

# 某院1 715例妇科就诊者人乳头瘤病毒感染率及基因型分布

高自颖<sup>1</sup> 柏居林<sup>2</sup> 甄拴平<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 分析妇科就诊人群人乳头瘤病毒(HPV)感染率及基因型分布,为宫颈癌的诊治及HPV疫苗的研制提供参考。**方法** 采用凯普医用核酸分子快速杂交基因芯片技术(Hybrimax)检测2009年11月至2016年10月宝鸡市中医医院门诊及住院的1 715例自愿接受生殖道HPV感染筛查且有性生活史妇女的21种HPV基因型别。**结果** 就诊人群宫颈感染HPV高危型以HPV58、HPV16、HPV52和HPV33型最为常见,而HPV低危型则以HPV11及CP8304为主。1 715例就诊者中266例HPV阳性,阳性率为15.51%。其中单一感染者168例(9.80%),双重及多重感染者98例(5.71%);就诊者以31~40岁和41~50岁年龄段HPV感染率较高,分别为18.31%和18.60%;其次为≤30岁就诊者,感染率为13.92%;>50岁患者HPV感染率较低(8.24%),与≤30岁患者相比差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。168例单一高危型HPV感染者以HPV58、HPV16、HPV52、HPV33型感染为主,分别为68例(40.48%)、40例(23.81%)、22例(13.10%)、10例(5.95%),与HPV58型阳性率比较,HPV16、HPV52、HPV33型的阳性率差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );低危型HPV感染者以HPV11型和CP8304感染为主,分别为16例(9.52%)和12例(7.14%),差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.512$ ,  $P = 0.186$ )。98例双重及多重HPV感染者中双重感染者62例(63.27%);三重感染者28例(28.57%);四重感染者8例(8.16%)。双重及多重HPV感染亚型主要以HPV58、HPV16、HPV52和HPV11型为主,分别为25例(25.51%)、20例(20.41%)、16例(16.33%)和11例(11.22%)。**结论** 本院妇科就诊人群高危型HPV感染率基本符合亚洲人群分布规律,但存在一定区域性。

**【关键词】** 人乳头瘤病毒;感染;基因型;分布

**Distribution of infection rate and genotype of human papilloma virus among 1 715 gynecological patients in a hospital** Gao Ziying<sup>1</sup>, Bai Julin<sup>2</sup>, Zhen Shuanping<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory, Baoji Central Hospital, 721006 Baoji, China; <sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory, Baoji Traditional Chinese Medicine Hospital, 721599 Baoji, China

Corresponding author: Zhen Shuanping, Email: bjzyzsp@126.com

**【Abstract】Objective** To investigate human papilloma virus (HPV) infection rate and type distribution in gynecological patients, and to provide reference for the diagnosis and treatment of cervical cancer and the development of HPV vaccine. **Methods** Total of 21 HPV genotypes of 1 715 women with HPV infection screening of reproductive tract and sexual history in Baoji Traditional Chinese Medicine Hospital from November 2009 to October 2016 were detected by Rapid Biotransformation Hybridization Gene Chip Technology (Hybrimax). **Results** HPV58, HPV16, HPV52 and HPV33 were the most common high risk types of cervical infection, while HPV 11 and CP8304 were the main risk types of HPV. Among the 1 715 patients, 266 cases were HPV positive, the positive rate was 15.51%. There were 168 cases (9.80%) with single infection and 98 cases (5.71%) with double and multiple infection, the infection rates of HPV were higher in patients aged 31-40 years old (18.31%) and 41-50 years old (18.60%), followed by those ≤ 30 years old, the infection rate was 13.92%. The infection rate of HPV in patients > 50 years (8.24%) was significantly lower than that in patients ≤ 30 years old (all  $P < 0.05$ ). The high risk type of single infection were HPV58, HPV16,

