

HPV 分型检测分析及其在宫颈病变中的意义

杜趁香,王 焱

Significance of HPV Genotypes in Cervical Lesions

DU Chen-xiang,WANG Yan

Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

Corresponding Author: WANG Yan, E-mail: wangyan650727@163.com

Abstract: Objective To study the 21 genotypes of human papilloma virus(HPV) and its clinical significance. **Methods** 1 540 females with cervical disease were carried through HPV typing in all 21 genotypes in our hospital, then comparing the different genotypes and clinical disease feature. **Results** The total positive rate was 31.8%(489/1 540), 21 isoforms were checked out, HPV16, 58, 31 were seen mostly in high risk and HPV6, 11 were seen mostly in low risk. Among the positive rates in different stage of years, the less than 40 years old group was the highest. Positive for HPV infection in cervical lesions and cervical carcinoma prevalence was significantly higher than that in the negative group. **Conclusion** Infection of HPV genotypes are related closely with cervical different-grade lesions, which may apply reasonable evidences for screening, prevention and cure of cervical carcinoma.

Key words: HPV genotypes; Cervix lesion; Cervical carcinoma

摘 要:目的 探讨人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)21 种基因型分型检测及其临床意义。**方法** 对我院因宫颈病变就诊的 1 540 位女性进行 HPV 基因分型检测,比较不同基因型与临床疾病的特点。**结果** 本组资料中总的 HPV 感染率为 31.8%(489/1 540),共检出 21 种基因亚型,高危型最常见类型为 HPV16、58、31,低危型最常见类型为 HPV6、11。不同年龄段 HPV 感染率最高的为小于 40 岁组。HPV 感染阳性组宫颈病变及宫颈癌患病率明显高于阴性组。**结论** HPV 亚型感染与宫颈病变的不同程度关系密切,为宫颈癌的筛查、防治提供理论依据。

关键词: HPV 基因型;宫颈病变;宫颈癌

中图分类号:R711.74 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-8578(2011)04-0458-02

0 引言

人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)高危型感染是宫颈癌的主要致病因素已被公认,对 HPV 基因分型检测已引起人们的高度重视^[1]。本实验对 HPV 基因分型检测及其在宫颈病变中的意义进行探讨。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以 2009 年 1 月-2009 年 12 月在我院妇科就诊的宫颈病变患者为研究对象。选取的标准为:有宫颈分

泌物异常、宫颈接触性出血、宫颈息肉、宫颈糜烂。共 1 540 例患者,年龄 16~76 岁,平均年龄为 38.9 岁。

1.2 标本采集

暴露宫颈,用专用的 HPV 采样刷置于宫颈口。顺时针旋转 5 圈,将其放入取样管中。4℃ 保存,在 1 周内进行检测。

1.3 HPV-DNA 分型检测

采用香港凯普生物科技有限公司 HPV 核酸扩增分型检测试剂盒,同时对 21 种 HPV 亚型(15 种高危型 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68 及 6 种低危型 6、11、42、43、44、CP8304)进行检测。主要步骤包括 DNA 提取、PCR 扩增和杂交、显色、结果分析,均按试剂盒说明书进行操作。

1.4 结果判定

杂交膜共设 24 个点,其中 Biotin 和 Ic 为对照点。当 Biotin 和 Ic 对照点均正常,其他点出现蓝紫

收稿日期:2010-04-06;修回日期:2010-10-08
作者单位:471003 河南洛阳,河南科技大学第一附属医院妇科
通信作者:王焱, E-mail: wangyan650727@163.com
作者简介:杜趁香(1970-),女,硕士,主治医师,从事妇科肿瘤的基础与临床研究

色圆点则为对应 HPV 基因型阳性,否则为阴性。其中任何一种 HPV 亚型阳性即视为 HPV 感染,两种或以上 HPV 亚型阳性即视为 HPV 复合感染,高危型 HPV 阳性或高危型和低危型 HPV 同时阳性者均视为高危型 HPV 感染,仅低危型 HPV 阳性则视为低危型 HPV 感染。

