DOI:10.16016/j.2097-0927.202206015

# 某医院 4 084 例妇科门诊患者 HPV 感染特征分析

范凌晔[1],詹 平[1],汪春燕[1],刘尧芳[2] 646000 四川 泸州,西南医科大学附属医院:妇科,四川省妇科及乳腺疾病治疗中心[1];生殖中心[2]

[**摘要**] **目的** 调查不同年龄女性人乳头瘤病毒(human papillomavirus,HPV)感染亚型的分布及其与宫颈病变的关联。**方法** 将 2015 年 1 月至 2020 年 6 月于我院就诊,行阴道镜病理检查和 HPV 分型检测的 4 084 例患者进行横断面研究。根据年龄分为 5 组,根据病理结果分为 6 组:宫颈炎、CIN Ⅰ、CIN Ⅱ、CIN Ⅲ、宫颈原位癌、宫颈癌(cervical cancer, CC)组。采用$\chi^2$ 检验比较组间差异,分析 HPV 感染的总体状况及不同年龄组中阳性检出率、亚型分布、单一和多重基因亚型感染的差异,比较不同年龄组的 HPV 多重基因亚型感染情况。采用 Spearman 相关性分析比较不同年龄组和不同宫颈病变组中的 HPV 感染和亚型分布特征和不同宫颈病变在各年龄组的分布情况。**结果** 4 084 例患者中,HPV 阳性检出率为 93.24%,且不同年龄组的阳性检出率存在差异($\chi^2=11.400$,$P=0.022$);单一基因亚型感染占比 64.67%,单一和多重基因亚型感染在不同年龄组间的差异具有统计学意义($\chi^2=70.736$,$P<0.001$);检出的 23 种 HPV 亚型中,检出率前 5 的亚型是 HPV16(31.88%)、HPV52(25.20%)、HPV58(14.57%)、HPV18(11.12%)和 HPV51(7.81%);在不同宫颈病变组间,阳性检出率的差异具有统计学意义($P<0.05$)。宫颈癌中,感染最多的亚型是 HPV16、HPV18、HPV52、HPV58 和 HPV33。Spearman 相关性分析表明年龄和宫颈病变相关性显著($r=0.051$,$P=0.001$),各年龄组中 CC 检出率分别是 0.29%(18~29 岁),1.08%(30~39 岁),3.52%(40~49 岁),4.09%(50~59 岁),10.37%(60~82 岁)。**结论** HPV16、HPV52、HPV58 和 HPV18 在妇科就诊女性中是易感染的基因亚型;宫颈癌的发生与 HPV16 和 HPV18 感染存在相关性,>40 岁女性的宫颈癌风险显著偏高,且随年龄增加,就诊女性宫颈癌检出率也随之增大。

[**关键词**] 人乳头瘤病毒;基因亚型;宫颈病变;宫颈癌
[**中图法分类号**] R195.4; R373.9; R711.74 [**文献标志码**] A

# Characteristics of HPV infection among 4 084 gynecological outpatients

FAN Lingye[1], ZHAN Ping[1], WANG Chunyan[1], LIU Yaofang[2] [1]Department of Gynaecology, Sichuan Treatment Center for Gynaecologic and Breast Diseases; [2]Reproductive center, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan Province, 646000, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the distribution of human papillomavirus (HPV) subtypes in women with different age and analyze the relationship between HPV and cervical lesions. **Methods** A cross-sectional study was conducted on 4 084 patients who underwent colposcopy for pathological examination and HPV genotyping assay in our hospital from January 2015 to June 2020. The patients are classified into 5 groups in respect to the age and 6 groups (the cervicitis, CIN Ⅰ, CIN Ⅱ, CIN Ⅲ, cervical carcinoma *in situ* and cervical cancer groups) in respect to pathological results respectively. *Chi*-square test was used to analyze the difference among groups mentioned and to analyze the overall situation of HPV infection, the positive rate of detection of HPV, subtype distribution, infection with single and multiple HPV genotypes among different

[**基金项目**] 泸州市科技计划项目(2021-SYF-32)
[**通信作者**] 刘尧芳,E-mail:yaofangliu@qq.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

age groups. Spearman's correlation analysis was used to analyze distribution characteristics of HPV subtypes infection and cervical lesion among different age groups. **Results** The positive rate of HPV was 93.24% (3808/4 084) different in 5 age groups (*Chi*-square = 11.400 $P$ = 0.022). The single subtype infection accounted for 64.67%, and the difference of single subtype infection and multiple subtypes infection was statistically significant among different age groups (*Chi*-square = 70.736, $P$ < 0.001). HPV16 (31.88%)、HPV52 (25.20%)、HPV58 (14.57%)、HPV18 (11.12%) and HPV51 (7.81%) were the top 5 among 23 subtypes of HPV detected. The distribution difference of positive rate of HPV was statistically significant among different lesion groups ($P$ < 0.05). In the cervical cancer group, most patients were infected with HPV16, HPV 18, HPV 52, HPV 58, and HPV 33. Spearman's correlation analysis showed there was a significant correlation between age and cervical lesions ($r$ = 0.051, $P$ = 0.001). Positive rate of cervical cancer were 0.29% in age 18~29, 1.08% in 30~39, 3.52% in age 40~49, 4.09% in age 50~59 and 10.37% in age 60~82. **Conclusion** HPV16, HPV 52, HPV 58 and HPV 18 are the most prevalent subtypes among 4 084 patients. HPV16 and HPV18 are relevant with cervical cancer. The risk of cervical cancer is significantly higher for women older than 40. The positive rate of cervical cancer increases with the age.

