

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.01.012

重庆某地区人乳头瘤病毒感染分布及与宫颈病变的相关性分析

阿达莱提·卡米力, 王晓亮[△], 李俊龙, 李文明, 赵钰玫, 封雪, 薛建江
(重庆医科大学附属大学城医院检验科, 重庆 401331)

摘要:目的 探讨重庆大学城地区人群 17 种人乳头瘤病毒(HPV)亚型感染的分布及与宫颈病变的相关性。**方法** 对 1 200 例 18~78 岁的女性进行 HPV 分型检测, 231 例女性同时进行超薄液基细胞学检测(TCT)和 HPV 分型检测, 对检测结果进行统计学分析。**结果** HPV 检测总阳性感染率为 16.91%, 其中低危型感染率为 1.08%, 高危型感染率为 15.83%。高危型 HPV 感染中单一型感染 126 例, 感染率为 10.50%; 多重感染以双重感染为主, 感染率为 5.33%。该地区最常见的高危亚型为 HPV52、16、18、58, 这 4 种亚型单一感染率占高危亚型单一感染率的 62.70%。该地区 HPV 感染的主要年龄段为 18~55 岁, 低危型 HPV 感染在各年龄段差异无统计学意义($P>0.05$)。宫颈病变者高危 HPV 感染率为 77.78%, 显著高于无宫颈病变者的 3.29%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 重庆大学城地区女性宫颈 HPV 感染主要为单一感染, 高危型感染以 HPV52、16、18、58 为主。该地区宫颈病变者高危型 HPV 感染率较高, 应加强高危型 HPV 感染的健康宣教, 重视病变前的筛查。

关键词:人乳头瘤病毒; 宫颈病变; 超薄液基细胞学

中图法分类号: R446.62

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)01-0041-04

The distribution of human papillomavirus infection and its relevance with cervical lesions in one district of Chongqing

ADALAITI Kamili, WANG Xiaoliang[△], LI Junlong, LI Wenming,
ZHAO Yumei, FENG Xue, XUE Jianjiang(Department of Clinical Laboratory, University Town Hospital of Chongqing
Medical University, Chongqing 401331, China)

Abstract: Objective To assess the infection status of human papillomavirus (HPV) in women in Chongqing University Town, and to investigate the relations between cervical lesions and HPV subtypes involved. **Methods** We analyzed the examination results of 1 200 women who received the HPV genotyping test in University Town Hospital of Chongqing Medical University from January 2017 to January 2018, and statistically analyzed the infection status of different genotypes of HPV. Among them, 231 patients received thinprep cytologic test (TCT) examination. The relationship between cervical lesions and HPV infection was analyzed. **Results** The overall HPV infection rate was 16.91%, the overall infection rate of low-risk HPV was 1.08% and the overall infection rate of high-risk HPV was 15.83%. Among the patients infected with HPV, the rate of single high-risk HPV infection was 10.50%, the rate of multiple HPV infections was 5.33%. In the high-risk HPV infection, the four subtypes of the highest infection rate were HPV52, 16, 18 and 58. The patients in 18-55 year group had a high rate of HPV infection. The TCT results indicated that the rate of high-risk HPV infection was relatively higher in women with cervical lesions. **Conclusion** HPV infection is characterized by a high infection rate of single high-risk HPV infection in Chongqing University Town. The infection distributions of HPV subtypes are mainly HPV52, 16, 18 and 58, which is different from those of other regions in China. The rate of high-risk HPV infection in women with cervical lesions is relatively higher in Chongqing University Town.

