

2015—2017 年重庆地区感染 HPV 各基因型及分布特点*

霍兆群, 吴晓辉, 李嘉燕, 卢志云, 毕庆军, 涂干卿[△]

(重庆金域医学检验所科研组, 重庆 400039)

摘要:目的 研究重庆地感染人乳头瘤病毒(HPV)各基因型及分布特点。方法 选取 2015 年 1 月至 2017 年 12 月重庆市三大片区各级医院送检女性样本,用 PCR-斑点杂交法作 HPV-DNA 分型检测,分别统计各基因型阳性率、2 个年龄段及地区分布和多重感染情况,选取部分 HPV 阳性病例同时用第二代捕获杂交法(HC II 法)作比对检测及基因测序和液基薄层细胞(TCT)检查。结果 143 083 例样本,HPV 阳性检出率为 25.38%,在阳性中占比达 10%的基因型依次为 52、16、58、81、53;高危型 HPV(hrHPV)检出率为 21.58%;18~45 岁感染阳性率为 24.74%,45 岁以上为 27.39%,2 个年龄段(18~45 岁、45 岁以上)阳性率差异有统计学意义($P<0.05$);渝西及主城阳性检出率为 24.44%,渝东北为 31.81%,渝东南为 24.70%,渝东北阳性检出率明显高于另外两个片区,差异有统计学意义($P<0.05$);各年龄段及各片区均以感染单一基因型为主;两种方法比对检测结果符合率为 96.2%;各型测序结果分别与 NCBI 相对应基因的序列比对,一致性均在 99%以上;同时作 TCT 检查的 7 168 例中,属 hrHPV 5 835 例,结果为 CIN II 5.50%,低危型 HPV(lrHPV)有 1 333 例,结果为 CIN II 0.53%。HPV 感染导致宫颈细胞 CIN 改变的检出率均低于 10%,hrHPV 的 CIN II 明显高于 lrHPV,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 通过对重庆市超 14 万例次女性感染 HPV 各基因型的检查研究,为该地区宫颈癌诊断和防治体系的建立提供有力科学依据,为该病原疫苗的研发和应用提供高价值流行病学资料。

关键词:重庆; 人乳头瘤病毒; 基因型; 分布特点

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.01.020

中图法分类号:R737.33;R711.3

文章编号:1673-4130(2019)01-0074-06

文献标识码:A

Genotypes and distribution characteristics of HPV infection in Chongqing from 2015 to 2017*

HUO Zhaoqun, WU Xiaohui, LI Jiayan, LU Zhiyun, BI Qingjun, TU Ganqing[△]

(Scientific Research Group, KingMed Medical Diagnostics, Chongqing 400039, China)

Abstract: Objective To investigate the genotypes of HPV infection and their distribution characteristics in Chongqing. **Methods** Samples of women from hospitals in three major districts of Chongqing from January 2015 to December 2017 were detected by PCR dot-blot hybridization. The genotypes, positive rates, age groups, location distributions and multiple infections were counted and analyzed. Selected patients were compared by HC II, gene sequencing and TCT simultaneously. **Results** Among the 143 083 samples, total infection rate of HPV was 25.38%, among which the genotypes of 52, 16, 58, 81, and 53 were higher than 10%. The infection rate of high-risk HPV was 21.58%. The infection rate of 18—45 years old was 24.74% and 27.39% for those over 45 years old. The infection rate was significantly different among the two age groups ($P<0.05$). The infection rate were 24.44%, 31.81% and 24.70% in west and main cities of Chongqing, north-eastern and southeastern respectively. The infection rate in the northeast was significantly higher than that in the other two regions ($P<0.05$). The single genotypes of infection were dominant in all age groups and regions. Compared with PCR dot-blot hybridization and HC II methods, the agreement rate was 96.2%. Compared with various sequencing of the genotypes and the gene sequence correspondingly in the NCBI, the consistency of sequence was above 99%. 7 168 cases were examined by TCT at the same time, and there were 5835 cases with high-risk HPV, of which the rate of CIN II was 5.50%; and there were 1 333 cases with low-risk HPV, of which the rate of CIN II was 0.53%. The detection rate of CIN changes in cervical cells caused by

* 基金项目:重庆市卫生与计划生育委员会科研项目(2016MSXM137)。

作者简介:霍兆群,女,技师,主要从事基因检测方向的研究。△ 通信作者,E-mail:947578425@qq.com。

本文引用格式:霍兆群,吴晓辉,李嘉燕,等.2015—2017 年重庆地区感染 HPV 各基因型及分布特点[J].国际检验医学杂志,2019,40(1):

HPV infection was less than 10%, and CIN II of the high-risk infection was significantly higher than the low-risk infection ($P < 0.05$). **Conclusion** Through the study of HPV genotypes that from more than 140 000 women who were checked for HPV DNA types in Chongqing. The scientific basis are provided for the establishment of cervical cancer diagnosis and prevention system in this region. Furthermore high-value epidemiological data are provided for the development and application of HPV vaccine.

