

• 临床检验研究论著 •

## 四川东北地区女性人乳头瘤病毒感染的型别分布

邓健康, 郭晓兰<sup>△</sup>

(川北医学院附属医院检验科, 四川南充 637000)

**摘要:**目的 调查引起川东北地区女性泌尿生殖道感染的人乳头瘤病毒(HPV)的基因型别分布状况,为该地区 HPV 感染的诊断和防治提供依据。方法 采用聚合酶链反应和基于反向膜杂交的基因芯片技术对临床送检的 1 193 例女性泌尿生殖道感染标本进行 HPV 检测。结果 1 193 例标本中有 586 例为 HPV 阳性, HPV 总感染率为 49.12%;在被检测的 23 种 HPV DNA 基因亚型中有 21 种被检出。在 586 例 HPV 阳性感染者中,单一亚型 HPV 感染率为 61.43%,两型混合 HPV 感染率为 25.09%,多型(3 型及 3 型以上)混合 HPV 感染率为 13.48%; HPV 亚型分布情况为: HPV6 型 30.55%、HPV11 型 27.99%、HPV16 型 28.84%、HPV58 型 12.97%、HPV43 型 11.09%、HPV33 型 8.02%、HPV18 型 5.97%、HPV52 型 5.29%,其他 HPV 亚型的感染率均低于 5.00%;对同年龄段女性而言, HPV 总感染率、高危型 HPV 感染率及低危型 HPV 感染率的组间比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 川东北地区女性 HPV 感染率高,且以 HPV 单一亚型感染为主; HPV16 为高危型 HPV 感染的主要型别,其次为 HPV58 和 HPV33; HPV6 和 HPV11 为低危型 HPV 感染的主要型别; HPV 各亚型的感染率与年龄有一定关系。

**关键词:**人乳头瘤病毒; 基因型; 宫颈癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.04.017

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)04-0421-03

## Human papillomavirus genotypes in women of Northeast Sichuan

Deng Jiankang, Guo Xiaolan<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the distribution of human papillomavirus (HPV) genotype in women with genitourinary tract infection (GTI) in Northeast of Sichuan province and provide evidence for diagnosis and prevention. **Methods** Gene chip technology was performed to examine HPV-DNA of each collected sample in 1 193 women with GTI. **Results** 586 samples had positive HPV among 1 193 samples, with a positive rate of 49.12%; 21 HPV genotypes were detected successfully in 23 types of HPV DNA subtypes tested. Among 586 samples of HPV infection, 61.43% were infected by single HPV genotype, 25.09% were infected by two HPV genotypes and 13.48% were infected by multiple HPV genotypes; In the rate of HPV genotype infection, the percentages of HPV6, HPV11, HPV16, HPV58, HPV43, HPV33, HPV18, HPV52 were 30.55%, 27.99%, 28.84%, 12.97%, 11.09%, 8.02%, 5.97%, 5.29% respectively, and the rates of other HPV genotypes infection were less than 5.00%; There were significant differences in the infection rates of HPV and high risk HPV subtypes and low risk HPV subtypes among different age groups of women. **Conclusion** HPV infection was substantially severe and the major HPV infection types were multiple HPV subtypes infections in northeast of sichuan women; the most frequent infection of high risk HPV subtypes was HPV16, followed by HPV58 and HPV33. HPV6 and HPV11 subtypes were the major HPV subtypes among the low risk HPV infections.

**Key words:** human papillomavirus; genotype; cervical cancer

人乳头瘤病毒(HPV)是一种嗜黏膜和皮肤上皮,与肿瘤发生、发展密切相关的病毒,临床上常根据 HPV 亚型致病力大小或致癌危险性大小的不同将 HPV 分为低危型和高危型两大类。已知低危型 HPV(如 HPV6、11、42、43、44 等)常引起生殖道湿疣等良性病变;而高危型 HPV(如 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、83、MM4 等)则与子宫颈上皮内瘤变(CIN)和宫颈癌的发生密切相关<sup>[1]</sup>。由于 CIN 和宫颈癌 HPV 感染型别和分布在国家、地理及民族等方面有一定差异<sup>[2-3]</sup>,因此对本地区女性 HPV 的基因型别分布进行研究,可以为本地区 HPV 感染的诊断和防治提供依据。

