

佛山市顺德区高危型人乳头瘤病毒类别分布及其与宫颈病变的关系

梁丽仪¹, 黄金智¹, 殷鹤轩¹, 刘禹熙¹, 钟 华² (广东医科大学顺德妇女儿童医院 1. 妇科; 2. 检验科, 广东佛山 528300)

摘 要: **目的** 了解佛山市顺德区高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)的类别分布情况及其与宫颈病变的关系。**方法** 收集妇科门诊就诊且HPV分型检测显示HR-HPV阳性、未存在宫颈物理或手术治疗史的3 466例女性的临床资料,应用多因素logistic回归分析HPV类别与宫颈病变的关系。**结果** 在宫颈癌前病变和宫颈癌患者中,占比前5位的HPV亚型为HPV16、52、58、51、33,多为HPV Alpha 9家族基因型(A9组)。在每种HR-HPV阳性且行活检的女性中,高级别鳞状上皮内病变(HSIL)检出率最高的基因型为HPV33、16、31、58、51。HPV51多重感染的HSIL阳性率高于单一感染($P<0.01$),其他各个类别感染类型与宫颈病变程度无关($P>0.05$)。最常见的多重感染为HPV16和HPV52共感染(77次),其次是HPV52和HPV58共感染(52次)。感染HPV16/18亚型、HPV A9组亚型(HPV31、33、35、52、58)、年龄、宫颈液基薄层细胞学检查(TCT)异常均为宫颈癌前病变/宫颈癌的独立危险因素($P<0.01$)。**结论** 佛山市顺德区HPV16、18、A9组亚型感染及TCT异常的HR-HPV阳性高龄女性有较高的宫颈病变风险。

关键词: 高危型HPV; 宫颈癌前病变; 宫颈癌; 流行病学; 佛山顺德

中图分类号: R 737

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2023)06-0663-07

Genotype distribution of high-risk human papillomavirus in Shunde District, Foshan City and its correlation with cervical lesions

LIANG Li-yi¹, HUANG Jin-zhi¹, YIN He-xuan¹, LIU Yu-xi¹, ZHONG Hua² (1.Department of Gynecology; 2.Laboratory Department, Shunde Women's and Children's Hospital of Guangdong Medical University, Foshan 528300, China)

Abstract: **Objective** To understand the genotype distribution of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) in Shunde District, Foshan City and the relationship between HR-HPV infection and cervical lesions. **Methods** The clinical data of 3 466 women who sought medical treatment at gynecological clinic, were HR-HPV positive and had no history of physical or surgical treatment for cervix were collected and multivariate logistic regression was used to analyze the relationship between HPV genotypes and cervical lesions. **Results** Among the patients with cervical precancerous lesions and cervical cancer, the top 5 HPV sub-genotypes were HPV16, 52, 58, 51, and 33, mostly HPV Alpha 9 family genotypes (the A9 Group). Among the females with HR-HPV positive who underwent biopsy, the genotypes with the highest detection rate for high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) were HPV33, 16, 31, 58, and 51. The positive rate of HSIL in HPV51 multiple infection was higher than that in HPV51 single infection ($P<0.01$), and the other types of infection were not correlated with the degree of cervical lesions ($P>0.05$). The most common multiple infections were co-infection of HPV16 and HPV52 (77), followed by co-infection of HPV52 and HPV58 (52). Infection with the HPV16/18 sub-genotype and sub-genotypes of HPV A9 group (HPV31, 33, 35, 52, and 58), age, and TCT abnormalities were all independent risk factors for cervical precancerous lesions / cervical cancer ($P<0.01$). **Conclusion** HR-HPV positive elderly women with HPV16, 18, 31, 33, 35, 52, and 58 infection and abnormal TCT have a higher risk of cervical lesions.

