

· 性医学 ·

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2017.11.013

宫颈上皮内瘤变患者 HPV 感染情况及转阴率的相关因素分析

贾绍月¹ 钟莉春¹ 杨红文^{2△} 邓琼³

1 广州医科大学附属乐从医院妇产科, 广东 佛山 528315

2 深圳市福田区妇幼保健院妇科, 广东 深圳 518048

3 佛山市南海区第四人民医院妇产科, 广东 佛山 528211

【摘要】 目的:研究宫颈上皮内瘤变(CIN)患者人乳头瘤病毒(HPV)感染情况及转阴率的相关影响因素。方法:选取我院2012年1月至2016年1月173例宫颈上皮内瘤患者为研究对象,进行HPV检测。所有患者均在我院接受宫颈上皮内瘤变手术治疗,对术后6个月HPV转阴的患者进行相关影响因素分析。结果:正常组(60例)、CIN I级组(68例)、CIN II级组(59例)、CIN III级组(46例)的HPV感染率分别为18.3%、63.2%、81.4%、95.7%。年龄、病毒负荷量、病理切缘、避孕方式、性伴侣个数、配偶性伴侣个数等6项影响HPV转阴率的相关因素差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论:HPV感染率随宫颈上皮内瘤变病变程度增加而上升,严密检测HPV有利于预警病情发展,提高宫颈癌诊断准确率。年龄、病毒负荷量、病理切缘、避孕方式、性伴侣个数、配偶性伴侣是HPV转阴率的相关影响因素,控制相关影响因素对宫颈上皮内瘤变的预后有重要意义。

【关键词】 宫颈上皮内瘤变;人乳头瘤病毒;转阴

Relative factors analysis of HPV infection and negative conversion ratio of cervical intraepithelial neoplasia

JIA Shaoyue¹, ZHONG Lichun¹, YANG Hongwen^{2△}, DENG Qiong³. 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Lecong Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Foshan 528315, Guangdong, China; 2. Department of Gynecology, Futian District Maternal and Child Health Care Hospital, Shenzhen 518048, Guangdong, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Nanhai District 4th People's Hospital of Foshan, Foshan 528315, Guangdong, China

【Abstract】 Objectives: To study the relative factors of human papilloma virus (HPV) infection and negative conversion ratio of cervical intraepithelial neoplasia. **Methods:** 173 patients with cervical intraepithelial neoplasia in our hospital from January 2012 to January 2016 were selected as the research object. All patients underwent cervical intraepithelial neoplasia surgery in our hospital. The relative influencing factors on HPV negative patients at 6 months after operation were analyzed. **Results:** The HPV infection rates of normal group ($n = 60$), CIN I ($n = 68$), CIN II ($n = 59$), CIN III ($n = 46$) were 18.3%, 63.2% and 81.4%, respectively. Age, viral load, pathological margin, contraception, number of sexual partners and spouse sexual partner number were related to the negative rate of HPV ($P < 0.05$). **Conclusion:** The infection rate of HPV increases with the degree of cervical intraepithelial neoplasia. Strict detection of HPV is beneficial to the development of early warning and improving the accuracy of cervical cancer diagnosis. Age, viral load, pathological margin, contraception, number of sexual partners and spouse sexual partners number are related factors of HPV negative rate. Controlling related factors has important significance for the prognosis of cervical intraepithelial neoplasia.

【Key words】 Cervical intraepithelial neoplasia (CIN); Human papilloma virus (HPV); Negative conversion

【中图分类号】 R737.3

【文献标志码】 A

宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)是临

床常见的女性生殖系统疾病,与宫颈癌的发生存在密切联系^[1]。人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是宫颈上皮内瘤变发生并发展为宫颈癌的重要影响因素^[2]。目前针对宫颈上皮内瘤变患者 HPV 感染情况及转阴率的相关影响因素分析较少,因此本文选取我院2012年1月至2016年1月173例宫颈上皮内瘤患者为研究对象,探讨宫颈上皮内瘤变患者 HPV 感染情况及转阴率的相关影响因素。

