

doi:10.3969/j.issn.1002-7386.2019.24.030

· 调查研究 ·

山东地区女性健康体检时 HPV 病毒感染的检出情况研究

杨艳红

【摘要】 目的 了解山东地区女性乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)的感染率及其基因型分布。方法 2018 年 1 至 12 月共有 1 678 名山东地区常住女性参加了本研究。利用流式杂交和基因芯片检测 HPV 的特异性分布。结果 基因型检测显示 HPV 阳性 318 例, HPV 总感染率为 18.95%。HPV 感染中最常见的 10 种基因型如下: HPV 16(56, 3.34%), HPV 58(44, 2.62%), HPV 52(42, 2.50%), HPV 51(26, 1.55%), HPV 54(23, 1.37%), HPV 68(21, 1.25%), HPV 18(19, 1.13%), HPV 56(17, 1.01%), HPV 33(17, 1.01%) 和 HPV 6(16, 0.95%)。单一感染(237, 14.15%)是所有感染病例中最常见的类型,而多重感染仅为 81 例(4.80%)。不同年龄组在单一和多重感染, 纯高风险、低风险和混合型感染方面差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 山东地区女性 HPV 感染率较高。其中, HPV 16、58、52 是最常见的三种高风险 HPV 基因型, HPV 54、6、55 是最常见的三种低风险 HPV 基因型。单一和多重感染, 纯高风险、低风险和混合感染的流行与年龄相关。

【关键词】 人乳头瘤病毒; 感染率; 基因分型; 危险因素

【中图分类号】 R 737.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-7386(2019)24-3803-04

Prevalence of human papillomavirus infection among females in Shandong area YANG Yanhong. Binzhou TCM Hospital, Shandong, Binzhou 256600, China

【Abstract】 Objective To investigate the infection rate of human papillomavirus (HPV) and its genotype distribution among females in Shandong area. **Methods** A total of 1678 females dwelled in Shandong area from January to December 2018 were enrolled in the study. HPV type-specific distribution was detected by using flow type hybridization and gene chip. **Results** The genotype test results showed that 318 specimens were HPV positive, and the total infection rate of HPV was 18.95%. The most common ten genotypes of HPV infection were as follows: HPV 16 (56, 3.34%), HPV 58 (44, 2.62%), HPV 52 (42, 2.50%), HPV 51 (26, 1.55%), HPV 54 (23, 1.37%), HPV 68 (21, 1.25%), HPV 18 (19, 1.13%), HPV 56 (17, 1.01%), HPV 33 (17, 1.01%) and HPV 6 (16, 0.95%). Single infection (237, 14.15%) was the most common types among all the infected cases, however, the multiple infection accounted for only 4.80% (81 cases). There were significant differences in single and multiple infections, pure high-risk, low-risk and mixed infections among different age groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The infection rate of HPV among the females in Shandong area is higher, in which, HPV 16, 58, 52 are the three kinds of most common types of high-risk HPV genotypes, however, HPV 54, 6, 55 are the three kinds of most common types of low-risk HPV genotypes. The prevalence of single and multiple infection, pure high risk, low risk and mixed infection is correlated with patient's age.

【Key words】 human papillomavirus; infection rate; genotyping; risk factors

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染 是许多癌症的重要致病因素,其涉及女性的肛门、生殖器区域^[1]。迄今为止已经表征了超过 100 种 HPV 基因型,分为高风险 HPV 和低风险 HPV。高风险 HPV 是致癌的,可导致宫颈癌、阴茎癌、肛门癌和口咽癌;而低风险 HPV 是非致癌的,但可导致两性生殖器疣^[2,3]。由此可见 HPV 感染对人们的健康构成严重威胁,给许多国家,特别是发展中国家带来沉重的负担。已有相当多的研究在许多地理区域对 HPV 的流行和基因型分布进行了调查,结果差异很大^[4-6]。此外,近十年来我国城市的快速发展也伴随着性传播疾病的流行,这

可能与 HPV 感染的增加有关^[7]。因此,针对不同地区和时期,提供 HPV 流行情况和基因型分布的大样本数据具有重要意义,可用于总结 HPV 感染的流行病学特征和模式,并评估 HPV 疫苗的疗效。目前,关于山东地区女性 HPV 的感染率和基因型分布的资料有限。因此,本研究拟对山东地区女性 HPV 感染情况进行调查,旨在更好地了解 HPV 的基因型分布,并提高宫颈癌筛查和疫苗接种水平。

