

流行病学调查研究

DOI: 10.11699/cyxh20130920

云南地区人乳头瘤病毒感染流行病学调查

刘 峰¹, 李 铮², 程 思¹

(1. 武警云南省总队医院检验科, 昆明 650111; 2. 昆明市延安医院检验科, 昆明 650051)

【摘要】目的:调查人乳头瘤病毒(human papilloma viruses, HPV)在云南地区的感染状况及其分布规律,为云南地区 HPV 流行病学研究提供依据。**方法:**运用导流杂交及基因芯片技术对 5 376 例女性进行 21 种 HPV 分型检测,统计 HPV 在云南地区的感染率及不同 HPV 型的比例。**结果:**(1)HPV 总感染率为 12.8%,21 种基因型检出 20 种,其中单一型别感染率为 10.4%,2 型混合感染率为 1.8%,3 型及以上混合感染率为 0.6%;(2)HPV52、16 型感染最为常见,其次为 HPV58、53、33、18,此 6 种 HPV 感染占总感染率的 65.4%;(3)高危型 HPV 在 ≤25 岁、26~35 岁、36~45 岁、≥46 岁年龄组的感染率依次为 7.4%、13.2%、11.6%、10.3%,组间比较差异具有统计学意义($\chi^2=15.33, P<0.01$)。低危型 HPV 在各年龄组的感染率依次为 1.2%、2.5%、2.2%和 1.3%,组间比较差异无统计学意义($\chi^2=6.44, P>0.05$)。**结论:**云南地区 HPV 感染率低于全国水平(16.1%),以单一亚型感染为主。HPV52、16 为高危型 HPV 感染主要型别,低危型 HPV 感染以 CP8304、HPV11、HPV6 3 型常见。HPV 各型别的感染率与年龄有一定关系。本研究结果可为宫颈癌的防治和未来抗原肽疫苗的设计提供重要的基础数据。

【关键词】人乳头瘤病毒;基因分型;基因芯片;宫颈癌;流行病学

【中国图书分类法分类号】R181.3+2

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-04-08

Epidemiological investigation on human papilloma virus infection in Yunnan province

LIU Feng¹, LI Zheng², CHENG Si¹

(1. Department of Laboratory Medicine, General Hospital of Yunnan Armed Police Force;

2. Department of Laboratory Medicine, Kunming Yan'an Hospital)

【Abstract】Objective: To investigate the infection condition and distribution regularity of human papilloma viruses (HPV) in Yunnan province and to provide references for epidemiologic studies of HPV in this district. **Methods:** Totally 5 376 female subjects were detected using flow-through hybridization and gene chip technique for HPV genotyping. Infection rate of HPV and the proportion of different HPV subtypes in Yunnan province were counted. **Results:** (1) Total infection rate of HPV was 12.8% with 20 out of 21 HPV genotypes being detected. Infection rate of single genotype was 10.4%, of two genotypes was 1.8% and of three or more than three genotypes was 0.6%. (2) The most common HPV genotypes were HPV52 and HPV16, followed by HPV58, 53, 33 and HPV18. Infection of all of these 6 HPV genotypes accounted for 65.4% of the total infection. (3) Infection rates of high risk HPV genotypes in the age groups of ≤25, 26~35, 36~45 and ≥46 were 7.4%, 13.2%, 11.6% and 10.3% respectively, with statistical differences between groups ($\chi^2=15.33, P<0.01$). Infection rates of low risk HPV genotypes in the age groups mentioned above were 1.2%, 2.5%, 2.2% and 1.3% respectively, without statistical differences between groups ($\chi^2=6.44, P>0.05$). **Conclusions:** HPV infection rate in Yunnan province is lower than the average level of China with single genotype infection being the most common. HPV52 and HPV16 are the high risk HPV genotypes and CP8304, HPV11, HPV6 are the low risk HPV genotypes. Infection rate of each HPV genotype is associated with age. Results obtained in this study can provide theoretical evidence for the prevention and treatment of cervical cancer.

【Key words】 human papilloma virus; genotyping; gene chip; cervical cancer; epidemiology

在我国,每年估计有 10 万例子宫颈癌新发病例,3 万名妇女死于宫颈癌。流行病学研究证实,反复持续高危人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)及宫颈癌发生的必要条件。

HPV 是一种无包膜的 DNA 病毒,根据 HPV 基因序列不同,目前已经确定的 HPV 型别大约有 200 余种,多于 40 种的型别可感染肛门生殖道和其他部位的上皮和黏膜^[1]。HPV 根据生物学特征和致癌潜能分为高危型和低危型,HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68 属于高危型,高危型与宫颈癌上皮内高度病变及恶性变的发生相

