

江苏省阜宁地区自然人群中 18~45 岁女性人乳头瘤病毒 16、18 型中和抗体及 DNA 的流行率

刘文羽 卫飞雪 唐杰 杨尚波 高亚春 王婷 姜允飞 李梅 洪颖
储凯 陈汶 胡月梅 朱凤才

224400 江苏省阜宁县疾病预防控制中心(刘文羽、唐杰、杨尚波、高亚春、王婷);
361100 厦门大学公共卫生学院分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室,国家传染病
诊断试剂与疫苗工程技术研究中心(卫飞雪); 210008 南京大学医学院附属鼓楼
医院妇产科(姜允飞、李梅、洪颖); 210009 南京,江苏省疾病预防控制中心(储凯、胡
月梅、朱凤才); 100021 北京,中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所流行病学研究室
(陈汶)

刘文羽、卫飞雪同为第一作者

通信作者:胡月梅, Email: huyumei@hotmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.03.024

【摘要】 目的 研究江苏省阜宁地区自然人群中 18~45 岁女性人乳头瘤病毒(HPV)16、18 型中和抗体及 DNA 的分布。**方法** 2012 年 12 月至 2013 年 1 月,采用多阶段随机抽样的方法,在江苏省阜宁地区共招募 1 494 名 18~45 岁女性,采集宫颈脱落细胞进行 HPV DNA 检测,采集血清并通过假病毒中和试验检测抗 HPV16、18 型中和抗体,采用 SPSS 21.0 软件分析不同年龄段 HPV DNA 阳性率及 HPV 中和抗体阳性率的差异。**结果** 1 494 名女性中 HPV16 型 DNA 阳性 28 例(1.9%)、中和抗体阳性 188 例(12.6%); HPV18 型 DNA 阳性 15 例(1.0%)、中和抗体阳性 60 例(4.0%)。HPV16、18 型 DNA 和中和抗体阳性率在各年龄段的分布差异均无统计学意义($P>0.05$)。16.7% 的研究对象已感染过 HPV16 和/或 18 型。**结论** 江苏省阜宁地区自然人群中 18~45 岁女性大多数未感染过 HPV16、18 型,是 HPV16、18 型疫苗应用的目标人群。

【关键词】 人乳头瘤病毒; 中和抗体; 假病毒中和试验; 基因型别; 患病率

基金项目:福建省科技创新平台建设计划项目(2014Y2004)

Detection of neutralizing antibodies and DNA of human papillomavirus 16, 18 in women aged 18-45 years in Funing, Jiangsu province

Liu Wenyu, Wei Feixue, Tang Jie, Yang Shangbo, Gao Yachun, Wang Ting, Jiang Yunfei, Li Mei, Hong Ying, Chu Kai, Chen Wen, Hu Yuemei, Zhu Fengcai
Funing County Center for Disease Control and Prevention of Jiangsu Province, Funing 224400, China (Liu WY, Tang J, Yang SB, Gao YC, Wang T); State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics, National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361100, China (Wei FX); The Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China (Jiang YF, Li M, Hong Y); Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China (Chu K, Hu YM, Zhu FC); Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China (Chen W)

Liu Wenyu and Wei Feixue are the first authors who contributed equally to the article.

Corresponding author: Hu Yuemei, Email: huyumei@hotmail.com

【Abstract】 Objective To understand the distributions of DNA and neutralizing antibodies of human papillomavirus (HPV)16, 18 in 18-45 year-old women. **Methods** Totally, 1 494 women were enrolled through multistage random sampling in Funing, Jiangsu province. Cervical exfoliated cells were collected from them for HPV DNA testing, and serum samples were taken from them for the

detection of HPV16, 18 neutralizing antibodies by using pseudovirion-based neutralization assay (PBNA). **Results** Among the 1 494 women, 28(1.9%) and 188(12.6%) were positive for DNA and neutralizing antibody of HPV16 respectively, and 15(1.0%) and 60(4.0%) were positive for DNA and neutralizing antibody of HPV18, respectively. There were no significant differences in the detection rates of DNA and neutralizing antibody of HPV16, 18 among different age groups. About 16.7% of the women were infected with HPV16, 18, or both. **Conclusion** In Funing county of Jiangsu province, most women aged 18–45 years has no immunity to HPV16 and 18, indicating that they are appropriate targets for HPV 16/18 vaccination.

