

# 深圳地区某女性体检人群人乳头瘤病毒感染现状及宫颈细胞学异常研究

胡序怀<sup>1</sup> 孟璐<sup>2,3</sup> 高永祥<sup>2,3</sup> 满塞丽麦<sup>2,3</sup> 马圆<sup>2,3</sup> 金成<sup>2,3</sup> 王波<sup>3</sup> 宁毅<sup>2</sup> 李立明<sup>3</sup>

<sup>1</sup>深圳市卫生健康发展研究中心 518028; <sup>2</sup>中关村美年健康产业研究院, 北京 100191;

<sup>3</sup>北京大学医学部美年公众健康研究院/北京大学公众健康与重大疫情防控战略研究中心/北京大学公共卫生学院流行病与统计学系 100191

胡序怀、孟璐对本文有同等贡献

通信作者: 李立明, Email: lmlee@bjmu.edu.cn; 宁毅, Email: yi.ning@meinianresearch.com;

王波, Email: paul@meinianresearch.com

**【摘要】** 目的 利用深圳地区女性体检人群数据, 了解人群 HPV 感染及宫颈液基薄层细胞学检查(TCT)异常情况。方法 采用横断面研究设计, 利用 2018 年深圳地区女性体检人群 HPV 感染及 TCT 数据, 描述和分析 HPV 感染及 TCT 检测结果。结果 共有 75 754 名≥18 岁女性纳入 HPV 感染率分析、103 508 名≥18 岁女性纳入 TCT 分析、69 964 名≥18 岁女性纳入 2 项检查的联合分析。HPV 标化感染率为 19.89%(95%CI: 19.45%~20.33%), 在年龄分布上呈现“U”形趋势。人群 HPV 主要流行的型别为 HPV52、HPV51、HPV16、HPV58、HPV53。高危型 HPV(17 种)标化感染率高于低危型 HPV(6 种), 单一 HPV 标化感染率高于与其他型别混合感染的多种型别 HPV 标化感染率。总宫颈细胞学的标化异常检出率为 7.48%(95%CI: 7.22%~7.75%), 各类别分别为非典型鳞状上皮细胞 4.58%(95%CI: 4.40%~4.76%)、低度鳞状上皮内病变 2.54%(95%CI: 2.40%~2.69%)、高度鳞状上皮内病变 0.27%(0.23%~0.31%)。HPV 总感染率和各型别 HPV 感染率均有随着宫颈细胞学改变严重程度提高而升高的整体趋势。各类宫颈细胞学异常的检测结果中, 主要流行型别为 HPV52、HPV58、HPV16 等。结论 本研究提示深圳地区 HPV 感染仍处在较高水平。应重视在人群层面开展 HPV 的筛查工作, 尤其是在年轻及绝经前后女性人群中的筛查; 加强对重点特殊人群(高危型别、易持续感染人群)的管理和进行宫颈细胞学筛查。同时提示在进行 HPV 疫苗的接种预防工作时, 需参考流行的 HPV 型别。

**【关键词】** 人乳头瘤病毒; 宫颈细胞学异常; 宫颈液基薄层细胞学检查; 高危人乳头瘤病毒; 人乳头瘤病毒疫苗

基金项目: 国家自然科学基金(91846303); 国家重点研发计划(2020YFC2003400)

## Characteristics of human papillomavirus infection and abnormal cervical cytology in health check-up females in Shenzhen

Hu Xuhuai<sup>1</sup>, Meng Lu<sup>2,3</sup>, Gao Yongxiang<sup>2,3</sup>, Man Sailimai<sup>2,3</sup>, Ma Yuan<sup>2,3</sup>, Jin Cheng<sup>2,3</sup>, Wang Bo<sup>3</sup>, Ning Yi<sup>2</sup>, Li Liming<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Shenzhen Health Development Research Center, Shenzhen 518028, China; <sup>2</sup>Meinian Institute of Health, Beijing 100191, China; <sup>3</sup>Peking University Health Science Center Meinian Public Health Institute/Peking University Center for Public Health and Epidemic Preparedness & Response/Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210106-00007

收稿日期 2021-01-06 本文编辑 李银鸽

引用本文: 胡序怀, 孟璐, 高永祥, 等. 深圳地区某女性体检人群人乳头瘤病毒感染现状及宫颈细胞学异常研究[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(7): 1205-1212. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210106-00007.



Hu Xuhuai and Meng Lu contributed equally to the article

Corresponding authors: Li Liming, Email: lmllee@bjmu.edu.cn; Ning Yi, Email: yi.ning@meinianresearch.com; Wang Bo, Email: paul@meinianresearch.com

**【Abstract】 Objective** To describe the characteristics of human papillomavirus infection and thinprep cytologic test (TCT) outcome in health check-up females in Shenzhen. **Methods** Use cross-sectional design, collect information from data from health check-up females in Shenzhen and describe characteristics of HPV infections screening and TCT outcomes. **Results** We collected the data of 75 754 females, 103 508 females and 69 964 females received HPV detection, TCT and combined detection respectively. HPV standardized infection rate was 19.89% (95%CI: 19.45%-20.33%) and showed a "U-shaped" pattern in age distribution. The most prevalent HPV genotypes were 52, 51, 16, 58 and 53. Infection rate was higher for high-risk HPV than low-risk HPV genotype. Single infection was more common than its multiple infection. In addition, 7.48% (95%CI: 7.22%-7.75%) women were TCT positive, of whom 4.58% (95%CI: 4.40%-4.76%), 2.54% (2.40%-2.69%), 0.27% (95%CI: 0.23%-0.31%) had atypical squamous cells, low-grade squamous intraepithelial lesions and high-grade squamous intraepithelial lesions, respectively. Overall and subtype HPV infection rates increased with severity of abnormal cervical cytology. The most prevalent HPV genotypes were 52, 58 and 16 in women with abnormal cervical cytology. **Conclusions** HPV prevalence remains at a high level in Shenzhen. This study suggests that attention should be paid to HPV screening, especially in young, perimenopausal women and in high risk HPV genotype infection. Timely follow-up and cervical cytology screening are required for women with high-risk HPV infection or persistent infection. Future vaccination strategies should take account of prevalent HPV genotype.

