

西安地区健康体检女性 HPV 感染状况及基因型别分析

吴晓康^a, 张妮^a, 尹佳锋^a, 刘海龙^a, 靳莉^a, 吴晓玲^b, 李妙美^a, 耿燕^a

(西安交通大学第二附属医院 a. 检验科; b. 妇产科, 西安 710004)

摘要:目的 分析西安地区女性人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染状况及基因型的分布情况, 为其防治提供依据。方法 选择2019年4月~2021年12月在西安交通大学第二附属医院健康体检的10 772例女性人群为研究对象, 应用PCR-反向杂交法对受检者宫颈脱落细胞样本进行28种HPV亚型检测, 并将该研究结果与省内及国内其他地区报道结果进行比较分析。结果 检测的10 772例样本中, 有952例HPV阳性, 感染率为8.84%; 共检出27种HPV亚型, 感染例次前四位的基因型别依次为HPV52, HPV53, HPV16和HPV42; 在HPV感染类型中, 单一型感染最多, 共769例, 占比80.78%; 各年龄段中, <25岁和54~<64岁年龄段女性HPV感染率较高, 各年龄组HPV基因型别以高危型别为主, 除<25岁组($\chi^2=5.17$, $P=0.075$)外, 其他5个年龄组高危型别感染例次与中危型、低危型别感染例次的差异均有统计学意义($\chi^2=88.60$, 98.41, 77.01, 37.71, 8.76, 均 $P<0.05$); 该研究结果与省内及国内其他地区报道的结果比较发现, 国内女性HPV感染均以单一型感染、高危基因型别为主, 而在HPV感染率、主要基因型别及高发年龄段上, 结果有所不同。结论 西安地区女性人群以高危型HPV感染为主, 其中单一感染最多, 青年和中老年女性群体HPV感染率相对较高。及时了解该地区HPV感染流行状况, 做好HPV筛查工作, 对于女性宫颈癌的预防和治疗具有重要意义。

关键词: 人乳头瘤病毒(HPV); 感染率; 基因分型

中图分类号: R373.9; R446.7 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2022)04-139-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.04.027

Analysis of HPV Infection Status and Genotype in Women Undergoing Physical Examination in Xi'an

WU Xiao-kang^a, ZHANG Ni^a, YIN Jia-feng^a, LIU Hai-long^a, JIN Li^a, WU Xiao-ling^b, LI Miao-xian^a, GENG Yan^a

(a.Department of Clinical Laboratory; b.Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

Abstract: Objective To analyze the infection status and genotype distribution of female human papillomavirus (HPV) in Xi'an, and to provide evidence for its prevention and treatment. **Methods** A total of 10 772 women undergoing physical examination in the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from April 2019 to December 2021 were selected as the subjects, PCR- reverse hybridization was used to detect 28 kinds of HPV subtypes in cervical exfoliated cells, and the results of this study were compared and analyzed with those reported within the province and other areas in China. **Results** Of 10 772 samples tested, 952 were HPV-positive, with an infection rate of 8.84%. A total of 27 types of HPV subtypes were detected. The top four genotypes were HPV52, HPV53, HPV16 and HPV42, single type infection was the most common among the types of HPV infection, with 769 cases, accounting for 80.78% of the total number of infections; among all age groups, HPV infection rate was higher in patients younger than 25 years and patients aged 54 to 64 years or younger than 64 years. HPV genotypes were mainly high-risk, except for the group younger than 25 years old ($\chi^2=5.17$, $P=0.075$), there were significant differences in the number of high-risk cases and that of medium-risk and low-risk cases in the other five age groups ($\chi^2=88.60$, 98.41, 77.01, 37.71, 8.76, all $P<0.05$). The results of this study were compared with those reported within the province and other regions of China, and it was found that HPV infection of domestic women was dominated by single infection and high-risk genotypes. However, the results of this study were different in HPV infection rate, main genotypes and age groups of high incidence. **Conclusion** The women in Xi'an were mainly infected with high-risk HPV, and single infection was the most common. HPV infection rate was relatively high in young and middle-aged women. It is of great significance for the prevention and treatment of cervical cancer to timely understand the epidemic situation of HPV infection in this area and to do well in HPV screening.

