

• 论 著 •

湖北地区 4 819 例 HPV 感染亚型分布及差异分析*

白桦¹, 申复进², 姜树朋¹, 郑红云^{1△}

武汉大学人民医院: 1. 检验科; 2. 妇产科, 湖北武汉 430060

摘要:目的 探讨湖北地区 4 819 例 HPV 感染亚型分布及差异分析。方法 选取 2022 年 2—12 月在武汉大学人民医院就诊并进行脱落细胞标本 HPV 27 种基因分型检测的患者共 4 819 例患者, 其中男性 277 例, 女性 4 542 例, 男性年龄 18~86 岁, 女性年龄 16~85 岁。采用流式荧光杂交分型检测方法对其进行 27 种 HPV 亚型检测。结果 男性患者 HPV6、11、42、52、53、58、61、68 感染率与女性患者比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其中 HPV6、11 感染率高于女性患者 ($P<0.05$), 均为低危型 HPV 亚型; 而 HPV42、52、53、58、61、68 感染率低于女性患者 ($P<0.05$), 其中 HPV52、53、58、68 为高危型 HPV 亚型, 42、61 为低危型 HPV 亚型。男性单纯低危型 HPV 感染率、多重风险混合型 HPV 感染率明显高于女性, 而单重单纯高危型 HPV 感染率、总单纯高危型 HPV 感染率明显低于女性, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。单纯高危型 HPV 感染和多重风险混合型 HPV 感染以中年人感染居多。结论 湖北地区男性与女性 HPV 感染具有差异, 男性 HPV 感染倾向于低危型, 而女性 HPV 感染倾向于高危型, 且均集中于中年感染。

关键词: 人乳头瘤病毒; 基因型; 性别; 差异分析; 年龄
DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.16.001 中图法分类号: R737.33
文章编号: 1673-4130(2023)16-1921-04 文献标志码: A

Distribution and difference analysis of HPV subtypes in 4 819 cases in Hubei province*

BAI Hua¹, SHEN Fujin², JIANG Shupeng¹, ZHENG Hongyun^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China

Abstract: **Objective** To investigate the distribution and difference analysis of HPV subtypes in 4 819 cases in Hubei province. **Methods** A total of 4 819 patients, including 277 males and 4 542 females, aged 18 to 86 and 16 to 85 years, were selected from the People's Hospital of Wuhan University from February to December in 2022 and tested for HPV27 subtypes of cell samples. 27 subtypes of HPV were detected by flow fluorescence hybridization. **Results** The infection rate of HPV6, 11, 42, 52, 53, 58, 61 and 68 in male patients was significantly higher than that in female patients ($P<0.05$), and the infection rate of HPV6 and 11 was higher than that in female patients ($P<0.05$), and all were low-risk HPV subtypes. The infection rate of HPV42, 52, 53, 58, 61, 68 was lower than that of female patients ($P<0.05$), among which HPV52, 53, 58, 68 were high-risk HPV subtypes, 42, 61 were low-risk HPV subtypes. The infection rate of simple low-risk HPV and multi-risk mixed HPV in males was significantly higher than that in females, while the infection rate of single high-risk HPV and total high-risk HPV were significantly lower than that in females, with statistical significance ($P<0.05$). Simple high-risk HPV infection and multi-risk mixed HPV infection are mostly in middle-aged people. **Conclusion** There are differences in HPV infection between male and female in Hubei province. Male HPV infection tends to be low-risk type, while female HPV infection tends to be high-risk type, and all of them are concentrated in middle age.

Key words: human papillomavirus; genotype; gender; difference analysis; age

人乳头瘤病毒(HPV)是一种嗜人体皮肤和黏膜组织细胞的 DNA 病毒, 可广泛感染人类皮肤及生殖道、呼吸道上皮组织, 与多种良恶性肿瘤密切相关。其感染广泛存在于不同性别和年龄的人群中。目前

已经从临床活检中检测出了大约 130 种 HPV 类型^[1]。HPV 是导致女性罹患宫颈上皮增生和宫颈癌的危险因素之一。HPV 不仅是子宫颈的致癌物, 而且一部分外阴癌、阴道癌等都可归因于高危 HPV 感

* 基金项目: 湖北省自然科学基金项目(2022CFC019)。
作者简介: 白桦, 女, 硕士研究生在读, 主要从事妇科肿瘤研究。 △ 通信作者, E-mail: shenzheng2008@163.com。

