

• 论 著 •

## 扬州地区 4 422 例女性人乳头瘤病毒感染调查分析

程文国, 李 炜, 李莹莹, 成 颖, 刘 艳

(扬州市妇幼保健院检验科, 江苏扬州 225001)

**摘要:**目的 调查扬州地区女性人乳头瘤病毒(HPV)感染情况,分析其基因型及年龄分布特征。方法 收集该院妇科 2014 年 1 月至 2015 年 2 月收治的 4 422 例不同年龄段患者宫颈脱落细胞标本,采用反向斑点杂交-基因芯片技术检测 21 种 HPV 基因分型。结果 HPV 阳性率为 38.60%,高危型 HPV 单型感染阳性率为 18.23%,多重基因型感染阳性率为 13.61%;以 HPV-16、52、58、53、11 基因型感染为主。30 岁以下女性 HPV 阳性率略高于 30~<40 岁者,之后随年龄的增大而逐渐升高。结论 扬州地区女性宫颈 HPV 感染以 HPV-16、52、58 基因型为主,多重基因型感染阳性率较高,且 HPV 阳性率随着年龄增加而逐渐增高,需要针对不同年龄段、易感人群定期进行 HPV 核酸检测及基因分型筛查。

**关键词:**人乳头瘤病毒; 基因分型; 亚型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.23.020

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)23-3411-03

## Analysis on the investigation of human papilloma virus infection in 4 422 women in Yangzhou region

Cheng Wenguo, Li Wei, Li Yingying, Cheng Ying, Liu Yan

(Department of Clinical Laboratory, Yangzhou Maternal and Child Health Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225001, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the prevalence of human papilloma virus(HPV) infection of women in Yangzhou region, and to analyse characteristics of genotypes and ages distribution. **Methods** A total of 4 422 cervical exfoliated cell specimens were collected from women in different age groups, from January 2014 to February 2015, recruited by gynaecologic department of this hospital. And 21 kinds of HPV genotypes were detected by using the dot blot hybridization reverse-gene chip technique. **Results** The positive rate of HPV was 38.60%. The rate of high risk HPV infection was 18.23%, while the positive rate of multiple HPV subtypes infection was 13.61%. The genotypes mainly were HPV-16, 52, 58, 53, 11. The positive rate of HPV in women under 30 years old was slightly higher than that in women 30- <40 years old, and the positive rate was elevated with the increase of age. **Conclusion** The dominant genotypes are HPV-16, 52, 58 in women with HPV infection in Yangzhou region, and the positive rate of multiple HPV subtypes infection is relatively high. Additionally, the positive rate is elevated with the increase of women's age. It is necessary to carry out HPV nucleic acid detection and genotyping detection for women in different age groups and the susceptible population.

**Key words:** human papilloma virus; genotypes; hypotype

人乳头瘤病毒(HPV)是一种嗜黏膜和皮肤上皮的 DNA 病毒,目前已发现约 100 多种 HPV 亚型,根据引起女性生殖道病变的致病力强弱,将其分为高危型和低危型两类,高危型 HPV 持续感染及多重感染是引起宫颈癌变的重要原因之一<sup>[1]</sup>。开展 HPV 基因检测已成为临床上筛查早期宫颈癌的主要方法之一。本研究对扬州地区 4 422 例女性 HPV 感染的流行病学资料进行了回顾性分析,以了解本地区 HPV 感染及其基因型分布情况。

**1 材料与方**

**1.1 标本来源** 4 422 份标本来自 2014 年 1 月至 2015 年 2 月本院门诊就诊患者,年龄 17~78 岁,中位年龄 36.7 岁。剔除同一患者 1 个月内重复检查结果。

**1.2 仪器与试剂** HPV 核酸扩增分型检测试剂盒(潮州凯普生物化学有限公司),SLAN8.0 实时荧光定量聚合酶链式反应(PCR)仪(上海宏石生物仪器公司),HybriMax 医用核酸分子快速杂交仪(广东凯普生物仪器有限公司)。

**1.3 方法**

**1.3.1 标本采集** 由临床医生以窥器暴露子宫颈,采用 HPV 专用采样刷伸入宫颈口顺时针方向旋转 5 周后,取出采样刷将其放入取样管中(含专用细胞保存液),及时送检,不能立即检测的标本放置 4℃ 冰箱保存,两周内完成检测。

**1.3.2 DNA 分离提取** 严格按照试剂盒说明书的操作步骤提取 DNA,取 1 μL 提取的 DNA 模板进行 PCR 扩增,余下的 DNA 样品存储于 -20℃ 备用。

**1.3.3 DNA 扩增** 按照试剂盒说明书进行,采用实时荧光定量 PCR 仪进行扩增,扩增反应体系共 25 μL,包括 PCR Mix (23.25 μL)、Taq 酶(0.75 μL)、DNA 模板(1 μL),混匀,短暂离心。扩增程序:95℃ 预变性 9 min,95℃ 20 s,55℃ 30 s,72℃ 30 s,共 40 个循环,然后 72℃ 延伸 5 min。扩增产物 -20℃ 保存备用。

