

9817 例女性人乳头瘤病毒感染现状分析

徐彩炎 任俊逸 刘会强 祁 君 滕秀香

摘要 **目的** 分析北京地区女性人乳头瘤病毒的感染状况及感染人群特征,为北京地区 HPV 疫苗研发、宫颈疾病的筛查和防治提供数据支持。**方法** 对 2019 年 1 月~2022 年 4 月在笔者医院健康体检中心、妇科门诊就诊的 9817 例不同年龄女性患者进行 HPV 联合 TCT 检测,分析其结果。**结果** 9817 例受检者中 HPV 阳性占 20.5% ($n = 2024$),其中单一亚型感染占 67.33%,2 种亚型感染占 21.85%,3 种亚型感染占 7.15%,高危型 HPV 感染前 5 位亚型分别是 HPV52 (5.22%)、HPV58 (2.98%)、HPV16 (2.91%)、HPV51 (2.51%) 和 HPV56 (1.61%)。高危型 HPV 阳性率最高是 25~34 岁 (39.5%) 及 45~54 岁 (15.9%) 人群。**结论** 北京地区女性 HPV 感染率高于全球平均感染率,以单一亚型感染为主,其中高危型 52、58、16 亚型最为常见。

关键词 人乳头瘤病毒 HPV 分型 感染

中图分类号 R711

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.08.020

Analysis of Human Papillomavirus Infection in Healthy Women. XU Caiyan, REN Junyi, LIU Huiqiang, et al. Beijing Chinese Medicine Hospital, Capital Medical University, Beijing 100007, China

Abstract Objective To investigate the human papillomavirus (HPV) infection status of 9817 females among Beijing to provide data support for HPV vaccine development and prevention of cervical disease. **Methods** The healthy population, outpatients and inpatients in Beijing Chinese Medicine Hospital, Capital Medical University between January 2019 and April 2022 were selected for the detection of HPV typing and at the same time, exfoliated cells were taken for liquid-based thin-layer cell test (TCT). The detection results were analyzed. **Results** The results indicate that the total HPV infection rate was 20.5%. The top 5 infected with high-risk HPV were HPV52 (5.22%), HPV58 (2.98%), HPV16 (2.91%), HPV51 (2.51%) and HPV56 (1.61%). The highest positive rate of high-risk HPV was in people aged 25-34 (39.5%) and 45-54 (15.9%). **Conclusion** The infection rate of HPV in females in Beijing is higher than the global average infection rate. The infection of HPV mainly is single infection, of which high-risk subtypes include HPV52, 58 and 16 are the most common.

Key words Human papillomavirus; HPV genotype; Infection

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,研究表明,宫颈癌是女性癌症死亡的第 3 大病因^[1]。人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是一种无包膜的双链环状 DNA 病毒,主要通过性传播,是宫颈癌致病的主要因素之一^[2]。HPV 按照致癌潜能分为高危型、中危型和低危型,高危型包括 16、18、33、35、39、45、51、52、56 型等,其中 16 和 18 型最为常见,可导致 70% 的鳞状细胞癌和 80% 以上的宫颈腺癌^[3]。然而在不同地区、年龄、人种之间,HPV 基因型的分布与不同的种族、地区和习俗相关^[4-6]。北京地区近 3 年未见大规模 HPV 感染流行病学报道,不能有效地反

映当前本地区 HPV 的感染情况^[7]。本研究通过分析 2019~2022 年于首都医科大学附属北京中医医院健康体检中心及妇科门诊的 9817 例女性 HPV 及薄层液基细胞学技术(TCT)检测结果,分析出其分布、构成及相关性,为北京地区 HPV 疫苗研发、宫颈疾病的筛查和防治提供数据支持。

材料与方法

1. 资料来源:9817 例女性患者来源于 2019 年 1 月~2022 年 4 月于首都医科大学附属北京中医医院就诊的健康体检人群、妇科门诊患者。纳入患者年龄为 18~89 岁,患者平均年龄为 39.34 ± 8.76 岁。按照年龄段共分为 6 组:<25 岁、25~34 岁、35~44 岁、45~54 岁、55~64 岁及 ≥ 65 岁。所有患者均为初次就诊,且有性生活史。所有患者均知情,自愿参与检查。本研究通过笔者医院医学伦理学委员会审批。

