

论著·临床研究

贺州地区 16 751 例女性人乳头瘤病毒感染及基因分型分析*

彭小媚,陈 栋[△],陈善昌,林永恩
(广西壮族自治区贺州市人民医院检验科,广西贺州 542800)

摘要:目的 分析贺州地区女性人乳头瘤病毒(HPV)亚型分布状况及年龄相关性,为该地区女性宫颈癌的防治及 HPV 疫苗的研制提供科学参考。方法 收集 2012 年 1 月至 2018 年 9 月于该院就诊及体检的 16 751 例女性宫颈脱落细胞标本,以基因探针芯片方法进行 HPV-DNA 亚型检测及统计学分析。结果 16 751 例标本,检出 HPV 阳性标本 4 568 例,感染率为 27.27%。亚型分布构成比排在前 3 位的分别为 HPV52 [16.77%(1 011/6 029)]、HPV16[14.21%(857/6 029)]、HPV58[8.46%(510/6 029)]。高危感染占 72.50%(3 312/4 568),低危感染占 15.28%(698/4 568),高低危混合感染 12.22%(558/4 568);≥55 岁年龄组的高危感染率最高,<20 岁年龄组低危感染和高低危混合感染的感染率最高。感染亚型以单一亚型感染为主(73.53%),单一亚型感染率最高的是 35~39 岁年龄组(82.79%),多重亚型感染率最高的是<20 岁年龄组(49.16%)。结论 广西贺州市 HPV 感染普遍存在于不同健康状态的女性中,以单一感染高危型为主,且与年龄有关,HPV16、52、58 是 HPV 的优先类型,发现 HPV 基因分型研究对于建立宫颈癌筛查和 HPV 疫苗接种策略非常重要,对预防计划很有价值。

关键词:人乳头瘤病毒; 基因分型; 女性
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.16.008 中图法分类号:R737.33
文章编号:1673-4130(2019)16-1950-06 文献标识码:A

Analysis of human papillomavirus infection and genotyping in 16 751 females in Hezhou area*

PENG Xiaomei, CHEN Dong[△], CHEN Shanchang, Lin Yong'en
(Department of Clinical Laboratory, Hezhou People's Hospital, Hezhou, Guangxi 542800, China)

Abstract: Objective To analyze the distribution of human papillomavirus (HPV) subtypes and their age correlation in Hezhou area, so as to provide scientific reference for the prevention and treatment of cervical cancer and the development of HPV vaccine in this area. **Methods** A total of 16 751 female cervical exfoliated cell specimens were collected from January 2012 to September 2018 in Hezhou People's Hospital. HPV-DNA subtypes were detected and analyzed by gene probe microarray. **Results** Of 16 751 specimens, 4 568 were HPV positive, and the infection rate was 27.27%. HPV52 was 16.77% (1 011/6 029), HPV16 was 14.21% (857/6 029) and HPV58 was 8.46% (510/6 029). High-risk infections accounted for 72.50% (3 312/4 568), low-risk infections accounted for 15.28% (698/4 568), high-risk mixed infections 12.22% (558/4 568); high-risk infections were the highest in the group over 55 years old, and low-risk and high-risk mixed infections were the highest in the group under 20 years old. The infection rate of single subtype was the highest (73.53%). The infection rate of single subtype was 82.79% in 35—39 years old group, and that of multiple subtype was 49.16% in <20 years old group. **Conclusion** HPV infection is prevalent in women of different health status in Hezhou City, Guangxi. The single high-risk type of HPV infection is mainly related to age. HPV 16, 52 and 58 are the priority types of HPV. It is found that the study of HPV genotyping is very important for establishing strategies of screening and vaccination of cervical cancer, and the prevention plan is very valuable.

Key words: human papillomavirus; genotyping; female

宫颈癌是妇女常见的恶性肿瘤之一,是世界范围内的主要公共卫生问题^[1],严重危害妇女的生命健康。在世界范围内,宫颈癌是女性的第四大恶性肿瘤,约占影响女性的所有类型恶性肿瘤的 12%^[2],全

* 基金项目:贺州市科学研究与技术开发计划项目(贺科转 1212002)。
作者简介:彭小媚,女,主管技师,主要从事临床分子生物学、免疫学方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: guodongced@ 163. com。
本文引用格式:彭小媚,陈栋,陈善昌,等. 贺州地区 16 751 例女性人乳头瘤病毒感染及基因分型分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40 (16): 1950-1954.

