

# 男性 HPV 感染的流行病学研究进展

吕兴<sup>1</sup>, 马兰芳<sup>2</sup>, 杨书红<sup>2</sup>

1.湖北省武汉市新华医院普外科, 湖北 武汉 430030;

2.湖北省武汉市华中科技大学同济医学院附属同济医院妇产科, 湖北 武汉 430030

**摘要:** 人乳头瘤病毒感染在人群中十分普遍, 由于该病毒在宫颈癌中扮演的重要角色, 其在女性中研究较多。随着分子生物学技术广泛地应用于人乳头瘤病毒的检测和流行病学调查, 使人们对于男性人乳头瘤病毒的感染有进一步的认识。本文就男性 HPV 感染的检测取样方法、检测部位及不同部位的感染率、影响 HPV 感染率的危险因素进行综述。随着各种研究的出现, 最近的观点认为临床医生取材的结果准确性优于患者本人。恰当的检测方法及检测手段对 HPV 感染检出率的提高至关重要, 不同的标本均可从一定程度上反应该病毒的感染状态, 医生可根据情况选择恰当的方案。未行包皮环切术及 HIV 感染等均为男性 HPV 感染的危险因素。

**关键词:** 人类乳头状瘤病毒; 男性; 流行病学

中图分类号: R183

文献标志码: A

文章编号: 1003-8507(2015)15-2701-04

## Research progress of HPV infection epidemiology among males

LYU Xing, MA Lan-fang, YANG Shu-hong

Department of General Surgery, Xinhua Hospital, Wuhan, Hubei 430030, China

**Abstract: Objective** Human papillomavirus (HPV) infection is very common in the crowd. As we know, certain types of HPV are the central and necessary cause of cervical cancer, which leads to many studies focusing on in women. As molecular biology techniques were widely used in the detection of HPV and the epidemiological investigations, more and more researchers pay attention to the understanding of HPV infection in men. **Methods** In this paper, we reviewed the epidemiology of HPV infection including male HPV detection method, sampling, testing parts, the infection rate of the different part and the risk factors of HPV infection. **Results** Self-collected samples are less accurate for HPV testing than clinician-collected samples. An appropriate method is the key in the progression of HPV detection. **Conclusion** The risk factors of HPV infection include whit HIV infection without circumcision.

**Keywords:** Human papillomavirus (HPV); Men; Epidemiology

人乳头瘤病毒 (Human Papilloma Virus, HPV) 感染是女性发生宫颈癌的必要病因, 也是一部分女性阴道癌、外阴癌、口咽癌、肛门癌, 以及男性口咽癌、肛门癌、阴茎癌的重要病因<sup>[1]</sup>。感染 HPV 的男性在传播 HPV, 特别是在向其性伴侣传播该病毒中扮演着重要的角色。降低男性生殖器部位 HPV 的感染, 可以同时减少男性及女性中 HPV 相关疾病的发生率。在性活跃的男性中 HPV 感染率较高, 但各项报道的感染率差异较大, 在低危人群中感染率波动在 1%~84% 之间, 而在高危人群中, 感染率则波动在 2%~93% 之间。在不同年龄男性中, 其感染率存在差异, 小于 30 岁男性感染率为 15%, 40~49 岁男性感染率为 15%, 而 ≥50 岁则增加至 19%<sup>[2]</sup>。本文就男性 HPV 感染现状、检测的取样方法、检测部位及不同部位的感染率、影响 HPV 感染率的危险因素进行综述。

### 1 取样方法

作者简介: 吕兴 (1979-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 普外科  
通讯作者: 杨书红, E-mail: 83676459@qq.com

检测男性 HPV 感染的取材方法有多种。大部分通过刷取或刮取 (干燥或者湿润状态下) 生殖道上皮收集脱落细胞样品。一项研究比较三种不同取材方法对 HPV 阳性率影响, 结果发现, 砂纸联合尼龙拭子 HPV 检出率高于拭子或者细胞刷<sup>[3]</sup>。另有研究比较患者与临床医师取材对 HPV 检测结果的影响, 结果不尽一致, 有学者认为患者取材可获得更恰当的标本, 亦有研究发现取材者并不影响 HPV 感染率。最近的观点则认为, 临床医生取材的结果的准确性优于患者本人<sup>[4]</sup>。

