

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.16.014

滨州地区男性人乳头瘤病毒感染基因分型研究

李钰儒¹, 徐彦², 孙长华^{1△}

滨州医学院附属医院:1. 检验科;2. 妇产科, 山东滨州 256600

摘要:目的 分析滨州地区男性人乳头瘤病毒(HPV)感染亚型分布及流行病学特点,为男性 HPV 感染早期筛查、预防、诊断提供依据。方法 采用实时荧光聚合酶链反应法检测 HPV,回顾性分析 820 例 HPV 男性受检者的 HPV 感染亚型、阳性率和年龄分布特征。结果 820 例男性中检出 HPV 阳性 239 例,阳性率为 29.15%,阳性率居前 5 位的 HPV 亚型分别为 HPV6、11、16、51、53 型。不同感染类型中单一感染率为 21.46%,多重感染率为 7.69%。单一感染患者中,单一低危型占比最高(41.42%)。多重感染患者中,多重混合型占比最高(21.76%)。不同年龄组间 HPV 阳性率比较,差异无统计学意义($\chi^2=10.974, P>0.05$)。结论 滨州地区男性 HPV 感染以 HPV6、11、16、51、53 型为主,阳性患者中以单一感染为主,多重感染则以多重混合型感染为主,年龄与患病率无关。

关键词:人乳头瘤病毒; 男性; 亚型; 滨州

中图法分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)16-2365-04

Genotyping of male human papillomavirus infection in Binzhou area

LI Yuru¹, XU Yan², SUN Changhua^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou, Shandong 256600, China

Abstract: **Objective** To analyze the distribution and epidemiological characteristics of male human papillomavirus (HPV) infection subtypes in Binzhou area, and to provide basis for early screening, prevention and diagnosis of male HPV infection. **Methods** Real-time polymerase chain reaction was used to detected HPV. The HPV gene subtypes, positive rate and age distribution of 820 male patients were retrospectively analyzed. **Results** Among 820 men, 239 were found to be HPV positive, with total positive rate of 29.15%. The five most positive HPV genotypes were HPV6, 11, 16, 51 and 53. Among different infection types, the single infection rate was 21.46%, and the multiple infection rate was 7.69%. Among the patients with single infection, single low-risk type accounted for the highest proportion (41.42%). Among the patients with multiple infection, the proportion of multiple mixed type was the highest (21.76%). There was no significant difference in HPV positive rate among different age groups ($\chi^2=10.974, P>0.05$). **Conclusion** The majority of male HPV infections in Binzhou area are HPV6, 11, 16, 51 and 53. The majority of positive patients is single infection, while the majority of multiple infection is multiple mixed type. The age doesn't relate to the infection rate.

Key words: human papillomavirus; male; subtype; Binzhou

人乳头瘤病毒(HPV)是一种小型无包膜二十面体嗜上皮样环状 DNA 病毒,大小约为 8 000 个核苷酸碱基对,由蛋白衣壳包裹^[1],大多数编码 8 种蛋白质,6 种位于早期区域(E1、E2、E4、E5、E6、E7),两种位于晚期区域(L1、L2)^[2]。基于 L1 基因的核苷酸序列将 HPV 分为 α 、 β 、 γ 、 μ 和 ν 5 个系统发育属^[3]。根据 HPV 致病性不同,分为高危型、中危型和低危型^[4]。HPV 流行基因型在不同人群和地域中的分布存在一定差异,了解不同地区的 HPV 流行特点具有重要意义。目前,对滨州地区男性 HPV 感染的相关研究相对较少,本研究采用实时荧光聚合酶链反应

(PCR)技术,对滨州地区就诊的男性患者 HPV 感染情况、基因分型情况进行研究,为本地区 HPV 感染的临床防治和流行病学调查提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2021 年 5 月至 2022 年 10 月在滨州医学院附属医院就诊的 820 例 HPV 男性受检者为研究对象,年龄 18~70 岁,平均(34.45±10.27)岁。按不同年龄段分为 6 组,其中<20 岁组 47 例,20~<30 岁组 261 例,30~<40 岁组 314 例,40~<50 岁组 134 例,50~<60 岁组 49 例,≥60 岁组 15 例。

