

• 调查报告 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.14.023

## 门诊机会筛查患者 HPV 感染现状分析\*

肖琳琳, 孙江川, 常淑芳<sup>△</sup>, 张潇元, 周宗明, 刘宇皎

(重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆 400010)

**[摘要]** **目的** 了解门诊机会筛查患者的人乳头瘤病毒(HPV)感染现状,为重庆地区宫颈癌一级预防策略的制定提供依据。**方法** 回顾性采集 2013 年 9 月至 2015 年 6 月 14 149 名在该院机会筛查女性的 HPV 感染及亚型分布结果。**结果** HPV 总体感染率为 32.67%,其中高危型感染率为 27.95%;排在前 5 位的亚型依次为 52、16、58、56、81 型;多重感染以二重感染为主;各年龄段 HPV 感染率的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),以 35~<45 岁最为多发。**结论** 重庆地区 HPV 感染型别具有明显的地域特征,感染率与年龄有关,积极推行全面的健康教育和健全的宫颈癌筛查措施是降低宫颈癌发生率和病死率的关键环节。

**[关键词]** 乳头状瘤病毒科;流行病学;门诊医疗;年龄因素;人乳头瘤病毒感染

**[中图分类号]** R737.33

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)14-1945-03

### The analysis of HPV infection situation of HPV among opportunistic screening in outpatient\*

Xiao Linlin, Sun Jiangchuan, Chang Shufang<sup>△</sup>, Zhang Xiaoyuan, Zhou Zongming, Liu Yujiao

(Department of Gynaecology and Obstetrics, the Second Affiliated Hospital of  
Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the HPV infection situation of HPV among opportunistic screening in outpatient, and to provide basis for the primary prevention strategies of cervical cancer in Chongqing. **Methods** HPV infection and genotype distribution of 14 149 opportunistic screening patients who were selected from September 2013 to June 2015 was collected retrospectively. **Results** The overall HPV positive rate was 32.67%, in which 27.95% of HR-HPV positive was included. The top five genotype were HPV52, HPV16, HPV58, HPV56 and HPV81 and the majority of multiple infections was double infection. There was statistically significant difference of HIV infection in various ages ( $P < 0.05$ ). More occurred in their 35- < 45 years old. **Conclusion** In Chongqing, the HPV infection is regional specified and the infection rate is related to age. Comprehensive health education and cervical cancer screening program are the key to reduce cervical cancer morbidity and mortality.

**[Key words]** papillomaviridae; epidemiology; ambulatory care; age factors; human papillomavirus infection

在世界范围内,宫颈癌已成为女性第二大恶性肿瘤,发病率仅次于乳腺癌。2012 年全球新发宫颈癌人数已超过 52 万,死亡人数亦接近 27 万<sup>[1]</sup>。目前已知,宫颈癌的发生与高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染密切相关,是目前唯一病因明确且可以预防的恶性肿瘤。HPV 疫苗是预防宫颈癌的重要手段,但 HPV 有 100 多个亚型,HPV 亚型的分布有明显的地域性<sup>[2]</sup>,了解不同地区的亚型分布及感染情况将有利于宫颈癌的防治。本文通过对门诊 14 149 名机会筛查人群 HPV 感染情况进行分析,为本地区宫颈癌一级预防策略的制定提供依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性采集 2013 年 9 月至 2015 年 6 月于本院因各种原因行 HPV 分型检测的 14 149 名女性,年龄缺失 286 名,其余年龄 15~76 岁,平均(38.83±7.84)岁,其中 <25 岁 386 名,25~<35 岁 2 927 名,35~<45 岁 5 934 名,45~<60 岁 4 329 名,≥60 岁 287 名,分析调查人群 HPV 感染率、亚型分布及不同年龄段 HPV 感染状况等。

#### 1.2 方法

**1.2.1 标本采集方法** 先将宫颈口过多的分泌物用无菌棉拭子轻轻擦拭掉,再使用宫颈刷于宫颈口单向旋转 5 周,取得足量的宫颈脱落上皮细胞,并将其立刻保存并盛有细胞保护液的试管内,立即送检。

**1.2.2 分型检测方法** 本院感染科实验室采用凯普 HPV(23 型)分型检测试剂盒、thermal cycler S1000 PCR 扩增仪和 Hybridmax 医用核酸分子快速杂交仪,进行 PCR-反向点杂交试验。检测 23 种基因型,其中 18 种高危型(16、18、31、33、35、39、45、53、56、58、59、66、68、73、82、83、51、52 型),5 种低危型(6、11、42、43、81 型),并判断单一或双重感染。