**1.3.4 导流杂交** 使用 HPV 核酸扩增分型检测试剂盒和 HybriMax 医用核酸分子快速杂交仪进行杂交分型。检测结果阳性点为清晰可见的蓝紫色圆点,每个杂交膜上的生物素结合点及内控点必须显色,否则实验视为无效。检测结束后,在

1 h 内分析结果。21 种 HPV 基因亚型包括高危 (HR) 型 (HPV-16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68) 和低危 (LR) 型 (HPV-6、11、42、43、44), 以及 3 种未分高低危亚型 [HPV-53、66、CP8304(81)]。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS17.0 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  $\chi^2$  进行比较分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 不同亚型 HPV 检出率** 共检出 HPV 感染 1 707 例, 检出率为 38.60% (1 707/4 422); 其中 HR-HPV 检出率为 18.23% (806/4 422), LR-HPV 检出率为 3.16% (140/4 422), 非高低危基因型检出率为 3.60% (159/4 422), 多重感染基因型检出率为 13.61% (602/4 422)。

**2.2 HPV 感染者各基因亚型及多重感染分布情况** 主要 HPV 基因型阳性性别数由高到低依次为 HPV-16、HPV-52、HPV-58、HPV-53、HPV-11。HR-HPV 基因型中: HPV-16 例次最高, 然后依次为 HPV-52、HPV-58; LR-HPV 基因型中, HPV-11 最高, HPV-6 次之。见表 1。

表 1 HPV 感染者各基因亚型及多重感染分布

HPV 分型	感染例数 (n)	构成比 (%)	阳性性别数 (例次)	占总阳性亚型百分率 (%)
HPV-6	47	2.75	116	4.55
HPV-11	72	4.22	168	6.59
HPV-16	229	13.42	442	17.33
HPV-18	51	2.99	103	4.04
HPV-31	52	3.05	132	5.17
HPV-33	63	3.69	151	5.92
HPV-35	6	0.35	20	0.78
HPV-39	40	2.34	97	3.80
HPV-42	8	0.47	14	0.55
HPV-43	0	0.00	2	0.08
HPV-44	13	0.76	39	1.53
HPV-45	7	0.41	18	0.71
HPV-51	43	2.52	95	3.72
HPV-52	137	8.03	315	12.35
HPV-53	70	4.10	176	6.90
HPV-56	17	1.00	68	2.67
HPV-58	121	7.09	290	11.37
HPV-59	11	0.64	38	1.49
HPV-66	30	1.76	81	3.18
HPV-68	29	1.70	70	2.74
CP8304	59	3.46	116	4.55
多重感染	602	35.27	—	—
合计	1 707	100.00	2 551	100.00

—: 无数据。

**2.3 各年龄段 HPV 阳性率** 50~<60 岁及大于或等于 60 岁女性 HPV 阳性率与 50 岁以下各年龄段比较, 差异均有统

计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 各年龄段女性 HPV 感染率

年龄(岁)	检测例数(n)	HPV 阳性例数(n)	HPV 阳性率(%)
<30	1 425	540	37.89*#
30~<40	1 455	535	36.77*#
40~<50	1 230	481	39.10*#
50~<60	243	107	44.03
≥60	69	44	63.77
合计	4 422	1 707	38.60

\*:  $P < 0.05$ , 与 50~<60 岁年龄段女性比较; #:  $P < 0.05$ , 与大于或等于 60 岁年龄段女性比较。

**3 讨 论**

宫颈癌的发病率位居妇科肿瘤第 2 位, 其发生受多种因素影响, 但持续性 HR-HPV 感染是主要原因, 分子流行病学研究证实 HPV 是引起宫颈癌变的主要致病因素<sup>[2]</sup>, 90% 以上的宫颈癌标本中检出 HPV DNA<sup>[3]</sup>。本研究显示, 4 422 份标本检出 HPV 阳性 1 707 份, 总感染率为 38.60%, 与重庆永川地区的 37.65%<sup>[4]</sup>, 浙江龙岩地区的 37.09%<sup>[5]</sup> 基本一致, 其中 HR-HPV 单型感染检出率为 18.23%, HPV 多重基因型感染检出率为 13.61%, 表明 HPV 的持续感染是宫颈癌及宫颈上皮内瘤变的主要病因。Ho 等<sup>[6]</sup> 认为 HPV 多重感染者出现持续感染的危险性更大, 本研究 HR-HPV 检出率、HPV 多重基因型感染检出率均高于国内相关报道<sup>[5,7]</sup>, 可能与地域、气候环境、生活习惯等因素有关。

