

• 论 著 •

贵港地区 13 156 例女性宫颈人乳头瘤病毒型别分析

程卫萍

(贵港市中西医结合骨科医院皮肤性病科,广西贵港 537100)

摘要:目的 分析贵港地区女性人乳头瘤病毒(HPV)感染亚型的分布情况,确定该地区的优势型别。方法 采用核酸分子快速导流杂交分型技术对 2013 年 7 月至 2014 年 7 月在贵港地区妇产科门诊就诊的 13 156 例女性进行生殖道 21 种 HPV 基因型的筛查,并进行高危 HPV 检测及分型来筛查宫颈癌。结果 共检出 HPV 阳性 4 682 例,感染率 35.59%;21 种基因型全部检出,以单一型感染为主,HPV 基因型检出由高到低依次为:HPV-52(16.28%)、HPV-16(14.01%)、HPV-58(8.48%)、HPV8304(7.58%)、HPV-6(6.79%)、HPV-11(5.72%)。结论 该地区女性感染 HPV 的主要型别为 HPV-52。

关键词:人乳头瘤病毒;快速导流杂交分型技术;基因分型;宫颈癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.18.028

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)18-2683-03

Analysis on type distribution of cervical human papilloma virus in 13 156 women in Guigang area

Cheng Weiping

(Department of Dermatology and STD, the Orthopaedics Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Guigang, Guangxi 537100, China)

Abstract: **Objective** To analyze distribution of human papilloma virus(HPV) subtypes in women infected by HPV in Guigang area, and to determine the dominant type in this region. **Methods** 21 genital HPV genotypes were screened in 13 156 women in out-patient clinic in Guigang area from July 2013 to July 2014 by using rapid flow-through hybridization technique of nucleic acid molecules, and high-risk HPV detection and typing was carried out for screening cervical cancer. **Results** A total of 4 682 HPV-positive women were identified and the infection rate was 35.59%. All of 21 genotypes were checked out, dominated by single infection. The percentages of HPV genotypes from high to low was HPV-52 (16.28%), HPV-16 (14.01%), HPV-58 (8.48%), HPV8304 (7.58%), HPV-6 (6.79%) and HPV-11 (5.72%). **Conclusion** The dominant genotype of HPV of women in this area is HPV-52.

Key words: human papilloma virus; fast-flow-through hybridization techniques; genotyping; cervical cancer

国外研究表明,宫颈癌发生的重要因素是高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)持续感染^[1-2]。目前已经分离出 130 多种 HPV 亚型,HPV 是一种经性传播的病毒,感染型别有地区性差异^[3],了解贵港地区 HPV 亚型的分布,不同亚型与宫颈癌的相关性,可以指导宫颈癌疫苗的使用和开发。本研究回顾性分析了本院一年来 13 516 例受检女性 HPV 检测结果,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 标本来源 标本均来自 2013 年 7 月至 2014 年 7 月本院妇科门诊(包括三区二县市)患者,年龄 16~74 岁,平均(30.5±7.8)岁,受检女性由妇科医生用专用的宫颈刷子刷取细胞,放入专用的保存液中保存,做好标本标记,尽量进行分离处理,来不及处理的标本置于 2~8℃冰箱,2 d 内检测。

1.2 方法

1.2.1 HPV 基因分型检测 采用 Hybrimax 基因芯片导流杂交的方法,试剂盒来自潮州凯普生物技术有限公司的 HPV 核酸扩增分型试剂盒,按照试剂操作规程操作。21 种 HPV 分别为 13 个 HR-HPV,包括 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68;5 个低危型(LR-HPV),包括 6、11、42、43、44;3 个其他型别,包括 53、66 和 CP8304。

1.2.2 结果判读 按芯片上 HPV 亚型分布的相应着色点判断,HPV 基因同时出现两种或两种类型以上属多重感染。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理与统计分析,计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验进行比

较分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HPV 感染类型分布 在 13 156 例体检女性中共检出 HPV 感染 4 682 例,感染率为 35.59%(4 682/13 156),13 种 HR-HPV 感染率为 24.61%(3 238/13 156),5 种 LR-HPV 感染率为 5.20%(684/13 156)。感染百分比最高的是 HPV-52,占 16.28%;其次为 HPV-16、HPV-58,分别占 14.01%、8.48%,感染百分比前 3 位的均为 HR-HPV。在感染者中,HPV 单一亚型感染率为 82.42%(3 859/4 682),HPV 多亚型感染率为 17.58%(832/4 682)。见表 1。