### 2 检测部位

多项研究表明, 样本的不同、标本处理方法的差异以及获取标本的部位不一样均可导致 HPV 阳性率有差别。大部分研究的标本来自于龟头、阴茎包皮、阴茎冠、阴茎、肛周以及精液, 亦有研究检测口腔 HPV 感染<sup>[5]</sup>。检测来自冠状沟或者龟头的标本发现, HPV 的感染率介于 6.5%~50.0% 之间, 在阴茎中感染率则为 16.0%~52.0%<sup>[3,6,7]</sup>, 而在精液中的感染率为 6.0% 左右, 而不孕患者精液中, 该病毒感染率高达 17.4%<sup>[8]</sup>。越来越多研究表明, 其与男性不

育症密切相关<sup>[9,10]</sup>，虽然也有学者认为男性不育及精子质量与该病毒感染无明确关系<sup>[11]</sup>，不同观点可能与取材方法、样本量及人群差异等相关。尿液，因其取材的便利性及敏感性，越来越多的研究认为其在 HPV 感染检测样本中具有独特的优势<sup>[12]</sup>。Smelov 等通过检测来自俄国一家门诊 752 个男性患者的尿道拭子与前列腺分泌物（Expressed Prostate Secretions, EPS）样品<sup>[13]</sup>发现，总体 HPV 阳性率为 47.9%（360/752），其中 42.0%（316/752）为高危型 HPV 阳性（high-risk（HR-）HPV），12.6%（95/752）为多种亚型 HPV 感染。在 EPS 样品中，阳性率为 32.6%（27.7% HR-HPV），在尿拭子样品中则为 25.9%（24.5% HR-HPV）。10.6%患者在两种取材样品中均呈阳性，其中 6.4%为同一亚型 HPV 感染。两种取材样品中结果一致性达 62.5%（470/752），其中 80 例患者双阳性，390 例患者双阴。由此可见，恰当的检测方法及检测手段可提高 HPV 感染检出率，不同的标本均可从一定程度上反应该病毒的感染状态，医生可根据情况选择方便、简单、患者依从性高的检测方案。

### 3 HPV DNA 类型

男性生殖器 HPV 感染类型在不同研究中存在差异，其中，HPV-16，84 为最常见的类型<sup>[14,15]</sup>，其他类型包括致癌性的 HPV-18，31，33，35，39，45，51，52，56，58，59，以及 66；非致癌性的：HPV-6，11，26，40，42，53 to 55，61，62，64，67~73，81~84，IS39，以及 CP6108<sup>[15]</sup>。研究发现，51.2%男性至少感染一种 HPV，另 14.3%感染未分类的 HPV 类型。混合感染为男性 HPV 感染的常见模式。

### 4 影响 HPV 感染率的危险因素

**4.1 包皮环切术与 HPV 感染的关系** 包皮环切术为男性常见的手术，该手术对多种疾病影响尤其是性传播疾病的影响研究较多。其中与 HPV 感染的相关性的研究为热点之一。越来越多研究支持未行包皮环切术的成年男性 HPV 的感染率高于包皮环切术的成年男性<sup>[16,17]</sup>。但同时也有研究认为，高风险的 HPV 类型及 HPV-6，11 的感染率在两者之间并无显著差异。然而未施行包皮环切术的男性更易出现多个生殖道部位感染，这可能与 HPV 传播有一定关系。最近一项大规模的临床病学研究亦表明 HPV 的感染率及清除率与包皮环切并无显著相关<sup>[18,19]</sup>，除了某些特定类型 HPV。该研究纳入了来自巴西、墨西哥、美国的共 4 072 名健康男性（年龄 18~70 岁）。标本来自于龟头、冠状沟包皮及阴囊。然而，该研究同时发现，包皮环切术与非肿瘤相关的 HPV（包括 HPV-11，40，61，71，81）感染相关（PR

