

• 调查报告 •

太原地区 HPV 感染基因型分布与不同年龄段的相关性研究

罗慧琴¹, 王志刚², 李 玲¹, 刘付芹¹

(1. 解放军第 264 医院检验科, 山西太原 030001; 2. 海军出版社医疗所, 天津 300450)

摘要:目的 分析太原地区不同年龄段妇女人乳头瘤病毒(HPV)感染状况及基因型分布特点。方法 利用导流杂交基因芯片技术,对 901 例妇女阴道分泌物进行 HPV 分型检测,并对检测结果进行相关性分析。结果 901 例标本中 HPV 阳性检出率为 41.73%,其中单一感染、2 型感染、多型感染的感染率分别为 67.55%、21.28%、11.17%。HPV 感染者中检出率较高的亚型为 16 型(10.54%)、6 型(6.33%)、11 型(5.44%)、52 型(5.22%)和 58 型(4.33%);16~24 岁、25~34 岁、35~44 岁、45~54 岁、≥55 岁各年龄段人群中 HPV 感染率分别 57.43%、42.60%、35.45%、31.25%、51.56%,差异有统计学意义($\chi^2=31.94, P<0.05$)。结论 太原地区 HPV 感染以单一感染为主,与年龄分布具有相关性。

关键词:人乳头瘤病毒; 核酸杂交; 基因型; 年龄

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.21.019

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)21-2602-02

The relationship between sub-type HPV infection and different age groups in Taiyuan region

Luo Huiqin¹, Wang Zhigang², Li Ling¹, Liu Fuqin¹

(1. Department of Laboratory Medicine, 264 Hospital, Taiyuan, Shanxi 030001, China;

2. Medical Center of China Navigation Publications Press, Tianjin 300450, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between sub-type HPV infection and different age groups in Taiyuan region. **Methods** The status of HPV infection in 901 patients were examined by flow through hybridization and genechip technique. The various sub-types of HPV were analyzed with statistical. **Results** HPV infection rate of the 901 patients was 41.73%. Among them, 67.55% were infected by single HPV genotype, 21.28% were infected by two genotypes and 11.17% were infected by three genotypes. In the positive rates of HPV, The percentages of 16, 6, 11, 52, 58, were 10.54%, 6.33%, 5.44%, 5.22%, 4.33% respectively; For different age groups (16-24, 25-34, 35-44, 45-54, ≥55), The age-specific prevalence of HPV was 57.43%, 42.60%, 35.45%, 31.25%, 51.56% respectively. Statistics difference was noted between these cases ($\chi^2=31.94, P<0.05$). **Conclusion** HPV infection situation was comparatively severe and mostly were single infection in the Taiyuan area, age certainly had something to do with HPV infection.

Key words: Human papillomavirus; nucleic acid hybridization; genotype; age

人乳头瘤病毒(HPV)是一种诱发女性宫颈癌及生殖道病变的主要病原体,流行病学和基础研究已经证实 HPV 感染是宫颈上皮内瘤变和宫颈癌的主要病因^[1],且宫颈癌发病年龄逐步年轻化,平均为 39.5 岁^[2],严重危害到广大妇女的身体健康。不同的 HPV 型别感染,其病程的进展及转归也不尽相同。本研究利用核酸导流分子杂交技术,对 901 例临床样本进行分型检测,以了解太原地区 HPV 感染情况及其亚型分布,为 HPV 疫苗接种计划提供流行病学资料,有助于 HPV 病毒感染的早期预防。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 3 月至 2012 年 3 月到本院做 HPV-DNA 分型检测的女性病例 901 例(有临床检测指征),年龄 16~80 岁,平均年龄 36.09 岁。实验分 16~24 岁、25~34 岁、35~44 岁、45~54 岁、≥55 岁这 5 个年龄组。

