

· 论 著 ·

# 重庆市 HPV 感染类型及宫颈病变情况分析

徐 薇<sup>1</sup>, 罗福康<sup>2</sup>, 杨 鹰<sup>1△</sup>

(第三军医大学新桥医院:1. 妇产科;2. 检验科, 重庆 400038)

**摘要:**目的 研究重庆市妇女感染人乳头瘤病毒(HPV)类型及宫颈病变情况。方法 选取在该院宫颈筛查, 年龄 16~69 岁的妇女 5 108 例, 行宫颈黏液采集, 使用凯普试剂盒行 HPV-16、-18、-52、-58、-51、-53、-8304、-6、-11、-66、-68、-31、-33、-39、-35、-42、-43、-44、-56、-59、-45 共 21 型检查。回顾性分析发现其中有 98 例 HPV 高危型阳性行宫颈活检, 可疑病变的进一步行免疫组织化学染色。**结果** HPV 阳性 932 例, 其中 HPV 高危型-16、-52、-58 居前三位, 百分比分别是 18.67%、20.5%、17.81%。HPV 低危型分别有 53 例, 百分比为 1.04%。混合型感染的有 207 例, 百分比为 22.2%。回顾性分析发现共有 98 位行宫颈活检术, 病理结果分别是:宫颈癌 2 例, 宫颈 CIN I 级 9 例, 宫颈 CIN II 级 3 例, 宫颈 CIN III 级 11 例, 宫颈慢性炎症 56 例, 可疑 CIN I 7 例。宫颈活检可疑 CIN 进一步行免疫组织化学染色的病理结果:宫颈 CIN I 级 2 例, 宫颈 CIN III 3 级 4 例, 宫颈慢性炎症 11 例。**结论** 重庆地区 HPV 高危型 16、52、58 型感染最多, HPV 高危型妇女宫颈活检, 有 31 例宫颈病变, 占总活检人数的 31.6%。

**关键词:**人乳头瘤病毒; 基因型; 宫颈上皮非典型增生

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2017.18.014 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)18-2692-03

## Analysis of HPV infection types and cervical lesions in Chongqing

XU Wei<sup>1</sup>, LUO Fukang<sup>2</sup>, YANG Ying<sup>1△</sup>

(1. Department of Gynecology and Obstetrics; 2. Department of Laboratory, Xinqiao Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**Abstract:**Objective To investigate the distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in infected women from Chongqing, China. **Methods** Samples were obtained during routine gynecologic examinations and DNA was extracted from the samples, PCR and chip was performed to distinguish the 21 HPV subtypes(-16, -18, -52, -58, -51, -53, -8304, -6, -11, -66, -68, -31, -33, -39, -35, -42, -43, -44, -56, -59, -45). Samples were obtained from 5 108 women (16 — 69 years old), and 932 cases of HPV infection were diagnosed. **Results** High-risk HPV-16, -52, -58 were the most common genotypes accounting for 18.67%, 20.50%, 17.81% of cases, respectively. In retrospective study, 98 patients with high-risk HPV infection were performed to cervical biopsy, there were Cervical cancer 2 cases, cervical CIN I 9 cases, cervical CIN II 3 cases, cervical CIN III 11 cases, cervical chronic inflammation 56 cases and suspected CIN I 7 cases. **Conclusion** In this study, HPV-16, -52, -58 were the most common subtypes found in patients from Chongqing, and 31.6 percent of women were detected with cervical lesions.

**Key words:** human papilloma virus; genotype; cervical intraepithelial neoplasias

宫颈癌在全球妇女癌症发病率中位居第二, 每年全球约有 50 万新发病例, 其中 80% 发生在发展中国家, 我国宫颈癌的发病率和病死率占全世界的 1/3<sup>[1]</sup>。流行病学和基础研究已经证实人乳头瘤病毒(HPV)感染是宫颈上皮内瘤变和宫颈癌的主要病因<sup>[2-4]</sup>。人乳头瘤病毒包含有 200 多个基因型, 可以感染皮肤和上皮黏膜形成良性和恶性的新生物。大概有 40 种 HPV 基因型在肛门-生殖器黏膜被检测到, 根据在宫颈癌发生中的危险性不同, 分为高危型和低危型两大类, 且不同 HPV 亚型的致病性和所致疾病的预后也有差异<sup>[5]</sup>。宫颈癌中检测到高危型的 HPV 有 HPV-16、-18、-31、-33、-35、-39、-45、-51、-52、-56、-58、-59、-68, 低危型的有 HPV-6、-11、-42、-43 和-44。在浸润性宫颈癌中, HPV 的基因型分布具有广泛性<sup>[6]</sup>。宫颈癌患者现在呈年轻化趋势, 重庆地区的宫颈癌患者高于全国平均水平。然而, HPV 基因型在重庆地区的分布只有有限的数字。本研究分析重庆地区的 HPV 分型情况以及宫颈病变情况, 从而给临床诊治及研究提供一些指导意义。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2015 年 10 月到 2016 年 3 月的在本院

