

性病门诊男性人乳头瘤病毒基因型与 临床诊断相关性分析

宛传丹, 赵一琳, 蒋廷旺, 崔燕红

(常熟市医学检验所, 江苏 常熟 215500)

【摘要】 目的: 调查性病门诊男性感染人乳头瘤病毒(HPV)及其基因亚型分布并分析与临床主要症状之间的关联,为防治男性HPV感染提供参考。方法: 回顾性分析2016年2月至2018年2月就诊于常熟地区性病门诊患者602例,采集外生殖器脱落细胞标本,提取核酸进行扩增,以基因芯片法检测HPV基因亚型。统计分析患者临床诊断症状类型与基因型分布之间的关系等。结果: 性病门诊男性HPV阳性率48.2%(290/602),其中低危型占47.2%(137/290)。多重感染占30.0%(87/290)。主要流行的基因型依次为6、11、39、52等。临床症状主要表现为病毒性疣占43.1%(125/290),皮疹占41.0%(119/290)。病毒性疣患者中主要为低危型的6、11占60.0%(75/125),显著高于高危型的15.0%(15/125)($P < 0.05$);皮疹患者低危型占38.7%(46/119),与高危型38.7%比例相同;包皮/阴茎头炎患者中低危型感染显著高于高危型(56.0% vs 32.0%, $P < 0.05$);无症状/体检中高危型占84.6%(11/13),显著高于高低危混合型15.4%(2/13)和低危型0(0/13)($P < 0.05$)。结论: 常熟市性病门诊男性HPV感染阳性率48.2%,以低危型单一感染为主。低危型感染症状表现为病毒性疣与包皮/阴茎头炎等;无症状健康体检中以高危型居多。

【关键词】 人乳头瘤病毒; 男性; 基因型; 临床诊断

中图分类号: R697⁺.16 文献标志码: A doi: 10.13263/j.cnki.nja.2018.08.010*

Correlation between the genotypes and clinical symptoms of human papilloma virus in male outpatients at STD clinics

WAN Chuan-dan, ZHAO Yi-lin, JIANG Ting-wang, CUI Yan-hong

Changshu Medical Laboratory Center, Changshu, Jiangsu 215500, China

【Abstract】 **Objective:** To investigate the distribution of the human papilloma virus (HPV) and its genotypes in the male outpatients at the clinics of sexually transmitted diseases (STD) in Changshu and analyze its association with the primary clinical symptoms so as to provide some evidence for the prevention and treatment of HPV infection in men. **Methods:** We collected exfoliated cell samples from the external genitals of 602 male outpatients at the STD clinics in Changshu from February 2016 to February 2018, extracted and amplified nucleic acids from the samples, and detected the HPV genotypes using the gene chip technique. We performed statistical analyses on the types of symptoms in clinical diagnosis and their correlation with the genotypes of HPV using the chi-square test. **Results:** The HPV positive rate in the male STD clinics was 48.2%, of which 47.2% fell into the low-risk type, 30.0% with multiple infections. The main genotypes included HPV types 6, 11, 39, and 52, and the main HPV-related clinical symptoms were verruca (43.1%) and erythra (41.0%). Low-risk types 6 and 11 accounted for a significantly higher percentage than the high-risk types in the verruca patients (60.0% vs 15.0%, $P < 0.05$), but showed no statistically significant difference from the latter in the erythra

* 作者简介: 宛传丹(1979-),男,安徽庐江县人,助理研究员,硕士,从事分子生物检验与科研。Email: cd_wan@163.com

通讯作者: 崔燕红, Email: 506819415@qq.com

patients (38.7% vs 38.7%, $P > 0.05$). The incidence of low-risk infection was remarkably higher than that of high-risk infection in the acrobystitis and balanitis patients ($P < 0.05$), while the high-risk types constituted a markedly higher percentage than the low-risk and high- and low-risk mixed types in the asymptomatic men at physical examination (84.6% vs 0.0% and 15.4%, $P < 0.05$).