1.2 仪器与试剂 采用 DA7600 荧光定量 PCR 仪(达安),HybriMax 医用核酸分子快速杂交仪(凯普),DNA 提取试剂盒(凯普),HPV-DNA 扩增分型检测试剂盒(凯普),金属干锅浴(杭州博日)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集和保存 以专用 HPV 取样器,插入子宫颈外口鳞柱交界部,顺时针或逆时针转动 5 圈,停留 10 s 后慢慢取出取样器放入标有受试者编码的含有保存液的小瓶中(内含 1 mL 样本处理液,能保持 DNA 完整性并抑制细菌生长),随

后送本院检验科进行 HPV-DNA 分型检测。-20℃保存,1 周后检测。

1.3.2 实验步骤 严格按试剂盒操作规程进行。

1.3.3 结果判定 严格按照凯普 HPV 分型检测试剂盒要求进行操作,肉眼观察检测结果,阳性点为蓝紫色圆点,根据阳性点在 HPV 芯片的分布判断 HPV 亚型。每 1 张芯片上有 PCR 反应质控点和杂交显色点各 1 个。质控点不显色提示试剂失效或操作有误需重新做实验,出现多个阳性点为多重感染。共能检测以下 21 型,包括 13 种高危型:HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68,5 种低危型:HPV6、11、42、43、44,3 种中国人群常见亚型:HPV53、66、CP8304。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行数据处理和统计学分析,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义,对多重感染者,各基因型阳性率不重复计算。

2 结果

2.1 HPV 感染的整体情况 在受检的 901 例标本中,阳性率为 41.73%(376/901);其中单一型别 HPV,感染率为 67.55%(254/901);2 型 HPV 感染率为 21.28%(80/901);多型感染率为 11.17%(42/901)。

2.2 不同年龄组 HPV 感染的阳性率 901 例标本中,16~24 岁感染率最高,为 57.43%;25~34 岁感染率为 42.60%;35~44 岁感染率为 35.45%;45~54 岁感染率最低为 31.25%;≥55 岁出现感染率的第 2 个高峰,为 51.56%。各年龄组之间差

异有统计学意义($\chi^2=28.492, P<0.05$)。不同年龄段的单一感染分别为 48.24%、72.03%、78.95%、68.89% 和 66.67%, 2 型感染分别为 25.88%、20.34%、16.84%、20.00% 和 27.27%, 多型感染分别为 25.88%、7.63%、4.21%、11.11% 和 6.06%。不同年龄段之间单一感染、2 型感染和多型感染之间有统计学意义($\chi^2=31.942, P<0.05$), 各个年龄段感染以单一感染为主。结果见表 1。

2.3 HPV 感染的型别分布 除低危型 42 型和 44 型外, 其余 19 个型别均有检出, 本研究人群 HPV 亚型分布情况见表 2。感染率最高的前 5 位 HPV 型别分别是 16、6、11、52、58 型,

其感染率分别为 10.54%、6.33%、5.44%、5.22% 和 4.33%。

表 1 各年龄组 HPV 感染情况[n(%)]

组别	n	阳性数	单一感染	双重感染	多型感染
16~24 岁	148	85(57.43)	41(48.24)	22(25.88)	22(25.88)
25~34 岁	277	118(42.60)	85(72.03)	24(20.34)	9(7.63)
35~44 岁	268	95(35.45)	75(78.95)	16(16.84)	4(4.21)
45~54 岁	144	45(31.25)	31(68.89)	9(20.00)	5(11.11)
≥55 岁	64	33(51.56)	22(66.67)	9(27.27)	2(6.06)
合计	901	376(41.73)	254(67.55)	80(21.28)	42(11.17)

表 2 各种 HPV 基因型在不同年龄段中的分布情况[n(%)]

