

• 调查报告 •

合川地区妇女 HPV 基因分型调查分析

刘 兵, 易琼英, 杨联云, 黄志成
(重庆市合川区人民医院 检验科 401520)

摘要:目的 分析合川地区人乳头瘤病毒(HPV)各亚型的分布情况,为合川地区 HPV 分子流行病学研究提供依据。方法 采用核酸分子芯片快速杂交法检测宫颈细胞 HPV,对 1 832 例妇科门诊就诊者进行 HPV 分型检测。结果 检出 HPV 阳性者 701 例,总阳性率为 38.26%,其中高危型 HPV 合并其他型别感染 359 例,占感染率 19.6%,以 HPV16,52,58 为主。结论 HPV 基因分型可同时进行多种亚型的检测,有利于对宫颈癌的早期预警和早期治疗。

关键词:乳头状瘤病毒科; 基因型; 流行病学,分子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.14.025

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)14-1833-02

A survey analysis on human papilloma virus genotyping of women in Hechuan region

Liu Bing, Yi Qiongying, Yang Lianyun, Huang Zhicheng

(Department of Clinical Laboratory, People's Hospital, Hechuan, Chongqing 401520, China)

Abstract: Objective To learn type-specific prevalence and distribution of human papillomavirus (HPV) in Hechuan region for supplying basis for study on epidemiological. **Methods** Fast nucleic acid hybridization microchip was employed to detect the HPV in cervical cells. **Results** Among the 1 832 patients, HPV was detected in 701 patients (38.26%). The high-risk type were 359 cases (19.6%), and mainly in subtypes 16, 52 and 58. **Conclusion** The detection of HPV genotype is important for the patients who underwent cytologic screening in early period diagnosis and prevention.

Key words: papillomaviridae; genotype; epidemiology, molecular

人类乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是一种小的 DNA 双链病毒,可以特异性感染人皮肤和黏膜的鳞状上皮细胞,引起多种良、恶性病变,最为常见的就是尖锐湿疣和子宫颈癌,根据其致癌性强弱又分为高危型和低危型^[1-3]。为了解本地区女性 HPV 的感染情况和型别分布,作者对 2010 年 1 月至 2012 年 6 月来本院就诊的 1 832 例女性下生殖道标本进行 HPV 基因分型检测,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例共 1 832 例,来源于本院妇科门诊就诊者,有宫颈炎或宫颈糜烂等临床指征且自愿接受生殖道 HPV 感染筛查的有性生活妇女。年龄 18~86 岁,平均 39.8 岁。从年龄≤29 岁开始,以 10 岁为一龄组,到≥70 岁,分为 6 个年龄组。

1.2 仪器及试剂 达安基因扩增仪; Hbrimax 医用核酸分子快速杂交仪; HPV 扩增分型检测试剂盒(凯普生物化学有限公司); DNA 提取试剂盒(达安公司)。

1.3 标本采集及保存方法 用窥阴器暴露宫颈,拭去宫颈口黏液,将宫颈刷置于宫颈口,轻轻搓动宫颈刷使其顺时针方向旋转 5 周。慢慢取出宫颈刷。将其放入标有患者编号的取样管内,取样管中已加有专用细胞保存液,拧紧瓶盖。标本在室温保存放置不超过 2 h,4℃保存不超过 2 4 h,-20℃保存不超过 3 个月。样本应避免反复冻融。

1.4 试验方法

1.4.1 样本处理 严格按 DNA 提取试剂盒步骤操作。

1.4.2 PCR 扩增 按照 PCR 试剂盒要求操作,每次实验必须设置一个阴性对照及阳性对照,处理方法同标本。

1.4.3 杂交及显色 严格按照仪器及试剂说明书操作。观察结果时,当对照膜条 PC 点出现 Biotin 点和 IC 点时提示 PCR、杂交、显色等各个环节操作正常,此时结果真实有效。

1.5 统计学处理 用 SPSS14.0 分析进行统计分析。对多重感染者,各亚型的阳性不重复计算。

2 结果

2.1 HPV 检测结果 1 832 例女性患者中,HPV 阳性 701 例,总阳性率 38.26%,见表 1。其中高危基因型 362 例(19.76%,HPV16,18,31,33,35,51,52,56,58,68),低危基因型 339 例(18.5%,HPV6,44,53,55,66,cp8304)。HPV 各亚型检出单一型感染及多重性感染情况见表 2~3。HPV 各亚型感染情况见表 4。

