

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2018.05.034

· 皮肤性病学 ·

尖锐湿疣复发患者 HPV 基因分型的分布情况及关系分析

景伟芳 周娜娜 刘雪 尹鸿英 王敬茶

中国石油天然气集团公司中心医院皮肤科,河北 廊坊 065000

【摘要】目的:研究尖锐湿疣复发患者人乳头瘤病毒(HPV)基因分型的分布情况及关系。方法:选取中国石油天然气集团公司中心医院2014年10月至2016年10月285例尖锐湿疣复发患者为研究对象,采集尖锐湿疣组织样本,进行HPV基因分型检测。结果:271例HPV阳性尖锐湿疣复发患者低危型HPV感染率为37.6%,高危型HPV感染率为84.5%,单一型HPV感染率为53.9%,复合型HPV感染率为46.1%。HPV16与HPV18感染率分别为36.9%、32.1%。尖锐湿疣复发患者低危型HPV感染比例显著高于高危型HPV感染($P < 0.05$)。结论:高危型HPV基因是尖锐湿疣复发患者HPV感染主要类型,其中HPV16与HPV18为尖锐湿疣复发患者最常见HPV基因亚型。

【关键词】 尖锐湿疣;复发;人乳头瘤病毒;基因分型

Distribution of HPV genotypes and their relationships in patients with recurrent condyloma acuminatum

JING Weifang, ZHOU Nana, LIU Xue, YIN Hongying, WANG Jingcha. Department of Dermatology, Central Hospital of China National Petroleum Corporation, Langfang 065000, Hebei, China

【Abstract】 Objective: To investigate the distribution of human papilloma virus (HPV) genotypes and their relationships in patients with recurrent condyloma acuminatum (CA). **Methods:** 285 patients with recurrent CA treated in the Central Hospital of China National Petroleum Corporation from October 2014 to October 2016 were selected as the study subjects. The CA samples were collected and HPV genotype was detected. **Results:** In the 271 patients with HPV positive recurrent CA, the rates of low-risk HPV infection, high-risk HPV infection, single HPV infection and mixed HPV infection were 37.6%, 84.5%, 53.9% and 46.1% respectively. The rates of HPV16 and HPV18 infections were 36.9% and 32.1% respectively. The rate of low-risk HPV infection was higher than that of high-risk HPV infection in patients with recurrent CA ($P < 0.05$). **Conclusions:** High-risk HPV genotype is the main type of HPV infection in patients with recurrent CA, where HPV16 and HPV18 are the most common subtypes.

【Key words】 Condyloma acuminatum (CA); Recurrence; Human papilloma virus (HPV); Genotype

尖锐湿疣是临床常见性传播疾病,由人乳头瘤病毒(HPV)感染引起,多发于中青年人群^[1]。尖锐湿疣治疗难度大,临床以物理治疗、药物治疗等综合治疗为主,缺乏特效药物,易复发,不易根除^[2]。HPV是一种球形DNA病毒,目前已发现200多种亚型,不同HPV感染亚型可以引起不同病变^[3]。关于HPV基因类型与尖锐湿疣复发关系现有研究较少,本研究选取中国石油天然气集团公司中心医院2014年10月至2016年10月285例尖锐湿疣复发患者为研究对象,进行HPV基因检测,探讨尖锐湿疣复发患者HPV基因分型的分布情况及关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取中国石油天然气集团公司中心医院2014年10月至2016年10月285例尖锐湿疣复发患者为研究对象,所有患者均经醋酸白试验测定为阳性。纳入标准:①符合尖锐湿疣相关

诊断标准^[4],经组织病理学确诊为尖锐湿疣患者;②明确尖锐湿疣病史;③首次发病后经治疗病灶完全清除,0.5年内无接触史,再次出现病灶的患者;④经医院伦理会通过,患者或其家属对本次研究知情同意并签署知情同意书。排除标准:①合并有其他性传播疾病的患者;②合并有恶性肿瘤、糖尿病、自身免疫性疾病;③近1个月内使用免疫抑制剂;④妊娠期或哺乳期妇女。本组患者男177例,女108例,年龄范围24岁~51岁,年龄(37.49 ± 13.42)岁;复发持续时间范围1个月~5个月,复发持续时间(3.06 ± 1.85)d。

1.2 实验方法

所有患者均采用氨基酮戊酸光动力学疗法(ALA-PDT)治疗尖锐湿疣:常规消毒湿疣及周围部位,将20%盐酸氨基酮戊酸散剂(ALA)滴在疣体上,然后使用浸泡过20%ALA的纱布覆盖,之后再用塑料薄膜封包,2~3h后重新滴加20%ALA。3h后去除薄膜并清除干净皮肤上的药物,使用激光照射病损部位(输出波长: 635 ± 10 nm,功率:20~100mW),最后用治疗仪照射(照射能量密度: $100 \sim 150$ J/cm²,照射时间:30min)。术后辅助免疫疗法。

