

· 调查报告 ·

重庆地区妇女人乳头瘤病毒感染的调查分析

夏吉荣, 杨双双, 祝佳丽, 张小娇

(重庆医科大学附属第一医院检验科 400016)

摘要:目的 分析重庆地区妇女人乳头瘤病毒(HPV)的感染率、型别分布及其与宫颈疾病的相关性。方法 用核酸分子芯片快速杂交法检测宫颈细胞 HPV,并对 HPV 感染率、型别分布及其与宫颈疾病的相关性进行分析。结果 共检测 7 016 例标本,HPV 阳性率为 33.6%,高危型阳性 1 558 例(66.1%),型别以 HPV 16、58、52、33、18、31、68 亚型为主;高危型合并其他型阳性 447 例(19.0%),型别以 HPV 16、52、58 亚型为主;低危型合并其他型阳性 23 例(1.0%),以 HPV 6、52 亚型为主;低危型 159 例(6.7%),以 HPV 11、6 亚型为主;其他型 170 例(7.2%),以 HPV CP8304 和 53 亚型为主。宫颈病变程度与 HPV 感染呈正相关。结论 重庆地区妇女 HPV 感染率相对较高,HPV-DNA 检测对宫颈恶性病变的早期诊断和预防有重要价值。

关键词:宫颈上皮内瘤样病变;子宫肿瘤;早期诊断;乳头瘤病毒,人

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.09.022

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)09-0892-03

A survey analysis on human papilloma virus infection of women in Chongqing region

Xia Jirong, Yang Shuangshuang, Zhu Jiali, Zhang Xiaojiao

(Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To analyze the infection rate and type distribution of human papilloma virus (HPV) of women in Chongqing region and their correlation with cervical diseases. **Methods** Fast nucleic acid hybridization microchip was employed to detect the HPV in cervical cells. The HPV infection rate, type distribution and their correlation with cervical diseases were analyzed. **Results** A total of 7 016 samples were detected. HPV positive rate was 33.6%. 1 558 patients (66.1%) showed positive HPV with high-risk type and mainly in subtypes 16, 58, 52, 33, 18, 31, 68 of HPV. 447 patients (19.0%) showed positive HPV with high-risk type combined with the other type and mainly in subtypes 16, 52, 58 of HPV. 23 patients (1.0%) were found positive HPV with low-risk type combined with the other type and mainly in subtypes 6, 52 of HPV. 159 patients (6.7%) demonstrated positive HPV with low-risk type and mainly in subtypes 11, 6 of HPV, and 170 patients (7.2%) with the other type and mainly in subtypes CP8304, 53 of HPV. The cervical lesion degree showed positive correlation with HPV infection. **Conclusion** HPV infection rate of women in Chongqing region is relatively high, and HPV-DNA detection has important value in early diagnosis and prevention of cervical malignant lesions.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia; uterine neoplasms; early diagnosis; papilloma virus, human

宫颈癌是女性常见的妇科恶性肿瘤之一,其发病率仅次于乳腺癌,近年来,宫颈癌及宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)的发病率明显上升,世界范围内每年浸润性宫颈癌的新发病例数约 50 万,中国宫颈癌的患病率及病死率约占世界 1/3,且具有年轻化趋势。近年来的研究资料表明,人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)与宫颈癌及其癌前病变的发生、发展密切相关。文献报道有 99.7%的宫颈癌组织活检标本中可检测到 HPV-DNA, HPV 感染已被公认为宫颈癌发生的重要病因^[1-3]。了解 HPV 在不同地区的流行病学情况,分析其与宫颈癌和其他妇科疾病的关系,为宫颈癌高危人群的早诊断、早防治提供重要信息。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象系 2009 年 6 月至 2011 年 7 月在本院就诊的妇女 7 016 例,年龄 18~83 岁。其中 343 例为明确诊断的宫颈病变患者,分别为:慢性宫颈炎及宫颈良性病变 115 例, CIN I 93 例, CIN II 67 例, CIN III 42 例, 宫颈癌 26 例。上述疾病为临床细胞学最终诊断。

1.2 主要检测仪器及试剂 主要检测仪器: BIO 公司 S1000 聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增仪、Hybri-Max 医用核酸分子快速杂交仪(潮州凯普公司)、高速低温离心机(美国 Thermo 公司)、快速核酸提取仪(北京博奥生物有

