

早期宫颈癌术后 HPV 持续感染的危险因素分析

孟丽燕, 王超群, 陈星慧, 何军晶, 牛雅茹, 马丽莎
(昆明市妇幼保健院妇科, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 分析早期宫颈癌根治术后高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)持续感染的相关危险因素。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2023 年 11 月之间, 在昆明市妇幼保健院行开腹或腹腔镜下宫颈癌根治术的 159 例早期宫颈癌患者, 根据术后 1a 返院复查 HR-HPV 持续感染情况分为 2 组: HR-HPV 阳性组($n = 41$)和 HR-HPV 转阴组($n = 118$)。对 2 组患者的一般资料、阴道微生态情况、手术入路途径、术后病理结果等分析, 研究早期宫颈癌患者术后 HR-HPV 持续阳性的相关危险因素。**结果** 2 组的单因素和多因素回归分析显示, 绝经、手术期别晚、阴道微生态失调/亚失调是早期宫颈癌患者术后 HR-HPV 持续阳性的危险因素($P < 0.05$), 而腹腔镜微创手术不是其危险因素。其中阴道微生态异常 OR 为 12.574, 绝经 OR 为 3.510。**结论** 绝经、阴道微生态失调为影响早期宫颈癌患者术后 HR-HPV 清除的重要危险因素。

[关键词] 宫颈癌; 高危型人乳头瘤病毒; 微创手术; 危险因素

[中图分类号] R737.53 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X(2024)04 - 0152 - 05

Risk Factors of Persistent HPV Infection in Patients with Early Cervical Cancer after Operation

MENG Liyan, WANG Chaoqun, CHEN Xinghui, HE Junjing, NIU Yaru, MA Lisha
(Dept. of Gynecology, Kunming MCH Hospital, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the risk factors of persistent infection of high-risk human papillomavirus after radical hysterectomy for early cervical cancer. **Methods** A total of 159 early-stage cervical cancer patients who underwent radical hysterectomy or laparoscopic radical hysterectomy at the Kunming Maternal and Child Health Hospital between January 2021 and November 2023 were selected. Based on the postoperative 1a follow-up visit for HR-HPV persistent infection status, they were divided into two groups: HR-HPV positive group ($n = 41$) and HR-HPV negative group ($n = 118$). The general data, vaginal microbiota status, surgical approach, postoperative pathology results, etc., of the two groups of patients were analyzed to study the risk factors associated with postoperative HR-HPV persistence in early-stage cervical cancer patients. **Results** Univariate and multivariate regression analysis showed that the HR-HPV persistent positive group and HR-HPV negative group, the risk factors of HR-HPV persistent positivity in patients with early cervical cancer after operation were menopause, late stage of operation, vaginal microecological disorder/sub-disorder ($P < 0.05$), but laparoscopic minimal invasive surgery was not. OR of vaginal microecological abnormality was 12.574, OR of menopause was 3.510. **Conclusion** Menopausal and vaginal microecological disorders are important risk factors for HR-HPV clearance in patients with radical hysterectomy for early cervical cancer.

[Key words] Cervical cancer; High-risk human Papillomavirus; Minimally invasive surgery; Risk factors

[收稿日期] 2023 - 12 - 25

[基金项目] 昆明市卫生科技“十百千工程培养”基金资助项目 [2021-sw(后备)-79]; 昆明市卫生科技人才培养项目医学技术中心 [2022-SW(技)-14]

[作者简介] 孟丽燕(1982~), 女, 安徽阜阳人, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事妇科肿瘤及内分泌疾病的诊治工作。

[通信作者] 马丽莎, E-mail: 819936002@qq.com

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一。现在多项研究表明, 高危型人乳头瘤病毒(high risk human papillo-mavirus, HR-HPV)持续性感染与宫颈癌的发生发展、术后复发均密切相关^[1]。随着宫颈癌筛查体系的逐渐完善, 人乳头瘤病毒(human papillo-mavirus, HPV)疫苗的推广, 使宫颈癌整体发病率呈下降趋势^[2], 但目前社会性自由观念的更加普遍, HPV 广泛传播, 宫颈癌的发生也出现了年轻化的趋势, 从而更多宫颈癌得以在早期发现。对于早期宫颈癌行根治性手术仍是目前治疗的主要方法。手术治疗后高危型 HPV 是否转阴与患者术后生存率和术后复发显著相关^[3]。手术治疗可以切除病灶, 其中清扫淋巴结还可减少恶性肿瘤的转移途径, 降低肿瘤复发率, 同时也可以清除部分 HPV。但手术不能完全清除 HR-HPV, 其持续感染仍可能会导致病变及复发。术后 HPV 持续感染指的是手术后大于 12 个月同一型别 HPV 持续阳性。因此, 对于分析其未清除的相关危险因素, 对早期宫颈癌患者术后预防有着非常积极的意义。

