

文章编号 1006-8147(2014)03-0209-04

论著

高危型 HPV 持续感染的影响因素探讨

崔丽阳^{1,2}, 岳天孚¹

(1.天津医科大学总医院妇产科,天津 300052;2.天津市滨海新区大港医院妇产科,天津 300270)

摘要 目的:探讨高危型人乳头状瘤病毒(HR-HPV)持续感染的影响因素。方法:对148例HR-HPV阳性患者进行问卷调查及随访,调查宫颈HR-HPV感染患者持续感染影响因素,探讨各因素与宫颈HR-HPV持续感染的关系。全部病例随访3年。结果:HR-HPV感染持续感染率为21.62%,自然清除率为69.59%,病毒清除时间为6个月到2年,中位数为18个月。经单因素分析及多因素非条件回归分析后结果提示,年龄、职业、最初病毒负荷量、性伴侣个数、配偶性伴侣个数、避孕方式以及生殖道各类炎症与HR-HPV持续感染呈正相关,是HPV持续感染的影响因素($P<0.01$);与患者是否吸烟、受教育程度及初次性生活年龄无明显相关性($P>0.05$)。结论:年龄较大、不用避孕套避孕、性伴侣数目多、生殖道各种炎症或高病毒负荷量患者具有更高的HR-HPV持续感染率,应予以适当治疗并定期随访。对于无症状、低病毒负荷量的HR-HPV感染者宜密切随访,避免过度治疗。

关键词 高危人乳头瘤病毒;持续感染;影响因素;宫颈癌

中图分类号 R711

文献标志码 A

Investigation on factors for persistent high-risk human papilloma virus infection

CUI Li-yang^{1,2}, YUE Tian-fu¹

(1.Department of Obstetrics and Gynecology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Tianjin Binhai Xinqu Dagang Hospital, Tianjin 300270, China)

Abstract **Objective:** To investigate the factors affecting high-risk human papilloma virus (HR-HPV) persistence. **Methods:** One hundred and forty eight HR-HPV positive cases with benign cervical pathologic diagnosis were enrolled in the study. The effective factors for persistent infection were analyzed. All patients were followed up for 3 years. **Results:** The rate of HR-HPV infection was 21.62%. HR-HPV infection spontaneous clearance rate was 69.59%, with the clearance time from 6 months to 2 years and the median viral clearance time of 18 months. Single factor analysis and multivariate regression analysis both showed that age, occupation, the initial viral load, number of sexual partners, sexual companion number, contraception and reproductive tract inflammation were the positive factors affecting the spontaneous HPV clearance ($P<0.01$). While smoking, level of education and age of first sexual experience had no obvious contribution ($P>0.05$). All the patients were continuously followed up. **Conclusion:** The results show that older women, sex without condom, the number of sexual partners, reproductive tract inflammation and high viral load of HR-HPV infection are factors for higher persistent infection rate. Thus, intensive screening and proper treatment are recommended. The over treatment should be avoided for cases with asymptomatic or low viral load of HR-HPV infection.

Key words high risk human papilloma virus; persistent infection; influencing factors; cervical cancer

宫颈癌是妇科最常见恶性肿瘤并且发病原因最为明确,高危型人乳头状瘤病毒(HR-HPV)感染是宫颈癌及宫颈上皮内瘤变(CIN)发生发展的关键致病因素,但不是唯一因素,HR-HPV感染有部分可持续感染,有部分可以自然清除。Nielsen等^[1]研究发现HR-HPV持续感染率为20.2%。充分重视HR-HPV持续感染,降低高度CIN的发病率,可为防治宫颈癌提供重要指导价值^[2]。目前对HR-HPV持续感染相关的影响因素研究相对较少,因此探讨高危型HPV持续感染的相关因素,对阻断HR-HPV传播、宫颈癌预

