

# 延安地区妇女 HPV 基因分型及临床相关研究\*

杜伟平, 米思蓉, 王 丽, 张宁梅, 呼志西, 李芳芹 (延安大学附属医院, 陕西延安 716000)

**摘要:**目的 对比分析延安市妇女人乳头瘤病毒(HPV)感染的基因型分布情况和临床特点, 为宫颈癌筛查和防治提供数据支持。方法 采用导流杂交法对 HPV 感染型别进行基因分型, 统计临床感染分布数据, 并对其结果进行对比分析。结果 2 014 例妇女中共检出 HPV 阳性者 332 例, 阳性率 16.48%, HPV 高危型中 HPV-16, 52 和 53 居于前三位, HPV 低危型以 HPV-81, 6 和 44 为主。阳性标本中单纯高危型感染 219 例, 单纯低危型感染 74 例, 混合感染 39 例, 构成比分别为 65.96%, 22.29% 和 11.75%。HPV 感染率随年龄增长呈现先增长后下降的趋势, 各组比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 34.238, P < 0.01$ )。不同职业人群 HPV 阳性检出率不同, 各组比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 50.35, P < 0.01$ )。不同地域人群 HPV 阳性检出率也存在差异, 各组比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 12.084, P < 0.05$ )。HPV 感染结果中单一感染占比最高。结论 HPV 感染率在不同人群、地域、年龄存在差异, 进行 HPV 筛查对于宫颈癌的早期预防和治疗具有重要的意义。

**关键词:** HPV 基因分型; 临床特点; 宫颈疾病

中图分类号: R373; Q781 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2018)01-109-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.01.027

## HPV Genotyping and Clinical Studies of Women in Yan'an Area

DU Wei-ping, MI Si-rong, WANG Li, ZHANG Ning-mei, HU Zhi-xi, LI Fang-qin

(Affiliated Hospital of Yan'an University, Shaanxi Yan'an 716000, China)

**Abstract:** Objective To contrast HPV genotyping and clinical characteristics of women in Yan'an and provide data support for cervical cancer screening and prevention. **Methods** The genotyping of HPV infection was carried out by the method of PCR amplification and reverse hybridization. To statistical analysis clinical infection distribution data. **Results** Found 16.48% (332 of 2014) were positive for HPV DNA in these women. HPV-16, 52 and 53 were in the top three HPV high-risk types. HPV-81, 6 and 44 were in the top three HPV low-risk types. There were 219 cases (65.96%) with pure high-risk type infection, 74 cases (22.29%) with pure low-risk type infection and 39 cases (11.75%) with mixed infection in positive specimens. The HPV infection rate had showed first increasing then decreasing with age, and there were significant differences among the each groups ( $\chi^2 = 34.238, P < 0.01$ ). There were also differences in HPV positive detection rates in different occupations and there were significant differences among the each groups ( $\chi^2 = 50.35, P < 0.01$ ). There were also differences in HPV positive detection rates in different regions, and there were significant differences among the each groups ( $\chi^2 = 12.084, P < 0.05$ ). Single infection was highest in HPV infection. **Conclusion** HPV infection was different in different populations, regions and ages, and it is of great significance to carry out HPV screening for early prevention and treatment of cervical cancer.

**Keywords:** human papillomavirus genotype; clinical characteristics; cervical disease

近年来临床观察发现中国宫颈癌的发生有明显上升和年轻化趋势, 宫颈病变是育龄女性常见的疾病, 广泛存在于育龄期妇女当中, 广义的宫颈病变有炎症、损伤、畸形、癌前病变及肿瘤等, 其中宫颈癌危害最大, 已成为仅次于乳腺癌的恶性肿瘤。宫颈癌的发生经历了一个漫长的过程, 经过慢性炎症、不典型细胞增生、细胞内瘤变等多个阶段发展而成。临床病因学研究证实 HPV 在侵犯人体皮肤与黏膜后引起增殖性乳头状瘤状病变。大量研究已经证实高危型 HPV 感染是引起宫颈上皮内瘤变(CIN)及宫颈癌的必要条件<sup>[1]</sup>, 选择合理高效