Key words: Chongqing; human papilloma-virus; genotype; distribution characteristics

宫颈癌是女性发病率居第 2 位的恶性肿瘤,也是目前病因较明确的恶性肿瘤之一,人乳头瘤病毒(HPV)较长期反复感染是其主要病因。我国宫颈癌患病率及病死率均较高,且有年轻化趋势,严重危害女性健康^[1]。因此,HPV 感染越来越引起人们的关注,各国学者从不同角度对 HPV 感染型别和疫苗进行研究,取得一定的成绩^[2]。HPV 感染率及型别分布在不同种族和地域存在差异^[3-5],因受检病例量及检查条件的关系,其感染率及分布特点各项研究报道有较大差异^[3-15]。现将本检验所对重庆市超 14 万例次女性检测 HPV 感染的研究结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 标本来源 选取本检验所实验室 2015 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日接收的重庆市三大行政片区(渝东北、渝东南、渝西及主城)各级医院(344 家)专门采集并送检的女性患者宫颈区细胞作为 HPV-DNA 检测样本。

1.2 仪器与试剂 黑马 9600 基因扩增仪(珠海黑马),伯乐 GELDOC XR+凝胶成像系统,全自动核酸分子杂交仪(亚能),基因杂交信号扩大仪(DML2000TM),ABI 3500xL 基因分析仪,液基薄层细胞(TCT)制片仪(海世嘉),OLYMPUS BX41 显微及摄像系统。PDE 柱 DNA 提取试剂盒及 PCR-斑点杂交法 HPV-DNA 分型检测试剂盒(亚能),高危型 HPV-DNA (hrHPV)第二代捕获杂交法(HC II)检测试剂盒(凯杰),设计单一各型的特异性引物(见表 1),Digestion Solution for MagJET gDNA Kit 切胶回收试剂盒及 3500 Dx Series Sequencing Standard, Big-Dye™ Terminator v1.1 测序试剂盒(赛默飞公司),巴氏染液。

1.3 检测方法 所有送检样本均在采集的当天 8 h 内,进行 PCR-斑点杂交法 HPV-DNA 分型检测,结果为阳性的作 TCT 检查。另选取 64 例 HPV-DNA 检测结果为阳性的患者,再同时进行 PCR-斑点杂交法和 HC II 法比对检测。并选取 HPV-DNA 高危和低位型检出率高的亚型在基因分析仪上作基因测序、鉴定。

1.3.1 采样要求 于检查前 3 d 内未做阴道冲洗,未阴道内用药(避孕药等)。检查前 24 h 内无性行为。采样时仰卧于检查床上,消毒(不能用醋酸或碘液涂抹消毒),由医生以窥阴器或阴道张开器暴露宫颈,用棉拭子将宫颈口过多的分泌物擦去,然后用 HPV 专

用采样刷及专用宫颈脱落细胞采集器,进行采样,单方向旋转 4~5 周以获得足量的上皮细胞样本,然后将宫颈刷头部分别放入洗脱管中,沿刷柄处将宫颈刷折断,拧紧洗脱管盖,做好样本标识,保持洗脱管直立放置。用于 PCR-斑点杂交法 HPV-DNA 分型检测采样管一套,HC II 法检测专用采样管一套,TCT 细胞学检查采集器一套,分别采集。

1.3.2 HPV-DNA 分型检测方法 采用 PCR-斑点杂交法,按照该法检测试剂盒操作规程,制备 DNA 模板、PCR 扩增(根据 HPV-DNA 特点设计特异引物 PCR Premix,可以扩增出 23 种 HPV-DNA 亚型目的片段),再将扩增产物与固定在膜条上的 17 种 hrHPV 和 6 种低位型(lrHPV)的分型探针,用全自动核酸分子杂交仪进行杂交,依据杂交信号点有无存在,来判断有无 HPV 感染及其基因型别。

