DOI:10.16016/j.1000-5404.201510124

重庆地区32 882例女性宫颈人乳头瘤病毒的感染状况调查

李永川,徐含青,赵 娜,刘跃平,府伟灵,黄 庆 (400038 重庆,第三军医大学西南医院检验科)

[摘要] **目的** 调查重庆地区女性的人乳头瘤病毒(human papillomaviruses,HPV)的宫颈感染现状及基因型分布特点。**方法** 收集32 882份宫颈脱落细胞标本,采用凯普导流杂交原理进行HPV基因分型检测,对受检者感染结果进行统计分析。**结果** ①HPV总感染率是19.20%,HPV阳性感染患者例数中,以高危型为主,占81.12%。HPV感染型别中,以单一感染为主,占80.52%,二重感染占15.18%。②21种HPV亚型均有被检出,HPV高危亚型检出率较高的有52(18.90%)、16(16.67%)、58(12.99%)。HPV低危亚型检出率较高的是CP8304(7.94%)、6(3.60%)。③不同年龄段的HPV亚型分布有差异,在≤20岁、21~30岁、31~40岁、41~50岁、51~60岁、61~70岁、≥71岁7个年龄段,高危型HPV感染率分别是22.22%、15.29%、14.52%、15.29%、19.50%、27.36%、38.36%,各组间差异有统计学意义($\chi^2=25.754$,$P<0.05$)。**结论** 重庆地区女性宫颈HPV的感染主要以高危型、单一感染为主,感染率较高的HPV亚型依次是52、16、58。

[关键词] 人乳头瘤病毒;宫颈病变;基因型;重庆
[中图法分类号] R195.4; R373.9; R711.32 [文献标志码] A

Investigation of human papillomavirus infections in cervical epithelial cells in Chongqing: report based on 32 882 women

Li Yongchuan, Xu Hanqing, Zhao Na, Liu Yueping, Fu Weiling, Huang Qing (Department of Clinical Laboratory, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] Objective To investigate the infection status and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Chongqing women in order to provide theoretical basis for the development of preventive vaccine and its epidemiological study. Methods Cervical exfoliative cells from 32 882 Chongqing woman were collected to detect HPV genotyping with Cape flow-through hybridization. Then the results were analyzed with infection characteristics of the patients. Results The overall HPV positive rate was 19.20%, in which 81.12% were infected by high-risk types. The rate of single infection accounted for 80.52%, and that of double infection for 15.18%. There were totally 21 HPV subtypes detected in the study. The detection rates of high-risk HPV subtypes were relatively high, and were 18.90%, 16.67% and 12.99% respectively for HPV subtypes 52, 16 and 58. The relatively high detection rates for low-risk HPV subtype were CP8304 (7.94%) and subtype 6 (3.60%). The HPV subtypes were distributed differently at different ages. The infection rates of high risk HPV were 22.22%, 15.29%, 14.52%, 15.29%, 19.50%, 27.36% and 38.36%, respectively for the patients aged no more than 20 years old group, 21 to 30 years old group, 31 to 40 years old group, 41 to 50 years old group, 51 to 60 years old group, 61 to 70 years old group, and older than 71 years old group, with significant differences among them (*Chi* square = 25.754, $P<0.05$). Conclusion Cervical HPV infection are mainly high-risk HPV subtypes and single type infection in the females of Chongqing. The leading genotypes of HPV subtypes are 52, 16 and 58.

