

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.015

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.015>

## 郑州地区门诊和体检患者感染人乳头瘤病毒的对比分析

李新敏, 赵国红, 张瑶, 陈慧萍, 任志敏, 古雅丽

(郑州市妇幼保健院病理科, 郑州 450012)

**[摘要]** 目的: 对比分析门诊和体检患者感染人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)的差异, 探讨检测HPV的重要性。方法: 采用PCR-反向点杂交法对门诊14 426例患者和体检9 081例妇女进行HPV检测并分型。结果: 患者年龄15~85(36.0±9.9)岁。总HPV检出率16.7%(3 939/23 507), 其中高危型16.1%(3 790/23 507), 低危型1.2%(273/23 507); 单一亚型感染占83.1%(3 272/3 939), 多亚型混合感染占16.9%(667/3 939); 30岁以下、40~49岁以及60岁以上患者以感染高危型HPV52亚型为主, 30~39岁和50~59岁患者以感染高危型HPV16亚型为主。门诊患者与体检患者在检出率、感染类型和年龄相关性方面均存在差异。两组患者高危型HPV检出率存在显著性差异( $P<0.001$ ), 门诊患者中高危型HPV51亚型感染低于体检患者( $\chi^2=9.055$ ,  $P=0.003$ ); 而低危型HPV检出率也存在显著性差异( $P<0.001$ )。低危型HPV6亚型和HPV11亚型感染均明显高于体检患者( $\chi^2=53.306$ ,  $P<0.001$ 和 $\chi^2=10.539$ ,  $P=0.001$ )。结论: 门诊患者检测HPV重要, 体检患者HPV的检测也要重视。

**[关键词]** 子宫颈; 宫颈癌; 癌前病变; 人乳头瘤病毒; 聚合酶链式反应

## A comparative analysis of human papillomavirus infection between outpatient and physical examination patients in Zhengzhou

LI Xinmin, ZHAO Guohong, ZHANG Yao, CHEN Huiping, REN Zhimin, GU Yali

(Department Pathology, Women and Infants Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450012, China)

**Abstract** **Objective:** To compare and analyze the difference of human papillomavirus (HPV) infection between outpatient and physical examination patients, and to explore the importance of HPV detection. **Methods:** HPV was detected and typed by PCR-reverse dot hybridization in 14 426 outpatients and 9 081 women in physical examination. **Results:** The age of the patients ranged from 15 to 85 years, and the median age was 36.0±9.9 years. The total detection rate of HPV was 16.7% (3 939/23 507), of which 16.1% (3 790/23 507) was high-risk type, 1.2% (273/23 507) was low-risk type. Single subtype infection accounted for 83.1% (3 272/3 939) and multi-subtype mixed infection accounted for 16.9% (667/3 939). Furthermore, high-risk HPV52 subtype infection was the main

收稿日期 (Date of reception): 2019-06-11

通信作者 (Corresponding author): 李新敏, Email: [lixinmin1999@163.com](mailto:lixinmin1999@163.com)

基金项目 (Foundation item): 河南省医学科技攻关计划项目 (201503211)。This work was supported by the Henan Medical Science and Technology Project, China (201503211).

type in patients under 30, 40–49 and over 60 years old. And high-risk HPV16 subtype infection was the main type in patients aged 30–39 and 50–59 years. There were differences in detection rate, infection type and age correlation between outpatient and physical examination patients. There was a significant difference in the detection rate of high-risk HPV between the two groups ( $P < 0.001$ ). The infection rate of high-risk HPV51 subtype in outpatient patients was lower than that in physical examination patients ( $\chi^2 = 9.055, P = 0.003$ ), and the detection rate of low-risk HPV also had a significant difference ( $P < 0.001$ ). The infection rates of low-risk HPV6 and 11 subtypes were significantly higher than those of physical examination patients ( $\chi^2 = 53.306, P < 0.001$  and  $\chi^2 = 10.539, P = 0.001$ ). **Conclusion:** It is important not only to detect HPV in outpatients, but also in patients undergoing physical examination.

