

553 例女性宫颈高危型 HPV 感染与宫颈病变的相关性研究

佟晓晶[△] 李联昆 孟 莉 吴 琼

(辽宁省肿瘤医院妇二科 辽宁 沈阳 110042)

摘要 目的：研究女性生殖道高危型人乳头瘤病毒 (high risk human papilloma virus, hrHPV) 感染现状及子宫颈上皮内瘤样病变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 的现患率,并分析该人群年龄与 HPV 感染及宫颈癌前病变的相关性以及 hrHPV 病毒载量与宫颈病变之间剂量 - 效应关系。**方法：**对 553 例 30 岁 -78 岁有性生活史的女性进行以人群为基础的横断面调查。对所有接受筛查的妇女均行宫颈 HPV 检测及电子阴道镜下病理活检,并以病理结果作为诊断子宫颈病变的金标准。资料采用 EXCEL 整理,利用 χ^2 检验和非条件 Logistic 回归分析危险因素和 CIN 的关系。**结果：**553 例受检对象总体阳性检出率为 18.0%。hrHPV 感染情况在不同年龄段分布有显著差异,hrHPV 病毒载量越高宫颈病变的程度越重。**结论：**不同年龄段 hrHPV 感染情况不同,hrHPV 病毒载量与宫颈病变之间存在剂量 - 效应关系。

关键词：子宫颈癌 ; 人类乳头状病毒(HPV) 病理活检

中图分类号：R711.32, R737.33 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273 (2011) 08-1522-04

Correlation of Cervical Lesions and Cervical High-risk HPV Infection in 553 Women

TONG Xiao-jing, LI Lian-kun, MENG Li, WU Qiong

(Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China)

ABSTRACT Objective: To study the prevalence rate of female genital tract high risk human papilloma virus (hrHPV) infection and cervical intraepithelial neoplasia (cervical intraepithelial neoplasia, CIN), to analysis the HPV infection condition in different age group, to analysis the relationship between cervical lesions and viral load of hrHPV. **Methods:** A total of 553 women aged 30-78 years old received population-based cross-sectional survey. All women received HPV detection and cervical biopsy under colposcopy, and pathology results as the gold standard for diagnosis of cervical lesions. Sorting data using EXCEL, using χ^2 test and unconditional Logistic regression analysis of risk factors and the relationship between CIN. **Results:** The overall positive hrHPV detection rate of 553 women is 18.0%, hrHPV infection in different age distributions were significantly different, the higher the hrHPV viral load, the worsen the cervical lesions. **Conclusion:** hrHPV infection in different age groups with different distribution, there is closely correlation between hrHPV viral load and cervical lesions.

Key Words: Cervical cancer; Human papilloma virus (HPV); Biopsy

Chinese Library Classification(CLC): R711.32, R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2011) 08-1522-04

前言

目前,关于高危型人乳头瘤病毒 (hrHPV) 在女性宫颈病变中的致病机制及其在女性防癌筛查中的重要作用,已被广泛认识。然而关于 hrHPV 与女性宫颈病变的剂量 - 效应关系,以及女性年龄与 hrHPV 感染相关性的文献却少见报道。本文旨在分析 553 例女性宫颈 hrHPV 感染的剂效关系及不同年龄段的 hrHPV 感染特征,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 材料

选择 2007 年 8 月在辽宁省某单位体检的女职工 553 例,就診年龄为 30 岁 -78 岁,对所有病人均行宫颈 hrHPV 感染的检测及阴道镜下宫颈组织活检,以组织病理学检测作为确诊标

准。所有研究对象均智力正常,有性生活史,无宫颈手术史,无放疗病史的妇女。

1.2 方法

1.2.1 hrHPV 的检测 采用美国 Digene 公司提供的 HC-II HPV-DNA 检测试剂盒进行病毒检测,对 13 种高危型 HPV 病毒进行半定量检测,具体操作按说明书进行。检测样本的相对光学单位 (relative light unit RLU) >1.0 诊断为阳性。