[**Key words**] human papillomavirus; genotype; cervical lesion; cervical cancer

Supported by the Project of Science and Technology Plan of Luzhou City (2021-SYF-32). Corresponding author: LIU Yaofang, E-mail: yaofangliu@qq.com

宫颈癌(cervical cancer, CC)成为发展中国家第二常见的癌症,新增病例约 57 万,占全球新增病例的 84%[1]。宫颈癌主要病因为人乳头瘤病毒(human papillomaviruses,HPV)的持续感染,目前已发现 100 多种 HPV 亚型,其中至少 14 种能引发癌症,亦称高危型 HPV 亚型,如 HPV16 和 HPV18[2-4]。

HPV 亚型检测技术的发展使预测宫颈癌预后风险成为可能[5]。指南建议有性生活女性应从 21 岁开始宫颈癌筛查[6-7]。≥30 岁女性,则需每 5 年行 HPV 和宫颈细胞学联合检查。虽然 HPV 疫苗应用于临床已 20 余年,但由于地区、人群的差异,HPV 感染现状仍不乐观,HPV 感染亚型在不同年龄、不同宫颈病变间的差异仍需关注[8-10]。因此,对较大规模的特定人群进行 HPV 感染特征及宫颈病变相关分析的研究结果能对宫颈病变监测与诊疗提供参考。本研究分析 HPV 亚型在不同年龄、不同宫颈病变间的差异,并探索宫颈癌与年龄间的相关性,以期为本地区建立 HPV 流行病学资料库提供依据,为 HPV 感染的临床诊治提供数据支持。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

纳入 2015 年 1 月到 2020 年 6 月于西南医科大学附属医院妇科门诊就诊的 4 084 例女性,平均年龄(44±0.27)岁,进行横断面研究。纳入标准:①年龄>18 岁;②有性生活史;③未接种 HPV 疫苗,经临床症状、详细病史、超声检查等显示有疑似宫颈病变;④签署知情同意书并自愿接受 HPV 检测和阴道镜病理检测者。排除标准:①有子宫切除史者;②有盆腔放射史者;③妊娠者。本研究获西南医科大学附属医院医学伦理委员会的批准(KY2021334)。

### 1.2 HPV 基因分型检测

根据门诊医生前期诊断和液基细胞学检查结果,对 HPV 初筛阳性者采用 HPV 基因分型检测。HPV 基因分型检测采用导流杂交基因芯片技术(广东凯普生物科技股份有限公司),共检测 23 种 HPV 基因型,包括高危型 15 种,分别是 HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV56、HPV58、HPV59、HPV66、HPV68 和 HPV82;低危型共 8 种,分别是 HPV6、HPV11、HPV40、HPV42、HPV43、HPV44、HPV53 和 HPV81。对多重感染者,各亚型的阳性率重复计算。根据参考文献[11]拟定检测步骤。

### 1.3 阴道镜检查和宫颈活检

对病例行阴道镜下检查时,对异常区域进行镜下定位活检;获得的活检标本甲醛固定,石蜡包埋,并用 HE 染色,由病理医师进行阅片并给出组织学报告。宫颈 CIN 病理分级:①宫颈炎;②宫颈上皮内瘤变 1 级(cervical intraepithelial neoplasia grade Ⅰ, CIN Ⅰ);③宫颈上皮内瘤变 2 级(cervical intraepithelial neoplasia grade Ⅱ, CIN Ⅱ);④宫颈上皮内瘤变 3 级(cervical intraepithelial neoplasia grade Ⅲ, CIN Ⅲ);⑤宫颈原位癌(cervical carcinoma in situ, CIS);⑥宫颈癌(cervical cancer, CC)。以病理诊断结果≥CIN Ⅱ级为病理学阳性。

### 1.4 统计学方法

使用SPSS 26.0软件进行数据处理及统计分析。研究对象年龄为正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示;采用 $\chi^2$ 检验比较不同宫颈病变和不同年龄组的HPV亚型分布特征;对年龄组和各级别宫颈病变进行Spearman相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HPV在不同年龄组的基本感染状况分析

共计4 084样本,HPV阳性占比93.24%(3 808/4 084),HPV阴性占比6.76%(276/4 084);患者最小18岁,最大82岁,平均年龄(44.27±10.04)岁,根据年龄分为5组。阳性占比从高到低分别为:40~49岁组,50~59岁组,30~39岁组,18~29岁组和60~82岁组,阴性组和阳性组在不同年龄组的分布差异存在统计学意义($\chi^2=11.400$, $P=0.022$);在所有HPV阳性患者中,感染高危HPV亚型患者的比例为86.26%(3 523/4 084),同时感染了高危和低危HPV亚型患者的比例数为5.56%(227/4 084),仅感染低危HPV亚型患者的比例为1.42%(58/4 084);单一基因亚型感染占比64.67%(2 641/4 084),多重基因亚型感染占比28.57%(1 167/4 084),两者在不同年龄组的差异存在统计学意义($\chi^2=70.736$, $P<0.01$)。见表1。

