

商丘地区妇女宫颈人乳头瘤病毒感染及基因分型研究

牛爱琴 杨苗苗 朱冰 王艳春 竞柏松
(商丘市第一人民医院 商丘 476100)

摘要:目的 探讨商丘市女性 HPV 感染情况及基因分布, 为该地区宫颈癌预防和治疗提供数据资料。方法 分析 2016 年 6 月至 2019 年 6 月于本院妇科门诊就诊的 65223 例女性患者宫颈脱落细胞标本 HPV 检测结果。结果 65223 例标本中检测出 HPV 阳性者 13154 例, 感染率 20.17%。在阳性标本中, HPV 高危型阳性率最高的前 5 位依次是 HPV16(19.02%)、HPV52 (15.83%)、HPV58 (9.84%)、HPV53 (8.63%)、HPV51 (8.12%); 低危型感染阳性率高的 3 种亚型依次: HPV81 (10.40%)、HPV42 (6.60%)、HPV6 (6.33%)。30-50 岁是 HPV 感染的高峰年龄段, HPV 在各年龄组的差异有统计学意义 (P<0.05)。结论 商丘地区就诊女性最常见的 HPV 亚型 16 型、52 型、58 型, 30-50 岁是 HPV 感染高发人群, HPV 基因分型对宫颈癌的预防和治疗具有重要的指导意义。

关键词: 人乳头瘤病毒; 基因分型; 宫颈癌; 商丘

Infection status of human papillomavirus and its genotype distribution in Shangqiu

【 Abstract 】 Objective To investigate the situation of human papillomavirus(HPV) infection and the distribution of HPV genotypes among women attending hospital in Shangqiu. Methods Results of HPV genotyping of 65223 female outpatients in Gynecology Clinic of this hospital ,from June 2016 to June 2019,were analyzed. Results Among 65223 female exfoliated cell specimens ,13154 were found to be positive for HPV infection,with the total infection rate of 20.17%.Among 13154 samples ,the top five high-risk subtypes of HPV were HPV16(19.02%)、HPV52 (15.83%)、HPV58 (9.84%)、HPV53 (8.63%)、HPV51 (8.12%) ,the majority of low-risk subtypes HPV were HPV81 (10.40%)、HPV42 (6.60%)、HPV6 (6.33%) .The positivity of various HPV types peaked among 30-50 years old .The differences of the HPV positive rates in different age groups was statistical significance(P<0.001). Conclusions The majority of women attending hospital detected with HPV16、52、58 in Shangqiu and the positivity of various HPV types peaked among women aged 30-50 years.Genotyping of HPV was meaningful for preventing and treating cervical cancer.

Key words : human papillomavirus ;gene subtypes ;cervical cancer ; Shangqiu

人乳头瘤病毒 (human papillomavirus,HPV) 可影响人类的健康, 尤其是高危型 HPV 持续感染人体可引起女性宫颈癌的发生^[1]。目前已经公认, 高危型 HPV 是发生在子宫颈部的鳞状细胞癌和腺癌的唯一最重要的致病因子。近年来还发现 HPV 感染也和发生在人鼻部、喉部、口腔粘膜、眼睛、支气管、食管等部位恶性鳞状细胞肿瘤有关^[2]。其中 HPV 致病的亚型研究较为深入, 但是多年来关于 HPV 病毒载量的研究国内外研究很多。2005 年《科学》(Science) 及《新英格兰医学杂志》(NEJM) 上有专文论证, 99% 宫颈癌活组织中 发现含有如下 HPV DNA 基因型: HPV16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 这 7 种是具备流行病学意义的基因型, 其他型别属伴随感染, 分型意义不大, 反而会造成患者不必要的惊慌^[3]。

近年来宫颈癌患者的数量明显增多。由于不同地区感染的 HPV 亚型不同, 只有针对当地进行调查分析, 才能提出对研究地所在女性具有实质性意义的预防治疗措施。随机选择 2016.6-2019.6 年在门诊就诊 65223 例患者 HPV 感染情况及基因分型进行流行病学回顾分析。

