

无锡地区宫颈癌初筛人群 HPV 感染及分型分析

王爱平, 王建霞, 黄小林, 顾燕芳, 冯亚玲

无锡市妇幼保健院, 江苏 无锡 214000

摘要: **目的** 分析无锡地区宫颈癌初筛人群人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染及分型。**方法** 选择 2017 年 1—12 月无锡地区各服务中心组织接受宫颈癌初筛人群 140 469 例为研究对象,其中 HPV 阳性患者行宫颈液基薄层细胞学检查(Thinprep cytologic test, TCT),并对诊断为无明确诊断意义的不典型鳞状细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS)及以上病变者取宫颈活组织行病理检查,采用 SPSS 19.0 软件分析宫颈癌初筛人群 HPV 感染情况及分型。**结果** 140 469 例接受宫颈癌初筛人群中,HPV 阳性者 13 967 例,HPV 感染率为 9.94%。召回 11 851 例行宫颈 TCT 检测,结果显示高危型 HPV 前 4 位的分别是 HPV52、16、58 和 18 型,检出率分别为 23.22%、11.99%、9.45%、7.23%。对 2 850 例诊断为 ASCUS 及以上病变者进行宫颈活组织病理检查,其中宫颈上皮内瘤变 II (CINII)级以上病变 544 例(19.09%),CIN II 级以上病变者单一 HPV 感染率为 74.82%,其高危型 HPV 前四位分别为 HPV16、52、58 和 33 型;33 例宫颈癌患者中,HPV 单一感染 25 例(75.76%),多重 HPV 感染 8 例(24.24%),引起宫颈癌发生的高危型 HPV 前四位为 HPV16、33、58、18 型。**结论** 无锡地区宫颈癌初筛人群 HPV 感染率为 9.94%,CIN II 级以上病变者 HPV 感染的主要高危型 HPV 为 HPV16、52、58、33 型。

关键词: 宫颈癌初筛人群;宫颈上皮内瘤变 II 级以上;人乳头瘤病毒;病毒分型

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2022)04-0480-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2022.04.025

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是目前公认的宫颈癌发生的危险因素之一,其中高危型的 HPV 持续感染与生殖道癌症密切相关,而 HPV 基因型上百种,其致癌危险性或致病力大小不同^[1-4]。宫颈癌的发生是一个由癌前病变逐渐衍变为癌的长期、连续的病理过程,如何评估不同型别 HPV 感染以及持续感染对宫颈病变不同程度的影响,是临床医生急需关注的问题^[5]。相关研究^[6]指出不同人群及地域中 CINII 级以上 HPV 分型存在一定的差异,了解区域 CINII 级以上 HPV 分型,有助于当地制定宫颈癌防治策略。本文分析了无锡地区宫颈癌初筛人群 HPV 感染及病毒分型,并进一步分析了 CINII 级以上病变者 HPV 感染的病毒分型,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 经医学伦理委员会批准,选择 2017 年 1—12 月无锡地区各服务中心组织接受宫颈癌初筛人群 140 469 例为研究对象。纳入标准:①年龄 35~65 岁;②均为无锡地区妇女;③均签署知情同意书。排除标准:①患精神疾病或存在认知障碍者;②有严重交流障碍者;③妊娠期或哺乳期妇女;④既往有宫颈手术史。

作者简介:王爱平(1971-),女,江苏海安人,硕士,副主任医师,研究方向:妇产科。

通信作者:冯亚玲, E-mail: wxqwer6@163.com。

1.2 方法

1.2.1 HPV 检测方法 首先采用棉签轻轻拭去研究对象宫颈表面的分泌物,之后将 HPV 专用宫颈刷置于宫颈口,顺时针轻轻旋转宫颈刷 3~5 圈。之后缓缓取出宫颈刷,并将其置于装有细胞保存液的样品管中。在管口处折断多余的刷柄,并将刷头置于样本管中,将管盖旋紧,做好标记后保证样品管直立放置。采用 PCR-反向点杂交法(PCR-RDB)检测 HPV 感染情况,试剂盒购自华大生物技术有限公司,主要实验步骤包括显色、PCR 扩增、杂交等,膜条含内照质控点(control point, IC),除 IC 外,相应 HPV 基因型位点出现显色信号代表 HPV 阳性;除 IC 呈现显色信号外,其余位点均无显色出现,代表 HPV 阴性^[7]。

