

# 甘肃地区女性宫颈HPV感染现状

杜宏<sup>1</sup>, 索兰草<sup>2</sup>, 刘红贤<sup>3</sup>, 王强<sup>4</sup>, 刘斌<sup>5</sup>, 简启亮<sup>1</sup>, 黄山<sup>1</sup>, 张文华<sup>5</sup>, 王芳<sup>1\*</sup>

(1. 兰州大学第二医院, 甘肃兰州, 730000; 2. 兰州军区机关门诊宫颈疾病诊治中心, 甘肃兰州, 730000; 3. 陇南市人民医院病理科, 甘肃陇南, 742500  
4. 成县人民医院妇产科, 甘肃成县, 742500; 5. 兰州军区兰州总医院, 甘肃兰州, 730000; )

摘要: 目的

了解甘肃地区女性人乳头瘤病毒(HPV)感染基因亚型、年龄及地区分布特点。方法采用凯普医用核酸分子快速导流杂交基因芯片技术, 对2010年5月至2012年7月间7318名在兰州军区机关门诊宫颈疾病诊治中心、兰州军区总院病理科、兰州大学第二医院妇产科门诊、成县人民医院妇产科及陇南市人民医院病理科就诊的女性进行生殖道21种HPV感染基因亚型筛查。结果

甘肃地区女性HPV感染率为19.9%, 其中高危型HPV感染率14.78%, 低危型HPV感染率3.38%;

HPV16为主要致病亚型, 占28.59%; HPV感染者中单一感染占81.82%, 多重感染占18.18%。按年龄分组中50~岁组HPV感染率最高, 占24.24%; 按地区分析, 陇南地区HPV感染率最高, 达到30.97%。结论

甘肃地区为宫颈癌高发区, 对该地区女性进行子宫颈癌的筛查和防治已成为当务之急。

关键词: 人乳头瘤病毒(HPV)、凯普医用核酸分子快速导流杂交基因芯片技术、甘肃地区

~~Current situation of cervical HPV infection in females in Gansu Province~~

1. 作者简介: 杜宏, 女(1985.09-), 汉族, 甘肃秦安人, 硕士, 助理研究员, 现从事妇产科及辅助生殖医学工作。

2. 通讯作者: 王芳, 女(1973.05-) 博士, 主任医师, 硕士生导师, 电话: 13919302888, 邮箱: [wangfang4323@126.com](mailto:wangfang4323@126.com), 现从事妇科肿瘤及辅助生殖医学工作。

项目支持: 本项目受国家自然科学基金青年基金(81202959); 甘肃省科技厅支撑计划资助项目(090NKCA125)资助

Corresponding author: WANG Fang, E-mail: [wangfang4323@126.com](mailto:wangfang4323@126.com)

DU Hong\* , SUO Lan-cao , LIU Hong-xian , WANG Qiang , LIU Bin , JIAN Qi-

liang , HUANG Shan , ZHANG Wen-hua , WANG Fang

\*Lanzhou University Second Hospital , Lanzhou , Gansu730000, China

**Abstract: Objective** To learn the subgenotypes of human papillomavirus(HPV) from the infected females in Gansu province as well as their age and regional distribution. **Methods** Samples were collected from 7,318 females who consulted in the Cervical Disease Treatment Center of Lanzhou Military Authority, the Department of Pathology of Command Hospital of Lanzhou Military Area, the Obstetrics and Gynecology Outpatient in Lanzhou University Second Hospital, the Obstetrics and Gynecology Outpatient in The People's Hospital of Chengxian and the Department of Pathology in The People's Hospital of Longnan from May, 2010 to July , 2012. The subgenotypes of the HPV detected in the samples were determined by cape flow-through hybridization and gene chip technology. **Results** The infection rate of HPV in females in Gansu Province was 19.9%(1,452/7,318). The infection rate of high-risk HPV (HR-HPV) was 14.78% and that of the low-risk HPV (LR-HPV) was 3.38%. From the 1,452 HPV-infected samples, HPV16 was found to be the main pathogenic subtype, accounting for 28.58%. Single infection accounted for 81.82% and multiple infection accounted for 18.18%. As for age, the females aged 50 years and above had the highest HPV infection rate ( 24.24%). As for region, Longnan was the place with the highest infection rate (30.97%). **Conclusions** Gansu is a high-incidence area of HPV. It is of top priority to screen and prevent cervical cancer among females in this area.