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助(xjj2015151)。

作者简介: 吴晓康(1977-), 男, 研究生, 副主任技师, 主要从事感染性疾病分子诊断, E-mail: wxk111506@sohu.com。

通讯作者: 耿燕(1967-), 女, 硕士生导师, 主任技师, 主要从事感染性疾病诊断。

Keywords: human papillomavirus (HPV); infection rate; genotyping

人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 属乳头瘤病毒科, 是一种无被膜的双链环状 DNA 病毒, 感染人体可导致皮肤黏膜的鳞状上皮细胞周期调节的紊乱及增殖的失控^[1-2]。随着检测技术的发展, 新的 HPV 亚型不断被发现, 在不同国家区域、不同种族人群, 其 HPV 感染的型别有所差异, 所致疾病也不尽相同。依据其致病力强弱分为高危型和低危型, 高危型常与女性宫颈癌、阴道癌、宫颈上皮内瘤变的发生密切相关, 而低危型常引起生殖器疣等病变^[3-5]。HPV 感染及所引发的疾病已然成为共同关注的公共健康问题。

宫颈癌已成为危害女性健康常见的恶性肿瘤之一, 近年来其发病率呈现上升和年轻化趋势^[3], 而宫颈癌的发生与高危型的 HPV 感染密切相关。因此, 及时了解本地区 HPV 感染情况对其防治工作具有重要意义。本文分析 2019 ~ 2021 年来院就诊的体检人群 HPV 检测及基因分型结果, 以了解本地区女性 HPV 感染状况和流行特征。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 4 月 ~ 2021 年 12 月在西安交通大学第二附属医院体检的 10 772 例女性 HPV 受检者为研究对象, 年龄 20 ~ 85 岁, 标本类型为宫颈脱落细胞, 同一受检者仅收集第一次检测结果。纳入标准: ①检查前 3 天内无阴道放药、冲洗等治疗, 就诊前 24h 内无同房; ②宫颈完整, 既往有性生活史者。排除标准: ①妇科恶性肿瘤、有宫颈手术史者; ②妊娠期、月经期女性。所有受检者均知情, 自愿参与检查。

1.2 试剂与仪器 TC-412 扩增仪 (英国 Techne 公司), LBP-3124 自动核酸分子杂交仪 (广州安必平医药科技股份有限公司), HPV 核酸检测及分型试

剂盒 (广州和实生物技术有限公司), HPV 阴、阳性质控品均为试剂盒包含。

1.3 方法

1.3.1 宫颈脱落细胞采集与保存: 采用专用宫颈刷紧贴宫颈口, 单向旋转 4 ~ 5 周后取出, 放入装有生理盐水 (2ml) 的无菌样本管中送检。若样本黏液过多或含血量过多应该重新取样。对未能及时检测的标本, 放置 4℃ 冰箱保存并次日检测。

1.3.2 检测: 采用 PCR- 反向点杂交法检测获取的样本, 分析其 28 种 HPV 基因型。样本核酸提取、PCR 扩增、产物杂交及显色等步骤, 按照说明书操作。

1.3.3 结果比较分析: 对本研究结果的感染率、HPV 基因型别、高发年龄段等与省内及国内其他地区报道比较分析。

1.4 统计学分析 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 当 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV 感染率及各年龄段分布情况 见表 1。在接受 HPV 检测的 10 772 例女性人群中, 共检出 HPV 阳性者 952 例, 感染率为 8.84%; 将受检人群分为 <25 岁、25 ~ <34 岁、34 ~ <44 岁、44 ~ <54 岁、54 ~ <64 岁、≥64 岁六个年龄组。其中 <25 岁女性 HPV 感染率最高 (14.29%), 其次是 54 ~ <64 岁和 ≥64 岁年龄组女性 (11.71% 和 11.48%); 各年龄组 HPV 感染均以 HPV 高危型别为主。除 <25 岁年龄组外, 其他五个年龄组在 HPV 高危型别感染例次 (双重感染者记为感染 2 例次, 依次类推) 上与中危型、低危型别感染例次上的差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 1 各年龄组 HPV 感染率及分布情况

组别 (岁)	n	HPV 阳性数 [n(%)]	HPV 阳性例次			χ^2	P
			高危型 (n=658)	中危型 (n=185)	低危型 (n=345)		
<25	56	8 (14.29)	8	3	2	5.17	0.075
25 ~ <34	2 341	192 (8.20)	147	39	54	88.60	<0.05
34 ~ <44	4 140	342 (8.26)	224	64	124	98.41	<0.05
44 ~ <54	3 027	269 (8.89)	175	48	104	77.01	<0.05
54 ~ <64	999	117 (11.71)	89	28	47	37.71	<0.05
≥64	209	24 (11.48)	15	3	14	8.76	<0.05