Key words: human papillomavirus; cervical lesion; thinprep cytologic test宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 每年新增 病例超过 500 000 例, 病死 260 000 例^[1-2]。人乳头瘤

病毒(HPV)是一种双链环状的微小 DNA 病毒,定向感染人体皮肤及黏膜复层鳞状上皮,是生殖系统中最常见的性传播病原体之一。目前已被鉴定出 100 多种 HPV 亚型,约 40 种亚型与人类生殖器皮肤黏膜病变相关,其中 13~15 种亚型与大多数宫颈癌的发生密切相关^[3]。流行病学研究表明,HPV 主要通过性接触传播,根据 HPV 致癌性将其分为高危型和低危型^[4]。有研究发现,39%的宫颈癌筛查连续检测发现持续 HPV 感染,其中 34%的感染类型为高危型。已知某些高危型 HPV(HPV16、18)与宫颈癌发生高度相关,因此高危型 HPV 感染的检测在宫颈癌筛查中具有重要的意义^[5]。尽管大多数情况下 HPV 感染可能会自然消失,但大量研究表明长期高危型 HPV 感染是宫颈癌和癌前病变的主要病理原因^[6]。目前我国宫颈癌筛查仍以细胞学检查为主,在宫颈疾病诊治中 HPV 感染检测及分型检测应用逐渐广泛,不同地区 HPV 感染型别存在差异。现分析 1 200 例 HPV 和 231 例液基细胞学(TCT)检测结果,了解该地区 HPV 不同型别的分布,为流行病学调查、HPV 感染的诊断及治疗提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2018 年 1 月在重庆医科大学附属大学城医院因各种原因就诊,并接受宫颈细胞 HPV 分型检查的 1 200 例女性,年龄 18~78 岁,同时 231 例进行宫颈 TCT 检查。纳入标准:既往有性生活史;1 个月内未进行抗病毒治疗;无子宫切除、宫颈锥切史,无高血压、糖尿病等慢性病史;非妊娠期、月经期;无严重自身免疫性疾病。

1.2 HPV 分型检测 标本采集时使用窥阴器暴露宫颈,擦去宫颈分泌物后采用 HPV 检查专用刷顺时针旋转 5 周获取宫颈上皮细胞,将采集的宫颈细胞放入专用细胞保存液中,立即送检,4℃保存不超过 3 d。应用上海之江生物科技股份有限公司 HPV 基因分型检测试剂盒(荧光 PCR 法)检测 17 种 HPV 亚型,包括 15 种高危亚型:HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68、82 和 2 种低危亚型:HPV6、11。按试剂盒说明书要求进行 DNA 提取和实时荧光定量 PCR 扩增。检测结果中仅高危型 HPV 阳性或高危与低危型 HPV 同时阳性均统计为高危型 HPV 感染,检测结果中仅低危型 HPV 阳性统计为低危型 HPV 感染。

1.3 TCT 检查 标本采集时使用窥阴器暴露宫颈,擦净宫颈口分泌物后采用 TCT 检查专用毛刷于宫颈管内 1 cm 适当加压,顺时针旋转 5 圈后收集宫颈管内及外口的脱落上皮细胞。刷柄拔出后将专用毛刷刷头推留在保存液内,旋紧瓶盖并及时送检。漩涡法

洗脱刷头上细胞,用 TCT 检测仪自动分离及过滤标本,制成均匀的薄层涂片,染色、封片后由病理医师诊断并报告结果。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计数资料以例数或百分率表示,组间比较使用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV 整体感染情况 1 200 例女性进行 HPV 分型检测显示,17 种 HPV 亚型中除 45 型外其他均被检出。1 200 例标本 HPV 感染率为 16.91%,其中高危型总感染率为 15.83%,低危型总感染率为 1.08%。HPV 阳性者中,低危型和高危型 HPV 单一感染率为 11.58%,高危型感染主要为 HPV52、16、18、58。见表 1。

