

广州地区女性 HPV 感染及分型影响因素分析*

杨越波, 刘冬, 曾海涛

摘要:目的 了解广东省广州中山大学附属第三医院门诊就诊妇女宫颈人乳头瘤病毒(HPV)感染及基因型情况,探讨 HPV 感染的高危因素。方法 选取 2010 年 3 月 1 日-2011 年 1 月 31 日到广州中山大学第三医院妇科就诊并接受 HPV 检查和问卷调查的 360 名妇女,利用核酸分子杂交基因芯片技术检测 21 种 HPV DNA。结果 HPV 感染 138 例,感染率为 38.3%。检出高危型 15 种,低危型 4 种;感染率最高的亚型为 HPV16 型共 55 例,占 15.3%,其余依次为 HPV58 型 33 例,占 9.2%,HPV52 型 19 例,占 5.3%;不同年龄 HPV 感染率差异无统计学意义($P > 0.05$);单因素分析结果表明,初次性生活年龄、伴侣吸烟、性伴侣数、伴侣的性伴数、避孕方式是 HPV 感染的影响因素($P < 0.05$);多因素分析结果显示,初次性生活年龄过小(≤ 19 岁)($P = 0.002$)、配偶的多性伴侣(≥ 2 个)($P = 0.001$)为影响 HPV 感染的独立危险因素。结论 广州中山三院门诊妇女 HPV 感染常见的亚型依次为 HPV16、58、52 型,初次性生活的年龄过小、配偶的多性伴为 HPV 感染的独立高危因素。

关键词: 人乳头瘤病毒;基因型;感染;高危因素

中图分类号: R 173

文献标志码: A

文章编号: 1001-0580(2012)03-0365-03

Risk factors and genotype of HPV infection among women in Guangzhou city YANG Yue-bo, LIU Dong, ZENG Hai-tao. Department of Gynaecology and Obstetrics, Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University(Guangzhou 510630, China)

Abstract: **Objective** To investigate risk factors and genotype of human papilloma virus(HPV) among female outpatients in Guangzhou city. **Methods** The female outpatients visiting the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University and receiving HPV test were selected from March 2010 through January 2011. A total of 360 female outpatients were checked for 21 HPV DNA types with DNA flow-through hybridization genotyping technique and a questionnaire survey was conducted among the women. **Results** The HPV infection rate in the women was 38.3%. Totally 19 types of HPV were identified including strains of 15 HPV-H and 4 HPV-L. HPV42 and HPV43 were not detected. HPV16, 58, 52, 33 were the most prevalent high-risk subtypes. Low risk type HPVcp8304 was prevalent. The total infection rate of HPV18, 6, 11 was 2.5%. High-risk types were more frequently found in the outpatients, with a infection rate of 34.4%. The infection rate of low-risk subtypes was 6.4% and the rate of multiple infection was 8.3%. No correlation between HPV infection and age was observed. The results of logistic regression showed that early age at first sexual intercourse(≤ 19 years old) and more than one sexual partner of the spouse were the independent risk factors of HPV infection. **Conclusion** HPV16, 58, 52 are the most prevalent high-risk subtypes and early age at first sexual intercourse and more than one sexual partner of the spouse are the independent risk factors of HPV infection among women in Guangzhou city.

Key words: HPV; genotype; infection; risk factor

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤,人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染是宫颈上皮内瘤变及宫颈癌的主要病因^[1-2]。HPV 感染的发生是多种因素综合作用的结果,目前发现的 HPV 类型约有 200 种,其中与人类生殖道疾病相关的约有 40 余种。世界各地与宫颈癌的发生密切相关的 HPV 感染亚型存在差异,其感染的相关因素也报道不一^[3]。目前广州地区较完整 HPV 流行病学统计资料较少,本研究于 2010 年 3 月-2011 年 1 月对广州中山三院门诊就诊妇女 HPV 感染高危因素的调查,了解本地区妇女宫颈 HPV 感染情况及 HPV 感染的高危因素,为预防控制 HPV 感染,预防宫颈癌发生,以及中国大陆地区疫苗的研制提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2010 年 3 月 1 日-2011 年 1 月 31 日在广州中山大学第三医院妇科就诊并愿意接受 HPV 检查和问卷调查的妇女为对象。剔除标准:(1)已切除子宫;(2)已行宫颈锥切;(3)不愿意参加本研究。入选 360 例,年龄 19~66 岁,平均 35.6 岁,户籍均为广州地区。

