

本文引用格式:罗倩,陈琳,丁锦.分析合肥市某地区 4 663 例体检女性 HPV 感染情况[J].安徽医学,2024,45(2):240-243.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.02.022

· 卫生服务研究 ·

分析合肥市某地区 4 663 例体检女性 HPV 感染情况

罗倩 陈琳 丁锦

[摘要] 目的 分析合肥市某地区体检女性宫颈人乳头瘤病毒(HPV)感染情况,为该地区女性 HPV 疫苗接种的选择提供相关建议。方法 选取 2022 年 1~12 月在中国科学技术大学附属第一医院南区健康管理中心自费参加宫颈 HPV 筛查的 4 663 例女性,并按照年龄分为 5 组(24 岁~、31 岁~、41 岁~、51 岁~和 61~72 岁组),利用聚合酶链式反应技术将采集的标本进行检测,随后对检测结果进行回顾性分析,包括受检者 HPV 所有基因型别,高危型别和低危型别以及多重感染的情况,同时归纳优势亚型的分布特点。结果 4 663 例体检者中检出 HPV 阳性者有 393 例,阳性人数感染率为 8.43%,各年龄段之间,HPV 阳性人数感染率差异有统计学意义($\chi^2=13.070, P=0.011$),HPV 的 3 种高低危感染模式感染率差异有统计学意义($\chi^2=27.731, P<0.001$)。Cochran-Armitage 趋势检验显示,随着年龄增加,HPV 感染率有上升趋势。各年龄段之间,多重感染模式差异无统计学意义($\chi^2=3.474, P=0.482$),其中感染的优势亚型主要为 52、53 和 16。结论 合肥市某地区体检女性宫颈 HPV 高低危感染模式具有年龄差异,而多重感染模式则无,感染率随着年龄增加会上升。感染的优势亚型主要为 52、53 和 16。

[关键词] 人乳头瘤病毒;宫颈癌;感染率;国内 HPV 疫苗

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.02.022

据统计,我国每年新发宫颈癌病例占全世界的 20%^[1]。研究显示,宫颈癌是女性恶性肿瘤中常见类型,在中国每年新增子宫颈癌病例约 14 万,死亡病例约 3.7 万^[2-4]。人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)本质是一群无包膜的双链 DNA 病毒,主要通过性生活传播^[5],就目前已知基因型别有 200 多种^[6]。在某个致病因素下,HPV 的 DNA 可以整合到宿主细胞的 DNA 上,从而影响细胞的基因调控,遂即可能导致宫颈发生病变甚至癌变^[7-8],且按照致癌潜能,可将 HPV 主要分为高危型和低危型^[9]。在不同条件下,HPV 基因型别的感染率有差异,与不同的影响因素密切相关,如环境因素、社会因素及个人因素等^[10]。本研究主要通过 2022 年合肥市某地区不同年龄段的常规体检女性 HPV 感染结果进行综合分析,为该地区女性 HPV 疫苗接种的选择提供相关建议,同时也为我国产 HPV 疫苗继续研发提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1~12 月中国科学技术大学附属第一医院南区健康管理中心常规体检要求筛

查宫颈 HPV 的女性 4 663 例。年龄 24~72 岁,平均(43±11)岁。排除标准:月经期、该时间段因已知阳性再次复查仍为阳性的体检人员。纳入标准:要求初次在本中心体检人员且已有性生活史、无宫颈疫苗接种史、无盆腔化疗放疗史、无妇科手术史、近 1 周无阴道用药史、近 3 d 无同房、无流产史、无妇科疾病史、无妊娠哺乳期、近 3 个月无激素用药史、无自身免疫性疾病史。按照年龄分为 5 组(24 岁~、31 岁~、41 岁~、51 岁~和 61~72 岁组),本研究已通过中国科学技术大学附属第一医院伦理委员会审批(伦理号:2023-RE-142)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与保存 由妇科医师进行样本采集,用无菌扩阴器(扬州美林医疗器械有限公司)暴露宫颈,用棉拭子擦拭过多的分泌物,宫颈刷在宫颈口转动 3~5 周采集足量的宫颈脱落细胞,然后迅速放进样本管(安徽同科生物科技有限公司)中,密闭送检。样本应立即检测,如果样本不能立即检测,在 2~8℃条件下保存不应超过 1 d,或在(-20±5)℃条件下保存不应超过 28 d。-70℃可长期保存(24 个月),尽量避免反复冻

基金项目:芜湖市科技计划成果转化项目(编号:2022cg25)

作者单位:230036 安徽合肥 中国科学技术大学附属第一医院南区健康管理中心(罗倩)

230031 安徽合肥 中国科学技术大学附属第一医院西区综合外科(陈琳)

