

# 常州地区妇女感染宫颈人乳头瘤病毒基因型分析

韩小亚, 张 玟, 张丽娜(江苏省常州市妇幼保健院 213003)

**【摘要】 目的** 通过对宫颈癌组织的人乳头瘤病毒(HPV)分型检测,了解常州地区妇女宫颈感染 HPV 基因型的分布情况。**方法** 取妇女宫颈的脱落细胞,利用凯普导流杂交基因芯片技术(HybriMax)进行 21 种 HPV 亚型的检测。**结果** 2 061 例样本中,HPV 感染 535 例,感染率 25.95%;HPV 感染率排在前 5 位的依次是 HPV16、58、52、33、31。双重感染 119 例,占感染例数的 22.24%,三重感染 27 例,占感染例数的 5.05%。四重感染 8 例,占感染例数的 1.50%。五重感染 1 例,占感染例数的 0.19%。**结论** 该地区妇女宫颈 HPV 感染率为 25.95%,主要是 HPV16、58,其次是 HPV52、33、31;混合感染以高危型感染为主。

**【关键词】** 宫颈疾病; 人乳头瘤病毒; 基因型

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.14.006 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)14-1678-02

**Analysis of infection types of human papillomavirus in women of Changzhou district** HAN Xiao-ya, ZHANG Bin, ZHANG Li-na (Changzhou Maternal and Child Health Hospital, Jiangsu 213003, China)

**【Abstract】 Objective** To understand HPV prevalence and HPV genotypes distribution of cervical cancer through the inspection of HPV subtypes, and to study the infection genotypes of human papillomavirus in women of Changzhou district. **Methods** We exfoliated cells prepared from cervical biopsy and detected the infection genotypes of human papillomavirus by using flow-through hybridization and gene chip(HybriMax) technology. **Results** Among 2 061 women samples, 535 specimens were tested positive for HPV infection and HPV infection rate was 25.95%, the top five picks were HPV16, 58, 52, 33, 31. 119 cases were infected with two HPV genotypes and the infection rate was 22.24%. 27 cases were infected with three HPV genotypes and the infection rate was 5.05%. 8 cases were infected with four HPV genotypes and the infection rate was 1.05%. 1 case was infected with five HPV genotypes and the infection rate was 0.19%. **Conclusion** The infection rate of HPV in local women is 25.95%, the main infection are HPV16, 58, and secondly are 52, 33, 31, and the genotype of mixed infection cases mainly is the high risk infection.

**【Key words】** cervical diseases; human papillomavirus; genotype

宫颈癌是目前常见的妇科恶性肿瘤之一。据全球范围统计,每年新诊断出约 50 万例,每年死亡人数达 27 万<sup>[1]</sup>。人乳头瘤病毒(HPV)感染是宫颈癌发病的重要因素,尤其是高危型 HPV<sup>[2]</sup>。由于不同地区、不同种族 HPV 基因型分布有差异。本研究旨在分析本地区妇女宫颈感染的 HPV 基因型分布情况。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2 061 例标本来自本院宫颈疾病诊治中心,2008 年 11 月至 2009 年 8 月自愿进行宫颈 HPV 检测的患者,年龄 20~68 岁,平均(33.5±4.3)岁。

**1.2 试剂和仪器** HPV DNA 抽提试剂盒(潮州凯普生物化学有限公司)。人乳头瘤病毒核酸扩增分型检测试剂盒(潮州凯普生物化学有限公司)。ABI7000 荧光定量 PCR 扩增仪(美国 ABI 公司)。HybrMiax 医用核酸分子快速杂交仪(香港凯普公司)。

## 1.3 方法

**1.3.1 标本的采集及保存方法** 由医生以窥阴器暴露宫颈,用宫颈刷置于宫颈口,轻轻搓动宫颈刷使其顺时针旋转 5 圈。慢慢取出宫颈刷,将采集标本放在盛有细胞保存液的瓶中,拧紧瓶盖。保存于 4℃ 的冰箱内,在一周内进行检测。

**1.3.2 HPV 分型检测步骤** (1)HPV DNA 提取。(2)HPV PCR 扩增。(3)核酸分子快速导流杂交。(4)显色 HPV 分型。操作和结果判读按试剂盒要求进行,21 种 HPV 分为高危型和低危型两类。高危型 16 种,包括 HPV16、18、31、33、35、39、

