

·信息研究·

## 广东部分地区人群HPV持续感染影响因素研究

张蕴蕊<sup>1</sup>, 黄伟煌<sup>2</sup>, 井立鹏<sup>2</sup>, 荆春霞<sup>2</sup>

(暨南大学1. 附属第一医院质量与安全管理办公室; 2. 基础医学院公共卫生与预防医学系流行病学教研室, 广东 广州 510632)

**摘要:**【目的】探讨在广东地区影响人乳头瘤病毒(HPV)持续感染的环境因素。【方法】对14 594名妇女进行HPV基因分型初筛,1年后采用方便抽样的方法重新取样检测,以两次检测结果确定持续感染组,对照组则由HPV初筛阳性转阴性和第1或第2次HPV筛查结果为阴性的人群组成。通过流行病学调查问卷收集研究对象基本信息,分析环境因素与HPV持续感染之间的相关性。【结果】首次筛查HPV阳性人数为1 050人,阳性率为7.21%(1 050/14 559)。1年后复检,共309名研究对象存在HPV持续感染,检测出16种HPV持续感染亚型,持续感染排在前4位的HPV亚型分别是HPV52(28.2%)、HPV58(18.8%)、HPV16(17.2%)、HPV18(11.0%)。非条件Logistic回归分析结果显示:怀孕次数(OR = 2.10, 95% CI = 1.64 ~ 2.70,  $P = 0.000$ )、初孕年龄(OR = 1.39, 95% CI = 1.13 ~ 1.71,  $P = 0.002$ )和同房前后清洗习惯(OR = 0.48, 95% CI = 0.38 ~ 0.60,  $P = 0.000$ )是HPV持续感染的独立影响因素。【结论】怀孕次数多和初孕年龄大是发生HPV持续感染的危险因素,同房前后清洗习惯能够降低HPV持续感染风险。

**关键词:**人乳头瘤病毒;持续感染;影响因素

中图分类号:R1 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2018)05-0766-05

### Influencing Factors of HPV Persistent Infection in Some Area of Guangdong Province

ZHANG Yun-rui<sup>1</sup>, HUANG Wei-huang<sup>2</sup>, JING Li-peng<sup>2</sup>, JING Chun-xia<sup>2</sup>

(1. Quality and Safety Management Office, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510632, China;  
2. Department of Epidemiology, School of Medicine, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

Corresponding to: JING Chun-xia; E-mail: jcxphd@gmail.com

**Abstract:**【Objective】To investigate the environmental factors that may affect the persistent infection of human papillomavirus (HPV) in Guangdong Province. 【Methods】A total of 14594 women were screened for HPV genotyping. One year later, convenience sampling method was used to choose the subjects to screen for HPV genotyping as well. Consequently, subjects were defined as HPV persistent infection group according to the results of above two screenings. The control group consisted of people who were screened initially positive to negative, and negative in the first or second HPV screening. Epidemiological questionnaire was used to collect the basic information of the subjects to analyze the correlation between environmental factors and HPV persistent infection. 【Results】A total of 1 050 people were screened with HPV-positive initially, with positive rate of 7.21% (1050/14559). After one year follow-up study, a total of 309 subjects had HPV persistent infection. A total of 16 subtypes of HPV persistent infection were detected. The top four HPV subtypes were HPV52 (28.2%), HPV58(18.8%), HPV16(17.2%) and HPV18(11.0%), respectively. Logistic regression analysis showed that the times of pregnancy (OR = 2.10, 95% CI = 1.64~2.70,  $P = 0.000$ ), first gestational age (OR = 1.39, 95% CI = 1.13~1.71,  $P = 0.002$ ), and sexual hygiene (OR = 0.48, 95% CI = 0.38~0.60,  $P = 0.000$ ) were the independent influential factors of HPV persistent infection. 【Conclusion】The increasing times of pregnancy and first gestational age increasing both were the risk factors of HPV persistent infection. Sexual hygiene could reduce the risk of HPV persistent infection.

