

• 论 著 •

重庆地区女性门诊患者人乳头瘤病毒感染特征分析

李思阅,李秋红,邹 琴,刘孟涓,周兴燕,邹 伟,李春莉[△]

(重庆市妇幼保健院检验科,重庆 401147)

摘 要:**目的** 分析并探讨人乳头瘤病毒(HPV)在重庆地区女性门诊患者中的感染分布情况及流行病学特征。**方法** 对 17 375 例女性门诊患者宫颈脱落细胞标本进行 HPV 基因分型,分析 HPV 亚型在不同年龄层人群中的分布特征。**结果** 17 375 例女性门诊患者中,HPV 感染者共 5 144 例(29.61%)。5 144 例感染者中单一感染 3 742 例(72.74%),多重感染 1 402 例(27.26%)。单一感染者中,高危、疑似高危、低危亚型患者占比分别为 79.16%、11.65%、9.19%。多重感染中,以双重感染为主,占 72.04%,最多出现九重感染。最常见的 4 种亚型依次为 HPV52、HPV16、HPV58 及 HPV53。不同年龄层患者中,HPV 感染率呈现“U”型分布特征,<20 岁及≥70 岁群体为感染的 2 个高峰,感染率分别为 48.57%和 62.96%。各年龄层均以单一高危型感染为主,其中 60~<70 岁、≥70 岁、<20 岁为高危型易感前 3 位群体。**结论** 重庆地区女性门诊患者 HPV 感染流行与亚型分布具有较强的地域和年龄特性,进行地域针对性的疫苗研发可为本地区宫颈癌的预防控制提供更为有效的途径。

关键词:人乳头瘤病毒; 宫颈癌; 疫苗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.23.015

中图法分类号:R737.33

文章编号:1673-4130(2020)23-2882-07

文献标识码:A

Analysis of characteristics of human papillomavirus infection in female outpatients in Chongqing

LI Siyue, LI Qihong, ZOU Qin, LIU Mengjuan, ZHOU Xingyan, ZOU Wei, LI Chunli[△]

(Department of Clinical Laboratory, Chongqing Health Center for
Women and Children, Chongqing 401147, China)

Abstract:**Objective** To analyze and explore the distribution and epidemiological characteristics of human papillomavirus(HPV) infection in female outpatients in Chongqing. **Methods** HPV genotyping was performed on the cervical exfoliated cell samples of 17 375 female outpatients, and the distribution characteristic of HPV subtypes in different age groups was analyzed. **Results** Among the 17 375 female outpatients, 5 144 cases (29.61%) were infected with HPV. Among the 5 144 infected patients, 3 742 cases(72.74%) were single infection and 1 402 cases(27.26%) were multiple infection. In the single infection group, the proportions of high-risk, suspected high-risk and low-risk patients were 79.16%, 11.65%, and 9.19% respectively. In the multiple infection group, double infection was the main one, accounting for 72.04%, and nine multiple infections occurred at most. The four most common subtypes were HPV52, HPV16, HPV58 and HPV53. In patients of different age groups, HPV infection rate showed a "U"-shaped distribution characteristics. The two peaks of HPV infection were <20 years old and ≥70 years old group, the infection rates were 48.57% and 62.96% respectively. Single high-risk subtype infection was predominant in all age groups, and the top three susceptible groups were 60—70 years old, ≥70 years old and <20 years old. **Conclusion** The prevalence and subtype distribution of HPV infection in female outpatients in Chongqing have distinctive regional and age characteristics, regionally specific vaccine research is an effective way to prevent and control cervical cancer in the region.

Key words: human papillomavirus; cervical cancer; vaccine

宫颈癌作为世界排名第 4 位的女性常见肿瘤,严重威胁着全球女性的健康^[1]。宫颈癌的发生、发展与

人乳头瘤病毒(HPV)的感染密切相关。HPV 是一种嗜黏膜和皮肤上皮的小型双链环状 DNA 病毒,根据

作者简介:李思阅,女,技师,主要从事疾病的分子诊断相关研究。 [△] **通信作者,** E-mail:187318742@qq.com。

本文引用格式:李思阅,李秋红,邹琴,等. 重庆地区女性门诊患者人乳头瘤病毒感染特征分析[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(23):2882-2887.

