

广西贵港地区妇女宫颈癌与 HPV 基因型别关系的研究

杨达平¹ 刘勇青² 梁金艳³

1 广西贵港市人民医院病理科 广西贵港 537100

2 广西贵港市中医医院病理科 广西贵港 537100 3 广西贵港市人民医院妇科 广西贵港 537100

【摘要】目的 探讨广西贵港地区妇女宫颈癌患者中的人乳头瘤病毒 (HPV) 感染状况及其与宫颈癌组织学类型、分化程度的关系, 为本地区妇女 HPV 疫苗接种及卫生疾控部门制定宫颈癌相关防治策略提供理论依据。**方法** 收集 711 例宫颈癌确诊患者的宫颈脱落细胞 HPV 基因型 (21 种) 检测结果, 分析 HPV 感染率、常见基因型及分布状况。HPV 检测采用凯普导流杂交 HPV DNA 检测法。**结果** HPV 总阳性率为 77.5%, 最常见 HPV 基因型为 16、18、58、52、33, 鳞癌为 16、58、18、52, 腺癌为 18, 而小细胞癌中 18 最常见。**结论** HPV 感染是广西贵港地区妇女罹患宫颈癌重要致病因素, 常见基因型为 16、58、52、18 和 33, 与广西及中国南方地区基本一致, 因此, 中国南方地区妇女的 HPV 疫苗接种应以选择九价 HPV 疫苗为宜。HPV 基因型与宫颈癌组织学类型密切相关, HPV16 是鳞癌的主要致病基因型, HPV18 与腺癌和小细胞癌关系密切。

【关键词】 人乳头瘤病毒; 基因型; 宫颈癌

【中图分类号】 R737.33

【文献标识码】 A

【文章编号】 2095-9753 (2020) 02-001-03

【基金项目】 贵港市科学研究与技术开发计划项目合同, 合同编号: 贵科攻 1701007

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤, 在我国呈高发和年轻化的趋势。大量研究已经证实, 人乳头瘤病毒 (HPV) 持续感染是宫颈癌的主要病因, 而 HPV 疫苗接种是预防宫颈癌发病、降低病死率的有效方法。2017 年 8 月 3 日, 我国首个 HPV 疫苗获批在国内上市, 应用于临床。而 HPV 基因型众多, 致癌性差异显著且有很强的地域性, 目前应用于临床的 HPV 疫苗根据所针对病毒基因型的不同, 分为了二价、四价和九价三种。因此, 本研究通过收集 2012 年 1 月至 2017 年 9 月间在贵港市人民医院和贵港市中医医院经病理检查确诊的宫颈癌 711 例, 分析 HPV 阳性率及各基因型分布特点等流行病学资料, 进行大数据积累, 以期为本地区女性人群的 HPV 疫苗接种及宫颈癌防治提供理论依据, 为卫生疾控部门制定宫颈癌相关的公共卫生政策提供参考意见。

1 资料与方法

收集 2012 年 1 月至 2017 年 9 月间在贵港市人民医院和贵港市中医医院经病理检查确诊的宫颈癌病例 711 例, 组织学分型包含鳞状细胞癌、腺癌、腺鳞癌和小细胞癌 4 组, 同时收集上述病例的 HPV 基因分型检测结果, 进行对照统计, 分析各组病变中 HPV 感染率、主要亚型、各亚型分布情况。患者年龄 19~81 岁, 所有患者均来自广西贵港市, 病理检查确诊前未行放化疗。病理标本均经 4% 中性福尔马林固定, 常规脱水、石蜡包埋、3μm 厚切片, 行 HE 染色。全部切片均经 2 位以上高级职称病理医师复核, 宫颈癌的组织学类型与分级等病理诊断标准, 均以 2014 年最新出版的《WHO 女性生殖系统肿瘤分类和诊断标准》为参照依据。对分级、分型存在分歧的病例, 采用免疫组化染色检查帮助确诊。HPV-DNA 检测标本为活检同时或阴道镜检查前所取标本, 采用凯普医用核酸分子快速导流杂交仪为平台, 对 HPV 进行 21 种亚型进行分型检测, 包括 15 种高危亚型: HPV-16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68 和 6 种低危亚型 HPV-6、11、42、43、44、CP8304。

