

河南省 2 110 例宫颈癌患者人乳头瘤病毒感染状况分析

闫慧¹ 赵静² 刘德军² 陈光辉²

¹河南省人民医院输血科, 郑州 450003; ²河南省人民医院检验科, 郑州 450003

通信作者: 陈光辉, Email: chenguanghui422@163.com

【摘要】目的 调查来自河南省的 2 110 例宫颈癌患者人乳头瘤病毒(HPV)感染状况, 分析其主要感染亚型。**方法** 采用 PCR 和导流杂交技术, 对来自河南省的 2 110 例宫颈癌患者进行 HPV 分型检测, 并对检测结果进行分析。**结果** 2 110 例宫颈癌患者中, 检出 HPV 感染者 1 856 例, 感染率为 87.96%(95%CI: 86.57%~89.35%), 感染率最高的 6 个亚型依次为 HPV16、58、18、52、35、33。HPV 阳性宫颈癌患者以单一感染为主(77.48%), 二重感染次之(16.76%)。HPV16 亚型感染率为 60.19%, 在单一和多重感染中均占有主导地位。HPV 阳性的宫颈癌患者中, 高危亚型检出且被九价 HPV 疫苗覆盖 1 599 例, 覆盖率为 86.15%(1 599/1 856)。宫颈癌患者主要分布于 40~岁年龄段。不同年龄段宫颈癌患者的 HPV 优势亚型有所不同, 但 HPV16 亚型均处于主导地位。**结论** 本研究中宫颈癌患者 HPV 主要感染亚型依次为 HPV16、58、18、52、35、33, 感染类型以单一感染为主, 40~岁年龄段患者较多。

【关键词】 宫颈癌; 人乳头瘤病毒; 亚型

Analysis on human papillomavirus infection in 2 110 patients with cervical cancer in Henan province

Yan Hui¹, Zhao Jing², Liu Dejun², Chen Guanghui²

¹Department of Blood Transfusion, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China;

²Department of Clinical Laboratory, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Chen Guanghui, Email: chenguanghui422@163.com

【Abstract】Objective To explore human papillomavirus (HPV) infection status in 2 110 patients with cervical cancer in Henan province and analyze the main infection subtypes. **Methods** A total of 2 110 patients with cervical cancer were detected for HPV subtypes by flow-through hybridization after PCR. The results were analyzed. **Results** Among 2 110 patients with cervical cancer, 1 856 were detected to be HPV positive and the infection rate was 87.96%(95%CI: 86.57%~89.35%). The top six genotypes were HPV16, 58, 18, 52, 35 and 33. Single infection was the main type of infection in HPV positive cervical cancer patients (77.48%), and double infection was the second type infection(16.76%). The infection rate of HPV16 was 60.19%, occupying a predominant position in single or multiple infections. Among HPV positive cervical cancer patients, 1 599 cases were detected to be infected with high-risk subtypes and covered by nine-valence HPV vaccine, and the coverage rate reached 86.15% (1 599/1 856). Cervical cancer patients were mainly distributed in age group 40- years. The main HPV subtypes of cervical cancer patients were different among different age groups, but HPV16 subtype was in a predominant position in any age group. **Conclusions** The main subtypes of HPV infection were HPV16, 58, 18, 52, 35 and 33 in cervical cancer patients in this study. The main infection type was single infection. There were more cervical cancer patients in age group 40- years.

【Key words】 Cervical cancer; Human papillomavirus; Subtype

宫颈癌是严重威胁女性健康的常见恶性肿瘤。据 WHO 2019 年的数据统计, 宫颈癌全球新发病例

近 57 万, 死亡病例约 31 万, 是 15~44 岁女性中仅次于乳腺癌的第二大恶性肿瘤^[1]。我国的宫颈癌现

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200729-00992

收稿日期 2020-07-29 本文编辑 万玉立

引用本文: 闫慧, 赵静, 刘德军, 等. 河南省 2 110 例宫颈癌患者人乳头瘤病毒感染状况分析[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(5): 914-917. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200729-00992.



