

多发皮损尖锐湿疣患者不同部位取材样本 HPV 基因型的差异性分析

冯 婷, 曾成龙, 马翠玲, 王胜春, 赵小东, 闫 丹

(第四军医大学西京医院皮肤科, 西安 710032)

摘要:目的 回顾性分析多发皮损尖锐湿疣患者不同部位取材样本 HPV 基因型的差异性, 进一步掌握多发皮损尖锐湿疣患者 HPV 感染的特点。方法 2011年7月~2019年7月西京医院性病门诊多发皮损尖锐湿疣患者184例(男性88例, 女性96例), 均采集两处不同部位样本进行 HPV 基因分型检测, 根据不同取材部位将患者分为四组, 即肛周外阴组42例、口腔外阴组16例、不同外阴组125例和肛周口腔组1例, 最后利用统计分析每位患者 HPV 基因型的差异性。结果 多发皮损尖锐湿疣患者不同部位样本 HPV 基因型完全相同69例(37.5%), 少于基因型不同病例115例(62.5%), 包括不全相同81例和完全不同34例, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。肛周外阴组和口腔外阴组差异性结果为外阴部位 HPV 基因型、高危型和低危型的数量多于肛周部位和口腔部位。不同外阴组差异性结果为外阴部位差异主要表现为相差1种低危型或高危型。结论 多发皮损尖锐湿疣患者皮损部位不同, 其感染 HPV 基因型的类型、数量及危险程度大多不同, 外阴部位 HPV 基因型较肛周和口腔复杂, 不同外阴之间 HPV 基因型也存在明显差异。

关键词: 尖锐湿疣; 人乳头瘤病毒(HPV); 基因型; 不同部位

中图分类号: R752.53; Q786 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414(2020)03-107-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.03.028

Analysis of the Difference of HPV Genotypes among Samples Taken from Different Sites of Patients with Condyloma Acuminatum

FENG Ting, ZENG Cheng-long, MA Cui-ling, WANG Sheng-chun, ZHAO Xiao-dong, YAN Dan

(Department of Dermatology, Xijing Hospital of Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: Objective To analyse retrospectively the difference of HPV genotypes in different sites of patients with condyloma acuminatum and further grasp the characteristics of HPV infection in clinical patients with multiple CA. **Methods** 184 cases (88 males and 96 females) were condyloma acuminatum with multiple lesions, were collected in the venereal outpatient of Xijing Hospital from July 2011 to July 2019. Two samples from different sites were taken and were tested. The patients were divided into four groups according to the different sites, namely 42 cases of the perianal and vulva group, 16 cases of the oral and vulva group, 125 cases of the different vulva group, and 1 case of the perianal and oral group. Finally, the differences of HPV genotypes in each patient were analyzed by statistical software. **Results** There were 69 cases (37.5%) with exactly the same HPV genotypes in different sites of multiple lesions CA, less than 115 cases(62.5%) with different of HPV genotypes, including 81 cases with not exactly the same and 34 cases completely different, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The results showed that the number of HPV types, high risk types and low risk types in the vulva were higher than that in the perianal and oral. The difference of Vulva position was mainly concentrated in 1 type of low risk or high risk. **Conclusion** The types, quantity and risk of HPV infection might be different in patients with multiple lesions CA. HPV genotypes in Vulva were more complex than those in anus and oral, and there were significant differences in different vulva.

Keywords: condyloma acuminatum; human papillomavirus; genotype; different sites

尖锐湿疣(condyloma acuminatum, CA)是人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染引起的常见性传播疾病, 根据基因组的同源性不同将 HPV 分为多种型别, 目前已明确 200 多种^[1], 分别用数字表示, 其中有 30 种在宫颈癌患者中发现^[2], 42 种与生殖道疾病有关^[3], HPV 基因型具有地域

性差别和个体差异^[4]。CA 好发于肛周和生殖器部位, 随着性生活方式的改变, 亦可见于口腔, 临床中常见多个部位同时累及的患者, 那么这些患者各个部位 HPV 基因型有何特点? 部位之间 HPV 感染是否具有差异性? 为此我们选取多发皮损 CA 患者的不同部位皮损作为研究对象, 探究其 HPV 基因

作者简介: 冯婷(1987-), 女, 本科, 主管技师, 研究方向: 性传播疾病, E-mail: ftwsmshw@163.com。

通讯作者: 曾成龙(1982-), 男, 本科, 主管技师, E-mail: zengchenglong_45@163.com。

型数量及危险程度的差异性, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 研究对象 均来自2011年7月~2019年7月就诊于西京医院性病门诊患者。入选标准: ①符合临床诊断标准^[5]; ②采集标本前未给予任何治疗的患者; ③至少两个部位有皮损; ④随机采取两处部位皮损并进行了HPV基因分型检测。排除标准: ①其它HPV相关感染疾病; ②严重肝、肾、心和脑等疾病者; ③均排除梅毒、艾滋病、生殖道沙眼衣原体感染、淋病、乙肝和自身免疫性疾病患者; ④妊娠及哺乳期妇女。根据入选标准和排除标准, 最终入选患者184例, 男性88例(47.83%), 女性96例(52.17%), 年龄 32.43 ± 11.25 岁。根据取材部位不同将患者分为四组, 即肛周外阴组、口腔外阴组、肛周口腔组和不同外阴组。

