

• 论 著 •

聊城地区 4 968 例女性人乳头瘤病毒感染情况及基因分布

王建红¹, 袁 盈¹, 刘 竣², 冯 宁¹, 张 璐¹, 许友新¹, 王阳旭¹, 赵顺锋^{1△}

聊城市第三人民医院: 1. 检验科; 2. 骨外科, 山东聊城 252000

摘要:目的 探讨聊城地区女性人乳头瘤病毒(HPV)的感染现状, 分析 HPV 基因分型与宫颈液基薄层细胞学检查(TCT)的关系, 为该地区宫颈癌的诊治及疫苗接种提供参考。方法 回顾性分析 2020 年 1 月至 2023 年 4 月该院健康体检的女性 4 968 例相关资料, 采集宫颈脱落细胞进行 TCT 及 HPV 基因分型检测, 分析不同年龄段女性 HPV 感染及基因型分布情况, 采用 χ^2 检验比较组间差异, 运用多因素 Logistic 回归分析 HPV 不同分型对宫颈病变的影响因素。结果 HPV 总感染率为 21.05%, 不同年龄段总感染率差异有统计学意义($\chi^2=42.695, P<0.001$), 其中 $>49\sim59$ 岁 HPV 感染率最高, 为 26.85%, >59 岁次之。在 HPV 不同感染类型中, 单一感染占比最高(15.12%), 双重感染次之(4.07%)。HPV 感染率居前 5 位的高危基因型依次是 HPV52、16、58、53、66, HPV 单一感染中高危基因型以 HPV16、52、58 为主。1 046 例 HPV 阳性人群的 TCT 分布: 无上皮内病变或恶性病变占 54.97%, 意义不明确的非典型鳞状细胞占 29.64%, 非典型鳞状细胞不排除高级别鳞状上皮内病变占 2.58%, 低度鳞状上皮内病变占 11.47%, 高度鳞状上皮内病变占 1.34%。HPV16、58、66 的感染率与宫颈细胞学严重程度有关(χ^2 趋势 = 23.765、7.807、16.122, $P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, HPV16、18、31、33、35、39、51、52、53、56、58、59、66、68 基因型与宫颈病变相关。结论 该地区 HPV 体检女性的感染风险较高, 中老年女性为高发人群, 高危型 HPV52、16、58 是该地区最常见的感染型别, HPV16 型与宫颈病变程度密切相关。

关键词: 人乳头瘤病毒; 基因型; 感染率; 宫颈病变

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.19.020

中图法分类号: R737.33

文章编号: 1673-4130(2024)19-2408-07

文献标志码: A

Human papillomavirus infection and gene distribution in 4 968 women in Liaocheng area

WANG Jianhong¹, YUAN Ying¹, LIU Jun², FENG Ning¹, ZHANG Lu¹,

XU Youxin¹, WANG Yangxu¹, ZHAO Shunfeng^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Orthopedic Surgery,

Liaocheng Third People's Hospital, Liaocheng, Shangdong 252000, China

Abstract: Objective To investigate the status of human papillomavirus (HPV) infection in women in Liaocheng area, and to analyze the relationship between HPV genotypes and thin-prep cytologic test (TCT), so as to provide reference for the diagnosis, treatment and vaccination of cervical cancer in this area.

Methods The relevant data of 4 968 women who underwent physical examination in the hospital from January 2020 to April 2023 were retrospectively analyzed. Cervical exfoliated cells were collected for TCT and HPV genotyping, and the distribution of HPV infection and genotype in women of different ages was analyzed. χ^2 test was used to compare the differences between groups, and multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of different HPV types on cervical lesions. **Results** The overall HPV infection rate was 21.05%, and there was a significant difference in the overall infection rate among different age groups ($\chi^2=42.695, P<0.001$). The HPV infection rate of $>49-59$ years old group was the highest (26.85%), followed by >59 years old group. Among the different types of HPV infection, single infection accounted for the highest proportion (15.12%), followed by double infection (4.07%). The top five high-risk genotypes of HPV infection rate were HPV52, 16, 58, 53, 66, and HPV16, 52, 58 were the main high-risk genotypes in HPV single infection. TCT distribution of 1 046 HPV-positive cases: 54.97% had no intraepithelial lesion or malignant lesion, 29.64% atypical squamous cells of undetermined significance, 2.58% atypical squamous cells could not exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, 11.47% low-grade squamous intraepithelial lesion, and 1.34% high-grade squamous intraepithelial lesion. The infection rates of HPV16, 58 and 66 were related to the severity of cervical cytology (χ^2 trend = 23.765, 7.807, 16.122, $P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66 genotypes were associated

with cervical lesions. **Conclusion** The risk of HPV infection is high in women in this area, especially in middle-aged and elderly women. High-risk HPV types 52, 16 and 58 are the most common infection types in this area. HPV16 is closely related to the degree of cervical lesions.

