

• 论 著 •

高危型人乳头瘤病毒感染女性的配偶病毒跟踪检测结果分析*

赵学英¹, 刘学伟²

(华北石油管理局总医院:1. 泌尿外科;2. 妇产科,河北任丘 062552)

摘要:目的 探讨高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染女性的配偶病毒感染状况、自然消退情况及夫妻型别吻合率。方法 对246例生殖道 HR-HPV 感染女性的配偶进行阴茎头上皮细胞和尿道口分泌物的病毒跟踪检测,检测间隔为1年。结果 感染者配偶 HR-HPV 1 年病毒自然清除率为 31.82%(35/110)。阳性检出率初始检测为 44.72%(110/246),阳性检出率复测为 30.49%(75/246),差异有统计学意义($\chi^2=10.612, P<0.05$)。夫妻型别吻合率初始检测为 15.04%(37/246),复测为 8.94%(22/246),差异有统计学意义($\chi^2=4.333, P<0.05$)。HPV16、18 型别频次百分比与初始检测结果比较明显升高,差异有统计学意义($\chi^2=35.991, P<0.05$)。结论 HR-HPV 感染女性与配偶之间存在病毒交叉感染,有必要对感染女性的配偶进行 HR-HPV 跟踪检测。

关键词:人乳头瘤病毒; 男性; 基因检测; 自然清除

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.17.002

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)17-2339-03

Analysis of virus tracking test results in males whose wife infected with high-risk human papillomavirus*

ZHAO Xueying¹, LIU Xuewei²

(1. Department of Urology; 2. Department of Gynaecology and Obstetrics, General Hospital of Huabei Petroleum Administration, Renqiu, Hebei 062552, China)

Abstract: Objective To investigate the status of high-risk human papilloma virus(HR-HPV)infection and natural clearance in males whose wife have been infected, and to analysis the coincidence rates of HPV subtypes in couples. **Methods** Urethra epithelial cells and urethral secretions of 246 males whose wife infected with HR-HPV have been enrolled in the study to detect 13 kinds of HPV subtypes and re-detect after 1 year. **Results** The natural clearance rate of HR-HPV in male was 31.82%(35/110). The infection rate was 44.72%(110/246)in initial detection, while 30.49%(75/246) in re-detection, the difference was statistically significant ($\chi^2=10.612, P<0.05$). The coincidence rate of HPV subtypes in couples was 15.04%(37/246)in initial detection, while 8.94%(22/246)in re-detection, the difference was statistically significant($\chi^2=4.333, P<0.05$). The frequency percentage of HPV16, 18 increased significantly in male, the difference was statistically significant($\chi^2=35.991, P<0.05$). **Conclusion** HR-HPV can be cross-transmitted between infected women and their spouses. It is necessary to detect for her husband once women have been detected high-risk HPV positive.

Key words: human papilloma virus; male; gene detection; natural clearance

人乳头瘤病毒(HPV)是一种无包膜的小 DNA 病毒,具有一定的嗜上皮细胞属性,可引发感染部位增殖性病理改变。低危型 HPV 包括 HPV6、11、42、43、44 等型别,主要与尖锐湿疣等良性病变的发生有关。高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)包括 16、18、31、33、45、51、52、58、59、68 等型别,与 70% 以上的宫颈癌发病密切相关^[1]。HR-HPV 可通过性活动在两性之间相互传播。研究者采集 HR-HPV 感染女性的配偶(以下简称“感染者配偶”)阴茎头上皮细胞和尿道口分泌物进行跟踪检测,探讨女性感染者配偶病毒感染状况、夫妻型别吻合率及病毒自然消退情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 1 月至 2015 年 10 月在本院进行常规体检的 1 500 例成年已婚女性,其中检测出 HR-HPV 阳性 265 例。在自愿和知情同意的原则下,对感染者配偶进行阴茎头上皮细胞和尿道口分泌物 HR-HPV 分型检测。首次检测后嘱其保持性生活卫生及经常清洗外阴等注意事项。1 年后再次对感染者配偶进行复测。两次检测结果分别与同期女性感染者的检测结果进行夫妻间匹配,统计夫妻吻合率。剔除正常性

生活不满 1 年者、夫妻任一方有婚外性生活史者、研究期间因采用药物或手术治疗、失访等原因退出研究的男性 19 例,共计 246 例感染者配偶纳入研究。感染者配偶年龄 28~53 岁,平均(38.6±7.3)岁。

1.2 标本采集 标本采集前嘱男性清洗阴茎头及包皮腔,充分去除包皮垢。由指定的 2 名有资质的泌尿男科医师负责采样。采样时将无菌细湿拭子置于尿道口内 1~2 cm 处加压捻动 4~5 圈,然后另取一无菌细湿拭子按照阴茎头-冠状沟-包皮内板的顺序旋转擦拭,获取足够的标本后将两拭子头端置于洗脱管中,标记后送检。