限公司)等;主要试剂:细胞提取裂解试剂、HPV PCR 试剂, 杂交试剂均由潮州凯普生物化学有限公司提供。

1.3 标本采集 由临床医生以窥阴器暴露宫颈,将宫颈刷置于宫颈口,轻轻搓动宫颈刷使其顺时针旋转 5 圈,慢慢取出宫颈刷,将其放入标有患者信息的专用取样管中,拧紧瓶盖送检。

1.4 检测方法 将收集的宫颈细胞液进行浓缩,裂解细胞后提取 DNA,然后将提取的 DNA 模板进行 PCR 扩增,将扩增产物解链后用核酸分子芯片快速杂交法检测 HPV,结果判断按本方法提供的模板进行,上述所有过程和结果判断严格按试剂盒说明书进行。本法检测 HPV 共包含 3 个类别, 21 个亚型,涵盖了中国人群感染型的 96%以上,分为高危型、低危型和其他型(中国人特有型)。高危型含 13 种亚型:16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 亚型;低危型含 5 种亚型:6、11、42、43、44 亚型;其他型含 3 种亚型:53、66、CP8304 亚型。

1.5 数据收集 对 7 016 例 HPV 检测结果进行感染率、型别分布以及感染率与年龄、感染型别与疾病的相关性等进行分析。

2 结果

7 016 例标本中 HPV 检测阳性者 2 357 例,阳性率为 33.6%;单一高危型阳性 1 558 例,占感染者的 66.1%,以 HPV 16、58、52、33、18、31、68 亚型为主;高危型合并其他型阳

性 447 例,占感染者的 19.0%,以 HPV 16、52、58 亚型为主;低危型 159 例,占感染者的 6.7%,以 HPV 11、6 亚型为主;低危型合并其他型阳性 23 例,占感染者的 1.0%,以 HPV 6、52 亚型为主;其他型 170 例,占感染者的 7.2%,以 HPV CP8304 和 53 亚型为主。结果见表 1。不同宫颈病变 HPV 的感染率见表 2。不同宫颈病变 HPV 感染的主要发生型别见表 3。HPV 感染的年龄分布:>20~60 岁 HPV-DNA 的检出率为 99%,>40~50 岁 HPV-DNA 的检出率为 35%,>60 岁 HPV-DNA 的检出率仅为 1%,本组 13 例超过 73 岁的患者未检出 HPV-DNA,结果见图 1。

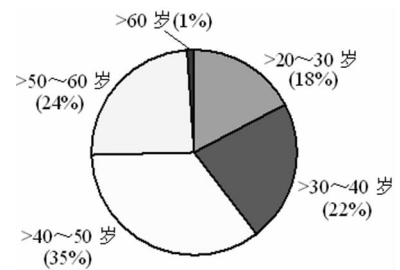


图 1 HPV 感染的年龄分布

表 1 2 357 例 HPV 阳性标本主要型别分布

型别	阳性病例[n(%)]	亚型	n	构成比(%)
高危型	1 558(66.1)	16	686	29.1
		58	255	10.8
		52	221	9.4
		33	137	5.8
		18	95	4.0
		68	48	2.0
		39	25	1.0
低危型	159(6.7)	11	81	3.4
		6	45	1.9
其他型	170(7.2)	53	65	2.8
高危合并其他型	447(19.0)	16、58、52、18	396	16.8
低危合并其他型	23(1.0)	6、52	23	1.0

注:表中所列亚型为主要亚型,病例较少亚型未列出。

表 2 不同宫颈病变 HPV 感染率

宫颈疾病	总例数(n)	阳性例数(n)	阳性率(%)
宫颈炎及其他良性病变	115	96	83.4
CIN I	93	82	88.2
CIN II	67	62	92.5
CIN III	42	40	95.2
宫颈癌	26	26	100.0

表 3 不同宫颈病变 HPV 感染主要发生型别

宫颈疾病	检出例数(n)	构成比(%)
低危型		
宫颈炎及其他	57	59.3
高危型		
良性病变	16	16.7
CIN I	50	60.9
CIN II	45	72.5
CIN III	35	87.5
宫颈癌	24	92.3
其他型		
良性病变	23	24.0
CIN I	32	39.0
CIN II	17	27.4
CIN III	5	12.5
宫颈癌	2	7.7