【基金项目】 广东省佛山市卫生和计生局医学科研课题(2015091)。

【第一作者简介】 贾绍月(1982—),女,主治医师,主要从事妇产科临床与研究工作。

△【通讯作者】 杨红文,女,主任医师, E-mail:425750783@qq.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院2012年1月至2016年1月173例宫颈上皮内瘤患者为研究对象,所有患者均在我院接受宫颈上皮内瘤变手术治疗,年龄21~55岁,平均(38.65±16.42)岁;文化程度初中及其以下46例,高中及其以上89例。根据子宫颈鳞状上皮细胞异常增生情况^[4],将患者分为CIN I级组、CIN II级组、CIN III级组。CIN I级组(68例):轻度非典型增生,异型细胞局限于宫颈上皮层的下1/3区;CIN II级组(59例):中度非典型增生,异型细胞局限于宫颈上皮层的下1/3~2/3区;CIN III级组(46例):重度非典型增生,异型细胞几乎累及全部宫颈上皮层。选取同期在我院行宫颈组织病理学检查宫颈病理结果正常的60例健康患者纳入正常组。本研究经我院伦理委员会审核批准。

纳入标准:(1)符合宫颈上皮内瘤变相关诊断标准^[3],经病理组织学证实确诊为宫颈上皮内瘤变的患者;(2)在我院接受宫颈上皮内瘤变手术治疗(宫颈冷刀锥切术或LEEP术)的患者;(3)年龄≥18岁,已婚或未婚而有性行为史的女性;(4)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)全子宫切除史的患者;(2)有放化疗史的患者;(3)生殖道炎症的患者;(4)神经功能障碍或精神异常的患者。

1.2 HPV检测

宫颈上皮内瘤变的173例患者及60例健康患者均进行HPV检测。标本采集前先用棉拭子擦拭宫颈口分泌物,再用宫颈刷插入宫颈内口紧贴移行区黏膜,按逆时针旋转4圈,采集宫颈上皮脱落细胞,置于保存液中。将宫颈细胞保存液离心处理后,用DNA试剂盒提取DNA,采用人乳头瘤病毒分型基因芯片进行HPV检测,可检测23种人乳头瘤病毒亚型,包括18种高危型HPV和5种低危型HPV。检测样本的RLU/CO≥1.0,即可诊断为HPV阳性。

1.3 HPV转阴分析

173例宫颈上皮内瘤变患者均给予宫颈上皮内瘤变手术治疗宫颈冷刀锥切术或LEEP术。所有病例术后6个月进行随访,检测HPV阳性,对术后6个月HPV转阴的患者进行相关影响因素分析。分析HPV转阴患者的年龄、文化程度、(最初)病毒负荷量、病理切缘、吸烟、饮酒、避孕方式、初次性生活年龄、性伴侣个数、配偶性伴侣个数等临床资料。饮酒:≥30g/月为经常饮酒,<30g/月为偶尔饮酒。吸烟史:每天吸烟≥1支,持续时间≥3个月。

1.4 统计学方法

应用SPSS19.0统计软件,计数资料采取率(%)表示,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料组间构成比、率的比较采用 χ^2 检验;计量资料正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示。两两比较采用LSD法(方差齐性时)或Tamhane's T2法(方差不齐时)。多因素采用Logistic回归分析,以 $P < 0.05$ 为有显著性差异和统计学意义。

2 结果

2.1 HPV感染与宫颈上皮瘤变情况

对233例患者进行HPV阳性检测,结果显示,宫颈正常组60例患者中HPV阳性11例,感染率为18.3%;宫颈病变组173例患者中HPV阳性135例,感染率78.0%。宫颈上皮瘤变患者HPV感染率显著高于正常人($\chi^2 = 67.866, P < 0.05$)。见表1。

表1 HPV感染与宫颈上皮瘤变情况

HPV感染	宫颈上皮瘤变		
	病变	正常	合计
阳性	135	11	186
阴性	38	49	47
合计	173	60	233

2.2 不同病变程度患者的HPV感染情况

对173例宫颈上皮瘤变患者进行HPV阳性检测,结果显示CIN III级的HPV感染率显著高于CIN I级、CIN II级($P < 0.05$)。随病变程度的提高HPV感染率逐渐上升。见表2。