亚型	16~24 岁(n=148)	25~34 岁(n=277)	35~44 岁(n=268)	45~54 岁(n=144)	≥55 岁(n=64)	合计(n=901)
16	17(11.49)	22(7.94)	36(13.43)	11(7.64)	9(14.06)	95(10.54)
18	4(2.70)	6(2.17)	3(1.12)	4(2.78)	4(6.25)	21(2.33)
31	6(4.05)	5(1.81)	8(2.99)	4(2.78)	1(1.56)	24(2.66)
33	6(4.05)	7(2.53)	7(2.61)	2(1.39)	0(0.00)	22(2.44)
35	1(0.68)	3(1.08)	2(0.75)	3(2.08)	1(1.56)	10(1.11)
39	4(2.70)	8(2.89)	3(1.12)	1(0.69)	1(1.56)	17(1.89)
45	0(0.00)	0(0.00)	1(0.37)	0(0.00)	1(1.56)	2(0.22)
51	11(7.43)	2(0.72)	6(2.24)	1(0.69)	0(0.00)	20(2.22)
52	11(7.43)	18(6.50)	11(4.10)	5(3.47)	2(3.13)	47(5.22)
56	5(3.38)	5(1.81)	5(1.87)	1(0.69)	3(4.69)	19(2.11)
58	14(9.46)	12(4.33)	7(2.61)	4(2.78)	2(3.13)	39(4.33)
59	4(2.70)	2(0.72)	3(1.12)	1(0.69)	1(1.56)	11(1.22)
68	5(3.38)	7(2.53)	3(1.12)	1(0.69)	1(1.56)	17(1.89)
6	15(10.14)	17(6.14)	8(2.99)	9(6.25)	8(12.50)	57(6.33)
11	17(11.49)	15(5.42)	12(4.48)	3(2.08)	2(3.13)	49(5.44)
42	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
43	11(7.43)	9(3.25)	7(2.61)	2(1.39)	0(0.00)	29(3.22)
44	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
53	5(3.38)	14(5.05)	3(1.12)	8(5.56)	5(7.81)	35(3.88)
66	6(4.05)	3(1.08)	2(0.75)	2(1.39)	4(6.25)	17(1.89)
CP8304	4(2.70)	5(1.81)	0(0.00)	2(1.39)	2(3.13)	13(1.44)

3 讨 论

HPV 是一组嗜上皮组织的无包膜、双链小 DNA 病毒, 可以特异地感染人的皮肤和黏膜的鳞状上皮细胞, 引起多种良、恶性病变。目前, HPV 感染已成为最常见的性传播疾病^[3], 至少有 50% 的人其一生会感染生殖器 HPV, 而高达 80% 的妇女在 50 岁之前会感染 HPV^[4], 因此, 了解妇女 HPV 感染情况, 加强对 HPV 易感人群的监测、随访和定期复查是有效降低宫颈癌发病率, 提高妇女生活质量的有效方法。本研究中 HPV 感染率为 41.73%, 总体阳性率高于世界范围的 HPV 感染率 (10.4%)^[5], 与国内针对 HPV 感染高危人群研究得出的约 50% 的感染率接近^[6], 但低于绍兴地区 (54.75%)、武汉地区 (64.50%) 和北京地区 (57.1%)^[7-9]。

本研究显示, 不同年龄组 HPV 均有较高的感染率, 且以高危感染为主。16~24 岁感染最高为 57.43%, 其次是大于或等于 55 岁的为 51.56%, 45~54 岁最低为 31.25%, 不同年龄段之间感染差异有统计学意义 ($\chi^2=28.492, P<0.05$), 与程娇影等^[10]的研究相吻合。出现两头高的原因可以解释为 16~24 岁年轻女性由于性生活频繁, 免疫系统未能被致敏, 易受 HPV 感染, 如果是持续感染高危 HPV, 很有可能进一步导致宫颈恶性病变, 另外性伴侣过多、性生活过早、性行为紊乱、孕产次数多、吸烟及不良卫生习惯等是 HPV 持续感染的主要原