基金项目:北京中医医院院级课题暨两院合作课题(LY201818)

作者单位:100007 首都医科大学附属北京中医医院妇科(徐彩炎、祁君、滕秀香),病理科(刘会强);100029 北京中医药大学(任俊逸)

通信作者:滕秀香,博士生导师,主任医师,电子信箱:tengxx@126.com

2. 标本采集:使用窥阴器充分暴露宫颈,用棉拭子将宫颈口过多的分泌物轻轻擦拭干净,将一次性采样器插入宫颈,紧贴宫颈口,顺时针稍用力转动 5 ~ 10 圈,以取得足够的脱落细胞;将采样器放入装有标本保存液的瓶内轻摇洗涤数次,尽量将细胞洗脱下来,拧紧瓶盖,立即送检。

3. 标本检测:采用荧光 PCR 法对 HPV 分型进行检测,试剂盒为 HPV 核酸分型测试剂盒,其中包括 30 种 HPV 亚型,包括 13 种高危型 (HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68), 5 种中危型 (HPV26、53、66、73、82) 和 12 种低危型 (HPV6、11、40、42、43、44、54、61、70、72、81、89)。由专业检测人员记录核实检测结果。TCT 检测:TCT 结果按照组织病理学 TBS 分类法分为 8 种类型:①未见上皮内病变 (no intraepithelial lesions or malignant lesions, NILM);②无明确诊断意义的不典型鳞状细胞 (atypical squamous cell of undetermined significance, ASC - US);③不能排除高级别鳞状上皮内病变不典型鳞状细胞 (atypical squamous cells - cannot exclude HIS, ASC - H);④低级别鳞状上皮内病变 (low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL);⑤高级别鳞状上皮内病变 (low grade squamous intraepithelial lesions, HSIL);⑥鳞状细胞癌 (squamous cell carcinoma, SC);⑦不典型腺上皮细胞 (atypical glandular epithelial cells, AGC);⑧腺原位癌 (adenocarcinoma in situ, AIS)。

4. 统计学方法:应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析,计数资料以百分数 (%) 表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. HPV 感染基本特征:9817 例患者中,HPV 感

染人数为 2024 例,阳性率为 20.6%,其中单一亚型感染 1510 例 (74.6%),多重感染 514 例 (25.4%),高危型感染 1158 例 (57.2%),中危型感染 142 例 (7.0%),低危型感染 81 例 (4.0%)。在测序的 30 种基因亚型中,HPV26、40、54、61、70、72、89 亚型未在样本中检出。高危型感染前 5 位分别是 HPV52 (5.22%)、HPV58 (2.98%)、HPV16 (2.91%)、HPV51 (2.51%) 和 HPV56 (1.61%)。具体 HPV 基因亚型分布情况如图 1 所示。

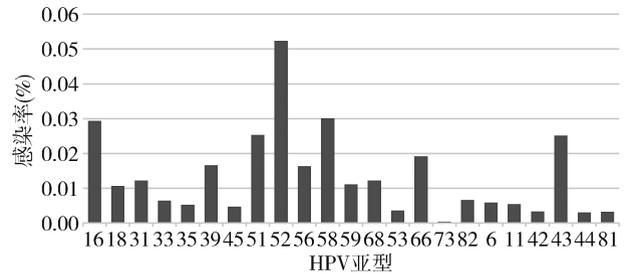


图 1 HPV 各亚型感染率分布

2. HPV 各亚型在不同年龄段构成比:高危型 HPV 阳性率最高是 25 ~ 34 岁 (39.5%) 及 45 ~ 54 岁 (15.9%) 人群,其中 HPV16 亚型在 <25 岁 HPV 感染女性中占 11.16%,在 25 ~ 34 岁感染女性中占 10.87%,在 35 ~ 44 岁感染女性中占 9.35%,感染率占比随着年龄增长逐渐下降,但 ≥ 65 岁女性感染率所占比例又稍上升。HPV52 亚型感染女性在各个年龄段的感染率所占比例都位居首位,而且分布较稳定 (16.26% ~ 19.54%),只在 ≥ 65 岁女性感染率所占比例稍下降 (11.76%)。HPV33、HPV6 亚型在不同年龄段构成比中比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),其他 HPV 亚型在不同年龄段构成比中比较,差异无统计学意义。不同年龄段各个亚型的构成比详见表 1。

