

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.05.002

· 论 著 ·

武汉地区宫颈感染人乳头瘤病毒患者年龄分布及感染类型特征

肖 晗, 孙 红, 向飞艳, 夏 倩, 刘秀珍, 向 贇

(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 武汉市妇幼保健院, 湖北 武汉 430016)

[摘要] 目的 了解武汉地区宫颈感染人乳头瘤病毒(HPV)患者年龄分布、HPV感染亚型,为 HPV感染及宫颈癌的预防和治疗提供科学依据。方法 对2015年1月—2016年3月武汉市妇女儿童医疗保健中心妇产科送检的9 915份宫颈刷取物标本进行HPV基因分型检测(21种亚型),对1 732例 HPV阳性病例的临床数据进行统计分析。结果 ≤ 25 、26~、36~、46~和 ≥ 56 岁年龄组 HPV阳性率分别为22.15%、15.90%、17.04%、19.97%和17.57%,各组差异具有统计学意义($\chi^2 = 36.587, P < 0.01$), ≤ 25 和46~岁年龄组的阳性率均高于其他各组。不同年龄组患者单一感染和多重感染率比较,差异均有统计学意义(χ^2 值分别为14.39、36.51,均 $P < 0.05$),单一感染以46~和 ≤ 25 组最高,分别为15.41%、15.24%;多重感染以 ≤ 25 和 ≥ 56 岁年龄组最高,感染率分别为6.90%和5.86%。单一感染和多重感染所占比率分别为75.58%、24.42%,单一感染以HPV高危亚型为主(84.34%),多重感染以高危-高危复合型和高危-低危复合型为主,分别占60.52%、38.77%。以单一感染为主导的有HPV高危亚型33、68、31、16型和HPV低危亚型11型,其所致单一感染/多重感染的比值分别为3.13、2.03、1.71、1.67和2.00。结论 武汉地区宫颈HPV感染率以 ≤ 25 和46~岁年龄组较高,单一感染和多重感染HPV各亚型分布具有差异。

[关键词] 人乳头瘤病毒; 宫颈癌; 多重感染; 导流杂交技术

[中图分类号] R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)05-0399-05

Age distribution and infection types of human papillomavirus cervical infection in patients in Wuhan region

XIAO Han, SUN Hong, XIANG Fei-yan, XIA Qian, LIU Xiu-zhen, XIANG Yun (Wuhan Medical and Health Center for Women and Children, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the age distribution and types of human papillomavirus (HPV) cervical infection in patients in Wuhan region, so as to provide scientific basis for the prevention and treatment of HPV infection and cervical cancer. **Methods** 9 915 exfoliated cervical cell specimens from patients in Wuhan Medical and Health Center for Women and Children between January 2015 and March 2016 were performed HPV genotyping (21 subtypes), clinical data of 1 732 HPV positive cases were statistically analyzed. **Results** HPV-positive rates in ≤ 25 , 26~, 36~, 46~, and ≥ 56 age groups were 22.15%, 15.90%, 17.04%, 19.97%, and 17.57%, respectively ($\chi^2 = 36.587, P < 0.01$), HPV-positive rates in ≤ 25 and 46~ age groups were both higher than other age groups. There were significant differences in single infection and multiple infection rates among different age groups respectively ($\chi^2 = 14.39, 36.51$, respectively, both $P < 0.05$), single infection rate was highest in 46~ and ≤ 25 age groups (15.41% and 15.24% respectively); multiple infection rates was highest in ≤ 25 and ≥ 56 age groups (6.90% and 5.86% respectively). The percentage of single infection and multiple infection were 75.58% and 24.42% respectively, the major single infection type was HPV high-risk subtype (84.34%), the major multiple in-

[收稿日期] 2016-09-25

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81201604);病毒学国家重点实验室开放基金项目(2015KF010);湖北省自然科学基金资助项目(2012FFB05301);武汉市卫生计生委临床医学科研项目(WX13B18)

[作者简介] 肖晗(1980-),女(汉族),湖北省武汉市人,副主任技师,主要从事感染性病原体的核酸检测及肿瘤免疫治疗研究。

[通信作者] 向贇 E-mail:whfexiangyun@163.com

fection types were high-risk and high-risk compound subtype as well as high-risk and low-risk compound subtype, accounting for 60.52% and 38.77% respectively. The main single infection types were HPV high-risk subtypes 33, 68, 31 and 16, as well as and low-risk subtype 11, the ratios of single infection to multiple infection were 3.13, 2.03, 1.71, 1.67 and 2.00 respectively. **Conclusion** Cervical infection rates in women in Wuhan region is high in ≤ 25 and 46~ age groups, there are differences in the distribution of different HPV subtypes of single infection and multiple infection.