1.2 仪器与试剂 PCR 扩增仪为上海宏石 SLAN-

96P 荧光定量 PCR 仪,HPV 核酸提取和分型鉴定试剂由江苏硕世生物科技股份有限公司提供。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 临床医生佩戴无菌手套,用无菌棉拭子采集患者包皮、冠状沟、尿道口或肛周等处的皮损部位脱落细胞或组织,并放入专用保存液中,标本采集后及时检测,或 2~8℃保存 3 d 内完成检测,(-20±5)℃保存不超过 12 个月。标本避免反复冻融,冻融次数不能超过 5 次,采用冰袋低温运输不能超过 3 d。

1.3.2 检测方法 采用实时荧光 PCR 技术检测 21 种 HPV 亚型,包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、26、82、73、6、11、81 型。检测过程包括试剂配制、核酸提取、PCR 扩增、杂交检测、结果分析,操作严格按照试剂说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理及统计分析。计数资料以例数或百分率表示,多组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HPV 各亚型分布情况 820 例男性受检者中共检出 239 例阳性,阳性率为 29.15%,阳性率居前 5 位的 HPV 亚型分别为 HPV6、11、16、51、53 型。低危型中阳性率最高的 HPV 亚型为 HPV6、11 型,分别为 12.20%、5.61%;中危型中阳性率最高的 HPV 亚型为 HPV53 型,为 2.07%;高危型中阳性率最高的 HPV 亚型为 HPV16、51 型,分别为 4.27%、2.20%。见表 1。

表 1 HPV 各亚型分布情况		
型别	阳性[n(%)]	构成比(%)
高危型		
16	35(4.27)	14.64
18	3(0.37)	1.26
31	7(0.85)	2.93
33	11(1.34)	4.60
35	8(0.98)	3.35
39	11(1.34)	4.60
45	4(0.49)	1.67
51	18(2.20)	7.53
52	16(1.95)	6.69
56	11(1.34)	4.60
58	13(1.59)	5.44
59	12(1.46)	5.02
68	10(1.22)	4.18
中危型		
26	0(0.00)	0.00

续表 1 HPV 各亚型分布情况		
型别	阳性[n(%)]	构成比(%)
53	17(2.07)	7.11
66	9(1.10)	3.77
73	3(0.37)	1.26
82	5(0.61)	2.09
低危型		
6	100(12.20)	41.84
11	46(5.61)	19.25
81	15(1.83)	6.28

注:存在多重感染情况。

2.2 HPV 感染类型分布 239 例 HPV 阳性者中单一感染 176 例(21.46%),多重感染 63 例(7.69%),其中双重感染 35 例,三重感染 14 例,四重感染 7 例,五重感染 4 例,六重感染 3 例,单一感染率明显高于多重感染率,差异有统计学意义($P<0.05$)。单一低危型 99 例,占 41.42%,单一中危型 9 例,占 3.77%,单一高危型 68 例,占 28.45%;多重低危型 4 例,占 1.67%,多重高危型 7 例,占 2.93%,多重中危型 0 例,多重混合型(高-中、高-低、中-低、高-中-低)52 例,占 21.76%。见表 2。

表 2 HPV 感染类型分布		
感染类型	阳性[n(%)]	构成比(%)
单一	176(21.46)	73.64
双重	35(4.27)	14.64
三重	14(1.71)	5.86
四重	7(0.85)	2.93
五重	4(0.49)	1.67
六重	3(0.37)	1.26
合计	239(29.15)	100.00

2.3 HPV 感染年龄分布特征 在不同年龄组中,以 50~<60 岁年龄组男性 HPV 阳性率最高,阳性率为 44.90%(22/49),其次为<20 岁年龄组,阳性率为 36.17%(17/47)。20~<30 岁、30~<40 岁、40~<50 岁、≥60 岁年龄组男性 HPV 阳性率分别为 24.52%(64/261)、27.71%(87/314)、32.84%(44/134)、33.33%(5/15)。不同年龄组 HPV 阳性率比较,差异无统计学意义($\chi^2=10.974,P>0.05$)。