统计学方法采用 SPSS17.0 统计软件进行分析, 采用卡方检验, $P < 0.05$ 时, 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 广西贵港地区宫颈癌患者 HPV 感染状况及分布状况

本研究全部 711 例患者中, 阳性率 77.5% (551 例), 单一感染率 54.1% (385 例), 多重感染率 23.3% (166 例)。以高危亚型感染为主 74.4% (539 例), 低危亚型多以与高危亚型混合感染出现。结果还显示所有 15 种 HPV 高危亚型均被检出, 低危亚型检出 4 种; 出现频次居前的依次为 16、18、58、52 和 33, 均为高危亚型。

2.2 不同组织亚型及分化程度宫颈癌中 HPV 基因型的分布状况

711 例样本中包含了 4 种组织学类型, 其中鳞癌 589 例、腺癌 93 例、腺鳞癌 11 例、小细胞癌 18 例。结果显示: 鳞癌中 HPV16 占比最高 (329 例, 55.9%); 腺鳞癌和腺癌最常见的亚型分别为 16 (36.6%) 和 18 (54.5%); 小细胞癌最常见亚型为 18 (44.4%)。上述差异有统计学意义 ($p < 0.05$)。在不同分化的鳞癌中, 最常见基因型均为 HPV16, 感染例数和感染率分别为: 微小浸润癌 (49/77, 63.6%)、低分化鳞癌 (54/104, 51.9%)、中分化鳞癌 (211/386, 54.7%)、高分化鳞癌 (6/8, 75%) 及乳头状鳞癌 (10/14, 71.4%)。在不同分化的腺癌的最常见基因型均为 HPV18 (高分化 8 例, 中分化 13 例, 低分化 7 例)。HPV 基因型分布无显著差异, 无统计学意义 ($p > 0.05$)。

3 讨论

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤, 全球每年约有 53 万的新发病例和 27 万的死亡病例^[1], 我国是宫颈癌的高发国家, 近年来发病率以每年 2%~3% 的速度增长, 且呈年轻化趋势。据《2016 年中国癌症报告》数据, 我国宫颈癌新发病例为 13.15 万, 约占全球报告新发宫颈癌病例数的 25%, 约 3.3 万患者死于宫颈癌, 严重危害妇女的生命健康安全。

3.1 HPV 基因型别检测的意义

人乳头瘤病毒 (HPV) 是一种非常常见的病原体, 80% 的成年人在一生中都曾感染过 HPV, 性接触是主要传播途径。HPV 基因型别众多, 至今已检测出 200 余种亚型, 不同亚型的致病性存在显著差异, 临床上根据致癌性将其分为低危型和高危型: HPV6、11、42、43、44 属低危型, 能引起尖锐湿疣

和宫颈上皮低度病变; HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82 等属高危型, 与宫颈癌关系密切, 大量流行病学和病毒学研究显示, HPV 可以寄生在受损的宫颈上皮内, 并与宿主 DNA 整合, 阻碍损伤上皮修复痊愈, 长时间持续感染高危型 HPV 后可引起宫颈上皮内瘤变 (CIN), 继而进展为宫颈癌, 这是 HPV 导致宫颈癌的主要发病机制^[2]。从 HPV 感染到 CIN 继而最终进展为宫颈癌, 大约需要 6-10 年时间, 因此, HPV 疫苗接种是预防宫颈癌发病、降低病死率的有效方法。世界上第一例 HPV 疫苗于 2006 年在澳大利亚首先应用于临床, 截至目前为止, 全球已有 50 多个国家将 HPV 疫苗注射纳入国家层级全国性防疫计划。我国也于 2017 年 8 月 3 日, 批准了首个 HPV 疫苗在国内上市应用于临床。目前应用于临床的 HPV 疫苗根据所针对病毒基因型的不同, 分为二价、四价和九价三种。二价疫苗针对 16 和 18 两种亚型; 四价疫苗针对 6、11、16 和 18 四种亚型, 相当于可预防 70% 的宫颈癌; 九价疫苗用于 6、11、16、18、31、33、45、52 和 58 九种亚型。因此, 有针对性地进行 HPV 分型检测, 对宫颈癌的预防具有指导性意义。