1.2.2 阴道镜及病理检查 对所用病人均行阴道镜检查,对镜下可疑部位经组织活检,若无可疑部位,则对 3、6、9、12 点行常规组织病检,将活检组织均送病理检查。

1.3 统计方法

采用 SPSS11.0 软件进行数据处理,计量资料采用 t 检验或非参数检验,以均数 ± 标准差表示,计数资料采用卡方检验。

2 结果

2.1 hrHPV 检出情况

2.1.1 hrHPV 的总体阳性检出率及不同年龄组阳性检出率比较

作者简介:佟晓晶, (1980-), 女,博士,主治医师,主要研究妇科恶性肿瘤,

E-mail: xiaojingdaifu@yahoo.com.cn.

(收稿日期 2010-11-15 接受日期 2010-12-11)

553 例病人 hrHPV 的总体阳性检出率为 18.0 %,将所有病人按不同年龄阶段进行分组, 比较不同年龄组病人的 hrHPV 的阳性检出率, 结果显示阳性检出率在不同年龄组间差异显著 ($P<0.05$)。其中 45-55 岁年龄组阳性检出率最高(39.8%),其次为 35-45 岁年龄组 (38.5%),最低为 <35 岁年龄组(9.2%),有研究结果可见,hrHPV 在不同年龄段妇女均可见,在 35 岁 -55 岁年龄段妇女表现最突出, 但 <35 岁妇女及 >55 岁的妇女也有一定分布。见表 1。

表 1 不同年龄组 hrHPV 阳性检出率比较

Table 1 Comparison of hrHPV positive rate in the different age groups

年龄组 (岁) Age group(Y)	人数 Person number	阳性率 Positive rate
<35	51	9.2%
35-45	213	38.5%
45-55	220	39.8%
>55	69	12.5%

注 :<35 组 VS35-45 组,45-55 组 VS>55 组, $P<0.05$;35-45 组 VS45-55 组, $P>0.05$
Note: Group <35VS group 35-45, group 45-55VS group >55, $P<0.05$; group 35-45VS group 45-55, $P>0.05$

2.1.2 hrHPV 病毒载量与年龄的关系 将病毒载量分为 0-1,1-10,10-100,100-1000 及 >1000 五组,观察不同年龄段病人 hrHPV 载量构成情况。结果显示, hrHPV 病毒载量在 0-1,1-10 和 10-100RLU/ CO 三段在各年龄组构成比相对较大,在 1000RLU/ CO 以上相对较少,见表 2。

表 2 不同年龄组阳性检出者 hr HPV 病毒载量构成

Table 2 The hr HPV viral load composition of the positive persons in the different age groups

年龄组 (岁) Age group(Y)	hrHPV 病毒量 (%)			Virus amount (%)	
	0-	1-	10-	100-	1000-
<35	84.3	5.9	7.8	2.0	0
35-45	81.2	12.2	3.8	0.94	1.9
45-55	73.2	7.3	10.5	3.2	2.7
>55	78.3	14.5	4.3	2.9	0

2.2 HPV 阳性率与病理结果比较(见表 3)
553 例患者均行阴道镜下活检, 其中宫颈上皮内瘤变 51 例,漏诊 8 例为低度病变, 高度病变以上无漏诊, 假阴性率 1.4%(8/553),HC- II 假阳性病变的 59 例, 假阳性率 10.7%(59/553),敏感性为 84.3%(43/51)。
在 102 例 HPV-DNA 阳性患者中,病理形态为宫颈上皮内瘤样病变者为 43 例 (占 7.8%) ,比慢性宫颈炎 (占 9.8%) 少,但对两者的 HPV-DNA 含量测定显示有显著性差异 ($P<0.05$),提示随着宫颈病变程度的增加,HPV-DNA 含量有上升趋势,见表 3。

