

116 441 例普查妇女宫颈人乳头瘤病毒基因分型情况分析

金龙妹, 张晓华, 肖丽萍, 张琳琳, 杨慧宾, 张 蕾

[摘要] **目的:** 调查上海市闵行区 116 441 例普查妇女宫颈人乳头瘤病毒 (HPV) 感染状况, 分析 HPV 基因分型及其在宫颈病变病人中的分布特征。 **方法:** 采用高通量基因测序技术检测 14 种高危型 HPV 和 2 种低危型 HPV。 **结果:** 成功检测 115 463 例, HPV 感染率 11.18%, 高危型 HPV 感染率 10.93%。 ≤25 岁组 HPV 感染率 (15.90%) 最高, 多重感染以 >60 岁老年妇女为主。普通人群感染率前 5 位的为 HPV52、58、16、68、18 型; 多重感染占 21.02%, 感染型别最多六重。宫颈癌和癌前病变 208 例, 97.60% HPV 感染, CIN III 和宫颈癌病人都有高危型 HPV 感染, HPV 感染率前 5 位的为 HPV16、52、58、18、31 型, HPV16 居首位, 且感染率随着宫颈病变级别的升高而升高。 **结论:** HPV16、52、58、18 型持续性感染是闵行区女性发生宫颈癌前病变和宫颈癌的主要原因, HPV16 型的致癌性最强。普查后需严密随访和管理 HPV16、52、58、18 型感染者, 尤需关注合并 HPV16 型多重感染的老年妇女。

[关键词] 宫颈肿瘤; 人乳头瘤病毒; 基因分型; 感染率; 多重感染

[中图分类号] R 373.9

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.04.011

Genotyping analysis of human papillomavirus infection in cervix uteri among 116 441 census women

JIN Long-mei, ZHANG Xiao-hua, XIAO Li-ping, ZHANG Lin-lin, YANG Hui-bin, ZHANG Lei

(Department of Obstetrics and Gynecology, Minhang District Maternal and Child Health Hospital, Shanghai 201102, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate human papillomavirus (HPV) infection in cervix uteri among 116 441 census women in Minhang District of Shanghai, analyze HPV genotype, characteristic of age distribution and distribution characteristic of HPV genotype in women with cervical lesion. **Methods:** HPV genotyping was performed by high throughput sequencing technology to test 14 high-risk types of HPV and 2 low-risk types of HPV. **Results:** A total number of 115 463 cases were successfully detected, the infection rate of HPV and high-risk HPV was 11.18% and 10.93%, respectively. The highest infection rate was 15.90% founded in ≤25 years old group. Multiple infections were mainly found in >60 years old women. The top five of infection rate in general population was HPV52, HPV58, HPV16, HPV68 and HPV18. The rate of multiple infections was 21.02%, there were six kinds of infections at most. There were 208 cases of cervical cancer and precancerous lesion, in which 97.60% with HPV infection. All of the cervical cancer and CIN III cases were infected by high-risk HPV, the top five of infection rate was HPV16, HPV52, HPV58, HPV18 and HPV31. HPV16 was the first one and the rate of infection improved with the increasing grade of cervical lesion. **Conclusions:** Continued infection by HPV16, HPV52, HPV58 and HPV18 is the leading cause of cervical precancerous lesion and cervical cancer in women in Minhang District. HPV16 has the strongest carcinogenicity. After gynecological census, close follow-up and management of HPV16, HPV52, HPV58 and HPV18 infection are needed, it is especially necessary to pay attention to elderly women with HPV16 multiple infections.

[Key words] cervical neoplasms; human papillomavirus; genotyping; infection rate; multiple infections

2007 年上海市出台《上海市〈中华人民共和国妇女权益保障法〉实施办法》, 其中规定市和区人民政府应当至少每两年安排退休和生活困难的妇女进行一次免费妇科病、乳腺病的筛查 (简称“两病筛查”)。同年, 上海市闵行区将“两病筛查”列为区政府办实事项目, 采用巴氏涂片法行宫颈筛查。

