

女性子宫颈感染人乳头瘤病毒的基因分布、感染状况及其危险因素分析

肖传宇, 李 艳[△](武汉大学人民医院检验科, 武汉 430060)

【摘要】 目的 探讨女性子宫颈感染人乳头瘤病毒(HPV)的基因分布、感染状况及其危险因素。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2014 年 9 月该院妇产科收治的患者 350 例。**结果** 350 例患者中, HPV 阳性 44 例, 阳性率 12.57%。液基细胞学检测(LCT)阳性患者的感染率显著高于正常者($P < 0.05$), 不同程度宫颈病变的 HPV52 型检出率之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。HPV 感染和宫颈细胞学分级具有相关性($OR = 2.219, 95\%CI$ 为 1.665~2.958); 31~35 岁、41~45 岁患者的 HPV 感染率显著高于小于 25 岁及大于 50 岁患者($P < 0.05$); 25~27 岁生育人群的 HPV 感染率显著高于 28 岁以后生育人群($P < 0.05$); 不同结婚年龄、初潮年龄、初产年龄、妊娠次数、妇科疾病史、肿瘤家族史、妇科检查情况患者的 HPV 感染之间的差异均无统计学意义($P > 0.05$), 不同产次、是否使用避孕套患者的 HPV 感染率之间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 女性子宫颈感染 HPV 的基因亚型主要为 HPV39、HPV16、HPV58, 主要危险因素为产次、是否使用避孕套。临床应给予女性子宫颈感染 HPV 的基因分布、感染状况及危险因素以充分的重视并对其进行进一步全面深入的分析。

【关键词】 乳头状瘤病毒; 基因分布; 感染状况; 危险因素

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.17.050 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)17-2608-03

Analysis on gene distribution, infection status and risk factors of human papillomavirus in women cervical infection
XIAO Chuan-yu, LI Yan[△] (Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

【Abstract】 Objective To analyze the gene distribution, infection status and risk factors of human papillomavirus (HPV) in women cervical infection. **Methods** The clinical data in 350 cases of HPV cervical infection treated in the obstetrics and gynecology department of this hospital from January 2013 to September 2014 were statistically analyzed. **Results** Among 350 cases, HPV-positive was in 44 cases with the positive rate of 12.57%. The infection rate in the liquid based cytology (LCT)-positive patients was significantly higher than that in normal individuals ($P < 0.05$), the HPV52 detection rate had statistical differences among different degrees of cervical lesions ($P < 0.05$). The HPV infection and cervical cytology classification had the correlation ($OR = 2.219, 95\%CI$ of 1.665—2.958); the HPV infection rates in the 31—35 years old patients and the 41—45 years old patients were significantly higher than that in the < 25 years old patients and > 50 years old patients ($P < 0.05$); the HPV infection rate in the 25—27 year old childbearing crowd was significantly higher than that after the > 28 -year-old childbearing crowd ($P < 0.05$); the HPV infection rate had no statistical differences among different marriage age, menarche age, primiparous age, pregnancy number, history of gynecological diseases, family history of tumor and gynecological examination situation ($P > 0.05$), the HPV infection rate had statistical differences among different parities and whether using condom ($P < 0.05$). **Conclusion** Female cervical HPV infection subtypes are mainly HPV39, HPV16 and HPV58, the main risk factors are parity and whether using condom. The clinic should give the sufficient attention to the gene distribution, infectious status and risk factors in female cervical HPV infection and the further comprehensive in-depth analysis should be conducted.

