

西安地区女性尖锐湿疣患者 人乳头瘤病毒分型及与复发关系分析*

惠海英^a, 宫艳艳^b, 弥鹏^b (陕西省人民医院 a. 皮肤科; b. 检验科, 西安 710068)

摘要:目的 检测西安地区女性尖锐湿疣患者中人乳头瘤病毒(HPV)感染情况、基因亚型,及不同基因型别与临床复发的关系。方法 采用PCR-反向点杂交技术,检测63例女性尖锐湿疣患者疣体脱落细胞中的HPV基因型。结果 63例尖锐湿疣检出61例HPV阳性,阳性率96.83%,主要感染型别依次为HPV6(59.2%),11(22.95%),42(8.20%),43(8.20%),52(8.20%),16(6.56%)和18(4.92%)等。43例单一型HPV感染占70.49%(43/61),混合感染14例,占22.95%(14/61);61例患者采用激光治疗,3个月后观察复发情况,发现高危组复发率66.67%及混合感染组复发率71.43%明显高于低危组复发率48.78%。结论 西安地区女性尖锐湿疣患者HPV基因型主要以低危型HPV6,11为主,多重型别HPV的混合感染及高危型别感染是西安地区女性尖锐湿疣复发的危险因素。

关键词:尖锐湿疣;人乳头瘤病毒;女性

中图分类号:R759.3;R373 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2017)04-140-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.04.040

Study on Relationship of Human Papillomavirus Genotyping and Recrudescence for Female Patients with Condyloma Acuminatum in Xi'an

HUI Hai-ying^a, GONG Yan-yan^b, MI-peng^b

(a. Department of Dermatology; b. Department of

Clinical Laboratory, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: Objective To determine the genotypes of human papillomavirus (HPV) and to estimate their recurrence of condyloma acuminatum (CA) among female in Xi'an. **Methods** HPV genotype was detected with human papilloma virus genotyping kit in 63 female patients with CA. Follow-up was carried out to observe the recurrence of CA in these patients after CO₂ laser treatment. **Results** Of the 63 specimens, 61 (96.83%) were positive for HPV, and a total of 16 HPV subtypes were identified. The predominant genotypes were HPV6 (59.2%), 11 (22.95%), 42 (8.20%), 43 (8.20%), 52 (8.20%), 16 (6.56%) and 18 (4.92%) respectively. 43 cases of single HPV infection was accounted for 70.49% (43/61), mixed infection in 14 cases was accounted 22.95% (14/61). 61 cases of patients with laser treatment, observing the recurrence of cuses after 3-month later, it was found that the recurrence rate in higher risk group and mixed infection group was higher than that in low-risk group. **Conclusion** HPV6, 11 is main HPV infection type of the female patients in Xi'an, the recurrence of CA is higher in patients with high risk HPV than in those with low risk HPV and mixed infection. Mixed infection of HPV and high-risk HPV is a risk factor for recurrence of female genital warts in Xi'an region.

Keywords: condylomata acuminata; human papillomavirus; female

尖锐湿疣(condyloma acuminatum, CA)即生殖器疣(genital warts, GW)是由人乳头瘤病毒(HPV)感染而引起的外生殖器、会阴、宫颈及肛门等部位鳞状上皮瘤样增生性病变。近年来尖锐湿疣的发病率逐年上升,成为我国仅次于淋病的第二大性传播疾病。该病常以亚临床感染形式存在,传染性强、复发率高,临床治疗较为棘手。由于此类病变的常见性、易复发性及致癌性,故已引起了人们的广泛关注。本研究采用PCR-反向点杂交技术,通过对63例女性尖锐湿疣患者疣体脱落细胞中的HPV基因型别检测,研究了不同基因型别与

