

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.23.020

南京六合地区女性 HPV 感染状况分析

陈小伟, 胡利萍, 阮福明[△]

(江苏省南京市六合区人民医院检验科 211500)

摘要:目的 调查该地区女性人乳头瘤病毒(HPV)感染及其亚型的分布情况。方法 采用实时荧光聚合酶链反应(PCR)技术,对 2016 年 2 月至 2018 年 2 月在该院妇科就诊的 5 737 例女性宫颈分泌物进行 HPV 检测并统计分析。结果 5 737 例女性感染 HPV 的有 1 105 例,感染率为 19.26%,其 4 个年龄组:≤30 岁、>30~40 岁、>40~50 岁和>50 岁女性 HPV 感染率分别为 20.22%、19.09%、17.70%和 21.53%,其中>40~50 岁与>50 岁年龄组女性 HPV 感染率差异有统计学意义($P<0.05$)。1 105 例 HPV 感染患者中,HPV 单一感染的有 802 例(72.58%);多重感染的有 303 例(27.42%),以双重感染为主(219 例)。1 105 例 HPV 感染标本中共检测出 HPV 亚型 1 537 个(多重感染重复计数),其中高危型 HPV 共 1 372 例(89.26%),低危型 165 例(10.74%),HPV 感染率排在前 5 位的基因型分别是 HPV-52(3.68%)、HPV-16(2.96%)、HPV-53(2.75%)、HPV-58(2.63%)和 HPV-81(1.83%)。结论 六合地区女性感染较高的高危型 HPV 亚型依次为 HPV-52、HPV-16、HPV-53 和 HPV-58 型,低危型感染较多的是 HPV-81 型。HPV 感染率随年龄增长呈“U”型变化。

关键词:人乳头瘤病毒; 宫颈癌; 基因检测

中图法分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)23-3549-04

Analysis of HPV infection in female of Nanjing Liuhe region

CHEN Xiaowei, HU Liping, RUAN Fuming[△]

(Department of Clinical Laboratory, Liuhe People's Hospital, Nanjing, Jiangsu 211500, China)

Abstract: Objective To investigate the incidence of human papillomavirus (HPV) infection and its sub-type distribution among female human in the region. **Methods** Using real-time fluorescence PCR technique, HPV detection and statistical analysis were performed in 5 737 female cervical secretions from February 2016 to February 2018 in the department of gynecology, physical examination and ward of our hospital. **Results** Among the 5 737 female patients, 1 105 cases were infected with HPV (19.26%). The rates of HPV infection in the four age groups (lower than 30 years, 30-40 years, 40-50 years and older than 50 years) were 20.22%, 19.09%, 17.7% and 21.53%, respectively. HPV infection rates between the group of 40-50 years and older than 50 years group had statistical differences ($P<0.05$). In 1 105 cases of HPV infection, there were 802 cases (72.58%) with HPV single infection, 303 cases with multiple infection (27.42%) and of which, double infection was the main type (219 cases). A total of 1 537 subtypes of HPV (multiple infection repeat count) were detected in 1 105 cases of HPV infection, there were 1 372 cases (89.26%) with high-risk HPV, 165 cases (10.74%) with low-risk HPV. The subtypes of HPV infection ranked in the top five were HPV-52 (3.68%), HPV-16 (2.96%), HPV-53 (2.75%), HPV-58 (2.63%) and HPV-81 (1.83%). **Conclusion** In Liuhe region, the high-risk HPV infection of women are mainly HPV-52, HPV-16, HPV-53 and HPV-58, and the low-risk ones is HPV-81. The rate of HPV infection shows a "U" type change with age.

