

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.23.009

生殖道感染与宫颈癌及宫颈癌前病变的相关性研究*

顾卓伟 邱丽华 高 华 洪祖蓓 顾李颖 狄 文[△]

(上海交通大学医学院附属仁济医院 上海市妇科肿瘤重点实验室 上海 200127)

摘要 目的:探讨生殖道感染与宫颈癌、宫颈癌前病变的相关性及危险因素分析。**方法:**选取我院收治的 185 例宫颈癌及宫颈癌前病变患者和同期 206 例健康体检者分为两组,对人乳头瘤病毒(HPV)、沙眼衣原体(CT)、细菌性阴道病(BV)、阴道滴虫进行检测,观察分析相应病原微生物导致的生殖道感染与宫颈癌及宫颈癌前病变的关系,同时根据 HPV 不同基因型在宫颈癌及宫颈癌前病变中的致癌作用和程度,判定危险程度。**结果:**宫颈癌及宫颈癌前病患者上述指标感染检出率明显高于对照组,差异具有统计学意义($P=0.000, 0.001, 0.000, 0.037$),其中高危 HPV 感染率随宫颈上皮内瘤变级别的升高而呈明显上升趋势,CIN I~III 级感染率分别为 57.1%、78.6% 和 82.9%,宫颈癌感染率最高达 91.1%,高危 HPV 为高危因素。**结论:**生殖道 HPV、CT、BV、滴虫感染与宫颈癌及 CIN 存在必然或一定相关性,加强对妇女生殖道病原体感染的重视和检测对防治宫颈癌及 CIN 具有积极意义。

关键词: 生殖道感染;宫颈癌;宫颈癌前病变;人乳头瘤病毒;衣原体

中图分类号:R737.33 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)23-4439-04

Study on the Relationship between Reproductive Tract Infection and Cervical Cancer and Cervical Precancerous Lesions*

GU Zhuo-wei, QIU Li-hua, GAO Hua, HONG Zu-bei, GU Li-ying, DI Wen[△]

(Department of Obstetrics and Gynecology, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University; Shanghai Key Laboratory of Gynecologic Oncology, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200127, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between genital tract infection and cervical cancer, Cervical precancerous lesions and risk factors. **Methods:** A total of 185 cases of cervical cancer and Cervical precancerous lesions patients and 206 cases of healthy subjects in our hospital were divided into two groups. The human papilloma virus (HPV), Chlamydia trachomatis (CT), bacterial vaginosis (BV) and trichomonas vaginalis were detected and observed. The correlation between genital tract infection and cervical cancer and CIN was analyzed. At the same time, according to the different HPV genotypes in cervical cancer and cervical precancerous lesions in the carcinogenic effect and degree, determine the degree of risk. **Results:** The infection rate of HPV, CT, BV, trichomonas in patients of cervical cancer and Cervical precancerous lesions significantly higher than the control group, the difference was statistically significant ($P=0.000, 0.001, 0.000, 0.037$). The infection rate of high-risk HPV increased with the level of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer significantly increased. The infection rates of CIN I to III were 57.1%, 78.6% and 82.9%, respectively. The infection rate of cervical cancer was up to 91.1%. High-risk HPV was the high risk factor. **Conclusion:** Genital tract infection of HPV, CT, BV and trichomonas exists the correlation with cervical cancer and Cervical precancerous lesions. To strengthen the attention and detection of pathogens in the genital tract of women has a positive significance for the prevention and treatment of cervical cancer and CIN.

Key words: Genital tract infection; Cervical cancer; Cervical precancerous lesion; Human papilloma virus; Chlamydia

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

Article ID: 1673-6273(2018)23-4439-04

前言

生殖道感染为妇科临床常见疾病,常见病原微生物包括 HPV、CT、UU、BV、滴虫以及假丝酵母菌等,其中,高危型 HPV 为重要相关因素^[1,2]。女性生殖道感染在宫颈癌及 CIN 发病中的影响受到关注。本文通过探讨生殖道感染与宫颈病变的关系,为宫颈疾病的研究和临床治疗提供依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 6 月~2016 年 9 月于我院就诊的 185 例宫颈癌及 CIN 患者作为研究对象,采用 TCT、阴道镜、宫颈组织活检等手段确诊宫颈癌及 CIN,年龄 24~55 岁,平均(38.47±8.71)岁,性生活史 1~35 年,平均(16.58±8.28)年,其中宫颈

