

• 短篇论著 •

乌鲁木齐地区不同民族女性 HPV 感染基因亚型分布分析

曾艳华, 何文丽, 孟存仁[△]

(新疆医科大学第一附属医院医学检验中心, 新疆乌鲁木齐 830054)

摘要:目的 分析新疆维吾尔自治区(简称新疆)乌鲁木齐地区不同民族女性人乳头瘤病毒(HPV)的感染情况及基因亚型分布情况。方法 对收集的 9 246 例标本进行 HPV 基因分型检测, 并采用 χ^2 检验比较不同民族研究对象 HPV 阳性率的差异。结果 HPV 的阳性率为 10.08%(932 例), 汉族、维吾尔族、哈萨克族、回族的阳性率分别为 10.13%、7.95%、12.88% 和 11.40%, 各民族之间阳性率差异有统计学意义($\chi^2=8.851$, $P<0.05$)。HPV 阳性者中感染比例位于前 3 位的 3 个 HPV 亚型分别为 HPV16、52、58, 分别占 21.35%、14.16% 和 11.16%。汉族感染比例位于前 3 位的 3 个 HPV 亚型分别是 HPV16、52、58, 维吾尔族依次为 HPV16、51、53, 哈萨克族依次为 HPV16、39、51, 回族依次为 HPV16、52、58。HPV 阳性者中, 阳性率最高的是 ≤ 25 岁组(14.94%), 最低的是 $>35\sim 45$ 岁组(8.66%), 汉族、维吾尔族、哈萨克族研究对象在不同年龄段之间的阳性率差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 新疆乌鲁木齐地区汉族、维吾尔族、哈萨克族和回族女性 HPV 感染情况和基因亚型均存在差异, 且不同年龄段 HPV 阳性率也不同。

关键词: 基因亚型; 人乳头瘤病毒; 新疆

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.14.028

文章编号: 1673-4130(2020)14-1769-04

中图法分类号: R446.6

文献标识码: B

人乳头瘤病毒(HPV)可在女性多个部位引起癌症, 包括宫颈癌、外阴癌、阴道癌等^[1]。宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 具有较高的病死率, 高危型 HPV 持续感染与宫颈癌的发生密切相关^[1-2]。我国是宫颈癌的高发国家, 且近年来宫颈癌发病率呈明显上升趋势。高危型 HPV 感染最常见的是 16、52 和 58 型, 但研究发现不同地区、不同民族和不同年龄女性的感染率和基因亚型分布存在较大差异^[3-6]。因此, 本研究以新疆维吾尔自治区(简称新疆)乌鲁木齐地区汉族、维吾尔族、哈萨克族和回族女性为研究对象, 分析不同民族 HPV 基因亚型的分布情况, 探讨不同民族间感染亚型的差异, 从而为临床诊断、治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月 1 日至 2019 年 1 月 31 日于本院接受 HPV 检测的门诊及住院女性患者共 9 246 例为研究对象。研究对象中汉族 7 460 例, 维吾尔族 956 例, 哈萨克族 365 例, 回族 465 例; 年龄 17~84 岁, 平均(40.56 $\pm$ 10.64)岁。

1.2 仪器与试剂 仪器包括 Biofuge 低温高速离心机, AGT9601 基因扩增仪, BoiMixer 芯片杂交仪, LuxScan 10K/B 微阵列芯片扫描仪。试剂及试剂盒为成都博奥晶芯生物科技有限公司提供的核酸提取试剂和 HPV 分型检测试剂盒(微阵列芯片法)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 使用宫颈刷收集患者宫颈脱落细胞, 放入含 HPV 细胞保存液的容器中送检。

1.3.2 核酸提取 采用博奥晶芯生物科技有限公司提供的核酸提取试剂, 用细胞裂解液裂解细胞, 用蛋白酶 K 消化细胞中的蛋白后采用异丙醇对裂解后细胞中的核酸进行沉淀回收, 获得待测核酸。

1.3.3 HPV 基因分型检测 严格按照博奥晶芯生物科技有限公司提供的 HPV 分型检测试剂盒(微阵列芯片法)说明书进行检测和分型。该试剂盒采用多重不对称聚合酶链反应(PCR)结合通用芯片技术共可检测 22 种 HPV 基因型别, 包括 18 种高危型 HPV(16、18、26、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82)和 4 种低危型 HPV(6、11、70、81)。

