

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0276

文章编号 1671-8852(2026)04-0525-08

宫颈疾病进展及转归相关因素的探究

赵嘉慧¹ 吕琼莹² 张娟² 张蔚²

¹武汉大学第二临床学院 湖北 武汉 430071;

²武汉大学中南医院妇产科 湖北 武汉 430071

摘要 目的:探讨宫颈疾病中 HPV 感染特征、年龄分层、治疗方式、宫颈疾病进展及转归影响因素,为宫颈病变的精准防治提供依据。方法:回顾性分析武汉大学中南医院 601 例宫颈疾病患者(2021—2023 年)数据,通过 HPV 分型检测、治疗预后随访及 HPV-DNA 基因整合分析,结合卡方检验比较组间差异。结果:(1)HR-HPV 感染率随病变进展呈先升后降趋势,HPV16 在高级别病变中占主导地位。(2) ≤ 25 岁患者 HPV 感染以混合感染为主,而 > 25 岁患者 HPV 感染更倾向于单一感染。(3)治疗效果存在年龄差异: ≤ 25 岁慢性宫颈炎患者保守治疗转阴率与物理治疗差异无统计学意义,而 > 25 岁患者物理/手术治疗显著优于保守治疗。(4)HPV-DNA 基因整合率随病变进展阶梯式递增,整合状态与病变进展风险显著相关,且 HPV16 在整合事件中占主导作用。基因整合及合并既往其他恶性肿瘤病史为宫颈疾病进展独立危险因素。结论:宫颈疾病进展受 HPV 型别、年龄分层及基因整合状态显著影响。HPV-DNA 基因整合是恶性转化的关键分子标志,结合年龄分层治疗可优化预后。建议对 HPV-DNA 基因整合阳性及有肿瘤史者强化监测,构建个体化防治体系。

关键词 HR-HPV;宫颈病变;治疗转归;HPV-DNA 基因整合

中图分类号 R711

文献标志码 A

Exploration of factors associated with the progression and outcomes of cervical diseases

ZHAO Jiahui¹, LÜ Qiongying², ZHANG Juan², ZHANG Wei²

¹Second Clinical College of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China;

²Department of Gynecology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the characteristics of HPV infection, age-stratified treatment strategies, and factors influencing cervical disease progression and outcomes, to provide evidence for the precise prevention and treatment of cervical lesions. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on 601 patients with cervical diseases at Zhongnan Hospital of Wuhan University (2021 - 2023). High-risk HPV (HR-HPV) genotyping, therapeutic outcome follow-up, and HPV-DNA integration analysis were performed, with intergroup differences compared using the Chi-square test. **Results:** (1) The HR-HPV infection rate initially increased and then decreased with disease progression, with HPV16 dominating high-grade lesions. (2) HPV infections in patients ≤ 25 years were predominantly

课题来源:国家自然科学基金面上项目(编号:82472676);湖北省科技厅技术攻关工程项目(编号:2023BAA016);湖北省博士后项目资助项目(编号:2004HBBHCXA072);武汉大学实验技术项目(编号:WHU-2023-SYJS-0007);武汉大学第二临床学院本科生临床实践教学资源建设项目(编号:2023BK023)。

作者简介:赵嘉慧,女,1999—,医学硕士生,主要从事宫颈疾病的临床研究,E-mail:zhaojiahui1029@163.com;吕琼莹,女,1988—,医学博士,主治医师,主要从事妇科肿瘤及宫颈疾病研究,E-mail:lqy1988119@sina.com。赵嘉慧和吕琼莹为本文共同第一作者。

通信作者:张蔚,E-mail:zw6676@163.com;张娟,E-mail:zn003075@whu.edu.cn。

mixed, whereas those aged >25 years tended toward single infections. (3) Age-dependent therapeutic effects were observed as: conservative treatment showed no significant difference in viral clearance compared to physical/surgical therapy in ≤ 25 -year-old chronic cervicitis patients. However, physical/surgical therapy significantly outperformed conservative approaches in >25 -year-old patients. (4) HPV-DNA integration rates escalated stepwise with disease severity, and integration status significantly correlated with progression risk. HPV16 played a dominant role in the integration event. HPV-DNA integration and a history of other malignancies were identified as independent risk factors for cervical disease progression. **Conclusion:** Cervical disease progression is significantly influenced by HPV genotype, age stratification, and viral integration status. HPV-DNA integration acts as a key molecular marker for malignant transformation, while age-tailored interventions can optimize prognosis. Intensified monitoring for HPV-DNA integration-positive individuals and those with a history of neoplasia is recommended to establish personalized prevention and management systems.