[Key words] *human papillomavirus*; cervical cancer; multiple infection; flow-through hybridization technology

[Chin J Infect Control, 2017, 16(5):399-403]

人乳头瘤病毒(*human papillomavirus*, HPV)为嗜上皮病毒,已发现并鉴定出 100 余种亚型,其中 40 余种能侵入人体皮肤黏膜,导致其复层鳞状上皮增殖而引发良性或恶性病变。根据不同 HPV 亚型感染致癌危险性的高低,可将 HPV 分为低危型和高危型。持续性的高危型 HPV 感染被认为是女性宫颈癌最主要危险因素^[1],绝大多数宫颈癌组织均可检测到高危型 HPV。宫颈癌的肿瘤类型,如鳞癌或腺癌,与感染的 HPV 亚型有关^[2-3]。HPV 亚型与宫颈癌的预后相关^[4-9],不过此结论目前还存在争议^[10-11]。因此,HPV 感染的检测及亚型鉴定对预防宫颈癌的发生,以及制定相应的防治措施具有重要意义。不同地区、人群有各自 HPV 优势流行亚型和感染类型特征^[12]。本研究将 2015 年 1 月—2016 年 3 月武汉市妇女儿童医疗保健中心妇产科宫颈 HPV 阳性患者分型结果报告如下,旨在为本地区防治女性 HPV 感染和宫颈癌提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 资料 2015 年 1 月—2016 年 3 月武汉市妇女儿童医疗保健中心接受 HPV 分型检测的女性患者 9 915 例,其中 1 732 例 HPV 阳性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 标本于非月经期内采集,采集前 3 d 无阴道用药或阴道冲洗,24 h 内无性行为。采集时充分暴露宫颈,宫颈刷置于宫颈口处轻搓并顺时针旋转 5 圈,小心取出宫颈刷,装入加有专用细胞保存液的取样管中,4℃ 或 -20℃ 保存,2 周内完成检测。

1.2.2 试剂与仪器 人乳头瘤病毒分型检测试剂盒(PCR+膜杂交法)由广东潮州凯普生物化学有限公司生产。该试剂盒由 HPV 核酸扩增试剂、HPV

杂交检测试剂等组成,采用基因扩增技术及导流杂交原理,对 15 种高危型(16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68)和 6 种低危型(6、11、42、43、44、CP8304)的 HPV 亚型进行基因分型检测。核酸扩增使用美国 ABI 公司 7500 型核酸扩增仪,核酸杂交使用凯普公司配套的医用核酸分子快速杂交仪(HybriMax)。

1.2.3 检测方法 严格按照试剂说明书依次进行 DNA 分离提取、PCR 扩增、PCR 产物杂交、显色和结果判定等实验。阴性对照点为阴性,Biotin 点和 IC 点为阳性时,即可根据膜条 HPV 基因亚型分布图,判读对应点所代表的 HPV 亚型为阳性。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 20.0 统计软件对计数资料进行 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同年龄组 HPV 阳性率 将 9 915 例受检者按照年龄大小分为 ≤ 25 、26~、36~、46~ 和 ≥ 56 岁共 5 个年龄组,各年龄组 HPV 阳性率分别为 22.15%、15.90%、17.04%、19.97% 和 17.57%,各组相比,差异具有统计学意义($\chi^2 = 36.587$, $P < 0.001$), ≤ 25 和 46~ 岁年龄组患者阳性率分别为 22.15%、19.97%,均高于其他各组。 ≤ 25 、26~、36~、46~ 和 ≥ 56 岁各年龄组阳性病例占总阳性病例的比率分别为 20.38%、48.67%、20.61%、8.08% 和 2.25%,阳性病例主要集中在 26~ 岁年龄组,其次是 36~ 和 ≤ 25 岁年龄组。不同年龄组患者单一感染和多重感染率比较,差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 14.39、36.51,均 $P < 0.05$),单一感染以 46~ 和 ≤ 25 组最高,分别为 15.41%、15.24%;多重感染以 ≤ 25 和 ≥ 56 年龄组最高,分别为 6.90% 和 5.86%。见表 1。

