

## 外阴、阴道和宫颈尖锐湿疣(CA)组织中人乳头瘤病毒(HPV)感染型别的分布状况以及临床意义分析

陆小琴<sup>1</sup> 未万东<sup>2</sup>

1 雅安职业技术学院药学与检验学院,四川 雅安 625000

2 隆昌市人民医院检验科,四川 隆昌 642150

**【摘要】目的:**对人乳头瘤病毒(HPV)在外阴、阴道和宫颈尖锐湿疣中感染类别的分布情况和临床价值进行分析。**方法:**选取2016年1月至2017年1月在四川省雅安市职业技术学院附属医院接受治疗的155例CA患者作为观察组进行研究,随机选择2016年1月至2017年1月宫颈活检结果为轻度急性、慢性炎症,且鳞状上皮基本正常的宫颈病理100例作为对照组。所有患者均给予HPV检查。对两组患者病理中HPV感染阳性率,观察组患者HPV感染率、感染型别进行比较。**结果:**两组的HPV感染率相比,观察组的89.68%,明显高于对照组9.00%,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );又将观察组患者按照CA部位分为外阴组、阴道组、宫颈组,外阴组CA感染率为90.16%,阴道组CA感染率为87.04%,宫颈组CA感染率为92.50%,这三组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。外阴CA共感染不同型别87次,阴道感染不同型别77次,宫颈感染不同型别57次。外阴、阴道、宫颈HPV感染阳性率,以及多重感染率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。155例CA患者中139例患者HPV感染阳性,共检出22型别221次感染,从总体上看HPV11检出率最高,为81次,占比36.65%,其次为HPV6型检出73次,占比33.03%。外阴CA患者中HPV6检出率最高,为32次,占比36.78%。阴道CA患者中HPV11检出率最高,为28次,占比36.36%。宫颈CA患者中HPV11检出率最高,为23次,占比40.35%。**结论:**HPV与CA发病密切相关,其中HPV6型与HPV11型最为常见,通过基因芯片结合PCR技术能够对HPV分型进行准确诊断,从而对CA的治疗和疫苗研制具有重要意义。

**【关键词】** 尖锐湿疣;人乳头瘤病毒;基因分型

**Distribution of Human Papillomavirus (HPV) Infection in Cervical Condyloma Acuminatum (CA) and Its Clinical Significance** Lu Xiaojin<sup>1</sup>, Wei Wandong<sup>2</sup>. 1. School of Pharmacy and Inspection, Ya'an Vocational and Technical College, Ya'an 625000, Sichuan, China; 2. Department of Laboratory, Longchang People's Hospital, Longchang 642150, Sichuan, China

**【Abstract】 Objective:** To observe the distribution and clinical significance of human papillomavirus (HPV) infection in vulva, vagina and cervical condyloma acuminatum (CA). **Methods:** a total of 155 female patients who were treated with CA in our hospital from January 2016 to December were selected as the observation group. The clinical study was performed in 100 cases of cervical cancer with mild acute and chronic inflammation and normal cervical pathology with normal squamous epithelium as control group. -2017 was used as a control group. All patients were given HPV examination. The positive rate of HPV infection in the two groups was compared, and the rate of HPV infection and the type of infection in the observation group. **Results:** the infection rate of HPV in the observation group was 89.68%, which was significantly higher than that in the control group (9%), and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The infection rate of vulva CA was 90.16%, the rate of vaginal CA infection was 87.04%, the cervical CA infection rate was 92.50%, and three patients had no statistical difference ( $P > 0.05$ ). Vulvar CA co infection of different types 87 times, vaginal infection of different types 77 times, cervical infection of different types 57 times. The positive rate of HPV infection in the vulva, vagina and cervix, and the rate of multiple infection were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). Among 155 CA patients, 139 patients were positive for HPV infection. 22 types of 221 infections were detected. The overall detection rate of HPV11 was the highest, 81 times, accounting for 36.65%, followed by HPV6 type 73 times, accounting for 33.03%. The detection rate of HPV6 in the vulva CA patients was the highest, 32 times, accounting for 36.78%. The positive rate of

【第一作者简介】陆小琴(1983—),女,主管检验师,主要研究方向为艾滋病的防治管理

HPV11 was the highest among the patients with vaginal CA, which accounted for 36.36% of the 28 times. The highest detection rate of HPV11 in CA patients was 23, which accounted for 40.35%. **Conclusions:** HPV is closely related to the pathogenesis of CA, and HPV6 and HPV11 are the most common. HPV can be accurately diagnosed by gene chip and PCR technology, which is of great significance for the treatment of CA and the development of vaccines.

