文章编号:1000-5404(2009)23-2387-03

论著

人乳头瘤病毒亚型在其感染相关疾病中检测的意义

贾 英,周 敏,吴 瑾,唐良茜 (重庆医科大学附属第一医院妇产科,重庆 400016)

摘 要:目的 通过分析人乳头瘤病毒(human papillomavirus ,HPV)不同亚型的分布特点,探讨不同的基因型与HPV感染相关疾病的关系。**方法** 回顾性分析在门诊确诊为宫颈上皮内瘤样病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)Ⅰ、CINⅡ、CINⅢ、宫颈浸润癌、生殖道湿疣、宫颈HPV亚临床感染共353例患者的HPV亚型的分布情况。**结果** 353例妇女中HPV阳性176例,阳性率为49.86%。浸润癌中HPV的检出率为100%,且均为高危性HPV感染;HPV感染率在CINⅠ、CINⅡ、CINⅢ、浸润癌逐渐增高,与病变程度密切相关($P<0.05$)。共检测出15种HPV亚型,依次为16、58、52、33、53、11、31、6、18型等,前4种亚型在宫颈癌和癌前病变中最常见,16、58型等高危型HPV感染在HPV感染相关的良性疾病中仍然最常见,低危型HPV在生殖道湿疣、亚临床感染中却相对少见。**结论** HPV检测和分型具有重要意义,HPV感染的型别具有地域差异性;HPV16型的感染仍是女性健康的最大威胁;应重视生殖道湿疣和SPI等良性病变患者的治疗和随访。

关键词:人乳头瘤病毒;基因型;宫颈肿瘤;湿疣;亚临床感染
中图法分类号:R373.9; R446.5; R711 **文献标识码**:A

Clinical value of human papillomavirus genotype distribution in HPV infection

JIA Ying, ZHOU Min, WU Jin, TANG Liang-dan (Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To analyze the distribution of human papillomavirus (HPV) genotype in the diseases associated with HPV infection and explore the role of HPV genotype in these diseases. Methods Retrospective analysis was carried out to compare HPV genotypes of 353 outpatients suffering the diseases associated with HPV infection including cervical caner, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), genital duc condyloma, and subclinical cervical human papillomavirus infection (SPI) in our department from January to October 2008. HybriMax were used to detect HPV genotype. The distribution data of HPV genotype were statistically analyzed. Results Totally 176 HPV positive females were found with a positive rate of 49.86%. HPV positive rate in cervical cancer was 100%, and all of them were high risk HPV. The positive rate was increased with the severity of CIN, and the higher histological-grade was, the higher HPV positive rate was ($P<0.05$). Fifteen genotypes were detected by HybriMax. The total HPV genotype were HPV16, HPV 58, HPV 52, HPV 33, HPV 53, HPV 11, HPV 31, HPV 6, HPV 18, HPV 39, HPV 66, HPV 68, HPV 51, HPV 42, and HPV 43 in a decreasing order. The HPV genotypes were differently distributed in various diseases associated with HPV infection. The first 4 genotypes were also coincidence in cervical cancer and CIN. The high risk genotypes HPV16 and HPV18 were the most common genotypes not only in cervical cancer and CIN but also in condyloma and SPI. The low risk genotypes were rare in the benign cervical diseases conversely. Conclusion It is necessary to detect HPV genotype because the regional distinctions exist in the prevalence of HPV genotypes in diseases above. HPV16 genotype is the most common genotype that threatens female health. Close attention should be paid in the treatments and following up of benign lesion patients such as genital condylomata and SPI.

Key words: human papilloma virus; genotype; cervix neoplasma; condyloma; subclinical infection

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)在女性生殖道的感染现象非常常见,根据其基因转录区序列的多态性可分为100余型,其中约50种可感染生殖道黏膜。目前研究已证实高危型HPV持续感染是宫颈癌的发病原因,HPV感染的监测已成为筛查和预防宫颈癌的关键内容。HPV的感染也是宫颈上皮内瘤样病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)、生殖道