* 基金项目:上海交通大学“医工交叉研究基金”项目(YG2017MS54);上海市重中之重临床重点学科--妇产科学研究项目(2017ZZ02016)

作者简介:顾卓伟(1980-),博士,研究方向主要:妇科肿瘤病因学、妇科内分泌疾病等

△ 通讯作者:狄文(1960-),博士,研究方向:妇科恶性肿瘤的临床综合诊治

(收稿日期:2018-04-18 接受日期:2018-05-13)

癌 46 例, CIN139 例, 根据 CIN 程度分级, CIN I 57 例, CIN II 45 例, CINIII37 例。选取同期未发现病变的健康体检者 206 例作为对照组, 年龄 21~51 岁, 平均(37.08± 8.17)岁, 性生活史 0~33 年, 平均(15.19± 8.70)年, 两组具有可比性(P>0.05)。

1.2 方法

采集宫颈脱落细胞行阴道病原体检测。采样前 48h 内禁止性生活, 避免阴道干预。

1.2.1 HPV-DNA 检测 采用 Digene 试剂盒, 行 HC-II 代试验。塑料毛刷刷取宫颈管及宫颈外口处的脱落细胞, 洗入保存液瓶中后送检。

1.2.2 CT 检测 选用艾康 Chlamydia 衣原体试剂盒, 应用 PCR 技术。无菌棉签插入宫颈管内 1~2 cm, 旋转数周后停留 10 s, 置标本管中送检。

1.2.3 BV 检测 选用苏州德康唾液测定试剂盒, 无菌棉签采集阴道分泌物后送检。

1.2.4 滴虫检测 行悬滴法检测, 无菌棉签采集阴道分泌物后送检。

1.3 统计学分析

采用 SPSS17.0 统计软件处理数据, 计数资料以率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验, P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 相关感染指标比较

宫颈癌及 CIN 患者组 HPV 感染检出率逐渐增高, CIN I、CIN II、CIN III、宫颈癌感染检出率分别为 36.8%、62.2%、94.6%、97.8%, 可见, HPV 感染检出率随宫颈病变级别的增高而增高, 宫颈病变组感染检出率明显高于对照组, 差异具有统计学意义(P<0.05)。同时发现, 宫颈病变组的其它四项指标感染检出率高于对照组, 差异性显著(P<0.05), 提示这些生殖道病原体感染是宫颈癌及 CIN 的重要影响因素(见表 1)。

2.2 HPV 不同基因型与宫颈病变关系

HPV 基因型按照其致癌性的不同分为高危型、可能高危型、低危型, 随着宫颈病变级别的增高, 高危型 HPV 感染率随其升高, 可能高危型、低危型 HPV 的感染率呈现一定的下降趋势, 对照组相比于宫颈病变组高危型感染率较低, 而可能高危、低危型感染率较高(见表 2)。

表 1 宫颈病变组与对照组相关指标比较

Table 1 Comparison of correlation index between cervical lesion group and control group

Cervical lesions	Case	HPV	CT	BV	Trichomonad
Cervical carcinoma	46	45(97.8)	17(37.0)	19(41.3)	12(26.1)
CINIII	37	35(94.6)	13(35.1)	13(35.1)	8(21.6)
CIN II	45	28(62.2)	17(37.8)	13(28.9)	10(22.2)
CIN I	57	21(36.8)	15(26.3)	15(26.3)	11(19.3)
Controls	206	16(7.8)	38(18.4)	32(15.5)	29(14.1)
χ^2		160.389	11.624	15.469	4.334
P		0.000	0.001	0.000	0.037

表 2 HPV 不同基因型与宫颈病变程度相关性

Table 2 Correlation between HPV genotypes and cervical lesions

HPV	Cervical carcinoma		CINIII		CIN II		CIN I		Controls	
	Case	Infection rate	Case	Infection rate	Case	Infection rate	Case	Infection rate	Case	Infection rate
High risk	41	91.1%	29	82.9%	22	78.6%	12	57.1%	1	6.3%
Possible high risk	3	6.7%	4	11.4%	4	14.3%	4	19.0%	6	37.5%
Low risk	1	2.2%	2	5.7%	2	7.1%	5	23.8%	9	56.3%