**1.2.3 质量控制** 检验设备和试剂均通过国家临检中心认证;检验人员均经过专业培训且取得相关证件;每次实验设有阴性对照和阳性对照。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 进行统计学处理,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料用率表示,组间采用  $\chi^2$  检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ ,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 HPV 总体感染情况** 14 149 名进行 HPV 分型检测的女性总 HPV 感染率为 32.67%(4 623/14 149),其中高危型感染率(凡标本中检测出高危型 HPV 的标本,包括同时感染高、低危型的多重感染)为 27.95%(3 954/14 149),低危型感染率(仅检测出低危型 HPV 的标本)为 4.73%(669/14 149)。HPV 阳性人群中,单一感染占 65.07%(3 008/4 623);二重感染占 21.89%(1 012/4 623),三重感染占 7.68%(355/4 623),四重感

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81572558)。 作者简介:肖琳琳(1989-),住院医师,硕士,主要从事宫颈癌与 HPV 感染方面研究。 <sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: shfch2005@163.com。

染占 3.20%(148/4 623),五重感染占 1.28%(59/4 623),六重及以上感染占 0.89%(41/4 623)。

**2.2 HPV 亚型分布情况** 4 623 例 HPV 检测阳性中,排在前三位的亚型分别为 52、16、58、56、81 型,见表 1。

表 1 HPV 亚型分布情况

HPV 亚型	阳性列数(n)	阳性率(%)
<b>高危型</b>		
52 型	1 074	23.23
16 型	852	18.43
58 型	679	14.69
56 型	578	12.50
51 型	412	8.91
53 型	352	7.61
33 型	274	5.93
68 型	272	5.88
18 型	239	5.17
59 型	222	4.80
66 型	163	3.53
39 型	157	3.40
31 型	134	2.90
35 型	101	2.18
45 型	53	1.15
83 型	49	1.06
73 型	44	0.95
82 型	7	0.15
<b>低危型</b>		
81 型	573	12.39
6 型	319	6.90
43 型	300	6.49
42 型	227	4.91
11 型	189	4.09

**2.3 单一感染中 HPV 亚型分布情况** 3 008 例单一感染中,前 5 名中以 52 型(16.59%)最常见,其次为 16 型(14.76%)、58 型(9.51%)、81 型(6.91%)、56 型(5.78%)。其中高危型占 79.52%,低危型占 20.48%。

**2.4 多重感染中 HPV 亚型分布情况** 1 615 例多重感染中,根据每个亚型的检出率,前 5 名中以 52 型(35.60%)合并的感染最常见,其次为 16 型(25.26%)、56 型(25.01%)、58 型(24.33%)、81 型(22.60%)。其中仅含高危型、含高危及低危型、仅含低危型的多重感染患者分别为 809 例、753 例和 53 例。

**2.5 各年龄段 HPV 感染情况** 14 149 名调查人次中具有完整年龄信息者 13 863 名,不同年龄段 HPV 感染率差异有统计学意义( $\chi^2 = 80.52, P = 0.000$ ),且高危型 HPV 和低危型 HPV 感染率差异有统计学意义( $\chi^2 = 59.24, 14.39, P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 各年龄段 HPV 感染情况[n(%)]

年龄(岁)	n	HPV 感染率	高危型感染率	低危型感染率
15~<25	386	151(39.12)	129(33.42)	22(5.70)
25~<35	2 927	1 074(36.69)	916(31.29)	158(5.40)
35~<45	5 934	1 993(33.59)	1 704(28.72)	289(4.87)
45~<60	4 329	1 224(28.27)	1 049(24.23)	175(4.04)
60~<75	287	67(23.34)	62(21.60)	5(1.74)