宫颈筛查的妇女共 5 108 例, 全部参与了宫颈黏液的提取, 年龄 16~69 岁。

**1.2 方法** 使用凯普试剂盒进行 HPV 分型检测。包括有 HPV-16、-18、-52、-58、-51、-53、-8304、-6、-11、-66、-68、-31、-33、-39、-35、-42、-43、-44、-56、-59、-43 型。回顾性分析中单一型和混合型 HPV 高危型感染的患者共 98 例进行阴道镜下宫颈活检术, 石蜡包埋切片, HE 染色后, 显微镜下观察宫颈黏膜上皮病变情况, 对于可疑宫颈非典型增生(CIN)的, 进一步行免疫组织化学染色。

### 2 结果

**2.1 HPV 分型** 对于 5 108 例样本的分析中, HPV 阳性的有 932 例, 占总数的 18.25%, 其中 HPV-16 型 174 位 (18.67%)。按照百分比排列, 见表 1。

**2.2 HPV 混合性感染** HPV 混合性感染有 207 例, HPV-16 型与其他混合性感染的有 68 例, 第 2 种主要混合性感染就是 HPV-58 型与 HPV-52 型, 共 70 例, 见表 2。

**2.3 HPV 高危型宫颈病理检查** HPV 高危型持续性感染容易引起宫颈的病变, 本研究对于 HPV 高危型的年龄跨度 16~

69 岁的患者,直接行阴道镜下宫颈活检术,发现宫颈病理报告中包含有 CIN I、CIN II、CIN III 级,以及宫颈癌和宫颈慢性炎症。其中宫颈 CIN I 级 9 例,CIN II 级 3 例,CIN III 级 11 例,宫颈癌 2 例,慢性炎症 56 例。宫颈可疑 CIN,建议免疫组织化学的 17 例。免疫组织化学染色后,确诊宫颈 CIN I 级 2 例,宫颈 CIN II 级 0 例,宫颈 CIN III 级 4 例,宫颈慢性炎症 11 例。HPV 高危型阳性活检的患者中,病变率为 31.6%。见表 3。

表 1 HPV 亚型感染率

HPV 亚型	阳性例数(n)	感染率(%)
HPV-16	174	18.7
HPV-18	55	5.9
HPV-52	191	20.5
HPV-58	166	17.8
HPV-51	75	8.0
HPV-53	107	11.5
HPV-cp8304	84	9.0
HPV-6	22	2.4
HPV-11	31	3.3
HPV-68	49	5.3
HPV-31	39	4.1
HPV-33	58	6.2
HPV-39	63	6.8
HPV-35	7	0.8
HPV-42	3	0.3
HPV-44	16	1.7
HPV-56	30	3.2
HPV-59	18	1.9
HPV-66	33	3.5
HPV-43	3	0.3
HPV-45	8	0.9

表 2 HPV 混合型感染率

HPV 混合型感染	感染例数(n)	感染率(%)
HPV-16	68	32.8
HPV-52	45	21.7
HPV-58	25	12.0
HPV-53	27	13.0
HPV-11	20	9.7
HPV-与其他型	22	10.6

表 3 宫颈感染高危型 HPV 病理检查结果

宫颈情况	例数(n)	百分比(%)
宫颈 CIN I	9	9.2
宫颈 CIN II	3	3.1
宫颈 CIN III	11	11.2
宫颈慢性炎症	56	57.1
宫颈癌	2	2.0
可疑病变	17	17.3

