

研究HPV多重感染与宫颈癌及癌前病变发生、发展相关性

王冬梅

武警北京总队医院 北京 100027

摘要: **目的:** 研究分析人乳头瘤病毒(HPV)多重感染在宫颈癌以及癌前病变发生以及发展中的作用,为后续临床应用和研究提供参考。**方法:** 以2018年5月-2019年12月期间在我院接受诊断的200例宫颈疾病患者为研究对象,所有患者均检查HPV感染情况,并分析病理结果;采取Logistic回归分析了解HPV多重感染与女性宫颈癌病变相关性。**结果:** 200例患者中79例为HPV多重感染,121例为HPV感染阴性;79例患者中癌前病变患者33例,宫颈癌患者46例;79例患者中二重感染、三重感染、四重感染、五重感染以及六重感染人数依次下降;Logistic回归分析显示,HPV16和HPV18感染与宫颈癌发生具有密切相关性($P < 0.05$)。**结论:** HPV多重感染与宫颈癌的发生以及癌前病变具有密切相关性,临床应该加大加测力度及时发现及治疗,提升治疗效果。

关键词: 人乳头瘤病毒; 宫颈癌; 癌前病变

宫颈癌是一种严重的妇科恶性肿瘤,临床发病率较高,相关临床研究显示临床上宫颈癌的发病率仅次于乳腺癌,是妇女生殖系统常见的恶性肿瘤^[1,2]。据统计,全球范围内每年新增的宫颈癌患者大约为50万人,而每年死亡患者达到28万例,中国也是宫颈癌的高发地区,每年新增病例鱼尾13.5万例,死亡约为8万例^[3]。人乳头瘤病毒(Human papilloma virus HPV)一般通过皮肤接触的方式进行传播,具有较强特异性,其可由妊娠妇女传给胎儿,从而影响母婴结局。随着临床研究深入,目前已经达成共识,即HPV的感染在宫颈癌以及癌前病变的发生和发展中占据重要作用,因此临床需要确认多发性HPV感染的情况。相关研究证实^[4],直接或者间接参与宫颈癌和癌前病变的HPV达到了40多对,但较多集中在单一感染研究上,多重感染与疾病的发生发展研究较少。掌握HPV多重感染对于宫颈癌的病变和发展等多个过程均具有重要影响,了解多重感染情况对于治疗方式制定以及预后预测等均有重要作用,还能够为临床治疗方案选择提供客观参考依据^[5]。根据以上情况,本次分析HPV多重感染在宫颈癌以及癌前病变发生以及发展中的作用,具体如下。

1 资料与方法

1.1 基础资料来源

研究的样本为200例已经确诊为宫颈癌的患者,研究时间为2018年5月-2019年12月。样本纳入标准:临床治疗完整;同意本次检查;无妊娠。200例患者年龄范围(31.0±2.6)岁。

1.2 方法

采集患者的宫颈分泌物标本,使用HPV专门监测的试剂盒进行分析,使用导流杂交方法检测HPV-DNA,HPV的分型由检验中心进行DNA提取、PCR扩增以及杂交后对结果进行判断,结果中肉眼可见清晰蓝紫色圆点为HPV阳性。

1.3 宫颈组织学检查

根据《女性生殖器官和乳腺肿瘤病理学和遗传学》标准进行病理学诊断,并见分型。

1.4 数据分析

相关数据纳入办公软件EXCEL中进行归纳总结;Logistic回归分析感染与疾病发生相关性。

2 结果

表1 HPV各亚型在癌前病变及宫颈癌的分布[n(%)]

HPV亚型	癌前病变			宫颈癌	合计
	CIN I	CIN II	CIN III		
HPV6	1	0	1		5
HPV11	0	0	1	3	4
HPV16	2	4	8	23	37
HPV18	0	0	1	51	6
HPV31	0	0	1	2	2
HPV33	0	1	2	1	5
HPV39	0	0	1	2	2
HPV45	0	1	2	3	5
HPV52	0	0	1	1	4
HPV56	0	1	1	1	3
HPV58	0	1	1	1	3
HPV66	1	0	1	46	3
合计	4	8	21		79