球每年新增宫颈癌人数已超 50 万,死亡人数亦超 20 万^[3],且发病年龄日益年轻化,是威胁妇女生命健康的重要因素之一。根据我国癌症统计数据显示,2015 年子宫颈癌新发病例数约为 9.89 万例,死亡人数约 300 万例^[4]。人乳头瘤病毒(HPV)是一种嗜上皮性病毒,在人和动物中分布广泛,有高度的特异性,持续感染是女性宫颈病变的主要原因。HPV 感染引起的癌症,主要是黏膜和皮肤的鳞状细胞癌(SCC)^[5]。HPV 是诱导宫颈上皮细胞转变为癌前病变或癌症的最重要因素,HPV 感染状态是宫颈癌筛查中的关键因素。因此,HPV 检测已成为一种重要的筛查工具^[6]。现已发现导致人类感染的 HPV 有 100 多种型别,而不同型别的感染与宫颈疾病的发生不尽相同,根据与宫颈癌发生的相关性进行分析,国际肿瘤研究所根据其致癌性与否将 HPV 亚型分为高危型和低危型两类^[7]。大量研究已证实,高危型 HPV 的持续感染是宫颈癌发生的重要因素^[8-9],99%的宫颈癌患者检测出 HPV 高危亚型感染。有效的医学干预能够降低宫颈癌的发病率,及早发现 HPV 感染分型对提前进行防治有重要的临床意义。研究表明 HPV 亚型分布与地区、环境、人群等因素相关^[10],为了解贺州地区 HPV 基因分型及流行分布情况,本研究采用基因芯片技术对本院就诊的 16 751 例妇女的宫颈脱落细胞标本进行基因分型检测,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 1 月至 2018 年 9 月本院妇科就诊及体检健康者,年龄 10~92 岁,平均(38.5±10.6)岁,自愿接受生殖道 HPV 感染筛查的女性宫颈脱落细胞标本为 16 751 例,已剔除复诊病例。

1.2 仪器与试剂 PCR 扩增仪黑马 9600 购自珠海黑马医学仪器公司,分子杂交仪 Combi_H12 购自深圳亚能公司,热循环仪 K960 购自杭州晶格科学仪器有限公司。HPV 基因分型检测试剂盒为深圳亚能生物技术有限公司产品。该试剂医疗器械注册证书编号为:国食药监械(准)字 2014 第 3401227 号,其特异度、灵敏度分别为 95.36%和 96.36%,能够满足实验检测需要。

1.3 实验方法

1.3.1 样本的采集与保存 以专用宫颈脱落细胞采集器进行采样。医护人员先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。取出宫颈刷置于宫颈口,单方向旋转 4~5 周以获得足量的上皮细胞样本,然后将宫颈刷头部放入洗脱管中,沿刷柄折痕处将宫颈刷柄折断,旋紧洗脱管盖,洗脱管中已加有专用细胞保存液,做好样本标识 4℃保存待检,保存不超过 24 h。-20℃保存不超过 3 个月,样本应避免反复冻融。

1.3.2 HPV-DNA 的提取 充分洗脱宫颈刷,并在管

壁上挤干。把洗脱液全部转移到 1.5 mL 离心管中,13 000 r/min,离心 10 min,弃去上清液,保留管底的细胞沉淀。加入 50 μL 裂解液悬浮沉淀,沸水浴加热 10 min,13 000 r/min,离心 10 min,保留上清液待用。

1.3.3 聚合酶链反应(PCR)扩增 取出反应液 1 及反应液 2 各 1 管,做好标记,低速离心数秒,然后分别加入已提取的待测样品 DNA 5 μL,反应总体积为 25 μL,低速离心数秒待 PCR 扩增。PCR 按以下条件进行扩增:50℃ 15 min;95℃ 10 min;然后以 94℃ 30 s;42℃ 90 s;72℃ 30 s,40 个循环;72℃ 延伸 5 min。