表 3 HPV 阳性率与病理结果比较

Table 3 Comparison of HPV-positive rate and pathologic findings

病理结果 Pathology result	HPV		HPV 病毒载量
	阳性 Positive	阴性 Negative	
正常宫颈 Normal cervix	5	285	0.34+0.25
宫颈炎 Cervicitis	54	158	3.43+2.25
宫颈上皮内瘤变 Cervical intraepithelial neoplasia	43	8	257.10+129.61

3 讨论

3.1 HPV 与宫颈疾病的关系

德国病毒学家 Zur Hausen^[1]首次提出了女性生殖道 HPV 感染与宫颈癌的关系,经过多年的研究,现在已经明确 HPV 感染是宫颈癌及宫颈上皮内瘤变的主要病因^[2-4]。在正常人中,HPV 的感染多为短暂性的,经历 7-12 个月,多数可以自然清除。但 35 岁以上妇女仍有 10-15% 表现为 HPV 持续阳性。通常,HPV 的感染率随宫颈病变的进展而增加,其感染率在 CIN 1、CIN2-CIN3 及宫颈癌患者中分别为 70%-78%、80%-89% 和 95%^[5-6]。在我们的研究中,筛查人群的 hrHPV 总体阳性率为 18.0%,正常宫颈及宫颈炎症性病变患者的 HPV 感染率分别为 (5/290) 1.7% 及 (54/212) 25.5%,宫颈鳞状上皮内病变患者 HPV 感染率 (43/51) 84.3%,说明随着 hrHPV 阳性率增加其 CIN 发生也增加,与唐礼榕等^[7]的报道相符。宫颈病变是个渐进的过程,要经历从 HPV 感染,低度癌前病变(CIN1),高度的癌前病变(CIN2-3)到浸润癌几个阶段,整个过程大约需要 10 年的时间,若能在此期间及早发现宫颈 HPV 感染,及早治疗宫颈上皮内瘤变,就可以大大减少宫颈癌的发生。因此,在宫颈癌的筛查中 HPV 检测是一个非常有效的指标。宫颈 HPV 检测具有高敏感性,高阴性预测值的特点,作为初筛手段可浓缩高风险人群,可以推断检测结果为阴性的人群患宫颈癌的风险很低,比通常采用的细胞学检测更有效。因而有学者提出,为节省医疗成本,对于 hrHPV-DNA 阴性的人群暂不行 TCT 检查。

3.2 HPV 病毒载量与宫颈病变的关系

关于高危型 HPV 病毒负荷量与宫颈病变程度的关系是目前研究热点,从理论上来说,病毒载量越高,子宫颈病变就应越重,两者之间存在显著量效关系,实际上,该观点也得到许多临床上研究的证实^[8-11]。本研究亦显示性宫颈炎患者 hrHPV 感染率明显低于 CIN 患者,随着 CIN 级别的升高,病毒负荷量亦升高^[12],各组之间病变阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$) 这与近期的研究相符,HPV 病毒负荷量越高,宫颈病变检出率越高^[13]。然而,在一项以 HC-II 方法检测 20810 名妇女宫颈 hrHPV 病毒的感染情况的研究中,却没有证明病毒的负荷量是 CIN 的危险因素。由于目前关于宫颈病毒载量与宫颈病变危险性的研究尚存在不同的观点,故还需要进行大样本、多中心的研究,从而进一步证明两者之间的关系。

3.3 年龄与 HPV 感染的关系

国内外研究显示女性年龄与 hrHPV 感染率密切相关。Datta 等^[14]报道了美国 6 个城市 9657 例病例,发现 hrHPV 感染率为 23%,并且感染率随年龄增大而下降。吴瑞芳等^[15]对深圳特区不同职业妇女,进行宫颈 hrHPV 感染率的调查,结果发现 hrHPV 的阳性率为 14%,其中 25-29 岁及 50-59 岁组妇女中感染率最高,分别为 17.7% 和 21.0%。Depuydt 等^[16]的研究,将病人以 50 岁为界分为小于等于 50 岁和大于 50 岁两组,结果两组妇女的 hrHPV 感染率分别是 62.5%、38.4%。中国医学科学院肿瘤医院在我国子宫颈癌高发区进行的研究显示,30-45 岁年龄段妇女中 hrHPV 的感染率高达 97.6%^[8]。我们的研究中,