表 1 hrHPV 和 lrHPV 检出率高的亚型所用的单一特异性引物

引物名称	引物序列	片段大小 (bp)
6-F	GGTATGTGCAGTCACAGGC	137
6-R	CAAAGGATACTGATCCAATTC	
16-F	CCAGGAGGCACACTAGAAGA	162
16-R	AGGAAACTGATCTAGGTCTG	
52-F	GTCTGCATCTTTGGAGGACA	168
52-R	CTACCTAAAGGAAACTGATC	
53-F	GCCACTAGCTTAGAGGACA	153
53-R	CTGATCCAAATCAGCAGAA	
58-F	ATTTGTTACCTCCAGGCT	171
58-R	GCTTTAAGGCCTGATTGTAAT	
81-F	TCCACCAGTTTAGATGACACA	156
81-R	CTGATCTAAATCAGTAGACAAC	

1.3.3 hrHPV-DNA HC II 检测方法 按照 HC II 检测试剂盒提取 DNA 模板,含有目标 DNA 的标本与一种特殊的 HPV-RNA 探针鸡尾酒杂交,反应形成的 RNA-DNA 杂交体,捕获到被有 RNA-DNA 杂交体相对应特异抗体的酶标板小孔杯里,被固定好的杂交体与接合了 RNA-DNA 杂交体相对应特异抗体的碱性磷酸酯酶反应,再用化学发光底物进行检测。发光射出用照度计测量其相对光单位,根据发出光的强度确定样本中是否有目标 DNA 存在,并定量。

1.3.4 HPV-DNA 测序、鉴定 使用单一特异性引物,对提取的样本 DNA 模板进行扩增,采用 1.5% 琼脂糖凝胶电泳(120 V, 40 min),并用凝胶成像系统进行检测。再使用 Digestion Solution for MagJET gDNA Kit 切胶回收试剂盒对与目标片段大小一致的电泳条带进行切胶回收,按照 3500 Dx Series Sequencing Standard, BigDye™ Terminator v1.1 测序试剂盒进行配液,将配制好的反应液于 ABI 3500xL 基因分析仪上进行双向测序,并与 NCBI 官网上的相对应的基因序列进行 Blast 分析。

1.3.5 TCT 细胞病理学检查方法 经 TCT 制片仪将样品制成直径 15 mm 的圆形细胞薄层涂片进行巴氏染色,在显微镜下阅片检查,并对典型视野摄片,根据上皮细胞及相关细胞形态变化情况,确定变化级别。

1.3.6 检测方法的质量控制 采用留样标本(每批的高值、临界水平、阴性)复查方法,每天做室内质控,每年参加两次国家卫健委组织的室间质评,符合质控要求,检测结果有效。

1.4 统计学处理 检测结果按年度、各年龄段、各行政片区、各基因型进行统计分析。采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,计数资料采 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05, P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各年份 HPV-DNA 分型检测情况 2015—2017 年 3 年间共计检测样本 143 083 例(同一患者多次检查计为 1 例),其中,检出 HPV-DNA 阳性 36 312 例(同一个样本检出多种亚型阳性也计为 1 例),阳性检出率 25.38%;2015 年检测样本 39 279 例,检出阳性 10 609 例,阳性检出率 27.01%;2016 年检测样本 45 350 例,检出阳性 12 011 例,检出率 26.49%;2017 年检测样本 58 454 例,检出阳性 13 692 例,检出率 23.42%。3 年阳性检出率差异有统计学意义($P<0.05$),有逐年降低趋势。

2.2 各年龄段 HPV-DNA 分型检测情况 18~45 岁年龄段检测样本 108 547 例,检出 HPV-DNA 阳性 26 851 例,阳性检出率 24.74%;45 岁以上年龄段检测样本 34 536 例,检出阳性 9 461 例,阳性检出率 27.39%。后一年龄段阳性检出率明显高于前一年龄段,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 各片区 HPV-DNA 分型检测情况 3 年间共计检测渝西及主城区的样本 111 091 例,检出 HPV-DNA 阳性 27 147 例,阳性检出率 24.44%;渝东北的样本 17 779 例,检出阳性 5 655 例,阳性检出率 31.81%;渝东南样本 14 213 例,检出阳性 3 510 例,阳性检出率 24.70%。渝东北片区阳性检出率明显高于另外两个片区,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 HPV-DNA 各基因亚型阳性检出情况

