

# 湖州市女性 HPV 感染及宫颈癌发生情况分析

施卫琴, 沈磊芬, 蔡丽文

湖州市妇幼保健院, 浙江 湖州 313000

**摘要:** **目的** 分析湖州市女性人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染情况及宫颈癌发生情况,为当地卫生行政部门制定相关政策提供科学依据。**方法** 回顾性分析湖州市 2018 年 10 月—2019 年 12 月接受 HPV 检查及宫颈癌筛查的 35~64 周岁女性临床资料,所有人群均采用 HPV 基因分型试剂盒检测 HPV 感染情况,薄层液基细胞学检查(thinprep cytologic test, TCT)筛查宫颈癌变情况。采用描述分析湖州市不同地区、不同年龄女性 HPV 感染情况及宫颈癌前病变和宫颈癌检出情况。**结果** 2018 年 10 月—2019 年 12 月湖州市共 25 153 名女性接受筛查,HPV 感染阳性率 12.07%,吴兴区阳性率最高为 13.73%,不同地区 HPV 阳性率差异有统计学意义( $\chi^2 = 44.153, P < 0.001$ ),随着年龄增大 HPV 阳性率增高( $\chi^2 = 48.646, P < 0.001$ );HPV 亚型感染分布中单一感染最多(84.07%),单一感染以 HPV52 亚型最多(21.55%),六重感染最少(0.03%)。共计筛查出 4 例宫颈癌患者;2 225 例 HPV 阳性者接受阴道 TCT 检查,共检出阳性者 395 例,阳性率 17.75%,其中 ASC-US 人数最多,占 11.55%;不同地区、不同年龄组癌前病变 ASC-US、ASC-H、LSIL 和 HSIL 分布差异有统计学意义(地区: $\chi^2 = 140.432, P < 0.001$ ;年龄: $\chi^2 = 63.446, P < 0.001$ )。**结论** 湖州市宫颈癌筛查中不同地区、不同年龄组 HPV 感染情况及宫颈癌前病变差异显著,根据当地实际情况,提高筛查覆盖率,加强对高风险人群实时监测。

**关键词:** 宫颈癌;筛查;HPV 感染

**中图分类号:** R737.33 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2021)05-0621-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2021.05.023

宫颈癌是女性健康的主要威胁之一,不仅给个人和家庭带来巨大的经济负担和心理压力,也增加了国家的医疗财政支出<sup>[1-2]</sup>。人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是一种小型的球形双链环状 DNA 病毒,能引起人体皮肤黏膜的鳞状上皮增殖。现已证实持续高危的 HPV 感染是宫颈癌变的主要原因<sup>[3]</sup>。欧洲生殖道感染和肿瘤研究组织在宫颈癌预防指南中指出 HPV DNA 检测可作为宫颈癌初步筛查的有效方法<sup>[4]</sup>。本研究中湖州市对各个县区 35 岁以上的女性采用团队式和分片式的筛查,以 HPV 基因分型检测技术为初筛方法结合薄层液基细胞学(thinprep cytology test, TCT)检查作为 HPV 阳性结果的分流,以期了解湖州市不同县区、不同年龄 HPV 感染及宫颈癌的分布情况,为卫生行政部门制定相关政策提供科学依据。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 2018 年 10 月—2019 年 12 月湖州市接受 HPV 检查及宫颈癌筛查的 35~64 周岁女性,共 25 153 名。其中长兴县 5 363 人、安吉县 8 633 人、德清县 2 281 人、吴兴区 6 773 人和南浔区 2 103 人,筛

查机构为湖州市当地的妇保院、人民医院、体检中心等。纳入标准:①年龄为 35~64 岁的适龄女性;②神志清楚,理解力正常;③参加辖区城乡居民基本医疗保险;④均为初次进行 HPV 检测或者 TCT 检查;⑤知情并同意本次研究者。排除标准:①有子宫切除史者;②处于妊娠期妇女;③有妇科相关恶性肿瘤患者;④接种 HPV 疫苗者;⑤处于经期及其他筛查禁忌症者。