**[Key words]** Condyloma acuminata; Human papillomavirus; Genotyping

尖锐湿疣这种疾病在临床上属于比较常见的一种,传播的渠道主要是通过性接触。具相关调查发现 HPV 和尖锐湿疣的发生存在着一定的关联。生殖部位和肛门指主要的感染部位,临床表现为增生性损害。尖锐湿疣(CA)是临床常见的性疾病,主要通过性接触传播,该疾病与人乳头瘤病毒(HPV)感染密切相关,主要感染肛门生殖器部位,以增生性损害为主要临床症状<sup>[1]</sup>。CA的潜伏期0.5个月~8个月不等,平均为3个月左右<sup>[2]</sup>。CA虽然通常预后良好,但是极易复发,并且大量流行病学资料显示 HPV 与生殖器癌的发生关系密切<sup>[3]</sup>。HPV 在临床分型较多,目前已经分离出超过130种,不同类型的 HPV 引起的临床症状不同,而侵犯的组织部位也不同<sup>[4]</sup>。为了观察外阴、阴道和宫颈 CA 组织中的 HPV 感染类型的分布状况,四川省雅安市职业技术学院附属医院进行了相关临床研究。

## 1 资料与方法

### 1.1 患者选择

经四川省雅安市职业技术学院附属医院医学伦理委员会批准同意,选取155例在四川省雅安市职业技术学院附属医院 CA 治疗的女性患者进行研究,且所有患者为四川省雅安市职业技术学院附属医院在2016年1月到2017年1月之间收治的患者。经病理学诊断所有患者确诊为尖锐湿疣。年龄范围18岁~62岁,年龄(31.99±5.11)岁。其中外阴 CA61例,年龄范围18岁~62岁,年龄(32.55±5.62)岁;阴道 CA54例,年龄范围20岁~58岁,年龄(31.76±6.51)岁;宫颈 CA40例,年龄范围18岁~61岁,年龄(32.81±6.07)岁。随机选择100例宫颈活检结果为轻度急性、慢性炎症,且鳞状上皮基本正常的宫颈病理作为对照组,年龄范围18岁~60岁,年龄(31.16±7.11)岁。在年龄等相关临床信息上,两组间的情况相似,可以进行比较。

### 1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准<sup>[5]</sup>:①经病理学检查确定为 CA 的患者;②对本次研究知情同意。排除标准<sup>[6]</sup>:①未经病理学检查的疑似病例;②合并其他性疾病的患者;③合并生殖器恶性肿瘤的患者;④来诊前进行过相关治疗的患者;⑤不同意参与本次研究的患者。

### 1.3 研究方法

1.3.1 仪器与试剂 基因扩增仪:Gene AmpPCR system 2400型,产自新加坡。分子杂交仪:FYY-3型,产自江苏省兴化市分析仪器厂。高速冷冻离心机:Eppendorf 5810 R型,产自德国。生物安全柜:BHC-1300 II A2型,产自江苏省安泰空气技术有限公司。HPV 基因分型检测试剂盒:亚能生物技术有限公司生产。

1.3.2 检验方法 所有患者均给予 HPV 检查。所采集到的标

本常规制成石蜡组织标本,进行试验时先去除标本周边多余的石蜡,按照厚度4μm将每一个标本切成3片~5片。用镊子轻轻夹取标本,并放入容量为1.5毫升的试管内,放入150μm裂解液并充分摇晃均匀,将其置入金属浴中,加热知道温度上升到10min,之后马上采用离心机进行离心处理,操作的速度为13000r/min、10min,将中间层的DNA溶液取出,参考说明书对其进行PCR扩增、杂交、孵育、显色操作,根据杂交信号的有无判断 HPV 型别。

1.3.3 分析指标<sup>[7]</sup> 对两组患者病理中 HPV 感染阳性率进行观察和比较。观察组患者按照 CA 部位分为外阴组、阴道组、宫颈组,比较三组患者 CA 的 HPV 感染不同型别。对各部位的 HPV 感染率和感染情况进行分析。根据型别的阳性率分别对多重感染者进行多次计算。

### 1.4 数据处理

用 SPSS19.0 统计学软件进行统计学上的处理,分别采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )和百分比表示计量资料和计数资料,并采用  $t$  和  $\chi^2$  检验,当  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者 HPV 感染阳性率比较

比较 HPV 感染率,观察组为 89.68%,明显高于对照组 9.00%,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表 1。

表 1 两组患者 HPV 感染阳性率比较

组别	例数	HPV 感染(例)	HPV 感染率(%)
观察组	155	139	89.68
对照组	100	9	9.00
$\chi^2$ 值		159.158	
$P$ 值		0.000	