1.3.4 杂交 取 15 mL 塑料离心管,放入标有患者编号的膜条,加入 A 液 5~6 mL 及所有对应的 PCR 产物,将盖拧紧。将离心管放入沸水浴中加热 10 min,取出放入杂交箱 51℃ 杂交 1.5 h。

1.3.5 膜条处理 洗膜取出膜条,移至装有 B 液的 50 mL 管中,于 51℃ 轻摇洗涤 5 min。

1.3.6 显色及结果判定 按 HPV 基因分型检测试剂盒说明进行杂交显色,显色结果亦按说明书进行判定。膜条上探针按固定顺序排列,由蓝色斑点显现位置即可断定 HPV 的亚型。其中,高危型 17 种包括:HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82;低危型 6 种包括:HPV6、11、42、43、81、83。PC 为显色质控点。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行统计分析,计数资料以率(%)表示,进行 χ^2 检验分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同年份检测情况及感染率 2012—2018 年,本院 HPV 项目就诊及体检人数分别为 812、766、853、1 943、3 972、4 470、3 935 例,随着宫颈癌科普知识的宣传及妇女对自身健康体检需求增加,HPV 检测人数有逐年增加趋势,但是感染率逐年减低。16 751 例受检人数共检测阳性病例 4 568 例,HPV 感染率为 27.27%。见表 1。

表 1 2012—2018 年贺州市 HPV 受检人数及感染率			
年份	总检人数(n)	HPV 阳性人数(n)	HPV 感染率(%)
2012	812	275	33.87
2013	766	250	32.64
2014	853	275	32.24
2015	1 943	554	28.51
2016	3 972	1 154	26.31
2017	4 470	1 015	25.82
2018	3 935	1 036	25.79
总计	16 751	4 568	27.27

2.2 HPV 感染各亚型分布状况 16 751 例女性中有 4 568 例感染 HPV,检出频数最高的型别是 HPV52 型,检出构成比为 16.77%(1 011/6 029),也

是单一阳性率及多重阳性率最高的亚型,分别为 18.62%(629/3 378)和 14.41%(382/2 651);HPV 各亚型的构成比中排在前 3 位的是 HPV52、16、58,感染率明显高于其他亚型,构成比分别为 16.77%、14.21%、8.46%。见表 2。

表 2 4 568 例感染者 HPV 各亚型构成情况

HPV 型别	单一感染		多重感染		合计	
	频数	构成比	频数	构成比	频数	构成比(%)
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	
16	590	17.47	267	10.07	857	14.21
18	154	4.56	138	5.21	292	4.84
31	51	1.51	61	2.30	112	1.86
33	86	2.55	70	2.64	156	2.59
35	35	1.04	48	1.81	83	1.38
39	92	2.72	65	2.45	157	2.60
45	27	0.80	21	0.79	48	0.80
51	172	5.09	161	6.07	333	5.52
52	629	18.62	382	14.41	1011	16.77
53	171	5.06	153	5.77	324	5.37
56	77	2.28	94	3.55	171	2.84
58	295	8.73	215	8.11	510	8.46
59	64	1.89	100	3.77	164	2.72
66	57	1.69	85	3.21	142	2.36
68	159	4.71	108	4.07	267	4.43
73	19	0.56	26	0.98	45	0.75
82	9	0.27	18	0.68	27	0.45
6	158	4.68	146	5.51	304	5.04
11	117	3.46	106	4.00	223	3.70
42	121	3.58	53	2.00	174	2.89
43	127	3.76	145	5.47	272	4.50
81	156	4.62	163	6.15	319	5.29
83	12	0.36	26	0.98	38	0.63
合计	3 378	100.00	2 651	100.00	6 029	100.00

