

漳州地区宫颈病变患者 HPV 基因型分布特点*

王柏桦¹, 唐忠辉¹, 孟加榕², 温路生², 黄仲庆¹, 潘美心²

[1. 漳州卫生职业学院基础医学部, 福建 漳州 363000;

2. 中国人民解放军第一七五医院(厦门大学附属东南医院) 病理科]

【摘要】 目的: 了解漳州地区人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV) 基因型与宫颈病变的关系。方法: 应用基因芯片技术对 200 例宫颈病变患者石蜡组织标本进行 24 种 HPV 基因型检测, 以组织病理学诊断作为宫颈病变确诊的金标准。结果: (1) 200 例标本中, HPV 阳性率为 51.50%; 检出 20 种基因型, 常见基因型依次是 HPV16(27.97%)、HPV18(8.39%)、HPV58(8.39%)、HPV59(7.69%)、HPV54(7.69%); 其中低危型 HPV 占 16.08%, 以 HPV54、HPV6 和 HPV70 多见; 高危型 HPV 为 83.92%, 以 HPV16、HPV18、HPV58 和 HPV59 多见; HPV 单一感染率与多重感染率分别为 67.96% 和 32.04%, 以合并 HPV16 的多重感染为最常见, 占 42.42%。(2) HPV 感染率随着年龄增加而增加, 以年龄 ≥ 60 岁年龄段阳性率(66.67%) 最高, 但各年龄段 HPV 感染率差异无统计学意义($P > 0.05$)。(3) 不同类型 HPV 基因型可引起不同程度宫颈病变, 慢性宫颈炎、低级别宫颈上皮内瘤变(L-CIN)、高级别宫颈上皮内瘤变(H-CIN) 和宫颈鳞癌, 常见基因型分别依次是 HPV54、HPV16/HPV51/HPV58; HPV59、HPV53/HPV58; HPV16、HPV58/HPV59; HPV16、HPV18、HPV51/HPV54, 而 HPV16、HPV18 与宫颈病变相关($P < 0.05$)。(4) HPV 感染率随着宫颈病变进展而增加($P < 0.05$); 不同宫颈病变中多重感染率低于单一感染率($P < 0.05$); 多重感染、低危型多重感染、高危型感染、高危型多重感染、高低混合型多重感染的各组感染率在不同级别宫颈病变差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 随着宫颈病变进展 HPV 感染率呈升高的趋势, 持续高危型感染和多重感染加重宫颈病变的重要因素, HPV16、HPV18 基因型感染不但多见而且使宫颈癌的患病风险增加。

【关键词】 人乳头瘤病毒; 基因型; 宫颈病变

DOI: 10.16833/j.cnki.jbmc.2017.07.003

Distribution of HPV genotypes of cervical lesions patients in Zhangzhou district

WANG Baihua¹, TANG Zhonghui¹, MENG Jiarong², WEN Lusheng², HUANG Zhongqing¹, PAN Xianxin²

(1. Faculty of Basic Medicine Section in Zhangzhou Health Vocational College, Zhangzhou 363000, China;

2. Pathology department of the 175th Hospital of P. L. A; Pathology Department of Southeast Hospital Affiliated to Xiamen University)

ABSTRACT **Objective:** To investigate the relationship between human papillomavirus (HPV) genotypes and cervical lesions in Zhangzhou district. **Method:** The gene chip technology was adopted to test 24 types of HPV genotypes in paraffin tissue from 200 cases of patients with cervical lesions, and histopathological diagnosis was used as gold standard for cervical lesions confirmation. **Results:** ① In the 200 specimens, the positive rate of HPV was 51.50% (103/200), 20 genotypes were detected, and the common types were HPV16 (27.97%), HPV18 (8.39%), HPV58 (8.39%), HPV59 (7.69%) and HPV54 (7.69%). In the HPV positive cases, the rates of low-risk type of HPV were 16.08%, and the common types were HPV54, HPV6 and HPV70; the rates of high-risk type of HPV were 83.92%, and the common types were HPV16, HPV18, HPV58 and HPV59; the rates of simple infection and multiple infection were 67.96% and 32.04% respectively, and HPV16 merged multiple infection was the most common, accounting for 42.42%. ② The infection rate of HPV increased with the increase of age, the positive rate in above 60 years group was the highest (66.67%), but there were no significant differences among different age groups ($P > 0.05$). ③ HPV of different genotype could induce different cervical lesions, such as chronic cervicitis, low-CIN, high-CIN, squamous cell carcinoma, and the common types were HPV54, HPV16 / HPV51 / HPV58, HPV59, HPV53 / HPV58, HPV16, HPV58 / HPV59, HPV16, HPV18, HPV51 / HPV54. HPV16 and HPV18 were closely correlated with the cervical lesions ($P < 0.05$). ④ The infection rate of HPV increased with the progression of cervical lesions ($P < 0.05$); The rates of multiple HPV infection were significantly lower than that of single HPV infection in different cervical lesions ($P < 0.05$); There were statistical differences in the rates of the multiple infection, low-risk multiple infection, high-risk infection, high-risk multiple infection, mixed type of low-risk and high-risk infection between the different grades of cervical lesions ($P < 0.05$). **Conclusion:** The risk of cervical lesion is increasing with the prevalence of HPV infection. The persistent high-risk infection and multiple HPV infection can aggravate the cervical lesions. HPV16 and HPV18 infections are common and can increase the risk of cervical cancer.

