

谨选此类抗菌药物。头孢噻肟无耐药株,可报告头孢他定、头孢曲松敏感。因氟奎诺酮类抗菌药物影响儿童软骨发育不良且易诱导耐药性,故尽管该类药物无耐药株儿科医生仍一般不考虑选用。所以头孢三代药物可以考虑为首选药物。

总而言之,随着儿童感染性疾病抗感染治疗的发展,长期监测本地区感染病原菌的流行特点及耐药特征,对指导临床合理用药和有效控制抗菌药物耐药性增加意义重大。

参考文献

[1] 杨晓华,谭南,林爱心,等. 婴幼儿泪囊炎病原菌分布及耐药性分析[J]. 国外医药(抗生素分册),2017,38(1):19-22.

[2] 陶琪,李永祥. 学龄前儿童流感嗜血杆菌感染的流行病学特征与耐药性研究[J]. 中国卫生检验杂志,2016,26(14):2114-2117.

[3] 申美静. 儿童呼吸道感染流感嗜血杆菌耐药分析[J]. 吉林医学,2014,35(7):1369-1370.

[4] 袁翔,陈文碧,刘靳波,等. 儿童下呼吸道临床分离菌的分布及耐药性[J]. 中国感染与化疗杂志,2017,17(5):552-557.

• 短篇论著 •

[5] 杨晓华,谭南,林爱心,等. 儿童下呼吸道感染病原菌检测结果影响因素的探讨[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(10):1327-1328.

[6] 乔海霞,张彦霞,常月立,等. 儿童呼吸道感染嗜血杆菌感染 128 例流行特征分析[J]. 中国实用儿科杂志,2013,28(11):845-847.

[7] 郑东涛. B 型流感嗜血杆菌及其疫苗的研究进展[J]. 临床儿科杂志,2010,28(6):591-593.

[8] 张小宁. 儿童大叶性肺炎病原分析[J]. 内蒙古医学杂志,2017,49(7):786-787.

[9] 李明,周湧,郭文婷,等. 东莞市某医院细菌耐药性监测[J]. 实用预防医学,2017,24(4):497-501.

[10] 秦惠宏,王春,潘芬,等. 儿童呼吸道分离流感嗜血杆菌的耐药性和基因分型[J]. 中国感染与化疗杂志,2017,17(5):532-537.

[11] 袁飞,王晓青,秦进. 2015 年四川省儿童患者病原菌分布与耐药性监测[J]. 实用医院临床杂志,2017,14(2):44-48.

[12] 杨燕,刘冬梅. 苛养菌在下呼吸道感染患者中的分布与耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(13):1861-1863.

(收稿日期:2019-03-06 修回日期:2019-05-18)

苏州西部地区女性人乳头瘤病毒感染情况调查分析*

温江涛,王芙蓉,朱红楠,严茹红[△]

(南京医科大学附属苏州科技城医院检验科,江苏苏州 215153)

摘要:目的 调查苏州西部地区女性感染人乳头瘤病毒的特点及基因型分布状况。方法 运用多重荧光定量 PCR 技术,分析 2 195 例女性患者宫颈脱落细胞携带的 HPV 病毒基因分型和病毒载量分布。结果 2 195 名妇女 HPV 的总感染率为 19.13%(420/2 195),高危型感染率为 14.90%(327/2 195),高危型中单一感染率为 11.07%(243/2 195),多重感染率为 3.83%(84/2 195);进一步分析发现总 HPV 阳性检出率和高危型 HPV 感染阳性检出率均与年龄正相关($P<0.05$)。结论 苏州西部地区女性感染人乳头瘤病毒最常见基因型为 HPV52、HPV16、HPV58 和 HPV39,且其感染率与年龄相关。HPV52、HPV16、HPV58 和 HPV39 型感染者以中、低病毒载量为主,而 HPV51 型感染者以低病毒载量为主。

