

汕头市城镇妇女人乳头状瘤病毒核酸分型流行病学调查^{*}

陈绩才, 杨晓珊, 许少武, 陈 韧, 王惠莹 (广东省汕头市澄海人民医院 515800)

【摘要】 目的 了解汕头市城镇健康妇女人乳头状瘤病毒(HPV)感染情况和核酸分型流行病学调查。**方法** 采用导流杂交(FH)低密度基因芯片技术,对 3 399 例健康妇女宫颈脱落细胞进行 HPV 基因分型检测,并对高危型 HPV 感染阳性人群进行液基薄层细胞学(TCT)检查。**结果** 3 399 例妇女 HPV 阳性 315 例,总阳性检出率为 9.27%(315/3 399),其中高危型 HPV 感染率为 8.15%(277/3 399)、低危型 HPV 感染率为 2.62%(89/3 399),本地区健康妇女 HPV 亚型感染最常见依次分别为 HPV52、HPV58、HPV16,该人群未检出 HPV43。在 315 例 HPV 阳性中,以单一 HPV 亚型感染为主,占 86.3%(272/315),并以高危型 HPV 为主,排在前 3 位依次为 HPV52 (21.6%,68/315),HPV16(11.1%,35/315),HPV58(11.1%,35/315)。各年龄段 HPV 感染率随着年龄的增长呈逐渐上升趋势;感染高危型 HPV 人群宫颈上皮内瘤变发生率为 5.4%。**结论** 健康妇女中有相当比例的女性感染 HPV,并以单一高危型为主,HPV 亚型感染具有独特的地方特征;结合 TCT 检查,可早期发现宫颈病变及癌变发生、降低宫颈癌的发生率。

【关键词】 人乳头状瘤病毒; 核酸分型; 流行病学调查; 感染率; 亚型

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.14.001 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)14-1681-03

Epidemiological investigation on human papillomavirus nucleic acid genotyping in townswomen of Shantou city^{*}

CHEN Ji-cai, YANG Xiao-shan, XU Shao-wu, CHEN Ren, WANG Hui-ying (People's Hospital of Changhai, Shantou, Guangdong 515800, China)

【Abstract】 Objective To understand woman human papilloma virus(HPV) infection situations and investigate nucleic acid genotyping among townswomen in Shantou city. **Methods** By using FH(Flow-through Hybridization) low density gene chip technology, 3 399 samples of woman's cervix uterine cells from ordinary females were checked for HPV genotype. And the high-risk HPV group was tested by TCT(Thinprep cytologic test). **Results** Of the 3 399 women investigated, 315 cases were positive with HPV. The positive rate was 9.27%(315 to 3 399). Among these positive cases, the infection rate of high risk HPV was 8.15%(277 to 3 399), and that of the low risk HPV was 2.62%(89 to 3 399). The most common subtypes of HPV in this area were HPV52, HPV58 and HPV16 in decreasing order, no HPV43 was found. Of the 315 positive samples, pure subtype of HPV was the overwhelming majority, accounted for 86.3%(272 to 315), the most common type was the high risk HPV. HPV52(21.6%, 68 to 315), HPV16(11.1%, 35 to 315) and HPV58(11.1%, 35 to 315) were the three types ranked at the top. The HPV infection rate increased with age. The incidence rate of cervical epithelial neoplasia was 5.4% in high risk HPV infected group. **Conclusion** A significant amount of women were infected with HPV, mainly with the single high risk type. The infection of HPV subtypes has special regional feature. Helped by TCT, cervical lesion and cervical cancer can be discovered early, which could reduce the incidence of cervical cancer.

