

药论丛, 2020, 18(4): 152-153.

- (2) 林小璐. 静吸复合麻醉全凭静脉麻醉和硬膜外麻醉对老年骨科手术患者血流动力学及认知功能的影响对比 (J). 中国社区医师, 2019, 35(31): 43, 45.
- (3) 李开巧, 谢刚, 唐晓宁. 地佐辛复合氟比洛芬酯静脉自控

镇痛在口腔颌面部手术患者术后镇痛中的应用效果 (J). 临床合理用药杂志, 2019, 12(24): 59-60.

- (4) 陈鹏, 周本宏, 陈富超, 等. 地佐辛联合氟比洛芬酯与单用舒芬太尼在术后静脉自控镇痛中有效性与安全性的 meta 分析 (J). 中南药学, 2019, 17(2): 186-191.

(文章编号) 1007-0893(2021)18-0028-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.18.011

医院机会性筛查人群人乳头瘤病毒 持续感染及病毒清除情况研究

徐咏莲 舒敏 刘冰 黄秋蝉 刘运洪 谢宇 季新梅

(深圳市龙华区人民医院, 广东 深圳 518109)

〔摘要〕 **目的:** 了解本地区医院机会性筛查人群人乳头瘤病毒 (HPV) 感染及持续性感染情况, 为 HPV 在宫颈癌筛查中结果的解读和处理提供参考依据。**方法:** 选取 2018 年 8 月至 2020 年 8 月在深圳市龙华区人民医院就诊的连续 2 次及以上接受宫颈 HPV 检查的女性为研究对象, 随访观察 4~24 个月。分析 HPV 的感染情况, 同时应用 *Kaplan-Meier* 生存分析估计 HPV 病毒清除时间及病毒消退曲线。**结果:** HPV 人群感染率为 17.41%, 高危型为 15.39%, 明显高于疑高危型的 1.94% 和低危型为 6.53%。感染人群中 HPV 总的持续感染率为 27.0%, 低危型、疑高危型、高危型持续感染率分别为 26.2%, 19.0% 和 28.4%。人群感染率排名最前的 HPV 型别: 高危组分别是 HPV52/16/58, 低危型别是 HPV44/61/42。感染人群中最常见的 HPV 持续性感染型别: 高危型别是 HPV59 (71.1%)、HPV56 (43.3%)、HPV16 (38.1%)、HPV58 (33.4%) 和 HPV33 (28.2%); 低危型别是 HPV42 (45.1%)、HPV44 (34.8%)、HPV40 (30.3%)、HPV11 (28.6%)、HPV6 (17.8%)。**结论:** 医院机会性筛查人群各亚型 HPV 感染的人群感染率和持续性感染率不同。最常见的高危组 HPV 持续性感染的型别是 HPV59/56/16/58/33; 低危组 HPV 持续性感染的型别是 HPV42/44/40/11/6。

〔关键词〕 人乳头瘤病毒; 宫颈癌筛查; 持续感染; 基因型

〔中图分类号〕 R 73 **〔文献标识码〕** A

Study on the Virus Clearance of Persistent Human Papillomavirus Infection in the Hospital Opportunistic Screening Population

XU Yong-lian, SHU Min, LIU Bing, HUANG Qiu-chan, LIU Yunhong, XIE Yu, JI Xin-mei
(The People's Hospital of Longhua Shenzhen, Guangdong Shenzhen 518109)

〔Abstract〕 **Objective** To investigate the infection and distribution characteristics of human papillomavirus (HPV) in Longhua district of Shenzhen from hospital opportunistic screening, to obtain the persistent and clearance infection of HPV, thus to provide scientific reference basis for the interpretation and treatment of human papillomavirus results in clinical cervical cancer screening. **Methods** Female patients received more than 2 times of cervical HPV tests in People's Hospital of Longhua Shenzhen from August 2018 to August 2020 were followed up for 4-24 months. *Kaplan-Meier* survival analysis was performed to estimate the time of HPV clearance. **Results** The HPV infections rate was 17.41%. The HPV infection rate of high-risk types was 15.39% which was significantly higher than that of suspected high risk types 1.94% and low-risk types 6.53%. The overall persistent infection rate of HPV in infected population was 27%, and the rate of low-risk, suspected high-risk types and high-risk types persistent