Key words: human papillomavirus; genotype; infection rate; cervical lesions

人乳头瘤病毒(HPV)感染是宫颈癌和宫颈癌前病变的主要致病因素,主要通过性传播引起人体皮肤及黏膜上皮增生。目前发现的 HPV 基因型约有 200 种,其中持续的高危型 HPV 感染与宫颈癌等恶性肿瘤的发生密切相关^[1]。近年来,随着国家对宫颈癌筛查的重视,其普及范围不断扩大,HPV 检测在宫颈癌筛查中的地位愈加重要。据统计,2020 年全球约有 60 多万新发病例和超过 34 万的死亡病例,宫颈癌在女性癌症发病率和死亡率中排第 4 位^[2]。HPV 感染与地域和人群特征相关,不同国家和地区 HPV 感染率及基因型分布因经济水平和生活方式的不同而存在差异^[3]。本研究回顾性分析聊城地区健康体检女性 HPV 感染状况、分型特点及不同分型对宫颈组织病理学结局的影响,为本地区宫颈病变的诊断、治疗和疫苗接种提供重要参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2023 年 4 月于本院健康体检的 4 968 例女性作为研究对象,年龄 15~82 岁,平均(42.87±10.04)岁。将其分为 6 个年龄段:0~19 岁 24 例,>19~29 岁 324 例,>29~39 岁 1 682 例,>39~49 岁 1 576 例,>49~59 岁 1 121 例和>59 岁 241 例。纳入标准:(1)符合美国癌症中心推荐的宫颈癌筛查指南相关标准^[4];(2)有性生活史;(3)处于非月经期。排除标准:(1)妊娠期女性;(2)合并有其他妇科恶性肿瘤者;(3)有宫颈手术史者;(4)检查前 24 h 内有性生活者。本研究经本院医学伦理委员会审查批准(伦理审批号:2020006),所有患者均知晓本研究并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 QuantStudio 5 实时荧光定量 PCR 仪购自美国应用生物系统公司,核酸标本释放剂和 HPV 核酸分型检测试剂盒购自长沙圣湘生物科技股份有限公司,应用 PCR-荧光探针技术检测标本中 25 种 HPV 基因型,包括高危型 HPV16、18、26、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73,低危型 HPV6、11、40、42、43、44、81、83。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 检查者排空膀胱后,嘱患者取截石位,由妇科医师通过窥阴器暴露患者宫颈,采用无菌棉签将患者宫颈擦拭干净,采用宫颈刷置于宫颈口顺时针轻柔旋转 6~8 周,获得 2 份宫颈移行区部位的脱落细胞,一份保存于储存液中进行宫颈液基薄层细胞学检查(TCT),另一份保存于细胞保存液中进行 HPV 检测。无法及时送检的标本置于-20℃冰箱保存,保存时间不宜超过 1 周。

1.3.2 TCT 检测 将采集的宫颈脱落细胞标本,制

片染色后按照相关标准^[5]进行细胞学诊断:(1)无上皮内病变或恶性病变(NILM);(2)意义不明确的非典型鳞状细胞(ASC-US);(3)非典型鳞状细胞不除外高级别鳞状上皮内病变(ASC-H);(4)低度鳞状上皮内病变(LISL);(5)高度鳞状上皮内病变(HISL)。将 NILM 时定义为 TCT 阴性结局,其他病变定义为 TCT 阳性结局。

1.3.3 HPV 基因分型检测 将保存液中宫颈细胞标本振荡混匀后,取 500 μL 移入 1.5 mL 的离心管中。12 000 r/min 离心 5 min,弃上清液后往沉淀中加入 50~100 μL 核酸标本释放剂,与沉淀震荡混匀,提取标本中的 HPV-DNA。HPV 核酸分型检测试剂盒采用 HPV25 种基因型别的特异性引物及荧光探针,应用 PCR-荧光探针技术分别对标本中 25 种基因型别的特异性 DNA 片段进行分型检测,并通过扩增 β-球蛋白基因作为内对照,以确保检测标本的有效性和检测的可靠性。

1.3.4 判断标准 多重感染判定标准:其中任何一种 HPV 基因型阳性即视为 HPV 感染,两种及以上的 HPV 基因型阳性即视为 HPV 多重感染。按照感染类型的不同进行分组,单一 HPV 基因型感染为单一感染,两种 HPV 基因型感染为双重感染,3 种 HPV 基因型感染为三重感染,4 种及以上 HPV 基因型感染为≥四重感染。对多重感染者,各基因型的阳性率重复计算。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件和 Graphpad Prism 8.0.2 软件进行数据资料整理和分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;采用多因素 Logistic 回归分析 HPV 不同分型对宫颈病变的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV 在不同年龄段的感染情况 4 968 例女性中 1 046 例 HPV 阳性,总感染率为 21.05%,不同年龄段 HPV 感染率差异有统计学意义($\chi^2=42.695$, $P<0.001$)。在 HPV 阳性人群中,单纯高危型、低危型 HPV 感染及高危合并低危型 HPV 感染的比例分别为 11.63%、3.48%、5.94%,三者在不同年龄段的差异有统计学意义($\chi^2=16.885$, $P=0.031$)。见表 1。

