

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.16.011
文章编号: 1005-8982 (2019) 16-0058-06

大连市某农村妇女高危型 HPV 持续感染的影响因素分析*

刘明月, 崔璐, 李晓枫, 马莉, 陈欣, 金星, 高晓虹

(大连医科大学公共卫生学院 流行病学教研室, 辽宁 大连 116044)

摘要: 目的 探讨影响高危型人乳头瘤病毒 (HPV) 持续感染因素, 旨在为降低高危型 HPV 持续感染和宫颈癌的发生提供参考依据。**方法** 选取 2015 年 1 月—2015 年 12 月大连市某农村 35 ~ 64 岁、宫颈完整且无宫颈癌病史, 能理解研究程序且自愿参加 HPV 检测的 2 000 例妇女完成宫颈癌筛查调查表。2017 年度进行随访并且再次进行 HPV 筛查。**结果** 2 000 例调查对象中, 感染型别共有 14 种。其中, 阳性 191 例 (9.55%)。随访 1 432 例调查对象, 感染型别共有 15 种。其中, 阳性 151 例 (10.54%); 141 例感染高危型 HPV, 其中 51 例为持续感染高危型 HPV (36.17%)。多因素 Logistics 回归结果显示, 甲状腺疾病 [$\hat{OR}=3.500$ (95% CI:1.067, 11.478)] 和宫颈炎 [$\hat{OR}=2.721$ (95% CI:1.322, 5.603)] 是高危型 HPV 持续感染的危险因素。**结论** 宫颈炎和甲状腺疾病是高危型 HPV 持续感染的危险因素, 应采取针对性的防控措施, 降低高危型 HPV 持续感染的发生。

关键词: 人乳头瘤病毒; 农村人口; 感染; 防御医学

中图分类号: R184.6

文献标识码: A

Analysis of female influencing factors of high-risk HPV persistent infection in a rural area in Dalian*

Ming-yue Liu, Lu Cui, Xiao-feng Li, Li Ma, Xin Chen, Xing Jin, Xiao-hong Gao
(Department of Epidemiology, School of Public Health of Dalian Medical University,
Dalian, Liaoning 116044, China)

Abstract: Objective To investigate the factors affecting the persistent infection of high-risk HPV, and to provide a reference for reducing the incidence of high-risk HPV infection and cervical cancer. **Methods** A total of 2 000 women aged from 35 to 64 years in a rural area of Dalian in 2015 were selected. There was no history of cervical cancer and cervical integrity. They could understand the research procedure and volunteer to participate in HPV testing, and completed the questionnaire survey. Follow-up was performed 2 years later and HPV screening was performed again. **Results** In 2015, among the 2, 000 respondents, there were 14 types of infections in HPV screening. The positive number was 191, and the positive rate was 9.55%. In 2017, the follow-up was 1432, and the HPV screening results were infectious. There are 15 species in total, and the number of positive cases is 141, and the positive rate is 10.54%. Among the 1 432 follow-up subjects, 141 were infected with high-risk HPV, and 51 of them were persistently infected with high-risk HPV, and the sustained infection rate was 36.17%. Multivariate logistic regression results showed that there were significant differences in the influencing factors between cervicitis [$\hat{OR}=3.500$ (95% CI: 1.067, 11.478)] and thyroid disease [$\hat{OR}=2.721$ (95% CI: 1.322, 5.603)]. **Conclusions** The influencing factors of cervicitis and thyroid disease are risk factors for persistent infection of high-risk HPV. Targeted

收稿日期: 2019-02-20

* 基金项目: 国家卫生和计划生育委员会公益性行业科研专项 (No: 201502004)

[通信作者] 高晓虹, E-mail: 475590909@qq.com; Tel: 13842688819

prevention and control measures should be taken to reduce the incidence of persistent high-risk HPV infection.