〔收稿日期〕 2021-07-01

〔作者简介〕 徐咏莲, 女, 副主任医师, 主要研究方向为妇科肿瘤学。

infection was 26.2 %, 19.0 % and 28.4 %, respectively. HPV52(4.16 %), HPV16(2.35 %), HPV58(2.19 %), HPV51(1.36 %), HPV53 (0.97 %) were top five genotypes among the high risk types, and HPV42(45.1 %), HPV44(34.8 %), HPV40(30.3 %), HPV11(28.6 %) and HPV6(17.8 %) were top five genotypes among the low-risk types. **Conclusion** There were difference between infection rates and persistent infection rates in populations from hospital opportunistic screening. The most common type of HPV persistent infection is HPV59/56/16/58/33. The type of HPV persistent infection in the low-risk group is HPV42/44/40/11/6.

(Key Words) Human papillomavirus; Cervical cancer screening; Persistent infection; Genotype

宫颈癌 (cervical cancer) 是常见妇科恶性肿瘤之一。据统计, 我国宫颈癌每年新发病例约有 98900 例, 有 30500 例女性死于宫颈癌^[1]。近年来我国广泛开展宫颈癌早诊早治工作, 在部分大、中型城市有效降低了宫颈癌发病率, 但全国平均水平并无明显变化, 并趋于年轻化^[2-3], 因此宫颈癌仍是严重危害女性身心健康的公共卫生问题。持续的人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 感染是宫颈癌的最重要的致病风险因素之一, 据报道 99 % 的宫颈癌患者可以检测到 HPV 的感染。研究显示, HPV 感染是子宫颈癌及其癌前病变发生的启动因子和首要环节^[4]。感染生殖道黏膜的 HPV 亚型可以被分为“高危”、“疑高危”和“低危”, 这取决于病毒导致恶性鳞状上皮内病变的能力^[5]。HPV 检测作为宫颈癌筛查和追踪管理是有效的、可行的, 然而 HPV 感染具有大概率的自愈性, 持续性感染的致病性才会增加, 导致患者发病的感染持续时间仍未可知。本研究通过对在本院最近 2 年内连续 2 次及以上接受宫颈 HPV 检查的女性进行随访观察, 获取医院机会性筛查人群 HPV 感染情况、感染型别、持续感染和消除情况的最新数据, 为临床宫颈癌筛查工作中的 HPV 结果的解读和处理提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

对 2018 年 8 月至 2020 年 8 月本院妇科门诊进行宫颈癌筛查的患者进行跟踪性研究。纳入标准: 来本院初次行 HPV 分型检测, 至少有 1 种 HPV 亚型感染的患者, 且 4 ~ 6 个月复查。排除标准: 有子宫全切除术史, 有宫颈上皮内瘤变行手术治疗者, 近期妊娠者, 产后半年内者, 免疫抑制剂使用者, 已经确诊妇科恶性肿瘤者。

1.2 方法

1.2.1 标本的采集与保存 采用宁波华莱斯医疗器械有限公司提供的一次性无菌宫颈采样拭子, 将拭子的刷头柔和的放在宫颈处, 沿同一方向旋转 4 ~ 6 周, 旋转后将拭子刷头放入细胞保存液中, 然后均匀晃动数次。检验科接收标本后置于 -4 °C 冰箱保存待检。

1.2.2 HPV 检测方法 试剂采用广州安必平医药科技股份有限公司 HPV 基因分型检测试剂盒 (聚合酶链式反应-反向点杂交法) 检测 HPV 基因型别, 包括 28 种型别, 即 高危组: HPV16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68/73 和 82 (MM4) 型; 疑高危组: HPV26/53/66; 低危组: HPV6/11/40/42/43/54/61/81 (cp8304) 和 83 (MM7)。所有

操作均严格按照操作规程进行。

1.2.3 判定标准 综合文献看 HPV 持续感染的定义存在很大的主观性, 本研究定义是特定分型的持续性 HPV 感染: 连续 2 个时间点检测到同一型别 HPV 阳性, 这个时间点定为 12 个月, 记录其感染时间段; 若同一患者再次检测结果为同一种亚型 HPV 阴性, 为感染清除, 记录其感染清除时间段; 若同一患者再次检测结果为其他亚型 HPV 感染, 为新发感染, 记录其新发感染时间段。

