

女性高危人群 HPV 感染情况和相关因素分析

赵蔚 李永铮

【摘要】 目的 了解女性高危人群人乳头瘤病毒(HPV)感染情况和亚型分布特点,并分析 HPV 感染的相关风险因素。方法 采用 PCR 方法对 2008 年 6 月至 2009 年 8 月妇科门诊的 470 例疑似 HPV 感染患者进行 HPV 亚型检测和相关情况的问卷调查。结果 470 例患者中 324 例(68.9%)检测为 HPV 阳性,其中低危型以 6、11 和 43 型为主;高危型以 16 和 58 型为主。细胞学检查无异常者 300 例,异常者 170 例,包括宫颈上皮内瘤变(CIN)75 例、湿疣 54 例和鳞状上皮内病变(SIL)41 例。异常者中 HPV 阳性率为 77.0%,正常患者中为 64.3% ($P<0.05$)。CIN I 和 II 级患者阳性率较低,但随 CIN 严重程度增加,HPV 阳性率明显增加。HPV 感染患者配偶 HPV 感染率为 68.96%。HPV 感染与患者初次性生活年龄和是否采用恰当的避孕措施密切相关,配偶间的相互传播感染也是相关因素之一。结论 高危人群 HPV 感染以 6、11、43、16 和 58 型为主。开展积极的健康教育尤其是正确的性观念和方式对预防 HPV 感染具有重要意义。

【关键词】 人乳头状瘤病毒 宫颈上皮内瘤样病变 相关因素

Human papillomavirus (HPV) infection in high-risk women and related risk factors ZHAO Wei, LI Yongzheng. Department of Gynecology and Obstetrics, Maternal and Child Health Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, China

【Abstract】 Objective To investigate the prevalence and subtypes distribution of human papillomavirus (HPV) infection in high-risk women, and to analyze the related risk factors. Methods Questionnaire survey was conducted in 470 outpatients suspected of HPV infection from June 2008 to August 2009 in our gynecological clinic. HPV subtypes of were examined using polymerase chain reaction technique. Results Of 470 outpatients, 324 patients were positive for HPV (68.9%). The main genotypes for low risk HPV type were HPV 6, 11, and 43, while the main genotypes for high risk type were HPV16 and 58. The cytological examination revealed normal cytology in 300 patients, abnormal cytology in 170 patients, including cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in 75 patients, condyloma in 54 patients and squamous intraepithelial neoplasia (SIL) in 41 patients. HPV positive ratio was 77.0% in patients with abnormal cytology and 64.3% in those with normal cytology ($P<0.05$). HPV positive rate was lower in patients with CIN grade I and II, and increased with the severity of CIN. In addition, HPV positive rate were significantly correlated with the age of first sexual activity and contraceptive measures. HPV positive rate of both spouses was 68.96% indicating infection between spouses was also the risk factor. Conclusion The main subtypes detected in this study are HPV 6, 11, 43, 16 and 58.

【Key words】 Human papillomavirus Cervical intraepithelial neoplas Related factors

人乳头瘤病毒 (Human papillomavirus, HPV) 感染是宫颈上皮内瘤变 (Cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 和宫颈癌的主要病因,其检测已成为筛查和预防宫颈癌最常用的手段。目前 HPV 已被鉴定出 100 多种基因型,其中约 20 种与肿瘤相关^[1]。HPV 感染主要与年龄、性行为方式等多种因素有关^[2]。本研究目的了解我院高危人群如宫颈癌前病变患者 HPV 感染情况和基因型分布特点,并通过对感染相关风险因素的分析,为制定合理的宫颈癌前病变和宫颈癌筛查方案,以及临床干预方案

的选择和预后估计提供指导。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选取 2008 年 6 月至 2009 年 8 月间来我院妇科门诊就诊的疑似 HPV 感染患者共 470 例,年龄 19~58 岁,平均(33.8±9.3)岁。470 例患者中,未婚 24 例。所有患者均有性生活史,均未怀孕、无子宫切除史和盆腔放疗史,2 年内均未进行妇科宫颈手术。

1.2 研究方法

1.2.1 HPV-23 型检测 于非月经期取材,用扩阴器暴露宫颈,宫颈刷于宫颈外口鳞、柱状上皮细胞交界处取材,4℃冰箱保存,1 周内检测。取材前 3d 停止阴道冲洗

基金项目:嘉兴市科技局科研基金资助项目(SA2008AY3013)

