

3 565 例女性体检人群人乳头瘤病毒 感染情况及型别分布

黄丽丽, 赵兰静, 吴茵, 潘杰
华东疗养院, 江苏 无锡 214065

摘要: **目的** 了解女性体检人群人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染情况及型别分布特征,为宫颈癌的早期防治提供依据。**方法** 采用 PCR-反向斑点杂交法对 2014 年 12 月—2018 年 10 月来华东疗养院体检的 3 565 例女性的宫颈脱落细胞样本进行 HPV 感染型别鉴定。**结果** 3 565 名女性中 HPV 感染者为 655 名,感染率为 18.37%,其中单一型别感染为 482 名,占比 73.59%;多种型别感染为 173 名,占比 26.41%。高危基因型 HPV 感染的前 5 位型别为 HPV52 型 3.84%,HPV53 型 2.52%,HPV51 型 2.13%、HPV58 型 1.96%和 HPV16 型 1.51%;低危基因型 HPV 感染的前 3 位型别是 HPV81 型 2.16%,HPV43 型 1.40%和 HPV42 型 1.37%。不同年龄组 HPV 感染率差异有统计学意义($\chi^2 = 17.817, P = 0.037$),其中 55~59 岁组的感染率最高(24.54%),60 岁后随着年龄的增加,感染率逐渐降低。同时,多种型别感染率最高的是 55~59 岁组(8.09%),其次是 25~29 岁组(7.14%)。**结论** 该地区体检女性高危 HPV 感染的常见型别是 HPV52 型、HPV53 型、HPV51 型、HPV58 型和 HPV16 型,25~29 岁及 55~59 岁的妇女更应予以重视,对阳性患者要加强定期随访。

关键词: 人乳头状瘤病毒;基因型;宫颈癌

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**B **文章编号:**1006-3110(2020)05-0609-03 **DOI:**10.3969/j.issn.1006-3110.2020.05.027

宫颈癌是全世界女性的第二大常见癌症和第四大癌症死因,据统计,全球每年有约 53 万例女性新患子宫颈癌,27 万例女性死于子宫颈癌^[1]。2015 年,我国子宫颈癌新发病例近 9.89 万人,死亡病例近 3.05 万人,且近年来我国宫颈癌发病率呈上升趋势^[2]。人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是一种嗜上皮组织的双链环状小 DNA 病毒,全球约 4.5%的癌症新发病例与 HPV 感染相关^[3]。迄今为止,在女性生殖道检测到约 40 种 HPV 基因型,根据致癌性分为高危型和低危型^[4]。高危型 HPV 持续感染可引起女性子宫颈、阴道等部位的癌前病变,病变可最终发展为浸润性癌,低危 HPV 感染可引起皮肤疣、肛门-生殖器疣等疾病^[5]。从 HPV 感染进展为浸润性宫颈癌通常需 10~20 年^[6],因此进行 HPV 基因分型筛查有助于实现早发现,早治疗,降低宫颈癌的发生率和死亡率。HPV 感染情况和型别分布有明显的区域、人群、年龄差异。为了解本地区女性 HPV 感染情况、HPV 亚型分布特征及 HPV 感染人群年龄分布特征,本文对 3 565 例体检女性的生殖道脱落细胞进行 HPV 检测,探讨 HPV 基因分型检测在宫颈癌防治方面的临床意义。

基金项目:江苏省卫生计生委科研课题(H201748)

作者简介:黄丽丽(1985-),女,江苏无锡人,本科,主管技师,研究方向:临床检验诊断。

通信作者:潘杰, E-mail: panjie68167@163.com。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选择 2014 年 12 月—2018 年 10 月在华东疗养院体检的已婚女性,年龄 25~87 岁,平均年龄 47.21 岁。纳入标准:(1)已婚或有性生活史;(2)无宫颈锥切及子宫切除史;(3)非经期女性。排除采集前 24 h 内有性生活、阴道灌洗及用药的样本。最终纳入 3 565 人。