1. 资料与方法

1.1 一般资料 2016 年 8 月至 2019 年 8 月于本院妇科门诊就诊的出诊女性 65223 例, 均有性生活史; 未接受过抗 HPV 相关药物治疗、HPV 疫苗应用; 无宫颈物理治疗病史; 排除妊娠。患者年龄 16-86 岁平均 ()。其中 20 岁以下患者曾有多个性伴侣, 开始性生活时间大于 2 年以上。

1.2 仪器、试剂 DNA 提取试剂盒和 HPV 亚型核酸扩增分型试剂盒。第二代杂交捕获法, HC2 试剂盒; 人乳头瘤病毒基因分型检测试剂盒 (深圳亚能生物技术有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 所有患者在非月经期采集宫颈上皮脱落细胞标本。有妇科医生以窥器暴露宫颈, 使用专用宫颈脱落细胞采集器, 按说明书要求采集宫颈上皮脱落细胞标本。标本采集后置于 4° C 下含有洗脱液的试管中保存, 1 周内进行检测。

1.3.2 基因型别检测 检测 23 种 HPV 亚型, 高危型包括 HPV16、

18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82、83; 低危型包括 HPV6、11、42、43、81。

1.4 统计学处理 利用 EXCEL2010 录入保存数据, 应用 SPSS19.0 软件进行统计分析, 计数资料以例或百分比率表示, 组间比较采用 X² 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果:

2.1 HPV 基因分型检出情况: 65223 例患者标本中, 检出 HPV 阳性患者 13154 例, 总感染率 20.17%, 高危型感染率 77.1%, 低危型感染率 22.9%; 单一基因型感染率 13.92%, 二种基因型感染率 4.14%, 三种基因型感染率 1.41%, 多种基因型感染率 0.70%, 见表 1。

65223 例标本 HPV 基因型感染情况

Tab.1 Geotyping of HPV in 65223 specimens

感染类型 Infection type	阳性例数 (n) Positivity(n)	阳性构成比 (%) Percent of the poitivity(%)	感染率 (%) Infection rate(%)
单一型感染	9080	69.0	13.92
双重感染	2699	20.51	4.14
三重感染	921	7.00	1.41
三种及以上感 染	454	3.45	0.70
合计	13154	100	20.17

2.2 HPV 基因型分布情况: 研究对象中, HPV 感染 13154 例, 感染率 20.17%, 其中高危型感染阳性率高的 5 种亚型依次为: HPV16(19.02%)、HPV52(15.83%)、HPV58(9.84%)、HPV53(8.63%)、HPV51 (8.12%); 低危型感染阳性率高的 3 种亚型依次: HPV81 (10.40%)、HPV42 (6.60%)、HPV6 (6.33%), 见表 2。

13154 例阳性标本中 HPV 各亚型分布情况

Tab.2 Genotype distribution of in 13145 HPV positivity samples

HPV 型别	检出例数 (n)	构成比 (%)
--------	----------	---------

高危型		
16	2500	19.02
52	2081	15.83
58	1294	9.84
53	1135	8.63
51	1068	8.12
68	1016	7.72
56	929	7.07
66	829	6.30
18	768	5.84
59	767	5.83
33	603	4.59
31	511	3.89
39	490	3.73
35	390	2.97
45	195	1.48
73	120	0.91
83	105	0.80
82	97	0.73
低危型		
81	1366	10.40
42	867	6.60
6	832	6.33
43	793	6.03
11	512	3.90

2.3 HPV 感染在不同年龄段分布情况:

HPV 感染以 41-50 岁年龄段患者感染率最高 21.3%, 其次 31-40 岁年龄段感染率 18.7%。各年龄段患者 HPV 感染率比较差异有统计学意义 ($X^2=10.09, P<0.05$), 见表 3。

65223 例标本在年龄分布和 HPV 阳性率分析

Tab. 3 Age distribution and positivity of HPV in 65223 specimens

年龄 (岁)	检测例数 (n)	HPV 阳性感染例数	高危 HPV 阳性构成比 (%)	低危 HPV 阳性构成比 (%)
<20	1915	448 (2.35)	257 (57.4)	191 (42.6)
21-30	13912	2876 (15.1)	2154 (74.9)	720 (25.1)
31-40	18527	3556 (18.7)	2973 (78.5)	583 (16.5)
41-50	20795	4024 (21.3)	3313 (82.3)	711 (17.3)
51-60	7395	1725 (9.06)	1304 (75.6)	421 (24.4)
>60	2679	746 (3.91)	610 (81.8)	136 (18.2)
总计	65223	19039 (29.2)	75.10	24.02

