

[5] 曾朝晖,林明越.罗红霉素纳米脂质体封装率的测定[J].中国医药科学,2017,7(7):31-34.

[6] 黎婉婉.三子巴布剂的制备及体外透皮吸收研究[D].广东药学院,2014.

[7] López-Cervantes M, Múrcquez-Mejía E, Cázares-Delgado J, et al. Chemical enhancers for the absorption of substances through the skin: Laurocapram and its derivatives [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2006, 32(3): 267-286.

[8] 齐红艺,李莉,吴纯洁.薄荷醇促渗透作用的研究进展[J].时珍国医国药,2006,17(9):1776-1778.

[9] Cid YP, Pedrazzi V, de Sousa VP, et al. In vitro characterization of chitosan gels for buccal delivery of celecoxib; influence of a penetration enhancer [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2012, 13(1): 101-111.

[10] 宛超,黄明亚.月桂氮酮的促渗和抑菌作用研究进展[J].中国药房,2013,24(13):1239-1242.

[11] 于波涛,范开华,金伟华,等.氮酮用量对马尼地平乳膏离体透皮吸收影响的研究[J].西南国防医药,2011,21(3):250-252.

[12] 王建,曾红霞,洪利娅.罗红霉素在胃肠道介质中溶解度、油水分配系数、稳定性及原研片溶出行为研究[J].药物分析杂志,2013,33(10):1787-1791.

[13] Pardeike J, Hommoss A, Müller RH. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products [J]. Int J Pharm, 2009, 366: 170-184.

[14] Jenning V, Gysler A, Schafer-Korting M, et al. Vitamin A loaded solid lipid nanoparticles for topical use: occlusive properties and drug targeting to the upper skin [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2010, 49: 211-218.

(收稿日期:2019-02-25)

(本文编辑:王小龙)

· 预防医学 ·

福州市 5525 例女性人乳头瘤病毒检测情况分析

徐桂秋 林伟

【摘要】 目的 分析福州市 2014—2018 年女性宫颈人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染阳性率及其基因亚型的分布情况,并对阴道微环境改变与高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染进行相关性研究,从而为宫颈癌的预防提供基础数据。**方法** 使用 PCR-反向点杂交法检测 HPV 的基因亚型。取阴道分泌物,显微镜下观察清洁度、念珠菌、滴虫,采用唾液酸酶法检测细菌性阴道病(BV)。**结果** 5525 例样本中共检出 1793 例阳性标本,阳性率为 32.45%。排名前三的基因亚型为 HPV52、HPV16 和 HPV51。HPV 多重感染中以高危型合并低危型为主。以不同年龄分组,在高危型 HPV 感染中以 ≤30 岁和 >50 岁的女性为主,各年龄组检出率差异有统计学意义($P < 0.05$)。459 例患者同时进行了 HPV 基因分型和阴道微环境检测,157 例 HR-HPV 检测阳性,273 例阴道微环境检测异常,HR-HPV 感染与阴道微环境的改变存在相关性($P < 0.05$)。**结论** HPV 感染具有明显的地域性,福州地区女性的 HPV 感染率高于全国很多城市。阴道微环境的异常可能导致机体感染 HR-HPV 的概率增加。

【关键词】 人乳头瘤病毒; 基因亚型; 阴道微环境; 宫颈癌; 福州市

[中图分类号]R737 [文献标识码]A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2019.16.037

Analysis of detection results of human papillomavirus in 5525 women in Fuzhou city XU Gui-qiu.

Department of clinical laboratory, Fuzhou first hospital affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian, 350009, China.

【Abstract】 Objective To analyze the infection rate and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in cervix of women in Fuzhou from 2014 to 2018, the correlation between vaginal microenvironment changes and high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection was studied, so as to provide basic data for the prevention of cervical cancer. **Methods** PCR reverse dot blot (PCR-RDB) was used to detect the genotype of HPV. Vaginal secretions were taken, and the cleanliness, Candida and trichomonad were observed under the microscope, bacterial vaginosis (BV) was detected by sialidase method. **Results** 1793 out of 5525 samples were positive samples, with a positive rate of 32.45%. The top three genotypes were HPV52, HPV16 and HPV51. High-risk types combined with low-risk types were the main types of HPV multiple infection. The infection of high-risk HPV was mainly occurred in women younger than 30 years old or equal to 30 years old and older than 50 years old, and the difference of detection rate among different age groups was statistically significant ($P < 0.05$). HPV genotype and vaginal microenvironment detection were performed in 459 patients, 157 cases were positive in HR-HPV, 273 cases were abnormal in vaginal microenvironment detection, there was a correlation between HR-HPV infection and vaginal microenvironment changes ($P < 0.05$). **Conclusions** HPV infection performs obvious regional characteristics, and the infection rate of HPV in Fuzhou city is higher than that in many other cities in China. Abnormal vaginal microenvironment may increase the risk of HR-HPV infection.