HPV 基因型的分布具有地区差异, 广州地区 HPV 感染的优势基因型依次为 HPV-16、52、58、68<sup>[8]</sup>, 江西地区为 HPV-52、16、58、33<sup>[9]</sup>, 贵州地区为 HPV-16、52、18、58<sup>[10]</sup>, 天津地区为 HPV-16、58、52、33<sup>[11]</sup>。本研究结果显示, 扬州地区 HPV 感染的优势基因型依次为 HPV-16、52、58、53, 优势基因型别排列次序有所不同, 但排在前 3 位的基因型别基本一致。由于本研究对象均为妇科就诊患者, 故各型别的感染率不能代表该型别在自然人群中的感染率, 但仍然可以从检测结果分析各型别的大致分布状况。综合分析表明我国女性感染 HPV 的优势基因型为 HPV-16、52、58, 可以为 HPV 耐药基因的筛选和疫苗抗原的制备提供参考依据。

国内外研究表明, HPV 感染与年龄相关。张劲松等<sup>[12]</sup> 报道, 女性 HPV 感染率的年龄阶段呈“S”形分布, 高峰在 29 岁以下和 50 岁左右。本研究显示, 30 岁以下女性 HPV 阳性率略高于 30~<40 岁女性, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。HPV 感染与性行为密切相关, 主要包括初次性生活年龄、性生活频率、性伴侣数和性伴侣的性行为等因素<sup>[13]</sup>, 因此应对 HPV 感染年轻化、低龄化的趋势给予高度关注。HPV 阳性率随着年龄的增大逐渐增高, 60 岁及以上女性阳性率最高。女性的雌激素水平到 35 岁升至顶峰, 随着年龄的增长, 女性体内雌激素水平下降, 免疫力也会逐渐减弱, 对 HPV 的抵抗力降低, 更容易导致 HPV 感染。因此, 需对已婚女性进行 HPV 筛查, 并随着年龄的增长提高筛查的频率。

综上所述, 本研究明确了 HPV 在本地区流行的主要亚型、感染率、高发年龄等, 为本地区宫颈疾病的防治提供了理论依据, 鉴于 HPV 检测在宫颈病变诊治中的 (下转第 3415 页)

周血 CD64 指数明显高于病毒性腹泻组和非感染性腹泻组,而病毒性腹泻和非感染性腹泻患儿 CD64 指数差异不明显;以 CD64 指数大于 3.5 为阳性阈值,细菌性腹泻组患儿 CD64 的阳性率为 88.33%,明显高于其他两组,提示外周血中性粒细胞 CD64 指数对预测儿童腹泻病是否为细菌感染具有较好的临床价值。

PCT 是一种无激素活性的降钙素前体多肽,主要由甲状腺 C 细胞产生,是检测细菌感染的重要血清标志物<sup>[13]</sup>。健康人外周血 PCT 水平极低,当机体受到细菌感染时,PCT 可快速大量合成;在病毒等非细菌感染时,血清 PCT 水平变化不明显<sup>[14-15]</sup>。林国敬等<sup>[16]</sup>检测感染性肠炎患儿血清中 PCT 水平发现,细菌性肠炎患儿血清 PCT 水平明显高于病毒性肠炎患儿,且 PCT 水平与细菌感染程度呈正相关。本研究结果显示,细菌性腹泻组患儿外周血 PCT 水平明显高于病毒性腹泻组和非感染性腹泻组,而病毒性腹泻组和非感染性腹泻组 PCT 水平差异不明显;以 PCT>0.5 μg/L 为阳性阈值,细菌性腹泻组 PCT 检测阳性率为 81.67%,明显高于其他两组,提示 PCT 水平对鉴别细菌性腹泻具有一定的临床意义。

本研究还比较了外周血中性粒细胞 CD64 指数和 PCT 水平对细菌性腹泻的诊断效能,结果显示,CD64 指数诊断的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值及阴性预测值均高于 PCT,其中诊断特异度和阳性预测值差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。另外,对 CD64 和 PCT 水平的相关性分析发现,细菌性腹泻患儿 CD64 指数和 PCT 水平呈正相关。

综上所述,外周血中性粒细胞 CD64 指数和 PCT 水平可作为小儿细菌性腹泻诊断的重要监测指标,两者对儿童细菌性腹泻的早期鉴别诊断、指导临床合理用药及判断预后具有重要的参考价值。

## 参考文献

- [1] 程蓉,吴成. CD64 及 C-反应蛋白在儿童感染性腹泻中的临床意义[J]. 安徽医学,2014,35(5):613-615.
- [2] 孙丽敏,姜淼,宋薇珩,等. 浅谈小儿腹泻的诊治体会[J]. 中国现代药物应用,2010,4(2):34-35.

