

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.19.012
文章编号: 1005-8982 (2018) 19-0062-05

新进展研究·论著

结肠镜检查人群肛门 HPV 感染情况调查及 危险因素分析*

唐湘嫒, 张志强, 夏宇

(新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830054)

摘要: 目的 旨在研究结肠镜检查人群肛门人类乳头状病毒 (HPV) 的感染情况, 并分析肛门 HPV 感染的相关危险因素。**方法** 选取 2014 年 11 月-2016 年 11 月新疆医科大学第一附属医院内镜中心行结肠镜检查的 273 例患者行问卷调查, 同时采用肛门刷采集脱落上皮细胞, 在显微镜下观察病理改变, HC2 法联合基因芯片法行 HPV-DNA 检测及基因分型。**结果** 在 273 例标本中检出 HPV-DNA 阳性 8 例, 总感染率为 2.93%, 其中 4 例为 (52+58) 型, 2 例 16 型, 1 例 35 型, 1 例 39 型, 均属于高危型 HPV, 显微镜下观察均未见明显的病理改变。年龄、文化程度、消化道症状是影响肛门 HPV 感染的危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** 结肠镜检查人群存在着一定的 HPV 感染率。年龄、文化程度、消化道症状是影响肛门 HPV 感染的危险因素。

关键词: 人类乳头状病毒; 肛门; 危险因素

中图分类号: R574.8

文献标识码: A

Investigation of HPV infection and analysis of risk factors in colonoscopy*

Xiang-lei Tang, Zhi-qiang Zhang, Yu Xia

(The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China)

Abstract: Objective To investigate the infection of Human Papillomavirus (HPV) in human colon by colonoscopy and to analyze the risk factors of anal HPV infection. **Methods** A total of 273 patients who underwent colonoscopy at the Endoscopic Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from November 2014 to November 2016 were investigated by questionnaires. The epidermal cells were collected by anal brush and the pathological changes were observed under microscope. HC2 method combined gene chip method was used for detection and genotyping of HPV-DNA. **Results** Of the 273 samples, 8 were positive for HPV-DNA, the total infection rate was 2.93%. Among them, 4 were type (52+58), 2 were type 16, 1 was type 35 and 1 was type 39, all belonged to high-risk types of HPV. No obvious pathological changes were observed under microscope. Age, educational level and gastrointestinal symptoms were the independent risk factors for anal HPV infection. **Conclusions** There is a certain HPV infection rate in the people receiving colonoscopy. Age, educational level and gastrointestinal symptoms are the independent risk factors for anal HPV infection.

Keywords: Human Papillomavirus; anus; risk factor

收稿日期: 2017-11-18

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目 (No: 2014211C052); 新疆维吾尔自治区重大科技专项计划 (No: 201430123-1)
[通信作者] 张志强, E-mail: drzhiqiang@163.com; Tel: 13709919966

人类乳头状病毒 (human papillomavirus, HPV) 感染是人类常见的性传播疾病之一, 它不仅可以引起人类皮肤、黏膜等部位发生良性病变, 还可以引起恶性肿瘤的发生。已有大量研究证明, HPV 感染与宫颈癌的发生、发展密切相关。而肛门和直肠在细胞组织学结构方面与宫颈存在着一定的相似性, 并且肛门腺体丰富、易发生黏膜破损, 有利于 HPV 病毒的侵入与生长, 越接近肛门部位, HPV 感染率越高^[1]。近年来研究表明, HPV 感染与结直肠癌的发生存在一定的相关性。肛门癌虽然不常见, 但近年来发病率呈现出逐渐增高的趋势, 尤其在年轻人群中逐渐增加^[2]。王海江等^[3]对新疆 75 例肛门癌手术切除的标本行 HPV-DNA 检测发现, HPV 阳性率达 73.3%, 提示肛门 HPV 感染与新疆人群肛门癌密切相关, 其可能是新疆人群肛门癌发生发展的重要原因之一。

目前已发现 200 种以上不同类型的 HPV。HPV 在不同病变中的亚型分布不同, 低危型如 6 和 11 型, 通常与尖锐湿疣等良性病变相关, 高危型如 16 和 18 型, 与宫颈癌、阴茎癌、肛门癌等恶性肿瘤关系密切^[4]。因此, HPV 的检测和基因分型对 HPV 相关疾病的早期防治有着非常重要的意义。