2012 年美国公布《宫颈癌筛查临床实验指南》将人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 联合细胞学检查作为 30 ~ 65 岁女性宫颈癌的筛查手段^[1]。2013 年 6 月起闵行区对“两病筛查”普查妇女采用巴氏涂片法联合 HPV 基因分型检测法行宫颈筛查, 现就 2013 - 2016 年上海市闵行区“两病筛查”人群宫颈 HPV 分型检测结果作一分析, 旨在了解闵行区 HPV 感染的流行病学特征。

[收稿日期] 2017-05-31 [修回日期] 2018-02-25

[基金项目] 上海市卫生和计划生育委员会科学研究项目 (201440346)

[作者单位] 上海市闵行区妇幼保健院 妇产科, 201102

[作者简介] 金龙妹 (1972 -), 女, 硕士, 副主任医师。

1 资料与方法

1.1 筛查对象 入选标准: 闵行区户籍, 已婚非妊娠期, 符合“两病筛查”条件的妇女。其中年龄 30 ~

65 岁或非 30 ~ 65 岁但有宫颈癌高危因素者[包括接触性阴道出血,绝经后阴道分泌物异常尤其是血性分泌物,宫颈重度糜烂,宫颈息肉或赘生物,既往普查宫颈巴氏涂片未明确诊断意义的不典型鳞状上皮细胞(ASC-US)等]。2013 - 2016 年闵行区共为 116 441 例普查妇女采用巴氏涂片法联合 HPV 基因分型检测行宫颈筛查,年龄 21 ~ 78 岁,入选者均进行宫颈流行病学问卷调查。

1.2 方法 宫颈筛查方法为巴氏涂片法联合 HPV 基因分型检测。由社区卫生服务中心组织对象进行样本采集,对实施妇科检查的医生进行背景知识、宫颈筛查样本的正确采集、注意事项、宫颈筛查报告的解读等培训。

1.2.1 HPV 基因分型检测 采用高通量基因测序技术的方法检测 14 种高危型 HPV (16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68) 和 2 种低危型 HPV (6、11),样本类型为宫颈上皮脱落细胞。样本采集方法:使用取材刷插入宫颈,顺时针方向旋转 5 ~ 8 圈,将宫颈外口及宫颈管的脱落细胞装入细胞保存液中。HPV 基因分型检测技术路线概括为宫颈脱落细胞 DNA 提取,HPV L1 区基因片段特异性扩增,样本文库构建与上机测序,DNA 序列信息分析。HPV 基因分型检测由深圳华大临床检验中心负责。检测结果有检测失败和检测成功两类,根据标准作业流程对待检测标本进行样本制备和测序,成功获取检测数据并出具检测报告即检测成功;由于个别标本受样本自身质量主要是样本 DNA 的量不足或技术局限影响无法获取检测数据,无法出具检测报告即检测失败。

1.2.2 宫颈细胞学检查 采用巴氏涂片法,样本类型为宫颈上皮脱落细胞,样本采集方法在宫颈外口鳞-柱交界处,以宫颈外口为圆心,用木质小刮板轻轻刮取 1 周,将刮取标本均匀涂布于干净玻片上,95%乙醇固定,巴氏染色法染色。诊断标准采用 TBS 分级系统,即无上皮内病变或恶性病变、ASC-US、非典型腺细胞、不能排除高级别鳞状上皮内病变的不典型鳞状上皮细胞、低级别鳞状上皮内病变、高级别鳞状上皮内病变、鳞状细胞癌和腺癌。

1.2.3 宫颈组织病理学检查 宫颈活检后病理组织学诊断根据病变程度分正常宫颈上皮、宫颈上皮内瘤变 I 级、II 级、III 级(CIN I、II、III)、宫颈癌。

1.2.4 筛查后随访管理 对 HPV 检测结果阳性 and/或宫颈细胞学 ASC-US 及以上者纳入肿瘤高危库管理,做好随访,及时了解对象诊治结果。

1.3 统计学方法 使用闵行区的体检工作站和肿瘤管理信息系统数据库进行数据录入,系统导出数据使用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,年龄分布、构成比等采用 Excel 2007 软件进行分析。采用 χ^2 检验。HPV 多重感染型别例数重复计数。

2 结果

2.1 HPV 筛查总体结果 116 441 例 HPV 基因分型检测送检样本中,检测失败 978 例,检测成功率 99.16%。成功检测的 115 463 例结果:HPV 阳性 12 914 例,HPV 感染率 11.18%;高危型 12 617 例,高危型 HPV 感染率 10.93% (见表 1)。