Key words: human papilloma virus; cervical cancer; gene detection

人乳头瘤病毒(HPV)是一种主要存在人体皮肤、黏膜及女性宫颈上皮细胞异性区的微小共价双链环状 DNA 病毒,至今发现的 HPV 约有 200 多种,与生殖道黏膜感染相关的至少有 30 种^[1]。研究表明,HPV 尤其是高危型 HPV 感染是宫颈癌的主要危险因素,90% 以上宫颈癌伴有高危型 HPV 感染^[2]。为了解本地区女性 HPV 感染及其亚型分布情况,笔者

收集近两年在本院进行宫颈分泌物 HPV 检测的结果并进行统计,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 2 月至 2018 年 2 月在本院妇科就诊的女性共 5 737 例(已剔除复查标本数据)为研究对象。年龄 17~84 岁,排除 3 d 内有阴道操作或性生活史者。根据其年龄不同分为 4 组:≤30

岁组 791 例, >30~40 岁组 1 488 例, >40~50 岁组 2 181 例, >50 岁组 1 277 例。

1.2 仪器与试剂 QuantStudio Dx 实时荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司); HPV 核酸分型检测试剂(硕世生物科技有限公司), 可以定性检测女性宫颈脱落细胞样本中 21 种 HPV 亚型, 包括 18 种高危亚型(HPV-16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、26、73、82)和 3 种低危亚型(HPV-6、11、81)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 采集前用棉拭子轻轻擦拭宫颈口多余分泌物, 将宫颈采样刷伸入宫颈口鳞状上皮交界处, 顺时针或逆时针旋转 3~5 圈, 采集宫颈脱落细胞, 将其放入标有患者编号的取样管中, 密闭送检。标本采集后及时送检, 2~8℃ 保存, 3 d 内完成检测。

1.3.2 标本检测 检测的操作步骤严格按照说明书进行, 包括试剂准备、样本处理、PCR 扩增检测和结果分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行分析。计数资料采用百分数表示, 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 感染情况 5 737 例标本中, 共检出 HPV 阳性标本 1 105 例, HPV 感染率为 19.26%。其中, >40~50 岁年龄组女性 HPV 感染率为 17.70%, >50 岁年龄组感染率为 21.53%, 两组比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 7.668, P < 0.05$)。其他年龄组感染率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 HPV 单一感染和多重感染构成分布 1 105 例 HPV 感染病例中, HPV 单一感染的有 802 例(72.58%), 排在前三位的单一感染亚型分别为 HPV-52、16、53、58 和 81 型, 其比例分别为 14.34%(115/

802)、11.97%(96/802)、9.73%(78/802)、9.48%(76/802)和 6.48%(52/802)。HPV 多重感染的病例有 303 例(27.42%), 其中以两种亚型 HPV 感染为主, 占 219 例, 多重感染中最多有 6 种亚型同时感染, 共检出 2 例。见表 2。

表 1 不同年龄组女性 HPV 感染情况

组别	n	阳性例数(n)	感染率(%)
≤30 岁组	791	160	20.22
>30~40 岁组	1 488	284	19.09
>40~50 岁组	2 181	386	17.70
>50 岁组	1 277	275	21.53
合计	5 737	1 105	19.26

2.3 HPV 亚型感染分布 1 105 例 HPV 感染女性中共检测出 HPV 亚型阳性数 1 537 例(多重感染重复计数), 高危亚型数为 1 372 例(89.26%), 低危亚型数为 165 例(10.74%)。HPV 感染较多的亚型分别为 HPV-52(3.68%)、HPV-16(2.96%)、HPV-53(2.75%)、HPV-58(2.63%)和 HPV-81 型(1.83%)。见表 3。

表 2 HPV 单一感染和多重感染构成分布

感染类型	感染例数(n)	构成比(%)
1 种亚型	802	72.58
2 种亚型	219	19.82
3 种亚型	54	4.89
4 种亚型	19	1.72
5 种亚型	9	0.81
6 种亚型	2	0.18
合计	1 105	100.00

表 3 HPV 亚型感染在不同年龄组的分布情况[n(%)]

