

南京地区妇女宫颈人乳头瘤病毒感染和亚型分布情况

刘 邨, 成 建*

(南京医科大学附属南京妇幼保健院产前诊断中心, 江苏 南京 210004)

[摘要] **目的:**了解南京地区妇女宫颈人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染及亚型分布情况。**方法:**用核酸分子芯片快速杂交法对 7 531 名妇女进行宫颈脱落细胞 HPV DNA 基因分型检测,并对 HPV 感染率、亚型分布进行统计分析。**结果:**南京地区妇女宫颈部位 HPV 感染率为 33.0%(年龄标准化率为 37.3%);在 2 485 例 HPV 感染者中,≤24 岁年龄组妇女感染率最高,为 43.3%,各年龄组间 HPV 感染率有显著性差异;≤24 岁年龄组妇女多重亚型感染率最高,为 40.0%,各年龄组间的多重亚型感染率有显著性差异;在所检测出来的 21 种亚型中,HPV16、58、52 是最常见的高危亚型,感染率分别为 8.6%、7.6%、5.2%。**结论:**南京地区≤24 岁妇女宫颈部位 HPV 感染率较高,应作为宫颈疾病预防的重点人群。HPV16、HPV58、HPV52 是该地区妇女宫颈部位最常见的感染亚型。

[关键词] 人乳头瘤病毒;基因分型

[中图分类号] R181.8

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2013)02-206-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20130213

Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection among women in Nanjing

Liu Ye, Cheng Jian*

(Center of Prenatal Diagnosis, Nanjing Maternal and Child Health Care Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210004, China)

[Abstract] **Objective:**To analyze the prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus (HPV) infection among women in Nanjing, China. **Methods:**Fast nucleic acid hybridization chip was performed to detect cervical HPV DNA and genotype of 7 531 women and the prevalence and genotype distribution were analyzed. **Results:**The overall prevalence of cervical HPV infection was 33.0% among women in Nanjing (age-standardized prevalence was 37.3%). Among 2 485 HPV-positive women, the overall prevalence of HPV infection was highest in the group aged ≤24 years (43.3%) and there was significant difference between the prevalence of different age-stratified group; the overall prevalence of multiple genotypes HPV infection was highest in the group aged ≤24 years (40.0%) and there was significant difference between the prevalence of different age-stratified group; among the detected 21 HPV genotypes, the most common high-risk HPV genotypes were HPV16 (8.6%), HPV58 (7.6%), HPV52 (5.2%). **Conclusion:**The prevalence of cervical human papillomavirus among women aged ≤24 years in Nanjing was relatively high, cervical disease prevention program should give priority to this population; HPV 16, HPV 58 and HPV 52 were the most prevalent cervical HPV genotypes among women in Nanjing.

[Key words] human papillomavirus; genotype

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(2): 206-209]

人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 是

一种小分子双链无包膜 DNA 病毒, 基因组约 7.9 kb, 可通过人体皮肤及黏膜复层鳞状上皮的微小创口入侵, 感染上皮基底层细胞, 引起细胞损伤和恶性转变^[1]。HPV 的致病性与它的亚型有关, 目前从人类分离出来的乳头瘤病毒有 120 种亚型, 其中有 13 种亚型被国际癌症研究机构 (International Agency

[基金项目] 南京医科大学科技发展基金重点项目(2011NJ-MU215)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: changwjian@hotmail.com

for Research on Cancer, IARC) 认可为高危亚型^[2], 高危型 HPV 的感染可以导致宫颈癌、外阴癌、阴茎癌、肛门癌及口腔癌等恶性肿瘤, 其中约 70% 宫颈癌与 HPV16、HPV18 型持续感染有关^[3]。在低危型 HPV 中, HPV6、HPV11 型与绝大部分肛门生殖器疣的发生有关^[4]。HPV 的感染和亚型分布与所研究人群的年龄结构、社会经济背景、种族等因素有关^[5], 因此, 不同地区 HPV 亚型感染的研究数据对于该地区 HPV 疫苗接种、宫颈癌预防治疗等工作有着重要的参考价值。

1 对象与方法

1.1 对象

2010年9月~2012年3月在南京医科大学附属南京妇幼保健院普通妇科、妇保所门诊就诊, 并自愿接受宫颈部位 HPV DNA 分型检测的 7 531 名妇女, 年龄为 17~78 岁, 平均年龄(38.6 ± 9.2)岁, 剔除资料不详及在此期间内复查结果不一致者。

