

分类号：
学 号： 2011409070

密 级：
单位代码： 10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



HPV亚型与宫颈病变发生及预后的 相关性研究

学 位 申 请 人	陈困困
指 导 教 师	王英红
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	妇产科学
研 究 领 域	妇科肿瘤与内镜
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2014年05月

分类号：
学 号： 2011409070

密 级：
单位代码： 10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



HPV亚型与宫颈病变发生及预后的 相关性研究

学 位 申 请 人	陈园园
指 导 教 师	王英红
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	妇产科学
研 究 领 域	妇科肿瘤与内镜
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2014年05月

**The correlation research of HPV subtype with occurrence and prognosis of
cervical lesions**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Medicine

By

Chen Yuan yuan

(Obstetrics and Gynecology)

Dissertation Supervisor: Prof. Wang-Ying hong

May 2014

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：

陈园园

时间：2014年6月5日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：

陈园园

时间：2014年6月5日

导师签名：

张

时间：2014年6月5日

目 录

摘 要.....	I
Abstract.....	III
中英文缩略词表.....	V
前言.....	1
资料与方法.....	2
1 一般资料.....	2
1.2 方法.....	2
1.2.1 标本采集.....	2
1.2.2 治疗方法:	4
1.2.3 随访方法.....	4
1.2.4 统计学方法.....	4
1.3 技术路线.....	5
结果.....	6
2.1 检测人群感染HPV基本情况分析.....	6
2.2 各高危亚型在不同宫颈病变检出率情况.....	7
2.3 随访300例患者中不同宫颈病变各亚型检出情况.....	8
2.4 HPV病毒载量与16、58亚型的转阴率情况.....	8
2.5 宫颈病变在各个亚型中的转阴率情况.....	9
2.6 四种不同方式治疗后单一、二重及多重感染HPV转阴率情况.....	10
2.7 不同宫颈病变与单一、二重及多重感染HPV转阴率情况分析.....	10
2.8 四种治疗方式各亚型转阴率分析.....	11
2.9 不同年龄组HPV转阴率情况.....	12
2.10 不同级别宫颈病变治疗后HR-HPV的转阴时间情况.....	13
2.11 四种治疗后HR-HPV的转阴时间情况.....	13
2.12 重复再次感染情况分析.....	15
讨论.....	16
1. HPV感染亚型与宫颈病变的关系探讨.....	16
2. HPV载量与亚型、宫颈病变预后相关性探讨.....	17
3. HPV亚型与四种治疗方式治疗不同病变与宫颈癌的预后相关性探讨.....	17
4. 年龄组HPV转阴率情况探讨.....	18
5. 各级别宫颈病变治疗后的高危型HPV转阴时间探讨.....	18
结论.....	20
参考文献.....	21
综述.....	24
致谢.....	30
作者简介.....	31
导师评语.....	32

摘要

目的: 高危型人乳头瘤病毒亚型与不同程度宫颈病变及预后相关性研究

方法: 选择我院 HPV(人乳头瘤病毒)高危亚型检测阳性且病理诊断为宫颈病变的患者, 对其行相应治疗后 3-12 个月行 HR-HPV(高危型人乳头瘤病毒)分型检测及细胞学检查, 必要再次活检。

结果: ①慢性宫颈炎、CINI、CINII-CINIII 及宫颈癌的高危型 HPV 感染率分别为: 53.79%、61.9%、77.5%、93.02%, 对其各组病变组的高危型 HPV 感染率行 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=38.752$, $P<0.05$)。②16 亚型在慢性宫颈炎及 CINI、CINII+CINIII 及宫颈癌中的检测率都处于所有亚型中的首位, 且检出率在不同宫颈病变中差异有统计学意义 ($P<0.05$), 说明高危型 16 影响着宫颈病变的程度, 随着宫颈病变级别的升高, 16 亚型检出率也随之升高。15 种检出亚型在不同宫颈病变中的检出率差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。③300 例随访患者检出率最高的五种亚型为: HPV16、58、52、53、18; 宫颈癌 HPV16 检出率达到 62.5%; HPV16 型与 HPV53 型在不同宫颈病变检出率差异有统计学意义 ($P<0.05$); HPV16、18、33、39、52、53 及 58 亚型在同一宫颈病变中占有率差异有统计学意义 ($P<0.05$); 16、58 亚型在不同宫颈病变治疗后的转阴率差异有统计学意义 ($P<0.05$)。58 亚型各载量之间转阴率比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。④单一高危型 HPV 感染中不同治疗方式其转阴率之间差异有统计学意义 ($P<0.05$), 二重及多重感染在经不同治疗方式后转阴率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。单一感染在不同宫颈病变转阴率之间差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其在慢性炎和 CINI、CINII 和 CINIII 及宫颈癌中的转阴率分别为 50.75%(67/132)、62.96%(51/81) 及 78.12%(25/32), 可见随着宫颈病变级别的升高, 单一高危型 HPV 感染经治疗后转阴率也随之升高。⑤16 亚型转阴率分别为: 36.67%、62.07%、75%、72%经四种治疗方式后转阴率比较有统计学意义 ($P<0.05$), 39 亚型无根治术治疗方式, 其他三种治疗方式转阴率分别为: 0、71.43%、50%, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 四种治疗方式总的转阴率分别为: 43.65%、63.53%、69.39%、72.50%, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。说明 HPV 转阴率与治疗方式有关。单纯干扰素治疗与其他三种治疗方式比较转阴率差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。⑥ ≤ 35 岁、36~50 岁、 ≥ 50 岁三组, 其 HPV 转阴率分别为 66.7%(26/39)、58.9%(112/190)、40.8%(29/71), 三者比较有统计学意义 ($P<0.05$), 58 型 HPV 转阴率在各年龄层差异有统计学意义 ($P<0.05$)。⑦不同随访时间各组高危型 HPV 转阴率在不同宫颈病变及宫颈癌中经多样本率 χ^2 检验比较, 差异都有统计学意义 ($P<0.05$), 四种治疗方式不同随访时间各个样本率 χ^2 检验比较, 差异都有统计学意义 ($P<0.05$), 说明随着时间的推移四种治疗方法都会使转阴率提高。⑧对患者进行随访的过程中有 3 例患者出现转阴后再次感染, 2 例患者在同一亚型感染的同时新增亚型感染。

结论: 1. 高危型 HPV 感染是影响各级别宫颈病变的发生和发展, 且随着宫颈病变级别的升高, 其感染高危型 HPV 的概率也随之升高。2. 16 亚型是在各级别宫颈病变最常见的亚型, 尤其在宫颈癌中检出率最高, 其次为 58 亚型。且 16 亚型随着宫颈病变级别的升高感染率也随之提高。再次印证 16 亚型最易导致宫颈癌发生。3. 常见 58 亚型在治疗前 HPV 载量高低影响宫颈病变患者的预后, 而 16 亚型与其载量高低无关, 治疗后各高危亚型持续感染预示宫颈病变存在或复发。4. 宫颈病变级别只在 16 亚型中影响患者的转阴率, 其余亚型在不同宫颈病变级别中转阴率无差别,

所以尚不能确定宫颈病变的严重程度是否影响高危型 HPV 的转阴因素。5. 不同治疗方式都能有效清除高危型 HPV 感染，宫颈癌根治术转阴率较高，本资料显示不同手术治疗方式的效果明显优于干扰素治疗。在 16 亚型中各个治疗方式对预后影响最明显。6. 单一亚型感染预后的转阴率明显高于双重及多重感染。说明阴道对单一亚型的清除率明显高于多亚型。7. 本资料显示患者年龄越大，转阴率越低，说明年龄也是影响转阴率的因素。8. 各宫颈病变级别经过不同治疗后随着时间推移转阴率逐渐提高。综合来看宫颈癌根治术后转阴率最高，可能与该手术范围大，预防了宫颈病变残留及复发。9. 即使患者在治疗后可以转阴，但是也有再次感染高危型 HPV 的可能，也可能是重复感染或重新感染新的亚型。

关键词：人乳头瘤病毒 ， 基因亚型 ， 宫颈病变 ， 随访 ， 转阴率

论文类型：B（应用研究）

Abstract

Object: To investigate the correlation of high-risk human papilloma virus and varying degrees of cervical lesions and prognostic.

Methods: Chose our hospital patients whose high-risk HPV (human papilloma virus) positive and pathological diagnosis of cervical lesions for patients with cervical lesions. After 3-12 months treatment of follow-up underwent HR-HPV, cytology.

Results: (1) HR- HPV infection rates were: 53.79%, 61.9%, 77.5%, 61.9% for chronic cervicitis, CIN I, CIN II - CIN III and cervical cancer, the groups of lesions in group of HR- HPV infection rate X² test, difference was statistically significant (X² = 38.752, P < 0.05). (2) HPV16 in detection rate of chronic cervicitis, CIN I, CIN II + CIN III and cervical cancer system are all in the first place, and the detection rate in different cervical lesions in the difference was statistically significant (P < 0.05), HPV16 affects the degree of cervical lesions, along with the increase of level of cervical lesions, HPV16 detection rate also increase. 15 kinds of detection subtypes in different cervical lesion detection rate of the difference had statistical significance (P < 0.05). (3) The highest detection rate five system in 300 patients were followed up are: HPV16, 58, 52, 53, 18; Detection rate of HPV16 in cervical cancer reached 62.5%; HPV16 and HPV53 in different cervical lesion detection rate difference were statistically significant (P < 0.05); HPV16, 18, 33, 39, 52, 53, and 58 in the same cervical lesions share difference were statistically significant (P < 0.05); HPV16, 58 negative rate of different treatments have significant difference (P < 0.05). HPV58 negative rate between difference capacity levels were statistically significant (P < 0.05), (4) A single high-risk HPV negative rate after different treatments were statistically significant (P < 0.05), double and multiple HPV negative rate after different treatment have no statistically significant difference (P > 0.05). Single HR-HPV between different cervical lesions negative rate was statistically significant difference (P < 0.05), the negative rate in the chronic inflammation, CIN I, CIN II + CIN III and cervical cancer were 50.75% (67/132), 62.96% (51/81) and 78.12% (25/32), along with the raising of cervical lesion level, single high-risk HPV infection after treatment negative rate also will increase obviously. (5) HPV16 negative rate: 36.67%, 62.07%, 75% and 72% after four treatment have statistically significant different (P < 0.05), HPV39 has no radical treatment, the other three treatments negative rate were respectively: 0, 71.43%, 50%, the difference was statistically significant different (P < 0.05), the total four treatments negative rate were respectively: 43.65%, 63.53%, 69.39%, 63.53%, have statistically significant different (P < 0.05). Account for that HPV negative rate associated with treatment. Only drug therapy compared with the other three treatments negative rate had statistically different (P < 0.05). (6) Three groups of 35 years old or less, 36 ~ 50 years old, and 50 or more, the HPV negative rate were 66.7% (26/39), 58.9% (112/190), 40.8% (29/71), the three statistically different (P < 0.05), compared with 58 type HPV negative rate in all age group were statistically different (P < 0.05). (7) different high-risk HPV negative rate in different groups in terms of follow-up time in cervical lesions and cervical cancer, diverse X² test comparison, the rate difference has statistical significance (P < 0.05), four different kinds of treatment follow-up time each sample rate X² test comparison, difference has statistical significance (P < 0.05), with the passage of time four treatment methods will make the turn rate increased. End up in the process of correlated, the degree of

pain and uterine volume, ARSM no correlation between each other.