1.4 统计学处理 所有数据均采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析, 计数资料以例数或率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同民族 HPV 感染情况及基因亚型分布情况

2.1.1 HPV 阳性率 9 246 例研究对象中, HPV 阳性者共 932 例, 阳性率为 10.08%。汉族、维吾尔族、哈萨克族、回族的阳性率分别为 10.13%(756 例)、7.95%(76 例)、12.88%(47 例)、11.40%(53 例), 各民族 HPV 阳性率之间差异有统计学意义($\chi^2=8.851$, $P<0.05$)。

2.1.2 HPV 基因亚型分布

932 例 HPV 阳性者

[△] 通信作者, E-mail: 929454751@qq.com。

中,感染比例位于前 3 位的 3 个 HPV 亚型分别为 HPV16、52、58,分别占 21.35%(199 例)、14.16%(132 例)和 11.16%(104 例)。汉族感染比例位于前 3 位的 3 个 HPV 亚型分别为 HPV16、52、58,分别占 19.84%(150 例)、15.61%(118 例)和 11.90%(90 例);维吾尔族依次为 HPV16、51、53,分别占 30.26%(23 例)、9.21%(7 例)和 9.21%(7 例);哈萨克族依次为 HPV16、39、51,分别占 27.66%(13 例)、21.28%(10 例)和 19.15%(9 例);回族依次为 HPV16、52、58,分别占 24.53%(13 例)、15.09%(8

例)和 15.09%(8 例)。
2.1.3 HPV 阳性者多重感染情况 932 例 HPV 阳性者中,HPV 单一感染占 94.21%(878 例),二重及三重感染分别占 5.58%(52 例)、0.21%(2 例)。汉族 HPV 单一感染占 94.31%(713 例),二重及三重感染分别占 5.42%(41 例)、0.26%(2 例);维吾尔族 HPV 单一感染占 97.37%(74 例),二重感染占 2.63%(2 例);哈萨克族 HPV 单一感染占 91.49%(43 例),二重感染占 8.51%(4 例);回族 HPV 单一感染占 90.57%(48 例),二重感染占 9.43%(5 例)。见表 1。

表 1 HPV 多重感染基因亚型分布情况

民族	二重感染基因亚型	三重感染基因亚型	合计(n)
汉族	16+33、16+45、16+51、16+52、16+56、16+58、16+59、16+6、6+18、6+39、6+52、6+53、6+58、6+59、39+31、39+53、39+58、39+59、39+68、59+56、59+66、59+68、53+33、53+56、18+31、18+35、35+58、51+52、11+51	16+31+6 35+53+58	43
维吾尔族	31+53、11+45	—	2
哈萨克族	51+16、51+45、51+53、39+45	—	4
回族	16+45、16+52、16+11、56+59、11+39	—	5

注:—表示无数据。

2.2 不同年龄组 HPV 阳性情况 将所有研究对象按年龄分为≤25 岁组、>25~35 岁组、>35~45 岁组、>45~55 岁组、>55~65 岁组、>65 岁组,比较不同年龄段各民族 HPV 阳性情况。932 例 HPV 阳性者中,阳性率最高的是≤25 岁组(14.94%),最低的是>35~45 岁组(8.66%),不同年龄组之间阳性率差异有统计学意义($\chi^2=29.557, P<0.05$)。除>65 岁组外,≤25 岁组与其他 4 个年龄组之间差异均有统计学意义($\chi^2=4.436、18.917、15.892、5.420, P<0.05$),而>25~35 岁组与>35~45 和>45~55 岁组差异有统计学意义($\chi^2=13.378、9.279, P<0.05$)。汉族、维吾尔族、哈萨克族研究对象不同年龄段之间阳性率差异均有统计学意义($\chi^2=19.362、16.966、11.215, P<0.05$)。汉族研究对象中,≤25 岁组和>