Key words: high-risk human papillomavirus, cervical precancerous lesions; cervical cancer; epidemiology; Shunde Foshan

宫颈癌是严重威胁女性健康的恶性肿瘤,在全球女性常见癌症中排第4位^[1]。据Globocan 2020数据显示,2020年全球宫颈癌新发病例约60万,死亡病例约34万^[2];此外,全球宫颈癌发病例数及死亡例数也呈

增长态势^[3]。研究发现,持续性高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染是进展为宫颈上皮内瘤变(CIN)及宫颈癌的重要影响因素^[4],因此近年HPV检测已被推荐用于宫颈癌的初筛^[5]。越来越多的循证医学证据表明,

收稿日期: 2023-08-20

作者简介: 梁丽仪(1975-),女,本科,副主任医师, E-mail: 18607571788@163.com

宫颈病变进展风险因类别而异^[6-7]。HPV16 和 HPV18 是两种致癌性风险最高的类别^[8],此外还包括 HPV31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 等^[9],不同国家和地区的宫颈病变及宫颈癌发生率也存在差异^[10]。随着 HPV 疫苗的研发及推广,未来 HPV 疫苗的普及性和覆盖率有望得到大幅度提升。因此,探索 HPV 类别分布的地域性差异以及预测 HPV 疫苗对不同地区女性的保护率具有重要的意义^[11]。本研究通过调查 2018–2022 年于广东医科大学顺德妇女儿童医院妇科门诊就诊且接受 HPV 分型检测的女性 HR-HPV 基因型分布情况,分析其与宫颈病变的关系,以期为我区 HR-HPV 阳性者随访策略以及疫苗接种策略的制定提供科学依据。

1 资料和方法

1.1 资料来源

收集 2018 年 5 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日于广东医科大学顺德妇女儿童医院妇科门诊就诊、HPV 分型检测显示 HR-HPV 感染、未存在子宫或宫颈物理或手术治疗史的女性资料 3 466 例。患者均签署宫颈癌筛查知情同意书。本研究通过广东医科大学顺德妇女儿童医院科研伦理审核(编码 LW-2023-014),研究资料真实。

1.2 样本采集

避开月经期采样,采样前 24 h 宫颈阴道未冲洗、未上药、未过性生活。受检者取截石位,妇科医生先用棉拭子擦拭宫颈口过多的分泌物,将宫颈采样刷伸入宫颈口鳞柱上皮交界处,顺时针或逆时针旋转 3~5 圈采集宫颈脱落细胞,分离采样刷头将其放入装有细胞保存液的保存管中,立即送检。

1.3 HPV 基因分型检测

HPV 基因分型(28 型)检测(广州安必平医药科技股份有限公司,国械注准 20173400638),采用 PCR 体外扩增-DNA 反向点杂交方法检测 28 种 HPV 基因型,包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、73、82、26、53、66、6、11、61、81、83、40、42、43、44、54。

BMRT HPV 检测(江苏硕世生物科技股份有限公司,国械注准 20153400364),采用实时多重荧光定量 PCR 技术,以 HPV L1 区为靶区域,设计 21 种 HPV 亚型特异性引物和探针,分别以不同荧光标记染料(FAM、HEX、ROX)标记相应亚型,检测 21 种 HPV 基因型以及采样细胞数,包括 HPV16、18、26、31、33、

35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82、6、11、81。通过参考基因与待测细胞的线性关系获得单位细胞数中各 HPV 类别的病毒载量。14 种 HR-HPV (HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68)存在任一感染则被定义为 HR-HPV 阳性。实验流程均按照试剂盒说明书进行。

1.4 液基薄层细胞学检查

应用宫颈液基薄层细胞学检查(TCT)系统检测宫颈脱落细胞样本并进行细胞学分类,根据 Bethesda 系统(TBS)进行细胞学判读。TCT 判读结果包括:未见上皮内病变细胞或恶性细胞(NILM)、不能明确意义的非典型鳞状上皮细胞(AS-CUS)、不能排除高级别鳞状上皮内病变的不典型鳞状上皮细胞(ASC-H)、低级别鳞状上皮内病变(LSIL)、高级别鳞状上皮内病变(HSIL)、鳞状细胞癌(SCC)、非典型腺细胞(AGC)、原位腺癌(AIS)、腺癌(ADCA)。

1.5 阴道镜检查及宫颈组织病理学诊断

对 TCT 判读结果异常、妇科检查怀疑宫颈病变、HR-HPV 感染者且获得同意的患者行阴道镜检查,阴道镜下宫颈活检或宫颈管搔刮组织病理学诊断。按照 2020 年 WHO 女性生殖器官肿瘤诊断标准及分类^[12],组织病理诊断分为未发现异常肿瘤性病变、低级别鳞状上皮内病变(LSIL)、高级别鳞状上皮内病变(HSIL,包括 CIN2、CIN2 及 CIN3)、原位腺癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌等。按照组织病理结果将患者分为正常+LSIL、HSIL 和宫颈癌 3 组。