【Key words】 Human papillomavirus; Genotype; Vaginal microenvironment; Cervical cancer; Fuzhou city

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,是全球排名第四的常见恶性肿瘤^[1-2]。宫颈癌的发生、发展受多种因素的影响,目前已经明确的是与 HR-HPV 的持续感染相关。HR-HPV 感染导致宫颈上皮内瘤变,在发展到癌的过程中,阴道微环境可能在其中扮演着重要的角色^[3-4]。HPV 是一种强嗜上皮性、严格宿主范围与组织特异性的 DNA 病毒^[5]。目前发现的 HPV 亚型已有 100 多种,临床上将能感染女性生殖系统的 HPV 分为高危型和低危型。本文对 2014—2018 年福州地区 5525 例临床样本进行 HPV 基因分型检测,并对异常的阴道微环境与 HR-HPV 感染的相关性进行分析,现报道如下。

一、资料与方法

1.一般资料:5525 例女性标本来源于 2014—2018 年至福建医科大学附属福州市第一医院检验科检查的健康体检人群、门诊及住院患者,籍贯全部为福州市,年龄 16~83 岁,平均(38±11)岁。

2.仪器与试剂:PCR 仪为 Hema 9600 基因扩增仪;分子杂交仪为江苏兴化 FYY-3 型分子杂交仪;人乳头瘤病毒基因分型(23 型)检测试剂盒(PCR-反向点杂交法)购自亚能生物技术(深圳)有限公司。细菌性阴道病(BV)检测试剂盒购自北京明悟德生物技术有限公司。

3.标本采集:用扩阴器暴露宫颈,用宫颈刷轻刷宫颈,而后将宫颈刷置于已加细胞保存液的取样管中,拧紧瓶盖,用于检测 HPV 基因亚型。若不能及时送检放置 4℃ 冰箱保存,保存时间一般不超过 1 周。采样前 3 d 内不能使用药物进行阴道冲洗,24 h 内禁止性行为,并避免月经期采样检查。用女性拭子采集患者阴道壁中段分泌物,用于检测阴道微环境。

4.检测方法:(1)HPV 基因亚型检测:采用 PCR 体外扩增

和 DNA 反向点杂交相结合的 HPV 基因分型检测技术,本实验所用试剂盒的检验原理是利用 HPV 的基因特点设计特异引物,可以扩增出 23 种 HPV 基因型的目的片段,再将扩增产物与固定在膜条上的包括 17 种高危型和 6 种低危型在内的分型探针进行杂交,依据杂交信号的有无来判断是否有这些 HPV 基因型的感染。(2)阴道微环境检测:向采集的女性拭子加入适量生理盐水,先涂片镜检清洁度、念珠菌、滴虫,而后将拭子置于 BV 试剂中,37℃ 温育 10 分钟后加入显色剂。清洁度 I、II 度判为阴性,III、IV 度判为阳性;念珠菌、滴虫检出判为阳性;BV 以加入显色液后显示蓝色判为阳性,显示黄色判为阴性。

5.统计学处理:应用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1.HPV 基因检测结果:5525 例检测样本,共检出 1793 例阳性标本,总阳性率为 32.45%。单一感染 1254 例(69.94%),以高危型感染为主;多重感染中以双重感染为主,且多为高危型合并低危型感染,双重感染检测出 370 例(20.64%),最多检出八重感染,共 2 例,年龄分别为 16 和 19 岁。见表 1。

2.HPV 基因亚型分布:本研究所用检测试剂盒共能检出 23 种 HPV 基因亚型,其中高危型 17 种,低危型 6 种。5525 例样本中,高危型 HPV 感染前 6 位的亚型分别是:HPV52(6.90%)、HPV16(5.01%)、HPV51(3.44%)、HPV58(3.20%)、HPV53(2.97%)、HPV18(2.17%);低危型 HPV 感染前 3 位的亚型分别是 HPV6(2.66%)、HPV42(2.48%)和 HPV11(1.70%)。见表 2、图 1。

