

深圳市女性 HPV 感染及血清叶酸水平与子宫颈病变的关系

王月云¹,张燕茹²,刘植华¹,任晓慧¹,袁世新¹,周琳³

(1.深圳市妇幼保健院,广东深圳518000;2.江阴市疾病预防控制中心,江苏江阴214400;3.深圳市疾病预防控制中心,广东深圳518000)

摘要:[目的]研究深圳市女性人乳头瘤病毒(human papillomavirus,HPV)感染及血清叶酸水平与子宫颈病变的关系,为宫颈癌的预防提供理论依据。[方法]选取2015年12月1日至2016年5月31日深圳市7家医院宫颈门诊病人为研究对象,其中,正常90人,CIN1有110例,CIN2+有136例。比较分析各组妇女HPV感染状态,血清叶酸水平及其与子宫颈病变的关系。[结果]随着子宫颈病变程度的加深,HPV感染率逐渐升高($\chi^2_{趋势}=104.351$, $P<0.001$)。正常组、CIN1组及CIN2+三个组间血清叶酸水平的差异有统计学意义($F=4.313$, $P=0.014$),其中,CIN2+组与正常组及CIN1组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。三组hrHPV+者血清叶酸水平间的差异具有统计学意义($F=6.843$, $P<0.001$)。其中,CIN2+组与正常组及CIN1组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。[结论]血清叶酸水平可能与子宫颈病变相关,且可能与HPV感染存在相加作用。

关键词:人乳头瘤病毒;血清;叶酸;宫颈癌

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2017)09-0776-04

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2017.09.B007

Relationship Between HPV Infection, Serum Folate Levels and Cervical Lesions Among Women in Shenzhen

WANG Yue-yun¹,ZHANG Yan-ru²,LIU Zhi-hua¹,et al.

(1. Shenzhen Maternity and Child Health Hospitals, Shenzhen 518000, China; 2. Jiangyin Center for Disease Control and Prevention, Jiangyin 214400, China)

Abstract:[Objective] To investigate the relationship between human papillomavirus(HPV) infection, serum folate levels and cervical lesions among women in Shenzhen. [Methods] Patients attending cervical outpatient clinics of 7 hospital in Shenzhen from December 2015 to May 2016 were enrolled in the study, including 90 normal cases, 110 CIN1 cases, and 136 CIN2+ cases. The relationship between HPV infection, serum folate levels and cervical lesions was analyzed. [Results] HPV positivity increased with the severity of the pathological result ($\chi^2_{trend}=104.351$, $P<0.001$). The serum folic acid levels among normal, CIN1 and CIN2+ groups were significantly different($F=4.313$, $P=0.014$); and also there was significant difference between CIN2+ and normal groups, and between CIN2+ and CIN1 groups ($P<0.05$). There were significant differences in serum folate levels of hrHPV+ women among normal, CIN1 and CIN2+ groups($F=6.843$, $P<0.001$), and there was significant difference between CIN2+ and normal groups, and between CIN2+ and CIN1 groups($P<0.05$). [Conclusion] Serum folic acid level may be associated with cervical lesions and HPV infection may have an additive effect.

Subject words: human papillomavirus ; serum; folate; cervical cancer

宫颈癌是危害女性健康的主要卫生问题之一,就全球范围看,宫颈癌的发病率在所有恶性肿瘤中

位居第2位,仅次于乳腺癌。人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染被认为是宫颈癌发生的主要危险因素,其中HPV16,18是全球分布最广的两种亚型^[1]。有研究报道,99.7%宫颈癌组织中能够检测到高危型HPV DNA。然而,近年来文献报道,HPV

基金项目:深圳市卫计委科研计划项目(201302110)

通讯作者:周琳,高级统计师,学士;深圳市疾病预防控制中心信息科,广东省深圳市南山区龙珠大道龙苑路8号(518000);E-mail:zhoulin_szcdc@163.com

收稿日期:2017-04-06; **修回日期:**2017-07-19

感染的妇女只有不超过 1% 者会进展为宫颈癌及癌前病变,这说明单独 HPV 感染不足以引起子宫颈病变,可能存在其他致癌因素或协同 HPV 作用的因素^[2]。因此,除了已经获得公认的 HPV 是主要病因外,探讨其他可能与宫颈癌发生有关的致癌因素和协同因素的存在,是宫颈癌防治研究领域值得高度关注的问题,这将为宫颈癌病因预防提供新的思路,对降低宫颈癌的发生率,提高广大妇女的健康水平具有重要意义。

