

人乳头状瘤病毒感染患者宫颈病理分析

徐汉武

100021 北京市朝阳区妇幼保健院, 北京

摘要 目的: 分析人乳头状瘤病毒(HPV)患者的宫颈病理状况, 探讨不同基因型 HPV 感染的致癌性及其与患者年龄的相关性。方法: 回顾性分析 2021 年 1 月~2022 年 7 月北京市朝阳区妇幼保健院 HPV 检测阳性且自行采取阴道镜活检的患者 186 例临床资料, 采用聚合酶链反应法复制扩增病原 DNA, 采用膜杂交技术对 HPV 亚型进行基因分型检测, HPV 感染患者均采取阴道镜宫颈活检, 对其进行病理学诊断。观察患者 HPV 感染情况、感染类型、宫颈病变情况; HPV 感染患者各年龄段宫颈病变情况。结果: 186 例 HPV 感染患者中, 单一低危型 HPV 7 例(6.86%)、高危型 HPV 120 例(64.52%)、多重 HPV 59 例(31.72%); 宫颈癌 11 例(5.91%)、高度鳞状上皮内病变(HSIL)23 例(12.37%)、低度鳞状上皮内病变(LSIL)54 例(29.03%)、慢性宫颈炎 98 例(52.69%)。23 种 HPV 感染类型主要为高危型 HPV 感染, 其中 HPV16 阳性最多, 其次为 HPV52、HPV51 和 HPV58 阳性。HPV18 致癌性强, 但其阳性率较低。低危型 HPV 感染以 HPV81 阳性和 HPV43 阳性为主; 21~30 岁、31~40 岁 HPV 感染患者慢性宫颈炎、LSIL 发病率高于 HSIL 和宫颈癌患者, 41~50 岁 HPV 感染患者 HSIL 与宫颈癌发病率高于慢性宫颈炎、LSIL, 51~60 岁 HPV 感染患者宫颈癌发病率高于 HSIL、LSIL, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。患者感染高危型 HPV 后, 年龄 ≤ 40 岁患者主要宫颈病变类型为 LSIL; 年龄 > 40 岁患者宫颈病变类型为 HSIL 和宫颈癌。结论: 高危型 HPV 感染与宫颈病变程度存在密切关联, 宫颈病变程度越严重, 高危型 HPV 感染率越高。

关键词 人乳头状瘤病毒; 宫颈病变; 阴道镜活检; 病理分析

Pathological Analysis of the Cervix in Patients with Human Papillomavirus Infection

Xu Han-wu

Chaoyang District Maternal and Child Health Hospital, Beijing 100021, China

Abstract Objective: To analyze the cervical pathological status of patients with human papillomavirus (HPV) and to investigate the oncogenicity of different genotypes of HPV infection and its correlation with patients' age. Methods: The clinical data of 186 patients who tested positive for HPV and took colposcopic biopsy by themselves from January 2021 to July 2022 in Chaoyang District Maternal and Child Health Hospital in Beijing were retrospectively analyzed, and the pathogenic DNA was replicated and amplified by polymerase chain reaction, and HPV subtypes were genotyped by membrane hybridization technique. Colposcopic cervical biopsies were taken in all HPV-infected patients, and pathological diagnosis was made. The patients were observed for HPV infection, type of infection, and cervical lesions; cervical lesions in HPV-infected patients by age group. Results: Among 186 patients with HPV infection, 7 cases (6.86%) had single low-risk HPV, 120 cases (64.52%) had high-risk HPV, and 59 cases (31.72%) had multiple HPV. There were 11 cases (5.91%) of cervical cancer, 23 cases (12.37%) of high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL), 54 cases (29.03%) of low grade squamous intraepithelial lesions (LSIL), and 98 cases (52.69%) of chronic cervicitis. 23 HPV infection types were mainly high-risk HPV infections. Among them, HPV16 was the most positive, followed by HPV52, HPV51 and HPV58 positive. HPV18 was highly carcinogenic, but its positivity rate was low. Low-risk HPV infections were mainly HPV81 positive and HPV43 positive; the incidence of chronic cervicitis and LSIL was higher in patients aged 21~30 and 31~40 years with HPV infection than in patients with HSIL and cervical cancer; the incidence of HSIL and cervical cancer was higher in patients aged 41~50 years with HPV infection than in patients with chronic cervicitis and LSIL, and the incidence of cervical cancer was higher in patients aged 51~60 years with HPV infection than in patients with HSIL and LSIL, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After patients were infected with high-risk HPV, the main cervical lesion types were LSIL in patients aged ≤ 40 years; cervical lesion types were HSIL and cervical cancer in patients aged > 40 years. Conclusion: There is a close association between high-risk HPV infection and the degree of cervical lesions, and the more severe the degree of cervical lesions, the higher the rate of high-risk HPV infection.