【Key words】 HPV; gene distribution; infection status; risk factors

近年来, 分子生物学及流行病学研究均证实, 宫颈上皮内瘤变及宫颈癌的主要诱发因素是人乳头瘤病毒(HPV)持续感染, 这就在极大程度上突破了临床对宫颈癌的防治^[1]。现阶段, 多数相关临床研究结果均证实, 宫颈癌受到 15 种型别的 HPV 直接而深刻的影响^[2]。国际癌症研究协会(IARC)的 Meta 分析表明, 在地理区域环境的影响下, 在重要型别方面, HPV16、HPV18 等重要型别的 HPV 具有一定程度的差异^[3]。本研究对本院妇产科 2013 年 1 月至 2014 年 9 月收治的 350 例患者的临床资料进行了统计分析, 探讨女性子宫颈感染 HPV 的基因分布、感染状况及其危险因素, 现将研究结果报道

如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2014 年 9 月本院妇产科收治的患者 350 例, 所有患者均接受 HPV 基因型检测及液基细胞学检测(LCT), 排除盆腔放射治疗史、宫颈癌、子宫切除史的患者^[4]。患者年龄 21~66 岁, 平均(38.2±10.3)岁。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 妇科检查前首先用消毒棉球拭去宫颈口分泌物, 在宫颈外口运用宫颈刷顺时针旋转 3~5 圈, 放置于 3 mL 宫颈细胞保存液中, 然后将其保存在 4℃的冰箱中, 2 周内

进行检测^[5]。

1.2.2 LCT 结果判断 依据 Bethesda 系统分类对患者进行细胞学筛查,诊断标准为:不典型鳞状细胞-意义不明(AS-CUS)、不典型鳞状细胞-不除外高度上皮内病变(ASC-H)、低度鳞状上皮内病变(LSIL)、高度鳞状上皮内病变(HSIL)^[6]。

1.2.3 HPV 分型检测方法和结果判断 提取纯化 HPV DNA;扩增 HPV PCR;快速导流杂交核酸分子;显色分型 HPV。凯普 21 种 HPV 分型检测包括中国人常见亚型 3 种,即 HPV53、HPV66、CP8304;高危亚型 13 种,即 HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV56、HPV58、HPV59;低危亚型 5 种,即 HPV6、HPV11、HPV41、HPV42、HPV43。多重感染的判断标准为感染至少两型^[7]。严格依据试剂盒说明书(潮州凯普生物科技有限公司)进行所有操作,并对结果进行有效判断。

1.2.4 问卷调查 对调查员进行统一培训,然后采用面对面形式对调查对象进行问卷调查,内容包括人口学信息、婚姻生育史、肿瘤家族史、妇科疾病史、妇科检查等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件对数据进行处理及统计学分析,计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用非条件 Logistic 逐步回归分析进行多因素分析。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 350 例患者 HPV 感染率及基因型分布 350 例患者中,HPV 阳性 44 例,达到 12.57%的总阳性率。44 例 HPV 感染阳性患者中,HPV39、HPV16、HPV58、HPV33、HPV53 是高危型 HPV 感染的常见亚型,HPV18、HPV45、HPV68 型感染较为少见,HPV31 型不存在;HPV11、HPV6 是低危型 HPV 感染的常见亚型,CP8304 等其他低危型 HPV 表达不存在;HPV33、HPV39 是复合感染的常见亚型。LCT 结果异常患者的 HPV 类型主要为 HPV11、HPV16、HPV52、HPV58。LCT 阳性患者的感染率显著高于正常者($P<0.05$),不同程度宫颈病变的 HPV52 型检出率之间差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归分析结果表明,HPV 感染和宫颈细胞学分级具有相关性($OR=2.219,95\%CI$ 为 1.665~2.958)。见表 1。

表 1 350 例患者 HPV 感染率及基因型分布

HPV 基因型分布		分类	阳性[n(%)]	LCT 结果(n)				
				正常	ASCUS	ASC-H	LSIL	HSIL
单重感染	—		40(91.96)	28	8	1	2	2
高危型	HPV39		7(16.07)	5	1	1	1	0
	HPV16		4(9.20)	3	1	0	0	0
	HPV33		4(9.20)	3	1	0	0	0
	HPV58		4(9.20)	2	1	0	1	1
	HPV51		3(6.90)	2	1	0	0	0
	HPV52		3(6.90)	1	1	0	0	0
	HPV56		2(4.60)	2	0	0	0	0
	HPV59		2(4.60)	2	0	0	0	0
	HPV18		1(2.30)	1	1	0	0	0
	HPV45		1(2.30)	1	0	0	0	0
	HPV68		1(2.30)	1	0	0	0	0
中国人常见型	HPV53		4(9.20)	2	0	0	0	1
	HPV66		3(6.90)	2	0	0	0	0
低危型	HPV11		2(4.60)	1	1	0	0	0
	HPV6		1(2.30)	0	0	0	0	1
多重感染	—		5(11.40)	3	0	0	0	0
	HPV33、HPV39		1(2.30)	2	0	0	0	0
	HPV39、HPV53		1(2.30)	1	0	0	0	0
	HPV33、HPV56		1(2.30)	1	0	0	0	0
	HPV52、HPV59		1(2.30)	1	0	0	0	0
	HPV16、HPV18、HPV11		1(2.30)	1	0	0	0	0

