

· 临床研究 ·

# 妇科临床病例人乳头状瘤病毒感染特征分析

肖正华, 林 英<sup>△</sup>, 张晓静

(重庆医科大学附属永川医院妇产科 402160)

**摘要:**目的 观察妇科临床病例人乳头状瘤病毒(HPV)感染特征,为预防宫颈癌提供参考。方法 以有性生活史的妇科病例作为检测对象;由妇产科医生采样,以反向杂交膜技术基因芯片进行 HPV DNA 检测;采用  $\chi^2$  检验和趋势分析(Z)作检出率显著性检验。结果 共检测病例 4 347 例,HPV 检出率为 24.64%;检出亚型 23 种,检出率以 16 型 8.10% 居高( $\chi^2 > 6.63, P < 0.01$ ),其次为 43(3.93%)、58(3.52%)和 52 型(3.31%),显著高于其他 19 种亚型( $\chi^2 > 6.63, P < 0.01$ ),1%~3% 的有 6、11、18、33、56 型,其余 14 个亚型小于 1%;随着年龄增长检出率呈上升趋势( $Z = 3.32, P < 0.01$ );阴道分泌物增多、不明原因阴道出血、月经紊乱等 4 类症状检出率为 20.68%~25.59%,阴道分泌物增多加不明原因出血病例检出率为 30.76%,宫颈鳞状上皮癌 80 例均检出 HPV,高危型占 97.5%(78/80),16 型占 70.00%(56/80),仅为低危型感染占 2.5%(11 型,2/80);炎症性疾病检出率为 24.75%,宫颈炎、阴道炎、宫颈炎合并症检出率为 23.03%~28.38%,外阴炎为 16.81%。结论 妇科临床病例 HPV 检出率以 16 型居首,其次为 43、58 和 52 型;宫颈癌检出率 100%,阴道分泌物增多加阴道不明原因出血和宫颈炎为主的病例检出率较高;年龄越大,检出率越高,显示高龄宫颈炎症性疾病或阴道分泌物增多加不明原因阴道出血病例,是 HPV 和宫颈鳞状上皮癌防治的首要对象。

**关键词:**人乳头瘤病毒;妇科病例;检出率

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.24.011

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)24-2849-03

## Analaze on the infection of human papilloma virus among gynecology clinical cases

Xiao Zhenghua, Lin Ying<sup>△</sup>, Zhang Xiaojing

(Department of Gynaecology and Obstetrics, Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

**Abstract: Objective** To analyze the epidemic situation of HPV among gynecology clinical cases and provide scientific support for control and prevention of squamous cell carcinoma. **Methods** Clinical cases with symptom of increased vaginal secretions and obscure vaginal bleeding and cases diagnosed with cervical squamous cell carcinoma or vaginitis and cervicitis were collected as objectives for HPV testing. Samples were collected by maternity doctors for HPV DNA testing by using the reverse hybrid membrane technology gene chip. All data were analyzed by chi-square test and trend analysis(Z) method. **Results** 24.64% Of the 4 347 cases were positive for 23 kinds of HPV subtypes. Of the 23 subtypes, the leading four detection rates were 16th, 43th, 58th and 52th subtypes, which were 8.10%(352/4 347), 3.93%, 3.52% and 3.31% respectively, and shown significant higher than that of the other 19 subtypes. The detection rates of 6th, 11th, 18th, 33th and 56th subtypes were between 1% to 3%, whereas the rates of other 14 subtypes were lower than 1%. The detection rates of all the age groups were between 16.00%~36.72%, and rose with the age increasing( $Z = 3.32, P < 0.01$ ). The detection rate was the highest in symptoms of increased vaginal secretions and obscure vaginal bleeding, accounted for 30.76%(334/1 086), secondly in those of increased vaginal secretions, obscure vaginal bleeding and menstrual were between 20.68% and 25.59%. All the 80 cervical squamous cell carcinoma cases were detected HPV, 97.5%(20/80) of them were high-risk HPV type. The single infection was the most common infection in cervical squamous cell carcinoma cases, accounted for 75.5%(60/80) of the total, and 25%(20/80) of them were multiple infections with 2 to subtypes, and 70%(56/80) of them were infected with 16th subtypes, and only 2.5% of them were low-risk type(2/80). The detection rate of inflammatory diseases was 4.75%(958/3 871), and the detection rates were higher in cases of cervicitis and vaginitis and cervicitis complications(between 23.03% to 28.38%) than that of vulvitis(16.81%)( $\chi^2 > 3.83/6.63, P < 0.05/0.01$ ). **Conclusion** The detection rate of 16th subtypes HPV was the highest for gynecology clinical cases, secondly were the 43th, 58th and 52th subtypes. The detection rate of HPV was the highest in symptoms of increased vaginal secretions, obscure vaginal bleeding and vaginitis. The detection rate rose with the age increasing. It was concluded that elderly cases with increased vaginal secretions, obscure vaginal bleeding and vaginitis were the biggest targets for control and prevention of HPV and cervical squamous cell carcinoma.