**Keywords** cervix; cervical cancer; precancerous lesions; human papillomavirus; PCR

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)亚型已被发现200多种,其中80多种亚型的基因型已明确<sup>[1-2]</sup>。感染生殖系统的HPV亚型有40余种,根据对宫颈癌发病机制的影响,HPV又被分为高危型和低危型,高危型包括HPVs 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73和82等亚型;低危型包括HPVs 6, 11, 28, 32, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 62, 71, 72, 74, 81, 83, 84, 86, 87和89等亚型<sup>[3-4]</sup>。持续性HPV感染能引起宫颈癌前病变或宫颈癌<sup>[5-6]</sup>,严重影响女性生理健康和生活质量。随着2017年7月31日HPV疫苗正式进入中国市场,在国内掀起了HPV检测高潮,对HPV进行分型检测,可为顺利注射HPV疫苗提供理论基础和保障。本研究对比分析患者和体检女性的HPV检测结果,观察门诊患者和体检患者HPV感染的差异,阐述体检患者检测HPV的重要性。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

2018年郑州市妇幼保健院门诊就诊14 426例患者(主要来自郑州地区的六区、一县、五县级市),年龄15~85(36.0±9.9)岁。同期,体检女性9 081例,年龄24~68(44.0±8.8)岁。所有对象在取样前24 h内无性行为、无阴道冲、无阴道内用药、未进行醋酸或碘液涂抹宫颈。本研究中所有受试者或者家属签署知情同意书,研究获得郑州市妇幼保健院医学伦理委员会审核批准(ZZFY-LL-2019017)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 标本采集

用无菌棉球轻轻拭去宫颈表面过多的分泌物和血迹,将取样器尖端插入子宫颈口,在鳞状、

柱状细胞交界处顺时针旋转5圈,取样器去柄后放入专用的HPV保存液中,于4℃保存。

#### 1.2.2 HPV分型检测及结果判读

采用HPV基因分型(15型)检测试剂盒[PCR-反向点杂交法,亚能生物技术(深圳)有限公司]进行HPV亚型分型检测。首先将HPV保存液内样本进行HPVDNA提取,然后进行PCR扩增,扩增条件为50℃ 15 min, 95℃ 10 min; 94℃ 30 s, 50℃ 90 s, 72℃ 30 s, 40个循环; 72℃ 5 min。再将PCR产物进行杂交、洗膜、显色和治疗标准判读,最后进行结果判断。13种高危型包括HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59和68亚型; 2种低危型包括HPV6和11亚型。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件对实验数据进行统计分析,两组间比较用 $\chi^2$ 检验,多组样本间采用两两比较,其中多亚型混合HPV感染门诊与体检患者比较时采用Fisher精确检验,应用校正的检验水准,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 HPV 总检出情况

23 507例中,总HPV检出率为16.7%(3 939/23 507),其中高危型16.1%(3 790/23 507),低危型1.2%(273/23 507)。门诊患者HPV检出率为19.5%(2 815/14 426),体检患者HPV检出率为12.4%(1 124/9 081),两组高、低危HPV感染之间差异均存在统计学意义(均 $P < 0.001$ ,表1)。

### 2.2 两组 HPV 各亚型检出情况

高危型中各亚型所占比例分别为HPV52亚型22.2%(844/3 790), HPV16亚型21.3%

(809/3 790), HPV58亚型13.0%(494/3 790), HPV51亚型11.7%(443/3 790), HPV56亚型9.5%(361/3 790), HPV68亚型8.4%(320/3 790), HPV18亚型6.5%(248/3 790), HPV59亚型6.5%(245/3 790), HPV33亚型6.4%(242/3 790), HPV31亚型4.9%(184/3 790), HPV39亚型4.1%(157/3 790), HPV35亚型3.3%(125/3 790), HPV45亚型1.6%(59/3 790); 同时, 门诊患者中高危型HPV51亚型感染低于体检患者( $\chi^2=9.055$ ,  $P=0.003$ ;  $HR=0.72$ , 95%CI 0.59~0.89), 其他亚型之间两组相比差异无统计学意义(图1)。低危型中HPV6亚型占68.9%(188/273), HPV11亚型占32.6%(89/273), 此外, 低危型HPV6和11亚型感染均明显高于体检患者( $\chi^2=53.306$ ,  $P<0.001$ ;  $HR=8.25$ , 95%CI 4.21~16.18和 $\chi^2=10.539$ ,  $P=0.001$ ;  $HR=2.66$ , 95%CI 1.44~4.90; 图1)。

### 2.3 单一亚型感染和多亚型混合感染

单一亚型感染占83.1%(3 272/3 939), 多亚型

混合感染占16.9%(667/3 939)。门诊患者和体检患者单一亚型感染和多亚型混合感染之间统计学差异不明显( $P=0.103$ , 表2)。尽管两组均以两种亚型混合感染为主, 但是门诊患者中三种亚型混合感染占15.2%(75/494), 四种亚型混合感染占3.0%(15/494)。两组多亚型混合感染之间差异有统计学意义( $P<0.001$ , 表3)。