2.2 HPV 感染基因型别情况 本研究中共检测出 27 种 HPV 基因型, 952 例阳性者共感染 1 188 例次。按感染例次排列, 位于前四位的基因型依次为 HPV52, HPV53, HPV16 和 HPV42, 占比依次为 14.98% (178/1 188), 10.19% (121/1 188), 8.59% (102/1 188) 和 7.32% (87/1 188)。

单一型别感染 769 例, 感染率为 7.14% (769/10 772), 占比 80.78% (769/952)。单一型别感染以 HPV 高危型别感染为主, 占比 55.01% (423/769), 感染例数由高到低依次为 HPV-52, HPV-16, HPV-56; 中危型别占比 15.73% (121/769), 以 HPV-53, HPV-66 型为主; 低危型别占比 29.26% (225/769),

以 HPV-42, HPV-61 型为主。

混合型感染 183 例,感染率为 1.70% (183/10 772),占比 19.22%,包括了双重、三重、四重、五重、七重感染病例,其中以双重型别和三重型别感染为主,占比分别为 79.23% (145/183) 和 15.85% (29/183)。常见的双重感染组合类型为: HPV52+58 型 (占比 4.83%), HPV42+52 型 (占比 3.45%), HPV52+81 型 (占比 3.45%),

表 2 本研究与其他研究结果比较

类别	研究时间	研究对象	样本数 (n)	感染率 (%)	主要基因型	高发年龄段
本研究	2019/04 ~ 2021/12	体检人群	10 772	8.84	52, 53, 16, 42 型	<25 和 >54 岁
延安地区 ^[6]	2015/06 ~ 2017/06	患者和体检人群	2 014	16.48	16, 52, 53, 58 型	≤20 和 ≥61 岁
宝鸡/咸阳 ^[7]	2016	患者	1 356 / 7 708	35.91 / 32.14	16, 58, 52 型	>60 岁
安康地区 ^[8]	2012/07 ~ 2016/07	患者	7 912	21.75	16, 58, 52 型	>60 岁
广州地区 ^[9]	2017/10 ~ 2019/10	患者	3 491	28.59	52, 16, 58, 81 型	<26 和 >55 岁
沈阳地区 ^[10]	2020/01 ~ 2020/09	患者和体检人群	37 325	13.91	16, 52, 58, 53 型	22 ~ 44 岁
河南地区 ^[11]	2015/04 ~ 2019/04	患者	22 673	37.51	16, 52, 58 型	18 ~ <25 和 55 ~ <65 岁
云南地区 ^[12]	2018/01 ~ 2019/12	患者和体检人群	7 624	16.97	52, 16, 58, 42 型	<20 岁

3 讨论

宫颈细胞学检查是宫颈上皮内瘤变及宫颈癌筛查普遍应用的方法,但存在其局限性。高危型 HPV 检测用于宫颈癌筛查和宫颈细胞学检查异常的患者,可有效的增加宫颈病变检出率,提高细胞学检查敏感度^[13-14]。

本次研究纳入 10 722 例女性健康体检人群,其结果 HPV 感染率 (8.84%) 低于省内、外地区报道的结果,分析其原因:①可能是研究对象有所不同。有研究表明几乎全部的宫颈癌患者病理标本中均发现有高危型 HPV,而本研究纳入的是健康体检人群,其 HPV 感染风险低于门诊或住院的疑似患者;②近年来,HPV 多价疫苗在社会积极推广,随着女性人群接种率的提高,本地区 HPV 感染有下降的趋势^[15];③各地区经济发展水平不均衡、生活习惯差异等因素导致 HPV 感染状况呈现地区差异性。

在 HPV 感染高发年龄段的分布上,本研究结果为 <25 岁和 >54 岁两个年龄段,这个结果与龚娅等^[10,12,16] 研究结果普遍一致,这表明国内 HPV 感染高发在年龄段的“两端”人群。究其原因,年轻女性高发可能与社会交往多、性知识缺乏,自我保护意识薄弱,增加其 HPV 感染的风险。虽然年轻人免疫力强,HPV 感染常为轻症,但是持续性、反复感染就会转变成宫颈癌发生的重要风险因素;而绝经期女性高发,多与激素水平降低、卵巢功能减退、阴道微生态屏障功能减弱密切相关。更需要关注的是各年龄组均以 HPV 高危型别感染为主,因而在加强年轻女性和中老年女性 HPV 筛查的同时,