1.3 检测方法 采用 HPV 聚合酶链反应(PCR 扩增)和核酸分子快速导流杂交分型技术,一次性快速检测 HR-HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 和 68 等 13 种高危亚型。检测步骤包括 HPV-DNA 提取、HPV 聚合酶链反应(PCR 扩增)、核酸分子快速导流杂交及分型及结果判定等。检测仪器及试剂包括凯普 DNA HybriMax 导流杂交仪、凯普核酸分子快速杂交基因分型试剂盒等。HPV 实验室检测严格按照操作流程进行,结果分析按照试剂盒说明书进行。

* 基金项目:河北省医学科研重点课题计划(20150823)。

作者简介:赵学英,男,主任医师,主要从事泌尿男科临床研究。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行分析。计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 感染者配偶的初始病毒检测结果 246 例样本共检出 HR-HPV 阳性 110 例, 阳性检出率为 44.72%。110 例阳性标本中, 共检出单一型别感染 99 例, 双重型别感染 9 例(16、18 型, 16、33 型, 16、52 型, 18、52 型, 33、52 型, 33、59 型, 52、68 型各 1 例, 16、58 型 2 例), 三重型别感染 2 例(16、33、58 型, 18、52、59 型各 1 例), 见表 1。优势型别为 16、58、18、52、33 型。16、18 型频次合计 70 次, 16、18 型别频次阳性百分比为 56.91%(70/123)。

表 1 HR-HPV 感染者配偶初始检测型别分布情况				
HPV 型别	阳性例数 (n)	阳性检出率 (%)	型别频次 (n)	型别频次 百分比(%)
16	48	19.51	54	43.90
18	13	5.28	16	13.01
31	2	0.81	2	1.63
33	6	2.44	10	8.13
45	1	0.41	1	0.81
52	9	3.66	14	11.38
56	1	0.41	1	0.81
58	17	6.91	20	16.26
59	0	0.00	2	1.63
68	2	0.81	3	2.44

2.2 感染者配偶的复测病毒检测结果 1 年后 246 例感染者配偶接受 HR-HPV 复测, 共检出 HR-HPV 阳性 75 例, 阳性检出率为 30.49%, 差异有统计学意义($\chi^2=10.612, P<0.05$)。1 年病毒自然清除率为 31.82%(35/110)。共检出单一型别感染 70 例, 双重型别感染 5 例(16、18 型, 16、52 型, 16、58 型, 18、59 型, 52、68 型各 1 例), 见表 2。16、18 型别频次阳性百分比为 70.00%(56/80), 与初始检测结果(56.91%)比较差异有统计学意义($\chi^2=35.991, P<0.05$)。

表 2 HR-HPV 感染者配偶复测型别分布情况				
HPV 型别	阳性例数 (n)	阳性检出率 (%)	型别频次 (n)	型别频次 百分比(%)
16	39	15.85	42	52.50
18	12	4.88	14	17.50
33	3	1.22	3	3.75
52	6	2.44	8	10.00
58	10	4.07	11	13.75
59	0	0.00	1	1.25
68	0	0.00	1	1.25

2.3 夫妻型别吻合状况 将夫妻双方感染型别进行匹配, 双方检测结果均存在同种 HR-HPV 型别阳性判为吻合。初始检测时共匹配出 37 对夫妻 HR-HPV 型别完全一致或部分一致, 夫妻吻合率为 15.04%(37/246), 复测时夫妻吻合率为 8.94%(22/246), 差异有统计学意义($\chi^2=4.333, P<0.05$)。

3 讨 论

HPV 感染是常见的性传播疾病之一, 多性伴、性行为混乱

等行为方式是 HR-HPV 感染和持续存在的主要危险因素^[2]。本研究将夫妻任何一方有婚外性生活史者排除在追踪检测范围之外, 主要考虑此人群感染病毒来源不确定性较大, 影响夫妻之间配比及追踪检测结果的真实性。除性行为接触外, HR-HPV 还可通过间接接触、医源性接触等方式进行传播, 因此 HR-HPV 感染在人群中广泛存在。男性包皮、阴茎头及尿道口均是 HPV 的易感染部位, 男性感染后多呈潜伏感染状态, 较少出现阴茎癌等恶性病变的发生, 但可通过性生活传播给配偶, 增加女性感染的机会和治疗的难度, 也可造成男性自身生育能力下降甚至不育^[3]。