在HPV多重基因亚型感染中,检出最高的是7重感染,共计2例,其余2~6重感染皆有检出,且随着感染重数的增加,检出的例数及占比也随之减小,见表2。

### 2.2 HPV亚型在不同年龄组分布特征分析

共有15种高危亚型和8种低危亚型被检出,检出率最高的5种基因亚型皆是高危亚型,分别是HPV16检出率为[31.88%(1 302/4 084)]、HPV52检出率为[25.20%(1 029/4 084)]、HPV58检出率为[14.57%(595/4 084)]、HPV18检出率为[11.12%(454/4 084)]、HPV51检出率为[7.81%(319/4 084)],5种合计检出率为67.62%;低危亚型中,HPV53检出率为[2.40%(98/4 084)]和HPV81检出率[2.06%(84/4 084)]。高危HPV亚型的检出率远高于低危HPV亚型。不同年龄组中,检出率最高的5种HPV亚型仍是HPV16、HPV52、HPV58、HPV18、HPV51,在18~29岁年龄组和60~82岁年龄组中,HPV18和HPV51的检出率略有差异(见图1)。此外,HPV33、HPV 35、HPV 51、HPV 56、HPV 58、HPV 59、HPV 82、HPV 6和HPV 81在不同年龄组间的检出率差异存在统计学意义($P<0.05$),其余亚型在不同年龄组间的检出率差异无统计学意义。见表3。

**表1 4 084例患者在不同年龄组中HPV感染基本状况** [例(%)]

| 年龄组/岁 | 阴性 | 阳性 | 低危HPV亚型 | 高危HPV亚型 | (高危+低危)HPV亚型 | 单一感染 | 多重感染 | 总计 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 18~29 | 21(0.51) | 326(7.98) | 8(0.20) | 292(7.15) | 26(0.64) | 200(4.90) | 126(3.09) | 347 |
| 30~39 | 63(1.54) | 860(21.06) | 14(0.34) | 796(19.49) | 50(1.22) | 638(15.62) | 222(5.44) | 893 |
| 40~49 | 130(3.18) | 1 461(35.77) | 19(0.47) | 1 372(33.59) | 70(1.71) | 1 067(26.13) | 394(9.65) | 1 591 |
| 50~59 | 51(1.25) | 902(22.09) | 13(0.32) | 831(20.35) | 58(1.42) | 605(14.81) | 297(7.27) | 953 |
| 60~82 | 11(0.27) | 259(6.34) | 4(0.10) | 232(5.68) | 23(0.56) | 131(3.21) | 128(3.13) | 270 |
| $\chi^2$ | 11.400 | | | 12.941 | | 70.736 | | |
| $P$ | 0.022 | | | 0.114 | | <0.01 | | |

单一感染:仅感染1种HPV基因亚型;多重感染:同时感染≥2种HPV基因亚型

**表2 3 808例阳性患者在不同年龄组中HPV多重感染状况** [例(%)]

| 年龄/岁 | 单一感染 | 多重感染 | | | | | | 总计 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2重 | 3重 | 4重 | 5重 | 6重 | 7重 | |
| 18~29 | 200(5.25) | 89(2.34) | 18(0.47) | 10(0.26) | 6(0.16) | 3(0.08) | 0 | 326(8.56) |
| 30~39 | 638(16.75) | 158(4.15) | 52(1.37) | 9(0.24) | 2(0.05) | 1(0.03) | 0 | 860(22.58) |
| 40~49 | 1 067(28.02) | 316(8.30) | 59(1.55) | 14(0.37) | 3(0.08) | 1(0.03) | 1(0.03) | 1 461(38.37) |
| 50~59 | 605(15.89) | 205(5.38) | 63(1.65) | 19(0.50) | 9(0.24) | 0 | 1(0.03) | 902(23.69) |
| 60~82 | 131(3.44) | 72(1.89) | 36(0.95) | 16(0.42) | 3(0.08) | 1(0.03) | 0 | 259(6.80) |
| 总计 | 2 641(69.35) | 840(22.06) | 228(5.99) | 68(1.79) | 23(0.60) | 6(0.16) | 2(0.05) | 3 808 |