研究发现, 肛门癌与 HPV 感染的类型、病毒感染量、宿主的免疫状态等多种因素相关。国外研究发现, 某些消化系统疾病, 包括腹泻、肛周疾病、炎症性疾病、免疫抑制剂、不良性生活、年龄、性别、吸烟等均能增加肛门 HPV 感染的风险^[5]。但国内尚无此类研究报道, 本研究是首次在国内采用 HC2 法联合基因芯片法调查结肠镜检查病人肛门 HPV 感染情况并分析其危险因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 11 月-2016 年 11 月新疆医科大学第一附属医院内镜中心行结肠镜检查的同期所有检查患者 273 例, 年龄 ≥ 18 岁。

1.2 调查方法

通过发放问卷调查表的方式进行相关因素调查, 调查问卷内容包括年龄、性别、吸烟饮酒史、文化程度、消化系统病症、免疫抑制剂、性生活等。调查问卷由本研究的研究人员在参考国内外类似研究的基础

上自行设计和制定。

1.3 标本收集

在进行结肠镜检查前, 用毛刷在肛门周围采集脱落上皮细胞, 取样后的毛刷刷在玻璃片上, 然后放入 4% 多聚甲醛中固定待测。

1.4 病毒形态学分析

玻璃片经巴氏染色, 显微镜下观察病理学改变。

1.5 HPV-DNA 检测

1.5.1 试剂及仪器 上海凯杰公司生产的 HC2 HPV-DNA 检测试剂及信号分析仪。

1.5.2 方法 DNA 提取: 标本中加指示剂及裂解液, 水浴。杂交: 吸混合液及探针至孔板, 静置, 振荡。65℃ 孵化, 冷却。捕获: 将液体转移至捕获孔, 振荡, 吸出液体弃掉。反应: 吸检测试剂 1 至各孔, 静置, 倒掉液体, 冲洗。收集信号: 吸检测试剂 2 至各孔, 黑暗处静置。判读: DML2000 系统上判读分析结果。

1.6 HPV 分型检测

1.6.1 试剂及仪器 晶芯 HPV 分型检测试剂盒 (微阵列芯片法)、BioMixer 杂交仪、LuxScan 10K-B 微阵列芯片扫描仪均购自北京博奥公司。

1.6.2 方法 DNA 提取: 样品离心, 加裂解液及蛋白酶 K, 静置。加异丙醇, 加 75% 乙醇洗涤沉淀, 离心, 倒掉乙醇, 干燥。加 TB 缓冲液, 静置。PCR 扩增: 扩增试剂 A、B, 融化混匀, 加样本, 扩增仪中行扩增反应。杂交: 扩增产物加入杂交缓冲管, 混匀, 离心。混合物加到芯片上, 放于 50℃ 的杂交仪器中, 60 min。芯片于 42℃ 洗涤液 I 中, 震荡。洗涤液 II 中, 震荡。芯片于微阵列离心管, 离心, 甩干。扫描: 芯片扫描仪和 HPV 分型检测系统行信号读取和判断。

1.7 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计数资料用率 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验, 多因素分析用 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般临床特征

273 例患者中, 男性 156 例, 女性 117 例; 年龄 18 ~ 75 岁; 汉族 217 例, 维吾尔族 36 例, 回族 16 例, 其他民族 4 例; 未婚 10 例, 已婚 263 例, 以及其他一般临床特征见表 1。

2.2 影响肛门 HPV 感染的相关危险因素分析

273 例标本中检测 HPV-DNA 阳性 8 例, 总感染率为 2.93%, 标本同时行基因分型, 其中 4 例 (52+58) 型, 2 例 16 型, 1 例 35 型, 1 例 39 型, 均为高危型, 273 例标本显微镜下观察未见明显病理改变。单因素分析表明, 影响肛门 HPV 感染的相关危险因素分别是患者的年龄、文化程度、消化道症状等因素。见表 2。

2.3 影响肛门 HPV 感染的危险因素分析

将上述单因素分析具有统计学意义的危险因素, 以年龄、文化程度、消化道症状为自变量, 以肛门 HPV 感染结果为因变量行多因素 Logistical 回归分析, 结果表明年龄、文化程度、消化道症状是影响肛门 HPV 感染的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 患者的一般临床特征