**【Key words】** Human papillomavirus; Abnormal cervical cytology; Thinprep cytologic test; High-risk human papillomavirus; Human papillomavirus vaccine

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (91846303); National Key Research and Development Program of China (2020YFC2003400)

宫颈癌是对我国女性健康具有严重危害的妇科恶性肿瘤之一,根据2018年世界HPV及相关疾病的总结报告,其发病率在我国15~44年龄段女性恶性肿瘤中居第二位,死亡率在该人群恶性肿瘤中占第三位<sup>[1]</sup>。在我国,每年新增宫颈癌确诊病例约98 900人,每年新增死亡约30 500人<sup>[2]</sup>,宫颈癌已成为严重威胁我国女性健康的公共卫生问题。HPV感染是引起宫颈癌的重要危险因素<sup>[3-4]</sup>,研究发现几乎所有宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasm, CIN)和宫颈癌均由HPV感染引起<sup>[5]</sup>。虽然大多数HPV感染在数月内可由机体的免疫系统清除,但HPV的持续感染则造成癌变风险的增加,约有10%~20%将进展为CIN II、CIN III甚至浸润性宫颈癌<sup>[6-7]</sup>。2017年《中国宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识》,提出HPV检测联合宫颈细胞学检测筛查结果进行管理<sup>[8-9]</sup>。目前HPV检测和宫颈液基薄层细胞学检查(thinprep cytologic test, TCT)是宫颈癌筛查的重要手段。TCT具有操作方便、所得涂片优质清晰及便于观察等优点,被广泛用于宫颈癌和癌前病变的筛查<sup>[10-11]</sup>。

本研究利用深圳地区女性体检人群的数据,了解人群HPV感染及TCT异常情况,为制定地区人

群HPV感染防治措施(如健康教育和制定疫苗接种方案)、降低HPV感染率、预防宫颈癌的发生提供相应的科学依据。

## 对象与方法

1. 研究对象: 2018年1月1日至12月31日在美年大健康深圳地区11个体检中心参加体检的315 798位≥18岁女性作为研究对象。排除相关主要体检指标(HPV检测和TCT宫颈细胞学检测)缺失的体检记录,单一个体多次体检则取最近一次记录纳入研究。最终75 754名≥18岁女性纳入HPV感染率分析、103 508名≥18岁女性纳入TCT分析、69 964名纳入2项检查的联合分析。本研究经北京大学生物医学伦理委员会审查并批准(IRB00001052-19077)。

### 2. 样本采集及检测:

(1) HPV检测: 标本采集后,采用PCR法进行扩增,并采用杂交法对HPV-DNA进行检测。HPV检测试剂盒可检测23种HPV的DNA分型,分为高危型和低危型两类,高危型为17种亚型,低危型为6种亚型<sup>[12-13]</sup>。

(2)TCT样本采集及检测:采样涂片后,进行显微检测和诊断。根据TCT改变情况,采用TBS(The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology)分类法对宫颈细胞主要变化进行分类,由于本研究使用数据中鳞癌和腺上皮细胞异常诊断较少,因此以未见上皮内病变或恶性肿瘤(NILM)、非典型鳞状上皮细胞(ASC)[包含不能明确意义的非典型鳞状上皮细胞(ASC-US)、非典型鳞状上皮细胞不除外高度鳞状上皮内病变(ASC-H)]、低度鳞状上皮内病变(LSIL)、高度鳞状上皮内病变(HSIL)作为重点TCT结果分类进行描述<sup>[10,14-15]</sup>。

3. 数据统计与分析:使用SAS 9.4软件。采用横断面研究设计,利用2018年深圳地区女性体检人群HPV感染及TCT数据,描述深圳地区女性体检人群HPV感染情况,报告该地区HPV感染的主要流行型别,分析HPV感染在人群的分布特征。描述深圳地区女性体检人群TCT异常情况,分析TCT异常在年龄、BMI上的分布特征,同时分析不同TCT异常下HPV感染率的差异。

单一型别感染定义为仅感染1种型别HPV,多种型别感染定义为感染 $\geq 2$ 种型别HPV。高危型为17种亚型,包括HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV53、HPV56、HPV58、HPV59、HPV66、HPV68、HPV73、HPV82,低危型为6种亚型,包括HPV6、HPV11、HPV42、HPV43、HPV81、HPV83。疫苗覆盖型别和非疫苗覆盖型别定义:二价疫苗型别为HPV16、HPV18;四价疫苗型别为HPV6、HPV11、HPV16、HPV18;交叉保护型别为HPV31、HPV33、HPV35;九价疫苗型别为HPV6、HPV11、HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV45、HPV52、HPV58。非疫苗覆盖型别定义:高危HPV为HPV35、HPV39、HPV51、HPV53、HPV56、HPV59、HPV66、HPV68、HPV73、HPV82;低危HPV为HPV42、HPV43、HPV81、HPV83。

连续变量采用均数和标准差描述,分类变量采用频数和构成比描述。人口年龄标化率使用的标准人口来自2010年第六次全国人口普查资料。各组率的比较采用 $\chi^2$ 检验,率的变化趋势采用Cochran-Armitage趋势检验(趋势