其致癌性的不同,HPV 可分为高危型、疑似高危型和低危型^[2]。持续性的高危型 HPV 感染是宫颈癌前病变及宫颈癌发生的主要致病因素^[3]。然而,HPV 感染具有较强的地域和人群特征,不同国家、不同地区、不同人群间 HPV 的流行及基因型分布均存在较大的差异^[4-5]。我国地域辽阔,民族多样,关注不同地域间 HPV 感染分布特点,对于我国各地区宫颈癌的早期预防、发现及治疗具有重要意义。重庆常住人口 3 101.79 万,女性人口 1 558.36 万,但目前关于本地区女性群体的 HPV 感染流行特点可提供参考的研究偏少。本研究纳入 17 375 例于本院就诊的门诊女性人群,对其宫颈脱落细胞标本进行 HPV 基因分型,分析并探讨重庆地区女性门诊患者的 HPV 感染分布情况及流行病学特征,为本地区的宫颈癌防控及疫苗的普及提供一定的基础数据支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 4 月至 2019 年 4 月于本院妇科门诊就诊及妇女保健科行健康查体的女性患者共计 17 375 例作为研究对象,年龄最小 16 岁,最大 81 岁,平均(36.18±9.27)岁。其中<20 岁者 35 例,20~<30 岁者 4 526 例,30~<40 岁者 7 225 例,40~<50 岁者 3 926 例,50~<60 岁者 1 374 例,60~<70 岁者 262 例,≥70 岁者 27 例。

1.2 试剂与仪器 人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒(硕世生物科技股份有限公司,中国江苏),可检测 21 种 HPV 亚型,其中高危型 13 种:HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV56、HPV58、HPV59、HPV68;疑似高危型 5 种:HPV53、HPV66、HPV26、HPV82、HPV73;低危型 3 种:HPV6、HPV11、HPV81。核酸提取试剂盒(磁珠法)(硕世生物科技股份有限公司,中国江苏)。SLAN®-96P 全自动医用 PCR 分析系统(宏石医疗科技有限公司,中国上海)。自动化核酸提取仪(硕世生物科技股份有限公司,中国江苏)。

1.3 方法

1.3.1 标本的采集 采用窥阴器暴露宫颈,用棉拭子轻轻擦拭宫颈口过多的分泌物,将宫颈采样刷伸入宫颈口鳞状和柱状上皮交界处,顺时针或逆时针旋转 3~5 周采集宫颈脱落细胞,将其放入内含细胞保存液的取样管中,在管口处将宫颈采样刷折断,使采样刷头留在取样管中,密闭送检。标本采集后于 2~8℃ 保存并在 3 d 内完成检测。

1.3.2 核酸的提取 标本混匀后吸取 200 μL 加于提取试剂板上的裂解结合孔中,并将试剂板放置于核酸提取液内,按如下程序进行提取:裂解 10 min,磁珠重悬 1 min,结合 10 min,洗涤 13 min,洗涤 23 min,洗涤 32 min,洗脱 3 min,磁珠丢弃 1 min。将提取好的核酸转移至离心管中待用。

1.3.3 HPV 基因分型 按照核酸扩增反应液:A-

H 反应液=10:8 比例配置 PCR 反应体系,每份测试中加入反应体系 18 μL 和待检核酸标本 2 μL,PCR 反应总体积为 20 μL。上机检测,PCR 扩增条件:50℃尿嘧啶-N-糖基化酶处理 5 min;95℃预变性 10 min;95℃变性 10 s,58℃退火、延伸及荧光检测 40 s,共 45 个循环。阳性亚型判断标准参考试剂盒说明书。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料采用频数、率表示,比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV 感染情况 本研究 17 375 例女性门诊患者中,检测出 HPV 感染者 5 144 例,感染率为 29.61%。HPV 感染者中,单一感染者占 72.74%,多重感染者占 27.26%。单一感染者以高危型感染者为主,占 79.16%。多重感染者则以双重亚型感染者为主,占 72.04%。随着感染亚型的增多,感染率逐渐下降。见表 1。

表 1 门诊女性患者 HPV 感染情况		
HPV 感染情况	n	比例(%)
HPV 阴性	12 231	70.39
HPV 阳性	5 144	29.61
单一感染	3 742	72.74
高危型阳性	2 962	79.16
疑似高危型阳性	436	11.65
低危型阳性	344	9.19
多重感染	1 402	27.26
双重感染	1 010	72.04
三重感染	253	18.05
四重感染	92	6.56
五重及以上感染	47	3.35

2.2 HPV 感染者基因型分布情况 本研究中,21 种 HPV 基因型均可检出,其中最常见的 4 种亚型依次为高危型 HPV52、HPV16、HPV58 和疑似高危型 HPV53。高危型前 5 位依次为 HPV52、HPV16、HPV58、HPV39、HPV68,疑似高危型前 3 位依次为 HPV53、HPV66、HPV82,低危型最常见为 HPV81。各亚型均以单一感染最为常见,其次为双重感染。多重亚型感染者最高达到九重亚型感染,该患者 HPV16、HPV18、HPV51、HPV56、HPV58、HPV59、HPV68、HPV53 和 JPV66 型均出现阳性。见表 2、图 1。