Key Words HR-HPV; Cervical Lesions; Therapeutic Outcome; HPV-DNA Integration

高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papilloma virus, HR-HPV)持续感染是宫颈癌变的核心因素,其通过 HPV-DNA 基因整合诱导宿主细胞恶性转化^[1]。尽管 HPV 疫苗接种和筛查技术显著降低了宫颈癌发病率,但其区域流行病学特征及宿主-病毒相互作用机制仍需深入探索^[2]。湖北省多地区研究显示,宫颈疾病流行特征存在显著地域差异:十堰地区 HPV 感染以 52、58、53 型为主,呈现双峰年龄分布(>55 岁及 <25 岁)^[3];荆门以 52、16、58 型为主,混合感染率随年龄增长递增^[4-5];宜昌 16 型高危型和 54 低危型为优势型别^[6]。黄石地区宫颈病变 HPV 感染率随疾病进展急剧升高,由宫颈炎的 24.38% 升至宫颈癌的 93.23%^[7],凸显疾病负担与进展决策的重要性。

HPV-DNA 基因整合通过破坏 E2 抑癌区^[8],激活 E6/E7 致癌蛋白,驱动癌变^[9-10]。但不同宫颈病变阶段及年龄层的优势型别分布规律尚未明确。现有研究对基因整合率与病变程度、治疗预后的关联性缺乏系统探讨。临床观察显示,HPV 感染的转归受基因型、宿主免疫状态及治疗干预等多因素影响^[11],但针对观察/药物、物理/手术的转阴率差异,及其与 HPV 整合状态的内在联系,仍需大样本临床验证。

本研究回顾性分析武汉大学中南医院 601 例宫颈疾病病例,重点探讨:(1)HPV 基因型分布与年龄、宫颈病变类型的关联特征;(2)不同治疗方式对宫颈疾病 HPV 转阴率的影响;(3)HPV-DNA 基因整合与宫颈疾病恶性转化的相关性;(4)宫颈癌核心风险因素。以期为优化区域 HPV 分型筛查策略、制定基于年龄、整合状态等因素的个体化干预方案提供关键证据,同时为探索 HPV 相关癌变的分子机

制补充流行病学依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计 本研究回顾性纳入 2021 年 1 月至 2023 年 12 月于武汉大学中南医院接受 HPV 分型检测及液基细胞学检测的病例,筛选符合阴道镜下活检及 HPV-DNA 整合检测转诊标准的患者进行检测并纳入研究。收集人口学信息、检测结果、治疗方案及随访数据(HPV 转阴情况、并发症等)。

1.2 检测方法

1.2.1 HPV 分型检测 在非月经期用宫颈细胞刷在宫颈转化区顺时针旋转 5 圈,采集宫颈细胞。后进行核酸提取,以 PCR 反向斑点杂交进行 HPV 检测。高危型:HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68;中危型:HPV53、66;低危型:HPV6、11、42、43、44、cp8304。

1.2.2 液基细胞学检测 宫颈细胞制片后,进行巴氏染色,依据贝塞斯达分级进行诊断。

1.2.3 HPV-DNA 基因整合检测 采用 DNA 稳定剂保存样本,依次进行基因组 DNA 提取、预文库建库、靶序列富集、高通量测序、生物信息学分析等步骤,对受检者样本进行 HPV 感染亚型分析:13 种高危型别(HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68)及 5 种中危型别(HPV26、53、66、73、82),检测 HPV-DNA 与宿主 DNA 整合情况。

1.2.4 阴道镜下宫颈活检 通过阴道镜放大及照明功能观察宫颈形态、大小、颜色、有无赘生物及宫颈血管分布。用蘸有 3%~5% 醋酸的棉球涂擦宫颈表面,观察柱状上皮和鳞状上皮的变化(正常宫

颈可见短暂均匀变白后迅速消退,可疑病变则呈现致密醋酸白上皮,边界清晰,颜色浓厚、作用效果持久不恢复),记录醋酸白区域的位置、边界、厚度等指标。60 s后,用复方碘溶液涂抹宫颈表面,观察碘试验结果(正常宫颈呈现棕褐色,可疑病变位置则无着色,呈现芥末黄色),记录病变位置。用活检钳取可疑区域少量(2~4点)组织(深度2~3 mm,含上皮及间质),固定于10%多聚甲醛溶液,制片后作出病理诊断。

1.3 纳入及排除标准

1.3.1 纳入标准 (1)>18岁且<80岁有性生活史。(2)取样前48 h内无性生活及阴道灌洗。(3)符合阴道镜下活检指征:初筛HR-HPV阳性;细胞学检测提示非典型鳞状细胞(意义不明确)(atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US)伴HR-HPV持续感染(≥ 1 年);细胞学检测提示宫颈低级别上皮内瘤变(lower-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL)、宫颈高级别上皮内瘤变(high-grade squamous intraepithelial lesions, HSIL)、非典型腺细胞(atypical glandular cells, AGC)、非典型鳞状细胞(atypical squamous cells, cannot exclude HSIL, ASC-H)或可疑癌变;有异常阴道出血或肉眼见宫颈病变者。(4)符合HPV-DNA基因整合检测指征:初筛HR-HPV阳性;细胞学检测提示ASC-US、ASC-H、LSIL、HSIL、AGC或可疑癌变;病理确诊为LSIL、HSIL;治疗后HR-HPV持续阳性;具有宫颈癌高危因素。(5)完整随访并签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 (1)处于生殖道急性炎症期/经期/妊娠期。(2)活检结果不明确。(3)失访。本研究经武汉大学中南医院医学伦理委员会(批件号:2025058K)批准,数据匿名化处理。