1.2.2 HPV 基因分型联合液基薄层细胞学检查 (Thinprep cytologic test, TCT) 将上述 HPV 阳性者采用第 2 代测序技术高通量测序法检测 HPV 基因分型,该方法可用于检测 2 种低危型 HPV(其中包括 HPV6、11)和 14 种高危型 HPV(其中包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66 和 68)。宫颈 TCT 诊断报告采用 TBS 报告系统,诊断报告如下所示:无上皮内病变或恶性病变(no intraepithelial lesion and malignant cells, NILM),鳞状细胞异常,其中包括无明确诊断意义的不典型鳞状细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS)和不能排除高级别鳞状上皮内病变不典型鳞状细胞(atypical squamous

cells—cannot exclude HIS,ASC-H)、低级别鳞状上皮内病变(low—grade squamass intraepithelial lesions,LSIL)及高级别鳞状上皮内病变(high—grade squamous intraepithelial lesions,HSIL)、鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma,SCC)、腺细胞异常,其中包括不典型腺上皮细胞(atypical glandular cells,AGC)、原位腺癌和腺癌细胞。

1.2.3 阴道镜检查及宫颈活检+宫颈管搔刮术 针对 HPV 阳性且细胞学诊断为 ASCUS 及以上病变者采用阴道镜检查。阴道镜下先后进行醋酸试验和碘试验,采集可疑病灶处及鳞柱状上皮转化区域组织进行四点活检,而对阴道镜检查阴性或不满意的患者同时行宫颈管搔刮术。根据病理学检查结果,参照文献^[8]将上述检查者分为良性病变、慢性宫颈炎及宫颈上皮内瘤变(CIN): CIN I、CIN II、CIN III,宫颈癌。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析,计数资料采用例数(%),描述性分析宫颈癌初筛人群人 HPV 感染及病毒分型情况。

2 结果

2.1 宫颈癌初筛人群 HPV 感染情况 140 469 例接受宫颈初筛人群中,HPV 阳性者 13 967 例,HPV 感染率为 9.94%(13 967/140 469)。召回 11 851 例采用宫颈 TCT 检测,其中年龄 35~45 岁 1 620 例(13.67%)、45~55 岁 3 259 例(27.50%)、55~65 岁 6 972 例(58.83%)。

2.2 召回的 11 851 例 HPV 阳性感染者 HPV 基因型分布情况 高危型 HPV 前 4 位的分别是 HPV52、16、58 和 18 型,检出率分别为 23.22%、11.99%、9.45%、7.23%。低危型 HPV6、HPV11 检出率率分别为 6.72%、5.41%,见表 1。

表 1 11 851 例 HPV 阳性感染者 HPV 基因型分布情况

HPV 基因型	感染例数	检出率(%)
高危基因型		
HPV52	2 752	23.22
HPV16	1 421	11.99
HPV58	1 120	9.45
HPV18	857	7.23
HPV51	765	6.46
HPV31	639	5.39
HPV39	632	5.33
HPV33	517	4.36
HPV35	349	2.94
HPV45	143	1.21
HPV56	120	1.01

续表 1

HPV 基因型	感染例数	检出率(%)
HPV59	86	0.73
HPV66	45	0.38
HPV68	27	0.23
低危基因型		
HPV6	796	6.72
HPV11	582	4.91