**Key words:** human papillomavirus; persistent infection; influence factors

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2018, 39(5): 766-770]

收稿日期:2018-06-11

基金项目:国家自然科学基金(81541070),广东省自然科学基金(1614050000600)

作者简介:张蕴蕊,硕士研究生,研究方向:流行病与卫生统计,E-mail:849612643@qq.com;荆春霞,通信作者,博士,教授,E-mail:

jcxphd@gmail.com

高危型别的人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)持续感染是导致宫颈癌的重要因素之一。实际上大部分人发生 HPV 感染都属于一过性感染,只有少数人会进展成持续感染,进而发展为宫颈癌<sup>[1]</sup>。尽管我国已经在 2009 年起将农村女性宫颈癌免费筛查纳入政府的资助项目,但是每年约 1000 万的筛查计划短期内难以覆盖中国近 5 亿的适龄农村妇女<sup>[2]</sup>。充分利用现有资源开展乡镇妇女 HPV 持续感染环境因素分析,有利于不断完善现有的感染预防控制策略。因此,本研究在连续 2 年开展 HPV 筛查的基础上,结合问卷形式对当地乡镇人群开展流行病学调查,为 HPV 感染防控提供参考依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 对 象

2013 年 3 月对广东地区 2 个县/区共 14 594 名有性生活史的女性开展 HPV 筛查,1 年后在当地采用方便抽样的方法对初筛 HPV 阳性的研究对象重新取样检测,根据检测结果将连续 2 年筛查结果均为感染同一亚型 HPV,无其他类型子宫疾病的设为持续感染组;将第 2 年筛查结果由 HPV 初筛阳性转为阴性和第 1 或第 2 次 HPV 筛查结果为阴性,无其他类型子宫疾病的人群设为对照组。所有研究对象均自愿参加这次调查,并且签署了知情同意书。

### 1.2 方 法

1.2.1 样本采集方法 受检者需要在非月经期内进行检查,而且采样前 3 d 不能在阴道使用药物或者进行阴道冲洗,采样前 1 d 不能有同房行为,怀孕的妇女需要征求医师的建议。样品采集后将在 7 d 内送达华大基因公司进行 HPV DNA 分型检测。

1.2.2 数据收集方法 通过自行设计的调查问卷收集病例资料,调查内容包括:年龄、是否了解 HPV、婚姻状况、职业、月收入、吸烟频率、被动吸烟频率、有无体育锻炼、月经初潮年龄、初次性生活年龄、性生活频率、同房前后清洗习惯、怀孕次数、流产次数、初孕年龄等。资料收集后,使用 Epidata 3.0 对资料进行双录入,建立数据库。

1.2.3 高通量 HPV 基因测序 HPV 基因分型检测是通过宫颈脱落细胞中的 HPV DNA 采用

Multiplex-index PCR 扩增后,使用新一代高通量测序技术进行 DNA 序列信息的阅读,并将数据和标准 HPV 型别信息进行比对,从而确定 HPV 型别<sup>[3]</sup>。本研究一共检测 16 种 HPV 型别,其中高危型 14 种,分别为 HPV18、16、33、31、39、35、45、52、51、56、58、59、66、68;低危型 2 种,分别为 HPV6、11。

1.2.4 统计方法 使用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理。连续型且呈正态分布资料以均数  $\pm$  标准差表示数据分布的集中和离散趋势。计数资料以计数和百分比表示数据分布特征, $\chi^2$  检验用于分析组间差异。非条件 Logistic 回归模型用于分析各种相关因素与 HPV 持续感染的关联,以探讨影响 HPV 持续感染的独立影响因素。均采用双侧检验,以检验水准  $\alpha=0.05$ , $P<0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 一般情况

本研究共筛查 14 594 名妇女,排除 35 份不合格样品,有效筛查 14 559 份样品,其中 HPV 阳性感染者 1 050 名,阳性率为 7.21%。一年后重新对当地 696 名妇女进行复测,其中,阳性感染者与原结果相同的为 309 份。由于客观原因,无法对全部阳性感染者进行复测,而且出现没有参与第 1 次筛查的人员,因此纳入对照组时除了第 2 次复测由阳转阴的研究对象外,增加了第 1 次或第 2 次检测结果为阴性的人群,共 623 人。

