

深圳市城乡女性人乳头瘤病毒感染 相关因素调查

梁凌云 杜辉 张薇 陈芸 吴波 渠新风 王纯 杨斌 吴若松
Belinson Jerome L 吴瑞芳

【摘要】 目的 研究城市和农村女性人乳头瘤病毒(HPV)感染相关因素的差异。方法 2009—2010年对深圳市城乡10 000名有性生活女性行HPV感染危险因素调查,并以3种方法检测人群HPV感染情况。结果 总人群平均年龄38.9岁,HPV阳性率为33.3%,其中城市(特区内、外)人群HPV阳性率分别为35.8%和30.2%,农村人群为33.8%。特区内人群HPV感染相关因素主要为人工流产史、多性伴及配偶长期外出;特区外人群HPV感染相关因素主要为多次人工流产、多性伴及使用避孕套避孕;农村人群HPV感染相关因素为多次人工流产和吸烟。结论 城乡人群HPV感染相关因素具有差异。其中城市人群主要与多性伴相关,性生活使用避孕套有保护作用;吸烟对农村女性人群具有危险性;而多次人工流产为城乡女性人群HPV感染共同的危险因素。

【关键词】 人乳头瘤病毒感染;相关因素;城乡人群

Relevant factors to female human papillomavirus infection in city and rural areas of Shenzhen

LIANG Ling-yun¹, DU Hui¹, ZHANG Wei¹, CHEN Yun², WU Bo³, QU Xin-feng⁴, WANG Chun¹, YANG Bin⁵, WU Ruo-song⁴, Belinson Jerome L⁶, WU Rui-fang¹. 1 Department of Gynecology and Obstetrics, 2 Department of Ultrasound Diagnosis, 3 Department of Dermatology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China; 4 Royal Ladies Clinic, Shenzhen; 5 Department of Pathology; 6 Department of Gynecology and Obstetrics, Cleveland Clinic, USA

Corresponding author: WU Rui-fang, Email: wurf100@126.com

This work was supported by a grant from the International Cooperation Project of Shenzhen Science and Technology Bureau of China (No. GJ200807240026A).

【Abstract】 Objective To study the differences of relevant factors to human papillomavirus (HPV) infection between urban and rural women. **Methods** 10 000 sexually active women from Shenzhen city and rural areas were interviewed with questionnaire on risk factor to HPV infection and screened for cervical cancer, using 3 kinds of HPV test. **Results** Average age of the study population was 38.9, with prevalence rates of HPV infection among the total population, people in SSEZ (Shenzhen Special Economic Zone), out of SSEZ, and rural areas were 33.3%, 35.8%, 30.2%, and 33.8% respectively. Relevant factors to HPV infection in SSEZ were those mainly having had history of abortion, having more sexual partners in lifetime and husbands who work outside the area. Relevant factors to HPV infection out of SSEZ were those mainly having had more episodes of abortion, more sexual partners in lifetime and using condom more than other contraceptives. Relevant factors to HPV infection in rural area were: having more abortions and smoking behavior. **Conclusion** There were some differences of relevant factors to HPV infection between urban and rural women. In urban area, having had more sexual partners in lifetime played a very important role in contracting HPV infection while condom use for contraception seemed to be a protective factor. In the rural areas, smoking was a risk factor for HPV infection, to some extent. Having had more episodes on abortion showed as a common risk factor to both urban and rural females, on HPV infection.

【Key words】 Human papillomavirus infection; Relevant factors; Urban and rural populations

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.08.010

作者单位:518036 北京大学深圳医院妇产科(梁凌云、杜辉、张薇、王纯、吴瑞芳),超声科(陈芸),皮肤科(吴波);深圳市瑞安迪妇科门诊部(渠新风、吴若松);美国克利夫兰医学中心病理科(杨斌),妇产科(Belinson Jerome L)

