

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.009

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.009

## 高危型人乳头状瘤病毒多重感染 在宫颈鳞状细胞病变中的分布及意义

王媛媛<sup>1</sup>, 彭燕燕<sup>2</sup>, 刘春鹏<sup>1</sup>, 廖利华<sup>1</sup>, 郑洁<sup>1</sup>, 王少洪<sup>1</sup>, 宫国良<sup>3</sup>

(1. 汕头市中心医院病理科, 广东 汕头 515041; 2. 汕头市中心医院检验科, 广东 汕头 515041;  
3. 汕头大学医学院第一附属医院病理科, 广东 汕头 515041)

**[摘要]** 目的: 探讨高危型人乳头状瘤病毒(high-risk human papilloma virus, HR-HPV)多重感染在宫颈鳞状细胞病变中的分布特点及临床意义, 为宫颈病变的诊断、治疗以及预防性接种疫苗提供新的理论依据。方法: 收集2011至2015年39 331例女性患者的宫颈HPV分型检测、液基细胞学(liquid based cytology, LCT)检查及部分宫颈活检诊断结果, 分析HR-HPV多重感染与宫颈鳞状细胞病变患者的临床病理特征的关系。结果: 在39 331例患者中, HR-HPV多重感染者768例, 年龄为(38.10±10.28)岁, 2重感染及3重感染主要集中在21~50岁, 4重以上感染主要集中在21~40岁。应用卡方检验进一步分析可以发现, 2重感染、3重感染和4重以上感染在各年龄组的分布存在差异( $\chi^2=23.80$ ,  $P=0.008$ ); 卡方检验风险分析显示, 人群中HR-HPV多重感染增加宫颈鳞状细胞学异常发病的风险( $OR=1.32$ ,  $P=0.01$ ); Spearman等级相关分析显示HR-HPV多重感染与宫颈鳞状细胞病变级别呈正相关( $P=0.01$ )。结论: HR-HPV多重感染增加了宫颈癌前病变的发生及癌变风险, 在诊断、治疗和预防宫颈病变时, 应重点参考HR-HPV的多重感染情况。

**[关键词]** 子宫颈; 鳞状细胞; 人乳头瘤病毒; 多重感染

## Distribution of high-risk human papilloma virus multiple infection in cervical lesions and its significance

WANG Yuanyuan<sup>1</sup>, PENG Yanyan<sup>2</sup>, LIU Chunpeng<sup>1</sup>, LIAO Lihua<sup>1</sup>, ZHENG Jie<sup>1</sup>, WANG Shaohong<sup>1</sup>, GONG Guoliang<sup>3</sup>

(1. Department of Pathology, Shantou Central Hospital, Shantou Guangdong 515041; 2. Department of Laboratory Medicine, Shantou Central Hospital, Shantou Guangdong 515041; 3. Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou Guangdong 515041, China)

**Abstract** **Objective:** To probe the distribution of high-risk human papilloma virus (HR-HPV) multiple infection in cervix squamous cell and to provide new theoretical basis and clinical reference for diagnosis, treatment and preventive vaccination. **Method:** A retrospective study was performed, which involved 39 331 cases during 2011 to 2015 from Shantou Central Hospital using cervical HPV testing, liquid based cytology (LCT) and part of the biopsy, focus on analysis the relationship between multiple infections and clinicopathological features of patients with

收稿日期 (Date of reception): 2019-04-17

通信作者 (Corresponding author): 宫国良, Email: blkggl@163.com

cervical squamous cell disease **Results:** HR-HPV multiple infection was 768 cases, and the average age was  $38.10 \pm 10.28$  years old. The age was focus on 21–50 years old in double or triple infection, 21–40 years old in quad infection. There was difference in the distribution of each age group of Chi-square test ( $\chi^2=23.80$ ,  $P=0.008$ ). The multiple high risk-HPV infection increases the risk of abnormal of LCT scene (OR=1.32). HR-HPV multiple infection was positively correlated with cervical squamous cell lesion grade of Spearman rank correlation analysis.

**Conclusion:** HR-HPV multiple infections increase the incidence of cervical precancerous lesions and the risk of cancer. we should focus on the multiple infection of HR-HPV in the diagnosis, treatment and prevention of cervical lesions.

