

56 434 例女性人乳头瘤病毒感染与基因亚型分布情况

于文芳, 陈灿明, 任佳, 赵秋霞, 朱新林

(江苏省扬州市妇幼保健院 妇产科, 江苏 扬州, 225000)

摘要:目的 分析江苏省扬州市某医院女性人乳头瘤病毒(HPV)阳性感染情况,为扬州地区 HPV 防控策略的制订和疫苗的选用提供参考依据。方法 选取 2018 年 1 月—2020 年 12 月江苏省扬州市妇幼保健院 56 434 例就诊女性的宫颈上皮脱落细胞标本,采用基因扩增及导流杂交技术对 37 种 HPV 亚型进行分型检测。结果 共检出 HPV 阳性样本 12 900 份,检出率为 22.86% (12 900/56 434),其中单一感染(以高危型 HPV 亚型感染为主)占 77.35%、多重感染(以高危型 HPV 亚型感染+低危型 HPV 亚型感染为主)占 22.65%; 36 种 HPV 基因亚型被检出,检出率居前 5 位的高危型 HPV 亚型为 HPV52、HPV16、HPV58、HPV53 和 HPV51; 26~35 岁女性的 HPV 感染检出率最高(25.07%),其次为 36~45 岁女性(24.45%)和 46~55 岁女性(20.96%)。结论 2018—2020 年江苏省扬州市妇幼保健院就诊女性 HPV 感染以单一型感染、高危型感染为主,其中以 HPV52、HPV16、HPV58、HPV53 和 HPV51 基因亚型多见,扬州地区女性预防接种宜选用针对亚型中包含这 5 种亚型的 HPV 疫苗。

关键词: 人乳头瘤病毒; 基因分型; 亚型; 疫苗; 感染

中图分类号: R 737.33; R 173 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)24-025-04 DOI: 10.7619/jcmp.20214490

Infection of human papillomavirus and gene subtypes distribution in 56 434 female patients

YU Wenfang, CHEN Canming, REN Jia, ZHAO Qiuxia, ZHU Xinlin

(Department of Gynecology and Obstetrics, Yangzhou Maternal and Child Health Care Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou, Jiangsu, 225000)

Abstract: Objective To investigate the positive infection of human papillomavirus (HPV) in a hospital in Yangzhou of Jiangsu Province, and provide references for HPV prevention and control strategy as well as selection of vaccine. **Methods** The cervical epithelial cell samples from 56 434 women from January 2018 to December 2020 were selected, and 37 HPV subtypes were tested by gene amplification and diversion hybrid. **Results** A total of 12 900 HPV positive samples were detected, with a positive rate of 22.86% (12 900/56 434), among which single infection (mainly high-risk HPV subtypes infection) accounted for 77.35%, and multiple infections (mainly high-risk and low-risk HPV subtypes infection) for 22.65%. A total of 36 subtypes of HPV were detected, HPV 52, HPV16, HPV58, HPV53 and HPV51 ranked the top five in detection rate. The detection rate of HPV infection was the highest in women aged 26 to 35 (25.07%), followed by women aged 36 to 45 (24.45%) and women aged 46 to 55 (20.96%). **Conclusion** HPV positive Females in Yangzhou Maternal and Child Health Care Hospital of Jiangsu Province from 2018 to 2020 are mainly infected by single and high risk subtypes, HPV 52, HPV16, HPV58, HPV53 and HPV 51 gene subtypes are commonly seen. Therefore, HPV vaccines for these 5 subtypes should be selected for women in Yangzhou.

Key words: human papillomavirus; genotyping; subtype; vaccine; infection

宫颈癌是全球范围内女性健康的重要威胁之一,发病率和病死率均较高,被列为女性第 4 大常见癌症^[1]。人乳头瘤病毒(HPV)持续感染是造成宫颈癌的主要原因,宫颈癌患者的 HPV 感染率

可高达 99.7%^[2]。相关研究^[3]认为,持续性 HPV 感染易发展为癌前病变或宫颈癌,故宫颈癌的防控主要依赖于宫颈癌筛查和 HPV 疫苗接种。目前中国已批准上市的 HPV 疫苗有 3 种,即二价疫