[**Key words**] human papillomaviruses; cervical lesions; genotypes; Chongqing

Corresponding author: Huang Qing, E-mail: Dr. Q. Huang@gmail.com

[通信作者] 黄 庆,E-mail:Dr. Q. Huang@gmail.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151221.0807.016.html(2015-12-21)

现有资料和数据已证实人乳头瘤病毒(human papillomaviruses,HPV)持续感染与女性宫颈炎症和宫颈癌的发生密切相关[1-3]。HPV 的基因分型有超过120 种,不同 HPV 亚型的致病力不同,而各种亚型的分布却存在地域性差异[4]。本研究通过对重庆地区32 882 例女性宫颈 HPV 感染状况的分析,旨在为本地区的 HPV 的防治和针对性疫苗研制提供基础实验依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

筛选的32 882 例受检者是 2014 年 1 - 12 月在第三军医大学西南医院妇科门诊、生殖医学中心门诊及健康体检中心接受 HPV 检测的女性,回顾性收集受检者的临床信息,年龄 15 ~ 84(39.6 ± 8.3)岁。纳入标准:①重庆地区居住 >10 年。②检测前处于非月经期和非妊娠情况。③检测前 24 h 内无性生活及 3 d 内未使用阴道内用药物(本研究遵循的程序符合本院人体试验委员会制定伦理学标准,得到该委员会批准并征得受检者的知情同意)。

1.2 试剂和仪器

基因组提取试剂盒、PCR 扩增试剂盒、杂交试剂盒(以上均来自广东凯普生物科技股份有限公司),C-1000 PCR 扩增仪(美国 Bio-Rad 公司),HybriMax 医用核酸分子快速杂交仪(广东凯普生物科技股份有限公司),BECKMAN ST-16R 高速离心机(美国 BECKMAN 公司)。

1.3 检测方法

1.3.1 标本采集 用棉拭子擦去宫颈口的分泌物,再用宫颈刷在宫颈口顺时针旋转 3 ~ 5 圈,折断多余的刷柄,将刷头放入含有细胞保存液的标本管中,封闭瓶盖,做好标记,及时送检。

1.3.2 HPV 分型检测 采用凯普公司 HPV 试剂盒提取和扩增 DNA,并用 HybriMax 杂交仪进行基因分型检测。凯普公司 HPV 基因型分型检测试剂盒采用基因扩增技术和导流杂交原理检测 21 种 HPV 基因,包括 15 种高危型别:HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68,6 种低危型别:HPV 6、11、42、43、44,CP8304(81)。

1.4 统计学方法

SPSS 13.0 对数据进行统计和分析,χ^2 检验检测不同年龄组间 HPV 亚型分布的差异。

2 结果

2.1 HPV 感染及基因分布情况

32 882 例受检者,HPV 感染阳性例数为 6 313 例,总感染率为 19.20%。其中感染高危型占 81.12%(5 121/6 313),感染低危型占 11.86%(749/6 313),高、低危型混合感染占 7.02%(443/6 313)。在 6 313 例阳性患者中,以单一亚型感染为主,占 80.52%(5 083/6 313),二重感染占 15.18%(958/6 313),三重感染占 3.07%(194/6 313),四重感染占 1.01%(64/6 313),五重感染占 0.17%(11/6 313),六重感染占 0.03%(2/6 313),最多感染型别的是 1 例 8 种类型混合感染。

2.2 HPV 亚型总体分布情况

所有的 21 种 HPV 亚型均被检测出。HPV 高危亚型占 84.40%,检出比例较高的依次为 HPV 52(18.90%)、HPV 16(16.67%)、HPV 58(12.99%)。HPV 低危亚型占 15.60%,检出比例较高的是 HPV CP8304(81),占 7.94%。详细的 HPV 亚型分布见表 1。

表 1 重庆地区 6 313 例 HPV 阳性患者的亚型总体分布情况

HPV 亚型	感染人数(例)	构成比(%)
16	1 319	16.67
18	350	4.42
31	231	2.92
33	396	5.00
35	48	0.61
39	270	3.41
45	78	0.99
51	80	1.01
52	1 495	18.90
53	578	7.30
56	159	2.01
58	1 028	12.99
59	128	1.62
66	151	1.91
68	367	4.64
6	285	3.60
11	193	2.44
42	50	0.63
43	3	0.04
44	75	0.95
CP8304(81)	628	7.94