【Key words】 Human papillomavirus; Neutralizing antibody; Pseudovirion-based neutralization assay; Genotype; Prevalence

Fund program: Science and Technology Innovation Platform Construction Project of Fujian Province (2014Y2004)

人乳头瘤病毒(HPV)16、18型感染导致约70%的宫颈癌发生^[1-2]。临床试验已证明HPV疫苗能有效预防HPV感染,其最佳应用对象是未曾感染HPV的女性^[3]。型特异性的HPV DNA和中和抗体检测是判断个体正在感染或曾经感染对应型别HPV的主要依据。国内外已有多项研究报告了我国女性HPV DNA的阳性情况^[4-5],但中和抗体研究较少。本研究分析江苏省阜宁地区18~45岁女性HPV16、18型DNA和中和抗体的分布。

对象与方法

1. 研究对象:采用现况研究,将江苏省阜宁县20个乡镇按照地理位置分为东南西北4个区域,以乡镇为单位,采用随机抽样的方法,最终选定14个乡镇,分别为东区(陈集、板湖、东沟、硕集)、西区(罗桥、古河)、南区(合利、施庄、陈良、沟墩)、北区(阜城、三灶、郭墅、芦蒲)。按照每个乡镇的女性人口数量比例,确定入组人数。于2012年12月至2013年1月,在14个乡镇共招募了1 494名有性生活史且宫颈完整的18~45岁女性志愿者。本研究获得江苏省阜宁县CDC伦理委员会批准,志愿者均签署知情同意书。

2. 标本采集与检测:采集研究对象宫颈脱落上皮细胞,并使用荷兰Labo Bio-medical公司的DEIA试剂盒进行HPV DNA的初筛检测,阳性标本以荷兰Labo Bio-medical公司的SPF10–LiPA25试剂盒进行HPV分型。采集研究对象5 ml静脉血,分离血清,以假病毒中和试验(PBNA)检测血清抗HPV16和18型中和抗体^[6]。

3. 统计学分析:使用SPSS 21.0软件对数据进行统计学分析。不同年龄段HPV DNA阳性率及HPV中和抗体阳性率的差异运用Person χ^2 检验或Fisher确切概率法。所有的统计学方法均为双侧检测, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. HPV16、18型DNA和中和抗体的阳性率:1 494名女性中共检出HPV16型DNA阳性28例(1.9%, 95% CI: 1.2~2.6)、中和抗体阳性188例(12.6%, 95% CI: 10.9~14.3);检出HPV18型DNA阳性15例(1.0%, 95% CI: 0.5~1.5)、中和抗体阳性60例(4.0%, 95% CI: 3.0~5.0),见表1。

表1 江苏省阜宁地区自然人群中18~45岁HPV16、18型DNA与同型中和抗体的检测一致性

DNA	中和抗体		
	阳性	阴性	合计
HPV16型			
阳性	19(1.3)	9(0.6)	28(1.9)
阴性	169(11.3)	1 297(86.8)	1 466(98.1)
合计	188(12.6)	1 306(87.4)	1 494(100.0)
HPV18型			
阳性	4(0.3)	11(0.7)	15(1.0)
阴性	56(3.7)	1 423(95.3)	1 479(99.0)
合计	60(4.0)	1 434(96.0)	1 494(100.0)

注:括号外数据为人数,括号内数据为阳性率(%)

2. HPV16、18型DNA和中和抗体阳性的一致性:HPV16型DNA阳性者中,67.9%(19/28)伴有中和抗体阳性,HPV18型DNA阳性者中,26.7%(4/15)伴有中和抗体阳性。抗HPV16、18型中和抗体阳性者中,伴有同型DNA阳性的比例分别为10.1%(19/188)和6.7%(4/60),见表1。

3. HPV16、18型感染的年龄分布:HPV16、18型DNA和中和抗体阳性率在各年龄组的分布差异均无统计学意义[$\chi^2=5.665, P=0.208$ (HPV16型DNA); $\chi^2=0.619, P=0.981$ (HPV18型DNA); $\chi^2=4.530, P=0.339$ (HPV16型中和抗体); $\chi^2=5.140, P=0.273$ (HPV18型中和抗体)],见图1。13.2%(95% CI: 11.5~14.9)的研究对象已感染HPV16型,其中26~30岁感染率最高(15.1%),各年龄组差异无统计学意义($P=0.311$); 4.8%(95% CI: 3.7~5.8)已感染

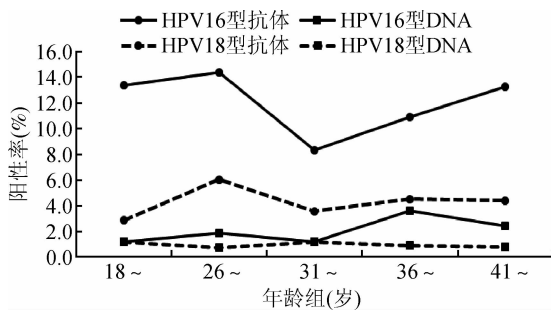


图1 江苏省阜宁地区自然人群中18~45岁HPV16、18型DNA和中和抗体阳性率的年龄分布

HPV18型,各年龄段感染率相近($P=0.454$);同时感染过HPV16和18型较少,仅占1.2%(95%CI:0.7~1.8);而感染过HPV16和/或18型者占16.7%(95%CI:14.8~18.6),意味着83.3%(95%CI:81.4~85.2)的研究对象既未感染过HPV16型也未感染过HPV18型,见表2。

