

妇癌专题

• 临床研究 •

中国大陆女性体检人群中人乳头瘤病毒型别感染率及九价疫苗中 HPV 各型别分布的系统评价*

余艳琴,富诗岚,徐慧芳,韦梦娜,陈琦,胡尚英,赵方辉,乔友林[△]

100021 北京,国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 流行病学室(余艳琴、富诗岚、徐慧芳、韦梦娜、陈琦、胡尚英、赵方辉、乔友林);014010 内蒙古包头,包头医学院公共卫生与预防医学系 流行病学教研室(余艳琴);116044 辽宁 大连,大连医科大学公共卫生学院(陈琦)

[摘要] 目的:探讨人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)在我国大陆女性体检人群中感染及型别分布特征,为体检人群接种九价 HPV 疫苗提供科学依据。**方法:**采用系统评价法综合检索评价 1995 年 1 月 1 日~2016 年 12 月 31 日在 Pubmed、Medline、知网、维普和万方数据库收录的所有关于中国正常女性人群 HPV 感染及型别分布的研究。由 2 位研究者独立筛选文献、提取数据资料和评价纳入研究的文献质量,采用 Stata 12.0 软件进行分析。**结果:**研究共纳入 19 篇文献,总人数为 83 561 人;随机效应模型结果显示,我国正常体检女性人群中 HPV 的感染率为 16.18% [95% CI(14.16, 18.20)%],高危型、低危型的感染率分别为 12.95% 和 3.28%,九价疫苗中高危型和低危型的感染率为 10.59% 和 1.56%,而九价疫苗中所有型的感染率是 12.15% [95% CI(10.18, 14.13)%],其中大陆体检女性人群中比较常见的型别是 HPV16/52/58/33/18/68。七大区的 HPV 感染率及型别均不同,正常体检人群女性中总 HPV、高危型以及低危型的感染率最高的是华东地区,分别为 17.54% [95% CI(16.82, 18.27)%]、14.17% [95% CI(13.50, 14.83)%] 和 3.75% [95% CI(2.11, 6.11)%],总 HPV 感染率最低的是西北地区 [8.79%, 95% CI(7.47, 10.26)%],高危型感染率最低的是西南地区 [3.04%, 95% CI(2.22, 4.04)%],低危型感染率最低的是西南地区 [0.14%, 95% CI(0.02, 0.49)%];九价 HPV 疫苗中高危型的感染率最高的华中和华东地区分别为 11.36% [95% CI(9.33, 13.40)%] 和 11.36% [95% CI(10.75, 11.97)%],最低的是东北地区,为 7.83% [95% CI(7.18, 8.51)%];九价 HPV 疫苗中低危型的感染率最高的华北地区为 3.50% [95% CI(1.93, 5.80)%],感染率最低的是华中地区,为 0.30% [95% CI(0.06, 0.87)%];九价 HPV 疫苗中所有型的感染率最高的华北地区为 12.75% [95% CI(9.64, 16.42)%],最低的是东北地区,为 8.34% [95% CI(7.67, 9.03)%]。正常体检女性人群中 HPV 总的感染率、高危型和低危型感染率均是南方高于北方,差异有统计学意义;九价疫苗的低危型感染率则相反,南北方感染的 HPV 型别以及感染率均不同,而九价疫苗中高危型及全部型别的南北方感染率差异无统计学意义。经非条件 Logistic 回归分析,使用 GP5 +/6 + 引物系统检测出的 HPV 调整感染率显著高于其它引物系统 ($P < 0.001$);总 HPV 调整感染率随发表年限增加而增加 ($P < 0.001$)。**结论:**中国大陆地区健康体检的女性人群中 HPV 的感染率较高,常见的型别为 HPV16/52/58/33/18/68,不同地区型别分布及感染率不同,其中华中地区最高,西北地区最低,且南北方存在差异。因此,预计在体检人群中接种九价 HPV 疫苗防治效果明显,但还是需要进行宫颈癌的筛查。受纳入研究的文献检测方法多样性和质量的限制,上述结论尚需要更多研究予以证实。

[关键词] 正常人群;HPV 型别;Meta 分析

[中图分类号] R737.33 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1674-0904.2019.02.002

[收稿日期] 2018-08-24 **[修回日期]** 2019-01-16

[基金项目] * 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(编号:2017-I2M-B&R-03),包头医学院基金项目(编号:BYJJ-YF 201723)

[通讯作者] [△] 乔友林, E-mail: qiaoy@ cicams. ac. cn

引文格式: Yu YQ, Fu SL, Xu HF, et al. Genotype-specific prevalence and distribution of cervical human papillomavirus in women undergoing health check-ups in mainland China: A systematic review based on population-based studies [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(2): 103-113. [余艳琴,富诗岚,徐慧芳等. 中国大陆女性体检人群中人乳头瘤病毒型别感染率及九价疫苗中 HPV 各型别分布的系统评价[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(2): 103-113.]

Genotype-specific Prevalence and Distribution of Cervical Human Papillomavirus in Women Undergoing Health Check-ups in Mainland China: a Systematic Review Based on Population-Based Studies

Yu Yanqin, Fu Shilan, Xu Huifang, Wei Mengna, Chen Qi, Hu Shangying, Zhao Fanghui, Qiao Youlin
Department of Cancer Epidemiology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China (Yu Yanqin, Fu Shilan, Xu Huifang, Wei Mengna, Chen Qi, Hu Shangying, Zhao Fanghui, Qiao Youlin); Department of Public Health and Preventive Medicine, Baotou Medical College, Baotou 014010, Inner Mongolia Autonomous Region, China (Yu Yanqin); Department of Public Health and Preventive Medicine, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning, China (Chen Qi)

Corresponding author: Qiao Youlin, E-mail: qiaoy@cicams.ac.cn

This study was supported by Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Innovation Fund for Medical Sciences (NO. 2017-I2M-B&R-03) and Foundation of Baotou Medical College (NO. BYJJ-YF 201723).