**1 资料和方法**

**1.1 一般资料** 2009 年 5 月至 2013 年 1 月在川北医学院附属医院门诊和住院部因生殖系统炎症就诊的女性患者(相同患者不重复计入)1 193 例,年龄 14~86 岁,平均(36.52±10.10)

岁,患者来自南充、遂宁、广安、达州等四川东北地区。

**1.2 检测标本采集** 用专用采样刷采集患者宫颈脱落细胞或采集疣状新生物组织(需将疣状新生物组织用组织剪剪碎),标本采集后隔离保存于宫颈脱落细胞收集器中,并尽可能在当天进行 DNA 的分离处理,部分当天无法及时处理的标本需置 4℃或-20℃冰箱保存。

**1.3 仪器和试剂** PCR 扩增仪由 Bio-Rad 公司生产, FYY-3 型分子杂交仪由兴化市分析仪器厂生产。HPV DNA 分型基因芯片检测试剂盒由深圳亚能生物技术有限公司提供,可同时检测 23 种 HPV 亚型,包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、83、MM4 等 18 种高危型和 HPV6、11、42、43、44 等 5 种低危型。

**1.4 方法** 主要包括样本的前处理, HPV DNA 的提取, HPV DNA 的 PCR 扩增, HPV DNA 扩增产物的杂交和显色,结果的判定等步骤,各步骤均应严格按仪器和试剂盒说明书进

行操作,每次实验都设置阴性和阳性对照。

**1.5 统计学处理** 同一患者多次送检的 HPV 分型检查结果只以首次检查结果纳入统计。采用 SPSS17.0 软件进行数据处理,计数资料以百分率表示,组间率的比较采用  $\chi^2$  检验,检验水准为  $\alpha=0.05, P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 HPV 感染率** HPV 的总感染率为 49.12% (586/1 193);其中只有高危型 HPV 感染的检出率为 18.52% (221/1 193),只有低危型 HPV 感染的检出率为 17.69% (211/1 193),高、低危型 HPV 混合感染的检出率为 18.86% (225/1 193)。

**2.2 HPV 各亚型感染的分布情况** 在被检测的 23 种 HPV DNA 基因型中,除了高危型中的 39 亚型和低危型中的 44 亚型外,其他 21 种基因型均有检出。在 HPV 感染者中,高危型主要以 HPV16 为主,占 28.84%;其次为 HPV58,占 12.97%;其余按所占比例依次为 HPV33 (8.02%)、HPV18 (5.97%)、HPV52 (5.29%)。低危型主要以 HPV6 和 HPV11 为主,分别占 30.55% 和 27.99%;其次为 HPV43,占 11.09%。高危型和低危型感染主要以 2 种或 2 种以上亚型的混合感染为主。见表 1。

表 1 586 例 HPV 感染者的 HPV 亚型分布

HPV 类型	单一感染(n)	混合感染(n)	所占比例(%)
<b>高危型</b>			
HPV16	82	87	28.84
HPV18	11	24	5.97
HPV31	6	11	2.90
HPV33	13	34	8.02
HPV35	6	17	3.92
HPV45	2	14	2.73
HPV51	0	2	0.34
HPV52	11	20	5.29
HPV53	3	12	2.60
HPV56	8	21	4.95
HPV58	23	53	12.97
HPV59	2	15	2.90
HPV66	0	14	2.39
HPV68	1	15	2.73
HPV73	1	8	1.54
HPV83	0	5	0.85
HPVMM4	2	3	0.85
<b>低危型</b>			
HPV6	85	94	30.55
HPV11	81	83	27.99
HPV42	5	16	3.58
HPV43	18	47	11.09