作者简介:刘 峰, Email: lf367@sina.com,

研究方向:分子病理诊断。

关;HPV6、11、42、43、44、CP8304 属于低危型,低危型不整合于宿主细胞基因组中,主要引起疣的发生。

研究显示:HPV 的感染具有很强的地域性,不同国家或地区 HPV 的感染率及基因型别分布均存在较大差异。本研究采用导流杂交和基因芯片技术对云南地区妇女进行 HPV 分型检测,以了解 HPV 在本地区亚型分布情况,为宫颈癌的预防提供基础科学依据。

1 材料与方法

1.1 标本来源

随机选取 2010 年 5 月至 2011 年 12 月于昆明、曲靖、昭通、红河等地区市县级医院门诊、体检及住院女性 5 376 人。纳入标准:有性生活史及单一宫颈成年女性;排除标准:既往有异常细胞学病史和宫颈癌及宫颈癌前病变史、既往有宫颈病变治疗史、目前正在妊娠或者妊娠终止 3 个月内、宫颈发育异常、双宫颈或者宫颈局部不明肿瘤者。严格按照凯普 HPV 核酸扩增分型检测试剂说明书要求,采集宫颈上皮,加入有细胞保存液的样本管内,4℃保存,3 日内送检。所有参加者实验前均签署知情同意书。

1.2 方法

DNA 提取、PCR 扩增和 HPV 分型检测均采用核酸分子

导流杂交系统(凯普生物科技有限公司),检测占中国人群 HPV 感染 95%的 21 种亚型^[1],包括 15 种高危型(即 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68),6 种低危型(6、11、42、43、44、CP8304)。操作步骤严格按照说明书进行。

1.3 统计学方法

用 SPSS 12.0 统计软件进行统计学分析。 χ^2 检验检测不同年龄组间不同 HPV 基因型分布差异。 $P\leq 0.05$ 认为有统计学差异。

2 结 果

2.1 21 种 HPV 型别感染的分布特征

2.1.1 总感染率 在送检的 5 376 例样本中,共检出 HPV 阳性 688 例,感染率为 12.8%。单一亚型感染者 558 例(10.4%),2 型混合感染者 98 例(1.8%),3 型及以上混合感染者 32 例(0.6%)。

2.1.2 HPV 各型别感染率 在 21 种 HPV 基因型别中除 HPV43 型未检出外,其余 20 种基因型均有检出。15 型高危亚型阳性 627 例,感染率为 11.7%。高危亚型以单一亚型感染为主占 79.3%,多亚型占 20.7%。5 型低危亚型阳性 105 例(多亚型感染者各亚型的阳性率重复计算),感染率为 2.0%。高危亚型以 HPV52(2.86%)、HPV16(2.68%)和 HPV58(1.69%) 3 型常见;低危亚型以 CP8304(0.8%)和 HPV11(0.71%)、HPV6(0.52%)3 型常见(表 1)。

表 1 HPV 感染的型别分布(例)
Tab.1 Distribution of HPV infection genotypes(n)

HPV亚型	年龄组(岁)				感染类型			合计(例/%) (n=5 376)
	≤25	26~35	36~45	≥46	单一型别感染	2型混合感染	3型及以上混合感染	
16	13	53	56	22	101	32	11	144(2.68)
18	2	28	18	8	41	14	1	56(1.04)
31	1	10	14	3	19	7	2	28(0.52)
33	1	25	22	9	25	19	13	57(1.06)
35	0	3	0	1	2	1	1	4(0.07)
39	1	11	10	5	14	10	3	27(0.50)
45	2	6	3	3	8	4	2	14(0.26)
51	2	5	9	6	15	3	4	22(0.41)
52	7	69	54	24	116	27	11	154(2.86)
53	7	27	20	10	33	20	11	64(1.19)
56	0	4	7	3	11	2	1	14(0.26)
58	8	35	34	14	62	18	11	91(1.69)
59	0	2	5	3	4	3	3	10(0.19)
66	3	12	6	0	11	7	3	21(0.39)
68	1	20	21	3	27	11	7	45(0.84)
6	1	11	11	5	15	5	8	28(0.52)
11	1	18	15	4	24	8	6	38(0.71)
42	0	0	1	0	0	0	1	1(0.02)
43	0	0	0	0	0	0	0	0(0.00)
44	2	1	1	0	2	1	1	4(0.07)
cp8304	2	19	18	4	26	12	5	43(0.8)

表 2 HPV 高危亚型感染的特征分布

Tab.2 Distribution of high-risk genotype of HPV infection

HPV 型别	52	16	58	53	33	18	68	31	39	51	66	45	56	59	35
例数 (n)	154	144	91	64	57	56	45	28	27	22	21	14	14	10	4
累计频率 (%)	20.50	19.20	12.10	8.50	7.60	7.50	6.00	3.70	3.60	2.90	2.80	1.90	1.90	1.30	0.50