2.3 不同年龄组 HPV 感染状况分析 16 751 例送检者年龄为 10~92 岁,以 25~49 岁最多,共 12 532 例,占 74.81%。在所有年龄组中<20 岁年龄组感染率最高,达 56.86%;其次是≥55 岁年龄组,感染率为 41.54%;35~39 岁年龄组感染率相对较低,感染率为 22.48%。<20 岁年龄组 HPV 感染率与其他各年龄组差异均有统计学意义($P<0.01$)。≥55 岁年龄组与 25~54 岁年龄组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),与<25 岁年龄组相比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。≥55 岁年龄组高危型明显高于其他年龄组 30.77%,<20 岁组的低危型、高低危混合型感染率均明显高于其他年龄组,分别为 18.14%和 22.55%。其他年龄组中感染率相对较高的有:50~54 岁年龄组单纯高危型感染率为 22.22%;20~24 岁年龄组单纯低危型感染为 9.09%;高低危混合型中也是以≥55 岁年龄组较高,占 7.09%。见表 3。

2.4 HPV 单一感染和多重感染分布状况 HPV 感染存在多种亚型同时感染的情况,不同年龄组均可出现 HPV 单一感染和多重感染情况,以单一感染病例为主,在 HPV 阳性病例中检出单一型感染病例 3 359 例,占 73.53%(3 359/4 568);二重感染为两种亚型阳性,占 18.89%(863/4 568),HPV 多重感染指同时感染 HPV 3 种及以上亚型病例,其中三重感染占 5.06%(231/4 568),四重感染占 1.58%(72/4 568),五重及以上感染占 0.94%(43/4 568)。单一型感染中 35~39 岁组感染率最高为 82.79%(486/587),35~39 岁年龄组单一型感染率与<30 岁及≥50 岁年龄组差异有统计学意义($P<0.05$)。与 30~34 岁、40~49 岁年龄组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。二重感染中 20~24 岁组感染率最高为 24.79%(90/363),20~24 岁组二重感染率与 30~54 岁年龄组差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 不同年龄组 HPV 感染状况

年龄组(岁)	受检人数(n)	单纯高危型		单纯低危型		高危+低危型		总感染	
		人数(n)	感染率(%)	人数(n)	感染率(%)	人数(n)	感染率(%)	人数(n)	感染率(%)
<20	204	33	16.18	37	18.14	46	22.55	116	56.86
20~24	979	214	21.86	89	9.09	67	6.84	370	37.79
25~29	2 026	366	18.07	104	5.13	80	3.95	550	27.15
30~34	2 604	472	18.13	83	3.19	52	2.00	607	23.31
35~39	2 607	445	17.07	97	3.72	44	1.69	586	22.48
40~44	2 765	502	18.16	88	3.18	34	1.23	624	22.57
45~49	2 530	475	18.77	74	2.92	60	2.37	609	24.07
54	1 512	336	22.22	70	4.63	67	4.43	473	31.28
≥55	1 524	469	30.77	56	3.67	108	7.09	633	41.54
合计	16 751	3 312	19.77	698	4.17	558	3.33	4 568	27.27

表 4 HPV 单一感染和多重感染在各年龄组的感染率

年龄组 (岁)	总感染 (n)	单一感染		二重感染		三重感染		四重感染		五重及以上感染	
		人数(n)	感染率(%)	人数(n)	感染率(%)	人数(n)	感染率(%)	人数(n)	感染率(%)	人数(n)	感染率(%)
<20	118	60	50.85	28	23.73	17	14.41	12	10.17	1	0.85
20~24	363	235	64.74	90	24.79	26	7.16	10	2.75	2	0.55
25~29	553	387	69.98	117	21.16	36	6.51	8	1.45	5	0.90
30~34	609	467	76.68	108	17.73	26	4.27	4	0.66	4	0.66
35~39	587	486	82.79	89	15.16	10	1.70	1	0.17	1	0.17
40~44	620	506	81.61	93	15.00	18	2.90	3	0.48	0	0
45~49	608	480	78.95	108	17.76	12	1.97	4	0.66	4	0.66
54	470	348	74.04	78	16.60	31	6.60	7	1.49	6	1.28
≥55	640	390	60.94	152	23.75	55	8.59	23	3.59	20	3.13
合计	4 568	3 359	73.53	863	18.89	231	5.06	72	1.58	43	0.94