2.2 HPV 感染的年龄分布 年龄小于 25 岁、31~35 岁、41~45 岁、大于 50 岁患者的感染率分别小于 6.54%、21.50%、21.50%、小于 5.00%。31~35 岁、41~45 岁患者的 HPV 感染率显著高于小于 25 岁、大于 50 岁患者($P<0.05$);在初产年龄方面,25~27 岁生育人群和 28 岁以后生育人群的

HPV 感染率分别为 45.12%、6.10%,25~27 岁生育人群的 HPV 感染率显著高于 28 岁以后生育人群($P<0.05$);在 HPV 亚型分布方面,25~35 岁患者最为常见的有 HPV16、HPV33 型,36~40 岁患者最为常见的有 HPV53 型,41~45 岁患者最为常见的有 HPV16、HPV58、HPV39 型。

2.3 HPV 感染的危险因素分析 不同结婚年龄、初潮年龄、初产年龄、妊娠次数、妇科疾病史、肿瘤家族史、妇科检查情况患者的 HPV 感染之间差异无统计学意义($P>0.05$),不同产次、是否使用避孕套患者的 HPV 感染率之间的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 HPV 感染的危险因素分析

因素	β 值	SE	Wald	自由度	OR 值(95%CI)
结婚年龄	—	—	—	—	1.373(0.586~3.221)
初潮年龄	—	—	—	—	0.966(0.849~1.101)
初产年龄	—	—	—	—	0.995(0.927~1.068)
妊娠次数	—	—	—	—	0.731(0.218~2.446)
妇科疾病史	—	—	—	—	0.842(0.432~1.642)
肿瘤家族史	—	—	—	—	0.780(0.399~1.525)
妇科检查情况	—	—	—	—	1.164(0.772~1.753)
是否使用避孕套	1.722	0.320	28.992	1	5.597(2.990~10.476)
产次	-0.872	0.235	13.716	1	0.418(0.264~0.663)

注:—表示无数据。

3 讨 论

在宫颈癌的发生过程中,HPV 高危亚型感染是其中的首要因素及必要条件,现阶段,在人类所有癌症病变中,HPV 是引发宫颈癌的明确致病因子,这在人类历史上是极为少见的,HPV 高危亚型病毒几乎存在于所有宫颈癌患者的病例样本中,临床标本中 HPV-DNA 的检测是临床诊断 HPV 感染的唯一手段^[8]。为了早期防治宫颈癌,有效检测 HPV-DNA 并对其进行基因分型具有极为重要的临床意义,其能够为临床早期诊断并有效预防宫颈癌提供良好的前提条件,从而将群体女性宫颈癌的发生率降低到最低限度。