尖锐湿疣复发的关系,为临床医生选择性地针对不同亚型的病人加强随访和监测、降低女性尖锐湿疣的复发提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 63例病例均来自2015年1月~2016年6月期间本院皮肤科门诊确诊的女性尖锐湿疣患者,通过病史询问及体格检查选取病例。所有患者具有典型临床症状、并经组织病理确诊。年龄16~70岁,平均年龄29.40岁。皮疹多为菜花状、乳头状、丘疹状,扁平状赘生物。皮损分布于尿道口、大小阴唇、阴道口、阴道壁、宫颈、肛周。

* 作者简介:惠海英(1979-),女,硕士,副主任医师,研究方向:性传播疾病,E-mail:haiyinghui@163.com。

1.1.1 入选标准:检查发现外阴、宫颈或肛周有尖锐湿疣典型临床表现;组织病理表现为表皮乳头瘤样增生伴角化不全,颗粒层和棘层上部细胞可有明显的空泡形成,胞质着色淡,核浓缩深染,可见凹空细胞,病理诊断为尖锐湿疣;为未经治疗的初诊患者。

1.1.2 剔除标准:有严重的系统性疾病,自身免疫性疾病或长期服用糖皮质激素及免疫抑制剂的患者;未完成随访的患者;并发 HIV 感染的患者。

1.2 试剂及仪器 HPV 基因分型检测试剂盒购自泰普生物科技有限公司。检测采用 ABI System 7500 PCR 扩增仪及 TIB3000 自动杂交仪。治疗采用超脉冲 CO₂ 激光治疗仪(重庆京渝)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集:所有样本取自于尿道口、大小阴唇、阴道口、阴道壁、宫颈或肛周皮损。采集方法:暴露疣体,常规消毒,用血管钳摘取疣体约(0.2×0.2×0.2)cm,置于专用灭菌管中并编号,冻存于-20℃待检。

1.3.2 检测方法:使用 PCR-反向点杂交技术对所有标本进行检测。其检测原理为:利用 HPV 的基因特点设计特异引物,可以扩增出包含 23 种 HPV 基因型的目标片段,再将扩增产物与固定在模条上的包括 5 种低危型(HPV6,11,42,43,44)和 18 种高危型(HPV16,18,31,33,35,39,45,51,52,53,56,58,59,66,68,73,83,82,CP8304)的分型探针进行杂交,依据杂交信号的有无来判断是否有这些 HPV 基因型的存在。所有操作过程严格按照说明书进行。

1.3.3 HPV 型别分组:低危感染:仅含有 HPV6,11,42,43 和 44 的患者,高危感染:仅含有 HPV16,18,31,33,35,39,45,51,52,53,56,58,59,66,68,73,83,82 和 CP8304 的患者;交叉感染:同时含有低危及高危型别的患者;混合感染:两种及两种以上型别感染者。

1.3.4 治疗方法:行超脉冲 CO₂ 激光清除局部病灶(清除肉眼可见病灶及病灶周围 3~5 mm 组织)后给予夫西地酸软膏外涂。

1.3.5 治疗后随访:通知患者于治疗后复诊,复诊时间:第一个月每周一次,第 2 个月及第 3 个月每半月一次。未复诊者通过电话方式随访,了解是否出现尖锐湿疣复发的症状及病灶。痊愈为治疗后自觉症状及局部病灶完全消失,皮肤、黏膜恢复正常,局部未再出现病灶;复发为治疗后自觉症状及局部病灶完全消失,无再接触史,3 个月内随访,局部再次出现病灶。复发后再次进行 HPV 型别检测及分析。

1.4 统计学分析 以百分比作为 HPV 分型检测的评价指标,对多重感染患者各亚型的阳性重复计算。

2 结果

2.1 HPV 分型检测结果 63 例尖锐湿疣患者检出 61 例 HPV 阳性,阳性率 96.82%。共检出 16 种 HPV 基因型,包括 5 种低危型(HPV6,11,42,43,44)和 11 种高危型(HPV16,18,31,33,35,45,51,52,56,58,68)。其中高危型 39,53,59,66,73,82,CP8304 未检出。阳性率占前五位的 HPV6,11,42,43 和 52 型,分别为 36,14,5,5,5 例。