表 1 福州地区女性单一及多重感染 HPV 年龄分布情况

年龄(岁)	感染例数(例)	HPV 多重感染例数(例)							
		单一	双重	三重	四重	五重	六重	七重	八重
≤30	430	259	111	40	7	5	3	3	2
31~40	519	365	106	35	10	2	1	0	0
41~50	471	368	78	18	6	1	0	0	0
51~60	244	168	55	16	4	0	1	0	0
>60	129	94	20	8	5	1	0	1	0
合计	1793	1254	370	117	32	9	5	4	2

表 2 福州地区女性感染 HPV 基因亚型分布情况

基因型	感染例数(例)	感染率(%)	基因型	感染例数(例)	感染率(%)
高危型			59	88	1.59
16	277	5.01	66	111	2.01
18	120	2.17	68	75	1.36
31	69	1.25	73	19	0.34
33	103	1.86	82	5	0.09
35	42	0.76	低危型		
39	98	1.77	6	147	2.66
45	35	0.63	11	94	1.70
51	190	3.44	42	137	2.48
52	381	6.90	43	77	1.39
53	164	2.97	81	88	1.59
56	72	1.30	83	8	0.14
58	177	3.20			

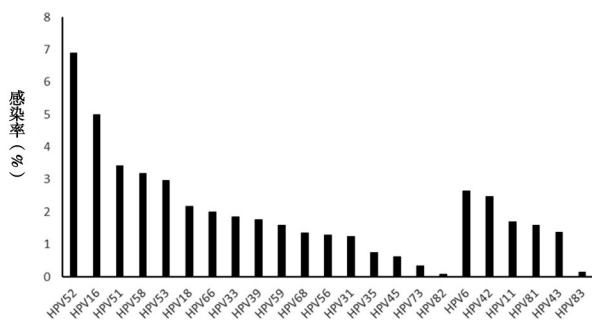


图 1 福州地区女性感染 HPV 基因亚型分布情况

3. HR-HPV 感染年龄分布: 高危型 HPV 感染的高峰在 >60 岁, 其次是 51~60 岁和 ≤30 岁两个年龄阶段。曲线呈现两端高, 中间低的情况, 且各年龄组进行 χ^2 检验, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 2。

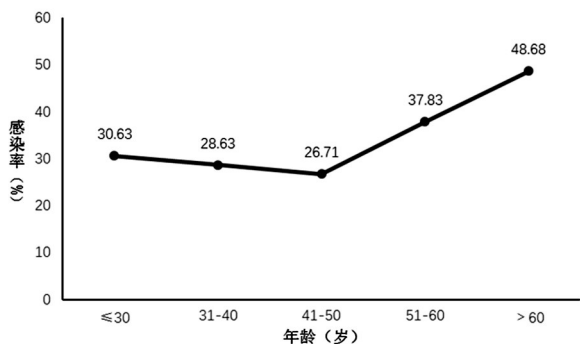


图 2 各年龄组 HR-HPV 感染情况分析

4. 阴道微环境与 HR-HPV 感染相关性: 459 例样本中, 273 例阴道微环境发生改变; 157 例 HR-HPV 阳性, 其中阴道微环境改变且 HR-HPV 阳性的样本 125 例, 感染率 27.23%; 阴道微环境正常而 HR-HPV 阳性的样本 22 例, 感染率 4.79%。阴道微环境的改变与 HR-HPV 感染存在相关性, 并具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 阴道微环境与 HR-HPV 感染相关性分析

阴道微环境	高危型人乳头瘤病毒感染 [n(%)]			χ^2 值	P 值
	阳性	阴性			
清洁度				58.80	<0.05
阳性	119 (25.93)	115 (25.05)			
阴性	38 (8.28)	187 (40.74)			
念珠菌				6.76	<0.05
阳性	15 (3.27)	11 (2.40)			
阴性	142 (30.94)	291 (63.40)			
滴虫				4.59	<0.05
阳性	9 (1.96)	6 (1.31)			
阴性	148 (32.24)	296 (64.49)			
细菌性阴道病 (BV)				17.69	<0.05
阳性	44 (9.59)	37 (8.06)			
阴性	113 (24.62)	265 (57.73)			
清洁度和 BV				19.31	<0.05
阳性	40 (8.71)	30 (6.54)			
阴性	117 (25.49)	272 (59.26)			

