

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.17.023

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190424.1635.024.html(2019-04-26)

贵阳 4 291 例医院机会性筛查 HPV 感染状况分析

邹文兵¹,周芝华²,曹政媛^{1△}

(1. 贵航贵阳医院检验科 550009;2. 贵州省贵阳市妇幼保健院检验科 550003)

[摘要] **目的** 了解医院机会性筛查人群人乳头瘤病毒(HPV)感染分布情况,为贵阳地区宫颈癌防治提供重要依据。**方法** 应用 PCR 及反向杂交技术对贵航贵阳医院门诊及住院的 4 291 例妇女进行 HPV 检测,观察 21 种 HPV 基因型分布情况。**结果** 4 291 例妇女 HPV 感染率为 18.01%(773/4 291),高危型 HPV(HR-HPV)感染率为 16.43%(705/4 291),低危型 HPV(LR-HPV)感染率为 2.63%(113/4 291),不同年龄段间 HPV 感染率、HR-HPV 及 LR-HPV 感染率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。单一型别 HPV 感染占总感染人数的 80.21%(620/773),多重 HR-HPV 感染占总感染人数的 13.84%(107/773),不同年龄段间多重 HR-HPV 感染比较差异有统计学意义($P<0.05$);21 种 HPV 基因型均未被检出,感染居前 3 位的是 HPV52、HPV16、HPV39 型。**结论** 该地区 HPV 感染与年龄无关,有性生活的女性应加强 HPV 筛查意识,定期体检有助于该地区宫颈癌防治。

[关键词] 人乳头瘤病毒;基因分型;年龄**[中图分类号]** R446.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)17-2975-04

HPV infection status in population undergoing hospital opportunistic health screening in Guiyang

ZOU Wenbing¹, ZHOU Zhihua², CAO Zhengyuan^{1△}

(1. Clinical Laboratory, Guiyang Hospital of Guizhou Aviation Industry Group, Guiyang, Guizhou 550009, China;

2. Clinical Laboratory, Guiyang Maternal and Child Health Hospital, Guiyang, Guizhou 550003, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the distribution of HPV infection in hospital opportunistic screening population, and to provide an important basis for the prevention and treatment of cervical cancer in Guiyang. **Methods** PCR and reverse hybridization were used to detect the distribution of 21 HPV genotypes in 4 291 women in Guiyang Hospital of Guizhou Aviation Industry Group. **Results** The infection rate of HPV in 4 291 women was 18.01% (773/4 291), among which the infection rate of high-risk HPV (HR-HPV) was 16.43% (705/4 291), the infection rate of low-risk HPV (LR-HPV) was 2.63% (113/4 291). There was no significant difference among different age groups in HPV infection rate, HR-HPV infection rate and LR-HPV infection rate ($P>0.05$). That of single-type HPV was 80.21% (620/773), and that of multiple HR-HPV was 13.84% (107/773). The difference in infection rate of multiple HR-HPV was statistically significant among different age groups ($P<0.05$). 21 HPV genotypes were all detected, and the top three ones were HPV type 52, 16 and 39. **Conclusion** HPV infection is not related to age in this area. Women with sex should realize the importance of HPV screening and take regular physical examination, which is helpful for the prevention and treatment of cervical cancer.

[Key words] human papillomavirus; genotyping; age

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是一种双链环状 DNA 病毒,根据病毒的生物学及流行病学特征,将其分为高危型 HPV(HR-HPV)和低危型 HPV(LR-HPV)。LR-HPV 常引起一般良性病变,HR-HPV 多导致高度鳞状上皮内病变和宫颈癌。研究表明,90% 以上的宫颈癌患者癌组织中存在 HR-HPV 感染,且在不同地区和人群中 HPV 型别分布有差异^[1]。本文通过对贵州省贵航贵阳医院妇科