1 对象与方法

1.1 研究对象 参与本研究的人群于 2018 年 1~12 月在滨州市中医医院妇产科进行健康体检,均为山东地区常住女性。每位受试者在同意参与本研究前均签署知情同意书,并完成一份关于风险因素的问卷调查。

纳入标准:受试者年龄 ≥ 18 岁,并愿意在采集样本前 48 h 内不进行性行为且避免清洗生殖器。排除标准:参与者曾经接种过 HPV 疫苗;患有严重疾病;目前正在怀孕。本研究经本院伦理委员会审查批准。

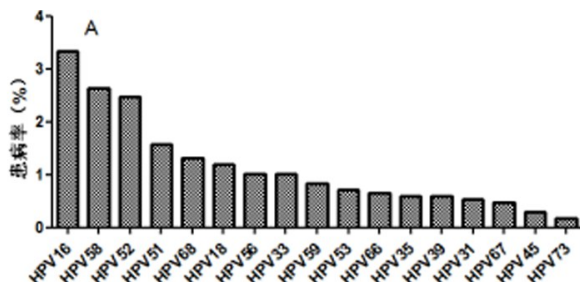
1.2 标本收集 宫颈脱落细胞标本由妇科医生按我院常规程序采集。妇科医生用棉签从阴蒂扫到小阴唇和大阴唇,以确保充分获得脱落的细胞。宫颈标本分别保存在供 HPV 检测的标本运输培养基和供细胞学检测的细胞保存液中。所有样品在 4℃ 下运送至实验室,并在 48 h 内进行测试。对每个患者,分别独立收集每个标本进行 HPV 基因分型检测。

1.3 HPV DNA 检测 对于 HPV DNA 提取,所有样品都储存在标本运输培养基中并送到本院的实验室。根据制造商的 DNA 提取说明,通过细胞分裂、DNA 分离和纯化得到高质量的 DNA。采用 HPV 基因分型试剂盒、PCR 流式杂交和基因芯片系统进行 HPV 检测和基因分型。所有测序引物和测序步骤均基于之前的描述^[8]。基因芯片中含有 26 个亚型特异性探针,可识别 17 种高风险 HPV (16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、67、68 和 73) 和 9 种低风险 HPV 基因型 (6、11、40、42、43、44、54、55 和 57)。根据制造商的方案,通过 PCR 反应扩增提取的 DNA,在直接可视化的条件下通过芯片上的比色变化获得最终结果。在每次检测中,同时检测试剂盒中提供的 HPV 阴性和阳性对照。

1.4 统计学分析 应用 SAS 9.0 统计软件,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV 感染率及基因型分布 在过去 1 年的监测



中,共收集了 1 678 例对象的标本,HPV 基因型检测显示 318 例 HPV 阳性,HPV 总感染率为 18.95%。HPV 感染中最常见的 10 种基因型如下:HPV 16, HPV 58, HPV 52, HPV 51, HPV 54, HPV 68, HPV 18, HPV 56, HPV 33 和 HPV 6。其中,HPV 16, HPV 58, HPV 52 是高风险 HPV 中最常见的三种基因型, HPV 54, HPV 6 和 HPV 55 是低风险 HPV 中最常见的三种基因型。大多数调查者受教育程度在 12 年以上 (60.91%), 过去 1 年至少有 2 个性伴侣 (76.22%), 月收入低于 5 000 元 (56.32%), 有时使用安全套 (56.44%)。只有 11.50% 的参与者是吸烟者。见表 1, 图 1。

表 1 女性中 HPV 基因型的频率和感染率

基因型	频率	感染率 (%)
HPV 16	56	3.34
HPV 58	44	2.62
HPV 52	42	2.50
HPV 51	26	1.55
HPV 54	23	1.37
HPV 68	21	1.25
HPV 18	19	1.13
HPV 56	17	1.01
HPV 33	17	1.01
HPV 6	16	0.95
HPV 59	14	0.83
HPV 55	13	0.77
HPV 40	12	0.72
HPV 53	12	0.72
HPV 43	11	0.66
HPV 66	11	0.66
HPV 11	10	0.60
HPV 35	10	0.60
HPV 39	10	0.60
HPV 31	9	0.54
HPV 67	8	0.48
HPV 44	7	0.42
HPV 45	5	0.30
HPV 73	3	0.18
HPV 42	2	0.12
HPV 57	0	0