### 2.4 年龄与 HPV 感染关系

5组年龄段HPV感染检出率差异有统计学意义( $P<0.001$ , 表4)。且<30岁、40~49岁以及 $\geq 60$ 岁患者以感染高危型HPV52亚型为主, 检出率分别为22.6%(188/833), 22.4%(226/1 007)和24.7%(42/170); 30~39岁和50~59岁患者一感染高危型HPV16亚型为主, 检出率分别为21.3%(302/1 416)和21.4%(110/516)。门诊和体检患者除<30岁外, 其他年龄段患者在感染HPV阳性率方面统计学差异均有统计学意义(表5)。

表1 两组高、低危HPV检出率对比分析

Table 1 Contrastive analysis of high and low risk HPV detection rates in two groups

组别	高危型HPV/[例(%)]		$\chi^2$	P	低危型HPV/[例(%)]		$\chi^2$	P
	阳性	阴性			阳性	阴性		
门诊	2 682 (18.6)	11 744 (81.4)	1.683E2	<0.001	252 (1.7)	14 174 (98.3)	1.115E2	<0.001
体检	1 108 (12.2)	7 973 (87.8)			21 (0.2)	9 060 (99.8)		

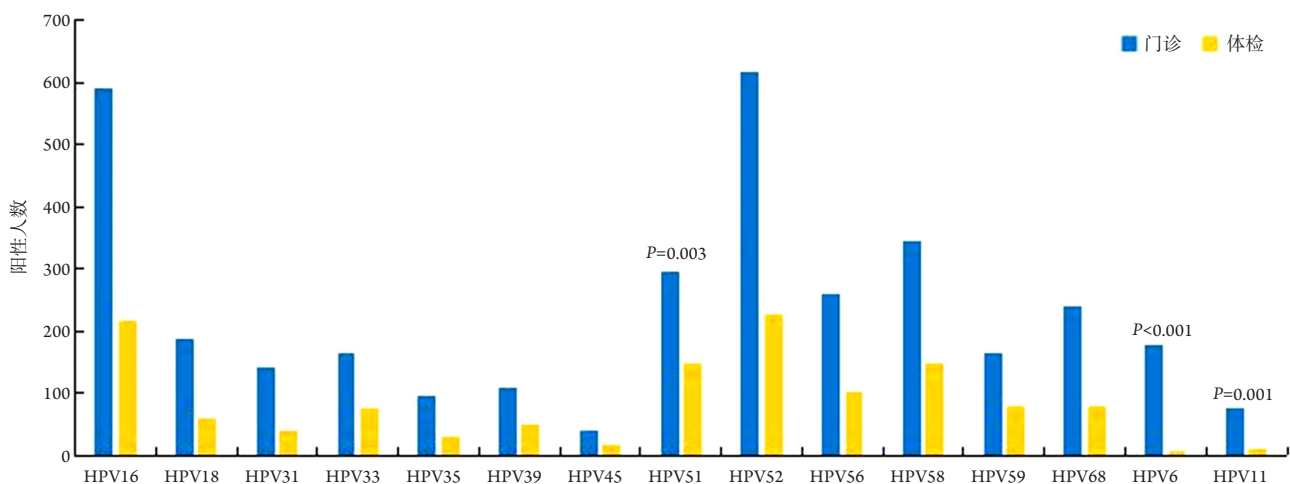


图1 HPV感染各亚型分布情况

Figure 1 Distribution of subtypes of HPV infection

表2 两组HPV单一亚型和多亚型混合感染的检出情况

Table 2 Detection of single and multiple subtypes of HPV in both groups

分组	单一亚型/[例(%)]	多亚型混合/[例(%)]	$\chi^2$	P
门诊	2 321 (82.5)	494 (17.5)	2.658	0.103
体检	951 (84.6)	173 (15.4)		

表3 多亚型混合HPV感染在两组患者中分布情况

Table 3 Distribution of multisubtype mixed HPV infection in two groups

分组	2种/[例(%)]	3种/[例(%)]	4种/[例(%)]	$\chi^2$	P
门诊	404 (81.8)	75 (15.2)	15 (3.0)	29.578	<0.001
体检	168 (97.1)	5 (2.9)	0 (0.0)		