Keywords: papillomaviridae; rural population; infection; defense medicine

宫颈癌是一种严重危害女性生殖健康的恶性肿瘤, 在全世界女性恶性肿瘤中发病率居第 3 位^[1]。2012 年, 全球宫颈癌新发病例约 527 600 例, 死亡人数约 265 700 例^[2]。人类自身免疫功能可消除 $\geq 90\%$ 人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 感染^[3], 高危型 HPV 持续感染是宫颈癌发生、发展的主要原因。本研究对 2 000 例妇女进行 HPV 筛查, 并且 2 年后对其进行随访。探讨高危型 HPV 持续感染因素, 为降低高危型 HPV 持续感染和宫颈癌的发生提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究依托 2015 年国家公益性行业科研专项“适合中国农村地区的宫颈癌筛查技术与示范研究”, 采用多中心人群筛查队列研究。为保证研究对象的代表性, 采取多阶段抽样方法, 选取 2015 年 1 月—2015 年 12 月 (第 1 年) 大连市某地区的宫颈癌筛查项目点抽取当地户籍或常住人口的 2 000 例妇女作为筛查对象, 选择过去 3 年中未参加过筛查的人群。第 3 年 (2017 年度) 对已被筛查对象进行随访。纳入标准: ①年龄 35 ~ 64 岁; ②无宫颈癌疾病史, 宫颈完整; ③无临床怀孕可疑症状; ④理解研究程序, 自愿参与。排除标准: ①怀孕或哺乳期妇女; ②月经期或任何情况导致的引导出血; ③患有宫颈癌或因宫颈疾病切除宫颈。本研究通过北京协和医院伦理委员会审查 (编号 S-705), 筛查对象签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂

SLAN-96P 型荧光定量 PCR 仪 (上海宏石医疗科技有限公司), 高危型 HPV 核酸分型测定试剂盒 (上海之江生物科技股份有限公司, Z-TD-0324-04-24)。共有 15 种高危 HPV 亚型, 依次为 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 及 82 型。

1.3 方法

1.3.1 问卷调查 研究对象在研究人员指导下完成宫颈癌筛查调查表, 调查表内容包括年龄、疾病史及月经等基本信息。为保证参与者的个人隐私及问卷答案的真实性, 本研究将采取调查员及妇女一对一、面对面访谈式问卷调查, 之后进行妇科检查、样本采集

及临床检查相关表格填写。根据检查结果填写临床检查表、诊断结果表。

1.3.2 宫颈细胞取样 ①妇科医生将窥阴器或阴道张开器暴露宫颈, 将宫颈分泌黏液拭去; ②将宫颈刷轻轻插入宫颈口 1.0 ~ 1.5 cm, 顺时针缓慢转动宫颈刷 3 ~ 5 圈; ③将专用细胞保存液置于有样本的取样管中, 取出宫颈刷放入取样管后, 拧紧瓶盖; ④样本应尽快送检, 若不能则在室温保存 <24 h。

1.3.3 宫颈脱落细胞样本处理 样本细胞保存液充分震荡摇匀, 吸取 1 ml 液体转至 1.5 ml 离心管中 13 000 r/min 离心 5 min。沉淀加无菌生理盐水 1 ml 混匀, 13 000 r/min 离心 5 min, 小心吸弃上清。沉淀直接加入 100 μ l 核酸提取液充分混匀, 100 $^{\circ}$ C 水浴或 99 $^{\circ}$ C 干浴 10 min, 13 000 r/min 离心 5 min, 取上清 4 μ l 作为聚合酶链反应 (PCR) 模板。

1.3.4 HPV 脱氧核糖核酸 (DNA) 分型检测 检测方法及结果判定按照高危型 HPV 核酸分型测定试剂盒 (荧光 PCR 法) 说明书严格执行。PCR 反应条件: 94 $^{\circ}$ C 预变性 2 min, 94 $^{\circ}$ C 变性 2 min, 93 $^{\circ}$ C 退火 10 s, 62 $^{\circ}$ C 延伸 31 s, 共 40 个循环; 单点荧光检测在 62 $^{\circ}$ C, 反应体系为 40 μ l。