通信作者:吴瑞芳, Email: wurf100@126.com

大量研究已证实持续高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染是宫颈癌发生的主要原因^[1-3]。而宫颈癌目前两项重要预防措施——接种 HPV 疫苗和宫颈癌筛查因成本较高,在不发达国家和地区无法进行大规模人群实施,故监控感染 HPV 的高危人群,将有利于展开宫颈癌预防和筛查。深圳市的经济特区内、外和周边农村地区生活环境与生活方式存在差别,为此本研究对 3 个区域内女性自然人群行 HPV 感染危险因素调查,并采用多种 HPV 检测技术进行宫颈癌筛查,结果报告如下。

对象与方法

1. 研究对象:2009 年 4 月至 2010 年 4 月北京大学深圳医院、美国克里夫兰医学中心和国际防癌组织联合开展了深圳宫颈癌筛查项目 II (The Shenzhen Cervical Cancer Screening Trail II, SHENCCAST II),在深圳市和周边农村地区整群抽样募集 10 000 名符合条件的女性。入选条件为年龄 25~59 岁、有性生活、非孕期、至少 3 年未行宫颈癌筛查且无子宫切除和子宫放射治疗史者。按照经济、卫生条件及生活方式的差异,筛查人群分为 3 组,即经济特区内、外组属于城区,余为城区周边农村组。①特区内组:采取电视、报纸等媒体宣传,以自愿报名方式募集筛查人群;②特区外组:设 2 个筛查点,龙岗区城乡交界处的坑梓街道,由基层政府部门组织辖区内女性参加筛查;宝安区由当地 2 家核心医院组织参加筛查;③农村组:筛查地点为河源市紫金县凤安、龙窝、乌石镇以及和平县阳明镇,皆由镇卫生院组织报名筛查。

2. 研究方法:

(1)危险因素问卷调查:被筛查者签署知情同意书,由经项目培训的医护人员对受筛查者进行一对一 HPV 感染危险因素调查,内容包括个人基本信息、月经史、性生活情况(初次性生活年龄、过去 5 年中中性伴数、终生性伴数、与现在性伴性生活时间、最后一次妊娠停止性生活时间、最后一次分娩开始性生活的时间、避孕方式)、孕产情况(早、中、晚孕终止妊娠次数,早、中、晚孕剖宫终止妊娠次数,早、中、晚孕经阴道终止妊娠次数,人工流产次数、自然流产次数、在医院或家中经阴道分娩次数)、宫颈细胞学检查和医院体检(包括妇科检查和宫颈防癌检查)以及其他(肿瘤家族史、吸烟、本人或丈夫是否外出工作及时间)。

(2)标本采集和检测:采用医生取样和被筛查者

自取样两种宫颈细胞采集方式。HPV 检测方法包括①第二代杂交捕获法(hybrid capture II, HC II)可半定量检测 13 种 HR-HPV;②Cervista 法^[4]可定性检测 14 种 HR-HPV(比 HC II 法增加 HPV-66 亚型);③MALDI 法^[5]为基于 PCR 分型可检测 14 种 HR-HPV(同 Cervista 法)。3 种 HR-HPV 检测方法的检测结果具有较好一致性^[4,6,7]。本研究医生取样标本采用上述 3 种方法检测 HPV,自取样标本仅采用 Cervista 法和 MALDI 法检测,每名被筛查者可获得 5 个 HPV 检测结果。

3. 统计学分析:采用 SPSS 17.0 软件处理和分析数据,计量资料分析采用 *t* 检验($\alpha=0.05$);计数资料分析采用 χ^2 检验($\alpha=0.05$);相关因素分析采用二元非条件 logistic 回归(后退剔除法,进入标准 0.05,剔除标准 0.10),计算 HPV 感染相关因素的 OR 值及其 95%CI。

结 果

1. 一般情况:10 000 名筛查者中,具有 5 个 HPV 检测结果者 9158 人,有 4、3、2 和 1 个检测结果者分别为 428、406、7 和 1 人。由于每例参加筛查者至少得到 1 个 HPV 检测结果,故本文以 10 000 名筛查人群进行统计分析,其中特区内组 2546 人,特区外组 2879 人,农村组 4575 人。总人群平均年龄 38.9 岁,特区内、外和农村组的平均年龄分别为 37.6 岁、38.1 岁和 40.1 岁。经 *t* 检验,农村组平均年龄高于特区内组($t=12.76, P<0.001$)和特区外组($t=10.77, P<0.001$),特区内、外组间年龄差异无统计学意义。