3 讨 论

本研究应用基因芯片技术对贺州地区女性的 HPV 感染情况进行了大规模样本的调查,实验结果显示 2012—2018 年检测人数及阳性人数持续增加,而感染率逐年降低。分析原因可能是患者及医生对 HPV 检测及防御意识增加。16 751 例样本中 HPV 感染者 4 568 例,感染率为 27.27%,调查结果与中国西南地区(26.2%)^[11]、浙江省湖州地区(26.83%)^[12]、上海地区(28.5%)^[13]及山东地区(29.00%)^[14]较接近,明显高于成都地区(17.60%)^[15]、武汉地区(17.46%)^[16]、珠海地区(21.37%)^[17],明显低于辽宁地区(45.60%)^[18]、重庆地区(37.30%)^[19]及广州地区(35.00%)^[20],提示 HPV 感染在不同地区有较大差异,亚型的分布在各地区较为一致。HPV 各亚型在 4 568 例阳性样本中 HPV52、16、58 感染率明显高于其他亚型,分别为 16.77%、14.21%、8.46%,说明这 3 种亚型是易感亚型,结果与我国其他地区报道一致^[21],也符合亚洲人群研究结果,在亚洲宫颈癌病例中,HPV58 比欧洲及非洲更为常见。但与国外人群有差异,美国感染率前 3 位基因型为 HPV16、53、52^[22],芬兰为 HPV16、31、52^[23]。而这 3 种亚型都为高危型,应该重点关注,加强防范,该研究对该地区 HPV 疫苗的研制重点起到了较好的提示作用。16 751 例送检者年龄为 10~92 岁,以 25~49 岁最多,共 12 532 例,占 74.81%,说明该年龄段人群对 HPV 筛查有较强的意识,对早发现、早治疗起到了较好的预防作用。在所有年龄组中<20 岁年龄组阳性率最高,达 56.86%,可以看出该年龄段人群为 HPV 感染的易感人群,而该年龄段人群的自我保护意识较差,对 HPV 筛查的认识还不到位,应加强该人群的自我保护意识,对该人群加大宣传 HPV 筛查重要性的力度,及时接种 HPV 疫苗;其次是≥55 岁年龄组,感染率为 41.54%,可能与该人群的免疫力下降有关;35~39 岁年龄组感染率相对较低,说明该年龄段人群的自我保护意识、HPV 筛查意识

和免疫力较强。

HPV 单一感染占 73.53%,二重感染为两种亚型阳性,占 18.89%,三重感染占 5.06%,四重感染占 1.58%,五重及以上感染占 0.94%。说明 HPV 感染亚型以单一亚型感染为主,与国内报道的单一感染是 HPV 感染的主要形式一致^[24-25],单一亚型感染率最高的是 35~39 岁年龄组,为 82.79%,与拉丁美洲、加勒比地区及非洲大多数国家报道的 45 岁不同^[26]。有研究报道芬兰有一个<25 岁的高峰^[23]。二重亚型感染率最高的是 20~24 岁年龄组为 24.79%,可能与性行为,宿主易感性和病毒特征有关。三重及四重亚型感染率最高的均是<20 岁年龄组,分别为 14.41%和 10.17%,说明该年龄段人群易感三重和四重亚型,可能与该人群的自我保护意识较差,对 HPV 的认知尚浅,且发育不成熟有关。五重及以上感染率最高的是≥55 岁年龄组为 3.13%,可能与该年龄段人群的生理绝经期和免疫力下降有关。

