

陕西延安地区妇女人乳头瘤病毒基因分型检测及人群分布特征

张晓艳¹, 曹云¹, 薛乐¹, 张燊璐¹, 常正江¹, 辛田田^{2△} (陕西省延安市人民医院: 1. 检验科; 2. 重症医学科 716000)

【摘要】 目的 探讨延安地区妇女感染人乳头瘤病毒的人群分布特征, 为宫颈癌的早期预防和全国的流行病学调查提供理论参考。方法 采用 PCR-反向点杂交法对 4 733 例门诊、住院、体检妇女宫颈组织进行 HPV 基因检测及分型。结果 4 733 例筛查样本中, HPV 阳性标本 856 例 (18.09%)。排在前五位的 HPV 型别分别是 HPV-16 (3.8%)、HPV-58 (2.3%)、HPV-52 (2.0%)、HPV-53 (1.5%)、HPV-51 (1.2%)。各年龄组主要感染亚型是 HPV-16, 20 岁及以下组以 HPV-52 为主。阳性标本中以单一亚型感染 (82.47%) 和 40 岁以上年龄组为主 (42.86%)。结论 延安地区总体以高危型 HPV-16 感染为主, HPV 感染率和高危亚型感染率随年龄增加呈现增高趋势。40 岁以上妇女为 HPV 高危型易感人群。

【关键词】 人乳头瘤病毒; 基因分型; 宫颈癌; 人群分布; 反向斑点杂交

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.05.025 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)05-0641-03

Detection of human papillomavirus genotype and its population distribution characteristics in Yan'an area of Shaanxi
ZHANG Xiao-yan¹, CAO Yun¹, XUE Le¹, ZHANG Shen-lu¹, CHANG Zheng-jiang¹, XIN Tian-tian^{2△} (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of ICU, Yan'an Municipal People's Hospital, Yan'an, Shaanxi 716000, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the population distribution characteristics of human papillomavirus (HPV) in Yan'an area to provide a theoretical reference for the early prevention of cervical cancer and the national epidemiological survey. **Methods** The PCR-reverse dot blot hybridization method was adopted to detect and classified the HPV genotypes in 4 733 cases of cervical tissues collected from the outpatients, inpatients and women undergoing the physical examination. **Results** Among 4 733 screened samples, 856 cases (18.09%) were HPV positive. The top 5 HPV genotypes were HPV-16 (3.8%), HPV-58 (2.3%), HPV-52 (2.0%), HPV-53 (1.5%) and HPV-51 (1.2%). The main infected subtype in various age groups was HPV-16, HPV-52 was the predominant type in the age group of 20 years old or below. In the positive samples, the single subtype infection (82.47%) and the age group of over 40 years old groups (42.86%) were predominant. **Conclusion** The high risk HPV-16 infection is the most common pattern in Yan'an area. The HPV infection rate and its high-risk subtype infection rate demonstrate the increasing trend with age increase. Women aged over 40 years old are susceptible to HPV high risk types.

【Key words】 human papillomavirus; genotype; cervical cancer; population distribution; PCR-reverse dot blot hybridization

子宫颈癌是人体最常见的癌瘤之一, 不但在女性生殖器官癌瘤中占首位, 而且是女性各种恶性肿瘤中最常见的癌瘤^[1]。多项研究证实, 人乳头瘤病毒 (HPV) 持续感染与宫颈癌的发生密切相关^[2-3]。HPV 有许多的亚型, 依据不同的亚型与宫颈癌发生危险性的高低可将其分为高危型和低危型两大类。低危型常引起外生殖器尖锐湿疣等良性病变和宫颈上皮内低度病变 (CIN1) (如 HPV-6, 11); 高危型则与宫颈癌及宫颈上皮内高度病变 (CIN2/3) 的发生密切相关 (如 HPV-16, 18)。宫颈癌是目前所有癌症当中, 唯一可以有效预防、早期发现、早期治疗的癌症, 且其发病率有明显的地区差异^[4-6]。因此, 对本地区 HPV 感染型别进行流行病学调查, 有利于临床针对性开展 HPV 筛查工作, 对于宫颈癌的早期预防具有非常重要的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 6 月至 2015 年 5 月本院收治的女性患者 4 733 例, 年龄 17~81 岁, 平均 (33.5±8.9) 岁。宫颈分泌物采集后立即置专用的宫颈脱落细胞收集管内保存, 采用 PCR-反向点杂交法进行常见的 HPV 亚型 (总共 19 型, 包

括 16 种中、高危型 HPV-16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68, 亚型 CP8304 型和 3 种低危型 HPV-6、11、43 型) 检测。