$\chi^2$ 检验),多组比较采用 $\chi^2$ 检验并以Bonferroni法校正检验水准。统计检验均使用粗率,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. HPV感染率:共有75 754名 $\geq 18$ 岁女性纳入HPV感染率分析(表1),年龄( $39.04 \pm 10.90$ )岁,BMI为( $22.24 \pm 3.13$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ 。研究人群粗感染率为18.60%(95%CI:18.32%~18.88%),全国标准人口标化感染率为19.89%(95%CI:19.45%~20.33%)。感染率在年龄组间差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),组间两两比较结果见表2。感染率在各年龄组间呈现“U”形趋势,18~24岁组感染率显著高于25~54岁各组(Bonferroni调整 $P < 0.01$ ),25~29岁组感染率显著高于30~49岁各组(Bonferroni调整 $P < 0.05$ ),55~59岁组感染率显著高于30~49岁各组(Bonferroni调整 $P < 0.01$ ), $\geq 60$ 岁组感染率显著高于30~54岁各组(Bonferroni调整 $P < 0.05$ )。感染率在不同BMI组差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),且BMI较低组感染率相对较高(趋势 $\chi^2$ 检验 $P < 0.001$ )。见表1。

本研究HPV主要流行的型别为HPV52、HPV51、HPV16、HPV58、HPV53。不同特征HPV感染率按照全国标准人口标化报告。高危HPV标化感染率为15.46%(95%CI:15.06%~15.88%),高于

表1 不同特征人群HPV感染率

特征	调查人数(%)	粗感染率 (%,95%CI)	年龄标化感染率 (%,95%CI)	P值
年龄组(岁)				<0.001
18~	3 009(3.97)	24.33(22.79~25.86)		
25~	12 241(16.16)	19.56(18.85~20.26)		
30~	16 615(21.93)	17.53(16.95~18.11)		
35~	13 940(18.40)	16.91(16.29~17.53)		
40~	8 169(10.78)	17.46(16.63~18.28)		
45~	6 897(9.10)	17.59(16.69~18.49)		
50~	5 981(7.90)	19.06(18.06~20.06)		
55~	4 530(5.98)	21.32(20.13~22.52)		
$\geq 60$	4 372(5.78)	21.71(20.48~22.93)		
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) <sup>a</sup>				<0.001
消瘦(<18.5)	5 965(8.82)	21.26(20.22~22.30)	21.66(19.57~23.91)	
正常(18.5~)	44 149(65.25)	18.97(18.60~19.33)	20.39(19.79~21.00)	
超重(24.0~)	14 254(21.07)	17.26(16.64~17.88)	16.93(15.72~18.20)	
肥胖( $\geq 28.0$ )	3 293(4.86)	16.03(14.78~17.29)	15.96(13.38~18.88)	
合计	75 754(100.00)	18.60(18.32~18.88)	19.89(19.45~20.33)	-

注:<sup>a</sup>消瘦、正常、超重和肥胖的定义依据《中国成人超重和肥胖症预防与控制指南》,不同BMI分组感染率趋势 $\chi^2$ 检验( $P < 0.001$ ),且仅计入非缺失的样本



表 2 不同年龄群组 HPV 感染率差异的比较

年龄组(岁)	≥60	55~	50~	45~	40~	35~	30~	25~
18~			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
25~				<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	-
30~	<0.01	<0.01					-	-
35~	<0.01	<0.01	<0.01			-	-	-
40~	<0.01	<0.01			-	-	-	-
45~	<0.01	<0.01		-	-	-	-	-
50~	<0.05		-	-	-	-	-	-
55~		-	-	-	-	-	-	-
≥60	-	-	-	-	-	-	-	-

低危 HPV 标化感染率[5.08%(4.84%~5.32%)。单一型别标化感染率为 12.57%(12.22%~12.92%)，高于多种型别标化感染率[5.50%(5.25%~5.76%)。不同 HPV 价次的疫苗中，以覆盖型别最多的九价疫苗标化感染率最高，为 10.32%(9.99%~10.66%)，高于二价、四价疫苗覆盖型别和交叉保护型别标化感染率，分别为 2.97%(2.79%~3.16%)、3.88%(3.67%~4.10%)、2.08%(1.94%~2.23%)。各非疫苗覆盖型别 HPV 感染率中，同样显示：高危 HPV 标化感染率为 8.14%(7.84%~8.44%)，高于低危 HPV 标化感染率[4.19%(3.98%~4.41%)。]

2. TCT 异常情况：TCT 以宫颈脱落细胞评估宫颈癌和癌前病变。共有 103 508 名 ≥18 岁女性纳入 TCT 分析，年龄 (35.90±11.72) 岁，BMI 为 (21.85±3.18) kg/m<sup>2</sup>。年龄组分层报告粗异常检出率，其余

标化异常检出率报告按照全国标准人口标化的异常检出率。检出异常者共 7 325 人，总标化异常检出率为 7.48%(7.22%~7.75%)。标化异常检出率 ASC 为 4.58% (95%CI: 4.40%~4.76%)、LSIL 为 2.54% (2.40%~2.69%)、HSIL 为 0.27% (0.23%~0.31%)。见表 3。

细胞学异常检出率在年龄组间差异有统计学意义 (P<0.001)，其中 HSIL 检出率有随着年龄增长而升高的趋势 (趋势 P<0.001)。细胞学异常检出率在 BMI 组间差异有统计学意义 (P<0.001)，其中 HSIL 检出率有随着 BMI 增长而升高的趋势 (趋势 P<0.001)。