### 3 讨论

1995 年,国际癌症研究中心宣布 HPV 持续感染为导致宫颈癌发生的主要原因。通常高危型 HPV 持续感染 10 年左右可发展至浸润癌,亦使其存在一个长期的、可逆的宫颈癌前病变期,所以,争对持续性高危型 HPV 感染和宫颈癌前病变的早期诊治是降低宫颈癌发病率的关键环节。各个国家及地区的 HPV 感染率不尽相同,文献报道我国总体感染率 25.0%,其中东北地区为 34.6%、华东地区为 31.3%、西北地区为 23.2%、西南地区为 24.1%<sup>[3]</sup>。本研究中 HPV 感染率为 32.67%,明显高于文献报道的西南地区 24.1% 的感染率,这可能与本研究选择的研究人群为医院机会筛查者有关。由于已明确宫颈癌的重要病因,故人群高危型 HPV 感染率对宫颈癌的防控十分重要。文献报道我国 HPV 高危型感染率为 18.4%、英国为 16%、美国为 10.3%<sup>[3-5]</sup>。本研究发现,调查人群高危型 HPV 感染率达 27.95%,明显高于文献报道,提示对于医院机会筛查的患者,进行 HPV 分型检测十分必要,对高危型 HPV 感染患者应加强随访,并根据 HPV 型别进行细胞学分流或转诊阴道镜检查。

目前已有报告的 HPV 达 180 多种<sup>[6]</sup>,不同国家及地区 HPV 感染型别不尽相同。文献报道除日本、中国台湾和东非以 52 型最常见以外,其他地区均以 16 型最常见;世界范围内 HPV 感染前 5 位为 16、18、31、58、52 型,我国最常见前 5 位的型别为 16、52、58、18、33 型<sup>[3-7]</sup>,而本研究的主要高危亚型依次为 52、16、58、56、51 型,最常见感染型别与日本、中国台湾及东非一致,但与文献报道的其他地区有一定差异,特别是 18 型感染排序第 8 位,较文献报告明显靠后。亦有其他文献报道重庆地区主要型别依次为 58、16、52 型<sup>[8]</sup>,前 3 位亚型一致,但最常见亚型不同,主要考虑研究人群及检测方法不同等因素引起,提示对重庆地区的 HPV 感染情况尚需各个区县联合,进一步积累精准的大数据资料。

随检测技术的发展,对多重感染的检测亦越来越灵敏。本研究报告的 HPV 多重感染占到了 34.93%,其中以二重感染最多,与本地其他研究一致<sup>[8]</sup>;其中检测出 1 例十重感染;单一及多重感染的主要亚型与总体分布一致,52 型感染率仍位居第 1。多重感染中亦以高危型感染为主,且无特定优势组合,与其他研究一致<sup>[9]</sup>;但有相关研究表明 HPV 的  $\alpha$ -9 族(包括 16、31、33、35、52、58 和 67 型)亚型之间更易相互组成多重感染<sup>[10]</sup>。多重感染是否对宫颈病变和宫颈癌的发生起促进作用仍处在探索阶段。有报告显示多重感染可能对宫颈病变起促进作用,并分析得到合并有 HPV16 型或其他  $\alpha$ -9 族的多重感染表现出明显的促进作用<sup>[11-12]</sup>。以上说明多重感染的发病机制现仍不明确,需在不同地区及人群开展更为详细、广泛、深入的研究。

结果亦显示,25 岁以下的年轻女性其高危型 HPV 感染率在不同年龄段中最高,随年龄的增长而下降,与其他文献报道一致<sup>[4-5,13]</sup>,但与本地其他文献报道的“U”型年龄分布有差异<sup>[8]</sup>。年轻女性性行为频繁、缺乏相应免疫能力,导致感染率高;而 HPV 感染多呈一过性、机体获得免疫能力,则使感染率有所下降;绝经期和绝经后女性 HPV 分布趋势的差异,可能与其性生活、机体免疫、激素水平、人群一般特征等情况有关<sup>[7]</sup>。

综上,HPV 感染在女性生殖道感染中比较常见,从其亚型分布看,目前国外销售的疫苗并未完全覆盖 HPV 感染的常见亚型,故宫颈癌的一级预防除依赖疫苗外,全面的健康宣教教

育必不可少,这需提高医务人员主动教育的积极性,逐渐消除人群中对宫颈癌不正确的观念和偏见。结合细胞学初筛手段,HPV 筛查可以对不同级别的细胞学结果予以有效分流,从而发现宫颈癌高危人群,对高危人群的定期检测及适当的干预,可预防宫颈癌及癌前病变的发生。

#### 参考文献

- [1] Torre LA, Bray Siegel RL, Ferlay J, et al. Global cancer statistic, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus(HPV) types in 115, 789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(10): 2349-2359.
- [3] 张靖,高波,康贇,等. 中国女性宫颈人乳头瘤病毒感染型别分布区域性特征的 Meta 分析[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2014, 34(12): 913-920.
- [4] Howell-Jones R, Bailey A, Beddows S, et al. Multi-site study of HPV type-specific prevalence in women with cervical cancer, intraepithelial neoplasia and normal cytology, in England[J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(2): 209-216.
- [5] Monsonego J, Cox JT, Behrens C, et al. Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large US screening population; data from the Athena trial[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(1): 47-54.
- [6] Ajiro M, Zheng ZM. Oncogenes and RNA splicing of human tumor viruses[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2014, 3: e63.
- [7] De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide

prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(7): 453-459.