0.85，95%可信区间：0.76~0.95）。不论是否行该手术，HPV 16，51，62 及 84 为所有 HPV 类型中最常见的感染类型。

### 4.2 合并 HIV 感染为 HPV 感染的影响因素之一

有研究表明 HIV 阴性的 MSM（Men who have Sex with Men, MSM）高危型 HPV 感染率为 16%，而阳性者感染率则翻倍，为 32%，两者具有显著统计意义（ $P < 0.001$ ）<sup>[7]</sup>。Videla S 等<sup>[20]</sup>大规模流行病学研究发现，在 HIV 阳性男性患者中，其性伴侣的性别不同，肛门 HPV 感染模式有差异，在肛门部位，MSM 较异性性伴侣者具有更高的 HPV 流行率，（84% vs. 42%，主要为多种 HPV 类型（ $\geq 3$ ），更高的发病率（324 vs. 92 新发 HPV 感染每 1 000 人每年），以及更低的清除率（125 vs. 184 清除 HPV 感染者每 1 000 人每年）。但在阴茎及口腔中感染模式则相似。有肛门疣病史患者其口腔、阴茎及肛门 HPV 感染具有更高的流行率。对 HIV 感染患者，不论其性伴侣性别，均应常规检测口腔、肛门及阴茎部位的 HPV 感染。

**4.3 其他** 一项研究<sup>[21]</sup>通过检测 253 名墨西哥男大学生 HPV 感染率及相关危险因素发现 HPV 感染率为 19.4%，其中 HPV16 为最常见亚型，该亚型病毒负荷量为其他亚型的 7.8 倍。有性病史、性伴侣有口服避孕药史及性工作者为 HPV 感染的危险因素。另一项针对美国两座城市的 463 名男性的研究发现，与多种类型 HPV 的混合感染相关的危险因素包括西班牙裔、合并尖锐湿疣、女性性伴侣数量更多、吸烟  $> 10$  支/d 以及更少应用避孕套<sup>[15]</sup>。Hernandez 等<sup>[22]</sup>的研究亦指出，尖锐湿疣可增加 HPV 感染风险。HIM（HPV In Men, HIM）研究<sup>[23]</sup>为一项跨国的前瞻性研究，该研究致力于阐述男性 HPV 感染的自然进程。该研究亦发现 HPV 感染与人种密切相关，亚裔人种 HPV 感染率最低（42.2%），黑人其次（66.2%），白人最高（71.5%），但导致这种差异的原因如是否免疫遗传相关尚需进一步研究。同时该项目组进一步分析发现吸烟可增加性伴侣较少男性的任何亚型 HPV 感染以及致癌型 HPV 的风险。此外，一项对肯尼亚（发展中国家）未行包皮环切术的男青年研究发现，洗澡次数少于每日一次亦为影响 HPV 感染率的危险因素<sup>[24]</sup>。

### 5 HPV 感染自然过程的研究

HIM 为一项跨国前瞻性研究，主要探索男性生殖道 HPV 感染及清除过程，并评估与其相关因子。该研究中一个亚组共纳入 1 159 名男性，通过定期随访发现男性每月生殖道感染率为 3.84%。总 HPV 感染持续中位时间为 7.52 个月，HPV16 则为 12.9 个月。有多个性伴侣、来自巴西及墨西哥而非美国可降低致癌性 HPV 感染的清除率，同时该研究发现，随着年龄的增长，致癌性 HPV 的清除更加迅速<sup>[25]</sup>。