25~35 岁组均与>35~45、>45~55 岁组差异有统计学意义($\chi^2=10.584、7.847、11.228、6.652, P<0.05$);维吾尔族研究对象中,≤25 岁组和>65 岁组均与>25~35、>35~45 和>45~55 岁组差异有统计学意义($\chi^2=5.600、7.425、9.681、5.600、7.425、9.681, P<0.05$);哈萨克族研究对象中,≤25 岁组与>35~45、>45~55 和>55~65 岁组差异有统计学意义($\chi^2=8.124、6.987、4.268, P<0.05$)。而≤25 岁年龄组中,汉族与哈萨克族阳性率差异有统计学意义($\chi^2=5.372, P<0.05$),>25~35 岁组维吾尔族与哈萨克族阳性率差异有统计学意义($\chi^2=5.716, P<0.05$),>65 岁组汉族与维吾尔族阳性率差异有统计学意义($\chi^2=3.910, P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同年龄及不同民族研究对象 HPV 阳性率比较

年龄 (岁)	调查人数 (n)	阳性率 [n(%)]	汉族		维吾尔族		哈萨克族		回族	
			调查人数 (n)	阳性率 [n(%)]	调查人数 (n)	阳性率 [n(%)]	调查人数 (n)	阳性率 [n(%)]	调查人数 (n)	阳性率 [n(%)]
≤25	482	72(14.94)	412	57(13.83)	21	5(23.81)	22	7(31.82)	27	3(11.11)
>25~35	2 829	327(11.56)	2 313	271(11.72)	257	21(8.17)	94	16(17.02)	165	19(11.52)
>35~45	2 934	254(8.66)	2 324	203(8.73)	325	23(7.08)	141	14(9.93)	144	14(9.72)
>45~55	2 312	207(8.95)	1 871	173(9.25)	262	15(5.73)	83	8(9.64)	96	11(11.46)
>55~65	525	53(10.10)	409	40(9.78)	70	7(10.00)	18	1(5.56)	28	5(17.86)
>65	164	19(11.59)	131	12(9.16)	21	5(23.81)	7	1(14.29)	5	1(20.00)
χ^2		29.577		19.362		16.966		11.215		1.928
P		<0.001		0.002		0.005		0.047		0.859

3 讨 论

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,近年来,宫颈癌的发病趋于年轻化^[7-8]。新疆作为多民族聚居区域,是宫颈癌的高发地区之一,各民族 HPV 阳性率和基因亚型有其各自的特点。目前,HPV 筛查和注射疫苗是预防宫颈癌的主要手段。因此,研究新疆乌鲁木齐地区汉族、维吾尔族、哈萨克族和回族女性的 HPV 阳性率及基因亚型分布情况,对 HPV 相关疾病的防治及 HPV 疫苗的研发应用有重要意义。

本研究结果显示,新疆乌鲁木齐地区女性 HPV 感染总阳性率为 10.08%,这与我国西藏地区(9.19%)^[9]相比,结果大致相仿,与广东(17.70%)^[10]、深圳(19.33%)^[11]、福州(15.7%)^[12]等地区相比,结果偏低。与新疆昌吉地区(14.55%)^[13]相比,结果较一致,而与新疆伊犁(25.60%)^[3]、喀什(33.30%)^[14]地区相比,结果偏低,进一步证实了不同地区 HPV 阳性率存在差异的结论。本研究中哈萨克族的阳性率最高(12.88%),其次是回族(11.40%)和汉族(10.13%),维吾尔族阳性率最低(7.95%),各民族 HPV 阳性率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而潘贞贞等^[3]报道新疆伊犁地区汉族、维吾尔族和哈萨克族的 HPV 阳性率分别为 27.9%、22.9%和 21.6%;许爱敏等^[14]报道新疆喀什地区维吾尔族女性 HPV 阳性率为 33.3%;樊豫疆等^[15]报道新疆阿克苏地区维吾尔族女性 HPV 阳性率为 16.0%。以上研究结果也表明不同民族,甚至不同地区的同一民族之间 HPV 阳性率也存在差异。分析造成以上差异的可能原因:(1)乌鲁木齐地区与伊犁、喀什等地区相比,经济发展更好,人群受教育水平高,健康意识强,本研究纳入的研究对象中此类人群比例较大,使阳性率相对偏低;(2)喀什地区经济发展相对落后,农村人群缺乏正确的健康知识,婚育习俗不同(性生活过早、早婚、早育、多育)等多方面导致 HPV 阳性率处于一个较高的水平。

