

宫颈鳞状上皮内病变环形电切术后HPV持续感染的相关因素分析

张小云¹, 杜蓉^{2*}

¹新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月8日; 发布日期: 2023年2月15日

摘要

人乳头瘤病毒(HPV)感染是宫颈癌的主要病因, 宫颈上皮内瘤变(CIN)是宫颈癌的癌前病变, 可分为CIN I、CIN II和CIN III。国内对CIN II+的患者主要行手术治疗, 宫颈环形电切术(Loop Electrosurgical Excision Procedure, LEEP)是现阶段治疗CIN的主要手段之一, 应用较为广泛, 在临床上取得了一定的疗效。然而依旧存在大量LEEP术后HPV依旧持续感染的问题, 导致病变复发甚至进展至宫颈癌阶段, 因此分析其影响因素是急需解决的问题。目前依旧有很多不确定因素, 现对于已有相关研究做一篇综述。

关键词

宫颈鳞状上皮内病变, 环形电切术, HPV持续感染

Analysis of Factors Associated with Persistent HPV Infection after Loop Electrosurgical Excision Procedure of Cervical Intraepithelial Lesions

Xiaoyun Zhang¹, Rong Du^{2*}

¹Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 8th, 2023; published: Feb. 15th, 2023

*通讯作者。

Abstract

Human papillomavirus (HPV) infection is a major cause of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is the early stage of cervical cancer. It can be divided into CIN I, CIN II and CIN III. Domestic CIN II and above patients are mainly taken for surgical treatment. Loop Electro-surgical Excision Procedure (LEEP) is one of the most important means to treat CIN at this stage, which is widely used and has achieved certain clinical effect. However, there are still a large number of HPV persistent infections after LEEP, which lead to disease recurrence and even progress to cervical cancer. Therefore, the analysis of the influencing factors is an urgent problem to be solved. There still have a lot of uncertain factors, thus to do a review of the existing relevant research.

Keywords

Cervical Intraepithelial Neoplasia, Loop Electro-surgical Excision Procedure, HPV Persists

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在女性中, 宫颈癌是仅次于乳腺癌、结直肠癌和肺癌的第四大常见癌症, 也是女性癌症死亡的主要原因。据 2021 年相关报道显示, 我国的宫颈癌患病和死亡病例分别为 11.0 万和 5.9 万, 位列全球第 2 位 [1], 这说明宫颈癌正严重威胁着我国女性, 尤其是年轻女性。根据最新分类法, WHO 将宫颈上皮内瘤变(Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN)分为低级别宫颈鳞状上皮内病变(Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion, LSIL)和高级别宫颈鳞状上皮内病变(High-grade Squamous Intraepithelial Lesion, HSIL) [2]。大部分低级别鳞状上皮内病变在不进行干预的情况下也可以自然消退, 但高级别鳞状上皮内病变具有发展为宫颈癌的潜能。因此 HSIL 患者通常要采取治疗, 目前主要治疗方式是采用宫颈环形电切术(Loop Electrical Excision Procedure, LEEP) [3]。它能清除大部分 HPV, 现已广泛应用于治疗宫颈上皮内瘤变。然而还是有一部分患者治疗后出现复发或残留, 有着比普通人群更高的宫颈癌发病可能。大量研究显示, HPV 的持续感染与宫颈鳞状上皮内病变关系密切, 是宫颈病变持续存在甚至进展成宫颈浸润性癌的重要因素。因此分析影响 HSIL 患者治疗后 HPV 持续感染的相关因素, 可以帮助 LEEP 术后患者积极预防及有效控制术后持续感染可能。

2. 宫颈环形电切术

宫颈病变的常见治疗方法有电凝疗法、激光灼烧、冷冻疗法、手术锥切以及子宫切除术等。宫颈环形电切术(Loop Electrical Excision Procedure, LEEP)是用于高度鳞状上皮内病变的主要方法之一, 它是由高频无线电刀产生的超高频无线电波, 在接触身体组织瞬间, 由组织本身产生抗体, 吸收电波产生高热来治疗宫颈病变。它因操作简单、出血少、手术时间短等优点成为治疗宫颈疾病的主要手段。而且 LEEP 术在切除宫颈病变的同时进行病理学诊断, 故其有着诊断和治疗的双重作用[4]。它可清除大部分的 HPV 感染, 然而数据显示仍有 5%~16%的女性会复发或进展[5]。