状同样不容乐观,新发病例数超过全球的 1/5,死亡病例数约占全球的 1/6^[2]。

现有研究已证实,约 99% 的宫颈癌是由人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染引起^[3-4]。目前已发现的 HPV 亚型有 200 多种,其中约 40 种与泌尿生殖系统感染相关,根据这 40 种 HPV 亚型致癌性的大小又分为低危型和高危型,高危型主要引起宫颈癌等恶性疾病^[5-7]。河南省宫颈癌发病率和死亡率均较高,2016 年宫颈癌居河南省女性恶性肿瘤发病率第 5 位,死亡率第 7 位^[8]。引起宫颈癌的 HPV 亚型分布具有地域性差异^[9],因此,研究河南省宫颈癌患者 HPV 感染的优势亚型对本地宫颈癌预防显得尤为重要。本研究旨在分析河南省 2 110 例宫颈癌患者 HPV 感染状况及其亚型分布。

对象与方法

1. 研究对象:2015 年 3 月至 2020 年 4 月在河南省人民医院就诊的河南籍宫颈癌患者。患者须同时符合以下标准方可纳入:①在河南省人民医院经病理检查首次确诊为宫颈癌的患者,且病理报告经 2 位病理科医师同时确认;②自愿接受 HPV 分型检测;③ HPV 检测前未经过任何抗肿瘤治疗。患者有以下情况之一者需剔除:①有子宫切除史或宫颈手术史,或盆腔放射治疗史;②之前进行过抗 HPV 治疗或接种过 HPV 疫苗;③进行 HPV 检测前标本放置时间过久。最终,符合要求的宫颈癌患者 2 110 例,其中鳞癌 1 691 例、腺癌 350 例、腺鳞癌 69 例。

2. 主要试剂及仪器:DNA 提取试剂盒、PCR 试剂盒、杂交试剂盒购自中国潮州凯普生物化学有限公司(凯普公司);HybriMax 医用核酸分子快速杂交仪购自凯普公司,MultiGene gradient 型 PCR 扩增仪购自美国 Labnet 公司。

3. 标本采集及保存:标本采集前要求患者 3 d 内不使用阴道内药物或对阴道进行冲洗,24 h 内无性行为,在非月经期内进行标本采集。使用凯普公司一次性宫颈细胞采集器,将宫颈刷置于宫颈口,轻轻搓动宫颈刷使其顺时针旋转 4~5 圈,慢慢取出宫颈刷,将其放入加有专用细胞保存液的取样管中,于 4 ℃ 保存,48 h 内完成检测。

4. 基因分型:共检测 37 种 HPV 亚型,其中高危型 21 种:HPV16、18、26、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、67、68、69、70、73、82;低危型 16 种:HPV6、11、34、40、42、43、44、54、55、57、61、

71、72、81、83、84。检查方法:① HPV-DNA 分离提取:取保存有宫颈细胞的细胞保存液 0.5 ml 至 EP 管,18 628 g 离心 3 min,弃上清,细胞保存液清洗沉淀,后加入细胞裂解液提取 DNA,严格按照 DNA 提取试剂盒说明书进行操作。② PCR 扩增:将 PCRMix 23.25 μl、Taq 酶 0.75 μl、提取的 DNA 模板 1 μl 混匀成 25 μl 反应体系,瞬时离心后行 PCR 扩增,扩增程序:95 ℃ 9 min;95 ℃ 20 s,55 ℃ 30 s,72 ℃ 30 s,40 个循环;72 ℃ 5 min。③ 导流杂交:将杂交膜平铺于杂交仪,PCR 产物加于杂交膜之上进行 HPV-DNA 杂交分型,具体操作步骤按照试剂盒说明书进行。

5. 九价 HPV 疫苗覆盖率:指 HPV 阳性的宫颈癌患者中,高危亚型检出且全部被九价 HPV 疫苗靶向者所占的比率,用以描述九价 HPV 疫苗对 HPV 阳性宫颈癌患者的假设预防效果。

6. 统计学分析:采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析,率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. HPV 感染率及其亚型分布:2 110 例宫颈癌患者中,检出 HPV 感染者 1 856 例,感染率为 87.96%(95%CI:86.57%~89.35%)。所检测的 37 种 HPV 亚型中,除 HPV57、71、83 外,其他亚型均有检出。感染率最高的 6 个亚型依次为 HPV16(60.19%, 95%CI:58.10%~62.28%)、HPV58(9.43%, 95%CI:8.18%~10.68%)、HPV18(8.63%, 95%CI:7.43%~9.83%)、HPV52(6.54%, 95%CI:5.49%~7.59%)、HPV35(6.16%, 95%CI:5.13%~7.19%)、HPV33(5.07%, 95%CI:4.13%~6.01%)。见表 1, 2。