1.4 质量控制

正式调查开始前培训调查员, 并运用调查问卷进行预调查。为保证整个研究过程高质量, 进行妇科检查的医护人员将按统一标准接受培训。在整个初筛当天流程未结束前, 知情同意书、调查问卷及临床检查表全程交由妇女本人保管。参与者完成所有项目后, 质量控制组工作人员需对上述用表进行质量控制。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 24.0 统计软件。计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, 影响因素的分析用多因素 Logistics 回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

2015 年度对 2 000 例农村妇女进行 HPV 筛查, 感染型别共有 14 种, 阳性 191 例, 阳性率为 9.55%。2017 年随访 1 432 例妇女, 进行 HPV 检查, 感染型别共有 15 种, 阳性 151 例, 阳性率为 10.54%。见表 1。

表 1 2015 年、2017 年 HR-HPV 感染型别分布

HR-HPV 感染型别	2015 年		2017 年		感染率 /%
	n	感染率 /%	HR-HPV 感染型别	n	
58	38	1.90	52	25	1.75
16/18	34	1.70	16/18	16	1.12
52	31	1.55	39	16	1.12
35	12	0.60	58	19	1.33
31	12	0.60	33	8	0.56
33	7	0.05	56	7	0.49
51	7	0.05	66	10	0.70
56	5	0.25	35	3	0.21
59	6	0.30	51	4	0.28
39	4	0.20	45	4	0.28
45	3	0.15	82	3	0.21
52、58	6	0.30	31	5	0.35
51、52	4	0.20	59	1	0.07
51、58	2	0.10	68	5	0.35
33、51	1	0.05	33、16/18	1	0.07
33、52	1	0.05	33、16/18	1	0.07
33、58	1	0.05	52、16/18	1	0.07
39、56	2	0.10	31、52	1	0.07
45、52	1	0.05	31、58	1	0.07
45、58、16/18	1	0.05	33、58	1	0.07
52、56	1	0.05	33、52	1	0.07
58、39	1	0.05	39、52	1	0.07
33、56、58	1	0.05	39、66	1	0.07
39、51、59	1	0.05	39、68	1	0.07
52、68、39	1	0.05	39、82	1	0.07
56、52、33	1	0.05	51、58	1	0.07
58、16/18	1	0.05	52、56	1	0.07
35、16/18	1	0.05	52、58	1	0.07
33、68、16/18	1	0.05	52、66	1	0.07
39、68	1	0.05	52、82	1	0.07
52、16/18	2	0.10	56、58	1	0.07
56、16/18	1	0.05	58、82	2	0.14
--	--	--	59、68	1	0.07
--	--	--	35、39、52	1	0.07
--	--	--	35、45、66	1	0.07
--	--	--	45、58、66	1	0.07
--	--	--	51、58、59	1	0.07
--	--	--	39、52、59、66	1	0.07
合计	191	9.55		151	10.54

2.2 随访及感染情况

2017 年对 1 432 例研究对象完成随访, 随访率为 71.6%。2015 年筛查的 191 例阳性患者中, 2017 年筛查中有 50 例失访、51 例持续感染、90 例自然清除。141 例感染高危型 HPV 随访对象中, 51 例为持续感染高危型 HPV, 持续感染率为 36.17%; 90 例为自然清除高危型 HPV, 自然清除率为 63.83%。

2.3 高危型 HPV 持续感染的单因素分析

高危型 HPV 持续感染的甲状腺疾病、高血压、阴道分泌物异常、宫颈炎及尿道感染因素比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而年龄、吸烟、采取避孕措施、肿瘤及怀孕次数比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 高危型 HPV 持续感染的单因素分析