【第一作者简介】景伟芳(1983—),女,主治医师、硕士,主要从事皮肤科临床与研究工作

治疗过程中采集尖锐湿疣组织样本,男性取材于阴茎、包皮、龟头和肛门,女性取材于大阴唇、小阴唇、宫颈和肛门,冷藏保存。取50mg尖锐湿疣组织样本研磨、漂洗,充分震荡后置入离心机,13000rpm离心5min,保留沉淀物。加入100 μ l裂解液,充分震荡后沸水加热10min,置入离心机13000rpm离心5min,保留上清液作为PCR反应模板。根据HPV基因分型试剂盒(深圳亚能生物技术有限公司)说明书步骤进行PCR扩增—杂交—洗膜—显色,PCR循环参数:95 $^{\circ}$ C,5min;95 $^{\circ}$ C,30s;58 $^{\circ}$ C,30s;72 $^{\circ}$ C,30s;94 $^{\circ}$ C,30s;42 $^{\circ}$ C,90s;72 $^{\circ}$ C,30s。共循环40次。

1.3 结果判定

所有膜条在PC位点处均有蓝色斑点,阴性膜条在PC位点外无蓝色斑点,阳性膜条除PC位点外在相应HPV基因型位点上出现蓝色斑点,以此视为实验成功,反之则为实验失败。每张膜条共20种HPV类型,包括6种低危亚型与14种高危亚型,低危亚型分别为HPV6、HPV8、HPV11、HPV30、HPV42、HPV44,高危亚型分别为HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV56、HPV58、HPV59、HPV66、HPV68。1个阳性信号为单一型感染,2个及以上阳性信号为复合型感染。

1.4 统计学方法

选用SPSS19.0软件对数据进行分析和处理,计数资料采用率(%)表示,组间比较进行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV基因检测结果

在285例尖锐湿疣复发感染患者中,271例检测出HPV基因型别,阳性率为95.1%。

2.2 低危型HPV感染分布情况

271例患者共检出低危型HPV基因102例,检出率为37.6%。尖锐湿疣复发患者低危型HPV感染以HPV6、HPV11为主。具体结果详见表1。

表1 低危型HPV感染分布情况[n(%)]

HVP基因型别	男性(n=168)	女性(n=103)	合计(n=271)
HPV6	25(9.2)	16(5.9)	41(15.1)
HPV8	4(1.5)	2(0.7)	6(2.2) ^{ab}
HPV11	19(7.0)	10(3.7)	29(10.7)
HPV30	3(1.1)	6(2.2)	9(3.3) ^{ab)}
HPV42	3(1.1)	1(0.4)	4(1.5) ^{ab}
HPV44	5(1.8)	8(3.0)	13(4.8) ^{ab)}
低危型HPV感染	59(21.8)	43(15.9)	102(37.6)

注:标有“a”项表示,与HPV6感染比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,与HPV11感染比较, $P < 0.05$

2.3 高危型HPV感染分布情况

271例患者共检出高危型HPV基因229例,检出率为84.5%。尖锐湿疣复发患者高危型HPV感染以HPV16、HPV18为主。具体结果详见表2。

表2 高危型HPV感染分布情况[n(%)]

HVP基因型别	男性(n=168)	女性(n=103)	合计(n=271)
HPV16	64(23.6)	36(13.3)	100(36.9)
HPV18	58(21.4)	29(10.7)	87(32.1)
HPV31	3(1.1)	1(0.4)	4(1.5) ^{ab}
HPV33	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4) ^{ab}
HPV35	1(0.4)	2(0.7)	3(1.1) ^{ab}
HPV39	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4) ^{ab}
HPV45	0(0.0)	2(0.7)	2(0.7) ^{ab}
HPV51	2(0.7)	0(0.0)	2(0.7) ^{ab}
HPV52	5(1.8)	7(2.6)	12(4.4) ^{ab}
HPV56	1(0.4)	1(0.4)	2(0.7) ^{ab}
HPV58	1(0.4)	0(0.0)	1(0.4) ^{ab}
HPV59	2(0.7)	0(0.0)	2(0.7) ^{ab}
HPV66	1(0.4)	1(0.4)	2(0.7) ^{ab}
HPV68	6(2.2)	4(1.5)	10(3.7) ^{ab}
高危型HPV感染	144(53.1)	85(31.4)	229(84.5)