1.5 病理学诊断

宫颈活检,组织病理学诊断为宫颈病变的金标准。

1.6 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件进行统计学处理。

2 结果

2.1 1 540 例临床标本检测结果

1 540 例临床标本 HPV 感染患者 489 例,HPV 总感染率为 31.8% (489 /1 540),由于检测标本存在复合感染,故 489 例感染标本检出亚型次数为 624 例,所有亚型检出率为 40.51%(624/1 540)共检出 21 种亚型,高危型占 35.13%(541/1 540),低危型占 5.39%(83/1 540),单一亚型感染检出率为 23.25%(358/1 540),双重或多重亚型感染率为 8.51%(131/1 540),多重感染最多可达 6 重感染(1 例)。高危型以 HPV16 检出率 13.70%(211/1 540)为最高,其次是 HPV58 检出率为 5.71%(88/1 540),HPV31 感染率为 3.31%(51/1 540),是第三常见的高危感染类型。低危型以 HPV6 检出率为 2.34%(36/1 540)最多,其次是 HPV11 检出率为 1.69%(26/1 540),见表 1。

2.2 不同年龄段 HPV 感染率

见表 2。

表 2 不同年龄段 HPV 感染率

Table 2 HPV infection rate in different age groups

Age(years)	The number of cases detected	The number of infected cases	Infection (%)
<40	1 163	718	61.7
40~50	198	73	36.9
>50	179	47	26.1

Note: $P<0.05$

2.3 HPV 感染与宫颈病变的关系

将 HPV 感染与宫颈病理检查结果比较,结果显示,HPV 感染人群的 CIN 患病率为 34.2%(167/489),浸润癌的患病率为 7.8%(38/489);未感染 HPV 的 CIN 患病率仅为 4.28%(45/1 051),无浸润癌患者。两者 CIN 患病率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 1 540 例标本 21 种 HPV 基因型检测结果
Table 1 Test results of 21 HPV genotypes in 1 540 specimens

HPV type	The number of infections (1)	Positive rate
6	36	2.34
11	26	1.69
16	211	13.70
18	30	1.95
31	51	3.31
33	30	1.95
35	6	0.39
39	11	0.71
42	3	0.19
43	2	0.13
44	2	0.13
45	4	0.26
51	4	0.26
52	40	2.60
53	30	1.95
56	2	0.13
58	88	5.71
59	7	0.45
66	11	0.71
68	16	1.04
CP8304	14	0.91
Total 21	624	40.51

Note: (1): description: Includes dual or multiple infections, due to the existence of compisite specimens from 489 cases of infection, so the number of infected specimens were detected as 624 cases of subtype

3 讨论

目前,人乳头瘤病毒(HPV)共有 100 多种亚型,其中有 40 多种与生殖系统感染有关,至少有 15 种与生殖系统肿瘤发生有关,称为高危型 HPV。本方法所查的 21 种基因型系感染中国人群的主要 HPV 基因型,约占 HPV 感染的 95%,其中 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68 属于高危型。本研究结果显示,高危型感染率占 21 种 HPV 基因型的 86.7%,高危型的 HPV16、58、31,检出率较高。大多数文献报道宫颈癌与高危型的 HPV16、18 型有关,但本次结果 HPV58、31 排列靠前,可能与地区差别和检测方法不同有关系。

HPV 感染有年龄集中趋势,本方法所查小于 40 岁感染率高,可能与性生活频率及性伴侣数量有关联^[2]。在大多数国家,HPV 感染非常常见。据世卫组织研究统计,曾感染 HPV 的人数,在性活跃期男女中的比率为 50%^[3]。

根据本例特点及以往研究结果,CD68 为单核母细胞肉瘤较为特异的抗体^[10]。此外,有文献报道 CD56 在单核母细胞肉瘤中有表达。本例中 CD56 也有表达。CD56 是神经细胞黏附分子,表达 CD56 较易出现髓外浸润,CD56 可能在髓系肉瘤的发病机制上起到一定的作用^[11-12]。

髓系肉瘤的治疗目前仍没有结论性的治疗策略,现主要认为是对于局部较大的占位性病变,可采用手术切除及局部放疗,但必须进行系统化疗^[13]。化疗方案首选急性髓系白血病治疗方案,即蒽环类联合阿糖胞苷如 DA、IA 方案^[14]。本例患者术后经 DA 方案化疗,Ara-c 巩固治疗。半年后双侧乳腺出现肿块,行肿块单纯切除,诊断为单核母细胞肉瘤。

参考文献:

[1] Jaffe Es,Harris NL,Steiu H,et al. World Health Organization classification of tumors, pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. Lyon: IATC Press, 2001;95.
[2] 李吉满,刘卫平,李金范,等. 33 例髓肉瘤的临床病理与免疫表型探讨[J]. 中国肿瘤临床, 2005,32(8):462-465.
[3] Davey FR,Olson S,Kurec AS,et al. The immunophenotyping of extramedullary myeloid cell tumors in parffin-embedded tissue sections[J]. Am J Surg Pathol,1988,12(9):699-707.
[4] Yamauchi K,Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic gyanulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature[J]. Cancer, 2002, 94 (6): 1739-1746.
[5] Neiman RS,Barcos M,Berard C,et al. Granulocytic Sarcomai a