### 2.2 外阴、阴道、宫颈 CA 的感染率比较

HPV 的外阴 CA 感染率为 90.16%,阴道 CA 感染率为 87.04%,宫颈 CA 感染率为 92.50%,三者差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。在感染型别方面,对多重感染者个型别分别计算,外阴 CA 共感染不同型别 87 次,其中一重感染占比 56.36%,多重感染中 HPV6 + 16 型、HPV6 + 52 型各 3 例,是多重感染的主要型别。阴道感染不同型别 77 次,其中一重感染占比 55.32%,多重感染中 HPV6 + 11 型为主要型别,出现 5 例。宫颈感染不同型别 57 次,一重感染占比 70.27%,其中 HPV6 + 11 型为主要型别,出现 4 例。外阴、阴道、宫颈 HPV 感染阳性率,以及多重感染率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。具体结果详见表 2。

表2 观察组患者外阴、阴道、宫颈CA的感染率比较 例(%)

组别	例数	HPV 感染	感染			
			一重	二重	三重	四重及以上
外阴组	61	55(90.16)	31(56.36)	20(36.36)	1(1.82)	3(5.45)
阴道组	54	47(87.04)	26(55.32)	16(34.04)	3(6.38)	2(4.26)
宫颈组	40	37(92.50)	26(70.27)	7(18.92)	2(5.41)	2(5.41)
$\chi^2$ 值		0.767			4.426	
P 值		0.682			0.219	

2.3 外阴、阴道及宫颈CA患者HPV感染不同型别比较

155例CA患者中139例患者HPV感染阳性,共检出22型别221次感染,从总体上看HPV11检出率最高,为81次,占比36.65%,其次为HPV6型检出73次,占比33.03%,再次为HPV16型,检出12次,占比5.43%。外阴CA患者中HPV6检出率最高,为32次,占比36.78%,其次为HPV11型,30次,占比34.48%。阴道CA患者中HPV11检出率最高,为28次,占比36.36%,其次为HPV6型22次,占比28.57%。宫颈CA患者中HPV11检出率最高,为23次,占比40.35%,其次为HPV6型,为19例,占比33.33%。具体结果详见表3。

表3 外阴、阴道及宫颈CA患者HPV感染不同型别比较 次(%)

HPV 型别	外阴CA (n=87)	阴道CA (n=77)	宫颈CA (n=57)	合计 (n=221)
HPV6	32(36.78)	22(28.57)	19(33.33)	73(33.03)
HPV11	30(34.48)	28(36.36)	23(40.35)	81(36.65)
HPV16	5(5.75)	4(5.19)	3(5.26)	12(5.43)
HPV18	1(1.15)	2(2.60)	3(5.26)	6(2.71)
HPV31	3(3.45)	0(0.00)	0(0.00)	3(1.36)
HPV33	2(2.30)	2(2.60)	0(0.00)	4(1.81)
HPV35	1(1.15)	1(1.30)	0(0.00)	2(0.90)
HPV39	0(0.00)	2(2.60)	2(3.51)	4(1.81)
HPV42	3(3.45)	1(1.30)	0(0.00)	4(1.81)
HPV43	1(1.15)	2(2.60)	0(0.00)	3(1.36)
HPV45	0(0.00)	1(1.30)	0(0.00)	1(0.45)
HPV51	1(1.15)	0(0.00)	2(3.51)	3(1.36)
HPV52	3(3.45)	2(2.60)	0(0.00)	5(2.26)
HPV53	0(0.00)	0(0.00)	1(1.75)	1(0.45)
HPV56	1(1.15)	1(1.30)	0(0.00)	2(0.90)
HPV58	0(0.00)	2(2.60)	1(1.75)	3(1.36)
HPV59	1(1.15)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.45)
HPV66	1(1.15)	3(3.90)	0(0.00)	4(1.81)
HPV73	0(0.00)	0(0.00)	1(1.75)	1(0.45)
HPV81	1(1.15)	2(2.60)	1(1.75)	4(1.81)
HPV82	0(0.00)	1(1.30)	1(1.75)	2(0.90)
HPV83	1(1.15)	1(1.30)	0(0.00)	2(0.90)