因^[11]。≥55 岁年长女性由于绝经后卵巢功能的下降, 雌激素水平降低, 机体对外界有害因素的抵抗力减低, 从而易导致 HPV 感染。可见, 年龄是 HPV 感染的一个重要因素^[12], 了解 HPV 各型别在各年龄段的感染特点, 有助于在研发和应用预防性疫苗时有效地选择目标人群。

高危型 HPV 持续感染是子宫颈癌及癌前病变的必要条件, HPV 基因型分布有地区差异, 与宫颈癌相关的型别也不尽相同。尽管在不同国家、不同地区 HPV16 的检出率不同, 但都有相对较高的水平。在太原地区 901 例女性人群中, 除 42、44 两个型别未检出外, 检出率最高的仍然是 HPV16, 占阳性总感染的 25.27% (95/376), 其后依次是 6、11、52、58、53、43、31、33、18、51、56、66、68、39、CP8304、59、35、45, 高危型排在前三位的是 16、52、58, 与同内文献报道相同^[13]。在本地区的阳性感染中, 以单一感染为主, 阳性率高达 67.55%, 2 型感染率为 21.27%, 多型感染率为 11.17%, 不同年龄段之间单一感染、2 型感染和多型感染之间有统计学意义 ($\chi^2=31.942, P<0.05$)。有研究显示, 大部分的宫颈内皮损伤是由感染一种 HPV 型别引起, 而共感染的其他型别的 HPV 作用不大, 这可能是当 1 种 HPV 型别增殖的时候, 其他型别的 HPV 处于潜伏状态, 感染多种 HPV 型别会增加细胞异形增生和妇女宫颈癌的风险^[14]。

菌药物的药敏结果,见表 2。原始霉素、交沙霉素、强力霉素的敏感率最高,氧氟沙星、环丙沙星敏感率最低。

表 2 380 株 Uu 对 9 种抗菌药物的药敏结果 (%)

药敏结果	原始霉素	交沙霉素	强力霉素	四环素	克拉霉素	红霉素	阿奇霉素	氧氟霉素	环丙沙星
敏感率	94.9	93.9	90.3	76.8	71.8	49.9	48.8	12.5	8.5
耐药率	5.1	6.1	9.7	23.2	28.2	50.1	51.2	87.5	91.5

2.3 2007~2009 年 Uu-DNA 检测结果,见表 3。785 可疑病例中,男性 298 例,Uu 检出率为 30.5% (91/298);女性 487 例,Uu 检出率为 63.7% (310/487);共检出 401 例,总检出率 51.1% (401/785)。

表 3 2007~2009 年 Uu-DNA 检测情况 [n 或 n (%)]

组数	n	Uu-DNA 阳性
男性	298	91(30.5)
女性	487	310(63.7)
合计	785	401(51.1)

3 讨 论

Uu 是人类泌尿生殖道最常见的寄生菌之一,与人类的多种疾病有关,所引起的疾病最常见的是(NGU)^[2]。

本研究表明,目前本院 NGU 感染中支原体培养检出率为 40.2%,高于杨雅蓓^[3]报道的 25.6%,低于刘颖和徐玮^[4]报道的 56.86%,与江培涛^[5]报道的 34.8%基本一致。女性阳性率 54.9%,男性阳性率 20.2%,女性明显高于男性,这主要与支原体侵犯女性生殖道的机会高于男性有关^[5]。从支原体对 9 种抗菌药物的药敏结果来看,支原体比较敏感的抗菌药物为原始霉素、交沙霉素、强力霉素,这与刘颖和徐玮^[4]的报道一致,与杨雅蓓^[3]的报道、邱小燕等^[6]的报道基本一致。故此 3 种药物可作为临床首选用药。而氧氟沙星、环丙沙星的敏感率很低,与刘颖和徐玮^[4]报道一致,低于杨雅蓓^[3]、邱小燕等^[6]的报

道,不能再用于本地区支原体感染的治疗。对于支原体感染的泌尿生殖道炎症的治疗,医生可根据此耐药分析结果选择敏感性高的药物,如原始霉素、交沙霉素、强力霉素。最好不要选择氧氟沙星、环丙沙星治疗支原体感染。