241001 安徽芜湖 皖南医学院弋矶山医院妇产科(丁锦)

通信作者:丁锦,dingjin803@163.com

融样本(冻融次数不超过 10 次)。采用泡沫箱加冰袋密封进行运输(运输时间不超过 5 d)。

1.2.2 检验原理 基于实时荧光定量聚合酶链(polymerase chain reaction, PCR)技术,通过实时荧光 PCR 仪,在 4 种 PCR 反应混合液中分别采用 4 种荧光通道检测 HPV 基因。该检测体系含有尿嘧啶糖基化酶和脱氧尿嘧啶防污染措施,用来排除假阳性结果。以人 β -珠蛋白(HBB)作为内参对样本的采集、脱氧核糖核酸(DNA)的提取及 PCR 抑制因素进行监控。

1.2.3 实验步骤 首先,通过检验科医师先取出试剂盒中各组分,室温解冻,待其温度达室温后混匀备用,根据待测样本数、阴性对照数量和阳性对照数量,按比例(每反应 PCR 反应液 43.5 μ L+酶混合液 1.5 μ L)取相应量的 PCR 反应液和酶混合液,分别充分振荡混匀制备成 HPV16/58/35/HBB-PCR 反应混合液、HPV18/33/51/66-PCR 反应混合液、HPV45/59/39/56-PCR 反应混合液和 HPV31/52/68/53-PCR 反应混合液,在离心机中低速离心 30 s,每反应分别按照 PCR 反应液 43.5 μ L+酶混合液 1.5 μ L 分装至荧光 PCR 反应管中,2~8℃保存备用。其次,将悬浮于细胞保存液中的样本振荡混匀后,取 1 mL 细胞保存液于 1.5 mL 离心管中,12 000 r/min 离心 5 min,弃上清(如有明显溶血,可用生理盐水漂洗数次,直至无明显溶血)。加入 100 μ L DNA 提取液,充分混匀,100℃孵育 10 min。12 000 r/min 离心 2 min,2~8℃保存备用。取阳性对照和阴性对照各 20 μ L 至 1.5 mL 离心管,分别加入 100 μ L DNA 提取液,充分混匀,100℃孵育 10 min,12 000 r/min 离心 2 min,2~8℃保存备用。再次,取处理过的待检样本、阳性对照、阴性对照各 5 μ L,分别加到 4 种 PCR 反应混合液的 PCR 反应管中,盖上管盖(如有气泡,可用手指弹击,去除气泡),在离心机中低速离心 30 s 至管壁无明显液珠。最后,将 PCR 反应管放入 PCR 扩增仪样品槽,按对应顺序设置待检样本、阳性对照、阴性对照。TK6000 选择 FAM 通道、JOE 通道、ROX 通道、CY5 通道。设置 Reaction Volume 为 50。扩增条件为 50℃ 2 min,95℃ 10 min;95℃ 15 s,60℃ 1 min(收集荧光),循环 45 次;38℃ 5 s 终止,反应结束后记录和保存结果。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。正态分布计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示;计数资料以频数和/或率表示,组间比较采用 χ^2 检验,同时对数据进行 Cochran-Armitage 线性趋势 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV 感染率 4 663 例筛查宫颈 HPV 的女性中,实际 HPV 阳性人数为 393 例,HPV 阳性人数感染率为 8.43%(393/4 663)。各年龄段之间,HPV 阳性人数感染率差异有统计学意义($\chi^2=13.070, P=0.011$),HPV 的 3 种感染模式感染率差异有统计学意义($\chi^2=27.731, P<0.001$)。Cochran-Armitage 趋势检验结果显示, $Z=-2.726, P=0.006$ 。见表 1、2。

表 1 各年龄组 HPV 感染率分布情况

年龄	检测例数(例)	阳性例数(例)	感染率(%)
24 岁 ~	486	43	8.85
31 岁 ~	2 109	152	7.21
41 岁 ~	1 051	86	8.18
51 岁 ~	827	91	11.00
61 ~ 72 岁	190	21	11.05
总计	4 663	393	8.43

表 2 各年龄组 HPV 的 3 种感染模式[例(%)]

年龄	只含高危型	同时含高危型和 和低危型	只含低危型
24 岁 ~	40(93.02)	1(2.33)	2(4.65)
31 岁 ~	121(79.61)	8(5.26)	23(15.13)
41 岁 ~	63(73.26)	3(3.49)	20(23.26)
51 岁 ~	64(70.33)	4(4.40)	23(25.27)
61 ~ 72 岁	11(52.38)	5(23.81)	5(23.81)
总计	299(76.08)	21(5.34)	73(15.58)

