

## 云南地区人乳头瘤病毒 16 型感染及与其他亚型混合感染状况分析

李 铮<sup>1)</sup>, 程 思<sup>2)</sup>, 史 磊<sup>3)</sup>, 姚宇峰<sup>3)</sup>, 刘 峰<sup>2)</sup>

(1) 昆明市延安医院检验科, 云南昆明 650051; 2) 武警云南省总队医院检验科, 云南昆明 650111;  
3) 中国医学科学院医学生物学研究所, 云南昆明 650118)

**[摘要]** **目的** 云南地区乳头瘤病毒 (human papillo mavirus, HPV) 16 型感染及与其他亚型混合感染状况. **方法** 运用流式荧光 Luminex 技术对 16 166 例女性进行 26 种 HPV 分型检测, 统计 HPV16 型感染率及 HPV16 型与其他亚型混合感染在云南地区的分布状况. **结果** (1) HPV16 型感染率为 2.2%, HPV16 型混合感染率为 28.0%; (2) HPV16 型混合感染以 HPV52 型最为常见, 其次为 HPV33 型, 此 2 种混合感染占总感染率的 39.8%; (3) HPV16 型混合感染在各年龄组的感染率, 随着年龄增加比率降低 ( $P < 0.05$ ). **结论** 云南地区 HPV16 型为 HPV 感染主要型别, HPV16 型混合感染以合并 HPV52 和 HPV33 型常见. HPV16 型混合感染与年龄有一定关系.

**[关键词]** 人乳头瘤病毒; 基因分型; 流式荧光; 宫颈癌

**[中图分类号]** R373 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 01 - 0092 - 03

## Investigation of Human Papillomavirus-16 Infections and Its Mixed Infection in Yunnan Region

LI Zheng<sup>1)</sup>, CHENG Si<sup>2)</sup>, SHI Lei<sup>3)</sup>, YAO Yu-feng<sup>3)</sup>, LIU Feng<sup>2)</sup>

(1) Dept. of Laboratory, Yan'an Hospital of Kunming, Kunming Yunnan 650051; 2) Dept. of Laboratory, General Hospital of Yunnan Armed Police Force, Kunming Yunnan 650111; 3) Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Kunming Yunnan 650118, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the distribution of Human Papillomavirus 16 (HPV16) infection and its mixed infection with other HPV subtypes in the Yunnan region. **Methods** 16 166 cases of women were tested using flow fluorescence Luminex technology. **Results** (1) HPV16 infection rate and mixed infection rate was 2.2% and 28.0%, respectively; (2) The most common type of HPV16 mixed infection was HPV52, followed by HPV33. The two kinds of mixed infection accounted for 39.8% of the total infection rate; (3) There was a significant difference between each age group of HPV16 mixed infection ( $\chi^2 = 26.39, P < 0.01$ ). **Conclusion** The HPV16 infection was mainly HPV infection in Yunnan region. HPV16 mixed infection merged mainly with HPV52 and HPV33. HPV16 mixed infection was associated with age.

**[Key words]** Human papillomavirus; Genotyping; Flow fluorescence; Cervical cancer

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 在我国, 每年估计有 10 万名宫颈癌新发病例. 大量研究已经证实反复持续高危型人乳头状瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 感染是宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 及宫颈癌发生的条件之一. 中国癌症基金会领导的覆盖

中国 7 个地区、19 家医院的 1 244 名子宫颈癌患者的多中心调查显示: 中国近 50% 的子宫颈癌病例由 HPV16 这种高危型 HPV 所引起. 2012 年, 刘金凤等<sup>[1]</sup>对宫颈癌 (invasive carcinoma of cervix, ICC) 及高危型癌前病变 (CIN 原位癌) 患者 HPV 感染情况的调查结果显示: 在宫颈癌及高危

**[作者简介]** 李铮 (1976~) 女, 云南昆明市人, 医学学士, 主管技师, 主要从事临床医学检验工作.

**[通讯作者]** 刘峰. E-mail: LF367@sina.com

型癌前病变中, HPV16 为最多感染型别. 同时, 他们认为, 高危型 HPV 参与的混合感染与宫颈病变密切相关, 随着宫颈病变程度与 HPV 多重感染机率正相关, 同时, 混合感染可能增加致癌风险. 笔者前期已经对云南地区妇女 HPV 的感染情况进行了调查, 本研究在前期基础上加大样品量, 对云南地区妇女进行 HPV 分型检测, 重点了解 HPV 高危型 -HPV16 型在本地区感染情况, 以及 HPV16 型与其他亚型混合感染情况, 本研究结果可为本地区宫颈癌的预防提供基础科学依据.

## 1 材料与方法

### 1.1 数据来源

数据来源于 2010 年 5 月至 2013 年 3 月昆明、文山、曲靖、昭通、腾冲、红河等地区部分市县级医院送检 16 166 例 HPV 核酸分型检测样本. 送检样本严格按照透景 HPV 核酸分型检测试剂说明书要求, 采集宫颈上皮, 加入有细胞保存液的样本管内, 4℃ 保存, 3 d 内送检. 所有参加者实验前均签署知情同意书.