的筛查方法对早期诊断、有效降低宫颈癌的发生具有重要的价值。目前临床进行 HPV 检测的方法包括质谱、基因分型、PCR 定量等, 由于方法学的差异和检出效率存在差别, 临床多采用基因分型和 PCR 定量检测<sup>[2]</sup>。不同人群感染情况差异较大, 为了给临床提供更多的数据支持, 本研究探讨针对不同人群的筛查手段, 对 2 014 例延安地区女性 HPV 感染情况进行检测, 对其基因分型结果及临床相关研究进行了分析, 现报道如下:

### 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 6 月~2017 年 6 月

\* 基金项目: 延安市科技惠民计划, 项目编号: 2014HM-08。

作者简介: 杜伟平(1985—), 男, 硕士在读, 主管检验师, 研究方向: 病毒 DNA, 基因多态性, E-mail: 724411083@qq.com。

通讯作者: 李芳芹(1963—), 女, 本科, 主任检验师, 研究方向: 病原微生物的快速检验。

在延安大学附属医院体检科、妇科门诊以及住院就诊的健康体检者及患者共 2 014 例,年龄 18~69 岁,平均年龄 37 岁。

1.2 试剂与仪器 试剂盒:HPV 基因分型试剂盒由广州凯普生物公司提供。主要仪器:PCR 扩增仪由博日提供,生物安全柜由鑫贝西提供,高速离心机由湘仪离心机有限公司提供,干式恒温器由杭州奥森仪器厂提供,振荡器由其林贝尔仪器厂提供。

### 1.3 研究方法

1.3.1 采样:采用专用宫颈脱落细胞采集器进行采样。用生理盐水冲洗宫颈口,用专用宫颈刷置于宫颈口,单方向旋转 4~5 周以获取足量的上皮细胞样本,然后将宫颈刷头部放入洗脱管中,沿刷柄折痕处折断,关盖后进行标识。

1.3.2 HPV 分型检测:进行样本 DNA 提取后 PCR 扩增,将扩增产物进行杂交,对照标准结果进行结果的判读。

1.4 统计学分析 采用 SPSS18.0 统计软件。样本率比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

2.1 基因分型特点 见表 1。HPV 高危型中 HPV-16, 52, 53 居于前三位; HPV 低危型以 HPV-81, 6, 44 为主。检出阳性 332 例,总阳性率为 16.48%。

表 1 HPV 基因分型结果构成比[n(%)]

组别	HPV 亚型	构成比	HPV 亚型	构成比
HPV 高危型	16	57(14.11)	68	21(5.20)
	52	55(13.61)	33	20(4.95)
	53	46(11.39)	66	18(4.46)
	58	36(8.91)	31	15(3.71)
	51	36(8.91)	59	6(1.49)
	39	33(8.17)	45	5(1.11)
	56	28(6.93)	35	2(0.50)
	18	26(6.44)		
HPV 低危型	81	37(57.81)	11	5(7.81)
	6	11(17.19)	42	3(4.69)
	44	6(9.38)	43	2(3.13)

2.2 基因分型感染类型特点 2 014 例分析标本中共检出阳性标本 332 例,单纯高危型感染 219

例,单纯低危型感染 74 例,混合感染 39 例,构成比分别为 65.96%, 22.29% 和 11.75%。

2.3 不同年龄段的分布特点 见表 2。随年龄增长呈现先增长后下降的趋势,差异有统计学意义( $\chi^2=34.238, P<0.01$ )。

表 2 不同年龄段的受检者 HPV 阳性率

年龄(岁)	阳性	阴性	合计	阳性率(%)
<30	86	625	711	12.10
31~40	107	501	608	17.60
41~50	81	229	310	26.13
51~60	43	224	267	16.10
>61	15	103	118	12.71
合计	332	1 682	2 014	16.48

2.4 不同职业人群感染特点 见表 3。HPV 阳性检出率也存在差异,医疗保障相对全面和条件好的职业感染率低,差异有统计学意义( $\chi^2=50.35, P<0.01$ )。