KEY WORDS Human papillomavirus (HPV); Genotype; Cervical lesions

宫颈癌是严重危害妇女健康的恶性肿瘤之一, 其

发生率和致死率位居妇科恶性肿瘤第二位, 发病呈年轻化趋势。人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV) 与宫颈癌之间关系, 是国内外学者的研究热点, 感染不同 HPV 基因型和感染持续时间与宫颈癌的发生发展

* 基金项目: 漳州市自然科学基金科技项目(ZZ2012J21)

通讯作者: 唐忠辉

及预后密切相关^[1]。随着 HPV 检测技术方法的不断发展与改进,HPV 感染检测已成为宫颈癌筛查的重要项目之一^[2,3]。本课题应用基因芯片技术对宫颈病变石蜡组织进行 HPV 基因型检测,同时对宫颈病变石蜡组织进行病理诊断,旨在探讨漳州地区女性 HPV 感染与宫颈病变关系,为该地区防治宫颈病变提供客观依据,具有重要临床应用价值与意义。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2012 年 1 月至 2014 年 9 月期间解放军第 175 医院漳州地区宫颈病变患者的石蜡组织标本 200 例,其中 57 例慢性宫颈炎、33 例低级别宫颈上皮内瘤变(L-CIN)、81 例高级别宫颈上皮内瘤变(H-CIN)、29 例宫颈鳞癌,年龄为 18~73 岁,平均年龄 51.3 岁。

1.2 试剂与仪器 HPV 基因型检测仪购自金菩嘉公司。DNA 提取、检测 HPV 基因型试剂盒与等离子表面共振技术(SPR)均由金菩嘉公司提供。检测基因型包括 8 种低危型(6、11、40、42、43、44、54、70)和 16 种高危型(16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、81)。

1.3 方法

1.3.1 DNA 提取 视组织大小,用专用切片连续切片 4~10 张,厚为 8 μm ,随后用灭菌镊子取组织切片放入 1.5 mL EP 管中;加入石蜡裂解液 200 μL ,95 $^{\circ}\text{C}$ 裂解 10 min;在石蜡凝固前 12 000 r/min 进行离心 2 min;穿过石蜡层加入蛋白酶 K 10 μL ,混匀 56 $^{\circ}\text{C}$ 水浴过夜消化组织;于第 2 d 取出 EP 管 95 $^{\circ}\text{C}$ 10 min 灭活蛋白酶 K;在石蜡凝固前 12 000 r/min 离心 3 min,分离 DNA 模板层和石蜡层;DNA 模板层位于石蜡层下水层,用于进行 PCR 实验。

1.3.2 PCR 扩增 HPV-DNA 循环 每例样本取 5 μL DNA 与 95 μL 试剂盒内的体系液加入到 200 μL 的 EP 管中,混匀。PCR 反应循环程序按说明书进行:预温:50 $^{\circ}\text{C}$ 2 min;预变性:94 $^{\circ}\text{C}$ 4 min;扩增(28 循环):变性 94 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,退火 48 $^{\circ}\text{C}$ 45 s,延伸 72 $^{\circ}\text{C}$ 20 s;扩增(25 循环):变性 94 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,退火 65 $^{\circ}\text{C}$ 45 s,延伸 72 $^{\circ}\text{C}$ 20 s;冷却:4 $^{\circ}\text{C}$ 。