表 1 各年龄组 HPV 感染情况

年龄组	基因型分型结果				总计 (n)
	阳性例数			阴性 例数[n(%)]	
	低危型(n)	高危型(n)	总数[n(%)]		
~29	38	25	63(3.44)	67(3.66)	130
30~39	95	113	208(11.35)	301(16.43)	509
40~49	106	120	226(14.52)	397(21.67)	623
50~59	74	79	153(8.35)	256(13.97)	409
60~69	20	19	39(0.46)	69(3.77)	108
70~	6	6	12(0.65)	41(2.23)	53
总计	339	362	701(38.26)	1 131(61.74)	1 832

表 2 各年龄组 HPV 单一、多重感染阳性率情况

年龄组	HPV 阳性						总计
	单一型			多重感染型			
	低危型[n(%)]	高危型[n(%)]	总计(n)	低危型[n(%)]	高危型[n(%)]	总计(n)	
~29	26(48.1)	28(51.9)	54	3(33)	6(67)	9	63
30~39	97(52.4)	88(47.6)	185	5(21.7)	18(78.3)	23	208
40~49	95(49.7)	96(50.3)	191	8(22.9)	27(77.1)	35	226
50~59	78(54.9)	64(45.1)	142	4(36.4)	7(63.6)	11	153
60~69	19(54.3)	16(45.7)	35	1(25.0)	3(75.0)	4	39
70~	6(60.0)	4(40.0)	10	0(0.0)	2(100.0)	2	12
总计	321(52.0)	296(48.0)	617	21(25.0)	63(75.0)	84	701

表 3 各年龄组多重感染情况

年龄组	多重感染型亚型数		
	2	3	总计
~29	8	1	9
30~39	21	2	23
40~49	30	4	35
50~59	10	1	11
60~69	3	1	4
70~	2	0	2
总计	74	9	84

表 4 HPV 高危亚型感染情况

高危型 基因亚型	病例数		
	单一基因型	多重感染基因型	总计
HPV16	124	29	153
HPV18	18	4	22
HPV31	9	2	11
HPV35	2	0	2
HPV51	3	0	3
HPV52	63	13	76
HPV56	8	2	10
HPV58	53	13	66
HPV68	15	1	16
合计	295	64	359

3 讨 论

HPV 是全球范围内最常见的性传播疾病^[4-6]。调查显示超过 80% 的妇女可能感染 HPV 病毒,大多数妇女感染 HPV 病毒只是短暂的,不会发展严重的宫颈病变或癌症^[7]。目前的研究已发现 HPV 有 100 多个亚型,不同的基因型感染率存在较大的地区差异^[8-10]。

HPV 感染率变化也可能是检测方法和标本种类不同和数量变化有关。因此,精确和准确的 HPV DNA 测试要依赖于一个适当的 HPV 基因分型方法的选择。笔者采用 HPV 基因分型芯片检测系统特异性强、灵敏度高,结果准确可靠同时识别

18 个 HPV 基因亚型(包括 10 个高危型和 8 个低危型),高灵敏度的分析和多个 HPV 亚型感染的可靠检测优点,它与直接测序数据显示出良好的相关性。

本研究 HPV 感染率为 38.3%,高危型 HPV 感染阳性率为 19.8%。本研究显示 HPV 感染率在 29 岁年龄组达高峰,然后逐步下降至 40~49 岁年龄组,以后又逐渐稳步上升至 70 岁以上年龄组,不同年龄组 HPV 感染率之间有很大不同。其他国家或地区曾有研究报道 HPV 感染率和年龄呈 U 型,形成 U 型的可能原因是 HPV 感染和激活可能与年龄有关系^[10-11]。可能我们的研究数量较少,因此 U 型不是很明显。

HPV 基因型分布有区域差别^[12]。根据不同的研究表明,在欧洲、中美洲和南美洲最常见的是 HPV16 型,其次为 HPV18、HPV52;在亚洲主要是 HPV52、HPV58;北美洲主要是 HPV52、HPV53。原因可能是这些地区不同人种的不同性交习惯以及人群迁移的造成的。因此不同的地区宫颈癌的筛查和 HPV 预防接种的政策就会有所不同,应根据本地区人口、HPV 基因型分布而有所调整。由于本研究在本地区还是首次进行调查,因此无法纵向比较,但从本地区相邻地区进行横向比较。本究表明,3 个最流行的高风险 HPV 亚型分别为 HPV16、HPV52、HPV58,和重庆地区 HPV 感染情况基本吻合^[13-14]。这一研究结果对进一步了解 HPV 的传播、疫苗研制及相关肿瘤预防策略的制定具有重要意义,同时也对本地区的流行病学提供了重要资料。