2.4.1 3 年间各基因亚型阳性检出情况 3 年间

HPV-DNA 检出阳性中占比超过 10% 的有 HPV 基因型有 52、16、58、81 亚型,以 52 亚型最高,达 23.16%。见图 1。

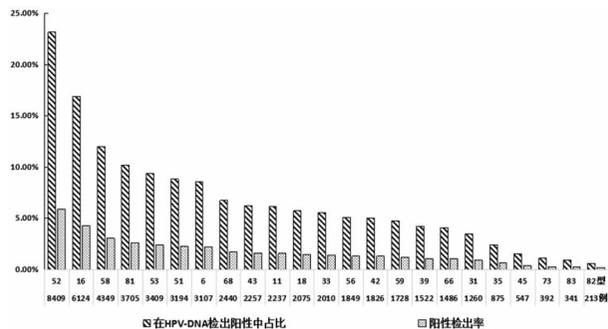


图 1 2015—2017 年 3 年间各基因亚型阳性检出情况

2.4.2 2 个年龄段各基因亚型阳性检出情况 在 HPV-DNA 检出阳性中占比达 10% 的:(1)18~45 岁年龄段,包括 52、16、58、81 亚型,占比分别为 22.80%、16.29%、11.02%、9.75%;(2)45 岁以上年龄段,包括 52、16、58、53、81 亚型,占比分别为 24.16%、18.51%、14.68%、11.69%、11.49%。2 个年龄段各检出的亚型占比居前 3 位的亚型基本一致,均以 52 亚型最高。

2.4.3 三大片区各基因亚型阳性检出情况 在 HPV-DNA 检出阳性中占比达 10% 的:(1)渝西及主城区,包括 52、16、58、81、6 亚型,占比分别为 23.12%、16.10%、11.28%、10.58%、9.48%;(2)渝东北,包括 52、16、58、53 亚型,占比分别为 22.69%、19.77%、14.75%、9.12%;(3)渝东南,包括 52、16、58、53 亚型,占比分别为 24.19%、18.12%、12.93%、9.74%。各片区检出的亚型占比居前 3 位的亚型基本一致,均以 52 亚型最高。

2.5 hrHPV-DNA 检出情况 hrHPV 包括 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82 等 17 个亚型(6、11、42、43、81、83 亚型属低危型 hrHPV)。3 年间共计检测样本 143 083 例,检出 HPV-DNA 阳性 36 312 例,其中 hrHPV 30 880 例(同一个样本检出多种 hrHPV 亚型阳性计为 1 例),检出率为 21.58%,在检出阳性中占比 85.04%。

2.5.1 各年份 hrHPV 检出情况 2015 年检测样本 39 279 例,检出 HPV-DNA 阳性 10 609 例,其中 hrHPV 8 906 例,hrHPV 检出率 22.67%,在检出阳性中占比 83.95%;2016 年检测样本 45 350 例,检出阳性 12 011 例,其中 hrHPV 10 174 例,hrHPV 检出率 22.43%,在检出阳性中占比 84.71%;2017 年检测样本 58 454 例,检出阳性 13 692 例,其中 hrHPV 11 800 例,hrHPV 检出率 20.19%,在检出阳性中占比 86.18%。3 年间 hrHPV 检出率呈现下降趋势,但在检出阳性中占比差异有统计学意义($P<0.05$),且呈现上升趋势。

2.5.2 2 个年龄段 hrHPV 检出情况 18~45 岁年

龄段检测样本 108 547 例, 检出 HPV-DNA 阳性 26 851 例, 其中 hrHPV 22 723 例, hrHPV 检出率 20.93%, 在检出阳性中占比 84.63%; 45 岁以上年龄段检测样本 34 536 例, 检出阳性 9 461 例, 其中 hrHPV 8 157 例, hrHPV 检出率 23.62%, 在检出阳性中占比 86.22%。hrHPV 检出率和在检出阳性中占比, 45 岁以上年龄段明显高于 18~45 岁年龄段, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.5.3 三大片区 hrHPV 检出情况 3 年间渝西及主城检测样本 111 091 例, 检出 HPV-DNA 阳性 27 147 例, 其中 hrHPV 22 959 例, hrHPV 检出率 20.67%, 在检出阳性中占比 84.57%; 渝东北检测样本 17 779 例, 检出阳性 5 655 例, 其中 hrHPV 4 894 例, hrHPV 检出率 27.53%, 在检出阳性中占比 86.54%; 渝东南检测样本 14 213 例, 检出阳性 3 510 例, 其中 hrHPV 3 027 例, hrHPV 检出率 21.30%, 在检出阳性中占比 86.24%。hrHPV 检出率渝东北片区明显高于另外两个片区, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 在检出阳性中的占比, 渝西及主城片区低于另外两个片区, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.6 同时感染 HPV 多种基因亚型的检出情况 3 年间各年份、各片区、各年龄段检出的阳性均以同时感染 HPV 1 种和 2 种基因亚型为多见, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 检出阳性中占比分别达到 69.0% 和 19.1%。见图 2。

