

· 论 著 ·

不同类型宫颈病变患者高危型 HPV 感染情况分析

李艳菊¹, 马 超², 李引弟¹, 王 娟¹, 梁 娜²

(1. 延安大学附属医院, 陕西延安 716000; 2. 陕西省延安市人民医院 716000)

摘要:目的 分析不同类型宫颈病变患者高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染情况。方法 于 2012 年 5 月至 2015 年 5 月随机选择宫颈病变患者 1 007 例, 对高危型 HPV 检测结果进行统计学分析。结果 1 007 例宫颈病变患者中, 检出高危型 HPV 阳性 429 例, 感染率为 42.6%。宫颈上皮内瘤变(CIN)Ⅱ、CINⅢ患者高危型 HPV 感染率高于 CINⅠ、子宫颈炎患者($P<0.05$)。不同年龄段宫颈病变患者高危型 HPV 感染率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。随着宫颈病变程度的加重, HPV 病毒载量平均值逐渐升高, 但不同类型宫颈病变患者中 HPV 感染者病毒载量平均值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 宫颈病变的发生、发展和高危型 HPV 感染相关, 高危型 HPV 感染率随着病变程度的加重而升高。在筛查宫颈癌、判断癌前病变及患者治疗随访过程中, 均应重视高危型 HPV 检测。

关键词:宫颈病变; 人乳头瘤病毒; 高危型

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.13.026 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)13-1814-03

High-risk HPV infection analysis in patients with different types of cervical lesions

LI Yanju¹, MA Chao², LI Yindi¹, WANG Juan¹, LIANG Na²

(1. Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China; 2. People's Hospital of Yan'an, Yan'an, Shaanxi 716000, China)

Abstract: Objective To analyze the high-risk human papilloma virus(HPV) infection status in patients with different types of cervical lesions. Methods Clinical data of 1 007 patients with cervical lesions, collected from May 2012 to May 2015, were statistically analyzed. Results Among the 1 007 patients with cervical lesions, 429 cases were HPV-positive, and the high-risk HPV infection rate was 42.6%. The high-risk HPV infection rate of patients with cervical intra-epithelial neoplasia(CIN)Ⅱ and CINⅢ were significantly higher than patients with CINⅠ and cervicitis($P<0.05$). The differences of high-risk HPV infection rates between patients of different ages were not significant($P>0.05$). With the increasing of degree of CIN, mean value of HPV viral load gradually improved, but of patients with different types of cervical lesions and high-risk HPV infection, the differences of viral load were not significant($P>0.05$). Conclusion The development of cervical lesions could be related with high-risk HPV infection. High-risk HPV infection rate could be increased with the improvement of disease severity. Detection of high-risk HPV should be utilized in the screening of cervical cancer and precancerous lesions, and post-treatment follow-up process.

Key words: cervical lesions; human papilloma virus; high-risk

在生殖道恶性肿瘤中, 宫颈癌发病率居于首位。世界范围内, 宫颈癌新发病例数达到 46 万/年左右, 其中 1/3 的患者在中国。近年来, 35 岁以下宫颈癌发生率也越来越高^[1]。高危型人乳头瘤病毒(HPV)持续感染是宫颈癌高危因素之一, 与宫颈癌有较为明确的病因关系^[2-5]。本研究分析了 1 007 例宫颈病变患者高危型 HPV 感染情况。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 于 2012 年 5 月至 2015 年 5 月随机选择宫颈病变患者 1 007 例, 均经病理学检查确诊为宫颈病变; 年龄 17~72 岁, 平均(37.54±10.22)岁; 子宫颈炎 685 例, 宫颈上皮内瘤变(CIN)322 例, 其中 CINⅠ 176 例、CINⅡ 97 例、CINⅢ 49 例。所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法 常规方法采集宫颈分泌物标本。采用原位杂交技术检测 14 种高危型 HPV DNA, 包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68。具体操作如下: 将裂解液加入宫颈分泌物标本, 95℃处理 45 min, 加入全碱基对 RNA, 45℃处理 10 min, 使 RNA 与 HPV DNA 杂交结合, 室温加入特异性抗体捕获杂交体, 加入偶联有碱性磷酸酶的第二抗体结合杂交体, 加入发光底物, 根据发光强度定量检测 RNA-DNA 杂交