3.2 HPV 感染具有地域差异性

文献显示, HPV 16 (约 50%) 和 HPV 18 (12% ~ 30%) 是全球宫颈癌最主要的致癌性亚型^[3], 但大量流行病学资料显示 HPV 感染具有很强的地域性, 不同国家或地区的 HPV 感染率及亚型分布均存在差异。在世界范围内, 北美主要致癌亚型依次是 16、18、45、31 和 33, 欧洲最主要亚型为 16、31 和 18^[4], 35、16、31、45 和 56 在非洲最常见, 南美洲以 16 和 58 常见, 而在亚洲依次是 16、18、33、58 和 52^[5], 但也有差异: 东亚为 16、18、58、56 和 52^[6], 东南亚为 52、16、58、18 和 66, 南亚则是 16、18、45、33 和 35。我国约 70% 的宫颈癌源于 HPV 16 (感染率 79.6%, 明显高于国外) 感染所致, 其后依次为 18、58 和 52。不同地区常见的亚型又有差异: 上海地区为 16、58、33、52、31 和 18, 河南为 16、58、52、33 和 66, 四川为 16、58、18 和 52, 辽宁为 16、18、58、33 和 31, 新疆为 16、52、58、6、18 和 11, 广东为 52、16、58、33、18, 香港是 16、18、52、58 和 33, 台湾为 16、18、31、33、35^[7-12]。在广西, 高危型 HPV 感染率为 23.78%, 略高于广东 20.3% 的水平, 远高于 15% 的全国水平。最常见的亚型是 16, 占 74.31%, 其次是 58、18、52 和 33; 6 和 11 则是最常见的低危型。具体到广西各个地区: 桂中地区前三位依次为 52、16、58, 桂西地区为 16、58、52 和 18, 沿海地区以 16、58、18 和 33 型为主^[13-17], 桂东南以 16、58、18 和 31 型为主。因此, 在选择 HPV 疫苗接种时, 应充分考虑地区差异性, 以各地的研究数据为指导依据为宜。本研究结果显示贵港地区宫颈癌 HPV 感染率为 77.5%, 高危亚型占比 97.8%, 提示高危亚型 HPV 感染是本地区宫颈癌的重要致病因素。患者中出现 HPV 混合感染占比较高 (34.2%), 低危亚型多以与高危亚型混合感染出现。感染频次前 5 位亚型依次为 16、58、52、18 和 33, 优势型别与广西区内其他地区基本一致, 与上海、广东以及香港等中国南方地区也基本一致, 但与北方地区如辽宁有差异。资料显示 HPV58 和 HPV52 两种亚型在中国南方地区感染率普遍偏高, 本组研究中 58 和 52 感染率高达 23.4% 和 21.5%, 这明显有别于全球常见感染亚型, 而目前应用于临床二价和四价疫苗均没有覆盖这两种 HPV 亚型, 因此, 广西贵港地区乃至中国南方地区妇女接种 HPV 疫苗时, 应以选择九价疫苗为宜。

3.3 HPV 亚型与宫颈癌的关系

我们对 HPV 基因型与不同组织学类型宫颈癌的关系进行了研究。本研究中共有宫颈癌 711 例, 其中鳞状细胞癌 589 例 (82.8%)、腺癌 93 例 (13.2%)、腺鳞癌 11 例 (1.5%) 和小细胞癌 18 例 (2.5%)。结果显示鳞癌中主要的基因型按频次依次 16、58、18、52、45, 其中 HPV16 阳性率 55.9% (329/589), 占比明显高于其他亚型, 提示 HPV16 为本地区宫颈鳞癌的主要致病亚型, 结果与国内相同研究一致。腺鳞癌中主要的亚型为 16。在 93 例腺癌中, HPV 阳性率 60.2%, 单一感染率 76.8%, 多重感染率 23.2%, 主要的亚型为 18 (36.6%), 结果与国内相同研究基本一致, 提示 HPV18 为本地区宫颈腺癌的主要致病亚型。HPV18 也是小细胞癌的主要亚型, 提示其与神经内分泌癌的发生更密切, 致癌恶性程度更高。仅有 3 例检出低危亚型, 提示其与腺癌的发生无关。我们还对 HPV 亚型与宫颈癌分化程度进行了研究。结果显示 HPV 亚型与宫颈癌的分化程度无关。

