

• 调查报告 •

东莞地区女性宫颈人乳头瘤病毒感染及基因型别分布情况分析

赵 芹, 李忠信

(东莞康华医院检验科, 广东东莞 523080)

摘 要:目的 了解东莞地区女性人乳头瘤病毒(HPV)各基因型别的感染和分布情况,为东莞地区 HPV 分子流行病学研究提供依据。方法 采用导流杂交基因芯片技术对 4 675 例女性宫颈脱落细胞标本进行检测,并对结果进行分析。结果 4 675 例临床标本共检出阳性 1 180 例(25.24%, 1 180/4 675),单一型别感染 892 例(19.08%, 892/4 675),288 例(6.16%, 288/4 675),其中高危型 HPV 601 例(12.86%, 601/4 675, 不含多重感染);21 种型别均被检出,其中 HPV52、16、58、33、18 是感染率较高的高危型;感染率较高的低危型别有 HPV53、CP8304、6、11。不同年龄组之间感染率有显著差异。结论 普及早期筛查,对感染患者进行跟踪随访,控制 HPV 的感染是预防或降低宫颈病变的有效途径。

关键词:人乳头瘤病毒; 基因型; 广东

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.22.040

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)22-3029-02

Analysis of the infection and genotype distribution of HPV in Dongguan women

Zhao Qin, Li Zhongxin

(Department of Clinical Laboratory, Dongguan Kanghua Hospital, Dongguan, Guangdong 523080, China)

Abstract: Objective To study the infection and genotypes distribution of HPV in Dongguan women so as to provide the basis for HPV molecular epidemiological studies in Dongguan city. **Methods** 4 675 cytology specimens of uterine cervix were collected for 21 HPV DNA types detection by DNA flow-through hybridization genotyping technique, and the results were analyzed. **Results** Among 4 675 specimens, the infection rate of HPV was 25.24% (1 180/4 675). The single type infection rate of HPV was 19.08% (892/4 675). The multiplicity infection rate of HPV was 6.16% (288/4 675). The infection rate of high-risk type was 12.86% (601/4 675), in addition to the multiplicity of infection. All of 21 HPV types were found. The top five common high risk types were HPV52, HPV16, HPV58, HPV33, and HPV18, respectively. The top four common low-risk types were HPV53, HPV CP8304, HPV6, and HPV11, respectively. The infection rates were significantly different between the different age groups. **Conclusion** Popularizing early screening, following up the infected patients and control the infection of HPV were effective way of preventing and reducing cervical lesions. **Key words:** HPV; genotype; Guangdong

宫颈癌是女性第二大常见癌症,其发病与人乳头瘤病毒(HPV)感染的持续性发展有关^[1-2]。目前共发现 130 种 HPV 基因型别,其中约 40 种型别涉及生殖道的感染,特别是高危型别 HPV 在体内的持续存在和感染,是宫颈癌发生的直接原因^[3],不同地区不同种族感染 HPV 型别不尽相同。本文对来本院就诊或体检的 4 675 例宫颈脱落细胞标本进行了 HPV 基因分型检测,以分析本地区女性 HPV 感染分布情况,为本地区建立 HPV 分子流行病学资料库提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 搜集 2011 年 1 月至 2012 年 12 月于本院就诊或体检的妇女 4 675 例,年龄 17~70 岁,(<20 岁 77 例, >20~30 岁 1 571 例, >30~40 岁 1 999 例, >40~50 岁 869 例, >50 岁 159 例)。

1.2 仪器与试剂 广东凯普生物科技股份有限公司提供的 PCR 仪(KP TC-48)、Hybrid Max 医用核酸分子快速杂交仪、人乳头瘤病毒 HPV 分型试剂盒(PCR+膜杂交法)。

1.3 标本采集 以窥阴器暴露女性宫颈后用棉拭子擦去多余分泌物,将宫颈刷置于宫颈口轻轻转动 4~5 圈,慢慢取出宫颈刷,将其放入装有专用细胞保存液的取样管中,将多余的刷柄折断,旋紧管盖,标注患者标示。将样本置于 4℃条件下存放,在 1 周内完成检测。