2. HPV 感染情况:10 000 名筛查者中至少有 1 个 HPV 检测阳性为 3328 例,人群 HPV 阳性率为 33.3%。3 组人群 HPV 阳性率从高到低依次为特区内组(35.8%)、农村组(33.8%)和特区外组(30.2%)。经 χ^2 检验,特区内组($\chi^2=18.96, P<0.001$)和农村组($\chi^2=10.43, P=0.001$)的 HPV 阳性率高于特区外组,农村组和特区内组间的差异无统计学意义。

3. HPV 感染相关因素:分别将 3 组人群按 HPV 检测阳性和阴性进行单因素 logistic 回归分析(表 1~3)。结果表明特区内组 HPV 感染的危险因素为单身和离婚、高中及以上文化程度、肿瘤家族史、本人或丈夫外出工作、人工流产史、过去 5 年中或终生多个性伴,而与现在性伴性生活时间长为保护性因素;将以上各因素及年龄纳入 logistic 回归行多因素分析,结果丈夫外出工作、人工流产史和终生多个性

伴仍具有统计学意义($P < 0.05$) (表 4)。特区外组 HPV 感染的危险因素为多次人工流产和终生多个性伴, 而性生活使用避孕套为保护因素, 经多因素 logistic 回归分析 3 个因素均有统计学意义($P < 0.05$) (表 5)。农村组 HPV 感染的危险因素为吸烟和多次人工流产, 多因素 logistic 回归分析有统计学意义(表 6)。农村组终生性伴 ≥ 2 个者占 5.3%, 明显低于特区内组的 25.1% ($\chi^2 = 589.25, P < 0.001$) 和特区外组的 9.4% ($\chi^2 = 45.16, P < 0.001$)。

表 1 深圳市特区内组 HPV 感染相关因素的单因素分析

因素	HPV 阴性 (n=1635)	HPV 阳性 (n=911)	OR 值(95%CI)	P 值
婚姻状况				
单身	64(3.91)	71(7.79)	2.28(1.58 ~ 3.31)	<0.001
离婚	54(3.30)	50(5.49)	1.66(1.12 ~ 2.47)	0.012
已婚	1477(90.34)	775(85.1)	1	
受教育水平				
高中及以上	1149(70.28)	674(73.98)	1.20(1.00 ~ 1.44)	0.047
初中及以下	486(29.72)	237(26.02)	1	
肿瘤家族史				
有	324(19.82)	210(23.05)	1.20(0.99 ~ 1.46)	0.068
无	1310(80.12)	701(76.95)	1	
本人外出工作				
是	157(9.60)	107(11.75)	1.25(0.96 ~ 1.63)	0.092
否	1472(90.03)	794(87.16)	1	
丈夫外出工作				
是	186(11.38)	123(13.50)	1.30(1.02 ~ 1.66)	0.036
否	1343(82.14)	683(74.97)	1	
人工流产次数				
≥ 2	573(35.05)	361(39.63)	1.49(1.22 ~ 1.82)	<0.001
1	454(27.77)	290(31.83)	1.52(1.23 ~ 1.87)	<0.001
0	608(37.19)	260(28.54)	1	
过去 5 年性伴数				
≥ 3	29(1.77)	51(5.60)	5.2(2.11 ~ 12.79)	<0.001
0	24(1.47)	9(0.99)	1	
终生性伴人数				
≥ 3	143(8.75)	148(16.25)	2.27(1.16 ~ 2.93)	<0.001
2	202(12.35)	139(15.26)	1.48(1.16 ~ 1.88)	0.001
1	1273(77.86)	609(66.85)	1	
与现在性伴时间(年)				
≥ 3	1492(91.25)	773(84.85)	0.46(0.33 ~ 0.64)	<0.001
≤ 1	82(5.02)	89(9.77)	1	

注: 表内数据有缺失, 相关因素无统计学意义的分类分级包括婚姻状况中分居、丧偶, 过去 5 年性伴数 ≤ 2 , 与现在性伴时间 2 年

讨 论

对宫颈癌、高(低)度宫颈上皮内瘤变和 HPV 感染的危险因素已有大量研究^[8-11], 本研究针对城乡大规模自然人群进行 HPV 感染危险因素调查, 并采用医生取样与自取样标本联合多种 HPV 检测方法, 数