6 313 例 HPV 阳性患者,多重感染型别的各亚型单独参与计数,共计 7 912 个亚型

2.3 HPV 亚型在单一感染和多重感染中分布情况

所检测的 21 种亚型中,各亚型均以单一型感染为主,除 HPV 35、42、51、66 这 4 种亚型外,其余 17 种亚

型单一型感染所占的比例均超过了50%。其中,HPV 16、58、52 单一型感染所占的比例最高,分别为73.09%、69.16%、68.83%。HPV 35、51、42 单一型感染所占的比例最低,分别为47.92%、40.00%、32.00%。在多重感染中,三重感染及以上感染例数仅占4.3%,多重感染的主要类型是二重感染,在二重感染中,HPV 52、16、58 的感染例数最多,分别为345 例、244 例、223 例,详细情况见表2。

表2 HPV 各亚型在单一感染和多重感染的分布情况[%(例)]

HPV 亚型	单一感染	二重感染	三重感染及以上	合计
16	73.09(964)	18.50(244)	8.42(111)	100(1 319)
18	66.29(232)	22.29(78)	11.43(40)	100(350)
31	61.90(143)	24.68(57)	13.42(31)	100(231)
33	60.61(240)	26.01(103)	13.38(53)	100(396)
35	47.92(23)	35.42(17)	16.67(8)	100(48)
39	54.44(147)	30.00(81)	15.56(42)	100(270)
45	52.56(41)	21.80(17)	25.64(20)	100(78)
51	40.00(32)	40.00(32)	20.00(16)	100(80)
52	68.83(1 029)	23.08(345)	8.09(121)	100(1 495)
53	58.82(340)	27.16(157)	14.01(81)	100(578)
56	51.57(82)	33.33(53)	15.09(24)	100(159)
58	69.16(711)	21.69(223)	9.14(94)	100(1 028)
59	54.69(70)	25.78(33)	19.53(25)	100(128)
66	48.34(73)	28.48(43)	23.18(35)	100(151)
68	61.04(224)	25.07(92)	13.90(51)	100(367)
6	59.30(169)	23.85(68)	16.84(48)	100(285)
11	54.92(106)	27.46(53)	17.62(34)	100(193)
42	32.00(16)	44.00(22)	24.00(12)	100(50)
43	66.67(2)	33.33(1)	0.00(0)	100(3)
44	56.00(42)	26.67(20)	17.33(13)	100(75)
CP8304	63.22(397)	28.18(177)	8.60(54)	100(628)

6 313 例 HPV 阳性患者,多重感染型别的各亚型单独参与计数,共计7 912 个亚型

2.4 HPV 感染与年龄分布情况

三类 HPV 感染类型(高危型,低危型,高、低危混合型)的感染分布情况与年龄有关,按照年龄段将受检者分为7 组(≤20、21~30、31~40、41~50、51~60、61~70、≥71 岁),不同年龄段的 HPV 感染情况不同。7 组年龄段的 HPV 感染类型分布见表3。HPV 高危型感染率各组间比差异有统计学意义($\chi^2=25.754$,$P<0.05$)。年龄段与高危型感染率呈"U"型分布,而年龄段与高危型感染例数呈反"U"型分布。低危型感染率($\chi^2=9.480$,$P=0.148>0.05$)和高、低危型混合感染率($\chi^2=4.676$,$P=0.586>0.05$),各年龄段间差异均无统计学意义。

表3 32 882 例重庆地区女性不同年龄段 HPV 感染分布情况[%(例)]

年龄段(岁)	受检数(例)	高危型感染	低危型感染	高、低危混合型感染
≤20	324	22.22(72)	8.02(26)	4.32(14)
21~30	5 780	15.29(884)	3.10(179)	2.13(123)
31~40	11 931	14.52(1 732)	1.99(237)	1.03(123)
41~50	12 063	15.29(1 844)	2.03(107)	0.89(107)
51~60	2 298	19.50(448)	2.22(51)	2.48(57)
61~70	413	27.36(113)	2.18(9)	3.87(16)
≥71	73	38.36(28)	2.74(2)	4.11(3)
合计	32 882	15.57(5 121)	2.28(749)	1.35(443)