HIM 研究项目组在前瞻性研究过程中, 收集一部分研究对象口腔冲洗和漱口样品检测 HPV 感染率, 同时进行问卷调查, 该取样及问卷调查每 6 个月一次, 共 4 年<sup>[26]</sup>。该研究纳入 1 626 男性, 在随访的第一年内, 4.4% 男性获得 HPV 感染, 致癌性 HPV 感染率为 1.7%, 而 HPV16 的感染率为 0.6%。口腔的 HPV 感染与吸烟、未婚或同居显著相关, 但是不同国家、年龄、性行为感染风险类似。总 HPV 感染持续中位时间为 6.9 个月, 致癌性 HPV 为 6.3 个月, 而 HPV16 则为 7.3 个月。也就是说, 健康男性口腔 HPV 感染较罕见并且绝大部分在 1 年内被清除。虽然 HPV 疫苗为较为有前景的预防方案, 且已有相关产品上市, 但其成熟及推广仍需进一步实验验证。最新一项研究结果发现, 在高度性活跃的成人 MSM 人群中, 自然诱导产生的 HPV 抗体在一年之内可能并不能保护 MSM 豁免随后的肛门或者阴茎的感染<sup>[27]</sup>。

## 6 HPV 的性传播研究

一项横断面研究发现, 29 对夫妇中至少部分类型一致率可达到 66%, 男性 HPV 总感染率为 75.9%, 女性为 86.2%, 41% 的夫妇具有高度一致性<sup>[28]</sup>。另有纵向研究发现, 男性 HPV16, 18 阳性率随其女性伴侣的阳性持续时间推移而显著增高<sup>[29]</sup>。这些研究表明 HPV 通过性传播影响两性健康, 进一步深入研究其传播机制对预防该病毒的感染具有重要意义。

## 7 展望

通过多年的研究和探索, 女性 HPV 感染, 特别是 HPV 感染与宫颈癌的关系已有了较为深入的认识。越来越多研究发现, 男性 HPV 感染与男性健康之间有密切的关系, 但是关于流行病学的研究尚存在诸多未知领域, 如能对 HPV 的感染模式、过程及机制有更加深刻的认识, 对预防该病毒的感染及该病毒导致的严重威胁人类健康的肿瘤的发生具有长远的意义。同时加强对男性 HPV 疫苗的认识与研究也是未来努力的方向。

### 参考文献

[1] Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136 (1): 98-107.

[2] Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, et al. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review [J]. *J Adolesc Health*, 2011, 48 (6): 540-552.

[3] Weaver BA, Feng Qinghua, Holmes KK, et al. Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of human papillomavirus DNA in men [J]. *J Infect Dis*, 2004, 189 (4): 677-685.

[4] Frank DA, Marrazzo J. ACP journal club. review: self-collected samples are less accurate for HPV testing than clinician-collected

samples [J]. *Ann Intern Med*, 2014, 161 (4): JC11.

[5] Kero K, Rautava J, Syrj?nen K, et al. Smoking increases oral HPV persistence among men: 7-year follow-up study [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33 (1): 123-133.

[6] Hernandez BY, Wilkens LR, ZHU X, et al. Circumcision and human papillomavirus infection in men: a site-specific comparison [J]. *J Infect Dis*, 2008, 197 (6): 787-794.

[7] Van Aar F, Mooij SH, Van Der Sande MA, et al. Anal and penile high-risk human papillomavirus prevalence in HIV-negative and HIV-infected MSM [J]. *AIDS*, 2013, 27 (18): 2921-2931.

[8] YANG Y, JIA CW, MA YM, et al. Correlation between HPV sperm infection and male infertility [J]. *Asian J Androl*, 2013, 15 (4): 529-532.

[9] Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, et al. Association, prevalence, and clearance of human papillomavirus and antisperm antibodies in infected semen samples from infertile patients [J]. *Fertil Steril*, 2013, 99 (1): 125-131.

[10] La Vignera S, Vicari E, Condorelli RA, et al. Prevalence of human papilloma virus infection in patients with male accessory gland infection [J]. *Reprod Biomed Online*, 2015, 30 (4): 385-391.

[11] Golob B, Poljak M, Verdenik I, et al. High HPV infection prevalence in men from infertile couples and lack of relationship between seminal HPV infection and sperm quality [J]. *Biomed Res Int*, 2014 (PMID: 24809062): 956901.