### 1.2 方法

DNA 提取、PCR 扩增和 HPV 分型检测均采用透景生命科技有限公司基于流式荧光 Luminex 技术的 HPV DNA 分型检测试剂, 同时检测 26 种 HPV 亚型, 包括高危亚型 19 种: 16、18、31、33、35、39、45、52、58、26、51、55、56、59、53、66、68、82、83, 低危亚型 7 种: 6、11、40、42、44、61、73. 操作步骤严格按照说明书进行.

### 1.3 统计学方法

用 SPSS 统计软件进行统计学分析.  $\chi^2$  检验检测不同年龄组间不同 HPV 基因型分布差异.  $P < 0.05$  为差异有统计学意义.

## 2 结果

### 2.1 云南地区适龄妇女 HPV 感染率

16 166 例样本中, HPV16 型阳性 350 例, 感染率为 2.2%, 占 HPV 阳性样本 18.2%. 350 例 HPV16 型阳性样本中有 98 例混合感染, 混合感染率为 28.0%. 混合感染中, 以 2 种感染为主 (71.4%), 其次是 3 种混合感染 (18.4%).

### 2.2 HPV16 型阳性混合感染型别分布

98 例 HPV16 型混合感染除 HPV26、HPV55、HPV83、HPV42、HPV44、HPV73 的 6 种基因型外, 其余亚型均有检出, 检出率由高到低依次为: HPV52 (20.4%)、HPV33 (19.4%)、HPV58 (12.2%)、HPV11 (11.2%)、HPV39 (10.2%)、HPV6 (9.2%)、HPV18 (7.1%)、HPV31 (7.1%)、HPV45 (6.1%)、HPV59 (5.1%)、HPV53 (5.1%)、HPV66 (4.1%)、HPV68 (4.1%)、HPV82 (4.1%)、HPV35 (3.1%)、HPV56 (3.1%)、HPV51 (2.0%)、HPV40 (2.0%)、HPV61 (1.0%). 其中合并高危型 HPV 的比率为 94.9%, 低危型的比率为 19.4%.

### 2.3 HPV16 型感染的年龄分布

各年龄段的划分及例数见表 1. HPV16 型阳性在各年龄组的感染率 (0.020 4% ~ 0.022 7%), 组间比较差异无显著性 ( $P = 0.320$ ). 其中 HPV16 型单一阳性在各年龄组的感染率 (0.012 7% ~ 0.016 5%), 组间比较差异无显著性 ( $P = 0.749$ ). HPV16 型混合感染在各年龄组的感染率 (0.003 9% ~ 0.015 0%), 其中  $\leq 25$  岁组混合感染率最高 1.5%,  $\geq 46$  岁组混合感染率最低 0.39%, 混合感染率随着年龄增加而比率降低 ( $P < 0.05$ ).

## 3 讨论

宫颈癌已被世界卫生组织 (WHO) 列为第二大威胁女性生命的肿瘤, 其致病机制复杂. 流行病学研究证实, 反复持续高危人乳头瘤病毒感染是宫

表 1 HPV16 型感染的年龄分布 (%)

Tab. 1 The age distribution of HPV16 infection (%)

年 龄 (岁)	受检人数 (n)	HPV16 型阳性率		
		单一阳性	混合感染	合计
$\leq 25$	1 734	1.27	1.50	2.77
26 ~ 35	5 568	1.62	0.54*	2.16
36 ~ 45	6 070	1.55	0.51*	2.06
$\geq 46$	2 794	1.65	0.39*	2.04
合计	16 166	6.09	2.94	9.03

与  $\leq 25$  岁组比较, \* $P < 0.05$ .

颈癌发生的必要条件<sup>[2]</sup>。据统计,亚洲 HPV 感染率 8.0%, 欧洲 8.1%, 非洲 22.1%<sup>[3]</sup>。在全球范围内, HPV16 型是与宫颈癌联系最紧密的 HPV 亚型, 尽管在不同地区、不同人群 HPV16 型的检出率不同, 但都具有较高的水平<sup>[4]</sup>。本调查统计显示, 本地区 HPV16 型占阳性总感染的 18.2%, 是本地区高危型 HPV 感染的重要型别, 同时 HPV16 型在多重感染中是最常见的亚型, 其中有 28.0% 的 HPV16 阳性合并其它 HPV 亚型混合感染, 以 HPV16 型合并 HPV52 型最为常见, 其次为合并 HPV33 型, 这可能与 HPV16 型易引起持续感染及病变进展的特性有关, 使之增加感染另一种型别 HPV 的机率<sup>[5]</sup>。据国际癌症研究中心 (IARC) 对全球 25 个国家的 3 607 例宫颈癌患者研究发现, HPV16 型在宫颈癌患者中的感染率为 57.14%<sup>[6]</sup>, 并且 HPV 的多重感染会增加细胞异形增生使罹患宫颈癌的风险增加<sup>[7]</sup>。因此临床对于 HPV16 型以及其混合感染的预防和治疗对于降低宫颈癌的发生显得尤为重要。本研究发现, HPV16 亚型混合感染的女性患者中, 以 2 种感染为主 (71.4%), HPV16 型以混合高危型感染最为常见 (94.9%)。研究发现, 多种型别的 HPV 持续感染使患者体内免疫系统的病理生理过程更加复杂化, 其对宫颈癌的病变及其发生发展可能起促进作用。因此, 加强 HPV 混合感染检测, 对预防和治疗宫颈疾病具有重要意义。