表 1 HPV 感染类型分布

HPV 亚型	单型感染 例数(n)	多重感染 例数(n)	总感染例数 (n)	百分率 (%)
HR-HPV				
HPV-52	655	107	762	16.28
HPV-16	543	113	656	14.01
HPV-58	331	66	397	8.48
HPV-18	249	52	301	6.43
HPV-68	189	45	234	5.00
HPV-33	173	37	210	4.49
HPV-39	161	39	200	4.27

续表 1 HPV 感染类型分布				
HPV 亚型	单型感染 例数(n)	多重感染 例数(n)	总感染例数 (n)	百分率 (%)
HPV-31	115	19	134	2.86
HPV-51	80	16	96	2.05
HPV-56	67	17	84	1.79
HPV-59	65	18	83	1.77
HPV-45	36	7	43	0.92
HPV-35	31	7	38	0.81
LR-HPV				
HPV-6	257	61	318	6.79
HPV-11	206	62	268	5.72
HPV-44	58	11	69	1.47
HPV-42	16	7	23	0.49
HPV-43	6	0	6	0.13
其他				
HPV8304	292	63	355	7.58
HPV-53	217	49	266	5.68
HPV-66	112	27	139	2.97
合计	3 859	823	4 682	100.00

2.2 不同年龄段女性 HPV 阳性率比较 20~<30 岁女性 HPV 阳性率明显高于其他年龄段女性,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同年龄女性 HPV 检测			
年龄(岁)	n	阳性例数(n)	阳性率(%)
20~<30	4 478	2 106	47.03
30~<40	4 019	1 309	32.57*
40~<50	3 009	943	31.34*
≥50 岁	1 650	324	19.64*
合计	13 156	4 682	35.59

*: $P<0.05$,与 20~<30 岁女性 HPV 阳性率比较。

3 讨 论

宫颈癌是妇科常见的恶性肿瘤之一,发病率居女性恶性肿瘤第 2 位,在发展中国家居第 1 位。国外研究显示,HR-HPV 的持续感染是宫颈癌发生的必要条件,所有宫颈癌几乎都可以检测到 HPV^[1]。Bosch 等^[2]研究也发现 93%的宫颈癌都可以检测出 HPV DNA。目前 HPV 有 130 多种亚型,约 90% HPV 感染者能自然清除病毒,当人体免疫抑制和免疫缺陷时,生殖器 HPV 感染和相关疾病的发病率均增加^[3]。流行病学和生物学资料证明,HR-HPV 感染是宫颈癌和癌前病变的主要原因,基因检测早于细胞形态的改变,因此 HPV DNA 的检测已成为筛查和预防宫颈癌的关键^[4]。于是 HR-HPV 检测被临床广泛应用。本研究对贵港地区 13 156 例女性进行 21 种亚型 HPV 筛查检测,HPV 感染 4 682 例,总感染率为 35.59%,与昆明地区的 33.53%^[5],和重庆永川地区的 37.65%^[6]相近,但低于浙江绍兴市的 43.14%^[7]。

应用 Hybrimax 技术可同时检测 HPV 的 21 种不同亚型,并将不同型的 HPV 分为高危组和低危组^[8],有助于筛选高风险人群(HR-HPV 感染者)。预防和治疗 HPV 感染的理想方法是疫苗接种。研究 HPV 疫苗需要了解各地区 HPV 型别的感染状况及流行趋势等资料和该地区宫颈癌组织中 HPV 的感染率、感染优势型别。本研究对 13 156 例宫颈癌筛查女性进行 HR-HPV 分型检测,发现贵港地区 13 种 HR-HPV 阳性率为 24.61%,5 种 LR-HPV 阳性率为 5.20%。在 HPV 感染者中,HPV 单一感染率为 82.42%,多重感染率为 17.58%,说明了贵港地区单一感染占很大的百分比。

