

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.02.007

❖ 临床研究 ❖

雌孕激素与 HPV 在宫颈癌发生中的交互作用及相关因素研究

张晓瑜, 樊萍

(重庆市第五人民医院妇产科, 重庆 400062)

【摘要】目的: 探究雌孕激素与人乳头瘤病毒 (HPV) 在宫颈癌发生中的交互作用及相关因素。**方法:** 将 72 例宫颈癌患者设为试验组, 选择同时体检的 76 名健康者设为对照组。检测两组雌二醇 (E2)、孕酮 (P)、HPVs 和 HPV16 进行检测并比较, 并分析雌孕激素与 HPV 的相互作用, 使用多元 Logistic 回归分析分析宫颈癌发生中的相关因素。**结果:** 试验组的 E2 水平、P 水平、HPVs 阳性率和 HPV16 阳性率均高于对照组 ($P < 0.05$); 生物学交互作用的相加作用模式分析结果显示, E2 与 HPV 呈正相加作用 ($P < 0.05$); 经 Logistic 分析结果显示 E2 和 HPV 对宫颈癌发生有一定影响, 且与宫颈癌的发生呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论:** 高水平雌孕激素与 HPV 感染在宫颈癌发生过程中起协同作用。

【关键词】 宫颈癌; 雌孕激素; 人乳头瘤病毒; 交互作用; 相关因素

【中图分类号】 R737.33 **【文献标志码】** A

Study on the interaction between estrogen and progesterone and HPV in cervical cancer and its related factors

ZHANG Xiao-yu, FAN Ping

(Department of Obstetrics and Gynecology, Chongqing Fifth People's Hospital, Chongqing 400062, China)

【Abstract】 Objective: To study the interaction and related factors of estrogen and progesterone with human papilloma virus (HPV) in the occurrence of cervical cancer and provide guidance for clinical diagnosis and treatment. **Methods:** 72 cases of cervical cancer patients were selected as the experimental group, and 76 cases of healthy people at the same time were selected as the control group. The estradiol (E2), progesterone (P), HPV, and HPV16 were detected and compared in two groups of subjects, and the interaction between estrogen and progesterone and HPV was analyzed, and multiple Logistic regression analysis was used to analyze the relevant factors in the occurrence of cervical cancer. **Results:** The levels of E2, P, HPV and HPV16 in the test group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The results of the analysis of the additive interaction pattern of biological interactions showed that E2 and HPV showed a positive additive effect ($P < 0.05$). Logistic analysis showed that E2 and HPV had a certain effect on the occurrence of cervical cancer, and E2 and HPV were positively correlated with the occurrence of cervical cancer ($P < 0.05$).

Conclusion: High levels of estrogen and HPV infection play a synergistic role in the development of cervical cancer.

【Key words】 Cervical cancer; Estrogen and progesterone; Human papilloma virus; Interaction; Related factors

宫颈癌是一种常见的女性恶性肿瘤, 多发于 35~45 岁女性, 且有逐年年轻化的趋势^[1]。宫颈癌的发展较为缓慢, 从发生到发展过程漫长, 可高达 10 年。此外, 宫颈癌的早期临床症状不明显, 不能及时确诊和治疗, 给患者健康和生命造成威胁^[2]。早发现、早确诊、早治疗是宫颈癌治疗的关键, 也是有效改善预后的关键。有研究^[3]显示, HPV 与宫颈癌的发生密切相关, 雌孕激素与之也有一定关系, 且 HPV 与雌孕激素之间相互作用。本研究选择 72 例宫颈癌患者和同时期的 76 名健康体检者进行研究,

借以探讨雌孕激素与 HPV 在宫颈癌发生中的相互作用以及与宫颈癌的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 6 月至 2019 年 12 月重庆市第五人民医院诊治的 72 例宫颈癌患者作为研究对象, 设为试验组; 另选择同时期在本院进行体检的 76 名健康女性作为研究对象, 设为对照组。试验组患者年龄 33~55 岁, 平均 (44.36 ± 9.55) 岁; 孕次 0~5 次,