[12] Martin-Ezquerro G, Fuste P, Larrazabal F, et al. Incidence of human papillomavirus infection in male sexual partners of women diagnosed with CIN II-III [J]. *Eur J Dermatol*, 2012, 22 (2): 200-204.

[13] Smelov V, Eklund C, Bzhalava D, et al. Expressed prostate secretions in the study of human papillomavirus epidemiology in the male [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (6): e66630.

[14] King EM, Gilson R, Beddows S, et al. Human papillomavirus DNA in men who have sex with men: type-specific prevalence, risk factors and implications for vaccination strategies [J]. *Br J Cancer*, 2015, 112 (9): 1585-1593.

[15] Nielson CM, Harris RB, Flores R, et al. Multiple-type human papillomavirus infection in male anogenital sites: prevalence and associated factors [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18 (4): 1077-1083.

[16] Senkomago V, Backes DM, Hudgens MG, et al. Acquisition and persistence of human papillomavirus 16 (HPV-16) and HPV-18 among men with high-HPV viral load infections in a circumcision trial in Kisumu, Kenya [J]. *J Infect Dis*, 2015, 211 (5): 811-820.

[17] Sch?fer H. Male circumcision from an infectiological point of view [J]. *Hautarzt*, 2015, 66 (1): 30-37.

[18] Albero G, Villa LL, Lazcano-Ponce E, et al. Male circumcision and prevalence of genital human papillomavirus infection in men: a multinational study [J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 18.

[19] Albero G, Castellsagu? X, Lin Huiyi, et al. Male circumcision and the incidence and clearance of genital human papillomavirus (HPV) infection in men: the HPV Infection in men (HIM) cohort study [J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14 ( ): 75.

[20] Videla S, Darwich L, Canadas MP, et al. Natural history of human papillomavirus infections involving anal, penile, and oral sites among HIV-positive men [J]. *Sex Transm Dis*, 2013, 40 (1): 3-10.

(下转第 2708 页)

素养比例均高于男性,而在健康行为和健康技能这两个维度未发现性别差异。不同年龄的居民具备健康知识和理念、健康素养比例存在差异。除 15~岁组以外,随着年龄的增长,居民具备健康素养的比例呈现下降趋势,尤其 55 岁以上比例低。年龄与健康素养的关系在国内外学者的研究中都有类似的结果<sup>[6-8]</sup>。汉族具备健康知识和理念、健康行为、健康技能和健康素养的比例均高于少数民族,这与在新疆医学院校在校大学生的研究结果基本一致<sup>[9]</sup>,产生这一现象的原因可能是虽然新疆的汉族和少数民族分散聚居,但维吾尔族居民在汉语水平、思想观念、生活行为和方式等方面和汉族仍有较大差异,对以汉语为主要传播语言开展的健康教育和健康促进活动接受能力有限。文化程度是健康素养各维度水平和整体水平的影响因素。文化程度越高,具备健康知识和技能、健康行为、健康技能和健康素养的比例越高,说明文化程度的高低会影响居民的健康素养。这与国内外已有的研究结论一致。在职业方面,事业单位工作人员的具备健康知识和技能、健康素养的比例均高于工人和其他职业,这可能是因为事业单位人员的文化程度往往较高,认知和接受能力较强,获取健康知识和服务的途径较广和经济收入较高而导致的差异。工人和其他职业的健康素养水平均较低,这可能与他们连基本的生活尚不能够满足的前提情况下,是很少会关注自身的健康知识、健康行为及健康技能等方面的内容。同时居民从事的职业与具备的文化程度有关,且职业与经济收入密切相关,可以部分地解释职业与健康素养的关系。考虑到影响乌鲁木齐居民健康素养的主要因素是性别、年龄、民族和文化程度,为提高乌鲁木齐市整体健康素养具备比例,可以选择男性、老年人、少数民族、文化程度低的居民为重点干预对象,针对居民的经济水平、文化背景、兴趣爱好和

