

• 调查报告 •

高危型人乳头瘤病毒在江苏地区感染情况的调查分析

毛 源^{1,2}, 王 晶¹

(1. 南京金域医学检验所有限公司, 江苏南京 210042; 2. 东南大学生物科学与医学工程学院, 江苏南京 210018)

摘要:目的 探讨江苏地区高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染情况及其在苏南和苏北地区之间存在的差异。方法 对 4 726 份检测结果进行回顾性分析。结果 苏北地区女性 HPV 感染率高于苏南地区且差异有统计学意义($P<0.05$)。苏北地区感染的高峰年龄为 21~25、 $>30\sim35$ 、 $>60\sim65$ 岁;苏南地区感染的高峰年龄为 40 岁以上,而且随着年龄的增长感染率呈上升趋势。苏北地区感染 HPV 的患者高病毒载量比例明显高于苏南地区,且差异有统计学意义($P<0.05$),而且这部分差异主要集中在大于 30~35 岁的 HPV 感染人群中。结论 高危型 HPV 在苏南与苏北的感染情况存在差异,这种差异包括感染率、感染的集中年龄阶段、病毒载量的情况等等,针对不同地区的特点,重点关注感染高发年龄阶段人群,关注高 HPV 病毒载量的患者,加强高病毒载量患者的细胞学检查,根据不同地区的感染特点进行有侧重的 HPV 防治工作将会在宫颈癌的预防上起到积极的作用。

关键词:乳头状瘤病毒感染; 宫颈肿瘤; 江苏

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.22.019

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)22-2732-02

Investigation of high-risk human papillomavirus infection in Jiangsu Province

Mao Yuan^{1,2}, Wang Jing¹

(1. Nanjing Kingmed Clinical Laboratory Co., Ltd., Nanjing, Jiangsu 210042, China; 2. School of Biological Science and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210018, China)

Abstract: Objective To investigate the condition of high risk human papillomavirus (HPV) infections in Jiangsu Province, as well as the differences between Southern and northern of Jiangsu. Methods 4 726 patient's results were analyzed retrospectively. Results Female HPV infection rate in Northern Jiangsu was higher than that in Southern Jiangsu, with statistically significance ($P<0.05$). Female patient's infection peak ages were 20~25, $>30\sim35$, $>60\sim65$ years old in Northern Jiangsu, respectively. And female patient's infection HPV peak age was more than 40 years old in Southern Jiangsu, and HPV infection rate was rising with the age growth. The HPV infection in patients of Northern Jiangsu with high viral load was significantly higher than that of the Southern Jiangsu ($P<0.05$), and this part of the difference was mainly concentrated in the $>30\sim35$ years-old HPV infection patients. Conclusion High risk HPV infection in Southern and Northern Jiangsu was different, such differences including infection rate, concentrated age of infection, viral load, et al, the characteristics of HPV infection in different regions were different, focusing on infection of the high incidence of age population, concerns the high HPV viral load in patients, enhance high viral load in patients with cytology. According to the characteristics of different parts of the infection have focused on HPV prevention and control work will play an active role in the prevention of cervical cancer.

Key words: papillomavirus infections; uterine cervical neoplasms; Jiangsu

人乳头瘤病毒(HPV)是一种嗜皮肤和黏膜上皮细胞的病毒,主要通过直接或间接接触污染物或性传播感染^[1]。HPV 的感染与宫颈癌关系最为密切,高危型的 HPV 持续感染是发生宫颈癌的重要原因^[2],99.7% 的宫颈癌组织活检标本中可以检测到 HPV DNA^[3]。因 HPV 感染有地域性的差异,通过对本中心来自江苏省 13 个地区 500 多家医院妇科门诊就诊患者以及进行体检的妇女的检测结果进行分析,了解江苏地区 HPV 感染的情况及其在苏北与苏南地区之间的差异,为 HPV 感染的诊治和宫颈癌的预防提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 11 月至 2012 年 2 月本中心收到的来自江苏全省 13 个地区的 500 多家客户医院的妇科门诊就诊以及进行体检的妇女标本 4 726 份,其中苏南地区 3 893 份,苏北地区 833 份。苏南地区为江苏省长江以南地区,包括南京、镇江、常州、无锡、苏州 5 个地区,苏北地区为江苏省长江以北地区,包括徐州、连云港、宿迁、淮安、盐城、扬州、泰州、南通 8 个地区。