叶酸(folate, FL)是机体的重要微量营养素,参与机体许多代谢活动,在 DNA 甲基化过程中发挥关键作用。目前,继叶酸用于预防新生儿出生缺陷后,叶酸与恶性肿瘤的关系研究备受关注。叶酸致癌机制尚不明确,考虑可能是叶酸缺乏影响 DNA 的合成、修复和正常甲基化,从而引发肿瘤^[3]。国外学者早年的研究并不认为叶酸缺乏会增加宫颈癌的发病风险^[4,5],但后来有许多研究者提出血清叶酸低水平状态可能与宫颈癌的发生有关系^[6-8]。本研究旨在探讨深圳市女性 HPV 的感染状况和血清叶酸水平,及其与子宫颈病变的关系,为宫颈癌的预防提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 12 月 1 日至 2016 年 5 月 31 日在深圳市妇幼保健院、有关区级妇幼保健院和区人民医院七家医院的宫颈门诊就诊的女性作为研究对象。其中,正常 90 人, CIN1 有 110 例, CIN2+ 有 136 例。

1.2 研究方法

1.2.1 HPV 检测

采用深圳市亚能生物技术有限公司生产的 HPV 基因分型检测试剂盒进行检测,可检测 23 种 HPV 基因型,包括 13 种高危 HPV (HPV16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68) 和 10 种低危 HPV (HPV6,11,42,43,53,66,73,81,82,83)。所有检测遵循检测试剂盒说明书的操作步骤和质控标准进行。

1.2.2 血清叶酸检测

叶酸测定采用 Beckmen Coulter Access 全自动微粒子发光免疫分析仪,利用化学发光法统一测定,试剂由 Beckmen Coulter 公司提供,由本课题承担单

位中心实验室执行检测任务,并严格按照试剂盒有关操作要求做好质控。

1.3 统计学处理

采用 Epi Data 3.1 软件建立数据库,使用 SPSS 12.0 软件进行数据处理分析。计数资料组间比较采用 χ^2 检验或趋势性 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,其组间比较采用单因素方差分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 HPV 感染与子宫颈病变的关系

正常、CIN1 和 CIN2+ 组高危 HPV 的感染率分别为 36.67%, 81.82% 和 97.79%, 随着子宫颈病变程度的加深,高危 HPV 感染率逐渐升高 ($\chi^2_{趋势}=104.351$, $P<0.001$) (Table 1)。

Table 1 Relationship between high risk HPV infection and cervical lesions

Pathological types	High risk HPV infection	
	+	-
Normal	33	57
CIN1	90	20
CIN2+	133	3

2.2 血清叶酸水平与子宫颈病变的关系

正常组的血清叶酸水平为 22.86 ± 14.25 nmol/L, CIN1 组血清叶酸水平为 21.57 ± 11.61 nmol/L, CIN2+ 组的血清叶酸水平为 17.97 ± 10.93 nmol/L, 三个组间血清叶酸水平的差异具有统计学意义 ($F=4.313$, $P<0.05$)。其中, CIN2+ 组与正常组比较差异具有统计学意义 ($P=0.007$), CIN2+ 组与 CIN1 组比较差异有统计学意义 ($P=0.034$), CIN1 与正常组比较差异无统计学意义 ($P=0.493$) (Table 2)。

Table 2 Relationship between serum folate levels and cervical lesions

Pathological types	N	Serum folate levels (nmol/L)
Normal	77	22.86 ± 14.25
CIN1	93	21.57 ± 11.61
CIN2+	115	17.97 ± 10.93

2.3 正常组、CIN1 组和 CIN2+ 组高危 HPV 感染者血清叶酸比较

正常组 hrHPV+ 者血清叶酸水平为 27.77 ± 14.83 nmol/L, CIN1 组 hrHPV+ 者血清叶酸水平为 $22.22 \pm$

12.62nmol/L,CIN2+组 hrHPV+者血清叶酸水平为 18.13±10.86nmol/L, 三组差异有统计学意义 ($F=6.843, P=0.001$)。其中,CIN2+组与正常组比较差异具有统计学意义 ($P=0.001$),CIN2+组与 CIN1 组比较差异有统计学意义 ($P=0.033$),CIN1 与正常比较差异无统计学意义($P=0.054$)。

hrHPV-(包括 HPV 阴性和低危 HPV 感染者)在正常组、CIN1 组和 CIN2+组血清叶酸的差异无统计学意义(Table 3)。

Table 3 Relationship between HPV infection,serum folate levels and cervical lesion