1.4 检测方法 (1)核酸提取:严格按照试剂盒说明书操作步

骤提取,如不立即进行扩增,提取的 DNA 模板可暂存于 4℃冰箱,长时间则需于 -20℃保存;(2)扩增:严格按照试剂盒说明书设置循环条件在 TC-48 专用扩增仪上扩增,扩增产物杂交前要 95℃变性成单链;(3)杂交:将已知的 HPV21 种型别的碱基序列探针包被在生物素膜条上,与待测样本扩增并变性成单链的 DNA 产物在 45℃的杂交液中杂交,根据酶标显色原理来对样本 DNA 进行检测和分型。

1.5 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据分析,不同组别 HPV 感染率采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,年龄分布曲线、构成比等图形采用 Excel 2012 软件绘制。

2 结 果

2.1 各基因型感染情况 4 675 份样本中共检测出 1 180 例阳性,其 HPV 基因型感染分布情况见图 1~3(见《国际检验医学杂志》网站“论文附件”)。1 180 例 HPV 阳性患者中 21 种 HPV 型别均被检出。其中高危型(不含复合型)HPV(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68)601 例,低危型(不含复合型)HPV(6、11、42、43、44) 118 例,中国人群常见型 HPV(53、66、CP8304)173 例,复合型 288 例。其中高危型 HPV52(12.88%)、16(12.03%)、58(8.05%)、18(3.39%),低危型 HPVcp8304(5.93%)、53(5.85%),复合型(24.40%)的感染率比较高。

2.2 HPV 感染与年龄关系 HPV 感染各年龄组分段见图

4~5(见《国际检验医学杂志》网站“论文附件”)。4 675 例受检者在小于或等于 20 岁、>20~30 岁、>30~40 岁、>40~50 岁、>50 岁各年龄段 HPV 的感染率分别为 48.05%、30.30%、21.06%、22.32%和 32.70%,各年龄段差异有统计学意义($P<0.05$)。其中小于或等于 20 岁受检者感染率最高,达到了48.05%,其次是大于 50 岁受检者,达 32.7%。

2.3 HPV 复合感染情况 复合感染 288 例患者中,双重感染 217 例(占 18.39%);三重感染 50 例(占 4.24%);四重感染 13 例(占 1.10%);五重感染 3 例(占 0.25%);六重感染 5 例(占 0.42%)。复合感染以小于或等于 20 岁年龄组筛查率最高,占 20.78%。复合感染分布见图 6~8(见《国际检验医学杂志》网站“论文附件”)。

3 讨 论

目前 HPV 基因型的研究结果存在地域差异^[4],笔者对 4 675 例东莞地区女性宫颈标本进行分型检测,统计分析东莞地区 HPV 的感染率为 25.24%,明显高于全国的平均水平 14.20%^[5]。东莞地区 HPV 感染主要以单一基因型为主,单一亚型感染和复合型感染都以 HR-HPV 为主。东莞地区的优势型别是 HPV52(12.88%),其次依次是 16、58、cp8304、53 和 18,东莞地区不同型别感染率存在显著差异。本研究与广东潮州地区农村妇女宫颈癌筛查主要型别为 HPV52、16、58^[6]的调查结果比较一致;重庆地区 HPV 感染率为 29.45%,优势型别依次是 52、16、58、33 和 18^[7]。郑州地区 HPV 感染率为 25.9%,优势型别为 HPV16、58、52 和 35^[8]。北京地区 HPV 感染率为 55.22%,优势型别为 11、16、6 和 58^[9]。说明中国南方地区 HPV52、58 的感染率较北方高。欧美国家主要以 HPV16、18 为主,亚洲地区 HPV52、58 所占比例要高于 HPV45、31、33^[10],本研究结果相同。

HPV 感染有明显的年龄分布特点^[11]。本研究中,4 675 例受检者在小于或等于 20 年龄段的感染率最高,其次是大于 50 岁、>20~30 岁两组,最低是大于 30~40 岁组。检测例数最多的是 20~40 岁年龄组,该年龄组的人群性活动较为频繁,妇科问题相对较多,检测筛查的愿望比较强烈。低年龄组可能因为性行为提前、婚前性行为增多、性行为比较混乱、伴侣数较多,同时生殖道局部和免疫系统相对未被致敏,因而易被 HPV 感染等有关。同时也提示 HPV 感染呈年轻化趋势。老年组则可能是随着年龄增长体内原有的免疫力逐渐消失或激素水平变化而导致潜伏期病毒复活有关。有研究者在年龄小于 25 岁的妇女(16%)及年龄大于 65 岁的妇女(23%)中观察到 2 个 HPV 感染高峰^[12]。这与本研究结果基本一致。