作者单位:314000 嘉兴市妇幼保健院妇产科

和阴道上药,前 1d 禁止性生活。HPV 基因型检测采用凯普 HPV 分型检测试剂盒,按照试剂盒说明书操作,检测出任何一型 HPV 即为阳性。

1.2.2 宫颈及阴道炎检测 扩阴器暴露宫颈,清除阴道及子宫颈口分泌物,用无菌棉试子插入子宫颈约 1.5cm,轻轻旋转持续约 30s 后取出,显微镜镜检白细胞、线索细胞、霉菌和滴虫等。

1.2.3 CIN 分级及细胞学检查 醋酸白试验进行初筛分级,有阳性者取相应病变部位进行切片、巴氏涂片法行细胞学检查。

1.2.4 问卷调查 依受试者嘱咐,对其年龄、职业、文化程度、性生活情况、初潮年龄、足月产史、流产史、早产史和手术情况等因素进行调查。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 10.0 统计软件。计数资料比较采用 χ^2 检验,各相关因素与 HPV 感染关系以 Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 HPV 阳性率及亚型分布 见表 1。

表 1 324 例 HPV 阳性患者中各亚型分布情况

HPV 亚型	阳性数 (%)	HPV 亚型	阳性数 (%)
6	117 (36.1)	31	19 (5.9)
11	122 (37.7)	43	49 (15.1)
16	99 (30.6)	51	4 (1.2)
18	35 (10.8)	73	4 (1.2)
33	20 (6.2)	52	15 (4.6)
42	24 (7.4)	53	7 (2.2)
56	23 (7.1)	35	8 (2.5)
58	47 (14.5)	39	5 (1.5)
66	26 (8.0)	45	9 (2.8)
68	12 (3.7)	59	16 (4.9)

由表 1 可见,470 例患者中 HPV 阳性者 324 例 (68.9%)。共检出 20 种 HPV 基因型,其中 HPV 感染低危型主要以 6、11 和 43 型为主,高危型以 16 和 58 型为主。

2.2 细胞学结果和 HPV 阳性率 见表 2。

表 2 细胞学异常患者 HPV 阳性情况

细胞学结果	n	HPV 阳性数 (%)
CIN I	21	8(38.1)
CIN II	26	11(42.3)
CIN III	28	25(89.3) [△]
湿疣	54	53(98.1) [△]
SIL	41	34(82.9) [△]

注:与 CIN I 比较,* $P<0.05$;与 CIN II 比较,[△] $P<0.05$

由表 2 可见,细胞学检查异常患者中 HPV 阳性 131 例 (77.0%),其中以湿疣和鳞状上皮内病变(SIL)患

者中 HPV 阳性率较高,而 CIN I 和 II 级患者相对较低,但随 CIN 严重程度增加,HPV 阳性率明显增加。细胞学正常患者 HPV 阳性 193 例 (64.3%),异常者 HPV 阳性率明显高于正常者 ($P<0.05$)。

2.3 HPV 感染各亚型在 CIN I、CIN II、CIN III 级中的分布 见表 3。

表 3 20 种基因型在各级 CIN 患者中的分布情况[例(%)]

HPV 分型	HPV 亚型	CIN1(n=21)	CIN2(n=26)	CIN3(n=28)
低危型	6	2 (9.52)	3 (11.54)	6 (21.43)
	11	2 (9.52)	1 (3.85)	4 (14.29)
	42	0	1 (3.85)	0
	43	0	1 (3.85)	0
	44	0	1 (3.85)	0
高危型	16	3 (14.29)	3 (11.54)	9 (32.14)
	18	3 (14.29)	4 (15.38)	9 (32.14)
	31	1 (4.76)	0	1 (3.57)
	33	0	0	2 (7.14)
	35	0	0	1 (3.57)
	39	0	1 (3.85)	2 (7.14)
	45	0	0	1 (3.57)
	51	0	0	1 (3.57)
	52	1 (4.76)	1 (3.85)	0
	56	0	0	0
	58	3 (14.29)	4 (15.38)	5 (17.86)
	59	0	1 (3.85)	0
	53	0	0	2 (7.14)
	66	0	0	1 (3.57)
	68	0	1 (3.85)	1 (3.57)
73	0	1 (3.85)	3 (10.71)	