3 讨论

尖锐湿疣在临床上属于一种比较常见的疾病。该病发病率最高的年龄范围18岁~50岁。主要的传播渠道是通过性接触,但是也有少数人是通过私人物品的接触间接地被感染的,如通过毛巾、浴巾等。而分娩过程中也可能通过阴道传播而发生婴儿的喉乳头瘤等疾病<sup>[8,9]</sup>。该病的发病部位主要是生殖器和肛周,女性以隐私周边部位为主<sup>[10]</sup>。刚来时患病后主要表现为出现浅红色的丘疹,并且病情越严重,丘疹越多,体积越大,有单个分布的,也有群集分布,表面的颜色是非常柔软和湿润的,表面不平整,外观主要包括乳头状、鸡冠状和菜花样<sup>[11-12]</sup>。颜色是红色或者灰色居多,根部结构蒂状,轻触表面容易发生溃烂和出血。皮损的缝隙中可见郁积的脓性分泌物,有恶臭样气味<sup>[13]</sup>。患者常无自觉症状,部分患者可出现痛、痒或者性交痛<sup>[14]</sup>。

尖锐湿疣的预后通常较好,但是人乳头瘤病毒(HPV)是导致CA的重要原因,而高危型HPV感染与生殖系统癌的发生关系紧密,zurHansen在1976年提出HPV可能是性传播的致癌因素,所以感染高致病性HPV的CA患者也就成为癌症的高发人群<sup>[15-16]</sup>。HPV属乳头多瘤空泡病毒科,容易在人类表皮和粘膜的鳞状上皮上发生感染,HPV感染表皮引起的增生性病变被成为“疣”,CA就是其中最为主要的病变。HPV在人和动物中分布广泛,但是只有人类会感染HPV,人类的皮肤角质形成细胞和粘膜鳞状上皮细胞是HPV的天然宿主,只能在一定分化程度的上皮细胞内增殖,具有不经血流扩散、不产生病毒血症、不易被免疫系统识别的特性<sup>[17-18]</sup>。

目前已经识别的HPV病毒有130多种,按照是否导致癌症可分为低危型和高危型,前者为非癌相关型,后者为癌相关型,其中HPV1、2、3、4、6、11、27、40、42等为低危型,而HPV16、18、31、33、35-39、45、51、52、56、58等属于与生殖道癌前病变和癌变相关的高危型。在临床检测中如果患者两次HPV分型检测显示为单一型别的高危型感染,则提示患者发生癌变风险较高,应予以高度重视<sup>[19-20]</sup>。同时,流行病学研究显示,HPV在不同地区感染的主要型别不同,因此分型的检测对于预防HPV感染的疫苗研制具有重要价值。

从本次研究来看,观察组患者HPV感染率为89.68%,明显高于对照组9.00%,且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。说明CA患者中HPV具有很高的感染率,HPV与CA的患病密切相关,同时CA中高危型HPV感染比例与未患CA人群而言成为

恶性肿瘤发病的高危人群。从外阴、阴道、宫颈部位 CA 组织的 HPV 感染来看, HPV 的外阴 CA 感染率为 90.16%, 阴道 CA 感染率为 87.04%, 宫颈 CA 感染率为 92.50%, 三者差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。在感染型别方面, 对多重感染者个型别分别计算, 外阴 CA 共感染不同型别 87 次, 其中一重感染占比 56.36%, 多重感染中 HPV6 + 16 型、HPV6 + 52 型各 3 例, 是多重感染的主要型别。阴道感染不同型别 77 次, 其中一重感染占比 55.32%, 多重感染中 HPV6 + 11 型为主要型别, 出现 5 例。宫颈感染不同型别 57 次, 一重感染占比 70.27%, 其中 HPV6 + 11 型为主要型别, 出现 4 例。外阴、阴道、宫颈 HPV 感染阳性率, 以及多重感染率差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。说明不同部位的 CA 中 HPV 感染情况是相同的, 以单一 HPV 病毒感染为主, 多重感染患者也不占少数。155 例 CA 患者中 139 例患者 HPV 感染阳性, 共检出 22 型别 221 次感染, 从总体上看 HPV11 检出率最高, 为 81 次, 占比 36.65%, 其次为 HPV6 型检出 73 次, 占比 33.03%, 再次为 HPV16 型, 检出 12 次, 占比 5.43%。外阴 CA 患者中 HPV6 检出率最高, 为 32 次, 占比 36.78%, 其次为 HPV11 型, 30 次, 占比 34.48%。阴道 CA 患者中 HPV11 检出率最高。说明在外阴 CA 患者中以 HPV6 感染率最高, 而阴道和宫颈 CA 患者中 HPV11 检出率最高, 而这两种类型 HPV 病毒均为低危性, 使 CA 患者具有较好的预后。

综上所述, HPV 与 CA 发病密切相关, 外阴、阴道、宫颈等不同部位的 CA 组织中 HPV 感染分型无明显差异, 均以 HPV6 型与 HPV11 型为主, 通过基因芯片结合 PCR 技术能够对 HPV 分型进行准确诊断, 应高度重视高危型 HPV, 以免最终导致癌变。HPV 分型的确定对于 CA 的治疗, 生殖癌高风险人群的监测以及相关疫苗的研制均具有重要的应用价值。

### 参 考 文 献

[1] 蔡为民, 阚延静, 耿建祥, 等. 子宫颈尖锐湿疣组织中 HPV 感染基因型别分布. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(4): 395-399.

