

850 例女性人乳头瘤病毒筛查基因型结果回顾性分析

陈 朴, 张立营, 彭宇生, 王 鹏(四川省宜宾市第一人民医院检验科 644000)

【摘要】 目的 对 850 例疑似人乳头瘤病毒(HPV)感染的女性进行 HPV 基因分型检测,以探讨其临床意义。**方法** 用专用宫颈刷采集妇女宫颈的脱落细胞,采用基因芯片法检测 850 例患者 HPV 临床样本,并进行基因分型。**结果** 850 例样本中,HPV 感染 325 例,阳性率 38.2%。共检出 18 种 HPV 亚型,检出感染单一 HPV 亚型 177 例(20.8%),感染两种亚型以上 148 例(17.4%)。单一型别阳性中低危型主要为 HPV 11、42、CP8034、44,高危型主要为 HPV 16、18、31、33、45、52、53、56 等。**结论** 基因芯片技术可一次检测多种亚型,有利于 HPV 多重感染的诊断和宫颈癌的防治,可作为宫颈癌筛查的手段。

【关键词】 人乳头瘤病毒; 宫颈癌; 基因芯片技术; 基因型

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.23.022 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)23-2858-02

Retrospective analysis of genotypes of human papillomavirus infection in 850 cases of women suspected HPV infection

CHEN Pu, ZHANG Li-ying, PENG Yu-sheng, WANG Peng (Department of Clinical Laboratory, The First People's Hospital of Yibin City, Sichuan 644000, China)

【Abstract】 Objective To detect the genotypes of human papillomavirus infection(HPV) in 850 women who were suspected to have HPV infection, and to investigate its clinical significance. **Methods** Cervical cast-off cells were acquired with the special cervix brush. DNA chip technique was applied to detect HPV genotypes in 850 clinical specimens. **Results** Totally 325 cases (38.2%) were HPV positive among 850 clinical specimens. A total of 18 subtypes were detected. In 325 cases of HPV infection, 177 cases(20.8%) were infected with single HPV subtype, while 148 cases(17.4%) were infected with two or more HPV subtypes. HPV11, 42, CP8034, 44 were the most frequent low-risk subtypes, and in the high-risk subtypes, HPV16, 33, 52, 58, 18 were dominant. **Conclusion** Gene chip technique is useful for the diagnosis of multi-HPV infection and therefore can be used for the prevention and treatment of cervical cancer.

【Key words】 human papillomavirus; cervical cancer; gene chip technique; genotype

宫颈癌是一种常见的女性生殖系统恶性肿瘤,且发病率呈上升趋势,严重威胁女性健康和生命。大量研究已证实,人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是宫颈癌的主要危险因素。HPV 是一类具有严格宿主范围和组织特异性的病毒,主要感染人的皮肤或黏膜上皮细胞,引起感染部位发生病变。目前已知的 HPV 基因型有 100 多种,其中约 40 种与生殖道感染有关,且不同亚型 HPV 对宫颈上皮的致病性不同。根据 HPV 型别与宫颈癌发生危险性高低分为低危型 HPV 和高危型 HPV。低危型 HPV 常引起生殖道疣等良性病变;高危型 HPV 与宫颈癌及子宫颈上皮内瘤变(CIN)相关^[1]。HPV 基因芯片具有敏感性高、特异性强、检测结果准确可靠、能同时检测多种亚型等优点,目前已广泛应用于 HPV 感染疾病的研究。现对 2009 年 10 月至 2011 年 5 月来本院就诊的 850 例疑似 HPV 感染女性患者的感染情况和基因分型检测结果进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2009 年 10 月至 2011 年 5 月来本院就诊的 850 例疑似 HPV 感染的女性患者,年龄 22~59 岁,平均 29.8 岁。

1.2 仪器与试剂 Line-gene II 扩增仪,核酸快速杂交仪, DNA 提取试剂, HPV 扩增试剂和导流快速杂交试剂(凯普公司)。

1.3 研究方法

1.3.1 HPV 标本采集及保存 用专用的 HPV 采样刷采集

宫颈脱落细胞标本,放入专用细胞保存液的取样管中,4℃冰箱保存待用。

1.3.2 HPV 分型检测 用凯普医用核酸分子杂交系统及其配套试剂,对 21 种最常见的 HPV 基因型进行分型检测,包括(HPV-6、11、16、18、31、33、35、39、42、43、44、45、51、52、53、56、58、59、66、68、CP8304 即 81 型)。检测出其中任何一型 HPV 者即为 HPV 检测阳性。检测过程参照说明书进行,包括:样本 DNA 提取, HPV DNA 扩增,导流杂交进行 HPV 基因分型,结果判断。根据芯片上 HPV 基因型分布相应位点判断为何种基因型,阳性者即为 HPV 感染。