1.2 方法 采用美国 Digene 公司杂交捕获 2 代(HC2) DML2000 基因信号放大系统检测 HR-HPV DNA。试剂为美国 QIAGEN 公司生产的 HC2 高危型 HPV 检测试剂盒,严格

按照厂家说明书操作。

1.3 统计学处理 计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 苏南与苏北地区 HPV 感染总体情况的比较 见表 1。

2.2 不同年龄段苏北和苏南地区 HPV 感染情况 不同年龄阶段苏北地区 HPV 的感染呈现高水平加上 3 个感染高峰的情况,第 1 个感染高峰出现在 20~25 岁,阳性率为 43.75%;第 2 个感染高峰为大于 30~35 岁,阳性率为 40.40%;第 3 个感染高峰是大于 60~65 岁,阳性率为 75.00%。苏南地区 HPV 的感染表现为以 40 岁为分界线,40 岁以下为感染率呈相对较低水平(25%左右),40 岁以上呈较高水平(达 30%以上)并随着年龄增长感染率也呈递增趋势。见表 2。

2.3 苏南与苏北 HPV 病毒载量比较 苏北感染 HPV 的患者高病毒载量情况明显高于苏南地区,且差异有统计学意义($P<0.05$)。DML2000 基因信号放大系统检测出每个样本的相对光单位(RLU)结果,每个样本的 RLU 与标准阳性对照的 RLU 相比, <1 是阴性, ≥ 1 是阳性。比值越高,病毒载量就越高。笔者按照比值 1~20、21~99、 ≥ 100 来区分为低病毒载

量、中病毒载量和高病毒载量。苏南与苏北地区感染患者病毒载量情况比较,见表 3。

2.4 不同年龄段高病毒载量苏南、苏北地区感染情况比较 见表 4。

表 1 苏南与苏北 HPV 感染总体情况比较				
地区	<i>n</i>	阳性率[<i>n</i> (%)]	χ^2	<i>P</i>
苏北	833	269(32.29)	—	—
苏南	3 893	1 096(28.15)	5.52	<0.05
合计	4 726	1 365(28.88)	—	—

—:无统计结果。

表 2 不同年龄阶段苏南与苏北地区感染情况比较						
年龄 (岁)	苏北		苏南		χ^2	P
	n	阳性率[$n(\%)$]	n	阳性率[$n(\%)$]		
<20	6	0(0.00)	47	17(36.17)	1.75	>0.05
20~25	48	21(43.75)	414	106(25.60)	6.22	<0.05
>25~30	59	20(33.90)	576	149(25.87)	1.38	>0.05
>30~35	99	40(40.40)	696	186(26.72)	7.31	<0.05
>35~40	130	49(37.69)	741	187(25.24)	8.07	<0.05
>40~45	117	37(31.62)	683	208(30.45)	0.02	>0.05
>45~50	90	29(32.22)	412	136(33.01)	0.00	>0.05
>50~55	23	6(26.09)	150	51(34.00)	0.26	>0.05
>55~60	19	6(31.58)	108	35(32.41)	0.04	>0.05
>60~65	4	3(75.00)	45	17(37.78)	0.84	>0.05
>65	5	1(20.00)	21	4(19.05)	0.34	>0.05

表 3 苏南与苏北地区病毒载量情况比较[<i>n</i> (%)]				
病毒载量	苏北	苏南	χ^2	<i>P</i>
1~20	97(36.06)	456(41.61)	2.19	>0.05
21~99	43(15.98)	214(19.53)	1.40	>0.05
≥100	129(47.96)	436(39.78)	6.16	<0.05