### 1.2 筛查方法

**1.2.1 HPV-DNA 分型检测法** 初筛方法为 HPV 基因分型检测法,患者均由妇科医生取样,要求 24 h 内禁止性生活,3 d 内无阴道给药。通过政府部门进行宣传动员,下达至乡镇政府、居(村)委会进行筛查对象的登记,签署知情同意书。HPV 基因分型样本采集方法:以窥阴器充分暴露宫颈,用棉拭子将宫颈口过多的分泌物擦去,使用取材刷插入宫颈,顺时针方向旋转 5~8 圈,将宫颈外口及宫颈管的脱落细胞装入细胞保存液中,并进行盆腔检查及阴道分泌物湿片显微镜检查/革兰染色检查。HPV 基因分型仪器与试剂:试剂为湖州凯普生物化学有限公司生产的 HPV 亚型检测试剂盒(PCR+膜杂交法);仪器为 Applied Biosystem 2720 热循环 PCR 仪。HPV 感染中单纯感染某一种 HPV 亚型的称为单一感染,同时存在两种或两种以上不同 HPV 亚型感染的即为多重感染。

**1.2.2 TCT 检查** 针对 HPV 阳性者,分型若是

**作者简介:** 施卫琴(1982-),女,浙江湖州人,本科,主治医师,研究方向:妇产科和妇女保健。

HPV16 和 HPV18 直接进行阴道镜检查;其他分型者同时进行 TCT 检查。TCT 具体检查按全自动细胞制片机的仪器操作说明自动制片,体积分数为 95%乙醇固定,巴氏染色,显微镜下观察。诊断根据 TBS 分类,ASC-US:不典型鳞状细胞;ASC-H:不排除高级别鳞状上皮内病变不典型鳞状细胞;LSIL:低级别鳞状上皮内病变;HSIL:高级别鳞状上皮内病变。TCT 检查仪器和试剂:全自动细胞制片机(ThinPrep 2000,美国 Hologic 公司),生物显微镜(日本奥林帕斯公司)。

1.2.3 阴道镜检查及病理活检 可疑者进行阴道镜检查及宫颈活检,在可疑部位进行活检。病理学分级:CINI 表示轻度宫颈上皮内瘤样病变,病变局限在上皮层的下 1/3,即轻度宫颈不典型增生;CIN II 及以上表示中重度宫颈癌前病变,病变局限在上皮层的 1/2~2/3及以上,其中重度宫颈不典型增生又称为宫颈原位癌。

1.3 统计学分析 数据录入采用 Excel 软件,数据分析采用 SPSS 22.0。计数资料用率或构成比表示,采用 $\chi^2$  检验进行比较, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 湖州市不同地区、年龄女性 HPV 感染情况 2018 年 10 月—2019 年 12 月湖州市接受筛查 25 153 名女性中,HPV 阳性者共 3 035 例,总阳性率为 12.07%。HPV 阳性率最高的为吴兴区 13.73%。其次为德清县 305 例,阳性率 13.37%;安吉县 1 005 例,阳性率 11.64%;长兴县 605 例,阳性率 11.28%;南浔区 HPV 阳性率最低,为 9.03%。各地区差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 1。

表 1 不同地区、年龄组女性的 HPV 感染情况

项目	例数	HPV 检查阳性(%)	$\chi^2$ 值	$P$ 值
地区			44.153	<0.01
长兴县	5 363	605(11.28)		
安吉县	8 633	1 005(11.64)		
德清县	2 281	305(13.37)		
吴兴区	6 733	930(13.73)		
南浔区	2 103	190(9.03)		
年龄(岁)			48.646	<0.01
30~	1 634	160(9.79)		
41~	6 795	741(10.91)		
51~	12 474	1501(12.03)		
61~	4 250	633(14.89)		

将 25 153 名女性按年龄分为四组,其中 60 岁以上的女性 HPV 阳性率最高,为 14.89%;其次为 51~岁组,阳性率 12.03%;30~岁年龄组 HPV 阳性率最低,

为 9.79%。随着年龄增长,HPV 阳性率增加,不同年龄之间 HPV 阳性率差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 1。

2.2 湖州市女性 HPV 感染亚型分布 3 035 例 HPV 阳性女性中,单一亚型感染的人数最多有 2 551 人,占 84.07%,其中感染 HPV52 的人数最多,为 654 人,占 21.55%。HPV 二重感染的有 379 人,占 12.49%;HPV 三重感染的有 66 人,占 2.17%;HPV 四重感染的有 15 例,占 0.49%;HPV 五重感染和六重感染的较少,各有 1 例,占 0.03%;未分型的 HPV 感染者有 22 例,占 0.72%,见表 2。