[**Abstract**] **Objective:** We aimed to assess the genotype-specific prevalence and distribution of cervical human papillomavirus (HPV) in women undergoing health check-ups in mainland China by systematic reviews, in order to provide scientific evidence for promoting HPV 9-valent vaccine. **Methods:** Population-based studies on HPV prevalence published between Jan 1995 and Dec 2016 were retrieved from Pubmed, Medline and Chinese databases (CNKI, VIP and Wanfang). Detailed information like populations, cytological or pathological diagnosis, methods for HPV DNA detection and type was collected. In total, 19 studies were left for final evaluation using Stata 12.0. **Results:** The overall prevalence of HPV infection among 83,561 women in mainland China was 16.18% (95% CI: 14.16, 18.20). The prevalence of high-risk type and low-risk type HPV was 12.95% and 3.82%, respectively. The prevalence of high-risk type, low-risk type and all-type HPV covered by 9-valent vaccine was 10.59%, 1.56%, and 12.15% [95% CI (10.18, 14.13)%]. The most common HPV types were HPV-16, HPV-52, HPV-58, HPV-33, HPV-18 and HPV-68. The genotype-specific prevalence of HPV varied in seven regions. The prevalence of all-type, high-risk type and low-risk type HPV in East China were 17.54% [95% CI (16.82, 18.27)%], 14.17% [95% CI (13.50, 14.83)%] and 3.75% [95% CI (2.11, 6.11)%], respectively; the Northwest reported the lowest prevalence of HPV [8.79%, 95% CI (7.47, 10.26)%], while the Southwest saw the lowest prevalence of high-risk and low-risk type HPV [3.04%, 95% CI (2.22, 4.04)% vs 0.14%, 95% CI (0.02, 0.49)%]. The highest prevalence of high-risk type HPV covered by 9-valent vaccine was seen in central China and East China [11.36%, 95% CI (9.33, 13.40)% vs 11.36%, 95% CI (10.75, 11.97)%], while the lowest prevalence of that was in the northeast [7.83%, 95% CI (7.18, 8.51)%]. The highest and the lowest prevalence of low-risk type HPV covered by 9-valent vaccine were in North China and central China [3.50%, 95% CI (1.93, 5.80)% vs 0.30%, 95% CI (0.06, 0.87)%], respectively. The highest and lowest prevalence of all-type HPV covered by 9-valent vaccine were in North China and Northeast China [12.75%, 95% CI (9.64, 16.42)% vs 8.34%, 95% CI (7.67, 9.03)%], respectively. The data were higher in southern China than those in northern China in the prevalence of overall, high-risk and low-risk HPV, and the difference was statistically significant. The prevalence of the low-risk HPV covered by 9-valent vaccine was higher in the northern China than that in the southern China. The genotype of low-risk HPV was different in northern and southern China. There was no statistically significant difference between northern and southern China in the prevalence of high-risk type and all-type HPV covered by 9-valent vaccine. In non-conditional Logistic regression analysis, the adjusted prevalence of HPV detected by GP5 +/6 + primer system was significantly higher than that by other primer systems ($P < 0.001$); the total HPV infection rate increased as the publication year of included articles increased ($P < 0.001$). **Conclusion:** The incidence of HPV was relatively high among female health examinees in mainland China, and the most common types of HPV were HPV16, 52, 58, 33, 18 and 68. The genotype of HPV differs when the region varies. The highest incidence rate was observed in central China, while the lowest was observed in Northwest China. Therefore, the nine-valent HPV vaccine may be effective for health female examinees. The screening of cervical cancer, however, is still needed. More studies are expected to confirm the above conclusions.

[**Key words**] Healthy population; HPV genotype; Meta-analysis

宫颈癌是全球女性生殖系统最常见的恶性肿瘤。据报道,全球 2012 年约有 52.7 万新发病例和 26.5 万的死亡病例,中国新发病例占 18.8%,死亡病例 9.4%,2015 年宫颈癌的治疗费用达到 11.5 亿万元,给社会和经济带来严重负担^[1-3]。大量病因学和流行病学研究证明,HPV 感染是宫颈癌的病因之一,尤其是高危型 HPV 持续感染,而国际癌症研究署(International Agency for Research on Cancer, IARC)对全球 HPV 感染情况的研究提示,HPV 型别分布存在地域差异、人群差异及致癌性差异^[4,5]。相较于因病就诊的妇女而言,在健康体检妇女中筛查能更早地发现宫颈癌前病变,但以健康体检人群为研究对象的报道不多。现有研究表明,我国门诊妇女的 HPV 感染率最高,其次是农村妇女。然而,对于健康意识较强、学历层次相对较高、经济条件相对较好且能够按时进行健康体检的城市或者企事业单位女性,HPV 的感染情况和感染型别目前仍不是很清楚,缺乏相关研究数据。自 2016 年来,国内 HPV 疫苗相继上市。疫苗的防治效果虽有报道,但是九价疫苗的防治效果等尚不清楚。为了解中国体检人群中 HPV 感染率、型别分布情况,本研究拟通过检索国内外文献,对中国体检人群中女性宫颈 HPV 感染率、主要型别以及目前国内接种九价 HPV 疫苗的型别分布情况进行系统综述和 Meta 分析,从而了解中国体检女性 HPV 感染率、主要型别及九价 HPV 疫苗的型别分布,以期制定中国大陆地区有效防治妇女宫颈癌策略和措施等提供科学的依据和研究的基础数据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

在 PubMed、中国知网(China National Knowledge Internet, CNKI)和万方数据(Wanfang Data)检索平台,以健康体检人群、人乳头瘤病毒、宫颈、感染率/患病率、中国、PCR 等词汇对已发表文献进行检索。检索时限为 1995 年 1 月 1 日~2016 年 12 月 31 日。PubMed 采用主题词结合自由词检索,例如“human papillomavirus (HPV), cervix neoplasms (epidemiology OR virology OR prevention and control), prevalence, Chinese, polymerase chain reaction and population”。CNKI 和万方采用专业检索模块进行检索。按照 PRISMA 的原则进行检索,P:体检人群,I:人乳头瘤病毒,O:感染率或现患率。

以 CNKI 为例,其检索式为:“SU = (‘体检人

群’) * (‘人乳头瘤病毒’ + ‘人乳头瘤状病毒’ + ‘HPV’) * (‘感染率’ + ‘现患率’ + ‘患病率’)”。

1.2 纳入排除标准

HPV 感染率的文献纳入标准为:①发表、收录在 SCI/SCIE 的英文文章或中文核心期刊文章;②满足检索条件,即:讨论中国大陆体检女性宫颈的 HPV 感染情况;③非综述的原始文献;④研究人群为来自中国各省市地区的健康体检人群;⑤研究例数 ≥ 100 ;如果同一研究人群或研究数据在不同刊物上发表,样本量最大的文献将被纳入。如果文章中缺少具体所需信息,则直接与作者联系得到具体详细的 HPV 分型数据;⑥用 PCR 方法检测宫颈脱落细胞样品,除 HPV6、11、16 和 18 型外,至少包含 1 种其它型别的 HPV;⑦提供了完整、正确、充分的数据,可得到或用于计算 HPV 的感染率及 95% 可信区间(confidence interval, CI);⑧文献质量评分大于 ≥ 5 。

文献排除标准为:①不满足上述 8 条纳入标准中某一条或几条情况的需排除;②重复发表的研究数据只纳入一次;③排除病人、妊娠、住院等特殊疾病患者及人群;④排除香港、澳门、台湾等地区。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 位研究者独立筛选文献和提取资料,若意见不一致则讨论解决,讨论后还是一致请第三人判断。提取内容包括:①纳入研究的基本信息,包括作者、发表时间、地区、研究类型、对照来源和样本量;②研究对象的基本特征,包括年龄等;③结局指标,包括研究因素(HPV 阳性例数及阳性率)、种类及统计指标类型等;④偏倚风险评价的相关信息。