(上接第 3412 页)

重要作用,针对不同年龄段、重点高发人群定期进行 HPV 核酸检测及基因分型筛查,对降低宫颈癌的发生具有重要作用。

## 参考文献

- [1] Tovar JM, Bazaldua OV, Vargas L, et al. Human papillomavirus, cervical cancer, and the vaccines[J]. Postgrad Med, 2008, 120(2): 79-84.
- [2] Roden R, Wu TC. How will HPV vaccines affect cervical cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(10): 753-763.
- [3] Stoler MH. Human papillomaviruses and cervical neoplasia: a model for carcinogenesis[J]. Int J Gynecol Pathol, 2000, 19(1): 16-28.
- [4] 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.
- [5] 张满娥,黄文蓉,张洪彬. 1456 例女性 HPV 基因分型结果的回顾分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2013, 5(1): 32-35.
- [6] Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young woman[J]. N Engl J Med, 1998, 338(7): 423-428.
- [7] 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

- [3] 惠燕霞,余艳芳,黄学芹. 小儿腹泻的原因分析及对策[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(11): 1243-1244.
- [4] 王翠霞,庞伟君,陈广斌. 血 PCT、CRP 的检测对诊断不同病原体肠炎患儿的临床意义[J]. 河北医学, 2006, 12(5): 388-390.
- [5] Hoffmann JJ. Neutrophil CD64 as a sepsis biomarker[J]. Biochem Med (Zagreb), 2011, 21(3): 282-290.
- [6] 陈杰华,郑跃杰,王妹,等. 降钙素原和 C-反应蛋白对儿童全身和局部细菌感染的诊断价值[J]. 中国循证儿科杂志, 2013, 8(2): 87-91.
- [7] 全国腹泻病防治学术研讨会组织委员会. 中国腹泻病诊断治疗方案[J]. 中国实用儿科杂志, 1998, 13(6): 381-384.
- [8] 陈志伟. 小儿腹泻大便细菌培养及轮状病毒检测结果与血清锌、CK-MB 水平的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(23): 3192-3193.
- [9] 刘红霞. 小儿腹泻 65 例病原学诊断及临床治疗分析[J]. 宁夏医学杂志, 2012, 34(10): 1030-1031.
- [10] 李自华,胡振,方玉蓉,等. CD64、CRP、IL-6 在儿科感染性疾病中的诊断价值分析[J/CD]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2012, 5(1): 50-53.
- [11] 杨芳,涂芳芳,项文娜,等. sTREM-1 和 CD64 指数测定在诊断新生儿腹泻中的临床意义[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(12): 1756-1759.
- [12] Li S, Huang X, Chen Z, et al. Neutrophil CD64 expression as a biomarker in the early diagnosis of bacterial infection: a meta-analysis[J]. Int J Infect Dis, 2013, 17(1): 12-23.
- [13] Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future[J]. BMC Med, 2011, 9(1): 107.
- [14] 奎莉越,聂文莎,袁廷运,等. 降钙素原在监测儿童急性腹泻中的临床研究[J]. 云南医药, 2015, 36(2): 139-141.
- [15] 黄晓妹. 降钙素原、C-反应蛋白、白细胞计数在小儿肺炎诊断中的实用价值分析[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(1): 53-55.
- [16] 林国敬,黄水清,陈佳,等. 小儿感染性腹泻 PCT、Hs-CRP 和 IL-6 临床价值探讨[J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19(22): 3477-3479.

(收稿日期: 2015-07-25)

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.

- [8] 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.
- [9] 方丽娟,袁水斌,王刚,等. 江西地区人乳头瘤病毒感染分型检测的研究[J]. 实验与检验医学, 2013, 31(2): 181-182.
- [10] 孙丽君,娄雪玲. 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): 923-926.
- [11] 田立慧,于德亮. 2009~2011 年天津渤海地区妇女 HPV 普查结果分析[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(1): 53-54.
- [12] 张劲松,耿建祥,韩春荣,等. 3 678 例已婚女性宫颈细胞 HPV 感染基因谱的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(4): 439-441.
- [13] Almonte M, Albero G, Molano M, et al. Risk factors for human papillomavirus exposure and co-factors for cervical cancer in Latin America and the Caribbean[J]. Vaccine, 2008, 26(Suppl 11): L16-L36.

(收稿日期: 2015-07-18)