2.3 HPV 在不同年龄层女性群体中的感染情况 在不同年龄层女性群体中,HPV 总体感染率差异有统计学意义($\chi^2 = 203.63, P < 0.001$),整体呈现“U”型分布,<20 岁群体有较高感染率,随着年龄的增加,感染率逐渐降低,在 40~<50 岁阶段达到最低水平

(27.05%), 之后又逐渐上升, 70 岁及以上老年群体感染率最高达 62.96%。HPV 感染在各年龄层女性群体中均以单一感染为主, 各年龄层 HPV 单一感染的分布比较差异有统计学意义($\chi^2=73.34, P<0.001$), 在 20~<60 岁的群体中这种趋势更为明显, 而在 20

岁以下群体及 60 岁以上群体中, 单一感染率更为相近。不同年龄组间多重感染的分布差异也有统计学意义($\chi^2=94.08, P<0.001$), <20 岁及≥70 岁的女性群体更易受到四重及以上亚型感染。见表 3、图 2。

表 2 HPV 感染者基因型分布情况[n(%)]

感染型别	<i>n</i>	单一感染	双重感染	三重感染	四重感染	五重及以上感染
高危型						
HPV16	856	521(60.86)	215(25.12)	62(7.24)	35(4.09)	23(2.69)
HPV18	255	118(46.27)	72(28.24)	36(14.12)	17(6.67)	12(4.71)
HPV31	173	90(52.02)	47(27.17)	22(12.72)	10(5.78)	4(2.31)
HPV33	250	126(50.40)	65(26.00)	29(11.60)	15(6.00)	15(6.00)
HPV35	109	48(44.04)	28(25.69)	14(12.84)	12(11.01)	7(6.42)
HPV39	415	203(48.92)	129(31.08)	48(11.57)	26(6.27)	9(2.17)
HPV45	62	32(51.61)	15(24.19)	5(8.06)	7(11.29)	3(4.84)
HPV51	307	156(50.81)	83(27.04)	43(14.01)	15(4.89)	10(3.26)
HPV52	1 330	811(60.98)	336(25.26)	122(9.17)	37(2.78)	24(1.80)
HPV56	297	131(44.11)	93(31.31)	41(13.80)	19(6.40)	13(4.38)
HPV58	793	475(59.90)	197(24.84)	72(9.08)	29(3.66)	20(2.52)
HPV59	277	103(37.18)	98(35.38)	40(14.44)	19(6.86)	17(6.14)
HPV68	318	148(46.54)	98(30.82)	38(11.95)	22(6.92)	12(3.77)
疑似高危型						
HPV26	21	8(38.10)	8(38.10)	0(0.00)	0(0.00)	5(23.81)
HPV53	584	277(47.43)	192(32.88)	62(10.62)	30(5.14)	23(3.94)
HPV66	235	103(43.83)	68(28.94)	29(12.34)	21(8.94)	14(5.96)
HPV73	39	18(46.15)	13(33.33)	6(15.38)	0(0.00)	2(5.13)
HPV82	78	30(38.46)	24(30.77)	7(8.97)	8(10.26)	9(11.54)
低危型						
HPV6	169	80(47.34)	51(30.18)	22(13.02)	7(4.14)	9(5.33)
HPV11	89	44(49.44)	24(26.97)	9(10.11)	9(10.11)	3(3.37)
HPV81	487	220(45.17)	164(33.68)	52(10.68)	30(6.16)	21(4.31)

表 3 HPV 在不同年龄层女性群体中的感染情况[n(%)]

HPV 感染情况	<20 岁 (<i>n</i> =35)	20~<30 岁 (<i>n</i> =4 526)	30~<40 岁 (<i>n</i> =7 225)	40~<50 岁 (<i>n</i> =3 926)	50~<60 岁 (<i>n</i> =1 374)	60~<70 岁 (<i>n</i> =262)	≥70 岁 (<i>n</i> =27)	χ^2	<i>P</i>
总体人群									
HPV 阴性	18(51.43)	3 134(69.24)	5 261(72.82)	2 864(72.95)	824(59.97)	120(45.80)	10(37.04)	203.63	<0.001
HPV 阳性	17(48.57)	1 392(30.76)	1 964(27.18)	1 062(27.05)	550(40.03)	142(54.20)	17(62.96)		
阳性感染者									
单一感染	10(58.82)	954(68.53)	1 508(76.78)	819(77.12)	358(65.09)	84(59.15)	9(52.94)	73.34	<0.001
多重感染	7(41.18)	438(31.47)	456(23.22)	243(22.88)	192(34.91)	58(40.85)	8(47.06)		
多重感染者									
双重感染	2(11.77)	312(22.41)	347(17.67)	187(17.61)	128(23.27)	32(22.54)	2(11.76)	94.08	<0.001
三重感染	1(5.88)	85(6.11)	76(3.87)	37(3.48)	43(7.83)	11(7.75)	0(0.00)		
四重感染	3(17.65)	28(2.01)	23(1.17)	14(1.32)	13(2.36)	8(5.63)	3(17.65)		
五重及以上	1(5.88)	13(0.94)	10(0.51)	5(0.47)	8(1.45)	7(4.93)	3(17.65)		