防和防止过度治疗具有重要意义。本研究对初次HR-HPV检测为阳性同时宫颈病理结果正常的患者进行问卷调查随访,探讨女性生殖道HR-HPV持续感染的影响因素,获取相应流行病学信息,为HR-HPV阳性患者的正确临床处理提供相关依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随访对象年龄18~69岁,平均42岁。均为2008年天津市滨海新区大港医院妇科门诊患者,自愿参加宫颈癌筛查结果且均为第二代杂交捕获试验(hybrid capture II, HC-II)检测HR-HPV阳性,细胞学检查(liquid-based cytologic test, LCT)阴性或者宫颈病理检查结果为正常,无宫颈手术史

作者简介 崔丽阳(1969-),女,硕士在读,研究方向:妇产科学;通信作者:岳天孚, E-mail: yuetianfu163@163.com。

且为非妊娠期。共 167 位患者符合随访条件,自愿参加问卷随访调查并签署随访知情同意书。在随访过程中,有 19 位患者未按要求随访,剔除本研究。最终参加研究病例共 148 例。

1.2 问卷调查方案 自行设计调查问卷,内容包括被调查对象的一般情况,如年龄、文化程度、职业、初次性生活年龄、本人性伴侣数目、配偶性伴侣数目、家族遗传病史、避孕措施及生殖道感染病史等。由专业人员向被调查对象提供一对一的宣教,内容包括:HR-HPV 的特征,感染可能原因,HR-HPV 持续感染后导致的可能危害及结局,过度治疗造成的危害,参加正规随访意义及流程。一对一询问、填写并现场收集完整问卷。

1.3 随访方案 每 6 个月随访 1 次,随访时间共 3 年。每次随访时均进行 HC-II 检测 HR-HPV 及最初病毒负荷量(美国凯杰公司),LCT(美国 Tripath imaging 公司)行细胞学检查,子宫颈组织病理学诊断由专业病理科医师完成。同时严格按照《全国临床检验操作规程》^[3]进行阴道炎、宫颈炎等生殖道各种炎症检查。

1.4 随访结局以及判定标准 根据 LCT、HR-HPV 检测结果及阴道镜下活检病理学诊断判定 HR-HPV 结局。HR-HPV 感染阴性:相对拷贝数 ≤ 1.0 ;HR-HPV 感染阳性:相对拷贝数 ≥ 1.0 。本研究将最初病毒负荷量(用 HC-II 方法检测)分为两组,HR-HPV 低负荷量组:RLU/PC 比值为 1~99;HR-HPV 高负荷量组:RLU/PC 比值 ≥ 100 。对 LCT 结果 \geq 不典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cell of undetermined significance, ASCUS)以及临床可疑宫颈病变的患者进行阴道镜检查,在阴道镜指导下对可疑处行多点活检进行病理诊断。(1)每次复查时,同一患者两次或两次以上 HR-HPV 感染阳性,认定为 HR-HPV 持续感染,若 LCT 正常,需要继续随访;(2)若复查 LCT 正常且 HR-HPV 阴性,则认定为 HR-HPV 感染自然清除;(3)如果 HR-HPV 持续阳性,并且 LCT 结果 \geq ASCUS 或者临床可疑宫颈病变者,则行阴道镜下活检,如果病理结果仍为正常者继续随访;如果病理结果证实已发展为高级别 CIN 或浸润癌者,对该患者制定手术治疗方案,终止随访。

1.5 统计学方法 采用 SPSS13.0 软件进行统计学处理。随访单因素分析采用 χ^2 检验,多因素分析用非条件 Logistic 回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HR-HPV 感染转归 148 名患者随访至 36 个

月,HR-HPV 持续感染率为 21.62%(32/148),HR-HPV 感染自然清除率为 69.59%(103/148)。随访期间,共有 12 例患者发展为 CIN,占 8.11%(12/148),其中 CIN I 5 人,均继续随访;CIN II 5 人和 CIN III 2 人,均行宫颈切除术,并且均为 HR-HPV 持续感染患者。