1.4 统计学方法 使用SPSS 27.0对数据进行处理,数据表示为频数(百分比)[例(%)],行卡方检验, $P<0.05$ 认定其差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈疾病HPV感染现状

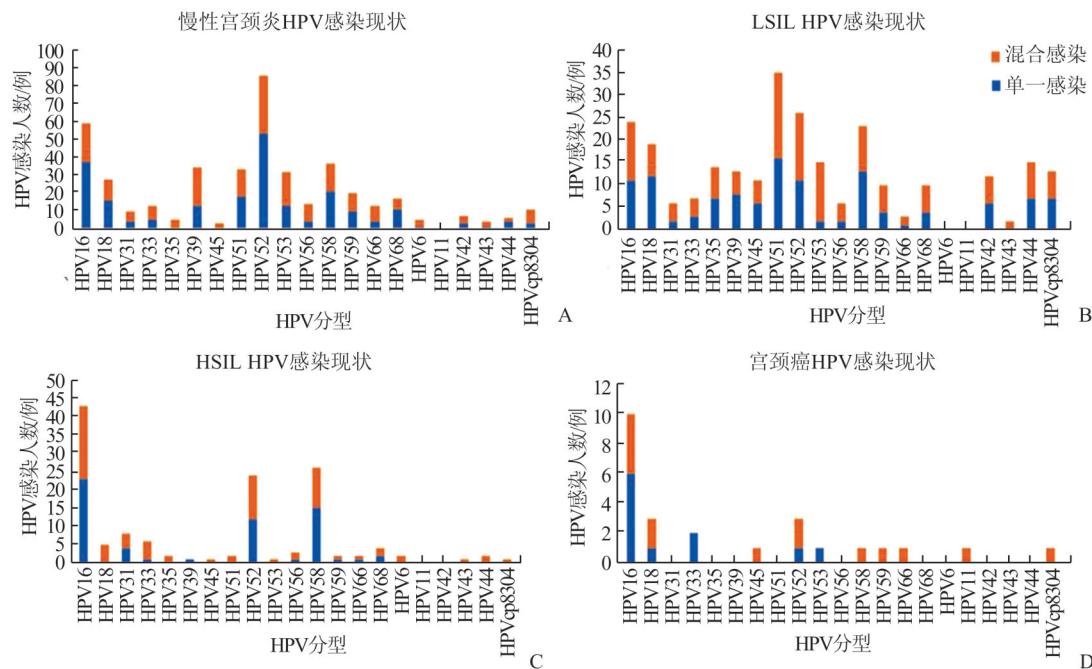
2.1.1 不同宫颈疾病HPV感染现状 本研究共纳入601例宫颈疾病患者,依据病理诊断分为4组:慢性宫颈炎组366例,LSIL组111例,HSIL组99例,宫颈癌组25例。慢性宫颈炎组HR-HPV感染289人(78.96%),主要HPV感染型别为HPV52、

HPV16、HPV58、HPV39、HPV51。LSIL组HR-HPV感染94人(84.68%),主要为HPV51、HPV52、HPV16、HPV58、HPV18。HSIL组HR-HPV感染90人(90.91%),主要为HPV16、HPV58、HPV52、HPV31、HPV33。宫颈癌组HR-HPV感染14人(64%),主要为HPV16、HPV18、HPV52、HPV33。具体感染情况见表1,各型别单一/混合感染情况见图1。

表 1 宫颈疾病患者 HPV 感染情况 [例(%)]

HPV 分型	慢性宫颈炎	LSIL	HSIL	宫颈癌
HPV16	60(13.61)	24(9.09)	43(31.62)	10(40.00)
HPV18	28(6.35)	19(7.20)	5(3.68)	3(12.00)
HPV31	10(2.27)	6(2.27)	8(5.88)	0(0.00)
HPV33	13(2.95)	7(2.65)	6(4.41)	2(8.00)
HPV35	5(1.13)	14(5.30)	2(1.47)	0(0.00)
HPV39	35(7.94)	13(4.92)	1(0.74)	0(0.00)
HPV45	3(0.68)	11(4.17)	1(0.74)	1(4.00)
HPV51	34(7.71)	35(13.26)	2(1.47)	0(0.00)
HPV52	87(19.73)	26(9.85)	24(17.65)	3(12.00)
HPV53	32(7.26)	15(5.68)	1(0.74)	1(4.00)
HPV56	14(3.17)	6(2.27)	3(2.21)	0(0.00)
HPV58	37(8.39)	23(8.71)	26(19.12)	1(4.00)
HPV59	20(4.54)	10(3.79)	2(1.47)	1(4.00)
HPV66	13(2.95)	3(1.14)	2(1.47)	1(4.00)
HPV68	17(3.85)	10(3.79)	4(2.94)	0(0.00)
HPV6	5(1.13)	0(0.00)	2(1.47)	0(0.00)
HPV11	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(4.00)
HPV42	7(1.59)	12(4.55)	0(0.00)	0(0.00)
HPV43	4(0.91)	2(0.76)	1(0.74)	0(0.00)
HPV44	6(1.36)	15(5.68)	2(1.47)	0(0.00)
HPVcp8304	11(2.49)	13(4.92)	1(0.74)	1(4.00)