影响因素	随访人数 / 例	持续感染人数 / 例	持续感染率 / %	χ^2 值	P 值
年龄					
40 ~ 49 岁	50	20	40.00	4.630	0.099
50 ~ 59 岁	75	22	29.33		
≥ 60 岁	16	9	56.25		
吸烟					
是	73	27	36.99	0.044	0.834
否	68	24	35.29		
采取避孕措施					
是	59	21	64.40	0.015	0.904
否	82	30	36.59		
甲状腺疾病					
是	14	9	64.28	5.322	0.021
否	127	42	33.07		
肿瘤					
是	28	12	42.86	0.677	0.411
否	113	39	34.51		
高血压					
是	19	11	57.89	0.411	0.034
否	122	40	32.79		
阴道分泌物异常					
是	59	29	49.15	7.406	0.007
否	82	22	26.83		
宫颈炎					
是	66	32	48.48	8.150	0.004
否	75	19	25.33		
怀孕次数					
1	43	14	32.56	3.350	0.318
2	48	17	35.42		
3	32	10	31.25		
≥ 4	18	10	55.56		
尿道感染					
是	23	13	56.52	4.930	0.026
否	118	38	32.20		

2.4 高危型 HPV 持续感染的多因素 Logistics 回归分析

将单因素分析中有差异的影响因素纳入多因素

Logistics 回归模型中,按照引入标准 0.05 和排除标准 0.10 进行分析。结果显示,甲状腺疾病和宫颈炎是高危型 HPV 持续感染的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 影响高危型 HPV 持续感染的多因素 Logistics 回归分析参数

变量	<i>b</i>	<i>S_e</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
甲状腺疾病	1.253	0.606	4.273	0.039	3.500	1.067	11.478
宫颈炎	1.001	0.368	7.385	0.007	2.721	1.322	5.603

3 讨论

HPV 是一种双链环状的 DNA 病毒,可特异感染人皮肤及黏膜。目前已发现的 HPV 亚型有 200 余种,分为高危型和低危型,其中最常见致癌亚型是 HPV16 和 HPV18^[4-6]。近年来,HPV 发病率呈年轻化趋势,尤其是在经济欠发达的国家和地区,对女性生殖健康带来极大的危害^[7]。随着病因学研究的不断发展、发现,持续的高危型 HPV 感染是引起宫颈癌重要因素,研究高危 HPV 持续感染的影响因素具有重要意义。

本研究结果得出,高危型 HPV 感染在 2015、2017 年度感染率分别为 9.55% 和 10.54%,此结果低于赵佳^[8]和钟威达^[9]等的 17.5% 和 25.96%,与郭月环^[10]的 11.17% 接近。我国女性宫颈癌的发病率和病死率呈逐年上升趋势,且具有地域差异^[9]。本研究调查结果显示,高危型 HPV 持续感染率为 36.17%,这一结果高于钟兴明等^[11]和宁尼亚^[12]的 25.76% 和 19.55%,可能是由于本研究的研究对象来源于农村妇女,医疗水平和个人卫生有差异所造成。因此,需要在以后研究中进一步探讨。

高危型 HPV 感染作为造成宫颈癌的发生、发展主要的致病因素,除此之外,还有多种致病因素也同时存在。如能在早期有针对性地对引起宫颈癌发病的高危影响因素进行预防,对降低宫颈癌的发病率具有重要的意义。高危型 HPV 感染发生在子宫颈癌病变前,并且是引起宫颈癌病变的主要因素。宫颈癌在发生高危型 HPV 感染前治愈率高达 85%^[13],而在发生高危型 HPV 感染后患者的治愈率下降,甚至在持续出现 HPV 感染的患者中治愈率 <50%。控制感染高危型 HPV 非常重要,预防持续感染 HPV 病毒也极其重要,所以本研究通过对 141 例感染高危型 HPV 研究对象进行影响因素分析。

