

HPV 感染与宫颈病变相关性的研究

车莹

(天津市滨海新区海滨人民医院感染管理部,天津 300280)

摘要:人乳头瘤病毒(HPV)是女性生殖道及皮肤黏膜常见致病菌,其感染率非常普遍,可引起鳞状上皮细胞增殖,在宫颈病变的发生发展中具有重要作用。现阶段,临床关于 HPV 感染与宫颈病变相关性的研究多集中在 HPV 分型、病毒载量及阴道菌群等方面。现本文结合 HPV 的生物学基础,对 HPV 感染与宫颈病变的相关性研究进展作一综述,以供参考。

关键词:人乳头状瘤病毒;宫颈癌;宫颈上皮内瘤变;病毒载量;阴道菌群

中图分类号:R543.4

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.09.021

文章编号:1006-1959(2022)09-0084-03

Study on the Correlation Between HPV Infection and Cervical Lesions

CHE Ying

(Department of Infection Management,Tianjin Binhai New Area Haibin People's Hospital,Tianjin 300280,China)

Abstract:Human papillomavirus (HPV) is a common pathogen of female genital tract and skin mucosa. Its infection rate is very common, which can cause the proliferation of squamous epithelial cells and plays an important role in the occurrence and development of cervical lesions. At present, the clinical research on the correlation between HPV infection and cervical lesions mainly focuses on HPV typing, viral load and vaginal flora. Based on the biological basis of HPV, this paper reviews the research progress on the correlation between HPV infection and cervical lesions for reference.

Key words: Human papilloma virus; Cervical cancer; Cervical intraepithelial neoplasia; Viral load; Vaginal flora

宫颈病变(cervical lesions)是女性常见病,主要是指宫颈区域发生的各种病变,包括炎症、损伤、癌前病变及肿瘤等。其中,宫颈癌(cervical cancer)已成为全球发病率第2的女性恶性肿瘤,对患者生命健康构成了严重威胁^[1]。宫颈癌的形成是多步骤、多因素参与调控的复杂生物学过程,而人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染则是引起并推动其发展进程的重要诱因^[2]。随着 HPV 感染与下生殖道研究的不断深入,大量报道指出,HPV 持续性感染可诱发宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)等癌前病变,最终进展为宫颈浸润癌^[3,4]。本文现对 HPV 的生物学基础及与宫颈病变的相关性研究进行阐述,旨在为宫颈疾病的临床防治提供有效的参考信息。

1 HPV 生物学研究

1.1 HPV 生物学结构 HPV 属于乳头状病毒亚群中的 DNA 病毒,外壳由 72 个 5 聚体组成,呈 20 多面体对称型,无包膜,直径 45~55 nm,分子量 5×10^6 Da^[5]。HPV 基因组为环状双链 DNA 分子,约 7800~7900 个碱基对(bp),其 DNA 成分约占病毒体质量的 12%。完整基因组可分为 3 个编码区^[6]:①早期区(开放阅读框):含 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7 共 6 个基因,全长在 4500 bp 左右,可参与病毒基因的复制、转录与细胞转化;②晚期区(晚期编码区):含 L1、L2 共 2 个基因,其中 L1 为主要衣壳蛋白,L2 为次要衣壳蛋白,可自我组装成病毒样颗粒,诱导机体免疫反应,同时促进保护性抗体的产生,属于病毒复制的晚

期表达;③上游调节区(长控制区、非编码区):位于 L1 基因与 E6 基因之间,包含多个结合位点,可参与病毒复制、转录的调控。

1.2 HPV 致病机制 人类是 HPV 的唯一自然宿主,性接触是该病毒感染的主要传播途径,其次为消化道及母婴传播^[7]。此外,HPV 具有严格的组织特异性,其主要感染部位为皮肤及黏膜鳞状上皮,易感区域集中在子宫颈鳞-柱上皮移行区。HPV 的感染与增殖多依赖于上皮细胞分化,当 HPV 侵入基底细胞后,其 DNA 可于细胞中完成复制增殖,并随着细胞的分化逐渐向表层移动,在衣壳蛋白的包装下形成完整病毒颗粒存在于表层细胞中^[8]。基于此,成熟的病毒颗粒通常仅存在于终末分化的上皮细胞中,但分化成熟的上皮细胞往往很快脱落,易导致持续性感染形成。

HPV 中 E6、E7 蛋白具有一定的病毒癌基因(viral oncogene)功能,与细胞恶性转化及肿瘤的发生发展存在密切关联。其中 E6、E7 蛋白可分别与抑癌性 P53、pRB 蛋白结合使其失活,以此干扰细胞增殖周期的正常运行,导致细胞永生性,最终造成持续性的恶性增殖^[9]。此外,金龙妹等研究^[10]发现,HPV16 表达的 E6、E7 蛋白可下调干扰素表达,并增强白介素-18(interleukin-18, IL-18)表达,为病毒的持续复制及免疫逃逸提供有利条件,进而诱发宫颈癌。