就诊女性患者进行 HPV 感染机会性筛查,了解医院机会性筛查人群 HPV 感染的流行病学特征,以为本地区宫颈癌防治提供重要依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 1—12 月在贵航贵阳医院门诊及住院进行 HPV 检测的女性患者共 4 291 例,年龄 16~80 岁,平均(37.30±10.80)岁。所有研究对象均有性生活史,获得患者知情同意后,自愿接

受各项检查。每位研究对象均检测 15 种 HR-HPV 和 6 种 LR-HPV。

1.2 方法

1.2.1 样本采集及保存 采样由妇科医生完成。扩阴器暴露宫颈口,棉签擦去阴道及宫颈口分泌物,将采集刷置于宫颈口处,紧贴宫颈口顺时针轻柔转动 4~5 周,慢慢取出采集刷,将其放入装有细胞保存液(潮州凯普生物化学有限公司)的样品管中,在管口处沿刷柄折痕将宫颈刷柄折断,宫颈刷头留在洗脱管中,旋紧管盖,做好样本标识,并保持样品管直立放置,立即送检或放置 4℃ 冰箱中,两周内进行检测。

1.2.2 HPV 基因分型 HPV 基因分型检测采用凯普 HPV 分型检测试剂盒,利用 PCR 及导流杂交原理,经过宫颈组织样本 DNA 分离提取、PCR 扩增、杂交及显色等步骤,对 15 种 HR-HPV(HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68)和 6 种 LR-HPV(HPV6、11、42、43、44、81)进行基因分型。检测结果阳性者为膜条上对照点及杂交点均出现清晰可见的蓝紫色图点,并根据膜条 HPV 分型分布图判断样本感染型别。每一批样本同时扩增阳性对照和阴性对照。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV 感染状况 4 291 例 HPV 检测患者中,年龄小于 31 岁 1 385 例(32.28%),31~<41 岁 1 303 例(30.37%),41~<51 岁 1 089 例(25.38%),51~60 岁 383 例(8.92%),>60 岁 131 例(3.05%)。HPV 感染 773 例,感染率为 18.01%(773/4 291),HR-HPV 感染 705 例,感染率为 16.43%(705/4 291);LR-HPV 感染 113 例,感染率为 2.63%(113/4 291),其中有 45 例为 HR-HPV 和 LR-HPV 混合感。不同年龄段间 HPV 感染率、HR-HPV 感染率及 LR-HPV 感染率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。各年龄段 HPV 感染情况见表 1。

2.2 HPV 混合感染状况 单一型别 HPV 感染 620 例,占总感染人数 80.21%(620/773),其中单一 HR-HPV 感染 553 例,占 71.54%(553/773),单一 LR-HPV 感染 67 例,占 8.67%(67/773)。多重 HR-HPV 感染 107 例,占总感染人数 13.84%(107/773),

最高检出六重感染,HR-HPV 和 LR-HPV 混合感染 45 例,占总感染人数 5.82%(45/773),LR-HPV 混合感染 1 例,占总感染人数 0.13%(1/773)。不同年龄段 HPV 多重 HR-HPV 感染比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 11.42, P = 0.02$),见表 2。

表 1 各年龄段 HPV 感染情况[n(%)]

年龄(岁)	n	感染例数	HR-HPV 感染	LR-HPV 感染
<31	1 385	271(19.57)	248(17.91)	41(2.96)
31~<41	1 303	235(18.03)	215(16.50)	34(2.61)
41~<51	1 089	169(15.52)	152(13.96)	24(2.20)
51~60	383	74(19.32)	67(17.49)	13(3.39)
>60	131	24(18.32)	23(17.56)	1(0.76)
χ^2		7.30	7.49	4.02
P		0.12	0.11	0.40