体水平。检测结果以标本相对光单位(RLU)与阈值(Cut off)的比值(标本 RLU/Cut off)表示, 标本 RLU/Cut off≥1.0 判为阳性。HPV DNA 定位于 HPV 感染细胞的细胞核中, 主要分布于宫颈鳞状上皮中层、表层挖空样细胞, 胞核呈棕褐色判为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据分析。计数资料以例数或率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同类型宫颈病变患者高危型 HPV 感染情况比较 1 007 例宫颈病变患者中, 检出高危型 HPV 阳性 429 例, 感染率为 42.6%; 子宫颈炎、CINⅠ、CINⅡ、CINⅢ患者分别检出高危型 HPV 阳性 192、103、87、47 例, 感染率分别为 28.0%、58.5%、89.7%、95.9%。CINⅡ、CINⅢ患者高危型 HPV 感染率高于 CINⅠ、子宫颈炎患者($P<0.05$), 见表 1。

表 1 不同类型宫颈病变患者高危型 HPV 感染情况

疾病类型	<i>n</i>	高危型 HPV 阳性(<i>n</i>)	感染率(%)
子宫颈炎	685	192	28.0
CINⅠ	176	103	58.5

续表 1 不同类型宫颈病变患者高危型 HPV 感染情况			
疾病类型	<i>n</i>	高危型 HPV 阳性(<i>n</i>)	感染率(%)
CINⅡ	97	87	89.7*#
CINⅢ	49	47	95.9*#
合计	1 007	429	42.6

注:与子宫颈炎组比较,* $P<0.05$;与 CINⅠ组比较,# $P<0.05$ 。

2.2 不同年龄宫颈病变患者高危型 HPV 感染情况比较
17~<30 岁、30~<45 岁、45~<60 岁、60~<72 岁宫颈病变患者分别检出高危型 HPV 阳性 102、238、83、6 例,感染率分别为 44.7%、41.0%、44.9%、42.9%。不同年龄宫颈病变患者高危型 HPV 感染率比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 高危型 HPV 感染者病毒载量分布 随着宫颈病变严重

程度增加,HPV 病毒载量平均值逐渐升高,但不同类型宫颈病变患者中 HPV 感染者病毒载量平均值比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 2 不同年龄宫颈病变患者高危型 HPV 感染情况			
年龄(岁)	<i>n</i>	高危型 HPV 阳性(<i>n</i>)	感染率(%)
17~<30	228	102	44.7
30~<45	580	238	41.0
45~<60	185	83	44.9
60~<72	14	6	42.9
合计	1 007	429	42.6

表 3 不同类型宫颈病变患者中高危型 HPV 感染者的病毒载量数值分布分析						
宫颈病变类型	<i>n</i>	病毒载量分布[<i>n</i> (%)]			病毒载量范围 (最小值~最大值,RLU/Cut off)	病毒载量平均值 (RLU/Cut off)
		<100	100~1 000	>1 000		
		RLU/Cut off	RLU/Cut off	RLU/Cut off		
子宫颈炎	192	118(61.5)	49(25.5)	25(13.0)	1.01~2 462.48	173.31
CINⅠ	103	60(58.3)	32(31.1)	11(10.7)	1.11~2 143.78	264.01
CINⅡ	87	51(58.6)	29(33.3)	7(8.0)	1.16~1 695.88	282.25
CINⅢ	47	20(42.6)	21(44.7)	6(12.8)	1.30~2 063.97	349.38

3 讨 论

在性活跃女性人群中,HPV 感染较为普遍。多数 HPV 感染者在感染后 2 年内可通过自身免疫反应排除病毒,若无法排除病毒,则发展为持续性感染。已有研究证实,宫颈癌的重要危险因素之一为高危型 HPV 持续性感染^[6-8]。在宫颈癌发生前,宫颈组织已存在一系列的癌前病变。通常情况下,宫颈癌癌前病变进展至宫颈癌的时间为 10 年左右。有研究报道,CINⅠ、CINⅡ、CINⅢ患者高危型 HPV 感染率分别为 61.4%、92.9%、96.9%^[9]。本研究在 1 007 例宫颈病变患者中检出高危型 HPV 阳性 429 例,感染率为 42.6%,其中子宫颈炎、CINⅠ、CINⅡ、CINⅢ患者高危型 HPV 感染率分别为 28.0%、58.5%、89.7%、95.9%,CINⅡ、CINⅢ患者高危型 HPV 感染率高于 CINⅠ、子宫颈炎患者($P<0.05$),和类似研究结果一致,说明高危型 HPV 感染与宫颈病变的发生、发展密切相关。高危型 HPV 感染人体后,其基因可与宿主细胞整合,上调致癌蛋白 E6 和 E7 的表达,抑制抑癌蛋白 P53 和 RB 的表达,进而干扰细胞周期和 DNA 复制修复,最终引发肿瘤^[10]。

