

· 论 著 ·

## 重庆地区妇女高危型 HPV 感染现状及年龄的分层分布\*

杨贇平, 杨双双, 张莉萍<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第一医院检验科 400016)

**摘要:**目的 研究重庆地区妇女高危型 HPV 感染现状及与年龄的相关性,为 HPV 疫苗的临床应用提供流行病学资料。方法 采集 2008 年 4 月至 2012 年 1 月于该院就诊的 10 856 例妇女的宫颈细胞标本,并对 HPV-DNA 进行基因分型,结合年龄信息进行  $\chi^2$  检验等统计分析。结果 HPV 感染率为 37.3%(4 044/10 856),其中高危型 HPV 的检出率为 27.2%(2 956/10 856),以 16 型(8.4%)最常见,其次为 52 型(4.1%)。HPV 感染以单一型感染(83.6%)为主,而在多重感染中,85.5%为二重感染。年龄分层分析结果显示:不同年龄段的 HPV 感染率差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。结论 重庆地区 HPV 感染具有明显的亚型和年龄分布异质性,提示 HPV 预防性疫苗的使用应同时考虑分型和年龄因素。

**关键词:**乳头状瘤病毒感染;年龄分布;乳头状瘤病毒疫苗;重庆

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.03.004

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)03-0249-02

## The infection status and age distribution of high risk HPV infection of women in Chongqing\*

Yang Yunping, Yang Shuangshuang, Zhang Liping<sup>△</sup>

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

**Abstract:** Objective To assess the prevalence of human papillomavirus (HPV) infections among the outpatients of a tertiary hospital based on the distribution of age, and to provide the convincing evidence for the clinical application of HPV vaccine. Methods A retrospective study was performed involving a sample of 10 856 women during April 2008 to January 2012 from our hospital. Cervical specimens were obtained for the detection of HPV-DNA. The data of age and test results were subjected to chi-square statistical analysis. Results In this population, 37.2% (4 044/10 856) were positive for HPV-DNA detection, in which 27.2% (2 956/10 856) were high-risk HPV sufferers. As to the subtype classifications, HPV-16 (8.4%) was the most common HPV type, followed by HPV-52 (4.1%). Most of HPV sufferers (83.6%) were single infections, while double infections took priority of 85.5% of the multiple HPV infections. The analysis on the basis of age revealed that there was significant difference in the age-specific infection rate ( $P < 0.01$ ). Conclusion The subtype-specific and age-specific distribution of HPV infection in Chongqing possesses an obvious heterogeneity, suggesting their necessary considerations in the application of HPV vaccines.

**Key words:** papillomavirus infections; age distribution; papillomavirus vaccines; Chongqing

人乳头瘤状病毒(human papillomavirus, HPV)是一种具有高度宿主特异性的嗜上皮病毒,人类是其惟一宿主。研究表明,HPV 感染可能诱导多种肿瘤的发生,例如结膜鳞状细胞癌、头颈部肿瘤、食管癌、乳腺癌、子宫颈癌、前列腺癌、阴茎癌等<sup>[1]</sup>;宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,发病率仅次于乳腺癌,居女性恶性肿瘤的第二位。在全世界范围内,宫颈癌的发病率和病死率均较高,我国每年宫颈癌的新发病例超过 13 万,占全球的 1/4~1/3,给家庭和社会造成巨大的经济和社会负担<sup>[2]</sup>。HPV 疫苗的问世使宫颈癌的预防成为可能。目前在发达国家 HPV 疫苗已经应用于临床,但研究表明 HPV 基因型的分布具有明显的年龄和地区分布特异性<sup>[3]</sup>,因此,临床使用 HPV 疫苗应考虑此异质性,目前在中国基于年龄分布的 HPV 感染研究报道较少,因此,本研究基于高危型 HPV 感染的现状以及年龄进行分层分析,旨在为 HPV 疫苗在重庆地区人群中的使用提供流行病学参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 采集 2008 年 4 月至 2012 年 1 月本院就诊的 10 856 例女性患者,年龄 14~82 岁,回顾性收集患者的相关临床信息。根据 HPV 检测结果将 10 856 例女性患者分为 HPV 阳性组和 HPV 阴性组。

