

南阳地区 227 例尖锐湿疣患者 HPV 基因型、流行病学特征及转归情况

杨爱琴, 卞坤鹏, 翟伟, 翟煜燃

南阳市中心医院皮肤科, 河南 南阳 473009

摘要: **目的** 了解南阳地区尖锐湿疣(CA)患者感染 HPV 基因型、流行病学特征及临床转归情况。 **方法** 使用 PCR-反向点杂交法,对 2015 年 1 月-2017 年 2 月在南阳市中心医院皮肤科和妇科门诊就诊的初发 CA 患者 227 例行 HPV 基因检测,问卷调查个人情况,治疗结束后 6 个月定期复诊,确认未复发者并统计转归情况。 **结果** 227 例初发 CA 患者中,211 例 HPV(+),其中男 149 例,女 62 例。共检出 21 种 HPV 基因型,检出前 5 位的亚型由高到低依次为 HPV6 (44.49%)、HPV11(39.21%)、HPV16(33.92%)、HPV58(20.26%)、HPV52(11.45%)。单一感染 106 例(50.23%,低危型 HPV 68 例,高危型 HPV38 例),混合感染 105 例(49.76%,高-高危型 4 例,低-低型 12 例,高-低型 89 例)。HPV 混合感染者携带高危型 HPV 比例占 88.57%,HPV 单一感染者携带高危型 HPV 比例占 35.85%,差异有统计学意义($\chi^2 = 62.29$, $P < 0.01$)。初发 CA 患者中 20~30 岁所占比例最高(51.10%),后随着年龄增长其所占比例逐渐降低。122 例坚持完成 6 个月的术后随访,其中 34 例(27.86%)随访过程中出现复发,其中男性 21 例,女性 13 例,HPV 基因型检测高危型的 19 例,低危型 15 例。 **结论** 南阳地区 CA 患者低危型 HPV 以 HPV 6、11 居多,高危型以 HPV 16、58 居多。好发于 20~30 岁人群,常与不洁性生活史有关,应该增加对本地高发年龄段人群的性健康宣教和健康普查力度,从而降低 CA 的发生。

关键词: 尖锐湿疣; HPV 基因型; 流行病学; 转归

中图分类号: R752.5⁺3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2018)09-1102-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.09.023

作者简介: 杨爱琴(1970-),女,本科学历,副主任医师,主要从事皮肤性病的临床工作。

障。东莞市疾控中心从 2011-2016 年每年均开展健康人群登革热 IgG 抗体监测,结果发现人群 IgG 抗体阳性率波动在 1.85%~4.50%,也提示人群对登革热普遍易感。紧邻东莞的深圳市 2014 年某职业健康人群的登革热 IgG 抗体阳性率为 2.76%,与东莞类似^[6]。广东省 21 个地级市中,广州市登革热报告病例数几乎每年均位居全省第一,但总体来讲,该市健康人群的登革热感染率仍然较低,抗体阳性率处于 9.64%~15.99%之间^[7],亦难以构成有效的免疫屏障。

杀灭疫点周围的白蚊伊蚊成虫及清除室内外孳生地作为控制登革热的公认的有效措施^[8]。经采取上述措施后,病例工作地和居住地的布雷图指数在疫情发生后的第 7、9 d 均降到了控制值以下并持续维持在 5 以下水平。对两例患者血液中的登革病毒基因测序及分析发现,核酸序列只有一个碱基差异,提示两者感染来源相同。事实上,两名患者同在一个商店工作,发病时间仅相差 3 d,且发病前居住地并无登革热疫情,也支持两位患者感染来源相同。与国内外近年提交的 IV 型登革病毒 E 基因序列比较发现,两株病毒核酸序列和 2014 年印度病毒株最为接近,同源率为 99.1%,推测感染来源可能与印度有关。东莞市对外经贸、人员

交往频繁,近十年来,几乎每年都会发生境外输入性病例;特别是近三年来,则每年都发生由输入性病例引起的本土聚集性疫情,因此,现场及分子流行病学调查结果均支持此为一起由境外输入性病例或病媒引起的本土暴发疫情。由于登革热隐性感染及轻症病例多,且在对外商贸交往中,也存在由货物或交通工具带入带毒伊蚊的可能,因此在暴发疫情调查中经常存在无法准确查明传染来源的情况^[9]。

