

- [15] JO SH, CHEN J, XU G, et al. miR-204 controls Glucagon-like Peptide 1 Receptor expression and agonist function [J]. Diabetes, 2018, 67(2): 256-264.
- [16] 赵小丽, 刘丽秋. 雷公藤甲素对高糖刺激足细胞 synaptopodin 和 desmin 表达影响[J]. 青岛大学医学院学报, 2015, 51(2): 134-137.
- [17] HSU LS, HUANG RH, LAI HW, et al. KLF6 inhibited oral cancer migration and invasion via downregulation of mesenchymal markers and inhibition of MMP-9 activities [J]. Int J Med Sc, 2017, 14(6): 530-535.
- [18] MASILAMANI AP, FERRARESE R, KLING E, et al. KLF6 depletion promotes NF- κ B signaling in glioblastoma [J]. Oncogene, 2017, 36(25): 3562-3575.
- [19] LEI Z, MA X, LI H, et al. Up-regulation of miR-181a in clear cell renal cell carcinoma is associated with lower KLF6 expression, enhanced cell proliferation, accelerated cell cycle transition, and diminished apoptosis [J/OL]. Urol Oncol, 2018, 36(3): 93.e23-e93. e37. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.09.019.
- [20] CHEN Y, BI FF, AN YY, et al. Coexpression network analysis identified Krüppel-like factor 6 (KLF6) association with chemosensitivity in ovarian cancer [J/OL]. J Cell Biochem, 2018, DOI: 10.1002/jcb.27567.
- [21] SYDOR S, MANKA P, BEST J, et al. Krüppel-like factor 6 is a transcriptional activator of autophagy in acute liver injury [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 8119-8130.
- [22] KOPP JB. Loss of Krüppel-like factor 6 cripples podocyte mitochondrial function [J]. J Clin Invest, 2015, 125(3): 968-971.
- [23] 刘韵子, 王伟铭. Krüppel 样因子对肾脏疾病的调控作用 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2018, 27(4): 353-357.
- [24] HOLIAN J, QI W, KELLY DJ, et al. Role of Krüppel-like factor 6 in transforming growth factor- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition of proximal tubule cells [J/OL]. Am J Physiol Renal Physiol, 2008, 295(5): F1388-F1396. DOI: 10.1152/ajprenal.00055.2008.
- [25] 王洪涛, 鲍永珍. 高糖刺激对人晶状体上皮细胞中 KLF6 基因表达的影响 [J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(2): 136-140.
- [26] ZOU XZ, GONG ZC, LIU T, et al. Involvement of epithelial-mesenchymal transition afforded by activation of LOX-1/TGF- β 1/KLF6 signaling pathway in diabetic pulmonary fibrosis [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2017, 44: 70-77.

(收稿日期: 2019-09-30, 修回日期: 2019-10-23)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.12.027

◇ 临床医学 ◇

宫颈病变 382 例高危人乳头瘤病毒亚型分布及其与宫颈癌的相关性分析

胡敏

作者单位: 洪湖市妇幼保健院妇产科, 湖北 荆州 433200

摘要: **目的** 探讨宫颈病变妇女高危人乳头瘤病毒(HPV)亚型分布及与宫颈癌的相关性分析。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 8 月洪湖市妇幼保健院收治的 382 例宫颈病变病人进行研究, 其中宫颈癌病人 95 例(宫颈癌组), 宫颈癌前病变病人 135 例(癌前病变组), 宫颈炎病人 152 例(宫颈炎组), 对所有受试者进行 HPV 检测, 比较三组病人 HPV 阳性率、高危 HPV 亚型分布、感染类型及高危 HPV 亚型分布与宫颈癌临床分型关系。**结果** 宫颈癌组、癌前病变组 HPV 阳性检出率(94.74%、72.59%)高于宫颈炎组(23.03%)($P < 0.001$), 宫颈癌组明显高于癌前病变组($P < 0.001$); 宫颈癌组中 HPV16、HPV18、HPV52、HPV59、总 HPV 亚型阳性检出率(32.63%、13.68%、10.53%、7.37%、80.00%)高于宫颈炎组(6.58%、4.61%、2.63%、0.67%、17.76%)($P < 0.001$), 宫颈癌组总 HPV 亚型阳性检出率(80.00%)高于癌前病变组(64.44%)($P < 0.001$), 三组间 HPV16、HPV18、HPV52、HPV59、总 HPV 亚型阳性检出率比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 宫颈癌组、癌前病变组高危 HPV 阳性病人单一型感染率分别为 94.74%、72.41%, 明显高于宫颈炎组($P < 0.001$); 宫颈癌病人 HPV16 亚型在鳞癌中阳性检出率最高, 不同临床分型比较差异有统计学意义($P < 0.05$), HPV18 亚型在腺癌中阳性检出率最高, 不同临床分型比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** HPV 亚型分布与宫颈癌发生密切相关, 宫颈病变病人以单一亚型感染为主, 其中 HPV16、HPV18 与宫颈癌临床分型相关。