HPV 分型	≤30 岁组(n=791)	>30~40 岁组(n=1 488)	>40~50 岁组(n=2 181)	>50 岁组(n=1 277)	合计(n=5 737)
高危型					
16	23(2.91)	48(3.23)	57(2.61)	42(3.29)	170(2.96)
18	3(0.38)	12(0.81)	16(0.73)	18(1.41)	49(0.85)
26	1(0.13)	1(0.07)	2(0.09)	1(0.08)	5(0.09)
31	12(1.52)	7(0.47)	15(0.69)	7(0.55)	41(0.71)
33	6(0.76)	18(1.21)	25(1.15)	25(1.96)	74(1.29)
35	7(0.88)	9(0.60)	19(0.87)	14(1.10)	49(0.85)
39	10(1.26)	23(1.55)	34(1.56)	25(1.96)	92(1.60)
45	3(0.38)	8(0.54)	5(0.23)	6(0.47)	22(0.38)
51	6(0.76)	14(0.94)	24(1.10)	12(0.94)	56(0.98)
52	32(4.05)	48(3.23)	76(3.48)	55(4.31)	211(3.68)
53	20(2.53)	41(2.76)	44(2.02)	53(4.15)	158(2.75)
56	5(0.63)	17(1.14)	28(1.28)	26(2.04)	76(1.32)
58	19(2.40)	36(2.42)	55(2.52)	41(3.21)	151(2.63)
59	6(0.76)	9(0.60)	22(1.01)	14(1.10)	51(0.89)

续表 3 HPV 亚型感染在不同年龄组的分布情况[n(%)]

HPV 分型	≤30 岁组(n=791)	>30~40 岁组(n=1 488)	>40~50 岁组(n=2 181)	>50 岁组(n=1 277)	合计(n=5 737)
66	10(1.26)	21(1.41)	18(0.83)	12(0.94)	61(1.06)
68	16(2.02)	10(0.67)	27(1.24)	23(1.80)	76(1.32)
73	0(0.00)	4(0.27)	1(0.05)	3(0.23)	8(0.14)
82	1(0.13)	6(0.40)	11(0.50)	4(0.31)	22(0.38)
低危型					
6	9(1.14)	7(0.47)	8(0.37)	5(0.39)	29(0.51)
11	5(0.63)	7(0.47)	6(0.28)	13(1.02)	31(0.54)
81	13(1.64)	20(1.34)	37(1.70)	35(2.74)	105(1.83)

3 讨 论

宫颈癌是女性中较为恶性肿瘤,其发病率仅次于乳腺癌,也是目前唯一一个病因明确的恶性肿瘤^[3]。全球每年约有 53 万宫颈癌新发病例,死亡 27 万^[4];2015 年我国新增宫颈癌病例约 9.9 万,死亡 3.1 万^[5]。大量流行病学资料证实,HPV 是引起宫颈癌及癌前病变的主要原因。HPV 检测能有效判断子宫颈癌发病的风险^[6]。本研究通过实时荧光定量 PCR 技术对本地区 5 737 例女性宫颈分泌物标本进行 HPV 基因型检测,1 105 例标本 HPV 检测阳性,感染率为 19.26%(1 105/5 737),比刘永林等^[6]报道浙江地区的感染率(16.54%)高,但要比崔燕红等^[7]报道江苏常熟地区的 44.9%低。各个地区报道 HPV 感染率各有不同,这可能是由于检测方法不同、研究对象和地区差异造成的。

本研究中,≤30 岁组 HPV 感染率为 20.22%(160/791),>30~40 岁组和>40~50 岁组感染率分别下降至 19.09%(284/1 488)和 17.70%(386/2 181),而>50 岁组 HPV 感染率上升为 21.53%(275/1 277),HPV 感染率随年龄增长而近似呈“U”型变化,这与国内外相关报道类似^[8-9]。众多研究表明,HPV 感染的第 1 个高峰多发生在性生活初期,而第 2 个高峰年龄段多在围绝经期。这可能和女性性行为活跃程度、免疫系统反应、绝经后激素水平的改变对生殖道上皮的影响有关;以及随着免疫功能的衰退,导致潜伏病毒的再活化,同时,绝经后激素水平的变化可能增加了对 HPV 的易感性^[10]。统计发现,HPV 单一亚型感染是主要方式,占总感染类型的 72.58%(802/1 105),其感染较多的前 5 种亚型分别是 HPV-52、HPV-16、HPV-53、HPV-58(高危型)和 HPV-81(低危型),其所占比例分别为:14.34%(115/802)、11.97%(96/802)、9.73%(78/802)、9.48%(76/802)和 6.48%(52/802)。多重感染占 27.42%(303/1 105),其中以双重感染为主要模式,在多重感染中以合并 HPV-52 基因型的混合感染最为多见。持续性的高危 HPV 感染可能会引发宫颈癌前病变和浸润性宫颈癌,多重感染对宫颈病变的影响目前学术