表 1 不同年龄组 HPV 阳性率及感染类型

Table 1 HPV positive rates and infection types in different age groups

年龄 (岁)	检测例数	阳性例数	阳性率 (%)	单一感染	多重感染
≤25	1 594	353	22.15	243(15.24)	110(6.90)
26~	5 303	843	15.90	646(12.18)	197(3.71)
36~	2 095	357	17.04	286(13.65)	71(3.39)
46~	701	140	19.97	108(15.41)	32(4.56)
≥56	222	39	17.57	26(11.71)	13(5.86)
合计	9 915	1 732	17.47	1 309(13.20)	423(4.27)

2.2 HPV 单一感染和多重感染情况 不同年龄组单一感染和多重感染的构成比比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 15.033, P = 0.005$)。单一感染以 HPV

高危亚型为主,各年龄组所占比率为 76.92%~86.53%。多重感染病例以高危-高危复合型(HR-HR)和高危-低危复合型(HR-LR)为主,不同年龄组所占比率为分别为 23.08%~63.96%、35.46%~76.92%,仅检测出 3 例(0.71%)低危-低危复合型(LR-LR)。见表 2。

2.3 单一感染和多重感染 HPV 各亚型分布 单一感染和多重感染 HPV 各亚型分布比较,差异具有统计学意义($\chi^2 = 62.427, P < 0.01$)。以单一感染为主导的有 HR-HPV 33、68、31、16 型和 LR-HPV 11 型,其所致单一感染/多重感染的比值分别为 3.13、2.03、1.71、1.67 和 2.00。见表 3。

表 2 1 732 例 HPV 阳性患者单一感染和多重感染情况

Table 2 Single and multiple infection in 1 732 HPV-positive patients

年龄 (岁)	单一感染例数	构成比 (%)	单一感染类型[例(%)]		多重感染例数	构成比 (%)	多重感染类型[例(%)]		
			HR	LR			HR-HR	HR-LR	LR-LR
≤25	243	68.84	194(79.84)	49(20.16)	110	31.16	69(62.73)	39(35.45)	2(1.82)
26~	646	76.63	559(86.53)	87(13.47)	197	23.37	126(63.96)	71(36.04)	0(0.00)
36~	286	80.11	241(84.27)	45(15.73)	71	19.89	43(60.56)	27(38.03)	1(1.41)
46~	108	77.14	90(83.33)	18(16.67)	32	22.86	15(46.88)	17(53.12)	0(0.00)
≥56	26	66.67	20(76.92)	6(23.08)	13	33.33	3(23.08)	10(76.92)	0(0.00)
合计	1 309	75.58	1 104(84.34)	205(15.66)	423	24.42	256(60.52)	164(38.77)	3(0.71)

HR:为 HPV 高危亚型;LR:为 HPV 低危亚型

表 3 HPV 各亚型的感染类型分布

Table 3 Infection types of different HPV subtypes

HPV 亚型	阳性检出数	单一感染	多重感染	单一/多重
HR-HPV				
16	246	154	92	1.67
18	79	45	34	1.32
31	57	36	21	1.71
33	99	75	24	3.13
35	14	7	7	1.00
39	176	92	84	1.10
45	34	20	14	1.43
51	157	75	82	0.91
52	412	246	166	1.48
53	166	97	69	1.41
56	43	16	27	0.59
58	226	122	104	1.17
59	44	20	24	0.83
66	62	24	38	0.63
68	121	81	40	2.03
LR-HPV				
6	61	24	37	0.65
11	48	32	16	2.00
42	2	1	1	1.00
43	8	3	5	0.60
44	30	16	14	1.14
CP8304	231	123	108	1.14
合计	2 316	1 309	1 007	1.30

3 讨论

HPV 是一种球形双链环状 DNA 病毒,可引发皮肤黏膜的复层鳞状上皮增殖,导致良性病变,如寻常疣、生殖器疣等,同时 HPV 也与多种恶性病变,如宫颈癌、乳腺癌^[13]、肛门癌、结直肠癌^[14]和膀胱癌^[15]的发生紧密相关。良性病变多由低危型 HPV 引起,包括 6、11、42、43、44 等亚型;恶性病变则主要与高危型 HPV 相关,包括 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 等亚型。研究^[16-17]证明,宫颈感染高危型 HPV 者患宫颈癌的风险是未感染者的 50 倍。

宫颈癌是三大高发的女性恶性肿瘤之一^[18],严重威胁着全球女性的健康和生命。从 HPV 感染到发展为浸润性宫颈癌通常需经历 8~10 年或更长时间,分为潜伏期或亚临床期、临床症状期和 HPV 相关性肿瘤病变期,是一个缓慢而渐进的过程。70%~90%的女性宫颈 HPV 感染是一过性的,无明显临床症状,在临床上又称之为潜伏期或亚临床期。被感染个体的免疫系统一般可在 6~24 个月内清除