1.6 统计学处理

数据分析采用 R 4.2.1 进行。计数资料采用 χ^2 检验和 Fisher 精确检验,有序分类资料采用秩和检验,多因素 logistic 回归分析影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HR-HPV 阳性者 TCT 检测异常和宫颈病变程度在不同年龄层中的分布情况

入组患者平均年龄(35.5±10.2)岁,1 473 例有 TCT 判读结果,951 例有组织病理学结果。TCT 异常检出 512 例(34.8%),包括 256 例 ASC-US(50.0%),51 例 ASC-H(10.0%),151 例 LSIL(29.5%),52 例 HSIL(10.2%),2 例 AGC(0.4%),TCT 异常率在各年龄层分布差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。符合转诊阴道镜指征 951 例,活检发现 HSIL 213 例(22.4%)和宫颈癌 34 例(3.6%)。宫颈病变程度与年龄分布有关($P < 0.01$)。

其中15~44岁宫颈病变13例(1.7%, 13/766), 45~84岁宫颈病变21例(11.9%, 21/176), 两个年龄段的宫颈病变发生率差异有统计学意义($P<0.01$)。见表2。

表1 HR-HPV阳性者TCT检测异常在不同年龄层中的分布情况 例(%)

年龄/岁	<i>n</i>	正 常	异 常
15~24	147	105 (71.4)	42 (28.6)
25~34	679	446 (65.7)	233 (34.3)
35~44	402	266 (66.2)	136 (33.8)
45~54	170	103 (60.6)	67 (39.4)
55~64	56	31 (55.4)	25 (44.6)
65~74	17	8 (47.1)	9 (52.9)
75~84	2	2 (100.0)	0
合计	1 473	961 (65.2)	512 (34.8)

不同年龄层TCT检测异常率比较 $P>0.05$

表2 HR-HPV阳性者宫颈病变程度在不同年龄层中的分布情况 例

年龄/岁	<i>n</i>	正常+LSIL	宫颈病变		
			HSIL	宫颈癌	发生率/%
15~24	94	82	12	0	12.8
25~34	427	323	100	4	24.4
35~44	254	183	62	9	28.0
45~54	111	73	28	10	34.2
55~64	48	36	5	7	25.0
65~74	16	7	6	3	56.2
75~84	1	0	0	1	-
合 计	951	704	213	34	26.0

不同年龄层宫颈病变发生率比较 $P<0.01$

2.2 不同宫颈病变程度中各HR-HPV亚型分布情况和感染类型(单一感染与多重感染)

3 466例研究对象中, 最常见的5种HPV类别为HPV52、16、58、51、68, 占比分别为34.5%、17.2%、

14.2%、8.1%、7.5%。在HSIL和宫颈癌患者中, 占比前5位的亚型为HPV16、52、58、51、33, 多为HPV Alpha 9家族基因型(A9组)。在每种HR-HPV阳性且行活检的女性中, HSIL检出率最高的基因型为HPV33、16、31、58、51。HPV51多重感染的HSIL阳性率高于单一感染($P<0.01$), 其他各个类别感染类型与宫颈病变程度无关($P>0.05$)。见表3。

2.3 HPV多重感染与年龄分布关系

在528例发生HPV多重感染的女性中, 以双重感染最为常见, 占多重感染者的79.7%。随着感染类别的增多, 占比明显下降, 3、4、5、6重感染数分别为86(16.3%)、14(2.7%)、6(1.1%)、1(0.2%)。由表4可见, 15~24、65~74年龄组中多重感染率较高。15~74岁多重感染率的年龄分布呈“U”型分布。HPV多重感染在不同年龄层中的分布差异有统计学意义($P<0.01$)。如图1所示, 最常见的多重感染分别为:

HPV16与HPV52共感染(77次)、HPV52与HPV58共感染(52次)、HPV51与HPV52共感染(34次)、HPV39与HPV52共感染(27次)、HPV52与HPV68共感染(27次)、HPV58与HPV66共感染(27次)。

2.4 HPV不同类别感染与宫颈癌前病变/宫颈癌的关系

感染HPV16/18亚型、HPV A9组亚型(HPV31、33、35、52、58)、年龄、TCT异常均为宫颈癌前病变/宫颈癌的独立危险因素($P<0.01$), 见表5。

3 讨论

本研究回顾性分析了2018年5月1日至2022年12月31日在广东医科大学顺德妇女儿童医院妇

表3 不同宫颈病变程度中各HR-HPV亚型和感染类型(单一感染与多重感染)