因素	例数	百分比 /%	因素	例数	百分比 /%
性别			吸烟史		
男	156	57.14	经常	37	13.55
女	117	42.86	偶尔	25	9.16
年龄			无	211	77.29
18 ~ 30 岁	14	5.13	消化道症状		
31 ~ 40 岁	29	10.62	有	155	56.78
41 ~ 50 岁	71	26.01	无	118	43.22
51 ~ 60 岁	84	30.77	消化系统病史		
61 ~ 70 岁	48	17.58	有	137	50.18
≥ 71 岁	27	9.89	无	136	49.82
民族			特殊性生活		
汉族	217	79.49	有	2	0.73
维吾尔族	36	13.19	无	271	99.27
回族	16	5.86	免疫抑制剂		
其他	4	1.46	有	11	4.03
文化程度			无	262	95.97
低等	46	16.85	肠镜结果		
中等	100	36.63	肠息肉	76	27.84
高等	127	46.52	肠癌	21	7.69
婚姻状况			炎症	14	5.13
未婚	10	3.66	其他	18	6.59
已婚	263	96.34	多种病变	16	5.86
肠癌家族史			无异常	128	46.89
有	9	3.30			
无	264	96.70			

表 2 影响肛门 HPV 感染的相关危险因素分析

因素	阳性(n=8)	阴性(n=265)	χ^2 值	P 值	因素	阳性(n=8)	阴性(n=265)	χ^2 值	P 值
性别					吸烟史				
男	5	151	0.097	0.756	经常	1	36	0.873	0.646
女	3	114			偶尔	0	25		
年龄					无	7	204		
18 ~ 30 岁	0	14	14.856	0.011	消化道症状				
31 ~ 40 岁	4	25			有	8	147	6.274	0.012
41 ~ 50 岁	2	69			无	0	118		
51 ~ 60 岁	1	83			消化系统病史				
61 ~ 70 岁	0	48			有	6	131	2.030	0.154
≥ 71 岁	1	26			无	2	134		
民族					特殊性生活				
汉族	6	211	1.497	0.683	有	0	2	0.061	0.805
维吾尔族	2	34			无	8	263		
回族	0	16			免疫抑制剂				
其他	0	4			有	0	11	0.346	0.556
文化程度					无	8	254		
低等	4	42	6.829	0.033	肠镜结果				
中等	1	99			肠息肉	2	74	5.350	0.319
高等	3	124			肠癌	2	19		
婚姻状况					炎症	1	13		
未婚	0	10	其他	1	17				
已婚	8	255	多种病变	0	16				
肠癌家族史					无异常	2	126		
有	0	9	0.281	0.596					
无	8	256							

表 3 影响肛门 HPV 感染的多因素 Logistical 回归分析

因素	b	S_b	\hat{OR}	P 值	95% CI	
					下限	上限
年龄	0.558	1.406	1.748	0.036	1.648	3.864
文化程度	1.128	0.642	5.137	0.003	0.232	2.286
消化道症状	0.781	0.552	2.014	0.028	0.080	2.084

3 讨论

流行病学调查显示, 性行为是主要的 HPV 传播途径, 性伴侣数量多、性伴侣不固定、性接触频率高、不洁性生活都是生殖道 HPV 感染的高危因素, 而特殊性交行为, 如肛门性交可增加肛门 HPV 感染的风

险^[5]。据报道, 异性恋男性肛门 HPV 感染率为 12%, 同性恋男性肛门 HPV 感染率为 47%^[6]。本研究显示, 特殊性生活并不是肛门 HPV 感染的风险因素。但是, 考虑我国社会对于特殊性生活的接受程度, 不排除由于受试者对该问题的敏感性, 因此未能如实回答。

另外,研究发现年龄与宫颈 HPV 感染有关,宫颈 HPV 感染最常见于 >55 岁及 <25 岁的女性,其原因为 55 岁以上女性的免疫力较差,女性激素的变化可导致处于潜伏期病毒复活,而 25 岁以下年轻女性性生活较频繁,可通过不洁的性生活增加宫颈 HPV 感染^[7]。相关研究显示,男性生殖器 HPV 感染多见于 21 ~ 40 岁,可能与这个年龄段的男性性生活相对频繁有关^[8]。本研究显示,肛门 HPV 感染多见于 31 ~ 40 岁。这与以往的研究结果是基本一致的。