$\chi^2=70.736$, $P<0.01$

**表 3 各 HPV 亚型在不同年龄组的分布情况**[例(%)]

| HPV 亚型 | 18~29 岁 | 30~39 岁 | 40~49 岁 | 50~59 岁 | 60~82 岁 | $\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 16 | 122(35.16) | 319(34.56) | 498(31.30) | 283(29.70) | 80(29.63) | 9.175 | 0.057 |
| 18 | 41(11.82) | 106(11.48) | 163(10.25) | 115(12.07) | 29(10.74) | 1.799 | 0.773 |
| 31 | 12(3.46) | 28(3.03) | 50(3.14) | 44(4.62) | 15(5.56) | 6.635 | 0.156 |
| 33 | 14(4.03) | 51(5.53) | 64(4.02) | 58(6.09) | 28(10.37) | 19.650 | 0.001 |
| 35 | 12(3.46) | 24(2.60) | 26(1.63) | 33(3.46) | 17(6.30) | 21.131 | 0.000 |
| 39 | 23(6.63) | 46(4.98) | 82(5.15) | 56(5.88) | 15(5.56) | 1.616 | 0.806 |
| 45 | 3(0.86) | 9(0.98) | 22(1.38) | 16(1.68) | 9(3.33) | 8.883 | 0.064 |
| 51 | 43(12.39) | 68(7.37) | 100(6.29) | 75(7.87) | 33(12.22) | 20.989 | 0.000 |
| 52 | 96(27.67) | 221(23.94) | 382(24.01) | 252(26.44) | 78(28.89) | 3.946 | 0.413 |
| 56 | 10(2.88) | 35(3.79) | 72(4.53) | 46(4.83) | 25(9.26) | 16.128 | 0.003 |
| 58 | 49(14.12) | 106(11.48) | 220(13.83) | 151(15.84) | 69(25.56) | 32.236 | 0.000 |
| 59 | 17(4.90) | 27(2.93) | 47(2.95) | 37(3.88) | 17(6.30) | 9.786 | 0.044 |
| 66 | 11(3.17) | 13(1.41) | 44(2.77) | 24(2.52) | 9(3.33) | 6.402 | 0.171 |
| 68 | 14(4.03) | 42(4.55) | 89(5.59) | 63(6.61) | 14(5.19) | 6.260 | 0.262 |
| 82 | 7(2.02) | 5(0.54) | 9(0.57) | 4(0.42) | 4(1.48) | 12.369 | 0.015 |
| 6 | 6(1.73) | 3(0.33) | 4(0.25) | 2(0.21) | 1(0.37) | 17.427 | 0.002 |
| 11 | 7(2.02) | 7(0.76) | 12(0.75) | 8(0.84) | 4(1.48) | 6.010 | 0.198 |
| 40 | 1(0.29) | 1(0.11) | 0 | 2(0.21) | 0 | 4.253 | 0.373 |
| 42 | 3(0.86) | 7(0.76) | 14(0.88) | 10(1.05) | 2(0.74) | 0.503 | 0.973 |
| 43 | 6(1.73) | 8(0.87) | 12(0.75) | 7(0.73) | 2(0.74) | 3.458 | 0.484 |
| 44 | 3(0.86) | 5(0.54) | 6(0.38) | 4(0.42) | 0 | 2.970 | 0.563 |
| 53 | 14(4.03) | 22(2.38) | 28(1.76) | 23(2.41) | 11(4.07) | 9.262 | 0.055 |
| 81 | 8(2.31) | 17(1.84) | 23(1.45) | 24(2.52) | 12(4.44) | 10.943 | 0.027 |
| 总计 | 347 | 893 | 1591 | 953 | 270 | | |

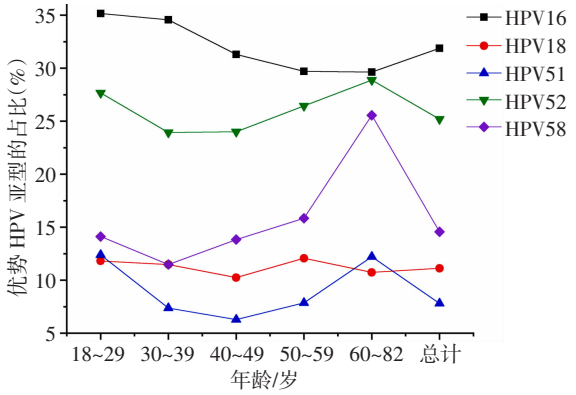



**图 1 主要 HPV 亚型在不同年龄组的占比变化趋势**

### 2.3 不同宫颈病变患者的 HPV 感染情况分析

不同宫颈病变患者的 HPV 感染基本情况,包括阴性、阳性、高危亚型、低危亚型,单一亚型和多重亚型感染例数及占比(表 4)。总计 4 084 病例中,宫颈炎病例占比 59.7%(2 440/4 084),CIN Ⅰ病例占比 15.28%(624/4 084),CIN Ⅱ病例占比 9.08%(371/4 084),CIN Ⅲ病例占比 12.24%(500/4 084),宫颈原位癌病例占比 0.37%(15/4 084),宫颈癌病例占比 3.28%(134/4 084)。在阳性组中,高危 HPV 感染占比 98.48%(3 750/3 808),高于低危 HPV 的 1.52%(58/3 808)。在宫颈炎病例中高危检出率为 89.75%(2 051/2 098),低于 CIN Ⅰ、CIN Ⅱ和 CIN Ⅲ中的高危检出率。在宫颈原位癌和宫颈癌病例中,未见低危型 HPV 感染。在不同宫颈病变中,与多重基因亚型感染相比,单一基因亚型感染更具优势,其占比超过 50%,分别是宫颈炎 63.98%(1561/2 440)、CIN Ⅰ 59.62%(372/624)、CIN Ⅱ61.73%(229/371)、CIN Ⅲ73.60%(368/500)、CIS 80.00%(12/15)、CC 73.88%(99/134),单一感染与多重基因亚型感染的差异具有统计学意义($\chi^2=38.390$,$P<0.01$)。

### 2.4 不同宫颈病变患者 HPV 亚型感染情况分析

不同宫颈病变患者 HPV 亚型感染的分布情况显示,在宫颈炎和 CIN Ⅰ组,HPV52、HPV16、HPV58、HPV18 和 HPV51 是感染最多的 5 种亚型;在 CIN Ⅱ组,感染最多的 5 种亚型则是 HPV16、HPV52、HPV58、HPV18 和 HPV33;在 CIN Ⅲ组,感染最多的 5 种亚型是 HPV16、HPV58、HPV52、HPV33 和 HPV31;在原位