2.3 HPV 亚型分布情况 21 种 HPV 型别均被检出,共检出 998 感染人次,其中 HR-HPV 感染 877 人次,LR-HPV 感染 121 人次。在 HR-HPV 型别感染中居前 3 位的是 HPV52、HPV16、HPV39 型,分别占总感染人次的 16.33%(163/998)、13.43%(134/998)、13.13%(131/998),占 HR-HPV 感染人次的 18.59%(163/877)、15.28%(134/877)、14.94%(131/877),前 3 位合计占 HR-HPV 感染人次的 48.80%(428/877);在 LR-HPV 型别感染中居前 3 位的是 HPV81、HPV11、HPV6,分别占总感染人次的 6.11%(61/998)、1.90%(19/998)、1.70%(17/998),占 LR-HPV 感染人次的 50.41%(61/121)、15.70%(19/121)、14.05%(17/121),前 3 位合计占 LR-HPV 感染人次的 80.16%(97/121)。各年龄段 HPV 亚型分布情况,见表 3。

表 2 各年龄段 HPV 单一和多重感染情况[n(%)]

年龄(岁)	n	单一感染	单一 HR-HPV 感染	多重 HR-HPV 感染
<31	271	211(77.86)	189(69.74)	41(15.13)
31~<41	235	194(82.55)	174(74.04)	27(11.49)
41~<51	169	144(85.21)	127(75.15)	18(10.65)
51~60	74	55(74.32)	48(64.86)	13(17.57)
>60	24	16(66.67)	15(62.50)	8(33.33)
χ^2		8.80	4.82	11.42
P		0.07	0.31	0.02

表 3 各年龄段 HPV 亚型分布情况[n(%)]

HPV 型别	<31 岁	31~<40 岁	41~<50 岁	51~<60 岁	>60 岁	合计
HR-HPV 型						
HPV16	43(11.62)	35(12.28)	35(17.68)	13(12.26)	8(20.51)	134(13.43)
HPV18	17(4.59)	10(3.51)	5(2.53)	9(8.49)	5(12.82)	46(4.61)

续表 3 各年龄段 HPV 亚型分布情况[n(%)]

HPV 型别	<31 岁	31~<40 岁	41~<50 岁	51~<60 岁	>60 岁	合计
HPV31	9(2.43)	5(1.75)	5(2.53)	1(0.94)	3(7.69)	23(2.30)
HPV33	17(4.59)	9(3.16)	10(5.05)	4(3.77)	3(7.69)	43(4.31)
HPV35	1(0.27)	1(0.35)	2(1.01)	0	0	4(0.40)
HPV39	41(11.08)	50(17.54)	24(12.12)	12(11.32)	4(10.26)	131(13.13)
HPV45	3(0.81)	1(0.35)	0	1(0.94)	0	5(0.50)
HPV51	22(5.95)	16(5.61)	8(4.04)	11(10.38)	5(12.82)	62(6.21)
HPV52	64(17.30)	47(16.49)	34(17.17)	16(15.09)	2(5.13)	163(16.33)
HPV53	20(5.41)	23(8.07)	10(5.05)	12(11.32)	3(7.69)	68(6.81)
HPV56	13(3.51)	6(2.11)	5(2.53)	1(0.94)	1(2.56)	26(2.60)
HPV58	35(9.46)	25(8.77)	15(7.58)	4(3.77)	1(2.56)	80(8.02)
HPV59	10(2.70)	5(1.75)	5(2.53)	0	0	20(2.00)
HPV66	14(3.78)	9(3.16)	4(2.02)	2(1.89)	2(5.13)	31(3.11)
HPV68	14(3.78)	9(3.16)	11(5.56)	6(5.66)	1(2.56)	41(4.11)
LR-HPV 型						
HPV6	9(2.43)	3(1.05)	4(2.02)	1(0.94)	0	17(1.70)
HPV11	3(0.81)	6(2.11)	3(1.52)	7(6.60)	0	19(1.90)
HPV42	3(0.81)	1(0.35)	0	0	0	4(0.40)
HPV43	3(0.81)	2(0.70)	2(1.01)	0	0	7(0.70)
HPV44	7(1.89)	4(1.40)	1(0.51)	1(0.94)	0	13(1.30)
HPV81	22(5.95)	18(6.32)	15(7.58)	5(4.72)	1(2.56)	61(6.11)
合计	370(100.00)	285(100.00)	198(100.00)	106(100.00)	39(100.00)	998(100.00)