1.4 统计学处理 使用 SPSS10.0 软件包进行统计学分析。列联表资料分析,各年龄组间检出率差异采用 χ^2 检验, P 检验为双向, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV 感染率及亚型分布情况 在 850 例送检样本中检出阳性 325 例,阳性率为 38.2%。在 21 种 HPV 基因型别中共检出 18 种 HPV 亚型,其中检出感染单一 HPV 亚型 177 例(20.8%),其中低危型 67 例(37.9%), HPV6、11、42、43、44、CP8034 在单一型别阳性中的检出率分别为 2.3%、8.5%、5.6%、5.1%、9.0%、7.3%;高危型 110 例(62.1%), HPV16、18、31、33、35、45、52、53、56、58、59、66 在单一型别阳性中的检出率分别为 12.4%、9.6%、5.1%、4.5%、2.3%、4.5%、6.2%、4.0%、4.5%、2.8%、3.4%、2.8%。

2.2 感染女性的年龄分布 感染的人群分布以 20~35 岁年

龄组为主,筛查人群年龄高峰 20~35 岁,50 岁以后筛查例数减少。而感染率在 20~35 岁年龄段达高峰,35 岁以后开始降低,但大于 55 岁又略有上升,见表 1。感染人群年龄高峰出现早,但下降快,各年龄段 HPV 感染检出率差异有统计学意义。

表 1 850 例女性各年龄段 HPV 感染检出情况

年龄(岁)	筛查例数	HPV 阳性例数	阳性率(%)
20~25	104	39	4.6
>25~30	205	88	10.4
>30~35	183	75	8.8
>35~40	105	32	3.8
>40~45	98	31	3.6
>45~50	66	28	3.3
>50~55	42	13	1.5
>55	47	19	2.2
合计	850	325	38.2

2.3 HPV 亚型多重感染情况 在 325 例 HPV 阳性标本中, HPV 亚型多重感染患者 148 例,占总感染率的 17.4%(148/850)。其中 HPV 亚型双重感染者占多重感染的 79.1%(117/148),三重感染 18.9%(28/148),四重感染占 2.0%(3/148)。见表 2。

表 2 HPV 亚型多重感染情况

HPV 型别	单一感染例数	混合感染例数	总感染率(%)
6	4	3	0.8
11	15	13	3.3
42	10	9	2.2
43	9	8	2.0
44	16	7	2.7
CP8034(81)	13	12	2.9
16	22	29	6.0
18	17	18	4.1
31	9	10	2.2
33	8	7	1.8
35	4	5	1.1
45	8	3	1.3
52	11	7	2.1
53	7	7	1.6
56	8	4	1.4
58	5	0	0.6
59	6	4	1.2
66	5	2	0.8

3 讨 论

在我国每年约有 13 万的新增宫颈癌患者,占全世界宫颈癌新增患者总数的 28.2%^[2]。流行病学已证实特定型别的 HPV 感染与宫颈癌的发生密切相关^[3-4]。有报道指出,99.7% 的宫颈癌患者可检测出 HPV^[5]。利用灵敏度高、特异性好、可检测多重感染等优点的 HPV 分型检测技术进行病毒分型检测,可早期检测和预防 HPV 的感染,对 HPV 阳性女性进行定期跟踪检查,对高危型别进行干预治疗。作者对来本院就诊女性宫颈 HPV 分型检测结果进行回顾性分析,目的是了解本地区的流行特点,对女性患者宫颈病变的早期发现、预防和治疗有重要临床意义。

宫颈 HPV 感染属于性传播疾病,与性伴侣数、年龄和机

体免疫力等多种因素有关。多数研究认为感染的年龄在 18~35 岁之间,随着年龄的增长 HPV 的感染率明显下降,这可能与对 HPV 的获得性免疫有关。但是在一些西方国家也见到 50~55 岁的另一个感染高峰,国内亦有 2 个感染高峰的报道。妇女如果绝经前未能清除高危 HPV 感染,在绝经后更易进展为宫颈癌^[6],这可能与绝经后激素水平的改变和机体免疫功能降低有关。本研究从 HPV 感染的例数和年龄段来看主要集中在 20~35 岁左右,在这个年龄段感染检出率最高,为 41.0%(202/493)。此后,各年龄段感染率逐渐下降,与国内外报道基本一致。