表 1 HPV 各亚型在不同年龄段构成比 (%)

HPV 亚型	16	18	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59	68	53	66	73	82	6	11	42	43	44	81	合计
<25 岁	11.16	2.07	7.02	1.65	3.31	3.31	1.24	8.68	16.53	5.37	7.02	3.72	2.07	0.41	5.79	0.00	2.89	4.55	3.31	0.41	7.85	0.41	1.24	100
25 ~ 34 岁	10.87	3.39	3.94	1.73	1.18	5.83	1.02	8.04	17.26	5.44	9.06	3.39	4.02	0.95	6.86	0.08	2.76	1.81	1.81	1.02	7.64	1.18	0.71	100
35 ~ 44 岁	9.35	3.07	2.82	2.69	1.92	5.51	1.79	8.32	16.26	5.12	11.40	3.97	4.48	1.15	4.87	0.13	1.41	1.79	1.54	1.41	9.22	0.51	1.28	100
45 ~ 54 岁	7.97	4.88	3.60	0.77	2.31	6.17	2.31	7.71	19.54	4.88	10.28	3.34	4.63	1.29	5.40	0.00	1.29	1.29	1.03	0.51	9.00	1.54	0.26	100
55 ~ 64 岁	5.15	4.72	4.72	3.00	0.43	3.43	1.72	9.44	18.03	6.44	9.87	4.29	3.00	1.29	9.44	0.00	0.86	1.29	1.29	0.86	7.73	0.43	2.58	100
≥ 65 岁	7.35	1.47	5.88	5.88	2.94	5.88	1.47	8.82	11.76	2.94	13.24	1.47	2.94	4.41	5.88	0.00	4.41	0.00	1.47	2.94	5.88	1.47	1.47	100
χ^2	10.02	6.06	9.82	11.63	9.88	4.80	4.38	0.76	3.58	1.59	6.14	1.77	4.06	8.35	8.00	1.09	9.94	11.89	5.23	5.47	2.52	5.44	9.94	-
P	0.08	0.30	0.08	0.04	0.79	0.44	0.50	0.98	0.61	0.90	0.29	0.88	0.54	0.14	0.16	0.96	0.77	0.04	0.39	0.36	0.77	0.37	0.08	-

3. 单一或双重感染:2024 例感染病例中,感染类型以单一感染为主,单一感染率 13.81%,在阳性病

例中占 67.33%,多重感染以双重感染多见,在阳性病例中占 21.85%,详见表 2。

表 2 HPV 感染亚型数目及所占比例

感染数目(种)	1	2	3	4	5	6	7	9
人数(n)	1356	440	144	53	15	3	2	1
所占比例(%)	67.33	21.85	7.15	2.63	0.74	0.15	0.10	0.05

4. 各型 HPV 感染中不同 TCT 病理结果的构成比:对 2024 例 HPV 阳性病例的 TCT 结果进行分析,可见 HPV16、HPV82 在细胞学改变中差异有统计学意义($P < 0.05$)。HPV16 在 LSIL 及 HSIL 中均占据

构成比首位,HPV52 在 NILM 构成比中所占比例最大,HPV58 在 ASC - US 及 ASC - H 构成比中所占比例最大,详见表 3。

表 3 各型 HPV 感染中不同 TCT 病理结果的构成比(%)

TCT 结果	16	18	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59	68	53	66	73	82	6	11	42	43	44	81	合计	
NILM	9.52	3.17	6.35	1.59	3.17	3.17	3.17	7.94	17.46	6.35	9.52	1.59	0.00	4.76	4.76	1.59	0.00	1.59	1.59	3.17	4.76	1.59	3.17	100	
ASC - US	4.92	4.92	3.28	1.64	0.00	6.56	1.64	4.92	8.20	3.28	14.75	1.64	3.28	3.28	4.92	0.00	3.28	1.64	3.28	4.92	11.48	1.64	6.56	100	
ASC - H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	25.00	0.00	50.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	25.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100	
LSIL	13.51	5.41	0.00	2.70	2.70	5.41	2.70	0.00	10.81	8.11	5.41	10.81	2.70	0.00	13.51	0.00	2.70	2.70	2.70	2.70	2.70	2.70	0.00	100	
HSIL	45.83	0.00	8.33	0.00	0.00	0.00	0.00	12.50	8.33	8.33	8.33	0.00	0.00	0.00	4.17	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	4.17	0.00	100
SC/AGC/ AIS	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0	
χ^2	27.27	1.68	3.64	0.75	2.75	2.35	8.72	5.09	7.96	1.63	2.92	8.92	2.88	2.96	4.13	2.01	12.45	0.75	1.15	1.55	6.07	0.79	4.40	-	
P	<0.0001	0.80	0.46	0.95	0.60	0.67	0.07	0.28	0.09	0.80	0.57	0.06	0.58	0.57	0.39	0.73	0.02	0.95	0.89	0.82	0.19	0.94	0.35	-	