Conclusion: 1. High-risk type HPV infection is affects the occurrence and development of cervical lesions at all levels, along with the increase of cervical lesion level, the probability of high-risk HPV infection is higher.2.HPV16 is the most common system of cervical lesions at all levels, especially in cervical cancer detection rate is highest, followed by HPV58.HPV16 is along the increase of cervical lesion level with higher infective rate.Again confirm that HPV16 cause cervical cancer. most easily 3. HPV58 capacity affect the prognosis of patients with cervical lesions before treating, and HPV16 doesn't depend on the capacity level, after treatment the high-risk HPV persistent infection predict cervical lesions or recurrence.4. Level of cervical lesions in HPV16 only affect the negative rate of patients, the others of HPV negative rate difference in the different level of cervical lesions, so it is not sure whether the severity of cervical lesions turn influence factors of high risk HPV.5. Different treatment all can effectively remove high-risk HPV infection, cervical cancer radical negative rate is higher, this data shows that the effect of different surgical treatment is superior to the interferon treatment. HPV16 in different treatments had the greatest influence on prognosis.6. The negative rate of a single HPV infection prognosis was obviously higher than the couple and multiple infection.Account for a single subtype of clearance is significantly higher than many subtypes.7. This data shows that older patients, negative rate is lower, that age is also factors affecting the rate of turn.8. Each level of cervical lesions after different treatment negativet rate increased as time gose by,the negative rate is highest.Comprehensive view, the negative rate of cervical cancer radical surgery is the hightest, may be related to the scope of operation, to prevent the residual and recurrence of cervical lesions.9. Even if the patients after treatment can be overcast, but there is also a high-risk HPV may infection again, can also be repeated infection or infection with a new subtype.

Key words: Human papilloma virus, gene form ,cervical lesions,cervical cancer ,follow-up negative rate

Type of Thesis: B(Applied research)

中英文缩略词表

英文缩写	英文全称	中文对照
HPV	human papilloma virus	人乳头瘤病毒
HR-HPV	High-risk of human papilloma virus	高危人乳头瘤病毒
LR-HPV	Low-risk of human papilloma virus	低危人乳头瘤病毒
ASCUS	Atypical squamous cells of undetermined significance	意义不明的不典型鳞状上皮细胞
ECC	Endocervical Curettage	颈管搔刮术
HC2	Hybird capture 2	第二代杂交捕获
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia	宫颈的上皮内瘤变
CINII	Cervical Intraepithelial Neoplasia II	宫颈上皮内瘤变II级
CINI III	Cervical Intraepithelial Neoplasia III	宫颈上皮内瘤变III级

前言

(intruction)

宫颈癌是目前世界公认的妇科最常见的恶性肿瘤之一，是发病率仅次于乳腺癌位居女性第二位的恶性肿瘤^[1]。大量的研究结果表明，高危型人乳头瘤病毒持续感染是宫颈癌及宫颈上皮内瘤变发生的主要因素。HPV亚型有大约100种型别，其中40余种可以感染女性生殖系统引起病变，约二分之一与女性肿瘤的发生密切相关。我国每年有13万宫颈癌新发病例，占全球每年新发病例的33%，且因宫颈癌死亡的妇女大约2-3万。作为一种临床常见通过性传播的疾病，高危型HPV感染是非常普遍的，且其感染多为短暂性的，有10%-15%的患者是呈持续性感染状态^[2]。研究表明^[3-4]持续HPV感染这一因素是进展为宫颈癌的关键。Kreimer等^[5]对CINIII级以上宫颈病变患者进行术后随访发现，主要持续感染的是HPV16、18型，分别占2.4%、0.6%^[6]。表明宫颈上皮内瘤样病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)及宫颈癌的发生与高危型HPV感染密切相关^[7]。研究发现^[8]如果初次性生活时年龄较小，则很容易损伤尚未发育完全成熟的宫颈，在发生HPV感染后，更容易出现病变继续发展；若性伴侣数量在3人以上，HPV感染的可能性就会很高，宫颈病变消退的可能性就会降低。近些年，我国宫颈癌的发生率呈逐渐上升和年轻化的趋势^[9]。它的发生、发展经历了慢性宫颈炎、CINI、CINII、CINIII和浸润癌阶段，此过程需要8-10年的时间^[10]。HPV感染人体后，人免疫力清除HPV病毒大概需要9-12个月，故对于高危HPV感染的妇女医师都建议6-12月复查^[11]。所以，对宫颈癌前病变及宫颈癌进行筛查及早发现并确诊具有极为重要的意义。本文对就诊于石河子大学医学院第一附属医院病理诊断为宫颈病变的妇女进行HPV分型检测，对阳性结果进行分析并随访，探讨各人乳头瘤病毒亚型与宫颈癌及癌前病变发生及预后进行相关性分析。

资料与方法

(Materials and Methods)

1 一般资料

以2013年1月-2014年1月在石河子大学第一附属医院院门诊行宫颈活组织病理诊断的各级别宫颈病变患者共531例, (其中慢性宫颈炎303例, CIN I 65例、CIN II-CIN III 120例、宫颈癌43例), HR-HPV阴性患者197例, HPV阳性患者345例(包括慢性宫颈炎163例, CIN I 39例, CIN II-CIN III 93例, 宫颈癌40例)。对其300例进行相应治疗后于3、6、9、12月随访均行HR-HPV及细胞学检查, 必要时再行阴道镜检查+病检, 随访者为慢性宫颈炎和CIN I (宫颈上皮内瘤变轻度异型) 160例, CIN II (宫颈上皮内瘤变中度异型)+CIN III (宫颈上皮内瘤变重度异型和原位癌) 100例, 宫颈癌40例, 患者年龄最小22岁, 最大80岁, 检测时注意: (1) 避开月经期, 24小时内未同房、盆浴, (2) 3天内未行阴道冲洗、上药, (3) 避免短期内重复取材, 造成假阳性结果。

1.2 方法

1.2.1 标本采集

宫颈液基细胞学+HPV分型检测+HPV载量检测

嘱咐患者排空膀胱, 取膀胱截石位, 用阴道窥阴器将宫颈完全暴露, 再用无菌棉球擦拭宫颈及阴道内多量分泌物, 即可行液基细胞学(TCT)取样: 使用TCT系统专用刷插入宫颈管口顺时针转5圈, 将采样刷头放入收集器涮洗10下, 说及脱落的宫颈上皮细胞后, 作标记后送检。HPV取样: 将采样刷头置于宫颈口鳞柱细胞交界处, 按顺时针方向旋转3圈, 停留10s, 然后取出置于专用收集器, 封盖, 放于4℃冰箱保存待检。

样本HPV DNA提取, 先用PCR扩增, 最后以核酸分子快速导流杂交。按芯片上HPV相应着色位点判断亚型分布的结果。

宫颈液基细胞学诊断标准:

参照2001年国际癌症协会推荐的伯塞斯达系统(The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, 简称TBS)分类标准: (1) 正常范围 (2) 炎症反应性改变 (3) 非典型鳞状细胞和腺细胞(ASCUS) (4) 低级别鳞状上皮病变(LSIL), 即CIN I (5) 高级别鳞状上皮内病变(HSIL), 包括CIN II和CIN III (6) 鳞癌、腺癌。

阴道镜下活检定位及病理诊断

检查指征: 细胞学 \geq ASCUS、高危型HPV分型检测阳性患者、宫颈肉眼观察

可疑宫颈病变或可见宫颈外观异常的妇女。

仪器设备：采用深圳金科威公司SLC-2000B电子阴道镜，在该设备的监视下对宫颈表面分别涂醋酸和碘液，在可疑病变区行活检。诊断标准

细胞学诊断标准参照2001年国际癌症协会修订的TBS分类法中上皮细胞异常的诊断：1) 鳞状上皮细胞异常：①不典型鳞状细胞(ASC) ②低度鳞状上皮内病变(LSILs)：与CIN I 术语符合；③高度鳞状上皮内病变(HSILs)：包括CINII、CINIII和原位癌；④鳞状细胞癌。2) 腺上皮细胞改变：①不典型腺上皮细胞(AGC)；②腺原位癌(AIS)；③腺癌。3) 其它恶性肿瘤^[12]。根据病检结果分为：宫颈炎、CIN I、CINII-CINIII及宫颈癌。

高危型 HPV 病毒载量的测定 采用美国 Digene 公司提供的 HCII HPV-DNA 检测试剂盒检测 HPV-DNA 载量。测定结果以标本 RLU / Cutoff 比值来表示。

诊断标准以 RLU / Cutoff 比值 ≥ 1.0 为阳性。

参照相关文献，将 HPV 病毒载量分为：

- (1) 低度载量组 $1.0 \leq \text{RLU} / \text{CO} < 100$
- (2) 中度载量组 $100 \leq \text{RLU} / \text{CO} < 1000$
- (3) 高度载量组 $1000 \leq \text{RLU} / \text{CO}$

三个等级。

采集标本过程中应注意以下事项：(1) 检查前3天内禁止性生活，阴道灌洗上药，避免妇科检查及宫颈刮片等。(2) 放置窥阴器时避免使用润滑剂，应动作轻柔，一边旋转一边扩张进入，以免伤及宫颈。(3) 充分暴露宫颈。(4) 如有鳞柱交接处转化区可疑病变，可行搔刮术。

检查方法：各项操作由专业的经验丰富的妇产科医生完成，被检查者排空膀胱，取膀胱截石位，观察外阴，应用窥阴器充分将宫颈暴露，肉眼观察阴道壁及宫颈外观是否有异常，若分泌物较多，采用无菌干棉球拭去宫颈表面分泌物，将宫颈完全暴露，再观察宫颈鳞柱状交界及表面血管情况，用3%的醋酸棉球覆盖宫颈3分钟后，观察宫颈上皮是否有白色区，或是否有镶嵌和异性血管等；最后涂以复方卢歌氏碘，着色区为碘试验阳性。在宫颈醋酸(VIA)、碘染色(VILI)试验阳性的部分进行活检，对可疑异常的部分，则分别取宫颈3、6、9、12点鳞柱状交界处或转化区行活检及颈管搔刮术

(Endocervical Curettage, ECC) 检查。所有活检标本由经验丰富的病理科医生统一阅片。

诊断标准：根据宫颈上皮细胞的异性程度将其分为慢性宫颈炎、宫颈上皮内瘤变(CINI:轻度异型, CINII:中度异型, CINIII:重度异型和原位癌)、浸润癌(鳞状细胞癌、腺癌、腺鳞癌等)。根据治疗方式将宫颈炎及CINI列为一组、CINII-CINIII及宫颈癌共三组。