本研究对 850 例女性患者进行 HPV 检测,共检测出 325 例 HPV 感染患者,感染率为 38.2%,显示女性人群中感染率较高。在 21 种 HPV 亚型中共检测出 18 种 HPV 亚型,检出感染单一 HPV 亚型 177 例,其中单一型别阳性中低危型 67 例,主要以 HPV11、42、CP8034、44 为主;高危型 110 例,主要以 HPV16、18、31、33、45、52、53、56 为主。感染两种及以上 HPV 亚型患者 148 例(17.4%)。本研究显示本地区女性患者宫颈 HPV 感染以 HPV11、42、44、CP8034、16、18、31、52 和多重型别为主要致病因子。有文献报道高危亚型 HPV 的持续性或反复性感染已被确定为宫颈癌发生的最主要原因^[7],由于不同亚型 HPV 其编码外壳蛋白的基因变异很大,不同亚型 HPV 之间无交叉保护作用,容易造成不同类型 HPV 多重感染或多次感染。

Lee 等^[8]进一步研究了多重 HPV 感染与宫颈癌的关系,结果发现单一 HPV 感染使宫颈癌的患病风险增加 19.9 倍,而多重 HPV 感染使该风险增加到 31.8 倍。HPV 多重感染可能是同时感染不同类型的 HPV,也可能是多次感染所致。HPV 型别分布在不同地区可能有所不同。Bulk 等^[9]报道全世界高危型 HPV 主要是 HPV16、18 型,本研究高危型分布与其相同;而与杨英捷等^[10]报道不同,可能与不同地域和民族差异有关。

HPV 是导致宫颈癌及癌前病变的主要原因之一,宫颈癌的发病及进展经历了一个长期过程,有效的筛查及恰当的治疗完全有可能将其阻断在癌前病变早期阶段。欧洲生殖道感染和肿瘤研究组织已建议将 HPV DNA 检测作为宫颈癌初筛的首选方法。虽然基因芯片检测技术可以明确 HPV 感染的亚型,提高阳性检出率,但是不能区分一过性或潜在的感染,因此,联合细胞学的检测可以更迅速、准确的诊断宫颈病变。

参考文献

- [1] 蔡兰兰,李振雪,樊冰.人乳头瘤病毒检测在宫颈疾病中的诊断价值[J].检验医学与临床,2010,7(16):1741-1742.
- [2] 乌兰娜,吴瑞芳,周艳秋,等.人乳头瘤病毒基因型与宫颈病变的关系[J].中国妇产科临床杂志,2005,5(7):346-350.
- [3] Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer[J]. J Clin Pathol, 2002, 55(4): 244-265.
- [4] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide [J]. J Pathol, 1999, 189(1): 12-19.
- [5] 周毅.人类乳头瘤病毒与宫颈癌的相关(下转第 2861 页)

1.2.5 语言康复训练干预 教会患者手语、眼神交流含义,主要是便于术后患者表达自己的需要,使护患交流能正确、有效地进行。主要用于喉重建手术的患者,在术后 2~3 周开始,先用手指堵住气管套管口,先发简单、重叠音,逐步练短句,同时纠正发音漏气现象,反复练习,提高发音清晰度。

1.2.6 出院指导干预 多数患者需终生带管,出院前应指导患者每日更换敷料 1 次。内管套管每 4 h 煮沸消毒 1 次,定期复诊。心理康复:全喉切除患者丧失语言功能,吞咽困难,排痰不便,颈部切口导致外观形象改变,还有放疗和化疗不良反应,都给患者造成极大的思想压力。护士应根据患者个体差异及时安慰和解决其痛苦。

1.3 判定标准 在入院时及治疗后对两组患者的焦虑、抑郁和生活质量应用自评量表进行评分^[6]。采用焦虑自评量表(SAS)评定心理感受和躯体症状,分 1~4 级评定,累计各条目得分为 SAS 总分,总分越高,提示焦虑程度越重,抑郁自评量表(SDS)除测试内容与 SAS 基本相同,累计各条目得分为总分,总分越高,表明抑郁情绪越严重。根据量表统一标准进行评分并记录,分数越高表示健康状态越好,生活质量越高。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计学软件处理数据,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较 两组患者在年龄、性别、病程等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组 SAS、SDS 评分比较 两组护理前 SAS、SDS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组护理后 SAS、SDS 与护理前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。而观察组护理后 SAS、SDS 评分较护理前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组 SAS、SDS 评分比较($n=24$,分)

组别	SAS 评分	SDS 评分
对照组护理前	58.25±6.05	61.03±6.58
对照组护理后	52.25±5.52	57.45±6.03
观察组护理前	60.53±7.02	63.05±7.80
观察组护理后	41.25±6.28	50.15±4.03