本研究结果表明,17~<30 岁、30~<45 岁、45~<60 岁、60~<72 岁宫颈病变患者高危型 HPV 感染率分别为 44.7%、41.0%、44.9%、42.9%,不同年龄宫颈病变患者高危型 HPV 感染率比较差异无统计学意义($P>0.05$),可能是因为本研究纳入的对象均为宫颈疾病确诊患者,并非一般人群。本研究结果还表明,随着宫颈病变程度的加重,HPV 病毒载量平均值逐渐升高,但不同类型宫颈病变患者中,HPV 感染者病毒载量比较差异无统计学意义($P>0.05$)。从理论上来说,HPV 病毒载量较高说明病毒复制活跃,对于相同类型宫颈病变患者而言,HPV 病毒载量越高,越易发生病情进展,进而影响患者预后。因此,在监控 HPV 感染者病情进展和评价疗效时,有必要监测 HPV 病毒载量。

综上所述,宫颈病变的发生、发展和高危型 HPV 感染相关,高危型 HPV 感染率随着病变程度的加重而升高。在筛查宫颈癌、判断癌前病变及患者治疗随访过程中,均应重视高危型 HPV 检测。

参考文献

[1] 邓雪琴. 宫颈高危型 HPV 感染危险因素及 HIV/AIDS 合并肛周尖锐湿疣的临床研究[D]. 昆明:昆明医科大学, 2014.

[2] 李玉霞,陈莉,唐桂菊. 高危型 HPV 感染与宫颈癌前病变及宫颈癌的相关性研究[J]. 中国现代药物应用,2014,11(6):89-90.

[3] 栗永梅,汪萍,谢拥军. LEEP 刀联合保妇康栓治疗高危型 HPV 感染 CIN 的临床观察[J]. 现代肿瘤医学,2014,9(3):628-630.

[4] 陈燕华,刘经红,高贞. 高频电刀宫颈电圈切除术配合重组人干扰素注射液注射及保妇康栓阴道放药在治疗宫颈 CINI~CINⅢ合并高危型 HPV 感染的临床应用[J]. 现代诊断与治疗,2014,10(21):4815-4816.

[5] 万德馨,康小琴. 宫颈环形电切术辅用中药汤剂治疗高危型 HPV 感染护理观察[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(9):206-207.

[6] Ngou J, Gilham C, Omar T, et al. Comparison of analytical and clinical performances of the digene HC2 HPV DNA assay and the INNO-LiPA HPV genotyping assay for detecting high-risk HPV infection and cervical neoplasia among HIV-positive African women[J]. JAIDS, 2015, 68(2):162-168.

[7] 伍萍,黄赛君,金枝. 深圳公明镇高危型(下转第 1818 页)

($P<0.05$),见表 5。

3 讨 论

糖尿病患者血糖水平升高,易造成微血管损伤,进而引起多种并发症^[8-9]。糖尿病肾病是糖尿病常见并发症,表现为肾小球增大,呈高滤过状态,若未及时治疗,易导致持续的蛋白尿,甚至出现肾衰竭^[10]。因此,对糖尿病肾病患者进行及时、有效的治疗十分重要。在糖尿病肾病患者治疗过程中,不仅需要控制血糖,也应保护患者肾功能。厄贝沙坦属于血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,可降低患者尿蛋白水平和抑制炎症细胞增殖,从而减缓肾功能的恶化,但单独使用厄贝沙坦的疗效不是十分显著^[11-12]。他汀类药物在抑制炎症反应,改善血管内皮细胞功能,以及降低纤溶酶原活性等方面具有重要作用^[13]。辛伐他汀属于还原酶抑制剂,可降低血脂水平,同时还具有抑制炎症因子活性和抑制细胞增殖的作用,可有效减缓肾功能的恶化^[14]。本研究结果显示,厄贝沙坦与辛伐他汀联合治疗的总有效率明显高于厄贝沙坦单独治疗,并且患者血脂、肾功能相关指标水平均得到明显改善,说明厄贝沙坦与辛伐他汀联合使用可达到最佳治疗效果。

糖尿病患者体内存在糖代谢紊乱,易发生葡萄糖自身氧化、血管紧张素系统被激活,以及代谢应激反应等,使患者体内形成大量的活性氧,刺激单核巨噬细胞活化并分泌大量的 IL-1 β ,诱导系膜细胞、内皮细胞、成纤维细胞等的增殖,使肾小球基质膨胀、硬化,进而导致肾脏的慢性炎症。AOPP 是一种氧化反应产物,可结合单核细胞及巨噬细胞,促进分泌黏附分子,进而促进炎症反应。本研究结果显示,辛伐他汀与厄贝沙坦联合治疗可明显降低患者血清 AOPP、IL-1 β 水平。有研究证实,ICAM-1 和糖尿病肾病早期病变密切相关^[15]。本研究也发现,糖尿病肾病患者体内 ICAM-1 呈高水平表达,在治疗后,联合用药的患者 ICAM-1 下降程度更为明显。此外,辛伐他汀与厄贝沙坦联合治疗还可保护肾功能,明显降低血清中肾功能相关指标的水平。