调查研究结果显示,贺州地区 HPV 高危感染率占 72.50%,低危感染占 15.28%,高低危混合感染占 12.22%,说明感染类型多以高危型为主。而在高危型感染人群中,又以≥55 岁年龄组单纯高危型为主,占 30.77%,主要与该年龄段女性处于生理绝经期和免疫力下降导致 HPV 持续感染或潜伏感染病毒复活有关,且大部分因为有生殖道症状而就诊。高风险 HPV 基因型感染是宫颈癌的重要危险因素^[27],体现出高风险 HPV 检测的重要性^[28],随着人口老龄化,绝经后的妇女是宫颈癌筛查策略中重点考虑的新群体。<20 岁年龄组低危感染和高低危混合感染感染率最高,说明 HPV 感染有低龄化多亚型化倾向,此类感染人群感染率高,可能与宫颈环境未成熟,检测标本数量少,且多数患者已有相应症状有关。持续 HPV 高危型感染是宫颈癌发生的必要条件,HPV 检查是目前预防及控制宫颈癌发生的主要手段,同时加强不同年龄段 HPV 疫苗接种。在美国,2015 年,

42% 的女孩和 28% 的 13~17 岁男孩接受了所有 3 种疫苗剂量^[29]。有调查显示,在西安市第四医院妇科门诊单纯随机抽取前来就诊的患者 1 000 例,采用自行设计的问卷进行调查,结果发现,西安市门诊患者对 HPV 及其疫苗的知晓率较低,应加强公众健康教育宣传力度,普及 HPV 疫苗相关知识^[30]。

4 结 论

贺州市 HPV 感染普遍存在于不同健康状态的女性中,以单一感染高危型为主。本研究首次对贺州地区女性进行大样本回顾性分析 HPV 感染和基因类型分析,HPV 基因分型研究对于建立宫颈癌筛查和 HPV 疫苗接种策略非常重要,对贺州地区的宫颈癌的防治提供了科学的理论依据。

参考文献

- [1] URSU G R, ONOFRIESCU M, NEMESCU D, et al. HPV prevalence and type distribution in women with or without cervical lesions in the Northeast region of Romania [J]. *Virol*, 2011, 22(8): 558-560.
- [2] SOUZA F O, SORBO J M, REGASINI L O, et al. Niten-sidine B affects proteins of the glycolytic pathway and induces apoptosis in cervical carcinoma cells immortalized by HPV16[J]. *Phytomedicine*, 2018, 9(48): 179-186.
- [3] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [4] 中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会专家委员会. 中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识 (一)[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18(2): 190-192.
- [5] KHOURY R, SAUTER S, KOVACIC M B, et al. Risk of Human Papillomavirus Infection in Cancer-Prone Individuals; What We Know[J]. *Viruses*, 2018, 10(1): 47-52.
- [6] TANTITAMIT T, TERMRUNGRUANGLERT W, KHEM APECH N, et al. A model approach for assessing the benefits of HPV testing against cytology in screening for cervical cancer precursors in Thailand[J]. *Asian Pac J Cancer Preve*, 2017, 18(5): 1271-1275.
- [7] NALLIAH S, KARIKALAN B, KADEMANE K. Multi-faceted usage of HPV related tests and products in the management of cervical cancer—a review[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(6): 2145-2150.
- [8] SOTO-DE L S, CAMARGO M. The DNA load of six high-risk human papilomavirus types and its asociation with cervical lesions[J]. *BMC Cancer*, 2015 (15): 100-102.
- [9] 宗晓亮, 申艳霞, 贾治霞. 液基细胞学联合 HPV 基因分型检测在宫颈癌前病变筛查中的应用分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2013, 29(12): 2743-2744.
- [10] SZOSTEK S, KLIMEK M, ZAWILINSKA B A. Geno-type-specific human papillomavirus detection in cervical smears[J]. *Acta Biochim Pol*, 2008, 55(4): 687-692.
- [11] TANGY, ZHENG L, YANG S, et al. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in

