

高危型人乳头瘤病毒感染女性及其配偶病毒检测结果分析

刘学伟,赵学英,张喜庄,杨永军,杨继宏,张 慧

(华北石油管理局总医院,河北 任丘 062552)



[摘要] 目的 研究高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染女性及其配偶病毒感染状况及 HPV 亚型分布,分析夫妻共患率。方法 对 120 例经宫颈分泌物检测确诊高危型 HPV 阳性患者 HPV 亚型分布情况进行分析,并采集患者配偶尿道口上皮细胞和分泌物进行高危型 HPV 检测并分型,将检测结果与其妻子 HPV 检测结果进行对照分析。结果 120 例女患者共检测到高危型 HPV 亚型 8 种,常见亚型为 16,58,18,52 和 33 型。120 例女患者配偶共检测到高危型 HPV 感染 52 例(43.33%),常见亚型为 16,18,58,52 和 33 亚型。夫妻 HPV 吻合率为 15.83%(19/120)。结论 高危型 HPV 感染女性的配偶也是病毒感染的高危人群。女性一旦检测出高危型 HPV 感染阳性,有必要对其配偶进行 HPV 筛查,并将其纳入 HPV 感染的管理、治疗和跟踪检测范围。

[关键词] 男性;人乳头瘤病毒感染;基因检测

doi:10.3969/j.issn.1008-8849.2016.08.003

[中图分类号] R711.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1008-8849(2016)08-0807-04

Analysis of virus test results on 120 couples which wives infected with high-risk human papillomavirus

LIU Xuewei, ZHAO Xueying, ZHANG Xizhuang, YANG Yongjun, YANG Jihong, ZHANG Hui

(General Hospital of Huabei Petroleum Administration, Renqiu 062552, Hebei, China)

Abstract: Objective It is to study the infection status of high risk human papillomavirus (HR-HPV) and the distribution of HR-HPV subtypes in a man whose wife had been infected, and to analysis the concordance infection rate in couples.

Methods Urethra epithelial cells and urethral secretions of 120 males whose wife infected with HR-HPV had been collected to detect 13 kinds of HPV subtypes. The result of HPV subtypes was been analysed with the results of his wife's. **Results** 8 kinds of HR-HPV subtypes from 120 cases of women's cervix swabs were detected. The common HR-HPV subtypes in women were: HPV16, 58, 18, 52, 33. 52 cases had been infected HR-HPV in male, the infection rate was 43.33%. The common HR-HPV subtypes in men were: HPV16, 18, 58, 52, 33. The concordance infection rate in couples was 15.83% (19/120). **Conclusion** Male whose wife infected with HR-HPV is at high risk of infection. It is necessary to carry out HPV screening for her husband once woman have detected a HR-HPV infection. Male whose wife infected with HR-HPV should be included in the range of management, treatment and follow-detection of the HPV infection.

Key words: male; HPV infection; gene detection

人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)是一种无包膜的小 DNA 病毒,有极强的嗜上皮细胞属性,可引发皮肤及黏膜病变。研究发现,随着宫颈病变的级别升高,HPV 阳性率呈上升趋势,高危型 HPV 持续感染是导致宫颈癌的主要致病原因^[1]。目前对成年女性进行 HPV 筛查已成为筛查子宫颈癌及癌前病变的常规检查项目。实际上男性也会感染 HPV,高危型 HPV 感染女性的配偶也有可能是 HPV 的感染者。本研究采集高危型 HPV 感染女性配偶的尿道口上皮细

胞和分泌物进行高危型 HPV 亚型检测,并将检测结果与其妻子的感染亚型进行比对,探讨夫妻间 HPV 感染类型的分布,为采取有效措施预防病毒传播、促进感染夫妇同期治疗提供理论依据。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月—2015 年 6 月在华北石油管理局总医院经宫颈组织 HPV 检测确定为高危型 HPV 阳性并取得分型结果的 120 例女性患者及其配偶,夫妻双方均自愿参加本研究。排除有尿道感染性疾病尚未治愈者、夫妻一方或双方有婚外性生活史者、妻子已确诊有宫颈糜烂及癌前病变等阳性体征者。男性年龄 26~55 岁,平均 37.6 岁;女性年龄 24~54 岁,平均 35.2 岁。