2 HPV 感染与宫颈病变关系

目前,已有大量研究证实 HPV 感染是诱发宫颈病变的主要原因之一。郑家凤等^[11]研究显示,正常人群、宫颈上皮内轻度瘤变、宫颈上皮内中度瘤变、宫颈上皮内高度瘤变、宫颈癌的 HPV 检出率呈递增分布,分别为 4.00%、30.00%、55.00%、65.00%、

作者简介:车莹(1973.8-),女,天津人,本科,副主任护师,主要从事妇产科护理及院内感染防控工作

99.80%。但通常情况下,由 HPV 感染发展至浸润性宫颈癌的平均时间至少需 20~30 年,其过程可分为 3 个阶段,即潜伏感染期、亚临床感染期与临床症状期,属于量变到质变、渐变到突变的发病进程。据统计,约 80% 女性在一生中曾感染过 HPV,但仅 2%~3% 最终发展为宫颈癌。此外,宫颈癌的发生多存在一系列前驱病变过程,以宫颈上皮内瘤变最为常见,依据其严重程度可分为宫颈上皮内轻度瘤变(CIN I)、宫颈上皮内中度瘤变(CIN II)、宫颈上皮内高度瘤变(CIN III)^[12]。因此,针对存在性生活的女性群体,开展相应的 HPV 筛查是降低其宫颈病变风险的重要方式。

2.1 宫颈病变与 HPV 分型 截至目前,HPV 已鉴定出 200 多种基因分型,与人类生殖道感染相关的共 50 多种,依据其致病性的不同,可分为高危型 HPV (high-risk HPV, HR-HPV) 与低危型 HPV (low-risk HPV, LR-HPV) 两类^[13,14]。其中高危型 HPV 主要包括 HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV56、HPV58、HPV59、HPV68、HPV73、HPV82 等亚型,常见于人体皮肤及生殖道、上消化道粘膜内的恶性肿瘤中,是导致宫颈上皮内瘤变的主要原因,其病变诱发概率超过 90%;低危型 HPV 则包括 HPV6、HPV11、HPV40、HPV42、HPV43、HPV44、HPV54、HPV61、HPV70、HPV72、HPV81、CP6108 等亚型,多与人类外生殖器及肛周皮肤尖锐湿疣等良性病变有关,引起宫颈癌的概率通常低于 5%^[15]。据研究报道^[16],HPV33 是多重 HPV 感染的常见分型,多与 HPV16、HPV31、HPV35 及 HPV58 等遗传学密切相关的类型合并发生,此类分型可共享其表位,对免疫控制丧失机制相对敏感,单一感染概率普遍较低。Ma L 等^[17]研究显示,648 例 HPV 阳性组织病理学资料中,CIN II 及以上宫颈病变共占 31.02%,其中 HPV16 的感染率最高,而 HPV18 感染率则仅占 3.75%,但 HPV18 在严重宫颈病变中可发挥重要作用,其中 CIN III 及宫颈腺癌的发生均与 HPV18 单发感染存在密切关联。

不同 HPV 亚型在不同级别宫颈病变中的感染情况也存在较大差异。苗野等^[6]研究纳入 1615 例宫颈病变的病例资料中,对不同 HPV 亚型的感染情况及宫颈病变相关性进行了分析,结果显示,HPV16、HPV31、HPV53、HPV58 的感染率高于其他 HPV 亚型,其中 HPV16 感染者的宫颈癌发生率明显最高,HPV31、HPV58 感染者的 CIN I 发生率最高,但其宫颈癌发生率较低,可见 HPV16 在宫颈癌的癌前病变进展中具有重要作用,而 HPV31、HPV58 的影响作用则相对较弱。