有学者认为,HPV 多重感染与宫颈癌和癌前病变的相关性并未增高,它们导致宫颈癌的危险性没有统计学意义^[13];但也有学者认为 HPV 多重感染是宫颈高级别病变发生的一个显著的危险因素^[14],而且 HPV 多重感染可降低宫颈癌患者的放疗效果和存活率^[15]。本研究显示 1 180 例阳性病例中多重感染 288 例,占 24.41%,主要为二重感染,多重感染也仍以 HR-HPV 为主。多重感染与各年龄组之间无显著性差异。

了解本地区 HPV 感染情况及 HPV 型别的分布,及早发现 HPV 感染的高危人群,对其进行积极干预,及时建立数据库,跟踪随访。对研究本地区 HPV 分子流行病学、控制 HPV

感染和降低本地区宫颈病变的发生率具有重要意义;同时也对本地区 HPV 疫苗的研制和应用、宫颈癌的早期诊断、预测病变进展和指导治疗具有重要价值。

参考文献

[1] Gök M, Heideman DAM, van Kemenade FJ, et al. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study[J]. BMJ, 2010, 340: c1040.

[2] Szarewski A, Cadman L, Mesher D, et al. HPV self-sampling as an alternative strategy in non-attenders for cervical screening-a randomised controlled trial[J]. Br J cancer, 2011, 104(6): 915-920.

[3] Halfon P, Benmoura D, Khiri H, et al. Comparison of the clinical performance of carcinogenic HPV typing of the Linear Array and Papillocheck HPV-screening assay[J]. J Clin Virol, 2010, 47(1): 38-42.

[4] 张丽娜, 周蓓蓓, 陈昕华, 等. 区域性人乳头瘤病毒基因型别检测临床研究[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(16): 1147-1149.

[5] 赵戴君, 龚向真. 上海市社区子宫颈癌人乳头瘤病毒感染现状及危险因素研究[J]. 现代预防医学, 2010, 37(10): 1867-1872.

[6] 罗招云, 杨立业, 翁妙珊, 等. 潮州地区人乳头瘤病毒型别分布特征分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2011, 3(3): 177-180.

[7] 李童, 李甜, 马永鹏, 等. 重庆地区人乳头瘤病毒各亚型感染情况的临床分析[J]. 检验医学与临床, 2012, 8(9): 1979-1981.

[8] 闫琛, 杨广英. 郑州市女性 HPV 感染状况及基因型的分布情况调查[J]. 中外医学研究, 2012, 2(10): 64-66.

[9] 刘朝圣, 陈新, 连石. 北京地区妇女宫颈人乳头瘤病毒感染及亚型分布情况分析[J]. 中国艾滋病性病, 2012, 9(18): 604-606.

[10] An HJ, Cho NH, Lee SY, et al. Correlation of cervical carcinoma and p recancerous les ions with human papillomavirus(HPV) genotypes detected with the HPV DNA chip micro array method[J]. Cancer, 2003, 97(7): 1672-1680.

[11] 曹喜琴, 杜海军, 周玲. 人乳头瘤病毒感染的影响因素[J]. 国际病毒学杂志, 2006, 13(4): 104-107.

[12] Solomon D, Nayar R. 子宫颈细胞学 Bethesda 报告系统[M]. 2 版. 黄受方, 张长淮, 余小蒙, 译. 北京: 人民军医出版社, 2009: 78-83.

[13] An HJ, Cho NH, Lee SY, 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.

[14] Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, et al. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance[J]. Am J Obstet Gynecol, 1995, 172(3): 946-954.

[15] Bachtiary B, Obermair A, Dreier B, et al. Impact of multiple HPV infection on response to treatment and survival in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer[J]. Int J Cancer, 2002, 102(3): 237-243.

(收稿日期: 2013-06-18)