而手术入路途径有开腹行宫颈癌根治术, 也用使用腹腔镜, 甚至机器人系统辅助操作等的微创手术。腹腔镜下行宫颈癌根治术对比开腹手术, 具有失血量少、感染率低、总体创伤小、术后恢复快, 住院时间短等优点, 所以近年来曾得以迅速开展。但在长期疗效中, 例如无病生存率和复发率方面存在诸多争议^[4]。同时有研究认为阴道微生态失调, 菌群紊乱也是 HPV 持续感染的危险因素^[5-6]。本研究通过对早期宫颈癌患者开腹与腹腔镜手术 HR-HPV 持续感染情况、阴道微生态以及其他相关因素的分析, 为术式选择提供一定的理论依据及临床论证。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为 2021 年 1 月至 2023 年 11 月在昆明市妇幼保健院妇科诊治的 159 例早期宫颈癌患者, 年龄 26~68 岁, 均无再生育要求。肿瘤病理检查的类型: 宫颈鳞癌 140 例, 非鳞癌 19 例。获得患者的知情同意及昆明市妇幼保健院伦理委员会批准 [昆妇幼伦审 (2014)1 号-16]。

1.2 纳入标准

(1)病检结果符合早期宫颈癌诊断, 且均为非特殊类型; (2)实际入组依据国际妇科联盟 (FIGO

2018) 临床分期^[7] 为早期宫颈癌中 IA1+LVIS(淋巴脉管浸润)、IA2、IB1 期; (3)无手术禁忌症。均征得患者及家属的知情同意。

1.3 排除标准

(1)合并其他性传播疾病; (2)合并内科免疫抑制性疾病、血液性疾病、其他恶性肿瘤疾病, 以及合并重要脏器功能障碍; (3)术前行放疗及化疗处理; (4)影像学检见远处转移; (5)合并妊娠; (6)治疗依从性差, 不能坚持治疗, 术后不能定期坚持随访者。

1.4 手术方法及随访

依据 FIGO 2018 相关指南^[7] 进行相应宫颈癌根治手术, 术前告知患者及家属不同治疗及手术方式的利弊, 充分知情情况下选择腹腔镜微创或开腹手术。

1.4.1 手术基本步骤及方式 患者术前排除手术相关禁忌后, 行肠道、阴道清洁准备, 有吸烟史者入院嘱戒烟。开腹组患者取平卧手术体位, 麻醉后取下腹正中, 从耻骨联合上 3 cm 向上绕脐部 4 cm 处作 20~25 cm 长的术口, 根据病变情况进行相应宫颈癌根治手术。腹腔镜组患者取膀胱截石体位, 并头低脚位, 建立二氧化碳气腹, 穿刺置入 Trocar。术中根据术中具体情况行宫颈癌根治手术。IA1 +LVIS 按 IA2 期处理。行次广泛子宫切除术+盆腔淋巴结清扫术, IB1 期行广泛子宫切除术加盆腔淋巴结清扫术, 必要时行腹主动脉淋巴结活检及切除术。对于腹腔镜手术强调为遵循无瘤原则, 避免举宫设备对病灶的挤压, 均采用免举宫方式, 同时注意阴道残端环扎包裹后切除取出子宫, 降低肿瘤细胞的挤压、扩散的潜在风险。

1.4.2 随访 术后每半年返院复查, 行妇科检查、阴道微生态检验、肿瘤标记物、影像学检查、HPV 分型以及宫颈液基细胞学检查。同时嘱术后 3 个月内禁止同房, 3 个月后同房需用避孕套隔离, 持续至少 1 a。

阴道微生态标准: (1)阴道微生态正常状态: pH 值: 3.8~4.5, 乳杆菌正常, 未检出病原菌; (2)阴道微生态亚失调状态: pH 值异常, 乳杆菌减少, 但临床未能诊断阴道炎; (3)阴道微生态失调状态: 检出滴虫、霉菌、线索细胞其中至少 1 种; 白细胞酯酶、唾液酸苷酶、 β -葡萄糖醛酸苷酶、 β -氨基半乳糖苷酶至少 1 种阳性。