1.2 方法 对愿意参加本研究的妇女进行 HPV 分型检测及问卷调查。问卷调查为自行设计,内容包括患者本人及性伴侣的一般情况,如年龄、就诊原因、居住地、职业、文化程度、月收入、不良嗜好、婚姻状态等;性生活及生育情况,包括初次性生活年龄、生育及流产情况、性伴侣数目、避孕措施;本次就诊情况及生殖道感染情况,包括宫颈柱状上皮移位程度、家族遗传史、阴道炎。调查以自填问卷为主,询问为辅。

1.3 HPV 分型检测方法

1.3.1 试剂与仪器 PCR 试剂盒(中国凯普生物化学有限公司);PCR 扩增仪(德国 Eppendorf 公司);HybriMax 医用核酸分子快速杂交仪(中国凯普生物化学有限公司);生物安全柜(中国广州典实科仪有限公司);振荡器(中国江苏其林贝尔仪器有限公司);干式恒温器(中国杭州奥盛仪器有限公司);离心机(德国 Eppendorf 公司);电热恒温水浴锅(中国上海一恒科技有限公司)。

1.3.2 HPV 分型检测 根据 HPV 核酸扩增分型检测试剂盒说明书进行取样,采用核酸分子快速流杂交基因芯片技术检测,采用基因扩增技术及流杂交原理,通过反向点杂交检测扩增产物与包被有型特异性探针膜杂交结果,采用碱性磷酸酶系统定性检测,从而对 21 种基因型进行分型检测。14 种高危型为 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 型,

* 基金项目:广东省科技计划项目(2010B031600033);广东省自然科学基金博士启动项目(8451008901000297)

作者单位:中山大学附属第三医院妇科,广东 广州 510630

作者简介:杨越波(1970-),女,云南大姚人,副主任医师,硕士生导师,硕士,研究方向:妇科肿瘤。

7 种低危型为 HPVcp8304、6、11、42、43、44、53 型⁽⁴⁾。

1.4 统计分析 采用 EpiData 3.0 软件建立数据库,应用 SPSS 18.0 软件进行分析,定性资料采用频数和百分比进行描述,多组间定性资料的比较采用 χ^2 检验和 Fisher 精确概率法,影响因素采用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 本研究参加问卷调查最终入选 360 例,其中以体检为目的者 304 例,占 84.4%。 ≤ 30 岁 122 例,31~40 岁 150 例,41~50 岁 65 例, ≥ 51 岁 23 例。小学及以下文化 34 例,中学 185 例,大专及以上学历 141 例。文员或秘书 63 例,占 17.5%;个体私营者 45 例,占 12.5%;商务人员 38 例,占 10.6%;工人 29 例,占 8.1%;干部或行政人员 26 例,占 7.2%;教师 25 例,占 6.9%;其他 134 例,占 37.2%。

2.2 HPV 感染情况 360 例病例中,因同房后出血就诊者 22 例,占 6.1%;因宫颈息肉、同房疼痛就诊各 1 例,其他妇科疾病(非宫颈疾病)就诊者 32 例,占 8.9%。其中 HPV 阳性人数 138 例,感染率为 38.3%;单一感染 108 例,占 30%;多重感染 30 例,占 8.3%;高危 HPV 感染 124 例,占 34.4%;低危感染 23 例,占 6.4%。

