

• 论 著 •

区域内 HPV 亚型分布特点及其与宫颈病变的关系*

肖林林^{1,2}, 赵卫卫², 彭 攸², 刘秀芬³, 余繁荣⁴, 魏取好², 冯 景^{2△}

(1. 同济大学医学院, 上海 200082; 上海交通大学附属第六人民医院南院:

2. 检验科; 3. 病理科; 4. 妇产科, 上海 201499)

摘要:目的 了解上海市奉贤地区妇女生殖道人乳头状瘤病毒(HPV)的感染状况及其分布特点, 分析其与宫颈病变的关系, 为区域内 HPV 防治提供初步建议。**方法** 以 2011 年 1 月至 2015 年 12 月于上海市第六人民医院南院接受 HPV 检测的 16 岁以上女性为研究对象, 对其宫颈分泌物进行 HPV 的 21 个亚型分型检测, 其中 1 374 例经阴道镜下定点宫颈活检, 确定病理分级, 数据录入并应用 SPSS20.0 软件进行统计学分析。**结果** 研究病例中 HPV 的 21 个亚型均有检出, HPV 阳性率为 17.54% (6 313/35 977), 奉贤区 5 年间 HPV 感染率较高型别依次是 HPV18、HPV52、HPV16、HPVCP8304、HPV58、HPV53; 在 1 374 例宫颈病变中 HPV 的阳性率为 82.75% (237/1 374), 在宫颈病变患者中常见型别分布为 HPV16、HPV58、HPV52、HPV18、HPV31。**结论** 上海市奉贤地区的 HPV 感染情况具备一定的地域特征, 可根据研究结果制定符合奉贤地区的 HPV 防治策略。

关键词:人乳头瘤病毒; 宫颈癌; 感染率
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.03.027 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2017)03-0360-04

Regional HPV subtypes distribution characteristics and their relationship with cervical lesions*

XIAO Linlin^{1,2}, ZHAO Weiwei², PENG You², LIU Xiufen³, YU Fanrong⁴,
WEI Quhao², FENG Jing^{2△}

(1. Medical College, Tongji University, Shanghai 200082, China; 2. Department of Clinical Laboratory;
3. Department of Pathology; 4. Department of Gynecology and Obstetrics, Southern Branch Hospital,
Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201499, China)

Abstract: **Objective** To understand the infection status and distribution characteristics of human papillomavirus (HPV) in female genital tract in Fengxian district of Shanghai City in order to provide preliminary recommendations for prevention and treatment of HPV in this area. **Methods** The women aged over 16 years old receiving HPV testing in the Southern branch Hospital of Shanghai Sixth People's Hospital From January 2011 to December 2015 were taken as the research subjects and their cervical secretions were performed the HPV 21 subtypes detection, among them, 1 374 cases underwent colposcopic fixed point biopsy of cervix for determining the pathological grade. Then the data were recorded and analyzed by the SPSS20.0 software. **Results** Twenty-one HPV subtypes were detected, in which the HPV positive rate was 17.54% (6 313/35 977), and types with high HPV infection rate in these five years were in turn HPV18, HPV52, HPV16, HPVCP8304, HPV58, HPV53, HPV53, HPV53 and HPV58; the HPV positive rate in 1374 cases of cervical lesions was 82.75% (237/1 374), the common types distributions in cervical lesions were HPV16, HPV58, HPV52, HPV18 and HPV31 respectively. **Conclusion** The HPV infection situation in Fengxian district of Shanghai City has certain regional characteristics. Then the HPV prevention and treatment strategy suitable for this region may be formulated according to the research results.

Key words: human papillomavirus; cervical cancer; infection rate

人乳头状瘤病毒(HPV)感染已被流行病学和生物学证明是引起宫颈癌及其癌前病变的必要因素。目前宫颈癌的发病率和病死率却处于稳定水平且有增长的趋势, 尤其是宫颈癌的年轻患者开始增加, 资料显示其与过早感染高危型 HPV 有关。HPV 的感染具有很强的地域性, 世界范围内不同国家或地区 HPV 的感染率及型别分布均存在差异。奉贤区地处上海远郊, 地理位置特殊, 输入性人口较多, 本研究旨在通过对奉贤地区妇女 HPV 感染相关因素分析, 了解本地区 HPV 感染基本情况并阶段性评估区域 HPV 防治策略的效果, 以期修正缺陷。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 1 月至 2015 年 12 月在上海交通大学附属第六人民医院南院就诊的妇女共 35 977 例。调查人群纳入标准为上海奉贤区居住半年以上的妇女, 包括本市和外地户籍, 无宫颈手术史、目前未怀孕、无盆腔放射治疗史, 1 年内未进行过妇科检查和治疗, 纳入调查。