作者简介:贾 英,女,重庆市人,副主任医师,主要从事宫颈疾病的诊治及宫颈癌的筛查及预防方面的研究。E-mail: jiaying284@tom.com

收稿日期:2009-07-30;修回日期:2009-09-22

湿疣的主要原因。本研究试通过回顾性分析各种HPV感染相关疾病中HPV的基因型分布,探讨不同的基因型与HPV感染相关疾病的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2008年1月至2008年10月重庆医科大学附属第一医院妇产科门诊确诊为CINⅠ、CINⅡ、CINⅢ(包括CIS)、宫颈浸润癌(均为鳞癌)、生殖道湿疣、宫颈HPV亚临床感染(subclinical cervical human papillomavirus infection,SPI)的患者共353例,年龄18~78(35.2±8.1)岁。其中CINⅠ、CINⅡ、CINⅢ(包括CIS)、宫颈浸润癌(均为鳞癌)均经病理学确诊;生殖道湿疣和SPI经阴道镜确诊或同时细胞学确诊。所有患者均来自重庆辖区且自愿接受HPV感染分型检测;所有标本采集和诊治过程均经就诊者本人同意。

1.2 HPV分型检测方法

标本取样步骤和要求按宫颈细胞学取材常规进行,细胞放置保存液中2周内检测。样品DNA提取采用QIAGEN公司QIAamp DNA Mini Kit,DNA标本-20 ℃保存。HPV DNA基因分型检测采用香港凯普公司的HPV基因微阵列分型检测试剂盒和HybriMax™医用核酸分子快速杂交仪,分型检测步骤包括DNA提取、PCR扩增、核酸分子快速导流杂交和显色HPV基因分型,并设国际公认的对照。

1.3 统计学分析

采用SPSS 11.0软件进行统计学分析。定性指标以率描述,组间比较用χ^2检验。

2 结果

2.1 HPV检测结果以及在各种病变类型中的阳性情况

353例妇女中HPV阴性者177例、阳性者176例,HPV阳性率49.86%。不同病变类型HPV的阳性率见表1。

表1 不同病变类型HPV的阳性率

病变类型		HPV阳性例数(个)	阳性率(%)
浸润癌(n=18)		18	100
癌前病变	CINⅢ(n=69)	49	71.0
	CINⅡ(n=92)	45[b]	48.9
	CINⅠ(n=65)	17[a]	26.2
良性病变	湿疣(n=32)	23	71.8
	SPI(n=77)	24	32.4
总人数(n=353)		176	49.86

a:P<0.05,与CINⅡ比较;b:P<0.05,与CINⅢ比较

2.2 HPV DNA基因型检测结果

共检测出15种HPV亚型,在浸润癌和CIN中16、58、33、52型最常见,在浸润癌和高级别CIN中53、31、18型为其次。各种亚型检出率(多重感染者各亚型的阳性率重复计算)从高到低依次为:HPV16型(19.55%,69/353)、HPV58型(13.60%,48/353)、HPV52型(7.65%,27/353)、HPV33型(6.80%,24/353)、HPV53型(2.55%,9/353)、HPV11型(1.98%,7/353)、HPV31型(1.70%,6/353)、HPV6型(1.42%,5/353)、HPV18型(1.42%,5/353)、HPV39型(1.42%,5/353)、HPV66型(1.42%,5/353)、HPV68型(1.42%,5/353)、HPV51型(0.57%,2/353)、HPV42型(0.28%,1/353)、HPV43型(0.28%,1/353)。

2.3 HPV型别在不同病变中的分布情况

各种HPV亚型在不同病变中的分布不同,见表2。

表2 HPV型别在不同病变中的分布情况

病变类型	检出亚型(种)	亚型检出率由高到低排序
浸润癌	7	16型(55.6%)、58型(22.2%)、33型(16.7%)、52型(16.7%)、18型(5.6%)、31型(5.6%)、53型(5.6%)
CINⅢ	8	16型(31.9%)、58型(23.2%)、33型(13.0%)、52型(10.1%)、53型(4.3%)、11型(1.4%)、18型(1.4%)、31型(1.4%)
CINⅡ	12	16型(14.1%)、58型(13.0%)、33型(8.7%)、52型(7.6%)、31型(3.2%)、39型(2.2%)、53型(2.2%)、6型(1.1%)、11型(1.1%)、18型(1.1%)、43型(1.1%)、51型(1.1%)
CINⅠ	9	58型(7.7%)、16型(6.2%)、52型(4.6%)、33型(3.1%)、11型(1.5%)、42型(1.5%)、51型(1.5%)、53型(1.5%)、68型(1.5%)
生殖道湿疣	10	16型(25%)、58型(15.6%)、11型(12.5%)、52型(9.4%)、66型(9.4%)、6型(6.3%)、39型(6.3%)、18型(3.1%)、33型(3.1%)、53型(3.1%)
SPI	11	16型(15.6%)、58型(7.8%)、52型(5.2%)、6型(2.6%)、66型(2.6%)、68型(2.6%)、18型(1.3%)、31型(1.3%)、33型(1.3%)、39型(1.3%)、53型(1.3%)