(例)

HR-HPV类别	<i>n</i>	正常+LSIL	HSIL+宫颈癌	HR-HPV类别	<i>n</i>	正常+LSIL	HSIL+宫颈癌
16 单一感染	191	110	81	51 ^a 单一感染	29	26	3
多重感染	65	45	20	多重感染	31	18	13
18 单一感染	48	42	6	52 单一感染	228	173	55
多重感染	40	35	5	多重感染	93	66	27
31 单一感染	14	8	6	56 单一感染	32	31	1
多重感染	10	8	2	多重感染	28	26	2
33 单一感染	15	8	7	58 单一感染	101	68	33
多重感染	18	10	8	多重感染	45	31	14
35 单一感染	3	3	0	59 单一感染	8	8	0
多重感染	3	2	1	多重感染	23	20	3
39 单一感染	32	29	3	66 单一感染	17	16	1
多重感染	20	16	4	多重感染	28	24	4
45 单一感染	3	2	1	68 单一感染	39	35	4
多重感染	5	4	1	多重感染	30	24	6

同一类别, 单一感染与多重感染比较: ^a $P<0.01$

表 4 HPV 多重感染在不同年龄层中的分布情况 例(%)

年龄/岁	<i>n</i>	单一感染	多重感染
15~24	361	254 (70.4)	107 (29.6)
25~34	1 542	1 297 (84.1)	245 (15.9)
35~44	945	845 (89.4)	100 (10.6)
45~54	432	389 (90.0)	43 (10.0)
55~64	139	115 (82.7)	24 (17.3)
65~74	41	32 (78.0)	9 (22.0)
75~84	6	6 (100.0)	0
合计	3 466	2 938 (84.8)	528 (15.2)

不同年龄层 HPV 多重感染比较 $P<0.01$

科门诊就诊并进行机会性宫颈癌筛查的患者资料,以 3 466 例 HR-HPV 阳性且未进行子宫或宫颈物理或手术治疗的女性为研究对象进行分析。尽管这批研究对

象为来院就诊的机会性筛查人群,但广东医科大学顺德妇女儿童医院作为顺德区唯一妇女儿童专科医院,在一定程度上反映了顺德区女性高危型 HPV 感染的流行病学特征。据了解,这是目前报道的针对佛山市顺德区 HR-HPV 阳性女性流行病学调查中样本量最大的研究,此项研究调查了顺德区 HR-HPV 阳性女性的基因亚型分布情况及其与宫颈病变的关系。

3.1 顺德区 HR-HPV 阳性女性的类别分布

本研究中,最常见的 HR-HPV 感染类别为 HPV52 (34.5%)、HPV16 (17.2%)、HPV58 (14.2%)、HPV51 (8.1%)、HPV68 (7.5%), 这与 2018-2019 年中国 29 省 HPV 感染流行病学研究所报道的中国人群众常见 HR-HPV 感染类别数据相似^[13]。周成等^[14]研究发