Conclusion: The HPV positive rate was as high as 48.2% in the males at the STD clinics in Changshu, and the main infection type was low-risk genotype single infection. The clinical symptoms of low-risk infection were mainly verruca and prepuce balanitis, and the high-risk type was mostly asymptomatic at physical examination. *Natl J Androl, 2018, 24 (8): 719-723*

【Key words】 human papilloma virus; male; genotype; clinical diagnosis

Correspondence to: CUI Yan-hong, email: 506819415@qq.com

Received: March 26, 2018; accepted: June 8, 2018

人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV), 一种易感染上皮细胞的小双链环状 DNA 病毒, 基因型别多达 100 余种, 其中约 35 种型别可感染人类生殖器上皮组织黏膜, 造成内皮增生和宫颈癌的发生^[1-2]。根据导致女性宫颈癌的危险程度, 将 HPV 病毒分为低危型和高危型。现已明确高危型 HPV, 特别是 16、18 型的持续感染是女性宫颈癌及癌前病变的主要病因^[3-4]。HPV 病毒检测已成妇科宫颈疾病中必要的筛查手段, 临床与基础研究颇多, 且国内外 HPV 疫苗均已上市^[5-6]。HPV 感染是全球最为常见的性传播疾病, 因为高危型 HPV 可导致女性宫颈癌变, 所以针对女性 HPV 感染的研究报道远多于男性。而从预防角度分析, 男性感染 HPV 是女性感染重要传播源之一, 应充分重视男性感染 HPV 的防治工作。随着检测技术的发展, 近些年男性 HPV 检查的研究报道明显增多^[7-8]。本研究通过回顾性分析常熟地区所有医院性病门诊就诊的男性患者 HPV 感染情况及其基因型分布特征, 结合临床分析 HPV 感染男性的主要症状表现。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2016 年 2 月至 2018 年 2 月在常熟地区各级医院性病门诊男性送检 HPV 检测标本 602 例, 年龄 16~74 岁, 平均 35 岁。参照 2014 版尖锐湿疣诊疗指南, 结合主要临床症状, 分为以下各组: ①病毒性疣组 180 例; ②皮疹组 116 例; ③泌尿道感染组 120 例; ④包皮阴茎头炎组 108 例; ⑤健康体检组 78 例。所有患者本人签署知情同意书, 研究获得常熟市医学检验所伦理委员会同意。

1.2 方法

1.2.1 试剂与仪器 HPV 基因分型检测试剂盒(基因芯片法)购自港龙生物技术(深圳)有限公司。扩增仪采用美国 ABI 公司(ABI 9700)。结果判断采用港龙生物技术公司 HPV 分型基因芯片检测阅

读系统 GenoCam-9600。

1.2.2 标本采集 采样前清洁感染部位, 拭去过多的分泌物。用男性拭子稍用力刮拭疣体、尿道口、或皮疹等损伤处以取得脱落细胞, 放入专用细胞保存液试管中, 可于 4℃ 保存, 24 h 内送检。

1.2.3 分型检测 采用基因芯片技术检测 26 种 HPV 基因型, 其中 9 种低危型包括 6、11、40、42、43、44、54、55、57; 17 种高危型包括 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、67、68、73。HPV 型特异性探针微量点样于基因芯片基质上。标本中的 HPV DNA 经提取、扩增、杂交和显色等过程, 以检测阅读系统自动采集图像并判读结果。具体实验操作时严格按照试剂盒说明书进行, 室内质控要求必须全部在控。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析。计数比例资料采用 χ^2 检验, 计量数据采用方差分析, 以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 男性 HPV 感染现状 602 例男性生殖器脱落细胞标本中, 检出 HPV 阳性 290 例, 阳性率 48.2% (290/602)。其中高危型 84 例, 低危型 137 例, 高低危混合型 69 例。多重基因型感染现象严重, 两种及以上的基因型感染占总阳性的 30.0% (87/290)。单一基因型感染共 203 例, 其中以单一低危型感染为主, 占 45.2% (131/290); 单一高危型占 24.8% (72/290)。见表 1。