1.3.3 检测 在 PCR 反应产物中,加入 60 μL 杂交缓冲液和 20 μL 阳性 PCR 产物,混匀 95 $^{\circ}\text{C}$ 杂交 5 min,将 EP 管盖换成软盖,按照仪器说明书步骤在 SPR 检测仪上对样本进行 HPV 基因分型检测。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计分析,计数资料用例数表示,运用卡方检验与精确概率法进行统计分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV 基因型结果 200 例患者检查 HPV 阳性 103 例,阳性率为 51.50% (103/200)。检测 HPV 基因型 20 种,基因数 143 个,常见基因型依次是 HPV16 (27.97%)、HPV18/HPV58(均为 8.39%)、HPV59/HPV54(均为 7.69%);低危型为 16.08% (23/143),以 HPV54、HPV6、HPV70 多见;高危型为 83.92% (120/143),以 HPV16、HPV18/HPV58、HPV59 多见;单一感染率为 67.96% (70/103),多重感染率为 32.04% (33/103),其中二重感染率为 27.19% (28/103)、三重感染率为 2.91% (3/103)、四重感染率为 1.94% (2/103),以合并 HPV16 的多重感染最常见,感染率为 42.42% (14/33)。

2.2 HPV 感染与年龄分布 按不同年龄段分为 5 组,即 ≥ 60 岁、 ≥ 50 岁且 < 60 岁、 ≥ 40 岁且 < 50 岁、 ≥ 30 岁且 < 40 岁、 < 30 岁的各组阳性率分别是 66.67%、58.82%、55.56%、44.83%、38.10%,其中以 ≥ 60 岁组阳性率(66.67%)最高,但对各年龄组 HPV 阳性率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 4.361$, $P = 0.359$)。

2.3 HPV 基因型与宫颈病变的关系 (1) 29 例宫颈鳞癌患者检测 HPV 基因型 11 种,基因数 39 个,常见基因型依次是 HPV16 (16 例 41.03%)、HPV18 (4 例,8.39%)、HPV51/HPV54(均为 3 例,7.69%);其中低危型占 23.08% (9/39),HPV54 为 3 例、HPV6/HPV11/HPV40 均为 2 例;高危型 HPV 为 76.92% (30/39),以 HPV16、HPV18、HPV51 多见。(2) 81 例 H-CIN 患者检测 HPV 基因型 17 种,基因数 59 个,常见基因型依次是 HPV16 (18 例,30.51%)、HPV58/HPV59(均为 5 例,8.48%);其中低危型为 11.86% (7/59),HPV54 为 3 例、HPV6/70 均为 2 例;高危型 HPV 为 81.14% (52/59),以 HPV16、HPV58/HPV59 多见。(3) 33 例 L-CIN 患者检测 HPV 基因型 9 种,基因数 19 个,常见基因型依次是 HPV59 (4 例,21.05%)、HPV53/58(均为 3 例,15.79%);全部为高危型,以 HPV59、HPV53/HPV58 多见。(4) 57 例慢性宫颈炎患者检测 HPV 基因型 12 种,基因数 26 个,常见基因型依次是 HPV54 (5 例,19.23%)、HPV16/HPV51/HPV58(均为 3 例,11.54%);其中低危型为 26.92% (7/26),HPV54 为 5 例、HPV6/70 均为 1 例;高危型为 73.08% (19/26),以 HPV16/HPV51/HPV58 多见,均为 3 例。选出居前 10 位基因型进行卡方检验及精确概率计算方法,只有 HPV16、HPV18 与宫颈病变密切相关($P < 0.05$),见表 1。

表 1 HPV 基因型与宫颈病变的关系

HPV 基因型	基因数	宫颈鳞 Ca (n=29)	CIN (n=114)	慢性宫颈炎 (n=57)	χ^2	P
HPV16	39	16	20	3	31.147	0.000
HPV18	12	4	6	2	6.009	0.047 ^a
HPV58	12	1	8	3	3.369	0.843 ^a
HPV54	11	3	3	5	2.454	0.312 ^a
HPV59	11	2	9	0	5.376	0.056 ^a
HPV51	9	3	3	3	3.145	0.126 ^a
HPV81	9	2	5	2	4.115	0.394 ^a
HPV53	6	2	4	0	3.380	0.179 ^a
HPV6	5	2	2	1	2.572	0.274 ^a
HPV66	5	0	3	2	0.681	0.843 ^a