表 4 苏南与苏北地区不同年龄阶段高病毒载量 构成比情况比较						
年龄 (岁)	苏北		苏南		χ^2	<i>P</i>
	阳性 (<i>n</i>)	高病毒载量 构成比[<i>n</i> (%)]	阳性 (<i>n</i>)	高病毒载量 构成比[<i>n</i> (%)]		
<20	0	0(0.00)	17	10(58.82)	—	—
>20~25	21	9(42.86)	106	42(39.62)	0.00	>0.05
>25~30	20	9(45.00)	149	56(37.58)	0.16	>0.05
>30~35	40	25(62.50)	186	69(37.10)	7.73	<0.05
>35~40	49	24(48.98)	187	74(39.57)	1.05	>0.05
>40~45	37	18(48.65)	208	94(45.19)	0.04	>0.05
>45~50	29	14(48.28)	136	57(41.91)	0.17	>0.05
>50~55	6	4(66.66)	51	21(41.18)	0.57	>0.05
>55~60	6	1(16.67)	35	6(17.14)	0.31	>0.05
>60~65	3	1(33.33)	17	5(29.41)	0.01	>0.05
>65	1	0(0.00)	4	2(50.00)	0.83	>0.05

—:无统计结果。

3 讨 论

江苏地区女性人乳头状瘤病毒的感染率为 28.88%,和内蒙古自治区中西部 23.3%的感染率比较相近^[4],但是明显高于北京地区 12.6%的水平^[5],也高于广东虎门地区 19%的水平^[6],同时又低于重庆地区 33.6%的水平^[7],也明显低于浙江温州地区 48.5%的水平^[8]。这说明了 HPV 的感染是存在明显地域性差异的。苏南和苏北地区 HPV 的感染率分别是 28.15%和 32.29%,苏北地区的 HPV 感染率明显高于苏南地区,且差异有统计学意义($P<0.05$),这进一步说明了 HPV 的感染是有地区差异的,这与当地的人群、经济水平、人口流动性、文化与思想观念等可能都存在联系,所以了解当地 HPV 感染具体情况对于当地宫颈癌的防治有着重要意义。

苏北地区女性感染 HPV 的阳性率高于苏南地区,且有统计学差异($P<0.05$),主要集中在 20~25 岁人群和 30~40 岁的女性中,40 岁以上的女性感染 HPV 的阳性率在苏南和苏北地区之间没有统计学差异,也就是说 40 岁以上的女性都容易感染 HPV,这可能是因为 40 岁以上患者的免疫力开始下降,导致 HPV 易感。但在 20~25 岁和 30~40 岁阶段是人的免疫力比较强的性活跃期,这个阶段 HPV 感染在苏南和苏北地区有差异可能主要是由于卫生观念、性行为方式、女性对生殖健康的关注和认识等的不同而造成的 HPV 感染情况的差异,所以这个时期的 HPV 感染可以通过卫生宣传、增加健康体检来达到降低 HPV 感染率。

苏北地区 HPV 感染率在年龄分布上呈现出普遍高水平,同时有 3 个高峰期,第 1 个是 20~25 岁,阳性率为 43.75%;第 2 个是大于 30~35 岁,阳性率为 40.40%;第 3 个是大于 60~65 岁,阳性率为 75.00%。而苏南地区 20~40 岁阶段 HPV 感染率处于较低水平(25%左右),40 岁以后明显升高到 30%以上,并随着年龄的增长呈逐步升高的趋势,到大于 60~65 岁阶段升高到最高峰,阳性率接近 38%。这说明了 HPV 感染率之外,感染集中的年龄也有地域性的差异。结合其他学者的研究也证明了这种现象,内蒙古 HPV 感染集中在 36~40 岁阶段^[4],北京地区 HPV 感染集中在 21~30 岁和 51 岁以上年龄段^[5],重庆 HPV 感染集中在 40~50 岁年龄段^[7],广东虎门地区 HPV 感染集中在 30~40 岁阶段^[6]。这种差异也提示工作者需要了解不同地区 HPV 感染的集中人群,并对这部分人群重点关注。