3 讨 论

HPV 是男性和女性最常见的性传播感染病毒,高危型 HPV 感染与女性宫颈、外阴、阴道癌症,男性阴茎、肛门和口咽癌症发生有密切关系。全世界大约 88% 的肛门癌与 HPV 感染有关,HPV16(75%~80%)和 HPV18(约 3.5%)是最常见的亚型^[5],HPV16 也是引起阴茎癌最常见的 HPV 亚型^[4]。宫

颈癌是全球女性中第四大常见癌症,同样是女性癌症死亡的第四大原因^[6],与 HPV 感染密切相关,其中 HPV16 和 HPV18 是最常见的亚型,并且 HPV 阳性率随着宫颈病变严重程度的增加而增加^[7-8]。此外,男性高危型 HPV 的感染在女性宫颈病变中起到一定的作用,有研究表明女性宫颈 HPV 感染者其男性配偶外生殖器 HPV 感染率偏高,男女双方在容易引起宫颈高级别病变的亚型感染上具有较高的吻合率^[9],说明男性感染 HPV 可能是其配偶患宫颈癌的潜在危险因素。临床上要提高对男性 HPV 感染的重视,男女共同防治才能达到更好的效果。值得注意的是,在美国,与 HPV 相关的头颈部癌的发病率已经超过 HPV 相关宫颈癌的发病率^[10]。同时,研究发现 HPV 阳性的口咽癌患者比 HPV 阴性的口咽癌患者有更好的预后和治疗反应,检测口咽癌患者 HPV 对其预后和治疗具有重要意义^[11]。

持续存在的低危型 HPV6、11 可以导致大多数肛门生殖器疣和呼吸道乳头瘤病。尖锐湿疣是一种良性疣状增生,呈外生性生长,如果不及时治疗,多个皮损融合可形成巨大尖锐湿疣,30%~56%的巨大尖锐湿疣可能进展为鳞状细胞癌^[12]。复发性呼吸道乳头瘤病(RRP)是 HPV 通过逃逸先天和适应性免疫引起反复发作的黏膜乳头状瘤,预防性接种疫苗可以降低 RRP 的发病率^[13]。HPV 异体接种主要发生在家庭成员之间^[14],因此 HPV 感染的男性患者家族成员也应该检测是否存在 HPV 感染,并及时接种疫苗。本地区阳性率最高的 HPV 亚型是 HPV6、11 型,虽然大多情况下不会导致恶性肿瘤的发生,但是也应该对感染低危型 HPV 的患者定期进行随访,警惕 HPV 感染持续存在而引起的相关病变,采取行之有效的办法及时清除病毒。

本研究 820 例研究对象中,HPV 阳性 239 例,总阳性率为 29.15%。广州地区就诊男性 HPV 阳性率为 30.75%^[15],长春地区就诊男性 HPV 阳性率为 28.10%^[16],与本研究的结果相近;郑州地区就诊男性 HPV 阳性率为 42.91%^[17],怀化地区就诊男性 HPV 阳性率为 50.67%^[18],高于本研究结果。造成这些差异的原因可能与标本采集方式、病例来源,以及各地区经济条件、生活方式、文化多样性、教育水平、遗传变异与 HPV 疫苗接种意识的不同有关。本研究共检测 20 种 HPV 亚型,阳性率居前 5 位的 HPV 亚型分别为 HPV6、11、16、51、53 型,阳性率分别为 12.20%、5.61%、4.27%、2.20%、2.07%,与各地区报道不完全一致^[19-21]。耿见忠^[19]报道贵州地区检出率居前 5 位的 HPV 亚型分别为 HPV6、11、52、16、55 型,吕家庆等^[20]报道海南地区常见的 HPV 亚型主要为 HPV6、11、16、42、43 型,季泽益等^[21]报道杭州地