界尚无统一认识,需要进一步的研究^[11]。

通常根据 HPV 感染的致病性大小或致癌危险性,将 HPV 分为高危型和低危型。高危型主要导致 CIN II~III 级病变和宫颈癌的发生,持续高危 HPV 感染的 CIN I 级容易进展成 CIN II~III 级。低危型主要引起生殖道、肛周尖锐湿疣和子宫颈上皮内瘤样变(CIN I 级)等疾病,通常其表现为一过性。国际癌症研究协会对 25 个国家 3 607 例宫颈癌患者的 HPV 感染情况分析,发现 HPV-16 感染率高达 57.4%,其次为 HPV-18,感染率为 12.6%~25.7%^[12]。乌恩奇等^[13]研究表明,我国整体上以 HPV-16 和 HPV-18 感染最多,中国南方地区以 HPV-52、58 感染最多。报道显示,HPV 基因亚型的分布存在明显的地区差异^[14],广东东莞地区最常见的高危 HPV 亚型为 HPV-52、16、58、39 和 51 型^[15],浙江丽水地区高危型 HPV 感染最常见的基因型是 HPV-58、16 和 52 型^[16],而由表 3 可知,南京六合地区 HPV 感染的高危亚型主要为 HPV-52、16、53 和 58 型。尽管各地区 HPV 基因分型各有差异,但其高危致病性强的亚型一直得到大家的重视。

美国四价 HPV 疫苗项目启动 4 年后的对比研究表明,2007—2010 年,14~19 岁女性中 HPV-6、11、16、18 型的感染率下降了 56%^[17],这表明 HPV 疫苗对预防 HPV 感染有较强的作用。但对已经感染了相应 HPV 的人群不再有保护作用,所以必须在高危 HPV 感染之前进行接种,9 岁及以上人群可以接种,越早越好^[18]。目前国外二价(HPV-16、18)和四价(HPV-16、18、6、11)的 HPV 疫苗已被批准在国内上市了,而九价(HPV-6、11、16、18、31、33、45、52、58)疫苗近期也将有条件批准上市。但本地区 HPV 感染最多基因型是 HPV-52、16、53、58、81 型,而现有的疫苗主要针对欧美国家人群,九价 HPV 疫苗也没有完全涵盖本地区感染最多的基因型,这可能需要国家研制针对国内人群的 HPV 疫苗,才能真正起到有效的保护作用。

综上所述,HPV 感染对人们的健康带来严重的威胁,所以要重视对 HPV 的筛查及预防,减少相关疾

病的发生,必要时再结合液基薄层细胞学和阴道镜检查,对宫颈癌或癌前病变能尽量做到早发现、早治疗,提高生活质量。

参考文献

- [1] 吕行, 犹忆, 关思宇, 等. 宫颈癌危险因素 Meta 分析[J]. 现代预防医学, 2011, 38(22): 4596-4598.
- [2] HOSAKA M, FUJITA H, HANLEY S J, et al. Incidence risk of cervical intraepithelial neoplasia 3 or more severe lesions is a function of human papillomavirus genotypes and severity of cytological and histological abnormalities in adult Japanese women[J]. Int J Cancer, 2013, 132(2): 327-334.
- [3] SIEGEL R, MA J, ZOU Z, et al. Cancer Statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29.
- [4] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [5] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [6] 刘永林, 张丽, 陈益民, 等. 浙江地区 1 088 例妇科就诊患者 HPV 感染状况调查[J]. 中华临床感染病杂志, 2011, 4(2): 106-108.
- [7] 崔燕红, 宛传丹, 赵一琳, 等. 常熟地区女性 HPV 感染及亚型分布调查研究[J]. 安徽医药, 2014, 18(1): 81-82.
- [8] CASTLE P E, SCHIFFMAN M, HERRERO R, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste [J].