表 2 HPV 亚型感染分布情况

HPV 亚型	感染人数	构成比(%)
单一感染	2 551	84.07
6	4	0.13
11	3	0.10
16	247	8.14
18	113	3.72
31	95	3.13
33	107	3.53
35	77	2.54
39	168	5.54
42	20	0.66
43	12	0.40
44	2	0.07
45	43	1.42
51	213	7.02
52	654	21.55
53	9	0.30
56	86	2.83
58	418	13.77
59	32	1.05
65	1	0.03
66	5	0.16
68	218	7.18
CP8304	24	0.79
二重感染	379	12.49
三重感染	66	2.17
四重感染	15	0.49
五重感染 16、33、51、56、58	1	0.03
六重感染 16、18、33、35、52、68	1	0.03
未分型	22	0.72

2.3 宫颈癌前病变和宫颈癌检出情况 本次筛查中,共筛查出 4 例宫颈癌患者,分别分布于长兴县、安吉县、德清县、吴兴区四个地区,51~岁年龄组有两例,30~岁组、61 岁以上组各 1 例。

宫颈细胞病理学特征分析,CINI 安吉县最多 92

人,占 37%;CINⅡ及以上有 27 人,占 11%。其次是长兴县 CINⅠ有 46 人,占 18%;CINⅡ及以上有 21 人,占 8%。年龄分布中,51~60 岁 CINⅠ最多 86 例,占 34%;CINⅡ有 31 例,占 12%。其次为 41~50 岁年龄组 CINⅠ为 59 例,占 23%;CINⅡ为 22 例,占 9%,见表 3。

表 3 不同地区、年龄组女性的宫颈癌前病变和宫颈癌检出情况(例,%)

类别	CINⅠ	CINⅡ及以上	宫颈癌	其他
地区				
长兴县	46(0.86)	21(0.39)	1(0.02)	5 295(98.73)
安吉县	92(1.07)	27(0.31)	1(0.01)	8 513(33.84)
德清县	7(0.31)	6(0.26)	1(0.04)	2 267(9.01)
吴兴区	15(0.22)	18(0.27)	1(0.01)	6 739(26.79)
南浔区	16(0.76)	3(0.14)	0(0.00)	2 084(8.29)
年龄(岁)				
30~	17(1.04)	4(0.24)	1(0.06)	1 612(6.41)
41~	59(0.87)	22(0.32)	0(0.00)	6 714(26.69)
51~	86(0.69)	31(0.25)	2(0.02)	12 355(49.12)
61~	14(0.33)	18(0.42)	1(0.02)	4 217(16.77)

2.4 TCT 检查结果的分布情况 对 HPV 阳性者进行 TCT 检查,共计检查 2 225 例,共检查出 TCT 阳性者 395 例,总阳性率 17.75%。其中 ASC-US 人数最高,为 257 例,占总检测者的 11.55%;其次为 LSIL 82 例,占总检测者的 3.69%;ASC-H33 例,占总检测者的 1.48%;HSIL 人数最少,占总检测人数的 1.03%。不同地区 TCT 检查结果分布差异有统计学意义( $\chi^2=140.432,P<0.001$ ),表明长兴县、安吉县、德清县、吴兴区和南浔区宫颈癌癌前病变 ASC-US、ASC-H、LSH、HSIL 的分布不同。同时,不同年龄组癌前病变分布差异有统计学意义( $\chi^2=63.446,P<0.001$ )。

表 4 不同地区、年龄组女性的 TCT 结果分布(例,%)

类别	受检数	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	$\chi^2$ 值	P 值
地区						140.432	<0.001
长兴县	414(18.61)	96(4.32)	8(0.36)	13(0.58)	11(0.49)		
安吉县	846(38.02)	103(4.63)	9(0.40)	42(1.89)	8(0.36)		
德清县	245(11.01)	19(0.85)	6(0.27)	4(0.18)	1(0.04)		
吴兴区	550(24.72)	28(1.26)	8(0.36)	18(0.81)	2(0.09)		
南浔区	170(7.64)	11(0.49)	2(0.09)	5(0.22)	1(0.04)		
年龄(岁)						63.446	<0.001
30~	118(5.30)	18(0.81)	0(0.00)	9(0.40)	2(0.09)		
41~	552(24.81)	64(2.88)	10(0.45)	33(1.48)	6(0.27)		
51~	1 109(49.84)	140(6.29)	18(0.81)	35(1.57)	13(0.58)		
61~	446(20.04)	35(1.57)	5(0.22)	5(0.22)	2(0.09)		
合计	2 225(100.00)	257(11.55)	33(1.48)	82(3.69)	23(1.03)		