### 2.2 人口学特征

最终纳入研究为持续感染组 309 人,对照组 623 人,其中,感染组年龄为  $(42.65 \pm 7.79)$  岁,对照组年龄为  $(41.77 \pm 8.13)$  岁。感染组中已婚比例为 97.4%,对照组为 98.4%。感染组(63.8%)和对照组(63.1%)的月平均收入均集中在 2 000 ~ 5 000 元。持续感染组的职业主要为服务行业(26.9%)、其他(25.9%)、自由职业(21.0%),对照组为其他(33.4%)、自由职业(33.7%)、工人(14.0%)。

### 2.3 HPV 持续感染亚型分布

发生 HPV 持续感染共 309 人,其中混合感染占 13.9%。共检测出 16 种 HPV 亚型,排在前四位感染的 HPV 亚型分别是 HPV52(28.2%)、HPV58(18.8%)、HPV16(17.2%)和 HPV18(11.0%)。HPV 亚型分布主要集中在 31 ~ 40 岁和 41 ~ 50 岁(表 1)。

表1 不同年龄持续感染者HPV亚型分布  
Table 1 Distribution of HPV genotypes among persistent infection person in different age

HPV subtype	≤ 30		31 ~ 40		41 ~ 50		≥ 51		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
52	5	5.7	34	39.1	37	42.5	11	12.6	87	28.2
58	4	6.9	26	44.8	24	41.4	4	6.9	58	18.8
16	4	7.5	21	39.6	21	39.6	7	13.2	53	17.2
18	3	8.8	14	41.2	13	38.2	4	11.8	34	11.0
51	1	4.0	14	56.0	5	20.0	5	20.0	25	8.1
68	1	5.6	9	50.0	6	33.3	2	11.1	18	5.8
39	0	0	6	33.3	8	44.4	4	22.2	18	5.8
33	0	0	4	33.3	7	58.3	1	8.3	12	3.9
31	2	18.2	1	9.1	6	54.5	2	18.2	11	3.6
66	1	10.0	3	30.0	4	40.0	2	20.0	10	3.2
45	1	12.5	3	37.5	3	37.5	1	12.5	8	2.6
59	2	28.6	3	42.9	1	14.3	1	14.3	7	2.3
56	0	0	4	57.1	2	28.6	1	14.3	7	2.3
6	0	0	3	60.0	1	20.0	1	20.0	5	1.6
11	1	33.3	0	0	2	66.7	0	0	3	1.0
35	0	0	0	0	1	100.0	0	0	1	0.3
Single infection	16	6.0	107	40.2	111	41.7	32	12.0	266	86.1
Multiple infection	4	9.3	18	41.9	14	32.6	7	16.3	43	13.9

#### 2.4 HPV持续感染风险因素分析

将年龄、是否了解HPV、有无体育锻炼、同房前后清洗习惯、被动吸烟频率、初次性生活年龄、月经初潮年龄、初孕年龄、怀孕次数、流产次数、性生活频率共11个变量纳入分析,单因素分析结果显示,初次性生活年龄、初孕年龄、是否了解HPV、有无体育锻炼、被动吸烟频率在两组间分布差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。以是否持续感染HPV作为因变量,将上述11个变量作为自变量纳入回归方程中分析,纳入标准为0.05,排除标准为0.10,在控制其他因素后,怀孕次数、初孕年龄和同房前后清洗习惯是影响HPV持续感染的独立影响因素(表2)。

### 3 讨论

本研究显示,持续感染占比最高的亚型分别是HPV52、58、16和18,这4种亚型是广东地区正

常人群感染率较高的亚型<sup>[4-5]</sup>,也是宫颈癌患者常见的亚型<sup>[6]</sup>。人群感染HPV大多能在2年内自然清除,只有少部分发生持续感染<sup>[7]</sup>。与低危型别相比,高危HPV亚型发生持续感染能力较强<sup>[8]</sup>,与本研究结果相符。持续感染的高危型HPV主要分布在31~50岁年龄段。有研究认为,低于30岁发生的感染更多是一过性感染,可以通过机体的免疫系统清除<sup>[9]</sup>。因此,筛查策略上应重点关注31~50岁年龄段。