在 HPV 不同感染类型中,HPV 感染率从高到低依次为单一感染(15.12%)、双重感染(4.07%)、三重感染(1.21%)、≥四重感染(0.66%)。单一和双重感染中>49~59 岁 HPV 感染率最高,分别为 18.29%、5.62%,三重和≥四重感染中>59 岁 HPV 感染率最

高,分别为 3.32%、2.49%。见表 2。

2.2 HPV 基因型的分布情况 在 4 968 例女性人群中,HPV 感染率最高的 5 种高危基因型依次为: HPV52(3.36%)、HPV16(3.14%)、HPV58(2.36%)、HPV53(1.97%)和 HPV66(1.47%),感染率最高的 3 种低危基因型依次为: HPV42(2.33%)、HPV81(1.51%)和 HPV43(1.13%)。>49~59 岁 HPV52、16、58 感染率均高于其他年龄段,分别为 4.91%、4.01%、3.66%。此外,HPV33、35、39、52、58、66、42、81 在不同年龄段的 HPV 感染率差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 1 4 968 例女性在不同年龄段的 HPV 感染基本情况[n(%)]

年龄段(岁)	n	HPV 阳性	高危型 HPV	低危型 HPV	高危合并低危型 HPV
0~19	24	2(8.33)	1(4.17)	1(4.17)	0(0.00)
>19~29	324	74(22.84)	44(13.58)	7(2.16)	23(7.10)
>29~39	1 682	289(17.18)	172(10.23)	50(2.97)	67(3.98)
>39~49	1 576	321(20.37)	181(11.48)	57(3.62)	83(5.27)
>49~59	1 121	301(26.85)	155(13.83)	50(4.46)	96(8.56)
>59	241	59(24.48)	25(10.37)	8(3.32)	26(10.79)
合计	4 968	1 046(21.05)	578(11.63)	173(3.48)	295(5.94)

表 2 不同年龄段中不同感染类型的分布情况[n(%)]

年龄段(岁)	n	单一感染	双重感染	三重感染	≥四重感染
0~19	24	2(8.33)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
>19~29	324	51(15.74)	11(3.40)	8(2.47)	4(1.23)
>29~39	1 682	222(13.20)	48(2.85)	14(0.83)	5(0.30)
>39~49	1 576	238(15.10)	68(4.31)	12(0.76)	3(0.19)
>49~59	1 121	205(18.29)	63(5.62)	18(1.61)	15(1.34)
>59	241	33(13.69)	12(4.98)	8(3.32)	6(2.49)
合计	4 968	751(15.12)	202(4.07)	60(1.21)	33(0.66)

表 3 HPV 基因型在不同年龄段的分布情况[n(%)]

HPV 基因型	>19~29 岁	>29~39 岁	>39~49 岁	>49~59 岁	>59 岁	阳性	χ^2	P
高危型								
HPV16	11(3.40)	44(2.62)	48(3.05)	45(4.01)	8(3.32)	156(3.14)	4.452	0.348
HPV18	3(0.93)	10(0.59)	16(1.02)	12(1.07)	4(1.66)	45(0.91)	4.404	0.328
HPV26	1(0.31)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.09)	0(0.00)	2(0.04)	—	—
HPV31	3(0.93)	12(0.71)	12(0.76)	13(1.16)	4(1.66)	44(0.89)	3.763	0.422
HPV33	4(1.23)	7(0.42)	13(0.82)	15(1.34)	5(2.07)	44(0.89)	11.650	0.015
HPV35	2(0.62)	6(0.36)	7(0.44)	11(0.98)	5(2.07)	31(0.62)	11.127	0.017
HPV39	11(3.40)	20(1.19)	22(1.40)	13(1.16)	5(2.07)	71(1.43)	9.259	0.048
HPV45	0(0.00)	2(0.12)	0(0.00)	2(0.18)	0(0.00)	4(0.08)	—	—
HPV51	3(0.93)	19(1.13)	22(1.40)	17(1.52)	7(2.90)	69(1.39)	5.019	0.273
HPV52	11(3.40)	45(2.68)	49(3.11)	55(4.91)	7(2.90)	167(3.36)	11.082	0.026
HPV53	6(1.85)	27(1.61)	26(1.65)	32(2.85)	7(2.90)	98(1.97)	7.431	0.109
HPV56	3(0.93)	15(0.89)	22(1.40)	23(2.05)	6(2.49)	69(1.39)	9.117	0.051
HPV58	11(3.40)	31(1.84)	27(1.71)	41(3.66)	7(2.90)	117(2.36)	14.777	0.005
HPV59	4(1.23)	12(0.71)	14(0.89)	11(0.98)	5(2.07)	46(0.93)	4.752	0.291
HPV66	11(3.40)	21(1.25)	15(0.95)	19(1.69)	7(2.90)	73(1.47)	14.118	0.005
HPV68	6(1.85)	19(1.13)	17(1.08)	16(1.43)	6(2.49)	64(1.29)	4.808	0.294
HPV73	1(0.31)	4(0.24)	1(0.06)	0(0.00)	3(0.27)	9(0.18)	—	—
低危型								
HPV6	4(1.23)	14(0.83)	10(0.63)	11(0.98)	5(2.07)	44(0.89)	5.608	0.207
HPV11	2(0.62)	4(0.24)	4(0.25)	3(0.27)	1(0.41)	15(0.30)	2.463	0.601
HPV40	1(0.31)	6(0.36)	11(0.70)	8(0.71)	1(0.41)	27(0.54)	2.518	0.620