1.2 方法

标本使用专用 HPV 采样刷, 由妇科门诊医生取宫颈脱落细胞储存于有专门细胞保存液的取样管中, 4℃冰箱保存, 1 周内检测。

使用凯普生物科技有限公司提供的人乳头瘤病毒分型检测试剂盒(该试剂盒通过 2011 WHO HPV LabNet Proficiency Study 评估)及 Hybri-Max 医用核酸分子杂交系统, 对 21 种最常见的 HPV DNA 进行分型检测, 检测过程参照说明书, 包括标本 DNA 提取, 聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增, 导流杂交。结果判断, 根据芯片上 HPV 基因型分布的相应位点做出判断, 包括 HPV6、11、16、18、31、33、35、39、42、43、44、45、51、52、53、56、58、59、66、68、cp8304。

1.3 统计学方法

所有数据录入计算机, 采用 SPSS16.0 统计软件进行处理, 以百分率作为 HPV 感染的统计描述, 各年龄组间 HPV 感染率差异用 Pearson Chi-Square 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV 人群感染率

在接受 HPV DNA 分型检测的 7 531 例中, 共检出 HPV 感染者 2 485 例, 阳性率为 33.0%, 年龄标准化后阳性率为 37.3%(按第五次人口普查全国女性人口年龄构成进行标准化)。在 2 485 例 HPV 感染

者中, 单纯高危型感染占 67.0% (1 666/2 485), 单纯低危型感染占 6.6% (164/2 485), 单纯中国人常见亚型感染占 12.1% (301/2 485), 高危型、低危型、常见亚型混合感染占 14.2% (354/2 485)。

2.2 HPV 基因型分布情况

高危型感染中最常见的 3 种亚型分别是 HPV16、HPV58、HPV52 型, 感染率分别为 8.6% (645/7 531)、7.6% (576/7 531)、5.2% (389/7 531), 占全部阳性病例的比例分别为 26.0% (645/2 485)、23.2% (576/2 485)、15.7% (389/2 485); 低危型感染中最常见的 2 种亚型为 HPV11 和 HPV6, 感染率分别为 1.9% (144/7 531) 和 1.5% (116/7 531), 分别占全部阳性病例的 5.8% (144/2 485) 和 4.7% (116/2 485); 中国人常见亚型感染中最常见的亚型为 HPV cp8304, 感染率为 3.4% (253/7 531), 占全部阳性病例的 10.2% (253/2 485), 见表 1。

2.3 HPV 多重感染

在 2 485 例 HPV 感染者中, 单一亚型感染的妇

表 1 HPV 基因型分布情况

HPV 基因亚型	感染例数*	感染率 (%)	阳性病例构成比 (%)
高危型			
16	645	8.6	26.0
58	576	7.6	23.2
52	389	5.2	15.7
18	219	2.9	8.8
33	207	2.7	8.3
68	108	1.4	4.3
31	108	1.4	4.3
39	73	1.0	2.9
56	45	0.6	1.8
59	38	0.5	1.5
35	31	0.4	1.2
51	27	0.4	1.1
45	19	0.3	0.8
低危型			
11	144	1.9	5.8
6	116	1.5	4.7
44	24	0.3	1.0
42	14	0.2	0.6
43	4	0.1	0.2
中国人常见亚型			
cp8304	253	3.4	10.2
53	244	3.2	9.8
66	102	1.4	4.1

*: 统计不同亚型感染时多重感染者重复计数。

女比例为 72.9% (1 811/2 485), 2 种及 2 种以上亚型感染的妇女比例为 27.1% (674/2 485); 按年龄分组, ≤ 24 岁年龄组妇女多种亚型感染的比例最高, 为 40.0% (48/120), 55~65 岁年龄组妇女多种亚型感染的比例最低, 为 20.2% (23/114); 各年龄组间单一亚型感染和多种亚型感染的比例有显著性差异, 见表 2。

2.4 HPV 感染年龄分布

在 2 485 例 HPV 感染者中, ≤ 24 岁以下年龄组妇女 HPV 感染率最高, 为 43.3% (120/277); 65 岁以上年龄组妇女 HPV 感染率次之, 为 38.8% (26/67); 35~45 岁年龄组妇女 HPV 感染率最低, 为 31.3% (874/2 788); 各年龄组间 HPV 感染率有显著性差异, 见表 3。