[2] 张金浩, 耿建祥, 樊志敏, 等. 257 例肛门及肛管尖锐湿疣组织中 HPV 感染的基因分析. 临床与实验病理学杂志, 2013, 29(5): 520-523.

[3] 单慧敏, 施启丰, 耿建祥, 等. 外阴、阴道和宫颈尖锐湿疣组织中 HPV 感染的对比研究. 国际检验医学杂志, 2016, 37(16): 1536-1539.

[4] 董云灿, 耿建祥, 张劲松, 等. 1 722 例已婚女性宫颈细胞中人乳头瘤病毒基因的分型. 国际检验医学杂志, 2012, 33(7): 817-818, 820.

[5] 徐建妹, 张金浩, 耿建祥, 等. 女性肛门尖锐湿疣组织中 HPV 感染的回顾性研究. 中国妇幼保健, 2015, 30(31): 5329-5331.

[6] 梅静, 徐海燕, 耿建祥, 等. 宫颈上皮内瘤变组织中乳头瘤病毒感染基因型的分析. 中国妇幼保健, 2015, 30(15): 2333-2336.

[7] Li H, Wang XB, Geng JX, et al. Clinical study of styping detection of human papillomavirus (HPV) infection with microarray from paraffin embedded specimens of cervical cancer and precursor lesions. J Nanosci Nanotechnol, 2015, 15(9): 6423-6428.

[8] 朱小珏, 耿建祥. 308 例宫颈组织中 HPV 感染基因型分布的对比研究. 国际检验医学杂志, 2014, 35(23): 3180-3182.

[9] 徐妍婷, 蔡为民, 耿建祥, 等. 健康妇女及宫颈癌患者 HPV 感染基因型分布的研究. 国际检验医学杂志, 2014, 35(22): 3022-3024.

[10] 张金浩, 蔡为民, 耿建祥, 等. 女性肛门及肛管尖锐湿疣组织 HPV 感染基因型谱的分析. 国际检验医学杂志, 2015, 36(1): 30-32.

[11] 张金浩, 耿建祥, 樊志敏, 等. 257 例肛门及肛管尖锐湿疣组织 HPV 感染的基因分析. 临床与实验病理学杂志, 2013, 29(5): 520-523.

[12] 蔡为民, 王宏景, 耿建祥, 等. 宫颈正常细胞和宫颈鳞癌、腺癌组织中 HPV 感染基因型的分布. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(8): 854-857.

[13] 冷秀兰, 范雪梅, 耿建祥, 等. 宫颈鳞癌及腺癌组织中 HPV 感染基因型分布的比较研究. 中国妇幼保健, 2014, 29(10): 1594-1596.

[14] 王宏景, 刘忠伦, 耿建祥, 等. 苏州两医院女性宫颈 HPV 感染基因型别的对比研究. 国际检验医学杂志, 2013, 34(4): 404-406.

[15] Hai L, Xubo W, Jianxiang G, et al. Clinical study of styping detection of human papillomavirus (HPV) infection with microarray from paraffin embedded specimens of cervical cancer and precursor lesions. J Nanosci Nano-technol, 2015, 15(9): 6423-6428.

[16] 邹琳, 兰建云, 耿建祥, 等. 47 例宫颈腺癌中人乳头瘤病毒感染基因型的研究. 国际检验医学杂志, 2013, 34(4): 393-394.

[17] 任晓惠, 耿建祥, 李海, 等. 某市 2109 例女性宫颈细胞中 HPV 基因型别的研究. 国际检验医学杂志, 2012, 33(13): 1542-1544.

[18] 许育绚, 崔永胜, 耿建祥, 等. 968 例宫颈细胞中人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA 基因分析. 中国妇幼保健, 2015, 30(4): 617-619.

[19] 蔡为民, 王宏景, 耿建祥, 等. 宫颈正常细胞和宫颈鳞状细胞癌及腺癌组织中 HPV 感染基因型的分布. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(8): 854-857.

[20] Li H, Wang XB, Geng JX, et al. Clinical study of styping detection of human papillomavirus (HPV) infection with microarray from paraffin embedded specimens of cervical cancer and precursor lesions. J Nanosci Nanotechnol, 2015, 15(9): 6423-6428.

(收稿日期: 2018-02-09)