续表 3 HPV 基因型在不同年龄段的分布情况[*n*(%)]

HPV 基因型	>19~29 岁	>29~39 岁	>39~49 岁	>49~59 岁	>59 岁	阳性	χ^2	<i>P</i>
HPV42	6(1.85)	24(1.43)	34(2.16)	46(4.10)	6(2.49)	116(2.33)	21.925	<0.001
HPV43	5(1.54)	16(0.95)	17(1.08)	15(1.34)	3(1.24)	56(1.13)	1.887	0.748
HPV44	2(0.62)	9(0.54)	8(0.51)	10(0.89)	1(0.41)	30(0.60)	1.922	0.742
HPV81	1(0.31)	13(0.77)	26(1.65)	29(2.59)	6(2.49)	75(1.51)	19.903	<0.001
HPV83	1(0.31)	2(0.12)	1(0.06)	4(0.36)	2(0.83)	10(0.20)	7.826	0.056

注：—为此项无数据。

2.3 HPV 基因型在不同感染类型中的分布 在所有健康体检女性中,单一感染中高危 HPV 基因型以 HPV16 (2.07%)、HPV52 (1.81%) 和 HPV58 (1.19%) 为主,低危 HPV 基因型以 HPV42 (1.25%)、HPV81(0.64%)和 HPV43(0.44%)为主;双重感染中高危基因型以 HPV52(0.85%)、HPV58 (0.72%)和 HPV16(0.68%)为主,以 HPV52 合并 HPV58(7 例),HPV52 合并 HPV81(6 例),HPV58 合并 HPV66(5 例)居多。三重感染中高危基因型以 HPV52(0.42%)、HPV58(0.26%)和 HPV68(0.24%)为主,在≥四重感染中,感染率最高的基因型为 HPV52 (0.28%)、HPV53 (0.26%) 和 HPV58 (0.18%)为主。见表 4。

2.4 各年龄段和 HPV 高危基因型的 TCT 分布状态

2.4.1 TCT 在 HPV 阳性女性中的分布情况 对 1 046 例 HPV 阳性女性的 TCT 分布情况进行分析,主要为 NILM,占 54.97%,其次为 ASC-US (29.64%)。在 NILM 中,>29~39 岁 HPV 感染率较高 (60.21%),>59 岁最低 (49.15%),ASC-US 中>49~59 岁 HPV 感染率最高(32.89%),ASC-H 中>49~59 岁 HPV 感染率最高 (4.32%),LSIL 中>59 岁 HPV 感染率最高 (20.34%),HSIL 中>29~39 岁 HPV 感染率最高(2.42%)。见表 5。

2.4.2 HPV 阳性人群中 TCT 与高危基因型之间的关系 在感染 HPV 的 1 046 例女性 TCT 结果中,NILM 和 ASC-US 主要的高危基因型均为 HPV52、58、16、53、68。ASC-H 主要的高危基因型为 HPV16、58,LSIL 主要的高危基因型为 HPV52、66、58、16、56,HSIL 主要的高危基因型为 HPV16、58。在 TCT 异常的情况下,HPV16、58、66 的感染率随着宫颈细胞学严重程度的增加而上升(χ^2 趋势 = 23.675、7.807、16.122, $P<0.05$)。见表 6。

表 4 4 968 例女性在不同感染类型中 HPV 基因型分布情况[*n*(%)]

