

青岛地区男性人乳头瘤病毒基因型分布

马祥钰, 江水, 许璐璐, 陈官芝

青岛大学附属医院市南院区皮肤科, 山东 青岛
Email: maxgyu@126.com

收稿日期: 2021年3月12日; 录用日期: 2021年4月7日; 发布日期: 2021年4月15日

摘要

背景: 高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)是宫颈癌的主要病因, 它对男性患者尤其是免疫缺陷者也具有致癌作用。生殖器HPV主要通过性传播感染, 了解HPV亚型分布对于预防和阻断女性HPV感染也具有重要意义。我们对青岛地区门诊男性就诊者的HPV基因型分布进行了研究。方法: 对2019年1月至2020年12月在青岛地区门诊就诊的男性患者(≥ 18 岁) HPV检验结果进行分析。多重实时定量聚合酶链反应(QPCR)检测了17种高危型HPV (HR-HPV)基因型和6种低危型HPV (LR-HPV)基因型。结果: 在1162名参与者中, 425名患者被诊断为尖锐湿疣(CA), 737名患者为无症状男性。HPV总感染率为35.7% (415/1162), HR-HPV阳性率为20.7% (241/1162)。HPV52 (9.2%, 107/1162)是最常见的HR-HPV基因型, 其次是HPV16 (8.8%, 102/1162)、51 (6.1%, 71/1162)、53 (5.7%, 66/1162)。基因型16、52、51、59和66在CA患者中最常见。在我们所评估的地区, 九价HPV预防性疫苗覆盖的31、33和45基因型的流行率较低。结论: HPV52、16、51、53和59是青岛地区男性最常见的HR-HPV基因型。值得关注的是, HPV51、53和59目前不在四价或九价HPV疫苗的覆盖范围内。

关键词

人乳头瘤病毒, 男性, 基因型分布

Distribution of Human Papillomavirus Genotypes in Men in Qingdao

Xiangyu Ma, Shui Jiang, Lulu Xu, Guanzhi Chen

Department of Dermatology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: maxgyu@126.com

Received: Mar. 12th, 2021; accepted: Apr. 7th, 2021; published: Apr. 15th, 2021

Abstract

Background: High-risk human papillomavirus (HR-HPV) is the main cause of cervical cancer, and

it can also cause cancer in men, especially in patients with immunodeficiency. Genital HPV is mainly transmitted through sexual transmission. Understanding the distribution of HPV subtypes is also of great significance to prevent and block female HPV infection. We studied the distribution of HPV genotypes in men with HPV infection in Qingdao. Methods: The HPV test results of male patients (≥ 18 years old) in outpatients in Qingdao area from January 2019 to December 2020 were analyzed. Seventeen high-risk HPV (HR-HPV) genotypes and six low-risk HPV (LR-HPV) genotypes were detected by multiplex real-time quantitative polymerase chain reaction (PCR). Results: Among the 1162 participants, 425 were diagnosed with condyloma acuminatum (CA), and 737 patients were asymptomatic males. The total infection rate of HPV was 35.7% (415/1162), and the positive rate of HR-HPV was 20.7% (241/1162). HPV52 (9.2%, 107/1162) is the most common HR genotype, followed by HPV16 (8.8%, 102/1162), 51 (6.1%, 71/1162), and 53 (5.7%, 66/1162). Genotypes 16, 51, 52, 59 and 66 are the most common in patients with CA. In the evaluated area, the prevalence of 31, 33 and 45 genotypes covered by 9-valent HPV prophylactic vaccine was lower. Conclusion: HPV52, 16, 51, 53 and 59 are the most common HR genotypes in men in Qingdao. It is worth noting that HPV 51, 53 and 59 are not currently covered by 4-valent or 9-valent HPV vaccines.