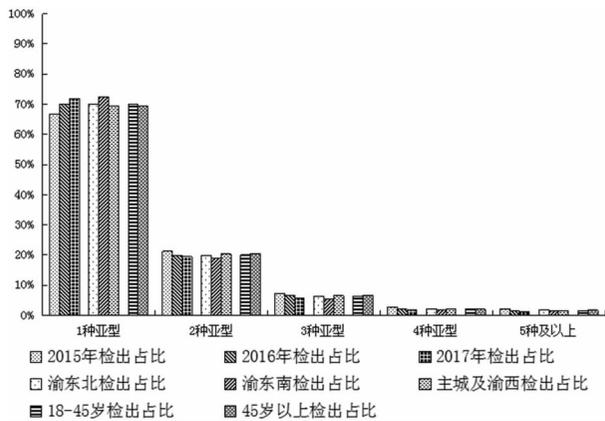
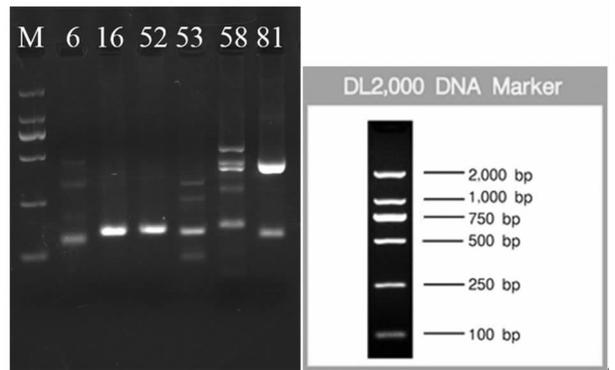


图 2 同时感染 HPV 多种基因亚型的检出情况

2.7 HPV-DNA 同时用两种检测方法检查情况 选择 64 例 HPV-DNA 分型检测属 hrHPV 阳性者, 再次按规范采样, 同时用 PCR-斑点杂交法及 HC II 方法进行 HPV-DNA 检测, PCR-斑点杂交法检出阳性 47 例, 阴性 17 例, 阳性检出率 73.44%; HC II 法检出阳性 35 例, 阴性 29 例, 阳性检出率为 67.31% (35/52, 因 64 例中有 12 例不属于 HC II 法检测范围, 计算时未计入总例数, 计入在阴性数), 2 种方法检测均为阳性的 34 例, 均为阴性的 16 例, 2 种方法结果一致的例数为 50 例, 符合率 96.2% (50/52, 因 64 例中有 12 例不属于 HC II 法检测范围, 计算时未计入总例数)。

2.8 HPV-DNA 分型检测阳性者同时作 TCT 细胞病理学检查情况 2015—2017 年共有 7 168 例 HPV-DNA 分型检测阳性者同时作 TCT 宫颈细胞病理学检查, 其中属 hrHPV 的有 5 835 例, TCT 检查报告结果 CIN I 481 例, 检出占比 8.24%, CIN II 321 例, 检出占比 5.50%, ASCUS 649 例, 检出占比 11.12%; 属 lrHPV 的有 1 333 例, TCT 检查报告结果 CIN I 96 例, 检出占比 7.20%, CIN II 7 例, 检出占比 0.53%, ASCUS 107 例, 检出占比 8.03%。hrHPV 的 CIN II 检出占比明显高于 lrHPV ($P < 0.05$)。本组病例检查结果显示, HPV 感染导致宫颈及阴道上皮细胞异形改变的比例并不高, 有 CIN 改变的检出占比均低于 10.0%, 也未发现宫颈及阴道上皮细胞癌变。