染。男性中与 HPV 感染有关的疾病有尖锐湿疣、尿道感染等,甚至有研究表明 HPV 感染可能降低男性精液质量,是引起男性不育的危险因素之一^[2-3]。不同型别的 HPV 致病能力差异较大,根据不同基因型与癌发生危险性的的高低可分为高危型 HPV 和低危型 HPV,低危型 HPV 与外生殖器、肛周皮肤尖锐湿疣和低度宫颈上皮内瘤等良性病变有关;高危型 HPV 与皮肤和黏膜恶性肿瘤相关,如宫颈癌、外阴癌、阴道癌、肛门癌和阴茎癌及头颈部癌等^[4]。HPV 疫苗的预防性接种显著降低了宫颈癌的发生率。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 2—12 月在武汉大学人民医院就诊并进行脱落细胞标本 HPV 27 种基因分型检测的患者共 4 819 例患者,其中男性 277 例,女性 4 542 例,男性年龄 18~86 岁,女性年龄 16~85 岁。采用流式荧光杂交分型检测方法对其进行 17 种高危型 HPV 和 10 种低危型 HPV 检测。

1.2 仪器与试剂 Eppendorf 基因扩增仪;美国 Luminex200 多功能流式点阵仪,上海透景生命科技有限公司高危型人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒(流式荧光杂交法),可检测 27 种亚型(高危型 HPV16、26、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、82,低危型 HPV6、11、40、42、43、44、55、61、81、83)。

1.3 方法 (1)标本采集:妇科医师采用专用采样拭子在女性患者的宫颈处反复刷取并采集脱落细胞;经培训的同一名男科医师采用专用采样拭子在男性患者的阴茎冠状沟或疣体部位反复刷取,并采集脱落细胞。(2)标本处理:在标本处理室,参照核酸提取试剂说明书进行宫颈脱落细胞标本的核酸释放。(3)PCR 试剂配制和 PCR 扩增:按试剂盒进行 PCR 反应体系的配制,然后向所设定的 *n* 个 PCR 反应管中分别加入处理过的标本 5 μL,开始进行 PCR 扩增。(4)杂交检测:微球杂交混合 PCR 扩增产物后加入链霉亲和素和藻红蛋白,48 ℃孵育 15 min。(5)结果判读:Luminex200 多功能流式点阵仪读取微球编码及其对应荧光强弱信号,经配套计算软件判读检测结果。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件进行数据分析。计数资料采用例数和百分比表示,HPV 各型别感染率的组间差异采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同性别 HPV 感染情况及各 HPV 亚型感染情况 男性 HPV 感染率最高的 5 种 HPV 类型分别为 HPV6 (35.38%)、HPV11 (15.52%)、HPV52 (14.08%)、HPV16 (11.91%)、HPV59 (7.94%);女性 HPV 感染率最高的 5 种 HPV 类型分别为 HPV52 (20.50%)、HPV58 (12.55%)、HPV16 (12.48%)、HPV53 (11.65%)、HPV81 (8.65%),有 2 种高感染率 HPV 亚型(HPV16、52)与男性重合。男性 HPV

感染率最高的 5 种 HPV 亚型中,有 3 种高危分型(HPV16、52、59),2 种低危分型(HPV6、11);女性 HPV 感染率最高的 5 种 HPV 亚型中,有 4 种高危分型(16、52、53、58),1 种低危分型(HPV81)。见表 1。

男性患者 HPV6、11、42、52、53、58、61、68 感染率与女性患者比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中 HPV6、11 感染率高于女性患者($P<0.05$),均为低危型 HPV 亚型;而 HPV42、52、53、58、61、68 感染率低于女性患者 ($P<0.05$),其中 HPV52、53、58、68 为高危型 HPV 亚型,42、61 为低危型 HPV 亚型。见表 1。

表 1 HPV 分型结果及感染率[n(%)]