国内学者姚吾等^[9]的研究结果显示,文化程度和经济收入低、营养状况差以及健康卫生习惯缺乏与生殖道高危 HPV 感染具有一定的相关性。本研究结果显示,文化程度是影响肛门 HPV 感染的危险因素。低等文化程度人群中 HPV 感染率高于中等及高等文化患者。其原因可能在于文化程度低,导致了健康卫生习惯的缺乏,导致更加容易接触和感染 HPV。因此,应加大卫生保健知识的宣传和教育,降低 HPV 的感染率^[10-11]。

另外,本研究还显示,消化道症状也是影响肛门 HPV 感染的危险因素。HPV 阳性患者均有消化道症状,多数有消化道疾病病史。其原因可能在于消化系统疾病可降低肠道黏膜抵抗力,减弱局部清除病原体能力而增加感染 HPV 的风险。这是首次发现消化道症状是影响肛门 HPV 感染的危险因素。

本研究方法采用 HC2 法联合基因芯片法行 HPV-DNA 检测及基因分型^[12-13],能检测 22 种 HPV 基因型,其中包含高危型 17 种:16、18、26、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68、73 和 82。低危型 5 种:6、11、53、70 和 81。该方法简单易行、安全性强、诊断迅速,癌细胞检出率较高,适合大规模普查,不仅可以对 HPV 感染者进行准确的早期诊断,而且可以对 HPV 进行快速分型检测。研究结果将为抗 HPV 疫苗的研制、肛门癌的预防、筛查、及肛门癌的早期诊断和治疗提供客观、准确、科学的依据。

综上所述,结肠镜检查人群肛门有一定的 HPV 感染率,但感染率较低。年龄、文化程度、消化道症状是影响肛门 HPV 感染的独立危险因素。

参 考 文 献:

- [1] 王海江,范川文,库热西,等.人乳头状瘤病毒感染与新疆人群直肠癌发生的关系[J].山东医学杂志,2009,49(49):28-29.
- [2] 张建成,周总光,丁怡,等.82例结肠癌组织 HPV16 DNA 表达的研究[J].华西医学,2015,20(03):466-467.
- [3] 王鲁平.人乳头状瘤病毒感染与子宫颈病变关系的研究进展及应对策略[J].诊断病理学杂志,2007,4(14):86-88.
- [4] ABRAMOWITZ L, JACQUARD A C, JAROUD F, et al. Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: The EDiTH V study[J]. Int J Cancer, 2011, 129(2): 433-439.
- [5] NYITRAY A G, CARVALHO DA SILVA RJ, BAGGIO M L, et al. Age-specific prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus (HPV) among men who have sex with women and men who have sex with men: the HPV in men (HIM) study[J]. J Infect Dis, 2011, 203(1): 49-57.
- [6] VARDAS E, GIULIANO A R, GOLDSTONE S, et al. External genital human papillomavirus prevalence and associated factors among heterosexual men on 5 continents[J]. J Infect Dis, 2011, 203(1): 58-65.
- [7] 冯淑燕,冯淑玲.1026例育龄妇女 HPV 感染情况调查及分析[J].中国妇幼保健,2011,9(26):374-1377.
- [8] 阮建波,陈冬萍,朱瑞清.302例尖锐湿疣患者人乳头瘤病毒基因型检测及分析[J].皮肤性病诊疗学杂志,2011,18(1):37-39.
- [9] 姚吾.宫颈高危人乳头瘤病毒感染危险因素的病例对照研究[J].临床论坛,2014,30(20):89-93.
- [10] 张海燕.永宁社区育龄妇女对宫颈疾病预防知识认知及需求调查[J].中国现代药物应用,2016,10(1):286-288.
- [11] 杨丽玲,陈俊,张翔珍.妇科门诊患者对宫颈癌知识的认知程度及其对宫颈癌检出率的影响[J].中国性科学,2016,25(5):26-28.
- [12] 李沛琳,刘钧.HPV 基因芯片技术在宫颈癌病理诊断中的应用进展[J].中外医学研究,2016,14(11):153-155.
- [13] 袁征,李珍,孙彦珍,等.流杂交基因芯片技术用于人乳头状瘤病毒感染分型的检测效果[J].中华医院感染学杂志,2016,10(3):552-553.

(张西倩 编辑)