2.9 hrHPV 和 lrHPV 检出率高的亚型在基因分析仪上作基因测序、鉴定情况 经 PCR 后凝胶电泳成像系统检测结果见图 3, 各亚型均在 130~170 bp 处显现成像带; 正向和反向测序 Blast 结果, 仅选 hrHPV 的 52 型测序的 Blast 结果作为代表, 结果显示, 检测的一种亚型测序 Blast 结果, 一致性在 95% 以上, 各亚型测序的 Blast 结果, 一致性也均在 95% 以上。将各型测序结果分别与 NCBI 相对应基因型的全长质粒比对, 一致性均在 99% 以上, 说明检出的各基因亚型符合该 HPV 基因型的特征。



注: M 为标志物, 6 为 6 亚型, 16 为 16 亚型, 52 为 52 亚型, 53 为 53 亚型, 58 为 58 亚型, 81 为 81 亚型

图 3 PCR 后凝胶电泳成像检测结果

3 讨论

HPV 是一种双链嗜上皮性 DNA 病毒, 属乳多空病毒科, 具有高度种属及组织特性。人类皮肤角质形成细胞/黏膜鳞状上皮细胞是其天然宿主, 男、女性皆可感染。HPV 以通过性活动传播为主^[3], 在全球性传播疾病中 HPV 的感染占 15%~20%, 75% 的性活跃成人, 一生中皆感染过此病毒^[4-8]。HPV 感染能引起人体皮肤黏膜的鳞状上皮增殖, 表现为寻常疣、生殖器疣等症状, 并可进展为癌前病变及浸润性癌。各国学者从不同角度, 对 HPV 致病谱及感染率、病毒结构及变异、致癌机制、基因亚型、流行病学及地域分布差异等多方面进行研究, 取得一定的成绩, 报道了不少资料^[3-19]。国际癌症研究协会报道全球 25 个国家

的 3 607 例宫颈癌患者中 HPV 16 亚型的感染率为 57.4%, 18 亚型感染率居第 2 位, 非洲、欧洲、东南亚及北美洲报道 45 亚型感染率居第 3 位^[4-8]。我国报道不同的地区和人群感染 HPV 型别及分布相差较大, 其感染率在 20.7%~58.4% 间^[3,9-13]。也有报道 HPV 16 亚型是最为常见的感染型别, 占有 HPV 感染型别的 33.54%^[11]。本研究项目采用大数据对重庆市地区感染 HPV 情况的分析, 显示 2015—2017 年, 共计检测女性样本 143 083 例, 检出 HPV-DNA 阳性 36 312 例, 阳性率 25.38%, 在国内文献报道的 HPV 感染率范围内。检出 hrHPV 30 880 例, 检出率为 21.58%, 在检出的阳性中占比 85.04%, 这比张海伟等^[14]报道的重庆地区 hrHPV 感染率为 27.49% 要低。但在 2015—2017 年检出的 HPV-DNA 阳性中 hrHPV 占比呈现上升趋势, 感染基因型以 HPV 52 亚型为主, 在阳性中占比 23.16%, 依次还有 HPV16 型, 占比 16.86%, HPV 58 型, 占比 11.98%, HPV 81 型, 占比 10.20%, HPV 53 型, 占比 9.39%, 三大行政片区和两个年龄段的检出情况也基本一致, 这与有关文献报道类似^[11-14], 国内香港、广州、湖南地区报道均以 HPV 52 及 582 个亚型居多, 日本也类似, 因而有文献报道称 HPV 52, 58 型为亚洲型^[11-14]。同时, 重庆地区以 HPV 单一亚型感染为主, 占比 69.0%, 二重亚型感染占比 19.1%, 多重亚型感染检出率不高, 这也与国内有关文献报道类似^[11-14]。

HPV-DNA 根据基因序列不同目前已经分出 100 余种亚型, 有 40 多种与生殖道感染、20 多种与肿瘤病变有关^[3], 根据其致病力情况分为 hrHPV 和 lrHPV 两大类。近些年用于 HPV-DNA 分型检测的方法有多种, 本研究对 HPV-DNA 的分型检测, 选用 PCR-斑点杂交法为主要检查方法, 这是目前采用较多的分型检测法, 可分析检出 23 种亚型, 其中 hrHPV 17 种, lrHPV 6 种, 检测灵敏度较高, 也被用来作 HPV-DNA 感染的筛查方法。本项目选取的比对检测方法为 HC II 法, 可对 hrHPV 中的 13 种亚型 (16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 亚型) 感染进行 HPV-DNA 半定量测定, 结果准确性较高; 但其检测亚型范围稍较局限, 并不能作分型检测, 多用作 hrHPV 中的 13 种亚型感染患者的疗效观察检测, 因 HPV 感染在治疗期间还可能有型别的改变, 疗效观察作分型检测意义不及 HC II 对 HPV-DNA 半定量检测意义。本研究通过对 2 种方法进行对比检测发现, 结果符合率达 96.2%, 在 HPV 感染的诊治过程中, 2 种方法配合选用对临床是很有价值的。本研究针对检出率高的 hrHPV 和 lrHPV 的各亚型, 在基因分析仪上作了基因测序、鉴定, 其各亚型的 Blast 结果, 一致性均在 95% 以上, 与 NCBI 中相对应基因的全长质粒比对, 一致性均在 99% 以上, 说明本研究检出的各基因亚型符合 HPV 该基因型特征。