区 HPV 阳性率较高的亚型依次为 HPV6、11、52、16、81 型。本研究发现不在九价疫苗范围内的 HPV51、53 型在滨州地区的阳性率较高,因此,对某一地区 HPV 流行病学调查的深入研究可为该地区 HPV 预防性疫苗接种及研究提供依据。

本研究结果显示,滨州地区 239 例 HPV 阳性感染者以单一感染为主,占 73.64%,多重感染占 26.36%,其中以双重感染为主;单一感染中低危型占比高于中危型、高危型占比,多重感染中以多重混合型感染为主,多重感染呈现出复杂性特点,所以在检测时不能只单一检测高危型、中危型或低危型 HPV,避免造成漏诊。

本研究结果表明,滨州地区男性 HPV 阳性率在不同年龄组中比较,差异无统计学意义($P>0.05$),这与于功奇等^[22]报道山东地区男性 HPV 阳性率与年龄的关系结果基本一致,但各年龄段就诊人数差异较大,20~<40 岁就诊人数较多,可能与此年龄段性生活活跃有关。50~<60 岁人群阳性率最高,可能与该年龄段人群免疫力低下而导致 HPV 的易感染性增加有关。<20 岁的人群 HPV 阳性率位居第 2 位,此年龄段正处于青少年,缺乏健康意识,也是宣教过程中不可忽视的人群。>60 岁人群由于就诊人数较少,统计结果可能存在偏倚,参考性不高,需扩大样本量进一步研究。

综上所述,滨州地区男性 HPV 感染主要以 HPV6、11、16、51、53 型为主,单一感染多于多重感染,单一感染以低危型感染最常见,多重感染以多重混合感染为主,年龄与患病率无关。本研究通过对滨州地区男性 HPV 感染流行病学研究,为滨州地区男性 HPV 感染早期筛查、预防、诊断提供了重要的依据。

参考文献

- [1] BZHALAVA D, EKLUND C, DILLNER J. International standardization and classification of human papillomavirus types[J]. *Virology*, 2015, 476: 341-344.
- [2] GRAHAM S V. Human papillomavirus: gene expression, regulation and prospects for novel diagnostic methods and antiviral therapies[J]. *Future Microbiol*, 2010, 5(10): 1493-1506.
- [3] MCBRIDE A A. Human papillomaviruses: diversity, infection and host interactions[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2022, 20(2): 95-108.
- [4] ALEMANY L, CUBILLA A, HALEC G, et al. Role of human papillomavirus in penile carcinomas worldwide[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(5): 953-961.
- [5] FORMAN D, DE MARTEL C, LACEY C J, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases[J]. *Vaccine*, 2012, 30(Suppl 5): F12-F23.