HPV 分型检测: 用取样刷于宫颈口处向同一方向旋转 3~5 圈, 停留 10 s, 取出置于专用保管

液中并封存。使用用人乳头状瘤病毒分型检测试剂盒(上海透景生命科技有限公司)检测HPV分型检测。

TCT(薄层液基细胞学)检查:采用专用宫颈刷放置宫颈口,同向缓慢旋转5~10周后,将刷头置入保存液中漂洗,并适当震荡后送检。

1.5 术后随访观察指标

以术后1a随访结果,分为HR-HPV持续阳性组和HR-HPV清除组。分析导致早期宫颈癌患者术后高危HPV未清除的危险因素。对2组患者的年龄、绝经、是否为腹腔镜手术、病理类型、肿瘤分化程度、HPV高危型别、分期、阴道微生态等行术后HPV持续感染的单因素分析。根据手术范围,实际纳入手术期别为IA1+LVIS、IA2、IB1的早期宫颈癌患者。因期别均较早,在159例患者中,术中情况、术后病检、影像学检查均无淋巴结阳性及转移的证据,因此本研究未将术后淋巴结转移作为高危因素之一进行分析。

1.6 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件处理相关资料,进行相应数据进行分析。其中计数资料采用卡方检验,用 $n(\%)$ 表示;计量资料采用独立样本 t 检验,

用均数 \pm 标准差(Mean \pm SD)表示;等级资料比较采用Wilcoxon秩和检验统计。影响因素先进行单因素分析筛选分析,再采用Logistic回归分析进行多因素统计分析。具体赋值如下:年龄为具体数值(岁);绝经:否=0,是=1;肿瘤分化程度:高=0,中=1,低=2;阴道微生态状态:正常=0;亚失调=1;失调=2。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响早期宫颈癌患者根治术后HPV持续感染的单因素分析

HPV持续阳性组与转阴组2组比较,在已绝经、肿瘤分化程度低、阴道微生态亚失调、阴道微生态失调因素中差异具有统计学意义($P < 0.05$)。其中腹腔镜组患者术后HPV持续阳性为43.9%(18/41),HPV转阴性率为56.1%(23/41);开腹组术后HPV持续阳性为54.2%(64/118),HPV转阴性率为45.8%(54/118);2组间差异无统计学意义($P > 0.05$),而腹腔镜手术不是早期宫颈癌根治术后HPV持续感染的危险因素,见表1。

表1 早期宫颈癌根治术后HR-HPV持续阳性的单因素分析 [$\bar{x} \pm s/n(\%)$]

Tab. 1 Univariate analysis of sustained positive HPV after radical surgery for early cervical cancer [$\bar{x} \pm s/n(\%)$]

因素	分类	HPV阳性组($n=41$)	HPV阴性组($n=118$)	$t/\chi^2/z$	P
年龄(岁)		47.076 \pm 8.699	48.439 \pm 7.711	0.889	0.376
绝经	是	27(65.85)	45(38.14)	9.435	0.002*
	否	14(34.15)	73(61.86)		
腹腔镜手术	是	18(43.90)	64(54.24)	1.301	0.254
	否	23(56.10)	54(45.76)		
肿瘤病理类型	鳞癌	37(90.24)	105(88.98)	0.051	0.822
	非鳞癌	4(9.76)	13(11.02)		
HPV型别(16/18型)	是	33(80.49)	87(73.73)	0.751	0.386
	否	8(19.51)	31(36.27)		
肿瘤分化	高	8(19.51)	18(15.25)	0.78	0.938
	中	27(65.85)	89(75.42)		
	低	6(14.63)	11(9.32)		
肿瘤分期	IA1	8(19.51)	5(4.24)	9.163	<0.001*
	IA2	10(24.40)	52(44.07)		
	IB1	23(56.10)	61(51.69)		
阴道微生态	正常	5(12.20)	43(36.44)	9.837	<0.001*
	亚失调	15(36.59)	53(44.92)		
	失调	21(51.22)	22(18.64)		

* $P < 0.05$ 。

2.2 影响早期宫颈癌患者根治术后高危 HPV 持续感染的多因素分析

绝经、宫颈癌 IA2 期、宫颈癌 IB1 期、阴道微生态亚失调、阴道微生态失调是早期宫颈癌患

者术后 HPV 持续感染的危险因素(统计结果依次为: $OR = 3.954$, $P = 0.002$; $OR = 0.101$, $P = 0.003$; $OR = 0.181$, $P = 0.019$; $OR = 3.510$, $P = 0.049$; $OR = 12.574$, $P < 0.001$), 见表 2。

表 2 早期宫颈癌根治术后 HR-HPV 持续阳性的多因素分析

Tab. 2 Multivariate analysis of sustained positive HPV after radical surgery for early cervical cancer

