

HPV持续感染与宫颈病变进展的相关性研究

张艳艳

魏县人民医院 河北 邯郸 056800

摘要: 宫颈癌是严重威胁女性健康的常见恶性肿瘤, 高危型人乳头瘤病毒(HPV)持续感染是其发生发展的必要条件。本研究采用前瞻性队列设计, 纳入HPV阳性患者320例, 进行为期24个月的随访, 监测HPV分型、病毒载量及宫颈病变情况。结果显示, HPV持续感染12个月及以上的患者, 宫颈上皮内瘤变(CIN)Ⅱ级及以上病变的发生率显著高于一过性感染组(65.3% vs 12.7%, $P < 0.01$); HPV16/18亚型持续感染者病变进展风险最高(OR = 4.82, 95%CI: 2.63-8.84)。研究结论表明, HPV持续感染时长及病毒亚型是宫颈病变进展的独立危险因素, 对持续感染者实施密切监测和早期干预具有重要临床意义。

关键词: HPV持续感染; 宫颈病变; 宫颈上皮内瘤变; 相关性; 前瞻性研究

引言: 宫颈癌是全球女性第四大常见恶性肿瘤, 每年新发病例约57万例, 死亡31万例, 我国宫颈癌发病率呈年轻化上升趋势。高危型HPV感染是宫颈癌发生的必要条件, 99%以上的宫颈癌组织中可检测到HPV DNA。然而, HPV感染在育龄期女性中极为普遍, 约80%的女性一生中曾感染HPV, 但绝大多数为一过性感染, 依靠免疫系统可在6~12个月内自行清除, 仅少数持续感染者会逐渐发展为宫颈上皮内瘤变乃至宫颈癌。HPV持续感染与宫颈病变进展之间的量化关系、高危亚型的差异效应及干预时机选择, 是当前临床研究的热点与难点。本研究通过前瞻性随访, 系统分析HPV持续感染时长、亚型分布与宫颈病变进展的相关性, 旨在为宫颈癌筛查策略优化和精准防治提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为前瞻性队列研究, 选取2021年1月至2022年12月于我院妇科门诊就诊的HPV阳性患者作为研究对象。纳入标准: (1) 初次检测发现HPV阳性, 年龄25~60岁; (2) 入组时宫颈细胞学检查为未见上皮内病变或恶性细胞(NILM)或意义不明的非典型鳞状细胞(ASC-US), 且组织病理学排除CINⅡ级及以上病变; (3) 无子宫切除术史及宫颈锥切术史; (4) 无免疫缺陷疾病或长期使用免疫抑制剂史; (5) 知情同意并愿意配合为期24个月的随访。排除标准: (1) 入组时已确诊宫颈癌或接受过相关治疗; (2) 妊娠期或哺乳期女性; (3) 合并其他生殖道恶性肿瘤; (4) 随访期间失访或退出超过2次。

共纳入符合条件患者336例, 最终完成全程随访320例, 随访完成率95.2%。研究方案经医院伦理委员会批准

(批号: IRB-2021-078), 所有患者签署知情同意书。

1.2 HPV检测与分型

采用杂交捕获二代法(HC2)进行HPV DNA定性检测, 阳性阈值设定为相对光单位/临界值(RLU/CO) ≥ 1.0 。对阳性样本进一步采用流式荧光杂交法进行HPV分型检测, 可检测25种HPV亚型, 包括高危型(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68)和低危型(6、11、42、43、44等)。随访期间每6个月复查一次HPV分型及载量。

1.3 宫颈病变评估

所有入组患者每6个月行宫颈液基薄层细胞学检查(TCT)。细胞学结果按照TBS分级系统报告: NILM、ASC-US、低度鳞状上皮内病变(LSIL)、高度鳞状上皮内病变(HSIL)、非典型鳞状细胞不除外HSIL(ASC-H)等。对出现细胞学异常(ASC-US及以上)或HPV持续感染 ≥ 12 个月者, 行阴道镜检查及宫颈活检。活检组织经10%甲醛固定、石蜡包埋、HE染色后, 由两名病理科医师独立阅片并依据宫颈病变病理分级标准进行诊断: 正常、CINⅠ、CINⅡ、CINⅢ及浸润癌。本研究将CINⅡ及以上病变定义为临床进展事件^[1]。