2.2 年龄与 HR-HPV 持续感染的关系 ≤ 35 岁组中,HR-HPV 持续感染率为 12.5%(8/64);大于 35 岁组中,HR-HPV 持续感染率为 44.05%(37/84)。两年龄组间比较, $\chi^2=17.08$,差异有统计学意义($P<0.01$)。 ≤ 35 岁组 HR-HPV 自然清除时间中位数为 12 个月(95%CI 为 6~18 个月), >35 岁组为 24 个月(95%CI 为 12~36 个月),两年龄组间 HR-HPV 清除时间比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.3 最初病毒负荷量与 HR-HPV 持续感染的关系 最初病毒负荷量与 HPV 持续感染的关系见表 1。 χ^2 检验,最初病毒负荷量中,低负荷量组 1~99 RLU/PC 与高负荷量组 ≥ 100 RLU/PC 之间,HR-HPV 持续感染情况有显著差异($P<0.01$)。

表 1 最初病毒负荷量与 HR-HPV 持续感染的单因素分析[n(%)]

Tab 1 The single factor-analysis of initial viral load and HR-HPV removal rate [n(%)]

最初病毒 负荷量 RLU/PC	随访 人数	HR-HPV 持续感染人数	HR-HPV 清除人数	χ^2	P
1~99	69	10(14.49)	59(85.51)	16.08	<0.01
≥ 100	79	35(44.30)	44(55.70)		

2.4 各计数资料影响因素的单因素分析 由表 2 可知职业、个人性伴侣数、配偶性伴侣数、避孕方式及生殖道炎症 5 项影响因素差异具有统计学意义($P\leq 0.05$),而吸烟、受教育程度及初次性生活年龄 3 项影响因素差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 影响 HR-HPV 自然清除的多因素非条件 Logistic 回归分析 共有 7 项影响因素有统计学意义,分别是年龄、最初病毒负荷量、职业、本人性伴侣数、配偶性伴侣数、避孕方式及生殖道各种炎症,将这 7 项因素纳入多因素非条件 Logistic 回归分析,见表 3。

通过分析表 3 所得结果可知,职业和性伴侣个数对 HR-HPV 持续感染有影响,这是统计学软件处理后结果,但结合临床经验职业和性伴侣个数之间存在联系,因此我们从回归模型中剔除职业这项因素,年龄、病毒负荷量,本人性伴侣数、配偶性伴侣数、避孕方式以及生殖道炎症是 HR-HPV 持续感染的影响因素,即年龄越大,病毒持续感染可能性越大;最初病毒负荷量越高,病毒持续感染可能性越

大。本人及配偶性伴侣个数多,非避孕套避孕以及生殖道各种炎症的患者病毒持续感染可能性增高($P<0.01$)。

表2 计数资料影响因素单因素分析

Tab 2 The single factor analysis of count data

研究因素	随访 人数	HR-HPV 清除人数/n	HR-HPV 清除率/%	χ^2	P
吸烟					
是	56	39	69.64	0.001	>0.05
否	92	64	69.57		
受教育程度					
高中以下	94	65	69.15	0.024	>0.05
高等教育	54	38	70.37		
职业 *					
家庭妇女	53	42	79.25	31.143	<0.01
职员	58	45	77.59		
娱乐场所人员	37	16	43.24		
初次性生活					
20岁以下	26	18	69.23	0.001	>0.05
21岁以上	122	85	69.67		
个人性伴数 *					
1	96	78	81.25	17.541	<0.01
≥ 3	52	25	48.08		
配偶性伴数 *					
1	87	74	85.06	23.850	<0.01
≥ 3	61	29	47.54		
避孕方式 *					
避孕套	79	65	82.28	12.883	<0.01
非避孕套	69	38	55.07		
生殖道炎症 *					
是	78	44	56.41	13.547	<0.01
否	70	59	84.29		

* 表示差异有统计学意义

表3 影响 HR-HPV 自然清除的多因素非条件 Logistic 回归分析

Tab 3 Non conditional Logistic regression analysis of multi factors influencing spontaneous HR-HPV clearance