2.1.2 不同年龄 HPV 感染现状 按年龄将601例患者分为4组: ≤ 25 岁组49例、26~35岁组169例、36~45岁组163例、 >45 岁组220例。(1) ≤ 25 岁组主要HPV感染型别为HPV16、HPV52、HPV18、HPV58。26~35岁组为HPV16、HPV52、HPV58、HPV51、HPV18。36~45岁组为HPV52、HPV16、HPV58、HPV51、HPV53。 >45 岁组为HPV52、HPV16、HPV51、HPV58、HPV39。(2) ≤ 25 岁HPV感染以混合感染为主, >25 岁以单一感染为主($\chi^2=15.603, P=0.001$): ≤ 25 岁组混合感染率显著高于26~35岁组($\chi^2=5.977, P=0.014$)、36~45岁组($\chi^2=14.603, P<0.001$)及 >45 岁组($\chi^2=10.456, P=0.001$);26~35岁组与36~45岁组($\chi^2=3.571, P=0.059$)、 >45 岁组($\chi^2=1.010, P=0.315$)差异无统计学意义;36~45岁组与 >45



A. 慢性宫颈炎 HPV 单一/混合感染情况;B. LSIL 组 HPV 单一/混合感染情况;C. HSIL 组 HPV 单一/混合感染情况;D. 宫颈组 HPV 单一/混合感染情况。

图1 宫颈疾病患者 HPV 单一/混合感染情况

岁组($\chi^2=1.035,P=0.309$)差异无统计学意义。具体感染情况见表2,各年龄段单一/混合感染情况见图2。

表2 各年龄组患者 HPV 感染情况 [例(%)]				
HPV 分型	≤25 岁	26~35 岁	36~45 岁	>45 岁
HPV16	21(23.33)	47(20.00)	35(15.35)	34(10.86)
HPV18	8(8.89)	17(7.23)	14(6.14)	16(5.11)
HPV31	3(3.33)	6(2.55)	6(2.63)	9(2.88)
HPV33	4(4.44)	4(1.70)	7(3.07)	13(4.15)
HPV35	0(0.00)	7(2.98)	4(1.75)	10(3.19)
HPV39	5(5.56)	11(4.68)	11(4.82)	22(7.03)
HPV45	1(1.11)	4(1.70)	4(1.75)	7(2.24)
HPV51	2(2.22)	18(7.66)	18(7.89)	33(10.54)
HPV52	13(14.44)	38(16.17)	41(17.98)	48(15.34)
HPV53	5(5.56)	13(5.53)	17(7.46)	14(4.47)
HPV56	2(2.22)	5(2.13)	6(2.63)	10(3.19)
HPV58	7(7.78)	27(11.49)	25(10.96)	28(8.95)
HPV59	1(1.11)	14(5.96)	6(2.63)	12(3.83)
HPV66	2(2.22)	5(2.13)	5(2.19)	7(2.24)
HPV68	2(2.22)	6(2.55)	8(3.51)	15(4.79)
HPV6	3(3.33)	0(0.00)	2(0.88)	2(0.64)
HPV11	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.32)
HPV42	4(4.44)	3(1.28)	5(2.19)	7(2.24)
HPV43	1(1.11)	1(0.43)	1(0.44)	4(1.28)
HPV44	3(3.33)	4(1.70)	4(1.75)	12(3.83)
HPVcp8304	3(3.33)	5(2.13)	9(3.95)	9(2.88)

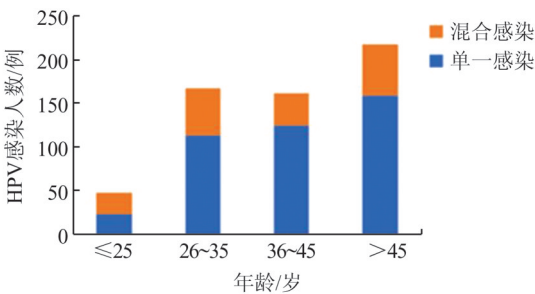


图2 各年龄组患者 HPV 单一/混合感染情况

2.2 不同年龄宫颈疾病发生率及不同治疗方式与预后的关系

2.2.1 宫颈疾病年龄分布与治疗模式 慢性宫颈炎中45岁以上占比最高,治疗以观察/药物治疗、物理治疗为主,手术治疗为辅;LSIL 高发年龄为26~35岁及>45岁,治疗以物理治疗和手术治疗为主;HSIL 集中于26~45岁,绝大部分选择手术治疗;宫颈癌高发年龄为>35岁,根据分期选择根治性手术或同步放化疗。具体宫颈疾病年龄分布情况见图3,治疗方式见图4。

2.2.2 慢性宫颈炎治疗选择及预后分析 观察/药物治疗组、物理/手术治疗组的 HPV 感染短期(半年)转阴率分别为34.18%、80.29%,总体差异有统计学意义($\chi^2=79.810,P<0.001$);≤25岁患者两组间差异无统计学意义($P=0.087$);>25岁患者物