注:标有“a”项表示,与HPV16感染比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,与HPV18感染比较, $P < 0.05$

2.4 单一型HPV感染分布情况

271例尖锐湿疣复发患者共检出单一型HPV感染146例,检出率为53.9%。尖锐湿疣复发患者单一型HPV感染以HPV16、HPV18为主。具体结果详见表3。

表3 单一型HPV感染分布情况[n(%)]

单一型HVP基因	男性(n=168)	女性(n=103)	合计(n=271)
HPV6	9(3.3)	5(1.8)	14(5.2) ^{ab}
HPV11	12(4.4)	8(3.0)	20(7.4) ^{ab}
HPV30	0(0.0)	3(1.1)	3(1.1) ^{ab}
HPV44	1(0.4)	4(1.5)	5(1.8) ^{ab}
HPV16	37(13.7)	20(7.4)	57(21.0)
HPV18	22(8.1)	12(4.4)	34(12.5)
HPV31	1(0.4)	1(0.4)	2(0.7) ^{ab}
HPV35	1(0.4)	0(0.0)	1(0.4) ^{ab}
HPV52	2(0.7)	4(1.5)	6(2.2) ^{ab}
HPV56	0(0.0)	1(0.4)	1(0.4) ^{ab}
HPV66	1(0.4)	0(0.0)	1(0.4) ^{ab}
HPV68	2(0.7)	0(0.0)	2(0.7) ^{ab}
单一型HVP感染	88(32.5)	58(21.4)	146(53.9)

注:标有“a”项表示,与HPV6感染比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,与HPV11感染比较, $P < 0.05$

2.5 复合型HPV感染分布情况

271例尖锐湿疣复发患者共检出复合型HPV感染125例,

检出率为 46.1%。尖锐湿疣复发患者复合型 HPV 感染以 HPV16/18 为主,共 39 例,占 14.4%。具体结果详见表 4。

表 4 复合型 HPV 感染分布情况[n(%)]

复合型 HPV 基因	低危型 HPV	高危型 HPV	混合型 HPV	合计
二重 HPV 感染	12(4.4)	43(15.9)	31(11.4)	86(31.7)
三重 HPV 感染	3(1.1)	5(1.8)	15(5.5)	23(8.5)
四重 HPV 感染	1(0.4)	3(1.1)	9(3.3)	13(4.8)
五重 HPV 感染	0(0.0)	0(0.0)	3(1.1)	3(1.1)
复合型 HPV 感染	16(5.9)	51(18.8)	58(21.4)	125(46.1)

2.6 尖锐湿疣复发患者 HPV 感染分布情况比较

尖锐湿疣复发患者低危型 HPV 感染比例显著高于高危型 HPV 感染,其差异具有统计学意义($P < 0.05$),单一型 HPV 感染与复合型 HPV 感染比较,其差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表 5。

表 5 尖锐湿疣复发患者 HPV 感染分布情况比较[n(%)]

病型	项目	例数	χ^2 值	P 值
感染型别	低危型 HPV 感染	102(37.6)	125.169	<0.05
	高危型 HPV 感染	229(84.5)		
多重感染	单一型 HPV 感染	146(53.9)	3.255	>0.05
	复合型 HPV 感染	125(46.1)		

3 讨论

尖锐湿疣是 HPV 感染引起的上皮增生性病变,主要通过性接触方式传播,生殖器与肛周为好发部位^[5]。HPV 是一种小股双链 DNA 病毒,属乳多空病毒科,人体是 HPV 唯一宿主。HPV 也是引起尖锐湿疣主要病原体,可以引起鳞状上皮增殖,当人体感染 HPV 后,HPV 会在宿主体内潜伏,无显著症状,但经过一段时间后,HPV 不断增殖广泛感染人体皮肤黏膜组织,发展为尖锐湿疣甚至引起癌变^[6-7]。物理或手术方式切除破坏湿疣是目前尖锐湿疣主要治疗手段,可以有效清除病灶,减轻异物感、痒、痛等症状,但由于潜伏感染 HPV 组织不易彻底清除,尖锐湿疣治疗后仍然具有较高复发风险^[8-9]。尖锐湿疣复发指尖锐湿疣治疗疣体清除后,原发病灶及其周围再次发生尖锐湿疣病变。尖锐湿疣复发时间跨度不一,短则几周内复发,长则可能潜伏数年之后再次复发,尖锐湿疣复发预防工作开展难度较大^[10]。随着分子生物技术进步,尖锐湿疣与 HPV 基因相关性研究得到越来越多的关注与重视^[11]。尖锐湿疣复发与 HPV 基因部分亚型存在一定联系,通过术后及时检查与监测,可以针对性给予患者强化预防治疗,为尖锐湿疣预防工作提供一定帮助。