3 讨论

子宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤,发病率仅次于乳腺癌居女性恶性肿瘤第二位,每年约有50万新发病例,其中80%发生在发展中国家,我国宫颈癌的发生率和死亡率约占世界的1/3。流行病学和基础研究已证实HPV感染是宫颈癌及其癌前病变的主要病因[1,2],本研究结果也再次证实了此观点,浸润癌中HPV的检出率为100%,且均为高危性HPV感染;HPV感染率在CINⅠ、CINⅡ、CINⅢ、浸润癌逐渐增高,与病变程度密切相关(P<0.05)。

HPV有100余种亚型,其中约50种与肛门生殖道感染有关,根据宫颈癌发病的危险性不同可分为高危型和低危型两大类。本研究共检测出15种HPV亚型,各种检出率依次为16、58、52、33、53、11、31、6、18、39、66、68、51、42、43型,这与赵健[3]检测出21种亚型的结果并非完全一致,但排在前5位的HPV亚型仍然相同。Munoz等[4]的抽样调查(未包括中国人群)发现,人群中HPV型别的分布与宫颈癌病因型类似,常见的是16、18、45、31、33、52、58、35、59、56。研究报道江西省宫颈癌患者主要感染HPV型别依次为16、58、33、31、18、66、6、11[5];浙江省宫颈癌患者染HPV型别检出率居前5位的依次是16、33、31、58、18[6];本研究

的病例均来自于重庆辖区,在浸润癌和 CIN 中 16、58、33、52 型最常见,在浸润癌和高级别 CIN 中 53、31、18 型为其次。HPV16 型是全世界宫颈癌主要感染型别,但其他主要感染型别仍然存在着地理国别差异,在我国 58、33 型相对 18 型更常见,18 型更多见于西方国家[7]。HPV 感染型别在国内仍有地理差异,本研究发现 52 型在重庆比江西和浙江更为常见。

一致认为低危型 HPV 与生殖器湿疣、宫颈低度病变关系密切,但本研究发现,HPV16 和 58 型不仅是宫颈癌和高度病变的主要致病型别,还是低度病变、生殖器湿疣、SPI 的主要致病型别。CIN Ⅰ中 11 型检出率仅为 1.5%,远不及 58 型(7.7%)和 16 型(6.2%),也不及 52 型(4.6%)、33 型(3.1%),这表明宫颈低度病变作为宫颈癌的癌前病变的早期阶段,仍然应是以高危型感染为主,病变的进展与消退取决于病毒负荷与机体免疫系统对病毒的清除能力的对抗。本研究发现生殖器湿疣低危型 6 和 11 的检出率分别为 6.3% 和 12.5%,不及 16 型(25%)和 58 型(15.6%);SPI 中高危型 16 型(15.6%)、58(7.8%)、52(5.2%)比低危 6 型(2.6%)的检出率仍要高,这提示了对生殖器湿疣的发病因素和机理还需进一步认识和研究,尚需更多样本量的分析以获得明确结论。对这些良性病变患者的治疗和随访仍应重视,关注其发展和转归可为揭示 HPV 致病机制提供理论依据。HPV 分型检测不仅能判断是持续感染还是再次感染,而且对宫颈癌的筛查、宫颈细胞学异常的管理、评估疾病的进展、对治疗的随访、以及对人群的流行病学状态和病毒疫苗的研究都具有重要意义。进一步开展大样本的 HPV 分型检测的研究显得尤为重要而迫切。

参考文献:

[1] Ault K A. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract[J]. Infect Dis Obstet Gynecol, 2006, Suppl:40470.

[2] 乌兰娜,吴瑞芳,周艳秋,等. 人乳头瘤病毒基因亚型与宫颈病变的关系[J]. 中国妇产科临床杂志,2005,6(5):346 - 350.

[3] 赵　健,杨英捷,廖秦平. 导流杂交基因芯片技术在人乳头状瘤病毒感染分型检测中的临床应用[J]. 中华检验医学杂志,2006,29(12):1148 - 1151.