掉 HPV 病毒颗粒;若被感染个体的免疫力低下时, HPV 病毒颗粒可造成宫颈的持续性感染,如高危型 HPV 病毒基因整合到宫颈上皮细胞,被感染的细胞存活并增生活跃,分化不良,导致非典型增生,有可能发展为癌前病变,即不同级别的宫颈上皮内瘤变(CIN)。CIN 可持续数年,其转归可恢复正常,也可进一步发展为原位癌乃至浸润癌。潜伏期、亚临床感染期都可以检测到 HPV,因此,对高危型 HPV 感染的早期检测和早期治疗,阻断 CIN 的形成,对宫颈癌的防治具有重要意义。

以往研究^[19]表明,女性宫颈 HPV 感染状况具有显著的年龄特征。本研究中 ≤ 25 和 $46\sim$ 岁年龄组阳性率高于其他各组,表明武汉地区女性宫颈 HPV 感染率的高峰并不在 $26\sim 45$ 岁的性活跃期,而是存在着两个年龄高峰,低龄组和高龄组的感染率更高,与何彩华等^[20]的研究结果基本一致,而黄泽棋等^[21]研究表明,广东地区的男性 HPV 感染高峰则出现在 $20\sim 40$ 岁的性活跃期,提示 HPV 感染的两性年龄特征可能不同。另外,武汉地区女性宫颈 HPV 多重感染率的高峰也分布在年龄轴的两端,多重感染以 ≤ 25 和 ≥ 56 岁年龄组最高,感染率分别为 6.90% 和 5.86% ,高于中间各年龄组,此结果与张利娅等^[22]报道的浙江地区结果相似。HPV 感染率及多重感染比例的高峰分布于年龄轴的两端,提示 HPV 的感染并不主要与性活跃程度有关,而更多的与性活动的卫生状况以及自身宫颈局部免疫力状态有关^[23],当然,该结论也可能与本研究纳入人群为医院妇产科的就诊患者而非体检人群有关。

不同亚型 HPV 的致癌能力有明显差异,研究者认为,宫颈癌主要由 HPV16 与 HPV18 引起^[24],更多专家认为同一高危亚型 HPV 的持续性感染才是发生宫颈癌最重要的危险因素,也有专家认为 HPV 多重感染可能增加持续感染的风险。本研究比较了不同 HPV 亚型引起的单一感染与多重感染的比例,发现该比例在不同 HPV 亚型具有差异,如高危型中的 33 型、68 型、31 型、16 型和低危型中的 11 型引起单一亚型感染比例更高,此结论暂未在国内的其他文献中报道。因此,在评估不同亚型 HPV 的致癌能力以及开发和接种 HPV 疫苗^[25]时应充分考虑不同感染类型因素的影响。

目前,宫颈感染 HPV 病毒与宫颈癌相关已达成广泛的共识,HPV 病毒检测在国内外的宫颈癌筛查指南中均得到了普遍的重视^[26-28],HPV 核酸分型检测从宫颈癌筛查的补充手段逐渐成为宫颈癌初筛

的首选方法之一。HPV 核酸分型检测技术如何在宫颈癌筛查应用中实现最大的效益和效率,达到既能有效筛查又不过度检查,仍然是需要深入研究和探讨的问题。尤其是随着 HPV 疫苗的广泛应用,HPV 检测在宫颈癌中的筛查策略也应进行相应的调整,使得这一检测技术以更经济更高效的方式保护女性宫颈的健康^[29-30]。

本研究采用 HPV 核酸分型检测技术检测了大量样本量的武汉地区女性宫颈的 HPV 病毒感染状况,为制定本地区的筛查策略提供了参考依据。

[参 考 文 献]