**Keywords** cervix; squamous cell; human papilloma virus; multiple infection

高危型人乳头状瘤病毒 (high-risk human papillomavirus, HR-HPV) 的持续感染是宫颈上皮内病变和宫颈癌发生的必要因素, 绝大部分患者可以检测到一种或多种HR-HPV的感染<sup>[1]</sup>。近年来, 国内外学者针对HPV多重感染的报道越来越多。已有研究<sup>[2-4]</sup>表明: HPV多重感染与宫颈病变的发生发展相关, HPV多重感染患者发生宫颈病变的风险明显高于单独感染。宫颈病变以鳞状细胞病变为主, 其他组织来源病变较为少见, 故本研究选取单一的鳞状细胞病变进行分析, 阐述HR-HPV多重感染在宫颈鳞状细胞病变中的分布特点及临床意义, 为宫颈病变的诊断、治疗以及预防性接种疫苗提供新的理论依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

回顾性研究2011年1月至2015年1月汕头市中心医院门诊、体检科及住院的39 331例宫颈病变患者(已排除不满意标本及LCT诊断为非典型腺细胞的病例), 年龄15~87岁, 均进行了HPV分型检测及液基细胞学(liquid based cytology, LCT)检查, 其中1 748例进行了宫颈活检。本研究经汕头市中心医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 HPV检测及LCT检查

患者行常规妇科检查, 分别取材行HPV检测及LCT检查。HPV检测采用潮州凯普生物科技股份有限公司的HPV核酸扩增分型系统, 试剂盒可一次性检测21种型别HPV, 包括15种高危HPV, 即HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-35, HPV-39, HPV-45, HPV-51, HPV-52, HPV-53, HPV-56, HPV-58, HPV-59, HPV-66和HPV-68;

6种低危型HPV, 即HPV-6, HPV-11, HPV-42, HPV-43, HPV-44。LCT检查采用Prep Stain薄层液基细胞制片染色机及报告系统, 由2位病理医师按照TBS分级标准<sup>[5]</sup>进行诊断。

#### 1.2.2 阴道镜下宫颈活检及病理学诊断

共1 748名患者接受了阴道镜检查及宫颈活检, 该项操作由妇科医师进行检查, 对阴道镜下可疑病变行定点活检, 若阴道镜下未发现明显病灶或图像不满意, 则在宫颈鳞柱状交界区3, 6, 9, 12点取活检。病理诊断由2位病理医师按照妇产科诊断病理学相关标准进行<sup>[6]</sup>。

## 1.3 统计学处理

应用SPSS 18.0统计软件进行数据分析, 计数资料率的比较采用频数分布进行分析, 构成比和率的显著性差异比较采用卡方检验, 风险分析采用四格表卡方检验, 相关性分析采用Spearman等级相关。以宫颈活检病理结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本资料

在39 331例宫颈病变患者中, 3 285例感染HPV, 人群HPV感染率8.35%, 3 026例为HR-HPV感染, 占HPV感染总例数的92.88%。2种及2种以上的HR-HPV感染有768例, 占HR-HPV感染的25.38%(768/3026)。在多重感染中, 2重感染544例, 3重感染137例, 4重及以上4重以上感染59例, 感染型别数量最多的为7重感染。LCT检查结果: 未见上皮内病变或恶性病变(negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM) 38 435例, 占97.72%; 非典型鳞状细胞, 意义不明确(atypical squamous cells of undetermined

significance, ASC-US)371例, 占0.94%; 低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)176例, 占0.45%; 非典型鳞状细胞, 不排除高级别鳞状上皮内病变(atypical squamous cells cannot exclude HSIL, ASC-H)93例, 占0.24%; 高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)256例, 占0.65%。39 331例患者中, 共1 748例进行了阴道镜下宫颈活检, 病理诊断结果如下: 正常组891例, 占50.97%; LSIL组330例, 占18.88%; HSIL组304例, 占17.39%; 鳞状细胞癌组223例, 占12.76%。