Keywords

Human Papillomavirus, Men, Genotypic Distribution

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

人乳头瘤病毒(HPV)是最常见的性传播疾病, 极易通过皮肤黏膜接触传播, 约占世界人口的 11%。HPV 感染在大多数情况下往往是短暂的, 病毒可以被免疫系统有效地清除[1], 但有时它会持续存在, 并导致生殖器良性病变甚至癌症[2]。目前的研究已经明确 HPV 是宫颈癌的病因, 也是女性外阴恶性肿瘤的一部分。男性的感染率也很高, 特别是在高危性行为的男性中[3] [4]。据估计, 大约三分之一的阴茎癌和高达 90%的肛门癌是由 HPV 引起的, 这在最近几年呈现出不断增长的发病率, 总体而言, HPV 约占全球癌症负担的 5% [5]。

迄今为止, 已发现 200 多种 HPV 亚型, 其中约 40 种可导致生殖道感染。根据 HPV 与宫颈癌的关系, 可将其分为低危型 HPV (LR-HPV)和高危型 HPV (HR-HPV)两类[6]。LR-HPV 或非致癌 HPV 类别包括 6、11、40、42、44、54、61、72、81 和 89 基因型, 可导致生殖器疣和其他良性病变。HR-HPV 或致癌性 HPV 类别包括 12 种 α 粘膜 HPV 型(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58 和 59)和某些可能致癌的其他类型(如 68、66 和 82), 这类人乳头瘤病毒(HPV)基因型会导致高度恶性病变, 并导致几乎所有宫颈癌以及部分肛门癌、外阴癌、阴道癌和阴茎癌[7]。

HPV 基因型分布因地区和人口而异[8]。HPV16 是在世界范围内检测到的 HPV 相关癌症中最常见的类型[9], 与其他 HPV 类型相比, 地理分布的差异较小, 其次是 HPV18。HPV52 和 58 是亚洲[10] [11]地区女性的流行亚型。考虑到 HPV 毒株表现出不同的致病性, 目前的疫苗只对某些 HPV 类型提供保护, HPV 类型的特定区域变异可能会影响疫苗接种的效果。因此, 在开发和应用 HPV 疫苗之前, 应对 HPV 基因型分布进行全面评估, 以确定预防效果。

由于目前 HPV 尚无治愈方法, 接种 HPV 疫苗已成为降低感染率的最重要策略。2006 年发布了对女性青少年接种 HPV 疫苗的初步建议, 截至 2017 年底, 全球已有 71 个国家批准使用 HPV 疫苗[12]。市场上有三种预防性 HPV 疫苗: 针对 HPV16 和 18 的双价疫苗; 针对 HPV6、11、16 和 18 的四价疫苗; 以及针对 HPV6、11、16、18、18、31、33、45、52 的九价疫苗。

由于对性传播感染(STI)的认识不足, 及 HPV 疫苗接种仍未纳入中国大陆的国家免疫规划, 中国正面临着 HPV 感染及其不良后果日益增长的威胁[13]。最近, 现有的三种预防 HPV 感染的疫苗已获得批准, 但尚未推荐给男性。在本研究中, 我们调查了青岛地区门诊确诊的男性患者中 HR-HPV 的基因型分布。

2. 方法和研究对象

2.1. 研究对象

这是一项横断面研究, 研究对象为 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在青岛地区门诊进行人乳头瘤病毒检测的男性患者, 通过医渡云数据库收集他们的年龄、感染 HPV 基因型及临床诊断等相关信息。我们排除了那些曾接种过 HPV 疫苗的患者。

2.2. 伦理声明

从所有参与者都获得了道德声明和知情同意, 这项研究确保了保密性和匿名性。

2.3. 检测方法

用拭子从阴茎、冠状沟等处采集临床标本, 进行 HPV DNA 提取、检测和分型, 然后将其组合成一个样本。根据制造商的说明, 使用 QIAamp DNA Mini Kit (德国希尔登的 Qiagen)从样本中提取 DNA。HPV DNA 检测采用高危人乳头瘤病毒(HPV)基因分型实时 PCR 试剂盒(Liferiver, 中国, 上海)。该试剂盒检测 23 种 HPV 基因型: 17 种 HR-HPV (16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、72 和 82)和 6 种 LR-HPV (6、11、42、43、81 和 83)。

2.4. 人乳头状瘤病毒 DNA 的提取、检测和分型

通过实时聚合酶链式反应系统进行检测, 可检测出 17 种 HR-HPV (16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、72 和 82)和 6 种 LR-HPV (6、11、42、43、81 和 83)。

2.5. 统计分析

使用 SPSS17.0 (IBM, Armonk, NY, USA)进行统计分析。用卡方检验和 Fisher 精确检验比较 HR-HPV 阳性和 HR-HPV 阴性男性的年龄分布。显著检验阈值设为 $p < 0.05$ (双尾), $p < 0.01$ 为高度显著检验。