45、51、52、53、56、58、59、66、68 和 CP8304,低危型 5 种 HPV6、11、41、42、44,有两型或两型以上者为多型感染(不论是高危型或低危型)。

**1.4 统计学方法** 使用 SPSS16.0 软件,列联表资料分析,用  $\chi^2$  检验进行统计分析,以百分率作为 HPV 感染评价指标, $P$  检验为双向, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

总共检测 2 061 例,HPV 感染人数 535 例,感染率为 25.96%,21 种分型均被检出,分别是高危型 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68 和 CP8304,低危型 5 种 HPV6、11、41、42、44。单一基因型感染 380 例,占感染人数的 71.02%。感染率排在前 5 位的依次是 HPV16(6.11%)、58(2.52%)、52(1.70%)、33(1.60%)、31(1.02%)。高危型混合感染 119 例,高、低危型混合感染 36 例。其中双重感染 119 例,占感染人数的 22.24%。三重感染 27 例,占感染人数 5.05%。四重感染 8 例,占感染人数 1.50%,五重感染 1 例,占感染人数 0.19%。

## 3 讨论

**3.1 HPV 感染与宫颈病变有关** 近年来,HPV 引起的生殖道感染发病率逐年上升,在我国已跃居性病的第 2 位<sup>[3]</sup>。根据病毒致病力大小,HPV 分为高危型和低危型。高危型 HPV 可导致宫颈上皮内瘤样病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN),多见于育龄妇女,不易自然缓解,与宫颈癌的发生关系密切。低危型 HPV,主要引起尖锐湿疣及低度 CIN 等,自然

缓解率较高<sup>[4]</sup>。有关亚临床型 HPV 感染率报道各家差异很大,约为 5%~50%<sup>[5]</sup>。本研究中 HPV 感染率为 28.45%,与上述报道相一致。单一型别感染率 74.64%,感染率最高的是 HPV16(6.12%)和 58(3.69%)。混合感染率达 25.36%(71/280),以双重型别感染居多。过去利用荧光定量 PCR 技术检测 HPV,一般只检测 HPV16、18、6、11 这 4 种亚型,本研究发现,但若只检测 4 种亚型,HPV 感染妇女仅有 141 例(50.35%)被检出,漏检率高达 49.65%,且混合感染检出率几乎为 0。

**3.2 HPV 型别分布存在地区差异** 不同的地区,HPV 流行的基因型有所不同,广州地区排在前 5 位的分别为 HPV 52、16、51、58、68<sup>[6]</sup>,粤东地区排在前 5 位的分别为 HPV16、18、58、33、73<sup>[7]</sup>,香港地区感染率最高的是 HPV16、18<sup>[8]</sup>,在非洲感染率排在前 5 位的分别是 HPV52、35、58、51、16<sup>[9]</sup>,在印度是 HPV16、18、33、58、35<sup>[10]</sup>,在美国是 HPV56、53、16、58、52<sup>[11]</sup>,在澳大利亚是 HPV16、18、45、39、73<sup>[11]</sup>。在世界范围内,HPV16 是与宫颈癌联系最紧密的基因型,并随地域变化很小<sup>[12]</sup>。

常州地区 HPV 感染的患者中,大多数是单一基因型感染,单一基因型感染占感染人数的 71.02%,双重感染的占 22.24%,三重感染占 5.05% 感染基因型最多的有 5 种。但非洲有些患者可同时感染有 7 种基因型<sup>[8]</sup>,由于 HPV 属于性传播疾病,患者和(或)对方性伙伴越多,可能感染多重基因型就越多。