7 组不同年龄段高危型感染率各组间比,$\chi^2=25.754$,$P<0.05$;7 组不同年龄段低危型感染率各组间比,$\chi^2=9.480$,$P=0.148$;不同年龄段高、低危混合感染率各组间比,$\chi^2=4.676$,$P=0.586$

3 讨论

宫颈癌是仅次于乳腺癌的女性第2 大常见妇科恶性肿瘤,严重危害着女性的生殖健康[5]。我国每年宫颈癌新增患者约7.5 万例,其中约3 万例患者死亡[6]。流行病学已证实高危型人乳头瘤病毒的持续或反复感染在女性宫颈癌及其癌前病变发挥着重要因素。

目前,HPV 亚型鉴定已超过120 种,不同亚型引起的病变也不同,依据 HPV 致病性的危险程度不同分为高危型和低危型,高危型 HPV 常与宫颈、阴道、外阴、肛门、阴茎、口咽等部位恶性肿瘤发生密切相关,低危型 HPV 与生殖器疣和寻常疣等皮肤良性病变相关[7]。不同地区 HPV 总感染率有差异,但基本上都以高危型为主。例如昆明地区 HPV 总感染率为16.90%,高危型占84.90%[8];天津地区总感染率为31.60%,高危型占63.35%[9];贵州地区总感染率为34.47%,高危型占85.86%[10]。本研究中妇女 HPV 总感染率为19.20%,高危型占81.12%。总之,尽管各地区的总感染率不尽相同,但感染型别都以高危型为主,提示我们要加强对高危型的预防和适龄女性的普查。

多重 HPV 感染比单一型感染造成的癌前病变风险更高[11],长时间的感染某种 HPV 会增加感染另一种型别 HPV 的概率。本研究中 HPV 多重感染占19.48%,以二重感染为主,主要是 HPV 52、16、58 于其他型别混合感染,最多例数是这3 个亚型相互间的混合感染。这提示这3 种型别可能易于相互间感染,但结论需更多地区的数据以进一步研究论证。

HPV 各亚型的分布存在地区性差异,Vinodhini

等[12]研究发现,在较发达地区 HPV 感染最常见的是 HPV16,其次为 18、58、52、和 31。东亚和东南亚地区 HPV 主要感染型别依次为 16、52、58,南亚和东非地区主要是 16、18、31,北美地区主要是 16、18、45,西欧地区主要是 16、33、51。本研究中 HPV 感染型别由高到低依次是 52、16、58,该结果与东亚和东南亚地区感染型别类似,但与国内其他地区报道有差异,如在河南 HPV 感染前四位是 16、43、58、52[13],广西是 16、52、58、18[14],陕西是 16、58、18、33[15],这与我国面积幅员广阔与人口众多复杂相关。为预防不同亚型的 HPV,然而目前研发上市的 HPV 疫苗只有 Cervarix™(英国 Glaxo Smith Kline 公司)和 Gardasil®(美国 Merck 公司)2 种疫苗,Cervarix 疫苗只能预防 HPV16 和 HPV18,Gardasil 疫苗则是 HPV 6、11、16、18[16]。市场上的两种疫苗不能有效预防本地区的 HPV 的传播,应加强本地区针对性的疫苗研制。