由于文献纳入排除标准较为严格,本研究采用的文献质量评价是 NCBI Agency for Healthcare Research and Quality。

1.4 统计学分析

采用 Excel 软件提取和记录文献资料,采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。通过卡方检验确定研究间是否存在异质性,通过计算 I^2 对异质性进行分析, I^2 介于 1%~100%,各研究结果间 I^2 在 25%~50% 之间时无异质性,采用固定效应模型;各研究结果间 $I^2 > 50%$ 之间时存在异质性,采用随机效应模型,并逐一剔除纳入文献,进行敏感性分析,若异质性显著降低,说明该文献为异质性主要来源。有异质性的文献,首先寻找原因,如果没有合适的原因解释,则采用随机效应模型对数据进行合并分析,并绘制森林图。采用漏斗图或者 Begg's 检验评价发表偏倚, $P > 0.05$ 提示不存在发表偏倚。HPV 型别

感染率在不同地区、PCR 引物系统及发表年限中差别的显著性检验通过非条件 Logistic 回归模型获得。九价 HPV 疫苗是指 HPV6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型、58 型,其中九价 HPV 疫苗高危型别是指 HPV16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型、58 型,九价 HPV 疫苗低危型别是指 HPV6 型、11 型。粗阳性率是通过纳入研究的文献中阳性数与总人数之比,将所有可能影响 HPV 感染率有显著性意义的变量引入模型,得到总的调整感染率和 95% 可

信区间。

2 结果

2.1 筛选文献检索及筛选结果

根据检索式,初检得 4 686 篇文献,剔除后共 3 135 篇,经逐层筛选最终纳入 19 篇文献,17 篇为中文文献,2 篇为英文文献。文献筛选流程及结果见图 1。

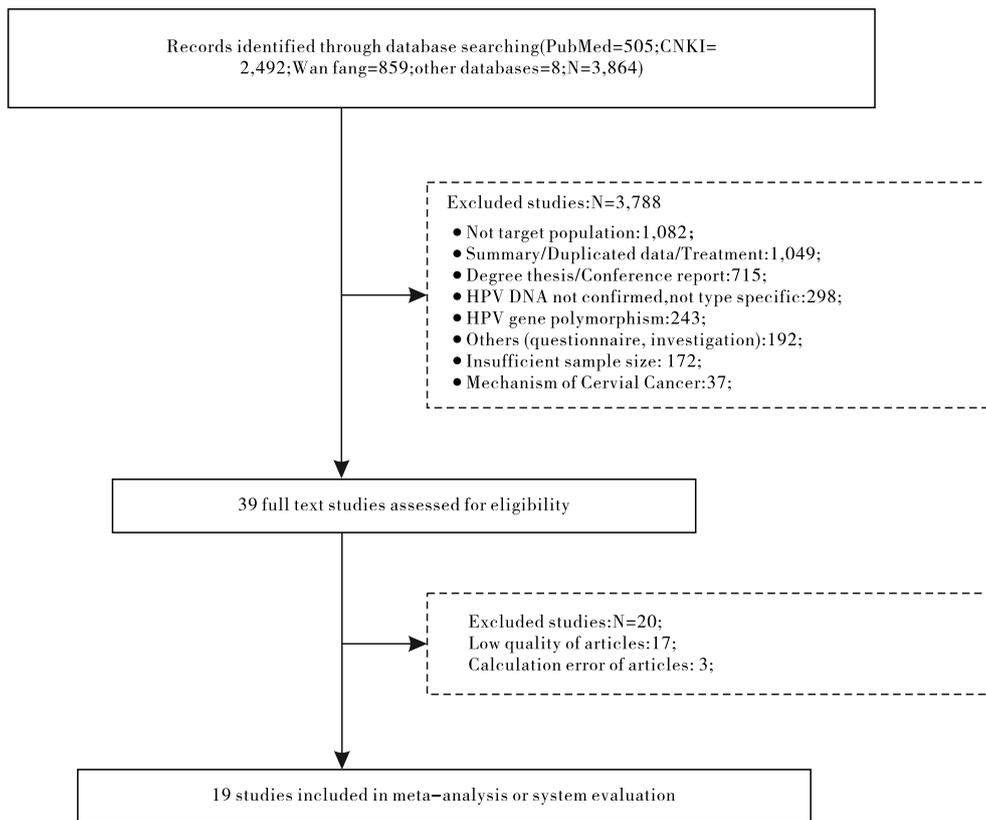


图 1 meta 分析筛选文章的 PRISMA 方法的流程图

Figure 1. PRISMA for Identification of Studies for Meta-analysis.

2.2 纳入研究的基本特征

纳入高危型、低危型 HPV 的 19 项研究^[6-24]来自中国大陆 18 个省/自治区/直辖市的体检女性

HPV 感染,共 83 561 例被检测妇女,纳入研究的基本特征见表 1。

表 1 HPV 及高危型 HPV 纳入研究的基本特征

Table 1. Basic Characteristics of Eligible Studies about HPV and High-risk HPV

Author, Year	Study time	Site	Age (Year)	Number (n)	HPV positive (n)	Research type	Method	HPV Primer
Wu XR, 2009 ^[6]	—	Beijing	17 ~ 64	400	68	Cross-sectional study	PCR + gene chip	GP5 + /6 +
Yu S, 2013 ^[7]	2010. 3 ~ 2012. 3	Guangdong	21 ~ 66	1,321	162	Cross-sectional study	PCR + gene chip	GP5 + /6 +
Zheng HS, 2011 ^[8]	2009. 3 ~ 2010. 5	Guangdong	22 ~ 59	2,663	244	Screening	Flow hybridization + gene chip	MY09/11
Zhu DL, 2016 ^[9]	2014. 9 ~ 2015. 9	Guangdong	20 ~ 70	7,588	938	Cross-sectional study	high-throughput sequencing	L1

(Table 1 continues on next page)

(Continued from previous page)