2. HPV 阳性患者感染类型:1 856 例 HPV 阳性的宫颈癌患者中,以单一感染为主(77.48%),二重感染次之(16.76%)。见表 3。单一感染中,仅 10 例为低危型 HPV 感染;多重感染中,仅 2 例为单纯低危型 HPV 感染。

3. HPV16 亚型在多重感染宫颈癌患者中的分布:包含 HPV16 亚型的多重感染宫颈癌患者共计 287 例,在多重感染中的占比为 68.66%(287/418)。包含 HPV16 亚型的二重感染宫颈癌患者共计 218 例,在二重感染中的占比为 70.10%(218/311)。311 例二重感染的宫颈癌患者中,例数最高的 5 种亚型组合依次为 HPV16+58(36 例)、HPV16+52(30 例)、HPV16+33(20 例)、HPV16+18(18 例)、

表 1 河南省 2 110 例宫颈癌患者感染高危型

HPV 亚型分布		
高危型	感染例数	感染率(%)
HPV16	1 270(983+287)	60.19
HPV18	182(123+59)	8.63
HPV26	1(1+0)	0.05
HPV31	88(48+40)	4.17
HPV33	107(51+56)	5.07
HPV35	13(7+6)	6.16
HPV39	54(11+43)	2.56
HPV45	23(13+10)	1.09
HPV51	31(4+27)	1.47
HPV52	138(50+88)	6.54
HPV53	48(9+39)	2.27
HPV56	24(6+18)	1.14
HPV58	199(90+109)	9.43
HPV59	14(5+9)	0.66
HPV66	36(10+26)	1.71
HPV67	1(1+0)	0.05
HPV68	33(10+23)	1.56
HPV69	2(0+2)	0.09
HPV70	3(0+3)	0.14
HPV73	4(3+1)	0.19
HPV82	5(3+2)	0.24

注: 括号外数据为感染例数, 括号内数据为单一感染例数+多重感染例数

表 2 河南省 2 110 例宫颈癌患者感染低危型

HPV 亚型分布					
低危型	感染例数	感染率(%)	低危型	感染例数	感染率(%)
HPV6	22(2+20)	1.04	HPV55	1(0+1)	0.05
HPV11	25(3+22)	1.18	HPV57	0	0.00
HPV34	1(0+1)	0.05	HPV61	9(2+7)	0.43
HPV40	2(0+2)	0.09	HPV71	0	0.00
HPV42	4(0+4)	0.19	HPV72	1(0+1)	0.05
HPV43	4(0+4)	0.19	HPV81	39(2+37)	1.85
HPV44	3(0+3)	0.14	HPV83	0	0.00
HPV54	17(1+16)	0.81	HPV84	6(0+6)	0.28

注: 括号外数据为感染例数, 括号内数据为单一感染例数+多重感染例数

表 3 河南省 1 856 例 HPV 阳性宫颈癌患者感染类型分布

类 型	感染例数	构成比 (%)	类 型	感染例数	构成比 (%)
单一感染	1 438	77.48	五重感染	2	0.11
二重感染	311	16.76	六重感染	1	0.05
三重感染	78	4.20	七重感染	1	0.05
四重感染	25	1.35	合计	1 856	100.00

HPV16+53(15 例)。

4. 九价 HPV 疫苗对 HPV 阳性宫颈癌患者高危亚型的覆盖率: 1 856 例 HPV 阳性的宫颈癌患者中, 高危亚型检出且被九价疫苗(靶向高危亚型 HPV16、18、31、33、45、52、58)覆盖者 1 599 例, 覆盖率为 86.15%(1 599/1 856)。除 HPV16 亚型外, 九价疫苗对宫颈癌 HPV 高危亚型覆盖率贡献较多的亚型依次为 HPV58(8.67%)、HPV18(7.81%)、HPV52(5.71%)。

5. 宫颈癌患者年龄分布: 2 110 例宫颈癌患者

年龄区间 19~88 岁, 年龄(47.27±11.11)岁。宫颈癌患者在 40~岁组分布较多, 其次为 30~和 50~岁组, <30 岁组(85 例)及 >59 岁组患者较少。见表 4。

表 4 河南省 2 110 例宫颈癌患者年龄分布

年龄组 (岁)	例数	构成比 (%)	年龄组 (岁)	例数	构成比 (%)
<20	1	0.05	50~	544	25.78
20~	84	3.98	>59	279	13.22
30~	444	21.04	合计	2 110	100.00
40~	758	35.93			