**Key word:** HPV; Cape flow-through hybridization and gene chip technology; Gansu

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一，其发病率在女性肿瘤中位居第二，仅次于乳腺癌<sup>[1]</sup>。据世界范围统计每年有52.98万新发病例，其中约13万在中国，为我国妇女恶性肿瘤第一位<sup>[2]</sup>。甘肃省是宫颈癌的高发地区，据调查显示该地区宫颈癌患病率502.56 / 10万，居全国之首<sup>[3]</sup>。人乳头瘤病毒（human papilloma virus HPV）感染已被证实是宫颈癌发生的首要因素且为始动因素<sup>[4]</sup>。目前已鉴定出HPV有100多种亚型，根据其致病力分为高危型和低危型，高危型HPV感染可引起多种恶性肿瘤，如喉癌、膀胱癌、宫颈癌、肉瘤等<sup>[5]</sup>；低危型HPV感染常引起湿疣等良性病变<sup>[6]</sup>。近年来，基因芯片技术已应用于HPV的分型，并取得良好的临床效果。本研究采用凯普医用核酸分子快速导流杂交基因芯片技术，对在兰州军区机关门诊宫颈疾病诊治中心、兰州军区总院病理科、兰州大学第二医院妇产科门诊、成县人民医院妇产科及陇南市人民医院病理科就诊的女性进行生殖道21种HPV感染基因亚型筛查，了解并掌握甘肃地区与宫颈癌发病相关的主要HPV型别分布。此研究的结果可能为研究甘肃地区宫颈癌的发病机理，制定该地区临床诊疗方案提供新的思路。

## 1. 对象与方法

### 1.1 对象

2010年5月至2012年7月在甘肃省军区门诊就诊的女性，共计7318人，年龄19-80岁，平均年龄（40.22±8.93）岁，均来源于甘肃省地区，所有患者至少有1年性生活史、处于非妊娠期、无其它内外科疾患、无盆腔放疗、化疗病史。患者来源中河东地区包含平凉市、庆阳市，河西地区包含武威地区、酒泉地区、张掖地区，其余按行政市划分。

### 1.2 仪器与试剂

PCR扩增仪（PEApplied Biosystems），医用核酸分子快速杂交仪（HHM-2），台式高速离心机（KP-TG16A），高压灭菌锅（YXQ-LS-50SII）。HPV-DNA提取试剂盒购自大连宝生物技术有限公司，HPV基因微阵列分型检测试剂盒购自深圳凯普生物技术有限公司。

### 1.3 标本采集和处理

所有受检者均由各单位固定的妇产科医生用凯普公司配套专用宫颈刷置于宫颈口（鳞柱交接处）沿顺时针旋转3-5周获得足够的移行区上皮细胞后取出，放入3mL专用细胞保存液中，沿刷柄折痕处将宫颈刷柄折断，旋紧管盖，做好样本标记，立即送检或放置4℃冰箱中，3天内检验。

### 1.4 检测方法

HPV感染型别检测步骤：（1）标本DNA提取：用试剂盒提取DNA。（2）PCR扩增与变性。（3）按凯普公司提供的实验步骤进行HPV导流杂交，酶标显色。（4）结果判断：肉眼观察检测结果，阳性点为清晰可见的蓝紫色圆点，根据膜条HPV分型分布图，判断阳性点为何种HPV病毒类型。本检测将HPV分为21种基因亚型，有2种或2种以上者为多重感染，对多重感染者，各亚型阳性率重复计算。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS18.0统计软件进行统计学分析，列联表资料分析，各年龄组间检出率差异用 $\chi^2$ 检验， $P$ 检验为双向， $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HPV感染状况和型别分布

7318名女性中有1452名感染HPV，总感染率为19.9%(1452/7318)，其中高危型HPV感染率14.78%(1082/7318)，低危型HPV感染率3.38%(247/7318)。感染HPV的女性中，高危型感

染率为74.52%(1082/1452)，低危型感染率为17.01%(247/1452)，高危型与低危型同时感染者占8.47%(123/1452)。检测的21种亚型均有出现，阳性率按递减顺序排列情况见表1。

表1甘肃省妇女HPV感染的不同类型

甘肃省妇女HPV感染的不同类型			
感染类型	感染数	HPV阳性数	感染率(%)
16	415	1452	28.59
58	247	1452	17.01
52	194	1452	13.34
18	113	1452	7.77
53	98	1452	6.74
6	92	1452	6.30
11	92	1452	6.30
33	79	1452	5.43
39	74	1452	5.13
68	66	1452	4.55
31	64	1452	4.40
66	53	1452	3.67
81	49	1452	3.37
59	42	1452	2.93
51	26	1452	1.76
45	23	1452	1.61
56	23	1452	1.61
cp8304	19	1452	1.32
35	15	1452	1.03
42	6	1452	0.44

