

玉林市 862 例女性宫颈人类乳头状瘤病毒感染状况分析

罗宇迪, 邓国生

作者单位: 537000 广西, 玉林市妇幼保健院妇产科

作者简介: 罗宇迪(1966-), 女, 研究生学历, 副主任医师, 研究方向: 生殖健康。E-mail: luoyudi95@163.com

【摘要】 目的 探讨玉林市妇女宫颈人类乳头状瘤病毒(HPV)感染状况, 为预防 HPV 感染和宫颈癌防治提供理论依据。**方法** 采用香港凯普生物科技有限公司生产的专用采样刷取宫颈脱落细胞对玉林市 862 例妇女进行 HPV 检测, 并对 HPV-DNA 亚型情况进行分析。**结果** 862 份宫颈标本中共检出 HPV 感染 165 例, 阳性率为 19.14%。其中 19~30 岁组 HPV 感染率为 19.44%; 31~45 岁组 HPV 感染率为 18.60%; 46~70 岁组 HPV 感染率为 20.45%, 各年龄组的 HPV 感染差异无统计学意义($P>0.05$)。HPV 的分型状况: 18 种为亚型(214 例次), 高危亚型占 73.36%。高危亚型检出 12 个亚型(包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、58、59、68)157 例次, HPV 高危亚型首位是 HPV16 占高危亚型的 27.39%, 依次为 HPV52 占 26.11%, HPV58 占 14.01%, HPV18 占 10.83%, HPV31 占 3.18%。低危型 HPV 检出 6 种亚型(包括 HPV11、43、53、6、66、CP8304)57 例次, 占 26.63%。**结论** 高危型 HPV 感染是诱发宫颈癌的病因学因素, 筛查、控制 HPV 感染能有效降低宫颈癌的发病率。

【关键词】 宫颈; 人类乳头状瘤病毒; HPV 分型; 感染

【中图分类号】 R 737.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2009)12-1270-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.12.16

Infection condition of cervix humanpapillomavirus infection in 862 women in Yulin LUO Yu-di, DENG Guo-sheng. Women and Children Health Hospital Of Yulin City, Guangxi 537000, China

【Abstract】 Objective To discuss the infection condition of cervix humanpapillomavirus(HPV) in women in the Yulin, provide the theory basis for preventing the HPV infection and preventing and treating cervical cancer. **Methods** The special-purpose sampling brush for cervix cast-off cells which was produced by the Hong Kong Kaipu biotechnology Co. LTD was used to take the uterus cast-off cells to carry on the HPV examination in the Yulin's 862 women, and the HPV-DNA subtypes were analyzed. **Results** There were 165 women with HPV infection in 862 women cervix samples, the positive rate was 19.14%. And the HPV infection's percentage of the 19~30-years-old group was 19.44%; the 31~45-years-old group's was 18.60%; the 46~70-years-old group's was 20.45%, the HPV infection's differences were not evident among the various age groups. The HPV's distributing condition showed, there were 18 kinds of subtypes, 214 case-times, the high-risk subtype accounted for 73.36%. There were 12 high-risk subtypes (including HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59, 68), 157 case-times, the first place of HPV high-risk subtype was HPV16, which accounted for 27.39%, other subtypes were as followings: HPV52 accounted for 26.11%; HPV58, accounted for 14.01%; HPV18, accounted for 10.83%; HPV31, accounted for 3.18%. There were 6 low-risk subtypes (including HPV11, 43, 53, 6, 66, CP8304), 57 case-times, accounted for 26.63%. **Conclusion** The high-risk HPV infection is the etiology factor inducing cervical cancer, and screening, controlling the HPV infection can reduce the cervical cancer's incidence rate effectively.

【Key words】 Cervix; Humanpapillomavirus; HPV subtype; Infection

随着分子生物学和分子流行病学的迅速发展, 病毒感染与肿瘤的关系受到广泛重视。人类乳头状瘤病毒(humanpapillomavirus, HPV)是一种双链

DNA 病毒, 具有嗜上皮性, 在人和动物中分布广泛, 有高度的特异性, 病毒的种间不存在交叉感染。HPV 的发现使得子宫颈癌成为唯一病因明确、唯一

可早期发现、唯一可望消灭的癌症,HPV 与宫颈癌的病因学关系也日益明了。为了解玉林市妇女 HPV 感染与病毒分型状况,为防治宫颈癌提供理论依据,2009-01~05,我院采用香港凯普生物科技有限公司生产的专用宫颈采样刷取宫颈脱落细胞对玉林市 862 例妇女进行 HPV 病毒及分型的检测。现总结报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 862 例患者为 2009-01~05 在玉林市妇幼保健院妇科门诊就诊的女性病人,年龄为 19~70 岁,平均年龄 35.6 岁。

1.2 方法 采用香港凯普生物科技有限分司提供专用的 HPV 采样刷置于宫颈口,轻轻搓动宫颈刷使其顺时针旋转 5 圈采集宫颈脱落细胞,将其放入标有病人编号的取样管中,取样管内已加有专用细胞保存液,置于 -20℃ 冰箱保存,在 2 个星期之内进行检测,应用 Hybri Max 快速导流杂交技术检测 HPV 病毒及分型。