表 1 HPV 单一感染分型检测结果比较

类别	型别	例数(n)	感染率(%)	
低危	HPV6/11	13	1.08	
	HPV16	17	1.42	
高危	HPV18	16	1.33	
	HPV31	3	0.25	
	HPV33	4	0.33	
	HPV35	4	0.33	
	HPV39	4	0.33	
	HPV51	10	0.83	
	HPV52	30	2.50	
	HPV56	7	0.58	
	HPV58	16	1.33	
	HPV59	6	0.50	
	HPV66	4	0.33	
	HPV68	2	0.17	
	HPV82	3	0.25	
	合计		139	11.58

2.2 单一与多重 HPV 感染情况 高危型 HPV 感染以单一感染为主,共 126 例,感染率 10.50%;多重感染以 2 种感染为主,感染率为 5.33%,其中 2 种感染率 4.08%,2 种以上感染率 1.25%,多重感染以 5 种型别最多。高危型和低危型混合感染共 14 例,感染率为 1.17%。见表 2。

表 2 高危型 HPV 感染型别结果比较

感染类型	例数(n)	感染率(%)
单一型	126	10.50
2 种型别	49	4.08
2 种以上	15	1.25
合计	190	15.83

2.3 各年龄段 HPV 感染情况 将全部研究对象分为 5 个年龄组:18~25 岁、>25~35 岁、>35~45 岁、>45~55 岁、>55 岁,其感染率依次为 17.92%、21.94%、22.67%、19.05%、5.57%。HPV 感染的主要年龄段为 18~55 岁,该年龄内组间差异无统计学意义($P>0.05$)。低危型 HPV 感染在各年龄段之间差异无统计学意义($P>0.05$),高危型感染率与低危型比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 各年龄段 HPV 感染结果比较

年龄(岁)	检测例数(n)	阳性例数(n)	感染率(%)
18~25	212	38	17.92
>25~35	310	68	21.94
>35~45	247	56	22.67
>45~55	126	24	19.05
>55	305	17	5.57
合计	1 200	203	16.91

2.4 不同宫颈病变与 HPV 的感染情况 231 例同时进行 HPV 和 TCT 检测结果显示,宫颈病变患者高危型 HPV 感染 14 例,阳性率 77.78%,而无宫颈病变者高危型 HPV 阳性 7 例,阳性率 3.29%,差异有统计学意义($P<0.05$)。该地区宫颈病变者高危型 HPV 感染率显著高于无宫颈病变者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 不同宫颈病变者 HPV 检测结果比较

类别	总例数(n)	高危型 HPV 例数(n)	感染率(%)
无宫颈病变	213	7	3.29
宫颈病变	18	14	77.78
合计	231	21	9.09

3 讨 论

宫颈癌是全球女性第 2 大常见癌症,约 95% 的宫颈癌活检组织检测到 HPV 病毒^[1,7]。流行病学资料表明,HPV 感染在宫颈癌的发病中起到重要的作用,HPV DNA 检测结果为阳性者患宫颈癌的风险远高于阴性者^[8]。HPV 常感染生殖器上皮细胞,且根据其诱导癌症的能力分为高危型和低危型。与恶性生殖器癌症最相关的高危型 HPV 包括 HPV16、18、31、33、45;相反,低危型 HPV6、11 主要与感染部位的良性乳头状瘤相关。尽管已确定了 100 多种 HPV,但 HPV16、18 感染占宫颈癌病例的 70%^[9]。HPV 感染普遍存在年轻女性中,但只有为数不多的感染者会逐渐发展成宫颈癌。相关研究结果表明,免疫状态、吸烟、性伴侣数量、宫颈细胞学异常与人乳头瘤病毒易感性有关^[10]。明确 HPV 在不同地区和不同年龄段