2.2 多重感染情况 61 例女性 HPV 阳性尖锐湿疣患者经检测有 43 例单一型 HPV 感染,占 70.49%,其中低危型 37 例,高危型 6 例;二重感染 9 例,占 14.75%;三重及三重以上感染 9 例,占 14.75%。在多重感染中,以双重感染为多见,占 50%。单一型 HPV 感染中以 HPV6 及 HPV11 占优势,其中 HPV6 型 36 例,占 43.72%,HPV11 型 14 例占 32.56%。

2.3 低危、高危及混合感染情况 见表 1。61 例女性尖锐湿疣低危型感染 41 例,占 67.21%,其中单一型感染 37 例(90.24%),双重感染 4 例(9.76%);高危型感染 6 例,占 9.84%,均为单一型感染,无多重感染情况;混合感染 14 例,占 22.95%,其中混合感染以双重及三重感染为主。未见 6 重及 6 重以上感染。

表 1 HPV 多重感染及混合感染情况(n)

类型	感染模式					合计
	单一型	双重	三重	四重	五重	
低危型	37	4	0	0	0	41
高危型	6	0	0	0	0	6
交叉型	-	5	5	2	2	14
合计	43	9	5	2	2	61

2.4 低危型、高危型及混合型 HPV 感染的患者临床复发情况 61 例 HPV 阳性的女性尖锐湿疣患者均给予激光治疗,治疗后 3 个月内复发情况为:41 例低危型感染组复发 20 例,复发率 48.78%。6 例高危型感染组复发 4 例,复发率 66.67%,14 例混合型感染组复发 10 例,复发率 71.43%。低危组与高危组、混合感染组相比,复发率明显降低。混合感染组与高危组相比,复发率较高。

2.5 复发患者的皮损 HPV 感染分型检测结果

20 例低危型感染组中 18 例患者 HPV 感染分型与激光治疗前病毒类型一致,以 HPV6 型为主占 70%。仅有 2 例出现新的感染类型,疑与患者术后的不良性行为有关。4 例高危感染组及 10 例混合

感染组复发患者病毒类型均为术前的感染类型,以 HPV16,18 型感染居多占 75%。

3 讨论 HPV 亚型众多,目前已发现的 HPV 有 100 多种亚型,其中约 40 多种 HPV 亚型与肛门生殖道感染有关^[1]。不同亚型对宫颈上皮的致病力不同,根据诱发生殖道恶性肿瘤机会的不同,可将 HPV 分为高危型与低危型。高危型以 16 和 18 型最常见,低危型以 6,11 型常见。临床上主要通过采集患者的细胞和组织来对该病毒进行基因诊断。采用不同的试验方法,检测尖锐湿疣患者的样本,HPV 的检出率不同。通过本次检测结果发现,63 例女性尖锐湿疣患者检测出 61 例 HPV 阳性,检出率 96.83%,有 2 例未检出,疑与患者局部皮损病毒含量低及试剂敏感性相关,此检出率与文献报道一致^[2]。

各地区流行病学调查研究发现,不同地区不同人群的 HPV 感染型别有着较大的区别^[3],而且 HPV 的基因序列水平和生物学行为之间也存在着高度相关性,不同型别的 HPV 致病性有差异^[4]。通常认为尖锐湿疣的病原体以低危型 HPV 占绝对优势,高危型 HPV 阳性率多低于 10%^[5]。本研究应用 PCR-反向点杂交技术,检测 63 例尖锐湿疣患者 HPV 感染,检测结果与文献报道基本一致^[6,7],说明本地区 HPV 感染以低危型 HPV 感染为主,HPV6 型是本地区 HPV 感染最重要的一种型别。

HPV 由于各种亚型之间编码外壳蛋白使基因变异大,不同亚型病毒之间基本上没有交叉保护性抗体,容易造成不同亚型 HPV 的多重感染和多次感染。本研究显示,多重感染以二重感染最为常见,混合感染大多是高危型与 HPV11 和(或) HPV6 交叉感染;其次均为低危型 HPV 感染,未见均为高危型 HPV 多重感染。提示本地区 HPV 多重感染主要是低危型 HPV 和高危型 HPV 混合感染,与陕西榆林、商洛地区报道基本一致^[8]。