2.2 男性 HPV 基因型分布 检出例次统计, 检出最多的基因型依次为 6 型(131 例次)、11 型(64 例次)、39 型(21 例次)、52 型(21 例次), 其他型检出次数低于 20 例次。低危基因型别主要以 6、11 型为主; 高危基因型 39、52、66、16、58、56、68 等基本成均匀分布状况。其他型别为少数, 见表 2。

表1 性病门诊男性 HPV 感染现状

Table 1. Prevalence of HPV infection in the male outpatients at the STD clinics

Infection type	Cases, n(%)
Low-risk genotypes	
Single infection	131(45.2)
Double infection	6(2.1)
High-risk genotypes	
Single infection	72(24.8)
Double infection	11(3.8)
Triple infection	1(0.3)
High- and low-risk mixed genotypes	
Double infection	44(15.2)
Triple infection	17(5.9)
Four-fold infection	6(2.1)
Five-fold infection	1(0.3)
Six-fold infection	1(0.3)

表2 性病门诊男性 HPV 基因型分布

Table 2. Distribution of HPV genotypes in the male outpatients at the STD clinics

HPV genotype	Cases detected, n(%)
Low-risk genotype	
6	131(31.9)
11	64(15.6)
40	8(1.9)
42	7(1.7)
44	5(1.2)
43	3(0.7)
55	3(0.7)
57	2(0.5)
54	1(0.2)
High-risk genotype	
16	17(4.1)
39	21(5.1)
52	21(5.1)
66	19(4.6)
58	16(3.9)
56	15(3.6)
68	15(3.6)
51	12(2.9)
53	10(2.4)
18	8(1.9)
59	8(1.9)
31	6(1.5)
33	6(1.5)
67	5(1.2)
35	3(0.7)
45	3(0.7)
73	2(0.5)
Total	411(100)

2.3 HPV 感染与男性临床症状 性病门诊男性 HPV 阳性感染者的主要临床症状表现为病毒性疣 43.1% (125/290) 与皮疹 41.0% (119/290)。病毒性疣组中以低危型为主,占 60.0% (75/125),显著高于高危型 (15.0%, 15/125) ($\chi^2 = 44.800, P < 0.05$),主要基因型别为 6 和 11 型。包皮/阴茎头炎组以低危型为主,占 56.0% (14/25),显著高于高危型 (32.0%, 8/25) ($\chi^2 = 7.280, P < 0.05$),主要基因型别为 6、11 型。皮疹与泌尿道感染组高危、低危型比例相当($\chi^2 = 1.015, 0.667, P > 0.05$)。无症状/体检组以高危型为主,占 84.6% (11/13),显著高于低危型 (0, 0/13) 与高低混合型 (15.4%, 2/13) ($\chi^2 = 13.001, P < 0.05$),主要基因型别为 16、18 型。全部低危型感染比例 (47.2%) 高于高危型 (29.0%) 和高危混合型 (23.8%) ($\chi^2 = 26.407, P < 0.05$)。各组感染者年龄分布均无显著差异性 ($F = 0.963, P > 0.05$)。见表 3。

表3 男性 HPV 感染者临床症状间差异性比较

Table 3. Clinical symptoms of HPV infection in the male outpatients at the STD clinics

Clinical symptoms	HPV infection n(%)	Age (yr)
Verruca	125	35.9 ± 12.0
Low-risk genotype	75(60.0)	36.1 ± 11.6
High-risk genotype	15(15.0)	32.7 ± 10.9
High- and low-risk mixed genotype	35(28.0)	36.8 ± 13.4
Erythra	119	34.7 ± 9.6
Low-risk genotype	46(38.7)	36.5 ± 9.6
High-risk genotype	46(38.7)	33.5 ± 7.9
High- and low-risk mixed genotype	27(22.6)	33.7 ± 11.8
Prepuce balanitis	25	33.1 ± 12.8
Low-risk genotype	14(56.0)	30.8 ± 14.1
High-risk genotype	8(32.0)	32.5 ± 9.2
High- and low-risk mixed genotype	3(12.0)	45.3 ± 11.0
Urinary tract infection	8	34.4 ± 7.8
Low-risk genotype	2(25.0)	33.0 ± 11.3
High-risk genotype	4(50.0)	33.3 ± 6.7
High- and low-risk mixed genotype	2(25.0)	-
Asymptomatic/Physical examination	13	33.9 ± 9.0
Low-risk genotype	0(0.0)	-
High-risk genotype	11(84.6)	33.7 ± 9.0
High- and low-risk mixed genotype	2(15.4)	-
Total	290	35.0 ± 10.9