表2 不同病变程度患者的HPV感染情况

组别	例数	低危型HPV	高危型HPV	阳性感染率
CIN I级	68	32(48.5)	11(16.2)	43(63.2) ^①
CIN II级	59	9(15.3)	39(66.1)	48(81.4) ^②
CIN III级	46	2(4.3)	42(91.3)	44(95.7) ^③
合计	173	43(24.9)	92(53.2)	135(78.0)

注:①与CIN II级比较, $\chi^2 = 5.107, P < 0.05$;②与CIN III级比较, $\chi^2 = 4.870, P < 0.05$;③与CIN I级比较, $\chi^2 = 15.953, P < 0.05$

2.3 宫颈上皮内瘤变并HPV感染患者治疗后影响HPV转阴的相关因素

所有患者均接受宫颈上皮内瘤变手术治疗,宫颈上皮内瘤变并HPV感染患者135例,术后6个月HPV转阴患者110例,转阴率为81.5%(110/135)。对10种可能影响HPV转阴的相关因素进行单因素分析,结果发现年龄、病毒负荷量、病理切缘、避孕方式、性伴侣个数、配偶性伴侣个数等6项影响因素差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 宫颈上皮内瘤变并HPV感染患者治疗后影响HPV转阴的相关因素

影响因素	例数(n=135)	HPV转阴率	χ^2	P
年龄(岁)				
≤35	54(40.0)	49(90.7)		
>35	81(60.0)	61(75.3)	4.583	0.032
文化程度				
高中及其以上	89(65.9)	75(84.3)		
初中及其以下	46(34.1)	35(76.1)	1.346	0.246
病毒负荷量(RLU/CO)				
<100	48(35.6)	46(95.8)		
≥100	87(64.4)	64(73.6)	10.167	0.001
病理切缘				
阴性	112(83.0)	97(86.6)		
阳性	23(17.0)	13(56.5)	11.446	0.001
吸烟				
否	102(75.6)	86(84.3)		
是	33(24.4)	24(72.7)	2.218	0.136
饮酒				
偶尔	76(56.3)	66(86.8)		
经常	59(43.7)	44(74.6)	3.312	0.069
避孕方式				
避孕套	80(59.3)	74(92.5)		
非避孕套	55(40.7)	36(65.5)	15.799	0.001

续表

影响因素	例数(n=135)	HPV 转阴率	χ^2	P
初次性生活年龄(岁)				
≥20岁	82(60.7)	69(84.1)	0.983	0.321
<20岁	53(39.3)	41(77.4)		
性伴侣个数				
1	91(67.4)	81(89.0)	10.490	0.001
≥2	44(32.6)	29(65.9)		
配偶性伴侣个数				
1	86(63.7)	72(83.7)	7.129	0.007
≥2	59(43.7)	38(64.4)		

2.4 宫颈上皮内瘤变并 HPV 感染患者治疗后 HPV 转阴的多因素分析

Logistic 回归分析结果显示,病毒负荷量、病理切缘、避孕方式、性伴侣个数等 4 个因素为独立影响因素。见表 4。

表 4 宫颈上皮内瘤变并 HPV 感染患者治疗后 HPV 转阴的多因素分析

影响因素	B	SE	OR	95% CI	P
病毒负荷量	0.467	1.216	1.345	1.225 - 1.329	0.001
病理切缘	0.649	1.524	1.403	1.268 - 1.859	0.001
避孕方式	0.472	0.923	1.827	1.533 - 2.268	0.001
性伴侣个数	0.510	0.818	1.525	1.254 - 1.891	0.001

注: B. 偏回归系数; SE. 标准误差; OR. 优势比; CI. 可信区间

3 讨论

宫颈上皮内瘤变是宫颈癌的癌前病变,如果不能进行有效的预防干预极易发展为宫颈癌^[5]。HPV 是一种球形 DNA 病毒,有 100 多种亚型,根据致癌性主要分为低危型 HPV 与高危型 HPV^[6]。性接触是 HPV 感染的主要途径,可能造成患者皮肤黏膜鳞状上皮增殖,引发多种生殖系统疾病^[7]。