2.1 检出情况

200例患者中79例为HPV多重感染,占比39.5%;121例为HPV感染阴性,占比60.5%。79例患者中癌前病变患者33例,占比41.7%;宫颈癌患者46例,占比58.3%。33例癌前病变患者中CIN I患者4例,CIN II患者8例,CIN III患者21例。

2.2 HPV各亚型在癌前病变以及宫颈癌中的分布情况

79例多种感染患者中,HPV16亚型占比最大,其次为HPV18亚型,具体结果见表1。

2.3 HPV多重感染情况

79例患者中二重感染、三重感染、四重感染、五重感染以及六重感染人数依次下降,具体见表2。

表2 HPV多重感染情况

组别	二重感染	三重感染	四重感染	五重感染	六重感染
CIN I组 (n=4)	3(75.0)	1 (25.0)	0	0	0
CIN II组 (n=8)	6 (75.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0
CIN III组 (n=21)	13 (61.9)	3 (14.3)	2 (9.5)	2 (9.5)	1 (4.8)
宫颈癌组 (n=46)	30 (65.2)	12 (26.0)	4 (8.8)	0	0

2.4 影响宫颈癌发生的HPV型别Logistic回归分析

排除患者的年龄因素对于研究的影响,通过Logistic回归分析发现,HPV16和HPV18感染与宫颈癌发生具有密切的相关性,所获得的研究结果如表3。

表3 影响宫颈癌发生的HPV型别Logistic回归分析

危险因素	B	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
HPV16	1.085	0.416	6.715	<0.01	5.515 (1.810~7.320)
HPV18	1.216	0.524	4.451	<0.05	3.213 (1.358~5.481)

3 讨论

随着生活水平提升、性观念开放以及生活饮食因素改变,使得宫颈癌等疾病的发病率不断上升。其中宫颈癌是一种多种因素共同作用而产生的恶性肿瘤,其发展是一个漫长过程,但疾病致死率较高。我国是宫颈癌高发地区,世界卫生组织统计显示,在我国宫颈癌患者和死亡患者人数约占全球患者的、1/5,且发病年龄出现年轻化趋势,形势十分严峻^[6]。宫颈癌好发于30~55岁女性,疾病发生后患者可表现为引导不规则流血等情况,如果此时没有及时干预,后期累及膀胱等部位可出现尿频、尿急等,而肿瘤进一步增加压迫输尿管后可引起输尿管梗阻以及肾积水等,后期还会出现贫血以及全身性病征,疾病对于患者的危害性较大,因此建议女性需要定期检查,早发现疾病并采取积极治疗措施,保证生命安全。

宫颈癌的早期症状并不典型,因此较多患者忽视疾病严重性,错过了最佳的治疗时期。目前临床已经证实宫颈癌的发生和预后等均与HPV感染相关,而多重HPV感染会进一步增加事情严重性,严重威胁患者生命安全,而对于孕妇而言,HPV感染会直接影响胎儿感染,并影响其生长发育,因此对于HPV需要及时发现并加以治疗^[7,8]。另外,常见的癌变病况还包括了慢性宫颈炎、宫颈上皮瘤样病变等情况,以上疾病的发生一定程

度上也受到HPV影响,对于以上的疾病未及时处理后疾病严重程度进一步发展,可导致宫颈癌发生。因此可以通过监测HPV感染情况了解患者子宫癌已经癌前病变状况。

本次对于200例患者进行研究分析,其中79例为检出为HPV多重感染,感染的患者具有癌前病变以及宫颈癌,对以上多重感染患者进行分析发现HPV16亚型占比最大,79例患者中二重感染、三重感染、四重感染、五重感染以及六重感染人数依次下降,说明可以应用检测HPV感染初步分析患者的疾病情况。