讨 论

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤相关性死亡疾病之一,也是世界上唯一病因明确的妇科恶性肿瘤。宫颈癌发生于子宫颈的鳞状上皮和柱状上皮移行交界处,这是一个极易发生化生过程的部位,宫颈上皮持续感染 1 种或多种致癌类型的 HPV 会导致癌前病变,如不及时诊断和治疗,在 10 ~ 20 年内将逐渐发展为浸润性宫颈癌^[8]。研究表明,在 99.7% 的宫颈癌患者中可发现 HPV^[9]。宫颈癌的主要组织学类型为鳞状细胞癌,占宫颈癌的 95%,其余为腺癌和其他类型的上皮肿瘤^[10]。

HPV 感染是危害人类健康最常见的病毒之一,迄今为止共发现了 100 余种亚型。80% 的女性在其一生中都可能感染过 HPV,然而 90% 的 HPV 感染是暂时的,可以在感染后的 8 ~ 10 个月内通过自身免疫系统清除。目前普遍认为 HPV16 和 HPV18 是世界上最主要的高危亚型,然而在亚洲,HPV52 和 HPV58 则更为常见^[11]。

HPV 疫苗是目前避免 HPV 感染最主要的方法之一^[12]。然而现有的 HPV 疫苗是根据西方国家 HPV 感染特征制备的,我国 HPV 疫苗的研发和应用仍然处于起步阶段,我国各地区人口特征不同,HPV 感染情况和特征也不同^[13]。

本研究通过分析 9817 例北京地区女性宫颈上皮

细胞样本 HPV 基因检测结果,评估了 HPV 在人群中的感染情况及相关基因分型的分布特征以及与 TCT 病理结果的相关性。结果显示,北京地区女性 HPV 感染率为 20.5%,高于世界范围女性 HPV 总体感染率(10.4%),考虑与来笔者医院妇科门诊就诊时患者已有症状相关^[4]。感染率前 3 位的亚型分别是 HPV52、HPV58 和 HPV16,该数据与 2022 年茅书为等^[14]对南京市女性 HPV 感染的调查结果相符,也与 2014 年冯金鸽等^[15]对北京地区女性 HPV 感染的调查结果基本相符。根据 2020 年 Zhang 等^[16]对中国女性 HPV 感染的调查结果,感染率最高的 HPV 亚型依次为 HPV16、HPV52 和 HPV58,也与本研究结果基本相符。

本研究显示,不同年龄段 HPV 感染率呈现“双峰”分布,感染高峰在 25 ~ 34 岁及 45 ~ 54 岁,这与国外流行病学调查所发现的 HPV 感染率随年龄分布呈现“中间低,两头高”的 V 形规律相符^[17]。然而国外研究的两个高峰值分别在 20 ~ 24 岁以及 40 ~ 49 岁,本研究的感染高峰年龄段均较国外资料延迟 5 年左右,考虑原因可能为:①选择人群偏差问题,来就诊的部分女性可能已经有相关症状或已经发生病变,而年龄较小的女性就诊多是为了健康筛查;②30 岁左右女性性生活较为活跃,较易感染 HPV;③55 岁左右的女性,多数属于围绝经期状态,雌激素水平降低,生殖