HPV 感染是导致宫颈上皮内瘤变发生并发展为宫颈癌的重要因素。郭苗等^[8]研究宫颈上皮内瘤变与 HPV 感染的相关性,结果显示 CIN I 级组 HPV 阳性率为 76.9%, CIN II 级组 HPV 阳性率为 83.3%, CIN III 级组阳性率为 90.0%,宫颈癌 HPV 阳性率为 100%,随着宫颈上皮内瘤变病变级别的提高,HPV 阳性率逐渐上升,认为 HPV 是导致宫颈上皮内瘤变发展为宫颈癌的关键因素。吴筱花^[9]等探讨宫颈病变与 HPV 感染的相关性,结果显示正常组宫颈的 HPV 感染率为 14.66%,宫颈上皮内瘤变的 HPV 感染率为 100%,认为 HPV 感染是宫颈病变的主要病因,检测 HPV 感染情况有助于判断宫颈上皮内瘤变的病变进展。周利敏等^[10]探讨 HPV 检测在宫颈上皮内瘤变诊断与预后中的作用,结果显示 CIN I 级组 HPV 阳性率为 82.35%, CIN II 级组 HPV 阳性率为 95.16%, CIN III 级组阳性率为 100.00%,认为 HPV 检测对提高宫颈病变诊断准确性具有重要意义。本研究显示,宫颈上皮瘤变患者 HPV 感染率显著高于正常人,宫颈上皮内瘤变病变级别随 HPV 感染率上升而提高,与以上研究相符。

在本次研究中发现, CIN I 级组的 HPV 感染类型多为低危型,而 CIN II 级组与 CIN III 级组的 HPV 感染主要为高危型。高危型 HPV 持续感染是宫颈上皮内瘤变发展为宫颈癌的必要条件^[11]。高危型 HPV 致癌的主要机制为,通过转化 E6 基因、E7

基因,干扰正常的细胞周期调控,导致细胞异常增殖,引发恶性肿瘤。宫颈细胞学检查是目前诊断宫颈病变的主要检查手段,具有较高的准确率,但由于需要医师凭经验进行主观分析与判断,易发生误诊和漏诊的情况^[12]。将 HPV 检测纳入到宫颈病变的检测中,作为宫颈细胞学检测的辅助手段,可以提高宫颈癌及癌前诊断的准确性。

宫颈上皮内瘤变患者在接受手术治疗后,有效清除病灶及周围组织,HPV 随患者的康复而消退转变为阴性^[13]。但在多种因素影响下,可能导致术后 HPV 阳性残留,引发 HPV 持续感染,造成宫颈上皮内瘤变的术后复发。年龄层较高(≥35 岁)的患者具有更高的 HPV 持续阳性率,年龄层较低(<35 岁)具有更高的 HPV 转阴率。随着年龄的增长,机体的免疫功能与激素水平显著降低,导致病毒清除能力减弱。年轻的患者具有更强的机体免疫功能,可以自我清除病毒,恢复细胞的正常功能^[14]。因此应当加强妇女健康意识宣传,开展疾病普查工作,建议 >35 岁患者定期进行 HPV 检测,避免发生持续 HPV 感染,导致宫颈上皮内瘤变复发。手术病理切缘是 HPV 转阴率的重要影响因素。病理切缘呈阳性,表明手术清除病灶时未能彻底清除病灶周围的病变组织,导致病毒残留,造成术后 HPV 持续感染^[15]。因此在宫颈上皮内瘤变手术治疗应当加强手术切缘等检查与监测,预防宫颈上皮内瘤变复发。高病毒负荷量会增加 HPV 持续感染的风险。最初病毒负荷量较低的患者在术后有较高的 HPV 转阴率,术后宫颈上皮内瘤变复发风险较低。吸烟是 HPV 常见的危险因素,相关研究显示,尼古丁等物质会在宫颈粘液中累积,破坏宫颈上皮免疫机能,造成 HPV 持续感染^[16]。但在本研究中吸烟与 HPV 转阴率无显著相关性。可能由于女性吸烟人数较少,本次研究中女性吸烟人数仅为 33 例,加之公共场所禁烟力度增强,被动吸烟情况有所减少,对研究结果造成一定影响。性传播是 HPV 感染的主要途径^[17]。不洁的性行为会增加 HPV 持续感染的风险。在性生活中,注意保持个人及配偶的卫生清洁,坚持长期使用避孕套可以避免接触 HPV 病毒或减少 HPV 病毒负荷量,降低再次感染的风险。性伴侣个数及配偶性伴侣个数是 HPV 转阴率的影响因素^[18],主要由于男性阴茎可能携带 HPV,如果未使用避孕套等安全防护措施进入女性生殖道后,极易造成 HPV 再感染,而多个性伴侣会增加感染的风险,配偶拥有多个性伴侣也会增加阴茎携带病毒的风险。