## 2.2 HR-HPV 多重感染在不同年龄段中的分布情况

HR-HPV多重感染的年龄为15~86(38.10±10.28)岁, 多重感染年龄分布见表1。2重感染及3重感染主要集中在21~50岁, 4重以上感染主要集中在21~40岁。应用卡方检验进一步分析可以发现, 2重感染、3重感染和4重以上感染在各年龄组的分布存在差异( $\chi^2=23.80$ ,  $P=0.008$ )。

## 2.3 HPV 多重感染的型别分布特点

在768例HR-HPV多重感染患者中, 15种型别均检出, 频数居前5位的亚型为HPV-52, HPV-

16, HPV-58, HPV-53, HPV-18, 分别占15.38%, 12.88%, 10.16%, 9.24%, 7.17%(表2, 图1)。

## 2.4 HR-HPV 多重感染与宫颈鳞状细胞病变发病的关系

### 2.4.1 HR-HPV 多重感染的分布情况和与 LCT 结果的关系

LCT结果诊断为NILM的患者共有38 435例, 其中1 978例存在单一的HR-HPV感染, 510例患者存在HR-HPV多重感染。在LCT检查结果异常的病例中(包含ASC-US及以上诊断), 单一HR-HPV感染416例, HR-HPV多重感染142例。人群中HR-HPV多重感染增加宫颈鳞状细胞学异常发病风险( $OR=1.32$ ,  $P=0.01$ ; 表2)。

### 2.4.2 HR-HPV 多重感染与宫颈活检结果的相关性

多重感染在LSIL与正常病变组间无差别, 在HSIL组与LSIL组间差异有统计学意义( $P<0.001$ ), 在鳞癌与HSIL组间差异有统计学意义( $P<0.001$ )。宫颈活检结果Spearman等级相关分析显示: 多重感染与宫颈病变级别正相关( $\chi^2=0.26$ ,  $P=0.01$ ; 表3)。两两比较可以发现, LSIL组与HSIL组相比较, 差异有统计学意义( $\chi^2=45.24$ ,  $P<0.001$ ), HSIL组与鳞状细胞癌组比较, 差异有统计学意义( $\chi^2=20.87$ ,  $P<0.001$ )。

表1 HR-HPV多重感染在不同年龄组中的分布情况

Table 1 Distribution of multiple HR-HPV infection in groups of ages

年龄/岁	n	2重感染/[例(%)]	3重感染/[例(%)]	>4重感染/[例(%)]
≤20	29	13 (2.39)	10 (6.06)	6 (10.17)
21~30	203	136 (25.00)	50 (30.30)	17 (28.81)
31~40	239	176 (32.35)	45 (27.27)	18 (30.51)
41~50	196	148 (27.21)	41 (24.85)	7 (11.86)
51~60	66	49 (9.01)	12 (7.27)	5 (8.47)
>61	35	22 (4.04)	7 (4.24)	6 (10.17)
合计	768	544	165	59

表2 LCT检查结果异常与HR-HPV多重感染相关性

Table 2 Relationship between abnormal in LCT with multiple HR-HPV infection

HPV	LCT正常组/例	LCT异常组/例	95%CI	OR	P
HR-HPV单一感染	1 978	416	1.07~1.62	1.32	0.01
HR-HPV多重感染	510	142			

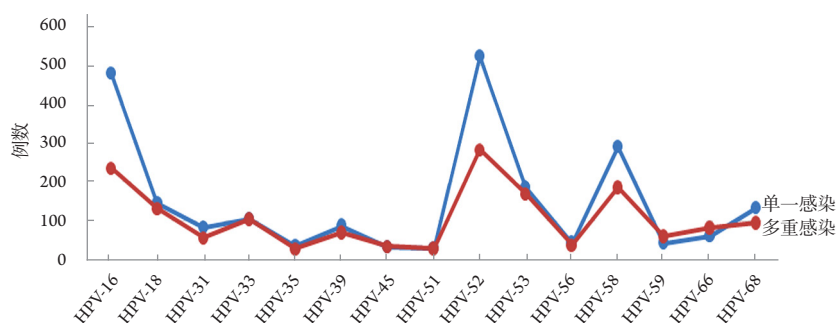


图1 HR-HPV多重感染型别分布情况

Figure 1 Distribution of genotype in multiple HR-HPV infection

表3 宫颈活检结果异常与HR-HPV多重感染相关性

Table 3 Relationship between abnormal in biopsy with multiple HR-HPV infection

组别	2重感染/例	3重感染/例	4重感染及以上/例
正常组	116	29	5
LSIL组	56	10	4
HSIL组	49	20	9
鳞状细胞癌组	17	4	20
$\chi^2$		0.26	
P		0.01	