病人感染的高峰年龄段为 35-45 岁,且随年龄的增加 hrHPV 的感染率降低,与文献报道基本相符。高危型 HPV-DNA 检测是宫颈癌筛查和判断预后的有效手段,其检测结果显示与年龄有着密切关联,年龄增大特异性增强。大多数的青少年或年轻妇女的 HPV 感染,没有特异性,在一定时间内会自然消退,呈一过性表现,感染持续时间短,平均为 8 个月,1 年后 30% 的人持续,2 年后只有 9% 的人持续^[17-18]。Agorastos^[19]和 Bergeron^[20]等的研究亦发现,年轻组病人对高危型 HPV-DNA 检测有着高度的敏感性,但特异性较低,而年长组 HPV 感染率与不同级别的宫颈上皮内瘤变间有明显的相关性。所以认为,hrHPV 检测对老年妇女是最有意义的。高危型 HPV-DNA 检测,是一种简单易行的筛查方法,不仅具有高度的敏感性,而且有着较高的阴性预测值。但目前有关于宫颈 hrHPV 的负荷量与宫颈病变程度的关系尚未达成一致意见,因此,我们认为在对高负荷量人群应该提高警惕,同时对低负荷量人群也要严密随访。

参考文献(References)

- [1] Zur Hausen H. Pailloma viruses in human cancer [J]. Appl Pathol, 1987,5(1):19-24
- [2] Moberg M, Gustavsson I, Gyllenstein U. Type2s pecific ass ociations of human pap ill omavirus load with risk of develop ing cervical carcinoma in situ[J]. Int J Cancer, 2004, 112 (5): 8542 859
- [3] Attila T L, Phillip EC, Mark ES, et al. Viral load of human papilloma-virus and risk of CI N III or cervical cancer [J]. Lancet, 2002, 360(7): 228
- [4] Petry KU, Menton S, Menton M, et al. Inclusion of HPV testing in r outine cervical cancer screening for woman above 29 years in German-y: results for 8466 patients [J]. Br J Cancer, 2003, 88 (10): 1570 - 1577
- [5] Wright T C, Jr, Denny L, Kuhn L, et al. HPV-DNA testing of selfcollected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer[J]. JAMA, 2000,283(1):81-86
- [6] Manes M M, Kinney W K, Hurley L B, et al. Identifying women with cervical neoplasia. Using human papilomavims DNA testing for equivocal papanicolaou results[J]. JAMA, 1999,281(17):1605-1610
- [7] 唐礼榕, 张志毅. HPV DNA 检测在宫颈疾病诊断中的价值[J]. 中国癌症杂志, 2006, 16(3): 217-219
TANG Li-rong, ZHANG Zhi-yi. Diagnose value of HPV DNA in cervix sickness detection[J]. China Oncology, 2006, 16(3): 217-219
- [8] Sun C A, Liu J F, Wu D M, et al. Viral load of high risk human papillomavirus in cervical squamous intraepithelial lesions [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2002, 76(1):41-47
- [9] Hernandez D M, Omelas Bernal L, Guido Jilnencz M, et al. Association between high risk human papillomavirus DNA load and precursor lesions of cervical c-mcer in Mexican women [J]. Gynecol Oncol, 2003, 90(2):310-317
- [10] 张金玲, 杨菊芳, 黄思谦. 高危型人乳头瘤病毒与不同级别宫颈上皮内瘤变的关系[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(24):3861-3863
ZHANG Jin-ling, YANG Ju-fang, HUANG Si-qian. Relationship between HPV and different distinction of cervix epithelia sarcoma[J]. The Journal of Practical Medicine, 2007, 23(24):3861-3863