影响因素	β	s_e	Wald	P	OR	95%CI
年龄	0.302	0.133	5.154	0.023	1.352	1.042~1.755
职业	-0.263	0.134	3.870	0.049	0.769	0.592~0.999
病毒负荷量	-0.071	0.019	13.841	0.000	0.932	0.897~0.967
本人性伴数	-0.002	0.001	9.158	0.002	0.998	0.996~0.999
配偶性伴数	-1.097	0.380	8.340	0.004	0.334	0.159~0.703
避孕方式	-0.281	0.134	4.357	0.037	0.755	0.580~0.983
生殖道炎症	0.509	0.239	4.560	0.033	1.664	1.043~2.656

3 讨论

3.1 HR-HPV 感染的清除情况 彭雪等^[4]研究, HR-HPV 感染后约有 90%患者通过自身正常免疫功能在 1~3 年内将病毒逐渐清除。CIN 尤其是低度

病变大部分也都能自然消除。约有 7%的 HR-HPV 阳性患者发展为 CINⅢ或宫颈癌。本研究对 148 位 HR-HPV 阳性而宫颈病理结果正常的患者随访 3 年,发现 HR-HPV 的持续感染率为 21.62%,自然清除率为 69.59%。研究中 HR-HPV 自然清除率与 Jaeman^[5]的报道一致,为 68.3%。比彭雪等研究的自然清除率低,持续感染率较高。

3.2 HR-HPV 持续感染与年龄的关系 Louvanto 等^[6]研究年轻患者 HR-HPV 感染多为一过性,引起相应症状者很少,而年龄较大患者更容易发生 HR-HPV 持续感染。本研究中,年龄小于 35 岁的患者 HR-HPV 持续感染率为 12.50%(8/64),而年龄大于 35 岁的患者 HR-HPV 持续感染率为 44.05%(37/84),两组有显著性差异($P<0.01$)。原因可能与年轻患者体内激素水平稳定,机体免疫功能强,对 HR-HPV 抑制能力强,自然清除率高,而年龄偏大的患者机体免疫功能下降导致对潜伏期 HR-HPV 抑制能力降低以及对新感染 HR-HPV 自然清除能力降低有关,而这些患者更容易导致宫颈高级别 CIN^[2,7]。因此,随着年龄增长 HR-HPV 持续感染的临床意义明显增大。建议年龄大的 HR-HPV 持续感染患者即使细胞学阴性,也应建议行阴道镜检查,以免漏检 CIN,并且应该更加严密随访观察。而对于年轻患者,由于 HR-HPV 持续感染率低,自然清除率高^[7],因此需密切随访,对于有症状的 HR-HPV 患者或者发生 CIN 则需要进一步治疗。应避免过度治疗造成对机体的伤害以及医疗资源的浪费。

3.3 最初病毒负荷量对 HR-HPV 持续感染的影响

目前临床上公认用 HC-II 方法检测 HR-HPV 病毒负荷量。本研究中,低负荷量组与高负荷量组相比,HR-HPV 持续感染率低,HR-HPV 清除率高及清除时间短,两组有显著差异($P<0.01$)。与雷雨等^[2]研究结果一致,提示最初病毒负荷量是 HR-HPV 持续感染的影响因素,病毒载量越大,HR-HPV 持续感染率越高,进而增加了进展为高级别 CIN 的风险,临床上应严格密切观察,给予适当的治疗,以减少 CIN 的发生;但对于低病毒载量的 HR-HPV 患者需要密切随访。

3.4 吸烟对 HR-HPV 持续感染的影响 本研究结果显示,吸烟不是 HR-HPV 持续感染的危险因素。但也有大量研究显示,尼古丁、烟草代谢物亚硝胺在宫颈黏液中的高浓度累积,诱导 DNA 损伤使宫颈移行带细胞分裂和增生速度加快,使宫颈柱状上皮的免疫防御能力遭到破坏,导致 HR-HPV 持续感染^[2,4]。故对吸烟的 HR-HPV 感染患者应该密切随访,

在今后的工作中应该总结更多病例进一步研究。

3.5 患者的受教育程度对 HR-HPV 持续感染的影响 本研究结果显示患者受教育程度不是 HR-HPV 感染的影响因素,有待于进一步增加样本量继续随访。通过宣教患者知道 HR-HPV 是宫颈癌的主要致病因素,主动避免引起 HR-HPV 感染的行为及生活方式。