3 讨 论

宫颈癌是危害全球女性健康的首要恶性肿瘤之一,位居女性癌症发生率的第四位,2018 年我国新发宫颈癌病例约 10.6 万例,死亡病例约 4.8 万例<sup>[5]</sup>。目前诱发宫颈癌发生的高危因素主要是人乳头瘤病毒的持续感染,但大多数 HPV 是一过性感染,通常在一年左右的时间被自身的免疫系统自然清除,只有少数的高危型随着时间变化病情不断恶化发展,最终导致宫颈癌前病变<sup>[6]</sup>。宫颈癌的筛查主要围绕 HPV 阳性者开展确诊性的调查,本次调查中 HPV 阳性率为 12.07%,与全国 HPV 阳性水平持平<sup>[7]</sup>。不同地域和年龄 HPV 感染不同,湖州市女性 HPV 阳性率最高的为吴兴区和德清县达 13.73%、13.37%,高于全市水平。一般 HPV 感染多发生在卫生条件相对较差地区,或是与当地宣传教育、医疗水平直接相关。加大对个别地区的宣教,了解 HPV 的感染因素和预防措施,可以有效降低 HPV 阳性发生情况。年龄分布表现为 60 岁以上女性 HPV 阳性率最高(14.89%),随着年龄增加 HPV 阳性率增大,由于 60 岁以上女性生殖道黏膜抵抗能力开始衰退下降,体内雌激素水平明显降低<sup>[8]</sup>,因此更应重视加强对绝经后女性群体宫颈病变及宫颈癌的筛查防治工作<sup>[9]</sup>。

HPV 感染表现为单一感染高于多重感染,本研究单一感染者超过 80%,这与以往的研究结果一致<sup>[10-12]</sup>。基因分型分析显示,HPV 感染中 HPV52、HPV16、HPV58 阳性率最高,同时这三种为我国报告最多的 HPV 分型<sup>[13-16]</sup>。值得注意的是,在本研究中,最常见的 HPV 基因型为 HPV52,不同于中国许多其他区域,包括辽宁、山东、福建、佛山、重庆、新疆等,最常见的 HPV 基因型是 HPV16<sup>[17-19]</sup>。此外本研究中 HPV51、HPV68 阳性率达到 7%,国内的 9 价 HPV 疫苗主要预防 HPV6、HPV11、HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV45、HPV52 和 HPV58 的感染,目前不包括 HPV51 和 HPV68,对于疫苗扩展研发需要进一步研究,不同地区可能表现感染亚型有所区别。

TCT 检查是目前宫颈癌前病变的常见检查手段,相较于以前的刮宫检查,TCT 有着方便、检测时间快、对患者的伤害小的特点,但是 TCT 对于 CINⅠ只能进行初筛,无法进行最后诊断。根据 TCT 检测的癌前病变类型可以确定病灶范围。本次筛查中,不同地区癌前病变的分级不同,相较于其他县区,吴兴区和德清县病理性改变例数较少,CINⅠ发生率低于其他三个县区。癌前病变的年龄分布多集中在 51~60 岁年龄组,研究表明宫颈癌前病变分级 CINⅠ到 CINⅡ需要历时平均 9 年的时间<sup>[20]</sup>。宫颈癌病变是一个渐变的过程,

从轻度到重度需要很长一段时间,对于高危地区 CINI 者,加大筛查和宣传力度以期达到二级预防的目的,对于降低宫颈癌发病率有实际意义<sup>[21-23]</sup>。

综上所述,湖州市宫颈癌筛查中不同地区、年龄组 HPV 感染情况及宫颈癌前病变差异显著,应根据当地实际情况,完善宫颈癌筛查系统,对高风险人群加大宣传力度,实现宫颈癌的“三早”预防。