核酸检测中 Uu 总检出率为 51.1%,男性为 30.5%,女性为 63.7%,均高于培养,这与核酸检测灵敏度高有关。并且核酸检测快速简便,医生可根据此药敏分析经验性选药,减少患者等待的时间,尽快用药,减轻患者痛苦。

参考文献

- [1] 张卓然. 临床微生物学和微生物检验[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:289-295.
- [2] 洪秀华. 临床微生物学检验[M]. 北京:中国医药科技出版社,389-394.
- [3] 杨雅蓓. 206 例男性尿道炎患者的解脲支原体药敏分析[J]. 中国医学检验杂志,2007,8(6):418-422.
- [4] 刘颖,徐玮. 女性生殖道支原体感染及药物敏感分析[J]. 中国医学检验杂志,2006,7(5):341-342.
- [5] 江培涛. 113 株泌尿生殖道解脲支原体药敏试验结果分析[J]. 中国医学检验杂志,2008,9(2),86-88.
- [6] 邱小燕,王文忠,付千钧,等. 支原体 487 株药敏试验测定[J]. 中国感染与化疗杂志,2006,6(4):263-264.

(收稿日期:2012-02-12)

(上接第 2603 页)

众多的研究已证明妇女宫颈癌的发病与 HPV 感染密切相关,宫颈癌发生的主要原因是长期反复的高危型 HPV 感染,且不同的国家和地区、不同的地理环境和种族之间,HPV 各型别的分布也存在差异,明确 HPV 在特定地区及人群感染及型别分布差异,对 HPV 所致疾病的防治及宫颈癌疫苗研制与应用具有重要的指导意义。

参考文献

- [1] Gissmann L. HPV vaccines:preclinical development[J]. Arch Med Res,2009,40(6):466-470.
- [2] 钱建华,谢幸,进大风,等. 子宫颈人乳头瘤病毒感染的流行病学特征[J]. 中华妇产科杂志,2003,38(11):712-714.
- [3] Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection;epidemiology and pathophysiology [J]. Gynecol Oncol, 2007, 107 (Suppl 1):S2-S5.
- [4] Paavonen J. Human papillomavirus infection and the development of cervical cancer and related genital neoplasias[J]. Int J Infect Dis,2007,11(Suppl 2):S3-S9.
- [5] 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.

- [6] 彦华,于建宪,王丽丽,等. 导流杂交 HPV 基因分型在宫颈 LCT 中应用[J]. 齐鲁医学杂志,2008,23(3):249-251.
- [7] 陶萍萍,张国荣. 妇科门诊 21 种人乳头瘤病毒感染状况分析[J]. 中日友好医院学报,2008,22(4):208-211.
- [8] 胡兴文. 武汉地区宫颈感染人乳头瘤病毒基因分析[J]. 实用医技杂志,2007,14(14):1830-1832.
- [9] 杨英捷,赵健,李雪倩,等. 2285 例女性下生殖道人乳头瘤病毒感染筛查结果分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2006,22(6):444-445.
- [10] 程娇影,卞美璐,马莉,等. HPV 感染年龄与高度宫颈上皮内瘤变的关系[J]. 中国妇产科临床杂志,2011,12(2):119-121.
- [11] 段培芬,冯向前. 山西省某县宫颈癌危险因素现况调查[J]. 长治医学院学报,2010,24(3):177-179.
- [12] 王雪春,孙蓬明,林芬,等. 某地区 HPV 不同亚型感染与宫颈病变的相关研究[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(10):1024-1026.
- [13] 陈占国,周武,许张晔,等. 导流杂交方法检测人乳头状瘤病毒分型的临床应用[J]. 中华医院感染学杂志,2008,18(9):1345-1348.
- [14] 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.

(收稿日期:2012-03-09)