苗、四价疫苗和九价疫苗,这 3 种疫苗对 HPV 感染的预防效果及针对性尚有待继续深入研究。本研究对 56 434 例就诊女性进行 HPV 分型检测,旨在了解本地区女性 HPV 感染现状与亚型分布特点,从而为今后本地区 HPV 疫苗类型的选用和研发提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2018 年 1 月—2020 年 12 月在江苏省扬州市妇幼保健院就诊的 56 434 例女性的宫颈上皮脱落细胞标本,就诊女性均自愿接受 HPV 筛查(含宫颈癌疫苗接种门诊接种前自愿行 HPV 检查者 579 例)。纳入标准:① 有性生活史且未注射 HPV 疫苗者;② 近期末接受宫颈侵入性诊疗、未使用过激素类药物者;③ 未处于月经期、妊娠期、哺乳期者;④ 3 d 内未使用阴道内药物或阴道冲洗且 24 h 内未有性行为者。排除生殖道结构畸形者后,对纳入的研究对象进行宫颈上皮脱落细胞 HPV 分型筛查。

1.2 方法

1.2.1 样本采集:宫颈脱落细胞采样工作由妇科医生完成,采样步骤和样品保存方法参照 HPV 分型检测盒说明书。

1.2.2 检测方法:宫颈脱落细胞病毒基因亚型检测采用 HPV 核酸扩增分型检测试剂盒(凯普生物技术有限公司)、HHM-2 基因扩增仪和凯普医用核酸分子快速杂交仪(凯普公司)进行,严格按照试剂盒说明书操作和判读结果。每份标本可一次性同时检测 36 种 HPV 亚型,包括 18 种高危型 HPV 亚型(HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV53、HPV56、HPV58、HPV59、HPV66、HPV68、HPV26、HPV73 和 HPV82)和 18 种低危型 HPV 亚型[HPV6、HPV11、HPV42、HPV43、HPV44、HPV81

(CP8304)、HPV34、HPV40、HPV54、HPV55、HPV61、HPV67、HPV69、HPV70、HPV71、HPV72、HPV83、HPV84]。2 种或 2 种以上亚型阳性为多重感染。

1.3 统计学分析

使用 Excel 软件和 SPSS 20.0 软件对数据进行整理和统计学分析,计数资料以例和百分率(%)表示,比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV 感染总体情况

56 434 例就诊女性中,2018、2019、2020 年进行 HPV 检查者依次为 19 853、19 423、17 158 例,年龄为 20 ~ 79 岁。最终共检出 HPV 阳性样本 12 900 份,总阳性率为 22.86% (12 900/56 434),其中单一感染(以高危型 HPV 亚型感染为主)占 77.35% (9 978/12 900),多重感染(以高危型 HPV 亚型感染 + 低危型 HPV 亚型感染为主)占 22.65% (2 922/12 900)。

2.2 2018—2020 年 HPV 亚型检出情况

本研究中有 36 种 HPV 基因亚型被检出,其中高危型 HPV 亚型合计检出 15 567 项次,低危型 HPV 亚型合计检出 6 563 项次(多重感染者的各 HPV 亚型均分别计数),高危型 HPV 亚型的检出率高于低危型 HPV 亚型,差异有统计学意义($\chi^2 = 77.678, P < 0.001$)。高危型 HPV 亚型中,检出率居前 5 位的分别为 HPV52 (18.16%)、HPV16 (12.44%)、HPV58 (12.42%)、HPV53 (10.96%) 和 HPV51 (7.43%);低危型 HPV 亚型中,检出率居前 5 位的分别为 HPV54 (17.19%)、HPV81 (CP8304) (16.15%)、HPV61 (13.44%)、HPV84 (8.30%) 和 HPV70 (7.76%)。见图 1、图 2、表 1。