2.3 HPV 感染基因型情况 共检出 19 种 HPV 型,高危 14 种,分别为 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 型,低危 5 种,分别为 HPVcp8304、6、11、44、53 型,未检出 HPV42、43 型。其中感染 HPV16 型最多,感染 55 例,占 15.3%;其余感染率依次为 HPV58 型 33 例(9.2%),HPV52 型 19 例(5.3%),HPV33 型 10 例(2.8%),HPV68 型 9 例(2.5%),HPV31 型 7 例(1.9%),HPVcp8304 型 7 例(1.9%),HPV56、HPV66、HPV44、HPV53 型各 5 例,HPV18 型 4 例,HPV11、HPV45、HPV51 型各 3 例,HPV6、HPV39 型各 2 例,HPV35、HPV59 型各 1 例。疫苗所覆盖的 HPV18、6、11 型 3 种类型总和所占百分比仅为 2.5%(多重感染重复计算)。

2.4 多重 HPV 感染情况 多重感染 30 例,占 8.3%;双重感染 21 例,其中合并 HPV16、58 型 4 例,HPV16、52 型 3 例,HPV16、33 型 2 例,HPV16、31 型 1 例;三重感染 7 例,其中,合并 HPV16、33、44 型 1 例,HPV16、45、53 型 1 例,HPV16、45、58 型 1 例,HPV16、58、68 型 1 例;四重感染 1 例,为合并 HPV31、39、58、cp8304 型感染;五重感染 1 例,为合并 HPV16、51、52、58、44 型感染。其中 7 例为高低危组合型。

2.5 感染的危险因素

2.5.1 单因素分析(表 1) 对人口学指标(包括年龄、生长家庭经济状况、经济收入、受教育程度、婚姻状态、职业)以及行为学信息指标(包括初次性生活年龄、性伴侣数、伴侣的性伴侣数、避孕方式、妊娠次数、分娩方式、酗酒和吸烟、念珠菌感染、细菌感染、性伴侣的年龄)纳入单因素分析,结果显示,初次性生活年龄、伴侣吸烟、性伴侣数、伴侣的性伴侣数、避孕方式为影响 HPV 感染的危险因素($P < 0.05$)。

2.5.2 多因素分析 将单因素分析中 $P < 0.2$ 的变量引入 Logistic 回归模型,多因素分析结果显示,初次性生活 ≤ 19 岁的人感染 HPV 的危险性是初次性生活年龄 ≥ 25 岁人的 3.433 倍($P = 0.002$, $OR = 3.433$, $95\% CI = 1.546 \sim 7.621$);伴侣的性伴侣数 ≥ 2 的人感染 HPV 的危险性是伴侣的性伴侣数为 1 的 2.455 倍($P = 0.001$, $OR = 2.455$, $95\% CI = 1.431 \sim 4.211$)。

表 1 HPV 感染危险因素单因素分析

因素	例数	HPV 阳性		χ^2 值	P 值
		例	%		
月收入(元)				5.502	0.139
≤ 1999	174	57	32.8		
2000~3999	96	42	43.8		
4000~5999	57	27	47.4		
≥ 6000	33	12	36.4		
初次性生活年龄(岁)				18.584	<0.001
≤ 19	50	31	62.0		
20~24	225	86	38.2		
≥ 25	82	20	24.4		
伴侣吸烟				4.483	0.034
是	137	62	45.3		
否	223	76	34.1		
伴侣酗酒				1.915	0.166
是	63	29	46.0		
否	297	109	36.7		
性伴侣(人)				11.742	0.001
1	251	82	32.7		
≥ 2	108	56	51.9		
伴侣的性生活对象(人)				18.909	<0.001
1	189	53	28.0		
≥ 2	95	51	53.7		
不确定	73	32	43.8		
避孕套				3.943	0.047
使用	119	37	31.1		
不用	241	101	41.9		
念珠菌感染				2.153	0.142
是	178	75	42.1		
否	182	63	34.6		