HPV 亚型	总 HPV 感染率	男性 HPV 感染率	女性 HPV 感染率	<i>P</i>
HPV40	24(0.5)	3(1.08)	21(0.46)	0.325
HPV82	56(1.16)	5(1.81)	51(1.12)	0.459
HPV83	33(0.68)	0(0.00)	33(0.73)	0.295
HPV6	345(7.16)	98(35.38)	247(5.44)	<0.001
HPV16	600(12.45)	33(11.91)	567(12.48)	0.780
HPV26	11(0.23)	1(0.36)	10(0.22)	0.479
HPV55	153(3.17)	8(2.89)	145(3.19)	0.779
HPV11	137(2.84)	43(15.52)	94(2.07)	<0.001
HPV35	54(1.12)	3(1.08)	51(1.12)	1.000
HPV61	345(7.16)	8(2.89)	337(7.42)	0.005
HPV44	233(4.84)	11(3.97)	222(4.89)	0.490
HPV59	279(5.79)	22(7.94)	257(5.66)	0.114
HPV66	261(5.42)	19(6.86)	242(5.33)	0.274
HPV68	206(4.27)	4(1.44)	202(4.45)	0.016
HPV53	547(11.35)	18(6.50)	529(11.65)	0.009
HPV56	263(5.46)	11(3.97)	252(5.55)	0.262
HPV81	409(8.49)	16(5.78)	393(8.65)	0.095
HPV18	219(4.54)	11(3.97)	208(4.58)	0.637
HPV42	115(2.39)	0(0.00)	115(2.53)	0.007
HPV51	295(6.12)	13(4.69)	282(6.21)	0.307
HPV52	970(20.13)	39(14.08)	931(20.50)	0.010
HPV31	111(2.30)	5(1.81)	106(2.33)	0.569
HPV33	141(2.93)	9(3.25)	132(2.91)	0.742
HPV39	354(7.35)	16(5.78)	338(7.44)	0.302
HPV43	148(3.07)	11(3.97)	137(3.02)	0.371
HPV45	51(1.06)	2(0.72)	49(1.08)	0.794
HPV58	584(12.12)	14(5.05)	570(12.55)	<0.001

2.2 不同性别 HPV 单重多重感染情况比较 男性单纯低危型 HPV 感染率、多重风险混合型 HPV 感染率明显高于女性,而单重单纯高危型 HPV 感染率、总单纯高危型 HPV 感染率明显低于女性,差异有统

计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 不同年龄段患者 HPV 单重多重感染情况比较 所有年龄段患者的总单纯高危型 HPV 感染率高于单纯低危型 HPV 感染率和多重风险混合型 HPV 感染率。30~<40 岁 HPV 感染率(24.32%)最高,其次是 40~<50 岁(22.41%),50~<60 岁(22.25%),其他年龄段 HPV 感染率均低于 20%。40~<50 岁单纯低危型 HPV 感染率最高。见表 3。单纯高危型 HPV 感染和多重风险混合型 HPV 感染以中年人感染居多。

表 3 不同年龄段患者 HPV 单重多重感染情况比较

HPV 感染类型	<20 岁	20~<30 岁	30~<40 岁	40~<50 岁	50~<60 岁	60~<70 岁	≥70 岁	合计
单纯低危型 HPV 感染	38(0.79)	164(3.40)	228(4.73)	257(5.33)	244(5.06)	47(0.98)	14(0.29)	992(20.59)
单重单纯高危型 HPV 感染	50(1.04)	464(9.63)	654(13.57)	592(12.28)	511(10.60)	155(3.22)	39(0.81)	2 465(51.15)
双重单纯高危型 HPV 感染	13(0.27)	129(2.68)	110(2.28)	81(1.68)	115(2.39)	43(0.89)	8(0.17)	499(10.35)
三重单纯高危型 HPV 感染	9(0.19)	26(0.54)	25(0.52)	10(0.21)	22(0.46)	13(0.27)	1(0.02)	106(2.20)
四重及以上单纯高危型 HPV 感染	2(0.04)	10(0.21)	6(0.12)	2(0.04)	11(0.23)	4(0.08)	2(0.04)	37(0.77)
总单纯高危型 HPV 感染	74(1.54)	629(13.05)	793(16.46)	685(14.21)	659(13.68)	215(4.46)	50(1.04)	3 105(64.43)
多重风险混合型 HPV 感染	42(0.87)	150(3.11)	149(3.09)	138(2.86)	169(3.51)	58(1.20)	14(0.29)	720(14.94)
合计	15(3.20)	943(19.57)	1 172(24.32)	1 080(22.41)	1 072(22.25)	320(6.64)	78(1.62)	—