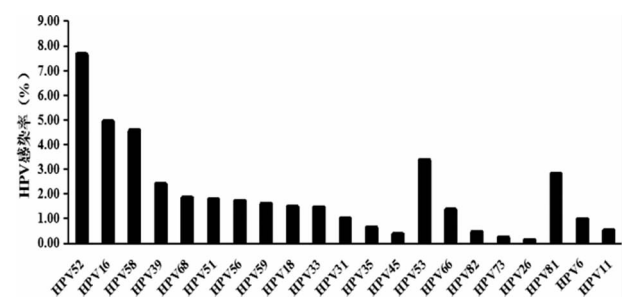


图 1 HPV 感染者基因型总体分布情况

2.4 HPV 各亚型在不同年龄层单一感染人群中的分布情况 在不同年龄层女性群体中, HPV 感染均以单一感染为主, 且单一高危型的感染率高于单一疑似高危型及低危型的感染率($\chi^2=37.57, P<0.001$)。单一高危型在 60~<70 岁、≥70 岁、<20 岁群体中的感染率居前三位, 分别为 24.05%、22.22%、

20.00%; 疑似高危型在 60~<70 岁群体中的感染率(7.25%)最高, 而低危型在 ≥70 岁群体中的感染率(7.41%)最高。HPV52 是所有年龄层女性群体中感染率最高的亚型, 其余常见的感染亚型还有 HPV16、HPV58、HPV53、HPV81、HPV39。见表 4、图 3。

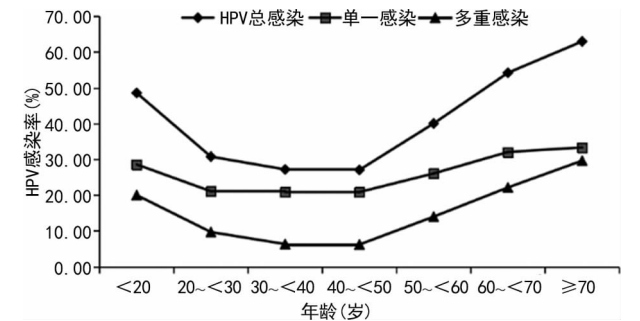


图 2 不同年龄层女性群体 HPV 感染情况

表 4 HPV 各亚型在不同年龄层单一感染人群中的分布情况[n(%)]							
感染型别	<20 岁 (n=35)	20~<30 岁 (n=4 526)	30~<40 岁 (n=7 225)	40~<50 岁 (n=3 926)	50~<60 岁 (n=1 374)	60~<70 岁 (n=262)	≥70 岁 (n=27)
高危型	7(20.00)	739(16.33)	1 227(16.98)	648(16.51)	272(19.80)	63(24.05)	6(22.22)
HPV16	0(0.00)	132(13.84)	214(14.19)	115(14.04)	46(12.85)	13(15.48)	1(11.11)
HPV18	0(0.00)	33(3.46)	48(3.18)	30(3.66)	5(1.40)	2(2.38)	0(0.00)
HPV31	0(0.00)	27(2.83)	36(2.39)	17(2.08)	9(2.51)	1(1.19)	0(0.00)
HPV33	0(0.00)	29(3.04)	48(3.18)	35(4.27)	11(3.07)	2(2.38)	1(11.11)
HPV35	0(0.00)	14(1.47)	14(0.93)	11(1.34)	8(2.23)	0(0.00)	1(11.11)
HPV39	1(10.00)	50(5.24)	95(6.30)	41(5.01)	13(3.63)	3(3.57)	0(0.00)
HPV45	1(10.00)	9(0.94)	15(0.99)	4(0.49)	3(0.84)	0(0.00)	0(0.00)
HPV51	1(10.00)	50(5.24)	63(4.18)	28(3.42)	14(3.91)	0(0.00)	0(0.00)
HPV52	3(30.00)	206(21.59)	339(22.48)	172(21.00)	70(19.55)	18(21.43)	3(33.33)
HPV56	0(0.00)	29(3.04)	54(3.58)	23(2.81)	20(5.59)	5(5.95)	0(0.00)
HPV58	0(0.00)	97(10.17)	188(12.47)	119(14.53)	59(16.48)	12(14.29)	0(0.00)
HPV59	0(0.00)	25(2.62)	53(3.51)	18(2.20)	6(1.68)	1(1.19)	0(0.00)
HPV68	1(10.00)	38(3.98)	60(3.98)	35(4.27)	8(2.23)	6(7.14)	0(0.00)
疑似高危型	1(2.86)	104(2.30)	148(2.05)	107(2.73)	56(4.08)	19(7.25)	1(3.70)
HPV26	0(0.00)	0(0.00)	4(0.27)	1(0.12)	1(0.28)	2(2.38)	0(0.00)
HPV53	1(10.00)	66(6.92)	91(6.03)	71(8.67)	37(10.34)	11(13.10)	0(0.00)
HPV66	0(0.00)	27(2.83)	34(2.25)	26(3.17)	12(3.35)	4(4.76)	0(0.00)
HPV73	0(0.00)	7(0.73)	7(0.46)	2(0.24)	2(0.56)	0(0.00)	0(0.00)
HPV82	0(0.00)	4(0.42)	12(0.80)	7(0.85)	4(1.12)	2(2.38)	1(11.11)
低危型	2(5.71)	111(2.45)	133(1.84)	64(1.63)	30(2.18)	2(0.76)	2(7.41)
HPV6	0(0.00)	37(3.88)	28(1.86)	10(1.22)	5(1.40)	0(0.00)	0(0.00)
HPV11	1(10.00)	16(1.68)	16(1.06)	7(0.85)	2(0.56)	1(1.19)	1(11.11)
HPV81	1(10.00)	58(6.08)	89(5.90)	47(5.74)	23(6.42)	1(1.19)	1(11.11)