1.2 试剂和仪器 HPV基因分型检测试剂盒由深圳亚能生物技术有限公司提供, 可检测18种高危型(HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82, 83)和5种低危型(HPV6, 11, 42, 43, 81)共23种HPV基因型。TL988实时荧光定量PCR仪由西安天隆科技有限公司提供, FYY-3型分子杂交仪由江苏兴化市分析仪器厂提供。

1.3 试验方法 充分暴露患者要采集的疣体部位, 先用生理盐水清洗, 然后在患者皮损处消毒, 再用消毒活钳夹取疣体组织置于标本保存液, 立即检测或置于 -20°C 冰箱内保存待检。HPV基因分型检测原理采用的是PCR反向分子杂交法, 实验步骤均严格按照试剂盒说明书进行操作, 实验过程也在质量控制范围内。

1.4 统计学分析 应用SPSS19.0软件包进行数据汇总与统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者HPV基因分型检测结果 见表1。184例CA患者共368份标本, 阳性363份(98.64%, 其中5份阴性为口腔部位)。HPV基因型完全相同的有69例(37.5%), 少于基因型不同病例115例(62.5%, 包括不全相同81例和完全不同34例), 差异有统计学意义($\chi^2=23.00, P < 0.05$)。

表1 184例CA患者HPV基因型差异性比较 [n(%)]

组别	n	完全相同 (n=69)	不全相同 (n=81)	完全不同 (n=34)
肛周外阴组	42	21 (50.00)	18 (42.86)	3 (7.14)
口腔外阴组	16	0	0	16 (100)
不同外阴组	125	48 (38.40)	63 (50.40)	14 (11.20)
肛周口腔组	1	0	0	1 (100)

2.2 肛周外阴组HPV型差异性分析 见表2。有21例(50.00%)完全相同的HPV基因型且依次为HPV6,11,18,42,43,56,59; 不全相同HPV基因型有18例(42.86%), 主要表现为外阴部位HPV基因型、高危型和低危型的数量多于肛周部位, 另肛周部位HPV基因型、高危型和低危型的数量多于外阴部位是女性明显高于男性; 完全不同HPV基因型有3例(7.14%), 分别是2男1女, 男性一例是外阴多2种低危型, 另一例是外阴多1种高危型和少2种低危型, 女性是外阴多1种高危型和少1种低危型。

表2 肛周外阴组18例CA患者HPV基因型不全相同的情况分析 (n)

部位比较	基因型数量		高危型数量		低危型数量	
	男	女	男	女	男	女
肛周>外阴	0	7	0	3	0	4
肛周=外阴	0	1	0	0	0	0
外阴>肛周	5	5	4	5	3	1

注: 在外阴>肛周组中, 2例男性的外阴比肛周部位同时多出1种高危型和1种低危型。

2.3 口腔外阴组HPV型差异性分析 见表3。HPV基因型均完全不同, 且外阴部位的型别数量、高危型数量和低危型数量大于口腔部位。

表3 口腔外阴组16例CA患者HPV基因型完全不同的情况分析 (n)

部位比较	基因型数量		高危型数量		低危型数量	
	男	女	男	女	男	女
口腔>外阴*	1	1	1	1	0	0
外阴=口腔*	1	4	0	1	1	4
外阴>口腔*	6	3	5	3	2	0

注: 外阴=口腔组中, 1例男性和3例女性两部位的HPV基因型数量均为一种, 且均为低危型, 另有1例女性两部位HPV基因型数量均为一种, 且分别为低危型和高危型。在外阴>口腔组中, 1例男性的外阴比口腔部位同时多出1种高危型和1种低危型。

2.4 不同外阴组HPV型差异性分析 见表4和表5。有48例(38.40%)完全相同的HPV基因型且依次为HPV6,11,51,18,43,52,31,53,66,16,33,42,56和59; 不全相同的HPV基因型有63例(50.40%), 完全不同的HPV基因型有14例(11.20%), 男性和女性的两个部位差异主要表现为相差1种低危型或高危型。

2.5 肛周口腔组HPV型差异性分析 仅有1例肛周为6型和口腔为11型HPV基因型完全不同的男性。

表4 不同外阴组63例CA患者不全相同HPV基因型的情况分析(n)

类别	基因型数量差 (n=63)		高危型数量差 (n=47)		低危型数量差 (n=33)	
	男	女	男	女	男	女
0种	6	3	1	1	1	1
1种	22	17	22	10	16	15
2种	7	2	7	5	0	0
3种	2	2	0	0	0	0
4种	1	1	1	0	0	0

表5 不同外阴组14例CA患者完全不同HPV基因型的情况分析(n)

类别	基因型数量差 (n=14)		高危型数量差 (n=8)		低危型数量差 (n=10)	
	男	女	男	女	男	女
0种	6	5	0	0	0	0
1种	1	2	2	5	3	7
2种	0	0	1	0	0	0