Costa Rica J Infect Dis, 2005, 191(11): 1808-1816.

- [9] 任晓慧, 耿建祥, 李海, 等. 某市 2 109 例女性宫颈细胞中 HPV 基因型别的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(13): 1542-1544.
- [10] 马茜, 侯萌, 杨筱凤. 西安交通大学第一附属医院 8 581 名妇女生殖道人乳头瘤病毒感染筛查[J]. 中国医学科学院学报, 2014, 36(3): 277-282.
- [11] 杨燕芬, 邱毅, 佟雁, 等. HPV 多重感染与宫颈病变的关系研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(2): 254-256.
- [12] 楼微华, 洪祖蓓, 狄文. 不同人乳头瘤病毒高危亚型与宫颈病变发生的关系[J]. 上海医学, 2013, 36(9): 805-809.
- [13] 乌恩奇, 赵焕虎, 刘微, 等. 中国不同地区宫颈癌中 HPV 型别分布数据横向比较分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(23): 1845-1851.
- [14] 林联韵, 高丽丹, 吴莉, 等. 永安市女性人乳头瘤病毒感染和基因亚型分布特点[J]. 福建医药杂志, 2017, 39(4): 100-102.
- [15] 秦红霞, 胡世莉. 东莞地区 1 962 例宫颈高危型人乳头瘤病毒检测及其流行病学调查分析[J]. 上海医药, 2017, 38(23): 58-60.
- [16] 黄紫艳, 陈颖. 4 498 名体检妇女高危型人乳头瘤病毒感染状况调查[J]. 浙江预防医学, 2014, 26(6): 613-614.
- [17] GILMER L S. Human papillomavirus vaccine update[J]. Prim Care, 2015, 42(1): 17-32.
- [18] 何志晖, 寇增强, 徐爱强. HPV 感染及其免疫预防[J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(1): 106-112.

(收稿日期: 2018-03-02 修回日期: 2018-06-20)

(上接第 3548 页)

- of microRNA profiling in prostate carcinoma[J]. Int J Cancer, 2010, 126(5): 1166-1176.
- [8] 党裔武, 陈罡, 廖夔, 等. miR-191 与 miR-221 在肝细胞癌中的表达及临床意义[J]. 中华病理学杂志, 2013, 42(6): 397-398.
- [9] LOVAT F, VALERI N, CROCE C M. MicroRNAs in the pathogenesis of cancer[J]. Semin Oncol, 2011, 38(6): 724-733.
- [10] ESQUELA-KERSCHER A, SLACK F J. Oncomirs-microRNAs with a role in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(4): 259-269.
- [11] 孙凯, 王伟, 雷尚通, 等. MicroRNA-221 通过抑制 CDKN-IC/p57 表达促进结肠癌细胞增殖[J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(11): 1886-1889.
- [12] MITCHELL P S, PARKIN R K, KROH E M, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(30): 10513-10518.
- [13] OKAYAMA H, SCHETTER A J, HARRIS C C. Mi-

croRNAs and inflammation in the pathogenesis and progression of colon cancer[J]. Dig Dis, 2012, 30(Suppl 2): 9-15.

- [14] 杜秋丽. microRNA 及其功能研究[J]. 生物学通报, 2004, 39(8): 13-15.
- [15] HEMMATZADEH M, MOHAMMADI H, KARIMI M, et al. Differential role of microRNAs in the pathogenesis and treatment of Esophageal cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 82: 509-519.
- [16] 邢慧慧, 刘晓峰, 刘长江, 等. miR-221 在肿瘤中的研究进展[J]. 医学前沿, 2014, 43(8): 14-16.
- [17] 陈罡, 党裔武, 罗殿中. MIR-221 对 HepG2 肝癌细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(8): 582-587.
- [18] PASCALSTEFANO V M. MiR-221 overexpression contributes to liver tumorigenesis[J]. PNAS, 2010, 107(1): 264-269.

(收稿日期: 2018-05-11 修回日期: 2018-07-28)