HPV 病毒不能在体外进行培养, 且 HPV DNA 具有一定的免疫逃逸功能, 人体感染 HPV 后一般不会出现强烈的免疫反应, 无法通过血清学检测进行诊断、分型^[4]。目前, 分子生物学技术检测 HPV 基因组已成为育龄女性筛查宫颈癌及癌前病变的主要方法之一。受资金、取样技术及男性筛查依从性的影响, 目前对无症状男性进行 HR-HPV 集中筛查尚缺乏可操作性, 全球尚没有大样本男性 HPV 感染分型研究的数据资料^[5]。刘北陆等^[6]统计 HPV16、18 阳性妇女的男性伴侣病毒感染率为 34.8%(23/66)。本研究感染者配偶的初始检测阳性率为 44.72%, 高于上述结果, 与本次研究检测所包含的型别较多有关。女性阴道内乳酸杆菌的存在有利于维持阴道局部抗感染能力和病毒的自我清除能力。男性生殖器无自洁功能, 感染后病毒的清除只能依靠表皮黏膜屏障的自然修复和感染的上皮细胞角质层角化脱落。张倩等^[7]统计生殖道 HR-HPV 感染女性的 1 年的病毒自然清除率为 61.32%(466/760), 陈雪等^[8]统计为 54.89%(331/603)。本研究中感染者配偶 1 年病毒自然清除率为 31.82%, 低于女性的病毒清除率, 与男性感染后阴茎头及包皮内板表皮黏膜屏障的自然修复和感染的上皮细胞角质层角化脱落所需时间较长有关。

本课题组前期研究显示本地区女性感染 HPV16、58、18、52、33 型频次较高^[9], 与大陆女性的高频感染型别大体相符^[10-11]。本研究中 HPV 16、18、58、52 型在初始检测和复测时出现的频次较高, 说明上述型别也是本地区男性最常见的感染类型。夫妻双方 HR-HPV 感染的优势型别基本一致, 证明了夫妻之间存在着病毒交叉感染。HPV16 和 18 型具有致病力强、自我清除较慢的特点^[12]。美国癌症协会建议对 HPV16、18 阳性者直接行阴道镜检查以排除宫颈病变^[13]。本研究中感染者配偶 HPV16、18 型所占频次较高, 复测时两型所占型别频次阳性百分比明显升高, 说明 PV16 和 18 型在男性中也具有自我清除较慢的特点。各高危型别, 特别是 HPV16、18 型对感染男性的致病力尚无定论, 但其在感染中所占的型别频次阳性百分比明显升高, 表明 HPV16、18 型持续时间长, 有更多在两性之间交叉感染的机会。因此笔者认为, 从确定高危人群、易感人群的角度出发, 对感染者特别是 HPV16、18 型进行定期追踪检测, 较单次检测更有实际意义。

由于两性在免疫功能和解剖生理等方面不同, 自身防御和清除病毒的能力存在差异。配对研究发现夫妻吻合率为 15.04%, 1 年后随着部分病毒的消退, 夫妻吻合率也呈现下降趋势。此现象的出现与部分共同感染的夫妻单方病毒转阴率较高, 特别是女性感染者病毒自我清除较快有关。女性 HR-HPV 病毒免疫清除受年龄、病毒载量及避孕方式等因素的影响较大^[14], 国内对男性感染者病毒消退的影响因素及方法的研究较少。有研究显示男性患有包皮过长、包茎可导致配偶 HR-HPV 持续感染率增加, 尽早行包皮环切术可促进夫妻共患 HPV 感染的消除^[15], 提示对感染夫妻进行早期干预可有效

降低感染率、提高双方的生殖健康水平。

综上所述,HR-HPV 感染女性与配偶之间存在病毒交叉感染,有必要对女性感染者配偶进行 HR-HPV 检测,对于预防病毒传播、促进夫妻共同防治感染有着积极的意义。

参考文献

[1] 朱艳,李永霞,刘丽利.西北 4 省女性 13 种高危型人乳头瘤病毒感染年龄阶段的评估[J]. 国际检验医学杂志, 2016,37(3):408-409.

[2] Reyes JC, Sánchez-Díaz CT, Tortolero-Luna G, et al. Demographic and high-risk behaviors associated with HPV and HPV vaccine awareness among persons aged 15-74 years in puerto rico[J]. PR Health Sci J, 2015, 34(4): 195-200.

[3] 杨晓芳,张英,王欣.新疆地区男性不育患者人乳头瘤病毒感染和抗精子抗体的回顾性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2015,36(13):1910-1912.

[4] 宋磊,付晓宇.多型别人乳头瘤病毒感染与宫颈癌[J]. 中国计划生育与妇产科, 2016,8(10):12-14.