3 讨论

HPV 是一种双链嗜上皮性 DNA 病毒,属于乳多空病毒科,在人和动物中分布广泛。目前发现 HPV 有 200 多个基因型,约 40 个型别涉及生殖道感染,近年来大量流行病学及分子生物学研究表明,HPV 感染与女性宫颈癌及其癌前病变的发生、发展密切相关。有报道 99.7% 宫颈癌组织活检标本中可检测到 HPV-DNA^[1],但不同地区和人群 HPV 的感染率和型别分布相差较大,感染率为 20.7%~58.4%^[4-9]。了解本地区 HPV 感染情况及型别分布可为本地区 HPV 诊断预测及预防提供指导信息。

3.1 HPV 感染的地区差异 本调查中,7 016 例患者 HPV 的总感染率为 33.6%,明显低于国外报道的 58.4%^[8]和国内报道的 43.9%^[6],但又明显比国内报告的 20.8%^[5]高,说明不同区域 HPV 感染存在明显差异,各地区应采取相应措施预防。

各个地区 HPV 感染的主要型别也有差异,世界范围常见的感染亚型为 HPV 16 亚型^[10-16]。本调查结果显示,重庆地区 HPV 亚型检出率前 6 位的分别是 HPV 16、58、52、33、CP8304 及 18 亚型,其感染率分别为 29.1%、10.8%、9.4%、5.8%、4.0%及 4.0%,其中以 HPV 16 亚型最常见,提示重庆地区 HPV 感染高危型以 16、58 及 52 亚型为主,低危型以 11、6 亚型为主,其他型以 CP8304 亚型为主。不同检测方法所覆盖的 HPV 检出型别有差异,因此,这为疫苗的研究以及临床诊断与治疗提供了指导方向,也为实验室检测方法的选择及设计提供参考。

3.2 HPV 感染与宫颈疾病的关系 近年来国内、外有关宫颈癌的病因研究表明,感染高危型 HPV 与宫颈癌的发生高度相关,是宫颈癌的首要病因,相关研究发现,HPV(特别是高危型)的持续感染是宫颈癌发生的重要病因^[8-10]。本次调查的宫颈癌病例以 HPV 高危型感染为主(92.3%,表 3),亚型以 16、58、31、33 及 18 亚型为主,其中有 42.3%(11/26)的宫颈癌是 HPV 16 亚型;宫颈炎及其他良性宫颈病变以 HPV 低危型感染为主(59.3%,表 3)。本调查还发现,HPV 感染与宫颈病变程度呈正相关,宫颈病变程度越重,HPV 的感染率也越高;CIN 病变和宫颈癌高危型感染率明显高于宫颈其他病变(16.7%,表 3),说明高危型 HPV 与宫颈癌以及癌前病变的发生、发展密切相关。而低危型及其混合感染在宫颈炎及宫颈良性病变中占 59.3%,但随着病变级别的增加,比例逐渐减少,反映出 HPV 低危型感染一般只引起良性病变。

有研究显示,在妇女的一生中可重复感染 HPV,也可同时感染多种不同型别的 HPV^[14]。本文调查 HPV 感染者中单一型感染 1 887 例(81.0%),多重感染 470 例(19.2%),随着宫颈病变级别增加,多重感染率也呈增加趋势,多重感染可能预示机体免疫机制对病毒的清除不全,但未发现宫颈癌与多重

HPV 感染有明显关系,其机制尚需进一步研究。

3.3 HPV 感染与年龄的关系 HPV 感染与年龄相关^[5]。本研究结果显示,重庆地区 HPV 感染的年龄段主要在 >20~60 岁,发生率为 99%;其中,>40~50 岁为高发年龄,发生率为 35%,因此应对这个年龄段妇女高度重视。

HPV 感染与宫颈癌及其前期损害之间有密切的联系,从 CIN 发展为宫颈癌一般需要 10~20 年,而 HPV 反复和多重感染可能使该病变时间缩短。重庆地区处于 HPV 相对高发区,因此在妇女中进行宫颈 HPV 筛查是非常必要的,早期筛查、尽早诊断能有效降低宫颈癌的发病率和病死率。

参考文献:

[1] Psyrri A, DiMaio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer[J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2008, 5(1):24-31.

[2] 吴咏梅,徐明茹,吕新民. 467 例宫颈炎与 HPV 感染关系分析[J]. *重庆医学*, 2005, 34(3):434.

[3] 王毅,杨甦庆. 16/18 型人乳头瘤病毒与宫颈病变关系的初步研究[J]. *重庆医学*, 2004, 33(8):1151-1152.

[4] 朱丽丹,郑晓群,余坚,等. 2 561 例女性人乳头瘤病毒检测结果及分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2010, 20(12):3373-3374.