表 2 两组生活质量评分比较($n=24$,分)

组别	躯体功能	角色功能	情绪功能	社会功能	生活质量
对照组护理前	1.38±0.20	1.22±0.18	1.17±0.13	1.00±0.14	3.12±0.32
对照组护理后	1.53±0.24	1.31±0.22	1.23±0.16	1.07±0.17	3.58±0.36
观察组护理前	1.36±0.19	1.21±0.17	1.14±0.11	1.02±0.15	3.10±0.30
观察组护理后	1.75±0.28	1.57±0.32	1.41±0.19	1.21±0.20	4.02±0.41

2.3 两组生活质量评分比较 护理前躯体功能、角色功能、情绪功能、社会功能和生活质量评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。而观察组护理后躯体功能、角色功能、情绪功能、社会功能和生活质量评分与护理前及对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

3 讨 论

喉癌患者术前可出现声音嘶哑、呼吸困难、吞咽困难等症状,术后还可出现语言功能丧失、长时间带气管套管等遗留症状体征,给患者的身心带来不同程度的痛苦^[6]。所以如何增进喉切除术后患者的身心健康、提高其生活质量,使患者早日恢复功能、回归社会越来越被人们所重视。负性生活事件、社会支持、抑郁情绪等心理社会因素对肿瘤患者免疫功能影响较大。大多数喉癌患者应激反应强烈,免疫功能显著受到抑制,并且应激反应越强免疫功能受抑制越严重^[7]。

通过对两组 48 例喉癌患者开展了以术前及术后生理、心理、饮食、功能等有针对性的护理干预^[3],实施人性化护理,喉癌患者不论是 SAS 和 SDS 评分,还是躯体功能、角色功能、情绪功能、社会功能和生活质量评分较护理前均明显改善,并且观察组护理后生活质量评分和焦虑、抑郁评分均明显优于同期对照组水平。通过护理干预让患者逐步了解自己躯体功能的改变,增强了患者对手术治疗的信心,提高了喉癌患者的自我调节、自我保护的能力,对提高手术成功率及患者术后的生活质量和生存率、减少并发症起着重要的作用。患者的焦虑、抑郁等负性情绪均明显下降,生活质量明显提高。

参考文献

[1] 谢亚利. 护理干预对慢性心理衰竭患者心理状态和生活质量的影响[J]. 中国实用护理杂志, 2011, 27(12): 4-6.
 [2] 韩群英, 刘凤芝. 心理干预疗法对癌症患者负性情绪的效果[J]. 国际护理学杂志, 2007, 26(5): 515-516.
 [3] 李玉霞. 心理干预对喉癌患者生活质量的影响[J]. 中国实用医药, 2010, 5(19): 229-230.
 [4] 姜小鹰, 张旋. 社区高血压病患者社会支持状况分析与护理对策[J]. 中华护理杂志, 2007, 42(2): 105-109.
 [5] 黄友玲, 孔维顺. 心理干预在晚期肝癌患者负性情绪中的作用[J]. 中国医学创新, 2009, 6(18): 6-18.
 [6] 崔志如. 喉癌手术患者的护理[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(22): 3543-3544.
 [7] 阎子海, 肖永红, 张文杰, 等. 心理因素与女性乳腺癌关系的 meta 分析[J]. 中国公共卫生, 2006, 22(6): 748.

(收稿日期: 2011-07-25)

(上接第 2859 页)

调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2004, 2(3): 129-130.
 [6] Syrjanen K, Kulmala SM, Shabalova I, et al. Epidemiological, clinical and viral determinants of the increased prevalence of high-risk human papillomavirus (HPV) infections in elderly women[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2008, 29(2): 114-122.
 [7] Bachtiry B, Obermair A, Dreier B, et al. Impact of multiple HPV infection on response to treatment and survival in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer [J]. Int J Cancer, 2002, 102(3): 237-243.
 [8] Lee SA, Kang D, Seo SS, et al. Multiple HPV infection in

cervical cancer screened by HPV DNA chip[J]. Cancer Letters, 2003, 198(2): 187-198.
 [9] Bulk S, Berkhof J, Bulkman NW, et al. Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in the Netherlands [J]. Brith J Cancer, 2006, 94(1): 171-175
 [10] 杨英捷, 赵健, 李雪倩, 等. 人乳头瘤病毒亚型感染与宫颈病变的相关性[J]. 中国妇产科临床, 2006, 7(4): 253-256.

(收稿日期: 2011-06-13)