1.3 统计学方法

采用 Excel 电子表格处理数据, 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学计算, 计数资料采用频数或构成比表示, 采用 Kaplan-Meier 法计算病毒消除时间及病毒消退函数, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV 感染总体情况

共 21534 例患者接受初次 HPV 分型检测, 排除不符合标准要求要求的 521 例, 21013 例患者纳入统计分析。其中 3658 例 HPV 阳性患者, HPV 感染率为 17.41 %, 年龄 18 ~ 77 岁, 中位年龄 36 岁。488 例患者初次检测为阳性, 近 2 年内在本院连续 2 次及以上接受宫颈 HPV 检查。

2.2 医院机会筛查人群中初次 HPV 感染患者不同基因亚型分布情况

21013 例研究对象中共检测出 28 种亚型, 合计检测出 HPV 基因型 5014 个, 其中高危型 HPV 有 3234 个, 占比为 64.5 %, 疑高危型 HPV 有 408 个, 占比 8.1 %, 1372 个, 占比为 27.4 %, 见表 1。

表 1 不同 HPV 人群的感染率分布情况

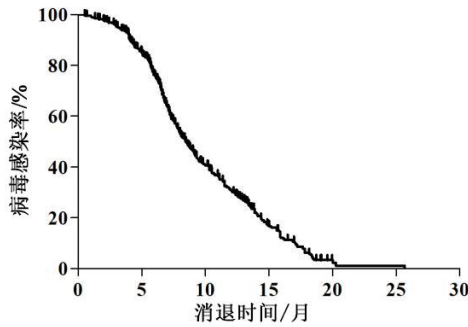
HPV 亚型分组	阳性例数 / 例	阳性占比 / % (n = 5014)	人群感染率 / % (n = 21013)
总人群	3658	-	17.41
高危组	3234 ^a	64.5	15.39
疑高危组	408 ^a	8.1	1.94
低危组	1372 ^a	27.4	6.53

注: “a” 表示存在多重亚型的混合感染, 其感染率为阳性基因个数的感染率; HPV 一人乳头瘤病毒

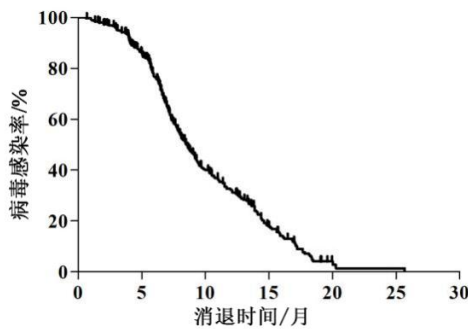
2.3 HPV 感染清除及持续性感染的特征

488 例来本院初次行 HPV 分型检测, 近 2 年内在本院连续 2 次及以上接受宫颈 HPV 检查, 至少有 1 种 HPV 亚型感染的患者, 同时接诊医师告知患者 4 ~ 6 个月复查。研究对象

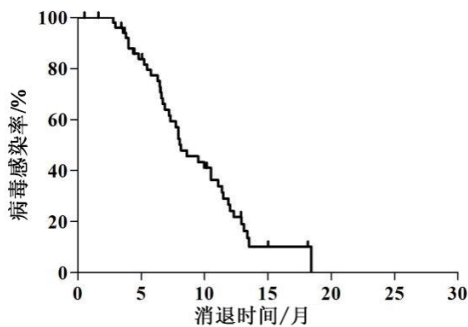
中, HPV 病毒清除曲线特征为: 大部分病毒都能在短期内清除, 但是不同的 HPV 分组, 病毒清除曲线稍有不同, 见图 1。



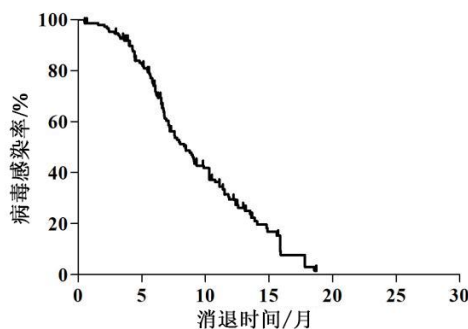
A: 总人群病毒自然消除曲线



B: 高危组病毒自然消除曲线



C: 可疑高危组病毒自然消除曲线



D: 低危组病毒自然消除曲线

图 1 各组患者的病毒自然消除曲线

2.4 不同型别 HPV 感染人群持续感染率

不同分组的 HPV 感染人群的持续感染率比较, 高危组的持续感染率最高, 中位时间最长, 见表 2。

表 2 不同型别 HPV 感染人群持续感染率

HPV 亚型分组	n	感染人群持续感染率 /%	中位时间 / 月
总人群	663	27.0	8.47
高危组	461	28.4	8.53
可疑高危组	53	19.0	8.13
低危组	149	26.2	8.43