本研究结果显示, HPV 感染存在各年龄段、不同地域分布差异。45 岁以上年龄段阳性检出率 27.39%, 高于 18~45 岁年龄段阳性检出率 24.7%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 并且 hrHPV 的检出率和在检出阳性中占比也是如此, 这可能与该年龄段的女性患者性活动次数累积增多, 感染概率增大有关, 不过近年报道有年轻化增多的趋势。因此, 女性的个体日常卫生, 特别是经期卫生和同房前后的良好卫生习惯应强化宣教, 另一方面, 各年龄段的已婚女性都应重视健康体检, 这些都是降低 HPV 感染概率的重要措施。女性乳腺癌和宫颈癌筛查在我国已较广泛地开展, HPV-DNA 分型检测, 是其中重要的检查项目, 也是目前防治女性 HPV 感染很重要的措施。本研究还将重庆市分为渝西及主城、渝东北、渝东南三大片区进行 HPV 感染情况比对分析, 渝东北片区阳性检出率为 31.81%, 明显高于其他两个片区的 24.70% 和 24.44%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。这说明 HPV 感染率的地域差异不仅存在于洲际间、国际间、省级间的大区域间^[3-9], 同一省、市的不同片区间也都有差异, 这可能与不同地区的女性个人卫生习惯不同有一定关系。重庆本市三大片区都以 hrHPV 感染为主, 在检出阳性中的占比均超过 84%, 说明本地区的任何一个片区, HPV 感染的严峻性都不容忽视。

宫颈癌是目前病因较明确的肿瘤之一, 有报道显示 99.7% 的宫颈癌组织活检标本中可检测到 HPV-DNA, hrHPV 较长期反复感染是主要病因^[7,15], 其病理机制, 首先是导致宫颈上皮细胞内瘤变 (CIN)、生殖道细胞 CIN 变, 继而发展成宫颈癌。有报道显示, 近年来 CIN 及宫颈癌的发病率有明显增多趋势^[5]。本研究对 2015—2017 年 7 186 例 HPV-DNA 检测阳性的病例同时作了 TCT, 其中属 hrHPV 的有 5 835 例, 占比 81.2%, TCT 检查结果 CIN I 481 例, 检出占比 8.24%, CIN II 321 例, 检出占比 5.50%, ASCUS 649 例, 检出占比 11.12%。HPV 感染导致宫颈细胞异形改变的比例并不高, 有 CIN 改变的检出占比均低于 10%。国内有关宫颈细胞病理学检查, CIN 的检出占比的报道数据差异较大^[18-19], 究其原因, 检查病例量的差异有一定影响, 另一方面, 样本采集的影响也是一重要因素, 从 1 个患者的宫颈所刷取的细胞量对检查结果影响很大, 特别是一次采集要同时分作两项以上的检查, 对结果的影响就更大。所以本研究在分析报道的宫颈癌筛查结果有关统计数据时要注意考虑这些影响因素。不过, 无论一篇报道的统计数据如何, 改变不了 hrHPV 较长时间反复感染导致宫颈上皮细胞、生殖道细胞 CIN 变, 继而发展成宫颈癌的这一共识, 同时, HPV-DNA 分型检测对于细胞病理医生作宫颈细胞 CIN 分级检查和临床医生有效区分易患宫颈癌的高危妇女有重要价值^[21], 所以在女性的宫