1.2 仪器与试剂 人乳头瘤病毒分型基因检测试剂盒及相关试剂 (达安基因股份有限公司)、7300 型 PCR 扩增仪 (美国 ABI 公司)、LBP 自动核酸分子杂交仪 (广州安必平医药科技股份有限公司)、MK2000-2 干式恒温器 (杭州奥盛仪器有限公司)、SHA-CA 水浴恒温振荡器 (常州菲普实验仪器厂)、生物安全柜 (BIOBOSE)、TG20WS 高速离心机 (杭州聚同电子有限公司)、TGL-16B 高速离心机 (上海安亭科学仪器厂)

1.3 标本采集 无菌条件下, 用宫颈刷深入宫颈口内 2 cm, 旋转数周并停留片刻后取出, 标本置于盛有 1 mL 生理盐水的无菌小试管中备检。标本可立即用于测试, 也可保存于 -20℃ 待测, 保存期为 6 个月。

1.4 检验方法 严格按照达安基因股份有限公司生产的人乳头瘤病毒分型基因检测试剂盒及相关试剂说明书进行操作。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 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。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 HPV 各亚型感染率 在筛查的 4 733 例样本中,存在 HPV 感染者 856 例,总感染率 18.09% (856/4 733)。除 HPV 高危亚型 HPV-73、MM4 和低危亚型 HPV-42、HPV-44 未检出外,其他亚型均有检出,中高危亚型在人群中的感染率排在前三位的分别是 HPV-16 (3.8%)、HPV-58 (2.3%)、HPV-52 (2.0%);低危型以 HPV-6 (0.6%) 最为常见。总体来看,检出型别以高危亚型为主,高危亚型检出率 (859/4 733) 约为低危

亚型检出率 (72/4 733) 的 12 倍。见表 1。

2.2 年龄因素与 HPV 感染相关性 为了解各亚型检出情况与年龄的关系,本研究将感染者分为四个年龄组: ≤ 20 岁、 $>20\sim 30$ 岁、 $>30\sim 40$ 岁、 >40 岁,各组 HPV 阳性构成比分别为 0.75%、27.50%、28.89%、42.86%,各年龄段间差异有统计学意义 ($P<0.05$)。其中低危亚型感染率的年龄分布存在双峰现象 (表 2 低危型构成比),而高危亚型则随年龄增加呈现增高趋势 (以 40 岁以上年龄组为 HPV 主要感染人群)。除 20 岁及以下组以感染 HPV-56 为主,其他各组均以感染 HPV-16 型为主,且该型感染率与年龄存在明显的正相关。见表 2、3。

表 1 HPV 23 种常见亚型感染分布情况 [n (%)]

指标	高危型															低危型					
	16	58	52	53	51	18	68	31	33	66	39	45	56	59	35	CP8304	合计	6	11	43	合计
检出数(n)	181	110	96	71	55	51	51	43	38	33	26	24	22	21	19	18	859	31	25	16	72
高危型/低危型构成比(%)	21.07	12.81	11.18	8.27	6.40	5.94	5.94	5.01	4.42	3.84	3.03	2.79	2.56	2.44	2.21	2.10	100.00	43.06	34.72	22.22	100.00
感染率(%)	3.8	2.3	2.0	1.5	1.2	1.1	1.1	0.9	0.8	0.7	0.6	0.5	0.5	0.4	0.4	0.4	—	0.6	0.5	0.3	—

注:—表示无数据。

表 2 不同年龄组别 HPV 感染情况 [n (%)]

指标	≤ 20 岁	$>20\sim 30$ 岁	$>30\sim 40$ 岁	>40 岁	合计
HPV 检出数(n)/(高危型+低危型)	7/(5+2)	256/(229+27)	269/(251+18)	399/(374+25)	931
构成比(%) / (高危型+低危型)	0.75/(0.54+0.21)	27.50/(24.60+2.90)	28.89/(26.96+1.93)	42.86*(40.17+2.69)	100.0
主要感染型别	52	16	16	16	—

注:—表示无数据;与其他三组相比, * $P<0.05$ 。

表 3 不同年龄组别 HPV-16 感染情况

指标	≤ 20 岁	$>20\sim 30$ 岁	$>30\sim 40$ 岁	>40 岁	合计
HPV-16 检出数(n)	0	39	56	86	181
筛查人数(n)	10	1 235	1 435	2 053	4 733
HPV-16 感染率(%)	0	3.16	3.9	4.19*	3.82

注:与其他三个年龄组相比, * $P<0.05$ 。

2.3 单一感染与混合感染情况 在 856 例阳性标本中,单一感染、双重感染与多重感染情况并存,单一感染组为临床上最常见的感染组别,占阳性患者的 82.47% (706/856);混合感染则以双重感染多见,占 13.32% (114/856),多重感染仅占 4.21% (36/856)。