Author, Year	Study time	Site	Age (Year)	Number (n)	HPV positive (n)	Research type	Method	HPV Primer
He JL, 2016 ^[10]	2013.7 ~ 2016.8	Hainan	19 ~ 86	4,037	894	Cross-sectional study	PCR + gene chip	GP5 +/6 +
Zhao Q, 2016 ^[11]	2013.1 ~ 2013.12	Hunan	18 ~ 70	9,487	1,576	Cross-sectional study	PCR + gene chip	—
Li XL, 2015 ^[12]	2014.8 ~ 2014.10	Hubei	23 ~ 78	1,008	313	Screening	HPV typing kit	—
Zhu ZQ, 2011 ^[13]	2009.1 ~ 2010.9	Jiangsu	18 ~ 69	744	157	Cross-sectional study	PCR + HPV typing kit	—
Hui X, 2015 ^[14]	2011.1 ~ 2013.7	Liaoning	20 ~ 83	6,479	666	Cross-sectional study	Flow hybridization + gene chip	MY09/11
Zhu XX, 2013 ^[15]	2011.1 ~ 2012.3	Shandong	25 ~ 58	5,334	953	Screening	Flow hybridization + gene chip	MY09/11
Hui LY, 2012 ^[16]	2009.4 ~ 2011.10	Shanxi	25 ~ 65	1,650	145	Cross-sectional study	PCRblot hybridization	—
Liu YP, 2015 ^[17]	2012.10 ~ 2013.9	Sichuan	21 ~ 77	1,482	197	Cross-sectional study	Flow hybridization gene chip	MY09/11
Hu HY, 2014 ^[18]	2013.1 ~ 2013.12	Zhejiang	27 ~ 79	1,140	292	Cross-sectional study	PCR + gene chip	GP5 +/6 +
Hu HX, 2013 ^[19]	2010.1 ~ 2012.12	Zhejiang	25 ~ 59	21,977	/	Cross-sectional study	RT-PCR	—
Qiu YC, 2013 ^[20]	2008.1 ~ 2012.10	Zhejiang	13 ~ 74	5,521	754	Cross-sectional study	Flow hybridization gene chip	MY09/11
Zhong R, 2015 ^[21]	—	Zhejiang	21 ~ 85	2,240	311	Cross-sectional study	PCR gene chip	GP5 +/6 +
Zhou P, 2015 ^[22]	2013.4 ~ 2014.2	Zhejiang	19 ~ 85	6,845	1,172	Cross-sectional study	PCR + HPV typing kit	—
Li HM, 2013 ^[23]	2012.5 ~ 2013.4	Shangdong	21 ~ 60	963	207	Cross-sectional study	PCR + gene chip	GP5 +/6 +
Wei J, 2012 ^[24]	2011.4 ~ 10	Jiangsu	23 ~ 56	2,682	278	Cross-sectional study	PCR + gene chip	GP5 +/6 +

2.3 体检人群女性 HPV 及各型别感染率

本研究中共有 19 篇文献纳入研究,总人数为 83 561 人。HPV 流行率、HrHPV、LrHPV、九价疫苗中的高危型、HPV6/11、九价疫苗中所有型别的相应森林图见图 2。随机效应模型 Meta 分析结果显示:我国正常体检女性人群中 HPV 的调整感染率是 16.18% [95% CI(14.16,18.20)%],高危型感染率是 12.95% [95% CI(10.85,15.06)%],低危型的感染率是 3.28% [95% CI(2.33,4.22)%],九价疫苗中高危型的感染率是 9.66% [95% CI(8.29,9.04)%],九价疫苗中低危型的感染率是 1.56% [95% CI(0.82,1.33)%],九价疫苗中所有型的感

染率是 11.64% [95% CI(10.41,12.87)%],其中比较常见的高危型 HPV16 的感染率是 2.66% [95% CI(2.28,3.04)%],HPV58 的感染率是 1.94% [95% CI(1.65,2.22)%],HPV52 的感染率是 2.66% [95% CI(1.94,3.37)%],HPV33 的感染率是 0.87% [95% CI(0.72,1.03)%],HPV18 的感染率是 0.87% [95% CI(0.73,1.01)%],低危型中 HPV6 和 HPV11 的感染率分别是 0.46% [95% CI(0.33,0.58)%] 和 0.51% [95% CI(0.37,0.66)%],总人群中比较常见的型别是 HPV16/52/58/33/18/68(表 2)。