全球范围内不同国家和地区 HPV 感染率存在着地域性差别^[9],在贵港地区不同亚型 HPV 的感染存在着明显差异,贵港地区的优势型别是 HPV-52,其次为 HPV-16、58,HPV8304,HPV-6、18、11、53 和 68,这一结果有别于欧美国家以 HPV-16、18 为主,而在非洲 HPV-45 是第 3 大型别^[10],亚洲地区 HPV-52、58 所占百分比要高于 HPV-45、31、33^[11]。中国大陆 HPV-16 亚型居第 1 位,HPV-18 亚型居第 2 位,HPV-58、52 亚型分别居第 3、4 位^[12]。中国南方地区 HPV-52、58 亚型的感染较北方高,沈阳地区为 HPV-52、58,山西为 HPV-58、52^[13],江苏常州地区 HPV 感染率为 20.14%,优势型分别依次是 HPV-16、58、39、52、6^[14]。重庆永川地区优势型是 HPV-16(9.92%)、HPV-6(5.74%)、HPV-11(4.36%)、HPV-33(1.32%)、HPV-58(1.05%)^[6],Huang 等^[14]发现 HPV-52、58 亚型在上海宫颈癌患者中的阳性率为 42.5%,甚至高于 HPV-16、18 亚型。广州地区最常见的 HPV 基因型依次为 16、52、58、68^[15],贵州地区 HPV 感染的优势基因型依次为 16、52、18、58^[16],潮洲地区 HPV 感染优势型别为 52、16、58、68^[17]。广西贵港属桂东南地区,与本省内的南宁市相邻,南宁地区 HPV 感染的优势型别为 52,其次是 16 和 58 型,在感染者中 HPV 单一感染率为 61.07%,HPV 多亚型感染率为 38.93%^[18],前 3 位基因排列与贵港地区相同,本次调查结果与上述研究结果大致相符。与国外其他地区相比,贵港地区 HPV 感染亚型分布存在着差异,这种差异可能与复杂的地理环境、社会生物因素或宿主遗传免疫因素有关。研究表明,贵港地区 HPV-52 是最常见病的高危型,更早的研究证明,中国人的宫颈癌组织中 HPV-52、58 检出率高达 20%~25%^[19-20],说明这几种型别的 HPV 与宫颈癌也有密切的关系。但 HPV-16、58 也占很高的百分比。这一地域分布的特点提示贵港地区伴有 HPV-52、16、58 宫颈感染的女性发展成宫颈癌的可能性增加,同时也提示贵港地区用于宫颈癌预防的有效疫苗除针对 HPV-52 外,还需针对 HPV-16 和 58 等型别,贵港地区 HPV-8304、HPV-6 及 HPV-11 有一定的地域和人群特点,亚型率为 5.78%,提示大部分的尖锐湿疣由这 3 种型别引起。值得在宫颈与癌前病变的防治策略中考虑 HPV-52 检查的重要指标。

本地区 13 种 HR-HPV 感染率为 24.61%,5 种 LR-HPV 感染率为 5.20%,涉及中国人群的 21 种 HPV 亚型在研究中均有检出,HR-HPV 感染以 HPV-52、16、58、18 为主,约占亚型的 45.19%,说明贵港地区妇科就诊患者中 HPV 感染以 HR-HPV 为主,对宫颈癌的筛查有意义,其对中国女性的特异性致癌作用不容忽视。Vaccarella 等^[21]的研究认为,宫颈病变的程度与多重感染无关。在 LR-HPV 中以 HPV8304、6、11 最