1.2 方法 妇科医师接受相关样本采集知识培训后进行宫颈脱落细胞取样, 样本送至该院检验科分子生物实验室进行 HPV-DNA 检测, 采用 HPV 核酸扩增分型检测试剂盒(广东潮州凯普生物生化有限公司), 通过快速流杂交基因芯片(广

* 基金项目: 上海市奉贤区科学技术委员会青年课题(20141201)。
作者简介: 肖林林, 男, 主管技师, 主要从事分子生物学及流式细胞术研究。 △ 通信作者, E-mail: 780098542@qq.com。

东潮州凯普生物生化有限公司)对宫颈脱落细胞样本进行 21 种 HPV 亚型检测,其中高危型 14 种、低危型 7 种。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计学处理。采用 χ^2 检验,Logistic 回归模型分析 HPV 各亚型感染与宫颈病变的关系,所有 P 检验均为双向,对各亚型的阳性率重复计算, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 区域内 HPV 亚型分布特点 35 977 例妇女中 HPV 的 21 个亚型均有检出,HPV 阳性率为 17.54%(6 313/35 977);奉贤区 5 年间 HPV 感染率较高型别依次是 HPV18(15.7%),HPV52(14.9%),HPV16(13.6%),HPV CP8304(9.8%),HPV58(9%),HPV53(6.7%)等,其余 15 种型别的感染率均未超过 5%,见表 1、2。

2.2 区域内 HPV 感染趋势 2011—2015 年检测 HPV 检测例数逐年上升,阳性感染例数同步增长,感染率波动范围为 15.43%~19.33%,高危感染率波动范围为 13.3%~16.5%,低危感染率波动范围为 2.1%~3.3%,见图 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。感染以高危型别 HPV 为主,见表 3。在不同年龄段 HPV 感染的亚型分布也略有不同,HPV 感染率在 20~<30 岁及 ≥60 岁妇女中略有下降,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4,HPV 感染率随着年龄增长大致呈现“U”型分布,至 50 岁以后呈现下降趋势,符合国内外研究报道,见图 2(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

表 1 高危 HPV 亚型感染分布特点

亚型	n	感染率(%)
16	861	13.6
18	993	15.7
31	256	4.0
33	307	4.9
35	43	0.7
39	285	4.5
45	51	0.8
51	162	2.6
52	939	14.9
53	420	6.7
56	64	1.0
58	566	9.0
59	44	0.7
66	148	2.3
68	191	3.0

2.3 区域内 HPV 复合感染情况 在 5 328 例 HPV 感染患者中,复合感染 1 398 例(26.24%),5 年间复合感染率的波动范围为 2.9%~4.6%,其中有 1 387 例至少感染 1 种高危型别 HPV(99.2%),双重感染 1 356 例,三重及以上感染 42 例。复

合感染中最常见的亚型为 HPV16(226 例)、HPV52(203 例)、HPV18(176 例)。不同年度高低危 HPV 感染率及复合感染率对比显示,复合感染率相对于阳性感染率而言变化趋势稳定,见图 3(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

2.4 区域内 HPV 亚型与宫颈病变的关系 在 1 374 例宫颈病变患者中,HPV 感染率为 82.75%(1 137/1 374),炎症、宫颈上皮内瘤样病变低度病变(CIN I)、中度病变(CIN II)、重度病变(CIN III)、宫颈癌,HPV 感染在宫颈病变中的检出率差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。各亚型的检出率比较,HPV16、HPV39、HPV31 型感染在不同程度宫颈病变中的检出差异有统计学意义(χ^2 值为 66.24、21.58、9.27, $P=0.001$ 、0.007、0.034)。按照临床常用的病理分级方法,将宫颈病变分为低级别鳞状上皮内瘤变(LSIL)、高级别鳞状上皮内瘤变(HSIL)两种。用 Logistic 回归模型分析 HPV 各亚型感染与宫颈病变的关系,回归系数分别为 1.352、1.006、0.814。HPV58、HPV52 型感染率虽然列第 2 和第 3 位,但是感染风险性不及 HPV39、HPV31 型,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 低危 HPV 亚型感染分布特点