【Key words】 human papilloma virus; nucleic acid genotyping; epidemiological investigation; infection rate; subtype

宫颈癌是妇科常见恶性肿瘤之一,发病率居女性恶性肿瘤第二^[1],大量流行病学和生物学资料已证明人乳头状瘤病毒(HPV)是宫颈癌的主要病因。几乎所有宫颈癌患者病理样本中均能找到高危型 HPV^[2]。目前已经发现有 200 多种 HPV 亚型,其中有 50 多种可以特异性感染生殖器,具有很强的地域性,不同国家、地区其感染率及型别也存在差异,不同亚型的 HPV 跟宫颈癌的发生具有不同的相关性,而且随着宫颈癌疫苗的问世,宫颈癌一级预防变得更为重要。因此,很有必要在健康妇女中进行 HPV 感染情况及其亚型分布流行病学调查,

这对宫颈癌的防治具有重要意义。本研究利用导流杂交法,采用反斑点杂交技术对 3 399 例宫颈脱落细胞进行 HPV 检测,包括 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 等 13 种高危型,16、11、42、43、44 等 5 种低危型和 53、66、CP8304 等 3 种中国人常见亚型,初步了解汕头市城镇妇女 HPV 感染率及型别分布情况,并对 HPV 高危型感染阳性人群进行液基薄层细胞学(TCT)检查,以了解宫颈上皮内瘤变至癌变,提高宫颈癌早期检测水平,使 HPV 流行病学调查更具实际意义,现报道如下。

^{*} 基金项目:广东汕头市科学技术局重点科研项目(2010-03)。

1 材料与方法

1.1 标本来源 3 399 例受检者为 2010 年 1 月至 2011 年 4 月自愿参加普查的本地区城镇已婚妇女(主要为教育、卫生系统工作人员和公务员),年龄 26~59 岁,平均年龄 39 岁,受检对象均无宫颈锥切和子宫切除史,未参加过 HPV 检测。取材由妇产科医院完成,先用消毒棉拭子将宫颈口的分泌物拭去,然后用凯普公司专用的宫颈刷沿顺时针方向旋转 3 周取出,放入 3 mL 专用细胞保存液中,立即送检或放置 4 ℃ 冰箱中,3 d 内检验。

1.2 仪器与试剂 PE9600 PCR 扩增仪、HybriMax 医用核酸分子快速杂交仪及其配套专用试剂。

1.3 方法

1.3.1 采用 HybriMax 快速导流杂交技术可以一次检测 6、11、42、43、44、16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、CP8304 等 21 种 HPV 亚型,整个实验过程严格按说明书操作。

1.3.2 TCT 检查 由病理科医生完成。

1.4 结果判断 肉眼观察判断结果,阳性点呈现紫色圆点者判为阳性,根据芯片上 HPV 分型分布相应的点判断 HPV 亚型。

2 结 果

2.1 3 399 例受检妇女宫颈脱落细胞 HPV 亚型感染率检测结果见表 1。

表 1 3 399 例宫颈脱落细胞 HPV 亚型感染率检测结果

HPV 亚型	检出例数(<i>n</i>)	感染率(%)
16	43	1.26
18	25	0.73
31	17	0.50
33	20	0.59
35	3	0.09
39	15	0.44
45	4	0.12
51	3	0.09
52	86	2.53
56	4	0.12
58	44	1.29
59	5	0.15
68	8	0.24
6	4	0.12
11	6	0.18
42	4	0.12
43	0	0.00
44	2	0.06
53	32	0.94
66	7	0.02
CP8304	34	1.00

3 399 例样本检出 HPV 阳性例数 315 例,总阳性检出率为 9.27%(315/3 399),高危型感染率为 8.15%(277/3 399),低危型为 2.62%(89/3 399)。排在前三位的亚型感染率从高到低依次为 HPV52、HPV58、HPV16,HPV43 没有检出。

2.2 315 例 HPV 阳性感染分布情况见表 2。

表 2 315 例 HPV 阳性感染分布

感染类型	阳性(<i>n</i>)	阳性率(%)
单一感染	272	86.4
双重感染	34	10.8
三重感染	7	2.2
四重感染	2	0.6
总计	315	100.0