平均(2.01 ± 1.04)次;产次 0 ~ 4 次,平均(1.33 ± 1.04)次;肿瘤直径(4.55 ± 0.23)cm; I b2 者 29 例, II a 者 24 例, II b 者 19 例;鳞癌 67 例,腺癌 5 例。对照组中,年龄 32 ~ 57 岁,平均(43.62 ± 9.81)岁;孕次 0 ~ 6 次,平均(2.32 ± 1.15)次;产次 0 ~ 4 次,平均(1.35 ± 1.02)次。本研究经本院伦理委员会审核批准同意,且两组研究对象的年龄、孕产次等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组纳入标准^[4]:(1)临床资料完整;(2)经病理检测确诊为宫颈癌;(3)病灶未发生转移;(4)患者或家属自愿签署知情同意书。对照组纳入标准:(1)同时期体检;(2)无妇产科现病史;(3)自愿参与研究。实验组和对照组排除标准^[4]:(1)临床资料不完整者;(2)合并恶性肿瘤者;(3)合并严重心、肝、肾疾病者;(4)哺乳期和妊娠期者;(5)不配合研究者。

1.2 方法

(1)标本采集:通过宫颈刮片来采集对照组受试者的宫颈脱落细胞标本,并贮存 -80 °C 中等待检测。试验组患者的组织标本于术后采集,贮存在液氮罐中等待检测。在两组受试者均处在卵泡期时,采集静脉血 3 mL,将分离的血清放置在 -20 °C 冰箱中保存,等待检测。(2)雌二醇(E2)和孕酮(P)水平检测:采用酶联免疫吸附实验法(ELISA 法)来检测受试者的 E2 和 P 水平,试剂盒均来自美国 Biocheck Inc 公司。(3)HPVs、HPV16 E2 和 HPV16 E6 的 DNA 序列检测:分别采用酚-氯仿和异硫氰酸胍-酚氯仿提取法来提取试验组组织标本和对照组宫颈脱落细胞标本中的 DNA,对 HPV L 区的基因序列片段使用引物(所用引物序列见表 1),通过热启动聚合酶链反应(PCR)检测 HPVs、HPV16 E2 和 E6 的 DNA。(4)计算:应用生物学交互作用的相加作用模式对分析雌孕激素与 HPV 的相互作用。将 HPVs、HPV16、E2、和 P4 个因素引入多元 Logistic 回归模型,确定最终进入多因素分析模型的变量。

1.3 观察指标

比较两组研究对象的 E2 和 P 水平;比较两组研究对象的 HPVs 阳性率和 HPV16 阳性率;分析 E2、P 与 HPV 的交互作用;多因素分析宫颈癌发生中的相关因素。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件对数据进行分析处理。计量资料采以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料表示为 $[n(\%)]$,组间采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,用生物学交互作用的相加作用模式分析雌孕激素与 HPV 的相互作用,用多元 Logistic 回归分析法分析宫颈癌发生的相关因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 HPV_s、HPV16 E2 和 HPV16 E6 的 DNA 所用引物序列及长度

DNA	引物序列	长度(bp)
HPVs	P1:CGTAAACGTTTCCCTATTTTTTT P2:TACCCTAAATACTCTGTATTG	253
HPV16 E2	P1:AAGGGCCTAACCGAAATCGGT P2:CATATACCTCAGCTGGCAG	351
HPV16 E6	P1:CTTGGGCACCGAAGAAACAC P2:TTGTCACGTTGCCATTAC	208

2 结果

2.1 两组研究对象的雌二醇和孕酮水平比较

试验组的 E2 和 P 水平高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组研究对象的雌二醇和孕酮水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	E2 (pg/mL)	P (ng/mL)
试验组($n = 72$)	45.33 ± 14.05	2.36 ± 0.77
对照组($n = 76$)	27.24 ± 8.62	1.23 ± 0.40
t 值	9.496	11.288
P 值	<0.001	<0.001