2.2 不同年龄段HPV感染阳性率比较

7318例受检者分成5个年龄段，由于样本数量较少且包含年龄段较少，统计分析时将≤20岁组的样本并入20~岁组，各年龄组HPV感染率详见表2。

表2甘肃省不同年龄段妇女HPV感染统计

甘肃省不同年龄段妇女HPV感染率			
年龄分组	阳性数	总数	感染率 (%)
20~	399	1911	20.88*
30~	435	2406	18.08*
40~	459	2345	19.57*

50~	159	656	24.24
-----	-----	-----	-------

2.3. HPV单一感染和多重感染的情况

1452例感染HPV的标本中，单一感染1188例，占81.82%（1188/1452），多重感染264例，占18.18%(264/1452)，其中198例为双重感染，占13.64%(188/1452)，55例为三重感染，占3.79%（55/1452），另11例为四重感染，占0.76%(11/1452)。多重感染最多的为HPV16合并58型，其次为HPV16合并52型和HPV16合并18型。

2.4 不同地区感染HPV类型比较

此次参与检测的7318位女性均来自甘肃省不同地区。各地区HPV感染情况见表3。

表3甘肃省不同地区妇女HPV感染统计

甘肃省不同区域妇女HPV感染比例				
				感染率（%）
	地区	检测人数	感染数	感染率（%）
1	陇南	268	83	30.97
2	甘南	283	81	28.62
3	河西	525	104	19.81
4	天水	1401	271	19.34
5	兰州	3833	736	19.20
6	河东	528	99	18.75
7	临夏	480	75	15.63

3. 讨论

3.1感染率及基因亚型差异

本研究采用核酸分子快速导流杂交基因芯片技术对甘肃地区7318名女性宫颈HPV感染进行检测，结果显示HPV感染1452名，感染率为19.9%(1452/7318)，低于浙江省台州地区35.08%<sup>[7]</sup>。高危型HPV感染者中，HPV16为主要致病亚型，占28.59%(415/1452)，在总体、各年龄组及各地区均占首位，与世界范围内的研究结果一致，低危型HPV感染者中HPV6为主要亚型，占6.30%(92/1452)，与多数亚洲国家的研究结果一致<sup>[8]</sup>。世界范围内的研究结果提示HPV感染常见基因亚型具有地区差异<sup>[6]</sup>，与我国境内其他地区相比较，HPV感染常见基因亚型亦存在一定地区差异：浙江省台

州地区常见基因亚型依次为HPV16、11、52、33、58型<sup>[7]</sup>；香港地区常见类型是 HPV16、58、

11、cp8304和33型<sup>[9]</sup>，本研究中甘肃地区常见HPV感染基因亚型为HPV16、58、52、18、53型。上述结果表明HPV感染率及常见基因亚型具有明显的地区特点。

### 3.2感染的年龄分布

本研究结果显示50~岁组HPV感染率最高，占24.24%；20~岁组占20.88%；30~岁组占18.08%，40~岁组占19.57%。总体而言，本研究中HPV感染率按年龄分布呈“U”型。目前HPV感染率与年龄的相关性各学者所持观点不尽相同，一些国内外的研究报道，发展中国家或经济落后地区HPV感染的年龄别分布曲线为U型<sup>[10]</sup>，与本研究结果一致。Baseman等研究发现HPV总感染率及高危亚型随年龄增长感染率逐渐升高，特别是与宫颈癌发生密切相关的最常见高危亚型HPV16随年龄增长阳性率明显递增<sup>[10]</sup>，与本文结果不一致。出现上述差异性结果，可能与当代社会性生活过早、过频及多性伴现象的出现有关，也可能由于年龄大于45岁的女性机体免疫力逐渐降低或激素水平变化导致潜伏期病毒复活。本研究中50~岁女性HPV感染率明显增高，与我国宫颈癌高发年龄在45-60岁相符。因此，对年长女性积极开展HPV感染基因亚型检测以预防宫颈癌及宫颈癌前病变的发生刻不容缓。

### 3.3多重感染分布

HPV多重感染率在世界范围内的差异很大。本研究结果显示甘肃地区女性HPV感染以单一感染为主，多重感染占18.18%，与国内学者研究结果相比，低于陶萍萍等报道的北京地区多重感染率44.35%<sup>[11]</sup>，与蒋旭峰等报道的金华地区多重感染率21.87%<sup>[12]</sup>。本次研究中多重感染最多的为HPV16合并其他亚型的感染，这一点提示HPV16感染后清除率低，持续感染性增强，导致宫颈对其他型别的易感性增加。Munoz认为多重感染并不增加宫颈癌的发生，HPV感染的型别数与宫颈病变的级别没有相关性<sup>[6]</sup>。但也有学者持相反观点：Lee等认为，多重感染发生宫颈癌的危险较单一型别感染者明显升高<sup>[13]</sup>。陶萍萍等在以往的研究中也发现HPV多重感染率随病变级别增加而增加，一定程度上说明多重感染对宫颈病变及