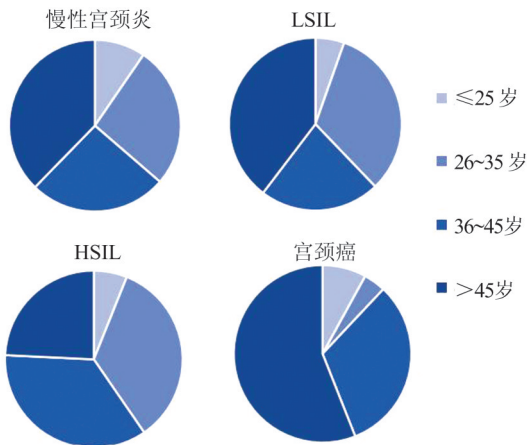


图 3 宫颈疾病患者年龄分布情况

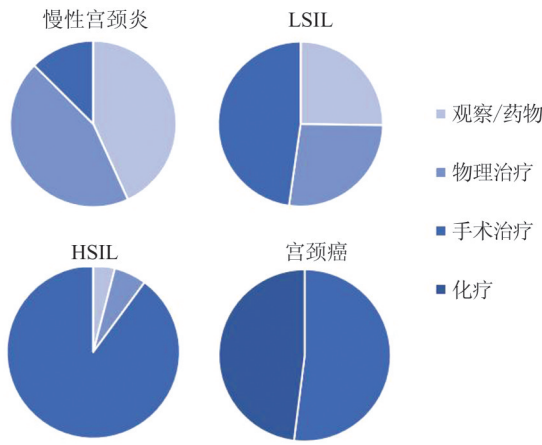


图 4 宫颈疾病患者治疗方式选择情况

理/手术治疗转阴率显著高于观察/药物治疗 ($P<0.001$)。观察/药物治疗组、物理/手术治疗组的长期(1年)转阴率分别为 54.43%、80.77%，总体差异有统计学意义 ($\chi^2=29.332, P<0.001$)； ≤ 25

岁患者两组间差异无统计学意义 ($P=0.721$)； >25 岁患者物理/手术治疗转阴率显著高于观察/药物治疗 ($P\leq 0.001$)，见表 3。

表 3 各年龄组患者宫颈疾病随访情况

宫颈疾病	年龄分组	HPV 转归	半年随访				1 年随访			
			观察/药物组	物理/手术组	χ^2	P	观察/药物组	物理/手术组	χ^2	P
慢性宫颈炎	总体	转阴	54	167	79.810	<0.001	86	168	29.332	<0.001
		持续感染	104	41			72	40		
	≤ 25 岁	转阴	8	11	—	0.087	13	11	—	0.721
		持续感染	12	4			7	4		
	26~35 岁	转阴	16	39	26.452	<0.001	24	35	18.162	<0.001
		持续感染	35	8			46	12		
	36~45 岁	转阴	14	42	16.373	<0.001	24	48	10.698	0.001
		持续感染	26	13			16	6		
	>45 岁	转阴	16	75	27.548	<0.001	25	74	12.094	<0.001
		持续感染	31	20			22	17		
LSIL	总体	转阴	11	61	10.750	0.001	14	60	4.681	0.310
		持续感染	17	22			14	23		

2.2.3 LSIL 治疗选择及预后分析 观察/药物治疗组短期转阴率显著低于物理/手术治疗组 ($\chi^2=10.750, P=0.001$)，其差异有统计学意义。两组长期转阴率趋于一致 ($\chi^2=4.681, P=0.31$)，见表 3。

2.3 宫颈疾病与 HPV-DNA 基因整合的关系

2.3.1 HPV-DNA 基因整合率与宫颈病变程度的关系 (1) 自低级别病变 (慢性宫颈炎组与 LSIL 组) 至 HSIL，最终进展至宫颈癌，HPV-DNA 基因整合率呈现逐级递增趋势，其差异具有统计学意义 ($\chi^2=85.057, P<0.001$)。进一步比较显示：低级别病变组间差异无统计学意义 ($\chi^2=0.107, P=0.743$)；随病变进展整合率显著递增，HSIL 组显著高于慢性宫颈炎组 ($\chi^2=13.423, P<0.001$) 及

LSIL 组 ($\chi^2=5.523, P=0.019$)，宫颈癌组进一步升高 (较 HSIL 组 $\chi^2=18.588, P<0.001$ ；LSIL 组 $\chi^2=41.641, P<0.001$ ；慢性宫颈炎组 $\chi^2=84.548, P<0.001$)，见表 4。(2) 在宫颈疾病中 HPV-DNA 基因整合均以 HPV16 (HSIL 组 56.52%；宫颈癌组 50%) 和 HPV18 (低级别病变组 17.39%；宫颈癌 14.29%) 为主，见图 5。

2.3.2 低级别病变进展至 HSIL 相关危险因素探究 本研究共纳入 477 例低级别病变患者，依据是否进展为 HSIL 分为进展组 12 例与未进展组 465 例。进展组 HPV-DNA 基因整合率 ($P=0.016$)、HPV16 感染率 ($\chi^2=8.901, P=0.003$)、 ≤ 35 岁占比 ($\chi^2=4.508, P=0.034$) 显著高于非进展组 (表 5)。