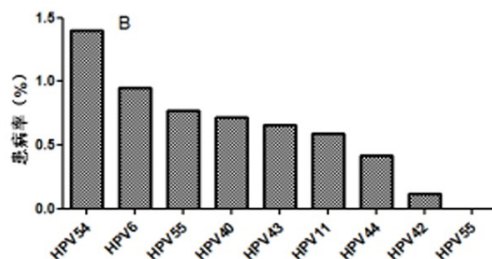


图 1 高风险(A)和低风险(B) HPV 基因型的频率

2.2 单一和多重 HPV 感染基因型分布及危险因素分析 单一感染 (237, 14.15%) 是所有感染病例中最常见的类型,而多重感染仅为 81 例 (4.80%)。随着多重感染基因型数目的增加,发病率明显下降,双重感染 59 例 (3.52%), 三重感染 15 例 (0.91%), 四重感染 4 例 (0.25%), 五重感染 2 例 (0.12%), 六重感染 1 例

(0.06%)。研究进一步对单一和多重 HPV 感染的危险因素进行了单变量和多变量分析,危险因素包括: > 12 年的教育、 ≥ 2 个性伴侣、每月收入 > 5 000 元人民币、有时或从不使用避孕套和抽烟。见表 2。

2.3 按年龄分组的 HPV 感染率 本研究共纳入 1 678 名女性 (年龄 11 ~ 82 岁,中位数 34 岁)。根据年龄将

表 2 单一和多重 HPV 感染危险因素的单变量和多变量分析

项目	%	单一 HPV 感染 OR (95% CI)	多重 HPV 感染 OR (95% CI)
总数 (n = 1 678)	100		
年龄 (岁)			
≤20 (n = 44)	2.56	1	1
21 ~ 30 (n = 556)	33.73	1.4 (0.7, 1.9)	1.7 (1.2, 2.6)
31 ~ 40 (n = 555)	33.08	1.3 (0.5, 1.7)	1.5 (0.9, 2.0)
41 ~ 50 (n = 346)	20.62	1.2 (0.5, 1.5)	1.2 (0.5, 1.5)
51 ~ 60 (n = 125)	7.45	0.9 (0.4, 1.3)	1.0 (0.5, 1.4)
≥61 (n = 42)	2.50	0.7 (0.3, 1.1)	0.8 (0.4, 1.2)
受教育年限 (年)			
≤12 (n = 656)	39.09	1	1
>12 (n = 1 022)	60.91	1.8 (0.7, 2.3)	2.3 (1.2, 3.6)
过去一年性伴侣数量			
0 ~ 1 (n = 399)	23.78	1	1
≥2 (n = 1 279)	76.22	1.9 (1.2, 2.7)	2.5 (1.6, 4.1)
月收入 (元)			
<5 000 (n = 945)	56.32	1	1
≥5 000 (n = 733)	43.68	2.3 (1.6, 3.7)	2.6 (1.9, 4.4)
避孕套使用频率			
每次 (n = 480)	28.61	1	1
有时 (n = 947)	56.44	1.7 (1.2, 2.8)	2.2 (1.7, 4.2)
从不 (n = 252)	15.02	2.6 (1.9, 4.0)	2.9 (2.2, 4.9)
吸烟状态			
是 (n = 193)	11.50	1	1
否 (n = 1 485)	88.50	0.3 (0.1, 0.5)	0.4 (0.1, 0.7)

研究对象分为 6 组,分别为 20 岁以下、21 ~ 30 岁、31 ~ 40 岁、41 ~ 50 岁、51 ~ 60 岁和 61 岁以上。6 个年龄组在单一和多重感染,纯高风险、低风险和混合型感染方面差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 发病率在 20 岁以下达到峰值,然后随着年龄的增长相对稳定或在老

年人中缓慢下降,并在 61 岁以上出现第二个峰值,其特征呈 U 形。在每个年龄组中,HPV 16 的感染率远高于 HPV 18、6 和 11。四种 HPV 代表基因型都有相似的年龄趋势,呈 U 型,特别是 HPV16、18 和 6。见表 3、4。

表 3 按年龄分组单一和多重,高风险和低风险 HPV 感染比较

年龄 (岁)	单一感染	多重感染	纯高风险	纯低风险	混合型
≤20 (n = 44)	7 (15.91)	5 (11.36)	7 (15.91)	3 (6.82)	2 (4.55)
21 ~ 30 (n = 566)	74 (13.07)	27 (4.77)	69 (12.19)	23 (4.06)	9 (1.59)
31 ~ 40 (n = 555)	75 (13.51)	21 (3.78)	65 (11.71)	25 (4.50)	6 (1.08)
41 ~ 50 (n = 346)	52 (15.03)	16 (4.62)	45 (13.01)	19 (5.49)	4 (1.16)
51 ~ 60 (n = 125)	22 (17.60)	8 (6.40)	20 (16.00)	8 (6.40)	2 (1.60)
≥61 (n = 42)	8 (19.05)	5 (11.90)	8 (19.05)	3 (7.14)	2 (4.76)
χ^2 值		54.26		121.84	
P 值		<0.001		<0.001	

