

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.08.009

深圳地区 36 155 例女性 HPV 感染现状与分型研究

秦晓林¹, 闫 恺², 段桂开¹, 何值华¹, 刘佳南¹, 朱 岩^{1△}

(南方医科大学附属深圳市妇幼保健院:1. 检验科;2. 妇科, 广东深圳 518028)

摘 要:目的 调查深圳地区女性的人乳头瘤病毒(HPV)的感染现状及各亚型分布特点,了解该地区 HPV 感染的流行病学特征。方法 对 2017 年 1 月 1 日至 12 月 31 日在该院就诊与体检的 36 155 例女性患者的宫颈脱落细胞标本进行 HPV 感染基因分型检测,并对受检者结果进行统计分析。结果 HPV 总感染率为 19.33%,所有被检者 HPV 感染型别排在前 5 位的是 52、58、16、53 和 81,除 81 型外,其余均为高危型别。所有阳性患者以高危型感染为主,占 64.57%。HPV 感染型别中,以单一感染为主,占 71.28%,二重感染占 19.25%。不同年龄段 HPV 感染率不同,在 <21 岁、21~<31 岁、31~<41 岁、41~<51 岁、51~<61 岁、61~<71 岁、≥71 岁 7 个年龄段,高危型 HPV 感染率分别是 8.57%、11.02%、12.30%、13.92%、10.11%、14.59%、8.07%,各组间差异有统计学意义($\chi^2=49.624, P<0.05$)。结论 该地区女性宫颈 HPV 的感染主要以高危型、单一感染为主,感染率较高的 HPV 亚型依次是 52、58、16、53 和 81。

关键词:人乳头瘤病毒; 基因分型; 深圳

中图法分类号:R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)08-1037-03

Investigation of HPV infection and genotyping of female in Shenzhen, report based on 36 155 women

QIN Xiaolin¹, YAN Kai², DUAN Guikai¹, HE Zhihua¹, LIU Jianan¹, ZHU Yan^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Gynecology, Affiliated Shenzhen Maternity and Child Healthcare Hospital of Southern Medical University, Shenzhen, Guangdong 518028, China)

Abstract: Objective To investigate the infection status and genotype distribution of human papillomaviruses (HPV) in Shenzhen women, in order to understand the epidemiological feature of Shenzhen. **Methods** Cervical exfoliative cells were collected to detect HPV genotyping from 36 155 women in Shenzhen Maternity and Child Healthcare Hospital for treatment and physical examination, from Jan 1 2017 to Dec 31 2017. Then the results of the patients were analyzed. **Results** The overall HPV positive rate was 19.33%, the leading genotypes of HPV subtypes are 52, 58, 16, 53 and 81, they are all high-risk types, except subtype 81. All the people are mainly infected by high-risk types, the rate was 64.57%. Among the HPV genotypes, all patients were mainly infected by single type, the single infection rate was 71.28%, and that of double infection for 19.25%. At different ages, the HPV subtypes are distributed differently. The infection rates of high risk HPV were 8.57%, 11.02%, 12.30%, 13.92%, 10.11%, 14.59% and 8.07%, the differences of the groups were statistical significance ($\chi^2=49.624, P<0.05$). **Conclusion** Cervical HPV infection are mainly caused by the high-risk HPV subtypes and single type infection in the females of Shenzhen. The leading genotypes of HPV subtypes are 52, 58, 16, 53 and 81.

Key words: human papillomavirus; genotyping; Shenzhen

宫颈癌是妇科肿瘤中第二大常见恶性肿瘤。大量研究证实,人乳头瘤病毒(HPV)的持续感染可导致宫颈癌和癌前病变^[1-3]。大部分的 HPV 感染者可通过自身免疫力将其清除,感染往往呈一过性。高危型 HPV 感染可引起宫颈癌的发生与发展,是宫颈癌及癌前病变发生的必要条件。有研究证实,宫颈癌患者中 99.7% 均伴有高危型 HPV 感染^[4-5]。因此,在女性中检测 HPV 对宫颈癌的早期诊疗有重要意义。HPV 的基因分型高达 200 种,不同 HPV 亚型的致病

力不同,各亚型的分布存在地域性差异^[6]。本研究通过对深圳地区女性 HPV 感染情况进行分析,旨在为本地区的 HPV 防治和 HPV 疫苗研发提供一定依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月 1 日至 12 月 31 日来本院就诊的 36 155 例女性患者,科室来源包括妇科门诊、生殖医学中心、妇女保健科及体检中心。回顾性收集受检者的临床信息,年龄 ≥ 18 岁。纳入标准:

(1)检测前处于非月经期和非妊娠期。(2)检测前 3 d 内未作阴道冲洗及 24 h 内无性生活。(3)入选的体检者 TCT 检查宫颈均未出现病理改变。本研究通过本院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 HPV 基因分型(23 型)检测试剂盒由亚能生物技术(深圳)有限公司提供,能同时检测 17 种高危型:HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82;6 种低危型:HPV6、11、42、43、81、83。PCR 仪为珠海黑马 9600 型,分子杂交仪(YN-H16)为亚能生物有限公司提供。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 以窥阴器暴露宫颈,用棉拭子将过多分泌物擦去。取出宫颈刷置于宫颈口,单方向旋转 4~5 周以获得足量的上皮细胞标本,然后将宫颈刷头部放入洗脱管中,沿刷柄折痕处将宫颈刷柄折断,旋紧洗脱管盖,做好标本标识尽快送检验室检测。