相关医学研究表明,在自然人群中,世界范围内人群达到了 1.40%~25.60% 的 HPV 感染率,地理环境对 HPV 基因型分布产生了直接而深刻的影响,同时宫颈癌也受到 HPV 基因型别的直接而深刻的影响^[9]。本研究结果表明,本地区 350 例患者中,HPV 阳性 44 例,达到了 12.57% 的总阳性率。44 例 HPV 感染阳性患者中,HPV39、HPV16、HPV58、HPV33、HPV53 是高危型 HPV 感染的常见亚型,HPV18、HPV45、HPV68 型感染较为少见,HPV31 型不存在;HPV11、HPV6 是低危型 HPV 感染的常见亚型,CP8304 等其他低危型 HPV 表达不存在;HPV33、HPV39 是复合感染的常见亚型。LCT 结果异常患者的 HPV 类型主要为 HPV11、HPV16、HPV52、HPV58。LCT 阳性患者的感染率显著高于正常者($P<0.05$),不同程度宫颈病变的 HPV52 型检出率之间的差异有统计学意义($P<0.05$),充分证实了这一点。本研究结果还表明,31~35 岁、41~45 岁患者的 HPV 感染率显著高于小于 25 岁、大于 50 岁患者($P<0.05$);25~27 岁生育人群的 HPV 感染率显著高于 28 岁以后生育人群($P<0.05$),充分说明了年轻女性、绝经前期及绝经后期女性可能具有较低的 HPV 感染风险。本研究结果还表明,HPV 感染和宫颈细胞学分级具有相关性($OR=2.219$,95%CI 为 1.665~2.958),有效证实了宫颈病变受到 HPV 感染的直接而深刻的影响。但是同为 HPV-

H,地区不同,亚型就不同,造成其致病性也不同。

国内外较多地研究了宫颈癌的危险因素,虽然临床已明确宫颈癌的一个极为重要的诱发因素就是 HPV,但是感染 HPV 的女性中也有没有发展成为子宫颈癌的,因此很多研究也充分关注了宫颈癌发生的 HPV 协同因素^[10]。青春期和妊娠期女性具有较大的宫颈阴道部移行带,同时,如果女性口服了避孕药,那么其宫颈阴道部移行带也可能在一定程度上增大,在此时接触 HPV 会为感染的发生创造良好的前提条件,宫颈鳞状细胞癌的发生受到多次妊娠、长期口服短效避孕药等的直接而深刻的影响。

总之,女性子宫颈感染 HPV 的基因亚型主要为 HPV39、HPV16、HPV58,主要危险因素为产次、是否使用避孕套。临床应对女性子宫颈感染 HPV 的基因分布、感染状况及危险因素进行进一步全面深入的分析并给予其以充分的重视,从而有效预防宫颈癌,提高女性群体的生存质量。

参考文献

[1] 满宝华,汪坚,黄艳梅.1 372 例宫颈感染人乳头瘤病毒基因分型的探讨[J]. 分子诊断与治疗杂志,2014,6(2): 110-112.

[2] 石艳艳,罗红权.成都地区女性感染人乳头瘤病毒基因型分布[J]. 广东医学,2014,35(4):585-587.

[3] 冯金鸽,陈新,朱芸.等.北京地区女性宫颈感染人乳头瘤病毒基因型分布特征研究[J]. 实用皮肤病学杂志,2014,7(2):81-84.

[4] 张杏平,肖克林.宫颈人乳头瘤病毒感染状况及其基因型分布[J]. 皮肤性病诊疗学杂志,2014,21(1):7-10.

[5] 高鹏,张咏梅,夏宇.人乳头瘤病毒基因型在湘潭地区女性下生殖道感染中的分布特点[J]. 长沙医学院学报,2014,18(1):13-16.

[6] 曹清香,高红,唐清,等.衡阳地区女性感染 21 种型别人乳头瘤病毒现状分析[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(14):1830-1832.

[7] 蒲霞,郭庆喜,唐明希,等.泸州地区女性人乳头瘤病毒感染状况调查[J]. 现代预防医学,2014,40(15):2748-2749.

[8] 李新才,林玉梅,曹春芳,等.福建省龙岩市 2 335 例妇女宫颈 HPV 感染状况及基因型分析[J]. 医学理论与实践,2014,27(7):855-856.

[9] Barlas N, Ozer S, Karabulut G, et al. The estrogenic effects of apigenin, phloretin and myricetin based on uterotrophic assay in immature wistar albino rats[J]. Toxicol Lett,2014,226(1):35-42.

[10] Makwe CC, Anorlu RI, Ka O. Human papillomavirus (HPV) infection and vaccines: knowledge, attitude and perception among female students at the university of Lagos, Lagos, Nigeria [J]. J Epidemiol, 2012, 2(4): 199-206.