3. TCT 异常中 HPV 感染的情况：共有 69 964 名 ≥18 岁女性纳入 2 项检查的联合分析，其中有 5 168 人为 TCT 异常同时行 HPV 检测者。不

表 3 不同特征人群宫颈细胞学异常检出率

特征	调查人数(%)	NILM (%,95%CI)	ASC (%,95%CI)	LSIL (%,95%CI)	HSIL (%,95%CI)	P 值
年龄组(岁)						<0.000 1
18~	3 877(3.75)	90.92(90.02~91.83)	4.87(4.20~5.55)	4.13(3.50~4.75)	0.08(0.00~0.16)	
25~	16 096(15.55)	93.20(92.81~93.59)	3.88(3.58~4.17)	2.85(2.59~3.11)	0.07(0.03~0.11)	
30~	22 874(22.10)	93.81(93.49~94.12)	3.77(3.52~4.02)	2.25(2.06~2.44)	0.16(0.11~0.21)	
35~	18 885(18.24)	92.94(92.58~93.31)	4.47(4.18~4.77)	2.28(2.06~2.49)	0.28(0.21~0.36)	
40~	11 158(10.78)	92.27(91.78~92.77)	4.89(4.49~5.29)	2.57(2.28~2.87)	0.23(0.14~0.32)	
45~	9 433(9.11)	91.91(91.36~92.46)	5.29(4.84~5.74)	2.35(2.05~2.66)	0.35(0.23~0.47)	
50~	8 301(8.02)	92.06(91.48~92.64)	5.35(4.86~5.83)	2.04(1.73~2.34)	0.53(0.37~0.69)	
55~	6 496(6.27)	92.46(91.81~93.10)	5.40(4.85~5.95)	1.59(1.28~1.89)	0.52(0.35~0.70)	
≥60	6 388(6.18)	94.07(93.49~94.65)	3.94(3.47~4.42)	1.50(1.20~1.80)	0.47(0.30~0.64)	
BMI(kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>						<0.000 1
消瘦(<18.5)	8 197(8.57)	91.51(87.97~95.16)	5.14(4.33~6.05)	2.98(2.42~3.65)	0.27(0.11~0.57)	
正常(18.5~)	62 189(65.02)	92.57(91.53~93.62)	4.58(4.35~4.81)	2.59(2.40~2.78)	0.25(0.20~0.30)	
超重(24.0~)	20 476(21.41)	92.97(90.45~95.53)	4.43(3.86~5.05)	2.22(1.77~2.73)	0.36(0.21~0.57)	
肥胖(≥28.0)	4 788(5.00)	94.67(89.06~100.50)	3.70(2.85~4.75)	1.28(0.99~1.77)	0.34(0.20~0.75)	
合计	103 508(100.00)	92.59(91.81~93.37)	4.58(4.40~4.76)	2.54(2.40~2.69)	0.27(0.23~0.31)	-

注：宫颈细胞学检测方法为宫颈液基薄层细胞学检查；BMI 定义依据《中国成人超重和肥胖症预防与控制指南》；NILM：未见上皮内病变或恶性肿瘤；ASC：非典型鳞状细胞；LSIL：低度鳞状上皮内病变；HSIL：高度鳞状上皮内病变；<sup>a</sup>仅计入非缺失的样本

同宫颈细胞学检测结果中 HPV 感染型别的分布见表 4, 均报告粗感染率。在不同类型 TCT 结果中, HPV 感染率分别为: NILM 组 14.90%、ASC 组 55.28%、LSIL 组 86.69%、HSIL 组 97.79%; HPV 感染率和各型别高危 HPV 感染率, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.001$ ), 并且 HPV 感染率和各型别 HPV 感染率均有随着宫颈细胞学改变严重程度提高而升高的整体趋势 (趋势  $\chi^2$  检验  $P < 0.001$ )。

各类宫颈细胞学异常的检测结果中, 主要流行型别为 HPV52、HPV58、HPV16 等。其中, ASC 组常见感染型别为 HPV52、HPV16、HPV58; LSIL 组常见感染型别为 HPV52、HPV58、HPV51, 且 HPV16 感染也较为常见; HSIL 组常见感染型别为 HPV16、HPV58、HPV52。

在各组中, 以单一型别和高危型别感染占比较高, 与前述结果类似。各类型 (单一/多种/高危/低危型别感染) 的 HPV 感染率均有随着宫颈细胞学改变严重程度提高而升高的整体趋势 (趋势  $\chi^2$  检验  $P < 0.001$ )。在 ASC 和 LSIL 组女性中高危 HPV 感染

率分别占到 49.67% 和 78.78%, HSIL 组中几乎全部女性 (97.73%) 均感染高危 HPV。ASC 组中多种型别感染率为 18.38%, 在 LSIL 和 HSIL 组中交叉感染严重, 多种型别感染率均占有 30% 以上的比例, 分别为 35.64% 和 31.28%。

## 讨 论

本研究报告 HPV 总感染率 (按全国人口标化) 为 19.89%, 高于山东省 (9.61%)<sup>[16]</sup>、新疆维吾尔自治区 (14.02%)<sup>[17]</sup>、天津市 (14.71%)<sup>[11]</sup>、上海市 (18.98%)<sup>[18]</sup>, 低于北京市 (21.06%)<sup>[15]</sup>; 与广东省其他地级市相比, 和梅州市感染率接近 (19.81%)<sup>[19]</sup>, 高于广州市 (10%)<sup>[20]</sup>、潮州市 (12.6%)<sup>[21]</sup>, 并且高于 2011–2012 年广东省 9 城市研究报告 HPV 感染率 7.3%<sup>[22]</sup>。本研究报告深圳地区 HPV 主要流行的型别为 HPV52、HPV51、HPV16、HPV58、HPV53。HPV52 和 HPV58 在包含中国在内的东亚人群报告为常见流行型别<sup>[23]</sup>, 但与广东省 9 城市报告主要流