3. 结果

3.1. 生殖器人乳头瘤病毒感染的流行情况

本研究共检测 1162 名男性生殖器 HPV 感染。中位年龄 34 岁(18~67 岁), 其中 20~49 岁占 93.4% (1086/1162)。HPV 总感染率为 35.7% (415/1162), HR-HPV 阳性率为 20.7% (241/1162)。

3.2. 人乳头瘤病毒基因型分布

HR-HPV 基因型分布最常见的基因型是 HPV52, 占全部受试者的 9.2% (107/1162), 其次是 HPV16 (8.8%, 102/1162), 其次是 (6.1%, 71/1162)、53 (5.7%, 66/1162)。在评估地区, 九价 HPV 预防性疫苗覆盖

的 31、33 和 45 基因型的流行率较低(图 1)。

3.3. 尖锐湿疣患者人乳头瘤病毒基因型分布

HR-HPV 基因型 16 (9.9%, 42/425)、51 (8.0%, 34/425)、52 (9.4%, 40/425)、59 (6.1%, 26/425)和 66 (6.4%, 27/425)在 CA 患者中最常见(图 2)。

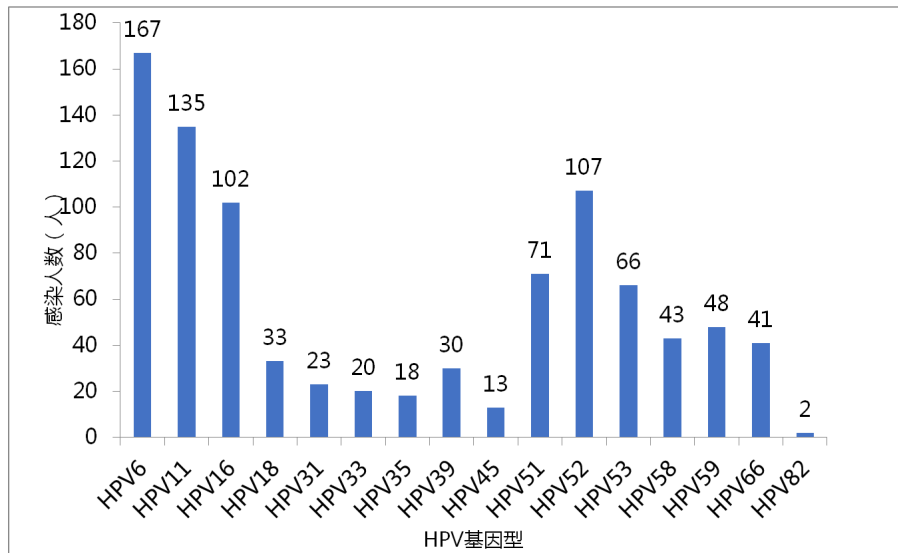


Figure 1. Distribution of human papillomavirus genotypes in all male patients

图 1. 所有男性就诊者人乳头瘤病毒基因型分布

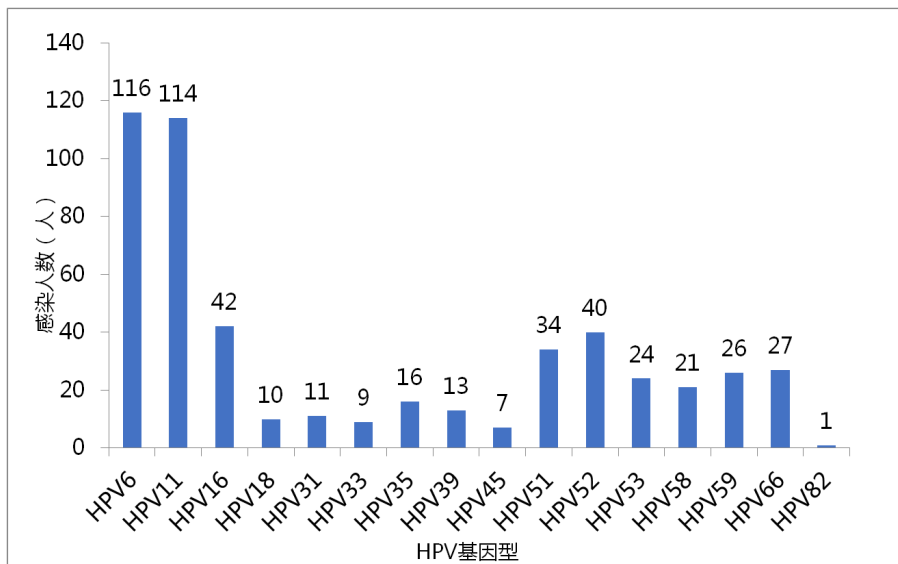


Figure 2. Distribution of human papillomavirus genotypes in patients with condyloma acuminatum