3 讨论

宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一, 发病率仅次于乳腺癌, 全世界每年约有 50 万新发病例, 位居女性恶性肿瘤第 2 位, 且占女性生殖系统恶性肿瘤发病率的 73%~93%。在我国, 每年新增宫颈癌的发病人数高达 10 万例, 并且是几十年始终高居不下。但在欧美的一些发达国家, 宫颈癌的发病率远远低于这个数字, 并正处于逐年下降的趋势, 这在很大

程度上归功于发达国家对宫颈癌的有效预防和早诊早治。2002 年, 北美地区开始采用巴氏涂片细胞学检测和 HPV DNA 检测联合筛查方案, 进一步提高了宫颈疾病的筛查效率, 同时有效延长了筛查的间隔期。

不同地区的人群, 在人口年龄构成、社会经济背景、受教育程度、种族构成等方面存在差异, 这些差异都可以对 HPV 的感染产生影响; 同时, 不同地区实验室所采用检测方法的特异性和敏感性的不同也可能对 HPV 的检出率产生影响。与其他地区比较显示, 南京地区妇女宫颈 HPV 感染率 (年龄标准化率为 37.3%) 以单纯高危型感染为主 (67.0%), 远高于浙江地区 (13.3%)^[6] 及北京地区 (6.7%)^[7] 妇女宫颈 HPV 感染率, 低于辽宁地区妇女宫颈 HPV 感染率 (45.6%)^[8], 提示南京地区妇女宫颈部位 HPV 感染率与其他地区存在差异。因为所收集的研究对象未能提供关于收入、职业、教育水平、婚育状况、种族等方面的资料, 本研究仅根据现有资料对研究对象进行年龄分组分析, 结果显示, ≤ 24 岁年龄组妇女的宫颈部位 HPV 感染率最高 (43.3%), ≥ 65 岁年龄组妇女感染率次之 (38.8%), 35~45 岁年龄组妇女感染率最低 (31.3%), 各年龄组间的感染率有显著性差异, 提示年龄因素对 HPV 感染有影响, 南京地区 ≤ 24 岁妇女是宫颈部位 HPV 感染的高危人群, 这可能和该年龄段妇女性生活活跃有关。

单个亚型感染分布的数据显示, 南京地区妇女宫颈部位 HPV 感染率最高的亚型是 HPV16, 感染率为 8.6% (645/7 531), 占阳性病例的 26.0% (645/2 485)。虽然不同地区人群 HPV16 感染率不尽相同, 但是众多研究结果显示, HPV16 为中国大部分地区妇女宫颈部位最常见的感染亚型。南京地区妇女宫颈部位 HPV 感染率居第 2~4 位的亚型分别是 HPV58、HPV52、HPV18, 在多项以随机抽样人群作为研究对象的研究结果中显示, 亚洲地区 HPV58、HPV52 的感染率超过了 HPV18^[9-13], 但是, 在宫颈癌患者中的研究显示, HPV16、HPV18 依然是最常见的 2 种感染亚型, 约有 70% 的宫颈癌与 HPV16、HPV18 亚型的感染有关; 而 HPV58、HPV52 亚型仅分别与约 5% 的宫颈癌有关系。以上结果可能提示 HPV58、HPV52 亚型的细胞恶性转化能力较弱, 或者在宫颈癌发生发展的过程中, 这 2 种亚型的病毒较容易被机体自身免疫系统清除, 不能形成持续感染。

有随访研究显示, 宫颈部位感染 1 种 HPV 亚型的妇女感染第 2 种 HPV 亚型的风险增高^[14]; 同时,

表 2 HPV 多重感染情况

Table 2 HPV multiple infection status [n(%)]

年龄组	阳性	一种亚型感染	多种亚型感染
≤ 24	120	72(60.0)	48(40.0)
25~	822	617(75.1)	205(24.9)
35~	875	627(71.7)	248(28.3)
45~	528	386(73.1)	142(26.9)
55~	114	91(79.8)	23(20.2)
65~	26	18(69.2)	8(30.8)
总计	2 485	1 811(72.9)	674(27.1)