表 3 HPV 感染的年龄分布

Tab.3 Age distribution of HPV infection

年龄	受检人数	阳性人数 (n, %)			合计	HPV 感染率 (%) ^a
		高危型	低危型	高危/低危混合		
≤25	516	35 (6.8)	3 (0.6)	3 (0.6)	41	7.9
26~35	1 923	231 (12.0)	25 (1.3)	23 (1.2)	279	14.5
36~45	2 037	224 (10.9)	33 (1.6)	12 (0.6)	269	13.2
≥46	900	87 (9.7)	6 (0.7)	6 (0.7)	99	11.0
合计	5 376	577 (10.7)	67 (1.3)	44 (0.8)	688	12.8

注: a, $\chi^2=18.84, P=0.000$

2.1.3 HPV 高危亚型感染的特征分布 见表 2。在 HPV 高危亚型感染中,以 HPV52 (20.50%)、HPV16 (19.20%) 和 HPV58 (12.10%) 为主,这 3 型的累计频率为 50.80%。

2.1.4 HPV 感染的年龄分布 各年龄段的划分及例数见表 3。高危型 HPV 在 ≤25 岁、26~35 岁、36~45 岁、≥46 岁年龄组的感染率依次为 6.8%、12.0%、11.0%、9.7%,组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2=12.91, P=0.005$)。低危型 HPV 在各年龄组的感染率依次为 0.6%、1.3%、1.6% 和 0.7%,组间比较差异无统计学意义 ($\chi^2=6.67, P=0.083$)。高危/低危混合型在各年龄组的感染率依次为 0.6%、1.2%、0.6% 和 0.7%,组间比较差异无统计学意义 ($\chi^2=5.31, P=0.150$)。

2.1.5 HPV 高危和低危混合感染率 高危型和低危型混合感染 44 例,占总混合感染的 33.8%,均为高危型感染 86 例,占总混合感染的 66.2%,此次统计中未发现均为低危型混合感染,提示目前 HPV 混合感染以高危型为主。在混合型感染中,共出现了 95 种不同组合,以 HPV16、33 组合最多 (10 例),其余多见的依次为 HPV16、52 (8 例), HPV58、53 (7 例), HPV33、52 (7 例), HPV16、58 (6 例), HPV68、58 (6 例), HPV52、CP8304 (5 例), HPV16、53 (5 例), HPV52、6 (5 例), HPV16、18 (4 例)。

3 讨论

宫颈癌已被世界卫生组织列为威胁女性生命的第 2 大肿瘤,其致病机制较为复杂。分子流行病学研究证实,反复持续高危 HPV 感染是 CIN 及宫颈癌发生的必要条件^[3]。据世界各地统计,非洲 HPV 感染率 22.1%,欧洲 8.1%,亚洲 8.0%^[4]。国内李霓等^[5]研究显示中国妇女 HPV 感染率为 16.1%,本研究结果显示云南地区感染率为 12.8%,低于全国水平,这可能是不同人群遗传背景差异或检测方法不同造成的。

HPV 型别分布有地区差异,不同的地区,不同的人群其流行的 HPV 型别不尽相同。Clifford 等^[6]对 11 个国家共 13 个地区 15 613 名无宫颈病变妇女中 HPV 的感染率进行分析,欧洲地区的型别分布以 HPV16、31、18 为主,亚洲地区以 HPV16、18、33 为主,南美地区以 HPV16、58、18 为主。李群等^[7]报道 HPV52、58 亚型在上海宫颈癌患者中的阳性率为 42.5%,中国南方地区 52、58 亚型的感染率较北方高,在台湾除 HPV16、18 型外,31、33、35 的感染率较高,显示在中国人中 16、18、52、58、31、33 为最常见的亚型。本研究结果显示:云南地区 HPV52、16 型感染最为常见,其次为 HPV58、53、33、18,此 6 种 HPV 感染占总感染率的 65.4%。由于高危亚型具有致癌性,因此认为本研究结果可为当地宫颈癌的防治提供重要的基础数据。

据有关报道^[8],世界主要地区的 HPV 感染高峰在 34 岁之前,35~44 岁年龄组的 HPV 感染率随之降低,除亚洲地区外其它地区老年组 HPV 感染率又有所回升。本研究结果与报道结果基本一致。同时本研究还对不同年龄组 HPV 高危型感染率进行统计分析,结果显示在不同年龄组中,HPV 高危型感染率不同或者不全相同,其中,≤25 岁组感染率最低 (6.8%),26~35 岁组 (12.0%) 达到高峰,之后小幅降低,呈单峰曲线分布,与其他性传播疾病感染类似^[8],各高发亚型在各年龄组的分布也体现这一规律,说明在性生活活跃期感染 HPV 几率增加,随着机体免疫清除,自我保健意识与认知程度的增强,感染率逐渐降低。