1.2 仪器与试剂 试剂采用人乳头瘤病毒基因分型 23 型检测试剂盒(深圳亚能,生产批号:20131021),该试剂盒可检测 23 种型别,包括 17 种高危型 HPV(16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82 和 6 种低危亚型(6、11、42、43、81 和 83)。仪器有:ABI Veriti™ 96-Well PCR 仪、亚能恒温杂交仪、水浴锅、博日恒温金属浴。

1.3 样本的采集与保存 由妇科医生使用亚能一次性宫颈细胞采集器深入受检者宫颈口内,沿顺时针方向稍用力下压单方向旋转 4~5 周,获得足量的上皮细胞,将采样刷的刷头放入亚能细胞保存缓冲液中,沿刷柄折痕处将宫颈刷折断,旋紧瓶盖、做好标示,如不能马上检测,应将样本放置 4℃ 冰箱中,并在一周内检测。

1.4 HPV 基因分型检测 使用亚能人乳头瘤病毒基因分型 23 型检测试剂盒(PCR-反向斑点杂交)试剂盒,严格按照说明书提取 DNA、PCR 扩增、PCR 产物杂

交,根据膜条对应的显色点进行结果判读。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 22.0 版软件进行统计,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 HPV 感染情况 3 565 名女性中 HPV 感染者为 655 名,感染率为 18.37%,其中单一型别感染为 482 名,占比 73.59%;多种型别感染为 173 名,占比如 6.4% 2 种、3 种、4 种、5 种型别感染的患者分别为 18.93%、5.50%、1.22%、0.76%,未检出感染 5 种以上型别的患者,见表 1。

表 1 HPV 感染情况

感染类型	感染人数	百分比(%)
单一型别感染	482	73.59
2 种型别感染	124	18.93
3 种型别感染	36	5.50
4 种型别感染	8	1.22
5 种型别感染	5	0.76
总计	655	100.00

2.2 HPV 型别分布 高危型别中感染率最高的 5 种型别分别是 52 型(3.84%)、53 型(2.52%)、51 型(2.13%)、58 型(1.96%)和 16 型(1.51%);低危型别中感染率最高的 3 种型别分别是 81 型(2.16%)、43 型(1.4%)、42 型(1.37%),见表 2。

表 2 3 565 例女性 HPV 亚型阳性分布情况

分类	HPV 型别	总病 例数	型别感染率 (%)	单一型别 感染例数	多种型别 感染例数
高危型	16	54	1.51	29	25
	18	29	0.81	15	14
	31	23	0.65	9	14
	33	24	0.67	14	10
	35	23	0.65	11	12
	39	23	0.65	10	13
	45	11	0.31	4	7
	51	76	2.13	40	36
	52	137	3.84	86	51
	53	90	2.52	50	40
	56	19	0.53	12	7
	58	70	1.96	31	39
	59	33	0.93	18	15
	66	28	0.79	15	13
	68	47	1.32	26	21
	73	6	0.17	3	3
	82	4	0.11	2	2

续表 2

分类	HPV 型别	总病 例数	型别感染率 (%)	单一型别 感染例数	多种型别 感染例数
低危型	6	12	0.34	7	5
	11	8	0.22	2	6
	42	49	1.37	27	22
	43	50	1.40	30	20
	81	77	2.16	39	38
	83	3	0.08	1	2

注:表中存在多重感染,导致病例数的重复统计。

2.3 HPV 感染年龄分布 本研究各年龄组感染率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 17.817, P = 0.037$)。其中 55~59 岁组的感染率最高(24.54%),60 岁后随着年龄的增加,感染率逐渐降低。多种型别感染率在各年龄组中差异有统计学意义($\chi^2 = 17.983, P = 0.035$),其中最高的是 55~59 岁组,占 8.09%(31/383),其次是 25~29 岁组,占 7.14%(10/140)。见表 3。