$$\chi^2 = 15.681, P = 0.008.$$

表 3 HPV 感染年龄分布

Table 3 The age distribution of HPV infection

年龄组	阴性 例数	阳性 例数	总例数	阳性率 (%)
≤ 24	157	120	277	43.3
25~	1 685	823	2 508	32.8
35~	1 914	874	2 788	31.3
45~	1 023	528	1 551	34.0
55~	226	114	340	33.5
65~	41	26	67	38.8
总计	5 046	2 485	7 531	33.0

$$\chi^2 = 18.595, P = 0.002.$$

宫颈病变的严重程度与宫颈部位 HPV 的多重感染有关,这里所指的多重感染包括多种高危 HPV 亚型感染及多种高危、低危 HPV 亚型的混合感染^[15]。本研究结果显示,在 2 485 例 HPV 感染者中,单一亚型感染的妇女比例为 72.9% (1 811/2 485),2 种及 2 种以上亚型感染的妇女比例为 27.1% (674/2 485);其中 ≤24 岁年龄组妇女宫颈 HPV 多种亚型感染的比例最高,为 40.0% (48/120),各年龄组间多种 HPV 感染的比例有着显著性差异。这个结果提示南京地区 ≤24 岁的年轻妇女宫颈部位感染多重 HPV 亚型的风险较高,同时,随着年龄的增长多重 HPV 亚型感染的比例有所下降,这可能和自身免疫系统对病毒的清除有关。

综上所述,本文发现南京地区 ≤24 岁年轻妇女宫颈部位 HPV 感染风险较高,应该作为宫颈疾病筛查预防的重点对象。但是需要考虑的一点是,本研究的研究对象主要是本院妇科门诊所接诊的就诊人员,该类人群中宫颈炎、宫颈上皮内瘤样变及宫颈癌等宫颈疾病的发生率通常会高于在本地区随机抽样所组成的研究群体,这可能对研究数据产生影响。

[参考文献]

- [1] Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116 (5): 1167-1173
- [2] Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens Part B: biological agents [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(4): 321-322
- [3] Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, et al. Human papillomavirus type distribution in 30 848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication [J]. *Int J Cancer*, 2011, 128 (4): 927-935
- [4] Vandepapeliere P, Barrasso R, Meijer CJ, et al. Randomized controlled trial of an adjuvanted human papillomavirus (HPV) type 6 L2E7 vaccine; infection of external anogenital warts with multiple HPV types and failure of therapeutic vaccination [J]. *J Infect Dis*, 2005, 192 (12): 2099-2107
- [5] Soto-De Leon S, Camargo M, Sanchez R, et al. Distribution patterns of taint with multiple types of human papillomaviruses and their association with risk factors [J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e14705
- [6] Ye J, Cheng X, Chen X, et al. Prevalence and risk profile of cervical human Papillomavirus infection in Zhejiang Province southeast China: a population-based study [J]. *Virology J*, 2010, 7: 66
- [7] Zhao R, Zhang WY, Wu MH, et al. Human papillomavirus infection in Beijing, People's Republic of China: a population-based study [J]. *Br J Cancer*, 2009, 101 (9): 1635-1640
- [8] Wang S, Wei H, Wang N, et al. The prevalence and role of human papillomavirus genotypes in primary cervical screening in the northeast of China [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 160
- [9] 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
- [10] Dai M, Bao YP, Li N, et al. Human papillomavirus infection in Shanxi Province People's Republic of China: a population-based study [J]. *Br J Cancer*, 2006, 95 (1): 96-101
- [11] Li LK, Dai M, Clifford GM, et al. Human papillomavirus infection in Shenyang City, People's Republic of China: a population-based study [J]. *Br J Cancer*, 2006, 95 (11): 1593-1597
- [12] Wu RF, Dai M, Qiao YL, et al. Human papillomavirus infection in women in Shenzhen City, People's Republic of China: a population typical of recent Chinese urbanisation [J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(6): 1306-1311
- [13] Sukvirach S, Smith JS, Tunsakul S, et al. Population-based human papillomavirus prevalence in Lampang and Songkla, Thailand [J]. *J Infect Dis*, 2003, 187 (8): 1246-1256
- [14] Rousseau MC, Pereira JS, Prado JC, et al. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection [J]. *J Infect Dis*, 2001, 184(12): 1508-1517
- [15] Bello BD, Spinillo A, Alberizzi P, et al. Cervical infections by multiple human papillomavirus (HPV) genotypes: prevalence and impact on the risk of precancerous epithelial lesions [J]. *J Med Virol*, 2009, 81(4): 703-712

[收稿日期] 2012-09-11