图 2. 尖锐湿疣患者人乳头瘤病毒基因型分布

4. 讨论

人乳头瘤病毒感染在世界范围内得到了广泛的研究, HR-HPV 被认为是宫颈癌的病因[14]。针对某些 HR-HPV 类型的疫苗已经被开发出来, 并被证明在预防 HPV 感染方面是有效的。据估计, 九价疫苗可以

预防 80% 的 HPV 感染、90% 以上的宫颈癌和肛门癌，以及部分由某些 HPV 类型引起的阴茎癌、外阴癌、阴道癌和口咽癌[5]。

确定男性 HPV 感染的特征对于预防男性生殖器癌，进而预防女性 HPV 感染，从而降低宫颈癌发病率至关重要。尽管如此，大多数关于中国人乳头瘤病毒感染的研究[15]是在女性中进行的，只有少数研究是在男性中进行的[16] [17]。在本研究中，我们评估了我们门诊男性生殖器 HPV 的患病率和基因型分布。HPV 型疫苗的广泛免疫程序会影响 HPV 型的分布，但我们研究的参与者从未接种过 HPV 疫苗。因此，我们的研究结果提供了青岛地区男性性行为人群中 HPV 分型流行率的初步信息。不同地区的人乳头状瘤病毒流行率差异很大[18]，在世界各地观察到的差异超过 5 倍。

我们发现青岛地区门诊就诊的男性 HR-HPV 感染率为 20.7%，低于西方国家的研究报告，但高于其他研究的报告[19] [20]，这些差异可能与不同国家之间的性别偏好、检测的人乳头瘤病毒类型、用于检测人乳头瘤病毒的技术以及标本的差异有关。青岛地区的实际 HPV 流行率可能与我们研究中检测到的不同，因为我们 STI 诊所的男性可能不能代表普通健康人群。我们的大多数研究参与者表现出高危性行为，包括商业性行为、多性伴、男男性接触者和感染 HR-HPV 的女性伴侣。

HR-HPV 基因型分布在不同国家和人群中表现出多样性。一项对 100 万名细胞学正常的妇女进行的荟萃分析显示，世界上最常见的 5 种基因型是 HPV16、18、52、31 和 58 [21]，而另一种荟萃分析将 HPV16、18、33、45 和 31 列为全球宫颈癌中最常见的基因型[22]。在亚洲的健康妇女和宫颈病变妇女中，HPV52 和 58 型是除 HPV16 型外最常见的两种基因型。两项研究[23] [24]分析了 HPV16、58、51、39 和 52 基因型在中国的分布，发现上海地区最常见的基因型为 HPV16、58、51、39 和 52，而广东地区的 HPV52、16、81 和 58 为最常见基因型。HPV16 是全世界所有 HPV 感染(宫颈和非宫颈)中最常见的高危基因型，而其他基因型的流行率在不同地区和人群之间差异很大。HPV31 和 HPV33 在欧洲和北美的生殖器病变中通常被检测到，而 HPV52 和 HPV58 在亚洲更普遍[10]。

在我们的研究中，我们检测到疫苗靶向 HPV 基因型的较高流行率，这归因于该地区的男性通常没有接种 HPV 疫苗。例如，四价或九价 HPV 疫苗可以预防 HPV16、18 和 52。HPV 31、33 和 45 也是疫苗的靶标，在大多数发达国家非常流行，在我们的研究中显示出较低的流行率。而我国该地区 HPV52、51、53 和 59 的流行率较高，但新的九价 HPV 疫苗不能覆盖这些基因型，因此疫苗不能预防这些基因型，这表明新的 HPV 疫苗应该考虑覆盖该地区较高流行率的 HPV 基因型。此外，我们的数据也为进一步开发用于生殖器 HPV 感染的杀微生物制剂提供了新的基础数。

5. 结论

我们在青岛地区门诊的 CA 患者和无症状的男性中发现了较高的 HPV 感染率。我们的研究显示，并不是所有感染率较高的 HPV 基因型都被九价疫苗所覆盖。由于 HPV 可能会导致病毒持续传播给性伴侣，我们有必要对 HPV 阳性男性者 HPV 感染亚型进行持续监测。