2.2 HPV 多重感染 多重感染总人数为 69 例,在多重感染中,二重感染率 13.23%(52/393)及检出率 1.12%(52/4 663)最高。多重感染率在 61~72 岁组最高 3.16%(6/190)。各年龄段之间,多重感染率差异无统计学意义($\chi^2=3.474, P=0.482$)。见表 3、4。

表 3 HPV 多重感染检出情况

感染种类	感染例数(例)	感染率(%)	检出率(%)
一重感染	324	82.44	6.95
二重感染	52	13.23	1.12
三重感染	14	3.56	0.30
四重感染	3	0.76	0.06

注:总检测人数 4 663 例,其中阳性人数 393 例。感染率为感染例数与阳性人数比值;检出率为感染例数与总检测人数比值。

2.3 HPV 亚型感染排位 HPV 感染情况检出率排名前 3 的为 52 型(1.91%, 89/4 663)、53 型(1.24%, 58/4 663)及 16 型(0.94%, 44/4 663),即是所谓的优势亚型。在各个年龄组,排名前 3 的一重感染型别和多重感染型别皆有差别,均以 52 型为主,而 24 岁~组则增加了 58 和 59 型,61~72 岁组增加了 53、56 型;即使同

表4 各年龄组多重感染率分布情况

年龄	检测例数 (例)	一重感染例数 [例(%)]	多重感染例数 [例(%)]
24岁~	486	36(7.41)	7(1.44)
31岁~	2 109	125(5.93)	27(1.28)
41岁~	1 051	75(7.14)	11(1.05)
51岁~	827	73(8.83)	18(2.18)
61~72岁	190	15(7.89)	6(3.16)
总计	4 663	324(6.95)	69(1.48)

表5 各年龄组HPV优势亚型分布情况

年龄	一重感染第一位	一重感染第二位	一重感染第三位	多重感染第一位	多重感染第二位	多重感染第三位
24岁~	58、59	52、16	51	52	51、59	-
31岁~	52	51	16	52	16、53	58、51
41岁~	52、58	53	16	52、58	66	-
51岁~	52	53	58	52	58	16、51、53
61~72岁	53	52	56	52、53、56	16	-

一个年龄组,排名前3的一重感染型别和多重感染型别也略有差别,包括少见的51型和66型。见表5。

3 讨论

众所周知,HPV基因型别分布受多种因素影响,因此进行不同地区的HPV感染率以及感染常见亚型的分析,对HPV的流行病学及疫苗接种有重要意义,由于缺乏抗HPV病毒的特异性药物,HPV感染更多需要接种疫苗来预防^[11]。

本研究中,HPV感染率首先是61~72岁组中最高,其次是51岁~组,再次24岁~组,可看出数据的分布存在首尾2个高峰,与袁建晖等^[12]研究结果基本符合。分析61~72岁组及51岁~组感染率高的主要原因是HPV感染有隐匿性特点,与其绝经后激素水平、阴道内环境、机体免疫力、潜伏病毒再激活或病毒持续感染等相关,应重视此类人群的筛查,做好预防工作^[13]。分析24岁~组感染率较高的主要原因是性生活较多,增加感染的概率。本研究最小年龄为24岁,虽缺乏小于24岁的研究数据,但对低年龄段的女性保护也要引起重视。此外,各个年龄段中,HPV感染率是有差异的,感染的模式也存在差异,可见年龄是一重要影响因素,Cochran-Armitage检验发现,随着年龄的增加,HPV感染有上升趋势,考虑与高年龄段可能缺少疫苗的保护有关,因此,应尽可能降低高年龄段的感染率。

本研究HPV多重感染中主要为二重感染,其次为三重感染,最少的为四重感染。由此能看出随着感染型别增加,感染人数逐渐减少,四重感染有3人,其年龄分别为35岁、44岁和58岁,多重HPV感染率在61

~72岁组中最高,但是多重感染在各个年龄之间差异无统计学意义,与茅书为等^[14]研究结果基本符合,因此对于HPV多重感染要积极治疗。

本研究HPV感染率第一位的亚型为52、53和16。与Zhang等^[15]研究结果基本符合。在多重感染中,HPV16以混合感染方式出现,伴有HPV53和HPV51。由此看出,HPV52是合肥地区重点防治的亚型,可针对性选用含有52型的预防性HPV疫苗,且主要

以单一感染为主。李见等^[16]调查徐州地区重点防治亚型为HPV16,罗志舜等^[17]调查莆田地区重点防治亚型为HPV52,马丽娜等^[18]调查黑龙江地区重点防治亚型也为HPV16。优势亚型的差异考虑原因主要为多种因素,其中最主要的是因素是地域环境差异^[19]。赵雪莲等^[20]研究表明,年龄、民族、受教育程度、职业、经济条件等重要因素影响着宫颈癌筛查和HPV认知水平。本地仍需加大宣传的力度以及途径,尽管人们目前对HPV疫苗认知率欠缺,但愿意接种HPV疫苗人数所占比例相对较高^[21-22]。