3 讨论

HPV 病毒复制诱导上皮增生,伴有棘层增生和表皮角质化形成乳头状瘤体。目前发现有 150 多种 HPV 基因型,其中约 30 种可感染人类生殖器部位上皮细胞^[9]。本实验室 HPV 检测包含了其中 26 种可感染人类生殖器部位的常见基因型。其中低危型包括 6、11、40、42、43、44、54、55、57,可引起外生殖器疣体或轻微上皮细胞病变等。高危型 HPV 包含 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、67、68 和 73,此类病毒 DNA 能整合到宿主细胞的染色体上,长期持续感染可造成癌前病变^[10]。已明确高危型 HPV 持续感染是女性宫颈上皮病变的主要病因,所以高危型 HPV 的定期筛查已是成年女性健康必查项目之一^[4]。而男性 HPV 感染的检查没有得到足够的重视。男性感染的 HPV 病毒不仅仅是女性感染之源,其持续感染也会引起自身的疾病,如尖锐湿疣、生殖器皮疹、泌尿道感染、男性不育、生殖器官肿瘤与口咽部鳞癌等疾病^[8,11]。

本地区医院男性就诊者 HPV 感染阳性为 48.2%,与文献^[7-8]报道相近,但高于苏州地区报道^[12]。文献^[13-15]报道中男性 HPV 阳性率普遍高于女性。这可能是由于参与 HPV 筛查的男性数量远低于女性。本次调查中 2 年内只收集到 602 例男性 HPV 检查标本,而同时期女性 HPV 筛查标本达 50 246 例。特别是无症状/体检男性送检者更为稀少。男性人群中大量无症状携带者可能是女性人群 HPV 阳性率居高不下的重要原因之一。因此,预防与控制男性 HPV 感染应成为预防女性宫颈病变的主要工作之一。

不同地区的卫生环境与性行为方式会导致 HPV 感染率的地区差异。本研究中男性阳性患者中主要以低危型单一感染为主,占 47.2%;高危型单一感染占 24.8%。两重及以上基因型感染共占 30.0%,多重感染现象较为严重。这与男性性生活较为活跃有关。研究指出女性多重感染现象不是宫颈病变的危险因素,高危型持续感染才是必要条件^[16-17]。从各疾病组看,多重感染均存在,多重感染与疾病的严重程度之间可能并无关系,这有待进一步研究证实。

HPV 流行基因型也因地区不同而存在一定的差异。本研究中男性感染者中低危型 6、11 型占有比例高,分别占检出例次的 31.9% 和 15.6%,其次为高危型的 16、39、52、66 等,它们检出比例均在 5% 左右。其他各型别检出率均低于 4%。男性低

危型流行基因型与各地报道相一致,但高危型流行基因型地区差异较大^[7,18-19]。26 种分型中每种均有检出,说明本地区 HPV 基因型呈现多样化。

HPV 阳性患者中,主要临床症状表现为病毒性疣与生殖器皮疹,两者分别占总病例数的 41.3% 和 41.0%。统计结果显示病毒性疣与皮疹检出显著高于其他各组 ($P < 0.05$);男性低危型感染显著高于高危型和混合型感染 ($P < 0.05$)。病毒性疣组与包皮/阴茎头炎组中主要流行 6、11 等低危型;无症状/体检组中 16、18 型高危型占多数;皮疹组与泌尿道感染组中高、低危型呈均匀分布。低危型倾向于表现出明显可见的临床症状;而症状不明显或隐性携带者却以高危型为主。各临床症状组患者的年龄分布无统计学意义 ($P > 0.05$),说明 HPV 感染以及基因型分布不存在年龄差异。这与文献^[7,12]报道的不一致,也与女性各年龄段流行不同基因型存在差异^[15]。这可能由于 HPV 感染作为一种性传播疾病,一方面各年龄段的男性性活跃程度较为均等,另一方面 HPV 病毒也更易于感染并留植于女性。男性一旦发现 HPV 感染,其性伴侣均应采取积极预防措施,才能有效防止 HPV 感染。