综上所述,随着宫颈上皮内瘤变病变程度的加重,HPV 感染率逐渐上升,两者呈正相关性。年龄、病毒负荷量、病理切缘、避孕方式、性伴侣个数、配偶性伴侣个数等 6 项因素是 HPV 转阴率的相关影响因素,积极控制影响因素有利于控制 HPV 感染和降低宫颈上皮内瘤变复发的风险。

参 考 文 献

- [1] 张庆华. 宫颈上皮内瘤变筛查方法在临床中的应用分析. 中国性科学, 2007, 16(10): 18 - 19.
- [2] 李晖, 王仙荣. HPV 检测在宫颈上皮内瘤变术后复发预测上的意义探究. 中国性科学, 2016, 25(1): 53 - 56.
- [3] 曹树军, 施华珍, 朱春梅, 等. 阴道镜联合宫颈锥切对宫颈癌的诊断价值研究. 中国全科医学, 2013, 16(4): 396 - 398.
- [4] 李琦, 胡昌华, 倪铭, 等. 宫颈上皮内瘤变患者阴道镜多点活检和 LEEP 术后组织病理学分级结果比较研究. 实用癌症杂志, 2015, 30(12): 1902 - 1905.
- [5] 张珊, 官海涟, 丁锦红, 等. 宫颈癌及其癌前病变的分子标志物临

- 床应用进展. 实用妇产科杂志, 2016, 32(7): 503 - 506.
- [6] 刘冬, 叶敏娟, 杨越波, 等. HPV 基因型与宫颈病变的关系探讨. 中国肿瘤临床, 2013, 40(24): 1531 - 1534.
- [7] 侯萌, 李娜, 朱广霞, 等. 妇科门诊患者宫颈人乳头瘤病毒的感染情况分析. 西安交通大学学报(医学版), 2013, 34(2): 229 - 232, 262.
- [8] 郭苗, 张冠军. 宫颈上皮内瘤变的临床病理与 HPV 感染的相关性. 实用癌症杂志, 2015, 30(10): 1532 - 1538.
- [9] 吴筱花, 孙丽萍. 宫颈病变与 HPV 感染的相关关系及危险因素分析. 中国性科学, 2016, 25(3): 51 - 53.
- [10] 周利敏, 郑炜, 张敦兰, 等. HPV - DNA 检测在宫颈上皮内瘤变诊断和预后中的作用. 公共卫生与预防医学, 2013, 24(3): 118 - 119.
- [11] Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L. Human papillomavirus testing for the detection of high - grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial (vol 13, pg 78, 2012). *Lancet Oncology*, 2015, 16(13): E480.
- [12] Peralta - Zaragoza O, Deas J, Meneses - Acosta A, et al. Relevance of miR - 21 in regulation of tumor suppressor gene PTEN in human cervical cancer cells. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 215.
- [13] 吕净上, 付秀虹, 王慧芬, 等. 人乳头状瘤病毒 L1 壳蛋白预测宫颈上皮内瘤变病变程度及转归的价值研究. 现代预防医学, 2015, 42(10): 1901 - 1903.
- [14] 耿宇宁, 张为远, 吴玉梅, 等. 高危 HPV 阳性的低度宫颈上皮内瘤变的转归与治疗. 中国医药导报, 2014, 11(36): 39 - 42, 46.
- [15] 张俊绘, 宋静慧. 宫颈上皮内瘤变 LEEP 治疗后转归相关因素分析. 中国妇产科临床杂志, 2013, 14(1): 14 - 16.
- [16] 杨琳, 李霓, 郭兰伟, 等. 2010 年黑龙江省大庆市妇女人乳头状瘤病毒感染状况及其危险因素调查. 中华预防医学杂志, 2013, 47(2): 118 - 123.
- [17] 高艳娥, 杨梅. 人乳头瘤病毒感染与宫颈癌的相关性及对策. 中华临床医师杂志, 2013, 7(4): 1415 - 1418.
- [18] Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. Efficacy of HPV - based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow - up of four European randomised controlled trials. *The Lancet*, 2014, 383(9916): 524 - 532.