的感染率及型别分布特点,对研究 HPV 的流行病学、疾病防治、疫苗开发应用有重要的意义。

不同地区和不同年龄段 HPV 感染检出率和 HPV 分型结果差异较大。本研究 1 200 例检测结果表明,HPV 感染在各年龄段均可产生,总感染率为 16.91%;低危型总感染率为 1.08%,高危型总感染率为 15.83%。高危型 HPV 单一感染中位居前 4 位的亚型依次为 HPV52、16、18、58,但聂双双等^[11]报道成都地区 HPV 高危型感染前 4 位亚型为 HPV16、18、58、33。高危型 HPV 感染者中单一感染 126 例,感染率 10.50%。高危型感染以单一型别感染为主,与其他地区研究报道一致^[12]。多重感染以 2 种感染为主,总感染率为 5.33%,其中 2 种感染率为 4.08%,2 种以上感染率为 1.25%,多重感染中最多感染达 5 种型别。本研究数据提示,该地区宫颈病变者高危型 HPV 感染率显著高于无宫颈病变者($P<0.05$),尤其是 HPV16。不同年龄段 HPV 感染结果显示,该地区低危型 HPV 感染在各年龄段差异无统计学意义($P>0.05$)。宫颈疾病及早期诊断对疾病特别是宫颈癌的治疗效果和预后具有重要的意义。由于 99% 的宫颈癌和宫颈上皮内瘤变存在高危型 HPV 感染,因此 HPV 分型检测作为初筛手段可筛选高风险人群,比通常采用的细胞学检测更有效,还可以对未明确诊断意义的不典型鳞状细胞/腺细胞和鳞状上皮内低度病变再筛查^[13]。目前我国大部分地区的宫颈疾病筛查仍然以 TCT 为主,部分先行 TCT 检查,发现阳性结果后再行 HPV 检测。但近年来的大量研究显示,很多 TCT 阴性但 HPV 阳性的患者确实存在宫颈病变。但也有研究表明,HPV 不是造成中国人群鳞状细胞癌的主要因素,且 HPV 感染未改变患者的总生存率^[14]。宫颈癌的发生和发展是一个漫长、渐进的过程,从宫颈不典型增生发展为原位癌需大约 5~10 年。国外研究表明,联合 HPV 的筛查方法预防宫颈癌比单独使用细胞学检查方法更加有效。高危型 HPV 持续感染是宫颈癌变的主要原因,因此需更加重视宫颈 HPV 高危型别的筛查和后续的监测^[15]。

针对 HPV6、11、16、18 预防性疫苗的发展标志着预防 HPV 领域的一个转折点,因为其提供了一种有效抗 HPV 的预防性措施。但是疫苗的免疫保护仅限于特定的 HPV 类型,并不提供针对 HPV 感染的全面保护,也不能有效治疗现有的 HPV 感染。近年来,一种 9 价 HPV 疫苗能够保护约 90% 的 HPV 相关癌症和其他疾病,尽管这些疫苗的使用范围和疗效有所提高,但 HPV 筛查仍然是一个重要的工具,特别是尚未接种疫苗者^[16]。

综上所述,HPV 基因分型检测对单一型别和多

型别混合 HPV 感染的检测有其独特的优势,可为生殖道感染的相关研究提供流行病学资料,并在宫颈疾病的预后判断、疗效监测等方面具有重要的临床价值。

参考文献

[1] ZUR-HAUSEN H. Papillomaviruses in the causation of human cancers-abrief historical account [J]. Virology, 2009,384(2):260-265.

[2] SMALL W, BACON M A, BAJAJ A, et al. Cervical cancer: A global health crisis[J]. Cancer, 2017,123(13):2404-2412.

[3] PONTILLO A, BRICHER P, LEAL V N, et al. Role of inflammasome genetics in susceptibility to HPV infection and cervical cancer development[J]. J Med Virol, 2016,88(9):1646-1651.

[4] BOND S M, CARTMELL K B, LOPEZ C M, et al. Racial and ethnic group knowledge, perceptions and behaviors about human papillomavirus, human papillomavirus vaccination, and cervical cancer among adolescent females[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2016,29(5):429-435.

[5] AN H J, CHO N H, LEE S Y, et al. Correlation of cervical carcinoma and precancerous lesions with human papillomavirus (HPV) genotypes detected with the HPV DNA chip microarray method[J]. Cancer, 2003,97(7):1672-1680.