### 3 讨论

宫颈病变是常见的妇科疾病，以鳞状细胞病变为主，组织病理学以LSIL，HSIL和鳞状细胞癌为主，其中以鳞状细胞癌最为严重，是最常见女性生殖系统恶性肿瘤之一<sup>[7-8]</sup>。上世纪七十年代末Harald Zur教授提出“持续性的HPV感染是宫颈癌发生的必要条件”，并于2008年被授予诺贝尔医学奖。从此传统的宫颈癌以肿瘤研究模式转变为以“HPV感染为中心”的病因学研究模式。研究<sup>[9]</sup>指出：HPV通过整合宿主DNA破坏E2基因结构，后者对E6和E7蛋白负性调节作用。E6通过抑制p53阻断凋亡、E7通过抑制pRb使细胞周期失控，由此宿主细胞发生恶性转化。

目前已经发现不同HPV亚型有200多种，但其中可感染生殖道的亚型有40种，约20种与肿瘤发生有关。由于HPV亚型众多，同时HPV存在基因变异，且不同HPV亚型之间没有交叉保护抗体，这就造成HPV的多重感染的基础。前期研究<sup>[3]</sup>发现汕头地区常见的亚型为HPV-52，HPV-16，HPV-58。本研究进一步在多重感染中发现频数居前5位

的亚型与单一感染相同，均为HPV-52(15.38%)，HPV-16(12.88%)，HPV-58(10.16%)，HPV-53(9.24%)，，HPV-18(7.17%)。多重感染年龄特点均在31~40岁达到高峰，然后随之下下降，推测年轻女性易发生HPV感染可能是由于性生活频繁，而年长女性的HPV多重感染是否与机体免疫力下降有关尚需进一步研究。研究<sup>[10]</sup>显示：持续性HPV感染更容易发生HPV多重感染，而>45岁的女性更容易发生HPV持续性感染。

多重HPV感染与单一感染相比是否会促进或者降低宫颈癌变发生及发展，以及多重感染型别特征对宫颈上皮内病变影响一直是众多学者们关注的问题。本研究发现：多重HR-HPV感染增加个体发生细胞学异常的发病风险(OR=1.32)，本研究结果与Dickson等<sup>[11]</sup>相同，均发现多重HR-HPV增加宫颈细胞学异常的风险。在De Brot等<sup>[12]</sup>的研究中也发现，多重HR-HPV感染也与持续性的低度病变有关，并且发展成HSIL的风险增加。HPV通过感染宿主细胞实现肿瘤发生，包含2种状态：第1种状态HPV进入宿主细胞质，形态学表现为LSIL的形态学特点，即挖空细胞改变；第2种状态

整合宿主DNA, 形态学出现HSIL的特点, 如细胞核染色质深染, 核膜不规则等形态学特点。本研究结果显示: 随着多重感染率增加, 宫颈病变级别增加。多重感染在LSIL与正常病变组间无差别, 在HSIL组与LSIL组间差异有统计学意义, 在鳞状细胞癌与HSIL组间差异有统计学意义。表明随着多重感染增加, 宫颈病变的级别增加。因此, 推测多重感染有利于HPV整合宿主细胞。Gong等<sup>[13-14]</sup>也发现: 多重感染率随着宫颈病变的级别增加而增加, 除鳞状细胞癌外, 在CINI, CINII和CINIII与正常组间比较有差别。Spinillo等<sup>[15]</sup>也证明多重感染与宫颈病变的范围有关。