**2.3 HPV 单一、双重、多重感染的分布** 586 例 HPV 阳性感染者中,单一 HPV 亚型感染 360 例,占 61.43%;双重 HPV 亚型感染 147 例,占 25.09%;多重 HPV 亚型感染 79 例,占 13.48%,其中三重感染 47 例 (8.02%),四重感染 22 例 (3.75%),五重及五重以上感染 10 例 (1.71%)。单一 HPV 亚型感染者以 HPV6、HPV16、HPV11 感染为主,其次为

HPV58、HPV43、HPV33、HPV18、HPV58 等,见表 1。双重 HPV 亚型感染者中,出现较多的为 HPV6/16 双重感染 (17/147),其次为 HPV6/11 (6/147)、HPV43/11 (6/147)、HPV16/33 (6/147)、HPV16/58 (6/147)、HPV18/11 (6/147)、HPV58/11 (6/147) 双重感染;多重 HPV 亚型感染者中较多的为 HPV16/6/11 (6/79) 和 HPV16/6/43 (3/79) 三重感染。

**2.4 年龄与 HPV 感染的关系** 不同年龄段的患者 HPV 感染率的差异有统计学意义 ( $\chi^2=33.48, P<0.01$ ),大于 50 岁患者的 HPV 感染率最高 (79.77%),小于或等于 20 岁患者的 HPV 感染率也超过了 50%,见表 2。<20 岁、20~<30 岁、30~<40 岁、40~50 岁、>50 岁患者的高危型 HPV 感染率分别为 34.09%、26.80%、30.85%、32.25%、54.43%,不同年龄段患者间感染率的差异有统计学意义 ( $\chi^2=22.49, P<0.01$ )。以上患者低危型 HPV 的感染率分别为 43.18%、34.97%、25.16%、28.34%、45.57%,不同年龄段患者间感染率的差异有统计学意义 ( $\chi^2=21.49, P<0.05$ )。

表 2 HPV 感染的年龄分布

年龄(岁)	n	HPV 阳性[n(%)]
<20	44	23(52.27)
20~<30	306	151(49.35)
30~<40	457	210(45.95)
40~<50	307	139(45.28)
>50	79	63(79.77)

**3 讨 论**

HPV 与多种疾病密切相关,全世界 5.5% 的现患癌症与 HPV 感染有关<sup>[4-5]</sup>。本研究中,四川东北地区女性 HPV 的总感染率为 49.12% (其中均为高危型 HPV 的感染率为 18.52%,均为低危型 HPV 的感染率为 17.69%,高低危型 HPV 混合感染率为 18.86%),高于重庆 (37.21%)<sup>[6]</sup>、深圳 (24.49%)<sup>[7]</sup>、天津 (29.20%)<sup>[8]</sup>、陕西 (18.70%)<sup>[9]</sup> 等地区,可能是因为纳入本研究的对象为因生殖系统炎症于本院就诊的女性患者。

本研究中检测的 23 种 HPV DNA 基因型,除了高危型中的 39 亚型和低危型中的 44 亚型外,其他 21 种基因型均被检出。HPV16 是本地区最重要的高危型 HPV,同时 HPV58、HPV33、HPV18、HPV52 等高危 HPV 感染也比较常见。四川东北地区低危型 HPV 感染以 HPV6、HPV11 为主,表明临床上大部分的尖锐湿疣与这两种低危 HPV 感染有关。由于不同地区、不同人群流行的 HPV 型别不尽相同<sup>[10-11]</sup>,明确了本地区主要的高危和低危 HPV 流行型别,就有利于本地区 HPV 感染的诊断和防治。

本地区 HPV 感染包含单一亚型感染、双重亚型感染和多重亚型感染,但以单一亚型感染为主。在所有 586 例 HPV 阳性患者中,单一 HPV 亚型感染者占 61.43%,双重 HPV 亚型感染者占 25.09%,多重 HPV 亚型感染者占 13.48%。HPV6、HPV16、HPV11 是最主要的单一 HPV 亚型感染型别;HPV6/16 则是双重 HPV 亚型感染中最常见的模式;在所有的双重和多重 HPV 亚型感染中,HPV6、HPV16 和 HPV11 最为常见,提示这 3 种 HPV 亚型在临床 HPV 感染中扮演着关键角色。虽然大部分宫颈内皮损伤主要由 1 种 HPV 亚型感染引起,共感染的其他 HPV 亚型通常处于潜伏状态而对宫颈