2.5 HPV 亚型在不同年龄层多重感染人群中的分布情况 对于多重感染的人群, HPV 各亚型在各年龄层的分布也存在一定差异, 各年龄层最常见 5 种感染亚型依次为: HPV16、HPV52、HPV53、HPV6 和 HPV56 型; HPV52、HPV16、HPV58、HPV53 和 HPV59 型; HPV52、HPV58、HPV16、HPV53 和

HPV81 型; HPV52、HPV53、HPV16、HPV81 和 HPV58 型; HPV52、HPV16、HPV53、HPV81 和 HPV68 型; HPV52、HPV81、HPV58、HPV53 和 HPV16 型; HPV16、HPV39、HPV81、HPV33 和 HPV52 型。见表 5。

表 5 HPV 各亚型在不同年龄层多重感染者中的分布情况[n(%)]

感染型别	<20 岁	20~<30 岁	30~<40 岁	40~<50 岁	50~<60 岁	60~<70 岁	≥70 岁
高危型							
HPV16	5(20.83)	99(9.31)	98(9.20)	58(10.21)	56(11.62)	13(7.74)	6(18.75)
HPV18	1(4.17)	52(4.89)	43(4.04)	23(4.05)	10(2.07)	7(4.17)	1(3.13)
HPV31	0(0.00)	31(2.92)	29(2.72)	5(0.88)	14(2.90)	4(2.38)	0(0.00)
HPV33	0(0.00)	39(3.67)	44(4.13)	16(2.82)	14(2.90)	8(4.76)	3(9.38)
HPV35	0(0.00)	15(1.41)	17(1.60)	8(1.41)	18(3.73)	3(1.79)	0(0.00)
HPV39	0(0.00)	61(5.74)	74(6.95)	39(6.87)	22(4.56)	12(7.14)	4(12.50)
HPV45	0(0.00)	8(0.75)	9(0.85)	7(1.23)	2(0.41)	3(1.79)	1(3.13)
HPV51	1(4.17)	59(5.55)	46(4.32)	20(3.52)	17(3.53)	8(4.76)	0(0.00)
HPV52	3(12.50)	175(16.46)	172(16.15)	84(14.79)	56(11.62)	26(15.48)	3(9.38)
HPV56	2(8.33)	45(4.23)	60(5.63)	29(5.11)	22(4.56)	7(4.17)	1(3.13)
HPV58	2(8.33)	92(8.65)	105(9.86)	48(8.45)	52(10.79)	16(9.52)	3(9.38)
HPV59	0(0.00)	72(6.77)	45(4.23)	31(5.46)	22(4.56)	4(2.38)	0(0.00)
HPV68	1(4.17)	39(3.67)	58(5.45)	34(5.99)	29(6.02)	8(4.76)	1(3.13)
疑似高危型							
HPV26	0(0.00)	2(0.19)	4(0.38)	2(0.35)	2(0.41)	3(1.79)	0(0.00)
HPV53	3(12.50)	78(7.34)	89(8.36)	64(11.27)	56(11.62)	16(9.52)	1(3.13)
HPV66	2(8.33)	35(3.29)	35(3.29)	26(4.58)	25(5.19)	7(4.17)	2(6.25)
HPV73	0(0.00)	8(0.75)	6(0.56)	1(0.18)	4(0.83)	2(1.19)	0(0.00)
HPV82	0(0.00)	22(2.07)	16(1.50)	5(0.88)	3(0.62)	2(1.19)	0(0.00)
低危型							
HPV6	3(12.50)	44(4.14)	26(2.44)	7(1.23)	9(1.87)	0(0.00)	0(0.00)
HPV11	0(0.00)	21(1.98)	13(1.22)	3(0.53)	5(1.04)	1(0.60)	2(6.25)
HPV81	1(4.17)	66(6.21)	76(7.14)	58(10.21)	44(9.13)	18(10.71)	4(12.50)