表 4 不同宫颈细胞学检测结果中 HPV 各型别感染率的分布

HPV 型别	NILM (%)	ASC (%)	LSIL (%)	HSIL (%)	P 值	趋势 P 值
HPV	9 658 (14.90)	1 796 (55.28)	1 505 (86.69)	177 (97.79)	<0.001	<0.001
单一型别 HPV	6 079 (9.64)	1 144 (35.94)	858 (50.71)	119 (66.48)	<0.001	<0.001
多种型别 HPV	1 834 (2.91)	585 (18.38)	603 (35.64)	56 (31.28)	<0.001	<0.001
高危 HPV	6 212 (10.34)	1 510 (49.67)	1 270 (78.78)	172 (97.73)	<0.001	<0.001
低危 HPV	2 135 (3.55)	365 (12.01)	356 (22.08)	11 (6.25)	<0.001	<0.001
HPV16	734 (1.16)	257 (8.07)	195 (11.52)	61 (34.08)	<0.001	<0.001
HPV18	391 (0.62)	103 (3.24)	89 (5.26)	13 (7.26)	<0.001	<0.001
HPV31	423 (0.67)	100 (3.14)	101 (5.97)	11 (6.15)	<0.001	<0.001
HPV33	484 (0.77)	132 (4.15)	129 (7.62)	22 (12.29)	<0.001	<0.001
HPV35	415 (0.66)	98 (3.08)	95 (5.61)	5 (2.79)	<0.001	<0.001
HPV39	562 (0.89)	130 (4.08)	146 (8.63)	4 (2.23)	<0.001	<0.001
HPV45	364 (0.58)	79 (2.48)	75 (4.43)	4 (2.23)	<0.001	<0.001
HPV51	952 (1.51)	192 (6.03)	220 (13.00)	9 (5.03)	<0.001	<0.001
HPV52	1 998 (3.17)	521 (16.37)	356 (21.04)	49 (27.37)	<0.001	<0.001
HPV53	751 (1.25)	188 (6.18)	195 (12.10)	7 (3.98)	<0.001	<0.001
HPV56	533 (0.85)	138 (4.34)	175 (10.34)	2 (1.12)	<0.001	<0.001
HPV58	800 (1.27)	249 (7.82)	241 (14.24)	56 (31.28)	<0.001	<0.001
HPV59	664 (1.05)	120 (3.77)	124 (7.33)	4 (2.23)	<0.001	<0.001
HPV66	461 (0.73)	110 (3.46)	162 (9.57)	3 (1.68)	<0.001	<0.001
HPV68	854 (1.35)	159 (5.00)	151 (8.92)	7 (3.91)	<0.001	<0.001
HPV73	70 (0.12)	26 (0.86)	18 (1.12)	2 (1.14)	<0.001	<0.001
HPV82	55 (0.09)	19 (0.63)	14 (0.87)	2 (1.14)	<0.001	<0.001

注: 高危 HPV: HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV53、HPV56、HPV58、HPV59、HPV66、HPV68、HPV73 及 HPV82 等; 低危 HPV: HPV6、HPV11、HPV42、HPV43、HPV81 及 HPV83 等; 宫颈细胞学检测方法为宫颈液基薄层细胞学检查; NILM: 未见上皮内病变或恶性肿瘤; ASC: 非典型鳞状细胞; LSIL: 低度鳞状上皮内病变; HSIL: 高度鳞状上皮内病变

行型别有一定差异<sup>[22]</sup>。深圳市女性居民宫颈癌发病率处在全国城市较高水平,且在近年仍呈现上升趋势<sup>[24]</sup>,可能与深圳地区 HPV 感染率较高有关。而 HPV 感染的地区差异,受到地区经济水平、人口迁移、生活方式、对 HPV 筛查认识不同的影响<sup>[22]</sup>; HPV 型别间感染率差异,受到复杂的地理因素和不同 HPV 类型与宿主免疫遗传因素(如 HLA 多态性等)之间的生物相互作用的影响<sup>[25]</sup>。外来移民人口多<sup>[26]</sup>、城市规模大、人口构成复杂<sup>[17]</sup>可能可以解释深圳 HPV 感染率较高及流行病毒型别特点。

本研究 HPV 感染在不同年龄组的分布呈“U”形趋势,与国内<sup>[13,27]</sup>及其他发展中国家<sup>[28]</sup>女性人群研究类似。<25 岁女性感染率较高,可能由于在开始性生活后保护措施不到位感染 HPV<sup>[29]</sup>,并对病毒感染更敏感<sup>[30]</sup>,以一过性感染为主;45 岁后年龄段感染率回升,且某些病毒型别感染率有所波动,可能由于生活方式发生变化的同时,处在绝经过渡期的女性激素水平波动、身体机能的下降,造成免疫能力下降<sup>[31]</sup>,病毒感染清除能力下降,并导致病毒持续感染和推动疾病进程。和既往深圳地区开展研究比较,本研究报告感染率处于较高水平(既往研究报告感染率多在 12.0%~19.3% 之间<sup>[32-39]</sup>),可能由于<25 和 ≥60 岁人群感染率仍处在较高水平,但既往研究通常该人群样本较少,筛查不足,并且在报告感染率时,未按照实际人口分布进行标化,可能造成报告总感染率偏低。本研究发现随着 BMI 升高,HPV 感染有降低的趋势,可能与 BMI 不同女性性行为活动特点不同影响感染风险有关<sup>[40]</sup>,有研究报告在调整性行为后,HPV 感染率已与 BMI 无关<sup>[41]</sup>。

对各疫苗覆盖型别 HPV 的感染情况,与既往研究类似<sup>[34]</sup>,本研究发现深圳地区人群九价疫苗覆盖型别总感染率较高。提高疫苗覆盖率和宫颈癌筛查有利于减少宫颈癌的疾病负担<sup>[42]</sup>。虽然深圳地区移民女性筛查率与全国其他地区调查筛查率相比,相对较高,并且在近年有升高的趋势<sup>[43]</sup>,但在年轻女性和绝经前后女性中,本研究结果仍提示感染率较高,尤其应重视筛查。