HPV 基因型	单一感染	双重感染	三重感染	≥四重感染
高危型				
HPV16	103(2.07)	34(0.68)	11(0.22)	8(0.16)
HPV18	18(0.36)	15(0.30)	6(0.12)	6(0.16)
HPV26	1(0.02)	1(0.02)	0(0.00)	0(0.00)
HPV31	22(0.44)	12(0.24)	5(0.10)	5(0.10)
HPV33	20(0.40)	11(0.22)	8(0.16)	5(0.10)
HPV35	18(0.36)	5(0.10)	3(0.06)	5(0.10)
HPV39	36(0.72)	22(0.44)	7(0.14)	6(0.12)
HPV45	4(0.08)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
HPV51	36(0.72)	20(0.40)	8(0.16)	5(0.10)
HPV52	90(1.81)	42(0.85)	21(0.42)	14(0.28)
HPV53	51(1.03)	26(0.52)	8(0.16)	13(0.26)
HPV56	29(0.58)	25(0.50)	10(0.20)	5(0.10)
HPV58	59(1.19)	36(0.72)	13(0.26)	9(0.18)
HPV59	27(0.54)	12(0.24)	3(0.06)	4(0.08)
HPV66	32(0.64)	22(0.44)	11(0.22)	8(0.16)
HPV68	29(0.58)	14(0.28)	12(0.24)	9(0.18)
HPV73	3(0.06)	2(0.04)	3(0.06)	1(0.02)
低危型				
HPV6	20(0.40)	16(0.32)	3(0.06)	5(0.10)
HPV11	6(0.12)	6(0.12)	2(0.04)	1(0.02)
HPV40	12(0.24)	8(0.16)	3(0.06)	4(0.08)
HPV42	62(1.25)	31(0.62)	13(0.26)	10(0.20)
HPV43	22(0.44)	14(0.28)	11(0.22)	9(0.18)
HPV44	16(0.32)	6(0.12)	5(0.10)	3(0.06)
HPV81	32(0.64)	2(0.04)	12(0.24)	7(0.14)
HPV83	3(0.06)	24(0.48)	2(0.04)	5(0.10)

表 5 TCT 在 HPV 阳性女性中的分布情况[*n*(%)]

年龄段(岁)	HPV 阳性(<i>n</i>)	NILM	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL
0~19	2	2(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
>19~29	74	43(58.11)	22(29.73)	0(0.00)	9(12.16)	0(0.00)
>29~39	289	174(60.21)	76(26.30)	4(1.38)	28(9.69)	7(2.42)
>39~49	321	173(53.89)	95(29.60)	10(3.12)	41(12.77)	2(0.62)
>49~59	301	154(51.16)	99(32.89)	13(4.32)	30(9.97)	5(1.66)
>59	59	29(49.15)	18(30.51)	0(0.00)	12(20.34)	0(0.00)
合计	1 046	575(54.97)	310(29.64)	27(2.58)	120(11.47)	14(1.34)

注：0~19 岁组宫颈细胞学的分布部分病例为零不适用于 χ^2 检验。

表 6 HPV 阳性人群中不同 TCT 的高危基因型分布[n(%)]

HPV 基因型	NILM (n=575)	ASC-US (n=310)	ASC-H (n=27)	LSIL (n=120)	HSIL (n=14)	χ^2	P	$\chi^2_{趋势}$	P
HPV16	56(9.74)	59(19.03)	17(62.96)	14(11.67)	10(71.43)	74.206	<0.001	23.765	<0.001
HPV18	21(3.65)	14(4.52)	0(0.00)	10(8.33)	0(0.00)	5.325	0.204	2.321	0.128
HPV26	2(0.35)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	—	—	—	—
HPV31	24(4.17)	10(3.23)	2(7.41)	8(6.67)	0(0.00)	3.673	0.384	0.585	0.444
HPV33	20(3.48)	14(4.52)	1(3.70)	8(6.67)	1(7.14)	3.741	0.377	2.722	0.099
HPV35	13(2.26)	12(3.87)	2(7.41)	3(2.50)	1(7.14)	5.771	0.174	1.054	0.304
HPV39	30(5.22)	27(8.71)	1(3.70)	12(10.00)	0(0.00)	6.548	0.130	2.299	0.129
HPV45	3(0.52)	1(0.32)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	—	—	—	—
HPV51	38(6.61)	20(6.45)	1(3.70)	10(8.33)	0(0.00)	1.047	0.881	0.004	0.948
HPV52	93(16.17)	48(15.48)	2(7.41)	23(19.17)	1(7.14)	2.721	0.603	0.001	0.970
HPV53	56(9.74)	31(10.00)	2(7.41)	9(7.50)	0(0.00)	1.421	0.835	1.266	0.260
HPV56	33(5.74)	24(7.74)	1(3.70)	11(9.17)	0(0.00)	3.111	0.491	0.810	0.368
HPV58	56(9.74)	32(10.32)	6(22.22)	19(15.83)	4(28.57)	11.121	0.020	7.807	0.005
HPV59	21(3.65)	22(7.10)	0(0.00)	3(2.50)	0(0.00)	6.786	0.113	0.227	0.634
HPV66	27(4.70)	24(7.74)	1(3.70)	21(17.50)	0(0.00)	21.215	<0.001	16.122	<0.001
HPV68	39(6.78)	17(5.48)	0(0.00)	8(6.67)	0(0.00)	2.099	0.683	0.690	0.406
HPV73	2(0.35)	5(1.61)	0(0.00)	2(1.67)	0(0.00)	—	—	—	—

注：—为此项无数据。

2.5 HPV 高危基因型与 TCT 阳性结局的多因素 Logistic 回归分析 本研究对 TCT 检查结果的结局进行单因素分析后,结果显示 HPV16、18、31、33、35、39、51、52、53、56、58、59、66、68 基因型在 TCT 阳性结局中占比高于 TCT 阴性结局($P<0.001$)。见表 7。