表2 江苏省阜宁地区不同年龄人群中HPV16、18型的感染(DNA或中和抗体至少1种为阳性)情况

年龄组(岁)	人数	HPV16型感染	HPV18型感染	HPV16和18型均感染	HPV16和/或18型感染
18~	591	81(13.7)	23(3.9)	8(1.4)	96(16.2)
26~	265	40(15.1)	18(6.8)	3(1.1)	55(20.8)
31~	168	14(8.3)	7(4.2)	0(0.0)	21(12.5)
36~	221	27(12.2)	10(4.5)	4(1.8)	33(14.9)
41~	249	35(14.1)	13(5.2)	3(1.2)	45(18.1)
合计	1494	197(13.2)	71(4.8)	18(1.2)	250(16.7)

注:括号外数据为人数,括号内数据为阳性率(%)

讨 论

本研究报道了江苏省阜宁地区18~45岁成年女性的HPV16、18型DNA和中和抗体流行情况,结果显示,16.7%(95%CI:14.8~18.6)的女性正在感染或曾经感染HPV16和/或18型,而大多数女性仍属于HPV16、18型疫苗的适宜保护对象。

HPV16、18型DNA阳性与宫颈癌的发生密切相关^[2],不同国家及地区HPV16、18型DNA阳性率不同。本研究显示,我国江苏省阜宁地区18~45岁女性HPV16、18型DNA阳性率分别为1.9%、1.0%,与世界女性平均感染率基本相同(HPV16型:2.5%; HPV18型:0.9%)^[7],但略低于我国山西省^[4](HPV16型:5.7%; HPV18型:1.2%)和沈阳市^[5](HPV16型:3.4%; HPV18型:1.0%),可能与不同地区文化、经济及生活习惯相关,同样也与研究对象的年龄、纳入排除标准等有关。

本研究检测了HPV16、18型特异性抗体,反映过去或者现在HPV16、18型的暴露水平。目前,国

内外HPV抗体检测方法主要有3种:基于病毒样颗粒抗原的酶联免疫法(VLP-ELISA)、单表位中和单抗竞争抑制酶免法(cLIA)和PBNA。其中PBNA方法检测血清中能够阻断HPV感染的中和抗体,是目前国内外公认的HPV抗体检测的金标准^[8]。费满冬等^[9]通过VLP-ELISA检测25~65岁女性HPV16、18型抗体阳性率为23.2%、6.5%;王建炳等^[10]通过cLIA法检测19~54岁女性为6.90%、1.58%;本研究通过PBNA检测18~45岁女性HPV16、18型中和抗体阳性率分别为12.6%、4.0%,三项研究抗体水平不同,除因研究地区及年龄范围存在差异外,最主要的原因可能是检测方法不同。已有研究表明,PBNA方法较ELISA方法具有更高的型特异性,在检测自然感染诱导产生的HPV抗体时更有优势^[6]。

不同国家地区的女性HPV DNA和抗体阳性率的年龄分布不同,在发达国家如美国的HPV DNA阳性率一般在初次性生活后5年达到高峰期,此后随年龄增长感染率持续下降^[11],而有研究表明我国女性在20~25岁和35~45岁有2个明显的感染高峰^[12]。在本研究中,HPV16、18型DNA阳性率也出现了2个小高峰,但各年龄段的分布差异无统计学意义,这与Kang等^[13]的研究结果相近。王建炳等^[10]分析了山西省农村地区884名19~54岁女性,其结果与本研究结果一致,即HPV16、18型中和抗体阳性率在各年龄段的分布差异无统计学意义。

根据国外Ⅲ期临床试验数据可知,HPV疫苗能有效预防相应型别HPV的感染,但并不能清除已发生的感染,未曾感染HPV的女性接种相应HPV型别疫苗的成本效益最高^[3]。因此,判断HPV的暴露情况对于比较不同疫苗应用策略的卫生经济学效益极其重要。本研究结果显示,江苏省阜宁地区18~45岁女性中仍有大量(83.3%)未感染过HPV16、18型,这些人可通过疫苗接种获益。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre) [R/OL]. Human Papillomavirus and Related Diseases in China. Summary Report, 2014 (2014-12-18) [2015-08-15]. https://www.hpvcentre.net/link_media/methodologies.pdf.
- [2] Schiller JT, Müller M. Next generation prophylactic human papillomavirus vaccines [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(5): e217-225. DOI:10.1016/S1470-2045(14)71179-9.
- [3] McCormack PL. Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (gardasil®): a review of its use in the prevention of premalignant anogenital lesions, cervical and

anal cancers, and genital warts [J]. *Drugs*, 2014, 74(11): 1253-1283. DOI: 10.1007/s40265-014-0255-z.