本研究报告按照全国人口标化的深圳地区 TCT 异常检出率,与北京市临床就诊人群研究报告的异常检出率相比<sup>[15]</sup>,TCT 检出异常率较低(7.48% vs. 8.22%);ASC 和 LSIL 检出率较为接近,但 HSIL 检出率较低(0.27% vs. 1.54%),可能由于北京市研究 HPV 感染率较高(21.06%),且医院就诊

人群与本研究健康体检人群具有差异。各年龄组 TCT 异常检出率在低年龄组 ASC 和 LSIL 检出率较高,可能与其 HPV 感染率较高有关;在绝经期前后 ASC 检出情况有所波动,可能是由于其生理时期内免疫水平的变化;而在 HSIL 中,随着年龄的增长,异常检出率有升高的趋势,可能由于年龄增长持续病毒感染造成更严重的宫颈细胞学病变,提示在绝经前后人群中,应更重视 HPV 阳性者管理和随访、HPV 联合细胞学筛查。在宫颈细胞学异常 ASC 和 LSIL 检出率中也有随着 BMI 升高而降低的趋势,但 HSIL 中,超重和肥胖者检出率反而相对较高。研究已发现肥胖者脂肪积累,可能造成其雌激素水平增高,进而造成其宫颈癌风险增加<sup>[44]</sup>;且肥胖者血液循环中胰岛素样生长因子(IGF-1)较高,该因子也与宫颈病变和宫颈癌的发生进展相关<sup>[45]</sup>。肥胖者代谢特点及其对宫颈病变进程的影响,也许是本研究中超重肥胖者 HPV 感染率较低但 HSIL 检出率相对较高的一种解释。本研究提示在超重肥胖者中,应重视其 HPV 感染者的管理和进行细胞学筛查。

本研究发现,随着宫颈细胞学病变程度加重,HPV 感染率增加。异常者中主要流行型别为 HPV52、HPV58、HPV16,此 3 种型别在既往研究宫颈癌前病变检测中,已有报告为常见感染型别<sup>[46-47]</sup>。其中 HPV16 感染率随细胞学病变程度加重而升高,于 HSIL 组中感染率甚至已达到 34.08%,可能是 HPV16 的高致癌性的体现<sup>[48]</sup>。HPV51、HPV53 感染在本研究宫颈细胞学异常者中也有一定比例,HPV53 也在癌前病变乃至宫颈癌中较为常见<sup>[46,49]</sup>,可能是中国女性人群宫颈癌的危险因素之一,需进一步验证。本研究中,在较为严重的宫颈细胞学病变中,更常见 HPV 多种型别感染,并提示多种型别 HPV 感染对宫颈病变可能具有协同作用<sup>[50]</sup>。本研究提示在可能引起较严重的细胞学病变的 HPV 型别感染者中,应重视其随访和进行细胞学筛查。

本研究的优势:①利用既往体检数据进行二次分析,节省招募研究对象的时间、经费成本;②体检数据样本量较大,体检过程有统一的质量控制,数据可信度高,且体检中心分布与人口密度分布大致符合,可以作为深圳市女性人群 HPV 感染和 TCT 异常情况的有力参考;③根据全国标准人口对 HPV 感染率和宫颈细胞学异常检出率进行标化,可比性更高;④涉及 TCT 情况,并将 HPV 检测与 TCT 数据