1.2 标本采集 女性标本采集由妇科医师进行,避开月经

[作者简介] 刘学伟,女,副主任医师,副教授,从事妇科感染的临床研究。

[通信作者] 赵学英, E-mail: zhxy120@126.com

[基金项目] 河北省卫生与计划生育委员会重点科研课题 (20150823)

期,检查前3 d 无阴道上药、冲洗等阴道和宫颈操作。取材时用窥器打开阴道,充分暴露宫颈,用无菌盐水棉球或干棉球拭净宫颈口处的分泌物,专用 HPV 取样器插入子宫颈管按照同一方向旋转 3~5 周,慢慢取出取样器,放入含有保存液的容器中待检。男性标本采集由泌尿外科医师进行:上翻受检者包皮并清洗,充分撑开尿道口,将特制的无菌细湿棉签置于尿道口内 1~2 cm 处,稍加压力顺时针旋转拭子 5 圈,以获得足够的尿道口上皮细胞和分泌物标本,缓慢抽出棉签,头端迅速置于洗脱管中并旋紧管盖。标本在 2 h 内进行 DNA 抽提,或存入-20 ℃冰箱内待测。

1.3 检测方法 HPV 检测及分型步骤:①HPV-DNA 提取;②HPV 聚合酶链反应(PCR 扩增);③核酸分子快速导流杂交及分型。试剂盒由凯普生物科技股份有限公司提供,实验室检测严格按照实验室流程进行,可一次性快速检测 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68 亚型 13 种 HPV 高危亚型,结果分析按照试剂盒说明书进行。

2 结 果

2.1 高危型 HPV 感染女性 HPV 亚型分布情况 120 例女性共检测到高危型 HPV 亚型 8 种,分别为 16,18,31,33,45,52,58,68 亚型,未检测到 35,39,51,56,59 亚型。单一亚型感染阳性率为 84.17% (101/120),其余为多重感染。HPV 亚型按出现的频率依次为 16,58,18,52,33,45,31 和 68 亚型。见表 1。

表 1 高危型 HPV 感染女性 HPV 亚型分布情况

HPV 亚型	HPV 阳性/例(%)	HPV 亚型频次/次	HPV 亚型阳性比/%
16	32(26.67)	41	29.08
18	19(15.83)	25	17.73
31	3(2.50)	5	3.55
33	11(9.17)	15	10.64
45	4(3.33)	7	4.96
52	12(10.00)	19	13.48
58	19(15.83)	26	18.44
68	1(0.83)	3	2.13
16,18	3(2.50)		
16,33	2(1.67)		
16,58	3(2.50)		
18,33	1(0.83)		
18,52	1(0.83)		
31,52	2(1.67)		
33,45	1(0.83)		
45,58	1(0.83)		
52,58	2(1.67)		
52,68	1(0.83)		
16,45,58	1(0.83)		
18,52,68	1(0.83)		

2.2 高危型 HPV 感染女性配偶的 HPV 亚型分布情况 120

例男性共检测到高危型 HPV 感染 52 例,总感染率为 43.33%。高危型 HPV 亚型有 6 种,分别为 16,18,33,52,58,59 亚型,未检测到 31,35,39,45,51,56 和 68 亚型。单一亚型感染阳性率为 94.23% (49/52)。HPV 亚型按其出现的频率依次为 16,18,58,52,33 和 59 亚型。见表 2。

表 2 高危型 HPV 感染女性配偶的 HPV 亚型分布情况

HPV 亚型	HPV 阳性/例(%)	HPV 亚型频次/次	HPV 亚型阳性比/%
16	18(34.62)	19	34.55
18	10(19.23)	11	20.00
33	5(9.62)	7	12.73
52	7(13.46)	8	14.55
58	9(17.31)	9	16.36
59	0(0)	1	1.82
16,18	1(1.92)		
33,52	1(1.92)		
33,59	1(1.92)		