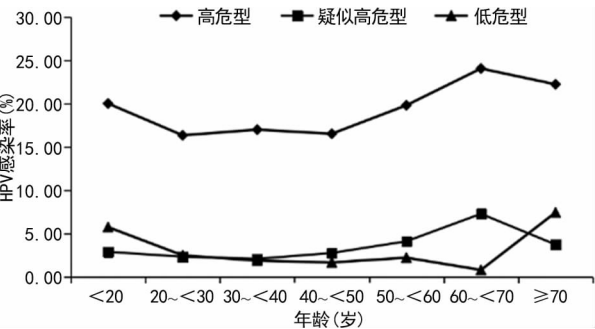


图 3 不同年龄层女性群体各型 HPV 感染情况

3 讨 论

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,其发病率呈逐年上升趋势,发病年龄也趋于年轻化。我国每年新增宫颈癌患者约 10 万例,约 3 万例患者因此而死亡^[6]。研究证实,超过 99%的宫颈癌患者体内均可找到 HPV 感染的证据^[2]。HPV 具有高度的组织特异性,可引起人类皮肤和黏膜组织发生疣状病变及乳头状瘤。大多数女性一生中至少出现一次 HPV 感染,其中 50%~90%的感染可在 2 年内被免疫系统自行清除,只有持续性的高危型 HPV 感染,才会最终导致

宫颈癌的发生^[7]。 HPV 的流行和型别分布有地域和人群特征。DE SANJOSE 等^[5]针对全球范围内 HPV 流行情况进行进行的 Meta 分析中显示,HPV 感染率在北美洲约为 11.30%,中美洲约为 20.40%,欧洲约为 8.10%,非洲约为 22.10%,亚洲约为 8.00%。即使是在亚洲,研究所报道的感染率也在 1.60%~14.20%波动^[8]。我国女性 HPV 总体感染率,岑尧等^[9]的研究显示为 15.71%,而范鹏超等^[10]的研究显示为 20.02%。我国不同地区之间普通人群的感染率亦有差异^[11-12]。本研究中,纳入群体的 HPV 感染率为 29.61%,高于岑尧等^[9]报道的 15.71%、范鹏超等^[10]报道的 20.02%及李永川等^[13]报道的重庆地区感染率 19.20%,但低于张中正等^[14]报道的本地区感染率 31.00%。分析原因可能与本研究纳入群体中因生殖道炎症就诊的患者占大部分有关,该部分患者为 HPV 感染高危人群,导致总感染率偏高。同时,本研究中 HPV 仍以单一感染、高危型感染为主,与国内其他地区报道相符^[13,15]。

在目前已知的 HPV 亚型中,HPV16 是全球范围

内报道最多、分布最广的感染亚型,其次是 HPV18,其他亚型的分布则存在较为明显的地区差异^[16]。比如 HPV33 在欧洲比较常见,HPV45 在非洲比较常见,在亚洲地区 HPV52、HPV58 更为流行^[17-18]。而国内流行的亚型,贵州地区为 HPV16、HPV52、HPV58^[19];陕西地区为 HPV16、HPV58、HPV52、HPV53^[15];山东地区为 HPV16、HPV52、HPV58、HPV53^[20]。在大多数的研究报道中,HPV16 是最常见感染亚型。但本研究发现 HPV52 的感染率最高,其次为 HPV16、HPV58、HPV53,与国内其他地区报道存在差异,但与李永川等^[13]的重庆地区研究结果一致,也与杨炼等^[21]四川地区的研究结果基本一致。从而进一步证实了 HPV 亚型的分布具有较强的地域特性。

HPV 的感染与流行在不同年龄女性群体中也表现出一定特性。研究表明,HPV 的感染率与初次性生活的年龄呈负相关。对于<20 岁的女性而言,因自身生殖系统尚未发育成熟,加之性生活比较活跃、性伴侣不稳定等因素,其 HPV 感染风险增加^[22]。而随着年龄的增长,机体内逐渐强大的免疫应答能力使 HPV 的感染率逐渐下降。但进入绝经期以后,阴道内 pH 值的改变及机体免疫力的下降,HPV 感染风险再次增加^[23]。在本研究中,<20 岁和≥70 岁是 HPV 感染的 2 个高峰时期,呈现典型的“U”型分布特点,由于以上 2 个群体纳入标本量均偏少,有待扩大标本量进一步验证,但基本符合机体易感 HPV 的规律,也与李永川等^[13]本地区研究结果相一致。另外,本研究发现,在感染阳性群体中,20~<60 岁年龄段女性发生单一感染较普遍,但在<20 岁及 60 岁以上群体中单一感染及多重感染率均较高,分析也与<20 岁及 60 岁以上人群免疫应答能力不足易受多种 HPV 感染有关。值得一提的是,尽管 20~<60 岁群体感染率并不及<20 岁及 60 岁以上群体高,但该年龄段的感染总例数是远远高于<20 岁及 60 岁以上群体的,说明此年龄段女性是目前 HPV 感染筛查及防治的主体人群,尤其是 20~40 岁女性正值生育高峰期,性生活活跃,易出现 HPV 感染,即使治疗后仍易出现复发,导致累积感染例数增多^[13]。