注: 表格中展示了不同人群的持续感染率, 这里的感染率是通过生存分析中的乘积极限法进行计算得到的结果。

2.5 不同型别的 HPV 持续感染率和中位时间

以各亚型拟合曲线交叉点计算各亚型的持续感染时间和持续感染率, 其结果见表 2。高危组 HPV 亚型的持续感染率从高到低分别是: HPV59 (71.1%)、HPV56 (43.3%)、HPV16 (38.1%)、HPV58 (33.4%) 和 HPV33 (28.2%)。低危组分别是: HPV42 (45.1%)、HPV44 (34.8%)、HPV40 (30.3%)、HPV11 (28.6%)、HPV6 (17.8%), 见表 3。

表 3 不同型别的 HPV 持续感染率和中位时间

HPV 亚型	n	筛查人群感染率 /%	持续感染率 /%	中位时间 / 月
高危组				
HPV16	75	2.35	38.1	8.928
HPV18	24	9.75	27.0	7.882
HPV31	7	0.24	22.9	8.001
HPV33	16	0.53	28.2	11.065
HPV35	4	0.16	—	—
HPV39	26	0.86	10.0	7.925
HPV45	2	0.10	—	—
HPV51	44	1.36	24.4	9.309
HPV52	131	4.16	27.0	8.936
HPV56	16	0.82	43.3	12.128
HPV58	67	2.19	33.4	8.529
HPV59	9	0.36	71.1	12.000
HPV68	24	0.79	27.2	8.596
HPV73	6	0.14	—	—
HPV82	10	0.31	15.6	6.871
疑高危组				
HPV26	1	0.05	—	—
HPV53	38	1.16	22.2	9.601
HPV66	14	0.62	11.4	7.167
低危组				
HPV6	19	0.71	17.8	5.800
HPV11	8	0.45	28.6	9.000
HPV40	17	0.61	30.3	9.216
HPV42	20	0.87	45.1	11.123
HPV43	6	0.41	20.8	5.600
HPV44	23	1.10	34.8	11.151
HPV54	13	0.55	12.9	8.768
HPV61	18	0.88	17.1	7.117
HPV81	21	0.86	0.09	7.748
HPV83	4	0.07	—	—

注: “—”表示无确切值; 表格中的持续感染率, 均为使用界值为 12 月计算得到的率; HPV 一人乳头瘤病毒

3 讨论

目前子宫颈鳞状上皮内病变和宫颈癌与 HPV 感染密切相关。尤其是高危 HPV 持续性感染可导致宫颈癌的发生^[6]。余艳琴等^[7]报道：中国大陆地区健康体检的女性人群中 HPV 的感染率较高，不同地区型别分布及感染率不同，我国正常体检女性人群中 HPV 的感染率为 16.18%，高危型、低危型的感染率分别为 12.95% 和 3.28%。本研究中医院机会筛查人群中 HPV 总的感染率为 17.41%。各分型组别的感染率分别为：高危型 15.39%，疑高危 1.94% 和低危型 6.53%。医院机会筛查的 HPV 感染率高于健康体检人群的感染率，与文献报道基本一致^[8]。但是在具体的型别上有差异。赵宇倩等^[9]研究发现 HPV16 是一般人群中最常见的型别，HPV58 和 18 是优势感染型别。本研究发现最常见的高危组 HPV 感染型别是 HPV52/16/58/51/18，低危组 HPV 感染的型别是 HPV44/61/42/81/6，提示医院机会筛查中人群感染 HPV 的型别在不同地区，不同的医院间存在差异。