癌组中,仅有 6 种亚型检出,分别是 HPV16、HPV52、HPV18、HPV39、HPV58 和 HPV81;在宫颈癌组中,感染最多的亚型是 HPV16、HPV18、HPV52、HPV58 和 HPV33,占比分别为 65.67%(88/134)、14.93%(20/134)、8.96%(12/134)、7.16%(10/134)和 4.48%(6/134)。

高危亚型 HPV16、HPV18、HPV33、HPV39、HPV51、HPV52、HPV56、HPV58、HPV59、HPV66 和 HPV68,低危亚型 HPV53 在不同级别宫颈病变中的分布差异存在统计学意义($P$<0.05)。见表 5。

不同 HPV 亚型的单一感染与多重感染情况见图 2,HPV16、HPV18、HPV52 和 HPV58 等亚型以单一感染为主,其余亚型则以多重感染为主,差异具有统计学意义($P$<0.05)。

与宫颈高级别病变高度相关的 HPV 亚型组合的占比情况见图 3。宫颈病变越严重,HPV16+HPV18 在该病变组的占比越高,从宫颈炎的 34.51%增加到了宫颈癌的 78.36%;而 HPV52+HPV58 的占比则呈相反的变化趋势。

**表 4 4 084 例患者在不同宫颈病变组中的 HPV 感染状况**[例(%)]

| 组别 | 阴性 | 阳性 | 低危 HPV 亚型 | 高危 HPV 亚型 | (高危+低危) HPV 亚型 | 单一感染 | 多重感染 | 总计 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 宫颈炎 | 203(4.97) | 2 237(54.77) | 47(1.15) | 2 051(50.22) | 139(3.40) | 1 561(38.22) | 676(16.55) | 2 440(59.7) |
| CIN Ⅰ | 31 (0.76) | 593 (14.52) | 7 (0.17) | 542 (13.27) | 44 (1.08) | 372 (9.11) | 221 (5.41) | 624(15.28) |
| CIN Ⅱ | 12 (0.29) | 359 (8.79) | 2 (0.05) | 334 (8.18) | 23 (0.56) | 229 (5.61) | 130 (3.18) | 371(9.08) |
| CIN Ⅲ | 18 (0.44) | 482 (11.80) | 2 (0.05) | 463 (11.34) | 17 (0.42) | 368 (9.01) | 114 (2.79) | 500(12.24) |
| 原位癌 | 2 (0.05) | 13 (0.32) | 0 | 12 (0.29) | 1 (0.02) | 12 (0.29) | 1 (0.02) | 15(0.37) |
| 宫颈癌 | 10 (0.24) | 124 (3.04) | 0 | 121 (2.96) | 3 (0.07) | 99 (2.42) | 25 (0.61) | 134(3.28) |
| $\chi^2$ | 28.974 | | | 24.731 | | 38.390 | | |
| $P$ | <0.01 | | | 0.006 | | <0.01 | | |

**表 5 4 084 例患者在不同宫颈病变组中 HPV 亚型分布**[例(%)]

| HPV 亚型 | 宫颈炎 | CIN Ⅰ | CIN Ⅱ | CIN Ⅲ | 宫颈原位癌 | 宫颈癌 | 总计 | $\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 16 | 585(14.32) | 170(4.16) | 163(3.99) | 288(7.05) | 8(0.2) | 88(2.15) | 1 302(31.88) | 327.148 | 0.000 |
| 18 | 301(7.37) | 76(1.86) | 36(0.88) | 20(0.49) | 1(0.02) | 20(0.49) | 454(11.12) | 33.032 | 0.000 |
| 31 | 74(1.81) | 27(0.66) | 18(0.44) | 27(0.66) | 0 | 3(0.07) | 149(3.65) | 10.665 | 0.058 |
| 33 | 100(2.45) | 27(0.66) | 31(0.76) | 51(1.25) | 0 | 6(0.15) | 215(5.26) | 40.283 | 0.000 |
| 35 | 76(1.86) | 21(0.51) | 6(0.15) | 8(0.20) | 0 | 1(0.02) | 112(2.74) | 8.809 | 0.117 |
| 39 | 155(3.80) | 41(1.00) | 15(0.37) | 8(0.20) | 1(0.02) | 2(0.05) | 222(5.44) | 25.361 | 0.000 |
| 45 | 39(0.95) | 6(0.15) | 4(0.10) | 5(0.12) | 0 | 5(0.12) | 59(1.44) | 7.613 | 0.179 |
| 51 | 223(5.46) | 50(1.22) | 29(0.71) | 16(0.39) | 0 | 1(0.02) | 319(7.81) | 31.336 | 0.000 |
| 52 | 659(16.14) | 194(4.75) | 89(2.18) | 72(1.76) | 3(0.07) | 12(0.29) | 1029(25.20) | 65.926 | 0.000 |
| 56 | 129(3.16) | 38(0.93) | 7(0.17) | 10(0.24) | 0 | 4(0.10) | 188(4.60) | 21.210 | 0.001 |
| 58 | 306(7.49) | 94(2.30) | 82(2.01) | 102(2.50) | 1(0.02) | 10(0.24) | 595(14.57) | 44.950 | 0.000 |
| 59 | 96(2.35) | 30(0.73) | 11(0.27) | 7(0.17) | 0 | 1(0.02) | 145(3.55) | 14.684 | 0.012 |
| 66 | 72(1.76) | 19(0.47) | 6(0.15) | 4(0.10) | 0 | 0 | 101(2.47) | 13.863 | 0.017 |
| 68 | 146(3.57) | 50(1.22) | 15(0.37) | 9(0.22) | 0 | 2(0.05) | 222(5.44) | 28.660 | 0.000 |
| 82 | 16(0.39) | 10(0.24) | 0(0) | 3(0.07) | 0 | 0 | 29(0.71) | 10.957 | 0.052 |
| 6 | 13(0.32) | 1(0.02) | 2(0.05) | 0(0) | 0 | 0 | 16(0.39) | 4.859 | 0.433 |
| 11 | 23(0.56) | 9(0.22) | 5(0.12) | 1(0.02) | 0 | 0 | 38(0.93) | 6.772 | 0.238 |
| 40 | 3(0.07) | 1(0.02) | 0(0) | 0(0) | 0 | 0 | 4(0.10) | 1.404 | 0.924 |
| 42 | 21(0.51) | 9(0.22) | 3(0.07) | 3(0.07) | 0 | 0 | 36(0.88) | 4.059 | 0.541 |
| 43 | 17(0.42) | 8(0.20) | 3(0.07) | 5(0.12) | 0 | 2(0.05) | 35(0.86) | 2.962 | 0.706 |
| 44 | 10(0.24) | 5(0.12) | 2(0.05) | 1(0.02) | 0 | 0 | 18(0.44) | 3.303 | 0.653 |
| 53 | 67(1.64) | 20(0.49) | 8(0.20) | 3(0.07) | 0 | 0 | 98(2.4) | 13.649 | 0.018 |
| 81 | 54(1.32) | 13(0.32) | 7(0.17) | 8(0.20) | 1(0.02) | 1(0.02) | 84(2.06) | 3.549 | 0.609 |
| 总计 | 2 440 | 624 | 371 | 500 | 15 | 134 | 4 084 | | |