健康需求等开展能被居民接受和理解的健康教育活动,制定科学、可及、可行而有效的传播策略。

同时通过本次调查的数据分析再次验证当数据具有层次结构时,不再满足传统分析方法独立性的假设,故需运用多水平模型来处理具有层次结构的数据,它可将随机误差分解到数据层次的相应水平上,从而提供较为准确可靠的统计分析结果<sup>[6]</sup>。本研究发现,地区因素和个体因素对居民是否具备健康素养整体水平和各分维度水平均有影响。从模型拟合过程可见,评价模型优劣的 -2LL 逐渐减少,而且随机效应的残差也减小,表明模型的拟合效果较好,结果较可靠。

#### 参考文献

- [1] 李新华.《中国公民健康素养--基本知识及技能》的界定和宣传推广简介[J].中国健康教育,2008,24(5):385-388.
- [2] World Health Organization. Division of health promotion, education and communications health education and health promotion Unit[J]. Health Promotion Glossary, 1998.
- [3] Butler J T. Principles of health education and health promotion[M]. Englewood, CO: Morton Publishing Company, 1994.
- [4] Charter B. The Bangkok charter for health promotion in a globalized world[J]. Health Promot Int, 2006, 21 (Suppl 1): 10-14.
- [5] Parker RM, Ratzan SC, Lurie N. Health literacy: a policy challenge for advancing high-quality health care [J]. Health Aff (Millwood), 2003, 22 (4): 147-153.
- [6] Brown DR, Ludwig R, Buck GA, et al. Health literacy: Universal precautions needed[J]. J Allied Health, 2004, 33 (2): 150-155.
- [7] Paasche-Orlow MK, Parker RM, Gazmararian JA, et al. The prevalence of limited health literacy [J]. J Gen Intern Med, 2005, 20 (2): 175-184.
- [8] 肖璠,马昱,李英华,等.中国城乡居民健康素养状况及影响因素研究[J].中国健康教育,2009,25(5):323-326.
- [9] 杨蕾,曹明芹,马金凤.新疆医学生健康素养现状调查及影响因素分析[J].新疆医科大学学报,2014(12):1651-1653.

收稿日期:2014-09-30

(上接第 2703 页)

- [21] Vera-Uehara C, Sánchez-Alemán MA, Uribe-Salas FJ, et al. HPV infection, risk factors and viral load among Mexican male college students[J]. Braz J Infect Dis, 2014, 18 (1): 71-76.
- [22] Hernandez BY, Shvetsov YB, Goodman MT, et al. Genital and extra-genital warts increase the risk of asymptomatic genital human papillomavirus infection in men [J]. Sex Transm Infect, 2011, 87 (5): 391-395.
- [23] Akogbe GO, Ajidahun Abidemi, Sirak B, et al. Race and prevalence of human papillomavirus infection among men residing in Brazil, Mexico and the United States [J]. Int J Cancer, 2012, 131 (3): E282-E291.
- [24] Backes DM, Snijders PJ, Hudgens MG, et al. Sexual behaviour and less frequent bathing are associated with higher human papillomavirus incidence in a cohort study of uncircumcised Kenyan men[J]. Sex Transm Infect, 2013, 89 (2): 148-155.
- [25] Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, et al. Incidence and clearance of

genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study[J]. Lancet, 2011, 377 (9769): 932-940.

- [26] Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Lin Huiyi, et al. Incidence and clearance of oral human papillomavirus infection in men: the HIM cohort study[J]. Lancet, 2013, 382 (9895): 877-887.
- [27] Mooij SH, Land é n O, Van Der Klis FR, et al. No evidence for a protective effect of naturally induced HPV antibodies on subsequent anogenital HPV infection in HIV-negative and HIV-infected MSM [J]. J Infect, 2014, 69 (4): 375-386.
- [28] Abalos AT, Harris RB, Nyitray AG, et al. Human papillomavirus type distribution among heterosexual couples [J]. J Low Genit Tract Dis, 2012, 16 (1): 10-15.
- [29] 刘北陆,栾建兵,郭文潮,等.女性 HPV16, 18 长期感染与其性伴侣感染相关性的研究[J].现代预防医学,2013,40(17):3307-3309,3312.

收稿日期:2014-09-30