3 讨 论

3.1 HPV 亚型分布情况 HPV 是一组嗜黏膜和皮肤上皮的小型双链环状的小 DNA 病毒,是一种诱发外生殖器良性病变和女子宫颈癌的主要病原体^[7]。人乳头瘤病毒有许多的亚型,依据不同的亚型与宫颈癌发生危险性的不同可将其分为高危型和低危型两大类。常见的高危型有 HPV-16、HPV-18、HPV-52、HPV-53 等,与宫颈癌及宫颈上皮内高度病变 (CIN 2/3) 的发生密切相关;常见的低危型有 HPV-6、HPV-11 等,常引起外生殖器尖锐湿疣等良性病变和宫颈上皮内低度病变 (CIN1)^[3]。因此,有针对性地进行 HPV 的分型检测,对于宫颈癌的早期诊断和治疗具有一定的意义。本研究的所有病例来源于门诊、住院患者及健康体检人群,基本可以代表延安地区总体的 HPV 感染分布情况。在筛查的 4 733 例样本中,存在 HPV 感染者 856 例,总感染率 18.09%,明显低于文献^[8]所报道的西安地区,但与文献^[9]报道的陕西省妇女宫颈 HPV 总感染率相似,同时也低于外省相对发展较好的一些地区,可

能与生活习惯、文化差异等有关^[10-11]。在常规筛查的 19 种亚型中除 HPV 高危亚型 HPV-73、MM4 和低危亚型 HPV-42、HPV-44 未检出外,其他亚型均有检出,排在前三位的型别分别是 HPV-16、HPV-58、HPV-52,符合亚洲人群的研究结果^[12]。总体来看,检出型别以高危亚型为主,高危亚型检出率 (859/4 733) 约为低危亚型检出率 (72/4 733) 的 12 倍,应当引起足够的重视。

3.2 年龄分布情况 各地区年龄因素与 HPV 型别分布关系尚存在一定的差异^[13-14]。本研究中以 40 岁以上年龄组为 HPV 主要感染人群,与李军等^[9]报道的陕西地区妇女人群 HPV 感染情况一致。延安地区 HPV 总阳性率和高危亚型随年龄增加呈现增高趋势,而低危亚型阳性率的年龄分布存在双峰现象,与何彩华等^[15]报道的河源地区存在明显不同,是本地区的“特色”。在 20 岁及以下年龄组中以 HPV-52 感染为主;其他各组均以 HPV-16 感染为主,且与年龄呈明显的正相关。有多篇文献报道,HPV-16 与宫颈病变程度呈明显相关,因此,临床上对老年妇科疾病患者应注意排查 HPV 感染^[16-18]。

3.3 多重感染情况 本研究人群中单一感染、双重感染与多重感染情况并存,单一感染组为延安地区最常见的感染组别;混合感染以双重感染多见,与多地报道一致^[9-10,13,19]。有研究显示,针对 HPV-16、18 型的二价疫苗不能预防其他 HPV 高危亚型的感染^[20]。因此,区分单一感染和多重感染有利于临床上针对性的选择 HPV 疫苗的类型,提高宫颈癌的预防效果。

本次调查了解了延安当地的 HPV 感染情况,为临床诊疗提供一定的理论参考,也为全国的流行病学调查提供一定的数据支持。

参考文献

[1] 贺望娇. 不同年龄段的女性感染人乳头瘤病毒情况分析

[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(4): 449-450.

[2] 曾新, 韩一栩, 吴丽香. HPV 在宫颈炎、宫颈癌前病变、宫颈癌中的检测意义分析[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(1): 127-128.

[3] Ogilvie GS, Naus M, Money DM, et al. Reduction in cervical intraepithelial neoplasia in young women in British Columbia after introduction of the HPV vaccine: An ecological analysis[J]. Int J Cancer, 2015, 137(8): 1931-1937.

[4] Grozdanov P, Zlatkov V, Ganchev G, et al. HPV prevalence and type distribution in women with normal or abnormal Pap smear in Bulgaria[J]. J Med Virol, 2014, 86(11): 1905-1910.

[5] Poljak M, Seme K, Maver PJ, et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Central and Eastern Europe[J]. Vaccine, 2013, 31(Suppl 7): 59-70.

[6] 赵同香, 邓小虹, 韩历丽. 宫颈癌筛查状况及评价指标研究进展[J]. 中华疾病控制杂志, 2013, 17(8): 715-717.

[7] 代红莹, 张晓静. 重庆永川地区人乳头瘤病毒感染亚型、年龄分布及多重感染影响的研究[J]. 重庆医学, 2013, 42(6): 619-621.