[4] Munoz N,Bosch F X,de-Sanjose S,*et al*. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer[J]. N Engl J Med,2003,348(6):518 - 527.

[5] 吴玉萍,陈裕隆,李隆玉,等. 宫颈癌患者人乳头瘤病毒(HPV)主要型别及其感染研究[J]. 病毒学报,2005,21(4):269 - 273.

[6] 史娅萍,朱宇宁, 周丽琴,等. 人乳头瘤状病毒基因型在宫颈疾病中的分布特点[J]. 中华检验医学杂志,2007,30(9):1009 - 1012.

[7] Lizano M, De-la-Cruz-Hernandez E, Carrillo-Garcia A, *et al*. Distribution of HPV16 and 18 intratypic variants in normal cytology, intraepithelial lesions, and cervical cancer in a Mexican population [J]. Gynecol Oncol,2006,102(2):230 - 235.

(编辑　栾　嘉)

(上接 2377 页)

分辨率极高,对该病的诊断有重要价值。此次诊断我们采用 SIEMENS SOMATOM、spirit 型螺旋 CT 扫描机,仰卧位,扫描范围为 C6 ~ L1 椎体,层厚为 10 mm,扫描参数为:130 kV, 220 mA,螺距为 1,口服 1% ~2% 泛影葡胺 600 ~1 000 ml,扫描前 30 min 和扫描时各服一半,所成图像应用软组织窗(L 40、W 350)和肺窗(L -450 W 1500)进行观察。胸部 X 线检查时发现心脏后面有透 X 线的疝囊阴影,立位检查见气体及液平面。大的膈疝囊有时可以在右侧胸腔内靠近心膈角处发现疝囊阴影[3]。轻型滑动型疝吞钡后使食管下端与胃的结合部显影,分析收缩环及胃黏膜在通过横膈时的表现为诊断的关键。通过裂孔的收缩环上移,胃黏膜随之通过横膈,造成“三环征”,即为典型的滑动型疝[4]。CT 示食管裂孔疝的 CT 特征性表现为膈上疝囊及疝囊内有胃黏膜影。食管旁型示后下纵隔旁膈肌平面区域组织内存留食糜包块,空腹后口服 1% ~2% 泛影葡胺 600 ~1 000 ml 平扫示对比剂充盈囊腔并见胃黏膜皱襞,能明确作出食管裂孔疝诊断。对于非食管旁型餐后平扫示后下纵隔近膈肌平面区域组织包块见特征性“电缆线征”[5]表现,口服对比剂后 CT 扫描见包块内后方的软组织密度影中央有致密对比剂残留也具有特点,未显示好胃黏膜像也能作出食管裂孔疝诊断。

食管膈壶腹:食管膈壶腹为正常生理现象,表现为膈上 4 ~ 5 cm 一段食管,食管扩大呈椭圆形,边缘光滑,随其上方食管蠕动到达而收缩变小,显示出纤细食管黏膜皱襞,食管裂孔疝疝囊大小不一,边缘不光,囊壁收缩与食道蠕动无关及有胃黏膜皱襞显示,加之“A”环与“B”环出现均不同于食管膈壶腹。食管下段憩室:憩室与胃之间有一段正常食管相隔,且与食管有一狭颈形成,无胃黏膜征象。肺囊肿或畸胎瘤:肺野边缘光滑含气或液或脂肪、牙、钙化、软组织密度囊性包块,CT 平扫囊内无胃黏膜影,口服对比剂与胃和食道不通,胃和食道解剖位置正常。肺脓肿:肺叶见边缘不光滑含气或液囊性包块,CT 平扫囊内无胃黏膜影,口服对比剂与胃和食道不通,胃和食道解剖位置正常,囊肿周围有轻重不等感染灶。

关键词:食管旁型食管裂孔疝;体层摄影术,X 线计算机
中图法分类号:R816.5　　**文献标识码**:B

参考文献:

[1] 白人驹. 医学影像诊断学[M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,2005: 419 - 420.

[2] 刘庚年,谢敬霞. 消化系影像诊断学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1992: 38 - 42.

[3] 上海第一医学院. X 线诊断学:腹部[M]. 上海:上海科学技术出版社,1978:969.

[4] 高育璈. 胃肠道双对比造影术[M]. 北京:人民卫生出版社,1987: 44 - 46.

[5] 马仁勇. 食管列孔疝的 CT 诊断[J]. 中华医学实践杂志, 2008, 7(5):433.

(编辑　龙　亮)