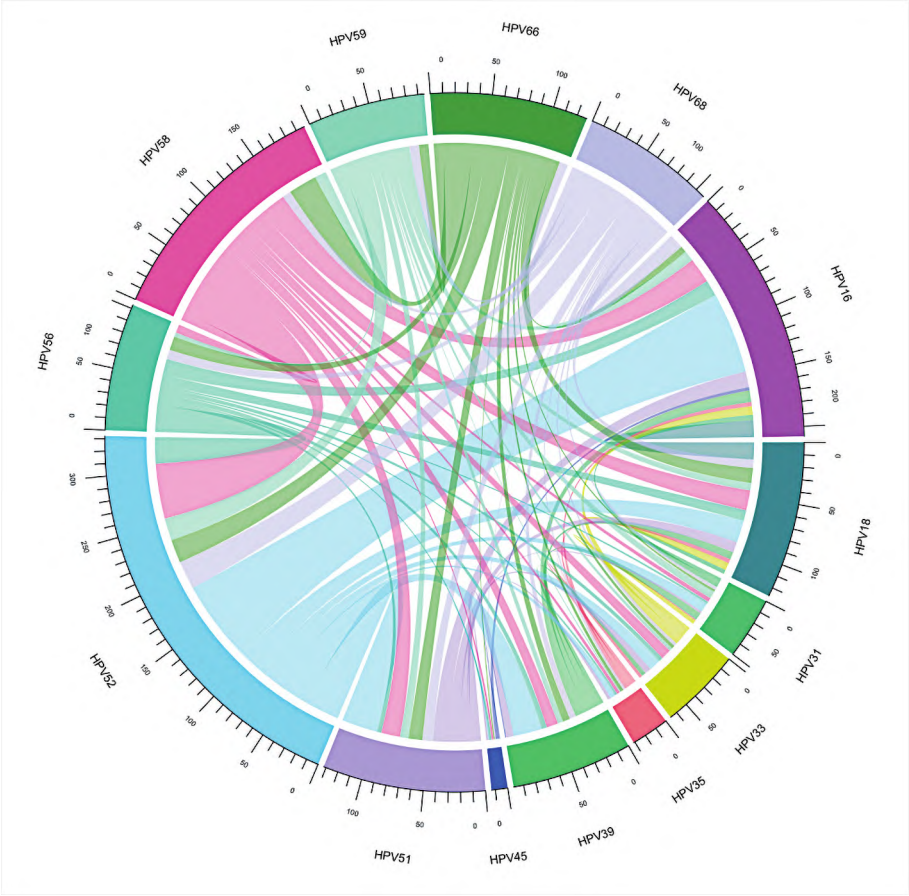


图 1 HPV 多重感染组别分布弦图

表 5 多变量 logistic 回归分析宫颈癌前病变/宫颈癌的相关影响因素

变 量	<i>b</i>	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	<i>P</i> 值
任一 HPV16/18 阳性	1.88	0.30	37.98	6.53	3.60~11.87	<0.01
HPV A9 组亚型阳性	1.50	0.29	26.38	4.50	2.53~7.98	<0.01
年龄	0.02	0.006	11.11	1.02	1.01~1.04	<0.01
多重感染	-0.27	0.21	1.62	0.77	0.51~1.15	>0.05
TCT 异常	1.48	0.17	75.36	4.37	3.14~6.11	<0.01

HPV A9 组亚型阳性表示感染 HPV31、33、35、52、58 中任一类别且未感染 HPV16 或 18 型

现,2014-2016年广东省佛山地区最常见的HR-HPV为HPV52、16、58、51,占比分别为38.1%、19.0%、13.5%、13.3%。尽管两项研究常见感染亚型基本一致,但HR-HPV感染中各亚型的占比有所差异,本研究中HPV16、51、52占比略有下降,HPV58则有所上升。相比2014-2016年数据,感染类别占比的变化可能是由于人群差异引起,也可能是由于自2016年7月起国家药品监督管理局陆续批准了5款进口及国产HPV疫苗使用(Cervarix、Gardasil 4、Gardasil 9、馨可宁、沃泽惠),使得HPV疫苗的接种覆盖率逐渐提高。Wheeler等^[15]研究发现,Cervarix HPV-16/18as04对4种致癌的非疫苗保护型HPV类型(HPV 33、31、45、51)具有交叉保护作用,但交叉保护效果的持续时间尚不清楚。另一项哥斯达黎加Cervarix HPV疫苗临床研究的随访数据也显示:接种二价HPV疫苗妇女的HPV感染率低于未接种疫苗妇女,该疫苗亦对HPV31、33、45有显著的交叉保护作用^[16]。

3.2 不同HR-HPV亚型的致病风险

随着循证医学证据的累积,大量国内外研究报道HR-HPV中各类别的致病风险存在明显差异^[6,17-22]。美国OnclarityTM trial的基线数据显示:HPV拓展分型可以对细胞学正常的女性进行风险分层,感染HPV16和31具有最高的CIN2发病风险,HPV18、33、58、52有着中等风险,而HPV45、51、35、39、68、56、59、66的风险比较低^[18]。OnclarityTM trial随访3年的数据表明:HPV16、31、18具有最高的CIN3发病风险^[17]。另一项欧美的荟萃分析提示HPV16、31、18、33具有较高的CIN3发病风险,HPV52、58、45的风险中等,HPV35、39、51、56、66、68的风险较低^[19]。本研究结果也与前面所述的研究结论相符,在调整年龄、HPV感染状态和TCT结果后,HPV16和18有着较高的宫颈病变风险(OR=6.53)。此外,与其他HR-HPV阳性相比,HPV A9亚型(HPV31、33、35、52、58)阳性者患宫颈病变风险是HPV A9亚型阴性者的4.5倍,提示HPV A9亚型阳性有着较高的宫颈病变风险。