3. 宫颈鳞状上皮内病变电环切术后 HPV 持续感染的相关因素

3.1. 年龄

有研究显示, 年龄是 HPV 持续感染的重要预测因素, 绝经状态是持续感染的独立危险因素[6]。其原因可能是因为绝经女性免疫功能及激素水平的下降所致。且老年患者既往多未行正规宫颈癌筛查, 初次就诊时病程可能较长, CIN 持续时间越长, 病变向宫颈管内生长的可能性越大, 则手术清除的概率就会降低。另外随着年龄的增长, 宫颈上皮移行区逐步向颈管内退缩, 造成手术难度增加, 病变未清除的时间越长, 发生多中心病灶的几率就越高, 其术后持续感染可能性也越高。但也有研究表明, 年龄与 LEEP 术后持续感染无相关因素[7]。

3.2. 性生活状况

性生活是 HPV 感染和传播的主要方式, 有研究表明初次性生活年龄 < 16 岁是术后 HPV 持续感染的高危因素, 这可能与宫颈发育尚未成熟, 宫颈上皮组织抵抗力低有关[8]。避孕方式的选择与 HPV 持续感染及 CIN 的发病率也有着密切的关系, 经研究证实性伴侣人数、避孕方式对于术后 HPV 持续感染差异均有统计学意义[9]。性交依然是传播 HPV 的主要因素之一, 多个性伴侣及无避孕措施均增加了 HPV 感染的风险。

3.3. HPV 负荷及型别影响

有研究发现与单一 HPV 感染相比, 多重感染并不会会有更高的 HPV 持续感染率[8]。然而也有研究认为多种 HR-HPV 阳性的患者术后 HPV 持续存在的风险显著增加[10]。有分析发现 HPV 负载 ≥ 100 RLU/PC 是一种 HPV 持久性的独立风险因素[8]。对这些持续阳性结果的患者, 需要二次行阴道镜来评估宫颈的病变程度。报道称[11], 在 LEEP 后 6 个月, HPV-16 阳性与 CINII+ 的 2 年绝对风险增加 37%, HPV-18 阳性的风险增加了 2 倍, 其他类型癌基因的风险增加了 3 倍。这一结果表明, 正如许多学者所建议的, 在治疗后的监测中应考虑 HPV 基因型。患者术后同一型别 HPV 持续感染是复发的高危信号, 而不同型别 HPV 感染复发率是不同的。HPV 疫苗接种 HPV-16 型可能有助于预防 CINII、CINIII, 也有研究表明 LEEP 术后使用 HPV 四价疫苗可预防 CIN 的复发, 避免术后 HR-HPV 再次感染, 减少新的 CIN 病变产生, 可有效降低病灶复发率[12]。最近发表的随机临床试验(也称为 SPERANZA 研究)证明[13], 在诊断为 CINII 后接受 LEEP 治疗的妇女, 接种 HPV 疫苗预防疾病复发的临床有效性为 80%, 提示 HPV 疫苗可有效作为手术后的辅助治疗。但也有结果显示如果在初次治疗后接种预防性 HPV 疫苗, 复发的妇女将不会受益, 因为所有疾病的复发都是由于治疗前存在感染[14]。

3.4. 腺体累及切缘情况

大多数情况下, 宫颈病变在锥切后可以完整被清除, 但依旧要警惕切缘残留。LEEP 术后残留病变的原因可能是 CIN 通常是多中心的。有研究显示[15], 切缘阳性是 LEEP 术后 HR-HPV 持续感染的独立危险因素, 因此切缘阳性也是导致病变残留或复发的关键因素。在首次 LEEP 术后 3、6、12 个月的随访过程中, 出现 TCT、HR-HPV DNA 存在异常或阳性结果时, 可能提示病灶有残留或复发[16]。因此, 对于阳性结果患者, 还是需要及时进行阴道镜检查, 为后续治疗提供依据[17]。然而也有一些学者发现, 很多切缘阳性的妇女在术后随访中出现了未经处理而治愈的情况。其原因尚未明确, 这可能是由于锥切创伤激发人体免疫反应清除了残存病灶, 锥切过程中切缘组织受到热损伤破坏了残存病灶或锥切后行宫颈管搔刮术去除了残存病灶。而完全切除锥体后复发可能源于多灶性疾病、手术标本调查不充分或 HPV-DNA