**Key words:** papilloma virus; gynecological cases; detection rate

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率居女性恶性肿瘤第 2 位,死亡率仅次于乳腺癌。每年约 50 万新发病例,发展中国家占 80%。中国每年新发病例约占全球 1/3,且发病呈上升趋势,发病年龄前移,严重危害妇女健康。2008 年,诺

贝尔生理医学奖获得者德国教授 Harald zur Hausen 系统地深刻揭示了宫颈癌与人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)的关系。自提出 HPV 是宫颈癌发生的根本原因<sup>[1]</sup>以来,HPV 检测越来越受到关注。为探索重庆地区 HPV 感染

特点,为早期预防和治疗宫颈癌提供依据,现将 2010 年 1 月至 2012 年 6 月本院妇产科对妇科临床病例 HPV 检测的感染特征分析报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 检测对象** 临床表现为阴道分泌增多和不明原因出血等症状的有性生活史者,或诊断为妇科肿瘤、宫颈炎、阴道炎、盆腔炎等妇科疾病的患者均作为 HPV 检测对象。

**1.2 检测方法** 由妇科临床医生采集标本。采用深圳亚能公司试剂盒,以反向杂交膜技术基因芯片进行 HPV DNA 检测。检测 HPV 亚型 23 种:6、11、16、18、31、33、35、39、42、43、44、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、83、MM4 型。

**1.3 统计学处理** 以  $\chi^2$  检验对各种对象 HPV 检出率进行显著性检验,用趋势分析(Z)对各年龄组患者 HPV 检出率作趋势检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 HPV 检出率** 2010 年至 2012 年 6 月,共检测临床病例 4 347 例,检出 HPV 者 1 071 例,检出率为 24.64%。检出 HPV 亚型 23 种,检出率为 0.03%~8.10%。检出率最高为 16 型,占 8.10%,显著高于其余 22 种亚型( $\chi^2 > 6.63, P < 0.01$ )。其次为 43、58 和 52 型,检出率分别为 3.93%、3.52% 和 3.31%,均显著高于其他 19 种亚型( $\chi^2 > 6.63, P < 0.01$ ),3 种亚型之间比较差异无统计学意义( $\chi^2 < 3.84, P > 0.05$ )。检出率为 1%~3%的亚型有 6、11、18、33、56 型,其余 14 个亚型检出率小于 1%(表 1)。检出单一亚型感染阳性率为 18.20%(791/4 347),二重感染阳性率为 4.28%(186/4 347),三重感染阳性率为 1.31%(57/4 347),四重和五重感染阳性率为 0.51%(22/4 347)和 0.25%(11/4 347),6 种和 7 种亚型感染者分别为 3 例和 1 例。

表 1 妇科病例 HPV 检出情况

HPV 亚型	检测病例	检出阳性病例	阳性率(%)
6	4 347	59	1.36
11	4 347	66	1.52
16	4 347	352	8.10
18	4 347	71	1.63
31	4 347	40	0.92
33	4 347	95	2.19
35	4 347	31	0.71
39	4 347	17	0.39
42	4 347	39	0.90
43	4 347	171	3.93
44	4 347	1	0.03
45	4 347	20	0.46
51	4 347	5	0.12
52	4 347	144	3.31
53	4 347	22	0.51
56	4 347	69	1.59
58	4 347	153	3.52
59	4 347	34	0.78
66	4 347	36	0.83

续表 1 妇科病例 HPV 检出情况

HPV 亚型	检测病例	检出阳性病例	阳性率(%)
68	4 347	41	0.94
73	4 347	17	0.39
83	4 347	16	0.37
MM4	4 347	3	0.07
合计	4 347	1 071	24.64

**2.2 各年度检出率** 2010 年检测 521 例,HPV 检出阳性 233 例,阳性率为 44.72%;2011 年检测 2 354 例,检出阳性 572 例,阳性率为 24.30%;2012 年 1~6 月检测 1 472 例,检出阳性 266 例,阳性率为 18.07%。2010、2011 和 2012 年检出率两两比较,差异均有统计学意义( $\chi^2 = 8.72、144.21、20.18, P < 0.01$ )。

**2.3 各年龄组检出率** 10~60 岁 HPV 检出率为 16.00%~34.72%,随着年龄的增长 HPV 检出率呈上升趋势( $Z = 3.32, P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 各年龄组 HPV 检出情况

年龄(岁)	检测病例	阳性病例	阳性率(%)
10~19	75	12	16.00
20~29	964	228	23.65
30~39	1 241	294	23.69
40~49	1 498	362	24.17
50~59	376	108	28.72
≥60	193	67	34.72
合计	4 347	1 071	24.64