- Southwest China: a cross-sectional five years study in non-vaccinated women [J]. *Virol J*, 2017, 14 (1): 84-85.
- [12] 李栋立, 秦基取, 钱福初, 等. 浙江省湖州地区 10 680 例女性人乳头瘤病毒感染及基因分型分析[J]. *疾病监测*, 2015, 30(3): 209-213.
- [13] 李江燕, 陈洁, 侯晓菁, 等. 上海地区妇女宫颈脱落细胞中人乳头瘤病毒型别分布特征[J]. *现代免疫学*, 2012, 32 (2): 148-151.
- [14] 王睿, 卜范峰, 田欣欣, 等. 山东地区女性人乳头瘤病毒感染亚型、多重感染情况及年龄分布差异[J]. *中国生物制品学杂志*, 2016, 29(1): 57-60.
- [15] 李霞, 何跃东. 成都地区 HPV 感染情况分析[J]. *四川医学*, 2018(4): 435-437.
- [16] 肖晗, 孙红, 向飞艳, 等. 武汉地区女性宫颈人乳头状瘤病毒感染与亚型分布研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(14): 3293-3295.
- [17] 张振林, 黄琳, 黄建宏, 等. 珠海地区女性 HPV 感染状况及基因亚型分布[J]. *热带医学杂志*, 2016, 16(8): 1004-1007.
- [18] 王诗卓, 王宁, 魏恒, 等. 辽宁地区人乳头瘤病毒的感染状态及其高危基因型的分布情况[J]. *中国医科大学学报*, 2012, 41(2): 146-147.
- [19] 杨贇平, 平, 杨双双, 等. 重庆地区妇女高危型 HPV 感染现状及年龄的分层分布[J]. *重庆医学*, 2013, 42(3): 249-250.
- [20] 方伟祯, 蔡振华, 李健, 等. 广州地区 8 925 例女性感染 HPV 基因亚型状况分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27(11): 1336-1338.
- [21] TAY S K, NGAN H Y, CHU T Y, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer and future perspectives in Hong Kong, Singapore and Taiwan [J]. *Vaccine*, 2008, 26(Suppl 12): M60-M70.
- [22] RALSTON H E, LI Z, MCGLENNEN R C, et al. Type-specific prevalence and persistence of human papilloma virus in women in the United States who are referred for typing as a component of cervical cancer screening [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200(3): e1-245.
- [23] LEINONEN M K, ANTILA A, MALILA N, et al. Type-and age-specific distribution of human papilloma virus in women attending cervical cancer screening in Finland[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(11): 2941-2950.
- [24] 朱春丽, 蔡红方, 毛唯叶, 等. 妇科门诊患者 HPV 感染调查分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(14): 3304-3306.
- [25] 邵锦欢, 肖翔, 钟阳青, 等. 东莞地区 20 400 例 HPV 感染情况及基因型分布特点分析[J]. *实验与检验医学*, 2016, 34(2): 166-169.
- [26] BRUNI L, DIAZ M, CASTELLSAGUE X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings[J]. *J Infect Dis*, 2010, 202(12): 1789-1799.
- [27] PARK Y, LEE E, CJOI J, et al. Comparison of the abbott real time high-risk human papillomavirus (HPV), roche Cobas HPV, and hybrid capture 2 assays(下转第 1958 页)

患者的病死率明显低于对照组患者,研究结果说明早期气管切开不仅可以有效避免肺部感染的发生,还能够促进已经发生感染症状的患者恢复,尽快控制住肺部感染,降低病死率。该结果可能与早期气管切利于呼吸道分泌物的排出,减少呼吸能力的损耗,减少误吸事件的发生,保持呼吸道通畅且解除呼吸道梗阻的状态,以减少肺不张的发生,从而加快了感染控制的进程。

HMGB-1 是一种非组蛋白核蛋白,是细胞内广泛存在的 DNA 结合蛋白,同时也是一种具有免疫刺激特性的炎性因子。可通过主动分泌及被动分泌到达细胞核外,细胞外 HMGB-1 能够诱导中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1β 等多种炎性因子^[14]。esRAGE 是人体肺部一种 RAGE 的变异体,能够与 HMGB-1 结合,引起体内后续的炎性反应,在晚期肾病及急性肺损伤中水平升高^[15]。本研究中,早期组患者的血清 HMGB-1 及 esRAGE 水平均显著低于对照组患者,研究结果说明早期气管切开对合并肺部感染患者有明显治疗效果,有效调控炎性反应,降低血清 HMGB-1 及 esRAGE 水平。