2.3 夫妻配对亚型吻合情况 配对后共检出 16 例 HPV 亚型完全吻合,双方均为单一亚型感染。另有 3 例亚型部分吻合,即一方为多重感染,其配偶为单一亚型感染且双方均有同一亚型,判为符合。未发现感染女性与其配偶同为多重感染者。夫妻 HPV 吻合率为 15.83% (19/120),其余为感染亚型不同或单方检测阳性。见表 3。

表 3 高危型 HPV 感染女性与其配偶 HPV 亚型吻合

HPV 亚型	分布情况		例(%)
	完全吻合	部分吻合	合计
16	9(47.36)	2(10.53)	11(57.89)
18	3(15.79)	0(0)	3(15.79)
33	1(5.26)	0(0)	1(5.26)
52	2(10.53)	0(0)	2(10.53)
58	1(5.26)	1(5.26)	2(10.53)

3 讨 论

在成年女性恶性肿瘤中,子宫颈癌发病率位于仅次于乳腺癌的第 2 位^[2],占女性生殖系统恶性肿瘤的首位。据统计,我国每年新发子宫颈癌病例约为 13.2 万人,占全球宫颈癌新发病例的 28.8%^[3],严重威胁着成年女性的身心健康。从宫颈癌前病变发展成为浸润癌一般需要数年甚至 10 余年的时间,在此期间宫颈癌前病变如能够得到早期诊断、早期治疗,就有可能防止宫颈癌的发生^[4]。近年来,宫颈液基薄层细胞学检查、HPV 检测、阴道镜检查及活检、宫颈环形电切术等方法和技术在宫颈病变诊治中的应用为宫颈癌及癌前病变的防治起到了极大的促进作用^[5]。特别是高危型 HPV 的检测具有取材方便、无创、可重复等特点,适宜大面积筛查,其结果能在一定程度上反映宫颈癌及癌前病变的发生、发展^[6],是现阶段预防和控制子宫颈癌的主要手段之一。

HPV 是感染泌尿生殖道黏膜的常见 DNA 病毒之一,根

据其致癌危险性又分为低危型和高危型。低危型 HPV 包括 6,11,42,43,44, 53,61 等亚型,可引起外生殖器及其周边部位皮肤的感染性病变如尖锐湿疣等,极少引发浸润癌。高危型 HPV 包括 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68 等亚型,可引起女性子宫颈高度鳞状上皮内病变和诱发宫颈癌,在男性可导致阴茎癌、肛门癌等恶性肿瘤的发生,对两性的生殖健康构成严重威胁。HPV 感染是非常常见的,大多数女性 HPV 感染为一过性,女性特有的阴道酸性环境,可通过自身免疫清除一部分 HPV 病毒。但在 35 岁以上的成年女性中,有 10%~15% 的人持续感染 HPV,这些人患宫颈癌的风险相对较高^[7]。而男性生殖器无自洁功能,阴茎头、包皮、尿道口均为男性的 HPV 易感部位,一旦感染病毒后多不能自行清除。男性感染后多不表现生殖器明显病变,人群中存在大量的无症状病毒携带者。病毒很容易通过性生活传染给女性,反之感染女性也可将病毒传染给男性性伴侣,使之成为病毒感染者。性伴侣过多是 HPV 感染的高危因素,不仅可以导致个体接触到 HPV 感染的概率增加,同时还会导致不同亚型感染使自身免疫力难以将之清除。性生活中男性使用避孕套是 HPV 感染发生的保护因素^[8]。因此,在宫颈癌的防治工作中,特别是高危型 HPV 感染的防控工作中必须考虑到男性性行为、性卫生知识认知程度、性态度等因素的影响。本研究主要在夫妻间进行,且将已有性生活的未婚女性及夫妻一方或双方有婚外性生活史者排除在外,主要考虑 HPV 感染来源不确定,影响检测结果在两性间的配对分析。