HPV病毒的根据其危害程度可分为低和高危型,不同的类别其致病能力具有差异,此时临床需要通过检测分析了解其基因型级别初步判断患者癌前情况等。HPV16和HPV18是最常见的HPV感染类别,同时也是一种高风险致癌因素,合并多重感染后会进一步危害患者安全。宫颈癌病变人群中,HPV多重感染发生情况也十分常见,而HPV16和HPV18是主要类型。本次的结果中我们同样发现宫颈癌发生和发展中与HPV16和HPV18感染关系密切。虽然不同地区HPV基因型别具有一定的差异,但经过统计显示我国总体上一HPV16感染率最高,临床最为常见。研究报道显示^[9],临床检测过程也会影响数据的差异性,比如取样步骤或者规范性、仪器设备差异、取样时是否达到子宫等。相关研究显示^[10],HPV16和HPV18在癌前病变出现的比例明显低于宫颈癌中,说明HPV和HPV感染后需要警惕患者是否已经处于癌症状态。HPV多重感染且持续处于感染是引发癌前病变和癌变的高危因素,因此对于多重病变的患者需要重视后期跟踪和检测。也有学者认为多重HPV感染发生后患者的子宫癌前病变发生率会进一步提升,但是不同HPV感染其致病情况如何还有待进一步深入研究分析,需要后续加大样本量和增加研究时间获得更加明确的数据。

总之,经过本次的研究并结合前人报道我们认为:

HPV多重感染在癌前病变以及宫颈癌疾病的发生以及发展中具有重要的参与重用,其中HPV16和HPV18感染型别与宫颈癌法伤关联性密切,在临床检查中应该加强患者HPV感染的检测,利用其结果分析患者疾病所处阶段,并为后续的临床治疗方法选择提供依据。

参考文献

[1]刘小花,龙红惠,陈宇宁,等.高危HPV感染与宫颈病变的相关性分析[J].中国优生与遗传杂志,2020,28(8):100.

[2]CHAMBUSO R,RAMESAR R,KAAMBO E,et al. Age,absolute CD4 count,and CD4 percentage in relation to HPV infection and the stage of cervical disease in HIV-1-positive women [J].Medicine,2020,99(9):e19273.

[3]范永霞,王英,刘春燕,等.成都市9142例女性HPV感染状况,亚型分布及与宫颈病变的关系分析[J].肿瘤预防与治疗,2020,25(7):584.

[4]沈洁,高丽丽,张月,等.北京市宫颈癌筛查妇女中高危型HPV感染状况及在宫颈癌前病变中的分布[J].中华预防医学杂志,2018,52(5):493-497.

[5]NEMESIO I,CURY F,LONGATTOFILHO A,et al. Identification of human papillomavirus in oral rinse specimens

from women with and without cervical intraepithelial lesions [J]. Sex Transm Infect,2020,96(6):54.

[6]郭晓静,李娟,成志强,等.子宫颈细胞学检查阴性妇女的HPV感染及基因分型分析[J].中华妇产科杂志,2020,55(10):725

[7]方三高,石群立,周晓军,等.解读2014年WHO女性生殖器官肿瘤分类(宫颈)[J].重庆医学,2015(28):3889-3899.

[8]张玲.宫颈癌前病变及宫颈癌感染人乳头瘤病毒分型及临床意义[J].实用癌症杂志,2017,32(7):1076-1078.

[9]裴蕴锋,经先振,周娟,等.医院就诊人群HPV感染的流行病学特征及其与宫颈癌/癌前病变的关系[J].华中科技大学学报(医学版),2018,47(03):101-105.

[10]MORA-GARCÍA MDL, LÓPEZ-CISNEROS S, GUTIÉRREZ-SERRANO V,et al. HPV-16 infection is associated with a high content of CD39 and CD73 ectonucleotidases in cervical samples from patients with CIN-1 [J]. Mediators Inflammation,2019,22(7):1.