3 讨论

HPV 感染率不同国家和地区报道不一,波动范围在 1.4%~25.6%⁽⁵⁾。一项来自 36 个国家和地区对 157 879 名妇女分析显示,细胞学正常的女性中,全球的 HPV 感染率为 10.4%,非洲为 22.1%,中美洲为 20.4%,南美洲为 12.3%,北美洲为 11.3%,亚洲为 8.0%,欧洲为 8.1%,各地差异较大⁽⁶⁾。本研究中 HPV 的总感染率为 38.3%,高于文献报道,可能与本研究中包含了细胞学异常的女性有关。目前发现的 HPV 类型约有 200 种,其中与人类生殖道疾病相关的约有 40 余种。世界各地与宫颈癌的发生密切相关的 HPV 的感染亚型存在着差异⁽⁷⁾。本研究中,共检出 19 种 HPV 亚型,其中高危型 14 种全部检出,低危型检出 5 种,未检出 HPV42 及 43 型。感染率最高的亚型为 HPV16 型,其余依次为 HPV58、52、33 型,这与国内多数报道一致^(4,8-11)。本研究显示,HPV 以单一感染(91.7%)为主,多重感染中 HPV16、58、52、33 亦为最常见高危基因型。目前在美国和欧洲等国家批准上市的疫苗主要针对 HPV16、18、6、11 型,本研究中除 16 型外,其余 3

种类型的感染率均较低,总和仅占 2.5%。结合本研究及国内大部分关于常见 HPV 基因型的研究报道,目前的 HPV 疫苗如要在我国推广尚有待改进,包括 HPV58、52、33 型的疫苗将为我国及亚洲其他国家的妇女提供更高保护率。

HPV 感染的发生是多种因素综合作用的结果。国外的多项研究表明,性行为处于活跃期的妇女,其 HPV 感染率高;妇女本人及其配偶的性伴数、性生活频率、性伴侣的相关病史与其感染 HPV 相关⁽¹²⁻¹³⁾。本研究结果提示,初次性生活年龄、伴侣吸烟、性伴侣数、伴侣的性伴数、避孕方式为影响 HPV 感染的危险因素($P < 0.05$)。其中配偶的性伴数 ≥ 2 及初次性生活过早是感染 HPV 的独立高危因素。文献报道 59% 的阴茎刮片中可检测出 HPV,且主要为致癌的高危型 HPV;有关评估女性性伴侣的 HPV 携带或感染状况的研究也表明,性伴侣的亚临床病变非常普遍,且常伴随高危型 HPV 的存在,提示患宫颈上皮内瘤变女性的性伴侣是高危型 HPV 的储存器⁽¹⁴⁾,男性多性伴使阴茎携带 HPV 的概率明显增加,从而导致妻子感染 HPV。可见,配偶的性观念在 HPV 感染中起重要作用。本研究中初次性生活 ≤ 19 岁的人感染 HPV 的危险性是初次性生活年龄 ≥ 25 岁的人的 3.433 倍,是 HPV 感染的另一独立高危因素。主要由于生殖道黏膜的成熟度、免疫状态等对 HPV 的易感性有很大影响。性伴侣数、避孕方式、伴侣吸烟在单因素分析中,与 HPV 感染相关,且有统计学意义($P = 0.001$)。在多因素分析中,未发现统计学意义,是否由于样本量小,使得统计学检测效能低,尚需增大样本量进一步研究证实。

参考文献

(1) Zur HH. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application [J]. Nat Rev Cancer 2002 2(5): 342-350.