315 例 HPV 阳性中,单一亚型感染 272 例,占 86.3%,其中高危型单一亚型阳性 207 例,占 65.7%(207/315),排在前三位依次为 HPV52(21.6%,68/315),HPV16(11.1%,35/315),HPV58(11.1%,35/315);多重亚型感染 43 例,占 13.7%(43/315),其中高危型多重亚型感染 24 例,占 7.6%(24/315),排在前三位依次分别为 HPV52(4.4%,14/315),HPV18(2.5%,8/315),HPV16(2.2%,7/315);双重亚型阳性占 10.8%(34/315),三重亚型感染占 2.2%(7/315),四重亚型感染占 0.6%(2/315)。

2.3 3 399 例妇女各年龄段 HPV 感染率:见表 3。

表 3 3 399 例妇女各年龄段 HPV 感染率

年龄	检测例数(<i>n</i>)	阳性例数(<i>n</i>)	感染率(%)
26~35	1 733	120	6.92
36~45	1 145	122	10.65
46~55	491	67	13.65
56~59	30	6	20.00

3 399 例妇女,HPV 感染率随着年龄的增长而升高,检出率排在前三位都是高危型,在 26~35 岁,HPV52(1.56%,27/1 733)、HPV58(1.27%,22/1 733)、HPV16(1.04%,18/1 733);36~45 岁,HPV52(3.23%,37/1 145)、HPV16(1.39%,16/1 145)、HPV58(0.96%,11/1 145);46~55 岁 HPV52(4.28%,21/491)、HPV58(2.03%,10/491)、HPV16(1.63%,8/491)。

2.4 277 例 HPV 高危型感染阳性 TCT 的检查结果 子宫颈上皮内瘤变发生率 5.4%(15/277),在 15 例子宫颈上皮内瘤变中,有 9 例多重感染;癌变 1 例,经病理组织学检查确诊为早期原位癌。

3 讨 论

HPV 自 20 世纪 70 年代末到 20 世纪 80 年代初发现与宫颈癌相关以来,一直受到人们的关注。大量的研究表明,HPV 在宫颈细胞异常以及宫颈癌的病理学上具有重要的作用。特别是 1995 年,世界卫生组织发布了有关高危型 HPV 是宫颈癌必要的致病因子以来,HPV 感染受到全球医学家的广泛关注。临床证明 95.0%~99.7%宫颈癌病例和高危型

HPV 感染有关^[3],即 HPV 感染是宫颈癌发生的先决必要引发条件。HPV 导致宫颈癌是目前人类所有癌症病变中明确的致病因子,宫颈癌也成为人类历史上少数几个找到明确病因的肿瘤之一^[4]。HPV 可分为高危型和低危型两种,长期持续感染高危型可致癌,危害生命,低危型 HPV 感染可致生殖器尖锐湿疣^[5],影响生活质量。虽然目前有关 HPV 相关文献报道非常多,但宫颈 HPV 感染流行病学完整资料非常缺乏,然而从流行病学人群筛查的角度,广东妇女 HPV 感染率和型别分布状况的研究少有报道,在这种情况下,很有必要在健康妇女中进行 HPV 分子流行病学调查。本研究对本地区 3 399 例受检妇女宫颈脱落细胞 HPV 分子流行病学调查,结果显示,HPV 总感染率为 9.27%(315/3 399),高危型 HPV 感染率为 8.15%(277/3 399),低危型 HPV 感染率为 2.62%(89/3 399),受检妇女 HPV 亚型感染最常见依次分别为 HPV52、HPV58、HPV16。据国内文献报道,郑义等^[6]在 2009 年报道新疆维族妇女感染的 HPV 型别分布的研究,HPV 总的感染率为 9.1%,以 HPV16、59、56 感染为主。靳琼等^[7]在 2009 年报道西藏自治区妇女子宫颈 HPV 感染现状调查及相关因素分析,HPV 总的感染率为 9.19%,最常见的感染亚型为 HPV16、33、58。而江雨等^[8]在 2010 年报道闽南女性 HPV 感染流行病学调查分析,HPV 总感染率为 13.44%,位列感染前 3 位的分别是 HPV52、58 和 16。而此前在上海和台湾地区也有报道 HPV52 和 HPV58 亚型占主要的比例,与本研究结果一致。这些数据提示,HPV52 和 58 可能是我国南方妇女感染 HPV 亚型主要型别。而在世界范围内人群 HPV 感染和宫颈病变中,HPV16 和 18 亚型都占主导地位。说明 HPV 在妇女中的感染率和各主要亚型感染分布存在着地理区域之间的差别。本研究没有检测到 HPV43,说明 HPV43 在本地区没有表达。多重感染发生宫颈癌的危险性比单一型别感染者高,陶萍萍等^[9]采用凯普导流杂交 HPV DNA 检测法检测显示各种宫颈良性病变中 HPV 的多重感染率为 44.6%,在宫颈癌中为 48.1%,提示随着病变的升级,多重感染率逐渐增加。本研究在 315 例 HPV 阳性中,单一亚型感染占 86.3%(272/315),以高危型为主,排在前三位依次为 HPV52(21.6%,68/315),HPV58(11.1%,35/315),HPV16(11.1%,35/315)。多重亚型感染占 13.7%(43/315),说明 HPV 在本地区妇女中以单一亚型感染为主,是否表明该地区妇女患宫颈癌的概率比其他地区低,有待通过这次 HPV 流行病学调查继续追踪和研究。各年龄段 HPV 感染分布情况,在一些国内外研究中报道,HPV 的感染随着年龄的增长呈“U”字形分布或呈下降趋势。但本