表 2 深圳市特区外组 HPV 感染相关因素的单因素分析

因素	HPV 阴性 (n=2009)	HPV 阳性 (n=870)	OR 值(95%CI)	P 值
人工流产次数				
≥ 2	465(23.15)	262(30.11)	1.41(1.16 ~ 1.71)	<0.001
0	937(46.64)	374(42.99)	1	
终生性伴人数				
≥ 3	36(1.79)	27(3.10)	1.80(1.09 ~ 2.99)	0.023
2	132(6.57)	73(8.39)	1.33(0.99 ~ 1.79)	0.062
1	1382(68.79)	763(87.70)	1	
避孕方式				
避孕套	578(28.77)	188(21.61)	0.67(0.50 ~ 0.90)	0.007
不避孕	209(10.40)	101(11.61)	1	

注: 表内数据有缺失, 相关因素无统计学意义的分类分级包括人工流产 1 次, 避孕方式为宫内节育器、结扎、口服避孕药、注射避孕药及其他避孕方式

表 3 深圳市农村组 HPV 感染相关因素的单因素分析

因素	HPV 阴性 (n=3028)	HPV 阳性 (n=1547)	OR 值(95%CI)	P 值
吸烟				
是	39(1.29)	30(1.94)	1.52(0.94 ~ 2.45)	0.089
否	2989(98.71)	1517(98.06)	1	
人工流产次数				
≥ 2	855(28.24)	492(31.87)	1.20(1.04 ~ 1.39)	0.012
0	1425(47.06)	682(44.09)	1	

注: 表内数据有缺失, 相关因素无统计学意义的分类分级包括人工流产 1 次

表 4 深圳市特区内组 HPV 感染相关因素的多因素分析

因素	HPV 阴性 (n=1635)	HPV 阳性 (n=911)	OR 值(95%CI)	P 值
丈夫外出工作				
是	186(11.38)	123(13.50)	1.31(1.02 ~ 1.69)	0.035
否	1343(82.14)	683(74.97)	1	
人工流产次数				
≥ 2	573(35.05)	361(39.63)	1.37(1.11 ~ 1.70)	0.004
1	454(27.77)	290(31.83)	1.48(1.19 ~ 1.85)	0.001
0	608(37.19)	260(28.54)	1	
终生性伴人数				
≥ 3	143(8.75)	148(16.25)	1.90(1.40 ~ 2.57)	<0.001
1	1273(77.86)	609(66.85)	1	

注: 表内数据有缺失, 相关因素无统计学意义的分类分级包括终生性伴 2 人

表 5 深圳市特区外组 HPV 感染相关因素的多因素分析

因素	HPV 阴性 (n=2009)	HPV 阳性 (n=870)	OR 值(95%CI)	P 值
人工流产次数				
≥ 2	465(23.15)	262(30.11)	1.35(1.10 ~ 1.66)	0.004
0	937(46.64)	374(42.99)	1	
终生性伴人数				
≥ 3	36(1.79)	27(3.10)	1.79(1.07 ~ 2.99)	0.028
1	1382(68.79)	763(87.70)	1	
避孕方式				
避孕套	578(28.77)	188(21.61)	0.69(0.51 ~ 0.92)	0.011
不避孕	209(10.40)	101(11.61)	1	

注: 同表 2、4

表 6 深圳市农村组 HPV 感染相关因素的多因素分析

因素	HPV 阴性 (n=3028)	HPV 阳性 (n=1547)	OR 值(95%CI)	P 值
吸烟				
是	39(1.29)	30(1.94)	1.55(0.96 ~ 2.50)	0.076
否	2989(98.71)	1517(98.06)	1	
人工流产次数				
≥2	855(28.24)	492(31.87)	1.21(1.04 ~ 1.39)	0.011
0	1425(47.06)	682(44.09)	1	