注:—表示无数据。

3 讨 论

宫颈癌是第四大最常诊断的癌症,也是女性癌症死亡的第四大原因,2020 年全球估计有 60.4 万例新病例和 34.2 万例死亡^[5]。宫颈癌治疗方法主要有手术治疗和放疗^[6],会对患者的正常生活带来极大负担。HPV 感染是子宫颈癌发生的主要原因之一。HPV 感染非常常见,且大多数感染通常是短暂的、无症状的和自限性的,但少数高危型 HPV 感染在没有及时筛查和干预的情况下会持续存在,并有进展为 2/3 级宫颈上皮内肿瘤并最终发展为宫颈浸润性癌的风险^[7]。高危 HPV 感染宿主细胞后,促进 E6 和 E7 基因转录,产物通过结合和灭活肿瘤抑制蛋白、细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶来解除其对宿主细胞生长周期的调节从而导致宫颈癌的发生。除了病毒转染细胞特性外,最新研究提示 HPV 感染的细胞积极地指导局部环境并创造一个支持性感染后微环境,这被认为是病毒持久性、传播和恶性进展的关键因素^[8]。HPV 感染后微环境是通过病毒感染细胞、免疫细胞和宿主基质及其衍生成分(包括趋化因子、细胞因子、细胞外囊泡和代谢物)之间的复杂相互作用启动和建立的。

国际癌症研究机构通过对全球数据分析得出结论^[9],12 种 HPV 类型(HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV56、HPV58 和 HPV59)是宫颈癌的 1A 类致癌物,可覆盖全球 96.5%的宫颈癌病例。8 种 HPV 亚型 HPV26、53、66、67、68、70、73 和 82,在某些罕见的

表 2 男性与女性 HPV 单重多重感染情况比较[n(%)]

HPV 感染类型	男性	女性	P
单纯低危型 HPV 感染	115(41.52)	877(19.31)	<0.001
单重单纯高危型 HPV 感染	74(26.71)	2 391(52.64)	<0.001
双重单纯高危型 HPV 感染	21(7.58)	478(10.52)	0.119
三重单纯高危型 HPV 感染	6(2.17)	100(2.20)	0.969
四重及以上单纯高危型 HPV 感染	2(0.72)	35(0.77)	1.000
总单纯高危型 HPV 感染	103(37.18)	3 004(66.14)	<0.001
多重风险混合型 HPV 感染	59(21.30)	661(14.55)	0.002

宫颈癌病例中被鉴定为单一 HPV 感染,但其宫颈癌中的低患病率(每种≤1%)及在肿瘤组织中缺乏生物活性的证据,被归类为可能高危 HPV 类型,并被认定为 2A/2B 类致癌物^[10]。目前预防性 HPV 疫苗的设计和生產主要是为了预防最常见的高危型 HPV(16 和 18)感染,这两种 HPV 导致约 70%的宫颈癌病例。四价疫苗可预防 HPV 6 型、11 型、16 型和 18 型的初步感染。美国食品药品监督管理局于 2014 年批准了一种新的九价 HPV 疫苗,除了四价疫苗中发现的 4 种 HPV 亚型(6、11、16、18)外,它还包括 5 种额外的致癌 HPV 亚型(31、33、45、52、58),这些亚型可额外导致 15%的宫颈癌^[11]。在开发和改进预防性 HPV 疫苗取得了很大进展,但是治疗性 HPV 疫苗仍有待进一步开发^[12]。

本研究结果发现,男性更易感染低危型 HPV 而女性更易感染高危型 HPV。男性患者 HPV6、11 型感染率高于女性患者,男性单纯低危型 HPV 感染率、多重风险混合型 HPV 感染率明显高于女性。男性 HPV 感染集中于低危型 HPV6、11 亚型,女性 HPV 感染集中于高危型 HPV16、52、53、58。有研究报道,HPV6、11 与尖锐湿疣等疾病密切相关,且男性更易患尖锐湿疣^[13];在患宫颈癌及相关妇科疾病的患者中,女性病例高危型 HPV 检出也非常普遍^[14],这些分析结论提示了,在 HPV 筛查与防治中,可依据不同性别和疾病对不同类型 HPV 有所侧重,以期在成本及条件有限的情况下更具有针对性检测 HPV,对临床诊断和治疗提供更有效的帮助。

男性 HPV 感染也是一个重要的问题,由于 HPV 主要传播途径为直接性接触传播,男性在自身承担疾病负担的同时,还有传播给女性的风险^[15]。来自各方面的流行病学资料显示直接或间接的证据表明男性 HPV 感染对女性宫颈癌的发生起重要作用。研究发现女性 HPV 感染者的男性伴侣有较高的 HPV 感染率,且男女双方感染 HPV 的型别高度一致^[16]。本研究发现女性感染率最高的 5 种 HPV 亚型中,有 2 种高危 HPV 亚型(HPV16、52)与男性前 5 名高感染率亚型重合,符合客观传播规律。