亚型	n	感染率(%)
6	121	1.9
11	176	2.8
42	14	0.2
43	8	0.1
44	46	0.7
CP8304	620	9.8

表 3 2011—2015 年 HPV 感染情况

年份(年)	复合感染率[n(%)]	低危感染率[n(%)]	高危感染率[n(%)]	阳性(n)	阴性(n)	总例数(n)	总感染率(%)
2011	179(3.1)	145(2.5)	800(13.8)	945	4 851	5 796	16.30
2012	184(2.9)	133(2.1)	843(13.3)	976	5 349	6 325	15.43
2013	297(4.1)	243(3.3)	1 100(15.1)	1 343	5 952	7 295	18.41
2014	366(4.6)	221(2.8)	1 151(14.6)	1 372	6 513	7 885	17.40
2015	372(4.3)	243(2.8)	1 434(16.5)	1 677	6 999	8 676	19.33

表 4 5 年中各年龄段感染情况比较

年龄(岁)	总例数(n)	阳性例数(n)	感染率(%)
16~<20	518	113	21.82
20~<30	7 829	1 195	15.27
30~<40	9 659	1 536	15.91
40~<50	9 018	1 481	16.42
50~<60	2 760	524	18.99
≥60	1 139	204	17.90

表 5 HPV 亚型感染在宫颈病变中的分布[n(%)]

HPV	炎症(n=409)	CIN I (n=544)	CIN II (n=295)	CIN III (n=66)	宫颈癌(n=60)	合计(n=1 374)
阴性	78(17.5)	123(26.5)	22(6.3)	5(6.7)	9(12.2)	237(17.2)
16	93(20.9)	109(23.4)	184(52.3)	35(46.7)	42(56.8)	463(33.7)
18	29(6.5)	41(8.8)	38(10.8)	9(12.0)	7(9.5)	124(9.0)

续表 5 HPV 亚型感染在宫颈病变中的分布[n(%)]						
HPV	炎症(n=409)	CIN I (n=544)	CIN II (n=295)	CIN III (n=66)	宫颈癌(n=60)	合计(n=1 374)
31	36(8.1)	18(3.9)	14(4.0)	1(1.3)	4(5.4)	73(5.3)
33	11(2.5)	8(1.7)	19(5.4)	3(4.0)	1(1.4)	42(3.1)
35	4(0.9)	4(0.9)	6(1.7)	1(1.3)	0(0.0)	15(1.1)
39	21(4.7)	22(4.7)	9(2.6)	1(1.3)	2(2.7)	55(4.0)
45	1(0.2)	3(0.6)	3(0.9)	0(0.0)	1(1.4)	8(0.6)
51	16(3.6)	4(0.9)	6(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	26(1.9)
52	79(17.7)	63(13.5)	26(7.4)	0(0.0)	1(1.4)	169(12.3)
53	7(1.6)	19(4.1)	8(2.3)	1(1.3)	3(4.1)	38(2.8)
56	11(2.5)	2(0.4)	1(0.3)	4(5.3)	1(1.4)	19(1.4)
58	56(12.6)	94(20.2)	18(5.1)	5(6.7)	7(9.5)	180(13.1)
59	4(0.9)	11(2.4)	1(0.3)	2(2.7)	1(1.4)	19(1.4)
66	10(2.2)	24(5.2)	7(2.0)	4(5.3)	2(2.7)	47(3.4)
68	2(0.4)	12(2.6)	1(0.3)	1(1.3)	0(0.0)	16(1.2)
6	23(5.2)	4(0.9)	2(0.6)	1(1.3)	0(0.0)	30(2.2)
11	7(1.6)	1(0.2)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	9(0.7)
42	1(0.2)	2(0.4)	3(0.9)	1(1.3)	0(0.0)	7(0.5)
43	4(0.9)	1(0.2)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	6(0.4)
44	6(1.3)	4(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	10(0.7)
CP8304	25(5.6)	19(4.1)	4(1.1)	6(8.0)	2(2.7)	56(4.1)