Clinicopathologic study of 61 biopied cases[J]. Gancer, 1981, 48(6):1426-1437.
[6] Chen L,Rodgers TR,Chaffins ML,et al. Acute monogctc leukemia with cutaneous manitestation[J]. Arch Pathol Lab Med, 2005, 129(3):425-426.
[7] Dreizen S,McCredie KB,Keating MJ,et al. Malignant gingival and skin "infiltrates" in adut leulemia[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol,1983,55(6):572-579.
[8] Buechuer SA Su,WP. Leukemia cutis[M]//Amdt KA,Robinson JK,Leboit PE. Cutaneous medicine and surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1996;1670-1673.
[9] Maurin M,Rdoul D. Bartonella infections;diagnostic and management issues[J]. Curr Opin Infect Dis, 1998, 11 (2): 189-193.
[10] Manaloor EJ,Neiman RS,Heilman DK,et al. Immunohistoechemistry can be used to subtype acute myeloid leukemia in routinely processed bone marrow biopsy specimens Comparison with flow eytometry[J]. Am J Clin Pathol,2000,113(6): 814-822.
[11] Byrd JC,Weiss RB. Recurrent granulocytic sarcoma. An unusual variation of acute myelogenous leukemia associated with 8;21 chromosomal translocation and blast expression of the neural cell adhesion molecule[J]. Cancer, 1994, 73(8): 2017-2112.
[12] Audouin J,Comperat E,Tourneau AL,et al. Myebid sarcoma; cliniaca and morpbdogic criteria useful for diagnosis[J]. Int J Surg Pathol,2003,11(4): 271-282.
[13] Davey FR,Olson S,Kurec AS,et al. The immunophenotyping of extramedullary myeloid cell tumors in paraffinembedded tissue sections[J]. Am J Surg Pathol,1988,12(9): 699-707.
[14] 黄圆. 髓系肉瘤诊断和治疗研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2007,30(4):338-341.

[编辑校对:刘红武]

(上接第 459 页)

HPV 与宫颈癌关系密切,本研究结果显示,HPV 感染宫颈病变明显高于未感染患者。随着分子生物学的发展,HPV 感染导致宫颈癌的机制也研究的越来越深入。HPV 感染后,HPV 的 DNA 能整合于宿主细胞基因组内,经过长期的相互作用,使宿主细胞的抑癌基因功能缺失,基因不稳定,细胞永生生化等,具有发展为癌细胞的潜能^[4]。HPV 感染已成为宫颈癌发生的必要条件。

但宫颈癌的发生发展是一个渐变的过程,这个过程可存在多年,如果在癌前病变阶段被确诊并进行治疗和监测,可降低宫颈浸润癌的发生和死亡率^[5]。因此,HPV-DNA 检测在宫颈病变的检查中有重要意义,对 TBS 细胞学分类为意义不明的不典型鳞状细胞者,可进行高危型 HPV-DNA 检测,若高危型阳性者,进行阴道镜检查,宫颈活检。若为阴性,12 月后行宫颈刮片细胞学检查^[6]。HPV-DNA 检测作为一项筛查宫颈癌的重要手段是非常必要的,以预防宫颈癌的发生,并做到早期诊治,对提高

广大妇女的生活质量有重大意义^[7]。

参考文献:

[1] 陈丽萍,刘润花,赵富玺. 宫颈癌组织中 MCM4、CDC6 的表达及其 HPV16/18 感染的相关性[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2008,15(4):228-232.
[2] 潘凌亚. HPV 感染与宫颈癌前病变 [J]. 基础医学与临床, 2006,26(12): 1297-1300.
[3] Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in rural india[J]. N Engl J Med, 2009,360 (14):1385-1394.
[4] Franceschi S. The IARC commiment to cancer prevention; the example of papilomarivirus and cervical cancer[J]. Recent Results Cancer Res,2005, 166:277-297.
[5] Denny L,Kuhn L,Pollack A. et al. Evaluation of alternation methods of cervical cancer screening for resource-poor settings [J]. Cancer,2000, 89(4):826-833.
[6] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008;263.
[7] Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older[J]. Int J Cancer, 2009,124(3):516-520.

[编辑:刘红武;校对:周永红]