多种感染 HPV 的病例占有感染病例的 11.98%,一些研究报告认为,感染多基因型的妇女发展为组织异常、细胞病变和子宫颈癌的风险比单一型感染要高得多^[15]。因此,检出多重感染对预防和治疗都很重要。

总之,这项研究提供了本地区妇女最有代表性的患病率和 HPV 特定类型的分布,并表明人乳头状瘤病毒感染的流行病学和其他地区的不同,为临床诊断和 HPV 预防疫苗提供帮助。但由于我们研究的标本量较少且 HPV 亚型不全,可能患病率和实际有一定差异。

参考文献

[1] zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer from basic studies to clinical application[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2: 342-350.
 [2] 李瑞珍,石菊芳,周庆芝,等. 5 应用基因芯片技术检测高危型人乳头瘤病毒在宫颈癌筛查中的评价[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(5): 307-311.
 (下转第 1837 页)

阳性率中, HSV-IgM 阳性率最高(3.97%), 其次为 RV-IgM (1.90%)、TOX-IgM(1.32%)、CMV-IgM(0.74%), 相互间进行比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与国内其他地区相比较, 本地区阳性率高于大连市^[3]、景洪地区^[4]; 与佛山地区^[5]阳性率相接近, 但低于深圳^[6]、山西^[7]等地区。这可能与地理位置、气候环境、卫生状况等条件有关系。CMV 是最常见先天性宫内感染因素之一, 约占活产婴儿 0.5~2.5%^[8], 调查显示本地区育龄妇女 CMV-IgM 阳性率在 TORCH-IgM 感染中最低, 这可能与育龄妇女注意锻炼身体, 提高机体免疫功能; 注意环境卫生、饮食卫生有关系。

在广东地区适龄妇女与高危妇女比较中发现, 适龄妇女 RV-IgM、CMV-IgM、HSV-IgM 的阳性率分别为 2.05%、0.78%、4.42%, 明显高于高危妇女的 1.33%、0.58%、2.26%; 而高危妇女只有 TOX-IgM 阳性率 2.19% 高于适龄妇女的 1.18%。适龄妇女与高危妇女两者之间进行比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。本地区适龄妇女 RV-IgM、CMV-IgM、HSV-IgM 感染高于高危育龄妇女, 说明适龄妇女比高危妇女更容易感染 RV、CMV、HSV。与较早前北京地区报道^[9]并不相符, 具体原因还待进一步探讨。虽然高危妇女只有 TOX-IgM 阳性率较高, 其余病原体阳性率都低于适龄妇女, 但必不能忽视其对高危妇女的影响。近年来, 高危妇女逐年增加, 随着怀孕年龄的增大, 风险也相应增加, TORCH-IgM 感染将加重对高龄孕妇母婴健康的影响。因此, 提高对高危妇女进行早期 TORCH-IgM 检测, 显得尤为重要。

另外不同季节对 TORCH-IgM 感染影响较大, 广东地区育龄妇女夏季 TORCH-IgM 感染明显高于春、秋、冬季。从优生优育角度出发, 准备要宝宝的育龄妇女应该尽量避开夏季 TORCH-IgM 高发期。HSV 病原体是 TORCH 所有病原体中感染率最高的病原体, 是本地区 TORCH 感染的主要病原体。HSV 感染约有 1/3 可能传给胎儿, 其中 80% 由 HSV 感染引起胎儿宫内感染, 诱发流产、早产等^[10]。因此, 育龄妇女要警

惕个人卫生, 慎防 HSV 感染。

综上所述, 了解育龄妇女健康状况, 将 TORCH-IgM 筛查列为育龄妇女常规检测项目之一, 降低妊娠孕妇 TORCH 的感染率, 对我国实行优生优育工作具有重要意义。