表 3 3 565 例女性各年龄段 HPV 感染率

年龄 (岁)	病例	单一型别感染 (n, %)	多种型别感染 (n, %)	合计	
				例数	(%)
25~	140	14(10.00)	10(7.14)	24	17.14
30~	331	36(10.88)	13(3.93)	49	14.80
35~	464	65(14.01)	16(3.45)	81	17.46
40~	528	68(12.88)	29(5.49)	97	18.37
45~	639	89(13.93)	31(4.85)	120	18.78
50~	655	95(14.50)	27(4.12)	122	18.63
55~	383	63(16.45)	31(8.09)	94	24.54
60~	249	33(13.25)	13(5.22)	46	18.47
65~	111	14(12.61)	2(1.80)	16	14.41
≥70	65	5(7.69)	1(1.54)	6	9.23
合计	3 565	482(13.52)	173(4.85)	655	18.37

3 讨论

子宫颈癌主要由高危型 HPV 持续感染所致,在 99.7% 的子宫颈癌中都可检测到高危型 HPV^[7]。HPV 感染率随子宫颈病变严重程度升高而升高,且感染型别在不同地区、不同人群及不同级别子宫颈病变中分布不同。2014 年 4 月,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了 HPV 分型检测可以作为子宫颈癌的初筛手段应用于临床工作中。2017 年由中华预防医学会妇女保健分会发布了《子宫颈癌综合防控指南》也将 HPV 分型检测作为子宫颈癌筛查方案。随着分子生物学的发展,HPV-DNA 基因分型出现了很多检测方法,现主要有荧光定量 PCR 法、PCR-杂交法和基因芯片技术。本研究方法采用了 PCR-反向斑点杂交法

的原理,对23种HPV基因型进行分型检测,该方法与传统的方法相比具有通量高,灵敏性强,特异性好,准确性高,可检测多重感染等优点,是目前认为进行HPV DNA检测和分型比较好的方法^[8]。

Wang等^[9]报道的5869例样本的HPV总感染率为21.7%,海口HPV感染率在37个城市最高,为31.94%,南昌HPV感染率最低,为18.42%,上海HPV感染率为22.61%。本研究结果显示体检女性HPV感染率为18.37%,低于浙江桐庐县的36.7%^[10],高于深圳的10.3%^[11]。由此可见,不同地区HPV感染状况存在差异。这可能因为我国地域辽阔,民族多样,地区经济发展不平衡,女性对HPV的认知,主动接受利用预防保健知识的程度不同有关^[12]。

本研究结果显示,在655例感染者中,73.59%的患者为单一型别感染,而只有0.76%的患者为5种型别感染。随着感染型别的增加,其感染百分比的下降,可能与HPV亚型之间存在竞争和抑制有关^[12]。Lee等^[13]发现单一HPV感染使宫颈癌的患病风险增加19.9倍,而多重HPV感染使该风险增加到31.8倍。提示对HPV亚型多重感染者要特别加强定期随访。本研究HPV高危亚型中,感染率前5位分别是52型(3.84%)、53型(2.52%)、51型(2.13%)、58型(2.02%)和16型(1.51%);低危型中感染率最高的是81型(2.16%)、其次为43型(1.4%)和42型(1.37%)。有研究报道^[14-16],16型是中国部分地区最主要的高危型别,与本研究结果并不一致。原因可能为本研究对象是常规体检样本,多数HPV感染具有隐匿性,而一些研究中对象多为宫颈病变和宫颈癌患者,16型与此类疾病高度相关^[17]。

本研究结果显示不同年龄组HPV感染率差异有统计学意义,55~59岁组的感染率最高(24.54%),在30~34岁感染率出现一个低谷(14.8%),60岁以后出现第二个低谷,≥70岁组感染率最低(9.23%),与上海奉贤区^[18]和Wang等^[9]报道的国内37个城市不同年龄段的HPV感染分布情况较一致。国内外研究结果显示20~25岁是HPV感染的第一个高峰^[19-20],由于本研究小于25岁的体检人群很少,故未纳入统计中。山西省宫颈癌筛查队列的动态研究^[21]中发现,HPV多种型别感染率随年龄增长有明显波动,并在51~60岁时突然增高。在本研究中,HPV多种型别感染率最高的是55~59岁组(8.09%),其次是25~29岁组(7.14%),这可能与围绝经期女性因生理因素造成体内激素改变,清除既往感染和新发感染的能力减弱以及25~29岁组女性性生活活跃有关。这提示对55~