2.3 CIN II 级以上病变者 HPV 感染组阴道镜评估情况 11 851 例 HPV 阳性感染者细胞学诊断为 ASCUS 及以上病变者共 2 850 例,占 24.05%。进一步采用阴道镜检查,结果显示,CIN II 级以上者 544 例(CIN II 级 312 例、CIN III 199 例,宫颈癌 33 例),占 19.09%(544/2 850), HPV 单一感染率 74.82%(407/544),引起宫颈 CIN II 级以上病变的高危型 HPV 亚型前四位为 HPV16、52、58 和 33 型,见表 2。

表 2 544 例 CIN II 级以上病变者 HPV 基因型的分布

基因型	感染例数(%)	单一 HPV 型别感染例数(%)
HPV16	252(46.32)	190(34.93)
HPV52	116(21.32)	59(10.85)
HPV58	99(18.20)	54(9.93)
HPV33	65(11.95)	40(7.35)
HPV31	37(6.80)	24(4.41)
HPV51	23(4.23)	8(1.47)
HPV18	20(3.68)	10(1.84)
HPV35	17(3.13)	7(1.29)
HPV68	13(2.39)	5(0.92)
HPV39	10(1.84)	1(0.18)
HPV56	7(1.29)	0(0.00)
HPV6	7(1.29)	2(0.37)
HPV45	6(1.10)	5(0.92)
HPV59	7(1.29)	2(0.37)
HPV66	4(0.736)	0(0.00)
HPV11	2(0.368)	0(0.00)

2.4 33 例宫颈癌组 HPV 基因型的分布 33 例宫颈癌患者中,HPV 单一型别感染 25 例,感染率 75.76%(25/33),多重 HPV 感染 8 例,多重感染率 24.24%(8/33)。引起宫颈癌发生的高危型 HPV 亚型前四位为 HPV16、33、58、18 型,见表 3。

表 3 33 例宫颈癌组 HPV 基因型的分布

基因型	感染例数(%)	单一 HPV 型别感染例数(%)
HPV16	22(66.67)	18(54.55)
HPV33	5(15.15)	2(6.06)
HPV58	5(15.15)	2(6.06)
HPV18	3(9.09)	2(6.06)
HPV52	2(6.06)	1(3.03)

续表 3

基因型	感染例数(%)	单一 HPV 型别感染例数(%)
HPV31	2(6.06)	0(0.00)
HPV59	1(3.03)	0(0.00)
HPV56	1(3.03)	0(0.00)
HPV51	1(3.03)	0(0.00)
HPV68	1(3.03)	0(0.00)

3 讨 论

我国女性宫颈 CINⅡ级病变所致病死率、发病率地区间存在明显差异,西部地区比发达地区高^[9],可能与卫生条件及医疗水平有关。既往研究表明^[10-11],种族不同、地域不同,HPV 感染特点也存在一定的差异。因此,分析无锡地区 HPV 感染及病毒分型特点具有重要的临床意义。

本研究结果显示,140 469 例接受宫颈癌初筛人群中,HPV 阳性者 13 967 例,HPV 感染率为 9.94%,与李乐等^[12]报道的结果(HPV 总感染率为 9.91%)相似。在各地地区大样本数据中,HPV 感染与分型存在明显的地域差别^[13],本研究 TCT 检测 HPV 分型结果显示,高危型 HPV 型前 4 位的分别是 HPV52、16、58 和 18 型,与郭晓玲等^[14]分析佛山地区 15 867 例女性 HPV 感染情况排名前四位为 HPV52、16、58 和 53 型相似。本研究中 HPV16 型属于 CINⅡ级以上病变者及宫颈癌发生的关键感染型别。相关研究指出^[15],人群中普遍存在 HPV 多重感染,目前有关多重感染是否与宫颈病变程度存在相关性仍然存在一定的争议。既往研究结果显示^[16],多重 HPV 感染能够促进宫颈病变的发生,但多重 HPV 感染并不会提高宫颈癌的发病率,而与病毒致病力密切相关^[17]。本研究中宫颈癌患者与 CINⅡ级以上病变者 HPV 感染均以单一 HPV 病毒感染为主,且宫颈癌中单病毒感染率与 CINⅡ级以上病变者 HPV 感染中单一病毒感染率对比无明显差异。本研究结果显示,33 例宫颈癌中高危型 HPV 亚型前四位为 HPV16、33、58、18 型,与王静等^[18]研究略有不同,可能与地域生活环境、筛查覆盖率、人群等有关。