变量	<i>B</i>	<i>S.E</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
绝经	1.375	0.438	9.834	0.002*	3.954	0.107 ~ 0.597
分期IA1			8.588	0.014*		
分期IA2	-2.296	0.783	8.587	0.003*	0.101	0.022 ~ 0.468
分期IB1	-1.712	0.727	5.542	0.019*	0.181	0.043 ~ 0.751
微生态正常			16.889	<0.001*		
微生态亚失调	1.256	0.637	3.880	0.049*	3.510	1.006 ~ 12.245
微生态失调	2.532	0.650	15.158	<0.001*	12.574	3.516 ~ 44.975

* $P < 0.05$ 。

3 讨论

3.1 阴道微生态与早期宫颈癌术后 HPV 持续感染的关系

本研究表明绝经、手术期别晚、阴道微生态异常是早期宫颈癌患者术后 HPV 持续阳性的危险因素($P < 0.05$)。其中阴道微生态失调 OR 值最高($OR = 12.574$), 其次为绝经($OR = 3.510$)。阴道微生态与早期宫颈癌术后 HPV 清除率有相关性, 阴道微生态亚失调、失调均是早期宫颈癌根治术后 HPV 持续阳性危险因素。王升科等^[8]研究提示阴道内的微生态菌群紊乱可能会促进 HPV 的持续感染, 从而降低阴道的生理屏障功能, 局部代谢特征改变, 机体更易感染 HPV。Wijgert 等^[9]研究显示持续 HPV 感染可引起阴道内微生态菌群的紊乱, 阴道粘膜细胞相应免疫功能受到抑制。定植在阴道上皮黏膜表面上有多种菌群相互影响, 使阴道微生态处于一个相对平衡的正常状态, 但这个平衡状态不够稳定, 常因雌激素水平下降、抗生素不合理使用、免疫低下等情况处于失调、亚失调状态。随着阴道微生态菌群失调程度的加重, HPV 持续感染的风险增加。在临床中, 对早期宫颈癌患者应积极治疗阴道炎症, 补充阴道乳杆菌, 维持阴道微生态的正常化及持续性, 从而降低高危 HPV 的持续感染, 将利于患者的预后。

3.2 绝经与早期宫颈癌术后 HPV 持续感染的关系

本研究表明绝经是早期宫颈癌术后高危 HPV 感染的危险因素之一。有研究认为绝经期女性, 随着体内雌孕激素的急剧下降, 阴道内乳酸杆菌减少, 厌氧菌增加, 阴道微生态中乳酸杆菌耗竭

和厌氧菌过度生长^[10]。李娜^[11]研究也认为女性绝经后体内雌激素下降, 随之阴道壁鳞状上皮变薄, 阴道上皮细胞内糖原含量下降, 将不利于阴道内乳杆菌的生长, 阴道 PH 值有所升高, 阴道微生态发生紊乱。所以无论是内源性因素还是外源性因素, 其对阴道微生态的影响超出了阴道内环境的生理功能调节能力时, 则引起阴道微生态的失调和亚失调。也与崔丹丹等^[12]研究影响宫颈癌患者术后持续 HPV 感染的因素, 结果显示绝经为危险因素结论一致。绝经后妇女性生活次数减少, 宫颈癌筛查意识减弱, 依从性下降。且宫颈转化区向颈管内移动萎缩, 宫颈细胞学检查准确性较低, 阴道镜检查及宫颈活检的范围和深度均有局限和困难, 长期随访难度大。因此更应积极对绝经后的早期宫颈癌患者密切随访, 以及相应调节阴道菌群及局部补充雌激素治疗。

3.3 肿瘤分期与早期宫颈癌术后 HPV 持续感染的关系

本研究中还表明早期宫颈癌的肿瘤分期越晚, 宫颈癌术后 HPV 持续感染的风险越大, 是其危险因素。这与董国栋^[13]研究认为肿瘤分期越晚, 宫颈与阴道病毒载量较高, 术后清除也比较困难的结论观点一致。陈珍等^[14]的研究也指出, 宫颈癌患者的不良预后与临床分期有关。因此临床上宫颈癌的预防以及早期发现尤为重要, 对于较晚期宫颈癌患者的随访可给予一定的干预措施, 对于延长患者生存期和改善预后至关重要。

