

人类乳头瘤病毒感染与白细胞相关性分析

付朝泓, 李 艳[△], 童永清, 戴 雯(武汉大学人民医院检验科, 武汉 430060)

【摘要】 目的 探讨人类乳头瘤病毒(HPV)感染及分型与白细胞的相关性,并研究本地区 HPV 基因型的分布情况。**方法** 对武汉大学人民医院妇科 2011 年 7 月至 2013 年 1 月住院的 273 例患者进行血常规检查,同时进行 HPV 基因分型检查。**结果** HPV 阳性患者的白细胞总数及中性粒细胞百分比明显高于 HPV 阴性患者,差异有统计学意义($P < 0.05$); HPV 阳性患者的淋巴细胞百分比明显低于 HPV 阴性患者,差异有统计学意义($P < 0.05$); HPV 阳性患者的单核细胞百分比与 HPV 阴性患者之间没有差别。HPV 阳性患者各亚型间的白细胞及分类没有差别。本地区 HPV 感染的亚型主要为 HPV16、HPV33、HPV52,高危亚型感染比例较大(88.8%)。**结论** 白细胞检测结合 HPV 亚型的检测能提高对 HPV 感染的诊断率,为采取针对性措施降低宫颈癌的发生率提供支持。

【关键词】 人类乳头瘤病毒; 白细胞; 相关性

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.19.012 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)19-2524-02

Correlation between human papilloma virus infection and leukocyte FU Chao-hong, LI Yan[△], TONG Yong-qing, DAI Wen (Department of Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

【Abstract】 Objective To study the correlation between genotypes of human papilloma virus (HPV) and leukocyte and the distribution of HPV genotypes in this region. **Methods** A total of 273 cases of patients, treated in Department of Gynecology of this hospital from Jul. 2011 to Jan. 2013, were detected for HPV genotypes and routine blood test. **Results** The total number of leukocyte and percentage of neutrophilic granulocyte in HPV positive cases was higher than HPV negative cases ($P < 0.05$), the percentage of lymphocyte was lower ($P < 0.05$), while the difference of percentage of monocyte was not significant. The total number of leukocyte and percentage of various classifications were not significantly different in patients with infection of different subtypes of HPV. The most common genotypes of HPV infection in this region were HPV16, 33 and 52, and the high-risk subtypes occupied larger proportion (88.8%). **Conclusion** Combined detection of leukocyte and HPV genotypes could increase the diagnostic rate of HPV infection and support for the reducing of incidence of cervical cancer.

【Key words】 HPV; leukocyte; correlation

研究证实人乳头瘤病毒(HPV)感染是宫颈上皮内瘤变(CIN)和宫颈癌的主要病因^[1-4]。目前已确定的 HPV 基因型有 120 多种^[5]。HPV16 是地区差异性最小,致癌性最强,与 CIN 和宫颈癌的关系最为密切的基因^[6]。作者对武汉大学人民医院妇科 2011 年 7 月 1 日至 2013 年 1 月 31 日住院患者的 HPV 分型和血常规中的白细胞进行相关性分析,同时对其 HPV 亚型进行统计分析,为临床提供 HPV 感染与白细胞相关性的系统分析,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 武汉大学人民医院妇科 2011 年 7 月 1 日至 2013 年 1 月 31 日住院女性患者共 273 例,年龄 20~61 岁,平均 37.5 岁。其中 HPV 阳性组 111 例,HPV 阴性组 162 例。在 111 例阳性患者中单个亚型感染的 71 例为单个亚型组,两个以上亚型感染的 40 例为多个亚型组。所有 HPV 亚型感染频次 161 次,低危亚型组频次 18 次,高危亚型组频次 143 次。所有纳入研究的对象无流感、其他细菌感染等炎症感染性疾病。所有对象均抽取静脉血进行血常规检查,同时用凯普公司提供的宫颈分泌物专用采样器采集宫颈分泌物进行 HPV 基因分型检查。

1.2 白细胞的检测 用含有乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)的抗凝血真空管采集患者静脉血 1.5 mL,颠倒 4~5 次充分混匀,进行白细胞检测。使用为日本 Sysmex 公司 XE-2100 全自动血液分析仪;进口专用配套试剂、质控品和校准品。严格按照操作规程进行检测。