关键词: 宫颈肿瘤; 人乳头瘤病毒 16; 人乳头瘤病毒 18; 人乳头瘤病毒 52; 人乳头瘤病毒 59; 亚型分布; 相关性

Distribution of high-risk HPV subtypes in 382 cases of cervical lesions and its correlation with cervical cancer

HU Min

Author Affiliation: Department of Obstetrics and Gynecology, Honghu Maternal and Child Health Hospital, Honghu, Hubei 433200, China

Abstract: Objective To investigate the distribution of high-risk human papillomavirus (HPV) subtypes in women with cervical lesions and its correlation with cervical cancer. **Methods** Three hundred and eighty-two patients with cervical lesions admitted to Honghu Maternal and Child Health Hospital from January 2016 to August 2018 were selected for the study, among them, 95 patients with cervical cancer (cervical cancer group), 135 patients with cervical precancerous lesions (precancerous lesion group), and 152 patients with cervicitis (cervicitis group), all subjects were tested for HPV, the HPV positive rate, distribution of high-risk HPV subtypes, and types of infection were compared among the three groups, and the relationship between the distribution of high-risk HPV subtypes with clinical stage of cervical cancer were compared. **Results** The positive rate of HPV in cervical cancer group and precancerous lesion group (94.74%, 72.59%) was higher than that in cervicitis group (23.03%) ($P < 0.001$), and the positive rate of HPV in cervical cancer group was significantly higher than that in precancerous lesion group ($P < 0.001$); the positive rate of HPV16, HPV18, HPV52, HPV59 and total HPV subtypes in cervical cancer group (32.63%, 13.68%, 10.53%, 7.37%, 80.00%) was higher than that in cervicitis group (6.58%, 4.61%, 2.63%, 0.67%, 17.76%) ($P < 0.001$), the positive detection rate of total HPV subtype in cervical cancer group (80.00%) was higher than that in precancerous lesion group (64.44%) ($P < 0.001$), the positive detection rates of HPV16, HPV18, HPV52, HPV59 and total HPV subtypes among the three groups were statistically significant ($P < 0.05$); the single infection rate of high-risk HPV positive patients in cervical cancer group and precancerous lesion group was 94.74% and 72.41%, respectively, which was significantly higher than that in cervicitis group ($P < 0.001$), there was significant difference among the three groups ($P < 0.001$); the positive detection rate of HPV16 subtype in patients with cervical cancer was the highest in squamous cell carcinoma, and the difference between different clinical classifications was statistically significant ($P < 0.05$). The positive detection rate of HPV18 subtype in adenocarcinoma was the highest, and the difference between different clinical classifications was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The distribution of HPV subtypes is closely related to the occurrence of cervical cancer, and the patients with cervical lesions are mainly single subtype infection, among which HPV16, HPV18 is related to the clinical classification of cervical cancer.

Key words: Uterine cervical neoplasms; Human papillomavirus 16; Human papillomavirus 18; Human papillomavirus 52; Human papillomavirus 59; Subtype distribution; Correlation

宫颈癌发病率居全球女性恶性肿瘤第3位,而在发展中国家发病率及死亡率居第2位,严重威胁女性生命健康^[1]。宫颈癌从发生、发展至癌前病变是一个连续复杂的病理过程,而人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)是目前全球公认的可导致宫颈癌发生的危险因素,尤其是高危HPV持续感染与宫颈癌发生密切相关^[2-3]。大量资料调查研究发现,不同地区HPV亚型分布及感染情况存在较大差异^[4]。因此,本研究旨在探讨荆州市妇女高危HPV亚型分布及与宫颈癌的相关性分析,为该地宫颈癌筛查及治疗提供参考资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2018年8月洪湖市妇幼保健院收治的382例宫颈病变病人进行研究,其中宫颈癌病人95例(宫颈癌组)、宫颈癌前病变病人135例(癌前病变组),宫颈炎病人152例(宫颈炎组)。纳入标准:(1)入组前24 h内无性行为者;(2)入组前3 d未使用阴道药物者;(3)病人对本研究知情,并签署知情同意书;(4)年龄 > 18 岁;(5)无盆腔放射治疗史;(6)未曾服用激素。排除标准:(1)有宫颈切除史者;(2)有宫颈手术及放化疗史者;(3)无性生活史者;(4)合并严重肝、肾等合并症者;(5)有家族遗传病史者;(6)精神疾病病人;(7)妊娠