注:多重感染者 HPV 重复计数; a 为精确概率计算方法进行分析

2.4 宫颈病变与 HPV 感染的关系 随着宫颈病变进展, HPV 阳性率呈升高趋势, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 18.043$, $P = 0.000$) ,见表 2。

表 2 宫颈病变与 HPV 感染情况比较

宫颈病变	N	HPV 阳性	
		n	率(%)
宫颈鳞 Ca	29	25	86.21
CIN	114	56	49.12
慢性宫颈炎	57	22	38.60

2.5 HPV 感染类型与宫颈病变的关系 在不同宫颈病变中,单一感染组、多重感染组、高危型感染组、高危型单一感染组、高危型多重感染组和低高混合型多重感染组中的 HPV 阳性率随着宫颈病变进展而增加;多重感染组、高危型感染组、高危型多重感染组和低高混合型多重感染组各病变组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$) ,单一感染组和高危型单一感染组各病变组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$) ;在宫颈鳞癌患者的高危型感染组中, HPV 阳性率占 62.09% (18/29) 为最高;低危型感染组、低危型单一感染组或高危型单一感染组与宫颈病变进展之间无相关性 ($P > 0.05$) ,但高危型感染组与宫颈病变进展相关 ($P < 0.05$) ,说明持续高危型 HPV 感染会增加宫颈癌前病变和宫颈癌的发生。多重感染组、低危型多重感染组、高危型多重感染组、高低混合型多重感染组与宫颈病变进展相关 ($P < 0.05$) ,说明 HPV 多重感染可促进宫颈病变发生发展,若患者出现持续感染,则危险性较大,易导致宫颈病变,促进宫颈癌的发生发展,见表 3。

3 讨论

3.1 HPV 基因型分布情况 HPV 是乳头瘤病毒科的成员,为双链环状 DNA,有强烈的嗜上皮性和宿主特异性,可导致人类皮肤与黏膜异常增生,引起多种良恶性病变。目前发现的 HPV 类型约有 200 种,其中可感

表 3 HPV 感染类型与宫颈病变的关系

分型类型	N	宫颈病变进展						χ^2	P
		慢性宫颈炎		CIN		宫颈鳞 Ca			
		n	率(%)	n	率(%)	n	率(%)		
单一感染	70	19	33.33	40	35.09	11	37.93	0.179	0.914
多重感染	33	3	5.26	16	14.04	14	48.28	26.980	0.000
低危型感染	11	5	8.77	4	3.51	2	18.18	2.454	0.312 ^a
低危型单一感染	8	4	7.02	4	3.51	0	0.00	2.075	0.297 ^a
低危型多重感染	3	1	1.75	0	0.00	2	18.18	5.983	0.020 ^a
高危型感染	83	16	28.07	49	42.98	18	62.09	9.392	0.009
高危型单一感染	62	15	26.32	36	31.58	11	37.73	1.249	0.536
高危型多重感染	21	1	1.75	13	11.40	7	24.14	10.478	0.005
低高混合型多重感染	9	1	1.75	3	2.63	5	17.24	8.935	0.006 ^a