表4 不同年龄段总HPV感染情况

Table 4 Total HPV infection in different age groups

年龄分组/岁	HPV感染/[例(%)]		$\chi^2$	P
	阳性	阴性		
<30	833 (23.2)	2 755 (76.8)	1.373E2	<0.001
30~39	1 416 (16.1)	7 377 (83.9)		
40~49	1 007 (14.6)	5 881 (85.4)		
50~59	513 (15.5)	2 787 (84.5)		
≥60	170 (18.1)	768 (81.9)		

表5 两组不同年龄段 HPV 感染情况

Table 5 HPV infection in different ages of the two groups

组别	HPV 感染 / [ 例 (%) ]									
	<30 岁		30~39 岁		40~49 岁		50~59 岁		≥ 60 岁	
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
门诊	829 (23.3)	2 736 (76.7)	986 (18.0)	4 505 (82.0)	628 (17.2)	3 033 (82.8)	265 (20.8)	1 008 (79.2)	107 (24.5)	329 (75.5)
体检	4 (17.4)	19 (82.6)	430 (13.0)	2 827 (87.0)	379 (11.7)	2 848 (88.3)	248 (12.2)	1 779 (87.8)	63 (12.5)	439 (87.5)
HR (95%CI)	1.44 (0.49~4.24)		1.46 (1.29~1.65)		1.56 (1.36~1.79)		1.89 (1.56~2.28)		2.27 (1.61~3.19)	
$\chi^2$	0.441		37.159		40.204		43.866		22.611	
P	0.626		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	

### 3 讨论

近年来, 国家对宫颈癌筛查的宣传使广大女性对高危型HPV所致宫颈癌有了初步认识, 但同

时也对HPV感染产生了恐惧心理。患者一旦检测出HPV阳性, 就倍感压力, 往往治疗过度。实际上, 女性一生感染HPV的概率较高, 但是大部分都可以自我清除, 只有小部分患者持续性感染才

导致宫颈癌<sup>[7]</sup>。如果患者及时定期筛查HPV,并充分了解HPV的相关知识,HPV阳性患者接受早期预防和治疗,不但能有效地预防宫颈癌发生,同时还能减轻患者的精神压力。郑州市妇幼保健院主要服务于郑州地区的6个区、1个县、5个县级市,因此本研究能说明郑州地区HPV感染情况。本研究结果显示HPV阳性检测率为16.7%,这与亚洲及全球研究<sup>[8-9]</sup>结果基本一致,其中高危型HPV感染率(16.7%)远高于低危型HPV感染(1.2%),表明人群以感染高危型HPV为主。同时发现门诊患者HPV阳性率远高于体检患者,出现这种现象可能原因有:第一,门诊就诊患者大部分因为身体不适时就诊,此时患者一般有临床症状,很有可能已经感染HPV病毒;第二,门诊复查HPV患者所占比例较高,这部分患者曾经感染过HPV,这都是导致门诊患者HPV阳性检测率高于体检患者的原因。尽管体检患者的感染率低于门诊患者,但是体检患者的感染率也比较高,为预防宫颈癌,提高女性生活和生命质量,将HPV作为宫颈癌筛查的检查项目非常重要。

本研究中前5位HPV感染的亚型是HPVs 52, 16, 58, 51和56。这与同为中国中部城市武汉前五位高危型HPV感染亚型52, 16, 58, 39, 51亚型<sup>[8]</sup>部分一致,且与亚洲地区如日本、台湾和上海(中国东部地区)的结果部分相同,分别为HPVs 52, 16, 51, 35, 18<sup>[6]</sup>和HPVs 52, 16, 58, 53, 33<sup>[10]</sup>。中国北部地区,以北京和天津为例,感染主要亚型分别为HPVs 16, 58, 33, 36亚型<sup>[11]</sup>和HPVs 16, 58, 18, 66亚型<sup>[12]</sup>;南部地区以浙江省为例,感染HPV主要亚型前4位是HPV 16, 58, 18和52<sup>[13]</sup>;西部地区如云南省也因地理位置和民族存在差异<sup>[14]</sup>。地区差异可能由于HPV亚型在不同地区感染的变异导致。同时本研究发现:门诊患者更易感染HPVs 6和11亚型,而体检患者更易感染HPV 52亚型;单一亚型HPV感染率(83.1%)远高于混合亚型感染(16.9%);且无论门诊患者还是体检患者均以单一亚型感染为主,但门诊患者更容易合并多种HPV感染。