3.6 不同职业和性伴侣数目对 HR-HPV 的影响 本研究结果显示,娱乐场所工作人员 HR-HPV 持续感染率明显高于家庭妇女和职员,有显著性差异 ($P<0.01$)。这可能是因为娱乐场所工作人员性伴侣多。本人性伴侣数和配偶性伴侣数越多,感染 HR-HPV 可能性越大,因此持续感染率越高。彭雪等^[4]研究发现多个性伴侣者 HR-HPV 感染率比家庭妇女高 8.4 倍;因为性伴侣感染 HR-HPV 可导致患者重复性感染,使 HR-HPV 持续感染可能性增加。因此应该增加宣教远离不良环境,减少本人及配偶性伴侣数目,以减少 HR-HPV 持续感染机会。

3.7 避孕方式对 HR-HPV 持续感染的影响 本研究结果显示使用避孕套的患者 HR-HPV 持续感染率低,而其他避孕方式 HR-HPV 持续感染率较高 ($P<0.01$),提示避孕方式是 HR-HPV 持续感染的影响因素。原因可能由于避孕套能够起到屏障作用,可能降低 HR-HPV 反复感染机会。

3.8 生殖道各种炎症对 HR-HPV 持续感染的影响 本研究结果显示生殖道各种炎症患者的 HR-HPV 持续感染率高 ($P<0.01$)。可能由于 HR-HPV 感染患者常伴支原体、衣原体、淋球菌、单纯疱疹病毒、外阴阴道假丝酵母菌等病原菌感染,而这些感染导致宫颈上皮损伤,同时进一步降低了阴道局部免疫

力,使 HR-HPV 感染可能性增加。因此,积极治疗和预防生殖道各种炎症可降低 HR-HPV 持续感染率。

综上所述,在临床工作中,应该积极宣传 HR-HPV 的感染危害,加强广大妇女自我防范意识,积极定期参加 HR-HPV 检查。同时,提高医务工作者的专业技术水平,积极治疗生殖道各种炎症,提高机体免疫力,预防高危因素,减少或消除 HR-HPV 持续感染,以降低 CIN 和宫颈癌发病率,对于有临床症状 HR-HPV 持续感染者以及发生 CIN 的患者需要及时进一步诊治。但对于无症状性单纯 HR-HPV 感染且病毒负荷量低的患者,不要过于紧张,严密随访,以免过度治疗^[8]。

参考文献:

- [1] Nielsen A, Kjaer S K, Munk C, et al. Persistence of high-risk human papilloma virus infection in a population based cohort of Danish women[J]. J Med Virol, 2010, 82(4): 616
- [2] 雷雨, 阚延静, 潘连军. 女性人乳头瘤病毒持续感染的现状分析[J]. 中国妇幼保健, 2012, (27)33: 5405
- [3] 叶应妩, 王毓三. 全国临床检验操作规程[M]. 第3版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 324-324
- [4] 彭雪, 胡丽娜. HPV 感染及危险因素研究[J]. 实用妇产科杂志, 2010, (26)3: 168
- [5] Bae J, Seo S S, Park Y S, et al. Natural history of persistent high-risk human papilloma virus infections in Korean women[J]. Gynecol Oncol, 2009, 115(2): 75
- [6] Louvanto K, Rintala M A, Syrjänen K J, et al. Genotype specific persistence of genital human papilloma virus (HPV) infections in women followed for 6 years in the Finnish Family HPV Study[J]. J Infect Dis, 2010, 202 (3): 436
- [7] 蔡虹, 关婷, 唐晖, 等. 相同人群连续 3 年 HPV 感染状况分析[J]. 中国妇幼保健, 2008, (23)11: 1528
- [8] 廖秦平. 要真正理解和重视人乳头瘤病毒感染[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(5): 321

(2013-10-29 收稿)

欢迎投稿

欢迎订阅