本研究综合分析了本地区门诊男性 HPV 感染率、流行基因型以及与年龄、临床症状间的关系等,为男性 HPV 的预防与疫苗接种提供了流行病学依据。HPV 感染的预防与治疗必须同时在男性中持续进行普及与开展,充分重视男性隐性高危型 HPV、多重 HPV 感染、病毒性疣、生殖器官皮疹等的筛查,有效降低阴茎癌、宫颈癌等重大疾病的发生。

参考文献

- [1] Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: Evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(9): 690-698.
- [2] 程绍云, 华裕忠, 牟晓峰, 等. 宫颈上皮内瘤样病变患者宫颈乳头瘤病毒感染状况的筛查. *中华医学杂志*, 2015, 95(11): 857-859.
- [3] Demir F, Kimiloglu E, Igdem AA, et al. High risk HPV in situ hybridization, p16 INK 4A, and survivin expressions in cervical carcinomas and intraepithelial neoplasms: Evaluation of prognostic factors. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2014, 35(6): 708-717.
- [4] 张倩, 胡尚英, 冯瑞梅, 等. 高危型人乳头瘤病毒感染变化与宫颈癌及癌前病变发病风险的 15 年前瞻队列随访研究. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(10): 792-797.
- [5] Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*, 2015,

- 386(10008): 2078-2088.
- [6] 黄悦, 王林, 苏迎盈, 等. 人乳头瘤病毒疫苗的临床免疫学研究进展. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2016, 36(7): 534-539.
- [7] 王克迪, 徐东江, 苏建荣. 1074例性病门诊男性外生殖器脱落细胞人乳头瘤病毒基因型分析. *中华检验医学杂志*, 2016, 39(8): 625-628.
- [8] 吴锐浩, 周星星, 周武. 温州地区门诊男性就诊者人乳头瘤病毒基因型别分析. *中华男科学杂志*, 2016, 22(11): 1053-1055.
- [9] Hernadi Z, Gazdag L, Szoke K, *et al.* Duration of HPV-associated risk for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2006, 125(1): 114-119.
- [10] Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(5): 342-350.
- [11] 李玉艳. 人乳头瘤病毒感染与男性生殖健康的关系. *中华男科学杂志*, 2017, 23(4): 376-380.
- [12] 王建, 李文静, 徐红星, 等. 苏州地区门诊男性患者高危型人乳头瘤病毒基因型分析. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(22): 3085-3087.
- [13] 董丽, 胡尚英, 张倩, 等. 山西省宫颈癌筛查队列中人乳头瘤病毒基因型别分布10年动态变化规律研究. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(1): 20-25.
- [14] 赵宇倩, 赵方辉, 胡尚英, 等. 中国女性人群宫颈人乳头瘤病毒感染及型别分布的多中心横断面研究. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(12): 1351-1356.
- [15] 彭园园, 赵丽娟, 高虹, 等. 石家庄地区5092例女性HPV感染基因型分析. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2015, 29(4): 289-291.
- [16] 马莉, 丛笑, 卞美璐, 等. 高危型HPV分型检测作为子宫颈癌及其癌前病变初筛手段的探讨. *中华妇产科杂志*, 2015, (4): 246-252.
- [17] 包鹤龄, 刘毓宁, 王黎君, 等. 中国2006-2012年子宫颈癌死亡情况与变化趋势分析. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(1): 58-64.
- [18] 张弘, 徐明, 赵敬军. 福州地区尖锐湿疣患者HPV检验及基因分型分析. *中国皮肤性病学杂志*, 2014, (5): 488-489.
- [19] 邵锦欢, 肖翔, 钟阳青, 等. 东莞地区20400例HPV感染情况及基因型分布特点分析. *实验与检验医学*, 2016, 34(2): 166-169.

(收稿日期: 2018-03-26; 接受日期: 2018-06-08)

(本文编辑: 吴秋月)