的持久性。Arsenio 等[18]学者认为腺体受累会增加 HPV-16 持续感染的概率。然而, 与袁静[19]等学者结论一致, 大多数学者认为腺体受累并不增加术后 HPV 持续感染的风险。因此, 有证据表明, 对腺体受累的患者不需要过度干预。

3.5. 阴道菌群失调情况

阴道菌群是重要的生物屏障, 正常情况下, 阴道上皮细胞随者月经周期中雌激素及孕激素的变化而发生周期性变化, 其中表层细胞内富含糖原, 糖原分泌后经寄生于阴道内的乳酸杆菌作用将其分解为乳酸, 使阴道内维持酸性环境, 从而抑制致病菌的繁殖。阴道微生物多样性的增加与宫颈癌的持续和发展有关。有研究显示 LEEP 术后 HPV 持续阳性与阴道微生态失调及细菌性阴道病(BV)感染有关, BV 可能为 HR-HPV 发生的独立危险因素[20]。其发生原因可能为 BV 患者阴道菌群中乳酸杆菌数量减少、菌群密度及多样性异常、阴道 pH 上升, 从而对 HPV 病毒的抑制作用减弱, 破坏宫颈组织的免疫平衡。阴道乳酸杆菌是维持阴道内环境健康、防治致病菌繁殖的主要菌群, 是阴道“自我防御”的重要屏障[21]。高危型 HPV 阳性的 CIN 患者经过 LEEP 术治疗后阴道微生态及菌群结构均发生了明显改变。由此可见术后阴道微生态的恢复尤其是对 BV 及 VVC 的消除是 HPV 阴转的重要因素, 故对 CIN 患者 LEEP 术后要及时纠正阴道微生态失衡, 补充乳酸杆菌, 积极治疗阴道炎, 尤其是 BV 及 VVC 感染, 对清除 CIN 术后 HPV 持续感染, 预防 CIN 的复发具有重要临床价值[22]。此外, 沙眼衣原体感染后会损伤生殖道黏膜上皮细胞, 诱发炎症反应, 增加宫颈局部 pH 值, 破坏宫颈局部免疫屏障, 增加 HPV 感染的概率; 解脲脲原体感染则与宫颈早期细胞学改变和 HPV 持续感染有关[23]。生态失调与 CIN 的发病机制尚不清楚, 有学者[24]指出生物失调可能导致上皮细胞损伤, 从而可能促进 HPV 进入基底上皮细胞, 并创造一个环境, 促进病毒生命周期, 导致持续感染, 最终形成宫颈病变。

3.6. 其他

有研究显示[25], 吸烟增加了 LEEP 术后病灶的持续存在, 这可能是由于高浓度亚尼古丁和 N-亚硝酸胺抑制宫颈局部的免疫反应有利于 HPV 持续感染存在, 同时它们也增加病毒 DNA 整合到宫颈上皮细胞 DNA 中的危险性。而匹多莫德配伍利巴韦林片及重组人干扰素 α -2b 栓三联药物治疗方案结合 HPV 感染的免疫学机制, 进行针对性治疗, 并从增强机体免疫功能、干扰和阻止病毒蛋白质的合成及直接杀灭病毒方面联合发挥抗 HR-HPV 持续感染作用, 获得了较好的治疗效果, 为治疗 HR-HPV 持续感染也提供新思路[26]。不论随访期间的 HPV 结果和细胞学, 术前 ECC 异常患者发生持续/复发病变的风险显著增加[27]。高级病变延伸到宫颈管的可能性更高, 而隐藏在宫颈管内凹处的细胞受累会增加治疗的难度。且一些病变可能被正常的上皮细胞覆盖, 细胞学检查和阴道镜检查可能是阴性的。ECC 可以判断病变是否累及宫颈管, 对于 ECC 结果异常的患者, LEEP 后应给予特别关注, 加强随访, 不漏诊残留病变。生物学和流行病学研究表明, 持续感染可能与不同的 HPV 变体有关, 而同一 HPV 亚型的不同变体在诱导持续感染和致癌性方面具有显著差异。在大多数情况下, 欧洲变体 E6 T350G/A442C 可能与 LEEP 后复发和持续 HPV16 感染率较高有关。而 E7 基因突变可能不是 HPV16 或持续感染导致 HSIL 复发的风险因素[28]。