由表 3 可见,75 例 CIN 患者共检出 HPV 感染 44 例,感染率为 58.67%。CIN 患者多以单一亚型感染为主。44 例 HPV 感染阳性患者中,单一亚型感染 23 例,感染率为 52.27%。2 种亚型感染 13 例,感染率为 29.54%。 ≥ 3 种亚型感染 8 例,感染率为 18.19%。HPV6 型感染 14 例,感染率为 31.82%。HPV11 型感染 7 例,感染率为 15.91%。HPV16 型感染 15 例,感染率为 34.09%。HPV18 型感染 16 例,感染率为 36.36%。HPV58 型感染 12 例,感染率为 27.27%。虽然 20 种 HPV 亚型感染在 75 例 CIN 患者中均有所分布,但 HPV 感染低危型仍主要以 6、11 型为主,高危型以 16、18、58 型为主。

2.4 HPV 感染与各相关风险因素的调查结果 见表 4。

由表 4 可见,Logistic 回归分析结果显示 HPV 感染与年龄 ($OR=-0.456, 95\%CI: -0.138\sim-0.869, P=0.021$)、文化程度 ($OR=0.713, 95\%CI: 0.532\sim0.916, P=0.032$)、初次性生活年龄 ($OR=2.351, 95\%CI: 1.043\sim2.947, P=0.005$) 和是否采用避孕措施 ($OR=2.782, 95\%CI: 1.456\sim3.201, P=0.001$) 等相关。初次性生活年龄越早,HPV 感

表 4 HPV 感染与各相关因素关系的调查结果

调查项目	因素	例数(%)	HPV 阳性数(%)	调查项目	因素	例数(%)	HPV 阳性数(%)
年龄	≤ 20 岁	28(6.0)	24(5.1)	流产数	1 次	71 (15.1)	32(6.8)
	21 岁~	202(43.0)	146(31.1)		2 次	27 (5.7)	15(3.2)
	31 岁~	141(30.0)	103(21.9)		≥ 3 次	24 (5.1)	9(1.9)
	41 岁~	64(13.6)	35(7.4)	避孕措施	无	331 (70.4)	327(69.6)
	51 岁~	35(7.4)	16(3.4)		避孕套	53 (11.3)	20(4.3)
文化程度	文盲	11 (2.3)	4(0.9)	避孕药	7 (1.5)	6(1.3)	
	小学	33 (7.0)	19(4.0)	避孕环	73 (15.5)	42(8.9)	
	初中	109 (23.2)	87(18.5)	绝育	6 (1.3)	4(0.9)	
	高中	208 (44.3)	159(33.8)	宫颈炎	无	373 (79.4)	241(51.3)
大学	109 (23.2)	55(11.7)	有		97 (20.6)	83(17.6)	
性伙伴	≤ 1	456 (97.0)	312(66.4)	阴道炎	无	453 (96.4)	310(65.9)
	>1	14 (3.0)	12(2.6)		有	17 (3.6)	14(2.9)
足月产数	≤ 1	451 (95.9)	311(66.2)	初次性生活	18~25 岁	291(61.9)	232(49.4)
	>1	19 (4.0)	11(2.3)		≥ 25 岁	179(38.1)	92(19.6)
早产数	无	463 (98.5)	322(68.5)	职业	农民	67 (14.3)	34(7.2)
	有	7(1.5)	2(0.4)		干部	116(24.7)	91(19.4)
	无流产	348 (74.0)	268(57.0)		工人	287 (61.1)	199(42.3)

染机会越大，而性生活采用避孕措施则能明显降低 HPV 感染风险。此外，HPV 阳性率随年龄增加而呈下降趋势，>40 岁后 HPV 感染风险明显下降。

2.5 HPV 感染女性配偶 HPV 感染情况 因患者配偶不愿配合检查，300 例 HPV 感染女性中，仅 50 例患者配偶参与完成此项检查。50 例患者中，单一亚型感染 29 例，其配偶感染 20 例，感染率为 68.96%，感染亚型完全相同。2 种亚型感染 15 例，其配偶感染为 8 例，感染率为 53.33%，6 例感染亚型完全相同，2 例配偶仅感染其中 1 个亚型。≥3 种亚型感染 6 例，其配偶 HPV 检测全部阳性，但感染基因型完全相同仅 1 例，大部分配偶仅感染其中 1 个或多个基因型。虽然因本项完整资料例数较少而未列入相关因素进行统计分析，但是 50 例患者中，其配偶 HPV 高达 68% 的感染率说明，配偶间的相互 HPV 传播感染也是高危女性 HPV 感染相关因素之一。