本研究中不同年龄段的高危型 HPV 感染率呈“U”型分布,低危型和高、低危混合型在不同年龄段 HPV 感染率也是在≤20 岁和≥71 岁两个年龄段为感染的高峰。分析认为是青少年 HPV 较高的感染率与性行为活跃相关,中老年人较高的感染率认为与机体免疫力下降有关。对不同年龄段的感染例数,本研究发现高危型 HPV 感染例数在不同年龄段呈反“U”型分布,低危型和高、低危混合型感染例数同样是两端少、中间多,即 50 岁以前的年龄组,感染例数基本呈增加趋势,50 岁后年龄组,感染例数迅速减少,这也是王冬等[17]认为 HPV 的预防与普查年龄应放在 30 ~ 50 岁。这可能因为女性 HPV 感染途径主要为性传播,女性患者在绝经期前活跃的性生活,即使接受药物治疗后也极易再次感染,这使感染患者例数累计增多,而绝经后患者性生活急剧减少,药物或手术治疗后却不易再次感染,导致患者例数减少。

HPV 感染的分布存在地域性差异,对相关地区 HPV 感染状况的进行调查和分析,了解 HPV 基因型分布特点,对本地区宫颈癌的预防和监测以及针对性的疫苗研制有重要意义。

参考文献:

[1] Baseman J G, Koutsky L A. The epidemiology of human papillomavirus infections[J]. J Clin Virol, 2005, 32(Suppl 1): S16 - S24.

[2] Dell G, Gaston K. Human papillomaviruses and their role in cervical cancer[J]. Cell Mol Life Sci, 2001, 58(12/13): 1923 - 1942.

[3] Clifford G M, Gallus S, Herrero R, *et al*. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the international Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis[J]. Lancet, 2005, 366(9490): 991 - 998.

[4] Schiffman M, Castle P E, Jeronimo J, *et al*. Human papillomavirus and cervical cancer[J]. Lancet, 2007, 370(9590): 890 - 907.

[5] Petry K U. HPV and cervical cancer[J]. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 2014, 244: 59 - 62. DOI: 10.3109/00365513.2014.936683

[6] 张兴亮, 许俐, 王志萍. 宫颈癌相关危险因素致病风险的 Meta 分析[J]. 山东大学学报: 医学版, 2012, 50(1): 155 - 160.

[7] Doorbar J. The papillomavirus life cycle[J]. J Clin Virol, 2005, 32(Suppl 1): S7 - S15.

[8] 黄雅, 冯玉昆, 周卓君, 等. 昆明地区妇女宫颈 HPV 感染状况[J]. 昆明医学院学报, 2007, 28(2B): 71 - 76.

[9] 李翀, 郑旭. 天津地区 4232 例妇女宫颈 HPV 感染基因谱分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(10): 1571 - 1573.

[10] 袁艳, 王焰, 马莉, 等. 贵州地区 8102 例就诊妇女 21 种 HPV 亚型检测结果分析[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(9): 1159 - 1161, 1164.

[11] 张佳立, 郜红艺, 张江宇, 等. HPV 多重感染与宫颈癌及癌前病变发生、发展的关系研究[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(23): 3270 - 3274.

[12] Vinodhini K, Shanmughapriya S, Das B C, *et al*. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world[J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 285(3): 771 - 777. DOI: 10.1007/s00404-011-2155-8

[13] 智艳芳, 李肖甫, 班振英, 等. 河南地区女性 HPV 感染及基因型分布研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(9): 660 - 664.

[14] 刘继秀, 莫云, 白华, 等. 广西 4874 例妇女高危型人乳头瘤病毒感染的流行病学现状及其与宫颈上皮内瘤变的关系[J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(8): 596 - 599.

[15] 李军, 王一羽, 田小飞, 等. 陕西省人乳头瘤病毒基因分型检测分析[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(3): 192 - 196.

[16] Einstein M H, Baron M, Levin M J, *et al*. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18 - 45 years[J]. Hum Vaccin, 2009, 5(10): 705 - 719.

[17] 王冬, 周琦, 唐郢, 等. 重庆市宫颈癌及宫颈上皮内瘤变患者中人乳头瘤病毒感染率及型别分布[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(12): 1340 - 1342.

(**收稿**:2015-10-22;**修回**:2015-11-24)

(编辑 王 红)