单一感染组与多重感染组比较, $\chi^2 = 31.937$, $P = 0.000$; a 为精确概率计算方法进行分析

染生殖道约 40 种,至少 13 种与肿瘤发生密切相关^[4]。不同 HPV 基因型具有不同的致病力,根据宫颈癌对患者危险性不同,可分为低危型和高危型,高危型 HPV 持续感染会增加宫颈病变进展和宫颈癌的发生^[1]。HPV 基因型的分布存在一定的地域性差异^[5]。在全世界各国中, HPV16 均为最常见的重要基因型,其次为 HPV18、HPV58、HPV33、HPV45、HPV31,但在拉丁美洲以 HPV33 型最常见,其次是 HPV58、HPV52,而在亚州除 HPV16、HPV18 之外,以 HPV58、HPV52 多见^[5],香港大学研究显示,低危型以 HPV11、HPV6 多见,高危型以 HPV16、HPV58、HPV33、HPV18、HPV5 多见^[6]。本研究中, HPV 阳性率为 51.5%, 常见 HPV 基因型依次是 HPV16、HPV18/HPV58、HPV59/HPV54,低危型为 16.08%,以 HPV54、HPV6、HPV70 多见,高危型 HPV 为 83.92%,以 HPV16、HPV18/HPV58、HPV59 多见。这与亚州和香港研究结果一致,只是各型阳性率略有不同^[5-9]。而本课题研究 29 例宫颈癌患者中全部为鳞癌,此外,也可能与地域和人群差异有关。检出 20 种 HPV 基因型中, HPV16 阳性率最高,其次为 HPV18,二者均随着宫颈病变进展而升高,表明 HPV16、HPV18 与宫颈病变程度有密切相关。由此可见,积极开展并取得国内不同区域的 HPV 流行病学数据而进行大数据分析,对于精准开展宫颈癌防治与疫苗开发均有重要的理论指导意义。HPV 阳性率高低主要取决于患者的年龄及性行为习惯等多种因素,并且不同种族、不同地区感染 HPV 基因型也有差异^[5-9]。本课题研究结果 HPV 阳性率随着年龄段的递增而升高,以 ≥ 60 岁组阳性率 66.67% 为最高,其次是 ≥ 50 岁且 < 60 岁组阳性率 58.82%,与学者江雨^[7]报道厦门地区年龄分布较一致,而与学者张玉新等^[6]报道顺德地区有一定差异。这可能由于漳州与厦门在地域、文化背景、生活习惯等方面较相

似,而与广东顺德在人群、性思想、工作节奏等方面有一定差异。 ≥ 50 岁女性 HPV 阳性率高与其进入绝经期,机体生理功能产生改变,出现内分泌功能紊乱,致性激素减少和免疫功能受影响有关,需待进一步探讨。

3.2 HPV 基因型与宫颈病变的关系 宫颈病变是指在宫颈区域出现的各种病变,是女性生殖系统最常见的疾病之一,最严重者是宫颈癌。宫颈癌发生发展是一个多因素、多阶段并连续发展的过程,即慢性宫颈炎 \rightarrow L - CIN \rightarrow H - CIN \rightarrow 宫颈鳞癌。本课题研究发现 HPV 阳性率随着宫颈病变进展,HPV 阳性率呈升高趋势,与国内外文献报道较一致^[15-11],进一步证实了 HPV 感染与宫颈病变有密切相关。在宫颈病变中,不同 HPV 基因型引起宫颈病变类型和病变程度有所不同。本课题研究中,在慢性宫颈炎以 HPV54、HPV16/HPV51/HPV58 为主;随着病变程度的增加,HPV 基因型分布有所变化,在宫颈鳞癌以 HPV16、HPV18、HPV51/HPV54 为主,在 L - CIN 以 HPV59、HPV53/HPV58 为主,H - CIN 以 HPV16、HPV58/HPV59 为主。低危型 HPV 阳性率在慢性宫颈炎中最高为 26.92%,随着宫颈病变进展高危型 HPV 感染率也随之升高,但到 L - CIN 达最高峰,进一步证实了慢性宫颈炎主要因感染低危型 HPV 引起,只有持续高危型 HPV 感染才会发生癌前病变或宫颈癌^[12]。虽然不同宫颈病变间 HPV 基因型存在差异,但 HPV16、HPV18 在不同宫颈病变中均占一定优势,提示 HPV16、HPV18 具有较高致病性,针对常出现前 10 位基因型在不同宫颈病变进行分析,发现只有 HPV16、HPV18 与宫颈病变有密切相关,说明 HPV16、HPV18 在宫颈癌变过程中起关键作用,提示了在宫颈癌筛查中发现 HPV16、HPV18 阳性的宫颈病变必须密切观察,应当及时干预、治疗,防止其进展为宫颈癌。

3.3 HPV 感染类型与宫颈病变的关系 在宫颈病变中,HPV 感染存在单一感染与多重感染,但由于不同 HPV 基因型之间基本不存在交叉保持性抗体,易造成不同 HPV 多重感染。HPV 多重感染是否促进宫颈癌的发生发展,目前还存在争议^[13-14],有些学者认为多重感染可促进宫颈癌的发生发展,会使治疗棘手^[15]。本课题研究中,在 HPV 单一感染中,无论是低危型 HPV 单一感染或高危型 HPV 单一感染,与宫颈病变无相关性,说明仅单一 HPV 感染在宫颈癌变过程中不是起关键作用,即使是高危型 HPV 单一感染。HPV 多重感染占 HPV 感染患者 32.04%,无论是低危型 HPV 多重感染或高危型 HPV 多重感染或高低混合型多重感染,与宫颈病变相关,且随着病变进展各型 HPV 多重感染率增加,研究结果与代红莹等报道一