- (2) 郭俊成,赵富玺,刘润花.大同市成年女性 HPV 感染及基因型分析[J].中国公共卫生 2009 25(10): 1159-1160.
- (3) Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update [J]. Int J Cancer 2007 121(3): 621-632.
- (4) 莫文秀,靳琼,沈铿,等.西藏自治区妇女子宫颈乳头状瘤病毒感染现状调查及相关因素分析[J].中华妇产科杂志 2009, 44(12): 898-902.
- (5) 彭雪,胡丽娜. HPV 感染及危险因素的研究 [J]. 实用妇产科杂志 2010(03): 168-170.
- (6) de Sanjose S, Diaz M, Castellsague 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.
- (7) 陈利友,赵湘婉,石一复,等.浙江省子宫颈乳头状瘤病毒感染情况筛查报告 [J]. 中华妇产科杂志 2009, 44(8): 621-623.
- (8) 温贵华,刘晋洪,黄玲,等.深圳市 HIV 阳性人群 HPV 病毒载量分析 [J]. 中国公共卫生 2009 25(7): 795-796.
- (9) 王金凤,刘敏,王传新,等.应用液相基因芯片技术筛查山东地区高危人群人乳头瘤病毒基因型 [J]. 中华流行病学杂志 2007 28(5): 487-490.
- (10) 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.
- (11) 彭秀红,毛灵芝,邓群娣,等.人乳头瘤病毒 DNA 分型检测在年轻妇女宫颈病变诊断中的价值 [J]. 中国生育健康杂志 2009, 20(2): 92-95.
- (12) 乔友林,李晓莉,王鹤,等.人乳头状瘤病毒在河南省农村妇女中的感染情况 [J]. 中华预防医学杂志 2007 41(6): 77-80.
- (13) 吴海静,张国楠. HPV 感染及其相关疾病对女性心理及性功能的影响 [J]. 实用妇产科杂志 2010 26(3): 188-192.

收稿日期: 2011-07-20

(郑新编辑 郭薇校对)

【调查报告与分析】

宫颈病变与生殖道感染关系*

徐又先,陈广莉,明芳,戴如星,许燕

关键词: 宫颈上皮内瘤样病变; 生殖道感染; 危险因素

中图分类号: R 173

文献标志码: A

文章编号: 1001-0580(2012)03-0367-02

宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)是宫颈癌的癌前病变,而宫颈癌是女性生殖道常见恶性肿瘤之一,其发病率在不同的国家差异较大⁽¹⁾。近年来,宫颈癌患病率有明显上升趋势,与性意识开放、不安全性行为明显增加有关⁽²⁾。宫颈癌是一种可以预防和治愈的疾病⁽³⁾,所以重视和预防生殖道感染(reproductive tract infection, RTI)具有重要意义。由于许多生殖道感染潜伏期长,感染后患者常无症状或无特异症状,容易被长期忽视⁽⁴⁾。宫颈上皮内瘤变与人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染的相关性已得到

证实,但与生殖道其他微生物感染如淋病、沙眼衣原体等的关系报道较少。为了解已婚育龄妇女宫颈病变与生殖道感染的关系,于 2008 年 12 月-2010 年 12 月在柳州市人民医院进行本项调查。现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 采取分层整群随机抽样方法,综合考虑广西壮族自治区柳州市经济水平、地理位置等条件整群抽取城中、柳南、柳北、鱼峰 4 个城区,按每间隔 10 岁进行年龄分层,共分 3 层,每个区抽取约 1 000~1 200 人,每个年龄层抽取约 1 400~1 500 人,共调查 4 503 人,剔除其中调查问卷不合格者 97 人及调查时已怀孕及病变已是宫颈癌 72 人,共获得有效问卷 4 334 份,有效率为 96.2%。对象年龄为 25~55 岁,平均(36.5±8.3)岁。有 RTI 和阴道分泌物异常病史者为病例

* 基金项目: 广西壮族自治区科技厅青年科学基金(桂科青 099191)
作者单位: 柳州市人民医院妇科,广西柳州 545006
作者简介: 徐又先(1973-),女,湖北人,副主任医师,博士,研究方向: 宫颈癌的防治研究