## 1.2 方法

**1.2.1 标本采集及保存方法** 用无菌棉拭子将宫颈口过多的分泌物轻轻擦拭干净,更换宫颈刷,将其置于宫颈口,轻轻顺时针旋转 5 周,所有标本置已加有专用细胞保存液的取样管内,拧紧瓶盖,立即送检。

**1.2.2 试剂及仪器** 购于广东潮州凯普生物化学有限公司的 HPV 分型检测试剂盒,thermal cycler S1000 PCR 扩增仪以及 Hybrimax 医用核酸分子快速杂交仪。

**1.2.3 DNA 提取** 取含有宫颈细胞的细胞保存液 0.5 mL,按照凯普生物化学有限公司的细胞裂解液说明书步骤提

取 DNA。

**1.2.4 PCR 扩增** 按照说明书配置 PCR mix, 加入 1  $\mu$ L DNA 模板, 瞬时离心 5 s, PCR 反应条件为 95  $^{\circ}$ C, 9 min; 94  $^{\circ}$ C, 20 s; 55  $^{\circ}$ C, 30 s; 72  $^{\circ}$ C, 30 s; 循环 40 次; 72  $^{\circ}$ C, 5 min。

**1.2.5 杂交及结果判定** 按照说明书进行操作, 检测 21 种 HPV 基因型, 其中高危型(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 型), 低危型(6、11、4、43、44 型) 和其他型(53、66、Cp8304 型), 并在 1 h 内分析结果。

**1.3 统计学处理** 采用 SAS9.0 软件进行统计学分析, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 用  $t$  检验分析两组之间的差异, 计数资料采用率表示, 并采用  $\chi^2$  检验分析不同年龄组感染率的差异, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 HPV 检测结果** 在 10 856 例妇科门诊样本中, HPV 阳性者 4 050 例, 检出率为 37.3%, 检出高危亚型 2 956 例, 检出率为 27.2%。其中, 单一感染者 2 472 例, 多重感染者 484 例, 其中以二重感染最为常见。而在 414 例二重感染标本中以 16 型合并其他高危感染(52、58、33、18、31、39、56 型) 最为常见, 其中 16 型合并 52、58 型感染最常见。

**2.2 高危型 HPV 基因亚型分布** 本院门诊就诊妇女单一高危型 HPV 感染率为 22.8%。2 472 例女性 HPV 单一亚型感染标本中, 16 型 911 例, 18 型 160 例, 31 型 73 例, 33 型 203 例, 35 型 12 例, 39 型 64 例, 45 型 14 例, 51 型 15 例, 52 型 441 例, 56 型 41 例, 58 型 413 例, 59 型 23 例, 68 型 102 例。16 型(36.8%) 最为常见, 其次为 52 型(17.8%), 58 型(16.7%)。

**2.3 HPV 感染的年龄分层分布情况** HPV 阳性组 2 956 例和 HPV 阴性组 7 900 例; HPV 阳性组平均(35.99  $\pm$  8.63) 岁, HPV 阴性组平均(35.81  $\pm$  8.59) 岁。结果显示 HPV 阳性组和阴性组年龄分布差异无统计意义( $t = 3.59, P > 0.05$ ), 不同年龄段 HPV 感染率差异有统计学意义( $\chi^2 = 21.57, P < 0.01$ )。10 856 患者中 90 例年龄信息不全, 其中含有 HPV 高危型阳性者 14 例, 因此将 10 766 女性患者按照年龄不同分为 4 个年龄段, 分别为 14 ~ < 30 岁, 30 ~ < 40 岁, 40 ~ < 50 岁,  $\geq 50$  岁。统计不同年龄段女性患者的高危型 HPV 感染率, 结果显示 14 ~ < 30 岁感染率为 24.3%, 30 ~ < 40 岁为 28.0%, 40 ~ < 50 岁为 28.4%,  $\geq 50$  岁感染率为 31.9%, 随着年龄增长, HPV 感染率也逐渐增加,  $\geq 50$  岁患者感染率最高, 见表 1。

表 1 不同年龄段女性患者高危型 HPV 感染率

| 年龄(岁)     | <i>n</i> | HPV 阳性( <i>n</i> ) | 多重感染( <i>n</i> ) | 感染率(%) |
|-----------|----------|--------------------|------------------|--------|
| 14 ~ < 30 | 2 876    | 699                | 93               | 24.3   |
| 30 ~ < 40 | 4 127    | 1 155              | 270              | 28.0   |
| 40 ~ < 50 | 3 249    | 924                | 103              | 28.4   |
| $\geq 50$ | 514      | 164                | 18               | 31.9   |
| 合计        | 10 766   | 2 942              | 484              | 27.3   |

## 3 讨论

HPV 感染是女性宫颈癌以及癌前病变的主要病因, 目前已发现 100 多种 HPV 基因型, 其中至少有 40 多种基因型主要侵袭生殖道<sup>[4]</sup>。根据其导致的病变程度, 可将其分为高危型、