注:同表 3

据具有独特意义。

HPV 感染单因素分析表明,特区内组婚姻状态为单身或离婚、高中及以上文化程度和终生多性伴均有统计学意义,但经多因素分析,其他因素均被剔除,仅保留终生多性伴因素,故导致 HPV 感染的因素为终生多性伴。与现在性伴性生活时间长(≥3 年)在某种程度上反映了稳定的性生活状况或性伴侣较少,对 HPV 感染是保护性因素。而有肿瘤家族史也是本研究人群的危险因素,一般认为是宫颈癌或癌前病变的独立危险因素。特区外组 HPV 感染的危险因素类似于特区内组,除“人工流产次数”因素外,终生多性伴也是二者共同的危险因素,而性生活使用避孕套则是该组人群的保护性因素。农村组吸烟人群比例低于特区内、外组,但“吸烟”是该组人群 HPV 感染的危险因素,此与国外研究结论一致^[12]。HPV 感染相关因素分析中农村组多性伴因素无统计学意义,组间比较显示农村人群多性伴者显著少于城市人群,故本研究农村组多性伴致 HPV 感染现象没有城市人群突出。本研究多因素分析还表明,多次人工流产是 3 组人群共同的 HPV 感染危险因素,人工流产 ≥2 次相对于无人流史的女性,感染 HPV 的风险增高,可能与多次人工流产增加感染 HPV 的机会有关。本研究未发现其他性行为、孕产、初潮年龄、绝经、其他避孕方式以及是否行宫颈细胞学检查和医院体检与 HPV 感染相关。

综上所述,本次横断面研究结果显示深圳市城乡人群 HPV 感染的相关因素具有一定差异,城市女性多性伴致 HPV 感染较农村常见,使用避孕套有一定防护作用;而农村女性吸烟值得引起注意,多次人工流产可增加感染 HPV 的风险,性生活宜采取有效防护措施,避免意外妊娠和人工流产。

[本研究为深圳市科技局国际合作项目(GJ200807240026A)资助]

参 考 文 献

- [1] Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, et al. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(19): 1478-1488.
- [2] Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002, 55(4): 244-265.
- [3] Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA*, 2001, 286(24): 3106-3114.
- [4] Belinson JL, Wu RF, Belinson SE, et al. A population-based clinical trial comparing endocervical high-risk HPV testing using hybrid capture 2 and Cervista from the SHENCAST II Study. *Am J Clin Pathol*, 2011, 135: 790-795.
- [5] Yi X, Li JJ, Yu S, et al. A new PCR-based mass spectrometry system for high-risk HPV, Part I Methods. *Am J Clin Pathol*, 2011, 136: 913-919.
- [6] Du H, Yi J, Wu RF, et al. A new PCR based mass spectrometry system for high-risk HPV Part II — clinical trial. *Am J Clin Pathol*, 2011, 136: 920-923.
- [7] Belinson JL, Du H, Yang B, et al. Improved sensitivity of vaginal self-collection and high-risk human papillomavirus testing. *Int J Cancer*, 2012, 130(8): 1855-1860.
- [8] Li CD, Wu MH, Wang JD, et al. A population-based study on the risks of cervical lesion and human papillomavirus infection among women in Beijing, People's Republic of China. *Cancer Epidem Biomar*, 2010, 19(10): 2656-2664.
- [9] Zhu YS, Zhou YQ, Zhang W, et al. Analysis of risk factors of cervical carcinoma and cervical intraepithelial neoplasia. *Chin J Wom Child Health Res*, 2008, 19(5): 425-428. (in Chinese)
朱亚莎,周艳秋,张薇,等. 宫颈癌及癌前病变相关危险因素. *中国妇幼健康研究*, 2008, 19(5): 425-428.
- [10] Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA*, 2001, 285(23): 2995-3002.
- [11] Syrjänen K. New concepts on risk factors of HPV and novel screening strategies for cervical cancer precursors. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2008, 29(3): 205-221.
- [12] Syrjänen K, Shabalova I, Petrovichev N, et al. Smoking is an independent risk factor for oncogenic human papillomavirus (HPV) infections but not for high-grade CIN. *Eur J Epidemiol*, 2007, 22(10): 723-735.

(收稿日期:2013-01-31)

(本文编辑:张林东)