### 3 讨论

研究表明宫颈癌变跟 HPV 感染有关系,差不多有超过 100 多种 HPV 被分离出来。同时大量的研究证明,宫颈癌是惟一种经过医学干预能使发病率和病死率下降的恶性肿瘤,HPV 感染检测已成为筛查和预防宫颈癌的关键问题之,学者研究发现宫颈 HPV 病毒感染存在地域差别,因此对于 HPV 分型的实验是有必要的,宫颈筛查 HPV 检查受到临床工作者的欢迎和肯定<sup>[7-8]</sup>。现在认为 HPV 检查可以单独作为宫颈筛查的项目<sup>[9]</sup>。本研究通过对重庆地区妇女取宫颈黏液,并进行 PCR 和基因芯片检测,研究发现 HPV-16、-52、-58 型在检测中的类型中占据主要位置,比例分别是 18.67%、20.5%、17.81%。但是同时也发现 HPV-53、HPV-CP8304 两种类型也比较多,HPV-18 型只占到感染总数的 5.9%。罗福康等<sup>[10]</sup>发现重庆市宫颈感染 HPV 主要类型是 HPV-31、-6、-52、-16 和-11;笔者发现还有 HPV-58 型,而且与其他型混合感染。全球范围内女性感染 HPV 类型存在地域差异,欧洲主要类型 HPV-16、-31、-18,亚洲的主要类型是 HPV-16、-18、-33,美洲的主要类型是 HPV-16、-58、-18<sup>[11]</sup>。在中国 14 个省份宫颈癌患者感染 HPV 调查中,HPV-16、-58 是主要类型<sup>[12]</sup>。在对深圳 HPV 分型的研究中发现 HPV-18 与 HPV-58 型比例一致<sup>[13]</sup>,但是 HPV-16 还是占据主要位置,从而看出 HPV-58 型在我国也是一种主要的感染类型。本研究发现,HPV-52 型也属于主要感染类型,HPV-18 型只占到 5.9%。以往的文献报道中,患者一般随访一段时间 HPV 后再根据具体情况行阴道镜检查或者宫颈活检术。研究发现,将近 90% 的宫颈癌死亡发生在发展中国家,50% 的 CIN III 级及 70% 的宫颈癌与感染 HPV-16、-18 相关<sup>[14]</sup>。本科筛查 HPV 阳性的患者,在充分知情的情况下建议患者直接行阴道镜下宫颈活检术,病理结果发现有 31.6% 的患者有病变,当然也包括宫颈癌。虽然作者是有意识的建议 HPV 高危型-16、-18 或者混合型感染等患者进行宫颈活检术,但是病变率结果提示作者不能掉以轻心,根据具体情况还是建议患者随访 HPV,以及阴道镜检查或者行宫颈活检术。

综上所述,宫颈 HPV 筛查是很重要的,尤其是 HPV-16、-18,混合型感染的患者,应充分知情的情况下行阴道镜检查并宫颈活检术以尽量减少宫颈高级别病变及宫颈癌的漏诊。而病理结果正常的患者也应该过半年复查 HPV,依然阳性患者应立即行阴道镜下宫颈活检术。一般在临床中,首先要推广宫颈细胞学联合 HPV 检测来进行宫颈癌筛查;减少漏诊率,早期发现宫颈病变;其次建议 13~26 岁年轻女性接种 HPV-9 介疫苗预防 HPV 感染,从而降低宫颈癌的发病率。

### 参考文献

- [1] Forman D, Martel CD, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases[J]. Vaccine, 2012, 30(5): F12-23.
- [2] Chan PK, Cheung TH, Li WH, et al. Attribution of human papillomavirus types to cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancers in southern China[J]. Int J Cancer, 2012, 131(3): 692-705.
- [3] Ramzi RF, Noha IH, Hala T, et al. Validity of vaginal testing in detecting human papillomavirus(HPV) genotypes[J]. J Clin Virol, 2000, (19): 163-168.
- [4] Gissmann L. HPV vaccines: preclinical(下转第 2697 页)