### 3.3 HPV 分型检测的意义

**3.3.1 宫颈病变筛查** HPV 分型检测与荧光定量 PCR 比较,具有较高的特异性、敏感性、有效性、阳性预期值、阴性预期值、重复性和灵敏度<sup>[13]</sup>。本研究中 HPV 分型检测避免了高达 49.65%的漏检率,对于宫颈病变敏感度 83.70%,特异度 75.89%。HPV 分型检测作为初筛手段可缩小高风险人群,因此可将 HPV 分型检测纳入宫颈癌的筛查方案<sup>[14]</sup>。

**3.3.2 HPV 检测指导细胞学阳性患者进一步处理** 本资料 233 例 TCT 异常的患者中,HPV 阳性者宫颈病变检出率(77/111)与阴性组(15/122)对比,两者差异有统计学意义,说明在细胞学异常患者中,HPV 阳性者宫颈病变检出率较高。

**3.3.3 为 HPV 疫苗的研制提供数据资料** 2006 年 6 月,美国食品与药品管理局(FDA)正式批准 Gardasil 宫颈癌预防性疫苗上市,是世界上第一个肿瘤疫苗,标志着宫颈癌防治已进入了一级预防。此疫苗为二价疫苗,主要针对 HPV16、18 型,一般是在第一次性生活之前,13~14 岁左右接种<sup>[15]</sup>。而 HPV 型别分布存在明显的地区差异,在我国尚缺乏系统、全面、科学的 HPV 型别地区分布情况数据,HPV 型别检测可为中国的 HPV 疫苗研究提供数据资料,进一步指导我国预防性宫颈癌疫苗的研发。

### 参考文献

[1] Stevens MP, Tabrizi SN, Quinn MA, et al. Human papil-

lomavirus genotype prevalence in cervical biopsies from women diagnosed with cervical intraepithelial neoplasia or cervical cancer in Melbourne, Australia [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16(3):1017-1024.

[2] 金志军,张莺.人乳头瘤病毒与宫颈癌[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2003, 19(3):129-130.

[3] 叶顺章,邵长庚.性病诊疗与预防[M].北京:人民卫生出版社, 2002:252-254.

[4] 王莉,张文夺,归绥琪. HPV 持续性感染与免疫调节机制[J]. *现代妇产科进展*, 2004, 13(2):134-136.

[5] 王金桃,高尔生. HPV 感染与宫颈癌关系研究进展[J]. *国外医学:妇幼保健分册*, 2003, 14(6):399-400, 403.

[6] 毛灵芝,张江宇,林焯,等.人乳头状瘤病毒基因亚型与宫颈病变的关系[J]. *中国基层医药*, 2005, 12(9):1167-1168.

[7] 林广玲,翁建盛,林小荣,等.粤东地区妇女下生殖道 HPV 亚型的基因芯片检测与分析[J]. *江西医学检验*, 2006, 24(4):303-305.

[8] Lo K, Wong TF, Chan MK, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a multicenter study in China[J]. *Int J Cancer*, 2002, 100(3):327-331.

[9] Didelot-Rousseau MN, Nagot N, Costes-Martineau V, et al. Human papillomavirus genotype distribution and cervical squamous intraepithelial lesions among high-risk women with and without HIV-1 infection in Burkina Faso [J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(3):355-362.

[10] Peedicayil A, Abraham P, Sathish N, et al. Human papillomavirus genotypes associated with cervical neoplasia in India [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16(4):1591-1595.

[11] Luque AE, Jabeen M, Messing S, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes and related abnormalities of cervical cytological results among HIV-1-infected women in Rochester, New York [J]. *JID*, 2006, 194(4):428-434.

[12] Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87(11):796-802.

[13] 黄进波,叶珊.基因芯片检测人乳头瘤病毒 23 种亚型的应用评价[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2007, 21(2):78-81.

[14] 赵超,崔淑慧,赵昀,等.高危型人乳头瘤病毒检测在宫颈病变筛查中的意义[J]. *北京医学*, 2007, 29(4):214-216.

[15] Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms [J]. *Vaccine*, 2006, 24(S3):106-113.

(收稿日期:2011-02-21)