表 4 宫颈疾病 HPV-DNA 基因整合情况 [例(%)]

整合状态	慢性宫颈炎	LSIL	HSIL	宫颈癌
整合	17(4.64)	6(5.41)	15(15.15)	14(56.00)
未整合	349(95.36)	105(94.59)	84(84.85)	11(44.00)
总数	366(60.90)	111(18.47)	99(16.47)	25(4.16)

表 5 低级别病变进展至 HSIL 相关危险因素分析 [例(%)]

相关因素	进展组	未进展组	χ^2	P
HPV16(—)	6(50)	387(83.23)	8.901	0.003
HPV16(+)	6(50)	78(16.77)		
年龄≤35岁	8(66.67)	167(36.62)	4.508	0.034
年龄>35岁	4(33.33)	289(63.38)		
HPV-DNA 基因整合	3(25)	20(4.30)	—	0.016
HPV-DNA 基因未整合	9(75)	445(95.70)		

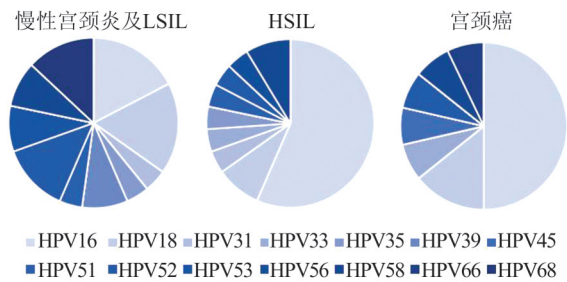


图 5 HPV-DNA 基因整合型别情况

2.4 宫颈癌病变相关因素分析 本研究纳入慢性宫颈炎患者 75 例与宫颈癌患者 25 例。宫颈癌组 HPV-DNA 基因整合率($\chi^2=39.765, P<0.001$)、既往有其他恶性肿瘤病史发生率($\chi^2=21.920, P<0.001$)显著高于慢性宫颈炎组。两组患者宫腔操作史、免疫疾病个人史、干扰素使用史及 HPV 疫苗接种史发生率差异均无统计学意义($P>0.05$), 见表 6。

表 6 宫颈癌病变及相关因素分析 [例(%)]

相关因素		慢性宫颈	宫颈癌	χ^2	P
基因整合	整合	1(1.3)	14(56.0)	39.765	<0.001
	未整合	74(98.7)	11(44.0)		
宫腔操作	有	38(50.7)	10(40.0)	0.855	0.355
	无	37(49.3)	15(60.0)		
恶性肿瘤个人史	有	0(0.0)	8(32.0)	21.920	<0.001
	无	75(100.0)	17(68.0)		
免疫疾病个人史	有	1(1.3)	2(8.0)	—	0.153
	无	74(98.7)	23(92.0)		
干扰素使用史	有	23(30.7)	3(12.0)	3.396	0.065
	无	52(69.3)	22(88.0)		
HPV 疫苗接种史	有	7((9.3)	0(0.0)	1.280	0.258
	无	68(90.7)	25(100.0)		

3 讨论

3.1 HPV 感染的流行病学特征与临床意义 本研究发现 HR-HPV 感染率随宫颈疾病进展逐渐升高, 与全球宫颈癌病因学研究一致^[12]。但宫颈癌组 HR-HPV 感染率下降, 考虑与病毒基因整合后载量下降、宿主免疫调控及样本量偏少有关。HPV16 在高级别病变(HSIL 及宫颈癌)中的主导地位符合其强致癌性, 但 HPV52 和 HPV58 在低级别病变中的感染率显著高于欧美人^[13], 突显其在中国中部地区的潜在致癌风险。宫颈癌组中 HPV33 占比升高, 提示需关注其在湖北省的疫苗覆盖优化。

年龄分层显示, HPV16 在≤25 岁组占比最高, 且随年龄增长呈下降趋势, 与其强致癌性及早期整合特性相符。HPV52 在各年龄组中持续高发, 或与地域流行特征及疫苗覆盖率不足有关。HPV51 在>45 岁组占比超过 HPV58/18, 提示需重视老年群体中非常见高危型别的致癌潜力。

年龄特异性感染模式显示, ≤25 岁患者混合感染率显著高于其他组($P<0.05$), 反映年轻女性性生活活跃多重暴露特征及免疫清除动态平衡。>25 岁患者单一感染比例升高, 尤其 HPV16/52 的长期携带, 反映其持续感染导致的免疫逃逸。针对年轻人群应重视混合感染的协同致癌效应, 而高龄人群则需强化对单一高危型别的持续检测。

3.2 治疗转归的年龄依赖性及临床决策优化 慢性宫颈炎以>45 岁组高发, 可能与绝经后激素波动及局部免疫衰退相关。治疗分析显示, ≤25 岁组物理/手术与观察/药物治疗的短期转阴率差异无统计学意义($P=0.087$), 支持对无症状年轻患者采用保守随访, 避免过度治疗。>25 岁患者积极干预可显著提升转阴率($P<0.001$), 强调年龄是临床决策的核心参数。对于长期转阴率分析, >25 岁患者物理/手术组优势显著($P\leq 0.001$), 提示需结合病变范围及患者意愿权衡治疗强度。