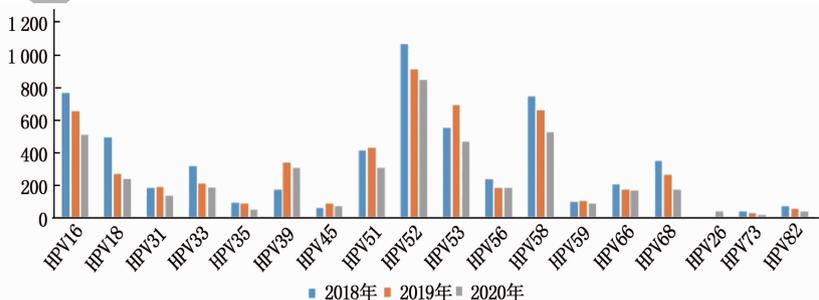


图 1 2018—2020 年高危型 HPV 亚型检出情况

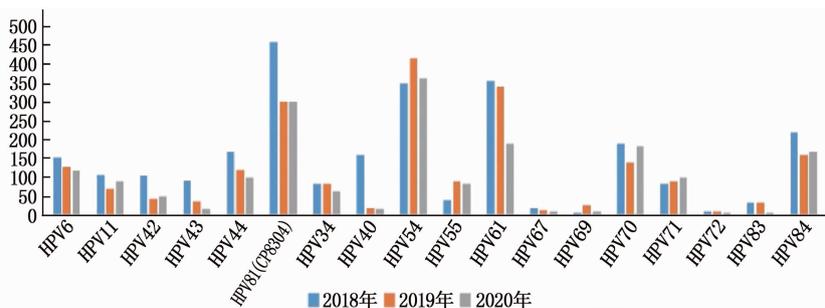


图 2 2018—2020 年低危型 HPV 亚型检出情况

表 1 2018 年—2020 年 HPV 基因亚型分布

项次

类型	HPV 亚型	2018 年	2019 年	2020 年	合计	占比/%	
高危型	HPV16	769	653	514	1 936	12.44	
	HPV18	495	268	241	1 004	6.45	
	HPV31	180	191	137	508	3.26	
	HPV33	316	212	189	717	4.61	
	HPV35	95	89	50	234	1.50	
	HPV39	170	339	310	819	5.26	
	HPV45	58	91	72	221	1.42	
	HPV51	417	430	310	1 157	7.43	
	HPV52	1 068	912	847	2 827	18.16	
	HPV53	549	691	466	1 706	10.96	
	HPV56	233	184	184	601	3.86	
	HPV58	745	662	526	1 933	12.42	
	HPV59	99	104	88	291	1.87	
	HPV66	208	170	165	543	3.49	
	HPV68	354	263	174	791	5.08	
	HPV26	0	0	41	41	0.26	
	HPV73	40	24	8	72	0.46	
	HPV82	69	56	41	166	1.07	
	合计		5 865	5 339	4 363	15 567	100.00
	低危型	HPV6	150	127	116	393	5.99
HPV11		106	69	88	263	4.01	
HPV42		105	43	48	196	2.99	
HPV43		91	35	14	140	2.13	
HPV44		167	120	98	385	5.87	
HPV81 (CP8304)		457	302	301	1 060	16.15	
HPV34		84	82	62	228	3.47	
HPV40		159	17	14	190	2.90	
HPV54		349	417	362	1 128	17.19	
HPV55		38	87	83	208	3.17	
HPV61		356	339	187	882	13.44	
HPV67		17	11	9	37	0.56	
HPV69		8	25	4	37	0.56	
HPV70		187	139	183	509	7.76	
HPV71		82	89	100	271	4.13	
HPV72		4	10	2	16	0.24	
HPV83		34	34	7	75	1.14	
HPV84		220	159	166	545	8.30	
合计		2 614	2 105	1 844	6 563	100.00	

多重感染者的各 HPV 亚型均分别计数。

2.3 不同年龄段女性 HPV 感染检出情况

将 56 434 例女性按照年龄的不同分成 ≤ 25 岁组、26~35 岁组、36~45 岁组、46~55 岁组、>

55 岁组,其中 26~35 岁组女性的 HPV 感染检出率最高(25.07%),感染 HPV 亚型的总项次也最多,其次为 36~45 岁组和 46~55 岁组。见表 2。

表 2 不同年龄段女性的 HPV 感染检出情况

组别	n	HPV 亚型/项次			HPV 感染/例	感染检出率/%
		低危型	高危型	合计		
≤25 岁组	2 400	156	697	853	429	17.88
26 ~ 35 岁组	17 917	2 168	5 300	7 468	4 492	25.07
36 ~ 45 岁组	15 623	2 037	4 123	6 160	3 820	24.45
46 ~ 55 岁组	14 439	1 717	3 680	5 397	3 026	20.96
>55 岁组	6 055	485	1 767	2 252	1 133	18.71
合计	56 434	6 563	15 567	22 130	12 900	22.86

多重感染者的各 HPV 亚型项次均分别计数。

3 讨论

本研究对江苏省扬州市妇幼保健院 56 434 例就诊女性进行 HPV 筛查的结果显示, 2018—2020 年就诊女性 HPV 阳性率为 22.86% (12 900/56 434), 低于安徽省铜陵市的 25.36%^[4], 略高于江苏省苏州市的 22.55%^[5]。中国地域辽阔、人口众多, 不同地区居民经济条件、生活方式差异较大, 可能是导致女性 HPV 阳性率表现出地域差异的原因^[6]。