4. 讨论

综上所述, LEEP 刀通过高热量造成组织损伤, 可灼伤切缘, 掩盖切缘隐匿病灶, 这可能是造成术后病灶残留及复发率高的原因之一。而大量研究显示术后持续感染与年龄、性生活状况、HPV 负荷及型别影响、腺体累及切缘情况、阴道菌群失调情况等密切相关。因此治疗后的随访, 尤其是术后两年之内至关重要, 对病变残留或有以上复发危险因素的患者更应加强随访。早期采取必要的干预措施, 有助于降

低患者的复发率, 减少癌变, 提高生存质量。关于 LEEP 术后高危型 HPV 检测的初始随访时间及随访间隔虽然尚无统一标准, 但随着研究的深入日后的随访策略也会越来越清晰。子宫切除术是目前治疗初次手术后复发的根治性手段, 但患者将失去生育能力; 宫颈切除术理论上保留了生育能力, 但不利于妊娠; 二次 LEEP 术适合于有生育需求的患者, 但其术后依旧存在复发的风险, 因此, 研究术后 HPV 持续感染的相关因素可帮助患者控制以及降低感染危险因素的影响, 减少二次手术可能, 提高患者生活质量。若随访中 HPV 持续感染且 CIN 级别上升应进行临床干预, 以防止宫颈癌的发生, 做到早发现早治疗, 降低宫颈癌发生的可能。

参考文献

- [1] Bruni, L., Serrano, B., Mena, M., *et al.* (2022) Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre), Spain. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
- [2] Zheng, X.D., Chen, G.Y. and Huang, S.F. (2021) Updates on Adenocarcinomas of the Uterine Corpus and the Cervix in the 5th Edition of WHO Classification of the Female Genital Tumors. *Chinese Journal of Pathology*, **50**, 437-441.
- [3] 赵超, 毕蕙, 赵昀, 等. 子宫颈高级别上皮内病变管理的中国专家共识[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(2): 220-224.
- [4] 李春梅, 林琳. LEEP 手术在子宫颈/阴道病变中的治疗价值新探[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(12): 898-900.
- [5] 林兰, 吴冬梅, 邓勇, 等. 高级别宫颈上皮内瘤变 LEEP 术后 HPV 持续感染的危险因素及预测模型构建[J]. 福建医药杂志, 2019, 41(6): 1-5.
- [6] So, K.A., Lee, I.H., Kim, T.J., *et al.* (2019) Risk Factors of Persistent HPV Infection after Treatment for High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **299**, 223-227. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4936-9>
- [7] Kim, Y.-T., Lee, J.M., Hur, S.-Y., *et al.* (2010) Clearance of Human Papillomavirus Infection after Successful Conization in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Cancer*, **126**, 1903-1909. <https://doi.org/10.1002/ijc.24794>
- [8] Bottari, F., Iacobone, A.D., Passerini, R., *et al.* (2019) Human Papillomavirus Genotyping Compared with a Qualitative High-Risk Human Papillomavirus Test after Treatment of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology*, **134**, 452-462. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003409>
- [9] 杨建梅, 邓慧, 朱建雯, 等. 宫颈鳞状上皮内病变患者高危型人乳头瘤病毒(HPV)转阴率的影响因素研究[J]. 中外医疗, 2018, 37(27): 33-35.
- [10] Ouh, Y.-T., Cho, H.W., *et al.* (2020) Risk Factors for Type-Specific Persistence of High-Risk Human Papillomavirus and Residual/Recurrent Cervical Intraepithelial Neoplasia after Surgical Treatment. *Obstetrics & Gynecology Science*, **63**, 631-642. <https://doi.org/10.5468/ogs.20049>
- [11] Bruno, M.T., Cassaro, N., Garofalo, S., *et al.* (2019) HPV16 Persistent Infection and Recurrent Disease after LEEP. *Virology Journal*, **16**, 148. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1252-3>
- [12] Petrillo, M., Dessole, M., Tinacci, E., *et al.* (2020) Efficacy of HPV Vaccination in Women Receiving LEEP for Cervical Dysplasia: A Single Institution's Experience. *Vaccines*, **8**, 45. <https://doi.org/10.3390/vaccines8010045>
- [13] Ghelardi, Parazzini, Martella, *et al.* (2018) SPERANZA Project: HPV Vaccination after Treatment for CIN2. *Gynecologic Oncology*, **151**, 229-234. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.08.033>
- [14] Byun, J.M., Jeong, D.H., Kim, Y.N., *et al.* (2018) Persistent HPV-16 Infection Leads to Recurrence of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Medicine (Baltimore)*, **97**, e13606. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013606>
- [15] 李娇, 王梦琦. 高危型 HPV 感染在宫颈上皮内瘤变术后的转归及相关因素分析[J]. 医药论坛杂志, 2021, 42(3): 37-44.
- [16] 赵欣. 高危 HPV 持续感染与宫颈病变级别的关系及治疗前后的清除状况研究[J]. 中国医学创新, 2019, 16(4): 81-84.
- [17] 赵昀, 魏丽惠. CSCO 关于中国宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识解读[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(2): 101-104.
- [18] Spinillo, A., Dominoni, M. and Boschi, A.C. (2020) The Relationship of Human Papillomavirus Infection with Endocervical Glandular Involvement on Cone Specimens in Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Gynecologic*