进行联合分析,报告宫颈细胞学检查的结果,比较不同宫颈细胞学病变情况中 HPV 型别的差异,探究细胞学改变中常见高危型别 HPV,了解其致病危害。本研究也有一定的局限性。本研究仅限于体检人群,数据尚不能推及深圳市全部妇女人群。另外,对参加人群未能进行随访观察收集纵向数据,获得该人群的随访结局,且无宫颈活检检查数据,非临床诊断的金标准。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. Human papillomavirus and related diseases in the world: summary report[J]. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre), 2018.
- [2] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI:10.3322/caac.21338.
- [3] Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases [J]. Cancer, 2017, 123(12):2219-2229. DOI: 10.1002/cncr.30588.
- [4] Coutlée F, Ratnam S, Ramanakumar AV, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Canada[J]. J Med Virol, 2011, 83(6): 1034-1041. DOI: 10.1002/jmv.22081.
- [5] Pan D, Zhang CQ, Liang QL, et al. An efficient method that combines the Thin Prep cytologic test with E6/E7 mRNA testing for cervical cancer screening[J]. Cancer Manag, 2019, 11:4773-4780. DOI:10.2147/CMAR.S197749.
- [6] Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females[J]. Gynecol Oncol, 2010, 117 Suppl 2: S5-10. DOI:10.1016/j.ygyno.2010.01.024.
- [7] Egawa N, Egawa K, Griffin H, et al. Human papillomaviruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia[J]. Viruses, 2015, 7(7): 3863-3890. DOI:10.3390/v7072802.
- [8] 中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会专家委员会. 中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识(一)[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(2): 190-192. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2017.02.032. Expert Committee of Colposcopy and Cervical Pathology Branch of Chinese Eugenics Association. Expert consensus on cervical cancer screening and abnormal management in China (1) [J]. Clin J Clin Obstet Gynecol, 2017, 18(2): 190-192. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2017.02.032.
- [9] 中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会(CSCCP)专家委员会. 中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识(二)[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(3):286-288. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2017.03.041. Expert Committee of Colposcopy and Cervical Pathology Branch of Chinese Eugenics Association (CSCCP). Expert consensus on cervical cancer screening and abnormal management in China (2) [J]. Clin J Clin Obstet Gynecol, 2017, 18(3):286-288. DOI:10.13390/j.issn.1672-1861.2017.03.041.
- [10] Chen JY, Wang ZL, Wang ZY, et al. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(41):e12792. DOI:10.1097/MD.00000000000012792.
- [11] Chen XJ, Wallin KL, Duan M, et al. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus (HPV) among women in urban Tianjin, China[J]. J Med Virol, 2015, 87(11):1966-1972. DOI:10.1002/jmv.24248.
- [12] 宋妮娜. 高危 HPV 和 TCT 在宫颈高级别病变诊断与治疗中的作用研究[D]. 天津:天津医科大学, 2017. Song NN. The role of high-risk human papilloma virus and thinprep cytologic test in the diagnosis and treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2017.
- [13] Li KM, Li QL, Song L, et al. The distribution and prevalence of human papillomavirus in women in mainland China[J]. Cancer, 2019, 125(7):1030-1037. DOI: 10.1002/cncr.32003.
- [14] Liu Y, Zhang L, Zhao G, et al. The clinical research of Thinprep Cytology Test (TCT) combined with HPV-DNA detection in screening cervical cancer[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2017, 63(2):92-95. DOI:10.14715/cmb/2017.63.2.14.
- [15] Ma L, Lei JP, Ma L, et al. Characteristics of women infected with human papillomavirus in a tertiary hospital in Beijing China, 2014-2018[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 670. DOI:10.1186/s12879-019-4313-8.
- [16] Yuan XY, Yang Y, Gu DH, et al. Prevalence of human papillomavirus infection among women with and without normal cervical histology in Shandong province, China[J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 283(6): 1385-1389. DOI: 10.1007/s00404-010-1584-0.
- [17] Wang J, Tang DD, Wang K, et al. HPV genotype prevalence and distribution during 2009-2018 in Xinjiang, China: baseline surveys prior to mass HPV vaccination[J]. BMC Women's Health, 2019, 19(1): 90. DOI: 10.1186/s12905-019-0785-3.
- [18] Zhang CZ, Zhang C, Huang J, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus among females in the suburb of Shanghai, China[J]. J Med Virol, 2018, 90(1):157-164. DOI:10.1002/jmv.24899.
- [19] Zhao PS, Liu SD, Zhong ZX, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection among women in northeastern Guangdong province of China[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 204. DOI: 10.1186/s12879-018-3105-x.
- [20] Liu SS, Chan KYK, Leung RCY, et al. Prevalence and risk factors of human papillomavirus (HPV) infection in southern Chinese women—a population-based study[J]. PLoS One, 2011, 6(5):e19244. DOI:10.1371/journal.pone.0019244.
- [21] Chen Q, Luo ZY, Lin M, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infections in women attending hospitals in Chaozhou of Guangdong province[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(4): 1519-1524. DOI:10.7314/apjcp.2012.13.4.1519.
- [22] Jing LP, Zhong XM, Zhong ZY, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in Guangdong province, China: a population-based survey of 78 355 women[J]. Sex Transm Dis, 2014, 41(12): 732-738. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000201.
- [23] Chan PKS, Ho WCS, Chan MCW, et al. Meta-analysis on prevalence and attribution of human papillomavirus types 52 and 58 in cervical neoplasia worldwide[J]. PLoS One, 2014, 9(9):e107573.
- [24] 雷林, 周海滨, 王月云, 等. 深圳市 2005-2014 年宫颈癌发病趋势分析 [J]. 中国肿瘤, 2015, 24(12):973-976. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.12.A002. Lei L, Zhou HB, Wang YY, et al. Trend analysis of cervical cancer incidence in Shenzhen, 2005-2014[J]. China Cancer, 2015, 24(12): 973-976. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.12.A002.
- [25] Hildesheim A, Wang SS. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review[J]. Virus Res, 2002, 89(2): 229-240. DOI:10.1016/s0168-1702(02)00191-0.