HPV52 and HPV33 infection in 68 cases (40.48%), 40 cases (23.81%), 22 cases (13.10%) and 10 cases (5.95%), respectively. Compared with the positive rates of HPV58, the positive rate of HPV16, HPV52 and HPV33 type were significantly different (all  $P < 0.05$ ); HPV11 and CP8304 were the main types of infection in low risk patients (16 cases, 9.52% vs. 12 cases, 7.14%), but there was no significant difference ( $\chi^2 = 1.512$ ,  $P = 0.186$ ). Among the 98 cases with double or multiple infection, 62 cases (63.27%) were double infection, 28 cases (28.57%) were triple infection, 8 cases (8.16%) were quadruple infection. The main subtypes of double and multiple infection were HPV58, HPV16, HPV52 and HPV11 for 25 cases (25.51%), 20 cases (20.41%), 16 cases (16.33%) and 11 cases (11.22%), respectively. **Conclusions** The infection rate of high-risk HPV of gynecological patients in our hospital basically accords with the distribution of Asian population, but with some regional characteristics.

【Key words】 Human papilloma virus; Infection; Genotype; Distribution

宫颈癌是女性生殖系统最常见恶性肿瘤之一。2015年我国公布的相关数据显示, 女性宫颈癌发病人数为98 900例, 占女性癌症发病总人数5.6%, 死亡病例30 500例, 占女性癌症死亡总人数0.3%<sup>[1]</sup>。2014年, 子宫颈癌筛查有了重大改革, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)提出人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)分型检测作为宫颈癌筛查的初筛方法<sup>[2]</sup>。2017年11月北京市开始接种宫颈癌疫苗(葛兰素史克公司获准进入中国, 名为“希瑞适”的二价疫苗), 针对HPV16和HPV18亚型, 可以覆盖约70%宫颈癌。HPV是宫颈癌及癌前病变明确的致病因素, 研究表明不同HPV亚型感染者结局差异较大<sup>[3]</sup>, 同时越来越多的临床证据表明, 不同HPV亚型感染导致子宫颈癌发生风险亦不同<sup>[4-6]</sup>。因此, 探索与宫颈癌及癌前病变发生密切相关HPV类型有助于早期诊断相关疾病<sup>[7]</sup>。

本研究采用回顾性研究, 分析2009年11月至2016年10月宝鸡市中医医院门诊及住院就诊者HPV分型检测结果, 探讨本市妇科就诊人群HPV感染率及型别分布, 现报道如下。

## 资料与方法

### 一、一般资料

选择2009年11月至2016年10月于本院门诊或住院的女性就诊者共计1 715例, 年龄18~66岁, 平均年龄(37.5 ± 9.45)岁。经病例资料统计, 就诊者分别来自宝鸡市区(380例)及凤翔县(215例)、岐山县(206例)、扶风县(195例)、眉县(180例)、陇县(142例)、凤县(110例)、千阳县(106例)、麟游县(102例)和太白县(79

例)所有县区, 已排除非本地区常住患者。

### 二、仪器与试剂

仪器选择杭州博日科技有限公司Life Express PCR扩增仪, HPV检测系统(潮州凯普生物科技有限公司, 含HPV DNA提取试剂盒、HPV DNA扩增试剂盒、HPV分型检测试剂盒及HHM-2型医用快速杂交仪)。可检测的21种HPV型别包括HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68等13种高危型和HPV 6、11、42、43、44等5种低危型和HPV53、HPV66和CP8304等3种我国女性感染的常见亚型。

### 三、标本采集与处理

于就诊者非月经期采样, 采样前3 d内不用阴道栓剂, 前1天禁止性生活取材前先用消毒棉拭子擦去宫颈口分泌物后, 用凯普公司专用宫颈刷顺时针旋转3周取出, 放入3 ml专用细胞保存液中, 立即送检或放置4℃冰箱1周内检验。