Key words Human papillomavirus; Cervical lesions; Colposcopic biopsy; Pathological analysis

宫颈癌是恶性肿瘤疾病中的常见病,发病早期症状以白带异常、阴道不规则流血为主。宫颈癌的形成与病毒感染、性行为、分娩次数、生物学等因素存在关联,其中>90%的宫颈癌患者存在人乳头状瘤病毒(HPV)感染。HPV在临床上属于球形DNA病毒,具有较高的特异性,感染区域主要为人类表皮和黏膜鳞状上皮,临床上又将其分为高危和低危两种类型^[1]。为确定HPV感染在宫颈癌发病中所产生的影响,本研究旨在分析HPV患者的宫颈病理状况,探讨不同基因型HPV感染的致癌性及其与患者年龄的相关性,报告如下。

资料与方法

回顾性分析2021年1月-2022年7月北京市朝阳区妇幼保健院HPV检测阳性且自行采取阴道镜活检的患者186例临床资料。患者年龄21~70岁,平均(38.76±2.53)岁;体重指数18.7~23.9 kg/m²,平均(20.53±1.10)kg/m²。本次研究已通过院方的医学伦理审核,符合相关伦理学标准。

纳入标准:①患者年龄≥18岁,符合HPV感染的诊断标准,存在性生活史;②患者子宫颈完整,未采用药物治疗;③患者及家属已获知研究详细情况,与医院签订知情同意书。

排除标准:①存在宫颈手术治疗既往史;②患有其他类型的宫颈疾病;③患有精神障碍疾病;④妊娠期女性;⑤未同意配合医护人员进行研究的患者。

方法:①标本采集:采样前3天,患者禁止阴道清洗和用药,确保患者未在月经期内,2 d内无性生活。若患者符合上述条件可擦除宫颈口分泌物,用宫颈刷在其宫颈口处轻搓,顺时针旋转5圈后宫颈刷置入有特定细胞保存液的试管中,存储于4℃环境下备用。②试剂与仪器:HPV分型检测试剂盒以HPV核酸扩增试剂、HPV杂交检测试剂为主,检查方法为聚合酶链反应(PCR)检测法和膜杂交检测法。采用基因扩增技术与导流杂交原理对高危型和低危型HPV进行HPV亚型检测。高危型HPV和低危型HPV类型分别为18种和6种。核酸扩增仪采用型号为SLAN-96P的宏石扩增仪,核酸杂交采用凯普公司生产的配套医用核酸分子快速杂交仪。③检测方法:采用DNA分离提取技术、PCR扩增法、PCR产物杂交法、显色与结果判定等实验进行检测,实验操作严格遵循说明书流程。阴性以阴性对照点作为参照,阳性则以Biotin点为参照,以膜条HPV基因压型分布图为依据,

对其对应点代表的HPV亚型为阳性。④阴道镜检查:采用型号AJ580的阴道镜对患者实施活检,活检标本均采用10%中性福尔马林固定,进行病理检测。以病理结果为参考,诊断可分为慢性宫颈炎、高度鳞状上皮内病变(HSIL)、低度鳞状上皮内病变(LSIL)和宫颈癌。其中,HSIL又分为CINⅡ级与CINⅢ级;LSIL又分为CINⅠ级和慢性炎症伴挖空样细胞;宫颈癌又分为腺癌和鳞状细胞癌。

观察指标:①HPV感染数量;②感染类型、宫颈病变情况,HPV感染的不同基因亚型和宫颈病变相关性;③HPV感染患者各年龄段宫颈病变情况。

统计学方法:数据均用SPSS 22.0统计学软件予以处理;计数资料以[n(%)]表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用 t 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

HPV感染数量统计:186例HPV感染患者中,单一低危型HPV 7例(6.86%)、高危型HPV 120例(64.52%)、多重HPV 59例(31.72%)。

HPV感染类型、宫颈病变情况:186例HPV感染患者中,宫颈癌11例(5.91%)、HSIL 23例(12.37%)、LSIL 54例(29.03%)、慢性宫颈炎98例(52.69%)。高危型HPV感染类型:在感染HPV16的患者中,慢性宫颈炎患者17例(17.35%)、HSIL患者11例(47.83%)、LSIL患者12例(22.22%)、宫颈癌患者8例(72.73%);在感染HPV52的患者中,21例慢性宫颈炎(21.43%);3例HSIL(13.04%)、12例LSIL(22.22%)、1例宫颈癌(9.09%);在感染HPV18的患者中,慢性宫颈炎6例(6.12%)、HSIL患者2例(8.70%)、LSIL患者4例(7.41%)、宫颈癌患者2例(18.18%);23种HPV感染类型主要为高危型HPV感染,其中HPV16阳性最多,其次为HPV52、HPV51和HPV58阳性。HPV18致癌性强,但其阳性率较低。低危型HPV感染以HPV81阳性和HPV43阳性为主。由上述结果可知,宫颈病变程度越严重,HPV16感染率越高;宫颈癌患者发生HPV18感染的概率高于HSIL、LSIL患者,差异有统计学意义 $\chi^2=6.081$, $P<0.05$; $\chi^2=7.099$, $P<0.05$ 。

不同年龄段HPV感染患者宫颈病变情况比较:21~30岁、31~40岁HPV感染患者慢性宫颈炎、LSIL发病率高于HSIL和宫颈癌患者,41~50岁HPV感染患者HSIL与宫颈癌发病率高于慢性宫颈炎、LSIL,51~60岁HPV感染患者宫颈癌发病率高于