[5] 龙秀荣,耿建祥,李丽,等.176 例男性尿道口细胞中 HPV 感染基因型分布的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013,34(6):723-725.

[6] 刘北陆,栾建兵,郭文潮,等.女性 HPV16,18 长期感染与其性伴侣感染相关性的研究[J]. 现代预防医学, 2013,40(17):3307-3309.

[7] 张倩,曹岷,马茜,等.760 名女性生殖道高危型人乳头瘤病毒感染自然转归规律及影响因素[J]. 中国医学科学院学报, 2015,37(5):534-540.

[8] 陈雪,张敏,张翠,等.高危型人乳头瘤病毒感染的病毒清除和持续感染的随访与观察[J]. 山西医科大学学报, 2016,47(7):628-632.

[9] 刘学伟,赵学英,张喜庄,等.高危型人乳头瘤病毒感染女性及其配偶病毒检测结果分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2016,25(8):807-809.

[10] 张靖,高波,康赟,等.中国女性宫颈人乳头瘤病毒感染型别分布区域性特征的 Meta 分析[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2014,34(12):913-920.

[11] 赵宇倩,赵方辉,胡尚英,等.中国女性人群宫颈人乳头瘤病毒感染及型别分布的多中心横断面研究[J]. 中华流行病学杂志, 2015,36(12):1351-1356.

[12] 宋晓霞,贺慧,徐继跃,等.常见 HR-HPV 各型在子宫颈组织中致癌能力的评估[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016,32(3):272-277.

[13] Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance[J]. Gynecol Oncol, 2015,136(2):178-182.

[14] 胥莎莎,何鑫,刘英俏,等.高危型人乳头瘤病毒感染患者病毒清除及持续感染的随访性研究[J]. 首都医科大学学报, 2015,36(2):212-218.

[15] 赵学英,刘学伟,李莉蕊,等.包皮环切术在防治夫妻共患高危型人乳头瘤病毒感染中的作用[J]. 中国医药导报, 2016,13(6):38-41.

(收稿日期:2017-03-06 修回日期:2017-05-01)

(上接第 2338 页)

应用的特点。联合检测血清中 hK6 和 CEA 水平,对提高胃癌检出率有积极作用。本研究为 hK6 ELISA 试剂盒的研发提供了重要的实验依据和临床数据,为今后的临床推广奠定了基础。

参考文献

[1] Clements JA, Willemsen NW, Myers SA, et al. The tissue kallikrein family of serine proteases: functional roles in human disease and potential as clinical biomarkers[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2004,41(3):265-312.

[2] Gomis-Ruth FX, Bayes A, Sotiropoulou G, et al. The structure of human prokallikrein 6 reveals a novel activation mechanism for the kallikrein family[J]. J Biol Chem, 2002,277(30):27273-27281.

[3] Borgono CA, Diamandis EP. The emerging roles of human tissue kallikreins in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(11):876-890.

[4] Julie L, Shaw V, Eleftherios P. Diamandis. Distribution of 15 Human Kallikreins in Tissues and Biological Fluids [J]. Clinical Chemistry, 2007,53(8):1423-1432.

[5] Ghosh MC, Grass L, Soosaipillai A, et al. Human kallikrein 6 degrades extracellular matrix proteins and may

enhance the metastatic potential of tumour cells[J]. Tumour Biol, 2004,25(4):193-199.

[6] Klucky B, Mueller R, Vogt I, et al. Kallikrein 6 induce E-cadherin shedding and promotes cell proliferation, migration, and invasion[J]. Cancer Res, 2007, 67(17): 8198-8206.

[7] 胡成进,陈英剑,闻新棉,等. KLK6mRNA 在乳腺癌中的表达及其临床病理和生物学意义[J]. 解放军医学杂志, 2007,32(10):1085-1087.

[8] 张芳,陈英剑,胡成进. 17-β 雌二醇对人卵巢癌细胞株 HO8910KLK6 基因表达的调节[J]. 山东大学学报, 2007,45(1):42-54.

[9] 陈奎香,胡成进,陈英剑,等. 人组织激肽释放酶 6 在胃癌中的表达及其临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2009,32(11):1279-1281.

[10] 娄江涛,陈英剑,孙晓明,等. KLK6 在脑胶质瘤中的表达及生物学意义[J]. 中国医学工程, 2011,19(4):77-78.

[11] 焦奎,张书圣. 酶联免疫分析技术及应用[M]. 北京:化学工业出版社, 2004:84-141.

[12] 李文敏. 酶联免疫吸附反应的技术进展及应用[J]. 湖北职业技术学院学报, 2003,4(6):65-69.

(收稿日期:2017-02-03 修回日期:2017-04-03)