表 3 不同职业 HPV 基因分型检测阳性率

职业分组	阳性	阴性	合计	阳性率(%)
干部组	41	380	421	9.74
医务组	60	382	442	13.57
教师组	79	436	515	15.34
个体	56	236	292	19.18
农民工	96	248	344	27.91
合计	332	1 682	2 014	16.48

2.5 不同地域人群感染特点 见表 4。不同地域检出率也存在差异,反映出经济水平差异与保健意识和在医疗保健中的投入水平也存在差异,差异有统计学意义( $\chi^2=12.084, P<0.01$ )。

表 4 HPV 感染情况的区域性差异

区域分组	阳性	阴性	合计	阳性率(%)
宝塔区	106	416	522	20.31
洛川县	38	250	288	13.19
安塞区	60	378	438	13.70
志丹县	85	375	460	18.48
宜川县	43	263	306	14.05
合计	332	1 682	2 014	16.48

2.6 HPV 感染性质特点 见表 5。单一感染占比最高,其次是二重感染和三重感染。

表 5 HPV 多重感染情况

组别	单一感染	二重感染	三重感染	四重感染	五重及以上	总计
高危型	172	41	5	1	0	219
低危型	67	7	0	0	0	74
混合感染型	—	26	9	2	2	39
合计	239	74	14	3	2	332

—:表示无数据。

3 讨论 研究表明 HPV 感染是引发宫颈癌的重要致病因子<sup>[2]</sup>,宫颈癌是目前少有的明确病因的肿瘤。在宫颈癌患者中 HPV 检出率很高,目前临床进行 HPV 检测的方法多样,包括质谱、基因分型、PCR 定量等,在健康妇女中,HPV 的感染率较低,而在存在宫颈病变的患者当中感染率较高,不同地区报道的结果存在差异。高危型 HPV 的持续性感染是宫颈癌患病的关键病因,如能早期对 HPV 进行检测对宫颈癌的早期防治有非常重要的意义。

本研究显示,延安地区妇女 HPV 总感染率与徐州地区的 20.92%和广州东莞的 28.04%相比感染率低<sup>[3,4]</sup>,与张晓艳等<sup>[5]</sup>报道的延安地区不同采样人群 HPV 阳性率(18.09%)相比相差不大,而同原荣等<sup>[6]</sup>报道的延安地区其他数据相差很大,这与临床检测面向的人群有很大的关系。所有样本检出阳性 332 例,其中单纯高危型感染的构成比最高,这也表明高危型单独进行检测对于宫颈癌的筛查是完全可行的,对于经济和条件有限的地区可以进行单纯主要高危型的筛查。其中危害最大的 HPV-16 型构成比最高,这与文献报道相一致。高危型中 HPV-16,52,53 居于前三位,这与文献报道存在差异。由于不同地区存在经济、文化等多因素差异,感染率及基因型别也就存在差异。在 HPV 低危型中以 HPV-81,6,44 为主,与文献报道的有差异<sup>[7]</sup>。随着年龄的增长高危 HPV 的感染持续增加,到达一定年龄后又开始下降,这与文献研究相似,文献有报道在 20~30 岁年龄段感染率最高。本研究发现 41~50 岁年龄段感染率最高,这与文献有差异,但与南京地区数据相似<sup>[7]</sup>。在不同群体中感染率也存在明显的差异,在干部组当中 HPV 感染率最低,而在农民工群体当中感染率最高,这也表明卫生保健水平、人员认知及文化水平素养的高低与疾病的发病有一定的相关性。在分地域的研究中发现经济文化和人员流动性等多种因素的存在导致感染率存在明显差异,如在相对经济多元化、人口流动性强的宝塔区相对而言感染率最高,与其他区县比较差异有统计学意义。研究显示多重感染主要为二重感染,以高危型和混合型多见<sup>[8]</sup>,这与文献报道一致,这也提示进行 HPV 检测时单纯检测可能导致漏检,或者无法明确型别的问题,应该进行分型检测,提高检出率的同时提高正确度,保证临床获得准确的数据。