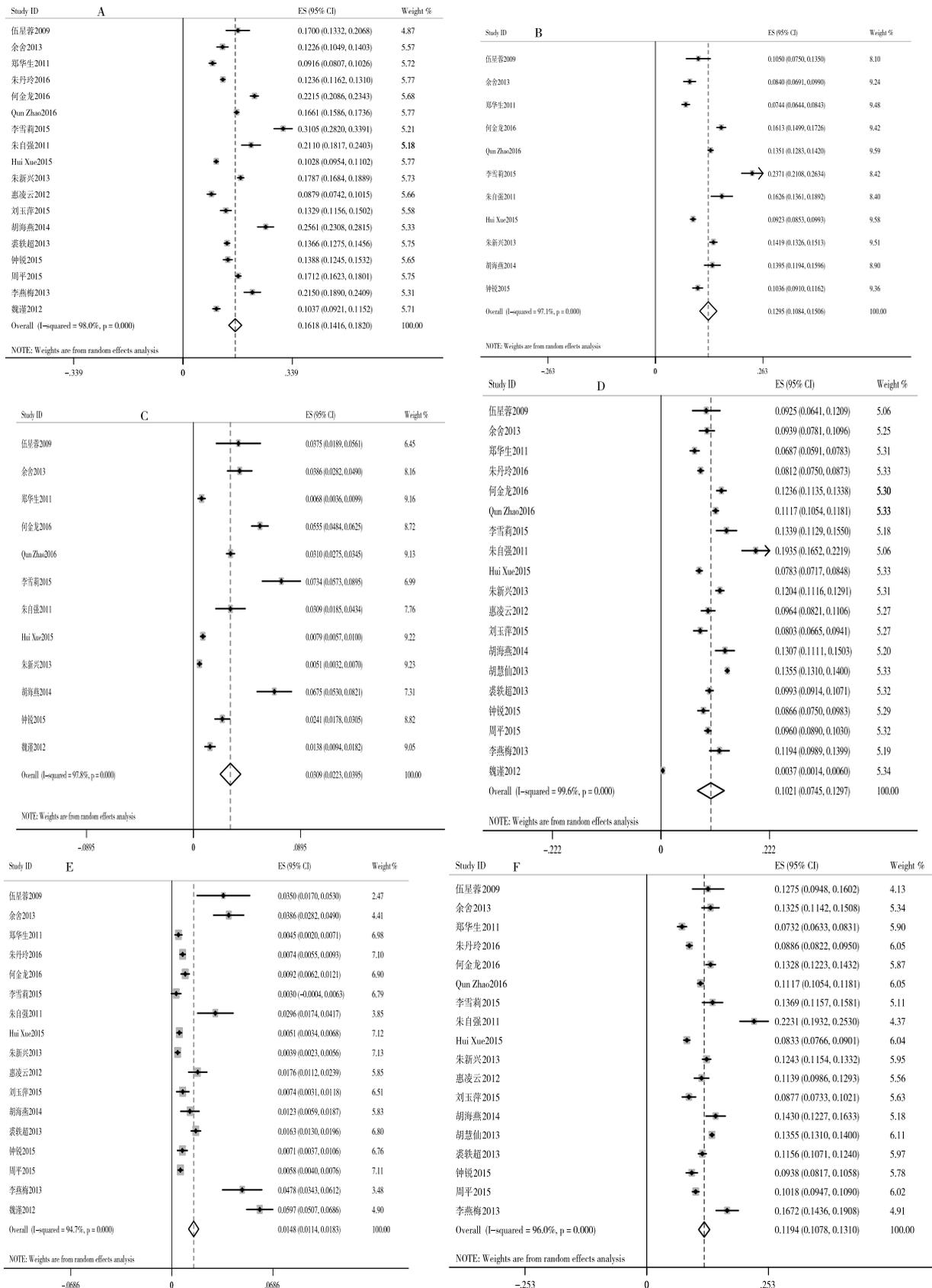


图 2 体检人群 HPV 及各型别感染的森林图

Figure 2. Prevalence of Each HPV Type in Females Undergoing Health Check-ups

A; Prevalence of HPV; B; Prevalence of high-risk HPV types; C; Prevalence of low-risk HPV types; D; Prevalence of high-risk HPV types covered by 9-valent vaccines; E; Prevalence of HPV6/11; F; Prevalence of HPV types covered by 9-valent vaccines

表 2 体检女性人群 HPV 及型别的感染情况分析

Table 2. Prevalence of Various HPV Types among Women Undergoing Health Check-ups

Factor	Study (n)	Number(n)	Positive number (n)	HPV Prevalence (95% CI) %	Adjusted HPV prevalence (95% CI) %
HPV prevalence	18	61,584	9,327	16.34(13.32,19.35)	16.18(14.16,18.20)
HrHPV	11	34,853	4,390	12.05(8.75,15.32)	12.95(10.85,15.06)
LrHPV	11	37,535	945	3.31(0.65,5.98)	3.28(2.33,4.22)
Hr in 9V HPV types	19	83,561	8,876	10.59(8.96,12.22)	9.66(8.29,9.04)
HPV6/11	17	52,097	655	1.56(0.81,2.31)	1.07(0.82,1.33)
9V HPV types	19	80,879	9,361	12.15(10.18,14.13)	11.64(10.41,12.87)
HPV16	19	83,561	2,076	2.84(1.98,3.69)	2.66(2.28,3.04)
HPV58	19	83,561	1,727	1.97(1.35,2.58)	1.94(1.65,2.22)
HPV33	19	83,561	751	0.88(0.53,1.23)	0.87(0.72,1.03)
HPV18	19	83,561	765	1.03(0.69,1.36)	0.87(0.73,1.01)
HPV66	17	52,097	300	0.64(0.32,0.96)	0.56(0.42,0.69)
HPV56	18	80,898	510	0.73(0.28,1.19)	0.67(0.51,0.84)
HPV31	19	83,561	575	0.58(0.34,0.82)	0.61(0.50,0.71)
HPV35	17	82,417	216	0.38(0.06,0.71)	0.22(0.16,0.29)
HPV45	18	81,911	230	0.17(0.07,0.25)	0.21(0.14,0.27)
HPV59	18	61,584	249	0.51(0.25,0.76)	0.38(0.27,0.49)
HPV51	16	79,016	414	0.74(0.06,1.54)	0.54(0.38,0.70)
HPV39	17	80,498	623	0.49(0.22,0.77)	0.62(0.43,0.81)
HPV52	19	83,561	2,860	3.11(1.62,4.59)	2.66(1.94,3.37)
HPV6	17	52,097	249	0.66(0.04,1.33)	0.46(0.33,0.58)
HPV11	16	51,089	278	0.61(0.11,0.55)	0.51(0.37,0.66)
HPV42	15	42,859	148	0.56(0.05,1.07)	0.32(0.21,0.42)
HPV68	18	81,911	671	0.84(0.37,1.31)	0.73(0.56,0.90)

Hr HPV: high-risk HPV types; Lr HPV: low-risk HPV types; Hr in 9V HPV types: high-risk HPV types covered by 9-valent vaccines (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58); 9-Valent HPV: HPV types covered by 9-valent vaccines (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6, 11).

2.4 地区亚组分析

按七大区分析显示正常体检人群女性中 HPV 感染率及 HPV 型别不同,其中 HPV 总的感染率最高的是华中地区 [17. 54% , 95% CI (16. 82, 18. 27) %], 最低的是西北 [8. 79% , 95% CI (7. 47, 10. 26) %]。体检人群中高危型感染率高的是华东地区 [14. 17% , 95% CI (13. 50, 14. 83) %], 最低的是西南地区 [3. 04% , 95% CI (2. 22, 4. 04) %], 低危型感染率最高的是华东地区 [3. 75% , 95% CI (2. 11, 6. 11) %], 最低的是西南地区 [0. 14% , 95% CI (0. 02, 0. 49) %]。九价 HPV 疫苗中高危型的感染率最高的华中和华东地区分别为 11. 36% [95% CI (9. 33, 13. 40) %] 和 11. 36% [95% CI (10. 75, 11. 97) %], 最低的东北地区为 7. 83% [95% CI (7. 18, 8. 51) %]; 九价 HPV 疫苗中低危型的感染率最高的华北地区为 3. 50% [95% CI (1. 93,

5. 80) %], 感染率最低的华中地区为 0. 30% [95% CI (0. 06, 0. 87) %]; 九价 HPV 疫苗中所有型的感染率最高的华北地区为 12. 75% [95% CI (9. 64, 16. 42) %], 最低的东北地区为 8. 34% [95% CI (7. 67, 9. 03) %]。华北地区最常见的 HPV 感染型别是 HPV-16/6/56/66/33/11, 东北地区最常见的 HPV 感染型别是 HPV-16/52/58/33/18/31, 华东地区最常见的 HPV 感染型别是 HPV-16/52/58/18/33/68, 华南地区最常见的 HPV 感染型别是 HPV-52/16/58/51/56/18, 华中地区最常见的 HPV 感染型别是 HPV-52/58/16/66/33/68, 西南地区最常见的 HPV 感染型别是 HPV-52/58/16/68/56/66, 西北地区最常见的 HPV 感染型别是 HPV-16/58/35/18/6/39, 见图 3。按南北方分区, 正常体检女性人群中 HPV 总的感染率、高危型和低危型感染率均高的是南方地区, 分别为 16. 65% [95% CI (14. 30, 19. 00) %], 13. 59% [95% CI

(10.77, 16.41)%] 和 4.01% [95% CI (2.57, 5.45)%], 南方高于北方, 差异有统计学意义, 九价疫苗低危型感染率则相反, 而九价疫苗中高危型及全部型别的感染率南北方差异无统计学意义, 其中南方最

常见的 HPV 感染型别是 HPV-52/16/58/18/33/56, 北方最常见的 HPV 感染型别是 HPV-16/52/58/33/18/11, 南北方地区均以 HPV16/58/52/33/18 高发, 低危型以 6, 11 为主, 见表 3。