苏北地区女性高病毒载量 HPV 感染率明显高于苏南地区,且有统计学差异($P<0.05$)。而这部分差异主要集中在大于 30~35 岁的人群中,苏北地区该年龄段 HPV 感染的妇女中病毒载量大于或等于 100 的高载量病毒感染率为 62.50%,明显高于苏南地区的 37.10%,且有统计学差异($P<0.05$)。其他年龄组间没有统计学差异。感染病毒载量越高,患 CIN 2~3 的风险性越大^[9]。CIN2~3 的患者体内高危 HPV 载量随着病变进展呈上升趋势,而阴性患者体内的高危 HPV 载量随着病变进展呈下降趋势^[10]。所以高病毒载量的 HPV 感染是需要更加重视的。对于 HPV 检查结果为高病毒含量的感染,需要格外关注其组织细胞学的检查结果,做到癌前筛查早诊断、早治疗。这项工作在苏北地区大于 30~35 岁的人群中显得非常重要。通过研究发现苏南地区和苏北地区在 HPV 的感染情况有明显差异,这提示 HPV 感染情况是存在地区性差异的,这种差异包括感染率、感染的集中(下转第 2736 页)

如头皮针^[13-14];空针采血用力过大,而非真空采血器;一般情况下,采用促凝管采集的血样 K⁺ 浓度比采用肝素抗凝的血样高 0.3 mmol/L^[15];可能有抗凝剂的污染,如 EDTA-K₂ 等,或一边注射药物,一边采血。(2)运输过程中的影响:从采血到分离血清(或血浆)的时间超过 4 h,包括标本的运送时间。(3)血清(或血浆)分离前的温度^[16]:暴露低温(<10 ℃)可以活化 Na⁺/K⁺-ATP 酶,K⁺ 外流,形成高血钾;高温(>30 ℃)则相反,24 h 后,标本不能用。(4)重复离心,凝块离心挤压过程中 K⁺ 释放。(5)血细胞本身异常,如红细胞异常、高血小板、高白细胞等^[17],都可以引发高血钾。

通过回顾性分析,发现和找出实际工作中的隐性问题——季节性温度变化影响血钾检测结果,对完善工作流程,提高检验质量提供了理论基础。鉴于这些影响因素常常是在操作过程中应当注意的,对所有医务人员进行专业知识的培训尤为重要。建立完善的分析前质控体系,要求医务人员严格按照操作规程进行操作,可以有效降低假性高血钾出现的概率。当然,应该清楚季节性温度变化对 K⁺ 浓度的影响。

参考文献

[1] Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia[J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(3):377-384.

[2] Baer DM, Ernst DJ, Willeford SI, et al. Investigating elevated potassium values[J]. *MLO Med Lab Obs*, 2006, 38(11):24, 26, 30-31.

[3] 韦维,戴盛明. 导致假性高血钾分析前阶段的影响因素[J]. *国际检验医学杂志*, 2009, 30(12):1188-1189.

[4] Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2006, 44(6):750-759.

[5] Ulahannan TJ, McVittie J, Keenan J. Ambient temperatures and potassium concentrations [J]. *Lancet*, 1998, 352 (9141): 1680-1681.

[6] Kogika MM, de Morais HA. Hyperkalemia; a quick reference[J]. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2008, 38(3):477-480.

[7] Turner HE, Peake RW, Allison JJ. Seasonal pseudohyperkalaemia; no longer an issue[J]. *Ann Clin Biochem*, 2012, 49(Pt 1):94-96.

[8] Sinclair D, Briston P, Young R, et al. Seasonal pseudohyperkalaemia[J]. *J Clin Pathol*, 2003, 56(5):385-388.