3 讨论

在全球女性中, 宫颈癌是第二个最常见的癌症诊断和癌症死亡的第四大原因^[3]。2012 年国际癌症研究机构估计(IARC)预测, 528000 名妇女已被诊断为宫颈癌, 266000 例患者因本病死亡^[4]。作为妇科常见的恶性肿瘤, 宫颈癌及 CIN 是一种感染相关性疾病^[5], 其产生与多种因素相关, 女性生殖道感染是重要因素之一。特殊的生殖道结构使得女性生殖道感染发生率较高, 由于生殖道感染的病原体及微生物种类较多, 多数患者因

无症状未能及时诊疗而增加宫颈疾病的发生风险, 因此, 重视生殖道感染与宫颈病变的关系尤为重要。本研究通过对 HPV、CT、BV 及滴虫等病原体的临床观察证明了生殖道感染与宫颈癌及 CIN 发生的密切关系, 而且, 研究发现宫颈病变常存在多种病原体同时存在的混合性生殖道感染, 使宫颈局部免疫微环境遭到破坏而导致上皮细胞免疫力降低, 出现细胞癌变。

人类乳头状瘤病毒(HPV)是已知的导致宫颈癌的主要危险因素, 研究指出 99.7% 的宫颈癌患者中发现 HPV 感染^[6], 但 HPV 暴露并不一定导致 HPV 相关的宫颈癌及 CIN 的发生和

发展,在确定的辅助因子,包括吸烟、行为因素,年龄、遗传背景和个体免疫变异等作用下,持续的高危型 HPV 感染则更容易导致宫颈癌及 CIN 的发生,并容易进展为鳞状细胞癌(SCC)或浸润性宫颈癌(ICC)^[7,8]。高危型 HPV 感染是引发宫颈病变的必不可少因素,尤其是 HPV16 型和 HPV18 型^[9,10],约 5%~10%的性活跃成年女性存在 HPV 持续感染^[11]。本研究中,宫颈癌的发生率可达 97.8%,随着病变级别的增高,感染率呈上升趋势。HPV 为 DNA 嗜上皮性病毒,具有高度的种宿主特异性^[12]。HPV 感染引起宫颈病变的机制可能为高危型 HPV 基因组以整合形式存在于上皮宿主细胞基因组中,E2 在整合干扰下不能产生病毒调节蛋白,阻遏 E6、E7 的转录功能,整合过程中 HPV 基因组部分丢失^[13],但作为参与细胞恶性转化的重要因子,E6、E7 抑制蛋白 p53 和 pRb 的功能,使抑癌蛋白失活、细胞凋亡受干扰而停止,从而导致细胞无限增殖发生癌变^[14]。最新研究发现 YAP 在宫颈癌组织中表达,同时指出 Hippo 和 EGFR 信号通路的相互作用对宫颈癌和 CIN 的发展具有重要作用,其中人类乳头状瘤病毒 E6 蛋白为促进宫颈病变持续进展的源动力^[15]。研究中宫颈病变组 HPV 感染检出率明显高于对照组,差异具有统计学意义($P=0.000$),并且随着宫颈病变级别的增高,高危型 HPV 感染率随其升高,明确表明了高危型 HPV 在宫颈癌及 CIN 致病中的主要危害作用,与 Gonzalez 等^[16]、Schiffman 等^[17]和 Ronco 等^[18]相关研究结论一致。另外,持续的 HPV 感染易与其它病原微生物发生协同作用而加快宫颈疾病发展进程,因此在重视 HPV 感染的同时,也需要警惕其它易感病原微生物的致病作用,做好预防、筛查和治疗。