或哺乳期妇女。宫颈癌组年龄范围为29~58岁;病程范围为1~3年;组织病理切片分期:I期26例,II期45例,III期19例,IV期5例。癌前病变组年龄范围为29~59岁;病程范围为1~4年;低级别病变63例,病程(1.35 ± 0.15)年;高级别病变72例,病程(2.17 ± 0.52)年。宫颈炎组年龄范围为27~59岁;病程范围为1~5年,三组病人年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

表1 三组宫颈病变病人一般资料比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	年龄/岁	病程/年
宫颈炎组	152	37.82 $\pm$ 5.41	1.49 $\pm$ 0.35
癌前病变组	135	38.51 $\pm$ 4.16	1.45 $\pm$ 0.38
宫颈癌组	95	39.37 $\pm$ 4.23	1.42 $\pm$ 0.33
F值		2.455	1.188
P值		0.087	0.306

1.2 诊断标准 根据《宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)》^[5]中宫颈癌与癌前病变诊断标准诊断,并经组织病理切片确诊。宫颈炎诊断标准为棉拭子检查宫颈管内肉眼可见黏液脓性分泌物,宫颈管接触性出血,阴道分泌物高倍镜下白细胞数15~30个或宫颈分泌物白细胞 > 10 个。

1.3 样本采集 受试者外阴和宫颈口消毒,拭去宫

颈表面分泌物,取样刷置入宫颈管内顺时针旋转4周取出,将标本洗脱到含细胞保存液采样管中,4℃保存待检。

1.4 方法 (1)HPV检测:取样本0.5 mL于离心管中,12 000 r/min离心1 min,弃上清,加细胞裂解液提取DAN,配制PCR扩增反应体系:互补DNA(cDNA) 2 μL,混合物(mix) 0.5 μL,上、下游引物各0.5 μL,双蒸水(ddH₂O) 16.5 μL,扩增条件:95℃ 20 s, 72℃ 300 s, 40个循环,获取样本Ct,根据ΔΔCt计算HPV水平。(2)HPV-DNA亚型检测:采用杂交捕获法对14种高危亚型(HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV56、HPV58、HPV59、HPV66、HPV68)分型检测,分型检测试剂盒购于深圳迈瑞尔科技有限公司,实验操作步骤严格参照试剂盒说明书执行。

1.5 统计学方法 研究数据采用SPSS 19.0统计软件进行处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,三组间比较采用单因素方差分析,计数资料用例(%)描述,三组比较采用 χ^2 检验,当 $P < 0.05$ 时,差异有统计学意义。三组之间两两比较采用 P 值修正的方法,当 $P < 0.05/3 = 0.0167$ 时,才能认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组病人HPV阳性率比较 宫颈癌组、癌前病变组HPV阳性检出率分别为94.74%、72.59%,高于宫颈炎组23.03% ($\chi^2 = 120.271, P < 0.001; \chi^2 = 70.641, P < 0.001$),宫颈癌组明显高于癌前病变组 ($\chi^2 = 18.319, P < 0.001$)。

2.2 三组病人高危HPV亚型分布情况比较 三组间HPV16、HPV18、HPV52、HPV59及总HPV亚型阳性检出率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),宫颈癌组中HPV16、HPV18、HPV52、HPV59及总HPV亚型阳性检出率高于宫颈炎组($P < 0.05$),其中总HPV亚型阳性检出率还高于癌前病变组($P < 0.05$),见表2。

2.3 三组高危HPV阳性病人单一感染情况比较 宫颈癌组、癌前病变组高危HPV阳性病人单一型感染率分别为94.74%(72/76)、72.41%(63/87),明显高于宫颈炎组40.74%(11/27) ($P < 0.001$),三组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 34.410, P < 0.001$)。