- [8] 鄢春晖,陈林,袁蔓莉,等. 重庆地区 12 196 例妇科门诊患者 HPV 亚型感染情况分析[J]. *重庆医学*, 2014, 43(35): 4746-4748.
- [9] Carozzi F, Ronco G, Gillio-Tos A, et al. Concurrent infections with multiple human papillomavirus(HPV) types in the New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) screening study[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(11): 1633-1637.
- [10] Dickson EL, Vogel RI, Bliss RL, et al. Multiple-type HPV infections: a cross-sectional analysis of the prevalence of specific types in 309,000 women referred for HPV testing at the time of cervical cytology[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(7): 1295-1302.
- [11] Dickson EL, Vogel RI, Geller MA, et al. Cervical cytology and multiple type HPV infection; a study of 8 182 women ages 31-65[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133(3): 405-408.
- [12] Chaturvedi AK, Katki HA, Hildesheim A, et al. Human papillomavirus infection with multiple types: pattern of coinfection and risk of cervical disease[J]. *J Infect Dis*, 2011, 203(7): 910-920.
- [13] Thomas CJ, Stoler MH, Catherine MB, et al. The Athena human papillomavirus study: design, methods, and baseline results[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 206(46): e1-11.

(收稿日期:2015-11-08 修回日期:2016-01-28)

(上接第 1944 页)

- [2] Wicher G, Fex-Svenningsen A, Velsecchi IA, et al. Extracellular cluster in promotes neuronal network complexity in vitro[J]. *Neuroreport*, 2008, 19(15): 1487-1491.
- [3] 袁斌,马樱,闫铭,等. 大鼠骨髓基质干细胞的改良培养方法及 Hoechst 体外标记研究[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2011, 27(1): 61-63.
- [4] Tsai CC, Chen YJ, Yew TL, et al. Hypoxia inhibits senescence and maintains mesenchymal stem cell properties through down-regulation of E2A-p21 by HIF-TWIST[J]. *Blood*, 2011, 117(2): 459-469.
- [5] Bianco P, Robey PG, Simmons PJ. Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 2(4): 313-319.
- [6] Phinney DG. Biochemical heterogeneity of mesenchymal stem cell populations: clues to their therapeutic efficacy[J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(23): 2884-2889.
- [7] Rydén M, Dicker A, Götherström C, et al. Functional characterization of human mesenchymal stem cell-derived adipocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 311(2): 391-397.
- [8] Yan H, Yu C. Repair of full-thickness cartilage defects with cells of different origin in a rabbit model[J]. *Arthroscopy*, 2007, 23(2): 178-187.
- [9] Munoz JR, Stoutenger BR, Robinson AP, et al. Human

stem/progenitor cells from bone marrow promote neurogenesis of endogenous neural stem cells in the hippocampus of mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(50): 18171-18176.

- [10] Dawn B, Bolli R. Adult bone marrow-derived cells: regenerative potential, plasticity, and tissue commitment[J]. *Basic Res Cardiol*, 2005, 100(6): 494-503.
- [11] Mcfarlin K, Gao X, Liu YB, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells accelerate wound healing in the rat[J]. *Wound Repair Regen*, 2006, 14(4): 471-478.
- [12] Karra D, Dahm R. Transfection techniques for neuronal cells[J]. *J Neurosci*, 2010, 30: 6171-6177.
- [13] Williams DJ, Puhl HL, Ikeda SR. A simple, highly efficient method for heterologous expression in mammalian primary neurons using cationic lipid-mediated mRNA transfection[J]. *Front Neurosci*, 2010, 4: 181.
- [14] Obata Y, Ciofani G, Raffa V, et al. Evaluation of cationic liposomes composed of an amino acid-based lipid for neuronal transfection[J]. *Nanomedicine*, 2010, 6(1): 70-77.
- [15] Zhang S, Zhi D, Huang L. Lipid-based vectors for siRNA delivery[J]. *J Drug Target*, 2012, 20(9): 724-735.

(收稿日期:2015-11-15 修回日期:2016-01-31)