表 1 116 441 例妇女 HPV 检测结果[*n*;百分率(%)]

年份	送检数	检测失败	检测成功	HPV 阳性	高危型 HPV 阳性
2013	18 697	120	18 675	2 069(11.08)	1 994(10.68)
2014	37 881	317	37 564	4 567(12.16)	4 415(11.75)
2015	28 112	175	27 937	3 012(10.78)	2 881(10.31)
2016	33 130	378	32 752	3 443(10.51)	3 327(10.16)
合计	116 441	978	115 463	12 914(11.18)	12 617(10.93)

2.2 各年龄组 HPV 感染情况 筛查人群按 5 岁为一个年龄段划分,分析每个年龄组的 HPV 感染情况。结果 >70 岁组 HPV 感染率最低(6.91%), ≤ 25 岁组最高(15.90%),其余各组感染率比较接近,在 10.37% ~ 11.43% 之间。HPV 多重感染率以年龄偏大的 66 ~ 70 岁组(32.55%)、> 70 岁组(25.93%)、61 ~ 65 岁组(25.17%)位居前三;年龄 36 ~ 55 岁的 HPV 多重感染率低于 ≤ 35 岁和 > 56 岁的(见表 2)。

2.3 HPV 各型别感染分布 采用高通量测序方法进行 HPV 基因分型检测的 14 种高危型和 2 种低危型 HPV,各型别阳性数和阳性构成比见图 1。感染率前 5 位的型别为 HPV52、58、16、68、18。HPV52 型感染率明显高于其他型别,占感染例数 19.41%,而 HPV58 和 HPV16 居于第二、第三,所占比例 12.51% 及 12.06%,基本接近。

2.4 HPV 单一感染和多重感染的分布 在 12 914 例 HPV 阳性标本中,单一亚型感染 10 200 例,占 78.98%,多重亚型感染(指 2 种及 2 种以上亚型感染)2 714 例,占 21.02%,最多六重感染。多重 HPV 感染中二重感染 2 216 例(17.16%),三重感染 426 例(3.30%),四重感染 59 例(0.46%),五重感染 10 例(0.08%),六重感染 3 例(0.02%)。HPV 单一感

表2 不同年龄组 HPV 感染情况 [n;百分率 (%)]

年龄段/岁	n	HPV 感染	HPV 多重感染
≤25	585	93(15.90)	18(19.35)
26~	2 043	216(10.57)	53(24.54)
31~	3 451	375(10.87)	76(20.27)
36~	6 375	706(11.07)	108(15.30)
41~	11 828	1 319(11.15)	259(19.64)
46~	16 070	1 687(10.50)	299(17.72)
51~	27 163	3 104(11.43)	570(18.36)
56~	30 951	3 610(11.66)	836(23.16)
61~	10 913	1 200(11.00)	302(25.17)
66~	5 302	550(10.37)	179(32.55)
>70	782	54(6.91)	14(25.93)
合计	115 463	12 914(11.18)	2 714(21.02)

染率位于前5位是 HPV52、58、16、56、66型,多重感染率位于前5位的是 HPV59、51、35、33、31型(见表3)。

表3 HPV 各型别感染情况分布 [n;百分率 (%)]