表 4 按年龄分组的 HPV 代表的发生人数和感染率

年龄 (岁)	HPV 16	HPV 18	HPV 6	HPV 11	总感染率
≤20 (n = 44)	2 (4.09)	1 (2.16)	1 (2.16)	1 (2.16)	11 (24.89)
21 ~ 30 (n = 566)	19 (3.37)	7 (1.20)	6 (1.03)	4 (0.63)	103 (18.23)
31 ~ 40 (n = 555)	17 (3.05)	6 (1.12)	5 (0.86)	3 (0.49)	96 (17.30)
41 ~ 50 (n = 346)	11 (3.08)	4 (1.16)	3 (0.92)	2 (0.45)	67 (19.48)
51 ~ 60 (n = 125)	5 (4.28)	1 (1.08)	1 (1.04)	1 (0.76)	30 (23.64)
≥61 (n = 42)	2 (5.24)	1 (1.79)	1 (1.55)	0	11 (27.14)

3 讨论

3.1 本地区 HPV 感染情况和基因分型差异 HPV 在许多地理区域的感染率和基因型分布可能表现出多样性^[9]。研究不同地区、不同时期 HPV 的感染率和基因型分布,对筛查和评价女性 HPV 疫苗的有效性具有重要意义。在本研究中,女性 HPV 总体感染率为 18.95%,高于我国其他许多城市,如北京 (16.4%)、天津 (14.7%)^[10],并低于我国南方的一些城市,如梅州

(19.81%)、深圳 (19.47%)^[10-13]。HPV 16、52、58、33、18 被认为是我国最普遍的基因型,而在本研究中,HPV 16、58、52、51 和 54 是女性中最常见的 5 种 HPV。然而,不同城市的女性 HPV 基因型可能存在多样性: HPV16、58、33、56、35 是北京地区最常见的 5 种 HPV 基因型^[11], HPV 16、52、58、18、45 是广东地区最常见的 5 种 HPV 基因型^[13],山西省为 HPV 16、58、18、33、56^[13],新疆北部为 HPV 16、53、52、58、35^[14]。我们发

现:HPV 16 是大多数地区最普遍的女性基因型,这也与许多其他国外研究一致,但与日本形成鲜明对比,在日本 HPV 52 是主要基因型,其次为 HPV 16^[15]。HPV 11、6 的感染率被认为是男性患者中最主要的两种低风险基因型,在本研究中,女性患者仅为 0.95% 和 0.60%。这些结果表明,除了 HPV 16、58 外,HPV 52、51、54 的 HPV 疫苗对山东地区的人口也有价值。

3.2 HPV 感染的相关危险因素分析 不同地区的 HPV 感染率和感染类型不同^[6]。来自中国西南部云南省 28 457 名中国女性的数据显示,单一 HPV 感染为 10.6%,多重感染为 2.3%^[16];另一项来自中国北方的研究显示,单一和多重 HPV 感染比例为 34.9% 和 64.1%^[11],二者与本研究的结果(单一感染:14.15%,多重感染:4.80%)完全不同。这些差异可能部分反映了一种新的流行趋势。目前已证实,与 HPV 感染率相关的常见危险因素包括遗传变异、性行为、与其他病原体 and 人类免疫缺陷病毒(HIV)共感染^[7,8]。虽然大量研究报告了与高风险和低风险 HPV 感染相关的风险因素,但讨论单一和多重感染风险因素的研究较少。本研究分析显示,包括 >12 年的教育,≥2 个性伴侣,月收入 >5 000 元,有时或不使用安全套,以及吸烟均增加了 HPV 感染机会,这可能与位于沿海地区的山东经济水平相对发达有关。

3.3 HPV 感染的年龄特异性 有关 HPV 感染的年龄特异性流行的信息对于为适当年龄的女性患者设计疫苗接种很重要。全球女性的 HPV 感染率也表现出差异。在发达地区,如北美和欧洲,感染率逐渐下降,直至 40~45 岁年龄组,然后缓慢增加^[17]。然而,亚洲的流行率一直呈下降趋势^[17]。在本研究中,HPV 感染的感染率在 21~30 岁年龄组附近出现下降,然后保持相对稳定,最终在 61 岁以上的年龄出现第二次高潮,其他类型的感染也是如此。以往研究也表明,昆明、香港、河源等城市 HPV 的流行也呈现类似的模式^[12]。HPV 感染与年龄关系的确切机制尚不清楚。一个可能的原因是由于更年期荷尔蒙变化和性态度的变化,老年人群的免疫功能减弱,抵抗 HPV 感染的能力降低,而引起潜伏性 HPV 感染的再激活可能会影响 HPV 的感染率,因此我们看到 51 岁以上女性的感染率显著上升,这也反映在 HPV16、18、6 和 11 的感染趋势上。此外,性行为活跃后不久的年轻女性容易感染 HPV 病毒,这可能是因为她不知道如何保护自己。