1.2.2 治疗方法:

参照第八版《妇产科学》，对宫颈炎症及 CIN I 级采取药物干扰素治疗定期每 3 月随访一次； CINII-CINIII 采取宫颈 LEEP 刀或宫颈冷刀锥切术；宫颈锥切病检结果为宫颈原位癌及以上、年龄较大、无生育要求行全子宫切除术，子宫颈癌 II b 期以下行广泛子宫切除及盆腹腔淋巴结切除术。单纯放置干扰素栓治疗 126 例，宫颈部分切除术 85 例（包括 Leep 刀及宫颈锥切术），全子宫切术 49 例，宫颈癌根治术 40 例。

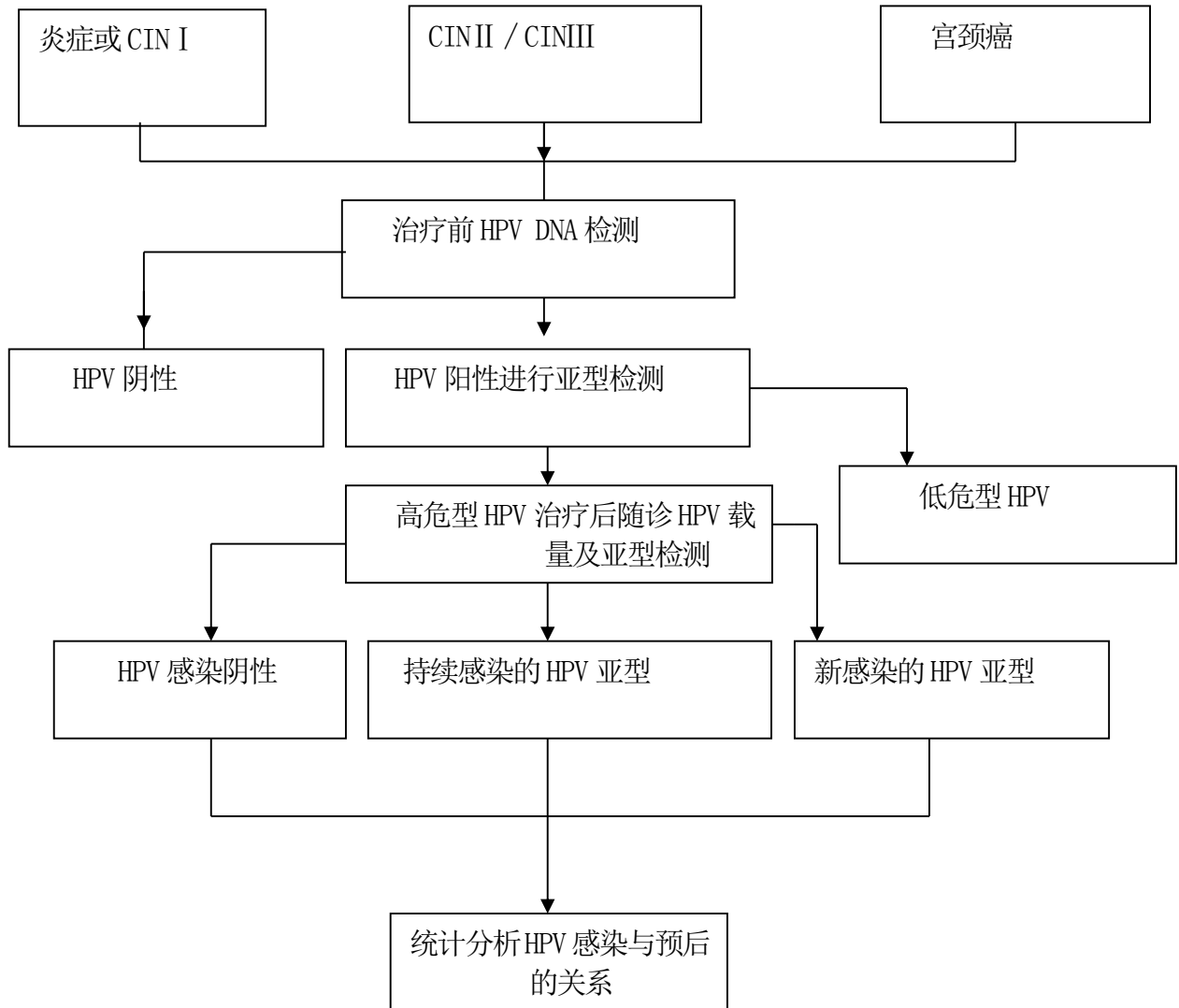
1.2.3 随访方法

对300例患者进行宣传教育，普及宫颈癌前病变治疗后随访及宫颈癌的早期治疗的重要性，防止愈后复发。留取患者姓名、年龄、联系电话等基本情况，对经活检组织确诊的病例，实行规范治疗，并分别于治疗后3、6、9、12月对其进行相应的随访，术后随访采用高危型HPV联合细胞检测的方法及液基细胞细胞，必要时行活检（由于实验时间为一年，仅对2013年内手术的患者进行1年内随访）。

1.2.4 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行数据的处理和统计分析， HPV各亚型检出率及转阴率资料分析采用 χ^2 检验， HPV转阴时间与各级别宫颈病变及四种治疗方式的相关性采用非参数秩和检验，统计学显著性为 $P < 0.05$ 。

1.3 技术路线



结果

(Results)

2.1 检测人群感染 HPV 基本情况分析

在一年的资料收集过程中，总共收集到有病理诊断的宫颈病变的患者531例（其中慢性宫颈炎304例，CINI63例、CINII-CINIII121例、宫颈癌43例），HR-HPV阴性患者197例，在这些患者中年龄最小的20岁，最大的年龄为80岁，慢性宫颈炎及CINI年龄的中位数为43岁，CINII-CINIII和宫颈癌年龄的中位数均为44岁（见表一）。再对这些患者进行HPV分型检测，其中高危型HPV阳性患者345例（包括慢性宫颈炎163例，CINI39例，CINII-CINIII93例，宫颈癌40例）检出率为64.97%，其亚型分别为(HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66和68)，低危亚型(HPV6、11、42、43和44型)26例，检出率为4.8%，总HPV阳性检出率为69.87%。单一亚型感染286例，双重HPV交叉感染45例，多重HPV交叉感染14例。345例女性HPV感染者中高危亚型16无疑是占有率最多的亚型，111例占感染者32.17%，排在第二、第三位的为HPV58、52型。因低危型导致宫颈病变及宫颈癌概率低，故本资料暂不对其进行分析。本资料还显示出：在慢性宫颈炎、CINI、CINII-CINIII及宫颈癌的高危型HPV检出率分别为：53.79%、61.9%、77.5%、93.02%，对其各组病变组的高危型HPV感染率行 χ^2 检验，差异有统计学意义($\chi^2=38.752, P<0.05$)。因此，可以认为高危型HPV感染是影响各级别宫颈病变的发生和发展的关键，且随着宫颈病变级别的升高，其感染高危型HPV的概率也随之升高。见表二

表一 各级别宫颈病变患者年龄层分析

	慢性宫颈+CINI		CINII+III		宫颈癌	
	中位数	四分位数 间距	中位数	四分位数 间距	中位数	四分位数 间距
	年龄	43	37-49	44	41-51	44

表二 各级别宫颈病变HR-HPV感染率比较

病理级别	例数	HR-HPV阳性数	HR-HPV阳性率(%)
------	----	-----------	--------------

HPV亚型与宫颈病变发生及预后的相关性研究

慢性宫颈炎	304	163	53.6
CINI	63	39	60.0
CINII+III	121	93	76.8
宫颈癌	43	40	93.2
X2			38.146
P值			<0.05

2.2 各高危亚型在不同宫颈病变检出率情况

在不同宫颈病变中检测各HPV高危亚型可以发现，16亚型在慢性宫颈炎及CINI、CINII+CINIII及宫颈癌中的检测率都处于所有亚型中的首位，分别为：14.2%、33.88%和58.13%，且检出率在不同宫颈病变中差异是有统计学意义($P<0.05$)，说明高危型16不仅影响着宫颈病变的程度，而且随着宫颈病变级别的升高，16亚型检出率也随之升高。还可发现高危型53在不同宫颈病变中的检出率之间差异也有统计学意义($P<0.05$)，但其检出率却随着宫颈病变级别的升高而降低。可见其相对于16亚型其进展为宫颈癌的风险性相对较低。其余高危亚型在不同宫颈病变中检出率差异并无统计学意义($P>0.05$)。说明除16、53高危亚型外其余检出的高危亚型与宫颈病变程度不相关或影响相对较小。在对同一病变程度不同亚型检出率的分析中发现，15种亚型在不同宫颈病变中的检出率差异均有统计学意义($P<0.05$)。本资料显示慢性宫颈炎及CINI中除了16亚型外，排在前四位的亚型分别为52、58、53及18型，CINII+CINIII中为58、53、18、31型，而宫颈癌症中58、18、52、31和33型。由此发现58型也是各个宫颈病变中常见的检出亚型。见表三

表三 各危亚型在不同宫颈病变检出率比较

亚型	慢性宫+CINI检出率%	CINII+III检出率%	宫颈癌检出率%	总数	占有率%	统计值
16	52 14.2	41 33.88	25 58.13	115	21.6 55.387	<0.05
18	18 4.9	7 5.78	4 9.3	29	5.5 1.47	>0.05
31	5 1.36	7 5.78	2 4.65	14	2.6 7.67	>0.05
33	13 3.54	5 4.13	2 4.65	20	3.7 0.18	>0.05
35	1 0.27	2 1.65	0 0	3	0.56 2.96	>0.05
39	13 3.54	6 4.96	0 0	19	3.6 1.83	>0.05
45	2 0.54	0 0	0 0	2	0.37 0.78	>0.05
51	9 2.45	5 4.13	0 0	14	2.6 1.72	>0.05
52	40 10.9	18 14.87	4 9.3	62	11.67 1.65	>0.05
53	30 8.17	9 7.43	1 2.3	40	7.53 100.98	<0.05

HPV亚型与宫颈病变发生及预后的相关性研究

56	8	2.17	3	2.47	1	2.3	12	2.25	0.34	>0.05
58	40	10.9	20	16.52	8	18.6	68	12.80	3.9	>0.05
59	3	0.81	2	1.65	1	2.3	6	1.13	2.0	>0.05
66	8	2.17	2	1.65	0	0.0	10	1.88	0.3	>0.05
68	9	2.45	2	1.65	0	0.0	11	2.07	0.48	>0.05
总	367		121		43					
数	199.74		170.350		351.485					
X ²	<0.05		<0.05		<0.05					
P										