- [6] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [7] GUPTA B, SUNNAM L B, KUMAR A, et al. Prevalence of human papillomavirus 16 genotype in Anuppur district, Madhya Pradesh[J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(1): 503-511.
- [8] MA X, YANG M. The correlation between high-risk HPV infection and precancerous lesions and cervical cancer[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(9): 10830-10836.
- [9] 王光演, 谷杭芝, 林风, 等. 夫妻配偶双方生殖器官乳头瘤病毒感染情况分析[J]. 中华全科医学, 2020, 18(10): 1691-1694.
- [10] AUPÉRIN A. Epidemiology of head and neck cancers: an update[J]. Curr Opin Oncol, 2020, 32(3): 178-186.
- [11] YETE S, D'SOUZA W, SARANATH D. High-risk human papillomavirus in oral cancer: clinical implications[J]. Oncology, 2018, 94(3): 133-141.
- [12] 商学军, 许松. 人乳头瘤病毒与男性生殖健康[J]. 中华男科学杂志, 2019, 25(1): 3-8.
- [13] SIEVERS C, ROBBINS Y, BAI K, et al. Comprehensive multiomic characterization of human papillomavirus-driven recurrent respiratory papillomatosis reveals distinct molecular subtypes[J]. Commun Biol, 2021, 4(1): 1416.
- [14] ARDEKANI A, TAHERIFARD E, MOLLALO A, et al. Human papillomavirus infection during pregnancy and childhood: a comprehensive review[J]. Microorganisms, 2022, 10(10): 1932.
- [15] 魏洁, 刘伟金, 黄思聪, 等. 229 例男性患者人乳头瘤病毒感染基因型分析[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(3): 339-341.
- [16] 温泉, 李晓, 何佳雪, 等. 长春地区 939 例性病门诊患者 HPV 感染特征分析[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(5): 743-746.
- [17] 孙蕾. 郑州地区 HPV 感染性别差异分析[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2022, 34(5): 571-575.
- [18] 梁明星, 廖晓敏, 杨长顺. 怀化地区男性患者人乳头状瘤病毒基因型分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(6): 651-654.
- [19] 耿见忠. 贵州地区 581 例男性人乳头瘤病毒疑似患者感染状况及基因型别分析[J]. 中国当代医药, 2022, 29(32): 159-162.
- [20] 吕家庆, 胡俊杰, 符生苗, 等. 海南地区 571 例男性感染 HPV 的基因型分布特点研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(2): 146-150.
- [21] 季泽益, 诸靖宇, 李瑞鹏, 等. 杭州地区 22 454 例人乳头瘤病毒感染患者基因分型的研究[J]. 中国性科学, 2022, 31(2): 141-144.
- [22] 于功奇, 王真真, 付希安, 等. 5 490 例性病门诊患者 HPV 检测结果分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2018, 34(7): 396-398.

(收稿日期: 2022-11-23 修回日期: 2023-04-15)

(上接第 2364 页)

- [6] ZHU S, ZHANG M L, NI Q, et al. Indirect, direct non-medical cost and qol by new york heart association (nyha) classification in chinese heart failure patients[J]. Value Health, 2017, 20(5): 268-268.
- [7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 195-206.
- [8] 中华中医药学会心血管病分会. 冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南[J]. 中医杂志, 2019, 60(21): 1880-1890.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 79-81.
- [10] 中华中医药学会心血管病分会. 冠心病心绞痛中医疗效评价标准[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(15): 7-10.
- [11] SHARIFF M, KUMAR U A. Ample evidence for statins preloading before PCI on periprocedural myocardial infarction among stable angina pectoris patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2019, 20(6): 533-534.
- [12] GONON A, RICHTER A, CEDERHOLM I, et al. Effects of thoracic epidural analgesia on exercise-induced myocardial ischaemia in refractory angina pectoris[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2019, 63(4): 515-522.
- [13] TAN D, JIA-RUI W U, CUI Y Y, et al. Ginkgo leaf extract and dipyridamole injection as adjuvant treatment for angina pectoris: a meta-analysis of 41 randomized controlled trials[J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(12): 930-937.
- [14] 曹宇, 崔爱超, 王宝宝, 等. 中药治疗老年冠心病稳定型心绞痛的研究进展[J]. 中国中医急症, 2019, 28(9): 1669-1671.
- [15] 易腾达, 秦梦琳, 王莎莎, 等. 桃仁的本草考证[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(8): 142-150.
- [16] 张石凯, 曹永兵. 赤芍的药理作用研究进展[J]. 药学实践杂志, 2021, 39(2): 97-101.
- [17] 赵翔凤, 相光鑫, 王加锋, 等. 当归功效主治及用药禁忌的本草考证[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2479-2482.
- [18] 辛高杰, 付建华, 韩笑, 等. 基于网络药理学的桃仁-红花药对治疗缺血性心脏病机制研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(11): 106-110.
- [19] 王心意, 鞠建庆, 田园硕, 等. 基于网络药理学的赤芍治疗动脉粥样硬化作用机制研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(6): 865-873.
- [20] 刘会会, 贺少辉, 刘美林, 等. 当归四逆汤有效成分最佳组合抑制氧化应激干预心肌再灌注损伤[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(1): 112-115.

(收稿日期: 2022-09-23 修回日期: 2023-04-15)