基金项目

山东省医药卫生科技发展计划项目(项目编号: 2019 WS470)。

参考文献

- [1] Nyitray, A.G., Carvalhoda Silva, R.J., Baggio, M.L., Smith, D., Abrahamsen, M., Papenfuss, M., Lin, H.Y., Quiterio, M., Salmerón, J., Lazcano-Ponce, E., Villa, L.L. and Giuliano, A.R. (2011) Six-Month Incidence, Persistence, and Factors Associated with Persistence of Anal Human Papillomavirus in Men: The HPV in Men Study. *Journal of Infectious Diseases*, **204**, 1711-1722. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir637>
- [2] Forman, D., de Martel, C., Lacey, C.J., Soerjomataram, I., Lortet-Tieulent, J., Bruni, L., Vignat, J., Ferlay, J., Bray, F.,

- Plummer, M. and Franceschi, S. (2012) Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. *Vaccine*, **30**, F12-F23. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.055>
- [3] Raghavendran, A., Hernandez, A.L., Lensing, S., Gnanamony, M., Karthik, R., Sivasubramanian, M., Kannangai, R., Abraham, P., Mathai, D. and Palefsky, J.M. (2017) Genital Human Papillomavirus Infection in Indian HIV-Seropositive Men Who Have Sex with Men. *Sexually Transmitted Diseases*, **44**, 173-180. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000564>
- [4] Rob, F., Tachezy, R., Pichlík, T., Rob, L., Kružicová, Z., Hamšíková, E., Šmahelová, J. and Hercogová, J. (2017) High Prevalence of Genital HPV Infection among Long-Term Monogamous Partners of Women with Cervical Dysplasia or Genital Warts—Another Reason for HPV Vaccination of Boys. *Dermatologic Therapy*, **30**, e12435. <https://doi.org/10.1111/dth.12435>
- [5] Tota, J.E., Chevarie-Davis, M., Richardson, L.A., Devries, M. and Franco, E.L. (2011) Epidemiology and Burden of HPV Infection and Related Diseases: Implications for Prevention Strategies. *Preventive Medicine*, **53**, S12-S21. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.08.017>
- [6] Santos-López, G., Márquez-Domínguez, L., Reyes-Leyva, J. and Vallejo-Ruiz, V. (2015) General Aspects of Structure, Classification and Replication of Human Papillomavirus. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, **53**, S166-S171.
- [7] Crow, J.M. (2012) HPV: The Global Burden. *Nature*, **488**, S2-S3. <https://doi.org/10.1038/488S2a>
- [8] Clifford, G.M., Gallus, S., Herrero, R., Muñoz, N., Snijders, P.J., Vaccarella, S., Anh, P.T., Ferreccio, C., Hieu, N.T., Matos, E., Molano, M., Rajkumar, R., Ronco, G., de Sanjosé, S., Shin, H.R., Sukvirach, S., Thomas, J.O., Tunsakul, S., Meijer, C.J. and Franceschi, S. (2005) Worldwide Distribution of Human Papillomavirus Types in Cytologically Normal Women in the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys: A Pooled Analysis. *Lancet*, **366**, 991-998. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67069-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67069-9)
- [9] Sandri, M.T., Riggio, D., Salvatici, M., Passerini, R., Zorzino, L., Boveri, S., Radice, D., Spolti, N. and Sideri, M. (2009) Typing of Human Papillomavirus in Women with Cervical Lesions: Prevalence and Distribution of Different Genotypes. *Journal of Medical Virology*, **81**, 271-277. <https://doi.org/10.1002/jmv.21382>
- [10] Wang, R., Guo, X.L., Wisman, G.B., Schuurin, E., Wang, W.F., Zeng, Z.Y., Zhu, H. and Wu, S.W. (2015) Nationwide Prevalence of Human Papillomavirus Infection and Viral Genotype Distribution in 37 Cities in China. *BMC Infectious Diseases*, **15**, Article No. 257. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0998-5>
- [11] Yamasaki, K., Miura, K., Shimada, T., Ikemoto, R., Miura, S., Murakami, M., Sameshima, T., Fujishita, A., Kotera, K., Kinoshita, A., Yoshiura, K. and Masuzaki, H. (2011) Pre-Vaccination Epidemiology of Human Papillomavirus Infections in Japanese Women with Abnormal Cytology. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **37**, 1666-1670. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01601.x>
- [12] World Health Organization (2017) Human Papillomavirus Vaccines: WHO Position Paper, May 2017—Recommendations. *Vaccine*, **35**, 5753-5755. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.069>
- [13] Zhang, Y., Wang, Y., Liu, L., Fan, Y., Liu, Z., Wang, Y. and Nie, S. (2016) Awareness and Knowledge about Human Papillomavirus Vaccination and Its Acceptance in China: A Meta-Analysis of 58 Observational Studies. *BMC Public Health*, **16**, Article No. 216. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2873-8>
- [14] Li, J., Huang, R., Schmidt, J.E. and Qiao, Y.L. (2013) Epidemiological Features of Human Papillomavirus (HPV) Infection among Women Living in Mainland China. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **14**, 4015-4023. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.7.4015>
- [15] Chen, X., Xu, H., Xu, W., Zeng, W., Liu, J., Wu, Q., Zhao, X. and Jiang, T. (2017) Prevalence and Genotype Distribution of Human Papillomavirus in 961,029 Screening Tests in Southeastern China (Zhejiang Province) between 2011 and 2015. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 14813. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13299-y>
- [16] Liu, M., Liu, F., Pan, Y., He, Z., Guo, C., Zhang, C., Li, X., Hang, D., Wang, Q., Liu, Y., Li, J., Liu, Z., Cai, H. and Ke, Y. (2018) Viral Load in the Natural History of Human Papillomavirus Infection among Men in Rural China: A Population-Based Prospective Study. *Clinical Infectious Diseases*, **67**, 1861-1867. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy376>
- [17] Qian, H.Z., Hu, Y., Carlucci, J.G., Yin, L., Li, X., Giuliano, A.R., Li, D., Gao, L., Shao, Y. and Vermund, S.H. (2017) Human Immunodeficiency Virus Status Differentially Associated with Genital and Anal Human Papillomavirus Infection among Chinese Men Who Have Sex with Men: A Cross-Sectional Survey. *Sexually Transmitted Diseases*, **44**, 656-662. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000672>
- [18] de Sanjosé, S., Diaz, M., Castellsagué, X., Clifford, G., Bruni, L., Muñoz, N. and Bosch, F.X. (2007) Worldwide Prevalence and Genotype Distribution of Cervical Human Papillomavirus DNA in Women with Normal Cytology: A Meta-Analysis. *Lancet Infectious Diseases*, **7**, 453-459. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70158-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70158-5)
- [19] Afonso, L.A., Cordeiro, T.I., Carestiatto, F.N., Ornellas, A.A., Alves, G. and Cavalcanti, S.M. (2016) High Risk Human Papillomavirus Infection of the Foreskin in Asymptomatic Men and Patients with Phimosis. *Journal of Urology*, **195**,

