

不同亚型人乳头瘤病毒在宫颈疾病中的分布特点

杨莉,吴江平

(南京医科大学附属南京市妇幼保健院妇产科,江苏 南京 210004)

[摘要] 目的:分析不同基因型的人乳头瘤病毒(HPV)在不同级别宫颈疾病中的分布特点,探讨其与宫颈癌的相关性。方法:对2012年1~12月在南京市妇幼保健院门诊拟诊有宫颈疾病(TCTASCUS和/或HPV分型异常)的665例患者进行阴道镜及组织病理检测,对结果进行统计分析。结果:共检测出14种HPV亚型,HPV阳性率随着宫颈上皮内瘤变(CIN)级别升高而增加;CIN中以高危型HPV感染为主,尤其以HPV16、58感染率最高。结论:对HPV进行分型检测,可以预测CIN发展。

[关键词] 人乳头瘤病毒;基因型;宫颈上皮内瘤变

[中图分类号] R737.33

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2013)09-1297-02

doi:10.7655/NYDXBNS20130928

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤,宫颈上皮内瘤变(CIN)是与宫颈浸润癌密切相关的一组癌前病变,常可反映宫颈癌发生发展的连续过程。根据病变程度可分为:CIN I、CIN II、CIN III。人乳头状瘤病毒(HPV)是宫颈鳞状上皮内病变或宫颈上皮内肿瘤和宫颈癌发病的重要因素^[1]。目前已发现的HPV约有130多种基因型,而且不同基因型的感染分布及其致病性和后果存有差异。高危型HPV与CIN密切相关,是导致宫颈癌的主要原因^[2]。本文采用核酸分子快速导流杂交基因分型技术进行HPV感染分型检测研究,探讨本地门诊高危人群HPV感染亚型的分布特点,以及常见基因型与宫颈病变的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

对2012年1月~2012年12月,在本院门诊拟诊有宫颈疾病(TCTASCUS和/或HPV分型异常)的665例患者进行阴道镜及宫颈活检,患者年龄23~65岁,取材前均未行物理治疗、放疗和化疗。

1.2 方法

1.2.1 细胞学检查

取样前先用棉签擦去宫颈分泌物,应用TCT宫颈管刷(新柏氏)收集宫颈外口及宫颈管内脱落细胞,保存入样本瓶中,采用薄层液基细胞学技术进行检测。结果由有经验的病理科医生诊断。

1.2.2 HPV检测及分型

HPV基因型的检测采用凯普人乳头瘤病毒核酸扩增分型检测试剂盒检测。HPV基因组DNA的

提取、PCR扩增、核酸分子杂交分型检测均按试剂盒说明进行操作。一次性检测27种HPV基因型,包括7种低危型HPV-6、11、40、42、44、61、73;20种高危型HPV-16、18、26、31、33、35、39、45、51、52、53、55、56、58、59、66、68、82、83、CP8304。

1.2.3 宫颈组织学检查

患者进行阴道镜检查,对醋酸实验阳性或碘实验阴性患者进行多点活检。结果由3位资深病理医生分别阅片后诊断。CIN病理诊断分级分为CIN I、CIN II、CIN III 3组。

1.3 统计学方法

采用SPSS13.0统计软件。各组别间HPV阳性率的比较采用 χ^2 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CIN中高危型HPV感染率

665例患者中,经病理确诊为CIN的有53例,占8.0%。CIN患者中高危型HPV阳性42例占79.2%;其中CIN I~III中分别为19例占67.9%、18例占90.0%、5例占100.0%。高危型HPV阳性率随着CIN级别升高而增加,CIN I与CIN II比较,高危型HPV感染率无显著性差异($P > 0.05$);CIN III与CIN I、CIN II比较,HPV感染率有显著性差异($P < 0.05$)。

2.2 HPV高、低危亚型在不同宫颈病变中的分布

除CIN I中存在1例单纯HPV低危亚型感染及1例HPV高、低危亚型复合感染外,其余均为HPV高危亚型单一或者多重感染。

2.3 HPV 亚型在不同病变程度患者中分布

本组共检出了 14 种 HPV 亚型(HPV11、16、18、31、33、35、39、42、52、53、58、59、66、68)。在各级别 CIN 中,HPV16、58 感染最常见分别为 35.8%(19/53)、15.1%(8/53);其中 HPV16 在 CIN I~III 级中的感染率依次为 25.0%(7/28)、40.0%(8/20)、60.0%(3/5)。CIN I 中感染的 HPV 亚型依次为 HPV16(7/28)、HPV33 (7/28)、HPV58(5/28)、HPV11、35、39、42、53、66、68 各 1 例(1/28);CIN II 中为 HPV16(8/20)、HPV58 (3/20),HPV18、31、52 各 2 例(2/25),HPV53、66 各 1 例(1/25);CIN III 中为 HPV16(3/5),HPV18、53 各 1 例(1/5)。