3 讨 论

宫颈癌是妇科常见的恶性肿瘤,在女性恶性肿瘤中发病率仅次于乳腺癌,居第 2 位,全球每年约有 50 万宫颈癌新发病例,其中 80% 发生在发展中国家,我国每年新增病例约 15 万,研究发现其发病率有逐年升高趋势,已严重威胁女性健康^[2-3]。国内外研究显示,HR-HPV 型 HPV 持续感染是导致宫颈癌的最主要原因^[4-5]。本研究采用 PCR 及导流杂交技术检测 21 种常见 HPV 基因型,是直接针对病因的检查,能够将已患宫颈癌或癌前病变的患者及存在潜在风险的患者及时筛选出来,以便早期干预,同时可明确本地区机会性筛查人群 HPV 基因型流行病学特征。

本研究结果显示,贵阳地区 4 291 例就诊女性 HPV 感染率为 18.01%,HR-HPV 感染率为 16.43%,LR-HPV 感染率为 2.63%。与马永岚等^[6]报道武汉地区 HPV 感染率 18.9% 结果相一致,但明显低于王一羽等^[7]报道延安地区 HPV 感染率 40.54%,表明 HPV 感染率在不同地区和人群中存在差异,本地区主要以 HR-HPV 感染为主。徐文波等^[8]发现玉溪地区 HPV 感染有年龄差异,主要为 21~<31 岁、31~<40 岁。本研究中,年龄小于或等于 20 岁的患

者仅有 10 例,由于人数过少,未单独分组,而不同年龄段间 HPV 感染率比较差异无统计学意义($P>0.05$),表明本地区 HPV 感染与年龄无关。

本研究表明,在本区域内单一型别 HPV 感染最常见,占总感染人数 80.21%,且主要以单一 HR-HPV 感染为主,占 71.54%。多重 HR-HPV 感染占总感染人数的 13.84%,最高检出六重感染,HR-HPV 和 LR-HPV 混合感染占总感染人数 5.82%。年龄大于 60 岁组,多重 HR-HPV 感染占 33.33%,明显高于其他年龄组,提示随着年龄增大,更容易引起 HPV 多重感染,这可能是由于机体免疫力降低,激素水平下降,生殖道屏障作用失衡等因素增加了机体对 HPV 易感性。有学者研究表明,多重 HPV 亚型混合感染可增加宫颈癌变风险^[9],但也有学者认为 HPV 多重感染与宫颈病变严重程度无明显相关^[10-11]。因此,要加强对多重 HPV 感染患者的随访,积累更多数据,对各种影响因素进行更深层次研究,同时还要从各 HPV 型别对宿主的致病机制等方面进行深入研究。但是,多重 HPV 感染,必然会增加病毒载量,会使感染情况更复杂,因此对待多重 HPV 感染患者应更加谨慎并及时干预治疗。

全球范围内女性 HPV 感染亚型分布存在地域性差异^[12-13]。本研究显示,本地区 21 种 HPV 基因型别均被检出,常见 HR-HPV 感染亚型为 HPV52、HPV16、HPV39 型,占 HR-HPV 感染的 48.80%;常见 LR-HPV 感染亚型为 HPV81、HPV11、HPV6 型,占 LR-HPV 感染的 80.16%;除年龄大于 60 岁、41~<51 岁组 HPV16 检出率最高,其余各年龄段均以 HPV52 检出率最高。这与国内大部分地区整体分布趋势相近^[14-15],但 HPV 感染率排序有所不同,这可能是研究人群、检测手段等不同造成的。提示临床应更加重视本地区常见 HPV 亚型的预防及治疗。目前 HPV 九价疫苗已问世,可有效预防 HR-HPV(HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV45、HPV52、HPV5 型)及 LR-HPV(HPV6、HPV11)引起的持续感染,但还不足以完全覆盖本地区常见 HPV 亚型。因此,研发针对本国本地区各适龄人群的疫苗,对降低宫颈癌的发病率,提高女性健康水平有着重大意义。