- [26] 吴蓉, 潘卓林, 刘晔, 等. 深圳市新移民社会空间分异[J]. 热带地理, 2019, 39(5):721-731. DOI:10.13284/j.cnki.rddl.003149.  
Wu R, Pan ZL, Liu Y, et al. Socio-spatial segregation of new migrants in Shenzhen, China[J]. Trop Geogr, 2019, 39(5):721-731. DOI:10.13284/j.cnki.rddl.003149.
- [27] Liao GD, Jiang XY, She B, et al. Multi-infection patterns and co-infection preference of 27 human papillomavirus types among 137 943 gynecological outpatients across China[J]. Front Oncol, 2020, 10: 449. DOI: 10.3389/fonc.2020.00449.
- [28] Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings[J]. J Infect Dis, 2010, 202(12):1789-1799. DOI:10.1086/657321.
- [29] Winer RL, Feng QH, Hughes JP, et al. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner[J]. J Infect Dis, 2008, 197(2): 279-282. DOI: 10.1086/524875.
- [30] Burd EM. Human papillomavirus laboratory testing: the Changing paradigm[J]. Clin Microbiol Rev, 2016, 29(2): 291-319. DOI:10.1128/CMR.00013-15.
- [31] Syrjänen K, Kulmala SM, Shabalova I, et al. Epidemiological, clinical and viral determinants of the increased prevalence of high-risk human papillomavirus (HPV) infections in elderly women[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2008, 29(2):114-122.
- [32] 任婷玉, 廖奕浪, 黄婷婷, 等. 深圳地区女性人乳头瘤病毒的检测和感染情况分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(7): 969-973. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2020.07.027.  
Ren TY, Liao YL, Huang TT, et al. Detection and infection of HPV infection in women of Shenzhen, Guangdong province[J]. J Pract Med, 2020, 36(7): 969-973. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.07.027.
- [33] 刘运洪, 崔晓阳, 夏勇武, 等. 深圳市龙华地区人乳头瘤病毒感染率及亚型分析[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(2):214-219, 231. DOI:10.3969/j.issn.2095-1264.2020.02.16.  
Liu YH, Cui XY, Xia YW, et al. Prevalence and genotyping of human papilloma virus infection in females from Shenzhen Longhua district[J]. Anti-Tumor Pharm, 2020, 10(2):214-219, 231. DOI:10.3969/j.issn.2095-1264.2020.02.16.
- [34] Zhang YR, Wang YY, Liu L, et al. Prevalence of human papillomavirus infection and genotyping for population-based cervical screening in developed regions in China[J]. Oncotarget, 2016, 7(38):62411-62424. DOI: 10.18632/oncotarget.11498.
- [35] 薛菡, 孙兆军, 王明飞, 等. 深圳地区女性宫颈人乳头瘤病毒感染亚型分析[J]. 国际医药卫生导报, 2019, 25(3): 409-411. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2019.03.02.  
Xue H, Sun ZJ, Wang MF, et al. Subtype analysis of human papillomavirus infection in female cervix in Shenzhen area[J]. Int Med Health Guid News, 2019, 25(3):409-411. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2019.03.02.
- [36] 许晓清, 张水兰, 阚丽娟, 等. 深圳市罗湖区 8 071 例女性人乳头瘤病毒感染情况及亚型分析[J]. 广东医学, 2019, 40(12):1706-1710. DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20185909.  
Xu XQ, Zhang SL, Kan LJ, et al. Prevalence and genotyping of human papillomavirus infection in female patients from Shenzhen Luohu district[J]. Guangdong Med J, 2019, 40(12):1706-1710. DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20185909.
- [37] 罗秋兰, 李菲, 陈春元, 等. 深圳市光明区 10 717 例女性人乳头状瘤病毒感染亚型分析[J]. 汕头大学医学院学报, 2019, 32(2): 115-117. DOI:10.13401/j.cnki.jsumc.2019.02.013.  
Luo QL, Li F, Chen CY, et al. Analysis of human papillomavirus subtypes in 10 717 women in Guangming district of Shenzhen[J]. J Shantou Univ Med College, 2019, 32(2):115-117. DOI:10.13401/j.cnki.jsumc.2019.02.013.
- [38] 秦晓林, 闫恺, 段桂开, 等. 深圳地区 36 155 例女性 HPV 感染现状与分型研究[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(8): 1037-1039. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.08.009.  
Qin XL, Yan K, Duan GK, et al. Investigation of HPV infection and genotyping of female in Shenzhen: report based on 36 155 women[J]. Lab Med Clin, 2019, 16(8): 1037-1039. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.08.009.
- [39] 沈兢兢, 杜辉, 陈芸, 等. 深圳自然人群 HPV 感染亚型及致癌性分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2019, 20(5):388-391. DOI:10.13390/j.issn.1672-1861.2019.05.002.  
Shen JJ, Du H, Chen Y, et al. The HPV genotype in Shenzhen natural population and the carcinogenicity of different HPV genotype[J]. Clin Obstet Gynecol, 2019, 20(5): 388-391. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2019.05.002.
- [40] Gunge VB, Juul KE, van den Brule AJC, et al. Sexual inactivity and occurrence of STIs in relation to weight status in women: Two large population-based studies[J]. Women Health, 2018, 58(7): 790-805. DOI: 10.1080/03630242.2017.1353572.
- [41] Urbute A, Thomsen LT, Belmonte F, et al. The role of body mass index in incidence and persistence of cervical human papillomavirus infection[J]. Ann Epidemiol, 2020, 49:36-41. DOI:10.1016/j.annepidem.2020.07.011.
- [42] Brisson M, Kim JJ, Canfell K, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries[J]. Lancet, 2020, 395(10224):575-590. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30068-4.
- [43] Lin W, Chen B, Wu B, et al. Cervical cancer screening rate and willingness among female migrants in Shenzhen, China: three-year changes in citywide surveys[J]. Cancer Res Treat, 2021, 53(1):212-222. DOI:10.4143/crt.2020.219.
- [44] 张静, 霍满鹏, 慕明涛, 等. 女性肥胖与宫颈癌的发生发展关系浅析[J]. 中国医药导刊, 2013, 15 Suppl 1:11. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6805.2011.15.094.  
Zhang J, Huo MP, Mu MT, et al. Brief introduction of the relationship between female obesity and the occurrence and development of cervical cancer[J]. Chin J Med Guide, 2013, 15 Suppl 1:11. DOI:10.3969/j.issn.1674-6805.2011.15.094.
- [45] Kwasniewski W, Gozdzicka-Jozefiak A, Kotarska M, et al. Analysis of cytosine-adenine repeats in P1 promoter region of IGF-1 gene in peripheral blood cells and cervical tissue samples of females with cervical intraepithelial lesions and squamous cervical cancer[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(2):766-774. DOI:10.3892/mmr.2014.2916.
- [46] Jin RR, Qian H, Zhang YS, et al. The prevalence and genotype distribution of human papillomaviruses among women in Taizhou, China[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(39):e17293. DOI:10.1097/MD.00000000000017293.
- [47] Zhao S, Zhao XL, Hu SY, et al. Distribution of high-risk human papillomavirus genotype prevalence and attribution to cervical precancerous lesions in rural North China[J]. Chin J Cancer Res, 2019, 31(4): 663-672. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.04.10.
- [48] Wright TC, Stoler MH, Sharma A, et al. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+ cytology-negative results[J]. Am J Clin Pathol, 2011, 136(4): 578-586. DOI: 10.1309/AJCPUS5EXAS6DKZ.
- [49] Qian LL, Zhang Y, Cui DW, et al. Analysis of epidemiological trends in human papillomavirus infection among gynaecological outpatients in Hangzhou, China, 2011-2015[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 393. DOI:10.1186/s12879-017-2498-2.
- [50] Trottier H, Mahmud S, Costa MC, et al. Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006, 15(7): 1274-1280. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0129.