[9] Gruskay J, Costarino AT, Polin RA, et al. Nonoliguric hyperkalemia in the premature infant weighing less than 1000 grams[J]. *J Pediatr*, 1988, 113(2):381-386.

[10] Johnston JD, Hawthorne SW. How to minimise factitious hyperkalaemia in blood samples from general practice [J]. *BMJ*, 1997, 314(7088):1200-1201.

[11] Sulaiman RA, Twomey PJ, Gama R. Mitigation and detection of spurious potassium and sodium results[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(1/2):1-6.

[12] Mattu A, Brady WJ, Robinson DA. Electrocardiographic manifestations of hyperkalemia[J]. *Am J Emerg Med*, 2000, 18(6):721-729.

[13] Lee HK, Brough TJ, Curtis MB, et al. Pseudohyperkalemia; is serum or whole blood a better specimen type than plasma[J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 396(1/2):95-96.

[14] Kapoor AK, Ravi A, Twomey PJ. Investigation of outpatients referred to a chemical pathologist with potential pseudohyperkalaemia[J]. *J Clin Pathol*, 2009, 62(10):920-923.

[15] Hartland AJ, Neary RH. Serum potassium is unreliable as an estimate of in vivo plasma potassium[J]. *Clin Chem*, 1999, 45(7):1091-1092.

[16] Preiss D, Gunn I. Ambient temperature and pseudohyperkalaemia [J]. *Ann Clin Biochem*, 2006, 43(Pt 4):326-327.

[17] Garwicz D, Karlman M, Ora I. Reverse pseudohyperkalemia in heparin plasma samples from a child with T cell acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(3/4):396-397.

(收稿日期:2012-06-14)

(上接第 2733 页)

年龄阶段,病毒载量的情况等等,这提示工作者在不同的地区 HPV 的诊治以及宫颈癌的预防需要了解当地 HPV 感染特点。针对不同地区的特点,重点关注感染高发年龄阶段人群,关注高 HPV 病毒载量的患者,加强高病毒载量患者的细胞学检查。根据不同地区的感染特点进行有侧重的 HPV 防治工作将会在宫颈癌的预防上起到积极的作用。

参考文献

[1] 李金明. 实时荧光 PCR 技术[M]. 北京:人民军医出版社,2007:240.

[2] Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, et al. Human papillomavirus and HPV vaccines[J]. *Bull World Health Organ*, 2007, 85(9):719-726.

[3] Psyrri A, Dimaio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer[J]. *Nat Pract Oncol*, 2008, 5(1):24-31.

[4] 宿瑞俊,杜瑞军. 内蒙古自治区中西部地区妇女宫颈人乳头瘤病毒感染现状调查及分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2011, 3(3):

173-176.

[5] 南京柱,李秀娟,杨秀. 6 319 例高危型人乳头瘤病毒核糖核酸定量检测的结果分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2012, 19(2):74-77.

[6] 张霞,阮建波,陈金容,等. 广东虎门地区门诊女性人乳头瘤病毒感染调查[J]. *新医学*, 2011, 42(12):828-830.

[7] 夏吉荣,杨双双,祝佳丽,等. 重庆地区妇女人乳头瘤病毒感染的调查分析[J]. *重庆医学*, 2012, 41(9):892-894.

[8] 许锴,卢洁,张德亭,等. 温州市 2 994 例妇女人乳头瘤病毒感染情况分析[J]. *放射免疫学杂志*, 2011, 24(5):572-573.

[9] 刘娜,王英红,阿曼古丽,等. HC2 检测高危型 HPV-DNA 载量与子宫颈病变的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2010, 5(28):4138-4142.

[10] Hesselink AT, Berkhof J, Heideman DA, et al. High-risk human papillomavirus DNA load in a population-based cervical screening cohort in relation to the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer[J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(2):381-386.

(收稿日期:2012-06-11)