[5] 吴春龙,郭锋,齐娟飞. 10 007 例台州女性 HPV 感染状况及 21 种基因亚型分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2010, 20(12):3461-3463.

[6] 姚军,李曼,钟萍,等. HPV 亚型感染的地域分布与宫颈病变的关系[J]. *实用妇产科杂志*, 2011, 27(1):34-38.

[7] 赵爱华,张红华. 多重人乳头瘤病毒感染与宫颈癌及癌前病变的相关研究[J]. *宁夏医学杂志*, 2009, 31(8):684-686.

[8] Oliveira LH, Rosa ML, Pereira CR, et al. Human papillomavirus status and cervical abnormalities in women from public and private health care in Rio de Janeiro State, Brazil[J]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2006, 48(5):279-285.

[9] 吴意,陆学东,刘键,等. 膜杂交多重检测技术在 HPV 基因分型中的应用[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2006, 4(4):245-246.

[10] 汪欣,赵素萍,魏建威. 福州地区 935 例妇女 HPV 感染情况的分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2011, 3(1):33-35.

[11] 夏小艳,玛依努尔·尼牙孜,朱开春,等. 新疆维吾尔族妇女宫颈癌高危型 HPV 病毒载量与分型相关性研究[J]. *中国肿瘤*, 2011, 20(2):156-190.

[12] 杨丹球,陈凤坤,唐惠英,等. 广西沿海地区妇女宫颈癌患者人乳头瘤病毒(HPV)感染各亚型分布特点[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2011, 12(1):14-16.

[13] Bao YP, Li N, Smith JS, et al. Human papillomavirus type-distribution in the cervix of Chinese women; a meta-analysis[J]. *Int J STD AIDS*, 2008, 19(2):106-111.

[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):94-96.

[15] 时艳梅,叶红,肖长义. 人乳头状瘤病毒感染致子宫颈癌发病的影响因素[J]. *中华妇产科杂志*, 2008, 43(12):958-960.

[16] 邢春艳,董佳娜. 应用原位杂交技术检测宫颈上皮内瘤变中 HPV DNA 的感染[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2008, 29(10):1178-1179.

(收稿日期:2011-10-14 修回日期:2012-01-10)

(上接第 891 页)

Intracranial aneurysms: clinical value of 3D digital subtraction angiography in the therapeutic decision and endovascular treatment[J]. *Radiology*, 2001, 218(3):799-808.

[6] Missler U, Hundt C, Wiesmann M, et al. Three-dimensional reconstructed rotational digital subtraction angiography in planning treatment of intracranial aneurysms[J]. *Eur Radiol*, 2000, 10(4):564-568.

[7] 高华,李安民,魏孔朋,等. 旋转 DSA 在颅内动脉瘤诊疗中的应用[J]. *现代医用影像学*, 2009, 18(5):331-333.

[8] 王帆,周石,徐国斌,等. 数字血管造影三维技术在颅内动脉瘤介入诊疗中的应用[J]. *贵阳医学院学报*, 2004, 29(2):139-142.

[9] 李文华,穆民,刘晓. 三维数字减影血管造影技术诊断脑血管疾病的应用价值[J]. *介入放射学杂志*, 2005, 14(2):119-121.

[10] 李江涛,王朝华,谢晓东,等. 旋转 DSA 及三维重建技术在颅内动脉瘤诊断中的应用价值[J]. *实用放射学杂志*,

2008, 24(2):145-147.

[11] 张金山. 三维重建技术在脑血管疾病诊疗中的应用[J]. *社区医学杂志*, 2007, 5(4S):19-21.

[12] Anxionnat R, Bracard S, Macho J, et al. 3D angiography. Clinical interest. First applications in interventional neuroradiology[J]. *J Neuroradiol*, 1998, 25(4):251-262.

[13] 李慧,王夏红,赵建民,等. 三维 CT 血管造影-表面遮盖显示技术与数字减影血管造影对颅内动脉瘤的诊断比较[J]. *郑州大学学报:医学版*, 2010, 45(2):347-349.

[14] 王大明,凌锋,李萌,等. 颅内动脉瘤栓塞结果与动脉瘤瘤体和瘤颈的关系[J]. *中国临床神经科学*, 2002, 10(1):22-24.

[15] 吴春红,陈左权,顾斌贤,等. 旋转 DSA 三维重建成像与常规 DSA 成像在动脉瘤瘤颈大小测量中的比较[J]. *介入放射学杂志*, 2006, 15(5):259-260.

(收稿日期:2011-09-18 修回日期:2012-02-27)