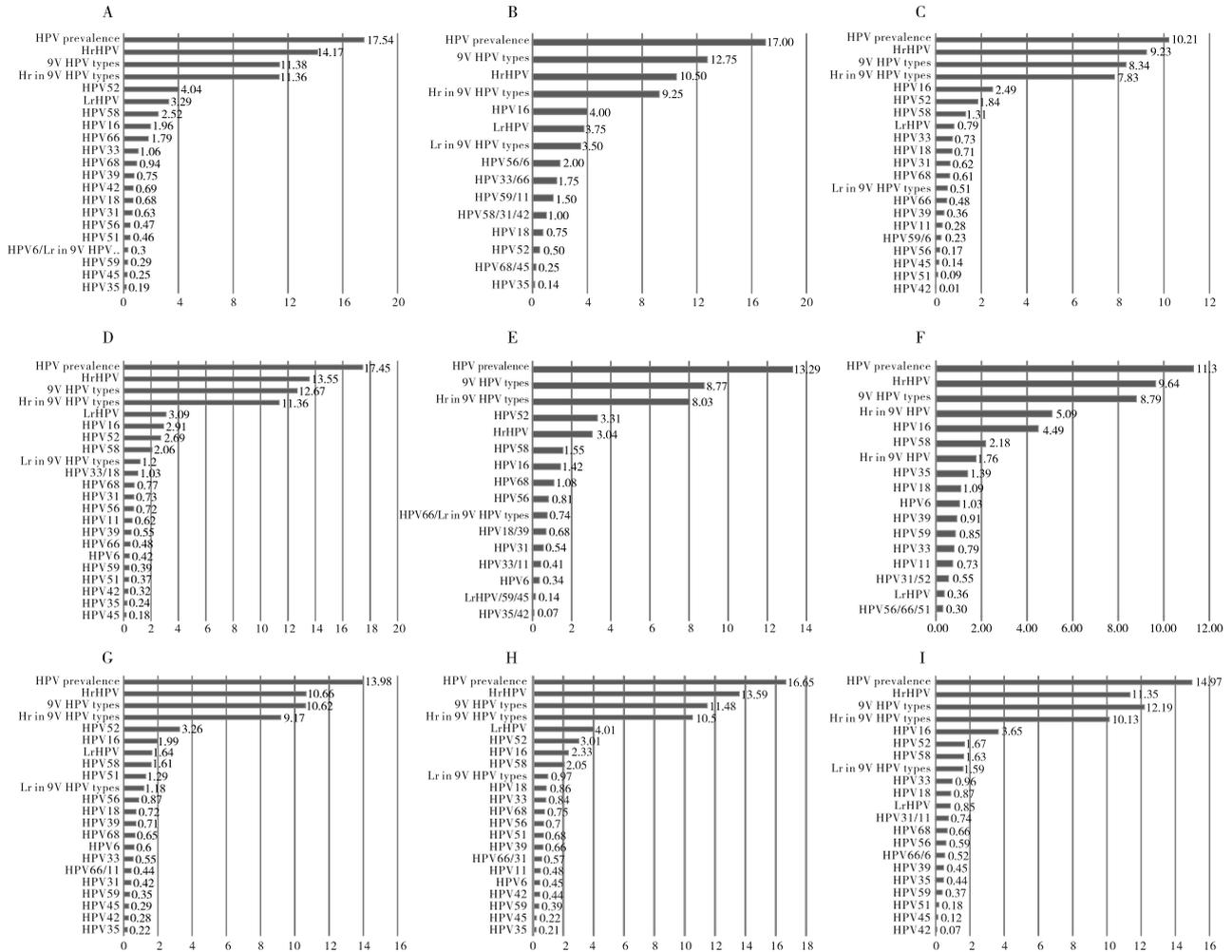


图 3 体检人群 HPV 及各型别分布在地理分区感染情况分析

Figure 3. Prevalence of Different Types of HPV in Women Undergoing Health Check-ups in Different Regions

East China: Shandong, Jiangsu, Anhui, Jiangxi, Zhejiang, Fujian and Shanghai; Central China: Henan, Hubei and Hunan; North China: Beijing, Tianjin, Hebei, Shanxi and Inner Mongolia; Northwest China: Ningxia, Xinjiang, Qinghai, Shaanxi and Gansu; Southwest China: Sichuan, Yunnan, Guizhou, Tibet and Chongqing; Northeast China: Liaoning, Jilin and Heilongjiang; South China: Guangdong, Guangxi and Hainan. The north and the south were divided with Qinling Mountain and Huaihe River as the boundary.

A: HPV and various types of infection in Central China; B: HPV and various types of infection North China; C: HPV and various types of infection in northeast; D: HPV and various types of infection in East China; E: HPV and various types of infection in Southwest; F: HPV and various types of infection in northwest; G: HPV and various types of infection in South China; H: HPV and various types of infection in South; I: HPV and various types of infection in North

表 3 体检女性人群宫颈细胞 HPV 及型别的地区分布

Table 3. HPV Types in Cervical Cells from Women Undergoing Health Check-ups in Different Regions

Factor	South (95% CI) %	North (95% CI) %	Factor	South (95% CI) %	North (95% CI) %
HPV prevalence	16.65 (14.30, 19.00)	14.97 (10.49, 19.45)	HPV35	0.21 (0.15, 0.26)	0.44 (0.16, 0.71)
HrHPV	13.59 (10.77, 16.41)	11.35 (7.50, 15.20)	HPV66	0.57 (0.40, 0.74)	0.52 (0.34, 0.71)
LrHPV	4.01 (2.57, 5.45)	0.85 (0.34, 1.35)	HPV31	0.57 (0.45, 0.69)	0.74 (0.53, 0.94)

(Table 3 continues on next page)

(Continued from previous page)

Factor	South (95% CI) %	North (95% CI) %	Factor	South (95% CI) %	North (95% CI) %
Hr in 9V HPV types	10.50(9.00, 12.00)	10.13(7.96, 12.30)	HPV6/11	0.97(0.68, 1.25)	1.59(0.93, 2.26)
9V HPV types	11.48(10.01, 12.94)	12.19(9.50, 14.87)	HPV68	0.75(0.54, 0.96)	0.66(0.42, 0.91)
HPV16	2.33(1.96, 2.70)	3.65(2.67, 4.63)	HPV59	0.39(0.26, 0.52)	0.37(0.18, 0.56)
HPV58	2.05(1.70, 2.39)	1.63(1.25, 2.00)	HPV51	0.68(0.46, 0.91)	0.18(0.07, 0.30)
HPV33	0.84(0.66, 1.03)	0.96(0.69, 1.24)	HPV56	0.70(0.53, 0.88)	0.59(0.23, 0.95)
HPV18	0.86(0.69, 1.03)	0.87(0.72, 1.02)	HPV52	3.01(2.17, 3.85)	1.67(0.69, 2.66)
HPV39	0.66(0.41, 0.90)	0.45(0.28, 0.62)	HPV6	0.45(0.30, 0.60)	0.52(0.24, 0.81)
HPV42	0.44(0.27, 0.61)	0.07(0.00, 0.18)	HPV11	0.48(0.32, 0.64)	0.74(0.35, 1.14)
HPV45	0.22(0.15, 0.30)	0.12(0.06, 0.18)			

Hr HPV: high-risk HPV types; Lr HPV: low-risk HPV types; Hr in 9vHPV types: high-risk HPV types covered by 9-valent vaccines (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58); 9-Valent HPV: all types covered by 9-valent vaccines (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6, 11).