多重感染重复记录 1

2.3 随访 300 例患者中不同宫颈病变各亚型检出情况

对345例高危型HPV阳性的患者进行随访，选取300例随访信息详细的患者对不同宫颈病变各高危亚型进行分析，300例不同宫颈病变总共检测出15种高危亚型，其中占有率在5%以上的为：HPV16（33.33%、100种），HPV58（20%、60种），HPV52（18%、54种），HPV53（10.67%、32种），HPV18（8.67%、26种），HPV39（6.33%、19种），HPV33（5.33%、16种），其余高危亚型占有率从高到低依次为31、51、56、68、66、59、35及45亚型。在宫颈炎及CINI病变中HPV16、HPV52和HPV58占有率基本相同分别为21%、20%和20%，而随着宫颈病变级别的提高，HPV16占有率也随之升高成为优势亚型，宫颈癌它的占有率达到62.5%，其次为58型20%，52、18、56型同为10%。HPV16型与HPV53型在不同宫颈病变检出率差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），说明HPV16与53型感染与不同宫颈病变相关。其余亚型在不同宫颈病变的级别检出率无统计学意义（ $P>0.05$ ）。300例各宫颈病变不同亚型检出率情况，对占有率高于5%的亚型的分别在不同宫颈病变中的占有率进行统计学分析发现，HPV16、18、33、39、52、53及58亚型在同一宫颈病变中占有率差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

2.4 HPV 病毒载量与 16、58 亚型的转阴率情况

对本资料中的单一亚型感染高危型中最常见的16、58亚型进行分析发现16亚型在治疗前载量1-100、100-1000及>1000的转阴率分别为：60.6%、54.8%及33.3%，58亚型在治疗前载量1-100、100-1000及>1000的转阴率分别为：80%、45.4%及12.5%。58亚型各载量之间转阴率比较差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。说明随着HPV载量的增加58亚型转阴率也随之提高，而16型各载量之间转阴率比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。在各载量之间16与58型转阴率差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。见表四

表四 HPV病毒载量与16、58亚型的预后相关性研究

亚型	单一感染		1.-100		100-1000		>1000		X2	P
	总数	转阴数	总数	转阴数	总数	转阴数	总数	转阴数		
16	76	41	33	20	31	17	12	4	2.651	>0.05
58	34	18	15	12	11	5	8	1	9.908	<0.05
X2	0.01		1.745		0.287		1.111			
P	>0.05		>0.05		>0.05		>0.05			

2.5 宫颈病变在各个亚型中的转阴率情况

300例宫颈病变患者经相应治疗后跟踪随访检测的总转阴率为55.33%，宫颈炎和CINI为48.75%，CINII和CINIII为61%，宫颈癌是：67.5%，且三者差异有统计学意义

($P < 0.05$)，说明随着宫颈病变的提高，经过相应治疗HPV转阴率也随之提高。在不同宫颈病变治疗后的转阴率差异有统计学意义的为16、58亚型，在16型中宫颈癌的转阴率最高，58型则CINII及CINIII的转阴率最高。其余高危亚型均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表五

表五 各级别宫颈病变转阴率与HPV亚型情况

亚型	宫颈炎+CINI 转阴	CINII+III 转阴	宫颈癌 转阴	总人数	转阴率			
16	34	15	41	25	25	18	100	<0.05
18	15	6	7	5	4	4	26	>0.05
31	5	3	7	3	2	1	14	>0.05
33	9	4	5	5	2	1	16	>0.05
35	1	1	2	2	0	0	3	>0.05
39	13	6	6	2	0	0	19	>0.05
45	2	2	0	0	0	0	2	>0.05
51	9	4	5	2	0	0	14	>0.05
52	32	16	18	11	4	4	54	>0.05
53	24	12	7	4	1	1	32	>0.05
56	7	3	3	2	1	0	11	>0.05
58	32	14	20	12	8	2	60	<0.05
59	1	0	2	1	1	1	4	>0.05
66	4	2	2	1	0	0	6	>0.05
68	7	5	2	0	1	0	10	>0.05
	P 转阴率		>0.05	>0.05			<0.05	

多重感染重复记录 2

2.6 四种不同方式治疗后单一、二重及多重感染 HPV 转阴率情况

300例宫颈病变及宫颈癌患者干扰素治疗随访126例，部分宫颈切除术85例，全子宫切除术49例，根治术40例。单一，二重及多重感染患者的转阴率在宫颈癌根治术中差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，根治术中单一亚型感染转阴率为77.4% (24/31)，二重感染转阴率80% (3/6)，多重感染转阴率为42.85% (0/2)，随着交叉感染的增加根治术转阴率降低，而其他治疗宫颈病变及宫颈癌在单一感染、二重感染及多重感染转阴率之间差异并无统计学意义 ($P > 0.05$)。而在单一高危型HPV感染中不同治疗方式其转阴率之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，二重及多重感染在经不同治疗方式后转阴率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表六

表六 不同亚型感染方式与治疗方式的预后相关性研究

治疗方式	单一感染 数转阴数		二重感染 转阴数		多重感染 转阴数		X ²	P值
药物	102	48	21	6	3	1	2.553	>0.05
宫颈部分切除术	68	41	10	8	7	3	2.503	>0.05
全子宫切除术	43	30	5	3	1	0	5.426	>0.05
根治术	31	24	6	3	2	0	6.517	<0.05
X ²	12.417		7.343		2.333			
P值	<0.05		>0.05		>0.05			

2.7 不同宫颈病变与单一、二重及多重感染 HPV 转阴率情况分析

在慢性炎和CINI、CINII和CINI III及宫颈癌经过相应治疗后单一、二重及多重感染后其转阴率之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在二重及多重HPV交叉感染中，各级别宫颈病变转阴率差异也无统计学意义 ($P > 0.05$)。单一HPV感染在不同宫颈病变级别转阴率之间差异是有统计学意义 ($P < 0.05$)，其在慢性炎和CINI、CINII和CINI III及宫颈癌中的转阴率分别为50.75% (67/132)、62.96% (51/81) 及78.12% (25/32)，可见随着宫颈病变级别的升高，单一高危型HPV感染经治疗后转阴率是升高的，相对于交叉感染，其阴道清除率高。见表七

表七 不同亚型感染方式与各级别宫颈病变预后相关性研究

病理分级	单一感染	转		多重感染	转	X2	P	
		阴	阴					阴
慢性炎	132	67	24	9	4	1	2.633	>0.05
+CINI								
CINII+III	81	51	12	7	7	3	1.323	>0.05
宫颈癌	32	25	6	3	2	1	2.539	>0.05
总数	245	164	42	19	13	5	10.620	<0.05
X2	8.215		1.466		0.476			
P	<0.05		>0.05		>0.05			

2.8 四种治疗方式各亚型转阴率分析

对300例的患者各亚型经过干扰素、宫颈部分切除术、全子宫切除术及根治术治疗后定期随访，发现16亚型转阴率分别为：36.67%、62.07%、75%、72%经四中治疗方式后转阴率差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），39亚型无根治术治疗方式，其他三种治疗方式转阴率分别为：0、71.43%、50%，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），其余亚型四种治疗方式差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。16亚型在全子宫切除术及根治术中转阴率最高，而39亚型在部分切除术中转阴率最高。四种治疗方式总的转阴率分别为：43.65%、63.53%、69.39%、72.50%，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。说明HPV转阴率与治疗方式有关。单纯干扰素治疗与其他三种治疗方式比较转阴率差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ），宫颈部分切除术、全子宫切除术及根治术两两比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。见表八

表八 各亚型经四种治疗后转阴率情况

亚型	干扰素	转阴数	宫颈部分切除	转阴数	全子宫切除术	转阴数	宫颈癌根治术	转阴数	P (转阴率%)
16	30	11	29	18	16	12	25	18	<0.05
18	12	5	7	5	3	1	4	4	>0.05
31	4	3	5	2	3	1	2	1	>0.05
33	8	3	2	2	2	2	2	1	>0.05
35	1	0	1	1	1	1	0	0	>0.05
39	6	0	7	5	6	3	0	0	>0.05
45	2	2	0	0	0	0	0	0	>0.05
51	4	1	7	3	3	2	0	0	>0.05
52	25	12	17	11	8	3	4	3	>0.05
53	21	9	7	4	2	2	1	0	>0.05
56	6	1	2	1	2	1	4	1	>0.05
58	24	10	20	10	7	5	7	3	>0.05
59	1	0	2	1	1	0	0	0	>0.05
66	2	1	3	1	1	0	0	0	>0.05
68	4	3	3	1	1	0	0	0	>0.05
总数	126	55	85	54	49	34	40	29	>0.05

多重感染重复记录 3

2.9 不同年龄组 HPV 转阴率情况

将23-80岁300例患者按 ≤ 35 岁、 $36\sim 50$ 岁、 ≥ 50 岁三组，其HPV转阴率分别为66.7% (26/39)、58.9%(112/190)、40.8% (29/71)，三者样本率比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)，随诊年龄的升高，HPV清除率降低，转阴率也下降。而在不同亚型中58型HPV转阴率在各年龄层差异有统计学意义 ($P<0.05$)，说明年龄组对58型的转阴率有一定影响。而其余亚型不受年龄的影响，各年龄组转阴率之间差异也无统计学意义 ($P>0.05$)。见表九

表九 各年龄层治疗后转阴率情况

年龄	总数 N	转阴数	转阴率/%
≤ 35	39	26	66.7
35~50	190	112	58.9
>50	71	29	40.8
P%			<0.05

2.10 不同级别宫颈病变治疗后 HR-HPV 的转阴时间情况

对于300例高危型HPV患者于治疗后经过3、6、9、12月的随访，发现总的转阴率为56.33%（169/300），慢性炎及CINI的转阴率为48.12%（77/160），CINII+CINIII转阴率为64%（64/100），宫颈癌转阴率为70%（28/40）。不同随访时间各组高危型HPV转阴率在不同宫颈病变及宫颈癌中经多样本率X²检验，差异都有统计学意义（P<0.05），说明在各个时间段随着宫颈病变级别的提高其患者转阴率也随之提高。见表十

慢性宫颈炎及CINI治疗后在3、6、9、12月高危型HPV转阴率分别为：14.37%、33.12%、42.5%及48.12%，经样本率的X²检验差异有统计学意义（P<0.05）。CINII+CINIII治疗后3、6、9、12月随访高危型HPV转阴率分别为：30%、54%、61%及64%，经多个样本率的X²检验差异有统计学意义（P<0.05）。宫颈癌治疗后后3、6、9、12月高危型HPV转阴率分别为：22.5%、47.5%、62.5%及70%，同样经样本率的X²检验差异有统计学意义（P<0.05）。可见不同宫颈病变及宫颈癌高危型HPV感染随着时间的延续，其转阴率也随之增加。见表十

在这169例转阴的患者中慢性宫颈炎和CINI、CINII+CINIII及宫颈癌组高危型HPV转阴时间的中位数为6（3-9）、6（3-6）和6（3-9）个月，四种治疗方式的HR-HPV转阴时间多个样本秩和检验，各组间差异有统计学意义（P<0.05）。