参考文献

- [1] 肖征, 周光, 胡琳琳. TORCH-IgM 抗体检测及对优生优育的指导作用[J]. 中国优生优育杂志, 2009, 17(20): 28-29.
- [2] 李玲玲. 对永安市 5505 名育龄妇女孕前 TORCH-IgM 感染的检测分析[J]. 检验医学与临床, 2005, 2(6): 261-262.
- [3] 魏素艳, 吕荣. 大连市 5208 例育龄妇女 TORCH-IgM-IgM 检测结果分析[J]. 中国妇幼保健杂志, 2008, 23(5): 618-619.
- [4] 郭亚梅, 黄兆惠, 仇爱武, 等. 景洪地区育龄妇女 TORCH-IgM 感染检测结果分析[J]. 昆明医学院学报, 2009, 30(1): 104-105.
- [5] 潘洁茹, 林爱珍, 陈斌鸿. 广东佛山地区 9042 名育龄妇女 TORCH-IgM-IgM 抗体检测结果及流行特点分析[J]. 实用医技杂志, 2011, 18(2): 132-133.
- [6] 张杰, 林小兰, 梁晓萍, 等. 深圳市育龄妇女 TORCH-IgM 感染调查分析[J]. 中国妇幼保健杂志, 2007, 22(34): 4868-4869.
- [7] 张涛, 杨艳芳, 李佩珍, 等. 山西省育龄妇女 TORCH-IgM 感染调查分析[J]. 现代预防医学杂志, 2007, 34(2): 227-229.
- [8] Ajayi GO, Omilabu SA. Prenatal diagnoses of cytomegalovirus (CMV), rubella, toxoplasmosis, varicella, parvovirus, herpes simplex and syphilis. the Lagos programme experience[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2010, 37(1): 37-38.
- [9] 闫存玲, 李志艳, 刘平, 等. 北京地区孕前及孕早期妇女 TORCH-IgM 感染情况调查[J]. 检验医学, 2009, 24(11): 777-780.
- [10] 王铮, 黄国香, 胡边, 等. 乌鲁木齐地区 2560 例孕妇 TORCH-IgM 检测分析及临床意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2006, 14(12): 75.

(收稿日期: 2012-11-13)

(上接第 1834 页)

- [3] Lee JK, Hong YJ, Um TH, et al. Detection and identification of human papillomavirus using a PCR-restriction fragment mass polymorphism assay[J]. Mol Med Report, 2011, 4(24): 645-650.
- [4] Cho NH, An HJ, Kim JJ, Kang S, Kim JW. Genotyping of 22 human papillomavirus types by DNA chip in Korean women: comparison with cytologic diagnosis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 188(1): 56-62.
- [5] Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history[J]. J Clin Invest, 2011, 121(30): 4593-4599.
- [6] Madani AH, Dikshit M, Bhaduri D, et al. Relationship between selected socio-demographic factors and cancer of oral cavity-a case-control study[J]. Cancer Inform, 2010, 9(1): 163-168.
- [7] Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology[J]. Gynecol Oncol, 2007, 107(1): 52-55.
- [8] Boing F, Antunes JLF. Socioeconomic conditions and head and neck cancer: a systematic literature review[J]. Cien Saude Colet, 2011, 16(5): 615-621.
- [9] Albuquerque R, López-López J, Mari-Roig A, et al. Oral tongue squamous cell carcinoma(OTSCC): alcohol and tobacco consump-

tion versus non-consumption[J]. A study in a Portuguese Population BDJ, 2011, 22(4): 517-521.

- [10] National Institute of Cancer-INCA. Estimative 2010-Incidence of Cancer in Brazil[J]. Rio de Janeiro: Ministry of Health, 2009, 20(1): 100.
- [11] Saman DM. A review of the epidemiology of oral and pharyngeal carcinoma: update[J]. Head Neck Oncol, 2012, 4(1): 1.
- [12] Eun Hee Lee. Prevalence and Distribution of Human Papillomavirus Infection in Korean Women as Determined by Restriction Fragment Mass Polymorphism Assay[J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(9): 1091-1097.
- [13] 夏吉荣, 杨双双, 祝佳丽, 等. 重庆地区妇女人乳头瘤病毒感染的调查分析[J]. 重庆医学, 2012, 41(3): 892-894.
- [14] 李童, 李甜, 马永鹏, 等. 重庆地区人乳头瘤病毒各亚型感染情况的临床分析[J]. 检验医学与临床, 2012, 16(9): 1797-1981.
- [15] Ronco G. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(3): 249-257.

(收稿日期: 2013-01-08)