1.4 分组与定义

(1) 根据HPV感染结局分组: 一过性感染组——HPV在12个月内自行转阴者; 持续感染组——同一亚型HPV阳性持续12个月及以上者。(2) 根据HPV亚型分组: HPV16/18组、其他高危HPV组、低危HPV组。(3) 病毒载量按RLU/CO值分为低载量(1.0~10.0)、中载量(10.1~100.0)、高载量(> 100.0)。

1.5 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料以均值

±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验或方差分析; 计数资料以例数 (百分比) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制病变进展时间曲线, Log-rank 检验比较组间差异。采用 Cox 比例风险回归模型分析宫颈病变进展的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义^[2]。

2 结果
2.1 基线资料比较

表1 两组患者基线特征比较

基线特征	一过性感染组 ($n = 142$)	持续感染组 ($n = 178$)	t/χ^2 值	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	37.9±7.4	38.8±7.8	0.86	0.392
初潮年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	13.2±1.3	13.1±1.4	0.52	0.603
首次性生活年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	21.5±2.1	21.3±2.3	0.68	0.497
孕产次 (次, $\bar{x} \pm s$)	1.8±0.9	1.9±1.0	0.71	0.478
吸烟史 [$n(\%)$]	18 (12.7)	26 (14.6)	0.25	0.617
避孕方式 (口服避孕药) [$n(\%)$]	32 (22.5)	38 (21.3)	0.07	0.791

2.2 HPV持续感染与病变进展的相关性

随访24个月期间, 共有96例患者发生CIN II 及以上病变, 其中持续感染组53例 (进展率29.8%), 一过性感染组4例 (2.8%)。进一步按持续感染时长分层分析, 结果显示随着感染时间延长, 病变进展率呈持续上升趋势 (见表2), 三组间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 20.34, P < 0.001$), 提示持续感染时间越长, 宫颈病变进展风险越高^[3]。

表2 HPV持续感染时长与宫颈病变进展率的关系

持续感染时长	例数(n)	病变进展例数(n)	进展率(%)
6~12个月	54	8	14.8
12~18个月	68	22	32.4
≥ 18个月	56	23	41.1
合计	178	53	29.8

2.3 不同HPV亚型持续感染与病变进展风险

将178例持续感染患者按亚型分组: HPV16持续感染组53例, HPV18持续感染组31例, 其他高危型组72例, 低危型组22例。各组病变进展率分别为: HPV16组71.7% (38/53), HPV18组58.1% (18/31), 其他高危型组22.2% (16/72), 低危型组9.1% (2/22)。HPV16组进展率显著高于其他各组 ($P < 0.01$)。HPV16/18持续感染者发生CIN II 及以上病变的风险是其他高危型持续感染者的3.8倍 (95%CI: 2.2~6.5)。

2.4 病毒载量与病变进展的关系

以入组时病毒载量为基准进行分析: 低载量组 (1.0~10.0 RLU/CO) 共108例, 进展16例 (14.8%);

320例完成随访患者中, 年龄25~60岁, 平均 (38.4±7.6) 岁。其中一过性感染组142例 (44.4%), 持续感染组178例 (55.6%)。两组患者基线特征比较见表1, 各项指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。持续感染组入组时HPV病毒载量显著高于一过性感染组 (中位数: 42.3 RLU/CO vs 6.8 RLU/CO, $P < 0.01$)。

中载量组 (10.1~100.0 RLU/CO) 共146例, 进展42例 (28.8%); 高载量组 (> 100.0 RLU/CO) 共66例, 进展38例 (57.6%)。三组进展率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 32.85, P < 0.001$)。多因素分析显示, 高病毒载量是病变进展的独立危险因素 (HR = 2.64, 95%CI: 1.52-4.58)。