本研究结果显示,乌鲁木齐地区汉族、维吾尔族、哈萨克族和回族研究对象感染 HPV 亚型的分布存在差异,但都以 HPV16 型占比最高。其中维吾尔族感染比例位于前 3 位的 3 个 HPV 亚型是 HPV16、51、53,哈萨克族为 HPV16、39、51,与继往研究报道的伊犁地区维吾尔族(HPV16、52、53)、哈萨克族(HPV16、53、52)和喀什地区维吾尔族(HPV16、42、52)感染比例较高的亚型^[3,14]相比,虽存在差异,但都以高危型为主,提示临床要进一步加强高危型 HPV 的筛查和预防。

不同年龄组 HPV 阳性结果显示,阳性率最高的是≤25 岁组(14.94%),随着年龄的增长,阳性率有所下降,当年龄>65 岁时阳性率再次升高。这可能是因为年轻女性正处于性功能旺盛、性生活频繁的阶段,病毒感染概率大,因而阳性率较高;随着年龄增大或

进入围绝经期,性生活频率下降,机体免疫力降低,HPV 自然清除率降低,使持续感染的可能性增加。本研究结果还显示,维吾尔族和哈萨克族≤25 岁组 HPV 阳性率明显高于同年龄组的汉族和回族人群,这可能与维吾尔族和哈萨克族的生活习惯较为相似,且都存在早婚、早育、多育等情况有关。此外,婚姻的次数、受教育程度、吸烟史、堕胎数、性伴侣的数量和职业也被列为 HPV 感染的相关危险因素^[16]。

综上所述,新疆乌鲁木齐地区汉族、维吾尔族、哈萨克族和回族 HPV 阳性率和基因亚型均存在差异,且不同年龄段 HPV 阳性率也不同。这提示今后疫苗的研发应充分重视常见的基因亚型,同时在 HPV 感染筛查过程中更应关注≤25 岁的年轻人群,通过定期筛查的方式对宫颈疾病进行早期预防,从而有效降低宫颈癌的发生率。

参考文献

- [1] GIULIANO A R, NYITRAY A G, KREIMER A R, et al. EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection[J]. Int J Cancer, 2015, 136(12): 2752-2760.
- [2] LOCKHART F B. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease[J]. Human Reproduction, 2004, 19(1): 179-184.
- [3] 潘贞贞, 宋宇宁, 张琴, 等. 新疆维吾尔自治区伊犁地区女性 HPV 感染状况及基因型别分布[J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(9): 946-950.
- [4] KRISHNAKUMAR V, SANTHANAM S, BHUDEVI C D, et al. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world[J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 285(3): 771-777.
- [5] 徐文波, 向秀华, 冯磊, 等. 玉溪地区人乳头瘤病毒感染状况及民族分布特点调查[J]. 中国实用医刊, 2018, 45(9): 98-100.
- [6] CLIFFORD G M, SMITH J S, PLUMMER M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis[J]. Br J Cancer, 2003, 88(1): 63-73.
- [7] KATHLEEN E, BETSY V, BIN X, et al. Cancer treatment adherence among low-income women with breast or gynecologic cancer: a randomized controlled trial of patient navigation[J]. Breast Dis Year Book Quart, 2010, 115(19): 4606-4615.
- [8] 周毅. 人类乳头瘤病毒与宫颈癌的相关调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2004, 14(2): 129.
- [9] 靳琼, 沈铿, 李辉, 等. 西藏自治区妇女宫颈癌人乳头瘤病毒感染现状调查及相关因素分析[J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(12): 898-902.

- [10] 罗锦彬,张桂花,陈旭华. 17 236 例女性受检者 HPV 基因分型分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(23): 3611-3613.
- [11] 秦晓林,闫恺,段桂开,等. 深圳地区 36 155 例女性 HPV 感染现状与分型研究[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(8): 1037-1039.
- [12] 杨阳,陈良远,曹鹏驹,等. 福州地区体检女性 HPV 感染及基因亚型分析[J]. 检验医学, 2019, 34(2): 144-147.
- [13] 赵玉萍,王中才,闫艺,等. 新疆昌吉地区 1 100 例妇女 HPV 感染情况及其亚型分型[J]. 新疆医学, 2017, 47(12): 1388-1390.
- [14] 许爱敏,刘雯,张丽萍,等. 新疆喀什地区维吾尔族女性人乳头状瘤病毒感染分析研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(16): 2232-2233.
- [15] 樊豫疆,海里且木·夏米西,程庆林,等. 新疆阿克苏地区维吾尔族与浙江地区人乳头瘤病毒感染情况分析比较[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(28): 16-17.
- [16] CHEN Z F, MENG W, DU R, et al. Genotype distribution and the relative risk factors for human papillomavirus in Urumqi, China[J]. Exp Thera Med, 2013, 6(1): 85-90.