Pathological types	HPV+		HPV-	
	N	Serum folate levels(nmol/L)	N	Serum folate levels(nmol/L)
Normal	24	27.77±14.830	53	20.63±13.545
CIN1	69	22.22±12.627	24	19.72±7.958
CIN2+	97	18.13±10.865	18	17.11±11.558
<i>F</i>		6.843		0.578
<i>P</i>		0.001		0.563

3 讨 论

宫颈癌是仅次于乳腺癌的女性第二大恶性肿瘤,国际癌症相关数据显示,全球 85%的宫颈癌发生在发展中国家。中国 2012 年宫颈癌新发病例数为 6.2 万,死亡病例数为 2.9 万,严重威胁我国女性健康,是目前妇幼健康领域主要的公共卫生问题之一。目前,高危 HPV 持续感染是宫颈癌的必要病因的观点已经达成共识,HPV 检测作为宫颈癌的初筛手段已经在全球多个国家和地区实施。此外,近年来,越来越多的研究关注除 HPV 感染之外的协同因素对宫颈癌病变的影响,其中血清叶酸与宫颈癌关系的研究不断深入。

目前,已发现的 HPV 病毒共有一百多个型别,其中与宫颈癌病变相关的高危亚型 HPV 型别有 13 种(HPV16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68)。其中,HPV16,18 是最常见的两个高危 HPV 亚型,其与 70%的宫颈癌相关^[9]。一般情况下,HPV 感染均为一过性感染,会在 8~10 个月内被人体免疫系统所清除,只有持续性的高危 HPV 感染才会引起宫颈病变,并最终进展为宫颈癌^[10,11]。本次研究中,正常、CIN1 和 CIN2+三个组 HPV 的感染率分别为 36.67%,81.82%和 97.79%,HPV 的感染率在三个组

中依次升高。文献报道,HPV 感染与子宫颈病变是密切相关的,HPV 感染与子宫颈病变的同时存在与宫颈癌的发生有较大关联^[12,13],病毒感染与子宫颈上皮细胞病变间的关系促使采用 HPV 检测来代替传统的 Pap 涂片来作为宫颈癌初筛手段^[14]。

叶酸是一种水溶性的维生素,它与红细胞及白细胞的生成有关,对于维持人体的免疫力有很大作用。当叶酸发生缺乏时,会导致严重贫血。此外,叶酸对于维持机体的细胞结构及核酸稳定性有很重要的作用,通过促进或者抑制 HPV 的感染或者感染的清除,影响子宫颈病变的进展^[15]。在本次研究中,HPV 感染在正常组、CIN1 组和 CIN2+组的血清叶酸水平的差异具有统计学意义。其中,CIN2+组的叶酸水平最高,其与正常组比较差异具有统计学意义。相关研究显示,子宫颈病变过程中,叶酸水平逐渐下降,且血清叶酸缺乏与 HPV 感染存在正相加作用,即血清叶酸缺乏会增加患宫颈癌及其癌前病变的风险^[16]。因此,注意监测女性尤其是高危人群的血清叶酸水平格外重要,应采取合理剂量进行补充,但具体剂量值得探讨^[17]。此外,正常组、CIN1 组和 CIN2+组三个组间的 hrHPV+者血清叶酸水平的差异具有统计学意义。其中,CIN2+组与正常组比较差异具有统计学意义,提示血清叶酸可能协同 HPV 感染,引起子宫颈病变。

许多类似研究也表明,补充叶酸对预防宫颈癌具有一定作用。叶酸缺乏能够加快子宫颈病变的进展,高水平的叶酸是有可能是宫颈癌及癌前病变的保护因素^[18]。本次研究单纯检测了血清叶酸水平,未对影响血清叶酸水平的因素作进一步探讨,也未深入探索分子方面的具体机制,这些内容有待未来研究中继续深入。

参考文献:

- [1] Zhang YR,Wang YY,Liu L,et al. Prevalence of human papillomavirus infection and genotyping for population-based cervical screening in developed regions in China[J]. *Oncotarget*,2016,7(38):62411-62424.
- [2] Jia WL,Ding L,Ren ZY,et al. Effects of both folic acid, p16 protein expression and their interaction on progression of cervical cancerization [J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*,2016,37(12):1647-1652.
- [3] Wang Z,Wang J,Fan J,et al. Risk factors for cervical in-