沙眼衣原体感染是最常见的性传播细菌感染,上行感染可导致部分妇女不孕、异位妊娠和慢性盆腔疼痛乃至宫颈病变^[19]。尽管已有多种筛查手段和治疗方案,衣原体疫情持续有增无减,报告病例数逐年增加。2012 年世界卫生组织估计全球衣原体患病率达 4.2%,其中以 15~49 岁的女性为主^[20,21]。D-K 型是最常见的引起泌尿生殖道感染的血清型。Golijow 等^[22]研究认为 CT 与宫颈癌及 CIN 发病相关,其作用机制可能是 CT 感染后会吸附于生殖道黏膜,在柱状上皮细胞内生长繁殖,引起生殖道黏膜上皮细胞损伤及炎症反应,降低局部免疫力,增高局部环境酸碱度,引起其他病原体入侵,破坏宫颈及阴道固有免疫屏障,诱发细胞突变^[23],从而引发宫颈癌及 CIN。Paba 等^[24]的研究中指出沙眼衣原体宫颈感染已被提议作为一个辅助因子以检测衣原体 DNA HPV 相关病变。在 Liu B 等^[25]做的 Meta 分析中已明确得出沙眼衣原体可显著增加宫颈癌的危险性的结论。Crichton 等^[26]最新研究的生殖衣原体感染的社会经济因素和其他来源的变化的系统回顾和荟萃分析中同样指出生殖衣原体感染对宫颈疾病的重要影响,并已成为导致宫颈癌及 CIN 的高危因素之一。另外,持续的 CT 感染可对宿主细胞 DNA 造成干扰,引起细胞染色体改变,使细胞向恶性转化。本研究也表明,宫颈疾病的 CT 感染率明显高于正常人群,在宫颈癌及 CIN 不同分级中患者 CT 的阳性检出率均高于正常对照人群,差异具有统计学意义($P=0.001$)。这与 Batteiger 等^[27]早年和 Aghaiz 等^[28]最新研究得出的结论一致。因此,普查宫颈癌时应重视 CT 感染的检测,并可视 CT 为宫颈癌和 CIN 的高危因素。

BV 与 HPV 感染及 CIN 有相同的流行病学特征,BV 感染时人体抵抗力下降,BV 患者阴道分泌物中的高浓度 A2 可破坏黏膜屏障而增加 HPV 的易感性,所含的厌氧菌代谢可产生胺及有致癌作用的亚硝酸盐^[29]。宫颈癌和 CIN 患者常伴有滴虫性阴道炎,阴道滴虫在寄生于阴道和阴道黏膜皱褶内的同时侵犯宫颈腺体,引起宫颈产生微小创面而利于 HPV 的侵入^[8]。Silvia 等^[30]研究指出阴道滴虫使患宫颈癌的危险性增加了 2.1 倍。本研究中,宫颈病变组 BV 和阴道滴虫的阳性检出率均明显高于对照组正常人群,差异具有统计学意义($P=0.000$ 、 0.037)。因此,在重视 HPV、CT 等感染的同时,对 BV 和阴道滴虫的感染要高度注意。

综上所述,本研究深化了我们对生殖道感染与宫颈疾病密切关系的认识,预防和控制生殖道感染对于宫颈癌及 CIN 的防治具有积极的临床意义,后续仍需更大样本量及多中心随机对照研究以进一步深化生殖道感染与宫颈疾病的关系。我们认为所有的筛查和诊断测试,包括 HPV 分子检测、宫颈细胞学检查、阴道镜检查以及组织学检查都是宫颈癌风险的"生物标志物"。理想情况下,筛查程序的每个阶段的基本功能,包括筛选、分诊、诊断、治疗决定和随访,都应该是危险分层。因此,临床中要做到早发现、早诊断、早治疗。

参考文献(References)

- [1] 戎寿德,陈汶,吴会英.山西省襄垣县宫颈癌危险因素分析[J].中华预防医学杂志,2002,36: 41
Rong Shou-de, Chen Wen, Wu Hui-ying. Analysis of risk factors of cervical cancer in Xiangyuan, Shanxi [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2002, 36: 41
- [2] 杨洁.生殖道感染与宫颈癌前病变及宫颈癌的相关性分析[J].中国实用医药,2010,5(27): 48-49
Yang Jie. Analysis of the relationship between genital tract infection and cervical precancerous lesions and cervical cancer[J]. China practical medicine, 2010, 5(27): 48-49
- [3] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69-90
- [4] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet] Lyon, France:International Agency for Research on Cancer, 2013
- [5] 覃辉,王红丽,任彤.宫颈癌及宫颈上皮内瘤病变与生殖道感染的相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2014,24(4): 811-813
Qin Ye, Wang Hong-li, Ren Tong. Study on the relationship between cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia and reproductive tract infection [J]. Chinese Journal of infectious diseases, 2014, 24(4): 811-813
- [6] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics,2014.CA Cancer J Clin, 2014, 64: 9-29
- [7] Paavonen J, Karunakaran KP, Noguchi Y, et al. Serum antibody response to the heat shock protein 60 of Chlamydia trachomatis in women with developing cervical cancer [J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 189(5): 1287-1292
- [8] Silva J, Cerqueira F, Medeiros R. Chlamydia trachomatis infection: implications for HPV status and cervical cancer[J]. Arch Gynecol Ob-