此外,本研究患者年龄跨度大(15~85岁),这提示HPV感染分布在各个年龄段。30岁以下女性HPV感染阳性率为23.2%,高于其他年龄段。因30岁以下女性为性生活期,而HPV感染与性生活密切相关<sup>[15-16]</sup>。研究<sup>[17-18]</sup>发现:女性开始性生活年龄越来越早,这意味着越来越年轻的女性感染HPV。本研究最小患者年龄只有15岁正是说明这个问题。本研究发现60岁以上老年患者的HPV阳

性率也比较高,尽管这个年龄段女性性生活次数明显减少,但由于机体抵抗力的下降,HPV感染不下降反而上升,因此老年女性更应该注重HPV检查。同时还发现<30岁、40~49岁和60岁以上患者以感染HPV 52亚型为主,而30~39岁和50~59岁患者以感染HPV 16亚型为主,这一研究结果为不同年龄段患者选择HPV疫苗种类提供帮助。

综上所述,门诊患者的感染率高于体检患者,且两组在感染亚型方面存在差异,两组均存在多重感染,但门诊患者更易发生多重感染。本研究对比门诊患者和体检患者在HPV感染率、亚型、以及与年龄等方面存在差异,但遗憾没有进行细胞学和阴道镜下活检结果对照,需长期随访研究。

## 参考文献

- zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancers[J]. *Proc Assoc Am Physicians*, 1999, 111(6): 581-587.
- Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2003, 16(1): 1-17.
- Boumba LM, Qmichou Z, Mouallif M, et al. Human papillomavirus genotypes distribution by cervical cytologic status among women attending the General Hospital of Loandjili, Pointe-Noire, Southwest Congo (Brazzaville)[J]. *J Med Virol*, 2015, 87(10): 1769-1776.
- Le HH, Bi X, Ishizaki A, et al. Human papillomavirus infection in male patients with STI-related symptoms in Hanoi, Vietnam[J]. *J Med Virol*, 2016, 88(6): 1059-1066.
- McLaughlin-Drubin ME, Meyers J, Munger K. Cancer associated human papillomaviruses[J]. *Curr Opin Virol*, 2012, 2(4): 459-466.
- Chandra R. Relevance of persistent infection with high-risk HPV genotypes in cervical cancer progression[J]. *MLO Med Lab Obs*, 2013, 45(10): 40.
- Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Early natural history of incident, type-specific human papillomavirus infections in newly sexually active young women[J]. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*, 2011, 20(4): 699-707.
- Xiang F, Guan Q, Liu X, et al. Distribution characteristics of different human papillomavirus genotypes in women in Wuhan, China[J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(8): e22581.
- Hong Y, Li SQ, Hu YL, Wang ZQ. Survey of human papillomavirus types and their vertical transmission in pregnant women[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 109.
- Gu Y, Yi M, Xu Y, et al. Genotype distribution characteristics of high-risk human papillomaviruses in women from Shanghai, China[J].

- Epidemiol Infect, 2016, 144(7): 1482-1489.
11. Li C, Wu M, Wang J, 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[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(10): 2655-2664.
  12. Chen X, 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.
  13. Xu XX, Zhou JS, Yuan SH, et al. Distribution of HPV genotype in invasive cervical carcinoma and cervical intraepithelial neoplasia in Zhejiang Province, Southeast China: establishing the baseline for surveillance[J]. Int J Environ Res Public Health, 2015, 12(9): 10794-10805.
  14. Baloch Z, Yuan T, Wang B, et al. Ethnic and geographic variations in HPV prevalence and genotype distribution in north-western Yunnan, China[J]. J Med Virol, 2016, 88(3): 532-540.
  15. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague 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.
  16. Lei T, Mao WM, Lei TH, et al. Incidence and mortality trend of cervical cancer in 11 cancer registries of china[J]. Chin J Cancer Res, 2011, 23(1): 10-14.
  17. Chen W, Sun H, Molijn A, et al. The variable characteristics of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix in China[J]. J Low Genit Tract Dis, 2018, 22(4): 355-361.
  18. Yuan XW, Li YJ, Qiu Q, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus among 9945 women from the Nanhai area of Foshan[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 71.

**本文引用:** 李新敏, 赵国红, 张瑶, 陈慧萍, 任志敏, 古雅丽. 郑州地区门诊和体检患者感染人乳头瘤病毒的对比分析[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(2): 350-355. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.015

**Cite this article as:** LI Xinmin, ZHAO Guohong, ZHANG Yao, CHEN Huiping, REN Zhimin, GU Yali. A comparative analysis of human papillomavirus infection between outpatient and physical examination patients in Zhengzhou[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(2): 350-355. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.015