表十 各级别宫颈病变治疗后随访的HPV转阴率情况

病理分级	3月	6月	9月	12月	总人数	X ²	P
慢性炎+CINI	23	53	68	76	160	46.466	<0.05
CINII+CINIII	30	54	61	63	100	28.568	<0.05
宫颈癌	9	19	25	28	40	21.078	<0.05
X ²	9.258	11.581	10.734	9.809			
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			

2.11 四种治疗后 HR-HPV 的转阴时间情况

300例患者经药物治疗后3、6、9、12月后复查其转阴率为：9.5%、26.19%、38.09%和44.4%，经宫颈部分切除术后复查为：24.7%、56.47%、67.5%和71.76%，经子宫全切术后复查为：40.82%、55.10%、67.31%和71.42%，宫颈癌根治术后复查为：22.5%、47.5%、62.5%和70.0%，四种治疗方式不同随访时间各个样本率X²检验比较，差异都有统计学意义（P<0.05），说明随着时间的推移四种治疗方法都会使转阴率提高。

在第3个月随访中发现转阴率最高的是全子宫切除术40.82%（20/49），最低的是药物治疗9.5%（12/126）。第6个月随访中发现转阴率最高的宫颈部分切除术56.47%（48/85），最低的是药物治疗26.19%（33/85）。第9个月随访中发现转阴率最高的全子宫切除术67.34%（33/49），最低的是药物治疗38.09%（48/126）。到满1年的随访中发现转阴率最高的宫颈部分切除术71.76%（61/85），最低的是药物治疗44.4%（56/126）。在不同随访时间里不同治疗方式之间的转阴率差异有统计学意义（P<0.05）。见表十一

表十一 四种治疗后随访的HPV转阴率情况

治疗方式	总数	3月	6月	9月	12月	X ²	P
药物	126	12	33	48	56	45.433	<0.05
宫颈部分 切除术	85	21	48	57	61	46.239	<0.05
全子宫切 除术	49	20	27	33	35	11.510	<0.05
根治术	40	9	19	25	28	21.078	<0.05
总数	300	62	127	163	180		
X ²	22.604	24.119	23.357	23.357	19.833		
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		

169例高危型HPV转阴患者四种治疗方式的转阴时间中位数分别为9（6-9）、6（6-9）、6（3-9）、9（6-9）个月，四种治疗方式的高危型HPV转阴时间经过多个样本比较的秩和检验分析，各组间差异有统计学意义（P<0.05）见表十二

表十二 四种治疗方式后HR-HPV的转阴时间情况

治疗方式	HPV转阴时间中位数（M）	四分位数间距（Q）
干扰素	9	6-9
部分宫颈切除术	6	6-9
全子宫切除术	6	3-9
根治术	9	6-9

2.12 重复再次感染情况分析

在对患者进行随访的过程中有3例患者出现转阴后再次感染，2例患者在同一亚型感染的同时新增亚型感染。一例患者原感染16亚型CINII, 经Leep刀治疗后3月复查转阴, 在第12月复查时再次感染16亚型。1例患者在原感染58亚型CINII经Leep治疗后3月转阴, 9月复查感染58亚型。另一例原16、53亚型宫颈癌根治术术后转阴, 在第9月复查感染33亚型。

讨论

(Discussion)

1. HPV 感染亚型与宫颈病变的关系探讨

宫颈癌已成为女性妇科疾病的第二杀手，并随着社会的高速发展，宫颈癌的发病年龄逐渐趋于年轻化。由于年轻女生殖道功能发育不全，初次性生活过早，性生活频繁，多次的人工流产导致宫颈损伤，无形增加了宫颈感染的机会，有创面的宫颈最易受高危型HPV入侵，随着病变长期不愈，最终发展为宫颈癌^[13]。大量研究显示高危型HPV载量与宫颈病变密切相关，随着病毒载量的增高宫颈病变级别的也随之升高。因为当病毒载量高时，说明病毒的DNA正处于复制活跃期，机体的清除能力低于其复制的活跃性，从而造成高危型HPV长时间持续感染，经过5-10年的侵入宫颈基底细胞最终造成宫颈病变甚至宫颈癌的发生。但也有研究显示HPV载量与宫颈病变严重程度无关，如Kang^[14]研究发现宫颈病变程度与高危型HPV载量无关。据报道显示，几乎所有宫颈上皮内瘤变细胞核宫颈癌细胞样本均可检测到高危型HPV病毒颗粒^[15]。本资料对各级别宫颈病变HPV检出率进行分析得出结论，各检出率差异有统计学意义，再次证明随着宫颈病变程度的升高，其感染高危型HPV的概率也随之升高，这与报道的相符。因为HPV是小型DNA病毒，其结构无包膜、双链闭环，所以具有高度的组织特异性。Kornegay JR^[16]报道全世界中HPV16、18型感染率最高，而亚洲常见58、52型，国内研究与其基本相符，例如：廖兵^[17]等报道的最常见高危HPV基因型为16、52、33、58型为主，江敬红等^[18]研究发现HPV亚型主要是HPV52、58、53、16和33。在收集的531例宫颈疾病患者中，高危型HPV感染的345例，16亚型检出率居首位，其次为58、52型，而18型未在三甲内，上述研究基本相符。对个高危亚型进行分析的过程中，只有16与53亚型在不同宫颈病变中的检出率差异有统计学意义，说明本资料显示16、53亚型与宫颈病变程度相关，这与杨英捷^[19]报道的HPV16、HPV33和HPV31与病变程度相关不完全相符，这可能与各亚型之间存在地区、民族、种族差异有关。但16亚型的研究一致，说明随着宫颈病变级别的升高HPV16在病变中的感染率也随之上升，而其余亚型的相关性有待进一步的研究。

本研究中显示宫颈炎症及CINI中16、52、58亚占有率基本相同，而CINII和CINIII时16亚型占有率已成为52、58型的二倍，宫颈癌16亚型占有率已超过50%，说明52、58亚型相对于16亚型感染使宫颈病变继续发展为癌的能力低。高危型HPV产生病毒癌基因蛋白，其中E6和E7失活或降解宿主细胞的抑癌基因P53和Rb，此外E6、E7蛋白还可以通过解开细胞分裂中的中心体复制进而导致有丝分裂缺陷和基因不稳定性^[20]。Surasak Wanram等^[21]报道了 HPV整合与宫颈病变的联系。他统计发现，在癌前病变及宫颈癌病变进展的患者中，HPV16整合的频率明显高于未进展者。所以，HPV16病毒的状态可以作为监测宫颈癌预后的因素。本实验印证了HPV16的危险性高，需要在今后随访中加强对16

亚型感染的患者重点监测及时干预治疗。

2. HPV 载量与亚型、宫颈病变预后相关性探讨

现在很多地区已经将高危 HPV 载量及分型检测作为宫颈病变治疗后检测其预后的常规检查。研究显示^[22-24]高危型 HPV 载量 ≥ 100 是影响宫颈癌残留及复发的危险因素，高危亚型的监测对治疗后复发及将来提供宫颈癌疫苗的应用提供可靠地依据。本研究显示感染率高的高危型 58 在治疗前因载量不同，其预后也不同，载量越高预后病毒转阴率越低，而排在第一位的 16 亚型在各载量之间预后并无差异。但高危型 16、58 在不同宫颈病理分级转阴率的比较中显示差异有统计学意义，通过相应治疗后的宫颈病变及宫颈癌在这两种常见高危亚型中转阴率是与病变的严重程度呈反比例。可见 16、58 高危型虽然是最常见的亚型但是预后相对较好。这可能与病变级别高，手术程度与范围扩大，减少了术后病灶及病毒的残留。但对于高危型 HPV 感染目前还无彻底治愈方法^[25]，而疫苗研究已成为预防宫颈病变发生及发展的主要方式，为现阶段治疗后亚型检测对各区域、各民族妇女宫颈癌及高危癌前病变中 HPV 感染情况分析，及针对性疫苗研制提供了一定的理论依据。因此研究显示检测 HPV 感染与亚型转阴有助于对治疗后宫颈及阴道环境的评估，或预测残留组织的复发有极为重要的意义。

大量报道显示 HPV 存在多重感染，而多重感染是否影响宫颈病变的预后还未有确切的证据，本研究中发现单一亚型感染无论病变程度如何，经过何种治疗其转阴率明显高于二重及多重交叉感染，交叉感染最常见为 HPV52+58 组合，与李林^[26]报道的 HPV16 +58、HPV16 +52 不同。而从单一亚型感染治疗后转阴率高分析，二重及多重感染治疗后 HPV 清除率差，可能为病毒间形成竞争性增值有关。因为不同 HPV 亚型的编码外壳蛋白基因变异很大，不同 HPV 亚型之间基本上没有交叉保护抗体，所以当两种及以上病毒共同存在时，当一种病毒被机体清除，而另一种病毒高速复制繁殖，因而容易造成不同高危型 HPV 多重及多次感染。

3. HPV 亚型与四种治疗方式治疗不同病变与宫颈癌的预后相关性探讨

虽然宫颈癌为女性第二大恶性肿瘤，但是大量的研究显示早期发现宫颈癌治疗后预后也相对较好，目前对 HPV 感染的宫颈病变的治疗主要根据其病变程度分为：阴道放置干扰素栓，宫颈部分切除术（包括宫颈锥切术和 LEEP 刀），全子宫切除术，宫颈癌根治术。四种治疗方式中各高危亚型转阴率无差异，所以亚型并不影响治疗方式的转阴率。但是四种治疗方式总的转阴率分别为：43.65%、63.53%、69.39%、72.50%，差异是有统计学意义（ $P < 0.05$ ），这与李园园等^[27]研究的结论一致，提示不同治疗方式均能有效清除患者宫颈 HR — HPV 感染，而干扰素治疗与其他三种治疗比较有统计学意义，说明干扰素治疗效果不及其他三种方式。因为干扰素主要是通过激活宫颈细胞本身抗病毒蛋

白基因，从而发挥抗病毒作用。而手术治疗在去除宫颈病灶组织的同时消除了 HPV 感染，全子宫切除更是切除了原发病灶，宫颈癌根治术手术范围足够大，已尽可能去除了发生宫颈病变残留或复发的病因。

HPV16的四种治疗方式转阴率差异也有统计学意义，HPV39未行根治术，而它的其他三种治疗方式转阴率差异有统计学意义，可见只有16和39亚型转阴率是受治疗方式影响，16亚型转阴率最高的是全子宫切除术，而39型转阴率最高的是宫颈部分切除术。戴志琴等^[28]报道对于宫颈锥切CINIII病变可完全替代全子宫切除术，即使年龄大的患者也不例外，但是在此研究中宫颈癌高危亚型16转阴率最高的是全子宫切除术，理论上分析全部病灶切除比部分病灶切除术患者预后较好，因为如果有病毒残留在残余宫颈组织会导致其也发展为宫颈病变，而全子宫切除术使病毒失去了侵入宫颈组织的机会，自然也阻断了宫颈病变的发生。但是宫颈病变逐渐趋于年轻化，全子宫切除术对于相对年轻的患者还是很难接受，所以全子宫切除术除高级别宫颈病变外只针对无生育要求，无随访条件，自愿接受全子宫切除术的患者。