本研究中 2018—2020 年各 HPV 亚型检出情况显示, 每年高危型 HPV 亚型的检出项次均远高于低危型 HPV 亚型, 提示本地区女性 HPV 感染以高危型 HPV 亚型为主, 其中检出率居前 3 位的高危型 HPV 亚型分别为 HPV52、HPV16、HPV58。该高危型 HPV 亚型分布特征与北京市通州区^[7]一致, 但与某些地区的分布特征略有不同, 如广州市香禺区的主要高危型 HPV 亚型为 HPV16、HPV18、HPV31、HPV33 等^[8], 而河北省邯郸市的主要高危型 HPV 亚型为 HPV16、HPV 52、HPV18、HPV53、HPV39^[9]。由此表明, 高危型 HPV 亚型分布呈现地区差异, 但整体以 HPV52、HPV16、HPV58 为主。

本研究结果显示, 受检女性中, HPV 单一感染率最高, 为 17.68% (9 978/56 434), 与其他地区^[10]结果一致。由此说明, 虽然不同地区存在着经济、文化等多方面差异, HPV 感染状况也存在着地域性差异, 但 HPV 感染者还是以单一 HPV 亚型感染为主。此外, 本研究发现大多数 (80% 以上) 单一 HPV 亚型阳性者为高危型 HPV 亚型感染, 与此前多项研究^[11-12]结论一致。因此, 高危型 HPV 亚型的筛查和控制仍是今后全世界范围内的宫颈癌防治工作的重点内容。相关研究^[13]报道, 多重 HPV 感染会使 HPV 阳性持续时间延长, 并使患者发生宫颈病变的风险增大。本

研究中, 受检女性的多重 HPV 亚型感染率为 5.18% (2 922/56 434), 关于多种 HPV 亚型阳性感染会否促使宫颈瘤变的发生、发展, 有待后期继续开展临床跟踪随访研究加以证实。

本研究结果表明, 本地区共检出 36 种 HPV 基因亚型, 其中 HPV52、HPV16、HPV58 是本地区常见的高危型 HPV 亚型, HPV54、HPV81 (CP8304) 则是本地区常见的低危型 HPV 亚型。接种 HPV 疫苗是预防宫颈癌的有效手段, 目前中国临床应用的预防性疫苗主要为二价疫苗 (针对 HPV16、HPV18)、四价疫苗 (针对 HPV16、HPV18、HPV6、HPV11) 和九价疫苗 (针对 HPV6、HPV11、HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV45、HPV52 和 HPV58)。二价疫苗、四价疫苗均未涵盖本地区高危型 HPV 亚型 HPV52、HPV58, 而九价疫苗虽涵盖了本地区感染率较高的 HPV 基因亚型及高危亚型, 但存在着年龄使用限制, 重要的是最适宜接种疫苗的年龄为 16 ~ 26 岁, 且以无性生活者最佳。本研究结果显示, 本地区 26 ~ 35 岁、36 ~ 45 岁女性的 HPV 阳性率高于其他年龄段女性 (这可能与 26 ~ 45 岁女性处于青壮年期、身体机能好、性生活史多有关), 故预防性 HPV 九价疫苗并不完全适用于本地区女性。

综上所述, 2018—2020 年江苏省扬州市妇幼保健院就诊女性的 HPV 感染以单一型感染、高危型感染为主, 其中以 HPV52、HPV16、HPV58、HPV53 和 HPV51 基因亚型多见, 这为扬州地区女性宫颈癌预防方案的制订和 HPV 疫苗的选用 (本地区女性预防接种宜选用针对亚型中包含这 5 种亚型的 HPV 疫苗) 提供了一定参考依据。随着“后疫苗时代”的到来, 对于 HPV 疫苗预防 HPV 感染和宫颈癌的效果, 临床还需建立多学科、多中心数据共享机制, 加强合作研究, 以期降低 HPV 感染发生率, 使女性同胞更多获益。

(下转第 34 面)

系并未从分子机制上进行探讨,今后需深入分析。

参考文献

[1] VERRET B, SOURISSEAU T, STEFANOVSKA B, *et al.* The influence of cancer molecular subtypes and treatment on the mutation spectrum in metastatic breast cancers[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(15): 3062-3069.

[2] 马跃, 高英静, 何浪. 乳腺癌差异表达 miRNA 在预后中的意义[J]. *医学研究杂志*, 2018, 47(1): 39-44.

[3] 艾尼·沙塔尔, 闫焕英, 丁伟, 等. 长链非编码 RNA MALAT1 靶向 miR-485-3p 调控乳腺癌细胞对紫杉醇的耐药性[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(5): 698-702.

[4] JIANG Y Q, LIU Y, TAN X L, *et al.* TPX2 as a novel prognostic indicator and promising therapeutic target in triple-negative breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2019, 19(6): 450-455.