低危型以及其他型<sup>[5]</sup>。随机对照研究结果显示 HPV 的检测能够比细胞学检测更早期地发现持续性 HPV 感染相关癌变<sup>[6]</sup>。由于高危型 HPV 与肿瘤发生有直接关系, 因此, 高危型 HPV 的检测则可能反映早期癌变, 在西方国家已成为妇女普查项目之一<sup>[7]</sup>。2006 年, HPV 预防性疫苗, 获美国 FDA 批准上市, 其的问世使得宫颈癌的预防和攻克成为可能。目前 HPV 疫苗主要针对的是高危型 16 型和 18 型、低危型 6 型和 11 型<sup>[8]</sup>。但由于 HPV 基因型的分布具有明显的地区差异, 因此研究各个地区 HPV 高危型的分布有利于有针对性地进行 HPV 疫苗研发和临床应用<sup>[9]</sup>。本研究结果显示本院就诊妇女 HPV 检出率为 37.3%, 高于国外报道的 20% ~ 25%<sup>[10]</sup>, 分析其原因可能是由于本研究的样本来自门诊就诊妇女, 可能存在选择偏倚。高危型 HPV 分型分析显示重庆妇女的 HPV 易感基因型以 16 型、52 型、58 型为主, 这与国内其他报道一致<sup>[11]</sup>, 而作为西方国家 HPV 感染主要基因型的 18 型则相对少见, 此外, HPV 感染主要以单一型感染为主, 在多重感染中则以 16 型合并 52 型、58 型感染最为多见<sup>[12]</sup>, 提示针对 16 型 + 58 + 52 型三价 HPV 疫苗的研制将可能覆盖大多数易感人群。进一步的 HPV 感染与年龄的相关性分析结果显示; HPV 感染患者年龄差异无统计学意义, HPV 感染的年龄分布结果显示: 随着年龄增长, HPV 感染率也逐渐增加,  $\geq 50$  岁患者感染率最高。这与国外报道“双峰型”感染率一致<sup>[13]</sup>, 提示不同地区 HPV 感染率的年龄分布特点也各有差异, 这也为 HPV 疫苗的临床使用提出了新的挑战, 各地区应因地制宜的选择最佳接种年龄。对多重感染的年龄相关性分析结果显示, 不同年龄段多重感染呈倒“U”字, 与 Jin 等<sup>[14]</sup>报道不一致, 可能与研究对象异质性有关。但由于 HPV 疫苗对已感染的 HPV 的患者无明显治疗作用, 推测早期接种可能意义更大, 本研究显示于本院就诊的 25 岁以下的患者仅占 12.15%。综上所述, 本研究结果为重庆地区 HPV 疫苗临床使用前基因型的选择以及年龄的考虑等提供了流行病学资料。

## 参考文献:

- [1] No JH, Kim MK, Jeon YT, et al. Human papillomavirus vaccine; widening the scope for cancer prevention[J]. Mol Carcinog, 2011, 50(4): 244-253.
- [2] Arbyn M, Walker A, Meijer CJ. HPV-based cervical-cancer screening in China[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(12): 1112-1123.
- [3] Wright TC Jr, Huh WK, Monk BJ, et al. Age considerations when vaccinating against HPV[J]. Gynecol Oncol, 2008, 109(2 Suppl): S40-47.
- [4] Cuschieri K, Brewster DH, Williams AR, et al. Distribution of HPV types associated with cervical cancers in Scotland and implications for the impact of HPV vaccines [J]. Br J Cancer, 2010, 102(5): 930-932.
- [5] Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation[J]. Front Biosci, 2006, 11: 2286-2302.
- [6] Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection (下转第 254 页)

的释放速度基本没有影响,6-MP 在短时间内均可快速释放(图 4b),这主要是因为 HPMCAS 在模拟肠液中,其表面的静电斥力起主导作用,可使其快速溶解的缘故<sup>[15]</sup>。

综上所述,本文通过简单的提拉镀膜的方法,将 HPMCAS 成功包覆于负载有 6-MP 的 SBA-15 药片的表面,制备了 pH 敏感型药物缓释材料 HPMCAS/SBA-15,并且考察了其在模拟胃液和模拟肠液中的缓释行为。研究结果发现,HPMCAS/SBA-15 能够有效地延缓抗癌药物 6-MP 在模拟胃液中的释放速度,且不影响药物在模拟肠液中的释放速度,是一种良好的 pH 敏感型药物缓释材料,有望在肠道肿瘤治疗的主动靶向和控制释药方面取得应用。