在调整年龄等因素后,结果显示怀孕次数、初孕年龄是导致HPV持续感染的危险因素。有研究认为多次生育史是发生宫颈癌的危险因素<sup>[10-11]</sup>,因为妊娠期间类固醇激素的增加可以改变母体的免疫系统并有助于提升胎儿的“耐受力”,但会降低机体清除感染的能力,包括HPV感染<sup>[12-13]</sup>,从而增加HPV持续感染风险。但也有观点认为两者之间存在的关联受到混杂因素(性活动因素)的影响<sup>[14-15]</sup>。总之,为降低妇女发生HPV持续感染风

表2 HPV持续感染影响因素分析  
Table 2 Analysis of influencing factors of HPV persistent infection [n(%)]

Variable	Infected group	Control group	Monofactor analysis ( <i>P</i> )	Multivariable analysis	
				<i>P</i>	OR(95%CI)
Age			0.030	-	-
≤ 30	20(6.5)	42(6.7)			
31 ~ 40	125(40.5)	192(30.8)			
41 ~ 50	125(40.5)	289(46.4)			
≥ 51	39(12.6)	100(16.1)			
Menarche age			0.000	-	-
≤ 12	24(7.9)	24(3.9)			
13 ~ 15	165(54.3)	415(66.6)			
≥ 16	115(37.8)	184(29.5)			
The times of pregnancy			0.000	0.000	2.10(1.64 ~ 2.70)
≤ 1	46(14.9)	128(20.5)			
2 ~ 3	152(49.2)	397(63.7)			
≥ 4	111(35.9)	98(15.7)			
First gestational age			0.348	0.002	1.39(1.13 ~ 1.71)
≤ 20	44(14.6)	105(17.4)			
21 ~ 25	168(55.6)	345(57.0)			
26 ~ 30	77(25.5)	139(23.0)			
≥ 31	13(4.3)	16(2.6)			
Abortion			0.001	-	-
None	215(69.6)	453(74.2)			
1	12(3.9)	54(8.7)			
2	58(18.8)	82(13.2)			
≥ 3	24(7.8)	25(4.0)			
Sexual frequency			0.000	-	-
≤ 1 time per month	63(20.4)	55(8.8)			
1 ~ 2 times per month	87(28.2)	208(33.4)			
3 ~ 4 times per month	93(30.1)	183(29.4)			
≥ 5 times per month	66(21.4)	177(28.4)			
Sexual hygiene			0.000	0.000	0.48(0.38 ~ 0.60)
None	142(46.0)	144(23.1)			
Occasionally	124(40.1)	327(52.5)			
Often	43(13.9)	152(24.4)			

险,一方面应避免人为干预妊娠过程,减少人工流产,控制怀孕次数;另一方面要开展早期性教育,普及正确的性行为保护措施,防止早孕发生。

本研究尝试从行为角度分析影响 HPV 持续感染的因素。绝大多数的妇女都否认有吸烟习惯。被动吸烟频率和体育锻炼习惯在两组间没有统计学差异。但同房前后双方清洗行为在两组间的差异有统计学意义,目前虽然没有证据显示通过清洗能够去除病毒,但生殖器周围都是性传播

疾病病原体容易滋生的部位,这些病原体能够通过改变阴道 pH 值和诱导炎症从而破坏阴道内屏障的完整性,增加 HPV 持续感染风险,从而促进宫颈病变进展<sup>[16-17]</sup>。因此,同房前后清洗的卫生习惯能够降低生殖道感染风险,从而降低 HPV 持续感染风险。