型别	单一感染	二重感染	三重感染	四重感染	五重感染	六重感染
高危型						
HPV16	1279(65.39)	504(25.77)	142(7.26)	26(1.33)	3(0.15)	2(0.10)
HPV18	667(62.39)	276(25.82)	101(9.45)	19(1.78)	3(0.28)	3(0.28)
HPV31	569(58.66)	285(29.38)	89(9.18)	16(1.65)	8(0.82)	3(0.31)
HPV33	553(57.66)	286(29.82)	99(10.32)	17(1.77)	4(0.42)	0(0.00)
HPV35	327(56.38)	176(30.34)	61(10.52)	15(2.59)	1(0.17)	0(0.00)
HPV39	529(59.91)	263(29.78)	77(8.72)	11(1.25)	2(0.23)	1(0.11)
HPV45	268(61.61)	109(25.06)	47(10.80)	9(2.07)	0(0.00)	2(0.46)
HPV51	450(55.21)	272(33.37)	74(9.08)	17(2.09)	1(0.12)	1(0.12)
HPV52	2111(67.06)	797(25.32)	201(6.39)	31(0.98)	5(0.16)	1(0.03)
HPV56	350(63.75)	152(27.69)	40(7.29)	5(0.91)	2(0.36)	0(0.00)
HPV58	1356(66.86)	499(24.61)	138(6.80)	26(1.28)	6(0.30)	2(0.10)
HPV59	207(54.62)	117(30.87)	41(10.82)	10(2.64)	3(0.79)	1(0.26)
HPV66	388(62.88)	179(29.01)	39(6.32)	8(1.30)	3(0.49)	0(0.00)
HPV68	704(61.06)	329(28.53)	99(8.59)	16(1.39)	3(0.26)	2(0.17)
高危型合计	9 758(62.79)	4 244(27.31)	1 248(8.03)	226(1.45)	44(0.28)	18(0.12)
低危型						
HPV6	321(69.48)	124(26.84)	14(3.03)	1(0.22)	2(0.43)	0(0.00)
HPV11	121(56.54)	64(29.91)	16(7.48)	9(4.21)	4(1.87)	0(0.00)
低危型合计	442(65.38)	188(27.81)	30(4.44)	10(1.48)	6(0.89)	0(0.00)
病例数合计	10 200(78.98)	2216(17.16)	426(3.30)	59(0.46)	10(0.08)	3(0.02)

2.5 宫颈癌和癌前病变 HPV 感染情况 宫颈癌高危人群经随访获得病理组织学诊断结果,其中确诊 CIN I 142例, CIN II 24例, CIN III 34例, 宫颈癌 8例, 合计 208例, 其中 HPV 阳性 203例(97.60%), CIN

III和宫颈癌 42例,均为高危型 HPV 感染率^[10]; 5例(2.40%) HPV 阴性分别是 CIN I 3例, CIN II 2例。单一亚型 HPV 感染 130例(64.04%), 多重亚型感染 73例(35.96%), 最多为四重感染, 多重感染以合并 HPV16型为主, 占 53.42%(39/73)。

宫颈病变者中 HPV 感染前5位的为 HPV16、52、58、18、31。宫颈病变严重程度不同, HPV 感染的型别分布也不同。CIN I 16种 HPV 型别均有感染, 前5位为 HPV16、18、58、33、31。CIN II 有8种 HPV 型别感染, 前5位为 HPV52、58、16、31、33。CIN III 有7种 HPV 型别感染, 前5位为 HPV16、58、52、18、33。宫颈癌有5种 HPV 型别感染, 依次为 HPV16、18、52、31、68。可见, 随着宫颈病变级别的升高, HPV 感染亚型趋于集中; HPV16 在 CIN I、CIN III、宫颈癌中检出率位居首位, 且随着宫颈病变级别的升高而升高(见表4)。

表4 208例宫颈病变病人 HPV 感染型别分布情况 [n;百分率 (%)]

型别	CIN I	CIN II	CIN III	宫颈癌	合计
HPV16	25(17.61)	6(25.00)	24(70.59)	6(75.00)	61(28.91)
HPV18	21(14.79)	0(0.00)	2(5.88)	2(25.00)	25(11.85)
HPV31	17(11.97)	3(12.50)	1(2.94)	1(12.50)	22(10.43)
HPV33	18(12.68)	1(4.17)	2(5.88)	0(0.00)	21(9.95)
HPV35	10(7.04)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	10(4.74)
HPV39	6(4.23)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	6(2.84)
HPV45	5(3.52)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	5(2.37)
HPV51	11(7.75)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	11(5.21)
HPV52	20(14.08)	8(33.33)	5(14.71)	1(12.50)	34(16.11)
HPV56	6(4.23)	1(4.00)	0(0.00)	0(0.00)	7(3.32)
HPV58	13(9.15)	8(33.33)	8(23.53)	0(0.00)	29(13.74)
HPV59	3(2.11)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	3(1.42)
HPV66	9(6.34)	1(4.17)	2(5.88)	0(0.00)	12(5.69)
HPV68	6(4.23)	0(0.00)	0(0.00)	1(12.50)	7(3.32)
HPV6	2(1.41)	1(4.17)	0(0.00)	0(0.00)	3(1.42)
HPV11	1(0.70)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.47)
HPV(-)	3(2.11)	2(8.33)	0(0.00)	0(0.00)	5(2.37)