次调查结果显示,本地区健康人群妇女 HPV 感染率随着年龄增长而呈上升趋势,可能与年长年龄段调查人数少有关,或随着年龄的增长体内激素水平发生变化,以及机体免疫力逐渐降低,对病毒的清除减弱有关。本研究还对 277 例高危型 HPV 感染阳性者进行 TCT 检查,结果显示:宫颈上皮内瘤变发生率 5.4%,60%为多重感染;1 例宫颈发生癌变,经病理组织细胞学检查,确诊为早期原位癌。为此,对健康人群妇女宫颈 HPV 感染流行病学的调查,并对高危型 HPV 感染人群同时进行 TCT 检查,早期发现宫颈病变及癌变,预防宫颈癌的发生,降低宫颈癌的发病率,具有重要医学意义。

参考文献

- [1] Bosch FX, de Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality [J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2003(31):3-13.
- [2] 李洁, 刘宝印. 中国妇女宫颈癌组织中人乳头状瘤病毒感染及其地理分布的调查[J]. 中华实验和临床病毒杂志, 1996, 10(1):50-55.
- [3] Lörincz AT. Screening for cervical cancer: new alternatives and research[J]. Salud Publica Mex, 2003, 45(Suppl 3):376-387.
- [4] 鲁建云, 黄进华, 陈静, 等. 尖锐湿疣皮损中 HPV-DNA 定量检测及其临床意义[J]. 临床医学研究, 2003, 20(8):569-571.
- [5] Fernández Menéndez MJ, Aladro A, Junceda Moreno J. Detection of visual acuity disorders and amblyopia in pre-school children[J]. Aten Primaria, 1995, 16(4):192-196.
- [6] 郑义, 井明霞, 张金丽, 等. 新疆维族妇女感染的 HPV 型别分布的研究[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(7):1285-1287.
- [7] 靳琼, 沈铿, 李辉, 等. 西藏自治区妇女子宫颈人乳头状瘤病毒感染现状调查及相关因素分析[J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(12):898-902.
- [8] 江雨, 李清, 李健, 等. 闽南女性人乳头状瘤病毒感染流行病学调查分析[J]. 现代预防医学, 2010, 37(1):110-118.
- [9] 陶萍萍, 卞美路, 欧华, 等. 导流杂交基因芯片技术在人乳头状瘤病毒检测中应用的研究[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(1):43-47.

(收稿日期:2012-01-31)

欢迎投稿

欢迎订阅