-
- 1784-1789. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.12.096>
- [20] Colón-López, V., Ortiz, A.P., DelToro-Mejías, L., Clatts, M.C. and Palefsky, J.M. (2014) Epidemiology of Anal HPV Infection in High-Risk Men Attending a Sexually Transmitted Infection Clinic in Puerto Rico. *PLoS ONE*, **9**, e83209. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083209>
- [21] Bruni, L., Diaz, M., Castellsagué, X., Ferrer, E., Bosch, F.X. and de Sanjosé, S. (2010) Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *Journal of Infectious Diseases*, **202**, 1789-1799. <https://doi.org/10.1086/657321>
- [22] Giuliano, A.R., Lu, B., Nielson, C.M., Flores, R., Papenfuss, M.R., Lee, J.H., Abrahamsen, M. and Harris, R.B. (2008) Age-Specific Prevalence, Incidence, and Duration of Human Papillomavirus Infections in a Cohort of 290 US Men. *Journal of Infectious Diseases*, **198**, 827-835. <https://doi.org/10.1086/591095>
- [23] Chen, X., Li, L., Lai, Y., Liu, Q., Yan, J. and Tang, Y. (2016) Characteristics of Human Papillomaviruses Infection in Men with Genital Warts in Shanghai. *Oncotarget*, **7**, 53903-53910. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9708>
- [24] Luo, Z.Y., Chen, Q., Yang, H., Lin, M., Chen, C.Y., Yang, C. and Yang, L.Y. (2015) The Prevalence and Genotype of Human Papillomavirus from Patients with Genital Warts in Eastern Guangdong Province. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **16**, 5675-5679. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.14.5675>