综上所述,HPV 检测在宫颈癌及相关疾病的早期诊断、干预治疗等方面起着重要作用,对有性生活的女性应加强 HPV 筛查意识,定期体检,以期早发现病变,及时接受治疗,从而实现降低宫颈癌及癌前病变发病率及病死率。

参考文献

- [1] 单玮,张涛,张铁军,等.我国女性人乳头瘤病毒(HPV)感染的流行病学现状[J].中华疾病控制杂志,2017,21(1):89-93.
- [2] FERLAY J,SOERJOMATARAM I,DIKSHIT R,et al. Cancer incidence and mortality worldwide; sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer,2015,136(5):359-386.
- [3] LI S,HU T,LV W,et al. Changes in prevalence and clinical characteristics of cervical cancer in the People's Republic of China: a study of 10,012 cases from a nationwide working group[J]. Oncologist,2013,18(10):1101-1107.
- [4] 段仙芝,宋艳波,王少明,等.宫颈液基细胞学结果与高危型人乳头瘤病毒的相关性[J].中国肿瘤,2015,24(1):76-80.
- [5] MIJIT F,ABLIMIT T,ABDUXKUR G,et al. Distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes detected by routine pap smear in Uyghur-Muslim women from Karasay Township Hotan(Xing jiang, China)[J]. J Med Virol,2015,87(11):1960-1965.
- [6] 马永岚,李永强,王颖.889 例基于 PCR 反向点杂交技术的 HPV 检测回顾性分析[J].国际检验医学杂志,2017,38(9):1206-1208.
- [7] 王一羽,杜娟花,李艳菊,等.陕西省延安地区女性 HPV 感染及基因分型年龄分布[J].中华肿瘤防治杂志,2017,24(11):729-733.
- [8] 徐文波,向秀华,冯磊,等.玉溪地区人乳头瘤病毒感染状况及民族分布特点调查[J].中国实用医刊,2018,45(9):98-100.
- [9] 郑丽丽,郑丽媛,杨亚培,等.聊城市 HPV 感染状况及亚型分析[J].中国实用医刊,2016,26(24):5683-5685.
- [10] BERNARD E,PONSSALORT M,FAVRE M,et al. Comparing human papillomavirus prevalences in women with normal cytology or invasive cervical cancer to rank genotypes according to their oncogenic potential;a meta-analysis of observational studies[J]. BMC Infect Dis,2013,13(1):373.
- [11] 刘宗花,张国翔,刘香环. HPV 多重感染与宫颈病变关系的初步研究[J].中国妇产科临床杂志,2015,16(5):436-437.
- [12] FORMAN D,DE MARTEL C,LACEY C J,et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases[J]. Vaccine,2012,30(5):F12-23.
- [13] 沈洁,高丽丽,张月,等.北京市宫颈癌筛查妇女中高危型 HPV 感染状况及在宫颈癌前病变中的分布[J].中华预防医学杂志,2018,52(5):493-497.
- [14] LI Z,LIU F,CHENG S,et al. Prevalence of HPV infection among 28,457 Chinese women in Yunnan Province, southwest China[J]. Sci Rep,2016,6(1):21039.
- [15] BI Q,ZHANG L,ZHAO Z,et al. Human papillomavirus prevalence and genotypes distribution among female outpatients in Qingdao, East China[J]. J Med Virol,2015,87(12):2114-2121.

(收稿日期:2018-11-20 修回日期:2019-03-12)