2.2 宫颈病变与病毒载量 现有研究证实^[18,19],HPV

负荷量与宫颈病变风险呈正相关,且 HPV 负荷量越高,其体内病毒的清除时间越长。裴蕴锋等^[20]研究对不同 HPV 亚型的病毒载量进行了检测,以宫颈上皮内瘤变的病理学诊断为因变量,经统计分析发现,高危型 HPV 的总载量每增加 10 倍,其宫颈癌风险将上升 135 倍,提示高危型 HPV 的病毒载量与宫颈癌病变风险存在显著相关。因此,HPV 病毒载量的定量检测可作为宫颈癌病变风险的重要预测信息,为其诊断评估提供可靠参考价值。此外,随着 HPV 病毒载量的增加,其宫颈病变程度也随之增大,恶化进程明显加快,且 HPV 负荷量的变化通常早于细胞学改变^[21]。董宇凤等^[22]研究显示,慢性炎症患者的 HPV 病毒载量少于上皮内瘤变患者,且慢性炎症患者与上皮内瘤变患者的 HPV 病毒载量均少于宫颈癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时,宫颈病变与病毒载量之间的关系与其分型存在密切相关,目前关于病毒载量对病理学影响的研究多集中在 HPV16 与 HPV18。Wang W 等^[23]研究显示,HPV16 病毒载量可随着病变的发生发展逐步升高,而 HPV18 病毒载量与组织病理学之间并无明显相关性。与此同时,与 HPV16 接近的亚型(HPV52、HPV58 等),其病毒载量均可随着病变进程的发展而增加,而与 HPV18 接近的亚型(HPV45、HPV59 等),其病毒负荷量的变化却不明显。目前为止,单一病毒载量的测定无法区分 HPV 的具体分型,因此其在宫颈病变风险的预测中存在一定局限性^[24]。

2.3 HPV 感染与生殖道菌群 宫颈易受到各种病原菌侵袭进而引发炎症,长期刺激可诱发癌前病变的产生,而持续性 HPV 感染则是宫颈癌形成的重要原因^[25]。研究表明^[26,27],人类阴道菌群及其先天性免疫功能对 HPV 感染具有积极的清除作用,而 HPV+ 患者的生殖道菌群较 HPV- 女性更为丰富,其中格氏乳杆菌(*Gasseri*)、加德纳菌(*Gardnerella vaginalis*, Gv)在 HPV+ 患者生殖道中具有较高含量。潘颖等^[28]研究对 33 例 HPV- 女性及 HPV+ 患者阴道分泌物的菌群物种丰度及结构进行了检测,结果发现,HPV- 女性以乳酸杆菌(*Lactic acid bacteria*)为阴道优势菌属,而 HPV+ 患者阴道菌群中的乳酸杆菌明显较少,德纳菌则显著较多,且普氏菌(*Prevolla*)、奇异菌(*Atopobium Collins*)、厌氧球菌(*Anaerobicbacteria*)等厌氧菌丰度相对更高,此外 HPV+ 阴道菌群发现布鲁菌属,而 HPV- 则无,可见阴道菌群失调与 HPV 感染存在密切相关性。HPV 感染可引起阴道乳酸杆菌减少,同时促进加德纳菌等厌氧菌的过度增殖,引起阴道菌群失调,有助于宫颈病变的发生发展;同时,阴道菌群失调可导致 HPV 清除作用的下降,造成 HPV 持续感染的发生,进而诱发癌前病变的形成^[29]。

3 总结

HPV 感染是引起宫颈病变的重要因素,对其发生发展均具有关键意义,但不同 HPV 亚型的致病性也存在较大差异,其中 HPV16、HPV18 等高危型 HPV 是诱发宫颈癌前病变的重要原因,而 HPV6、HPV11 等低危型 HPV 则与良性病变的产生密切相关。此外,HPV 病毒载量与宫颈病变的发生风险及严重程度呈正相关,且 HPV 感染可影响阴道菌群环境进而诱发宫颈病变的形成。基于此,临床需加强 HPV 分型及病毒载量的检测,同时结合阴道菌群构成,早筛查、早发现,提高宫颈疾病的防治力度。

参考文献:

- [1] Kitagawa R, Nakanishi T, Fukaya T, et al. [II .Current Topics and Perspective of Chemotherapy for Uterine Cervical Cancer] [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2017, 44(2): 126-130.
- [2] 刘小花, 龙红惠, 陈宇宁, 等. 高危 HPV 感染与宫颈病变的相关性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(8): 1008-1009, 1028.
- [3] Qian L, Zhang Y, Cui D, et al. Analysis of epidemiological trends in human papillomavirus infection among gynaecological outpatients in Hangzhou, China, 2011-2015 [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 393.
- [4] 陈丽媛, 朱晓云. 阴道上皮内瘤变与高危型 HPV 感染、TCT、宫颈病变的相关性分析[J]. 临床检验杂志(电子版), 2019, 8(1): 79-80.
- [5] Wu Z, Qin Y, Yu L, et al. Association between human papillomavirus (HPV) 16, HPV18, and other HR-HPV viral load and the histological classification of cervical lesions: results from a large-scale cross-sectional study [J]. Journal of Medical Virology, 2017, 89(3): 535-541.
- [6] 苗野, 阮强, 马艳萍. 不同人乳头瘤病毒亚型感染与宫颈病变的相关性[J]. 中国医科大学学报, 2019, 48(7): 606-610, 614.
- [7] 方莉, 韩瑜, 许媛, 等. 高危型 HPV 感染与宫颈癌前病变及宫颈癌的相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(4): 602-605.
- [8] 李丽, 杨亚玲, 闫翠起, 等. 陕西地区宫颈病变患者 HR-HPV 感染的流行病学调查及与宫颈病变的相关性分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(9): 1197-1199.
- [9] 杨小飞, 谢宁娜, 宋淑芳. 内蒙中部地区妇科门诊就诊患者宫颈 HPV 感染及与宫颈病变相关性的研究 [J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(6): 446-451.
- [10] 金龙妹, 徐灵, 肖丽萍, 等. 人乳头瘤病毒多重感染与宫颈病变的相关性分析[J]. 上海预防医学, 2018, 30(6): 523-528.
- [11] 郑家凤, 周燕. HPV 多重感染与宫颈癌及癌前病变发生、发展的相关性[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(7): 1107-1109, 1131.
- [12] 赵钦. 女性宫颈高危型 HPV 感染与宫颈病变的相关性[J]. 黑龙江医药, 2017, 30(5): 1117-1119.
- [13] 张毅, 王建军. 不同高危型 HPV 感染与宫颈癌及宫颈高级别病变的相关性[J]. 同济大学学报(医学版), 2018, 39(3): 59-63.
- [14] 钟兴明, 杜明娣, 荆春霞, 等. 高危型 HPV 持续感染与宫颈癌前病变的相关性[J]. 中国热带医学, 2018, 18(3): 267-270.
- [15] 王国荣, 韩延霞. 高危型人乳头瘤病毒 16、18 型感染与宫颈癌及癌前病变的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(1): 67-69.
- [16] 朱静, 牛红梅, 郑锦丽, 等. 宫颈高危型人乳头瘤病毒感染与宫颈病变相关性研究[J]. 中国性科学, 2017, 26(2): 32-34.
- [17] Ma L, Cong X, Shi M, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in cervical lesions[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2017, 13(2): 535-541.
- [18] Sun Z, Zhang R, Liu Z, et al. Development of a fluorescence-based multiplex genotyping method for simultaneous determination of human papillomavirus infections and viral loads[J]. BMC Cancer, 2015, 15(6): 860-870.
- [19] 罗攀. 宫颈癌筛查人群中 HPV 感染情况与宫颈病变的相关性分析[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(4): 556-558, 549.
- [20] 裴蕴锋, 经先振, 周娟, 等. 医院就诊人群 HPV 感染的流行病学特征及其与宫颈癌/癌前病变的关系[J]. 华中科技大学学报, 2018, 47(3): 349-353.
- [21] 蒋盈盈, 徐玮, 陶俊贞. 高危人乳头瘤病毒感染状况及其与宫颈病变的相关性分析 [J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(5): 671-675.
- [22] 董宇凤, 高丽. HPV 感染与宫颈病变的相关性及常见危险因素[J]. 中国性科学, 2016, 25(5): 35-37.
- [23] Wang W, Zhang XH, Li M, et al. Association between viral loads of different oncogenic human papillomavirus types and the degree of cervical lesions in the progression of cervical Cancer [J]. Clinica Chimica Acta, 2018(483): 249-255.
- [24] 李艳芳, 王海如, 侯亚彬, 等. 人乳头瘤病毒载量与宫颈病变程度的相关性[J]. 中国医师杂志, 2021, 23(3): 419-422.
- [25] 李焕勇, 应玲娣, 孙爱华. 高危型人乳头瘤病毒感染与宫颈病变及阴道微生态异常的关系 [J]. 中国艾滋病性病, 2021, 27(7): 767-769.
- [26] Holt HK, Zhang L, Zhao FH, et al. Evaluation of multiple primary and combination screening strategies in postmenopausal women for detection of cervical cancer in China[J]. International Journal of Cancer, 2017, 140(3): 544-554.
- [27] 韦彩素, 陈慧峰, 李建湘, 等. 子宫颈病变患者阴道微生态环境与 HR-HPV 感染的相关性及子宫颈病变的影响因素分析[J]. 中外医学研究, 2021, 19(17): 4-7.
- [28] 潘颖, 盛华芳, 康玲, 等. 高危型人乳头瘤病毒感染与阴道菌群的相关性研究[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(13): 1559-1564.
- [29] 张朋云, 王东红, 张振东, 等. 阴道微生态和高危型 HPV 感染与宫颈病变的相关性[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(21): 3305-3307, 3311.

收稿日期: 2021-08-02; 修回日期: 2021-08-18

编辑/肖婷婷