本地区 HPV 感染以单一型别感染为主,占感

染人数的 83.5%, 2 型混合感染占 14.2%, 3 型及以上混合感染占 4.7% (最多检测到 6 型混合感染)。多亚型混合感染主要以高危型混合感染为主, 占 66.2%, 高危低危混合感染占 33.8%, 本组数据中未发现均为低危感染者。多亚型混合感染中, 最常见为 HPV16 型合并感染, 其次为 HPV52 型。持续感染 HPV 会增加感染另 1 种型别 HPV 的几率, 多种型别的 HPV 感染不会影响 HPV 的持续感染^[9]。大部分的宫颈内皮损伤是由感染的 1 种 HPV 型别引起, 共感染的其它型别 HPV 作用不大, 这可能是因为当 1 种 HPV 型别增殖的时候, 其它型别的 HPV 处于潜伏状态, 但 HPV 的多亚型混合感染会使罹患宫颈癌的风险增加^[10]。因此临床须高度重视 HPV 多亚型混合感染, 积极治疗并进行严密追踪随访, 以降低宫颈癌的发生。

中国地域宽广, 人口众多, 型别分布复杂, 多价疫苗应用成本过高^[11], 因此, 明确一个地区流行的主要型别, 据此设计包括该地区范围内常见类型的基因芯片用于筛查诊断, 并根据常见感染类型研制针对性的基因疫苗, 为临床防治宫颈癌、预测病变进展、评估预后有着极其重要的意义。

参 考 文 献

- [1] Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology[J]. *Gynecologic Oncology*, 2007, 107(s1): 2-5.
- [2] 杨丹球, 陈凤坤, 唐惠英, 等. 广西沿海地区妇女宫颈癌患者人乳头瘤病毒(HPV)感染各亚型分布特点[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2011, 12(1): 14-16.
- [3] Yang D Q, Chen F K, Tang H Y, et al. Features of genotypes of human papillomavirus (HPV) infection in patients with cervical cancer in Guangxi coastal areas[J]. *Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2011, 12(1): 14-16.
- [4] de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(7): 453-459.
- [5] 李 霓, 代 敏. 中国妇女人乳头状瘤病毒感染的多中心横断面研究[J]. *中华疾病控制杂志*, 2008, 12(5): 411-415.
- [6] Li N, Dai M. Human papillomavirus infection in China: a multi-centric cross-sectional study[J]. *Journal of Disease Control & Prevention*, 2008, 12(5): 411-415.
- [7] Clifford G M, 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.
- [8] 李 群, 吴菲远. 人乳头瘤病毒(HPV)亚型与宫颈癌关系研究进展[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2007, 28(3): 1609-1610.
- [9] Li Q, Wu F Y. Research progress on relationship between human papilloma virus(HPV) subtype and cervical cancer [J]. *Journal of Qiqihar University of Medicine*, 2007, 28(3): 1609-1610.
- [10] Nielsen A, Kjaer S K, Munk C, et al. Type-specific HPV infection and multiple HPV types: prevalence and risk factor profile in nearly 12,000 younger and older Danish women[J]. *Sex Transm Dis*, 2008, 35(3): 276-282.
- [11] 张晓静, 袁 瑞, 代红莹. 重庆永川地区妇科门诊人乳头瘤病毒亚型分布的研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2010, 35(9): 1407-1410.
- [12] Zhang X J, Yuan R, Dai H Y, et al. The distribution of HPV infections in women seeking for examination in Chongqing yongchuan area [J]. *Journal of Chongqing Medical University*, 2010, 35(9): 1407-1410.
- [13] Gargiulo F, De Francesco M A, Schreiber C, et al. Prevalence and distribution of single and multiple HPV infections in cytologically abnormal cervical samples from Italian women[J]. *Virus Research*, 2007, 125(2): 176-182.
- [14] 余 南, 辜为为, 刘红娥, 等. 广州东部 HPV 基因型分布及优势基因型 E6/E7 核酸序列分析[J]. *中国人兽共患病学报*, 2009, 25(3): 220-225.
- [15] Yu N, Gu W W, Liu H E, et al. Distribution of the genotypes of human papillomavirus in east Guangzhou and coding sequences of E6/E7 of the dominant genotype[J]. *Chinese Journal of Zoonoses*, 2009, 25(3): 220-225.

(责任编辑: 冉明会)