关键词:人乳头瘤病毒; 高危型; 宫颈癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.21.031

文章编号:1673-4130(2019)21-2682-03

中图法分类号:R737.33

文献标识码:B

宫颈癌是一种常见女性恶性肿瘤。2018 年世界卫生组织国际癌症研究机构数据显示,全球宫颈癌每年新发病例约 57.0 万,死亡病例 31.1 万,其中 90% 病例发生在发展中国家^[1]。人乳头瘤病毒(HPV)是乳头病毒科病毒,包括 200 多个亚型,其主要侵犯皮

肤及黏膜上皮。根据致癌性的高低,HPV 分为高危型、中危型和低危型^[2-3]。高危型 HPV 感染易诱发多种恶性肿瘤,如宫颈癌、膀胱癌肉瘤、喉癌等^[4]。低危型 HPV 感染常常引起湿疣等病变^[5]。本研究主要分析江苏省苏州西部地区女性 HPV 感染与基因型分布

* 基金项目:苏州高新区医疗卫生科技计划项目(2016Q001);苏州民生科技关键技术应用研究项目(SS201749)。

[△] 通信作者,E-mail:yrhzh@hotmail.com。

本文引用格式:温江涛,王芙蓉,朱红楠,等. 苏州西部地区女性人乳头瘤病毒感染情况调查分析[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(21): 2682-2684.

情况,从而为该地区 HPV 感染的防治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2 195 例于 2017 年 11 月至 2018 年 5 月在本院妇科门诊自愿做 HPV 筛查的女性患者宫颈脱落细胞样本。所有患者均符合:(1)长期居住于苏州西部地区(>5 年);(2)至少有 1 年性生活史;(3)非妊娠期、无盆腔放疗和化疗史;(4)检查前 48 h 内无性生活史及用药史等。

1.2 仪器与试剂 全自动核酸提取仪与荧光定量 PCR 仪分别购自中国江苏硕世生物技术有限公司和中国上海宏石有限公司;HPV 病毒核酸提取及分型检测试剂盒购自中国江苏硕世生物技术有限公司。

1.3 标本采集与保存 用宫颈刷置于宫颈口处沿顺时针旋转 3~5 圈采集宫颈口及宫颈管足够的移行区上皮细胞,并迅速将宫颈刷头部放入细胞保存液中,旋紧管盖,若不能立即检验的样品置于 4℃冰箱保存,严格按照操作说明进行,应避免反复冻融。

1.4 检测方法 样本 DNA 提取和加样:按照全自动核酸提取仪提取 HPV-DNA。剩余 DNA 样品置于-20℃冰箱保存。将反应液和 A-H 引物溶液依次加入 PCR 八联管,再将 2 μL 待测样本核酸溶液、阴性和阳性对照分别加入对应的 PCR 八联管。PCR 扩增与变性:将 PCR 八联管放入荧光 PCR 扩增仪内进行扩增检测。检测结果:根据 HPV 亚型探针荧光标识表进行结果判断,HPV 亚型扩增曲线结果显示典型 S 型曲线且 CT 值<参考值,表明 HPV 亚型为阳性;HPV 亚型扩增曲线结果不显示 S 型扩增曲线或 CT 值>参考值,表明 HPV 亚型为阴性。通过检测宫颈脱落细胞内单拷贝基因,测算样本中的细胞数量,获得 HPV 定量的基准,再报告同等细胞数量(10 000 个细胞)内的 HPV 病毒拷贝数,实现同步对 21 种 HPV 基因亚型进行基因分型及标准化定量。

本检测将 21 种 HPV 亚型分为 13 种高危型(HPV16、52、58、18、31、33、35、39、45、51、56、59 和 68 亚型),5 种中危型(26、53、66、73 和 82 亚型)及 3 种低危型(HPV6、11 和 81 亚型),有≥2 种 HPV 亚型合并感染者为多重感染,对多重感染者,各 HPV 亚型阳性率重复计算。