综上, HPV 感染是广西贵港地区妇女宫颈癌的重要致病因素, 常见 HPV 基因型为 16、58、52、18 和 33, 与广西及中国南方地区基本一致, 因此, 这些地区妇女的 HPV 疫苗接种应以选择九价 HPV 疫苗为宜。HPV 基因型与宫颈癌组织学类型有关, HPV16 是鳞癌的主要致病亚型, HPV18 与腺癌及小细胞癌关系密切。HPV 亚型与宫颈癌分化程度无关。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics. *Ca Cancer J Clin*, 2011;61:69-90
- [2] Pierce Campbell CM, Menezes LJ, Paskett ED, et al. Prevention of invasive cervical cancer in the United States: past, present, and future [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012;21(9):1402-1408.
- [3] Bruce A, Dianne JM, Margaret H, et al. Cervical human papillomavirus (HPV) infection in south African women: implications for HPV screening and vaccine strategies [J]. *J Clin Microbiol*, 2008;46(2): 740-742.
- [4] Carozzi FM, Tornesello ML, Burroni E, et al. Prevalence of Human Papillomavirus types in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer in Italy [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015;19(9):2389-2400.
- [5] Wang SZ, Wei H, Wang N, et al. The prevalence and role of human papillomavirus genotypes in primary cervical screening in the northeast of China [J]. *BMC Cancer*, 2015;12:160.
- [6] Lee EH, Um TH, Chi HS, et al. Prevalence and distribution of human papillomavirus infection in Korean women as determined by restriction fragment mass polymorphism assay [J]. *J Korean Med Sci*, 2015;27(9):1091-1097.
- [7] 梁荣忠. HPV 相关性宫颈癌的研究现状 [J]. 医学综述, 2015, 21 (24), 4473-4475
- [8] 智艳芳, 徐雪峰, 李肖甫, 等. 河南地区宫颈上皮内瘤变及宫颈癌患者 HPV 感染型别分析 [J]. *Journal of Harbin Medical University*, 2014, 48 (2): 142-146.
- [9] 邓永丽, 张力, 徐宏伟, 等. 188 例宫颈病变患者 HPV 分型检测的结果分析 [J]. *西南国防医药*, 2010, 20 (12): 1330-1332
- [10] 戚婷婷. 2158 例妇女宫颈 HPV 感染现状及与宫颈病变相关性研究 [J]. *新疆医科大学*, 2015, 38(5):552-557

(下转第 5 页)

表 2: 患者治疗指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	手术时间 /min	术中出血量 /ml	肛门排气时间 /d	住院时间 /d
实验组	33	135.36 $\pm$ 1.25	84.25 $\pm$ 1.25	1.14 $\pm$ 0.26	5.55 $\pm$ 3.32
对照组	33	155.36 $\pm$ 3.25	156.36 $\pm$ 3.25	3.56 $\pm$ 1.15	9.36 $\pm$ 2.25
t		21.336	45.632	6.986	5.986
P		0.000	0.000	0.048	0.049

表 3: 患者治疗并发症发生率对比 [n(%)]

组别	n	胆道感染	胰腺炎	残余结石	并发症发生率
实验组	33	0 (0.00)	1 (3.03)	0 (0.00)	1 (3.03)
对照组	33	3 (9.09)	3 (9.09)	1 (3.03)	7 (21.21)
χ^2		3.143	1.065	1.015	5.121
P		0.076	0.302	0.313	0.023

胆道镜应用,能够在患者手术过程中,提高患者手术管理能力,对提升患者自身管理质量具有重要实践意义^[6]。本研究结果显示,在选定的两组患者治疗中,由于采取的手术方法不同,所以最终患者手术效果出现了显著的差异。以表 1 中的结果可以看出,实验组患者的总体临床疗效要好于对照组,而表 2 中的结果也表示在联合治疗后,实验组患者治疗指标改善情况显著好于对照组,这对于患者自身治疗工作的开展和实施而言是非常关键的。表 3 中的结果则表示经过联合治疗后,患者治疗并发症发生率有了明显的变化,实验组患者并发症发生率相对较低,说明联合治疗方式应用是一种比较科学的治疗方式,能够满足患者手术治疗管理需求,因而可以在未来临床医学发展中,将腹腔镜联合胆道镜应用到胆囊结石合