内皮的损伤作用不大,但同时感染多种 HPV 亚型必然会增加宫颈细胞异形增生和妇女患宫颈癌的风险<sup>[12-13]</sup>。所以,对于临床上检出 HPV 多种亚型同时感染的患者,有必要通过增加随访的频率,定期进行宫颈组织病理学检查或加强治疗等干预措施来降低宫颈细胞癌变的风险。

本地区不同年龄段女性 HPV 感染率均超过了 45%,这可能与研究纳入的对象均为生殖系统炎症患者,而且送检标本大多是临床已初步怀疑有 HPV 感染的标本有关。>50 岁的患者 HPV 总感染率、低危型 HPV 感染率和高危型 HPV 感染率均比其他年龄段患者高。高危型 HPV 与 CIN、宫颈癌的发生密切相关<sup>[14]</sup>,应加强对本地区 50 岁以上女性人群的 HPV 筛查,以减少宫颈癌的发生。

HPV16 是四川东北地区女性 HPV 感染最主要的高危亚型,提示以预防 HPV16 感染为主的 HPV 疫苗适用于该地区。同时,HPV58 型和 HPV33 型是该地区另外两个重要的高危 HPV 亚型,由于 HPV58、HPV33 也具有较强的致癌性,研发该地区新型 HPV 疫苗时必须同时兼顾该疫苗预防 HPV58、HPV33 感染的有效性。

参考文献

[1] 李慧弘. 人乳头瘤病毒与生殖系统肿瘤[J]. 肿瘤学杂志, 2010, 16(11): 864-868.  
 [2] Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective[J]. J Nail Cancer Inst, 1995, 87(11): 796-802.  
 [3] 姚敏, 何建方, 王翔, 等. 湖州地区门诊女性患者感染人乳头瘤病毒基因型流行谱调查[J]. 现代预防医学, 2010, 37(17): 3239-3240.  
 [4] Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL. Advances in cancer epidemiolo-

gy: understanding causal mechanisms and the evidence for implementing interventions[J]. Annu Rev Public Health, 2005, 26(1): 37-60.  
 [5] Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology [J]. Gynecol Oncol, 2007, 107(Suppl 1): S2-5.  
 [6] 张晓静, 袁瑞, 代红莹. 重庆永川地区妇科门诊人乳头瘤病毒亚型分布的研究[J]. 重庆医科大学学报, 2010, 26(9): 1407-1410.  
 [7] 于德亮, 田立慧, 王彦锦. 1 202 例健康体检妇女 HPV 感染情况分析[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(20): 3085-3087.  
 [8] 李亚宁, 马艳侠. 某城区女性人乳头瘤病毒感染状况调查分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(9): 1066-1067.  
 [9] 王维鹏. 我院妇女宫颈感染高危型人乳头瘤病毒基因型分布[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(13): 2040-2041.  
 [10] 何进才, 李瑞, 周丹, 等. 人乳头瘤病毒基因分型及其与子宫颈细胞学异常相关性研究[J]. 重庆医学, 2011, 40(33): 3331-3334.  
 [11] Gargiulo F, De Francesco MA, Schreiber C, et al. Prevalence and distribution of single and multiple HPV infections in cytologically abnormal cervical samples from Italian women[J]. Virus Res, 2007, 125(2): 176-182.  
 [12] 王晓静, 刘玉玲. HPV 分型检测在宫颈癌前病变筛查中的应用价值[J]. 医药论坛杂志, 2008, 29(7): 29-30.  
 [13] 周武, 陈占国, 陶志华, 等. 不同 HPV 亚型的多重感染和年龄因素与宫颈病变的关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2008, 18(12): 2632-2634.  
 [14] 代红莹, 张晓静. 重庆永川地区人乳头瘤病毒感染亚型、年龄分布及多重感染影响的研究[J]. 重庆医学, 2013, 42(6): 619-621.