不同地区不同年龄段男性和女性的高危 HPV 感染及常见亚型不尽相同,有研究发现,中国大陆女性的主要高危 HPV 亚型为 HPV16、52、58、53 和 18,中国北方女性高危 HPV 感染前 3 个亚型分别为 16、58、52;西北地区女性前 3 个亚型分别为 HPV16、58、53^[17],与本研究结果存在差异。有研究报道,在女性高危 HPV 感染中,最常见的高危 HPV 基因型前 3 名为 HPV 52、16、58^[18],与本研究结果具有相似性。在男性 HPV 感染者中,本研究检测的最常见 3 种高危 HPV 亚型为 HPV52、16、59,与文献^[19]报道的男性中高危 HPV 感染率前 3 名为 HPV16、51、52 有一定差异。

综上所述,本研究探讨 2022 年湖北地区 4 819 例 HPV 感染亚型分布及差异分析。由于中国人口基数大且未接种疫苗的人口较多,男性人群 HPV 感染所致疾病未受到足够重视,不同年龄地区间 HPV 感染具有一定差异性,因此对 HPV 感染和亚型分布进行大标本量流行病学研究可为今后临床对 HPV 的预防监控及治疗提供科学依据。然而,仍有许多工作要做,例如预防性九价 HPV 疫苗的进一步推广和在男性群体中的宣传普及,治疗性 HPV 疫苗的开发等^[20]。相信在科研人员和医护人员的不懈努力下,可以为 HPV 相关疾病的诊断预防治疗提供更多的解决方案。

参考文献

[1] STANLEY M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 117(2 Suppl):S5-S10.

[2] LACEY C J,LOWNDES C M,SHAH K V. Chapter 4: burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease [J]. *Vaccine*, 2006, 24 (Suppl 3):S35-S41.

[3] FORESTA C,GAROLLA A,ZUCCARELLO D,et al. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility[J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(3):802-806.

[4] TOMMASINO M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 26 (1):13-21.

[5] SUNG H,FERLAY J,SIEGEL R L. 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.

[6] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫颈癌诊断与治疗指南(2021 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6): 474-489.

[7] BURD E M. Human papillomavirus and cervical cancer [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2003, 16(1):1-17.

[8] YUAN Y, CAI X S, SHEN F R, et al. HPV post-infection microenvironment and cervical cancer [J]. *Cancer Lett*, 2021, 497(1):243-254.

[9] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A review of human carcinogens[J]. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 2012, 100B (1):1-441.

[10] HALEC G,ALEMANY L,LLOVERAS B,et al. Pathogenic role of the eight probably/possibly carcinogenic HPV types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 and 82 in cervical cancer[J]. *J Pathol*, 2014, 234(4):441-451.

[11] BEDELL S L,GOLDSTEIN L S,GOLDSTEIN A R,et al. Cervical cancer screening: past, present, and future[J]. *Sex Med Rev*, 2020, 8(1):28-37.

[12] YANG A,FARMER E,WU T C,et al. Perspectives for therapeutic HPV vaccine development[J]. *J Biomed Sci*, 2016, 23(1):75.

[13] STANLEY M. HPV vaccination in boys and men[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(7):2109-2111.

[14] COHEN P A,JHINGRAN A,OAKNIN A,et al. Cervical cancer[J]. *Lancet*, 2019, 393(10167):169-182.

[15] PALEFSKY J M. Human papillomavirus-related disease in men: not just a women's issue[J]. *J Adolesc Health*, 2010, 46(4 Suppl):S12-S19.

[16] ROCHA M G, FARIA FL, GONCALVES L, et al. Prevalence of DNA-HPV in male sexual partners of HPV-infected women and concordance of viral types in infected couples[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7):e40988.

[17] LI K M, LI Q L, SONG L, et al. The distribution and prevalence of human papillomavirus in women in mainland China[J]. *Cancer*, 2019, 125(7):1030-1037.

[18] XIANG F Y, GUAN Q, LIU X W, et al. Distribution characteristics of different human papillomavirus genotypes in women in Wuhan, China[J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(8):e22581.

[19] 邵伶俐,张田南,姚贝. 1359 例男性患者外生殖器 HPV 感染亚型分布及男女分型差异分析[J]. *解放军医学院学报*, 2022, 43(1):55-59.

[20] MARIANI L, PRETI M, CRISTOFORONI P, et al. Overview of the benefits and potential issues of the nonavalent HPV vaccine[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2017, 136(3):258-265.