- Oncology*, **159**, 630-635. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.09.034>
- [19] 袁静, 孟戈, 臧春逸, 等. LEEP 术后持续性高危型 HPV 感染相关因素分析[J]. 北京医学, 2018, 40(9): 841-844.
- [20] 周美华, 张莉. 宫颈上皮内瘤变患者治疗前后高危人乳头瘤病毒感染及阴道微生态变化研究[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(13): 1572-1575.
- [21] 马向薇. 阴道微生态状况与高危型人乳头瘤病毒感染和宫颈病变间的关系[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(1): 62-63.
- [22] 秦勤, 常淑芳, 孙江川, 等. 宫颈上皮内瘤变患者 HPV 感染与阴道微生态关系研究[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(5): 587-590.
- [23] 顾燕楠, 曾莉, 黄永彤, 等. 宫颈高危型 HPV 感染程度与阴道菌群、宫颈局部调节性 T 细胞的关系分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(1): 10-13.
- [24] Wiik, J., Sengpie, V., Kyrgiou, M., *et al.* (2019) Cervical Microbiota in Women with Cervical Intra-Epithelial Neoplasia, Prior to and after Local Excisional Treatment: A Norwegian Cohort Study. *BMC Women's Health*, **19**, 30. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0727-0>
- [25] Patricia, P., *et al.* (2016) Multivariate Analysis of Risk Factors for the Persistence of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Following Loop Electrosurgical Excision Procedure. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, **133**, 234-237. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.09.020>
- [26] 周曙光, 刘波, 谢婷婷, 等. 三联药物治疗宫颈鳞状上皮内瘤变患者 LEEP 术后高危型 HPV 持续感染的效果[J]. 安徽医学, 2018, 39(3): 309-311.
- [27] Cao, D., Shen, K.Y., Chen, Y., *et al.* (2020) Value of Endocervical Curettage in Follow-Up for Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia Stage 2+ after Loop Electrosurgical Excision. *Gynecologic Oncology*, **158**, 584-589. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.06.490>
- [28] Zhang, L., Yang, B.L., Zhang, A., *et al.* (2016) Association between Human Papillomavirus Type 16 E6 and E7 Variants with Subsequent Persistent Infection and Recurrence of Cervical High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion after Conization. *Journal of Medical Virology*, **88**, 1982-1988. <https://doi.org/10.1002/jmv.24541>