3. 讨论

人乳头状瘤病毒 (HPV) 是引发宫颈癌的主要原因 (99% 的宫颈癌由 HPV 感染引起), 宫颈癌筛查是阻断癌变最重要和最有效的检查方法^[4-6]。宫颈癌是在女性恶性肿瘤排名第三, Arbyn M 等研究, 每年约有 53 万女性诊断为宫颈癌, 约有 27.5 万人死于宫颈癌^[7]。HPV 是一组双链 DNA 病毒, 对皮肤粘膜上皮细胞具有亲嗜性, 可通过人体直接接触或间接接触传播, 主要的传播途径为性传播, 其次是皮肤接触传播、母婴传播等。按照 DNA 核酸序列与诱发生殖道恶性肿瘤机会不同, 将 HPV 分为高、低危型及其他亚型。低危型可引起生殖道尖锐湿疣; 高危型尤其 16 型、18 型与宫颈癌及宫颈上皮内瘤变有密切关系。从 HPV 感染、宫颈上皮内瘤变、原位癌、早期浸润癌、浸润癌, 需要经历 10 年左右的时间。因此, 对高危型 HPV 感染人群, 进行定期检测, 早发现、早干预潜伏期感染和阻断癌变进程, 可有效减低宫颈癌发病风险。2015 年美国阴道镜和宫颈病理学会及妇科肿瘤学会驾驭 HPV 检查作为宫颈癌的主要筛查方法。通过注射 HPV 疫苗、筛查 HPV 感染情况, 及时干预、早期治疗, 可有效地减少宫颈癌的发生^[8]。

HPV 感染的亚型在不同国家、不同地区感染率有所不同, 南非 24.0%、东欧地区为 21.4%、拉丁美洲为 16.1%、亚洲东南部为 14%^[9]。国内不同地区 HPV 感染也不同, 重庆为 28.6%、北京 25.2%、上海 28.6%、广州 25.3%^[10-13]。本研究结果显示, 商丘市 65223 例就诊女性感染情况分析, 结果显示感染率 65223 例患者标本中, 检出 HPV 阳性患者 13154 例, 总感染率 20.17%, 高危型感染率 77.1%, 低危型感染率 22.8%; 单一基因型感染率 13.92%, 二种基因型感染率 4.14%, 三种基因型感染率 1.41%, 多种基因型感染率 0.70%, 见表 1。23 种亚型 HPV 均有分布, HPV 高危型阳性率最高的前 5 种亚型依次为: HPV16(19.02%)、HPV52 (15.83%)、HPV58 (9.84%)、HPV53 (8.63%)、HPV51 (8.12%); 低危型感染阳性率高的 3 种亚型依次: HPV81 (10.40%)、HPV42 (6.60%)、HPV6 (6.33%), 见表 2。与 Zou 等、赵平森等报道基本一致^[14-15]。持续的 HPV 感染是宫颈上皮内瘤变和宫颈癌发生的一个首要条件^[16]。

对于不同年龄阶段 HPV 感染感染情况的分析中, 可以看到商丘市女性人口中 41-50 岁年龄段患者感染率最高 21.3%, 其次 31-40 岁年龄段感染率 18.7%。31-50 年龄段 HPV 感染的阳性构成比高于其他年龄组, 可能因机体对病毒自身清除或抑制, 也可能是由于该年龄段妇女常有固定性伴侣, 且性生活频率较 >30 岁组低, 再感染 HPV 的机会较少所致。提示该地区 HPV 感染的高峰年龄在 31-50 岁。因此应加强对此年龄段女性 HPV 基因分型检测普查力度, 对高危人群进行长期随访检测, 早期发现宫颈上皮内瘤变甚至早期宫颈癌, 早期治疗, 提高宫颈癌的治愈率。