- [11] 岑坚敏, 钱德英, 曾仁海, 等. 高危型人乳头瘤病毒负荷量与宫颈癌及癌前病变的相关性研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 7(3): 533-535
CEN Jian-min, QIAN De-ying, ZENG Ren-hai, et al. The study of correlation between viral load of high risk human papillomavirus and cervical cancer and precancer[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2007, 7(3): 533-535
- [12] 金力, 郎景和, 等. 高危人类乳头状病毒负荷与宫颈上皮内瘤变的分级关系[J]. 生殖与避孕, 2006, 26(7): 422-424
- [13] Lorincz A T, Castle P E, Sherman M E, et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer [J]. Lancet, 2002, 360(9328): 228-229
- [14] Datta SD, Koutsky LA, Ratelle S, et al. Human Papilloma virus Infection and Cervical Cytology in Women Screened for Cervical Cancer in the United States, 2003-2005 [J]. Health, 2008, 148(7): 493-500
- [15] 吴瑞芳, 周庆芝, 刘植华, 等. 深圳华侨城不同职业女性生殖道 HPV 感染与 CIN 现患率调查 [J]. 中国癌症杂志, 2007, 17(9): 679-683
WU Rui-fang, ZHOU Qing-zhi, LIU Zhi-hua, et al. The investigation of high risk type human papillomavirus prevalence and incidence rates of cervical intraepithelial neoplasia in Shenzhen women with different screen[J]. China Oncology, 2007, 17(9): 679-683
- [16] Depuydt CE, Vereecken AJ, Bogers JJ, et al. Age-restricted cervical screening [J]. International Journal of Gynecological Cancer, 2003, 13(4): 564
- [17] Rodriguez AC, Burk R, Herrero R, et al. The Natural History of Human Papilloma virus Infection and Cervical Intraepithelial Neoplasia Among Young Women in the Guanacaste Cohort Shortly After Initiation of Sexual Life [J]. Sexually transmitted Diseases, 2007, 34(7): 494-502
- [18] Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, et al. The natural history of human papilloma virus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women [J]. Journal of Pediatrics, 1998, 132(2): 277-284
- [19] Agorastos T, Diinas K, Lloveras B, et al. Human papilloma virus testing for primary screening in women at low risk of developing cervical cancer The Green experience[J]. Gynecol Oncol, 2005, 96(3): 714-720
- [20] Bergeron C, Cas F, Fagnani, et al. Assessment of human papilloma virus testing on liquid-based cyto-screen system for women with atypical squamous cells of undermined significance effect of age. Gynecol [J]. Obstet. Fertil, 2008, 3(4): 312-316

(上接第 1501 页)

- [11] Sturm JW, Newton MR, Chinvarun Y, et al. Ictal SPECT and interictal PET in the localization of occipital lobe epilepsy [J]. Epilepsia, 2000, 41(4): 463-466
- [12] Brekelmans GJ, van Emde-Boas W, Velis DN, et al. Comparison of combined versus subdural or intracerebral electrodes alone in presurgical focus localization[J]. Epilepsia, 1998, 39(12): 1290-1301
- [13] Stephen G. Waxman, Cerebral Hemispheres/Telencephalon. Clinical Neuroanatomy[M], 2007, 4(10): 785-796
- [14] 张华, 田雪, 姚庆和, 等. 脑皮层电刺激对功能区 and 癫痫发作起始区的确定作用[J]. 立体定向和功能神经外科杂志, 2006, 19(6): 356-359
Zhang Hua, Tian Xue, Yao Qing he, et al. Cortex electrical stimulation in presurgical evaluation for treatment of intractable epilepsy [J]. Chin J Stereotact Funct Neurosurg, 2006, 19(6): 356-359