2.2 两组研究对象的 HPVs 和 HPV16 阳性率比较

经检测,试验组的 HPVs 和 HPV16 阳性率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组研究对象的 HPVs 和 HPV16 阳性率比较 $[n(\%)]$

组别	HPVs 阳性率	HPV16 阳性率
试验组($n = 72$)	54(75.00)	37(51.39)
对照组($n = 76$)	6(7.89)	1(1.32)
χ^2 值	69.070	48.578
P 值	<0.001	<0.001

2.3 E2 与 HPV 在宫颈癌发生中的交互作用分析

交互作用分析结果显示,E2 与 HPVs 呈正相加作用,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 E2 与 HPV 在宫颈癌发生中的交互作用分析 $[n(\%)]$

E2	HPVs	试验组($n = 72$)	观察组($n = 76$)	χ^2 值	P 值
+	+	41(56.94)	1(1.32)	56.292	<0.001
+	-	14(19.44)	13(17.10)	0.136	0.713
-	+	13(17.11)	4(5.26)	5.951	0.015
-	-	1(1.39)	55(72.37)	79.195	<0.001

2.4 孕酮与 HPV 在宫颈癌发生中的交互作用分析

交互作用分析结果显示,P 与 HPVs 不呈现相互作用,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

2.5 宫颈癌发生中相关因素的多元 Logistic 回归分析

Logistic 分析结果显示,E2 和 HPVs 对宫颈癌的发生有一定影响,且与宫颈癌的发生呈正相关($P < 0.05$)。见表 6。

表 5 P 与 HPV 在宫颈癌发生中的交互作用分析[n(%)]

P	HPVs	试验组(n=72)	观察组(n=76)	χ ² 值	P 值
+	+	13(17.11)	6(7.89)	3.411	0.065
+	-	18(25.00)	10(13.16)	3.380	0.066
-	+	2(2.78)	8(10.53)	3.524	0.061
-	-	35(48.61)	49(64.47)	3.791	0.052

表 6 宫颈癌发生中相关因素的多元 Logistic 回归分析

因素	系数	标准误	Wals 值	P 值	OR(95% CI)
E2	4.426	0.218	13.247	<0.01	3.043(0.408~0.659)
P	0.336	0.194	16.038	>0.05	2.229(1.159~4.362)
HPVs	4.209	0.273	10.264	<0.01	2.519(1.819~5.088)

3 讨论

宫颈癌是一种常见的女性恶性肿瘤,发病率呈现逐年上升趋势,且临床病死率较高,给广大女性的身体健康和生命造成威胁^[5]。宫颈癌的发展过程较长,且早期宫颈癌的临床症状不明显,若患者没有得到及时诊治贻误最佳治疗时机,会严重影响身体健康。

研究^[6-8]表明,早婚早育、性生活年龄较小以及生产次数等是宫颈癌发病的相关危险因素。本研究结果显示,宫颈癌患者的 E2 水平、P 水平、HPVs 阳性率和 HPV16 阳性率均明显高于健康对照组,提示宫颈癌发生还与 HPV 感染密切相关,降低宫颈癌发病率可以从控制 HPV 感染入手^[9]。HPV 感染导致癌变的原因有以下几方面^[10-12]:首先,HPV 没有细胞膜,组织特异性和细胞特异性较强;其次,HPV 染色体进入细胞后,其病毒核酸易与宿主细胞结合,破坏细胞结构,损害细胞防御功能并促进细胞增殖;此外,游离的 HPV 会感染宫颈粘膜上皮细胞促进宫颈病变,并且 HPV 的编码蛋白会与视网膜母细胞瘤蛋白结合破坏其功能,导致细胞大量恶性增殖。