3.3 HPV多重感染对宫颈病变的影响

HPV多重感染指的是出现两种及以上HPV亚型共感染的情况。本研究中,HPV多重感染的占比为15.2%,且以双重感染为主。多重感染率的高峰出现在15~24和65~74岁两个年龄段。多重感染中,最常见为HPV52与其他类别的共感染。此外,本研究提示HPV51与其他类别的共感染或与宫颈病变有关。多重HPV感染与宫颈病变的关系既往研究报道不一。

Oyervides-Muñoz等^[23-25]研究表明多重HPV感染是宫颈病变或HPV持续感染的危险因素。而Ni等^[26]研究发现多重感染不会增加HSIL的发病风险。HPV各基因亚型之间的相互作用和竞争机制非常复杂,可能涉及到HPV感染过程中的多个关键阶段,包括结合受体、宿主细胞器的利用、病毒DNA的合成、整合宿主基因等^[27]。因此,后期仍需进一步研究以探索HPV感染的潜在机制。

3.4 年龄与宫颈病变的关系

研究表明年龄是宫颈病变的危险因素^[27-28]。此外,年龄也是HSIL术后HPV持续感染的危险因素^[29]。本研究提示:女性超过45岁,感染HR-HPV后患宫颈癌的风险明显提高。年龄增大是HSIL的独立危险因素,44岁以上宫颈癌发生率超60%。这有可能是由于绝大多数女性在45~55岁绝经。女性绝经后雌激素水平明显下降,机体免疫力逐渐下降,致使自我清除HPV感染的能力降低^[30],随着HPV的持续感染发生宫颈HSIL和癌变的风险显著上升。因此,年龄超过45岁的女性应成为宫颈癌筛查的重点目标,需要针对重点目标女性开展宫颈癌预防知识的教育,提高其筛查依从性;同时应针对高龄HR-HPV阳性女性制定更为密切的随访策略,以期能够及早发现癌前病变并及时进行治疗。

3.5 研究局限性

本研究回顾性分析了2018年5月1日至2022年12月31日广东医科大学顺德妇女儿童医院妇科门诊3466名HR-HPV阳性女性HPV感染的流行病学特征,并分析了其与宫颈病变的相关性,但研究仍然存在一些不足之处。首先,本研究为横断面研究,分析结果仅体现各因素与宫颈病变的相关性而非因果关系。若想探索顺德区各HR-HPV基因亚型的致病风险是否存在差异,需要建立HR-HPV阳性队列,积累纵向数据进行分析。其次,本研究的数据来自本院机会性筛查人群,属于中样本研究,其结果对于反映整个顺德区女性-HPV感染类别分布情况与宫颈病变相关性具有一定的代表性,但仍需更大的样本研究证实。再次,本研究由于部分患者既往筛查史、月经史、生育史、HPV疫苗接种史记录不全,在分析中没能对这些混淆因素进行调整。

综上,通过机会性筛查HR-HPV女性流行病学特征,发现佛山市顺德区HPV16、18、A9组亚型感染及TCT异常的HR-HPV阳性高龄女性有较高的宫颈病变风险。此外,研究还发现HPV多重感染与年龄分布有

关。因此,临床工作中应对宫颈疾病进行风险分层管理,为HR-HPV阳性者制定个性化管理方案。

参考文献:

- [1] WHO. Cervical cancer elimination initiative[EB/OL]. [2023-10-20]. <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative>.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] YANG M, DU J, LU H, et al. Global trends and age-specific incidence and mortality of cervical cancer from 1990 to 2019: An international comparative study based on the Global Burden of Disease[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(7): e055470.
- [4] GE Y, HOU J, ZENG M, et al. Cervical HPV infection in Yueyang, China: A cross-sectional study of 125 604 women from 2019 to 2022[J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1210253.
- [5] MAVER P, POLJAK M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: Implementation status, challenges, and future plans[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(5): 579-583.
- [6] DEMARCO M, HYUN N, CARTER-POKRAS O, et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs[J]. *Eclinicalmedicine*, 2020, 22: 100293.
- [7] SU P, MA J, YU L, et al. Clinical significance of extended high-risk human papillomavirus genotyping and viral load in cervical cancer and precancerous lesions[J]. *Gynecol Obstet Clin Med*, 2023, 3(1): 22-29.
- [8] SANAMI S, RAFIEIAN-KOPAEI M, DEHKORDI K A, et al. In silico design of a multi-epitope vaccine against HPV16/18[J]. *BMC Bioinformatics*, 2022, 23(1): 1-24.
- [9] NCI. HPV and Cancer[EB/OL]. [2023-10-18]. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer>.
- [10] BUSKWOFIE A, DAVID-WEST G, CLARE C A. A review of cervical cancer: Incidence and disparities[J]. *J Natl Med Assoc*, 2020, 112(2): 229-232.
- [11] LEITE K R M, PIMENTA R, CANAVEZ J, et al. HPV genotype prevalence and success of vaccination to prevent cervical cancer[J]. *Acta Cytol*, 2020, 64(5): 420-424.
- [12] HÖHN A K, BRAMBS C E, HILLER G G R, et al. 2020 WHO classification of female genital tumors[J]. *Geburtsh Frauenheilk*, 2021, 81(10): 1145-1153.
- [13] ZENG Z, AUSTIN R M, WANG L, et al. Nationwide prevalence and genotype distribution of high-risk human papillomavirus infection in China: Analysis of 2 458 227 test results from 29 Chinese provinces[J]. *Am J Clin Pathol*, 2022, 157(5): 718-723.
- [14] 周成, 郭晓玲, 刘正平, 等. 佛山地区 15 867 例女性 HPV 基因亚型分析[J]. *热带医学杂志*, 2017, 17 (3): 367-369.
- [15] WHEELER C M, CASTELLSAGUÉ X, GARLAND S M, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1): 100-110.
- [16] TSANG S H, SAMPSON J N, SCHUSSLER J, et al. Durability of cross-protection by different schedules of the bivalent HPV vaccine: The CVT trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2020, 112(10): 1030-1037.
- [17] STOLER M H, WRIGHT JR T C, PARVU V, et al. Detection of high-grade cervical neoplasia using extended genotyping: Performance data from the longitudinal phase of the Onclarity trial[J]. *Gynecol Oncol*, 2023, 170: 143-152.
- [18] STOLER M H, WRIGHT JR T C, PARVU V, et al. Stratified risk of high-grade cervical disease using onclarity HPV extended genotyping in women, ≥ 25 years of age, with NILM cytology[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153(1): 26-33.
- [19] BONDE J H, SANDRI M T, GARY D S, et al. Clinical utility of human papillomavirus genotyping in cervical cancer screening: A systematic review[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2020, 24(1): 1-13.
- [20] TAO X, AUSTIN R M, YU T, et al. Risk stratification for cervical neoplasia using extended high-risk HPV genotyping in women with ASC-US cytology: A large retrospective study from China[J]. *Cancer Cytopathol*, 2022, 130(4): 248-258.
- [21] TAO X, ZHANG H, WANG S, et al. Prevalence and carcinogenic risk of high-risk human papillomavirus subtypes in different cervical cytology: A study of 124 251 cases from the largest academic center in China[J]. *J Am Soc Cytopathol*, 2021, 10(4): 391-398.
- [22] TAO X, ZHANG H, ZHANG H, et al. The clinical utility of extended high-risk HPV genotyping in risk-stratifying women with L-SIL cytology: A retrospective study of 8 726 cases[J]. *Cancer Cytopathol*, 2022, 130(7): 542-550.
- [23] OYERVIDES-MUÑOZ M A, PÉREZ-MAYA A A, SÁNCHEZ-DOMÍNGUEZ C N, et al. Multiple HPV infections and viral load association in persistent cervical lesions in Mexican women[J]. *Viruses*, 2020, 12(4): 380.
- [24] KIM M, PARK N J Y, JEONG J Y, et al. Multiple human papilloma virus (HPV) infections are associated with HSIL and persistent HPV infection status in Korean patients[J]. *Viruses*, 2021, 13(7): 1342.
- [25] GONG P, SHI B, CONG X, et al. Multiple infections containing the top five prevalent HPV genotypes and their impact on cervical lesions in Changzhou, China[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023, 19(2): 2245723.