3.4 研究局限性 本研究尚存在如下局限性。首先,研究的调查时间较短,与以往一些研究相比仅持续一
万方数据

年,因此,在未来的研究中,我们将延长研究时间,以确定时间与 HPV 感染的流行率之间的关系。其次,本研究仅从医院妇科的女性身上采集样本,HPV 阳性率可能高于一般人群,导致研究结果可能高估了山东地区普通人群中 HPV 感染的流行率。最后,研究只描述了山东地区女性中 HPV 的感染率,未涉及到男性对象的研究,后续研究还应分析男性中 HPV 的感染率,以比较 HPV 的感染率和性别间的基因型分布。

参考文献

- 1 Wymann MN, Zographos AS, Altpeter E, et al. Human papillomavirus vaccine uptake in adolescence and adherence to cervical cancer screening in Switzerland: a national cross-sectional survey. *Int J Public Health*, 2018, 63:105-114.
- 2 Kelly HA, Ngou J, Chikandiwa A, et al. Associations of Human Papillomavirus (HPV) genotypes with high-grade cervical neoplasia (CIN2+) in a cohort of women living with HIV in Burkina Faso and South Africa. *Plos One*, 2018, 12: e0174117.
- 3 王晴, 张蓓, 印泽远, 等. HPV 分型定量检测对宫颈病变的预测价值. *现代妇产科进展*, 2018, 27: 34-37, 41.
- 4 任艳, 党鸿蔚, 美丽古丽·莫, 等. 新疆石河子市女性医务人员人乳头瘤病毒感染现状调查. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18: 435-436.
- 5 杨君, 周德平, 龙馨, 等. 不同女性人群生殖道人乳头瘤病毒感染状况分析. *实用妇产科杂志*, 2017, 33: 430-434.
- 6 Chen X, Xu H, Xu W, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus in 961,029 screening tests in southeastern China (Zhejiang Province) between 2011 and 2015. *Sci Rep*, 2017, 7: 14813.
- 7 Zhao P, Liu S, Zhong Z, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection among women in northeastern Guangdong Province of China. *BMC Infect Dis*, 2018, 18: 204.
- 8 Lu W, Yuan Q, Yang Z, et al. Self-Primed Isothermal Amplification for Genomic DNA Detection of Human Papillomavirus. *Biosens Bioelectron*, 2016, 90: 258-263.
- 9 刘文羽, 卫飞雪, 唐杰, 等. 江苏省阜宁地区自然人群中 18~45 岁女性人乳头瘤病毒 16、18 型中和抗体及 DNA 的流行率. *中华流行病学杂志*, 2016, 37: 406-409.
- 10 Chen X, Wallin KL, Duan M, et al. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus (HPV) among women in urban Tianjin, China. *J Med Virol*, 2015, 87: 1966-1972.
- 11 狄江丽, 罗晓敏, 吴久玲, 等. 2014 年中国农村妇女宫颈高危型人乳头瘤病毒感染状况及亚型分布. *中华预防医学杂志*, 2017, 51: 325-331.
- 12 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. *中华疾病控制杂志*, 2017, 21: 89-93.
- 13 Wang R, Guo XL, Wisman GBA, et al. Nationwide prevalence of human papillomavirus infection and viral genotype distribution in 37 cities in China. *BMC Infect Dis*, 2015, 15: 257.
- 14 潘贞贞, 宋宇宁, 张琴, 等. 新疆维吾尔自治区伊犁地区女性 HPV 感染状况及基因型分布. *中华预防医学杂志*, 2018, 52: 946-950.
- 15 Sasaki Y, Iwanari O, Arakawa I, et al. Cervical Cancer Screening With Human Papillomavirus DNA and Cytology in Japan. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27: 523-529.
- 16 Zheng L, Feng L, Si C, et al. Prevalence of HPV infection among 28,457 Chinese women in Yunnan Province, southwest China. *Sci Rep*, 2016, 6: 21039.
- 17 Castellsagué X, Mena M, Alemany L. Epidemiology of HPV-Positive Tumors in Europe and in the World. *Recent Results Cancer Res*, 2017, 206: 27-35.