HSIL、LSIL，差异有统计学意义($P<0.05$)。由此可知，患者感染高危型 HPV 后，年龄 ≤ 40 岁患者主要宫颈病变类型为 LSIL；年龄 >40 岁患者宫颈病变类型为 HSIL 和宫颈癌。见表 1。

表 1 不同年龄段 HPV 感染患者宫颈病变情况比较[n(%)]

疾病类型	<i>n</i>	≤ 20 岁	21~30岁	31~40岁	41~50岁	51~60岁	>60 岁
慢性宫颈炎	98	1(1.02)	24(24.49)	30(30.61)	26(26.53)	15(15.31)	3(3.06)
HSIL	23	0	3(13.04)	5(21.74)	11(47.83)	4(17.39)	1(4.35)
LSIL	54	1(1.85)	13(24.07)	19(35.19)	14(25.93)	5(9.26)	3(5.56)
宫颈癌	11	0	0	2(18.18)	5(45.45)	3(27.27)	1(9.09)
χ^2		2.289	11.893	12.393	13.380	15.747	13.483
<i>P</i>		0.518	0.035	0.024	0.004	0.016	0.013

讨 论

宫颈癌在妇科疾病中属于高发性恶性肿瘤疾病，患者发病年龄集中于 30~55 岁。但近年来宫颈癌患者的发病呈年轻化趋势。HPV 检测是预防和筛查宫颈癌的有效方式，HPV 感染在临床上以高危型和低危型 HPV 为主，导致宫颈上皮内病变和宫颈癌的以高危型 HPV 感染为主^[2]。低危型 HPV 是造成皮肤黏膜良性病变的主要因素，常见病变包括尖锐湿疣、宫颈病变和其他部位良恶性肿瘤^[3]。HPV 亚型中最常见的当属 HPV16、HPV18，该 HPV 亚型可诱发高度宫颈上皮内瘤病变，同宫颈癌发生存在密切联系。HPV6、HPV11 属于低危型 HPV，易引发生殖道外生性湿疣类、扁平湿疣类疾病与 LSIL，患者多为年轻女性^[4]。

本次研究结果显示，186 例 HPV 感染患者中，宫颈癌 11 例、HSIL 23 例、LSIL 54 例、慢性宫颈炎 98 例；高危型感染者主要为 HPV16，慢性宫颈炎感染率为 17.35%、HSIL 感染率为 47.83%、宫颈癌感染率为 72.73%；而在感染 HPV18 的患者中，2 例 HSIL (8.70%)、4 例 LSIL (7.41%)、宫颈癌患者 2 例 (18.18%)；由此可见，宫颈病变严重程度会随着患者 HPV 感染率增加而上升，且宫颈癌患者的 HPV18 感染率高于 HSIL 和 LSIL 患者。表明 HPV18 亚型与宫颈癌有密切关联，同以往研究结果趋于一致^[5]。21~30 岁、31~40 岁 HPV 感染患者慢性宫颈炎、LSIL 发病率高于 HSIL 和宫颈癌患者，41~50 岁 HPV 感染患者 HSIL 与宫颈癌发病率高于慢性宫颈炎、LSIL，51~60 岁 HPV 感染患者宫颈癌发病率高于 HSIL、LSIL。分析

原因可能与患者免疫力、清除 HPV 病毒能力有关。因此， >40 岁女性还要加强宫颈癌筛查和预防。徐瑶等^[6]认为，宫颈病变的发生与 HPV 感染介导的某些基因突变、细胞增殖活跃度存在关联，而 PCNA 和 Ki-67 作为细胞增殖状态评价指标，临床检查中可以通过联合检测 HPV、PCNA 和 Ki-67 诊断早期宫颈癌，做好防治工作。

综上所述，高危型 HPV 感染与宫颈病变程度存在密切关联，宫颈病变程度越严重，高危型 HPV 感染率越高。

参考文献

[1] 时欣欣. 人乳头状瘤病毒感染对宫颈癌病变的影响[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(20): 85-86.

[2] 陆夏良, 展瑞, 赵光明, 等. 人乳头状瘤病毒感染患者宫颈病理分析[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(11): 1364-1366.

[3] 韩巍, 吴霞, 安竹青. 宫颈上皮内瘤变与宫颈癌患者人乳头状瘤病毒感染情况分析[J]. 海南医学, 2019, 30(17): 2243-2245.

[4] 孙彦珍, 袁征, 李珍, 等. 人乳头状瘤病毒感染与宫颈癌发病关系的临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(5): 1132-1134.

[5] 金俊, 罗荣奎, 赵婧, 等. 宫颈原位腺癌人乳头状瘤病毒感染情况及分型分析[J]. 中华病理学杂志, 2022, 51(4): 338-343.

[6] 徐瑶, 邓晓杨, 吴海燕, 等. 人乳头状瘤病毒感染与宫颈癌患者临床病理特征和 Ki-67、PCNA 的关系[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(14): 2743-2746.