1.3 HPV 基因分型检测 用一次性宫颈细胞取样刷采集宫颈移行带脱落细胞,置于含有细胞保存液的样品管中,1 周内检测。1 次同时检测 21 种 HPV 亚型,包括 16 种高危型 HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、CP8304,和 5 种低危型 HPV 6、11、42、43、44。使用汕头凯普 HHM-2 导流杂交仪及配套试剂、质控品及校准品,严格按照操作规程进行检测。

1.4 统计学处理 用 SPSS17.0 软件进行统计处理。两组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HPV 阳性患者基因分型及分布情况 在 111 例阳性感染患者中,除 HPV42、HPV43、HPV35、HPV45 亚型外其他亚型都被检测出来。各 HPV 亚型所占比例各有不同,其中前 5 位分别是 HPV16、HPV33、HPV58、HPV52、HPV11。在所有感染的 HPV 亚型中高危亚型占 88.8%,低危亚型占 11.2%。见表 1。

2.2 HPV 阴性和 HPV 阳性患者白细胞的比较 273 例住院女性患者中,HPV 感染阳性者 111 例,阴性患者 162 例。阳性患者白细胞总数及中性粒细胞百分比明显高于阴性患者($P < 0.05$)。阳性患者淋巴细胞百分比明显低于阴性患者其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。阳性患者单核细胞百分比与阴性患者差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 各亚型间的炎症细胞的比较 在 111 例阳性感染的患者当中,HPV 单个亚型感染有 71 例,两个以上亚型感染有 40

[△] 通讯作者, E-mail: yanlitf1120@163.com。

例。单个亚型感染和多个亚型感染的患者之间的白细胞总数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、单核细胞百分比差异无统计学意义($P>0.05$,表 3)。低危亚型感染频次 18 次,高危亚型感染频次 143 次,低危亚型和高危亚型之间的白细胞总数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、单核细胞百分比差异没有统计学意义($P>0.05$,表 4)。

表 1 HPV 阳性患者基因分型及分布情况

感染亚型	感染频率 (n)	亚型构成比 (%)	感染亚型	感染频率 (n)	亚型构成比 (%)
HPV6	3	1.9	HPV52	13	8.1
HPV11	12	7.5	HPV56	1	0.6
HPV44	3	1.9	HPV58	16	9.9
HPV16	46	28.6	HPV59	2	1.2
HPV18	8	5.0	HPV66	3	1.9
HPV31	10	6.2	HPV68	3	1.9
HPV33	20	12.4	HPV53	6	3.7
HPV39	3	1.9	HPVCP8304	11	6.8
HPV51	1	0.6			

表 2 HPV 阴性组和 HPV 阳性组白细胞及分类的比较(±s)

组别	n	白细胞总数 (10 ⁹ /L)	中性粒细胞 (%)	淋巴细胞 (%)	单核细胞 (%)
HPV 阴性	162	5.92±1.99	57.45±7.80	33.35±7.67	6.73±1.75
HPV 阳性	111	6.62±2.07	67.49±11.27	24.45±10.01	6.37±1.96
P		0.006	0.001	0.0001	0.109

表 3 单个亚型组和多个亚型组间白细胞的比较(±s)

组别	n	白细胞总数 (10 ⁹ /L)	中性粒细胞 (%)	淋巴细胞 (%)	单核细胞 (%)
单个亚型组	71	6.75±1.99	66.72±12.14	25.8±10.50	6.48±2.04
多个亚型组	40	6.47±2.35	68.58±1.02	23.62±9.65	6.27±1.78
P		0.530	0.447	0.485	0.607

表 4 低危亚型组和高危亚型组间白细胞的比较(±s)

组别	n	白细胞总数 (10 ⁹ /L)	中性粒细胞 (%)	淋巴细胞 (%)	单核细胞 (%)
低危亚型	18	6.28±2.58	65.88±9.13	25.79±8.30	6.47±1.74
高危亚型	143	6.57±1.99	68.17±10.80	23.93±9.72	6.24±1.96
P		0.571	0.390	0.439	0.639

3 讨论

高危型 HPV 的检出率随着宫颈病变程度而递增,宫颈病变的程度与高危型 HPV 感染有关联^[7-8]。世界卫生组织于 1992 年宣布宫颈癌是由高危型人乳头瘤病毒感染引起的。