[8] 侯萌, 李娜, 朱广霞, 等. 妇科门诊患者宫颈人乳头瘤病毒的感染情况分析[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2013, 34(2): 229-232.

[9] 李军, 王一羽, 田小飞, 等. 陕西省人乳头瘤病毒基因分型检测分析[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(3): 192-196.

[10] 沈梦婕, 丁显平, 陈刚毅. 成都地区人乳头瘤病毒型别分布研究[J]. 四川大学学报: 自然科学版, 2012, 49(6): 1337-1341.

[11] 王诗卓, 王宁, 魏恒, 等. 辽宁地区人乳头瘤病毒的感染状态及其高危基因型的分布情况[J]. 中国医科大学学报, 2012, 41(2): 146-147.

[12] Lo KW, Wong YF, 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.

[13] 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.

[14] 周晓花, 罗家有, 朱琳, 等. 长沙市 9 471 名女性公务员人乳头瘤病毒感染状况及亚型分布[J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(11): 1157-1158.

[15] 何彩华, 曾祥兴. 人乳头瘤病毒基因型检测及人群分布特征[J]. 国际免疫学杂志, 2014, 37(6): 549-553.

[16] 邓健康, 陈梦岚, 郭晓兰. 四川省东北地区女性宫颈病变与感染人乳头瘤病毒基因型的关系[J]. 重庆医学, 2014, 43(36): 4914-4916.

[17] 程绍云, 华裕忠, 牟晓峰, 等. 宫颈上皮内瘤样病变患者宫颈人乳头瘤病毒感染状况的筛查[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(11): 857-859.

[18] 邱峰, 袁丽娜, 黄宪章. 宫颈病变患者人乳头瘤病毒 16 亚型 E2 基因多态性检测[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(10): 1503-1506.

[19] 吴夏枫, 喻晶, 刘晓翌, 等. 1 000 例妇女宫颈人乳头瘤病毒基因分型检测结果分析[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(5): 865-867.

[20] Vu LT, Bui D, Le HT. Prevalence of cervical infection with HPV type 16 and 18 in Vietnam: implications for vaccine campaign[J]. BMC Cancer, 2013, 13: 53-59.

(收稿日期: 2015-08-20 修回日期: 2015-11-10)

(上接第 640 页)

愈率, 预防和控制 ABA 的感染与暴发流行。

参考文献

[1] 张列转. 2011 年临汾地区鲍曼不动杆菌的耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(2): 119-120.

[2] 胡婧, 都鹏飞. 1 003 株鲍氏不动杆菌医院感染的分布与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(7): 1010-1012.

[3] Munoz-Price LS, Weinstein RA. Acinetobacter infection[J]. New Engl J Med, 2008, 358(12): 1271-1281.

[4] Adams-Haduch JM, Onuoha EO, Bogdanovich T, et al. Molecular epidemiology of carbapenem-nonsusceptible Acinetobacter baumannii in the United States[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(11): 3849-3854.

[5] Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen[J]. Clin Microbiol Rev, 2008, 21(3): 538-582.

[6] 严正松, 陈燕, 叶宝东. 鲍氏不动杆菌耐药率与多位点序列分型研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(23): 5644-5646.

[7] 金茜, 王冬国. 帕尼培南联合舒巴坦对鲍曼不动杆菌体外抗菌活性的研究[J]. 中国现代医生, 2015, 34(13): 1-4.

[8] 史俊艳, 张小江, 徐英春, 等. 2007 年中国 CHINET 鲍曼不动杆菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 10(3): 196-200.

[9] 王金贤, 杨利亚. 44 066 例住院患者医院感染调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(5): 626-627.

[10] 肖永红, 王进, 朱燕, 等. Mohnarin 2008 年度全国细菌耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(16): 2377-2383.

[11] 江勤. 一起急重耐药鲍曼不动杆菌医院感染暴发的调查[J]. 中国消毒学杂志, 2012, 29(12): 1134-1135.

[12] Chowdhury N, Asakura M, Neogi SB, et al. Development of simple and rapid PCR-fingerprinting methods for Vibrio cholerae on the basis of genetic diversity of the super-integron[J]. J Appl Microbiol, 2010, 109(1): 304-312.

[13] 白丽红, 赵华, 谢正福, 等. 2007~2011 年鲍氏不动杆菌临床分布与耐药性变迁分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(2): 295-297.

[14] 王欢, 沈定霞, 闫中强, 等. 产 OXA-23 型碳青霉烯酶鲍氏不动杆菌引起医院感染的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(8): 1501-1503.

(收稿日期: 2015-07-10 修回日期: 2015-10-05)