为普遍,目前 HPV 疫苗主要针对 HPV-16 和 HPV-18 型感染,提出在今后 HPV 疫苗中还应注意对 HPV-52 和 HPV-58 型的防治。

综上所述,做好 HPV 基因亚型的检测,才能早发现、早诊断、早干预宫颈细胞癌前病变,从而有效防止宫颈癌的发生,降低宫颈癌的病死率。

参考文献

- [1] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical Cancer worldwide [J]. *J Pathol*, 1999, 189(1): 12-19.
- [2] Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical Cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical Cancer (IBSCC) Study Group [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87(11): 796-802.
- [3] Coglianò V, Buan R, Straif K, et al. Carcinogenicity of human papillomavirus [J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(4): 204-207.
- [4] Das AB, Loying P, Bose B. Human recombinant Cripto-1 increases doubling time and reduces proliferation of HeLa cells Independent of pro-proliferation pathways [J]. *Cancer Lett*, 2012, 318(2): 189-198.
- [5] 满宝华,汪坚,黄艳梅. 1372 例宫颈感染人乳头瘤病毒基因分型的探讨 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2014, 6(2): 110-112.
- [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, 35(9): 1407-1410.
- [7] 余鑫煜,孙红岗,李志国,等. 女性人乳头瘤病毒感染及基因型别分析 [J]. *医学研究杂志*, 2011, 40(12): 98-100.
- [8] Cox JT. Human papillomavirus testing in primary cervical screening and abnormal Papanicolaou management [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2006, 61(6 Suppl 1): S15-25.
- [9] Clifford G, Franceschi S, Diaz M, et al. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases [J]. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl 3): S26-34.
- [10] Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical Cancer worldwide: a meta-analysis [J].

Br J Cancer, 2003, 88(1): 63-73.

- [11] 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.
- [12] Kw LW, Yf W, Chan MK, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical Cancer: a multicenter study in China [J]. *Int J Journal Cancer*, 2002, 100(3): 327-331.
- [13] 王红旗,郭远瑜,汪敏,等. 6868 例妇科门诊病人 HPV 感染状况及基因型分析 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2010, 20(5): 1204-1206.
- [14] Huang S, Afonina I, Miller BA, et al. Human papillomavirus types 52 and 58 are prevalent in cervical cancers from Chinese women [J]. *Int J Cancer*, 1997, 70(4): 408-411.
- [15] 张丽娜,周蓓蓓,陈昕华,等. 区域性人乳头状瘤病毒基因型别检测临床研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2010, 25(16): 2216-2218.
- [16] 罗招凡,王惠英,彭永排,等. 快速导流杂交法检测人乳头瘤病毒基因分型及其临床意义 [J]. *中国热带医学*, 2007, 7(9): 1540-1541.
- [17] 孙丽君,娄雪玲,王东红,等. 贵州省部分地区妇女宫颈人乳头瘤病毒感染现状调查及分析 [J]. *中国综合临床*, 2009, 25(9): 923-927.
- [18] 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.
- [19] 何俊伟,杜娟. 广西南宁地区女性人乳头瘤病毒感染情况分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(1): 38-40.
- [20] Sandri MT, Riggio D, Salvatici M, et al. Typing of human papillomavirus in women with cervical lesions: prevalence and distribution of different genotypes [J]. *J Med Virol*, 2009, 81(2): 271-277.
- [21] Vaccarella S, Franceschi S, Snijders PJ, et al. IARC HPV prevalence surveys study group. concurrent infection with multiple human papillomavirus types: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(2): 503-510.

(收稿日期: 2015-07-28)

(上接第 2682 页)

- Acta, 2012, 413(11/12): 1015-1017.
- [7] Vincent C, Nogueira L, Clavel C, et al. Autoantibodies to citrullinated proteins: ACPA [J]. *Autoimmunity*, 2005, 38(1): 17-24.
- [8] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(4): 265-270.
- [9] 秦望森,邓予晖,许浚实. RF、抗 RA33 抗体、抗 CCP 抗体联合检测在类风湿关节炎诊断中的应用 [J]. *检验医学*, 2011, 26(10): 703-705.
- [10] Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K, et al. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(9): 1090-1095.
- [11] Alessandri C, Bombardieri M, Papa N, et al. Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNF alpha therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement [J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(10): 1218-1221.

- [12] Vander C, Hoffman I, Zmierzak H, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(8): 1145-1149.
- [13] Ezzat WM, Raslan HM, Aly AA, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies as a discriminating marker between rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C-related polyarthropathy [J]. *Rheumatol Int*, 2011, 31(1): 65-69.
- [14] Riedemann JP, Muñoz S, Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis—a systematic review [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2005, 23(5 Suppl 39): S69-76.
- [15] 葛艳玲,宋慧,赵育靖. 单独检测环瓜氨酸肽抗体以诊断类风湿关节炎 [J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(1): 94-97.
- [16] 吴庆军,曾小峰,史艳萍,等. 抗瓜氨酸化蛋白肽抗体对类风湿关节炎的诊断价值 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2008, 2(4): 261-265.

(收稿日期: 2015-06-28)