广州凯普 HPV 检测试剂为陕西省普查专用试剂,科室仪器设备都是经过国家认证的仪器,实验检测人员经过专业培训,并获得 PCR 证书。此方法为 HPV 筛查的有效方法。宫颈癌患者从感染 HPV 到宫颈癌的潜伏期时间很长。所以实现

HPV 早期筛查对宫颈癌有重要意义,对早期诊断、规范治疗以及预测病变进展等具有重要价值<sup>[9]</sup>。充分掌握 HPV 感染情况及亚型分布,对发现 HPV 感染的高危人群进行 HPV 感染的控制和有效治疗有重要意义,进而对降低宫颈癌的发生率产生积极的影响。

#### 参考文献:

- [1] 杨二姣,潘琪,江虹,等.两种高危型 HPV 检测技术诊断宫颈病变的临床价值比较[J].现代生物医学进展,2015,15(4):653-655,695.  
Yang EJ, Pan Q, Jiang H, et al. Comparison of the clinical significances of two kinds of high-risk type HPV detection technology in the diagnosis of cervical lesions[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15 (4): 653-655, 695.
- [2] 温旺荣,李莉. HPV 基因检测技术新进展[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(8): 514-516.  
Wen WR, Li L. Progresses in HPV gene detection technology[J]. Chin J Lab Med, 2015, 38(8): 514-516.
- [3] 任玲,石启明.徐州地区 39 997 例女性生殖道人乳头瘤病毒检测结果分析[J]. 现代预防医学. 2015, 42(11): 1996-1998, 2002.  
Ren L, Shi QM. Analysis of detection of human papilloma virus in 39 997 cases in Xuzhou[J]. Modern Preventive Medicine, 2015, 42(11): 1996-1998, 2002.
- [4] 张七二,钟锦开,蒲荣,等.东莞地区 2 960 例女性宫颈脱落细胞 HPV 基因分型结果分析[J]. 实验与检验医学, 2015, 33(3): 374-376.  
Zhang QE, Zhong JK, Pu R, et al. Analysis 2 960 cases of female cervical exfoliated cells HPV genotyping results in Dongguan region[J]. Experimental and Laboratory Medicine, 2015, 33(3): 374-376.
- [5] 张晓艳,曹云,薛乐,等.陕西延安地区妇女人乳头瘤病毒基因分型检测及人群分布特征[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(5): 641-643.  
Zhang XY, Cao Y, Xue L, et al. Detection of human papillomavirus genotype and its population distribution characteristics in Yan'an area of Shaanxi[J]. Lab Med Clin, 2016, 13(5): 641-643.
- [6] 原荣,李军,南星,等.陕西省安康和延安两地区妇女 HPV 感染及型别分布对比研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(2): 64-66.  
Yuan R, Li J, Nan X, et al. Comparative study on HPV infection and hypotype distribution between Ankang and Yan'an area of Shaanxi province[J]. J Mod Lab Med, 2017, 32(2): 64-66.
- [7] 王丽君,吴江平,成建,等.2 686 例已婚女性宫颈细胞中人乳头瘤病毒基因型分析[J]. 现代妇产科进展, 2014, 23(9): 728-731.

(上接 111 页)

Wang LJ, Wu JP, Cheng J, et al. Genotype analysis for 2 686 cases of married women in cervical cells papilloma virus[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2014, 23(9): 728-731.

- [8] 才仁卓玛, 张建青, 魏春梅. 青海省 26 622 名临床就诊妇女宫颈人乳头瘤病毒感染情况及亚型分布[J]. 中国计划生育学杂志, 2013, 21(12): 812-816.

Cairen ZM, Zhang JQ, Wei CM. Human papillomavir-

us infection in 26 622 women in Qinghai[J]. Chinese Journal of Family Planning, 2013, 21(12): 812-816.

- [9] Wheeler CM, Hunt WC, Cuzick J, et al. The influence of type-specific human papillomavirus infections on the detection of cervical precancer and cancer: A population based study of opportunistic cervical screening in the United States [J]. International Journal of Cancer, 2014, 135(3): 624-634.

收稿日期: 2017-12-09

修回日期: 2017-12-27