本研究有两点不足之处,第一是在随访过程中随访到的人数不足,未能涵盖全部初筛 HPV 阳性感染者,因而无法计算准确的 HPV 持续感染率,不

可避免地存在失访偏倚。第二是在第2次检测时采用的是方便抽样,复检过程中出现了没有参加过初筛的人来检测的情况,影响到对照组的选择。

综上,怀孕次数多和初孕年龄大是发生 HPV

持续感染的危险因素,同房前后清洗习惯能够降低 HPV 持续感染风险。本次研究能为预防控制 HPV 感染提供参考依据,但还需要更多研究进一步验证。

#### 参考文献

- [1] Woodman CB, Collins S, Winter H, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study [J]. *Lancet*, 2001, 357(9271): 1831-1836.
- [2] Women's health in rural China [J]. *Lancet*, 2009, 374(9687): 358.
- [3] 黄伟煌. cGAS、STING、MHC 基因的遗传变异与宫颈癌前病变易感性的关联研究[D]. 暨南大学, 2015.  
Huang WH. Association between genetic variation of cGAS, STING and MHC genes and Susceptibility to cervical precancerous lesions [D]. Jinan University, 2015.
- [4] 唐元红, 井立鹏, 黄伟煌, 等. 广东省阳江地区 3852 例妇女子宫颈人乳头瘤病毒感染及其亚型分布 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2015, 23(11): 748-751, 754.  
Tang YH, Jing LP, Huang WH, et al. Analysis of 3852 women with cervical infection of human papilloma virus and genotypes distribution in Yangjiang [J]. *Chin J Fam Plann*, 2015, 23(11): 748-751, 754.
- [5] Jing L, Zhong X, Zhong Z, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in Guangdong Province, China: a population-based survey of 78,355 women [J]. *Sex Trans Dis*, 2014, 41(12): 732-738.
- [6] 万秋燕, 姜俊, 钟琳琳, 等. 江西地区妇女宫颈癌患者人乳头瘤病毒(HPV)感染各亚型分布特点[J]. *实用癌症杂志*, 2018, 11(5): 776-780, 786.  
Wan QY, Lou J, Zhong LL, et al. Features on genotypes of human papillomavirus infection on patients with cervical cancer in Jiangxi [J]. *Pract J Cancer*, 2018, 11(5): 776-780, 786.
- [7] Ingabire C, Lim MK, Won YJ, et al. HPV Genotype-specific persistence and potential risk factors among Korean women: results from a 2-year follow-up study [J]. *Cancer Res Treat*, 2017, 12(3): 356-363.
- [8] Bennett R, Cerigo H, Coutlee F, et al. Incidence, persistence, and determinants of human papillomavirus infection in a population of Inuit women in northern Quebec [J]. *Sexually transmitted diseases*, 2015, 42(5): 272-278.
- [9] Schlichte MJ, Guidry J. Current cervical carcinoma screening guidelines [J]. *J Clin Med*, 2015, 4(5): 918-932.
- [10] Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study [J]. *Lancet*, 2002, 359(9312): 1093-1101.
- [11] Ambuhl LM, Baandrup U, Dybkaer K, et al. Human papillomavirus infection as a possible cause of spontaneous abortion and spontaneous preterm delivery [J]. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2016, 16(4): 3086036-3086041.
- [12] Niyibizi J, Zanre N, Mayrand MH, et al. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal human papillomavirus infection: a systematic review protocol [J]. *Syst Rev*, 2017, 6(1): 53-67.
- [13] Sethi S, Muller M, Schneider A, et al. Serologic response to the E4, E6, and E7 proteins of human papillomavirus type 16 in pregnant women [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 178(2): 360-364.
- [14] Trottier H, Mayrand MH, Baggio ML, et al. Risk of human papillomavirus (HPV) infection and cervical neoplasia after pregnancy [J]. *BMC PregChild*, 2015, 15(1): 244-250.
- [15] Schmeink CE, Melchers WJ, Hendriks JC, et al. Human papillomavirus detection in pregnant women: a prospective matched cohort study [J]. *J Women Health*, 2012, 21(12): 1295-1301.
- [16] de Abreu AL, Malaguti N, Souza RP, et al. Association of human papillomavirus, Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis co-infections on the risk of high-grade squamous intraepithelial cervical lesion [J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(6): 1371-1383.
- [17] Mbulawa ZZA, van Schalkwyk C, Hu NC, et al. High human papillomavirus (HPV) prevalence in South African adolescents and young women encourages expanded HPV vaccination campaigns [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190166-0190171.

(编辑 徐杰)