致^[16-18],却与张元^[19]报道不同,反而出现相反,需要进一步研究。HPV 阳性率最高在宫颈鳞癌中的高危型感染,且高危型 HPV 感染率随着宫颈病变进展而增加,说明持续高危型 HPV 感染在宫颈癌变过程中起关键作用,可促进宫颈癌的发生发展,提示患者出现持续高危型 HPV 感染,其癌变危险性更大,易导致宫颈癌变。本课题研究中,33 例多重感染中二重感染占 84.85%,而合并 HPV16 感染占多重感染中的 42.42%,提示 HPV16 不仅在单一感染中占首位,在多重感染中亦占首位,与国内学者报道相一致^[19],进一步证实了 HPV16 感染极易导致宫颈病变进展及癌变发生。

总之,随着宫颈病变进展 HPV 感染率呈升高的趋势,持续高危型感染和多重感染是加重宫颈病变的重要因素,HPV16、HPV18 感染不但多见而且使宫颈癌的患病风险增加。

参考文献

- [1] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide [J]. J Pat hol, 1999, 189 (1): 12 - 19.
- [2] Howell - Jones R, Bailey A, Beddows S, et al. Multi - site study of HPV type - specific prevalence in women with cervical cancer, intraepithelial neoplasia and normal cytology, in England [J]. Brit J Cancer, 2010, 103 (2): 209 - 216.
- [3] Arbyn M, Benoy I, Simoons C, et al. Prevalence distribution of human papillomavirus types in women attending at cervical cancer screening in Belgium [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18 (1): 321 - 330.
- [4] Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens - Part B: biological agents [J]. Lancet Oncol, 2009, 10 (4): 321 - 322.
- [5] Wu Y, Chen Y, Li L, et al. Associations of high - risk HPV types and viral load with cervical cancer in China [J]. J Clin Virol, 2006, 35: 264 - 269.
- [6] 张玉新, 李维强, 陈拉妮. HPV 感染与宫颈病变相关性的初步研究 [J]. 中国医药指南, 2010, 8 (30): 177 - 179.
- [7] 江雨, 李清, 李健, 等. 闽南女性人乳头瘤病毒感染流行病学调查分析 [J]. 现代预防医学, 2010, 37 (1): 110 - 118.
- [8] 姚敏, 何建方, 王翔, 等. 湖州地区门诊女性患者感染人乳头瘤病毒基因型流行谱调查 [J]. 现代预防医学, 2010, 37 (17): 3239 - 3243.
- [9] 黄谷孙, 林奕华, 叶珊. 宫颈炎患者人乳头瘤病毒基因型的研究 [J]. 中国预防医学杂志, 2008, 9 (3): 189 - 192.
- [10] Wright TJ, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests [J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 197 (4): 346 - 355.

(下转第 12 页)

大鼠条件性回避反应;通过阻断 5-HT₂ 受体,抑制色胺或 PCA(对氯苯异丙胺)引起的大鼠前肢痉挛、体温升高等行为学异常^[6];在大鼠条件性情感障碍模型中,能抑制心理应激导致的运动不能的发作;哌罗匹隆对大鼠和小鼠强硬症、对小鼠运动迟缓的诱发率较低^[7-8]。

双相障碍混合状态比其他患者更易惹出应激事件,情感低落型+焦虑性格比常人更不能承受应激因素,而环性性格在情感增盛期易惹出应激事件,到情感低落期又不能承受应激事件,故这三种气质会遭遇更多的应激因素,易感应激相关障碍和焦虑障碍,焦虑障碍患者常用抽烟、喝酒自我治疗,易感物质相关障碍^[9-10]。治疗第 1、2 周末两组 BRMS 或 HAMD、PAN-SS 评分均较治疗前降低,以齐拉西酮组降低明显,说明齐拉西酮序贯治疗起效较快。两组总有效率比较差异无统计学意义提示齐拉西酮序贯与哌罗匹隆联合丙戊酸镁缓释片治疗双相障碍混合发作的疗效相当。