[4] Dai M, Bao YP, Li N, et al. Human papillomavirus infection in Shanxi Province, People's Republic of China: a population-based study [J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(1): 96-101. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603208.

[5] Li LK, Dai M, Clifford GM, et al. Human papillomavirus infection in Shenyang City, People's Republic of China: a population-based study [J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(11): 1593-1597. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603450.

[6] Zhao H, Lin ZJ, Huang SJ, et al. Correlation between ELISA and pseudovirion-based neutralisation assay for detecting antibodies against human papillomavirus acquired by natural infection or by vaccination [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(3): 740-746. DOI: 10.4161/hv.27619.

[7] 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. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70158-5.

[8] Robbins HA, Kemp TJ, Porras C, et al. Comparison of antibody responses to human papillomavirus vaccination as measured by three assays [J]. *Front Oncol*, 2014, 3: 328. DOI: 10.3389/fonc.2013.00328.

[9] 费满冬, 李佳圆, 杜旌畅, 等. 子宫颈癌高危妇女中人乳头瘤病毒16和18型血清抗体分布特征 [J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(5): 514-518. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.05.010. Fei MD, Li JY, Du JC, et al. Distribution of serum antibodies against human papillomavirus 16 and 18 among high-risk women to cervical cancer [J]. *Chin J Epidemiol*, 2014, 35(5): 514-518. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.05.010.

[10] 王建炳, 胡尚英, 王鹤, 等. 山西农村地区妇女 HPV-6、11、16、18 的血清流行病学研究 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2009, 29(8): 701-705. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2009.08.009. Wang JB, Hu SY, Wang H, et al. Serological epidemiology study of HPV-6, 11, 16, 18 in Shanxi rural women [J]. *Chin J Microbiol Immunol*, 2009, 29(8): 701-705. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2009.08.009.

[11] Giuliano AR, Papenfuss M, Abrahamsen M, et al. Human papillomavirus infection at the United States-Mexico border: Implications for cervical cancer prevention and control [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, 10(11): 1129-1136. DOI: 10.1007/s00239-005-0164-6.

[12] Tiggelaar SM, Lin MJ, Viscidi RP, et al. Age-specific human papillomavirus antibody and deoxyribonucleic acid prevalence: a global review [J]. *J Adolesc Health: Offic Public Soc Adolesc Med*, 2012, 50(2): 110-131. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2011.10.010.

[13] Kang LN, Castle PE, Zhao FH, et al. A prospective study of age trends of high-risk human papillomavirus infection in rural China [J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 96. DOI: 10.1186/1471-2334-14-96.

(收稿日期: 2015-08-27)

(本文编辑: 万玉立)

读者·作者·编者

本刊常用缩略语

本刊对以下较为熟悉的一些常用医学词汇将允许直接用缩写,即在文章中第一次出现时,可以不标注中文和英文全称。

OR	比值比	HBcAg	乙型肝炎核心抗原
RR	相对危险度	HBsAg	乙型肝炎e抗原
CI	可信区间	抗-HBs	乙型肝炎表面抗体
P_n	第n百分位数	抗-HBc	乙型肝炎核心抗体
AIDS	艾滋病	抗-HBe	乙型肝炎e抗体
HIV	艾滋病病毒	ALT	丙氨酸氨基转移酶
MSM	男男性行为者	AST	天冬氨酸氨基转移酶
STD	性传播疾病	HPV	人乳头瘤病毒
DNA	脱氧核糖核酸	DBP	舒张压
RNA	核糖核酸	SBP	收缩压
PCR	聚合酶链式反应	BMI	体质指数
RT-PCR	反转录聚合酶链式反应	MS	代谢综合征
Ct值	每个反应管内荧光信号达到设定的阈值时所经历的循环数	FPG	空腹血糖
PAGE	聚丙烯酰胺凝胶电泳	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇
PFGE	脉冲场凝胶电泳	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇
ELISA	酶联免疫吸附试验	TC	总胆固醇
A值	吸光度值	TG	甘油三酯
GMT	几何平均滴度	COPD	慢性阻塞性肺疾病
HBV	乙型肝炎病毒	CDC	疾病预防控制中心
HCV	丙型肝炎病毒	WHO	世界卫生组织
HEV	戊型肝炎病毒		