**2.4 不同临床表现检出率** 按患者主诉分类的 HPV 检出率,阴道分泌物增多为 22.06%(489/2 217)、阴道不明原因出血为 25.59%(109/426)、分泌物增多加阴道不明原因出血为 30.76%(334/1 086)、月经紊乱为 20.68%(67/324)、下腹及腰部酸痛等为 24.49%(72/294)。阴道分泌物增多加阴道不明原因出血病例检出率除与阴道不明原因出血病例检出率比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.70 < 3.84, P > 0.05$ )外,与其他 3 种病例的检出率比较差异均有统计学意义( $\chi^2 > 3.84/6.63, P < 0.05/0.01$ ),其他病例之间的检出率比较差异均无统计学意义( $\chi^2 < 3.84, P > 0.05$ )。

## 2.5 不同疾病 HPV 检出率

**2.5.1 宫颈癌 HPV 检出率** 检测宫颈癌 80 例,HPV 检出率为 100.00%。其中,检出亚型 16 型 70.00%(56/80)、18 型 20.00%(16/80)、43 型 10.00%(8/80)、58 型 7.50%(6/80)、33、56、59 型各为 5.00%(4/80)、11、31、73 型各为 2.50%(2/80)。亚型 16 型与其他各亚型的检出率比较差异均有统计学意义( $\chi^2 > 6.63, P < 0.01$ ),18 型与 11、31、33、56、59、73 型比较差异均有统计学意义( $\chi^2 > 3.84/6.63, P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),其余各亚型之间比较差异均无统计学意义( $\chi^2 < 3.84, P > 0.05$ )。

检出 HPV 单一感染病例占 75.00%(60/80),2~4 种亚型感染病例占 25.00%(20/80),两种感染 HPV 类型病例与单一感染病例比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 38.01, P > 0.01$ )。单一感染 16 型占 52.50%(42/80)、18 型 12.50%(10/80)、58 型

5.00%(4/80)、11 和 31 型各占 2.50%(2/80)。16 型与其他 4 种亚型比较差异有统计学意义( $\chi^2 > 6.63, P < 0.01$ ), 18 型与 11 和 31 型之间比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.41, P < 0.05$ ), 其余各亚型之间比较差异无统计学意义( $\chi^2 < 3.84, P > 0.05$ )。

**2.5.2 炎性疾病患者 HPV 检出率** 检测宫颈炎、阴道炎、盆腔炎、外阴炎共 3 871 例, 检出 HPV 958 例, 检出率为 24.75%, 其中宫颈炎为 26.41%(327/1 238)、阴道炎为 23.42%(197/841)、外阴炎为 16.81%(58/345)、宫颈炎合并阴道炎为 27.18%(281/1 034)、宫颈炎合并盆腔炎 23.03%(35/152)、阴道炎合并外阴炎 20.86%(39/187)、宫颈炎合并阴道炎和盆腔炎 28.38%(21/74)。外阴炎与阴道炎合并外阴炎患者 HPV 检出率比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.95 < 3.84, P > 0.05$ ), 与其他疾病患者 HPV 检出率比较差异均有统计学意义( $\chi^2 > 3.83/6.63, P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 其余各疾病之间患者 HPV 检出率比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.95 < 3.84, P > 0.05$ )。

**2.5.3 其他疾病 HPV 检出率** 检测输卵管、内分泌、子宫肌瘤等疾病 396 例, HPV 检出率为 11.87%(47/396), 与前述宫颈癌及其他疾病的检出率比较差异均有统计学意义( $\chi^2 > 3.83/6.63, P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

### 3 讨 论

本次检测妇科临床病例 4 347 例, 检测 HPV 亚型 23 种, 检出率为 24.64%, 高于广东虎门地区<sup>[2]</sup>和湖南常德市<sup>[3]</sup>妇科门诊病例 HPV 19%(914/4 824)和 16.7%(215/1 285)的检出率, 但低于天津<sup>[4]</sup>女性职工健康体检和山西<sup>[5]</sup>妇科病例 HPV 29.20%(279/1 202)和 30.40%(982/3 233)的检出率, 可见不同地区的妇女 HPV 感染情况不相同。目前, 发现的 HPV 亚型有 200 种以上, 约有 50 多种亚型可感染女性生殖道黏膜, 根据致癌危险性的高低分为高危型和低危型两种亚型<sup>[6]</sup>。低危型包括 HPV 6、11、42、43、44 型, 高危型包括 HPV 16、18、30、31、33、35、39、45、51、52、56、58、66、69 等亚型。妇科临床病例 HPV 16 型检出率最高, 占 8.10%(352/4 347), 其次是 43、58 和 52, 检出率为 3.31%~3.93%, 这 4 种亚型除 43 为低危型外, 其余 3 种均为高危型。检出率为 1%~2.19%之间有 6、11、18、33 和 56 亚型, 其中高危型为 3 个型, 低危型占 2 个亚型。由此可见, 妇科病例中 HPV 检出率以高危型感染为主, 在低危型病例中, 仍以 16 型为主, 与文献报告相似<sup>[2-5]</sup>。