参考文献

- [1] 陈平华,张萌,钟新光,等. 广东省东莞市兴塘社区登革热暴发调查[J]. 疾病监测,2011,26(5):417-418.
- [2] Zhang QL, He JF, Ding F, et al. Epidemiological investigation of the first documented outbreak of Chikungunya fever in China[J]. PLoS One,2012,7(8):e42830.
- [3] 孟霞霞,王义冠,冯磊,等. 我国登革热疫情防控与媒介伊蚊的综合治理[J]. 中国媒介生物及控制杂志,2015,26(1):4-10.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 登革热诊断标准及处理原则[EB/OL]. (2001-11-23) [2017-05-10]. <http://www.nhfp.gov.cn/zwgkzt/s9491/201212/34051.shtml>.
- [5] 袁淑钊,张泽武,陈平华,等. 东莞市 2014 年登革热流行病学分析[J]. 中国热带医学,2016,16(9):911-913.
- [6] 吴志明,吴能简,吴松霖,等. 2014 年深圳市出口加工区健康人群登革热抗体水平分析[J]. 实用预防医学,2015,22(8):947-949.
- [7] 曹毅敏,蒋力云,许杨,等. 广州市 2011-2013 登革热血清抗体水平监测分析[J]. 华南预防医学,2015,41(4):364-366.
- [8] 邹钦. 广东省 2014 年登革热疫情防控实践与思考[J]. 中华卫生杀虫药械,2015,21(6):630-632.
- [9] 高淑萍,肖新才,景钦隆. 广州市某建筑工地一起登革热暴发的流行病学调查[J]. 中国热带医学,2017,17(4):372-374.

收稿日期:2017-05-17

尖锐湿疣(condyloma acuminatum, CA)是由人乳头瘤病毒(human papillomaviruses, HPV)感染所引起的性传播性疾病,分为高危型和低危型^[1-2]。其发病率不断攀升,现在已经是紧随淋病后的第二大性传播疾病。目前尚无治愈的有效办法,所以有效预防 HPV 传播及感染至关重要。以往的研究表明,根据 HPV 基因型分布特点,提供相对应的疫苗是预防 HPV 感染最为经济有效的办法^[3]。有文献报道该病 HPV 感染型别有地区性差异^[4-6]。目前,已有女性 HPV 疫苗研制成功并用于临床,使女性尖锐湿疣和宫颈癌的发病率下降了 70%以上^[7],可以预见,针对男性的 HPV 疫苗也将在不远的将来出现。为进一步了解南阳地区尖锐湿疣患者发病情况和 HPV 基因型分布,笔者对 2015 年 1 月-2017 年 2 月在南阳市中心医院皮肤科和妇科门诊就诊的部分初发 CA 患者进行 HPV 基因检测和个人史调查,对 HPV 基因分型及流行病学特征进行了研究,并对其后续病情变化进行了跟踪随访,治疗结束后 6 个月时未见复发者结束随访,为进一步促进尖锐湿疣的预防和治疗提供客观依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2015 年 1 月-2017 年 2 月在南阳市中心医院皮肤科和妇科门诊就诊的初发 CA 患者,既往 CA 病史者及不愿行检测 HPV 基因者排除。入组患者临床表现典型,醋酸白试验(+)。患者在治疗结束后 6 个月内未确认是否复发前,禁止所有性生活。知晓相关事宜并签署知情同意书。共入组 227 例,年龄 17~75 岁,平均(28.24±11.29)岁,其中男性 165 例,女性 62 例。

1.2 方法

1.2.1 问卷调查 患者初次就诊时,治疗前在疣体处取标本,检测 HPV 基因型,并填写调查表,主要内容为:年龄、婚姻、文化程度、冶游史、性病史、异地分居情况等。

1.2.2 试剂 标本保存液和 HPV 基因分型试剂盒、全自动核酸分子杂交仪均由亚能生物技术(深圳)有限公司生产。PCR 扩增仪购自杭州博日有限公司。

1.2.3 标本采集 男性患者于尿道口、龟头、冠状沟、系带、包皮、阴茎和肛周部位疣体采集标本;女性患者于尿道口、大小阴唇、阴道口、宫颈和肛周部位疣体采集标本。清洁皮损表面分泌物,充分暴露疣体,用试剂盒附带宫颈刷来回擦拭疣体数次,取脱落细胞,并宫颈刷一起装有专用细胞保存液的试管中,4℃保存,1 周内检测。