4 结 论

目前,全球共有 3 种 HPV 疫苗在售,分别为 Cervarix(针对 HPV16、HPV18)、Gardasil(针对 HPV16、HPV18、HPV6、HPV11)、Gardasil 9(针对 HPV16、HPV18、HPV6、HPV11、HPV31、HPV33、HPV45、HPV52、HPV58)。HPV 感染具有特殊的地域及人群流行特征,即使是九价疫苗也并未完全覆盖重庆地区常见 HPV 型别,因此,加强地区针对性疫苗的研制,将为宫颈癌的预防提供更有效的途径。

参考文献

[1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al.

Cancer incidence and mortality worldwide; sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-E386.

[2] MUÑOZ N, CASTELLSAGUÉ X, DE GONZÁLEZ A B, et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer [J]. Vaccine, 2006, 24(Suppl 3): S1-S10.

[3] ZUR HAUSEN H. Papillomaviruses and cancer: from basic study to clinical application [J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(5): 342-350.

[4] SHEN Y, GONG J M, LI Y Q, et al. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in women of Henan Province, China [J]. Clin Chim Acta, 2013, 415: 297-301.

[5] DE SANJOSE S, DIAZ M, CASTELLSAGUÉ X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis [J]. Lancet Infect Dis, 2007, 7(7): 453-459.

[6] CHEN W, ZHENG R, BAADÉ P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.

[7] 叶金海, 韦启鹏, 尹小芳, 等. 襄阳地区女性 HPV 感染现状与年龄的相关性分析 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(10): 2068-2070.

[8] CLIFFORD G M, GALLUS S, HERRERO R, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis [J]. Lancet, 2005, 366(9490): 991-998.

[9] 岑尧, 张翠英, 张雅丽, 等. 中国女性人乳头瘤病毒感染状况及高危型别分布的 Meta 分析 [J]. 癌症进展, 2013, 11(1): 75-81.

[10] 范鹏超, 李晓彤, 刘明月, 等. 健康体检女性人乳头瘤病毒感染特征分析 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(3): 304-307.

[11] WU C L, ZHU X J, KANG Y L, et al. Epidemiology of Human papilloma virus infection among women in Fujian, China [J]. BMC Public Health, 2018, 18(1): 95.

[12] ZHAO P S, LIU S D, ZHONG Z X, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection among women in northeastern Guangdong Province of China [J]. BMC Infectious Diseases, 2018, 18(1): 204.

[13] 李永川, 徐含青, 赵娜, 等. 重庆地区 32 882 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] 张中正, 余登琼. 542 例女性 HPV 感染基因分型检测结果分析 [J]. 中外妇儿健康, 2011, 19(1): 56.

[15] 李军, 何宝明, 南星, 等. 陕西省汉中地区妇女人群 HPV 感染状况及不同年龄段亚型分布特征 [J]. 中华疾病控制杂志, 2017, 21(7): 718-722.

[16] CLIFFORD G M, SWITH J S, PLUMMER M, et al. Human papilloma virus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis [J]. Br J Cancer, 2003, 88(1): 63-73.

(下转第 2892 页)