LSIL 随访表明, 短期物理/手术组转阴率显著高于观察/药物组($P=0.001$), 但 1 年后差异消失($P=0.31$), 可能与 LSIL 的自限性及免疫延迟应答相关。这一结果挑战了传统手术优先策略, 提示 LSIL 患者可短期观察, 必要时辅以干预加速病毒清除, 但长期转归仍依赖宿主免疫状态。临床决策需权衡短期疗效与侵入性风险, 避免过度治疗。

3.3 HPV-DNA 基因整合的生物学效应与临床预警价值 HPV-DNA 基因整合率随病变进展阶梯式

上升,宫颈癌组整合率骤增,印证了病毒基因整合通过E2基因断裂激活E6/E7致癌通路驱动癌变的经典机制^[14]。低级别病变组间整合率差异无统计学意义($P=0.743$),提示整合并非病变的初始事件,而是向高级别进展的关键节点,HPV-DNA基因整合检测可作为区分低/高级别病变的潜在生物标志物。HPV16在整合型别中占主导,其在HSIL阶段整合率显著上升,而HPV18整合占比下降,反映二者致癌路径差异:HPV16依赖整合驱动恶性转化,HPV18更倾向于通过游离态致癌或整合后易触发免疫清除。

基因整合状态是宫颈癌变的独立危险因素^[15],其预测价值优于传统指标^[16]。在低级别病变中,进展至HSIL组的HPV-DNA基因整合率显著高于未进展组($P=0.016$),且整合状态与HPV16感染($P=0.003$)、年龄 ≤ 35 岁($P=0.034$)共同构成进展高危因素。据此可构建整合状态-型别-年龄多参数模型,用于识别低级别病变中的高危人群。对HPV16阳性且整合状态阳性的年轻患者,即使病理诊断为低级别病变,也需缩短随访周期或提前干预,以阻断癌变进程。

3.4 宫颈癌危险因素的多维度解析 HPV-DNA基因整合与恶性肿瘤个人史为宫颈癌变的核心危险因素。宫颈癌组恶性肿瘤病史比例显著高于慢性宫颈炎组($P<0.001$),提示遗传易感性或放化疗导致的免疫损伤可能协同促进HPV持续感染及癌变。对于有恶性肿瘤病史的女性,即使HPV筛查阴性,也应加强宫颈癌筛查频率并纳入整合状态检测。本研究中疫苗接种未显示出保护效应($P=0.258$),可能与接种覆盖率低、接种时年龄超过疫苗最佳保护窗口期、型别覆盖不足有关。干扰素治疗亦无显著差异($P=0.065$),或归因于疗程、剂量异质性。未来需通过前瞻性研究验证疫苗的长期保护效果。

3.5 研究的创新性与局限性 本研究创新性在于:提出年龄分层治疗策略,挑战传统“一刀切”治疗模式;证实HPV-DNA基因整合率随病变进展递增,确立其作为癌变“分子开关”的重要地位;首次揭示宫颈癌患者中既往恶性肿瘤个人史比例显著升高,提示遗传-免疫协同致癌机制,为多学科筛查提供依据。

局限性包括:回顾性设计引入选择偏倚;宫颈癌组样本量有限;未结合病毒载量及整合位点分析,机制解析不足;疫苗及干扰素数据样本量不足,

影响结论可靠性。

3.6 临床转化与未来方向 基于本研究结果提出: ≤ 25 岁低级别病变患者可保守治疗, >25 岁患者尤其是HPV16整合阳性者,应积极干预;HPV-DNA基因整合检测应纳入高危人群(HPV16阳性、年龄 ≤ 35 岁低级别病变)管理,指导强化随访;对有恶性肿瘤病史的女性,需联合整合检测提高筛查频率。

未来需聚焦:解析HPV整合位点与宿主基因互作机制;设计多中心前瞻性研究,比较HPV-DNA基因整合阳性患者早期干预与常规治疗对高级别病变进展率的影响。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] 李明珠,李静然,李晓,等. 中国子宫颈癌筛查指南(二)[J]. 中国妇产科临床杂志, 2025, 26(1):88-96.
LI M Z, LI J R, LI X, et al. Guidelines for cervical cancer screening in China II [J]. Chin J Clin Obstet Gynecol, 2025, 26(1):88-96.
- [2] GIULIANO A R, PALEFSKY J M, GOLDSTONE S E, et al. Immunogenicity of the 9-valent human papillomavirus vaccine: Post hoc analysis from five phase 3 studies[J]. Hum Vaccin Immunother, 2025, 21(1): 2425146.
- [3] 严慧,冉凤英,雷悦,等. 湖北十堰地区健康体检女性人乳头瘤病毒感染情况分析[J]. 武汉大学学报(医学版), 2025, 46(6):776-780.
YAN H, RAN F Y, LEI Y, et al. Analysis of human papillomavirus infection of female for health check-up in Shiyan, Hubei[J]. Medical Journal of Wuhan University, 2025, 46(6):776-780.
- [4] 阎璠,李滔,唐全,等. 湖北荆州地区高危型HPV感染状况及流行病学特征研究[J]. 湖北大学学报(自然科学版), 2020, 42(3): 311-315.
YIN F, LI T, TANG Q, et al. The research on the infection status and epidemiological characteristics of high-risk HPV in Jingzhou area of Hubei Province[J]. J Hubei Univ Nat Sci, 2020, 42(3): 311-315.
- [5] 周成,柴艳梅,陈蓉,等. 湖北荆门地区2 698例女性HPV感染情况及基因分型调查研究[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(11):1523-1526.
ZHOU C, CHAI Y M, CHEN R, et al. Study on human papillomavirus infection and genotyping of 2 698 women Jingmen[J]. Shaanxi Medical Journal, 2020, 49(11):1523-1526.
- [6] 王清,唐立华,胡余昌,等. 宜昌市不同年龄段女性