1.5 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件进行统计学

分析,计数资料用 $n(\%)$ 表示,不同年龄组间检出率差异采用 χ^2 检验,SPSS 分析不同年龄段阳性检出率差异有无统计学意义, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HPV 感染状况和基因型分布 2 195 名女性中有 420 名感染 HPV,总感染率为 19.13%(420/2 195)。高危型 HPV 感染率 14.90%(327/2 195),其中高危型单一感染率为 11.07%(243/2 195),84 例发生高危型多重感染,占高危型感染的 25.69%(84/327)。低危型 HPV 感染率仅为 3.51%(77/2 195),其中低危型合并高危型感染率为 1.46%(32/2 195)。感染率最高的 HPV 亚型为 HPV52(3.83%),排名第 2 的是 HPV16(2.28%)和 HPV58(2.28%),第 3 是 HPV39(1.64%)。

2.2 各年龄段 HPV 感染阳性率比较 2 195 名研究对象分成 3 个年龄段:<30 岁 556 例(占 25.33%)、30~54 岁 1 549 例(占 70.57%)、>54 岁 90 例(占 4.10%)。2 195 例受试患者中,>54 岁组 HPV 高危型的感染率为 23.33%,30~54 岁组为 15.11%,<30 岁组为 12.95%。各年龄组间高危型感染阳性检出率及 HPV 总阳性检出率差异均有统计学意义($P<0.05$),而高危型单一感染率和高危型多重感染率差异却无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 江苏省苏州西部地区妇女不同年龄段 HPV 感染检出情况[n(%)]

年龄 (岁)	HPV 总感染率	高危型 感染率	高危型 单一感染率	高危型 多重感染率
<30	91(16.37)	72(12.95)	54(9.71)	18(3.24)
30~54	303(19.56)	234(15.11)	175(11.30)	59(3.81)
>54	26(28.89)	21(23.33)	14(15.56)	7(7.78)
χ^2	8.469	6.769	2.962	4.343
P	0.014	0.034	0.227	0.114

2.3 HPV 亚型感染的病毒载量分布 420 例 HPV 感染患者中,将 HPV 多重感染者在各 HPV 亚型感染中分别计数,故所得总例数是 540 例。HPV52、HPV16、HPV58 和 HPV39 型感染者以中、低病毒载量为主,而 HPV51 型感染者以低病毒载量为主。见表 2。

表 2 HPV 亚型感染的病毒载量分布(n)

病毒载量 ^a	HPV 亚型感染																		合计
	16 型	52 型	58 型	18 型	31 型	33 型	35 型	39 型	45 型	51 型	56 型	59 型	68 型	26 型	53 型	66 型	73 型	82 型	
10 ²	8	22	10	8	4	10	—	10	—	4	2	2	7	—	4	3	—	4	98
10 ³	13	28	15	5	3	8	1	5	2	9	5	4	4	3	11	5	1	5	127
10 ⁴	16	23	15	7	7	10	7	13	—	2	6	8	3	—	10	6	1	3	137
10 ⁵	7	10	9	2	4	6	—	4	—	1	6	5	3	—	9	5	—	1	72
10 ⁶	5	1	—	1	—	1	—	1	—	1	1	1	4	—	2	3	—	2	23

续表 2 HPV 亚型感染的病毒载量分布 (n)

病毒载量 ^a	HPV 亚型感染																		合计
	16 型	52 型	58 型	18 型	31 型	33 型	35 型	39 型	45 型	51 型	56 型	59 型	68 型	26 型	53 型	66 型	73 型	82 型	
10 ⁷	1	—	1	—	—	—	—	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5
>10 ⁷	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
合计	50	84	50	24	18	35	8	36	2	17	20	20	21	3	36	22	2	15	463

注:a 表示计量单位为拷贝数/10⁴ 个细胞;低危型没有列出;—表示此项无数据

3 讨 论

本研究采用多重荧光 PCR 技术,高通量、自动化分管及闭管检测 21 种 HPV 基因亚型,该项目是全球首个、也是目前唯一可以同步 HPV 分型及标准化定量的检测技术。检测 HPV DNA 靶标,分管区分 18 种高中危及 3 种低危型总计 21 种 HPV 基因型别,并同步报告各基因亚型的病毒拷贝数;另外,通过检测宫颈脱落细胞内独特的单拷贝基因,还可以报告样本中的采集的细胞数量,最终报告“单位数量细胞中不同 HPV 型别及其携带病毒载量”,从而实现同步 HPV 分型及标准化定量。中国医科大学附属第一医院研究数据表明硕世 HPV 与测序法阳性一致性为 100.0%,而传统分型方法仅为 59.1%^[6]。