1.3 统计学方法 应用 SPSS15.0 统计软件,采用构成比及 χ^2 检验对数据进行统计学分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学显著意义。

2 结果

2.1 HPV 检测结果 在被检测的 862 例中,HPV 感染 165 例,阳性率为 19.14%。其中 19~30 岁组共检查 360 例,HPV 感染 70 例,HPV 感染率为 19.44%;31~45 岁组共检查 414 例,HPV 感染 77 例,HPV 感染率为 18.60%;46~70 岁组共检查 88 例,HPV 感染 18 例,HPV 感染率为 20.45%。各年龄组的 HPV 感染分布,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.20, P > 0.05$)。见表 1。

表 1 862 例宫颈人类乳头状瘤病毒感染的年龄分布

年龄组(岁)	检查例数	感染例数	感染率(%)
19~	27	11	40.74
21~	168	37	22.02
26~	165	22	13.33
	360	70	19.44
31~	163	27	16.56
36~	163	31	19.02
41~	88	19	21.59
	414	77	18.60
46~	54	5	9.26
51~	16	5	31.25
56~	11	3	27.27
61~	3	3	100.00
64~70	4	2	50.00
	88	18	20.45
合计	862	165	19.14

注:组间比较, $\chi^2 = 0.20, P > 0.05$

2.2 HPV 亚型分布 在 862 例女性的 HPV 感染

165 例中,共检出 HPV 18 种亚型(214 例次),高危亚型占 73.36%(157/214)。高危亚型检出 12 个亚型(包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、58、59、68 型)157 例次。高危亚型首位 HPV16 检出 43 例次,占高危亚型的 27.39%,依次为 HPV52 检出 41 例次,占 26.11%,HPV58 检出 22 例次,占 14.01%;HPV18 检出 17 例次,占 10.83%;HPV33 检出 9 例次,占 5.73%;HPV59 检出 6 例次,占 3.82%;HPV31 检出 5 例次,占 3.18%;HPV39 检出 4 例次,占 2.54%;HPV68 检出 4 例次,占 2.54%;HPV45 检出 3 例次,占 1.91%;HPV51 检出 2 例次,占 1.27%;HPV35 检出 1 例次,占 0.64%。低危型 HPV 检出 6 种亚型(包括 HPV11、43、53、6、66、CP8304)57 例次,占 26.63%(57/214),低危亚型首位 HPV11 检出 19 例次,占低危亚型的 30.77%;HPV6 检出 13 例次,占低危亚型 22.82%;HPV53 检出 9 例次,占低危亚型 15.79%;HPV43 检出 8 例次,占低危亚型 14.05%;HPV 81(CP8304)检出 6 例次,占低危亚型 4.35%;HPV66 检出 2 例次,占低危亚型 3.51%。

3 讨论

3.1 HPV 于 1949 年由 Strauss 在电镜下发现,是一种具有种属特异性的嗜上皮病毒,属双链闭环的小 DNA 病毒,包含约 8 000 个碱基对。自从 1976 年 zur Hansen 提出 HPV 可能是性传播致癌因素以来,HPV 感染与宫颈癌关系的研究成为肿瘤病毒病因研究的热门课题。目前已经确定的 HPV 型别大约有 80 余种,依其感染的上皮所在部位分为皮肤型人乳头瘤病毒和生殖道上皮人乳头瘤病毒,大约 35 种型别可感染妇女生殖道,约 20 种与肿瘤相关。依据不同型别 HPV 与肿瘤发生的危险性高低分为高危型别和低危险型别人乳头瘤病毒,高危型 HPV 包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 等型别,与宫颈癌及宫颈上皮内高度病变(CIN II/III)的发生相关,尤其是 HPV16 和 18 型,低危险型别人乳头瘤病毒包括 HPV6、11、42、43、44 等型别,常引起外生殖器湿疣等良性病变包括宫颈上皮内低度病变(CIN I)。

3.2 本组资料表明,玉林市妇女宫颈标本 HPV 感染率为 19.14%(165/862),各年龄组的 HPV 感染差异无显著性,玉林市妇女宫颈 HPV 感染率相对还是较低的。根据李红玉等^[1]报道,对 4 666 例妇女宫颈炎、宫颈及外阴赘生物、外阴疣等患者的检查结果,宫颈 HPV 感染率为 25.50%(1 190/4 666)。常

正义等^[2]报道 HPV 检测阳性率为 25.30% (311/1 228)。蔡虹^[3]报告, 2 273 名育龄妇女中共检出 HPV 阳性者 568 名, 阳性率为 24.9%, 其中 HPV-16 型 341 人, HPV-18 型 27 人, HPV-58 型 25 人。

3.3 本组资料表明, 玉林市妇女宫颈共检出 HPV 的分型状况为 18 种亚型共 214 人次, 其中高危亚型检出 12 个亚型共 157 人次, 占 73.36%。HPV 高危亚型首位是 HPV16, 占高危亚型的 27.39%; 其次为 HPV52, 占 26.11%; HPV58, 占 14.01%; HPV18, 占 10.83%; HPV31, 占 3.18%。低危型 HPV 共检出 6 种亚型 57 人次, 占 26.63%。玉林市妇女宫颈 HPV 感染以高危亚型为主, 前三位依次是 16、52、58。