4. 年龄组 HPV 转阴率情况探讨

年龄对宫颈病变预后的影响尚存在争议，大量研究表明年龄越小的宫颈癌患者的预后较差，可能与年轻患者癌细胞复制性强有关，虽然年轻性生活活跃女性易感染HPV病毒，但其也同时具有较强阴道清除能力，而老年患者阴道清除HPV时间较长，John等^[29]在哥斯达黎加调查的167名中老年妇女HPV感染情况发现老年妇女为HPV感染的另一个年龄高峰为60岁以上，而此阶段大多是持续终身的HR-HPV感染，本研究得出数据与John一致。分析这可能与老年患者阴道雌激素水平下降，阴道壁萎缩，粘膜变薄，上皮细胞内糖原减少，自愈性减弱，阴道PH增高，局部抵抗力降低，HPV“乘机”过度繁殖或容易侵入引起炎症。对于年龄较大的老年女性应积极辅助干扰素治疗，合理改善阴道的环境，增加雌激素的口服治疗，或者直接切除子宫，切断HPV感染器官，而年纪较轻患者给予预防性教育，切断感染源。

5. 各级别宫颈病变治疗后的高危型 HPV 转阴时间探讨

现研究显示宫颈病变治疗后HPV转阴时间还未达到一致的研究结果。但有报道示^[30]：大多数CIN患者在术后6月高危型转阴，如果仍为阳性，病变残留及复发的可能性极大。因此，将CIN术后随访时间定位术后6月。本资料显示药物治疗在各个随访时间中都是转阴率最低的，但是药物治疗简单方便，可以减少患者手术中的痛苦便于接受，且对于慢性炎症及CINI患者都可治愈，所以仍为常见治疗方式。不论治疗方式及病理级别程度随着时间的推移患者的转阴率都是提高的，再次印证了宫颈癌是预后较好的癌症。资料显示^[27]宫颈癌根治术转阴时间最短，这可能与宫颈癌手术范围较大，去除了宫颈病

变残留，HPV失去寄宿的地方故被清除掉。而本资料显示167例患者经干扰素、部分宫颈切除术、全子宫切除术及根治术转阴时间的中位数分别为9、6、6、9个月，不能说明宫颈癌根治术转阴时间最短，可能与本样本量少，存在误差等原因有关，故还需要对此进一步论证。

在对300例高危HPV患者该随访中还发现个别患者在转阴的情况下再次感染HPV，有少数患者检测的HPV亚型与前次检测非同一亚型，甚至转阴后再次感染，且多发生在较年轻女性，这可能与患者过早的性生活频繁地性生活、频繁出入公共洗浴场所导致再次或重复感染有关。因为年轻妇女有活跃的性活动，以性行为为主要传播途径的疾病其发病率会相应增加，大部分HPV感染无临床症状或仅有亚临床感染，但却可以导致严重后果。HPV感染预示宫颈上皮内瘤变的存在，如果不能早期发现，早期干预治疗，可能发展为更高级别的病变，所以必须做好HPV感染好发人群的随访工作，预防宫颈癌年轻化的趋势。

综上所述：各别亚型在不同宫颈病变、年龄、治疗方式中制约着其转阴率，张莉华等报道^[31]年龄、病理类型、宫颈肌层浸润深度与宫颈癌预后无关，HPV16-E6 阳性病例与预后有关。最近国际上的研究显示：同一高危型HPV持续感染更容易造成宫颈病变及宫颈癌进展。但人类历史上第一个癌症疫苗——宫颈癌的疫苗出现给人们带来了福音，子宫颈癌可能将由此成为人类通过注射疫苗、筛查和早期诊断及治疗来预防以致消除的第一个女性恶性肿瘤。因此，HPV分型检测方案，尤其是针对HPV16的重复、再次感染的检测，并针对这些人的预防性疫苗注射，无论是作为宫颈病变的筛查，还是对治疗后患者的预后评估及预防再次复发等，进而预测宫颈肿瘤进展具有更深刻的意义。

结论

(Conclusions)

1. 高危型HPV感染是影响各级别宫颈病变的发生和发展，且随着宫颈病变级别的升高，其感染高危型HPV的概率也随之升高。
2. 16亚型在是各级别宫颈病变最常见的亚型，尤其在宫颈癌中检出率最高，其次为58亚型。且16亚型随着宫颈病变级别的升高感染率也随之提高。再次印证16亚型最易导致宫颈癌发生。
3. 常见58亚型在治疗前HPV载量高低影响宫颈病变患者的预后，而16亚型与其载量高低无关，治疗后各高危HPV亚型持续感染预示宫颈病变残留或复发。
4. 宫颈病变级别只在16亚型中影响患者的转阴率，其余亚型在不同宫颈病变级别中转阴率无差别，所以尚不能确定宫颈病变的严重程度是否影响高危型HPV的转阴因素。
5. 不同治疗方式都能有效清除高危型HPV感染，宫颈癌根治术转阴率较高，本资料显示不同手术治疗方式的效果明显优于干扰素治疗。在16亚型中各个治疗方式对预后影响最明显。
6. 单一亚型感染预后的转阴率明显高于双重及多重感染。说明阴道对单一亚型的清除率明显高于多亚型。
7. 本资料显示患者年龄越大，转阴率越低，说明年龄也是影响转阴率的因素。
8. 各宫颈病变级别经过不同治疗后随着时间推移转阴率逐渐提高。综合来看宫颈癌根治术后转阴率最高，可能与该手术范围大，预防了宫颈病变残留及复发。
9. 即使患者在治疗后可以转阴，但是也有再次感染高危型HPV的可能，也可能是重复感染或重新感染新的亚型。

参考文献

(References)

- [1]王丽萍. 高危型HPV DNA病毒负荷量与宫颈病变的研究[J]. 中国医师杂志, 2011, 13 (2): 1682-1683.
- [2]周莉, 陈姍, 张帝开. 持续性人乳头瘤病毒感染与宫颈癌的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26 (12) :2482-2486
- [3] Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology [J]. *Gynecologic Oncology*, 2007, 107: S2.
- [4]Muñoz N, Hernandez-Suarez G, Méndez F, et al. Persistence of HPV infection and risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of Colombian women [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100 (7) :1184-1190.
- [5]Kreimer AR, Schiffman M, Herrero R et al. Long-term risk of recurrent cervical human papillomavirus infection and precancer and cancer following excisional treatment [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131 (1) : 211-214
- [6]Munoz N, Bosch FX, Sanjose SD, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer[J]. *N Engl J Med*. 2003, 348:518-527
- [7]Dell G, Gaston K. Human papillomaviruses and their role in cervical cancer[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2001, 58(12-13):1923 - 1942.
- [8]张向楠等. HPV感染亚型与宫颈病变的研究进展 [J]. 中国健康月刊, 2011, 30 (12): 77-78.
- [9]Senapathy JG, Umadevi P, Kannika PS. The present scenario of cancer control and HPV epidemiology in India :an outline[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011 12(5) : 1107-1115.
- [10]Bello BD, Spinillo A, Alberizzi P et al. Cervical infections by multiple human papillomavirus (HPV) genotypes: prevalence and impact on the risk of precancerous epithelial lesions[J]. *J Med Virol*, 2009, 81 (4) : 703 - 712
- [11]Jiang Min, Yu Min 高危人乳头瘤病毒在宫颈癌筛查中的应用及卫生经济学评价 [J]. 国经病理科学与临床杂志, 2010, 30 (4) :351-354
- [12]谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 408-409.
- [13]范玲, 邹丽颖, 吴玉梅等. 妊娠期妇女子宫颈细胞学检查结果异常的相关因素分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45 (2): 109-113
- [14]Kang W D, Kim C H, Cho M K, et al. HPV-18 is a poor prognostic factor, unlike the HPV viral load, in patients with stage IB-IIA cervical cancer undergoing radical hysterectomy[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 121(3) :546-550

- [15] Cercato MC, Mariani L, Vocaturo et al. Predictors of human papillomavirus (HPV) infection in Italian women, *J Med Virol*. 2010 Nov; 82 (11): 1921-1927
- [16] Kornegay JR, Roger M, Davies PO, et al. International proficiency study of a consensus L1 PCR assay for the detection and typing of human papillomavirus DNA: evaluation of accuracy and intralaboratory and interlaboratory agreement[J]. *Clin Microbiol*, 2003, 4 (13) :1080~1086.
- [17] 廖兵, 张双庆. 某地区妇女 HPV 感染情况及基因型分布[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32 (4): 498-499
- [18] 江敬红, 张蔚. HPV 亚型在宫颈疾病中的分布特点[J]. *现代妇产科进展*, 2009, 18 (10): 758-765
- [19] 杨英捷, 赵健等. 人乳头状瘤病毒不同亚型感染与宫颈病变的相关性[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2006, 7 (7): 253-256
- [20] Munger K, Hayakawa H, Nguyen CL, et al. Viral carcinogenesis and genomic instability. *EXS*. 2006 ;(96): 179-99.
- [21] Wanram S, Limpaiboon T, Leelayuwat C, et al. The use of viral load as a surrogate marker in predicting disease progression for patients with early invasive cervical cancer with integrated human papillomavirus type 16. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jul;201(1):79.e1-7
- [22] 马晓星, 李亚里, 胡凌云等. HR-HPV 载量与宫颈病变的相关性分析[J]. *解放军医学杂志*, 2012, 37 (5): 477-481
- [23] Kim Y T, Lee JM, Hur SY, et al. Clearance of human papillomavirus (HPV) infection after successful conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126:1903-1909
- [24] Nam K, Chung S, Kim J, et al. Factors associated with HPV persistence after conization in patients with negative margins[J]. *J Gynecol Oncol*, 2009, 20:91-95
- [25] 魏华莉. 慢性宫颈炎合并高危型人乳头瘤病毒感染的治疗[J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2012, 10(3):452-453
- [26] 李琳, 李坤. 女性生殖道人乳头瘤病毒多重感染基因谱的研究[J]. *现代妇产科进展*, 2013, 22(7): 578-580
- [27] 李园园等. 高危型 HPV 阳性宫颈病变患者治疗后随访的相关研究[J]. 2013, 28(14): 2195-2198
- [28] 戴志琴, 潘凌亚, 黄惠芳等. 宫颈上皮内瘤变手术后切缘的评价[J]. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29 (2) : 153
- [29] Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski JA, et al. Prevalence of infection with carcinogenic human papillomavirus among older women[J]. *CMAJ*, 2002, 167

(8): 871-873.