综上所述,齐拉西酮序贯疗法与哌罗匹隆合并丙戊酸镁治疗双相障碍混合发作临床疗效相当,但齐拉西酮起效更快。齐拉西酮序贯治疗双相障碍混合发作起效快,疗效较好,不良反应少,值得在临床推广使用。

参考文献

- [1] 申瓊,谢光平. 哌罗匹隆联合碳酸锂对双相抑郁发作的疗效研究[J]. 中华临床医师杂志,电子版,2016,12(11): 208-209.
- [2] 杨峰一,张程赫,文万军,等. 丙戊酸镁缓释片联合齐拉西酮治疗双相障碍混合发作对照研究[J]. 临床心身疾病杂志,2014,20(5):24-26.
- [3] 周平. 精神分裂症患者抑郁症状的评定及对喹硫平的治疗反应[D]. 广东:汕头大学,2010:31-32.
- [4] 于浚孜,王立娜,王永军. 齐拉西酮治疗双相障碍抑郁发作的临床观察[J]. 中国药房,2014,31(40):3761-3764.
- [5] 邹桂香,张程赫,黄美莲. 喹硫平与丙戊酸镁治疗双相情感障碍躁狂发作对照研究[J]. 临床心身疾病杂志,2011,17(3):229-230.
- [6] 谢琴,龚传鹏,谢俊,等. 齐拉西酮联合碳酸锂治疗青少年双相 I 型障碍躁狂发作的疗效观察[J]. 中国神经精神疾病杂志,2013,39(10):620-623.
- [7] 张彦坤,甘露春,徐秀梅. 齐拉西酮与喹硫平联合碳酸锂治疗双相障碍躁狂发作的临床研究[J]. 中国医学工程,2016,22(7):14-16.
- [8] 王素红,席永涛. 盐酸哌罗匹隆片联合盐酸氟西汀胶囊对老年脑卒中患者恢复期抑郁临床疗效及生活质量的影响[J]. 中国生化药物杂志,2016,15(2):40-42.
- [9] 刘娜,冯闯胜,杨靖,等. 哌罗匹隆与氟哌啶醇治疗精神分裂症对照研究[J]. 临床心身疾病杂志,2015,23(2):318-320.
- [10] M Altamura, FA Padalino, E Stella, et al. Facial emotion recognition in bipolar disorder and healthy aging[J]. Journal of Nervous & Mental Disease, 2016, 204(3):188-193.

(收稿日期:2017-04-10)

(上接第 9 页)

- [11] 毕蕙,赵健,陈锐,等. 人乳头瘤病毒感染亚型与宫颈上皮内瘤变的相关[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2010,26(5):362-364.
- [12] 刘永珠,胡庆兰,唐霓,等. 人乳头瘤病毒基因分型检测在宫颈病变中的应用价值[J]. 现代医院,2012,12(2):3-6.
- [13] 宋丽君,陈春丽. HPV 基因分型检测与宫颈病变的相关性研究[J]. 医学检验,2012,27(3):163-166.
- [14] Lee EH, Um TH, Chi HS, et al. Prevalence and distribution of human papillomavirus infection in Korean women as determined by restriction fragment mass polymorphism assay[J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(9):1091-1097.
- [15] Bechtery B, Obermair A, Dreier B, et al. Impact of multiple HPV DNA infection on response to treatment and survival in patients receiving radiotherapy for cervical cancer[J]. Int J Cancer, 2002, 102(3):237-243.
- [16] 代红莹,张晓静. 重庆永川地区人乳头瘤病毒感染亚型、年龄分布及多重感染影响的研究[J]. 重庆医学,2013,42(6):619-621.
- [17] 李娟,尹格平,陈铭,等. 多种 HPV 亚型检测在宫颈病变诊治中的意义[J]. 中国现妇幼保健,2012,27(2):195-198.
- [18] 何君梅,尹格. 21 种 HPV 亚型检测在宫颈病变诊断及预测中的价值[J]. 山东医药,2010,50(15):35-36.
- [19] 张元,钱小华,柴莉,等. 295 例宫颈病变患者 HPV 亚型多重感染与宫颈病变的关系[J]. 中国医药科学,2013,3(18):7-15.

(收稿日期:2017-04-07)