表 7 HPV 基因型与 TCT 结局的单因素分析

HPV 基因型	阴性结局 (n=4 106)	阳性结局 (n=862)	χ^2	P
HPV16	56(1.36)	100(11.60)	245.476	<0.001
HPV18	21(0.51)	24(2.78)	41.000	<0.001
HPV31	24(0.58)	20(2.32)	24.450	<0.001
HPV33	20(0.49)	24(2.78)	42.826	<0.001
HPV35	13(0.32)	18(2.09)	36.057	<0.001
HPV39	30(0.73)	40(4.64)	78.394	<0.001
HPV51	38(0.93)	31(3.60)	37.105	<0.001
HPV52	93(2.26)	74(8.58)	87.590	<0.001
HPV53	56(1.36)	42(4.78)	45.353	<0.001
HPV56	33(0.80)	36(4.18)	59.168	<0.001
HPV58	56(1.36)	61(7.08)	101.105	<0.001
HPV59	21(0.51)	25(2.90)	44.316	<0.001
HPV66	27(0.66)	46(5.34)	107.724	<0.001
HPV68	39(0.95)	25(2.90)	21.312	<0.001

多因素 Logistic 回归模型结果显示,HPV16、18、31、33、35、39、51、52、53、56、58、59、66 基因型与 TCT 宫颈病变有关($P<0.05$)。其中危险度最高的型别是 HPV16,OR 值为 8.942,表明 HPV16 型的感染者发

生宫颈病变的风险是未感染者的 8.942 倍。见表 8。

表 8 HPV 高危基因型与 TCT 阳性结局的二分类 Logistic 回归分析

HPV 基因型	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
HPV16	2.191	0.181	146.944	<0.001	8.942	6.275~12.743
HPV18	1.232	0.344	12.785	<0.001	3.427	1.745~6.731
HPV31	1.085	0.346	9.806	0.002	2.959	1.501~5.834
HPV33	1.532	0.335	20.948	<0.001	4.629	2.402~8.921
HPV35	1.595	0.413	14.938	<0.001	4.926	2.195~11.058
HPV39	1.684	0.266	40.123	<0.001	5.386	3.199~9.068
HPV51	1.15	0.276	17.299	<0.001	3.157	1.837~5.427
HPV52	1.138	0.179	40.219	<0.001	3.121	2.195~4.436
HPV53	0.966	0.236	16.703	<0.001	2.627	1.653~4.175
HPV56	1.263	0.277	20.794	<0.001	3.537	2.055~6.087
HPV58	1.383	0.211	43.085	<0.001	3.986	2.638~6.024
HPV59	1.645	0.323	25.915	<0.001	5.179	2.749~9.755
HPV66	1.784	0.271	43.256	<0.001	5.953	3.498~10.131
HPV68	0.411	0.317	1.676	0.195	1.508	0.810~2.807

2.6 3 915 例 HPV 阴性人群不同年龄段 TCT 分布状态 在 3 915 例 HPV 阴性人群中,NILM、ASC-US、ASC-H、LSIL 和 HSIL 占比依次递减。ASC-US 中>49~59 岁占比最高(3.37%),ASC-H 和 HSIL 病例数少,未进行统计。见表 9。

表 9 3 915 例 HPV 阴性人群不同年龄段 TCT 分布[n(%)]

年龄段(岁)	NILM	ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL
0~19	15(0.38)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
>19~29	238(6.08)	12(0.31)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
>29~39	1 295(33.08)	87(2.22)	6(0.15)	1(0.03)	1(0.03)
>39~49	1 131(28.89)	118(3.01)	7(0.18)	0(0.00)	0(0.00)
>49~59	676(17.27)	132(3.37)	11(0.28)	2(0.05)	0(0.00)
>59	150(3.83)	29(0.74)	3(0.08)	0(0.00)	0(0.00)
合计	3 505(89.53)	378(9.66)	27(0.69)	4(0.10)	1(0.03)

注:有 7 例 HPV 阴性患者数据缺失。

3 讨 论

宫颈癌是常见妇科肿瘤之一,其主要病因是高危型 HPV 的持续感染,使正常宫颈组织逐渐转变为宫颈上皮内瘤变,甚至发展为浸润性癌,病变程度越大,致癌率越高^[6]。因此定期进行 HPV 病毒分型检测及 TCT 检测对宫颈癌的防治有一定预防作用。HPV 基因型存在地域差异,本研究分析及探讨 2020 年 1 月至 2023 年 4 月在本院健康体检女性的 HPV 基因型及分布状况,为当地开展宫颈病变的预防工作提供病毒学及流行病学依据。