2.4 高危HPV不同亚型在宫颈癌不同分型中的分布比较 宫颈癌病人HPV16亚型在鳞癌中阳性检出率最高,不同临床分型比较差异有统计学意义($P < 0.05$),HPV18亚型在腺癌中阳性检出率最高,不同临床分型比较差异有统计学意义($P < 0.05$),HPV33、HPV35、HPV51、HPV52、HPV59及其他亚型

表2 三组宫颈病变病人高危HPV亚型分布情况比较/例(%)

HPV亚型	宫颈炎组 (n = 152)	癌前病变组 (n = 135)	宫颈癌组 (n = 95)	χ^2 值	P值
HPV16	10(6.58)	40(29.63) ^a	31(32.63) ^a	32.620	<0.001
HPV18	7(4.61)	15(11.11) ^a	13(13.68) ^a	6.743	0.034
HPV33	1(0.67)	3(2.22)	3(3.15)	2.207	0.332
HPV35	2(1.31)	5(3.70)	5(5.26)	3.211	0.201
HPV51	1(0.67)	3(2.22)	4(4.21)	3.615	0.164
HPV52	4(2.63)	12(8.89) ^a	10(10.53) ^a	7.172	0.028
HPV59	1(0.67)	7(5.19) ^a	7(7.37) ^a	7.855	0.020
其他亚型	1(0.67)	2(1.48)	3(3.16)	2.374	0.305
合计	27(17.76)	87(64.44) ^a	76(80.00) ^{ab}	108.643	0.000

注:与宫颈炎组比较,^a $P < 0.0167$;与癌前病变组比较,^b $P < 0.0167$

在不同临床分型比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表3 高危HPV不同亚型在宫颈癌不同临床分型中的分布比较/例(%)

HPV亚型	鳞癌 (n = 48)	腺癌 (n = 28)	合计	χ^2 值	P值
HPV16	25(52.08)	6(21.43)	31(32.63)	6.790	0.009
HPV18	3(6.25)	10(35.71)	13(13.68)	10.685	0.001
HPV33	2(4.17)	1(3.57)	3(3.15)	0.016	0.898
HPV35	2(4.17)	3(10.71)	5(5.26)	1.217	0.270
HPV51	3(6.25)	1(3.57)	4(4.21)	0.251	0.616
HPV52	4(8.33)	6(21.43)	10(10.53)	2.619	0.106
HPV59	3(6.25)	4(14.29)	7(7.37)	1.348	0.246
其他亚型	2(4.17)	1(3.57)	3(3.16)	0.016	0.898

3 讨论

宫颈癌全世界每年新增病例约为50万例,其中约59%发生在亚洲,而中国发病率和死亡率约占全世界的1/3,并呈逐年升高趋势^[6-7]。宫颈癌从癌前病变到发展为宫颈浸润癌要经历10~20年,而HPV持续感染为导致癌前病变与宫颈癌必要因素,并且不同亚型HPV致病力差异较大,对宫颈癌发生影响差异也较大^[8]。因此,明确高危HPV亚型分布对宫颈癌筛查及预防十分重要。

HPV亚型众多,目前发现的已有200多种,根据对宫颈病变致病程度不同分为高危型和低危型,而其中14种(HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68)高危型已被认定与宫颈癌相关,HPV感染后约50%~90%病人可经自身免疫系统清除,无病变发生,只有高危HPV持续感染才能引起病变,尤其在宫颈癌中约有99.7%由HPV感染所致^[9-10]。有研究报道粤东地区宫颈癌中HPV感染率为86.45%,江苏地区宫颈癌中HPV感染率为

82.10%^[11-12]。本研究结果显示,宫颈癌病人中 HPV 感染率为 94.74%,明显高于宫颈癌前病变、宫颈炎病人的 72.59%、23.03%,与张玲^[13]研究结果基本相一致,提示宫颈癌病人 HPV 感染率高。

国际癌症研究协会调查报道 HPV16 为全球感染率最高亚型,HPV18 感染率仅次于 HPV16,亚洲国家中 HPV52、58 感染较其他亚型常见。时宇等^[14]研究发现北京地区宫颈癌病人以 HPV16、18、52、58 亚型为主。本研究结果显示,宫颈癌组中 HPV16、18、52、59 阳性检出率最高,HPV35 亚型阳性检出率也略高于其他亚型,与毛丽梅等^[15]研究结果基本相一致,提示荆州市宫颈癌病人以 HPV16、18、52、59 感染为主,存在地区差异,对该地区 HPV16、18、52、59 感染病人进行早期干预,可能对宫颈癌发生具有一定预防作用。