综上所述,引起无锡地区 CINⅡ级以上病变者 HPV 感染的主要高危型 HPV 亚型为 HPV16、52、58、33 型。但介于本研究选取例数有限,后续仍需进行多中心、大样本研究,进一步分析无锡地区 CINⅡ级以上病变者 HPV 感染及分型特点,为该地区宫颈癌预防和

HPV 疫苗接种提供指导。

参考文献

[1] 谷秀梅,张静,黄宏君,等. 卵巢癌和宫颈癌患者手术部位感染病原菌分布及危险因素分析[J]. 实用预防医学,2020,27(8):967-970.

[2] 王云萍,容俊,朱银翠. 贫困地区妇女宫颈癌流行病学调查及 HPV 筛查结果分析[J]. 中国妇幼保健,2019,34(21):5015-5017.

[3] 周旭,岳雅清,贾荣霞,等. 预防性人乳头瘤病毒疫苗免疫接种研究进展[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2020,34(5):567-572.

[4] 聂明月,叶红. 宫颈病变中人乳头瘤病毒相关微小 RNA 的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科,2020,12(6):12-15.

[5] Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, et al. Cervical cancer[J]. Lancet,2019,393(10167):169-182.

[6] 王燕,陈思,刘书理,等. 北京部分地区高危型人乳头瘤状病毒基因分型与宫颈不同级别病变的相关性分析[J]. 中国综合临床,2020,36(5):405-412.

[7] 阳梅英,姜云惠,陈素冰,等. HPV 阳性子宫颈病变细胞中 HMGA2 蛋白的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2020,36(1):89-91.

[8] 李琦,于晓红,杨亮亮,等. 宫颈液基细胞学诊断非典型腺细胞的临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2019,35(11):1281-1285.

[9] 任思颖,秦明芳,陈杨,等. 云南省肿瘤登记地区 2011—2015 年宫颈癌发病和死亡特征及时间趋势[J]. 实用肿瘤学杂志,2021,35(1):13-17.

[10] 霍兆群,吴晓辉,李嘉燕,等. 2015—2017 年重庆地区感染 HPV 各基因型及分布特点[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(1):74-79.

[11] 唐争翠,李荣,唐争艳. 池州地区 HPV 感染的基因型分布特点和宫颈病变情况分析[J]. 川北医学院学报,2019,34(4):407-410.

[12] 李乐,王瑞. 14 962 例体检女性 HPV 感染特征及联合 TCT 筛查宫颈病变的价值[J]. 第三军医大学学报,2020,42(15):1548-1554.

[13] 邹莹. 辽阳地区 HPV 感染亚型分布及 HPV 疫苗接种意向调查[J]. 公共卫生与预防医学,2021,32(1):138-141.

[14] 周成,郭晓玲,刘正平,等. 佛山地区 15 867 例女性 HPV 基因亚型分析[J]. 热带医学杂志,2017,17(3):367-369.

[15] 王乐. HPV 多重感染与宫颈癌及高度鳞状上皮内病变的相关性[J]. 中国妇幼保健,2017,32(16):3753-3756.

[16] 郑家凤,周燕. HPV 多重感染与宫颈癌及癌前病变发生、发展的相关性[J]. 实用癌症杂志,2019,34(7):1107-1109,1131.

[17] 孔艳青,张雁瑞,陈莹莹,等. 2 193 例 HPV 感染类型与宫颈病变关系的相关研究[J]. 重庆医学,2020,49(3):409-412.

[18] 王静,唐丹丹,王家路,等. 新疆地区细胞学异常女性 HPV 基因型分析[J]. 重庆医学,2020,49(3):360-364.