59岁组和25~29岁组HPV亚型多重感染者要特别加以重视,必要时应进行阴道镜活检。

综上所述,3565例体检女性高危HPV感染的常见型别是HPV52型、HPV53型、HPV51型、HPV58型和HPV16型,25~29岁及55~59岁的妇女更应予以重视,对阳性患者要加强定期随访。

参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] 王临虹, 赵更力. 中国子宫颈癌综合防控指南[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(1): 1-3.
- [3] World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations [J]. Vaccine, 2017, 35(43): 5753-5755.
- [4] 邹健, 谢幸. 子宫颈病变中人乳头瘤病毒基因型58流行病学特点研究进展[J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(4): 349-350, 354.
- [5] 罗仲秋, 冷平, 刘祥琴, 等. 成都地区妇女HPV感染的流行病学特征及与宫颈病变的关系[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2018, 37(1): 49-53.
- [6] 刘昱, 魏丽惠. HPV持续感染作为子宫颈癌预防性疫苗有效性终点的可行性分析[J]. 现代妇产科进展, 2015, 24(7): 549-551.
- [7] 吴颖, 曹芬芳, 刘太林, 等. 湖南地区7076例女性HPV感染情况及分型分析[J]. 实用预防医学, 2019, 26(4): 474-477.
- [8] 赵一琳, 崔映红, 黄少芝. PCR-荧光法与PCR-膜杂交法在检测HPV-DNA中的比较分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(2): 204-206.
- [9] Wang R, Guo XL, Wisman GBA, et al. Nationwide prevalence of human papillomavirus infection and viral genotype distribution in 37 cities in China [J]. BMC Infect Dis, 2015, 15(1): 257.
- [10] 方玉才, 王秋英, 杨燕飞, 等. 1448例妇科患者HPV感染型别分布及临床分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2013, 27(6): 449-451.
- [11] 林威, 刘植华, 王月云, 等. 深圳女性子宫颈人乳头瘤病毒感染型别分布情况[J]. 中国热带医学, 2018, 18(11): 16-18, 22.
- [12] Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings [J]. J Infect Dis, 2010, 202(12): 1789-1799.
- [13] Lee SA, Kang D, Seo SS, et al. Multiple HPV infection in cervical cancer screened by HPV DNA chip [J]. Cancer Lett, 2003, 198(2): 187-192.
- [14] 李军, 王一羽, 田小飞, 等. 陕西省人乳头瘤病毒基因分型检测分析[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(3): 192-196.
- [15] Hou R, Xu C, Zhang S, et al. Distribution of human papillomavirus genotype and cervical neoplasia among women with abnormal cytology in Beijing, China [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2012, 119(3): 257-261.
- [16] 张建海, 王前, 王巍, 等. 北京市大兴区2117例女性宫颈人乳头瘤病毒感染基因亚型状况分析[J]. 实用预防医学, 2019, 26(4): 468-470.
- [17] Xu HH, Wang K, Feng XJ, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes and relative risk of cervical cancer in China: a systematic review and meta-analysis [J]. Oncotarget, 2018, 9(20): 15386-15397.
- [18] 李晓娇, 卢晓佳, 张群峰. 上海市奉贤区人乳头瘤病毒感染状况及型别分布特征[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(20): 2792-2793.
- [19] 吴瑞芳, 刘植华, 周庆芝, 等. 深圳女性生殖道人乳头瘤病毒感染与子宫颈上皮内瘤样病变发生率调查及子宫颈癌筛查方法的评价[J]. 中国医学科学院学报, 2010, 32(1): 90-95.
- [20] Castle PE, Schiffman M, Herrero R, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica [J]. J Infect Dis, 2005, 191(11): 1808-1816.
- [21] 董丽, 胡尚英, 张倩, 等. 山西省宫颈癌筛查队列中人乳头瘤病毒基因型别分布10年动态变化规律研究[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(1): 20-25.