### 四、检测方法

应用快速导流杂交技术进行HPV分型检测。具体步骤为: ①样本DNA提取: 采用HPV DNA提取试剂盒进行DNA抽提(取样本0.5 ml, 1 4000 r/min离心10 min(离心半径 $r = 4.5$  cm), 弃上清); ②PCR扩增: 在每个反应管加入PCR反应试剂及DNA Taq酶混合物24 μl, 再加入DNA模板1 μl, 混合后上PCR仪进行扩增(注意每批次检测必须同时设置HPV 18阳性对照和阴性对照各1个); ③导流杂交: 采用凯普快速杂交仪及配套试剂盒, 严格按试剂盒说明进行操作(在杂交平台上放入标记有特异性寡核苷酸探针的低密度基因芯片, 一次同时检测15个样本), 最后酶标显色; ④结果判断: 通过肉眼观察芯片上HPV不同亚型相应的点判断HPV亚型的型别, 阳性点呈现紫色圆点[注意每张芯片上PCR反

应质控点(IC)和杂交显色质控点(Biotin)的显色情况]。

#### 五、统计学处理

应用SPSS 19.0统计软件处理数据;计数资料以百分率(%)表示;两组间患者比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

#### 一、就诊患者HPV感染率

1 715例就诊者中266例HPV检测阳性,阳性率为15.51%。其中单一感染者168例(9.80%),双重及多重感染者98例(5.71%); $\leq 30$ 岁及 $> 50$ 岁与其余各年龄组患者HPV感染率差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。各年龄段患者HPV感染率见表1。

#### 二、单一HPV感染率

168例单一感染者中,140例高危型感染者以

表1 1 715例标本各年龄组就诊人群 HPV 感染率

年龄段组	标本数(例)	HPV感染率[例(%)]	$\chi^2$ 值	P值
$\leq 30$ 岁	352	49 (13.92)	—	—
31~40岁	437	80 (18.31)	1.915	0.036
41~50岁	586	109 (18.60)	2.010	0.029
$> 50$ 岁	340	28 (8.24)	2.150	0.021

注:以 $\leq 30$ 岁组为标准行统计学分析,“—”:无相关数值

HPV58、HPV16、HPV52和HPV33型感染为主,与HPV58阳性率比较,HPV16、HPV52和HPV33型的阳性率差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ );低危型28例HPV感染者则以HPV11和CP8304型感染为主,两者阳性率差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.512$ 、 $P = 0.186$ ),见表2。

#### 三、双重及多重HPV感染率

98例双重及多重HPV感染中双重感染者62例(63.27%);三重感染者28例(28.57%);四重感染者8例(8.16%)。感染类型主要以HPV58、HPV16、HPV52和HPV11为主,分别为25例(25.51%)、20例(20.41%)、16例(16.33%)和11例(11.22%),各型HPV感染分布见表3。

表2 168例 HPV 单一型感染者的阳性率

HPV型别	阳性例数(%)	$\chi^2$ 值	P值
高危型			
HPV58	68 (40.48)	—	—
HPV16	40 (23.81)	2.753	0.018
HPV52	22 (13.10)	6.365	0.010
HPV33	10 (5.95)	12.470	0.003
低危型			
HPV11	16 (9.52)	—	—
CP8304	12 (7.14)	1.512	0.186

注:“—”:无相关数值

表3 266例双重及多重 HPV 感染者型别分布

HPV型别	感染总例数	双重/多重感染[例(%)]	占双重/多重感染者总例数百分率(%)
HPV58	98	25 (25.51)	25.51
HPV16	63	20 (31.75)	20.41
HPV52	28	16 (57.14)	16.33
HPV11	14	11 (78.57)	11.22
HPV33	10	7 (70.00)	7.14
HPVcp8304	9	0 (0.00)	0.00
HPV51	7	6 (85.71)	6.12
HPV59	7	6 (85.71)	6.12
HPV68	7	0 (0.00)	0.00
HPV45	7	3 (57.14)	3.06
HPV18	4	0 (0.00)	0.00
HPV39	4	2 (50.00)	2.04
HPV42	4	0 (0.00)	0.00
HPV53	4	2 (50.00)	2.04