本研究还分享 HPV16 型混合感染在各年龄组的感染率随着年龄增加而比率降低。据有关报道<sup>[8]</sup>, 世界主要地区的 HPV 感染高峰在 34 岁之前, 35 ~ 44 岁年龄组的 HPV 感染率随之降低, 除亚洲地区外其它地区老年组 HPV 感染率又有所回升。本研究结果是 HPV 感染率随年龄增长逐渐降低, 各年龄组间比较具有显著性差异, 各年龄组间 HPV16 型的感染虽然也体现了这一规律, 但差异不明显, 仅在混合感染时具有显著性差异, ≤25 岁年龄组 HPV16 型混合感染率明显高于其它组, 这与 Mejhede 等<sup>[9]</sup>的报道较为相似, 可能是因为低龄女性性生活过早、过频、性伴侣过多等不良生活习惯导致 HPV 高感染率及高混合感染率的主要因素之一<sup>[10]</sup>, 随着机体免疫清除, 自我保健意识与认知程度的增强, 感染率逐渐降低, 而 HPV16 型由于感染后不易清除, 且易持续感染, 以致各年龄组差异不明显, 在合并其它型别感染时, 较其它型别更难清除。

目前对 HPV 感染尚无确切治疗方法, 但是,

可以明确的是, 机体免疫对于清除 HPV 感染尤为重要, 机体免疫在与病毒的斗争中的失败对 HPV16 型的持续感染, 以及合并其它病毒感染、病毒基因整合乃至诱发宫颈癌起到了至关重要的作用。因此, 明确一个地区流行的主要型别, 据此设计包括该地区范围内常见类型的基因芯片用于筛查诊断, 并根据常见感染类型研制针对性的基因疫苗, 为临床防治宫颈癌、预测病变进展、评估预后有着极其重要的意义。

#### [参考文献]

- [1] 刘金凤, 胡培英. 人乳头瘤病毒载量及多重感染与宫颈病变相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2012, 29(27): 4 617 - 4 618.
- [2] HERRERO R, CASTLE P E, SEHIFMAN M, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papilloma virus infection and cervical neoplasia in guanacaste[J]. J Infect Dis, 2005, 191(11): 1 796 - 1 807.
- [3] DE SANJOS, CASTLE P E, SEHIFMAN M, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papilloma virus infection and cervical neoplasia in guanacaste[J]. J Infect Dis, 2005, 191(11): 1 796 - 1 807.
- [4] CLIFFORD G M, GALLUS S, HERRERO R, et al. World-wide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the international agency for research on cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis [J]. Lancet, 2005, 366(9 490): 991 - 998.
- [5] LI W, WANG W, SI M, et al. The physical state of HPV16 infection and its clinical significance in cancer precursor lesion and cervical carcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2008, 134(12): 1 355 - 1 361.
- [6] MUNOZ N, BOSCH F X, CASTELLSAGUE X, et al. Muysical state of HPV16 infection and its clinical significance: shall we vaccinate and screen The international perspective [J]. Int J Cancer, 2004, 111(2): 278 - 285.
- [7] GARGIULO F, DE FRANCESCO M A, SCHREIBER C, et al. Prevalence and distribution of single and multiple HPV infections in cytologically abnormal cervical samples from Italian women[J]. Virus Research, 2007, 125(2): 176 - 182.
- [8] NIELSEN A, KJAER S K, MUNK C, et al. Type-specific HPV infection and multiple HPV types: prevalence and risk factor profile in nearly 12,000 younger and older Danish women[J]. Sex Transm Dis, 2008, 35(3): 276 - 282.
- [9] MEJLHEDE N, BONDE J, FOMSGAARD A. High frequency of multiple HPV types in cervical specimens from Danish women[J]. APMIS, 2009, 117(2): 108 - 114.
- [10] LENSELINK C H, MELCHERS W J, QUINT W G, et al. Sexual behaviour and HPV infections in 18 to 29 year old women in the pre-vaccine era in the Netherlands [J]. PLoS One, 2008, 3(11): e3 743.

(2013 - 12 - 06 收稿)