[30]Baloglu A, Uysal D,Bezircioglu I,et al. Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high-grade cervical intraepithelial lesions[J].Arch Gynecol Obstet, 2010, 282(1):69-73

[31]张莉华,段爱红. 92例宫颈癌患者预后影响因素的分析研究[J]. 临床研究, 2013, 10(15):63-68

综述

(Conclusions)

检测人乳头瘤病毒亚型的意义和应用研究

陈园园[△], 王英红^{*}

(石河子大学医学院第一附属医院妇产科 新疆石河子 832000)

中图分类号: R 文献标识码: A 文章编号: 23990E

摘要: 人乳头瘤病毒 (HPV) 是目前公认的与宫颈癌密切相关的病毒, 尤其是高危型 HPV。宫颈癌是妇科常见的恶性肿瘤之一, 早期即可发生侵袭, 而侵袭转移是宫颈癌患者治疗失败和死亡的主要原因。本文主要综述 HPV 的研究成果、HPV 检测的普及、HPV 亚型检测的临床意义。HPV 分型检测对未来于研发具有针对性的、地区高危型 HPV 疫苗具有重要意义。

关键词: 人乳头瘤病毒, HPV 亚型检测, 宫颈病变, HPV 疫苗

The Significance of Human Papilloma Virus Subtype Detection and Applied Research

CHEN Yuan-yuan, Wang Ying-hong,

(Department of Gynecology, First Affiliated Hospital of Medical School of Shihezi University, Xinjiang Shihezi 832000, China)

Abstract: Human papillomavirus (HPV) is related to cervical cancer, especially in high-risk of HPV. Cervical cancer is one of the most common malignant tumors of gynaecology, invasion and metastasis happens early, it is the main cause of cervical cancer patients treatment failure and death. In this article, the research achievements of HPV, popularity of HPV testing and HPV subtypes testing are introduced. HPV subtype detection has great significance for further development high-risk type HPV vaccine.

Key words: Human papilloma viruse; HPV Subtype detection; Cervical diseases; Human papillomavirus vaccine ;

以宫颈癌为代表的宫颈病变是一种发病率较高的妇科疾病, 宫颈癌是女性第 2 位恶性肿瘤, 是威胁妇女健康的最为严重的疾病之一^[1]。中国宫颈癌新发病例每年 >13 万,

占全球的 $1/4 \sim 1/3$ ^[2]。研究表明,人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)与宫颈病变,特别是宫颈癌密切相关^[3],按照 HPV 致癌性的大小分为高危型和低危型,其中高危型 HPV 的持续反复感染是引起宫颈上皮内瘤样病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)和宫颈癌的主要原因^[4]。慢性宫颈炎所导致的糜烂面可作为病毒进入细胞的良好通道,理论上其 HPV 的感染率要高于正常宫颈组织,且更容易发展为更深层的宫颈病变。因此,进行 HPV 检测及基因分型对防治 HPV 感染有重要临床价值。

1. HPV 分型及意义

1.1 HPV 分型 目前已确定的 HPV 大约有 100 多种,约 40 余种可感染妇女生殖道,约 20 余种与肿瘤相关,高危型 HPV(与宫颈癌以及 CIN 病变有关)包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68,共 13 种亚型;低危型 HPV(与外生殖器尖锐湿疣等良性病变有关)包括 HPV6、11、42、43、44,共 5 种亚型^[5]。HPV 亚型最常见的传播方式是性传播,HPV 普遍存在于性活跃人群中,感染潜伏期一般为 3~6 个月,感染后通常无明显临床症状,因此容易被人们忽视,从而造成 HPV 高危亚型持续感染,最终导致宫颈癌变^[6]。因此,筛查是现阶段控制和预防宫颈病变发展为宫颈癌的主要手段。对发现有 HPV 感染的高危人群应做到早预防、早诊断、早治疗,尽早切断宫颈病变的发展,有效降低宫颈癌变的发生率,降低宫颈癌的死亡率。

1.2 HPV 分型检测的意义 对 HPV 亚型感染与宫颈病变关系的研究表明^[7]:①对宫颈行组织病理学及 HPV 检测,发现随着宫颈病变级别的升高,高危型 HPV 的检出率也随之升高;②HPV 的感染在不同年龄组有显著性差异;③高危型 HPV 的持续感染及多重感染是导致宫颈癌变的主要原因;④HPV 亚型的分布存在地域性差异^[7]。因此,医护人员需加强对各地区 HPV 亚型的检测,更重要的是加强年轻人 HPV 的检测。

虽然 HPV 感染与宫颈癌密切相关,但并不是所有 HPV 感染的 CIN 都会进展为癌症。随着患者年龄的增长,HPV 感染率会随之下降,但宫颈癌的发病率却呈升高趋势。早在上世纪 90 年代, Ostor^[8]认为,不同程度的 CIN 其临床结局不同:CIN1 级中,57%的患者可自然退变,32%的患者病变持续存在,进展为 CIN3 级的风险为 11%,但只有 1%的患者有可能进展为宫颈浸润癌;而在 CIN3 级患者中,只有 32%的患者病变可自然退变,56%的患者病变持续存在,超过 12%的患者可进展为宫颈浸润癌;年纪较轻的妇女感染 HPV 后,需要一段较长时间才能发展为宫颈癌,但是年纪越轻,宫颈癌的预后越差。年轻妇女的性生活较活跃,以性为主要传播途径的疾病的发病率也就相应增加。有研究表明,外阴及宫颈湿疣病变的发病率可高至 12.0%;在外阴及宫颈湿疣病变患者中,HPV-6、11 低危亚型的感染率明显高于其他型别 HPV 的感染^[9]。大部分 HPV 感染的患者并无临床症状或仅表现为亚临床感染,如白带异味重、量增多、色发黄、外阴瘙痒、性交出血等。HPV 感染预示 CIN 的存在,如果这些未引起患者足够重视,未及时发现并给予治疗,可发展更高级别的宫颈病变^[10]。聂妹芳等^[11]报道,HPV 的感染率随着年龄增加而增加,在 <30 岁及 >60 岁的女性中高低危 HPV 合并的多重感染高于 30~60 岁的女性。有报道显示:年龄是 HPV 感染和宫颈病变的影响因素,HPV 亚型在 20~30 岁、50~60 岁的

妇女中存在感染高峰^[12]。有部分病患者虽然感染了 HPV，但是本身却没有任何不适症状，此时可能处于病毒感染的潜伏期。所以，各年龄层的人群都应行 HPV 检测。

2. 宫颈病变与 HPV

2.1 宫颈病变级别与 HPV 感染型别 不同宫颈病变级别中 HPV 的感染型别分布也存在一定的差异，Clifford 等^[13]对全球各洲 10058 例宫颈癌患者进行了荟萃分析发现，HPV16 是全球最为主要的基因型，其次是 18 型，而其他基因型在各地区的分布有所差异，如 HPV45 在非洲相对较多，HPV33 在欧洲较多，而 HPV58 和 52 在亚洲较多。国外研究显示，HPV-16、HPV-58、HPV-18、HPV-33 以及 HPV-31 的感染更易发展为宫颈恶性病变^[14-15]，张东红等^[16]研究结果与其相似。另外，张东红等的研究还显示，低危型 HPV-6 与 HPV-11 在正常宫颈的感染率为 34.80%，而在宫颈癌患者中的感染率则为 4.20%，低危型 HPV 的感染率与宫颈癌变趋势呈负相关。虽然宫颈病变级别与感染型别存在差异，但是在 CIN1 级以上的患者中，HPV-16、HPV-58、HPV-18、HPV-33 的感染均占一定优势，说明上述型别的致癌性普遍较高，因此临床上在制定治疗方案时应特别注意。

对于没有明确诊断意义的不典型鳞状上皮细胞和鳞状上皮内低度病变可采用 HPV 检测进一步的明确诊断。HPV 检测可以与细胞学方法联合或单独应用于宫颈癌的初步筛查；可根据感染的 HPV 类型预测受检者宫颈病变风险度，其还可用于宫颈上皮内高度病变和癌症治疗后监测。单纯病毒载量的测定经常会误导人们对宫颈病变发展为宫颈癌的预测^[17]，因此在 HPV 持续感染的评估上，不仅需要检测 HPV 的病毒载量，还需要判明 HPV 属于哪一型别及 HPV 病毒基因组在宿主染色体的整合状态等。Koutsky 等^[18]的研究证明，用疫苗进行病因预防是防范宫颈癌最好的方法，把预防作为主要策略是降低宫颈癌死亡率最为简单有效的途径。如果能及早的检查出 HPV，并且成功治愈发生在宫颈组织的癌前病变，就可阻止癌前病变发展成宫颈癌，这种癌前干预性治疗是预防宫颈癌的一种超前措施^[19]。

2.2 HPV 亚型分析与疫苗研发 目前对于高危型 HPV 感染尚无彻底治愈方法^[20]，因此采用 HPV 疫苗预防 HPV 感染是最根本的防治方法。到目前为止，对 HPV 疫苗的研究主要是针对高危型 HPV，包括预防性疫苗和治疗性疫苗两种，其中预防性疫苗主要是通过诱导有效的体液免疫应答来抵抗 HPV 感染，而治疗性疫苗则主要通过刺激细胞免疫应答以清除病毒感染或已变异的细胞。

Castle^[21]认为 HPV 型别的检测对疫苗的研制十分重要，故可考虑针对不同种族、地区进行特异性疫苗的研制。通过分析各区域、各民族妇女宫颈癌及高危癌前病变中 HPV 的感染情况，为针对性的疫苗研制提供依据。

2006 年 6 月，首个预防宫颈癌的疫苗——Gardasil 经过长达 10 多年的临床研究终于获准上市，成为人类历史上第 1 个癌症疫苗。子宫颈癌也将成为人类通过注射疫苗、早期筛查、早期诊断以及治疗来预防以致消除的第一个恶性肿瘤。从全球范围来看，>70%的侵袭性子宫颈癌是由 HPV16 和(或)HPV18 型引起的，其中 50%的子宫颈鳞癌与 HPV16 感染有关，而 50%的子宫颈腺癌与 HPV18 感染有关。子宫颈癌预防性疫苗已经进入 II~III

期临床实验的有 HPV16 单价 VLP(类病毒颗粒)疫苗、二价 HPV(16、18)VLP 疫苗和四价 HPV(6、11、16、18)VLP 疫苗。HPV 疫苗的出现给全世界的女性带来了曙光。

3. HPV 分型分布

研究证实, HPV 亚型的分布存在地域性差异, 不同地区 HPV 的感染类型不同。在欧洲最常见的是 HPV31、33 型, 非洲西部最常见的是 HPV45 型, 而 HPV39、59 型仅在美洲的中部和南部出现, HPV45、58 型在亚洲多见, HPV52、58 型在中国女性中的检出率较高^[22]。Smith 等^[23]的研究表明, HPV16、31、33、35、45、52 和 58 型是宫颈癌患者感染的常见亚型。而 Bao 等^[24]研究的认为, 中国宫颈癌患者感染的常见亚型为 HPV16、18、58、33、52、45、31 及 35 型, 宫颈癌前病变中常见亚型为 HPV16、58、52、18、33、31。可见 HPV 58 型是中国女性 HPV 感染的优势型别, 而且 HPV58 亦是宫颈癌的优势亚型。我国地域广阔人口众多, HPV 亚型分布比较复杂, 因此明确特定区域 HPV 的流行型别, 不仅有利于设计包括该地区常见感染亚型的检测试剂盒, 提高 HPV 检出率, 而且通过 HPV 分型检测可进一步提示高风险患病人群, 根据感染型别预测病变进展及预后, 指导临床医师制定治疗方案。根据我国不同地区不同高危型 HPV 感染, 研究不同地区宫颈癌疫苗是今后预防宫颈癌前病变及宫颈癌的重要措施。不同地区、国家、种族、年龄层甚至每个人感染的 HPV 都不会完全相同, 一个女性如果仅注射 HPV16、HPV18 疫苗, 但她同时可能被另一种高危 HPV 亚型感染, 这个亚型的持续感染也会导致宫颈病变。

