈癌前病变筛查方法现状[J]. 中国医学科学院学报, 2001, 23(6): 638-641.]
- [2] Dell G, Gaston K. Human papillomaviruses and their role in cervical cancer[J]. Cell Mol Life Sci, 2001, 58(12-13): 1923-1942.
- [3] Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis[J]. Br J Cancer, 2003, 88(1): 63-73.
- [4] Wu XX, Mayinuer Niyazi, Zhu KC, et al. Status of HPV16 infection in cervical lesions in Uyger women and its clinical significance[J]. China Cancer, 2012, 21(5): 394-397. [吴欣欣, 玛依努尔·尼牙孜, 朱开春, 等. 维族宫颈病变 HPV16 存在状态及临床意义[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(5): 394-397.]
- [5] Liu ZH, Wu LN, Zhang LJ, et al. HPV DNA testing and cytological detection for cervical cancer screening [J]. Journal of Rare and Uncommon Diseases, 2004, 11(4): 12. [刘志红, 乌兰那, 张礼婕, 等. 人乳头病毒辅助细胞学筛查宫颈癌[J]. 罕见疾病杂志, 2004, 11(4): 12.]
- [6] Yao J, Li M, Zhong P, et al. The geographical distribution of subtypes of HPV infection and the relationship with cervical lesions[J]. Journal of Practical Obstetrics And Gynecology, 2011, 27(1): 34-37. [姚军, 李曼, 钟萍, 等. HPV 亚型感染的地域分布与宫颈病变的关系[J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(1): 34-37.]
- [7] Yang P, Yang SS, Zhang LP. The infection status and age distribution of high risk HPV infection of women in Chongqing [J]. Chongqing Medicine, 2013, 42 (3): 249-250. [杨平, 杨双双, 张莉萍. 重庆地区妇女高危型 HPV 感染现状及年龄的分层分布[J]. 重庆医学, 2013, 42(3): 249-250.]
- [8] Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update[J]. Int J Cancer, 2007, 121(3): 621-632.
- [9] Li WY, Yin GP. Application of ThinPrep cytologic test and HPV subtype test to the diagnosis for cervical lesions[J]. Journal of Oncology, 2010, 16(11): 852-854. [李文艺, 尹格平. 薄层液基细胞学及人乳头状瘤病毒亚型检测在宫颈病变诊断中的应用 [J]. 肿瘤学杂志, 2010, 16(11): 852-854.]

《中国肿瘤》编辑部关于启用稿件远程处理系统的通知

本刊已启用稿件远程处理系统,该系统包括作者在线投稿/查询、主编办公、专家审稿、编辑办公等功能,通过网上投稿、网上查稿、网上审稿,实现作者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理,从而构建一个协作化、网络化、角色化的编辑稿件业务处理平台。对于广大作者而言,该系统最大的优点是支持在线投稿,方便作者及时了解稿件处理进程,缩短稿件处理时滞。

使用过程中具体注意事项如下:

(1)第1次使用本系统投稿的作者,必须先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名密码长期有效。

(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码,可以致电编辑部查询。

(3)作者投稿请点击“作者登录”,登录后按照提示操作即可。投稿成功后,系统自动发送回执邮件,作者投稿后请随时关注邮箱提示,也可随时点击“作者登录”,获知该稿件的审理情况、处理进展、审稿意见等。

(4)网上投稿成功1周内,请将稿件处理费20元通过邮局汇款至编辑部(务必注明第一作者姓名、稿号和详细地址);并将以下文件邮寄至编辑部:①单位介绍信;②文章若属于基金项目资助,附上基金项目批文的复印件。编辑部收到稿件处理费和上述文件后,稿件将进入审稿程序。

稿件远程处理系统启用后,本刊只接受网上投稿,不再接收电子邮件投稿和纸质稿,《中国肿瘤》网址: <http://www.chinaoncology.cn>

如有任何问题,请与编辑部联系! 联系电话:0571-88122280。

《中国肿瘤》编辑部

2013-6-20