综上, HR-HPV多重感染增加了宫颈癌前病变的发生及癌变风险, 在诊断、治疗和预防宫颈病变时, 应该重点参考HR-HPV的多重感染情况。

## 参考文献

- Mazarico E, Gómez-Roig MD, Miñano J, et al. Relationship of human papilloma virus multiple genotype infection with patient's age and type of cervical lesion[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2014, 35(4): 378-381.
- Li Y, Huang K, Ji PL, et al. Cervical infection of oncogenic human papillomavirus (HPV) types in Beijing, China[J]. *Biomed Environ Sci*, 2016, 29(10): 734-741.
- Wang YY, Wang SH, Shen JH, et al. Genotype distribution of human papillomavirus among women with cervical cytological abnormalities or invasive squamous cell carcinoma in a high-incidence area of esophageal carcinoma in China[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 1256384.
- 周惠玲, 伍金华, 潘连贞. 广东省江门市31523例女性人乳头瘤病毒感染及基因分型[J]. *中国热带医学*, 2018, 18(11): 1103-1105. ZHOU Huiling, WU Jinhua, PAN Lianzhen. Human papillomavirus infection and genotyping among 31 523 women in Jiangmen of Guangdong[J]. *China Tropical Medicine*, 2018, 18(11): 1103-1105.
- Solomon D, Nayar R. 子宫颈细胞学Bethesda报告系统定义、标准和注释[M]. 黄受方, 张长淮, 余小蒙, 译. 北京: 人民军医出版社, 2009: 1-198. Solomon D, Nayar R. Definition, criteria and annotations of cervical cytology Bethesda reporting system[M]. Translated by HUANG Shoufang, ZHANG Changhuai, YU Xiaomeng. Beijing: People's Military Medical Publishing House, 2009: 1-198.
- Christopher PC, Kenneth RL. 妇产科诊断病理学[M]. 回允中, 译. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 267-440. Christopher PC, Kenneth RL. Diagnostic Pathology of obstetrics and gynecology[M]. Translated by HUI Yunzhong. Beijing: Peking University Medical Publishing House, 2007: 267-440.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(8): 1941-1953.
- Shi WJ, Liu H, Wu D, et al. E6/E7 proteins are potential markers for the screening and diagnosis of cervical pre-cancerous lesions and cervical cancer in a Chinese population[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(5): 6251-6258.
- Wang W, An J, Song Y, et al. Distribution and attribution of high-risk human papillomavirus genotypes in cervical precancerous lesions in China[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(7): 1-9.
- Dickson EL, Vogel RI, Geller MA, et al. Cervical cytology and multiple type HPV infection: a study of 8182 women ages 31-65[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133(3): 405-408.
- De Brot L, Pellegrini B, Moretti ST, et al. Infections with multiple high-risk HPV types are associated with high-grade and persistent low-grade intraepithelial lesions of the cervix[J]. *Cancer Cytopathol*, 2017, 125(2): 138-143.
- Gong P, Wang Z, Geng J, et al. Comparative study on detection and typing of human papillomavirus (HPV) infection with microarray using paraffin-embedded specimens from squamous cell carcinoma and cervical precursor lesions[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2017, 17(2): 990-997.
- 冯余宽, 彭英, 朱联, 等. 四川地区HPV亚型及多重感染与宫颈癌前病变的关系初探[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2015, 46(3): 422-462. FENG Yukuan, PENG Ying, ZHU Lian, et al. Relationship of human papillomavirus subtypes and multiple infection with different cervical precancerous diseases in Sichuan Province[J]. *Journal of Sichuan University. Medical Science Edition*, 2015, 46(3): 422-462.
- Spinillo A, Gardella B, Iacobone AD, et al. Multiple papillomavirus infection and size of colposcopic lesions among women with cervical intraepithelial neoplasia[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2016, 20(1): 22-25.

本文引用: 王媛媛, 彭燕燕, 刘春鹏, 廖利华, 郑洁, 王少洪, 宫国良. 高危型人乳头状瘤病毒多重感染在宫颈鳞状细胞病变中的分布及意义[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(12): 2692-2696. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.009

Cite this article as: WANG Yuanyuan, PENG Yanyan, LIU Chunpeng, LIAO Lihua, ZHENG Jie, WANG Shaohong, GONG Guoliang. Distribution of high-risk human papilloma virus multiple infection in cervical lesions and its significance[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(12): 2692-2696. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.009