对多重感染者,各型别的阳性率重复计算;$\chi^2$ 与 $P$ 来自多因素 logistic 回归似然比检验结果

### 2.5 不同宫颈病变的年龄分布情况

6 种宫颈病变在各年龄组的分布情况见表 6。Spearman 相关性分析结果显示,两者相关性显著( $r$=0.051,$P$=0.001)。不同宫颈病变在各年龄组的差异具有统计学意义($\chi^2$=101.430,$P$<0.001)。在总体研究对象中,宫颈癌患者在 18~29 岁,30~39 岁,40~49 岁,50~59 岁和 60~82 岁各年龄组的占比分别是 0.29%(1/347),1.08%(10/923),3.52%(56/1591),4.09%(39/953),10.37%(28/270),提示宫颈癌占比随着年龄的增加而增大。

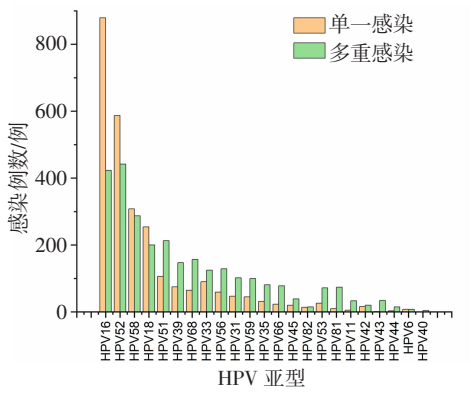



**图 2 HPV 亚型单一感染与多重感染分布**

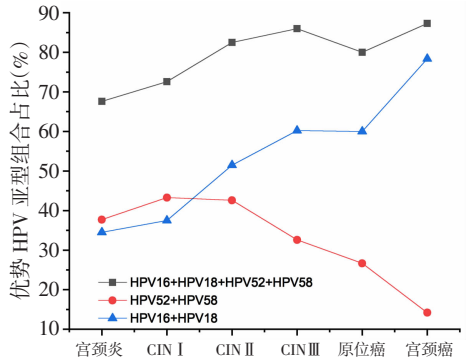



**图 3 不同宫颈病变中优势 HPV 亚型组合的占比**

## 3 讨论

宫颈癌病程发展较缓慢,是目前唯一可以通过早期筛查发现并防治的癌症[12]。其主要病因是高危型人乳头瘤病毒的持续感染,使正常宫颈组织逐渐转变为宫颈上皮内瘤变,甚至发展为浸润性癌,病变程度越大,致癌率越高[13-14]。本研究发现,宫颈病变确诊人群中,HPV 亚型占比与高危 HPV 亚型占比正相关。

不同年龄组中,40~49 岁组 HPV 感染占比为 35.77%,与马惠萍等[15]报道的 32.56%相近,其次是 50~59 岁和 30~39 岁组。也有研究报道,在妇科就诊或进行宫颈癌筛查的普通人群中,高危型人乳头瘤病毒的感染率最高的是<30 岁,这与本研究发现 40~49 岁组 HPV 感染占比最高不同,原因在于本研究的对象是确诊为宫颈病变的人群[16]。宫颈癌占比随着年龄的增加而增大,在 18~29 岁、30~39 岁、40~49 岁、50~59 岁和 60~82 岁组的宫颈癌占比分别是 0.29%、1.08%、3.52%、4.09%、10.37%;在 134 例宫颈癌中,18~29 岁、30~39 岁、40~49 岁、50~59 岁和 60~82 岁组的占比分别是 0.7%、7.5%、41.8%、29.1%和 20.9%,表明>40 岁是宫颈癌的易发人群,<30 岁人群宫颈癌比例较低。78.36%的宫颈癌患者感染了 HPV16 或 HPV18,证明了 HPV16 和 HPV18 阳性患者转诊阴道镜的必要性。