并胆总管结石患者治疗中,以此提高患者手术治疗水平。

参考文献:

- [1] 严骏.腹腔镜与胆道镜联合治疗胆囊结石合并肝外胆管结石的临床疗效观察[J].安徽医药,2017,21(12):2194-2196.
- [2] 张雷,田伟.腹腔镜联合胆道镜与腹腔镜联合经内镜逆行性胰胆管造影术同期治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床对比分析[J].中国药物与临床,2019,32(11):1818-1819.
- [3] 兰淑.腹腔镜联合胆道镜治疗胆囊结石合并胆总管结石的护理体会[J].心理医生,2017,23(4):167-168.
- [4] 孙晓光.腹腔镜联合胆道镜治疗胆囊结石合并胆总管结石效果观察[J].河南外科学杂志,2018,21(3):102-104.
- [5] 肖二卫,王连才,王亚峰,等.加速康复外科在腹腔镜联合胆道镜治疗胆囊结石合并肝外胆管结石中的应用[J].中华普通外科杂志,2018,33(5):408-411.
- [6] 张元锁.腹腔镜联合胆道镜胆总管探查术与传统开腹胆囊切除联合胆总管探查术治疗胆囊结石合并胆总管结石的效果对比[J].中国实用医刊,2019,46(3):86-89.
- [14] 赖桂萍,陈继明,陈坤,等.广西桂中地区 4077 例女性宫颈高危型 HPV 亚型感染状况统计及结果分析[J].实用妇科内分泌电子杂志,2017,4(8):348-352.
- [15] 常正义,吴惠珍.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):3053-3054.
- [16] 杨丹球,陈凤坤.广西沿海地区妇女宫颈癌患者人乳头病毒(HPV)感染各亚型分布特点[J].中国妇产科临床杂志,2011,12(1):14-16.
- [17] 李飞.广西地区子宫颈癌患者 HPV 感染特点的初步研究[J].广西医科大学学报,2013,30(7):842-846.

(上接第 2 页)

[11] 曾莉,郭遂平,云径平,等.广州地区宫颈癌组织标本中 HPV 感染情况的初步分析[J].南方医科大学学报,2007,27(3):399-401.

[12] Chan P K, Ho W C, Yu M Y, et al. Distribution of human papillomavirus types in cervical cancers in Hong Kong: Current situation and changes over the last decades. Int J Cancer, 2009, 125: 1671-1677.

[13] 叶健,党裔武,刘琼东,等.广西地区宫颈癌患者 HPV 感染情况分析[J].山东医药,2010,50(46):501-504.

(上接第 3 页)

3 讨论

干眼症作为一种临床常见的眼表疾病,其致病原因尚不明确。主要临床表现为眼睛干涩疲倦、眼痒、眼红、有异物感、痛灼热感、分泌物粘稠、怕风、对光及外界刺激敏感。中老年干眼症严重困扰患者正常生活,为提高中老年干眼症治疗疗效采用综合性治疗,并根据患者不同病因采取个体化治疗,从而达到治标治本的目的^[4]。本文通过对 70 例中老年干眼症患者的临床资料进行分析,得出以下结论:随着年龄的增长,干眼症患者的发病率呈上升趋势,其中女性患者临床症状发生率高于男性患者。干眼症患者个体化治疗的临床疗效为显效 40 例,有效 29 例,无效 1 例,总有效率为 98.57%,效果显著。

综上所述,中老年干眼症其发病特点与患者年龄、性别

关系密切,随着年龄的增长,发病率升高,且女性患者临床症状的发生高于男性。针对其采用个体化治疗,效果显著。因此在干眼症患者临床诊断中应结合患者的性别和年龄,作出正确判断。

参考文献:

- [1] 孟繁娟,孙冬,李朝辉,刘贤英.中老年干眼症的发病特点及个体化治疗[J].中国老年学杂志,2016,36(18):4547-4548.
- [2] 王萍.104 例中老年干眼症患者临床症状分析[J].山西职工医学院学报,2015,25(04):39-40.
- [3] 付桂云.中老年患者干眼症的临床分析[J].中国医药指南,2015,13(11):159-160.
- [4] 张正,李银花,丁亚丽,杨健,隋桂琴.干眼症的发病机制及治疗现状[J].中华眼科医学杂志(电子版),2014,4(02):44-46.