检测宫颈鳞状上皮癌 80 例 HPV 检出率为 100%, 检出 11、16、18、31、33、43、56、58、59、73 共 10 个亚型, 以 16 型为主, 占 70%, 与所有临床病例检出率趋势一致, 显示是致宫颈鳞状上皮癌的主要 HPV 亚型。其次是 18 型, 占 20.00%, 其他 8 个亚型检出率在 2.50%~10.00%。以单一感染病例为主, 占 75%(60/80), 两种以上亚型感染占 25%(20/80)。所有宫颈癌病例 HPV 高危型感染占 97.50%(78/80), 仅有低危型 11 型单一感染占 2.50%(2 例), 这与高危型感染致病风险高的理论一致。

在妇科临床 5 类症状中, 阴道分泌物增多加阴道不明原因出血病例的 HPV 检出率最高(30.76%), 这显示为妇科病例

HPV 感染的高危人群, 与肖正华等<sup>[7]</sup>对宫颈鳞状上皮癌病例临床症状分析, 提出阴道分泌物增多加不明原因阴道出血是宫颈鳞状上皮癌最主要的高危临床症状相一致, 表明这类病例是临床上筛查宫颈鳞状上皮癌的主要对象。

各年龄组 HPV 检出随着年龄增长而显著上升( $Z = 3.32, P < 0.01$ ), 说明对高年龄组妇科病例 HPV 检查是重要的。2010~2012 年 HPV 检出率逐年下降(44.72%、24.30%、18.07%), 这可能与检测病例的数量和检测对象选择有关。

流行病学和生物学研究表明, 宫颈癌是 HPV 感染性疾病, 早期检测和发现 HPV 是预防宫颈癌的重要手段<sup>[8]</sup>。从 CIN 发展为宫颈癌是一个较长的过程, 一般 HPV 感染 20 年后才致癌, 癌前病变发展至浸润性癌需 8~12 年<sup>[9]</sup>。因此, CIN 早期诊断, 采取合理有效的宫颈癌筛查方法, 对于降低宫颈癌的发病率和死亡率具有重要意义。

综上所述, 本次观察妇科病例 HPV 感染以 16 型为主, 其次是 43、58 和 52 型, 高危型毒株大于低危型毒株; 随着年龄的增长感染率呈上升趋势; 宫颈鳞状上皮癌检出率 100%, 16 型占 70%, 高危型感染占 97.5%; 炎性疾病以宫颈炎为主的检出率居高; 临床症状以阴道分泌物增多加不明原因阴道出血病例检出率居高。本次观察可供临床 HPV 筛查参考。

### 参考文献:

- [1] Hausen Z. Hpapillo mariruses and cancer, from basic studies to clinical application[J]. Nat Rel Cancer, 2002, 2(5): 342-350.
- [2] 郭远瑜, 汪敏, 赵成国, 等. 杭州市萧山区女性 HPV 感染及分子流行病学研究[J]. 中国微生态学杂志, 2012, 24(5): 453-456.
- [3] 徐维, 曾孟兰, 杨明. 1 285 例女性 HPV 感染状况调查[J]. 实用预防医学, 2009, 16(1): 36-37.
- [4] 于德亮, 田立慧, 王彦锦. 1202 例健康体检妇女 HPV 感染情况分析[J]. 中国妇女保健, 2012, 27(20): 3085-3087.
- [5] 曾转萍, 陈凤, 刘彬, 等. 山西省阳城县宫颈癌危险因素研究[J]. 肿瘤防治研究, 2004, 31(3): 178-181.
- [6] 刘继红. 人乳头状瘤病毒与子宫颈癌及癌前病变//连利娟, 林巧稚. 妇科肿瘤学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社出版, 2006: 279-285.
- [7] 肖正华, 张晓静, 林英. 502 例宫颈癌发病趋势与临床特征分析[J]. 热带医学杂志, 2012, 12(8): 1007-1010.
- [8] 杨安素, 涂权梅, 朱雪琼. HPV 检测早期筛查宫颈癌的临床意义[J]. 中国微生态学杂志, 2010, 22(10): 938-941.
- [9] Josefsson AM, Magnusson PK, Ylitalo N, et al. Viral load of human papillomavirus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ; a nested case-control study[J]. Lancet, 2000, 355(9222): 2189-2194.

(收稿日期: 2013-02-16 修回日期: 2013-04-22)