本研究发现,在不同宫颈病变中,单一基因亚型感染占比超过多重基因亚型感染,这可能表明单一感染可能更易引发宫颈病变的发生。LI 等[17]研究发现 HPV16 单一感染患者的≥CIN Ⅱ(62.2%)发生率高于 HPV16 多重感染患者(52.4%)。从基因亚型看,HPV16、HPV18、HPV52 和 HPV58 阳性患者中,单一感染比例高于多重感染,其它亚型则以多重感染为主。本研究中,总阳性病例中单一基因亚型感染占比 64.67%,宫颈癌病例中单一感染占比 73.88%,这与 CHEN 等[18]针对 301 880 名女性的研究中阳性病例单一感染占比 77.26%的结果相似。

**表 6 4 084 例患者中各宫颈病变在不同年龄组中的分布** [例(%)]

| 宫颈病变 | 年龄/岁 | | | | | | $\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 18~29 | 30~39 | 40~49 | 50~59 | 60~82 | 总计 | | |
| 宫颈炎 | 239(5.85) | 564(13.81%) | 903(22.11%) | 584(14.30%) | 150(3.67%) | 2 440(59.75%) | 398.80 | 0.000 |
| CIN Ⅰ | 48(1.18%) | 140(3.43%) | 262(6.42%) | 144(3.53%) | 30(0.73%) | 624(15.28%) | 150.97 | 0.000 |
| CIN Ⅱ | 36(0.88%) | 87(2.13%) | 143(3.50%) | 81(1.98%) | 24(0.59%) | 371(9.08%) | 63.92 | 0.000 |
| CIN Ⅲ | 23(0.56%) | 120(2.94%) | 217(5.31%) | 102(2.50%) | 38(0.93%) | 500(12.24%) | 152.12 | 0.000 |
| 宫颈原位癌 | 0 | 2(0.05%) | 10(0.24%) | 3(0.07%) | 0 | 15(0.37%) | — | — |
| 宫颈癌 | 1(0.02%) | 10(0.24%) | 56(1.37%) | 39(0.95%) | 28(0.69%) | 134(3.28%) | 96.63 | 0.000 |
| 总计 | 347(8.5%) | 923(22.6%) | 1 591(139.0%) | 953(23.3%) | 270(6.6%) | 4 084(100.0%) | 101.43 | 0.000 |

在HPV亚型的分布方面,本研究的4 084例患者中,HPV16、HPV52、HPV58、HPV18和HPV51阳性患者占比最高。在其他各级宫颈病变中,HPV16、HPV52、HPV58和HPV18占比都位列前4。有研究发现,马来西亚最常见的HPV感染亚型为HPV16(35.7%)、HPV18(26.0%)、HPV58(9.1%)和HPV33(7.1%)单一型感染[19]。国内最大的CAP实验室在对51 345例HPV样本分析后发现,3种最常见的高危型人乳头瘤病毒亚型由高到低依次为HPV52、HPV16和HPV58[20]。此外,周成和杜洪岩等[21-22]的研究与本研究结果有所不同,这可能因为地区和人群的差异。国内基于8项研究的荟萃分析发现,HPV16、HPV18、HPV52和HPV58在中国仍是感染率最高的4种亚型[23],与本研究结果相一致。

综上所述,在本研究的门诊患者中,HPV阳性检出率处于高位水平,高危HPV亚型阳性率高达91.82%,间接反映该地区HPV早期筛查和管理的覆盖面不够;门诊人群反映出HPV16、HPV18、HPV52和HPV58是最流行的基因亚型,且以单一感染为主;>40岁是宫颈癌的易发人群,<30岁人群宫颈癌比例较低,HPV16和HPV18是宫颈癌中最主要的基因亚型,其次是HPV52和HPV58。本研究提示四川泸州地区HPV感染仍处于较高水平,需在人群层面开展HPV筛查,加强对重点特殊人群(高危型别,易持续感染人群)的管理;在进行HPV疫苗的接种预防工作时,需参考流行的HPV亚型型别。

**参考文献:**


[1] FERLAY J, ERVIK M, LAM F, *et al*. Global cancer observatory: cancer today. [2022-03-01]. https://gco.iarc.fr/today.

[2] World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. [2020-5-18]. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer.

[3] SMALL W Jr, BACON M A, BAJAJ A, *et al*. Cervical cancer: a global health crisis[J]. Cancer, 2017, 123(13): 2404-2412. DOI: 10.1002/cncr.30667.

[4] HARARI A, CHEN Z G, BURK R D. Human papillomavirus genomics: past, present and future[J]. Curr Probl Dermatol, 2014, 45: 1-18. DOI: 10.1159/000355952.

[5] HU Z, MA D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications[J]. Cancer Med, 2018, 7(10): 5217-5236. DOI: 10.1002/cam4.1501.