3.4 关于 HPV 感染与宫颈癌的关系问题, 贺国丽等^[4]报道, 通过对 200 例子宫颈癌患者用 HPV 分型基因芯片检测系统对组织标本进行检测, HPV 检出率为 94.00%, 其中 HPV 16 阳性率为 69.68%, HPV 18 阳性率为 16.49%。HPV 阳性率在 20~60 岁以上之间划分的五个年龄段差异无统计学意义 ($P = 0.75$), 说明子宫颈癌与 HPV 关系密切, 高危型 HPV 16 是最主要的亚型。玉林市妇女高危型 HPV 感染依次为 HPV16、HPV52 和 HPV58。HPV 感染与宫颈癌的关系最初在 19 世纪 70 年代提出, 此后许多流行病学和分子学研究均毫无疑问的证实了 HPV 与宫颈癌的病因学联系。Bosch 和 Manos 等通过收集来自 22 个国家的宫颈癌活检标本作 PCR 检测, 发现 99.7% 的肿瘤中都可以检测到 HPV-DNA, 而且各国间无显著差异。这是迄今为止所报道人类肿瘤致病因素中的最高检出的百分数, 同时表明 HPV 感染与宫颈癌的相关具有普遍意义。

3.5 HPV 的传播主要通过直接接触感染者的病变部位或接触被病毒污染的物品, 生殖道感染主要由性传播, 新生儿可在通过产道时受感染^[5]。HPV 感染上皮细胞后, 可以呈游离状态持续存在于染色体体外, 不引起任何病变, 或引起良性病变和癌前病变, 如尖锐湿疣或轻度不典型增生等, 但癌变则与病毒 DNA 整合入宿主染色体密切相关。HPV 的 DNA 链通常在 E1 或 E2 开放读码框内断裂, 使 HPV-DNA 能够整合入染色体脆弱区; E6 和 E7 则具有促进和维持整合状态的功能。然而, 病毒整合并非恶变绝对必要的, 一些宫颈癌被发现只含有游离状态的 HPV-DNA 或含有游离和整合状态的混合。此外,

HPV 的 E6 蛋白可通过作用于 p53 改变细胞生长。高危型 HPV 的 E6 蛋白与 p53 结合导致 p53 失活, 并促进其在细胞内的降解。野生型 p53 是一种核蛋白, 负向调节细胞的生长和分化, p53 的降解失活阻碍细胞对 DNA 损伤的反应, 由此导致遗传性状改变的累积, 进而产生恶变的基因型。而 E7 蛋白则含有与 pRB 的结合部位。Rb 是重要的抑癌基因, 直接参与细胞周期的调控。E7 与 Rb 亲和力很高, 高危型 HPV (如 HPV16) 的 E7 蛋白与 pRB 结合后导致 Rb 蛋白功能失活降解, 改变了细胞生长周期的调控机制, 使细胞永生化和对恶性变的防御进一步受到影响。

3.6 宫颈癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一, 目前已明确 HPV 感染特别是高危型 HPV 感染是造成宫颈癌最重要的一个因素, 宫颈癌在我国每年新增发病数超过 13 万人, 占女性生殖系统恶性肿瘤发病率的 73%~93%。在发达国家已将 HPV 检测列为宫颈癌普查的常规项目, 并根据 HPV 不同亚型感染的分布特点, 制备了常见亚型如高危型 HPV16、18 和低危型 6、11 型的疫苗用于防治宫颈癌和其它生殖道疾病, 使其发生率明显下降, 在很大程度上归因于对宫颈癌前病变的早期诊断和治疗。在发展中国家, 由于宫颈筛查工作不完善, 女性对宫颈疾病的忽视, 致使宫颈癌的发生率是发达国家的 6 倍。全世界每年有 50 万新发病例, 中国就占了 1/4。随着分子生物学和分子流行病学的迅速发展, 病毒感染与肿瘤的关系受到广泛重视, HPV 与宫颈肿瘤的病因学关系也日益明了, 通过对 HPV 感染和分型的检测, 为本地区防治宫颈癌提供理论依据。

参考文献

- 1 李红玉, 何玲, 石光程. 等. 4 666 例妇女 PCR 检测 HPV 感染结果分析[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(29): 4097~4098.
- 2 常正义, 吴惠珍, 黄燕. 等. 桂西地区 HPV 感染与宫颈病变关系探讨[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(22): 3053~3057.
- 3 蔡虹. 深圳市城区育龄妇女 HPV 感染状况调查[J]. 中国妇幼保健, 2004, 19(11): 90~92.
- 4 贺国丽, 郑碧娟, 杨舒盈. 等. 200 例子宫颈癌患者的 HPV 感染研究[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(30): 4299~4300.
- 5 陆德源主编. 医学微生物学[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 300~302.

[收稿日期 2009-07-10][本文编辑 韦挥德 黄晓红]