HPV 亚型较多,各亚型间缺乏交叉保护抗体,导致多重感染或交叉感染发生,但关于 HPV 亚型多重感染是否增加宫颈癌发生率存在争议较大^[16-17]。本研究结果显示,宫颈癌组、癌前病变组高危 HPV 阳性病人单一型感染率分别为 94.74%、72.41%,与原荣等^[18]研究报道的陕西省榆林地区与商洛地区感染情况相似,提示荆州市宫颈癌病人主要为高危 HPV 单一亚型感染。最后对高危 HPV 不同亚型在宫颈癌不同临床分型分布情况比较显示,宫颈癌病人 HPV16 亚型在鳞癌中阳性检出率最高,不同分型比较差异有统计学意义($P < 0.05$),HPV18 亚型在腺癌中阳性检出率最高,不同临床分型比较差异有统计学意义($P < 0.05$),与石彩歌等^[19]研究结果基本相一致。

综上所述,本研究通过对荆州市宫颈癌病人高危 HPV 检测显示,该地区宫颈癌病人 HPV16、HPV18、HPV52、HPV59 亚型在该地区较常见,以单一亚型感染为主,其中 HPV16、HPV18 与宫颈癌临床分型相关,高危 HPV 亚型检测对宫颈癌筛查具有重要意义。本研究所选研究对象及取样范围有限,可能会造成一定结果误差。

参考文献

- [1] FINOCCHARIO-KESSLER S, WEXLER C, MALOBA M, et al. Cervical cancer prevention and treatment research in africa: a systematic review from a public health perspective[J]. BMC Womens Health, 2016, 16: 29.
- [2] 王国荣, 韩延霞. 高危型人乳头瘤病毒 16、18 型感染与宫颈癌及

- 癌前病变的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(1): 67-69.
- [3] SCHIFFMAN M, WENTZENSEN N, WACHOLDER S, et al. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(5): 368-383.
- [4] 韩钦, 郭红燕, 耿力. 宫颈癌机会性筛查人群中高危型 HPV 感染状况及其与宫颈病变关系的研究[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(3): 194-197.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)[J]. 慢性病学杂志, 2013, 5(6): 37-46.
- [6] 李聪聪, 朱莉. 宫颈癌的病因及宫颈癌疫苗现状[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(20): 3333-3336.
- [7] LOUIE KS, DE SS, DIAZ M, et al. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. [J]. Br J Cancer, 2009, 100(7): 1191-1197.
- [8] 林琳, 傅亚均, 林安平. 高危型 HPV 感染与宫颈癌前病变及宫颈癌的关系[J]. 癌症进展, 2019, 17(14): 1713-1715, 1721.
- [9] 郭玉, 林丽红, 高雁荣. 高危 HPV 感染与宫颈癌和癌前病变相关性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(3): 156-158.
- [10] SKINNER SR, APTER D, DE CARVALHO N, et al. Human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for the prevention of cervical cancer and HPV-related diseases [J]. Expert Rev Vaccines, 2016, 15(3): 367-387.
- [11] 沈伶, 许丽璇, 李小平, 等. 粤东地区妇女人乳头瘤病毒感染情况和亚型分布及其与宫颈癌的关系[J]. 癌变·畸变·突变, 2017, 29(3): 226-229.
- [12] 万秋燕, 姜俊, 钟琳琳, 等. 江西地区妇女宫颈癌患者人乳头瘤病毒(HPV)感染各亚型分布特点[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(5): 776-780, 786.
- [13] 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.
- [14] 时宇, 董瑾, 张静, 等. 北京地区 HPV 各亚型分布情况及与相关疾病关联性分析[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(12): 1684-1686.
- [15] 毛丽梅, 杜晓静, 梁红霞, 等. HPV 不同亚型在宫颈癌前病变及宫颈癌中的分布情况[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(14): 2571-2574.
- [16] LI P, MA J, ZHANG X, et al. Cervical small cell carcinoma frequently presented in multiple high risk HPV infection and often associated with other type of epithelial tumors [J]. Diagn Pathol, 2018, 13(1): 31.
- [17] 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.
- [18] 原荣, 李军, 王一羽, 等. 陕西省榆林地区和商洛地区 HPV 感染及亚型分布对比研究[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(6): 48-50.
- [19] 石彩歌, 顾芸, 耿建祥, 等. 宫颈鳞癌及腺癌组织 HPV 感染型别分布的对比研究[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(8): 840-843.

(收稿日期: 2019-08-14, 修回日期: 2019-09-26)