(收稿日期: 2016 - 12 - 14)

· 性医学 ·

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2017.11.014

HPV 感染对宫颈炎患者阴道微生态的影响

罗亚辉 江赛

安康市人民医院妇产科, 陕西 安康 725000

【摘要】 目的: 研究人乳头瘤病毒(HPV)感染对宫颈炎患者阴道微生态的影响。方法: 回顾性分析我院 2013 年 11 月至 2015 年 11 月 94 例宫颈炎患者临床资料, 根据患者 HPV 感染情况分为 HPV 阳性组 41 例, HPV 阴性组 54 例, 再选取同时期在我院接受体检的 50 例健康人临床资料, 并设置为对照组, 比较三组阴道微生态环境变化情况。结果: HPV 阳性组患者阴道乳酸杆菌异常率 87.80% 较 HPV 阴性组 44.44% 及对照组 2% 显著较高 ($P < 0.05$); HPV 阳性组菌群密度 II ~ III 级、菌群多样性 II ~ III 级、pH 值 ≤ 4.5 的概率较 HPV 阴性组和对照组显著较低 ($P < 0.05$); HPV 阳性组微生态失调率较 HPV 阴性组和对照组显著较高 ($P < 0.05$); HPV 阳性组嗜性乳酸杆菌、卷曲乳酸杆菌、加氏乳酸杆菌、詹氏乳酸杆菌分布率较 HPV 阴性组和对照组均显著较低 ($P < 0.05$)。结论: HPV 感染的宫颈炎患者阴道微生态失调, 阴道乳酸杆菌水平显著降低, HPV 感染会造成阴道病原体繁殖, 增加女性生殖道感染和宫颈上皮细胞异常增生的风险。

【关键词】 HPV 感染; 宫颈炎; 阴道微生态; 乳酸杆菌

Effect of HPV infection on vaginal microecosystem in patients with cervicitis LUO Yahui, JIANG Sai. Department of Obstetrics and Gynecology, Ankang People's Hospital, Ankang 725000, Shaanxi, China

【Abstract】 Objectives: To study the effect of human papillomavirus (HPV) infection on vaginal microecosystem in patients with cervicitis. **Methods:** The clinical data of 94 patients with cervicitis who were admitted to our hospital between November 2013 and November 2015 were retrospectively analyzed. According to the status of HPV infection, the patients were divided into HPV positive group ($n = 41$) and HPV negative group ($n = 54$). The clinical data of another 50 healthy persons at the same time were selected as control group. The changes of vaginal microecological environment were compared among the three groups. **Results:** The abnormal rate of vaginal lactobacilli in HPV positive group (87.80%) was significantly higher than that in HPV negative group (44.44%) and control group (2%) ($P < 0.05$). The probabilities of grade II ~ III bacteria density, grade II ~ III bacterial diversity

【第一作者简介】 罗亚辉 (1978—), 女, 主治医师, 主要从事妇产科临床与研究工作。