6. 不同年龄组宫颈癌患者 HPV 亚型分布: 不同年龄组 HPV 优势亚型前 3 位集中于 HPV16、18、52、58。HPV16 亚型在不同年龄组感染率均处于第一位, 感染率均 >50%。HPV18 亚型在 50~岁年龄组感染率较高(11.03%), HPV52 亚型在 20~岁年龄组感染率较高(10.71%), HPV58 亚型在 >59 岁年龄组感染率较高(15.41%)。见表 5。不同年龄组间 HPV 阳性率差异无统计学意义($\chi^2=4.287, P=0.369$)。

表 5 河南省 2 110 例宫颈癌患者不同年龄

HPV 亚型分布		
年龄组 (岁)	阳性率 (%)	优势亚型及感染率(%)
20~	90.48	HPV16(64.29)、HPV52(10.71)、HPV58(8.33)
30~	88.29	HPV16(60.59)、HPV58(9.01)、HPV18(8.11)
40~	87.99	HPV16(60.55)、HPV18(8.05)、HPV58(7.92)
50~	89.15	HPV16(59.74)、HPV18(11.03)、HPV58(8.64)
>59	84.59	HPV16(58.42)、HPV58(15.41)、HPV52(7.89)

注: <20 岁组因患者仅 1 例未做统计

讨 论

宫颈癌是严重威胁女性健康的第二大恶性肿瘤, 也是目前癌症中唯一病因明确、可以早期预防 and 治疗的癌症。高危型 HPV 持续感染是宫颈癌和癌前病变的主要原因, 而 HPV 亚型分布又具有地域性差异, 因此, 研究本地区宫颈癌患者 HPV 感染亚型将对当地宫颈癌预防工作提供支持和帮助^[3-4,9]。

本研究对来自河南省的 2 110 例宫颈癌患者 HPV 感染情况进行统计分析, HPV 总体感染率为 87.96%, 感染率最高的 6 个亚型依次为 HPV16、58、18、52、35、33, 均为高危亚型。在世界范围内, HPV16 和 18 亚型是引起宫颈癌的两个主要亚型, 导致了 70% 的宫颈癌, 且 HPV16 亚型所占比例更大^[10]。本研究中 HPV16 亚型感染率处于主导地位, HPV18 亚型处于第三位, 与世界范围情况有所

不同。WHO 最新流行病学数据显示,除广泛流行的 HPV16、18 亚型外,HPV58、52 及 33 亚型在亚洲地区及中国宫颈癌中检出率较高,明显高于全球水平^[1-2]。本研究与之一致,且 HPV58 亚型检出率位居第二位,超过了 HPV18 亚型。Shen 等^[11]采用液态芯片技术对河南省 50 例宫颈癌患者进行 HPV 分型检测,得出的 HPV 优势亚型依次为 HPV16、18、33、58、52。除 HPV16 亚型均位于第一位外,其他优势亚型的顺序与我们的研究有所不同,其原因可能为宫颈癌患者数量及 HPV 分型检测方法不同。

一项来自湖南地区宫颈癌患者的研究表明,其 HPV 优势亚型为 HPV16、58、52、18、33^[12];另一项来自北京地区对 828 例宫颈癌患者的研究表明,其 HPV 优势亚型为 HPV16、58、33、18、52^[13]。本研究与之相比,共同之处是 HPV16、58 亚型均处于前两位,不同之处是后面的亚型顺序有所不同,这可能与 HPV 亚型分布的地域性差异有关^[9]。

在 1 856 例 HPV 阳性的宫颈癌患者中,以单一感染为主,多重感染所占比例较小,这与多数研究结果相一致^[10-14]。HPV16 亚型无论在单一感染还是多重感染中都占有主导地位。

九价疫苗所靶向的 HPV 高危亚型中,除 HPV16 亚型外,HPV58、18、52 是对宫颈癌 HPV 高危亚型覆盖率贡献较多的重要亚型,HPV45 亚型的覆盖率最低。2 110 例宫颈癌患者感染率最高的 6 个亚型(HPV16、58、18、52、35、33)中,除 HPV35 外,其余 5 个亚型均被九价疫苗所靶向,因此在推广九价疫苗预防宫颈癌的同时,应重视 HPV35 亚型的筛查。