在采用辛伐他汀与厄贝沙坦联合治疗时,应注意患者的饮食控制,避免食用高糖、高脂肪类食物,并且对药物过敏的患者进行严格筛选,避免用药后发生不良反应。

综上所述,辛伐他汀联合厄贝沙坦对糖尿病肾病患者疗效显著,可有效降低患者体内 AOPP、ICAM-1、IL-1 β 水平,值得临床上推广应用。

参考文献

[1] 辛光大,周广宇.还原型谷胱甘肽对老年早期糖尿病肾病患者氧化应激和炎症反应的影响[J].中国老年学杂志,2014,34(6):1449-1450.
[2] 黄亮亮,龚莉.辛伐他汀对 2 型糖尿病肾病患者足细胞损伤修复的影响[J].内蒙古医学杂志,2014,46(2):129-

133.

[3] Xu H, Yu X. Simvastatin ameliorates low-dose streptozotocin-induced type 2 diabetic nephropathy in an experimental rat model[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 6388-6396.
[4] 苏友生.早期糖尿病肾病不同剂量辛伐他汀联合缬沙坦的干预效果探讨[J].中国医药指南,2014,12(25):228-229.
[5] Munoz MA, Maxwell R, Green K, et al. Pravastatin versus simvastatin for prevention of contrast-induced nephropathy[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2011, 16(3/4): 376-379.
[6] 王洪艳,成旭东.辛伐他汀对糖尿病肾病患者非降脂保护作用的临床研究[J].现代仪器与医疗,2014,20(5):44-46.
[7] 吴晋,谢敬东.厄贝沙坦联合辛伐他汀治疗糖尿病肾病 68 例临床观察[J].中国现代药物应用,2013,7(3):74-76.
[8] Kolavennu V, Zeng L, Peng H, et al. Targeting of RhoA/ROCK signaling ameliorates progression of diabetic nephropathy independent of glucose control[J]. Diabetes, 2008, 57(3): 714-723.
[9] 杜海波.辛伐他汀联合贝那普利治疗糖尿病肾病的临床疗效探讨[J].吉林医学,2013,34(30):6261-6262.
[10] 刘妍妍,周家俊.炎症因子在糖尿病肾病中的作用及中医药治疗研究进展[J].现代中西医结合杂志,2015,24(11):1248-1251.
[11] Lozano-Maneiro L, Puente-Garcia A. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade in diabetic nephropathy. Present evidences[J]. J Clin Med, 2015, 4(11): 1908-1937.
[12] 薛雨.辛伐他汀与氟伐他汀对 2 型糖尿病肾病患者肾功能影响的研究[J].中国医药科学,2013,3(5):54-55.
[13] Wang JH, Wang JQ, Liang YJ. MicroRNAs and diabetic nephropathy[J]. Sheng Li Ke Xue Jin Zhan, 2015, 46(3): 225-229.
[14] 金立民,马志俊,刘国平.慢性肾脏病血清晚期糖基化终产物与氧化应激的关系[J].内蒙古医学杂志,2014,46(3):257-260.
[15] 李菁菁,罗琼,闫俊,等.枸杞多糖对糖尿病肾病兔肾功能及 MCP-1 ICAM-1 mRNA 表达的影响[J].营养学报,2015,37(1):32-36.

(收稿日期:2016-02-12 修回日期:2016-04-18)

(上接第 1815 页)

HPV 感染现状及年龄分布[J].中国实用医药,2013,8(20):71-72.
[8] 张丽霞,胡有长,施桥发,等. HIF-2 α 、VEGF 在子宫颈鳞癌组织中的表达及其临床意义[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2014,23(4):313-319.
[9] 艾红云,罗建刚.阳江市育龄妇女高危型 HPV 感染情况分析[J].赣南医学院学报,2014,6(2):258-259.

[10] YL Hong, LZ Sheng, Wei Ku Jian, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in esophageal and cervical cancers in the high incidence area for the two diseases from 2007 to 2009 in Linzhou of Henan Province, Northern China[J]. Arch Virol, 2014, 159(6): 1393-1401.

(收稿日期:2016-02-05 修回日期:2016-04-10)