1.3.2 检测方法 具体试验操作和结果判读均按照试剂盒说明书进行,检测步骤主要包括:(1)HPV DNA 的提取;(2)PCR 扩增;(3)杂交;(4)洗膜;(5)显色;(6)结果判断。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件处理数据。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HPV 感染及亚型分布情况 36 155 例女性患者标本中,检出 HPV 阳性患者 6 988 例,总阳性率 19.33%。HPV 感染型别排在前 5 位的是 52、58、16、53 和 81,除 81 型外,其余均为高危型别。详细的 HPV 亚型分布见表 1。

表 1 HPV 阳性患者的亚型分布情况[n(%)]		
HPV 亚型	门诊感染率	体检感染率
16	778(3.18)	64(1.09)
18	348(1.42)	41(0.70)
31	170(0.70)	22(0.38)
33	248(1.01)	21(0.36)
35	121(0.50)	11(0.19)
39	281(1.15)	37(0.63)
45	85(0.35)	7(0.12)
51	561(2.30)	50(0.85)
52	1 672(6.84)	156(2.66)
53	685(2.80)	85(1.45)
56	368(1.51)	35(0.60)
58	8 110(3.31)	75(1.28)
59	319(1.31)	33(0.56)
66	266(1.09)	37(0.63)
68	413(1.69)	58(0.99)

续表 1 HPV 阳性患者的亚型分布情况[n(%)]		
HPV 亚型	门诊感染率	体检感染率
73	66(0.27)	7(0.12)
82	34(0.14)	3(0.05)
6	276(1.13)	19(0.32)
11	159(0.65)	3(0.05)
42	454(1.86)	48(0.82)
43	381(1.56)	35(0.60)
81	627(2.57)	73(1.25)
83	43(0.18)	7(0.12)

2.2 HPV 感染类型分布情况 6 988 例阳性感染者中,高危型感染占 64.57%(4 512/6 988),低危型感染占 14.94%(1 044/6 988),高低危型混合感染占 20.49%(1 432/6 988)。主要以单一感染为主,占 71.28%(4 981/6 988),二重感染占 19.25%(1 345/6 988),三重感染占 5.85%(409/6 988),四重感染占 2.19%(153/6 988),五重及以上感染占 1.43%(100/6 988)。感染型别最多的是 1 例 11 种类型的混合感染。

2.3 HPV 感染与年龄分布情况 本研究根据研究对象的年龄分为 7 组(<21、21~<31、31~<41、41~<51、51~<61、61~<71、≥71 岁),不同年龄组 HPV 阳性感染率不同,各组间差异有统计学意义($\chi^2=49.624, P<0.05$)。高危型别的感染率在不同年龄组间差异亦有统计学意义($\chi^2=60.595, P<0.05$)。具体的 HPV 感染分布,见表 2。

表 2 不同年龄段 HPV 感染率与 HPV 高危型的感染分布情况[n(%)]			
年龄(岁)	受检数(n)	阳性感染率	高危型感染率
<21	350	67(19.14)	30(8.57)
21~<31	7 233	1 217(16.83)	797(11.02)
31~<41	12 256	2 392(19.51)	1 507(12.30)
41~<51	13 232	2 629(19.87)	1 842(13.92)
51~<61	2 453	553(22.46)	248(10.11)
61~<71	569	120(21.09)	83(14.59)
≥71	62	10(16.13)	5(8.07)
合计	36 155	6 988	4 512

3 讨 论

宫颈癌是临床上妇科常见恶性肿瘤,具有很高的发病率和病死率^[7-8]。近年来宫颈癌发病率逐年上升,且往往呈年轻化趋势^[9]。慢性宫颈炎并发高危型 HPV 感染可进一步诱发宫颈癌前病变及宫颈癌的发生。大量研究证实,高危型 HPV 的持续感染是宫颈癌的主要危险因素^[10-11]。HPV 的检测,特别是 HPV 分型的筛查已广泛应用于宫颈癌的筛查。

本研究中深圳地区女性 HPV 总感染率为 19.33%，与雷金菊^[12]（20.7%）及李永川等^[6]（19.2%）报道的 HPV 感染率相似，但明显低于天津地区^[13]（31.60%）及贵州地区^[14]（34.47%），说明 HPV 感染率有一定的地域差异性，可能与各地区的经济发展水平、气候及生活习惯存在一定相关性，也可能与患者构成有关。

根据流行病学调查，依 HPV 致病的安全性分为高危型和低危型，高危型包括 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82；低危型包括 6、11、42、43、81、83。低危型 HPV 常与生殖器疣和寻常疣等皮肤良性病变相关，而高危型 HPV 常与宫颈、阴道等部位癌前病变和恶性肿瘤密切相关^[15]。本研究感染型别中排在前 5 位的分别是 52、58、16、53 和 81。除 81 型外，其余均为高危型别。说明 HPV 感染仍以高危型别为主，定期对 HPV 高危型别的筛查势在必行。