4 结 论

气管切开作为治疗重型颅脑损伤患者的有效手段,能够保证患者的生命健康,目前,临床研究多聚焦于气管切开会加重颅脑损伤患者肺部感染的概率,但很少关注气管切开的时机对患者肺部感染的影响。因此,本研究选择患者入院后 24 h 内及入院后 24 h 后作为气管插管的时机,探讨其对肺部感染的影响。研究发现,早期气管切开能够明显减少重型颅脑损伤患者肺部感染的发生率,同时能够有效控制肺部感染,减少肺部损伤,降低患者的病死率,因此,临床上针对重型颅脑患者应及早行气管切开,以促进患者的恢复。

参考文献

[1] 王冬梅,唐文,谢晶. 重型颅脑损伤患者气管切开后肺部感染的相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(17):4020-4022.

[2] 孙敬伟,赵振,林黄富,等. 影响重型颅脑损伤患者预后的临床因素分析[J]. 中华神经医学杂志,2016,15(3):279-

283.

[3] 姚海军,胡锦,袁强,等. 3 144 例重型颅脑损伤住院患者临床特点分析[J]. 山东医药,2015,55(30):67-69.

[4] 郝爱华. 重型颅脑损伤救治措施及效果分析[J]. 中国急救医学,2015,35(z2):261-262.

[5] 符永华,王兰,陈翠云. 重症颅脑损伤患者肺部感染的危险因素[J]. 中国感染控制杂志,2018,17(9):783-787.

[6] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试用)[J]. 中华医学杂志,2001,81(5):314.

[7] 邓清军,向志国,谢富连. 早期气管切开对重型颅脑损伤患者肺部感染及预后的影响[J]. 重庆医学,2013,42(25):3044-3045.

[8] 时利可,周明锴,祁绍艳,等. 重度颅脑损伤患者呼吸机辅助通气时机探讨[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(15):109-110.

[9] 王莉,曲鑫,王春亭,等. 重型颅脑损伤患者气管切开后肺部感染的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(20):4725-4727.

[10] 姚建英,杨燕,蔡福良,等. 早期气管切开对重型颅脑损伤术后肺部感染的影响[J]. 实用临床医药杂志,2018,22(5):119-124.

[11] 余果,王尔松,姚慧斌. 重型颅脑损伤气管切开患者肺部感染的临床调查[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(14):3263-3265.

[12] 林超,何洪泉,侯立军,等. 颅脑创伤患者肺部感染的危险因素分析[J]. 中华创伤杂志,2015,31(9):820-822.

[13] ASEHNOUNE K,SEGUIN P,ALLARY J,et al. Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury(Corti-TC):a double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet Respir Med,2014,2(9):706-716.

[14] 甘邻元,周明森,刘洋. 注射用鼠神经生长因子对重型颅脑损伤合并肺部感染患者血清相关炎症因子的影响研究[J]. 脑与神经疾病杂志,2017,25(10):632-635.

[15] IZUSHI Y, TESHIGAWARA K, LIU KE-YUE, et al. Soluble form of the receptor for advanced glycation end-products attenuates inflammatory pathogenesis in a rat model of lipopolysaccharide-induced lung injury [J]. J Pharmacol Sci,2016,130(4):226-234.

(收稿日期:2018-11-02 修回日期:2019-02-12)

(上接第 1954 页)

to direct sequencing and genotyping of HPV DNA [J]. J Clin Microbiol,2012,50 (7):2359-2365.

[28] TIFAOU N, MAUDELONDE T, COMBECAL J, et al. High-risk HPV detection and associated cervical lesions in a population of French menopausal women[J]. J Clin Virol,2018 8(108):12-18.

[29] REAGANSTEINER S, YANKEY D, JEYARAJAH J, et al. National, regional, state, and selected local area vac-

nation coverage among adolescents aged 13—17 years -United States,2014 [J]. Mmwr Morb Mortal Wkly Rep, 2017,66(33):874-882.

[30] 苏青,杨瑾,成怡敏,等. 西安市妇科门诊患者 HPV 和 HPV 疫苗的认知调查[J]. 中国生育健康杂志,2016,27(4):311-314.

(收稿日期:2018-11-26 修回日期:2019-02-06)