3 讨论

3.1 HPV 感染的检出率 一项针对全球五大洲约 100 万人群的荟萃分析结果表明, HPV 在普通人群的感染率为 11.7%^[2]。薛凤霞等^[3]报道国内部分地区普通人群的 HPV 感染率在 10%~14%。本研究结果显示, 闵行区普查妇女的 HPV 感染率为 11.18%, 高危型 HPV 感染率为 10.93%, 与上述报

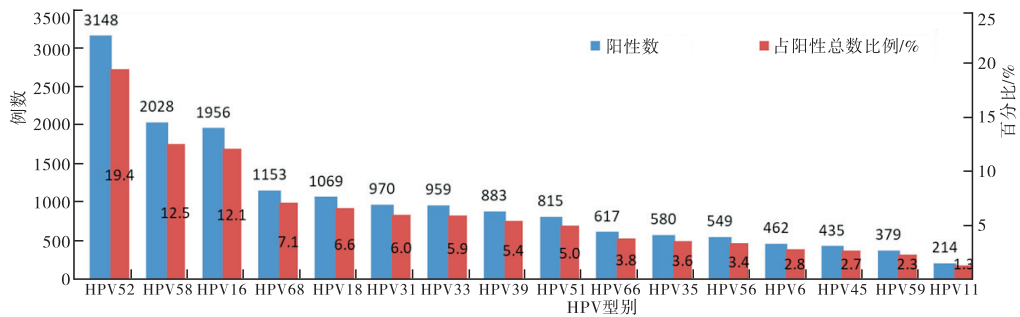


图1 HPV各型别感染分布

道基本一致,更接近于无锡新区的 11.36%^[4],高于新疆地区的 9.1%^[5],低于中国 37 个城市 120 772 例样本 21.7% 的结果^[6]。不同地区 HPV 感染状况存在差异,除了本身 HPV 实际的流行情况不一致外,还与研究纳入人群及 HPV 检测方法的不一致有关。本项目针对的是普查人群,人群结构基本相似于无锡新区^[4],筛查方法也与之相同,故 HPV 感染率非常接近。

3.2 HPV 感染的年龄分布 在人群不同年龄段的 HPV 感染的分布情况,不同地区的报道也不尽相同。北京抽样调查^[7] HPV 感染率峰值出现在 30 ~ 34 岁和 40 ~ 44 岁这两个年龄段,45 岁后感染率下降明显;深圳市 HPV 感染分别在 20 ~ 24 岁和 50 ~ 59 岁间出现双峰值,最低出现在 30 ~ 34 岁年龄段^[8];长沙市女性公务员 HPV 感染率在 20 ~ 59 岁间随年龄递增呈上升趋势,60 岁以后 HPV 感染率呈下降趋势^[9]。国外研究^[10-11]报道女性在围绝经期(45 ~ 50 岁)会出现 HPV 感染的第 2 个高峰。本研究结果显示不同年龄组 HPV 感染率有差异,感染率最高峰出现在 ≤25 岁组,说明 HPV 感染和年龄有关,年轻性生活活跃女性的感染率偏高;26 ~ 70 岁感染率比较接近,在 10.37% ~ 11.43% 之间,70 岁后感染率明显降低。与前面各地区报道的结论有所不同,没有出现双峰或随年龄递增现象,体现不同地域、不同人群中 HPV 感染具有明显年龄特异性。

国外有研究^[12]发现年轻女性较年长女性更容易获得 HPV 多重感染。国内也有研究^[13]结果显示 HPV 多重感染随年龄增长有明显波动,在 51 ~ 60 岁时突然增高。本研究结果显示 HPV 多重感染率各年龄组之间有差异,在 26 ~ 30 岁年轻女性和 60 岁以上年长女性出现 HPV 多重感染率两个峰值,尤以 60 岁以上年长女性为主,多重感染率 66 ~ 70 岁组(32.55%)、>70 岁组(25.93%)、61 ~ 65 岁组(25.17%)位居前 3 位。年轻女性易得 HPV 多重感染可能与性生活过早、过频、性伴侣过多等不良性生