HPV 感染的发生是多种因素综合作用的结果。国外多项研究表明, 性行为处于活跃期的妇女, 其感染率高; 妇女本人及其配偶的性伴侣数、性生活频率、性伴侣相关病史与其感染 HPV 相关。因此应注重对高危人群开展健康教育, 普及有关 HPV 感染和宫颈疾病的防治知识, 使其了解相关知识, 定期进行宫颈癌筛查。目前越来越多的研究提倡 HPV 筛查可疑作为最新的宫颈癌筛查方案。Wright Te 等研究发现高危型 HPV 的初筛阴性与细胞学阴性相比, 前者 3 年宫颈上皮内瘤变阳性累计发生率明显低于后者; 而高危型 HPV 初筛在宫颈上皮内瘤变检出率与细胞学相比, 可多检出 50% 的宫颈上皮内瘤变^[17]。因此对商丘市妇女感染 HPV 情况调查, 了解其感染谱, 对指导 HPV 疫苗的应用及宫颈癌的防治具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] Haghshenas M, Golin-Moghaddam T, Rafiei A, et al. Prevalence and type distribution of high-risk human papillomavirus in patients with cervical cancer a population-based study[J]. Infect Agent Cancer, 2013, 8(1):20.
- [2] Reka Fejer E, Abram Z, Zs Egedy J, et al. Human papilloma virus status evaluation and survival description in selected oropharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma patients from Hungary[J]. Journal of BUON, 2016, 21(1):168-174
- [3] Schiffman M, Castle P E. The promise of global cervical-cancer prevention [J]. N Engl J Med, 2005, 353(20):2010-2014.
- [4] Sun Z R, Ji Y H, Zhou W Q, et al. Characteristics of HPV prevalence among women in Liaoning province, China[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2010, 109(2):105-109.
- [5] Moy L M, Zhao F H, Li L Y, et al. Human papillomavirus testing and cervical cytology in primary screening for cervical cancer among women in rural China: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral [J]. Int J Cancer, 2010, 127(3):646-656.
- [6] Wu D, Cai L, Huang M, et al. Prevalence of genital human papillomavirus infection and genotypes among women from Fujian province, PR China [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010, 151(1):86-90.
- [7] Arbyn M, Roelens J, Simoens C, et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(3):CD008054.
- [8] Shepherd JP, Frampton GK, Harris P. Interventions for encouraging sexual behaviours intended to prevent cervical cancer

(下转第 5 页)

(上接第3页)

[J].Cochrane Database Syst Rev,2011(4):CD001035.

[9] Bruni L,Diaz M,Castellsaghe X,et al.Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents :meta-analysis of 1 million women weith normal cytological finding [J]. J Infect Dis,2010,202(12):1789-1799.

[10] 孙聪聪,梁爽,蒋鹏,等.重庆市女性 HPV 感染情况的流行病学调查[J].重庆医学,2016,45(36):5136-5138.

[11] 洪萍,王培昌,张蕴秀,等.北京地区妇产科门诊患者人乳头瘤病毒的感染率、亚型分布及其与年龄的相关性分析[J].中华男科学杂志,2014,20(8):719-722.

[12] 李江燕,陈洁,侯晓菁,等.上海地区妇女宫颈脱落细胞中人乳头瘤病毒亚型分布特征[J].现代免疫学,2012,32(2):148-151.

[13] 余南,辜为为,刘红娥,等.广州地区人乳头瘤病毒主要基因型及其种系关系发生分析[J].中国病原生物徐杂志,2012,7

(11):816-819.

[14]Zou H,Sun Y,zhang G,et al.Positivty and incidence of human papillomavirus in women attending gynecological department of a major comprehensiven hospital in Kunming,China2012-2014[J].J Med Virol,2016,88(4):703-711.doi:10.1002/jmv.24377.

[15] 赵平森,贾润清,林利芳,等.广东省梅州市 24450 例女性 HPV 感染与基因分型[J].中华实验和临床病毒学杂志,2016,30(3:311-314.

[16] Huang MZ,Li HB,Nie XM,et al.An analysis on the combination expression of HPV L1capsid protein and p16INK4a in cervical lesions[J].Diagn Cytopathol,2010,38(8):573-578.doi:10.1002/dc.212580.

[17]Wright TC,Stoler MH,Behrens CM,et al.Primary Cervical cancer screening with human papillomavirus end of study results from the ATHENA study using HPV as the frist-line screening test[J].Gynecol Oncol,2015,136(2):178-182.