多重 HPV 感染比单一型感染更易导致癌前病变，长时间的某种 HPV 感染会使另一型别 HPV 的感染概率增加^[6]。本研究中，6 988 例 HPV 阳性患者中，单一感染占 71.28%，二重感染占 19.25%，其余为三重及以上型别感染。说明该地区女性以单一感染为主，多重感染中以二重感染为主。有研究证实，单一感染的自然清除率较多重感染者高^[4]。说明健康人群中 HPV 单一感染百分率虽高，但往往呈一过性。本研究中，高危型感染占 64.57%，与天津^[13]（63.55%）相似，但远低于重庆^[6]（81.12%）、贵州^[14]（85.86%）与昆明^[16]（84.90%）等地区。说明各地区 HPV 感染多以高危型别为主，提示人们应加强高危型别的预防。

本研究中，不同年龄段高危型 HPV 感染率呈现两个高峰，分别是 41~<51 岁和 61~<71 岁，分析可能与更年期女性内分泌失调和老年期机体免疫力降低有关。同时，两个年龄段 HPV 阳性感染率也相对偏高。因此，更要加强对该年龄段女性 HPV 筛查的力度。

近年来，HPV 疫苗的出现是控制宫颈癌的一个重要突破。HPV 疫苗分两种，分为预防性疫苗和治疗性疫苗。治疗性疫苗的研究和推广目前仍在进一步探索，目前上市的 HPV 疫苗为预防性疫苗，分 3 种：葛兰素史克的二价疫苗（针对 HPV16、18 型）、默沙东的四价疫苗（针对 HPV6、11、16、18 型）和默沙东的九价疫苗（针对 HPV 6、11、16、18、31、33、45、52、58 型）。HPV 各亚型的分布存在地区性差异，较发达地区 HPV 感染最常见的型别依次是 16、18、58 和 52。本地区女性最常见型别是 52、58、16、53，因此，应广泛

推广九价疫苗的预防接种，而不是盲目地接种。各地区也应加强针对性疫苗的研制。总之，HPV 疫苗的及时接种和 HPV 的定期检测，以及细胞学分流检查对宫颈癌的预防尤为重要。

参考文献

- [1] 程娇影, 卞美璐, 马莉, 等. 不同方法检测 HPV 的临床效果评价[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(8): 589-594.
- [2] 孟龄婷, 薛艳, 岳婷, 等. HPV 感染与 BV、VVC、TV 的相关性: 基于 1 261 例妇科门诊患者的临床研究[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(10): 730-733.
- [3] 陈静敏, 贾璋林, 符丹雪, 等. HPV 亚型与 TCT 筛查结果的相关性及两者联合在宫颈癌筛查中的应用研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(24): 3482-3485.
- [4] 刘秀卿, 李卓成, 李延武. 深圳市女性医务人员 HPV 感染现状及 HPV 基因分型的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(9): 1207-1209.
- [5] SZAREWSKI A. CERVARIX®: a bivalent vaccine against HPV types 16 and 18, with cross-protection against other high-risk HPV types[J]. Expert Rev Vaccines, 2012, 11(6): 645-657.
- [6] 李永川, 徐含青, 赵娜, 等. 重庆地区 32 882 例女性宫颈人乳头瘤病毒的感染状况调查[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(9): 1031-1034.
- [7] 赵海英, 郝钢华, 刘琦, 等. 华北油田矿区妇女人乳头状瘤病毒感染现状及相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(11): 2577-2579.
- [8] 谭细凤, 徐慧君, 郭丽华, 等. 白细胞介素 17 在人乳头状瘤病毒感染的宫颈癌中表达变化及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(18): 4609-4611.
- [9] 胡尚英, 郑荣寿, 赵方辉, 等. 1989 至 2008 年中国女性子宫颈癌发病和死亡趋势分析[J]. 中国医学科学院学报, 2014, 36(2): 119-125.
- [10] 田凌君, 吴素慧, 李雪, 等. HPV 与宫颈癌及癌前病变的研究进展[J]. 中国医师杂志, 2017, 19(9): 1437-1440.
- [11] 乔友林, 赵宇倩. 宫颈癌的流行病学现状和预防[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2015, 11(2): 1-6.
- [12] 雷金菊. 佛山市 1 638 例女性 HPV 基因分型状况分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(3): 370-371.
- [13] 李翀, 郑旭. 天津地区 4 232 例妇女宫颈 HPV 感染基因谱分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(10): 1571-1573.
- [14] 袁艳, 王焰, 马莉, 等. 贵州地区 8102 例就诊妇女 21 种 HPV 亚型检测结果分析[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(9): 1159-1161.
- [15] DOORBAR J. The papillomavirus Life cycle[J]. J Clin Virol, 2005, 32(Suppl 1): S7-15.
- [16] 蔡金凤, 安红梅. 昆明女性生殖道人乳头瘤病毒感染状况调查[J]. 中国妇幼健康研究, 2012, 23(1): 62-64.