活习惯有关,尽管年轻女性 HPV 感染率高,但大多数感染可能在 1 ~ 2 年内自动清除。随着年龄上升女性免疫能力下降,尤其是围绝经期及绝经后女性因生理因素造成体内激素改变,清除既往感染和新发感染的能力减弱,更易出现多重型别 HPV 共同感染的现象。

3.3 普通人群 HPV 感染的型别分布 HPV 亚型分布存在地域性差异。荟萃分析对 20 万人进行了 HPV 分型检测,位居前 5 位的型别是 HPV16、18、52、31、58^[2]。在中国 HPV 流行的主要型别除了 HPV16 和 18 外,HPV58 和 52 也是重要的型别。我国不同省份报道的 HPV 流行趋势也有所不同,新疆地区 HPV 59、56、18 型居前三^[5],陕西地区 HPV16、58、18 型居前三^[14],北京地区 HPV16、58、33 型居前三^[15]。本研究收集了 115 463 例普通人群的 HPV 样本,结果显示居于前 5 位的是 HPV52、58、16、68、18,HPV52 感染率最高且明显高于其他型别,与浙江省的一横断面研究报道^[16]感染率前 5 位的型别是一致的。本研究人群数量大,年龄跨度大,客观反映当地的 HPV 感染现状,HPV52、58、16、68、18 是闵行区普通人群常见的感染型别。

3.4 宫颈病变者中 HPV 感染的型别分布 HPV 在宫颈癌及癌前病变中的分布特点与普通人群不同。已有研究^[17-18]表明 99.7% 的宫颈癌病人均可检测出高危型 HPV 感染。CLIFFORD 等^[19]对全球 10 058 例宫颈癌的荟萃分析结果,HPV16 型所有地区为最常见型别,其他型在各地区分布有差异,HPV58 和 52 在亚洲较多。荟萃分析结论在宫颈癌病人中,最常见的 8 种型别依次为 HPV16、18、45、33、58、31、52 和 35^[2]。虽然各个地区宫颈病变中 HPV 的型别分布稍有不同,但是随着宫颈病变程度的加重,HPV 感染率逐步增加,HPV16 所占比例也逐步增加,说明 HPV16 是宫颈癌及宫颈高级别病变发生最重要的型别。本研究随访到 208 例宫颈病变病人中 HPV 感染前 5 位的为 HPV16、52、58、18、31,

CINⅢ和宫颈癌病人高危型 HPV 感染率为 100%，CIN I 和 CIN II 的 HPV 感染率分别为 97.89% 和 91.67%；随着宫颈病变级别的升高，HPV 感染亚型趋于集中；HPV16 的感染率位居首位，且随着宫颈病变级别的升高而升高，在宫颈癌病人中感染率达到 75%。由此可见，HPV 基因型与宫颈病变程度有相关性，特别是 HPV16、52、58、18 型的持续性感染是本地区宫颈发生癌前病变和宫颈癌的主要原因，HPV16 的致癌性最强，普查后需严密随访和管理。

3.5 HPV 单一感染和多重感染的分布 有文献报道^[20]高危型 HPV 的持续性或反复性感染已被确定为宫颈癌发生的主要原因。由于不同亚型 HPV 其编码外壳蛋白的基因变异很大，不同亚型 HPV 之间基本上没有交叉保护性抗体，容易造成不同亚型 HPV 多重感染和多次感染。本研究 12 914 例 HPV 感染妇女中多重亚型感染占 21.02% (2 714/12 914)，与李军^[14]、陈雪等^[21]的研究一致。多重感染中以二重感染为主，占总检出率 17.16% (2 216/12 914)，占多重感染率 81.65% (2 216/2 714)，和李军等^[14]对陕西省的检测分析一致。三重及以上的感染相对较少，感染型别最多为六重感染。有学者^[22]认为 HPV 的多重感染出现持续感染的危险性更大，而 HPV 的持续感染是宫颈病变的主要原因，故认为多重感染易导致宫颈病变。本研究随访到的宫颈病变病人 HPV 多重亚型感染占 35.96%，其中合并 HPV16 型的多重感染占 53.42%，提示普查后更应注重高危型尤其是合并 HPV16 型的多重感染妇女的随访和定期监测。