大量研究^[13]显示,高水平雌二醇会使得机体对 HPV 感染易感,二者协同作用促进了宫颈病变的发生。E2 通过细胞膜进入细胞与胞浆受体结合,然后进一步与 HPV16 靶基因控制区上激素应答元件结合,从而促进 HPV16 E6 和 HPV16 E7 的基因表达,增加宫颈癌发生的危险^[14-15]。本研究应用生物学交互作用的相加作用模式分析显示,E2 与 HPV 呈正相加作用,这一结果与研究数据相符合,但并未发现 P 与 HPV 之间具有协同作用。此外,将 HPV 阳性、HPV16、P、E2 引入宫颈癌发生的 Logistic 回归分析,

结果显示 E2 和 HPV 阳性为最终变量,E2 水平和 HPV 阳性与宫颈癌发生呈正相关,这一结果表明 E2 水平升高可能是 HPV 感染宫颈癌的协同作用因素,提示在临床诊断过程中,同时出现 HPV 感染和高水平 E2 可以作为宫颈癌的有效筛查指标。

综上所述,高水平雌二醇和 HPV 阳性均是宫颈癌发生的相关因素,加强其检查,有助于实现宫颈癌患者的早发现 and 早治疗。

参考文献

- [1] 钟伟娟,吕聪聪,陈建美,等. PV16 感染和雌孕激素水平与宫颈癌的相关性分析[J]. 中国妇幼保健,2019,34(10):2191-2194.
- [2] 刘昱,李明珠,魏丽惠. 雌激素及其受体在宫颈癌中研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志,2019,20(2):188-190.
- [3] 张泽芳. 宫颈癌发生过程中雌孕激素与 HPV 相互作用及相关影响因素分析[J]. 实用癌症杂志,2018,33(5):714-717.
- [4] 邱建琼. 雌孕激素及受体与宫颈癌关系的研究进展[J]. 河北医药,2019,41(16):2521-2526.
- [5] Kano M, Kondo S, Wakisaka N, et al. Expression of estrogen receptor alpha is associated with pathogenesis and prognosis of human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer [J]. Int J Cancer, 2019, 145(6):1547-1557.
- [6] 潘静,许艳茹,闫泓霖,等. HPV 检测联合 TCT 和 SCC-Ag 评估宫颈癌早期治疗效果的应用[J]. 检验医学与临床,2017,14(18):2684-2685.
- [7] 张建华,赵宗霞,张瑾. HPV-DNA 联合 HPV-E6 蛋白检测在宫颈癌筛查中的价值[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(7):74-76.
- [8] Friese K, Kost B, Vattai A, et al. The G protein-coupled estrogen receptor (GPER/GPR30) may serve as a prognostic marker in early-stage cervical cancer [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2018, 144(1):13-19.
- [9] Kumar M, Davuluri S, Poojar S, et al. Role of estrogen receptor alpha in human cervical cancer-associated fibroblasts: a transcriptomic study [J]. Tumour Biol, 2016, 37(4):4409-4420.
- [10] 兰瑞红,龚护民. 宫颈癌患者组织中 HPV16、18E6 与 p53 的表达水平及临床意义[J]. 中华保健医学杂志,2017,19(3):239-241.
- [11] 胡春艳,朱根海,邢艾文,等. 高危型 HPV 分型和 p16 蛋白表达在宫颈病变诊断中的临床意义[J]. 现代肿瘤医学,2018,26(10):1577-1581.
- [12] 郭玉,林丽红,高雁荣. 高危 HPV 感染与宫颈癌和癌前病变相关性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2018,25(3):156-158.
- [13] 刘双玥,张雯,马丽莎,等. 宫颈高级别病变和宫颈癌患者 HPV 感染状况及基因型分布[J]. 江苏医药,2019,45(7):653-655.
- [14] 方莉,韩瑜,许媛,等. 高危型 HPV 感染与宫颈癌前病变及宫颈癌的相关性研究[J]. 中国实验诊断学,2019,23(4):602-605.
- [15] 刘建华,王萍. 高危型 HPV 感染导致宫颈癌发生的风险评估[J]. 医学研究生学报,2017,30(12):1233-1237.

(收稿日期:2020-08-19)

修回日期:2020-09-15)