颈癌防治中要高度重视 HPV 感染的诊治。

4 结 论

hrHPV 较长期反复感染已明确为宫颈癌的主要病因, HPV 的感染已越来越引起人们的关注。我国为了女性的健康已将婚育妇女的宫颈癌防治工作提到重要日程, 在全国广范开展预防普查工作, HPV-DNA 分型检查和 TCT 检查已作为宫颈癌的筛查项目, 本研究正是配合该工作的重要课题, 其结果为重庆市建立 HPV 感染人群的诊断及防治体系提供有力的科学依据, 为该病原疫苗的研发和应用提供本地高信息量的流行病学资料, 进而为降低女性宫颈癌的发生率做出贡献。

(志谢: 重庆市人民医院中山院区妇科陈健英副主任医师临床采集科研样本)

参考文献

- [1] 周钦英. 宫颈人乳头瘤病毒 (HPV) 的检测在诊断早期宫颈癌及癌前病变中的临床意义[D]. 长春: 吉林大学, 2005.
- [2] 吴宝杰, 杨志建. HPV 及其相关疫苗的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(4): 662-666.
- [3] 张东红, 林美珊. 人乳头瘤病毒在国人宫颈病变中感染及型别分布特征的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2010, 13(12): 1287-1290.
- [4] HARPER D M, FRANCO E L, WHEELER C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like Particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young woman: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2004, 364(9447): 1757-1765.
- [5] MUNOZ N, BOSCH FX, DE SANJOSE S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(6): 518-527.
- [6] OLIVEIRA L H, ROSA M L, PEREIRA C R, et al. Human papillomavirus status and cervical abnormalities in women from public and private health care in Rio de Janeiro State, Brazil[J]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2006, 48(5): 279-285.
- [7] PSYRRI A, DIMAIO D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer[J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2008, 5(1): 24-31.
- [8] MUÑOZ N, BOSCH FX, CASTELLASGU X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vacci-

nate and screen? the international perspective [J]. *Int J Cancer*, 2004, 111(2): 278-284.

- [9] 姚军, 李曼, 钟萍, 等. HPV 亚型感染的地域分布与宫颈病变的关系[J]. *实用妇产科杂志*, 2011, 37(1): 34-38.
- [10] 吴春龙, 郭峰, 齐娟飞. 10007 例台州女性 HPV 感染状况及 21 种基因亚型分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2010, 20(12): 3461-3463.
- [11] 赵方辉, 李隆玉, 李联岷, 等. 中国子宫颈癌机会性筛查多中心临床研究[J]. *癌症进展*, 2010, 8(2): 109-113.
- [12] 朱丽丹, 郑晓峰, 余坚, 等. 2561 例女性人乳头瘤病毒检测结果及分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2010, 20(12): 3373-3374.
- [13] 李永川, 徐含青, 赵娜, 等. 重庆地区 32882 例女性宫颈人乳头瘤病毒的感染状况调查[J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38(9): 1031-1034.
- [14] 张海伟, 林丁, 林昌海, 等. 重庆地区妇女中高危型人乳头瘤病毒感染情况及亚型分布[J]. *重庆医学*, 2014, 43(36): 4900-4902.
- [15] 吴咏梅, 徐明茹, 吕新民. 467 例宫颈炎与 HPV 感染关系分析[J]. *重庆医学*, 2005, 34(3): 434.
- [16] 吴意, 陆学东, 刘健, 等. 膜杂交多重检测技术在 HPV 基因分型中的应用[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2006, 4(4): 245-246.
- [17] 赵爱华, 张红华. 多重人乳头瘤病毒感染与宫颈癌及癌前病变的相关研究[J]. *宁夏医学杂志*, 2009, 31(8): 684-686.
- [18] 叶波, 宋晓玉. 高危型人乳头瘤病毒检测联合薄层液基细胞学检查在宫颈疾病筛查中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(16): 2358-2359.
- [19] 林巧, 潘敏敏, 林旗, 等. 高危型人乳头状瘤病毒检测在细胞学低度鳞状上皮内病变中的价值[J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27(23): 3419-3421.
- [20] SERACENI S, CAMPISCIANO G, CONTINI C, et al. HPV genotype distribution in Chlamydia trachomatis coinfection in a large cohort of women from north-east Italy[J]. *J Med Microbiol*, 2016, 65(5): 406-413.
- [21] HAI L, XUBO W, JIANXIANG G, et al. Clinical study of typing detection of human papillomavirus (HPV) infection with microarray from paraffinembedded specimens of cervical cancer and precursor lesions [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2015, 15(9): 6423-6428.

(收稿日期: 2018-07-20 修回日期: 2018-09-26)