通过单因素分析结果得出,年龄、吸烟、肿瘤及怀孕次数方面比较无差异,其中年龄因素与宁尼亚^[12]和张蕴蕊^[14]的研究结果相反。张蕴蕊的研究指出,持续感染的高危型 HPV 主要分布在 31 ~ 50 岁年龄段^[14],造成本研究结果原因可能是年龄的纳入范围有缺陷。本研究年龄集中在 40 ~ 60 岁,缺少 20 ~ 30 岁年龄段女性。吸烟因素与覃小敏等^[15]的研究结果一致,张蕴蕊^[14]的研究呈现出被动吸烟不是高危型 HPV 持续感染的危险因素。甲状腺疾病、高血压、阴道分泌物异常、宫颈炎或阴道治疗及尿道感染方面比较有差异,说明这 5 种影响因素可能是高危型 HPV 持续感染影响因素。通过多因素 Logistics 回归模型分析结果显示,宫颈炎和甲状腺疾病是高危型 HPV 持续感染的危险因素。HPV 感染是导致宫颈炎最常见的因素,一般情况下宫颈炎都是与 HPV 感染有关,宫颈癌的发病过程相对缓慢且连续,在宫颈炎的患者中持续的 HPV 感染更容易导致患者发生宫颈癌的患病概率,早期治疗宫颈炎对预防宫颈癌具有重要作用。甲状腺是调节机体代谢的重要内分泌器官,其分泌异常会引起机体多种系统疾病。由于甲状腺疾病是高危型 HPV 持续感染的危险因素文献过少,需要更多的研究结果支持本研究结果。

综上所述,宫颈炎和甲状腺疾病因素是影响感染者高危 HPV 持续感染的危险因素,此结果可为感染者持续感染高危型 HPV 的预防提供依据。

参 考 文 献:

- [1] 乔友林,赵宇倩. 宫颈癌的流行病学现状和预防 [J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2015, 11(2): 1-6.
- [2] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [3] 朱丽娟,周树林,江希萍. 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 联合洁悠神对宫颈持续 HPV 感染患者端粒酶与 HPV16/18 E6 蛋白表达的影响

- 响 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(25): 23-27.
- [4] 周建芳, 王玉霞. 妇科疾病患者 HPV 感染及其因素分析 [J]. 中国公共卫生, 2017, 33(2): 311-313.
- [5] 刘文姬, 刘志强, 郭庆枝, 等. HPV 疫苗接种及其对宫颈癌筛查方案影响研究进展 [J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(3): 228-231.
- [6] 王稳, 伏世杰, 张师前, 2017 ESMO《宫颈癌临床实践指南: 诊断, 治疗和随访》解读 [J]. 医学综述, 2018, 24(10): 1873-1877.
- [7] CHEN W, ZHENG R, BADE P D. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(22): 115-132.
- [8] 赵佳, 何玉霞, 杜利君. 四川南充地区 3762 例女性高危型人乳头瘤病毒感染结果分析 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2018, 10(8): 94-96.
- [9] 钟威达, 黎惠红, 王雄, 等. 海南黎族妇女宫颈人乳头瘤病毒感染现状及相关因素分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(1): 89-93.
- [10] 郭月环, 陈晓莲, 陈燕妮, 等. 体检妇女高危型人乳头瘤病毒感染状况调查 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2018(22): 196-197.
- [11] 钟兴明, 杜明娣, 荆春霞, 等. 高危型 HPV 持续感染与宫颈癌前病变的相关性 [J]. 中国热带医学, 2018, 18(3): 267-270.
- [12] 宁尼亚. 召陵地区女性高危型 HPV 持续感染的影响因素及防控措施 [J]. 中国卫生工程学, 2017, 16(5): 639-640, 643.
- [13] 何涛, 孙宗立, 袁红英, 等. 高危型人乳头状瘤病毒阳性患者支原体属感染与宫颈癌发生的相关性研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, (9): 2094-2095.
- [14] 张蕴蕊, 黄伟煌, 井立鹏, 等. 广东部分地区人群 HPV 持续感染影响因素研究 [J]. 中山大学学报 (医学版), 2018, 39(5): 766-770.
- [15] 覃小敏, 邢辉, 李琳, 等. 高危型 HPV 持续感染在宫颈病变中的分布及其影响因素分析 [J]. 癌症进展, 2017, 15(12): 1439-1442.

(唐勇 编辑)