(收稿日期: 2019-10-11 修回日期: 2020-03-20)

• 短篇论著 •

奥希替尼对 EGFR T790M 突变阳性 NSCLC 患者的疗效及对 miR-21 水平的影响

戴玮婧¹, 李洪涛², 戴丹菁^{3△}

(1. 哈尔滨医科大学附属第一医院肿瘤科, 黑龙江哈尔滨 150001; 2 湖北省荆州市第一人民医院肿瘤科, 湖北荆州 434000; 3. 武汉大学人民医院汉川医院肿瘤科, 湖北孝感 431699)

摘要:目的 探讨奥希替尼对表皮生长因子受体(EGFR)T790M 突变阳性非小细胞肺癌(NSCLC)患者的疗效及对 miR-21 水平的影响。方法 选取哈尔滨医科大学附属第一医院收治的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)耐药后 T790M 突变阳性的晚期 NSCLC 患者 100 例, 根据治疗方式分为研究组及对照组, 各 50 例, 其中研究组采用奥希替尼治疗, 对照组采用培美曲塞+顺铂常规化疗。比较两组患者的临床疗效、血清 miR-21 水平、不良反应发生率及无进展生存时间。结果 治疗后研究组患者的疾病控制率高于对照组($P < 0.05$)。治疗前两组患者的血清 miR-21 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后对照组患者的血清 miR-21 水平显著高于研究组($P < 0.05$)。治疗后两组各不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。随访 1 年, 研究组患者的无进展生存时间显著长于对照组($P < 0.05$)。结论 EGFR-TKI 耐药后, 奥希替尼对 EGFR T790M 突变阳性晚期 NSCLC 患者的疗效较佳, 同时具有较高的临床安全性且可改善预后, 值得临床推广应用。

关键词:奥希替尼; 表皮生长因子受体; T790M 突变阳性; 非小细胞肺癌; miR-21

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.14.029

文章编号:1673-4130(2020)14-1772-04

中图法分类号:R739.9

文献标识码:B

肺癌是发生于肺泡上皮或支气管黏膜上皮的恶性肿瘤, 病死率较高, 其中约 80% 的患者为非小细胞肺癌(NSCLC), 且研究报道其 5 年生存率仅为 10%~12%。目前针对晚期 NSCLC 的治疗, 临床上仍以化疗为主, 但疗效不佳^[1]。随着精准医疗的不断发展及进步, 靶向治疗逐渐成为晚期 NSCLC 治疗的热点, 其中表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)是表皮生长因子受体(EGFR)基因突变晚期 NSCLC 患者的一线治疗方案, 虽其最初反应率较高, 但仍有 20%~30% 的 EGFR 基因突变 NSCLC 患者会出现原发性耐药, 且开始治疗有效的患者在治疗过程中亦会出现获得性耐药, 其中 50%~60% 的耐药机制为 T790M 突变所导致。奥希替尼是第 3 代不可逆

的选择性 EGFR 突变抑制剂, 适用于第 1 代 EGFR-TKI 耐药后 T790M 突变阳性的晚期 NSCLC 患者^[2-3]。本研究分析了奥希替尼对 EGFR T790M 突变阳性 NSCLC 患者的疗效及对血清 miR-21 水平的影响, 旨在为 EGFR-TKI 耐药后 NSCLC 患者治疗方式的优化进一步提供参考, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 7 月至 2019 年 1 月哈尔滨医科大学附属第一医院收治的 EGFR-TKI 耐药后 T790M 突变阳性的晚期 NSCLC 患者 100 例。所有患者均已签署知情同意书, 本研究经该院医学伦理委员会审核并通过。根据治疗方式将所有研究对象分为研究组及对照组, 各 50 例。研究组(采用奥希替

△ 通信作者, E-mail: 573301605@qq.com.