- 人乳头瘤病毒感染情况分析[J]. 巴楚医学, 2018, 1(1): 79-82.
- WANG Q, TANG L H, HU Y C, et al. Analysis of human papillomavirus infection in women of different ages in Yichang City[J]. Bachu Med J, 2018, 1(1): 79-82.
- [7] 张伟, 汪宏良, 朱杰稳, 等. 黄石地区 2 648 例就诊者的 HPV 检测结果分析[J]. 湖北理工学院学报, 2017, 33(5): 55-58.
- ZHANG W, WANG H L, ZHU J W, et al. Analysis of epidemic epidemiological characteristics of female HPV infection status of 2 648 cases in Huangshi[J]. J Hubei Polytech Univ, 2017, 33(5): 55-58.
- [8] HUANG C J, XIAO X, AI W C, et al. HPV-16 E6 mutation and viral integration related host DNA methylation implicate the development and progression of cervical cancer[J]. Infect Dis, 2025, 57(1): 66-80.
- [9] DA SILVA J, DA COSTA C C, DE FARIAS RAMOS I, et al. Upregulated miRNAs on the *TP53* and *RB1* binding seedless regions in high-risk HPV-associated penile cancer[J]. Front Genet, 2022, 13: 875939.
- [10] 王雅, 何敏. 比较 HR-HPV E6/E7 DNA 检测与 HR-HPV E6/E7mRNA 检测在宫颈病变筛查中的临床意义[J]. 重庆医科大学学报, 2024, 49(12): 1594-1599.
- WANG Y, HE M. Clinical value of HR-HPV E6/E7 DNA and mRNA for cervical disease screening[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2024, 49(12): 1594-1599.
- [11] JAIN M, YADAV D, JAROULIYA U, et al. Epidemiology, molecular pathogenesis, immuno-pathogenesis, immune escape mechanisms and vaccine evaluation for HPV-associated carcinogenesis[J]. Pathogens, 2023, 12(12): 1380.
- [12] GORE M, KABEKKODU S P, CHAKRABARTY S. Exploring the metabolic alterations in cervical cancer induced by HPV oncoproteins: From mechanisms to therapeutic targets[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2025, 1880(2): 189292.
- [13] ZHOU D, XUE J, SUN Y Q, et al. Patterns of single and multiple HPV infections in female: A systematic review and meta-analysis[J]. Heliyon, 2024, 10(17): e35736.
- [14] WANG H F, LIU C, JIN K E, et al. Research advances in signaling pathways related to the malignant progression of HSIL to invasive cervical cancer: A review[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 180: 117483.
- [15] HE J Y, LI Z M, CHEN Y T, et al. Development and validation of a prognostic prediction model for cervical cancer patients treated with radical radiotherapy: A study based on TCGA database[J]. Transl Cancer Res, 2024, 13(4): 1721-1736.
- [16] 热米拉·热扎克. 宫颈癌筛查中 HPV 阳性妇女的分流策略评价研究[D]. 北京:北京协和医学院·中国医学科学院, 2021.
- REMILA REZAK. Evaluation of triage algorithms among HPV positive women in cervical cancer screening[D]. Beijing: Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, 2021.

(2025-03-24 收稿)

编辑 沈建国

(上接第 516 页)

- ZHOU D X, PAN W Z, WU Y J, et al. China expert consensus on transcatheter aortic valve replacement (2020 update)[J]. Chin J Interv Cardiol, 2020, 28(6): 301-309.
- [11] NISHIMURA R A, OTTO C M, BONOW R O, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2017, 135(25): e1159-e1195.
- [12] 王世杰, 刘鹏, 温姝钰, 等. 主动脉瓣疾病手术治疗现状与进展[J]. 临床心血管病杂志, 2023, 39(6): 417-424.
- WANG S J, LIU P, WEN S Y, et al. Current status and progress of aortic valve surgery treatment[J]. J Clin Cardiol, 2023, 39(6): 417-424.
- [13] BOIAGO M, BELLAMOLI M, DE BIASE C, et al. Three-year clinical outcomes after transcatheter aortic valve implantation in patients with bicuspid aortic disease: Comparison between self-expanding and balloon-expandable valves[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2024, 103(6): 1004-1014.

(2025-08-12 收稿)

编辑 张峻