2.5 多因素Cox回归分析

将单因素分析中有意义的变量纳入Cox比例风险回归模型, 结果显示: 年龄 ≥ 45 岁 (HR = 1.86, 95%CI: 1.12-3.08)、HPV持续感染时长 ≥ 18 个月 (HR = 4.23, 95%CI: 2.51-7.14)、HPV16/18亚型 (HR = 3.56, 95%CI: 2.08-6.09)、高病毒载量 (HR = 2.31, 95%CI: 1.38-3.87) 是宫颈病变进展的独立危险因素 (P 均 < 0.05)。

3 讨论

本研究证实HPV持续感染时长、亚型及病毒载量与宫颈病变进展显著相关: 持续感染 ≥ 18 个月者进展风险是6~12个月者的4.6倍; HPV16感染进展率高达71.7%, HPV18为58.1%; 高病毒载量及年龄 ≥ 45 岁亦为独立危险因素。值得关注的是, 本组一过性感染者仍有4例 (2.8%) 发生进展, 提示HPV转阴前可能已造成不可逆细胞学改变, 临床不可完全放松警惕。从机制分析, HPV持续感染导致病变进展的核心在于E6/E7癌蛋白持续表达: E6降解p53抑癌蛋白, E7使Rb蛋白失活, 共同导致细胞周期失控、基因组不稳定性增加, 最终诱导恶性转化。HPV16/18因具有更强的E6/E7蛋白结合效率与转化活

性，致癌性显著更高^[4]。

临床启示方面：对HPV持续感染 ≥ 12 个月尤其是16/18型者，无论细胞学如何均应行阴道镜；对持续感染 ≥ 18 个月且病毒载量持续高位者，可考虑宫颈环形电切等主动干预；45岁以上者应缩短筛查间隔。这些策略有助于实现宫颈癌早期精准防治。

本研究局限性包括：随访仅24个月，无法评估宫颈癌长期结局；单中心设计存在选择偏倚；未纳入HPV疫苗接种史。未来需开展多中心长期研究，并探索病毒基因整合状态、宿主免疫遗传背景等调节因素。综上，HPV持续感染时长、高危亚型及高病毒载量是宫颈病变进展的关键预测指标，临床应建立风险分层管理策略，对持续感染者实施密切随访与及时干预^[5]。

结束语

本研究证实，HPV持续感染时长与宫颈病变进展之间存在明确的剂量-效应关系，HPV16/18型持续感染者的进展风险最为突出。这一发现为临床实践中实施风险分层管理提供了循证依据：对持续感染12个月以上尤其是高危亚型者，应缩短筛查间隔、积极行阴道镜检查；对持续感染18个月以上且病毒载量持续高位者，可考虑主

动干预。建议在宫颈癌防控策略中，将HPV持续感染状态作为动态监测的核心指标，结合细胞学与分子标志物检测，构建更为精准的个体化预警体系。同时，应加快治疗性HPV疫苗的研发，填补持续性感染治疗手段的空白，最终实现宫颈癌的有效消除。

参考文献

- [1] 张敏, 李晓聪, 丁海涛. 阴道菌群与HPV感染及宫颈病变的相关性研究进展[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(3): 586-590.
- [2] 纪凌云, 吴晶, 周旸, 等. 阴道微生物组与HPV感染和宫颈病变的相关性研究进展[J]. 微生物与感染, 2023, 18(4): 251-256.
- [3] 冯任倩, 臧乐靖, 杨一恒, 等. 自噬在HPV持续感染中的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(9): 708-710.
- [4] 李明蔚, 王建东. 阴道微生物与HPV感染及宫颈病变的相关性研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(11): 2145-2151.
- [5] 王雪琪, 郑文瑾, 叶艳菁, 等. 阴道微生态失衡与HPV感染以及宫颈病变研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2023, 15(7): 29-32, 36.