2.5 HPV 总感染率的亚组分析

经非条件 Logistic 回归分析, HPV 型别感染率 PCR 引物系统及发表年限中差别的被引入最终模型。调整以上变量使用 GP5 + /6 + 引物系统检测出

的 HPV 调整感染率显著高于其它引物系统 ($P < 0.001$); 总 HPV 调整感染率随发表年限增加而增加 ($P < 0.001$)。见表 4。

表 4 HPV 总感染率的亚组分析

Table 4. Total Infection Rates of HPV in Different Subgroups

Factor	Study (n)	Number (n)	Ration	Adjusted HPV prevalence (95% CI) %	HPV prevalence (95% CI) %
HPV primers					
MY09/11	7	21,479	25.55	14.76(11.38, 18.13)	14.86(9.72, 20.01)
GP5 + /6 +	7	12,873	15.31	16.93(10.87, 22.99)	17.13(12.92, 22.62)
not mention	5	49,812	59.25	17.43(14.00, 20.86)	20.28(14.49, 27.44)
Publication period					
2009 ~ 2012	5	8,139	9.68	12.88(9.79, 15.96)	13.08(9.16, 17.00)
2013 ~ 2016	14	75,935	90.32	17.27(15.05, 19.49)	17.41(13.82, 21.16)

3 讨论

人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 是一种具有嗜皮肤性和粘膜性的双链环状 DNA 病毒, 目前证实的 HPV 的型别有 200 多种, 其中与女性生殖道感染相关的约 40 余种^[25-26], 并且 HR-HPV 持续感染是宫颈癌发生的必要病因。目前宫颈癌的预防措施主要是 HPV 疫苗接种和宫颈癌筛查, 二价和四价 HPV 疫苗可以预防 70.0%~84.5% 的宫颈癌。由于疫苗普及性不高, 很难形成有效的免疫屏障, 故现阶段宫颈癌最佳的预防措施是疫苗接种与宫颈癌筛查相结合。WHO 和美国 FDA 均提出用 HPV 分型检测作为宫颈癌筛查的方法。然而, 由于人体免疫系统能自动清除 HPV, 故 80% 女性的 HPV 感染为一过性, 仅有很少的患者会持续感染 HPV, 从而形成病变。在我国, 目前仍缺少成规模的 HPV 分子流行病学调查, 尤其是针对体检人群中 HPV 感染型

别以及感染率的数据缺乏, 但是 IARC 研究证实 HPV 感染率及型别分布存在地域性的差异。本研究针对以上情况, 分析体检女性人群中 HPV 及各型别感染情况、地域分布。与之前的 meta 分析研究相比^[27-28], 本研究中更具有地域性与人群特征, 更能反映中国体检女性人群的实际状况。

我国正常体检女性人群中 HPV 总的感染率为 16.34%, 经调整后总的 HPV 调整感染率为 16.18%, 与李霓等^[29]学者的研究结果相近。说明我国体检女性人群 HPV 感染率处于稳定状态, 加强宫颈癌疫苗接种、宫颈癌的筛查以及防治知识宣教意义重大。同时, 本研究中并未区分 HPV 的单重与多重感染的情况, 故得到的结果可能会高于某些地区的研究报道。目前关于我国大陆地区健康体检女性高危型和低危型感染率的 meta 报道不多, 本研究得到的结果分别为 12.95% 和 3.28%, 可以看出大陆地区体检女性中高危型、低危型的感染较重, 其危

害性不容忽视。本研究证实,不同型别的 HPV 感染率不同,其中高危型主要以 HPV16、HPV52、HPV58、HPV18 及 HPV33 为主,这与岑尧等^[30]的研究报道一致,可见以上 HPV 型别是大陆女性体检人群中比较常见的感染类型,进一步证实 HPV16、HPV52、HPV58 是中国女性人群优势感染型别,其对中国女性宫颈致癌作用不容忽视。本研究中低危型主要以 HPV6、HPV11 及 HPV42 为主,提示大陆女性体检人群中尖锐湿疣的潜在发病风险不容小觑,可能会存在低估的问题。在本研究中可以看出九价疫苗中高危型、低危型以及所有型别的感染率低于总的 HPV 高危型、低危型以及总的感染率,提示体检人群接种九价 HPV 或可防治绝大多数的 HPV 感染,即大幅度降低宫颈癌的发病率,但是并不能完全防治,还需要进行宫颈癌筛查。

本研究发现大陆健康体检女性人群中 HPV 型别的分布在我国大陆地区存在一定地域差别,其中总 HPV、高危型与低危型感染率最高的地区是华东地区,感染率最低的是西北和西南地区,7 大区中 HPV 感染率及型别不同,九价 HPV 疫苗中高危型、低危型以及总的感染率存在地区性,但是各个地区均有感染,若在各个地区接种九价 HPV 疫苗防治效果较好,尤其是在华中、华东地区更为明显。目前我国大陆关于 HPV 感染率及型别分布的地区差异,可能与中国大陆地区对 HPV 检测方法不同,各地区经济、医疗卫生状况以及人群自我保健意识等有关。本研究中证实,正常体检人群女性中 HPV 总的感染率、高危型和低危型感染率南方高于北方差异有统计学意义,与研究报道不一致^[30],可能与本研究中选取的是健康体检人群有关,另一方面与不同的基因型之间复杂的相互作用、宿主的免疫遗传因素、研究对象的生活习惯等有关。九价 HPV 疫苗中低危型感染率北方高于南方,而九价 HPV 疫苗中高危型及全部型别的感染率南北方差异无统计学意义,提示对南北方接种九价 HPV 疫苗防治效果显著。其中南方最常见的 HPV 感染型别是 HPV-52/16/58/18/33/56,北方最常见的 HPV 感染型别是 HPV-16/52/58/33/18/11,可见中国大陆健康体检人群中 HPV 感染型别具有一定地域性,这可为个体化宫颈癌防治、接种类型等提供参考依据。

经非条件 Logistic 回归分析,证实使用 GP5 +/6 + 引物以及未做报道的系统检测出的 HPV 调整感染率显著高于其它引物系统,与文献报道一致,证实 GP5 +/6 是目前世界上实验室最常采用的 HPV 检