## 讨 论

研究发现,高危型HPV持续感染是引起宫颈癌的高风险因素<sup>[8-9]</sup>。本研究显示宝鸡地区1 715例就诊妇女HPV总感染率为15.5%,低于单玮等<sup>[10]</sup>报道的陕西西安地区妇科门诊患者的27.84%及甘肃地区妇科就诊人群的19.9%,与刘小文等<sup>[11]</sup>报道的景德镇地区的15.5%基本一致。

以往研究认为,HPV16型与HPV18型感染在宫颈癌患者中最为常见<sup>[12-15]</sup>。本研究发现,HPV58是本地区妇科就诊人群最常见基因型,其余常见HPV基因型为HPV16、HPV52、HPV33、CP8304型,与秦宇等<sup>[16]</sup>、侯萌等<sup>[17]</sup>认为北方地区以HPV16为主导亚型,HPV52和HPV58型排在第2位或第3位有所不同。168例单一HPV感染者中,HPV58、HPV16、HPV52、HPV33型阳性率差异有统计学意义,而HPV11和CP8304型的阳性率差异则无统计学意义。国内HPV感染常见基因型别有一定地区差异:陶萍萍等<sup>[18]</sup>报道的绍兴地区女性HPV感染基因型别除HPV16、HPV52和HPV58型外,CP8304在我国较常见,与本研究结果基本一致;陈志芳等<sup>[19]</sup>研究表明新疆维吾尔自治区HPV总感染率为19.7%,其中以HPV16、HPV58和HPV18型居多;石亮程等<sup>[20]</sup>对长沙市13 542例患者调查发现HPV总感染率为32%,最常见HPV亚型依次为HPV52、HPV16和HPV58型。而本研究中高危型别HPV16阳性率低于HPV58、高于HPV52,HPV33型较低(5.95%);最常见低危型为HPV11和CP8304,而HPV6、HPV31、HPV35、HPV43、HPV44、HPV56和HPV66亚型均未检出,与同类研究<sup>[19-20]</sup>有所不同,提示妇科就诊人群常见HPV基因型具有显著的地域特点,不同地区HPV感染常见亚型不同,这对疫苗的研制提出了新要求;另一方面,可能与本研究样本量较小有关,有待于增大样本量进一步研究。

目前对妇科就诊人群HPV感染与年龄的相关性有不同观点。本研究发现,HPV(尤其是高危型HPV)感染率,其余3个年龄组与≤30岁年龄组,差异均有统计学意义,其中≤30岁及>50岁者感染率较低,这与山西省报道相近,与国内外其他文献报道并不一致,究其原因可能因中青年女性性生活频繁,容易造成高危型HPV感染及多重感染;同时本研究结果显示低危型HPV感染的28例患者中25

例年龄<30岁,提示<30岁患者低危型HPV感染率显著高于其他各组。

多重HPV感染也是与子宫颈癌和HPV感染相关的危险因素<sup>[21]</sup>。本研究266例HPV阳性患者中,单一HPV亚型感染最多(占63.16%);双重及多重HPV感染次之(占36.84%),高于武燕红等<sup>[22]</sup>报道的乌海市(19.27%)和苏瑞俊等<sup>[23]</sup>报道的内蒙古自治区(6.2%);而多重HPV感染中二重感染占较大比例(63.27%)。多重感染可以是同时感染不同HPV亚型,也有可能是多次感染导致<sup>[24]</sup>。关于多重HPV亚型感染的基因型别是否提高宫颈病变的发生率,因本研究病例所限暂未涉及,有待于进一步研究证实。

综上所述,本院近7年来1 715例受检妇女HPV分型检测结果显示:与国内其他地区比较,高危型HPV感染率及基因型别存在一定的地区差异;感染者年龄分布也存在地区差异。为宝鸡地区开展宫颈癌筛查、诊治及研制适合该地区的预防性HPV疫苗提供了参考资料和依据。