- stet, 2014, 289(4): 715-723
- [9] Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*, 2011, 128(4): 927-935
- [10] Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia[J]. *Vaccine*, 2008, 26(suppl 10): K1-K16
- [11] Woodman CB, Collins S, Winter H, et al. Natural history of cervical-human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohorts study[J]. *Lancet*, 2001, 357(9271): 1831-1836
- [12] 冯玲, 杨湖珍. TCT, HPV-DNA 分型及阴道镜在宫颈癌筛查中的应用[J]. *当代医学*, 2013, 19(25): 19
- Feng Ling. TCT, HPV-DNA typing and colposcopy in cervical cancer screening[J]. *Contemporary medicine*, 2013, 19(25): 19
- [13] Wentzensen N, Vinokurova S, Von Knebel Doeberitz M. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(11): 3878-3884
- [14] Hoory T, Monie A, Gravitt P, et al. Molecular epidemiology of human papillomavirus[J]. *J Formos Med Assoc*, 2008, 107(3): 198-217
- [15] He C, Mao D, Hua G, et al. The Hippo/YAP pathway interacts with EGFR signaling and HPV oncoproteins to regulate cervical cancer progression[J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2015, 7(11): 1426-1449
- [16] Gonzalez PA, Heildesheim A, Rodriguez AC, et al. Behavioral/lifestyle and immunological factors associated with HPV infection among women older than 45 years of age [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(12): 3044-3054
- [17] Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, et al. Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer [J]. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 2011, 103(5): 368-383
- [18] Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(3): 249-257
- [19] O'Connell CM, Ferone ME. Chlamydia trachomatis Genital Infections[J]. *Microbial Cell*, 2016, 3(9): 390-403
- [20] Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, et al. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0143304
- [21] Jorgensen MJ, Maandal HT, Larsen MB, et al. Chlamydia trachomatis infection in young adults-association with concurrent partnerships and short gap length between partners[J]. *Infect Dis*, 2015, 47(12): 838-845
- [22] Golijow CD, Abba MC, Mouron SA, et al. Chlamydia trachomatis and Human papillomavirus infections in cervical disease in Argentine women[J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 96(1): 181
- [23] 张玉荣. 生殖道感染与宫颈癌前病变及宫颈癌的相关性分析[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(33): 147-148
- Zhang Yu-rong. Analysis of the relationship between genital tract infection and cervical precancerous lesions and cervical cancer[J]. *Chinese medicine guide*, 2014, 12(33): 147-148
- [24] Paba P, Bonifacio D, Di Bonito L, et al. Co-expression of HSV2 and Chlamydia trachomatis in HPV-positive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia lesions is associated with aberrations in key intracellular pathways[J]. *Intervirology*, 2008, 51(4): 230-234
- [25] Liu B, Roberts CL, Clarke M, et al. Chlamydia and gonorrhoea infections and the risk of adverse obstetric outcomes: a retrospective cohort study[J]. *Sex Transm Infect*, 2013, 89(8): 672-678
- [26] Crichton J, Hickman M, Campbell R, et al. Socioeconomic factors and other sources of variation in the prevalence of genital chlamydia infections: A systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Public Health*, 2015, 15: 729
- [27] Batteiger BE, Tu W, Ofner S, et al. Repeated Chlamydia trachomatis genital infections in adolescent women[J]. *J Infect Dis*, 2010, 201(1): 42-51
- [28] Aghaizu A, Reid F, Kerry S, et al. Frequency and risk factors for incident and redetected Chlamydia trachomatis infection in sexually active, young, multi-ethnic women: a community based cohort study[J]. *Sex Transm Infect*, 2014, 90(7): 524-528
- [29] 阿尼克孜·阿不都艾尼, 玛依努尔·尼牙孜. 人乳头状瘤病毒、单纯疱疹病毒 2 型和巨细胞病毒感染与宫颈癌的相关性研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(4): 743-745
- Alnwick Zi-Abuduhani, Mnyinuer-Niyaz. Progress of human papilloma virus, herpes simplex virus type 2 and cytomegalovirus infection and cervical cancer related research progress of modern biomedical [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2012, 12(4): 743-745
- [30] Silvia Franceschi, Thangarajan Rajkumar, Salvatore Vaccarella, et al. Human papillomavirus and risk factors for cervical cancer in Chennai India: a case-control study[J]. *Int J Cancer*, 2008, 107(1): 127