测通用引物系统,同时引物联合使用提高检测的灵敏度^[29]。而总 HPV 调整感染率随发表年限增加而增加,与文献报道一致,可能与不断完善的实验室检测手段和高质量的标本取材等有关。

虽然本研究样本量相对较大,但是地区亚组分析样本量相对不足。因此,进行体检女性人群 HPV 及型别分布的研究,存在一定的局限性:(1)样本的代表性;(2)实验室的技术、操作水平以及规范化的程度等,对 HPV 感染率均有一定的影响;(3)由于文献中所采用的引物系统多样性以及来源不同等造成 HPV 型别及感染率等有差异。

总之,HPV16、HPV52、HPV58、HPV18 及 HPV33 在我国大陆地区体检女性人群中具有潜在危害,同时提示不同地区(七大区、南北方) HPV 感染的型别以及感染率存在差异,为宫颈癌的个体化防治以及疫苗接种提供了参考依据;对九价 HPV 疫苗所包含的 HPV 型别的研究证实,我国体检女性人群接种 HPV 疫苗具有重要作用。为消除宫颈癌对中国妇女的危害,目前的最佳防治措施是 HPV 疫苗接种与宫颈癌的筛查相结合^[31],这在我国具有重要的意义。

作者声明:本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

利益冲突:本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

[参考文献]

- [1] Chang FX, Chao D, Rong SZ, et al. Trends in geographical disparities for cervical cancer mortality in China from 1973 to 2013: a subnational spatio-temporal study[J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(6): 487-495.
- [2] Xue TL, Rong SZ, Xue ML, et al. Trends of incidence rate and age at diagnosis for cervical cancer in China, from 2000 to 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(6): 477-486.
- [3] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer Statistics in China[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [4] Munoz N. Human papilloma virus and cancer: the epidemiological evidence[J]. Clin Virol, 2000, 19(1-2): 1-5.
- [5] Munoz N, Bosch FX. Cervical cancer and human papillomavirus: epidemiological evidence and perspectives for prevention [J].

- Salud Publica Mex, 1997, 39(4) : 274-282.
- [6] 伍星蓉,朱威,张海萍,等. 400 例健康体检妇女宫颈感染人乳头瘤状病毒基因亚型的检测及分析[J]. 首都医科大学学报, 2009, 30(4) : 560-562.
- [7] 余舍. 女性人乳头瘤病毒感染基因类型分析[J]. 医药前沿, 2013, (19) : 123-124.
- [8] 郑华生,郑迪楠,李剑民,等. 2663 例普通女性 HPV 感染调查及其亚型分布[J]. 当代医学, 2011, 17(21) : 20-21, 109.
- [9] 朱丹玲,马健,廖慧霞,等. 7588 例女性健康体检者 HPV 感染情况及相关因素分析[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2016, 7(3) : 25-27, 35.
- [10] 何金龙,黄丽珍,夏威夷,等. 海口地区 4037 例健康体检女性 HPV 亚型感染的研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2016, 36(12) : 918-923.
- [11] Qun Z, Zhi HC, Zhi YE, et al. Human papillomavirus infection and its risk factors among women receiving health check-up in Changsha area[J]. Int J ClinExp Med, 2016, 9(5) : 8550-8556.
- [12] 李雪莉,章先桂,李红英. 宜昌地区妇女人乳头瘤病毒感染特征分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(16) : 1261-1265.
- [13] 朱自强,王秋伟,黄瑞萍,等. 常州地区妇女 HPV 感染状况调查[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(10) : 1934-1936.
- [14] Hui X, Xu YL, Tian RL, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection in asymptomatic women in Liaoning Province, China[J]. J Med Virol, 2015, 87(7) : 1248-1253.
- [15] 朱新兴,李学军,杨长春,等. 人乳头瘤病毒亚型流行情况调查指导疫苗的开发和引进[J]. 现代预防医学, 2013, 40(23) : 4425-4427.
- [16] 惠凌云,王亚文,冯艾,等. 西安市 1650 例已婚妇女宫颈细胞 HPV 感染调查分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2012, 23(6) : 738-741.
- [17] 刘玉萍,沈太敏,帅平,等. 成都市健康体检妇女人乳头状瘤病毒感染及基因亚型分析[J]. 实用医院临床杂志, 2015, 12(6) : 52-54.
- [18] 胡海燕,许照美,杨晓丹,等. 天台县女性宫颈人乳头状瘤病毒感染状况及基因型别分布[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(22) : 3275-3278.
- [19] 胡慧仙. 高危型 HPV 在健康人群中的感染状况分析[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(20) : 60-61.
- [20] 裘铁超. 浙江省绍兴地区宫颈人乳头瘤病毒感染流行病学调查[J]. 疾病监测. 2013, 28(9) : 743-747.
- [21] 魏谨,耿建祥,朴正爱,等. 已婚女性宫颈细胞中人乳头状瘤病毒感染的基因分型研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(23) : 5202-5205.
- [22] 周平,周武,沈默. 温州地区女性体检人群人乳头状瘤病毒感染及分布情况研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(19) : 3353-3355.
- [23] 李燕梅,许兴晶,孙学民. 山东东营地区健康女性 HPV 普查的研究[J]. 医学检验与临床, 2013, 24(6) : 34-38.
- [24] 钟锐,汪敏. 2240 例体检中心女性 HPV 感染状况及基因型分析[J]. 医学信息, 2015, (32) : 19-20.
- [25] Van Doorslaer K, Tan Q, Xirasagar S, et al. The papilloma virus episteme : a central resource for papillomavirus sequence data analysis[J]. Nucleic Acids Res, 2012, 41(D1) : D571-D578.
- [26] Halec G, Alemany L, Lloveras B, et al. Pathogenic role of the eight probably/possibly carcinogenic HPV types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 and 82 in cervical cancer[J]. J Pathol, 2014, 234(4) : 441-451.
- [27] 鲍彦平,李霓,王鹤,等. 中国妇女子宫颈人乳头瘤病毒型别分布的 Meta 分析[J]. 中华流行病学杂志, 2007, 28(10) : 941-946.
- [28] 张东红,林美珊. 人乳头瘤病毒在国人宫颈病变中感染及型别分布特征的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2010, 13(12) : 1287-1290.
- [29] 李霓,张思维,陈万青. 亚洲妇女宫颈癌中人乳头状瘤病毒型别分布的 Meta 分析[J]. 中国肿瘤, 2010, 19(3) : 195-201.
- [30] 岑尧,张翠英,张雅丽,等. 中国女性人乳头瘤病毒感染状况及高危型别分布的 Meta 分析[J]. 癌症进展, 2013, 11(1) : 75-81.
- [31] 余艳琴,乔友林. 中国 HPV 预防性疫苗防治宫颈癌的应用前景[J]. 肿瘤预防与治疗, 2018, 31(4) : 237-241.