HPV 单一亚型的感染可使宫颈癌的发病风险增加 19.9 倍,而多重型别感染可使发病风险增加 31.8 倍^[9]。多重感染属比较常见的感染类型,具有病毒载量更大、出现持续感染的可能性更高、自身免疫清除更为困难、更易导致生殖器恶性肿瘤的特点。从既往研究结果来看,女性 HPV 感染以单一亚型感染为主,多重感染约占 1/4^[10]。本研究结果显示,高危型 HPV 在女性的分布主要以单一亚型感染为主占 84.17%,常见 16,58,18,52 和 33 亚型感染。冉丹^[11]对南阳地区 1 886 例女性的 HPV 基因型分布状况进行研究发现,当地女性高危型 HPV 感染率最高的依次是 16,52,58,39 等亚型。陈秀杰等^[12]对 82 例女性健康体检者宫颈高危型 HPV 基因型别分布检测,其中 HPV 16 亚型的检出率最高,其次为 HPV 58 亚型和 HPV 18 亚型;单一亚型感染阳性率为 53.7%。这些研究的高危型 HPV 感染亚型大体一致,本研究单一亚型感染率比较高,多重感染率较低,考虑与本研究入组女性及其配偶均无婚外性生活史,接触到多种 HPV 亚型的概率较小有关,其次是感染存在地域、环境和人群的差异。

本研究发现,高危型 HPV 感染女性配偶的 HPV 感染率为 43.33%,虽然夫妻之间的感染亚型不尽相同,但感染优势亚型都是以 16,18,58,52,33 亚型为主;配对比较发现夫妻 HPV 感染亚型吻合率为 15.83% (19/120),多重感染女性其配偶多为单一亚型感染或无感染。刘北陆等^[13]对 57 例 HPV 16 亚型,18 亚型阳性妇女及其男性伴侣进行了检测,发现女

性感染者的男性伴侣 HPV 16 亚型,18 亚型阳性率为 35.1%,男性感染者的女性伴侣均为阳性。本研究男性 HPV 感染阳性率较高,与本次检测的 HPV 亚型不仅限于 16,18 两型有关。刘北陆等^[13]研究和本研究虽检测对象和检测项目有所不同,但都表明高危型 HPV 感染女性的配偶受感染的机会较大。唐努尔·阿布力米提等^[14]对新疆某地维吾尔族 400 例男性尿道分泌物及女性宫颈分泌物进行 HPV 检测,发现 HPV 阳性的男性中 HPV 16 亚型的构成比高,与女性宫颈癌中 HPV 感染的亚型相符,在一定程度上说明男性在维吾尔族妇女宫颈癌发生过程中起一定的作用。由于男女双方在解剖生理、免疫功能和行为习惯等方面存在的差异,导致自身防御和清除病毒的能力不同,高危型 HPV 的感染率和感染亚型不尽相同。但在感染的优势亚型上双方大体一致,说明病毒可通过性生活在夫妻之间传播,在一定程度上也说明男性在 HPV 防治中的不可或缺性。

值得注意的是,近年来子宫颈癌的发病呈现出年轻化和上升的趋势^[15-16]。由于男性在性活动中多起到主动作用,尽可能阻断男性 HPV 的传播链,减少 HPV 在两性间的传播已成为降低子宫颈癌发病率的关键所在。笔者认为,女性一旦检测出 HPV 感染,就应对女性的配偶进行 HPV 检测,如男性也检出 HPV,就应对其行 HPV 管理和干预治疗。在我国,超过 95% 的男性没有行包皮环切术,与全球约 30% 男性包皮环切率相比,我国的包皮环切率很低 (<5%)^[17]。包皮环切术被誉为是两性生殖健康的“外科疫苗”,可以使包皮腔内多种危险因素的作用减弱,是有效减少艾滋病毒、HPV 和单纯疱疹病毒通过性生活传播的有效措施。包皮过长、包茎男性感染和携带高危型 HPV 的可能性较大,应尽早行包皮环切术,以减轻或避免高危型 HPV 对男性自身及其性伴侣构成的威胁。

综上所述,高危型 HPV 感染女性的配偶也是病毒感染的高危人群,女性一旦检测出高危型 HPV 感染,对其配偶进行 HPV 筛查就成为 HPV 相关癌症预防中的重要一环。应将高危型 HPV 感染女性的配偶纳入 HPV 感染的管理、治疗和跟踪检测范围,在宫颈癌的一二级防治体系中给予更多的关注。

[参 考 文 献]

[1]