(收稿日期: 2013-10-20)

(上接第 420 页)

更加显著。(3)CRF 患者(排除伴有急性炎症者)血清铁蛋白水平显著低于 NC 组; IDA 组血清铁蛋白水平比 NC 组更是大幅度降低; CRF 贫血患者与 IDA 患者血清铁蛋白水平的比较显示, 前者降低的程度远不如后者严重。以上结果中 CRF 贫血组血清铁参数改变与其他的文献报道<sup>[1-9]</sup>基本一致, 而 IDA 组血清铁参数改变也与其他学者临床观察结果<sup>[10-13]</sup>相符。

作者尚未见到将 CRF 贫血患者血清铁参数与 IDA 患者进行对比的研究报道。本组临床研究结果明确显示: 虽然 CRF 贫血与 IDA 贫血状况十分相似, 但该两组患者血清铁参数的改变却存在差异。IDA 组主要表现为血清铁和作为铁贮存、转运重要载体的铁蛋白<sup>[10-13]</sup>显著减少, 而 TIBC 反而升高。也即是说, IDA 患者表现为生成血红蛋白的原料铁及其贮存、转运显著缺乏。CRF 贫血组则主要表现为 TIBC 的显著降低, 其他铁参数改变程度相对较轻。这种 TIBC 降低可能与 CRF 患者血清蛋白丢失有关<sup>[1-9]</sup>。也即是说, CRF 贫血患者主要表现为铁代谢、利用能力显著降低。

参考文献

[1] 郭慧娟, 尚晓泓. 慢性肾衰铁参数与贫血的关系[J]. 中国医药导报, 2008, 5(36): 84-85.  
 [2] 胡志娟, 郭岚, 宗毅, 等. 急、慢性肾衰竭病人血清铁蛋白及甲状旁腺素水平的变化[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(15): 1957-1958.  
 [3] 董进梅. 肾性贫血患者血清铁参数检测的临床意义[J]. 临床医学, 2009, 29(2): 85-86.

[4] 蒋小红, 吕旭军, 许德顺. 铁代谢与慢性肾功能衰竭的关系[J]. 检验医学, 2010, 25(5): 391-392.  
 [5] 韩叶光, 符生苗, 蔡俊宏, 等. 血清铁参数检测在肾性贫血病人中的意义[J]. 中国热带医学, 2010, 10(10): 1295.  
 [6] 徐卫锋, 石永兵. 慢性肾衰患者的铁代谢状况[J]. 浙江中西医结合杂志, 2006, 15(12): 738-739.  
 [7] 何惠, 刘基铎, 石良招. 慢性肾功能衰竭患者贫血与铁原料关系探讨[J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(20): 2774-2775.  
 [8] 王乐, 王保兴, 潘江皓, 等. 微量元素铜对慢性肾衰竭大鼠模型肾性贫血的干预作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(8): 723-724.  
 [9] 王天然, 王蓝天, 古宇, 等. 槲皮素干预慢性肾衰大鼠贫血及血清铁参数的实验研究[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(11): 765-768.  
 [10] 胡恒贵, 秦淑国. 红细胞参数及铁代谢指标在鉴别缺铁性贫血与慢性病贫血中的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(4): 419-420.  
 [11] 吕龙. 血清铁、铁蛋白和铁染色对缺铁性贫血诊断价值的研究[J]. 中国医药科学, 2012, 2(10): 131.  
 [12] 秦海秋, 黎俊梅. 应用红细胞相关参数与铁蛋白检测联合诊断贫血的价值[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2012, 33(11): 1442.  
 [13] 陈昌辉, 李茂军, 张熔, 等. 婴幼儿铁缺乏症和缺铁性贫血的诊断与防治[J]. 现代临床医学, 2012, 38(5): 390-393, 396.

(收稿日期: 2013-11-03)