宫颈癌患者在 40~岁组分布较多,<30 岁及>59 岁组患者较少。这与湖南地区的研究结果一致^[12]。一项基于中国人群 2000-2014 年癌症登记数据的研究显示,女性宫颈癌发病率高峰从>70 岁变为 40~岁,呈年轻化的趋势^[15]。本研究结果与之一致,说明 40~岁女性是宫颈癌筛查预防的重点。随着社会的发展和人们观念的转变,女性性生活开始时间提前,年轻女性成为 HPV 感染的高危人群,感染年龄也随之提前,导致宫颈癌发病年龄提前。

就 HPV 阳性率而言,20~岁组最高,>59 岁组最低,但不同年龄组之间差异并无统计学意义。HPV16 亚型在不同年龄组宫颈癌患者中感染率均处于第一位,且感染率均>50%,说明针对不同年龄组女性,HPV16 亚型都是需要预防和关注的重点。除 HPV16 亚型外,HPV18、52、58 亚型占据着不同

年龄组宫颈癌患者优势亚型的第 2、3 位。

本研究存在局限性。第一,由于腺癌和腺鳞癌患者较少,未进行不同病理类型宫颈癌患者之间 HPV 优势亚型的比较。第二,患者感染的 HPV 亚型可能没有包括在本研究涉及的 37 种 HPV 亚型中,导致一些亚型无法检出,出现假阴性。

综上所述,来自河南省的 2 110 例宫颈癌患者 HPV 感染的优势亚型依次为 HPV16、58、18、52、35、33,HPV16 亚型感染率远高于其他亚型。宫颈癌患者以单一 HPV 感染为主,二重感染次之。2 110 例宫颈癌患者主要分布于 40~岁组,应对此年龄组女性加强筛查。本研究中,九价疫苗对 HPV 阳性宫颈癌患者高危亚型的覆盖率可达 86.15%。本研究将为本地区宫颈癌预防工作提供帮助和支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] ICO/IARC. HPV Information Centre: World Human Papillomavirus and Related Diseases Report[R]. 2019.
- [2] ICO/IARC. Information Centre: China Human Papillomavirus and Related Diseases Report[R]. 2019.
- [3] Crow JM. HPV: The global burden[J]. Nature, 2012, 488(7413):S2-3. DOI:10.1038/488S2a.
- [4] Junior BPVC, Guimarães MDC, Lopes APC, et al. Incidence of cervical human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia in women with positive and negative HIV status[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2016, 38(5):231-238. DOI:10.1055/s-0036-1583294.
- [5] Ranjeva SL, Baskerville EB, Dukic V, et al. Recurring infection with ecologically distinct HPV types can explain high prevalence and diversity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(51): 13573-13578. DOI: 10.1073/pnas.1714712114.
- [6] Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 348(6): 518-527. DOI:10.1056/NEJMoa021641.
- [7] Argyri E, Pappaspyridakos S, Tsimplaki E, et al. A cross sectional study of HPV type prevalence according to age and cytology[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13: 53. DOI: 10.1186/1471-2334-13-53.
- [8] 陈琼, 刘曙正, 郭兰伟, 等. 2016 年河南省恶性肿瘤的发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(8): 571-578. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2020.08.A003.
- [9] Chen Q, Liu SZ, Guo LW, et al. Cancer incidence and mortality in Henan province, 2016[J]. China Cancer, 2020, 29(8): 571-578. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2020.08.A003.
- [10] 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. DOI:10.1002/ijc.27485.
- [11] de Sanjose S, Quint WGV, 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. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
- [12] Shen Y, Gong JM, Li YQ, et al. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in women of Henan Province, China[J]. Clin Chim Acta, 2013, 415: 297-301. DOI:10.1016/j.cca.2012.11.005.
- [13] Wang LQ, Wu BP, Li JJ, et al. Prevalence of human papillomavirus and its genotype among 1 336 invasive cervical cancer patients in Hunan province, central south China[J]. J Med Virol, 2015, 87(3):516-521. DOI:10.1002/jmv.24094.
- [14] Xiao MZ, Xu QX, Li HY, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes among women with high-grade cervical lesions in Beijing, China[J]. Medicine, 2016, 95(3): e2555. DOI:10.1097/md.0000000000002555.
- [15] Liu W, Wu EQ, Yu XH, et al. Detection of human papillomavirus genotypes associated with mucopurulent cervicitis and cervical cancer in Changchun, China[J]. Int J Gynecol Obstet, 2013, 120(2): 124-126. DOI: 10.1016/j.ijgo.2012.07.032.
- [16] Li XT, Zheng RS, Li XM, et al. Trends of incidence rate and age at diagnosis for cervical cancer in China, from 2000 to 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(6): 477-486. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.06.02.