林秋兰,林竞,赵丽华,等. HPV 分型检测及其在宫颈病变中的意义[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(32):3585-3587

[2]

马静,袁世发,关丽云,等. 高危型人乳头瘤病毒检测对非典型鳞状细胞分流的临床意义[J]. 河北医科大学学报,2014,35(12):1382-1385

[3]

赵方辉,胡尚英,张思维,等. 2004-2005 年中国居民子宫颈癌死亡情况及 30 年变化趋势[J]. 中华预防医学杂志,2010,44(5):408-412

[4]

冯桂芬,甘宝娜,周捷. 宫颈癌筛查技术应用的现状及进展[J]. 实用医学杂志,2013,29(22):3379-3381

[5]

朱俊美,靳东芳,白小英. 不同方法诊断宫颈病变的价值探讨[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(2):163-165

[6]

王丽红,张美书,张玉杰,等. 潍坊市人民医院妇科就诊患者高危型人乳头瘤病毒感染危险因素分析[J]. 中(下转第 864 页)

需要高度注意的问题。有研究认为,为避免甲状腺手术损伤喉返神经,建议对其进行解剖^[13]。但该观点在医学界也存在有较大争议。术中神经监测能够在一定程度上降低喉返神经的损伤风险,但从临床应用经验来看,监测设备存在信号失真、假阳性等不足,且对手术的操作有较大局限。有报道指出,甲状腺手术导致的喉返神经损伤发生率在 0.3% ~ 13% 之间^[14],本研究基本上与其保持一致,且 2 组患者在暂时性声音嘶哑的发生率方面无显著差异,这表明甲状腺全切除术不是提高喉返神经损伤发生风险的必要条件。实施甲状腺全切除术如何寻找和全程暴露喉返神经及避免误切甲状旁腺和误伤喉上神经是该术式的难点,笔者认为,充分显露喉返神经更有利于对其进行保护,特别是存在腺体较大、腺体背侧与周围组织粘连情况的患者更应如此。甲状旁腺损伤是导致甲状腺手术术后出现低血钙症的重要原因。低血钙症会对神经肌肉系统、心血管系统以及骨骼与皮肤、软组织等产生影响,会严重降低患者的生活质量。在本研究中,2 组暂时性低钙血症的发生率比较差异有统计学意义,其中症状较轻者会在较短时间内自行缓解,症状较重者在治疗 1 年后均有较大程度缓解。

甲状腺手术切口短、创伤较小,加之颈前部血供丰富、愈合能力较强^[15]。本研究中甲状腺次全切除术治疗双侧 NG 合并 NT 手术时间较短,而术后复发率较高,再次手术会明显增加术后并发症发生率(风险高于首次 5 ~ 10 倍);甲状腺全切除术治疗 NG 合并 NT 复发率低,术后并发症发生率较高,暂时性低钙血症对生活质量影响较大。相较于复发再手术的风险,大部分患者愿意接受扩大切除范围的术式加术后长期服用甲状腺素制剂作为治疗双侧 NG 合并 HT 的治疗手段,而且随着甲状腺素制剂的改进,其治疗效果和用药安全性会更好。所以,对具有一定医疗技术实力的医疗单位,在术前与患者充分沟通的基础上,扩大切除范围的术式可作为治疗双侧 NG 合并 HT 的手术方式之一。

[参 考 文 献]

[1] 施晨峰,胡晓清,张宽波. 双侧结节性甲状腺肿手术方式的临床探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志,2011,18(21):1720-1721

(上接第 809 页)华临床感染病杂志,2014,7(5):447-450

[7] 邹华春,张麟,周沛攀,等. 应在青少年男男性行为人群中推广人乳头瘤病毒疫苗[J]. 中华流行病学杂志,2014,35(9):1072-1073

[8] 徐婧,陶冶,张艳,等. 已婚妇女宫颈人乳头瘤病毒感染危险因素 Logistic 回归分析[J]. 中国妇幼保健,2012,27(29):4517-4519

[9] 夏思钧,龚培尧,平春敏,等. 男性尿道口细胞 HPV 感染基因型分布的研究[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(17):2231-2233