#### 参考文献:

- [1] 张波,徐小微,曾学军,等. 硫嘌呤甲基转移酶活性对硫唑嘌呤中间代谢物 6-巯基嘌呤药动力学的影响 [J]. 中国药学杂志,2006,41(14):1093-1096.
- [2] 冶保献,木合塔尔·吐尔洪,曲松. 抗癌药物 6-巯基嘌呤与 DNA 相互作用的电化学研究 [J]. 分析科学学报,2004,20(4):364-366.
- [3] Angelos S, Johansson E, Stoddart JF, et al. Mesoporous silica supports for functional materials and molecular machines [J]. *Adv Funct Mater*, 2007, 17(14):2261-2271.
- [4] Vallet-Regi M, Rámila A, Del Real RP, et al. A new property of MCM-41: Drug delivery system [J]. *Chem Mater*, 2001, 13(2):308-311.
- [5] Radu DR, Lai CY, Jęftinija K, et al. A polyamidoamine dendrimer-capped mesoporous silica nanosphere-based gene transfection reagent [J]. *J Am Chem Soc*, 2004, 126(41):13216-13217.
- [6] Song SW, Hidajat K, Kawi S. Functionalized SBA-15 materials as carriers for controlled drug delivery; Influence of

surface properties on matrix-drug interactions [J]. *Langmuir*, 2005, 21(21):9568-9575.

- [7] Horcajada P, Ramila A, Gerard F, et al. Influence of superficial organic modification of MCM-41 matrices on drug delivery rate [J]. *Solid State Sci*, 2006, 8(10):1243-1249.
- [8] 董贝贝,李彩霞,李永,等. 介孔分子筛 SBA-15 的研究进展 [J]. 化学研究,2012,23(4):97-100.
- [9] 陈如大,任非,李国锋,等. 紫杉醇聚氧基丙烯酸正丁酯纳米粒制备研究 [J]. 南方医科大学学报,2010,30(4):763-766,770.
- [10] Yang Q, Wang S, Fan P, et al. pH-Responsive Carrier System Based on Carboxylic Acid Modified Mesoporous Silica and Polyelectrolyte for Drug Delivery [J]. *Chem Mater*, 2005, 17(24):5999-6003.
- [11] 邵自强,郑一平,李永红,等. 醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯的性能表征 [J]. 中国药学杂志,2005,40(11):846-849.
- [12] Zhao DY, Feng JL, Huo QS, et al. Triblock copolymer syntheses of mesoporous silica with periodic 50 to 300 angstrom pores [J]. *Science*, 1998, 279(5350):548-552.
- [13] 任宏江,王雄斌,王渭娜. 2,6-二巯基嘌呤异构体红外光谱的量子化学理论研究 [J]. 西安文理学院学报:自然科学版,2008,11(1):72-76.
- [14] 徐武军,高强,徐耀,等. 基于 HPMCP 包覆介孔 SBA-15 的 pH 敏感药物缓释系统 [J]. 化学学报,2008,66(14):1658-1662.
- [15] Qiu Y, Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 53(3):321-339.

(收稿日期:2012-10-02 修回日期:2012-12-04)

(上接第 250 页)

- of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer; 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial [J]. *Lancet*, 2007, 370(9601):1764-1772.
- [7] 智艳芳,李肖甫. HPV DNA 检测诊断宫颈癌前病变的意义 [J]. 当代医学杂志,2012,18(26):13-15.
- [8] 许丹,张玉泉. HPV 疫苗防治宫颈癌的研究进展 [J]. 现代妇产科进展杂志,2007,16(2):137-139.
- [9] 雷曼殊,张蔚,陈娇. HPV 疫苗的现状 & 问题 [J]. 医学研究杂志,2010,39(1):113-116.
- [10] Brown DR, Shew ML, Qadadri B, et al. A longitudinal study of genital Human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women [J]. *J Infect Dis*, 2005, 191(2):182-192.
- [11] Ye J, Cheng X, Chen X, et al. Prevalence and risk profile

of cervical Human papillomavirus infection in Zhejiang Province, southeast China; a population-based study [J]. *Virology*, 2010, 7:66.

- [12] 吴凤琴. 商洛市 21 种人乳头状瘤病毒感染状况分析 [J]. 海南医学院学报,2012,18(6):842-845.
- [13] Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, et al. Distribution of cervical human papillomavirus DNA in women Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer [J]. *Vaccine*, 2006, 24 Suppl 3:S1-10.
- [14] Jin Q, Shen K, Li H, et al. Age-specific prevalence of human papilloma -virus by grade of cervical cytology in Tibetan women [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(15):2004-2011.

(收稿日期:2012-10-12 修回日期:2012-12-02)