[6] BHATLA N, SINGHAL S. Primary HPV screening for cervical cancer[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2020, 65: 98-108. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008.

[7] SAWAYAG F, SMITH-MCCUNE K, KUPPERMANN M. Cervical cancer screening: more choices in 2019[J]. JAMA, 2019, 321(20): 2018-2019. DOI: 10.1001/jama.2019.4595.

[8] KARAD M, LEPE J S, PLANI A, *et al*. Distribution of human papillomavirus genotypes in women with high-grade cervical intraepithelial lesions and cervical carcinoma and analysis of human papillomavirus-16 genomic variants[J]. Croat Med J, 2021, 62(1): 68-79. DOI: 10.3325/cmj.2021.62.68.

[9] GUTNIK H, KASTELIC P, OŠTRBENK VALEN A, *et al*. Histomorphologic assessment and distribution of high-risk human papillomavirus (HPV) types in cervical high-grade squamous intraepithelial lesions with unusual histomorph ologic features[J]. Virchows Arch, 2020, 476(2): 251-260. DOI: 10.1007/s00428-019-02694-7.

[10] HASHIM D, ENGESÆTER B, BAADSTRAND SKARE G, *et al*. Real-world data on cervical cancer risk stratification by cytology and HPV genotype to inform the management of HPV-positive women in routine cervical screening[J]. Br J Cancer, 2020, 122(11): 1715-1723. DOI: 10.1038/s41416-020-0790-1.

[11] 魏葆珺, 李学祥, 齐军. 13 452例HPV亚型感染检测结果分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2013, 20(3): 169-171. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2013.03.015.
WEI B J, LI X X, QI J. Detection of human genotype *Papilloma* virus infection in 13 452 cases[J]. Labeled Immunoass Clin Med, 2013, 20(3): 169-171. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2013.03.015.

[12] SCHIFFMAN M, SOLOMON D. Clinical practice. Cervical-cancer screening with human papillomavirus and cytologiccotesting[J]. N Engl J Med, 2013, 369(24): 2324-2331. DOI: 10.1056/NEJMcp1210379.

[13] CURRY S J, KRIST A H, OWENS D K, *et al*. Screening for cervical cancer: us preventive services task force recommendation statement[J]. JAMA, 2018, 320(7): 674-686. DOI: 10.1001/jama.2018.10897.

[14] SASLOW D, SOLOMON D, LAWSON H W, *et al*. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer[J]. J Low Genit Tract Dis, 2012, 16(3): 175-204. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31824ca9d5.

[15] 马惠萍, 焦翔, 赵艳花, 等. 山东省滕州地区人乳头瘤病毒筛查及基因型分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2021(3): 203-207.
MA H P, JIAO X, ZHAO Y H, *et al*. Screening and genotype analysis of human *Papilloma* virus in Tengzhou area of Shandong Province[J]. Chin J Clin Infect Dis, 2021(3):

203-207. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2021.03.008.

[16] HUH W K, AULT K A, CHELMOW D, *et al*. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance[J]. J Low Genit Tract Dis, 2015, 19(2): 91-96. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000103.

[17] LI M X, DU XX, LU M H, *et al*. Prevalence characteristics of single and multiple HPV infections in women with cervical cancer and precancerous lesions in Beijing, China[J]. J Med Virol, 2019, 91(3): 473-481. DOI: 10.1002/jmv.25331.

[18] CHEN L, DONG Y, LI J, *et al*. The genomic distribution map of human papillomavirus in western China[J]. Epidemiol Infect, 2021, 149: e135. DOI: 10.1017/S0950268821001175.

[19] TAN S C, ISMAIL M P, DUSKI D R, *et al*. Prevalence and type distribution of human papillomavirus (HPV) in Malaysian women with and without cervical cancer: an updated estimate[J]. Biosci Rep, 2018, 38(2): BSR20171268. DOI: 10.1042/BSR20171268.

[20] ZENG Z Y, YANG H T, LI Z B, *et al*. Prevalence and genotype distribution of HPV infection in China: analysis of 51 345 HPV genotyping results from China's largest CAP certified laboratory[J]. J Cancer, 2016, 7(9): 1037-1043. DOI: 10.7150/jca.14971.

[21] 周成, 柴艳梅, 陈蓉, 等. 湖北荆门地区2698例女性HPV感染情况及基因分型调查研究[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(11): 1523-1526. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2020.11.040.
ZHOU C, CHAI Y M, CHEN R, *et al*. Study on human papillomavirus infection and genotyping of 2 698 women in Jingmen[J]. Shanxi Med J, 2020, 49(11): 1523-1526. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2020.11.040.

[22] 杜洪岩, 肖明明. 某地区6 590例妇科门诊患者宫颈人乳头瘤病毒感染情况及基因亚型分析[J]. 中国民康医学, 2020, 32(1): 127-128, 131. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2020.01.051.
DU H Y, XIAO M M. Analysis of cervical papillomavirus infection and its genotype in 6 590 gynecological outpatients in an area[J]. Med J Chin People Heal, 2020, 32(1): 127-128, 131. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2020.01.051.

[23] ZHANG J Y, CHENG K Y, WANG Z L. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China: a meta-analysis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 302(6): 1329-1337. DOI: 10.1007/s00404-020-05787-w.

(**收稿**:2022-06-06;**修回**:2022-07-01)

(编辑 张艺霖)