在本文的统计分析中,HPV 阳性与 HPV 阴性患者的白细胞总数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、单核细胞百分比之间有明显的差异。白细胞总数在正常范围内,这就提示 HPV 感染是一个病毒性的感染。感染 HPV 后没有临床症状时,白细胞总数没有超出正常的范围,但这种情况并不能排除 HPV 感染。阳性患者中性粒细胞百分比明显比阴性患者要高,而淋巴细胞百分比偏低,表明感染 HPV 后机体产生了应答反应,这有助于临床对女性患者针对性的进行 HPV 的检测,从而提高对 HPV 感染的诊断率。在所有的阳性病例中,各感染亚型间的白细胞总数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、单核细胞百分比之间差异无统计学意义;高危亚型和低危亚型的白细胞总数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、单

核细胞百分比之间差异也无统计学意义。仅从白细胞的检测不能区分 HPV 亚型的感染,因此,针对 HPV 感染要进一步做分型检测。有研究针对涉及全球范围的 10 058 例宫颈癌患者的调查发现,HPV16、18 型感染位居前两位,其他型别的分布存在明显的地区差异,亚洲以 58、52 型较常见^[9-10]。在本次研究中,HPV 感染亚型的前 6 位分别是 HPV16、HPV33、HPV58、HPV52、HPV11、HPVCP8304。在 HPV 感染的患者中 HPV 高危亚型占 88.8%,低危亚型占 11.2%。高危亚型占 HPV 感染的比例较大,亚型主要是 HPV16、HPV33、HPV58、HPV52。低危亚型中主要为 HPV11、HPCP8304 感染为主。HPV16 亚型感染的宫颈病变进展更快,年龄更早^[11]。因此,HPV 亚型的检测对女性宫颈病变的诊断具有重要价值,特别是年龄大于或等于 30 岁的 HPV16 亚型阳性的女性有更重要的意义^[12]。

HPV 感染时引起白细胞总数升高,但大多在正常范围内,中性粒细胞的比例明显升高淋巴细胞比例降低,再结合 HPV 分型的检测,有助于提高对 HPV 感染的诊断率,从而为采取针对性措施,降低宫颈癌的发生率提供支持。

参考文献

[1] Ferlay J,Shin HR,Bray F,et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2008[J]. Int J Cancer,2010,127(12):2893-2917.

[2] 郎景和. 子宫颈上皮内瘤变的诊断与治疗[J]. 中华妇产科杂志,2001,36(5):261-263.

[3] 许雪梅. 人乳头瘤病毒及宫颈癌疫苗的研究—解读 2008 年诺贝尔生理学或医学奖[J]. 生物化学与生物物理进展,2008,35(10):1095-1103.

[4] Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract[J]. Infect Dis Obstet Gynecol,2006,14(Suppl):105-109.

[5] Trottier H,Franco EL. The epidemiology of genital human papilloma virus infection[J]. Vaccine,2006,24(Suppl 1):1-15.

[6] Spano JP,Nareelin AG,Carcelin G. HPV and Cancer[J]. Bull Cancer,2005,92(1):59-64.

[7] 卢娉霞,邹红,祝先进,等. 1603 例女性宫颈脱落细胞 HPV-DNA 检测结果分析[J]. 福建医科大学学报,2012,46(2):144-145.

[8] Ganguly N,Parihar SP. Human papilloma virus E6 and E7 oncoproteins as risk factors for tumorigenesis[J]. J Biosci,2009,34(1):113-123.

[9] Clifford GM,Smith JS,Plummer M,et al. Human papillomavirus types in invasive cervical Cancer worldwide: a meta-analysis[J]. Br J Cancer,2003,88(1):63-73.

[10] An HJ,Cho NH,Lee SY,et al. Correlation of cervical carcinoma and precancerous lesions with human papillomavirus (HPV) genotypes detected with the HPV DNA chip microarray method[J]. Cancer,2003,97(7):1672-1680.

[11] Sideri M,Igdbashian S,Boveri S,et al. Age distribution of HPV genotypes in cervical intraepithelial neoplasia[J]. Gynecol Oncol,2011,121(3):510-513.

[12] 陈建敏,晏菱. 石可芳等 HPV 分型检测对宫颈细胞学阴性妇女的诊断价值研究[J]. 浙江预防医学,2012,24(9):4-5.