[5] TAHERDANGKOO K, KAZEMINEZHAD S R, HAJJARI M R, *et al.* miR-485-3p suppresses colorectal cancer via targeting TPX2[J]. *Bratislava Med J*, 2020, 121(4): 302-307.

[6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(9): 695-759.

[7] WANG Y W, ZHAO S, YUAN X Y, *et al.* miR-4732-5p promotes breast cancer progression by targeting TSPAN13[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2549-2557.

[8] 许发功, 杨立. 乳腺癌组织中 miR-144-3p 和 SCK3 的表达水平及临床意义[J]. *中国临床研究*, 2019, 32(2): 173-178.

[9] LAI J J, XIN J, FU C D, *et al.* CircHIPK3 promotes proliferation and inhibits apoptosis of renal cancer cells by inhibiting MiR-485-3p[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 248.

[10] WANG M, CAI W R, MENG R, *et al.* miR-485-5p suppresses breast cancer progression and chemosensitivity by targeting survivin[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 501(1): 48-54.

[11] WANG X, ZHOU X, ZENG F, *et al.* miR-485-5p inhibits the progression of breast cancer cells by negatively regulating MUC1[J]. *Breast Cancer*, 2020, 27(4): 765-775.

[12] 王庆亮, 赵艳峰, 蒋燕, 等. TPX2 与肿瘤关系的研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2021, 35(1): 83-86.

[13] JIANG T C, SUI D M, YOU D, *et al.* RETRACTED ARTICLE: MiR-29a-5p inhibits proliferation and invasion and induces apoptosis in endometrial carcinoma via targeting TPX2[J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(10): 1268-1278.

[14] ZOU J, HUANG R Y, JIANG F N, *et al.* Overexpression of TPX2 is associated with progression and prognosis of prostate cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(3): 2823-2832.

[15] ZHOU F, WANG M, AIBAUDULA M, *et al.* TPX2 promotes metastasis and serves as a marker of poor prognosis in non-small cell lung cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e925147.

[16] TAN G Z, LI M, TAN X, *et al.* MiR-491 suppresses migration and invasion via directly targeting TPX2 in breast cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(22): 9996-10004.

(本文编辑: 周娟)

(上接第 28 面)

参考文献

[1] 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.

[2] WALBOOMERS J M, JACOBS M V, MANOS M M, *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide[J]. *J Pathol*, 1999, 189(1): 12-19.

[3] TOMMASINO M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 26: 13-21.

[4] 胡志军, 朱娟娟, 潘晓龙, 等. 铜陵市 2815 例女性高危型 HPV 感染状况及基因型分布特征[J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(3): 322-324.

[5] 李伟, 王燕华, 杨如, 等. 苏州地区不同年龄女性 HPV 感染的流行病学调查[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(10): 1753-1756.

[6] 韦梦娜, 余艳琴, 徐慧芳, 等. 中国大陆地区不同宫颈病变人群中人乳头瘤病毒感染率及型别分布的系统研究[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2020, 27(2): 133-137.

[7] 张爱凤, 贾丽华, 裴俊丽. 北京通州地区女性生殖道高危型 HPV 感染现状与宫颈病变关系的研究[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(1): 58-59.

[8] 高惠芳, 叶耀群, 洗海燕, 等. 番禺区 8 000 例宫颈 HPV 检查结果分析[J]. *国际医药卫生导报*, 2013, 19(8): 1083-1085.

[9] 李静霞, 刘文利, 刘悦君, 等. 邯郸地区女性人乳头瘤病毒感染基因型分布特点临床分析[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(20): 4926-4928.

[10] NAMUDURI R P, LEE L Y, AAN KOH M J. Combination of oral acitretin, antiretroviral therapy, human papillomavirus vaccine, and carbon dioxide laser ablation for the treatment of giant condyloma acuminatum of the vulva in a patient with AIDS[J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(6): e14253.

[11] JIN R, QIAN H, ZHANG Y, *et al.* The prevalence and genotype distribution of human papillomaviruses among women in Taizhou, China[J]. *Medicine: Baltimore*, 2019, 98(39): e17293.

[12] ZHANG C, CHENG W, LIU Q, *et al.* Distribution of human papillomavirus infection: a population-based study of cervical samples from Jiangsu Province[J]. *Virology*, 2019, 16(1): 67.

[13] CAMARGO M, DEL RÍO-OSPINA L, SOTO-DE LEÓN S C, *et al.* Association of HIV status with infection by multiple HPV types[J]. *Trop Med Int Heal*, 2018, 23(11): 1259-1268.

(本文编辑: 陆文娟)