3.4 腹腔镜手术与早期宫颈癌术后 HPV 持续感染的关系

本研究在单因素分析中表明腹腔镜微创手术不是术后 HR-HPV 持续感染的危险因素。这也为

近年来,对于早期宫颈癌是否能做腹腔镜微创手术这个尤为争议的话题加以佐证。关于此问题争议焦点主要在适应证的选择、举宫器使用、阴道病灶的暴露以及手术操作的技术熟练程度等方面。但在我国目前医疗资源、技术不均衡的大环境下,临床上仍需基于国情、地域、人群特点探寻更高质量的证据,使患者最大获益。Chiva 等^[15]的 1 项欧洲国际性队列的观察研究中,比较微创手术与开腹手术治疗 IB1 期患者,结果表明在避免了使用举宫器,同时行保护性阴道闭合以避免肿瘤扩散的措施下,2 组患者的无病生存率比较无明显差异。2020 年陈春林等^[16]妇科肿瘤专家制定了《子宫颈癌腹腔镜手术治疗的专家共识》其中明确指出,在中国,腹腔镜手术适用于 FIGO(2009 版)分期为 I B1 期且肿瘤直径 ≤ 2 cm 的宫颈癌患者。最新子宫颈癌腹腔镜技术诊治指南(2023 年版)^[17]同样提出对肿瘤直径 < 2 cm 的子宫颈癌患者实施微创手术,预后并不劣于开腹手术患者。

综上所述,本研究结论表明对早期宫颈癌术后高危 HPV 持续感染中微创手术不是其危险因素。从微生态的角度进一步佐证了宫颈癌微创手术安全性及有效性。但也需认识到阴道微生态具有动态多变、不稳定性特点,也仍需客观从肿瘤手术预后的临床指标相应论证。笔者在临床随访过程中,尤其应当警惕绝经后、阴道微生态失调、肿瘤分期较晚的患者,在术后容易发生持续感染 HPV,要做到早期发现、早期诊断、早期治疗。同时本研究存在样本量不够充足,随访研究时间较短等问题,也仍需大样本、多中心研究进一步论证。

[参考文献]

- [1] Willemsen A, Bravo I G. Origin and evolution of papillomavirus(onco) genes and genomes[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences*, 2019, 374(1773): 20180303.
- [2] 刘爱华,刘卓,李敏. 妇科恶性肿瘤患者生育力保存研究进展[J]. *生殖医学杂志*, 2023, 32(4): 633-637.
- [3] 路玲,张媛媛,徐瑶,等. 宫颈癌组织中 HPV16E6、E7 蛋白水平与患者临床病理特征及预后的关系[J]. *河北医科大学学报*, 2022, 43(08): 931-934, 955.
- [4] Ramirez P T, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2018, 379(20): 1895-1904.
- [5] 杨彩虹,孟焕然. 宫颈癌患者阴道微生态变化及其与细胞免疫的相关性探讨[J]. *中国微生态学杂志*, 2022, 34(2): 210-215.
- [6] Huang X, Li C, Li F, et al. Cervico vaginal microbiota composition correlates with the acquisition of high-risk human papillomavirus types[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(3): 621-634.
- [7] Lee S I, Atri M. 2018 FIGO staging system for uterine cervical cancer: Enter cross-sectional imaging[J]. *Radiology*, 2019, 292(1): 15-24.
- [8] 王升科,王冬冬,赵福杰. 细菌性阴道病与 HPV 感染、宫颈癌前上皮内瘤变及宫颈浸润癌相关性的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 3(11): 1358-1361.
- [9] Van de Wijgert J H H M, Gill A C, Chikandiwa A, et al. Human papillomavirus infection and cervical dysplasia in HIV-positive women: Potential role of the vaginal microbiota[J]. *AIDS*, 2020, 34(1): 115-125.
- [10] Zhou F Y, Zhou Q, Zhu Z Y, et al. Types and viral load of human papillomavirus, and vaginal microbiota in vaginal intraepithelial neoplasia: A cross-sectional study[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(21): 1408.
- [11] 李娜. 绝经后人乳头瘤病毒感染的女性宫颈鳞状上皮内病变与阴道微生态的关系 [D]. 承德: 承德医学院, 2020.
- [12] 崔丹丹,于秀文,王俊苹,等. HPV 持续感染状态对宫颈癌手术预后的影响分析[J]. *中外女性健康研究*, 2019, (3): 96, 137.
- [13] 董国栋. 人乳头瘤病毒分型检测在宫颈癌术后患者随访中的研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2016.
- [14] 陈珍,叶丽. 宫颈癌组织 Derlin-1 表达与临床病理特征和根治术后复发的关系分析[J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(12): 2262-2265.
- [15] Chiva L, Zanagnolo V, Querleu D, et al. SUCCOR study: An international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 cervical cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30(9): 1269-1277.
- [16] 陈春林,郎景和,向阳,等. 子宫颈癌腹腔镜手术治疗的专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(9): 579-585.
- [17] 范江涛,刘淑娟,庞晓燕,等. 子宫颈癌腹腔镜技术诊治指南(2023 年版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(3): 296-302.