[6] GRAVITT P E, WINER R L. Natural history of HPV infection across the lifespan; Role of Viral Latency[J]. Viruses, 2017,9(10):267.

[7] DEMIR F, KIMILOGLU E, IGDEM A A, et al. High risk HPV in situ hybridization, p16 INK 4A, and survivin expressions in cervical carcinomas and intraepithelial neoplasms; evaluation of prognostic factors[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2014,35(6):708-717.

[8] BOSCH F X, LORINCZ A, MUNOZ N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer[J]. J Clin Pathol, 2002,55(4):244-265.

[9] GILLISON M L, CHATURVEDI A K, ANDERSON W F, et al. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2015,33(29):3235-3242.

[10] SHANMUGASUNDARAM S, YOU J. Targeting persistent human papillomavirus infection[J]. Viruses, 2017,9(8):229.

[11] 聂双双, 丁显平, 陈祖翼, 等. 成都地区人乳头瘤病毒感染亚型、年龄分布、多重感染及相关趋势研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013,32(22):3026-3028.

[12] 王志远, 牛继华. 上海市松江地区人乳头瘤病毒感染情况分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016,35(6):821-822.

[13] YOON J H, YOO S C, KIM W Y, et al. Role of HPV DNA testing for detection of high-grade cervical lesions in women with atypical squamous cells of undetermined significance: a prospective study in a Korean population [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2009,30(3):271-274.

[14] XU Y, LIU S, YI H, et al. Human papillomavirus infection in 674 Chinese patients with laryngeal squamous cell carcinoma[J]. PLoS One, 2014,9(12):e115914.

[15] LEE B, SUH D H, KIM K, et al. Utility of human papillomavirus genotyping for triage of patients with atypical squamous cells of undetermined significance by cervical cytology[J]. Anticancer Res, 2015,35(7):4197-4202.

[16] MOLLERS M, KING A J, KNOL M J, et al. Effectiveness of human papillomavirus vaccine against incident and persistent infections among young girls: Results from a longitudinal Dutch cohort study [J]. Vaccine, 2015,33(23):2678-2683.

(收稿日期:2018-06-29 修回日期:2018-09-18)

(上接第 40 页)

[8] 朱清毅, 张庆玲, 张鑫, 等. 前列腺小细胞癌的临床观察 [J]. 江苏医药, 2014,40(23):2923-2924.

[9] 冯建勇, 陶晶, 沈志远, 等. 培美曲塞联合奥沙利铂二线化疗治疗转移性去势抵抗性前列腺癌初步观察 [J]. 中国男科学杂志, 2016,30(7):8-10.

[10] 张姣, 翁少波, 王海涛, 等. 改良 Glasgow 预后评分对去势抵抗性前列腺癌患者多西他赛化疗后总生存期的影响及临床分析 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2015,36(4):294-298.

[11] 孙超群, 庞自力, 潘峰, 等. 脂联素在前列腺癌组织中的表达及意义 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2010,25(10):780-783.

[12] 周萍, 富路, 王秋军, 等. 老年前列腺癌去势治疗对血清脂

联素及颈动脉内膜-中层厚度的影响 [J]. 实用老年医学, 2011,25(5):384-387.

[13] 戴丽萍. ACI 患者血清 APN 和 hs-CRP 测定的临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2012,25(6):685-686.

[14] 张学慧, 张鹏. 磷脂酶 A2 与肿瘤发生相关性研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2014,23(15):1007-1010.

[15] 万青, 邓华聪, 邱鸿鑫, 等. 2 型糖尿病患者血浆 TXA2 和 PGI2 失衡及 PLA2 活性变化 [J]. 重庆医科大学学报, 2001,26(3):257-260.

(收稿日期:2018-06-21 修回日期:2018-09-08)