- peritonitis diagnosed by 16S rRNA gene PCR[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(11): 4310-4312.
- [5] 马寒, 陆春, 朱国兴, 等. 运用 PCR 方法检测解脲脲原体生物群在临床实际应用的探讨[J]. 中国艾滋病性病, 2009, 15(1): 44-46.
- [6] 叶称连, 许恒, 毅, 王力均, 等. 聚合酶链式反应在常见阴道炎检测中应用的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(26): 4573-4577.
- [7] 夏乾峰, 程玉兰, 覃西, 等. 液体法与固体培养法检测解脲脲原体和人型支原体的比较[J]. 海南医学院学报, 2010, 16(5): 638-640.
- [8] Miranda C, Camacho E, Reina G, et al. Isolation of Mycoplasma hominis from extragenital cultures[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2005, 24(5): 334-337.
- [9] 李育兰, 向小虎. 固体培养基分离解脲支原体和人型支原体探讨[J]. 实用医技杂志, 2008, 15(1): 17-19.
- [10] Kundsins RB, Parreno A, Poulin S. Significance of appropriate techniques and media for isolation and identification of Ureaplasma urealyticum from clinical specimens[J]. J Clin Microbiol, 1978, 8(4): 445-453.
- [11] Shepard MC, Lunceford CD. Differential agar medium (A7) for identification of Ureaplasma urealyticum (human T mycoplasmas) in primary cultures of clinical material[J]. J Clin Microbiol, 1976, 3(6): 613-625.
- [12] 盛敏玲, 濮跃晨, 朱长太, 等. 解脲脲原体的 DNA 模板制备方法的研究比较[J]. 实用医技杂志, 2006, 13(6): 894-896.
- [13] 邹冬冬, 向梅, 吴书磊, 等. 解脲脲原体 DNA 提取方法的比较[J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(8): 1099-1100.
- [14] 龚伟明, 莫小辉, 陆海空, 等. 运用 PCR 扩增技术检测解脲脲支原体生物群的临床应用[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(10): 1848-1850.
- [15] Payne MS, Tabone T, Kemp MW, et al. High-resolution melt PCR analysis for genotyping of Ureaplasma parvum isolates directly from clinical samples[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(2): 599-606.
- [16] Wei HB, Zou SX, Yang XL, et al. Development of multiplex real-time quantitative PCR for simultaneous detection of Chlamydia trachomatis and Ureaplasma parvum[J]. Clin Biochem, 2012, 45(9): 663-667.
- [17] 陈小兰, 白帆, 何穗芬, 等. PCR 检测衣原体及支原体感染的临床意义[J]. 哈尔滨医药, 2016, 36(6): 237-238.
- [18] 张红升, 韩晶. 支原体液体培养法假阳性原因探讨[J]. 检验医学, 2012, 27(4): 316-318.
- [19] 王晓霞, 伍启康, 皮肖冰, 等. A7 琼脂固体和液体培养联合应用检测泌尿生殖道解脲脲原体[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2005, 4(1): 34-36.
- [20] 周良佳, 连大帅, 许锴, 等. 现有液体培养法检测解脲脲原体效果的评价[J]. 中国医药导人兽共患病学报, 2015, 31(1): 16-20.
- [21] 周运恒, 马红霞, 曹广亚, 等. 两种培养方法检测解脲脲原体及其菌落形态学的比较研究[J]. 检验医学, 2013, 28(5): 362-365.
- [22] Razin S, Masover G K, Palant M, et al. Morphology of ureaplasma urealyticum (T-mycoplasma) organisms and colonies[J]. J Clin Microbiol, 1977, 130(1): 464-471.
- [23] Kong F, Ma Z, James G, Gordon S, et al. Species identification and subtyping of Ureaplasma parvum and Ureaplasma urealyticum using PCR-based assays[J]. J Clin Microbiol, 2000, 38(3): 1175-1179.
- [24] 吴清坛, 蒲荣. 固体与液体培养法在鉴别支原体感染的差异性研究[J]. 中国医药导报, 2011, 8(6): 69-71.

(收稿日期: 2017-05-01 修回日期: 2017-06-09)

(上接第 2693 页)

- development[J]. Arch Med Res, 2009, 40(6): 466-470.
- [5] Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: An Appendix to the European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening[J]. J Clin Virol, 2007, 38(3): 189-197.
- [6] Denny L, Adewole I, Anorlu R, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in invasive cervical cancer in sub-Saharan Africa[J]. Int J Cancer, 2014, 134(6): 1389-1398.
- [7] Reiter PL, McRee AL, Kadis JA, et al. HPV vaccine and adolescent males[J]. Vaccine, 2011, 34(29): 5595-5602.
- [8] Johnson DC, Bhatta MP, Gurung S, et al. Knowledge and awareness of human papillomavirus (HPV), cervical cancer and HPV vaccine among women in two distinct Nepali communities[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(19): 8287.
- [9] Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test[J]. Gynecol Oncol, 2015, 136(2): 189-197.
- [10] 罗福康, 余娟春, 李蒙, 等. 某市 801 例宫颈人乳头瘤病毒感染快速检测及其意义[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(17): 1934-1936.
- [11] 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.
- [12] 李洁, 刘宝印, Zur HH, 等. 中国妇女宫颈癌组织中乳头瘤病毒感染及其地理分布[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 1996, 10(1): 50-55.
- [13] 石菊芳, 吴瑞芳, 刘植华, 等. 深圳妇女人乳头瘤病毒的型别分布[J]. 中国医科学院学报, 2006, 28(6): 832-836.
- [14] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.

(收稿日期: 2017-03-23 修回日期: 2017-05-31)