3 讨论

HPV是属于乳多空病毒科的乳头瘤空泡病毒A属的双链球形DNA无包膜病毒, HPV通过皮肤黏膜接触途径感染人体后, 大量病毒颗粒的脱落表层细胞或角蛋白碎片通过小的损伤进入易感上皮裂隙, 潜伏在基底角朊细胞间, HPV侵入细胞核, 引起细胞向侧面迅速分裂增殖同时伴随病毒颗粒的繁殖与播散, 引起人体皮肤黏膜的鳞状上皮增殖, 形成特征性的乳头瘤^[6], 主要表现为寻常疣和尖锐湿疣等。CA可以单发也可以多个部位同时累及, CA患者一个部位的HPV型别特点是可能单一感染, 也可能多重感染, 可能是单纯低危型或高危型感染, 也可能是低危和高危混合感染, 那么多个部位的HPV基因型特点呢? 它们之间有何差异? 这是本研究的目的。

本研究结果显示184例CA患者中HPV基因型完全相同有69例, 少于基因型不同病例115例(包括不全相同81例和完全不同34例), 另四组中除肛周外阴组相等外, 其余三组均符合以上结果, 得出多发皮损CA患者皮损部位不同, 其感染HPV基因型的类型、数量及危险程度大多不同。肛周外阴组和口腔外阴组差异性为外阴部位HPV基因型、高危型和低危型的数量多于肛周部位和口腔部位, 可以说明外阴部位的HPV基因型较肛周和口腔更复杂, 而不同外阴之间HPV基因型也存在明显差异, 而且主要相差1种低危型或高危型。总之多发皮损患者的HPV感染特点较单发患者更具复杂性, 也有文献报道显示多发皮损比单发皮损复发率高^[7], 这可能与多发皮损部位的HPV基因型特点有关。

部位不同HPV基因型感染特点也不同, 其原因有以下考虑: ① HPV本身具有宿主和组织的特异性, HPV可感染皮肤或者黏膜表面, 即皮肤型和黏膜型。②各个部位HPV清除时间不一致。③可

能与生殖器不同部位组织对性激素反应程度不同有关, 使HPV病毒载量有差异。④采集标本方法因素, CA致病机制显示HPV病毒主要集中在颗粒层中的细胞核内, 多分布在表皮基底层, 这决定了采集标本的方法, 目前取材通常用的刷子刷和本研究夹取疣体皮损, 若采集皮损的面积深度不同都有可能

导致HPV基因型不同, 故也可因取材不充分而导致某HPV基因型漏检的可能。⑤检测方法本身决定, 不可靠和重复性不够的方法会导致不同部位假阳性, 本组采用的是反向分子杂交技术, 具有快速、灵敏度高和特异性好且一份标本可同时检测23种HPV基因型别的优点。⑥还受其它因素影响, 如年龄、地域及性习惯等因素^[8], 病程和性别因素均影响HPV感染型别分布^[9]。

综上所述, 多发皮损CA患者某一处部位皮损的HPV基因型可能不完全代表此患者HPV感染型别, 临床上仅采集一处皮损进行检测可能有HPV型别漏检, 如果漏检的是高危型, 就不能更好地对高风险人群进行风险分层管理, 有文献报道含有高危型多重病毒亚型的混合性感染, 对病变的发生与发展可能有累加和辅助作用^[10], 临床上应引起重视, 必要时可考虑多部位取材^[11], 如反复复发的患者。目前临床上针对多发皮损CA患者并未有特殊治疗, 大多还是按常规处理, 西京医院皮肤科主要是采用物理方法加上光动力疗法, 之后加强随访, 但也有部分医院会将高危型与低危型感染区别开来

参考文献:

- [1] 于功奇, 王真真, 付希安, 等. 5490例性病门诊患者HPV检测结果分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2018, 34(7): 396-398.
YU Gongqi, WANG Zhenzhen, FU Xi'an, et al. Analysis of HPV detection in 5490 venereal outpatients Shandong district[J]. China Journal of Leprosy and Skin Diseases, 2018, 34(7): 396-398.
- [2] MUNOZ N, BOSCH FX, CASTELLSAGUE X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective[J]. Int J Cancer, 2004, 111(2): 278-285.
- [3] CULTON D A, MORRELL D S, BURKHAR C N. The management of condyloma acuminata in the pediatric population[J]. Pediatr Ann, 2009, 38(7): 368-372.
- [4] 田彩霞, 刘堂鑫, 李莲, 等. 十堰地区1266例患者人乳头瘤病毒感染状况调查分析[J]. 湖北医药学院学报, 2016, 35(4): 397-400.
TIAN Caixia, LIU Tangxin, LI Lian, et al. Investigation and analysis of human papilloma virus infection in 1266 patients in Shiyan Area[J]. Journal of Hubei University on Medicine, 2016, 35(4): 397-400.
- [5] 中华医学会皮肤性病学会性病学组中国医师协会皮肤科分会性病亚专业委员会. 尖锐湿疣临床诊疗和防治指南(一)[J]. 中国艾滋病性病, 2015, 21(2): 172-174.