HPV52+53 型 (占比 2.76%), HPV53+56 型 (占比 2.76%),混合感染各型别组合模式各异。

2.3 本研究结果与其他地区报道结果比较 见表 2。将本研究结果与省内及国内一些地区报道的情况比较,结果发现国内女性 HPV 感染均以单一感染、高危基因型为主,但在 HPV 感染率、常见基因型及高发年龄段上结果有所不同。

对 HPV 高危型别的检测,在积极预防宫颈癌发生中具有重要意义。

本次研究共检测出 27 种 HPV 基因型 (高危型 HPV-59 未检出),其中高危型以 HPV52, 16, 56 型为主,中危型以 HPV53 型为主,低危型以 HPV42 为主,前四位依次为 HPV52, 53, 16, 42 型。与省内、外地区比较,其 HPV 感染均以高危型感染为主 (如 HPV16, 52, 58),仅在个别基因型别和占比排列上有所差异,如本研究中高危型 HPV58 感染例次不高。国内各地区 HPV 感染率虽然不同,但是感染均集中在高危型别上,而高危型别是与妇科恶性病变密切相关的危险因素。因此,笔者认为除了关注各地区 HPV 感染率情况,更应该重视 HPV 高危型别的分布和占比情况。

根据 HPV 的感染状态不同分为单一感染和混合感染^[17]。本次研究结果以单一型感染为多,这与国内报道的结果一致,提示当前我国女性人群 HPV 感染以单一型、高危型别为特征。这为 HPV 感染筛查及宫颈癌的防治策略提供依据,如 HPV 筛查以高危型别检测为主,可以缩短检测时间、减轻患者费用;在接种 HPV 多价疫苗时,优先考虑使用针对高危型别的疫苗。目前上市的 HPV 疫苗有 2 价 (HPV16, 18 型)、4 价 (HPV6, 11, 16, 18 型)、9 价 (HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 型),若能接种 9 价疫苗可更好起到广泛预防作用,然而其价格昂贵,难以普遍推广^[10]。因而,研制适宜中国人群 HPV 感染型别的多价疫苗,对降低感染、预防宫颈癌发生具有重要意义。此外,HPV 型别混

合感染病例现在已经普遍存在,本次研究除双重、三重感染占多数外,还可以见到四重、五重和七重型别感染的病例,提示针对多重感染时,要提高检测方法的敏感度和特异度,保证检测质量以免出现假阳性或假阴性结果,同时更要关注混合型感染对于治疗及预后的影响。

综上所述,本研究分析了西安地区 HPV 感染和基因型别流行情况,旨在为本地卫生部门制定 HPV 感染防治工作提供依据。后续将会持续关注本地 HPV 感染及基因型别流行特征,扩大样本量、形成多中心分析研究,以获得更加客观准确的结果。

参考文献:

- [1] 吴雪燕,周遵伦,张梅. 阴道微环境与人乳头瘤病毒感染及宫颈上皮内瘤变相关性的研究进展[J]. 贵州医药, 2021, 45(2):191-193.
WU Xueyan, ZHOU Zunlun, ZHANG Mei, et al. Research progress of correlation between vaginal microenvironment and human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia[J]. Guizhou Medical Journal, 2021, 45(2):191-193.
- [2] OKUNADE K S. Human papillomavirus and cervical cancer[J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2020, 40(5): 602-608.
- [3] 张仕华,孙辉,杜彦丹. 人乳头瘤病毒感染与生殖系统病变关系的研究进展[J]. 中国医药导报, 2020, 17(4): 48-51.
ZHANG Shihua, SUN Hui, DU Yandan. Advances in research on the relationship between human papillomavirus infection and genital lesions[J]. China Medical Herald, 2020, 17(4): 48-51.
- [4] DE SANJOSÉ S, SERRANO B, TOUS S, et al. Burden of human papillomavirus (HPV)-related cancers attributable to HPV6/11/16/18/31/33/45/52 and 58[J]. JNCI Cancer Spectrum, 2018, 2(4): pky045.
- [5] CHIN-HONG P V, REID G E. AST infectious diseases community of practice. human papillomavirus infection in solid organ transplant recipients: guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice[J]. Clinical Transplantation, 2019, 33(9): e13590.
- [6] 杜伟平,米思蓉,王丽,等. 延安地区妇女 HPV 基因分型及临床相关研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(1): 109-111, 114.
DU Weiping, MI Sirong, WANG Li, et al. HPV genotyping and clinical studies of women in Yan'an area[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(1):109-111, 114.
- [7] 原荣,李军,南星,等. 陕西省宝鸡和咸阳两地妇女 HPV 感染现状和类型分析[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(6): 145-146, 150.
YUAN Rong, LI Jun, NAN Xing, et al. HPV prevalence and subtypes analysis of women in Baoji and Xianyang area of Shaanxi province[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(6):145-150
- [8] 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 Rong, LI Jun, NAN Xing, et al. Comparative study on HPV infection and hypotype distribution between Ankang and Yan'an area of Shaanxi province[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(2):64-66.
- [9] 龚娅,段德令,何雄,等. 广州地区女性泌尿生殖道 HPV 感染特征及混合感染基因型分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(10):1238-1241, 1245.
GONG Ya, DUAN Deling, HE Xiong, et al. Analysis of HPV infection characteristics and mixed infection genotypes in female genitourinary tract in Guangzhou area[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2021, 42(10):1238-1241, 1245.
- [10] 李翔,马宁耶,张瑶. 4 万余例沈阳地区妇女 HPV 感染情况分析[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(5): 884-887.
LI Xiang, MA Ningye, ZHANG Yao. Analysis of HPV infection in nearly 40 000 women in Shenyang[J]. Journal of Modern Oncology, 2022, 30(5):884-887
- [11] 吴道远,刘慧,陈广军,等. 河南地区 22 673 例女性 HPV 感染状况及分型研究[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(23): 3404-3405, 3413.
WU Daoyuan, LIU Hui, CHEN Guangjun, et al. Study on HPV infection status and typing of 22 673 women in Henan area[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2020, 17(23):3404-3405, 3413.
- [12] 曹杰贤,李雪菲,沈国玲,等. 云南 7 个地区女性 HPV 亚型感染情况调查[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(6): 789-792.
CAO Jiexian, LI Xuefei, SHEN Guoling, et al. Research of HPV subtype infection in 7 areas of Yunnan[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2021, 18(6):789-792.
- [13] EUN T J, PERKINS R B. Screening for cervical cancer[J]. Med Clin North Am. 2020, 104(6):1063-1078.
- [14] 赵超,赵昀,崔淑慧,等. 子宫颈液基细胞学、高危型 HPV 及联合检测在子宫颈癌机会性筛查中的价值[J]. 中国妇产科临床杂志, 2016, 17(2):119-121.
ZHAO Chao, ZHAO Yun, CUI Shuhui, et al. Evaluation of cytology and HR-HPV test in cervical lesion opportunistic screening of women[J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology, 2016, 17(2):119-121.
- [15] 徐帅师,聂文佳,张咏梅. 宫颈人乳头瘤病毒感染治疗方法研究进展[J]. 病毒学报, 2021, 37(3): 740-747.
XU Shuaishi, NIE Wenjia, ZHANG Yongmei. Research progress in the treatment of cervical human papillomavirus infection[J]. Chinese Journal of Virology, 2021, 37(3):740-747.
- [16] 陈婷婷,汤雅玲. 厦门地区 49 652 例女性高危型 HPV 感染情况及年龄分布[J]. 中国现代医生, 2021, 59(15): 62-64.
CHEN Tingting, TANG Yaling. High-risk HPV infection status and age distribution among 49 652 women in Xiamen[J]. China Modern Doctor, 2021, 59(15): 62-64.
- [17] 王艳. 液基细胞、HPV 检测与阴道镜宫颈癌的筛查方面的应用研究[J]. 中国医疗器械信息, 2018, 24(20):56-57.
WANG Yan. Clinical application of liquid-based cytology, HPV-DNA or colposcopy in cervical cancer screening[J]. China Medical Device Information. 2018, 24(20):56-57.

收稿日期: 2022-03-30

修回日期: 2022-05-17