3 讨论

HPV 感染作为一种常见的性传播疾病，感染率约为 1.4%~25.6%^[1]。研究表明，HPV 感染是 CIN 和宫颈癌的主要病因^[3-4]。国际癌症研究中心在 2004 年提出：HPV 感染是 CIN 和鳞癌的必要因素，无持续 HPV 感染，就不可能发生宫颈癌^[5]。

但 HPV 感染多为亚临床和潜伏感染，常无明显临床症状，需对宫颈分泌物进行 HPV 基因检测才能明确诊断。目前已确定的 HPV 基因型有 100 多种，能感染生殖道约 40 种，其中 20 种与肿瘤相关。不同基因型 HPV

致癌能力不同，以 16、18、33 和 58 型致病力最强，易导致宫颈严重性病变^[6]。此外，不同国家和地区人群 HPV 感染基因型存在显著性差异^[7]。因此，了解本市、本地区 HPV 感染及不同亚型分布情况，对妇女合理的宫颈癌前病变和宫颈癌筛查方案的制定，以及临床干预方案的选择和预后估计具有重要指导价值。通过对我院妇科宫颈门诊的高危人群 HPV 检测发现，HPV 在高危人群中具有较高的感染率，阳性率为 68.9%。此外，在检出的 20 种 HPV 亚型中，低危型以 6、11 和 43 型为主，高危型以 16 和 58 型为主，其次 18、52 和 33 型也较常见，此结果与其他报道^[8]较一致。此外，CIN 患者 HPV 阳性率为 58.7%，与 Gonzalez 等^[9]报道相似。但 CIN I 和 II 级患者中阳性率较低，而 CIN III 级患者 HPV 阳性率高达 89.3%，这说明随 CIN 严重程度增加，HPV 阳性率也明显增加。

HPV 感染可能与患者多种因素有关，其中年龄因素和性生活习惯是 HPV 感染和宫颈癌发生的主要相关因素^[10]。本研究结果显示，影响本地区妇女 HPV 感染最主要的危险因素是性生活方式。过早的性生活能明显增加 HPV 感染风险，而采取适当的避孕措施则能明显降低 HPV 感染风险。同时，HPV 感染也与年龄和文化程度相关。年龄对 HPV 感染具有一定保护作用。此外，配偶间的相互 HPV 传播感染也是高危女性 HPV 感染相关因素之一。因此，对育龄妇女尤其高危人群广泛开展健康教育，普及有关 HPV 感染和宫颈疾病防治知识，包

(下转第 535 页)

官均有不同程度的损伤,其中以肺脏毒性最为突出。PQ急性中毒导致的肺损伤与氧自由基和细胞因子网络密切相关。本实验组织病理学结果显示:PQ急性中毒引起的肺损伤早期表现为炎症反应,同时,PQ染毒组MMP-9于12h内迅速增高,48h到达高峰,提示PQ急性中毒可引起MMP-9mRNA表达增加。因此,PQ急性中毒引起肺损伤的机制与MMP-9密切相关;并且与Lagente等^[4]研究结果相符。

UTI作为肝脏分泌的一种糖蛋白,是一种典型的Kuniz型的广谱蛋白酶抑制剂,其除了抑制以胰蛋白酶为主的多种酶活性之外,还是膜稳定剂及氧自由基清除剂,能够抑制炎症介质的过度释放,改善微循环和组织灌注^[5],具有较好的抗休克和脏器保护的作用。UTI在早期可阻断SIRS向MODS发展。在脂多糖诱导的炎症反应中,UTI可通过调节细胞炎症因子以保护器官免受损伤^[6-7]。有学者发现,在内毒素诱导ALI时,早期使用UTI能够抑制中性粒细胞和NF-κB活化,减少TNF-α的生成,具有较好的肺保护作用。本实验结果显示:UTI各干预组大鼠的呼吸道症状缓解,组织病理学的炎症程度减轻,且MMP-9mRNA基因表达均明显低于PQ急性中毒组,提示UTI能拮抗PQ急性中毒引起的炎症反应及肺损伤,其保护作用机制之一可能是通过下调MMP-9的表达,从而起到保护肺组织的作用。