本研究回顾性分析了 4 968 例患者的 HPV 基因分型数据,描述了 25 种 HPV 基因型在不同年龄段的分布特点。结果显示,本地区 HPV 总感染率为 21.05%,高于李萍等^[1]报道的 16.40%,曾艳华等^[7]报道的 10.08%,低于杨丹等^[8]报道的 28.81%;高危型 HPV 感染率为 11.63%,低于 2019 年全国高危 HPV 基因型总感染率(19.10%)^[9],表明不同地区筛查人群的 HPV 感染流行病学特征有明显差异,可能由于不同的经济条件、生活习惯和习俗,各地人群早筛早检的认知和不同疫苗接种情况导致^[10]。除此之外,还与纳入的病例疾病谱、标本量、各研究纳入标准及检测试剂的 HPV 分型覆盖范围等因素有关^[11]。

本研究显示不同年龄段女性 HPV 感染存在差异。>49~59 岁 HPV 总感染率最高(26.85%),>59 岁次之(24.48%),两组感染率高于总体感染率(21.05%),与 CHEN 等^[12]研究的 50~70 岁人群感染率高于总体感染率一致,提示中老年女性感染 HPV 的风险较高。其中>49~59 岁高危型 HPV 感染率也较高(13.83%),原因可能与老年群体普遍免疫力下降,疫苗接种率较低且性激素长期处于低水平状态等因素相关^[13]。在>19~29 岁女性高危型 HPV 感染出现第 2 次高峰(13.58%),与闫玉芬等^[14]研究一致,可能与年轻人对于自身健康关注度增加、性观念的开放、处于性活跃期及不良生活方式有关^[15],这也说明 HPV 感染偏于年轻化,与 ZENG 等^[9]分析的结果一致。

在 HPV 基因型的分布方面,HPV52、16、58、53、66 感染率较高,与李萍等^[1]报道的最常见型别一致,排名前 3 位高危型别为 HPV52、16、58,与 ZENG 等^[9]的研究一致。本研究 HPV52 是感染率最高的基

因型,与中国大陆女性 HPV 回顾性分析结果^[7]及中国台湾地区的 HPV 高危感染类型^[10]一致。本研究结果还显示,HPV52、58 基因型感染率明显高于 HPV18 型。HPV18 在单一 HPV 感染中的感染率为 0.36%,在高危 HPV 基因型中排名第 13,这与中国其他几个地区最近的结果一致^[16-17]。国内荟萃分析发现,HPV18 是中国感染率最高的 4 种基因型之一^[18],与本研究结果不同,这可能因为地区和人群的差异。本研究中 HPV66 感染率排名第 5,且与宫颈细胞学病变结果有关,但在中国大陆不是常见类型^[7],CHEN 等^[19]的研究报道,在浸润性宫颈癌标本中检出 HPV66,因此,需要更多的研究来证实 HPV66 和宫颈细胞学病变之间的关系。目前国产预防型 HPV 疫苗是二价疫苗,结合我国 HPV 的流行现状,未来疫苗的研制应重视 HPV52、58 等基因型的防治,研发覆盖更多高危 HPV 基因型的新型疫苗更符合中国女性的需求。

本研究显示在 HPV 不同感染类型中,单一感染占比最高,其次为双重感染,且在>49~59 岁女性感染率最高,说明此年龄段女性是 HPV 高感染人群,这可能与此年龄段女性的各激素水平降低,阴道微生态环境对 HPV 的清除能力降低有关^[15]。>59 岁女性多重感染率较高,这种情况可能与身体免疫力下降和更年期潜伏 HPV 的重新激活有关^[20]。在单一 HPV 感染中,HPV16 是最常检测到的基因型,HPV52、58 分别排在第 2 和第 3,提示 HPV16 感染仍是致癌风险最高的感染型别^[21],HPV52、58 在多重感染中占比较高,因此,应更多地关注这 3 种高危基因型与宫颈癌的发展的关系^[22]。有研究发现,单一 HPV 感染与多重感染相比,患宫颈癌的风险更高,且多重感染对宫颈有促进其恶性病变的作用^[21-22]。因此,HPV 双重和多重感染的调查对于研究 HPV 的流行具有重要意义,对于开发多价 HPV 疫苗 also 具有重要意义^[21]。

本研究还深入分析了宫颈细胞学与 HPV 感染的关系。结果显示,40 岁以后 HPV 阳性人群发生宫颈癌的风险可能会逐渐增加,随着年龄段的增加,HPV 阳性人群宫颈细胞恶变的风险逐渐升高,从而证实了中老年女性宫颈癌的高危风险^[12]。本研究显示,高危基因型的比例在不同的宫颈细胞学结果中存在差异,在宫颈病变的不同阶段中,HPV16、52、58 占比都位

列前三。有研究报道也证实 HPV16、52、58 为中国宫颈上皮内瘤变前 3 位类型^[18]。本研究提示 HPV16、58、66 的感染率随宫颈细胞学检查的严重程度的增加而增加,这与以往的观点一致^[18]。本研究结果对临床评估宫颈病变的进展具有一定的参考价值。