女性外阴尖锐湿疣的复发也和 HPV 的持续感染以及潜在感染密切相关。本研究随诊观察了女性尖锐湿疣不同型别 HPV 感染的复发情况,发现 3 个月内高危型及混合型感染的患者复发率明显高于低危型感染患者的复发率,与文献报道一致^[9]。同时我们对复发皮损亦进行了相应的 HPV 病毒分型检测,提示多重型别 HPV 的混合感染及高危型别感染是西安地区女性尖锐湿疣复发的危险因素。推测可能与混合感染及高危型感染的病毒载量高于单一型及低危型感染有关,其致病力较强,病变发展较快,所以复发率较高。

因本研究所选患者例数较少,尚不能全面地了

解西安地区女性尖锐湿疣患者 HPV 感染状况,还需要进一步研究。

参考文献:

- [1] 张桂前,苏敏,孙翳. 132 例妇科门诊病人 HPV 分型检测的结果分析[J]. 现代预防医学, 2013, 40(3):458-459,466.
Zhang GQ, Su M, Sun Y. HPV Subtype analysis of 132 outpatients [J]. Modern Prevention Medicine, 2013, 40(3):458-459,466.
- [2] 刘小君,向华国,曾锦婷,等. 荧光探针 PCR 与膜芯片技术在女性生殖道 HPV 分型的对比研究[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(6):92-93,97.
Liu XJ, Xiang HG, Zeng JT, et al. Study on comparing with the fluorescence probe PCR and film chip technology for genotyping human papilloma virus in the female reproductive tract [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(6):92-93,97.
- [3] Chan PK, Chenug JL, Chenug TH, et al. HLA-DQB1 polymorphisms and risk for cervical cancer: a case-control study in a southern Chinese population [J]. Gynecol Oncol, 2007, 105(3):736-741.
- [4] Lowhagen GB, Bolmsted A, Ryd W, et al. The prevalence of high-risk HPV types in penile condyloma like lesions: correlation between HPV type and morphology [J]. Genitourin Med, 1993, 69(2):87-90.
- [5] Paavonen J. Human papillomavirus infection and the development of cervical cancer and related genital neoplasias [J]. Int J of Infect Dis, 2007, 11(2):S3-S9.
- [6] 陈光辉,隋洪,何淑明,等. 611 例宫颈拭子 HPV 亚型检测结果分析[J]. 广东医学院学报, 2011, 29(5):534-536.
Chen GH, Sui H, He SM, et al. Analysis of 611 cervix swab cases HPV sub-type test [J]. Journal of Guangdong Medical Collge, 2011, 29(5):534-536.
- [7] 姜丹,叶劲东,张晓平,等. 深圳市万名流动妇女 HPV 感染现状分析[J]. 中国公共卫生管理, 2012, 28(6):796-798.
Jiang D, Ye JD, Zhang XP, et al. Analysis of infection of HPV among 10000 female migrant population in Shenzhen [J]. Chinese Journal of Public Health Management, 2012, 28(6):796-798.
- [8] 原荣,李军,王一羽,等. 陕西省榆林地区和商洛地区 HPV 感染及亚型分布对比研究[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(6):48-50,54.
Yuan R, Li J, Wang YY, et al. Study on HPV infection rate and hypotype distribution between Yulin and Shangluo area in Shaanxi province [J]. J Mod Lab Med, 2016, 31(6):48-50,54.
- [9] 杨云,王新正,李日艳,等. 尖锐湿疣患者人乳头瘤病毒的亚型分布比较[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(1):208-210.
Yang Y, Wang XZ, Li RY, et al. A comparison of the human papillomavirus subtype distribution in condyloma acuminatum patients [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2013, 23(1):208-210.

收稿日期:2017-04-07