- [26] NI X, HU J, HUANG Y, et al. Higher clearance rates of multiple HPV infections may explain their lower risk of HSIL: A retrospective study in Wenzhou, China[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(2): e28526.
- [27] FLORES Y N, BISHAI D M, SHAH K V, et al. Risk factors for cervical cancer among HPV positive women in Mexico[J]. *Salud Publica Mex*, 2008, 50(1): 49-58.
- [28] WANG Z, WANG J, FAN J, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Chinese women: large study in Jiexiu, Shanxi Province, China[J]. *J Cancer*, 2017, 8(6): 924-932.
- [29] PIRTEA L, GRIGORAȘ D, MATUSZ P, et al. Age and HPV type as risk factors for HPV persistence after loop excision in patients with high grade cervical lesions: An observational study[J]. *BMC Surg*, 2016, 16: 1-7.
- [30] ZHANG Y, NI Z, WEI T, et al. Persistent HPV infection after conization of cervical intraepithelial neoplasia-a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Womens Health*, 2023, 23(1): 1-11.

IL-13、IL-4、ADRB₂、FcεRI-β单核苷酸多态性与儿童反复喘息发作疗效及临床转归的关系

王 莲, 赵腾飞, 牛四娟 (广州市花都区妇幼保健院儿内科, 广东广州 510800)

摘要: 目的 了解白细胞介素-13 (IL-13)、白细胞介素-4 (IL-4)、肾上腺素能受体β₂ (ADRB₂)、免疫球蛋白E高亲和力受体β链 (FcεRI-β) 单核苷酸多态性 (SNP) 与儿童反复喘息发作的疗效及临床转归的关系。方法 选取 60 例喘息性支气管炎反复喘息发作患儿作为研究对象, 设计 IL-13 rs20541、IL-4 rs2243250、ADRB₂ R16G、FcεRI-β E237G 位点的引物, 检测 IL-13、IL-4、ADRB₂、FcεRI-β 基因多态性, 分析各基因位点 SNP 与患儿疗效及临床转归的关系。结果 IL-13 rs20541 野生型 AA 和杂合型 GA 的治疗总有效率高于纯合型 GG ($P < 0.01$); ADRB₂ R16G 不同基因型之间的治疗有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 其中基因型 GG 的治疗有效率显著高于基因型 AA、AG ($P < 0.05$); FcεRI-β E237G 治疗有效率比较 AA > AG > GG ($P < 0.05$)。IL-13 rs20541 野生型 AA 和杂合型 GA 发生持续性哮喘的概率低于纯合型 GG ($P < 0.05$); ADRB₂ R16G 不同基因型间的疾病转归比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中基因型 GG 发生持续性哮喘的概率显著低于基因型 AA、AG ($P < 0.05$); FcεRI-β E237G 发生持续性哮喘的概率 GG > AA > AG ($P < 0.05$)。结论 IL-13、ADRB₂、FcεRI-β SNP 与反复喘息发作患儿的疗效及临床转归有关。

关键词: 反复喘息发作; 基因多态性; 疗效; 临床转归

中图分类号: R 765

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 06-0669-04

Correlation of IL-13, IL-4, ADRB₂, FcεRI-β single nucleotide polymorphism with curative effect and clinical outcome of relapse wheezing in children

WANG Lian, ZHAO Teng-fei, NIU Si-juan (Department of Pediatrics, Maternal and Child Health Hospital of Huadu District, Guangzhou 510810, China)

Abstract: Objective To explore the correlation between IL-13, IL-4, ADRB₂, and FcεRI-β single nucleotide polymorphism (SNP) and the curative effect and clinical outcome of relapse wheezing in children. Methods A total of 60 children with relapse wheezing of asthmatic bronchitis were selected as the research subjects. The primers of IL-13 rs20541, IL-4 rs2243250, ADRB₂ R16G and FcεRI-β E237G sites were designed to test the SNP of IL-13, IL-4, ADRB₂ and FcεRI-β, and the correlation of SNP of each genetic locus with the curative effect and clinical outcome in children was analyzed. Results The total effective rates of IL-13 rs20541 wild type AA and heterozygous type GA was higher than that of homozygous type GG ($P < 0.01$). There were statistical differences in the effective rate among different genotypes of ADRB₂ R16G ($P < 0.01$), of which the effective rate of the genotype GG was higher than that of the genotype AA and AG ($P < 0.05$). for the comparison of the effective rate of different genotypes of FcεRI-β E237G, AA > AG > GG ($P < 0.05$). The incidence of persistent wheezing of IL-13

收稿日期: 2022-10-18

作者简介: 王 莲 (1975-), 女, 硕士研究生, 副主任医师, E-mail: wl915915ztf@163.com