综上所述,本研究的健康体检女性中 HPV 总感染率高于全国水平,>49~59 岁人群是 HPV 高感染率人群,高危型 HPV 感染在>19~29 岁女性出现第 2 次高峰,常见的 HPV 基因型为 HPV52、16、58、53、66,HPV16 是单一 HPV 感染中最常检测到的基因型,HPV16、58、66 的感染率随宫颈细胞学检查的严重程度的增加而上升。本研究提示聊城地区 HPV 感染仍处于较高水平,需加强对中老年女性开展 HPV 筛查,同时为本地区开展宫颈癌的预防工作及 HPV 疫苗的接种提供病毒学及流行病学依据。本研究数据来自聊城地区体检患者,由于病例数有限,检测方法和地域性差异等因素,部分统计结论存在一定的局限性,有待更多样本量的数据证实。

参考文献

[1] 李萍,陈少强,邓长娟,等.长沙地区 60 354 例患者人乳头瘤病毒感染情况及亚型分析[J]. 中华检验医学杂志, 2023,46(4):360-366.

[2] SUNG H,FERLAY J,SIEGEL R L,et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249.

[3] 马惠萍,焦翔,赵艳花,等.山东省滕州地区人乳头瘤病毒筛查及基因型分析[J]. 中华临床感染病杂志,2021,14(3):203-207.

[4] FONTHAM E T H,WOLF A M D,CHURCH T R,et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk:2020 guideline update from the American Cancer Society[J]. CA Cancer J Clin,2020,70(5):321-346.

[5] NAYAR R,WILBUR D C. The bethesda system for reporting cervical cytology:a historical perspective[J]. Acta Cytol,2017,61(4/5):359-372.

[6] CURRY S J,KRIST A H,OWENS D K,et al. Screening for cervical cancer:US preventive services task force recommendation statement[J]. JAMA,2018,320(7):674-686.

[7] 曾艳华,何文丽,孟存仁. 乌鲁木齐地区不同民族女性 HPV 感染基因亚型分布分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020,41(14):1769-1772.

[8] 杨丹,韩然,罗振元,等. 贵阳地区 5 151 例医院就诊女性 HPV 感染亚型分析[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(23):2827-2831.

[9] ZENG Z,AUSTIN R M,WANG L,et al. Nationwide prevalence and genotype distribution of high-risk human papillomavirus infection in China[J]. Am J Clin Pathol, 2022,157(5):718-723.

[10] LUO LP,HE P,LIU QT,et al. Prevalence and genotype distribution of HPV infection among 214,715 women from Southern China,2012—2018:baseline measures prior to mass HPV vaccination[J]. BMC Infect Dis,2021,21(1):328.

[11] 文清华,刘斯颖,吴松珊,等. 广东廉江地区 3 000 例女性 HPV 感染状况及基因型流行病学分析[J]. 广东医科大学学报,2022,40(5):530-533.

[12] CHEN Z,LIN H,ZHENG J,et al. Epidemiological study of HPV infection in 40,693 women in Putian:a population study based on screening for high-risk HPV infection [J]. BMC Infect Dis,2022,22(1):893.

[13] 朱思静,李长忠. 绝经后女性宫颈鳞状上皮内病变的特点及诊治研究进展[J]. 老年医学研究,2022,3(2):56-60.

[14] 闫玉芬,李乐乐,邓梓雯,等. 2015—2019 年青岛市女性人乳头瘤病毒感染及基因型分布特点[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2021,35(4):424-428.

[15] 张璐,隋龙. 中国 21~24 岁女性宫颈癌筛查现状及应对困扰[J]. 现代妇产科进展,2021,30(12):951-953.

[16] JIANG L,TIAN X,PENG D,et al. HPV prevalence and genotype distribution among women in Shandong Province,China: analysis of 94 489 HPV genotyping results from Shandong's largest independent pathology laboratory[J]. PLoS One,2019,14(1):e0210311.

[17] YANG J,WANG W,WANG Z,et al. Prevalence, genotype distribution and risk factors of cervical HPV infection in Yangqu, China: a population-based survey of 10086 women[J]. Hum Vaccin Immunother,2020,16(7):1645-52.

[18] ZHANG J,CHENG K,WANG Z. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China: a meta-analysis[J]. Arch Gynecol Obstet,2020,302(6):1329-1337.

[19] CHEN X J,WALLIN K L,DUAN M,et al. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus (HPV) among women in urban Tianjin,China[J]. J Med Virol,2015,87(11):1966-1972.

[20] BROTHERTON J M,HAWKES D,SULTANA F,et al. Age-specific HPV prevalence among 116,052 women in Australia's renewed cervical screening program: a new tool for monitoring vaccine impact[J]. Vaccine,2019,37(3):412-416.

[21] BRUNO M T,SCALIA G,CASSARO N,et al. Multiple HPV 16 infection with two strains:a possible marker of neoplastic progression[J]. BMC Cancer,2020,20(1):444.

[22] LI M,DU X,LU M,et al. Prevalence characteristics of single and multiple HPV infections in women with cervical cancer and precancerous lesions in Beijing,China[J]. J Med Virol,2019,91(3):473-481.