- [1] Roden R, Wu TC. How will HPV vaccines affect cervical cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(10): 753-763.
- [2] Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis[J]. Br J Cancer, 2003, 88(1): 63-73.
- [3] Lai CH, Chang CJ, Huang HJ, et al. Role of human papillomavirus genotype in prognosis of early-stage cervical cancer undergoing primary surgery[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(24): 3628-3634.
- [4] Burger RA, Monk BJ, Kurosaki T, et al. Human papillomavirus type 18: association with poor prognosis in early stage cervical cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 1996, 88(19): 1361-1368.
- [5] Wright JD, Li J, Gerhard DS, et al. Human papillomavirus type and tobacco use as predictors of survival in early stage cervical carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 2005, 98(1): 84-91.
- [6] Schwartz SM, Daling JR, Shera KA, et al. Human papillomavirus and prognosis of invasive cervical cancer: a population-based study[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(7): 1906-1915.
- [7] de Cremoux P, de la Rochefordière A, Savignoni A, et al. Different outcome of invasive cervical cancer associated with high-risk versus intermediate-risk HPV genotype[J]. Int J Cancer, 2009, 124(4): 778-782.
- [8] Huang LW, Chao SL, Hwang JL. Human papillomavirus-31-related types predict better survival in cervical carcinoma[J]. Cancer, 2004, 100(2): 327-334.
- [9] Wang CC, Lai CH, Huang HJ, et al. Clinical effect of human papillomavirus genotypes in patients with cervical cancer undergoing primary radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78(4): 1111-1120.
- [10] Lau YM, Cheung TH, Yeo W, et al. Prognostic implication of human papillomavirus types and species in cervical cancer patients undergoing primary treatment[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0122557.
- [11] Cuschieri K, Brewster DH, Graham C, et al. Influence of HPV type on prognosis in patients diagnosed with invasive

- cervical cancer[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(11): 2721 - 2726.
- [12] Clifford GM, 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.
- [13] Sogaard M, Farkas DK, Ording AG, et al. Conisation as a marker of persistent *human papilloma* virus infection and risk of breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(5): 588 - 591.
- [14] Ranjbar R, Saberfar E, Shamsaie A, et al. The aetiological role of *human papillomavirus* in colorectal carcinoma: an Iranian population-based case control study [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(4): 1521 - 1525.
- [15] Kim SH, Joung JY, Chung J, et al. Detection of *human papillomavirus* infection and p16 immunohistochemistry expression in bladder cancer with squamous differentiation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e93525.
- [16] Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, et al. Prevalence of *human papillomavirus* in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87(11): 796 - 802.
- [17] Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between *human papillomavirus* and cervical cancer [J]. *J Clin Pathol*, 2002, 55(4): 244 - 265.
- [18] Bernard E, Pons-Salort M, Favre M, et al. Comparing *human papillomavirus* prevalences in women with normal cytology or invasive cervical cancer to rank genotypes according to their oncogenic potential: a meta-analysis of observational studies [J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 373.
- [19] 李发涛, 廖灿, 李焱, 等. 人乳头状瘤病毒感染妇女的年龄及其亚型分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(17): 4345 - 4237.
- [20] 何彩华, 曾祥兴. 人乳头瘤病毒基因型检测及其人群分布特征 [J]. *国际免疫学杂志*, 2014, 37(6): 549 - 553.
- [21] 黄泽棋, 谢伟贤, 陈启然, 等. 223 例男性尖锐湿疣组织 HPV 基因分型检测及分析 [J]. *广东医学*, 2014, 35(7): 1087 - 1089.
- [22] 张利娅, 郑书发, 杨大千, 等. 浙江省 11 家哨点医院妇科患者人乳头瘤病毒感染情况及流行趋势 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2014, 7(3): 193 - 196.
- [23] Chaturvedi AK, Katki HA, Hildesheim A, et al. *Human papillomavirus* infection with multiple types: pattern of coinfection and risk of cervical disease [J]. *J Infect Dis*, 2011, 203(7): 910 - 920.
- [24] Guo YL, You K, Qiao J, et al. Natural history of infections with high-risk HPV in Chinese women with abnormal cervical cytology findings at baseline [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2010, 110(2): 137 - 140.
- [25] Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, et al. Epidemiology of *human papillomavirus* infection in men, cancers other than cervical and benign conditions [J]. *Vaccine*, 2008, 26 (Suppl 10): K17 - K28.
- [26] Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors [J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 121(4): 829 - 846.
- [27] World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice [M]. 2nd ed, 2014.
- [28] Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk *human papillomavirus* testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(2): 178 - 182.
- [29] Giorgi Rossi P, Carozzi F, Federici A, et al. Cervical cancer screening in women vaccinated against *human papillomavirus* infection: Recommendations from a consensus conference [J]. *Prev Med*, 2017, 98: 21 - 30.
- [30] Kim JJ, Burger EA, Sy S, et al. Optimal cervical cancer screening in women vaccinated against *human papillomavirus* [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(2): 1 - 9.

(本文编辑:左双燕)