对高危 HPV 持续性感染的定义目前无统一的标准。有文献^[10]提出大致有 3 种分类标准，（1）持续性 HPV 感染：连续 2 个时间点检测到任何型别的 HPV 阳性。（2）持续性高危型 HPV 感染：连续 2 个时间点检测到高危型 HPV 阳性。（3）特定分型的持续性 HPV 感染：连续 2 个时间点检测到同一型别 HPV 阳性。这个时间节点很模糊。有文献报道^[11]，高危型 HPV 感染的中位持续时间是 9.3 个月，不同型别略有差异。本研究发现医院机会性筛查人群中，HPV 自然清除的中位时间为 8.47 个月，中位时间最长的是 HPV58/59/33，明显短于文献报道的情况。可能的原因是，本研究所收集的人群特征比较年轻化，集中在 25~50 岁；另外是本研究的随访时间不够长。本研究发现最常见的高危型 HPV 持续性感染的型别是 HPV59/56/16/58/33，而宫颈病变及宫颈癌中最常见的 HPV 型别是 16 和 18，也提示本研究观察时间不够长，可进一步研究不同型别 HPV 持续感染的体征，以探究其与宫颈病变和癌变之间的关系。

对于持续性高危 HPV 感染者的临床干预措施目前无标准模式。本研究发现虽然不同组别的病毒感染的自然清除曲线稍有不同，但是大体趋势一致，大部分 HPV 感染在短期内自然清除，病毒感染率下降明显，病毒曲线在约 12 月后趋向缓和，但是不同亚型的病毒持续性感染率不同。其中高危组 HPV 持续性感染率最高的是 HPV59/56/16，对于此型别的 HPV 感染的患者需要加强随访，及时发现宫颈病变，加强临床干预的时长，尽早阻断宫颈癌的发生。

本研究还发现医院低危型组患者 HPV 感染率 6.53%。感染人群中最常见的低危组 HPV 持续性感染的型别是 HPV42/44/40/11/6。一般认为，低危 HPV 与尖锐湿疣或低

级别鳞状上皮内病变相关^[12]。但也有数量不多的文献报道低危 HPV 感染也有宫颈癌的发生^[13]，对有长期低危型 HPV 感染人群的追踪观察，也许有一定的临床意义。在后续的工作中可以进一步研究总结低危 HPV 感染的价值。

〔参考文献〕

- (1) Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 (J). CA: a cancer journal for clinicians, 2016, 66(2): 115-132.
- (2) Jiang X, Tang H, Chen T. Epidemiology of gynecologic cancers in China (J). Journal of gynecologic oncology, 2017, 29(1): 7.
- (3) 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 infectious diseases, 2014, 14(1): 96.
- (4) Bodily J, Laimins LA. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression (J). Trends in Microbiology, 2011, 19(1): 33-39.
- (5) 薛凤霞, 刘宏图, 刘朝晖. 女性下生殖道人乳头瘤病毒感染诊治专家共识 (J). 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(10): 894-897.
- (6) Schwarz TF, Galaj A, Spaczynski M, et al. Ten-year immune persistence and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in females vaccinated at 15-55 years of age (J). Cancer Medicine, 2017, 6(11), 23.
- (7) 余艳琴, 富诗岚, 徐慧芳, 等. 中国大陆女性体检人群中人乳头瘤病毒型别感染率及九价疫苗中 HPV 各型别分布的系统评价 (J). 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(2): 103-113.
- (8) 袁凤菊, 徐培, 何小艳, 等. 德阳地区 37799 例宫颈人乳头瘤病毒流行病学调查分析 (J). 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(3): 56-59.
- (9) 赵宇倩, 赵方辉, 胡尚英, 等. 中国女性人群宫颈人乳头瘤病毒感染及型别分布的多中心横断面研究 (J). 中华流行病学杂志, 2015, 36(12): 1351-1356.
- (10) 张玉敏, 张师前. 持续性高危型人乳头瘤病毒感染的处理 (J). 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(7): 588-592.
- (11) Rositch AF, Koshiol J, Hudgens MG, et al. Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: A literature review and meta-analysis (J). International Journal of Cancer, 2013, 133(6): 1271-1285.
- (12) 隋龙, 丛青. 人乳头瘤病毒检测临床应用误区 (J). 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(5): 395-398.
- (13) Alibegashvili T, Clifford GM, Vaccarella S, et al. Human papilloma virus infection in women with and without cervical cancer in Tbilisi, Georgia (J). Cancer Epidemiol, 2011, 35(5): 465-470.