HPV 基因目前已发现近 200 种亚型,相关研究显示,至少存在 31 种以上与尖锐湿疣存在密切联系的 HPV 亚型^[12]。本研究所检测 HPV 基因共 20 种,包括 6 种低危亚型与 14 种高危亚型,低危亚型分别为 HPV6、HPV8、HPV11、HPV30、HPV42、

HPV44,高危亚型分别为 HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV56、HPV58、HPV59、HPV66、HPV68。本研究显示,尖锐湿疣复发患者低危型 HPV 感染率为 37.6%,高危型 HPV 感染率为 84.5%,单一型 HPV 感染率为 53.9%,复合型 HPV 感染率为 46.1%,提示尖锐湿疣复发患者 HPV 感染以高危型为主。低危型 HPV 感染则主要以 HPV6 与 HPV11 为主,HPV6 与 HPV11 是生殖器疣主要 HPV 感染类型。李胜华等^[13]研究指出,嘉兴地区尖锐湿疣患者以低危型 HPV6 与 HPV11 位主要类型。田欣欣等^[14]发现 HPV6 与 HPV11 是山东地区男性尖锐湿疣患者 HPV 感染最主要类型。高广等^[15]探讨北京地区性病门诊尖锐湿疣患者 HPV 基因分型,发现 HPV6、HPV11、HPV16 是北京地区患者 HPV 感染主要类型。本研究显示,尖锐湿疣复发患者 HPV6 与 HPV11 感染率分别为 15.1%、10.7%,位低危型基因感染主要类型。但经过调查分析发现,HPV6 与 HPV11 并不是尖锐湿疣复发患者主要基因感染类型。本研究发现,尖锐湿疣复发患者主要以高危型 HPV 感染为主,尤其是 HPV16 与 HPV18 感染。李建等^[16]研究分析复发性尖锐湿疣患者 HPV 感染模式,发现高危型 HPV 感染是尖锐湿疣患者复发重要原因。李育胜等^[17]研究指出,高危型 HPV 感染可能影响尖锐湿疣物理、手术治疗效果,增加术后复发风险。李文海等^[18]研究男性尿尖锐湿疣患者复发与 HPV 基因型别的关系,认为高危型 HPV 感染患者尖锐湿疣复发率显著高于低危型 HPV 感染,复合型 HPV 感染患者尖锐湿疣复发率显著高于单一型 HPV 感染。高危型 HPV 基因对尖锐湿疣复发的影响,可能与高危型 HPV 对 HPV 病毒的复制加强作用相关,不利于物理、手术治疗彻底清除病灶组织,增加细胞逃逸风险,导致尖锐湿疣患者术后再次复发^[19]。

综上所述,HPV16、HPV18 等高危型 HPV 基因是尖锐湿疣复发患者主要 HPV 感染型别。

参 考 文 献

- [1] 李爽. 中西医结合治疗尖锐湿疣 60 例临床观察. 四川中医, 2015, 33(8):143-144.
- [2] 贺蓉,周玲. 高频电刀手术切除联合干扰素治疗女性生殖器尖锐湿疣的疗效观察. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(12):1657-1659.
- [3] 祝莉. 宫颈上皮内瘤变组织中 P16 蛋白表达与 HR-HPV 病毒载量的相关性研究. 医学临床研究, 2015, 30(4):43-45.
- [4] 何春涛,张学军. 皮肤性病图谱. 北京:人民卫生出版社, 2014: 240-243.
- [5] 龚德浩. 尖锐湿疣 CO2 激光术后中医治疗的临床观察. 四川中医, 2016, 34(7):175-176.
- [6] 李乐赛,李梅花,张弦,等. HPV16 E6 对宫颈 E-cadherin 表达水平和基因甲基化的影响. 湖南师范大学学报(医学版), 2016, 13(4):1-4.
- [7] Erman-Vlahovic M, Vlahovic J, Mrcela M, et al. Coexistence of Condylomata Acuminata with Warty Squamous Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. Med Arch, 2017, 71(1):72-75.
- [8] 杨宪鲁,王海燕,张锐利,等. 5-氨基酮戊酸光动力疗法联合胸腺五肽对复发性尖锐湿疣患者外周血白细胞介素-17、白细胞介素-23 的影响. 中国基层医药, 2016, 23(16):2530-2533.
- [9] 徐金华. 尖锐湿疣的复发与防治. 中华皮肤科杂志, 2015, 48(5): 297-300.