系统免疫功能降低,清除病毒的能力减弱,故容易造成 HPV 感染。目前我国 HPV 九价疫苗限定 16~26 岁,四价疫苗限定 9~45 岁接种,而我国不同地区 HPV 感染特征具有地区差异性^[18-20]。根据本研究北京地区高危型 HPV 感染高峰在 25~34 岁及 45~54 岁,针对此年龄段女性应加强 HPV 及 TCT 筛查,及时接种 HPV 疫苗。本研究还发现,HPV33、HPV6 这 2 种亚型在不同年龄段中阳性构成比例有显著差异,提示此 2 种亚型 HPV 易感染的年龄段不同,HPV33 型应在 ≥65 岁人群中加大筛查力度,而 HPV6 亚型应在 <25 岁人群中进行重点筛查。

本研究发现,HPV 阳性病例中,感染单种 HPV 的女性最多,在多重感染中,二重感染者最多,且随着感染亚型数目的增加,感染人数逐渐减少。多重感染的峰值集中在 34 岁以下,可能与年轻女性性生活活跃相关,故应加强年轻女性预防 HPV 感染及宫颈癌相关知识宣传教育,扩大 HPV 疫苗接种范围及宫颈癌筛查力度^[21]。

本研究显示,HPV16 在 LSIL 及 HSIL 中均占据构成比首位,HPV52 在 NILM 的构成比中所占比例最高,HPV58 在 ASC-US 的构成比中所占比例最高,这与 HPV16、52、58 为最常见的高危亚型相符,也提示 HPV16 和 58 亚型更容易导致宫颈上皮的病变,需要更加积极地进行细胞学检测。

综上所述,本研究通过北京地区妇女 HPV 感染的不同基因亚型感染率分布、不同年龄段基因亚型特征、以及不同 TCT 表现与 HPV 亚型的特征,为该地区的 HPV 疫苗研发、宫颈疾病的筛查和防治提供数据支持。

参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *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
- Szymonowicz KA, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers [J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(4): 864-878
- de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, *et al.* Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11): 1048-1056
- 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
- Guan P, Howell-Jones R, Li N, *et al.* Human papillomavirus types in 115, 789 HPV-positive women: a Meta-analysis from cervical infection to cancer [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(10): 2349-2359
- Li K, Li Q, Song L, *et al.* The distribution and prevalence of human papillomavirus in women in mainland China [J]. *Cancer*, 2019, 125(7): 1030-1037
- 张爱凤, 韩娜, 胡玉玲. 北京通州地区妇女 HPV 亚型分布及感染状况及危险因素分析 [J]. *公共卫生与预防医学*, 2019, 30(6): 95-98
- zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(9): 690-698
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide [J]. *J Pathol*, 1999, 189(1): 12-19
- Ibeanu OA. Molecular pathogenesis of cervical cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 11(3): 295-306
- Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, *et al.* Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia [J]. *Vaccine*, 2008, 26(10): 1-16
- Giuliano AR, Kreimer AR, de Sanjose S. The beginning of the end: vaccine prevention of HPV-driven cancers [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(6): 128
- 赵雪莲, 王岩, 刘植华, 等. 19201 名女性对宫颈癌筛查及 HPV 疫苗的认知情况及影响因素分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(9): 623-629, 649
- 茅书为, 张贤, 陈良琦. 2816 例女性宫颈癌筛查 HPV 分型检测结果分析 [J]. *医学理论与实践*, 2022, 35(2): 313-315
- 冯金鸽, 陈新, 朱芸, 等. 北京地区女性宫颈感染人乳头瘤病毒基因型分布特征研究 [J]. *实用皮肤病学杂志*, 2014, 7(2): 81-84
- Zhang J, Cheng K, Wang Z. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China: a Meta-analysis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 302(6): 1329-1337
- 何鑫, 陶绘丞, 刘晨, 等. 医院机会性筛查人群 HR-HPV 感染的流行病学特征及与宫颈癌前病变的关系 [J]. *首都医科大学学报*, 2015, 36(2): 219-225
- Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, *et al.* Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2015, 64(11): 300-304
- Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, *et al.* Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2014, 63(Rr-5): 1-30
- Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, *et al.* Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the advisory committee on immunization practices [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019, 68(32): 698-702
- Velema JP, Ferrera A, Figueroa M, *et al.* Burning wood in the kitchen increases the risk of cervical neoplasia in HPV-infected women in Honduras [J]. *Int J Cancer*, 2002, 97(4): 536-541

(收稿日期: 2022-05-30)

(修回日期: 2022-06-06)