- [3] LI K, WANG Z W, HU Z P, et al. Assessing serum levels of ADAMTS1 and ADAMTS4 as new biomarkers for patients with type a acute aortic dissection[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 3913-3922.
- [4] LI M L, LIU Q, LEI J Y, et al. MiR-362-3p inhibits the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis by targeting ADAMTS1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 493(1): 270-276.
- [5] TANG J H, ZHANG H M, ZHANG Z H, et al. Effect of tetramethylpyrazine combined with cisplatin on VEGF, KLF4 and ADAMTS1 in Lewis lung cancer mice[J]. Asian Pac J Trop Med, 2017, 10(8): 813-818.
- [6] KILIC M O, AYNEKIN B, KARA A, et al. Differentially regulated ADAMTS1, 8, and 18 in gastric adenocarcinoma[J]. Bratisl Lek Listy, 2017, 118(2): 71-76.
- [7] ÖZLER S, ÖZTAS E, TOKMAK A, et al. Role of versican and ADAMTS-1 in polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Res Ped Endocrinol, 2017, 9(1): 24-30.
- [8] VORKAPIC E, FOLKESSON M, MAGNELL K, et al. ADAMTS-1 in abdominal aortic aneurysm[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0178729.
- [9] GOHARITABAN S, AMIRI I, ASL S S, et al. Abnormal expressions of ADAMTS-1, ADAMTS-9 and progesterone receptors are associated with lower oocyte maturation in women with polycystic ovary syndrome[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 299(1): 277-286.
- [10] 吕晨铃, 陈超, 张震中, 等. ADAMTS-1 基因多态性与脑梗死患者颈动脉粥样硬化性斑块易损性及阿托伐他汀降脂疗效的相关性研究[J]. 中华神经医学杂志, 2018, 17(10): 997-1002.
- [11] WANG L W, NANDADASA S, ANNIS D S, et al. A disintegrin-like and metalloproteinase domain with thrombospondin type 1 motif 9 (ADAMTS9) regulates fibrinogen fibrillogenesis and turnover[J]. J Biol Chem, 2019, 294(25): 9924-9936.
- [12] DING S, ZHAO X R, WANG R T, et al. Expression of ADAMTS-4, VCAM-1 and TAK1 in cartilage tissue of osteoarthritis[J]. J Biomater Tissue Eng, 2019, 9(1): 124-127.
- [13] XUE W R, ZHANG Z J, ZENG S, et al. Expression and clinical significance of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) and a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 1 (ADAMTS1) in post-kidney-transplant bladder tumors[J]. Ann Transplant, 2017, 22: 622-630.
- [14] 申锬, 陈瑞珍, 杨英珍, 等. ADAMTS-1 与小鼠急、慢性病毒性心肌炎心肌纤维化相关性的初步研究[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(9): 854-858.
- [15] 刘理静, 于小华, 张平. 白藜芦醇通过 TGF- β 1/ADAMTS-1 信号通路抑制肺纤维化[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(3): 425-431.
- [16] 陈静, 戴冬秋, 支宇, 等. 胃癌和转移淋巴结组织 ADAMTS1 表达及其生物学意义的探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(1): 59-62.
- [17] 申锬, 陈瑞珍, 杨英珍, 等. ADAMTS-1 的基础研究与临床意义[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2006, 26(1): 29-30.
- [18] 肖兴洲, 张平, 李婉霜, 等. ADAMTS-1 在肺纤维化大鼠肺组织中的表达及意义[J]. 国际呼吸杂志, 2012, 32(6): 413-416.
- [19] 刘江, 吴延庆. ADAMTS-1 与血管损伤关系的研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2011, 51(2): 99-101.
- [20] WANG K, SONG Y, LIU W, et al. The noncoding RNA linc-ADAMTS5 cooperates with RREB1 to protect from intervertebral disc degeneration through inhibiting ADAMTS5 expression[J]. Clin Sci(Lond), 2017, 131(10): 965-979.
- [21] SUNA G, WOJAKOWSKI W, LYNCH M, et al. Extracellular matrix proteomics reveals interplay of aggrecan and aggrecanases in vascular remodeling of stented coronary arteries[J]. Circulation, 2017, 137(2): 166-183.
- [22] WOLTERS F J, BOENDER J, DE VRIES P S, et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13 activity in relation to risk of dementia: a population-based study[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 5474.
- [23] GEYS L, ROOSE E, SCROYEN I, et al. Platelet rescue by macrophage depletion in obese ADAMTS13 deficient mice at risk for thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. J Thromb Haemos, 2018, 16(1): 150-163.

(收稿日期: 2020-02-03 修回日期: 2020-06-16)

(上接第 2887 页)

- [17] 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, 27(1): 34-38.
- [18] BAO Y P, LI N, SMITH J S, et al. Human papillomavirus type distribution in women from Asia: a meta-analysis[J]. Int J Gynecol Cancer, 2008, 18(1): 71-79.
- [19] 袁艳, 王焰, 马莉, 等. 贵州地区 8 102 例就诊妇女 21 种 HPV 亚型检测结果分析[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(9): 1159-1161.
- [20] 李和楼, 刘庆华. 山东省三地区 34 258 例 HPV 感染率及基因型别分布情况[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(20): 4910-4913.
- [21] 杨炼, 陆小军, 叶远馨, 等. 四川大学华西医院 8 944 例健康体检女性 HPV 感染情况分析[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(6): 634-639.
- [22] SELLORS J W, KARWALAJTYS T L, KACZOROWSKI J, et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women[J]. CMAJ, 2003, 168(4): 421-425.
- [23] CLARKE M A, RODRIGUEZ A C, GAGE J C, et al. A large population-based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection[J]. BMC Infect Dis, 2012, 12: 33.

(收稿日期: 2020-02-28 修回日期: 2020-08-10)