注:多重感染重复计数。

3 讨 论

HPV 是一种属于乳多空病毒科的乳头瘤空泡病毒 A 属,是球形 DNA 病毒,能引起人体皮肤黏膜的鳞状上皮增殖。随着性病中尖锐湿疣的发病率急速上升和宫颈癌、肛门癌等的增多,HPV 感染越来越引起人们的关注^[1]。在 HPV 感染的自然进程中,大多数的感染是暂时的,尤其是那些年轻的女性,只有很少一部分人存在 HPV 持续感染,通常在超过 10 年的持续感染后可能会发展成宫颈癌^[2]。已有研究也发现,年轻妇女更容易感染高危型 HPV 进而发展为宫颈癌,其预后差。因此,此年龄因素在临床就诊中依然应该引起重视^[3]。上海交通大学附属第六人民医院医院南院诊疗经验说明,将 HPV DNA 检测联合宫颈细胞学检查作为宫颈癌初筛方案,在临床上产生了一定的困境,即对 HPV DNA 阳性而宫颈细胞学检查阴性的妇女该如何管理,已有研究的解决方案是首先判断这类人群感染的 HPV 型别是否为 HPV16 和 HPV18,HPV 16 和 HPV 18 阳性者应该立即进行阴道镜检查,而 HPV16 和 HPV18 均为阴性者则可以随诊,1 年后复查^[4-5]。本研究结果显示,在进行 HPV 总体检测的同时,将 HPV16 和 HPV18 进行分型检测将会进一步提高阳性预测值。年龄大于或等于 30 岁的妇女在进行宫颈癌初级筛查时应该进行细胞学检查、HPV 检测及阴道镜检查。HPV 阴性者同时细胞学结果也为阴性者可以间隔 3 年再行复诊^[6]。

本研究中通过 5 年间患者数据分析发现,奉贤区内 HPV 感染率为 17.54%,HPV 感染率较高的型别依次是 HPV18 (15.7%),HPV52 (14.9%),HPV16 (13.6%),HPVCP8304 (9.8%),HPV58(9.0%),HPV53(6.7%)。本研究 HPV 感染

率较高型别依次是 HPV16 (33.7%)、HPV58 (13.1%)、HPV52(12.3%)、HPV18(9.0%)。分布特征与文献报道的其他地区特征相似但略有不同,说明 HPV 感染亚型地理差异明显^[7]。在奉贤区内,HPV16 型仍然是罹患宫颈疾病的最大威胁。随着年龄的不断增加,感染率出现波动,16~<20 岁 HPV 感染率最高,均有性生活史,阴道内环境发生变化可能也是易感因素之一。

本研究发现 CINⅢ 中 HPV 感染率达 92.42%,且与宫颈病变程度密切相关($P<0.05$)。结果说明奉贤区 HPV 感染,尤其是高危型别 HPV 感染是引起宫颈病变的首要原因。在宫颈病变患者中常见的 HPV 亚型是 HPV16 (33.7%)、HPV58(13.1%)、HPV52 (12.3%)、HPV18 (9.0%)、HPV31 (5.3%),随着病变程度的加重而发生变化,亚型趋于集中,在 HSIL 及宫颈癌组别中,HPV16 亚型均占到了 40%以上,甚至达到了 56.8%。用 Logistic 回归模型分析 HPV 各亚型感染与宫颈病变的关系,本研究宫颈癌危险因素前 3 位是 HPV16、HPV39、HPV31 型,与国内外大多数文献报道宫颈癌危险因素前 3 位是 HPV16、HPV18、HPV33 型的结果略有不同^[8-9]。

区域内高危人群中的 HPV 常见型别分布为 HPV18、HPV52、HPV16、HPVCP8304、HPV58、HPV53,在宫颈病变患者中常见型别分布为 HPV16、HPV58、HPV52、HPV18、HPV31,与国内外研究报道结果不完全一致,有一定的人群和地域特点^[10]。本研究存在一定的局限,在 HPV 常见型别在宫颈疾病发生、发展过程中所起到的作用和详细机制方面以及本区域内 HPV39、HPV31 型比 HPV18、HPV33 型的致病性是否更强或是本区域内对 HPV18、HPV33 型的(下转第 365 页)

研究也证实了这一点。PLTP 介导的磷脂转移活性在增加 PLTP 转基因鼠动脉粥样硬化中具有很重要的作用,而在动脉粥样硬化小鼠过表达无磷脂转移活性的 PLTP 并不能增加动脉粥样硬化的形成^[8]。本研究通过 ELISA 和免疫时间分辨荧光方法,分别检测 AIS 组和对照组的 PLTP 水平和活性,发现虽然在 AIS 组 PLTP 活性高于对照组,但 PLTP 的水平并没有相同的趋势,表明 PLTP 的活性的变化与其水平并不平行,这与目前的许多报道是一致的,从而表明 PLTP 可能通过增加动脉粥样硬化这一病理过程可能参与了 AIS 的病理过程^[9]。