本研究积累了闵行区以普通人群为基础的 10 万多人 HPV 流行病学数据，初步掌握了该地区 HPV 感染型别和人群分布特征，今后将利用闵行区宫颈 HPV 检测数据库和肿瘤管理信息系统宫颈癌高危人群管理档案，对 HPV 感染者进行长期跟踪随访，为研究不同基因亚型的致病力、不同年龄、不同基因亚型感染者清除 HPV 时间、多重 HPV 感染与宫颈病变的关系等后续研究奠定基础，也为本地区的宫颈癌防治提供依据。

[参 考 文 献]

- [1] ZHAO CQ, 杨敏. 美国最新子宫颈癌筛查指南的介绍[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(5): 394.
- [2] BRUNI L, DIAZ M, CASTELLSAGUÉ X, *et al.* Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings[J]. J Infect Dis, 2010, 202(12): 1789.
- [3] 薛风霞, 王宝晨. HPV 感染相关诊治热点问题重点专题中国

HPV 感染面临的问题与挑战[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2015, 34(6): 445.

- [4] 陈雅芬, 张玉娟, 陈鸣华, 等. 无锡新区宫颈癌试点筛查人群 HPV 感染现状分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 21(13): 985.
- [5] 郑义, 杨磊, 高丽敏, 等. 新疆维吾尔族妇女感染的 HPV 型别分布的研究[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(1): 108.
- [6] WANG R, GUO XL, WISMAN GB, *et al.* Nationwide prevalence of human papillomavirus infection and viral genotype distribution in 37 cities in China [J]. BMC Infect Dis, 2015, 4(15): 257.
- [7] LI C, WU M, WANG J, *et al.* A population-based study on the risks of cervical lesion and human papillomavirus infection among women in Beijing, People's Republic of China [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(10): 2655.
- [8] 刘植华, 吴瑞芳, 乌兰娜, 等. 深圳女性生殖道人乳头瘤病毒感染与子宫颈上皮内瘤样变现患率调查及子宫颈筛查方法的评价[J]. 中国医学科学院学报, 2010, 32(1): 90.
- [9] 周晓花, 罗家有, 朱琳, 等. 长沙市 9471 名女性公务员人乳头瘤病毒感染状况及亚型分布[J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(11): 1157.
- [10] CASTLE PE, SCHIFFMAN M, HERRERO R, *et al.* A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste Costa Rica [J]. J Infect Dis, 2005, 191(11): 1808.
- [11] CENTURIONI MG, PUPPO A, MERLO DF, *et al.* Prevalence of human papillomavirus cervical infection in an Italian asymptomatic population [J]. BMC Infect Dis, 2005, 27(5): 77.
- [12] ROUSSEAU MC, PEREIRA JS, PRADO JC, *et al.* Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as predictor of acquisition and persistence of HPV infection [J]. J Infect Dis, 2001, 184(12): 1508.
- [13] 董丽, 胡尚英, 张倩, 等. 山西省宫颈癌筛查队列中人乳头瘤病毒基因型别分布 10 年动态变化规律研究[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(1): 20.
- [14] 李军, 王一羽, 田小飞, 等. 陕西省人乳头瘤病毒基因分型检测分析[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(3): 192.
- [15] HOU R, XU C, ZHANG S, *et al.* Distribution of human papillomavirus genotype and cervical neoplasia among women with abnormal cytology in Beijing, China [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2012, 119(3): 257.
- [16] YE J, CHENG X, CHEN X, *et al.* Prevalence and risk profile of cervical human papillomavirus infection in Zhejiang province, southeast China: a population-based study [J]. Virol J, 2010, 23(7): 66.
- [17] CLIFFORD G, GALLUS S, HERRERO R, *et al.* Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis [J]. Lancet, 2005, 366(9490): 991.
- [18] SMITH JS, LINSAY L, HOOTS B, *et al.* Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update [J]. Int J Cancer, 2007, 121(3): 621.