## 参考文献

- [1] Zhang S, Batur P. Human papillomavirus in 2019: an update on cervical cancer prevention and screening guidelines[J]. Cleve Clin J Med, 2019, 86(3):173-178.
- [2] Sawaya GF, Smith-McCune K, Kuppermann M. Cervical cancer screening: more choices in 2019[J]. JAMA, 2019, 321(20):2018-2019.
- [3] Zhao X, Cui Y, Jiang S, et al. Comparative study of HR HPV E6/E7 mRNA and HR-HPV DNA in cervical cancer screening[J]. Natl Med J China, 2014, 94(43):3432-3435.
- [4] Monsonego J. EUROGIN 2010: roadmap on cervical cancer prevention[J]. Gynecol Obstet Fertil, 2011, 39(7-8):462-467.
- [5] Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis[J]. Lancet Glob Health, 2020, 8(2):e191-e203.
- [6] 徐维,曾孟兰,杨黎明. HPV 感染与年轻宫颈癌的关系[J]. 实用预防医学, 2009, 16(4):1151-1152.
- [7] 赵宇倩,赵方辉,胡尚英,等. 中国女性人群宫颈人乳头瘤病毒感染及型别分布的多中心横断面研究[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(12):1351-1356.
- [8] Fleming K, Simmons VN, Christy SM, et al. Educating hispanic women about cervical cancer prevention: feasibility of a promotora-led charla intervention in a farmworker community[J]. Ethn Dis, 2018, 28(3):169-176.
- [9] 张驰东,高燕,缪应新,等. 上海地区老年女性人乳头状瘤病毒感染型别分布特征[J]. 老年医学与保健, 2018, 24(4):397-400.
- [10] Zhao P, Liu S, Zhong Z, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection among women in northeastern Guangdong Province of China[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1):204.
- [11] Zhang C, Cheng W, Liu Q, et al. Distribution of human papillomavirus infection: a population-based study of cervical samples from Jiangsu Province[J]. Virol J, 2019, 16(1):67.
- [12] Xiang F, Guan Q, Liu X, et al. Distribution characteristics of different human papillomavirus genotypes in women in Wuhan, China[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(8):e22581.
- [13] Lu JF, Shen GR, Li Q, et al. Genotype distribution characteristics of multiple human papillomavirus in women from the Taihu River Basin, on the coast of eastern China[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):226.
- [14] Tang Y, Zheng L, Yang S, et al. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Southwest China: a cross-sectional five years study in non-vaccinated women[J]. Virol J, 2017, 14(1):84.
- [15] 孙瑞,郝华,汤传梅,等. 宫颈上皮内瘤变及宫颈癌患者人乳头瘤病毒基因型及病毒载量的变化研究[J]. 实用预防医学, 2017, 24(8):996-999.
- [16] 黄丽丽,赵兰静,吴茵,等. 3 565 例女性体检人群人乳头瘤病毒感染情况及型别分布[J]. 实用预防医学, 2020, 27(5):609-611.
- [17] Jiang L, Tian X, Peng D, et al. HPV prevalence and genotype distribution among women in Shandong Province, China: analysis of 94,489 HPV genotyping results from Shandong's largest independent pathology laboratory[J]. PLoS One, 2019, 14(1):e210311.
- [18] Wang J, Tang D, Wang K, et al. HPV genotype prevalence and distribution during 2009-2018 in Xinjiang, China: baseline surveys prior to mass HPV vaccination[J]. BMC Womens Health, 2019, 19(1):90.
- [19] Zhao JW, Xu JJ, Yan M, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus: implications for cancer screening and vaccination in Henan Province, China[J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2016, 49(2):237-240.
- [20] Gupta SM, Mania-Pramanik J. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis[J]. J Biomed Sci, 2019, 26(1):28.
- [21] 戈文舜,钱洁芳,任丽芳,等. 不同年龄 HR-HPV 病检结果在宫颈癌筛查中的价值[J]. 中国妇幼保健研究, 2019, 30(11):1368-1373.
- [22] 刘芳林,路影,李飞飞,等. 宫颈分泌物检测 HPV 基因型对老年宫颈癌癌前病变的筛查效果[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(23):4956-4958.
- [23] 吴颖,曹芬芳,刘太林,等. 湖南地区 7 076 例女性 HPV 感染情况及分型分析[J]. 实用预防医学, 2019, 26(4):474-476.

收稿日期:2021-02-01