1.2.4 HPV 的分型检测 严格按照试剂盒说明书提取 DNA,并以其为模板进行扩增。反应体系 25 μl。50℃ 15 min;95℃ 10 min;94℃ 10 s,42℃ 90 s,72℃ 30 s,累计进行 10 个循环;94℃ 10 s,46℃ 60 s,72℃ 20 s,共 30 个循环;72℃ 5 min。扩增结束后 95℃ 10 min 变性。利用冰盒转在核酸分子杂交仪上行杂交、孵育和显色。依照操作指南使用全自动核酸分子杂交仪杂交显色并判读结果。

1.2.5 结果判定 膜条 PC 位点处有蓝色显色信号,即判读为有效。除了 PC 位点,每张膜上有 23 个 HPV 型(6,11,42,43,81,16,18,31,33,35,39,45,51,52,53,56,58,59,66,68,73,82 和 83 型)杂交显色位点,单一阳性信号为单一感染,多个阳性信号为混合感染。

1.2.6 治疗干预情况 用 CO₂ 激光彻底切除可见疣体,创口使用涂碘伏涂抹至局部愈合,匹多莫德分散片(唯田,北京朗依制药有限公司),0.8 g,1/d,连续口服 3 月。服药期间每 2 周复诊,未复发者后 3 月改为每月复诊;新发生皮损者,随诊。服药期满后复发患者,只清除疣体,不重复服药。治疗后连续 6 个月内无新发皮损者,确认无复发,即临床治愈。原手术创口处取标本复查 HPV 基因型,方法同前,结束随访。

1.2.7 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据处理,计数资料进行 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CA 患者 HPV 基因分型的分布情况 227 例初发 CA 患者中,共 211 例(92.95%)HPV 检测结果为阳性,其中男 149 例,女 62 例。共检出 21 种 HPV 基因型。检出前 5 位的亚型由高到低依次为 HPV6 (44.49%)、HPV11 (39.21%)、HPV16 (33.92%)、HPV58 (20.26%)、HPV52 (11.45%)。单一感染 106 例(50.23%,低危型 HPV 68 例,高危型 HPV 38 例),混合感染 105 例(49.76%,高-高危 4 例,低-低型 12 例,高-低型 89 例)。HPV 混合感染者携带高危型 HPV 比例占 88.57%(93/105),HPV 单一感染者携带高危型 HPV 比例占 35.85%(38/106),差异有统计学意义($\chi^2=62.29$, $P<0.01$)。见表 1。

2.2 CA 患者流行病学特征 227 例初发 CA 患者中年龄 17~75 岁。17~<20 岁患者 3 例占 2.64%,其中男性 2 名,女性 1 名;20~<30 岁患者 116 例,占 51.10%;30~<40 岁患者 58 例,占 25.55%;40~50 岁患者 29 例,占 12.78%;50~<60 岁患者 17 例,占 7.49%;60 岁以上患者 1 人占 0.44%,为男性。20~30

岁是 CA 最高发年龄段,此后伴随年龄增加,CA 患者所占比例不断降低。入组患者中自称异性间性行为者 207 例,男男性行为者 5 例,15 人未明确回答。有 147 例有不洁性行为史,含暗娼 53 例(男 18 例,女 35 例),92 例性伴侣多于 1 人。

表 1 227 例初发 CA 患者 HPV 基因型分布及检出情况

基因型	单一感染		混合感染		合计	比例 (%)
	男性	女性	男性	女性		
低危型 HPV						
6	21	15	45	20	101	44.49
11	22	8	38	21	89	39.21
42	1		3		3	1.32
43			1		3	1.32
81		1	1	1	3	1.32
高危型 HPV						
16	12		48	17	77	33.92
18	1			1	2	0.88
31		1			1	0.44
33			1		1	0.44
35			1		1	0.44
39			3		3	1.32
45	1		2	2	5	2.20
51	1		1		2	0.88
52	7		13	6	26	11.45
53			1		1	0.44
56		1	1		2	0.88
58	7	5	26	8	46	20.26
59	1		4		5	2.20
68		1			1	0.44
73			5		5	2.20
83				1	1	0.44

2.3 CA 患者临床转归 122 例(男性 81 例,女性 41 例)坚持完成 6 个月的术后随访,34 例(27.86%)随访过程中出现复发,其中男性 21 例,女性 13 例,HPV 基因型检测高危型的 19 例,低危型 15 例。至复诊随访结束,88 例达临床治愈,其中 17 例同意复查 HPV 基因分型,3 例(15.79%)(包括 HPV16、HPV18、HPV11 各 1 例)复查阳性;HPV6(8 例)、HPV11(3 例)、HPV6,11、HPV6,51、HPV6,52(各 1 例)复查结果转阴性。