综上所述,选择性应用预防性HPV疫苗是必要的,也能为我国女性HPV疫苗继续研发提供新思路。本文不足之处,后期可随访宫颈疫苗接种情况,来进一步评价疫苗接种情况对不同年龄段感染率,多重感染分布以及优势亚型的影响。

参考文献

[1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.CSCO宫颈癌诊疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2022:4.
[2] SUNG H,FERLAY J,SIEGEL R L,et al.Global cancer statistics 2020:globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J].CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209-249.
[3] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会.子宫颈癌诊断与治疗指南(2021年版)[J].中国癌症杂志,2021,31(6):474-489.
[4] 陈月.人乳头瘤病毒分型检测与宫颈疫苗在宫颈癌防治中的应用[J].医学理论与实践,2021,34(18):3251-3253.
[5] SZYMONOWICZ K A,CHEN J.Biological and clinical aspects of HPV-related cancers[J].Cancer Biol Med, 2020, 17(4): 864-878.

- [6] MAMMAS I N, SPANDIDOS D A, SOURVINOS G. Genomic diversity of human papillomaviruses (HPV) and clinical implications: an overview in adulthood and childhood[J]. *Infect Genet Evol*, 2014, 21: 220–226.
- [7] 张博, 柳鑫. 人乳头瘤病毒多重感染与宫颈癌前病变及宫颈癌关系的研究进展[J]. *中国性科学*, 2023, 32(2): 83–87.
- [8] CASTLE P E, PIERZ A, Stoler M H. A systematic review and meta-analysis on the attribution of human papillomavirus (HPV) in neuroendocrine cancers of the cervix[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(2): 422–429.
- [9] 胡淑怡, 李力, 胡晓宇, 等. 上海市312例基层医务人员 HPV 及其疫苗认知情况调查研究[J]. *安徽医学*, 2022, 43(11): 1352–1357.
- [10] LI K, LI Q, SONG L, et al. The distribution and prevalence of human papillomavirus in women in mainland China[J]. *Cancer*, 2019, 125(7): 1030–1037.
- [11] 王莹, 王晓川, 宋淑亚, 等. 洛阳市某三甲医院6538例女性 HPV 感染及亚型分布特征分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(11): 2014–2017, 2022.
- [12] 袁建晖, 范燕燕, 胡小青. 江西省妇女 HPV 分型感染大样本分析[J]. *医学理论与实践*, 2020, 33(22): 3842–3845.
- [13] 张爱凤, 韩娜, 胡玉玲. 北京通州地区妇女 HPV 亚型分布及感染状况及危险因素分析[J]. *公共卫生与预防医学*, 2019, 30(6): 95–98.
- [14] 茅书为, 张贤, 陈良琦. 2816例女性宫颈癌筛查 HPV 分型检测结果分析[J]. *医学理论与实践*, 2022, 35(2): 313–315.
- [15] ZHANG J, CHENG K, WANG Z. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China: a meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 302(6): 1329–1337.
- [16] 李见, 王露. 徐州地区人乳头瘤病毒感染及病毒分型与宫颈病变的关系[J]. *中国性科学*, 2020, 29(1): 130–134.
- [17] 罗志舜, 丁慕晨. 宫颈病变121例 HPV 分型及液基薄层细胞学检查的分析[J]. *福建医药杂志*, 2020, 42(1): 33–36.
- [18] 马丽娜, 范海博, 张俊涛, 等. 黑龙江24597例宫颈癌筛查女性 HPV 分型检测结果分析[J]. *中华临床实验室管理电子杂志*, 2019, 7(4): 223–225.
- [19] MEITES E, SZILAGYI P G, CHESSON H W, et al. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the advisory committee on immunization practices[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019, 68(32): 698–702.
- [20] 赵雪莲, 王岩, 刘植华, 等. 19201名女性对宫颈癌筛查及 HPV 疫苗的认知情况及影响因素分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(9): 623–629, 649.
- [21] 石郑阳, 郝金奇, 石继海, 等. 中国大陆人群对人乳头瘤病毒及 HPV 疫苗相关知识认知的 Meta 分析[J]. *肿瘤防治研究*, 2022, 49(5): 464–471.
- [22] 富诗岚. 中国大陆人群对人乳头状瘤病毒预防性疫苗的认知和态度[D]. 北京: 北京协和医学院, 2019.

(2023-07-04收稿)

(本文编校: 周雪春, 张迪)