## 参 考 文 献

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer Statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 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.
- [3] Aqorastos T, Chatzistamatiou K, Katsamaqkas T, et al. Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology[J]. PLoS One, 2015, 10(3): 751-755.
- [4] Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance[J]. Gynecol Oncol, 2015, 136(2): 178-182.
- [5] Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, et al. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(19): 1478-1488.
- [6] Sundström K, Eloranta S, Sparén P, et al. Prospective study of human papillomavirus (HPV) types, HPV persistence, and risk of squamous cell carcinoma of the cervix[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(10): 2469-2478.
- [7] 林晴, 黄卓敏. HPV分型检测在筛查宫颈癌及癌前病变中的应用[J]. 中国热带医学, 2016, 16(1): 63-65.
- [8] 何以丰, 张梅莹, 冯令达, 等. 口腔HPV携带者子宫颈癌变的发生风险分析[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(8): 611-617.
- [9] 郭周庆, 徐宁, 吴又明. 液基细胞学结合HPV高危分型检测对宫颈病变应用价值的评估[J]. 实验与检验医学, 2014, 32(3): 254-255.
- [10] 单玮, 张涛, 张铁军, 等. 我国女性人乳头瘤病毒(HPV)感染的流行病学现状[J]. 中华疾病控制杂志, 2017, 21(1): 89-93.
- [11] 刘小文, 虞敏, 欧阳冬英, 等. 景德镇地区妇女人乳头瘤病毒感染与宫颈上皮病变关系的分析[J]. 实验与检验医学, 2017, 35(4): 606-609.

- [12] 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.
- [13] Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008 [J]. Ann Med Health Sci Res, 2011, 22(12): 2675-2686.
- [14] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [15] Banerjee J, Mishra N, Dhas Y. Metagenomics: A new horizon in cancer research [J]. Meta Gene, 2015, 22(5): 84-89.
- [16] 秦宇, 杨立娟, 刘欧. 导流杂交基因芯片技术检测人乳头瘤病毒结果分析[J]. 疑难病杂志, 2013, 12(11): 865-867.
- [17] 侯萌, 李娜, 朱广霞, 等. 妇科门诊患者宫颈人乳头瘤病毒感染情况调查[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2013, 34(2): 229-232, 262.
- [18] 陶萍萍, 卞美璐, 欧华, 等. 导流杂交基因芯片技术在人乳头状瘤病毒检测中应用的研究[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(1): 43-47.
- [19] 陈志芳, 马合甫扎, 丁岩, 等. 新疆汉族, 维吾尔族, 哈萨克族妇女生殖道人乳头瘤病毒感染状况分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011, 27(8): 602-605.
- [20] 石亮程, 贺骏, 何玲, 等. 长沙市13 542例妇女HPV感染情况及基因型分布[J]. 吉林医学, 2013, 34(17): 3384-3386.
- [21] 赵颖, 林敏, 潘美晨, 等. HPV分型及高危八型定量检测在宫颈癌病变中的意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2013, 5(2): 102-106.
- [22] 武燕红, 吕伟, 郑海燕, 等. 乌海市3918例女性HPV基因分型结果的分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2016, 8(1): 32-36.
- [23] 苏瑞俊, 杜瑞军. 内蒙古自治区中西部地区妇女宫颈人乳头瘤病毒感染现状调查分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2011, 3(3): 173-176.
- [24] 李继慧, 罗宇迪, 张炬光, 等. 3 150例妇女宫颈乳头状瘤病毒感染的调查分析[J]. 广西医学, 2014, 5(36): 677-679.

(收稿日期: 2018-02-13)

(本文编辑: 孙荣华)

高自颖, 柏居林, 甄拴平. 某院1 715例妇科就诊者人乳头瘤病毒感染率及基因型分布[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(5): 504-508.