[10] 杨海丽,林力峰,孙冰纯. 人乳头状瘤病毒感染的年龄分布特点探讨[J]. 河北医药,2015,37(4):601-603

[11] 冉丹. 南阳地区女性人乳头状瘤病毒感染基因型分布状况研究[J]. 现代中西医结合杂志,2014,24(31):3500-3502

[12] 陈秀杰,李艳玲,曲芃芃. 459 例女性健康体检者 HPV 基因型及高危因素分析[J]. 天津医药,2014,42(2):123-126

[13] 刘北陆,栾建兵,郭文潮. 分泌物 HPV16,18 阳性女性及其性伴

[2] 李伟文. 结节性甲状腺肿术后复发的相关因素分析及再手术治疗[J]. 中国现代医生,2011,10(2):138-139

[3] 王延明,陈伟丽,李超. 复发性结节性甲状腺肿再手术 56 例分析[J]. 华北国防医药,2010,22(4):350-351

[4] 孟繁杰,李燕书,王海刚,等. 甲状腺次全切除术后不同时间给予左甲状腺素对促甲状腺激素的影响[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2013,7(15):7234-7235

[5] 程志荣,邱晶晶. 甲状腺手术中甲状旁腺的保护并 164 例病例报告[J]. 中国实用医药,2012,7(31):69-70

[6] 吴恢升,陈伟财,王敏,等. 显露喉返神经在甲状腺切除术中的临床意义[J]. 中国现代手术学杂志,2013,17(2):108-110

[7] Clausen P,Mersebach H,Nielsen B,et al. Hypothyroidism is associated with signs of endothelial dysfunction despite 1-year replacement therapy with levothyroxine[J]. Clin Endocrinol(Oxf),2009,70(6):932-937

[8] 张品一,张滨,刘垚,等. 甲状腺手术中喉返神经变异的临床研究[J]. 中华普通外科杂志,2013,28(6):431-435

[9] 陈辉兵,陈逸韶. 甲状腺全切除术治疗双侧结节性甲状腺肿效果观察[J]. 中国地方病防治杂志,2013,28(6):445-446

[10] 郑克思,吴元肇. 甲状腺全切除术治疗双侧结节性甲状腺肿[J]. 中外医学研究,2013,11(25):122-123

[11] 申阳,唐朝晖,江拥军,等. 甲状腺全切除术治疗双侧结节性甲状腺肿临床效果分析[J]. 国际医药卫生导报,2012,18(17):2541-2543

[12] Marandino F,Perrone Donnorso R,Brigida R,et al. Diagnostic advancements after the introduction of thin prep in thyroid fine needle aspiration[J]. J Exp Clin Cancer Res,2006,25(4):611-613

[13] 黄昱,孙百顺,张波,等. 改良手术方式在甲状腺次全切除术中的临床应用[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(13):1404-1406

[14] 黄树伟. 甲状腺次全切除术治疗结节性甲状腺肿的疗效观察[J]. 中国现代药物应用,2012,06(20):15-16

[15] 陈文晓,袁超杰,黄俊明,等. 甲状腺全切除术在双侧结节性甲状腺肿首次手术治疗中的应用[J]. 临床合理用药,2012,5(6A):113-114

[收稿日期] 2015-06-19

侣两年跟踪检测结果分析[J]. 中国妇幼保健,2012,27(27):4250-4252

[14] 唐努尔·阿布力米提,穆也沙尔·吐尔干,古扎丽努尔·阿不力孜,等. 新疆宫颈癌高发区维吾尔族人群人乳头瘤病毒亚型的研究[J]. 中华流行病学杂志,2011,32(5):477-479

[15] Shi JF,Canfell K,Lew JB,et al. The burden of cervical cancer in China:synthesis of the evidence[J]. Int J Cancer,2012,130(3):641-652

[16] 张敏,冯月萍. 宫颈癌前病变诊断与治疗[J]. 现代中西医结合杂志,2010,19(32):4234-4235

[17] 雷雨,万俊,潘连军,等. 南京城区女性宫颈人乳头瘤病毒感染状况与性伴侣包皮过长或包茎相关性的调查研究[J]. 中华男科学杂志,2012,18(10):876-880

[收稿日期] 2015-10-09