女性宫颈 HPV 感染与当地经济、卫生水平有关,不同地区 HPV 感染率差异较大。本研究结果显示,2 195 名苏州西部地区妇女的 HPV 感染率为 19.13%,其中高危型 HPV 感染率为 14.90%,与甘肃地区一致^[7],低于重庆地区^[8]和石家庄地区^[9]。HPV 总感染率高于北京地区 15.57%^[10]和天津地区 15.93%^[11]。不同地区 HPV 感染的型别也存在较大差异,本研究发现苏州西部地区妇女易感 HPV 型别为 HPV52、HPV16、HPV58 和 HPV39。甘肃地区常见 HPV 感染基因亚型为 HPV16、HPV58、HPV52、HPV18 和 HPV53 型^[7]。石家庄地区常见 HPV 感染基因亚型为 HPV16、HPV58、HPV52、HPV6 和 HPV18 型^[9]。而天津地区 HPV 感染率比较高的亚型分别为 HPV52、HPV16、HPV58、HPV56 和 HPV81 型^[11]。这些差异可能与风俗习惯、文化程度及生活方式等有关。

从各 HPV 亚型感染患者中不同级别病毒负荷量的分布来看,在 HPV52、HPV16、HPV58 和 HPV39 型感染者以中、低病毒载量为主,而 HPV51 型感染者以低病毒载量为主。高病毒载量与宫颈病变相关,因此苏州西部地区女性 HPV 感染可以定期检测和治疗来预防早期宫颈病变。

女性的年龄是影响 HPV 感染的重要因素之一。本研究结果显示,>54 岁妇女高危型 HPV 的感染率为 23.33%,30~54 岁组为 15.11%,<30 岁组为 12.95%。而石家庄地区与此相反,HPV 感染的年龄主要集中在 40 岁以下,甚至 25 岁以下 HPV 感染率为最高^[9]。而天津地区 HPV 感染的年龄主要集中在 35~45 岁^[11]。

本研究主要围绕苏州西部地区女性感染 HPV 特点及其基因型分布展开,有望为研发适应于本地区的 HPV 多价疫苗提供了重要的理论基础。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6): 394-424.

[2] BRANCACCIO R N, ROBITAILLE A, DUTTA S, et al. Generation of a novel nextgeneration sequencing-based method for the isolation of new human papillomavirus types[J]. Virology, 2018, 520: 1-10.

[3] BOUVARD V, BAAN R, STRAIF K, et al. WHO international agency for research on cancer monograph working group. a review of human carcinogens-part b: biological agents[J]. Lancet Oncol, 2009; 10(4): 321-322.

[4] MUÑOZ N, BOSCH F X, SANJOSE S, et al. International agency for research on cancer multicenter cervical cancer study group. epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 348(6): 518-527.

[5] CHELIMO C, WOULDES T A, CAMERON L D, et al. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer[J]. J Infect, 2013, 66(3): 207-217.

[6] 张睿,代娣,郭晓临. 多重荧光 PCR 分管技术与膜杂交技术在 HPV 筛查中的对比研究[J]. 中国血液流变学杂志, 2018, 28(3): 373-379.

[7] 杜宏,索兰草,刘红贤,等. 甘肃地区女性宫颈 HPV 感染的现状研究[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2015, 36(1): 40-45.

[8] 肖琳琳,孙江川,常淑芳,等. 门诊机会筛查患者 HPV 感染现状分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(14): 1945-1947.

[9] 彭园园,赵丽娟,高虹,等. 石家庄地区 5 092 例女性 HPV 感染基因型分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2015, 29(4): 289-291.

[10] 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, 50(4): 246-252.

[11] 李萌辉,李世霞,刘俊田. 两种高危型 HPV 检测方法在宫颈癌早期筛查中的应用[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40 (21): 1300-1303.