Sox4 和 E-cadherin 在子宫颈鳞状细胞癌中的表达及临床意义

王 滨^{1,2}, 何 玉¹

[摘要] **目的:** 研究转录因子 Sox4 和上皮间质转化相关蛋白上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)在子宫颈鳞状细胞癌(CSCC)中的表达及相关性,为临床的诊断和治疗提供依据。**方法:** 将 160 例 CSCC 定义为观察组,28 例癌旁组织定义为对照组,利用免疫组织化学 S-P 法,检验 2 组 Sox4 和 E-cadherin 蛋白表达及其与临床病理参数之间的关系。**结果:** Sox4 在观察组阳性率为 63.75%,高于对照组的 39.29% ($P < 0.05$),E-cadherin 观察组阳性率为 35.00%,低于对照组的 64.29% ($P < 0.01$);Sox4 与 E-cadherin 阳性表达呈负相关关系($r_s = -0.54, P < 0.01$);且与肿瘤直径、病理分级、淋巴结转移、宫旁浸润和 FIGO 分期密切相关($P < 0.05 \sim P < 0.01$),与病人年龄未见相关性($P > 0.05$)。**结论:** Sox4 可能通过下调 E-cadherin 促进 CSCC 发生、发展、侵袭和转移,联合检测二者可为 CSCC 的早期诊断、治疗和预后提供参考。

[关键词] 子宫肿瘤;Sox4;上皮型钙黏蛋白;上皮间质转化

[中图分类号] R 737.33 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.04.012

Expressions of Sox4 and E-cadherin in cervical squamous cell carcinoma and their clinical significance

WANG Bang^{1,2}, HE Yu¹

(1. Department of Gynaecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004; 2. Department of Gynaecology and Obstetrics, Huaibei People's Hospital, Huaibei Anhui 235000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression levels of SRY-related HMG-box 4 (Sox4) and epithelial-mesenchymal transition related protein E-cadherin in cervical squamous cell carcinoma (CSCC), and their clinical significance. **Methods:** The expression levels of Sox4 and E-cadherin proteins in CSCC group (160 cases) and control group (28 cases) were detected by S-P immunohistochemical method, and the relationships between which and clinicopathological parameters were analyzed. **Results:** The positive rate of Sox4 in observation group (63.75%) was higher than that in control group (39.29%) ($P < 0.05$). The positive rate of E-cadherin in observation group (35%) was lower than that in control group (64.29%) ($P < 0.05$). The expression level of Sox4 was negatively correlated with E-cadherin ($P < 0.01$), closely related to the tumor diameter, lymph node metastasis, parametrial infiltration and FIGO stage ($P < 0.05$ to $P < 0.01$), and unrelated to the age of patients ($P > 0.05$). **Conclusions:** Sox4 may promote the occurrence, development, invasion and metastasis of CSCC by down-regulating the E-cadherin protein. The combined detection of Sox4 and E-cadherin can provide the reference in early diagnosis, treatment and predicting the prognosis of patients with CSCC.

[Key words] womb neoplasms; Sox4; E-cadherin; epithelial-mesenchymal transition

宫颈癌患病率占我国女性生殖系统恶性肿瘤第一位,且大部分为子宫颈鳞状细胞癌(cervical squamous cell carcinoma, CSCC),确诊时多为晚期,预后较差,5 年生存率仅为 60%,有远处转移病人的生存率更低^[1]。肿瘤转移的过程与上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程十分相似^[2]。EMT 过程中上皮细胞的极性和黏附性丧失、

[收稿日期] 2018-01-01 [修回日期] 2018-02-20

[作者单位] 1. 蚌埠医学院第一附属医院 妇产科,安徽 蚌埠 233004; 2. 安徽省淮北市人民医院 妇产科,235000

[作者简介] 王 滨(1981-),女,主治医师。

[通信作者] 何 玉,主任医师,硕士研究生导师,教授。E-mail: heyu1972@163.com

[19] CLIFFORD GM, SWITH JS, PLUMMER M, et al. Human papillomavirus types in ivasive cervica cancer worldwide; a meta-analysis[J]. Br J Cancer, 2003, 88(1):63.

[20] BACHTIARY B, OBERMAIR A, DREIER B, et al. Impact of multiple HPV infection on response to treatment and survival in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer[J]. Int J Cancer, 2002, 102(3):237.

[21] 陈雪,张敏,张清秀,等. HPV 单一高危感染与多重感染对宫颈病变影响的临床分析[J]. 山西医科大学学报, 2016, 47(2):157.

[22] HO GY, BIERMAN R, BEARDSLEY L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women [J]. N Engl J Med, 1998, 338(7):423.

(本文编辑 姚仁斌)