本研究中的 AIS 组高密度脂蛋白明显低于与对照组,但将 AIS 组按照高密度脂蛋白正常和异常进行再次分组,PLTP 活性在 AIS 组的变化不受高密度水平的影响。但 PLTP 活性与三酰甘油水平具有相关性,然而 AIS 患者 PLTP 活性水平的变化可能并不是由其三酰甘油高水平决定的。

本研究的结果表明,PLTP 活性可能成为 AIS 早期诊断的血清标记物,并且因其在动脉粥样硬化形成中的重要作用,PLTP 可能成为 AIS 早期预警或干预的靶点,对降低 AIS 所带来的危害具有重要意义。

参考文献

- [1] Bailey D, Ruel I, Hafiane A, et al. Analysis of lipid transfer activity between model nascent HDL particles and plasma lipoproteins: implications for current concepts of nascent HDL maturation and Genesis[J]. J Lipid Res, 2010, 51(4): 785-797.
- [2] 沈崇灵, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中国全科医学, 1994, 35(1): 51-52.
- [3] Oka T, Kujiraoka T, Ito M, et al. Distribution of phospho-

lipid transfer protein in human plasma: presence of two forms of phospholipid transfer protein, one catalytically active and the other inactive[J]. J Lipid Res, 2000, 41(10): 1651-1657.

- [4] Ustundag M, Orak M, Guloglu C, et al. The role of serum osteoprotegerin and S-100 protein levels in patients with acute ischaemic stroke: determination of stroke subtype, severity and mortality[J]. J Inter Med Res, 2011, 39(3): 780-789.
- [5] Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review[J]. Cerebrovasc Dis, 2005, 20(4): 213-219.
- [6] Zimmer C. Fatty acid binding protein as a serum marker for the early diagnosis of stroke: a pilot study[J]. Mol Cell Proteomics, 2004, 3(1): 66-72.
- [7] Jiang XC, Qin S, Qiao C, et al. Apolipoprotein B secretion and atherosclerosis are decreased in mice with phospholipid-transfer protein deficiency[J]. Nat Med, 2001, 7(7): 847-852.
- [8] Samyn H, Moerland M, Van Gent T, et al. Plasma phospholipid transfer activity is essential for increased atherogenesis in PLTP transgenic mice: a mutation-inactivation study[J]. J Lipid Res, 2008, 49(12): 2504-2512.
- [9] Tan KC, Shiu SW, Wong Y, et al. Plasma apolipoprotein E concentration is an important determinant of phospholipid transfer protein activity in type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2006, 22(4): 307-312.

(收稿日期: 2016-08-04 修回日期: 2016-10-27)

(上接第 362 页)

免疫力更强等问题有待进一步研究。

参考文献

- [1] 李智敏, 曾俐琴, 彭秀红, 等. 高危型 HPV 阴性子宫颈癌患者的临床病理特点[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 9(51): 683-687.
- [2] 朱蓉, 居会祥, 王锋, 等. 高危型 HPV DNA 检测应用于体检中的价值探讨[J]. 检验医学, 2014, 20(4): 347-349.
- [3] Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, et al. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2016, 132(3): 259-265.
- [4] 倪颖华, 施幼豪. 高危型 HPV DNA 检测负荷量及其最佳阈值在宫颈癌前病变中的应用研究[J]. 检验医学, 2014, 20(5): 501-504.
- [5] Misiukiewicz K, Camille N, Gupta V, et al. The role of HPV status in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2014, 12(1): 812-819.
- [6] 刘集鸿, 何晓清, 张丽科, 等. 人乳头瘤病毒 E6/E7 mR-

NA 检测在宫颈癌筛查中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 22(8): 532-536.

- [7] Chiappetta C, Lendaro E, Cacciotti J, et al. The 16, 18, and 45 HPV infection in high grade squamous cervical lesions in primary hr-HPV test screening program[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2015, 36(6): 722-725.
- [8] 马莉, 丛笑, 卞美璐, 等. 高危型 HPV 分型检测作为子宫颈癌及其癌前病变初筛手段的探讨[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 26(4): 246-252.
- [9] 张珊, 洪颖, 马莉, 等. 宫颈细胞学阴性 HPV 阳性妇女的 HPV 分型检测[J]. 山东医药, 2015, 26(3): 5-7.
- [10] Freitas BC, Suehiro TT, Consolaro ME, et al. HPV infection and cervical abnormalities in HIV positive women in different regions of Brazil, a Middle-Income country[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(18): 8085-8091.

(收稿日期: 2016-07-30 修回日期: 2016-10-20)