宫颈癌的发生发展起促进作用<sup>[14]</sup>。对于甘肃地区HPV感染基因亚型数与宫颈病变的关系，需在以后的工作中继续研究。

### 3.4感染的地区差异

本研究结果显示HPV感染地区分布明显，高发区主要集中在甘肃陇南、甘南地区，河西、天水地区居一般水平，临夏地区最低。国家卫生部信息统计中心的结果显示：宫颈癌有明显的聚集现象，高发区主要分布在中西部地区(甘肃、山西和陕西省)，且农村高于城市，山区高于平原<sup>[15]</sup>。宫颈癌是目前为止惟一个病因明确、可以预防的恶性肿瘤，HPV筛查是预防和控制宫颈癌的主要手段，宫颈浸润癌的5年生存率是67%，宫颈早期癌的5年存活率是90%，而宫颈原位癌则几乎达100%。因此，如果加强对35岁以下农村妇女的一、二级预防，发现变化及时就医，防患于未然，切实做到早发现、早诊断、早治疗，甘肃省的宫颈癌预防工作将会取得更大的成绩。

甘肃地区是宫颈癌高发病率、高死亡率地区，加之地处大西北，经济、文化水平落后，卫生资源匮乏，患者大多来源于自然环境和医疗条件较差的农村山区，所以，临床上确定患者的HPV亚型，对于本地区妇女的健康有着重要的意义。本研究通过检测初步得知甘肃地区与宫颈癌发病有关的主要HPV型别，有利于我们研究甘肃地区宫颈癌高发病率与高危型HPV感染之间的关系，同时对研究宫颈癌的发病机制以及预防和早期发现宫颈癌和癌前病变都具有重要的意义。

参考文献：

- [1]Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al.Global cancer statistics, 2002[J].CA Cancer J Clin, 2005, 55(2):74.
- [2]Kwan TTC,Chan KKL,Yip AMW, et al. Acceptability of human papillomavirus vaccination among Chinese women[J].Concerns and Implications.BJOG,2009,(116):501-510.
- [3] Xueling Wu, Chuntao Zhang, Shuxian Feng,et al.Detection of HPV Types and Neutralizing Antibodies in Gansu Province, China[J].Journal of Medical Virology 2009,(81):693-702.
- [4] Bosch F X, Lorincz A, Munoz N, et al.The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer[J].J Clin Pathol, 2002,(55):244-265.
- [5] Parkin D M, Bray F Chapter 2.The burden of HPV-related cancers[J].Vaccine, 2006, 31(24):11-25.

- [6] Munoz N, Bosch F.X, Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of Human papillomavirus types associated with cervical cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 348(6): 518-527.
- [7]
- 王乐见, 李招云, 史春娟, 2913例妇女生殖道人乳头瘤病毒感染筛查分析[J]. 疾病监测, 2009, 24(11): 849-851.
- [8] Eistein M H, Goldberg G L. Human papillomavirus and cervical neoplasia [J]. Cancer Invest, 2002, 20(7-8): 1080-1085.
- [9] Chan PK, Chang AR, Cheung JL, et al. Determinants of cervical human papillomavirus infection: differences between high and low oncogenic risk types[J]. J Infect Dis, 2002, 185(1): 282-351.
- [10] Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections[J]. J Clin Virol, 2005, 32 (Suppl 1): S16.
- [11] 陶萍萍, 张国荣, 卞美璐, 等. 妇科门诊21种人乳头瘤病毒感染状况分析[J]. 中日友好医院学报, 2008, 22(4): 208-211.
- [12] 蒋旭峰, 蒋群芳. 金华地区女性感染人乳头瘤病毒基因类型分析[J]. 放射免疫学杂志, 2009, 22(1): 85-87.
- [13] Lee SH, Kang D, Seo SS, et al. Multiple HPV infection in cervical cancer screened by HPV DNA Chip[J]. Cancer Letter, 2003, 198: 187-192.
- [14]
- 陶萍萍, 卞美璐, 李敏等, HPV多重感染与宫颈病变关系探讨[J]. 中国妇产科临床杂志, 2006, 7(2): 94-97.
- [15]
- 赵娜, 赵方辉, 高晓虹, 等. 城市和农村妇女高危型人乳头瘤病毒感染的危险因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(16): 1225-1229.