- traepithelial neoplasia and cervical cancer in Chinese women:large study in Jiexiu,Shanxi province,China [J]. Journal of Cancer,2017,8(6):924-932.
- [4] Yeo AS,Schiff MA,Montoya G,et al. Serum micronutrients and cervical dysplasia in Southwestern American Indian women[J]. Nutrition and Cancer,2000,38(2):141-150.
- [5] Sedjo RL,Fowler BM,Schneider A,et al. Folate,vitamin B12,and homocysteine status. findings of no relation between human papillomavirus persistence and cervical dysplasia[J]. Nutrition,2003,19(6):497-502.
- [6] Piyathilake CJ,Macaluso M,Brill I,et al. Lower red blood cell folate enhances the HPV-16-associated risk of cervical intraepithelial neoplasia[J]. Nutrition,2007,23(3):203-210.
- [7] Piyathilake CJ,Badiga S,Paul P,et al. Indian women with higher serum concentrations of folate and vitamin B12 are significantly less likely to be infected with carcinogenic or high-risk(HR) types of human papillomaviruses (HPVs) [J]. International Journal of Women's Health,2010,2:7-12.
- [8] Abike F,Engin AB,Dunder I,et al. Human papilloma virus persistence and neopterin,folate and homocysteine levels in cervical dysplasias [J]. Archives of Gynecology and Obstetrics,2011,284(1):209-214.
- [9] Chatterjee S,Chattopadhyay A,Samanta L,et al. HPV and cervical cancer epidemiology - current status of hpv vaccination in India [J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP,2016,17(8):3663-3673.
- [10] Clifford GM,Rana RK,Franceschi S,et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions;comparison by geographic region and with cervical cancer [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2005,14(5):1157-1164.
- [11] Mouglin C,Dalstein V,Pretet JL,et al. Epidemiology of cervical papillomavirus infections. recent knowledge [J]. Presse Medicale,2001,30(20):1017-1023.
- [12] Ding L,Ma JL,Zhou C,et al. Effect of folate on the proliferation of human cervical cancer cell and relationship with HPV16 [J]. Journal of Hygiene Research,2013,(05):748-753. [丁玲,马景丽,周岑,等. 叶酸对人宫颈癌细胞增殖抑制的作用及其与 HPV16 相互关系的研究 [J]. 卫生研究,2013,(05):748-753.]
- [13] DelaRosa-Martinez R,Sanchez-Garza M,Lopez-Revilla R. HPV genotype distribution and anomalous association of HPV33 to cervical neoplastic lesions in San Luis Potosi, Mexico[J]. Infectious Agents and Cancer,2016,11:16.
- [14] Youssef MA,Abdelsalam L,Harfoush RA,et al. Prevalence of human papilloma virus(HPV) and its genotypes in cervical specimens of Egyptian women by linear array HPV genotyping test[J]. Infectious Agents and Cancer,2016,11:6.
- [15] Tunshahan Abduriyim. The relationships between iron, copper,zinc,cadmium,selenium,folic acid contents in serum and Uyghur cervical cancer[D]. Wulumuqi:Xinjiang Medical University,2016. [吐尼沙汗·阿布都热依木. 维吾尔族宫颈癌与血清叶酸、铁、锌、铜、镉、硒含量的相关性研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2016.]
- [16] Wang L,Liu XY. Interaction of folic acid deficiency and human papillomavirus type 16 infection in cervical cancer [J]. Lab Med Clin,2015,(5):674-675,677. [王莉,刘新玉. 叶酸缺乏和人乳头瘤病毒 16 型感染在宫颈癌变中的相互作用 [J]. 检验医学与临床,2015,(5):674-675,677.]
- [17] Huang Y,Wu XN,Zhang LY,et al. Research on interaction of folic acid levels and high - risk HPV infection in cervical cancer among Zhuang women [J]. Maternal and Child Health Care of China,2016,(9):1817-1818. [黄燕,吴晓宁,张丽滢,等. 壮族妇女叶酸水平与高危型 HPV 感染对宫颈癌变的交互作用研究 [J]. 中国妇幼保健,2016,(9):1817-1818.]
- [18] Miao XP,Lin DX. Folate and cancer[J]. Chinese Journal of Cancer,2003,(6):668-671.[缪小平,林东昕. 叶酸与肿瘤 [J]. 癌症,2003,(6):668-671.]

启 事

每期杂志出版后,本刊都将给作者/通讯作者通过邮局,以印刷品挂号形式寄赠当期杂志 2 册。如未能及时收到杂志,请登录 <http://www.chinaoncology.cn>

➔ 点击肿瘤学杂志

再点击

信息公告

MORE

查找 2017 年第 X 期《肿瘤学杂

志》杂志作者邮寄名单,按“挂号号”可在当地邮局查询。