3 讨 论

尖锐湿疣及其相关的 HPV 感染被认为是影响普通人群的最常见的性传播疾病之一[8]。其病原体属于 Papovaviridae 家族的未包被的双链脱氧核糖核酸(DNA)病毒[9]。尖锐湿疣发病率很高,对人粘膜和皮肤有较高的亲嗜性,可导致皮肤和黏膜的增生异常,最终导致疣性病变、乳头状瘤及瘤性病变。根据诱发生殖道恶性肿瘤概率不同,HPV 病毒临床亚型被分为高、低危型。低危型有 HPV6、11、42、43、44、CP8304 等,低危型 HPV 是引起尖锐湿疣的主要病原体;高危型有 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、

68、53、66 等,通常可以整合到宿主的基因组中,其持续或反复感染是导致女性宫颈癌的主要致病因素[10]。既往的研究提示不同国家、不同地区 CA 患者 HPV 感染型不尽相同,但都是以低危型为主[11-13]。本研究中 211 例 HPV 阳性患者中共计检测出了 21 种 HPV 亚型感染,最常见的 HPV 亚型依次为 HPV6、HPV11、HPV16、HPV58、HPV52,与以往其他地域实验结果基本一致但仍然存在差异性,提示 HPV 基因型分布存在一定的地域性差异。由于复诊随访过程中,患者接受再次复查 HPV 基因型比例较低,本实验并未了解到尖锐湿疣复发与感染 HPV 基因型分布是否具有相关性的结论,将在后续研究中予以关注。

本研究提示,南阳地区 CA 最高发年龄段是 20~30 岁,此后伴随年龄增加,患者人数占患者总数比例持续降低。提示南阳地区尖锐湿疣患者以青年为主,可能与性教育普及程度低和本地区年轻在外务工人员较多存在相关性。因此,开展对性活动活跃青年和外出务工人员进行全面的性病检查及性健康宣教,对于控制性病传播可能会有积极的意义。

参考文献

[1] Fathi R, Tsoukas MM. Genital warts and other HPV infections: established and novel therapies[J]. Clin Dermatol, 2014, 32(2):299-306.

[2] 姜树朋,李艳,汪明. 武汉地区女性 HPV 感染状况及其基因型分布[J]. 实用预防医学, 2015, 22(8):909-911.

[3] Tokley S, Jeyarajah J, Yankey D, et al. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescents, 2007-2013, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2014--United States[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2014, 63(29):620-624.

[4] Peng RR, Li HM, Chang H, et al. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection among female sex workers in Asia: a systematic literature review and meta-analysis[J]. Sex Health, 2011, 9(2):113-119.

[5] 刘巧英,林应标,陈晓琼,等. 湘南地区 HPV-DNA 检测及 21 种基因亚型分析[J]. 实用预防医学, 2009, 16(6):1758-1760, 1749.

[6] 薛珍,叶仕英,杜婉燕,等. 健康管理对感染高危型 HPV 妇女健康行为的影响[J]. 实用预防医学, 2017, 24(4):446-449.

[7] Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, et al. Human papillomavirus and cervical cancer[J]. Lancet, 2013, 382(9895):889-899.

[8] Fleischer AB, Jr. Condylomata acuminata (genital warts): patient demographics and treating physicians[J]. Sex Transm Dis, 2001, 28(11):643-647.

[9] Batista CS. 5-FU for genital warts in non-immunocompromised individuals[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, (4):CD006562.

[10] Munagala R, Donà MG, Rai SN, et al. Significance of multiple HPV infection in cervical cancer patients and its impact on treatment response[J]. Int J Oncol, 2009, 34(1):263-271.

[11] Freire MP, Pires D, Forjaz R, et al. Genital prevalence of HPV type-sand co-infection in men [J]. Int Braz J Urol, 2014, 40(1):67-71.

[12] Chen X, Li L, Lai Y, et al. Characteristics of human papillomaviruses infection in men with genital warts in Shanghai [J]. Oncotarget, 2016, 7(33):51903-51910.

[13] Brown DR, Schroeder JM, Bryan JT, et al. Detection of multiple human papillomavirus types in Condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients[J]. Clin Microbiol, 1999, 37(10):3316-3322.