HPV 感染不仅仅导致宫颈病变, 还是其他非妇科疾病的高危因素, 早在 1982 年, Syrjänen 等^[25]就在其实验中注意到食管癌的组织形态学改变与生殖系统湿疣改变非常相似, 并提出 HPV 感染与食管癌存在一定的相关性。随着 2009 年美国食品药品监督管理局批准对于 HPV16、18 型临床检测的应用^[26], HPV 分型检测进一步提高了宫颈癌筛查的特异性, 避免了以往检测方法的假阳性, 其临床应用前景广阔。加强各地区、国家、种族、年龄层 HPV 分型研究是作为 HPV 疫苗研究及推广的必要前提, 对全球女性甚至全人类来说都具有重要意义。

4 小结

随着 HPV 研究的深入, HPV 检测已经成为预防宫颈癌及癌前病变发生、发展重要检测手段。随着 HPV 亚型与各级别宫颈病变的相关性研究的进展发现, HPV 亚型其分布存在地区、国家、民族、年龄的差异, 伴着 HPV 疫苗的出现, HPV 亚型检测对全球不同女性来说, 其在预测宫颈病变进展及预后方面有着深远意义。HPV 疫苗的研究预示着宫颈癌将有可能成为第一个可以预防的癌症。

参考文献

- [1] Lee SA, Kang D, Seo SS, *et al.* Multiple HPV infection in cervical cancer screened by HPV DNA chip[J]. *Cancer Lett*, 2003, 198(2):187-192.
- [2] Zhang WY, Xue YZ, Chen M, *etal.* Prevalence of high-risk human papillomavirus infection in different cervical lesion among organized health-examination women in Shanghai, China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(16):1578-1582.
- [3] 李瑞珍, 石菊芳, 周庆芝, 等. 应用基因芯片技术检测高危型人乳头瘤病毒在宫颈癌筛查中的评价[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(5):307-311.
- [4] Kim K, Zang R, Choi SC, *et al.* Current status of gynecological cancer in China[J]. *J Gynecol Oncol*, 2009, 20(2):72-77.
- [5] Matsumoto K. Human papillomavirus and cervical cancer[J]. *Nippon Rinsho*, 2007, 65(11):2113-2124. PMID:18018579
- [6] 王红旗, 郭远瑜, 汪敏, 等. 6868例妇科门诊病人HPV感染状况及基因型分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2010, 20(5):1204-1206.
- [7] 徐进. HPV DNA检测及TCT在宫颈病变筛查中的应用[D]. 山西:山西医科大学, 2012:15
- [8] Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 1993, 12(2):186-192.
- [9] 彭秀红, 毛玲芝, 邓群娣, 等. 人乳头瘤病毒-DNA分型检测在年轻妇女宫颈病变诊断中的价值[J]. *中国生育健康杂志*, 2009, 20(2):92-95.
- [10] 杜敏, 周庆云. 宫颈病变与HPV感染相关研究进展[J]. *卫生职业教育*, 2010, 28(22):158-159.
- [11] 聂妹芳, 李登清, 黄民主, 等. 11461例妇科门诊患者HPV亚型感染状况的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(27):3434-3438.
- [12] Sum PM, Chen XJ, Ling CQ, *et al.* Clinical Significance of HPV Genotypes Detection by using Flow Through Hybridization and Gene Chip [J]. *Strait Journal of Preventive Medicine*, 2010 (01): 4- 7. Chinese
- [13] Clifford GM, Swith 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.
- [14] Hwang TS, Jeong JK, Park M, *et al.* Detection and typing of HPV Genotypes In various cervical lesions by HPV oligonucleotide microarray[J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 90(1):51-56. PMID:12821341
- [15] Smith JS, Lindsay L, Hoots B, *et al.* Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis

update[J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(3):621-632.

[16]张东红, 林美珊. 人乳头瘤病毒在国人宫颈病变中感染及型别分布特征的 Meta 分析[J]. 2010, 13(12):1287-1290.

[17]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.

[18]Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, *et al.* A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(21):1645-1651

[19] 李芳芳, 方红辉, 冯志勇, 等. 高危人乳头瘤病毒基因型与宫颈癌筛查[J]. 生物通讯技术, 2005, 16(6):651-652.

[20] 魏华莉. 慢性宫颈炎合并高危型人乳头瘤病毒感染的治疗[J]. 中华全科医学, 2012, 10(3):452-453.

[21]Castle PE. The evolving definition of carcinogenic human papillomavirus[J]. *Infect Agent Cancer*, 2009, 4:7.

[23]Smith JS, Lindsay L, Hoots B, *et al.* Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update[J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(3):621-632.

[24]BaoYP, Li N, Smith JS, *et al.* Human papillomavirus type-distribution in the cervix of chinese women: a meta-analysis[J]. *Int J STD AIDS*, 2008, 19(2):106-111.

[25] Syrjänen K, Pyrhönen S, Aukee S, *et al.* Squamous cell papilloma of the esophagus: a tumour probably caused by human papilloma virus (HPV) [J]. *Diagn Histopathol*, 1982, 5(4):291-296.

[26]米兰, 刘朝晖. 人乳头瘤病毒 DNA 检测的应用[J] 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(5):350-352.

致 谢

Acknowledgment

岁月如梭，时光荏苒，转眼间，我已度过了三年的研究生学习阶段。在这三年的学习过程中，我学到了许多知识，同时也结交了许多的良师益友。我衷心的感谢曾帮助过我的各位老师、同学，是你们丰富我的生活，让我学到的许多宝贵的知识和懂得怎样去面对社会，你们的无私与关爱让我终生难忘，值此毕业论文完成之际，谨向三年来热心支持和帮助过我的所有老师和同学致以最诚挚的感谢！

本课题是在导师王英红教授的严格要求和精心指导下完成的。

首先感谢我的导师王英红教授。本从课题设计到每个实验步骤的实施，再到论文的撰写都倾注了导师王英红教授的智慧 and 心血。在三年学习期间导师给予我悉心的关怀和指导。导师以其高尚的人品，谦和的作风和勤奋的治学精神为我树立了学习的榜样，更以其渊博的学识，敏锐的科研思维和高尚的人格令我叹服。同时导师对我在实验和临床方面提出了较高的要求。值此论文完成之际，我向尊敬的导师王英红教授表示崇高的敬意和衷心的感谢！

其次，衷心感谢一附院的赵霞主任、李福霞、吕锡芳、李文婷、李丰玲、老师对我的培养、关心和教导。

衷心感谢一附院的田雪护士以及妇产科科全体同志三年来给予我的热情帮助。

衷心感谢医学院各级领导三年来对我的培养、关心和教导，感谢石河子大学医学院研究生处张辉老师、刘军老师、陈洁婷老师给予我无微不至的关怀和照顾。

衷心感谢我的同学李婕娜、张春瑜、李娜、何波给予我的鼓励、支持和帮助，能认识你们是我一生的财富，和你们相处的日子我将终生难忘。

感谢父母及所有家人在学习、工作和生活中给予的无微不至的关怀和照顾。

最后衷心感谢百忙之中抽出时间审阅本论文的专家和教授，以及所有曾经关心、帮助和鼓励过我的人。

研究生：陈园园

2014年5月

作者简介

陈园园，女，生于1987年6月，籍贯黑龙江省大庆市。2005-2010年就读于佳木斯大学医学院，攻读临床医学专业，2010年6月获医学学士学位。2011年8月考入石河子大学医学院攻读硕士学位，专业为妇产科学，研究方向为妇科肿瘤与内镜。现已顺利修完研究生课程规定的26学分，圆满完成教学实践任务，并已通过大学英语六级考试。

在学期间主要参与的研究项目

参加硕士研究生课题《HPV亚型与宫颈病变发生及预后的相关性研究》

在学期间发表的文章

1.陈园园，王英红. 检测人乳头瘤病毒亚型的意义和应用研究医师综述，已录用，待发表。

2.陈园园，王英红. 各人乳头瘤病毒亚型与宫颈癌及癌前病变发生及预后的相关性研究.投稿中国妇幼保健，已发表于2014,29（9）:1336-1341。

导师评阅表


研究生姓名	陈园园	学制	三年
专业	妇产科学	研究方向	妇科肿瘤与内镜

学术评语：宫颈癌是目前世界范围内最常见的妇科恶性肿瘤之一，发病率位居女性恶性肿瘤第二，仅次于乳腺癌。

本文对HPV亚型与宫颈病变发生及预后的相关性研究得出以下结论：

1. 高危型HPV感染是影响各级别宫颈病变的发生和发展，且随着宫颈病变级别的升高，其感染高危型HPV的概率也随之升高。
2. 16亚型在是各级别宫颈病变最常见的亚型，尤其在宫颈癌中检出率最高，其次为58亚型。且16亚型随着宫颈病变级别的升高感染率也随之提高。再次印证16亚型最易导致宫颈癌发生。
3. 常见58亚型在治疗前HPV载量高低影响宫颈病变患者的预后，而16亚型与其载量高低无关，治疗后各高危HPV亚型持续感染预示宫颈病变残留或复发。
4. 宫颈病变级别只在16亚型中影响患者的转阴率，其余亚型在不同宫颈病变级别中转阴率无差别，所以尚不能确定宫颈病变的严重程度是否影响高危型HPV的转阴因素。
5. 不同治疗方式都能有效清除高危型HPV感染，宫颈癌根治术转阴率较高，本资料显示不同手术治疗方式的效果明显优于干扰素治疗。在16亚型中各个治疗方式对预后影响最明显。
6. 单一亚型感染预后的转阴率明显高于双重及多重感染。说明阴道对单一亚型的清除率明显高于多亚型。
7. 本资料显示患者年龄越大，转阴率越低，说明年龄也是影响转阴率的因素。
8. 各宫颈病变级别经过不同治疗后随着时间推移转阴率逐渐提高。综合来看宫颈癌根治术后转阴率最高，可能与该手术范围大，预防了宫颈病变残留及复发。
9. 即使患者在治疗后可以转阴，但是也有再次感染高危型HPV的可能，也可能是重复感染或重新感染新的亚型。

论文撰写文笔流畅，条理清楚，观点明确，具有较高理论价值，达到硕士研究生毕业论文要求。

指导教师签字： 

2014年6月2日