综上所述,UTI干预可减轻PQ急性中毒引起的肺

组织损伤,降低MMP-9mRNA的表达,这可能是UTI防治PQ致肺损伤的机制之一。

4 参考文献

- [1] NI H Y, FANG Q, ZHANG Y, et al. Effects of ulinastatin on inflammatory response and curative effect in severe sepsis patients [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2008, 28(4): 243-245, 443.
- [2] Masafumi T, Toshiko O, Kazuo H, Junko Adachi and Tsutomu Nohno [J]. *Early Differential Gene Expression of Rat Lung after Exposure to Paraquat Free Radical Research*, 2004, 38(8): 821-829.
- [3] Zhi Q M, Sun H C, Qian X M, et al. Experimental study on the pathological rat model of paraquat induced acute lung injury and pulmonary fibrosis [J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2008, 21(2): 134-136.
- [4] Lagente V, Manoury B, Nenan S, et al. Role of matrix metalloproteinase in the development of airway inflammation and remodeling [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2005, 38(10): 1521-1530.
- [5] Cao Z L, Okazaki Y, Naito K, et al. Ulinastatin attenuates reperfusion injury in isolated blood-perfused rabbit heart [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 14(3): 260-264.
- [6] Innoue K, Takan H, Shimada A, et al. Urinary trypsin inhibitor protects against systemic inflammation induced by lipopolysaccharide [J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 67(3): 673-680.
- [7] JIANG J, SHI X Y, YUAN H, et al. Effects of ulinastatin on NF-κB expression in lung tissue of rats with acute lung injury [J]. *Med J Chin PLA*, 2009, 34(5): 550-553.

(收稿日期: 2010-10-20)

(本文编辑: 李航)

(上接第522页)

括正确的性观念和方法对预防HPV感染及宫颈癌的发生具有重要的意义。

4 参考文献

- [1] Clifford GM, Gallus S, Herrero R, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis [J]. *Lancet*, 2005, 366(9490): 991-998.
- [2] 沈艳红. 我国山西省子宫颈癌高发区人乳头瘤病毒感染调查 [J]. *中国医学科学院学报*, 2003, 25(4): 381-385.
- [3] Syrjänen S, Shabalova I P, Petrovichev N, et al. Human Papillomavirus testing and conventional pap smear cytology as optional screening tools of women at different risks for cervical cancer in the countries of the former soviet union [J]. *J Low cenit Tract Dis*, 2002, 6(2): 97-110.
- [4] Ault K A. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract [J]. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2006, Suppl: 40470.

- [5] Cox J T. Human papillomavirus testing in primary cervical screening and abnormal papanicolaou management [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2006, 61(6 Suppl 1): S5-25.
- [6] 张莉, 李小捷. HPV基因分型检测在女性生殖道感染中的应用 [J]. *国际检验医学杂志*, 2008, 29(5): 452.
- [7] 武明辉, 张沁文, 张为远, 等. 2007-2008年北京地区25~54岁已婚妇女高危型人乳头状瘤病毒感染的流行病学调查 [J]. *中华妇产科杂志*, 2009, 44(12): 892-897.
- [8] 孙丽君, 娄雪玲, 王东红, 等. 贵州省部分地区妇女宫颈人乳头瘤病毒感染现状调查及分析 [J]. *中国综合临床*, 2009, 25(9): 923-926.
- [9] González-Bosquet E, Almagro M M, Mora I, et al. Prevalence of human papillomavirus infection of the uterine cervix in women with abnormal cervical cytology [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2006, 27(2): 135-138.
- [10] Oqilvie G S, Van Niekerk D J, Krajden M, et al. A randomized controlled trial of Human Papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening: trial design and preliminary results (HPV Focal Trial) [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 111.

(收稿日期: 2010-12-01)

(本文编辑: 田云鹏)