- [10] 乔斌,李艳,汪明,等. 2011~2015年武汉市6617例女性患者HPV感染流行情况及亚型分析. 医学临床研究, 2016, 33(10): 1873-1875, 1879.
- [11] 马贵凤. 滁州地区女性人乳头瘤病毒感染状况及基因亚型分析. 蚌埠医学院学报, 2015, 40(10): 1395-1398.
- [12] Sharma N, Sharma S, Singhal C. A comparative study of liquid nitrogen cryotherapy as monotherapy versus in combination with podophyllin in the treatment of condyloma acuminata. J Clin Diagn Res, 2017, 11(3): 1-5.
- [13] 李胜华,殷文浩,谭宇飞,等. 嘉兴地区尖锐湿疣患者HPV基因分型分析. 中国性科学, 2015, 24(12): 53-55.
- [14] 田欣欣,王睿,姜玲波,等. 山东地区1225例男性尖锐湿疣患者HPV感染亚型分析. 中国男科学杂志, 2016, 30(7): 41-45.
- [15] 高广程,崔羽立,许颖. 性病门诊尖锐湿疣和高危性行为患者人乳头状瘤病毒亚型检测结果及临床分析. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(12): 1216-1219.
- [16] 李建,李涛. 复发性尖锐湿疣患者人乳头瘤病毒感染模式和细胞免疫功能分析. 中国性科学, 2016, 25(2): 71-73.
- [17] 李育胜,袁定芬. 光动力治疗尖锐湿疣疗效观察及高危HPV感染的影响. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2017, 16(1): 7-10.
- [18] 李文海,贾军,蔡林,等. 男性尿道口尖锐湿疣患者人乳头瘤病毒分型与复发关系的临床研究. 中国艾滋病性病, 2016, 22(10): 813-816.
- [19] Sarier M, Ozel E, Duman I, et al. HPV type 45-positive condyloma acuminata of the bladder in a renal transplant recipient. Transpl Infect Dis, 2017, 19(2): 255-259.

(收稿日期:2017-05-16)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2018.05.035

· 皮肤性病学期 ·

微波联合光动力预防男性尖锐湿疣复发的临床研究

邓勇 蒋亚辉 万焰 杨和荣 于春水

遂宁市中心医院皮肤科, 四川 遂宁 629000

【摘要】 目的:研究微波联合光动力预防男性尖锐湿疣(condyloma acuminatum, CA)复发的临床效果。方法:选择2014年1月至2016年10月遂宁市中心医院收治的男性CA的患者160例为本研究对象。按照随机数字表法将其分成联合组($n=80$)和对照组($n=80$)。对照组行微波治疗,联合组行微波联合光动力治疗。观察两组患者治疗前及治疗后3个月血清白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-10(IL-10)及干扰素- γ (IFN- γ)水平,复发及不良反应等情况。结果:治疗后,联合组血清IL-2、IFN- γ 水平均高于对照组,血清IL-4、IL-10水平均低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。联合组总有效率(95.00%)高于对照组(71.67%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。联合组不良反应发生率(21.67%)与对照组(13.33%)相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗6个月后,联合组复发率(5.00%)低于对照组(20.00%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论:微波联合光动力可以改善患者机体免疫水平,预防CA复发,疗效显著,不良反应发生率低,值得临床中推广应用。

【关键词】 微波;光动力;男性尖锐湿疣;预防;复发

Microwave combined with photodynamic therapy on the prevention of recurrence of male condyloma acuminatum DENG Yong, JIANG Yahui, WAN Yan, YANG Herong, YU Chunshui. Department of Dermatology, Suining Central Hospital, Suining 629000, Sichuan, China

【Abstract】 Objective: To study the clinical effect of microwave combined with photodynamic therapy in preventing the recurrence of condyloma acuminatum (CA). **Methods:** 160 male CA patients from January 2014 to October 2016 in Suining Central Hospital were randomly divided into combined group ($n=80$) and control group ($n=80$). Control group was treated with microwave and the combined group was treated with microwave joint photodynamic therapy. Serum interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10) and interferon- γ (IFN- γ) levels, relapse and adverse conditions were observed in all patients before and 3 months after treatment. **Results:** After treatment, the serum levels of IL-2 and IFN- γ were higher in the combined group than those in the control group and serum levels of IL-4, IL-10 were lower than those in the control group, all with statistically significant differences (all $P<0.05$). The total efficiency in the combined group (95.00%) was higher than that in the

【第一作者简介】 邓勇(1970—),男,副主任医师,主要研究方向为性病及色素性疾病的临床诊治