2.4 不同病变程度中 HPV 单一感染和多重感染

在 HPV 阳性的 43 例中,单一感染 31 例(72.1%),双重感染 10 例(2.3%),三重感染 2 例(4.7%)。其中在 CIN I 中单一感染 18 例(78.3%),双重感染 4 例(17.4%),三重感染 1 例(4.3%);CIN II 中单一感染 9 例(60%),双重感染 5 例(33.3%),三重感染 1 例(6.7%);CIN III 中单一感染 4 例(80%),双重感染 1 例(20%),未见三重或以上多重感染。只有 1 例低危型 HPV(HPV11)单一感染存在于 CIN I 中,其余均为高危型单一感染或高危低危混合感染。

3 讨论

CIN 患者存在很高的 HPV 感染率,且随病变级别上升 HPV 感染率呈明显升高趋势,这表明 HPV 感染是宫颈 CIN 逐步发展的必要因素。在低度病变(CIN I)中,部分患者存在 HPV 感染,当机体免疫力低时,HPV 得以持续感染,从而与宿主肿瘤细胞相整合,分别与细胞内肿瘤抑制物 p53、pRb 结合使肿瘤抑制物失活。这样宿主细胞中原癌基因与肿瘤抑制基因发生突变的可能性大大增加,从而导致细胞异常增殖^[3-5]。

在 CIN 中几乎是高危型 HPV 单一感染或多重感染,仅 CIN I 中有 1 例为单纯低危型 HPV 感染,这表明高危型 HPV 持续感染是导致宫颈病变的最主要因素。不同病变程度患者中 HPV16 型的感染率居首位,显著高于其他各型感染,且随病变级别增加而逐步上升。说明 HPV16 型感染是宫颈病变的最大威胁,其研究将是宫颈癌发生机制的一个重要突破口。

宫颈癌前病变组织中主要感染的 HPV 基因型

存在地理差异。国际癌症协会(IARC)报道宫颈癌中最常见的基因型是 16、18、45、31、33、52、58、35、59、56(由多到少顺序)^[6]。在本研究中,病例均来自江苏省南京市,检出率居前 5 位的依次是:16、58、33、18、31。这说明宫颈癌主要感染基因型存在着地理差异。HPV 的多重感染是否会促进宫颈疾病的发生在目前还存在争议。多数学者认为多重感染并不增加宫颈癌的发生率^[7],但也有学者认为多重感染促进宫颈癌的发生^[8]。本次研究发现,CIN I 中多重感染 5 例占 21.7%;CIN II 中多重感染 6 例占 40%;CIN III 中双重感染 1 例(20%),未见三重或以上多重感染。本文的分型检测结果与第一种观点一致。

因此,了解不同亚型人乳头瘤病毒在宫颈疾病中的分布特点,对宫颈疾病的预后判断、治疗效果监测以及 HPV 疫苗的研制等方面都具有重要价值,最终有效降低宫颈癌的发生率和病死率。

[参考文献]

- [1] 陈占国,周武,许张晔,等. 导流杂交方法检测人乳头瘤病毒分型的临床应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2008,18(9):1345-1348
- [2] 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
- [3] Minaguchi T, Yoshikawa H. Molecular mechanism of cervical carcinogenesis [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2010, 37(1):18-22
- [4] Lagunas Martinez A, Madrid-Marina V, Gariglio P. Modulation of apoptosis by early human papillomavirus proteins in cervical cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1805(1):6-16
- [5] Oh KJ, Kalinina A, Bagchi S. Destabilization of Rb by human papillomavirus E7 is cell cycle dependent; E2-25 K is involved in the proteolysis [J]. Virology, 2010, 396(1):118-124
- [6] Muroz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective [J]. Int J Cancer, 2004, 111:278-285
- [7] Muroz N, Bosch FX, DeSanjose S, et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population based case control study in Colombia and Spain [J]. Int J Cancer, 1992, 52(3):743-749
- [8] 陶萍萍,卞美璐,李敏,等. HPV 多重感染与宫颈病变关系探讨[J]. 妇产科临床杂志, 2006, 7(2):94-96

[收稿日期] 2013-03-13