讨论 福州市 2014—2018 年 HPV 感染检出率逐年递升, 这可能与近年来的宫颈癌预防、筛查的宣传以及国民的健康意识的提高有关。本研究共收集 5525 例女性样本, 其中检出 1793 例 (32.45%) 阳性标本, 与其他报道相比, 如广州市^[6] HPV 阳性率为 24.9%、延安市^[7] 为 16.55%、江西省^[8] 为 20.94%, 福州远高于这些城市和省份, 可见 HPV 感染具有明显的地域性, 并且福州地区的 HPV 感染情况相对严重, 需要提高本地区民众对 HPV 预防感染的认识, 进而预防宫颈癌的发生。在 23 种 HPV 基因亚型的检测结果中, 按感染率高低排序前 9 位的分别为 52、16、51、58、53、6、42、18、66, 含 7 种高危型, 2 种低危型。目前市场上针对 HPV 的疫苗主要有 3 种, 分别为二价、四价和九价疫苗, 以九价疫苗为例, 其所针对的 HPV 基因亚型分别为 6、11、16、18、31、33、45、52、58, 本研究检测出的高感染率的 HPV42 (2.48%)、HPV51 (3.44%)、HPV53 (2.97%)、HPV66 (2.01%) 都未能在列, 其中 HPV51 在本研究中感染率排第三, 仅次于 HPV52 和 HPV16, 因此对于福州地区女性 HPV51 的感染和预防不容忽视。同样, HPV 基因亚型分布与中国其它省市做比较亦有差异, 陕西省^[7] 以 16、52、53 型居前三位, 江西省和广东省^[8-9] 为 52、16、58 型。由于不同地区经济、文化等因素不同, 感染情况存在差异, 感染率及基因型别也存在不同^[10-12]。目前的疫苗, 主要针对欧美人群, 鉴于 HPV 感染存在明显的地域性差异, 是否同样适用于中国群体? 是否需要研发本土化的疫苗? 这些问题都值得思考。

本研究结果如图 2 所示, 在不同的年龄组中, HPV 的感染率曲线呈现类似 U 型的情况, U 型的一端为 ≤30 岁 (30.63%)、另一端为 >60 岁 (48.68%), U 型的最底端为 41~50 岁 (26.71%), 各年龄组的组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。同时, 发现在多重感染中, 以年龄小于 20 岁的女性患者为主, 五重及以上感染共检出 20 例, 其中 13 例年龄 ≤30 岁, 10 例年龄小于 20 岁, 这提示我们, 由于性生活初始过早, 阴道免疫系统尚未完善、性生活防护意识薄弱, 易导致 HPV 的感染, 从而更易于发展为多重感染。在 30~50 岁期间有过缓慢的下降, 该阶段虽为性生活的频繁期, 但阴道免疫系统基本趋于完善, 并最为强健, 故而能在很大程度上防御 HPV 的入侵感染。而 >50 岁之后, 其 HPV 的感染状况又陡然上升, 虽然 50 岁之后性生活减少, 但 HPV 的感染率却直线上升, 这可能与女性绝经期的开始, 免疫功能下降有关。

有研究报告显示, 阴道微生态与女性生殖道感染性疾病的发生、发展密切相关, 阴道菌群多样性增加、乳酸杆菌数量减少及细菌性阴道病, 将显著增加宫颈高危型 HPV 的易感性和持续性感染的风险, 从而促进宫颈上皮内瘤变和宫颈癌的发展^[13]。本研究结果也表明, 阴道微环境的清洁度、念珠菌、滴虫、细菌性阴道病与 HR-HPV 的感染存在相关性。绝经期妇女的阴道微生物环境易被破坏, 导致高危型 HPV 感染率的增加。这就解释了 >50 岁的女性, 高危型 HPV 感染率高于其他年龄组的原因。因此, 对于绝经期之后的妇女, 应定期进行阴道微环境的监测。

宫颈癌患者从感染 HPV 到发展为宫颈癌的潜伏期时间较长, 而癌前病变通过及时的干预治疗是可逆转的, 因此, 实

现 HPV 早期筛查对宫颈癌的发现和预警具有重要价值和意义。本文通过对 459 例样本检测分析发现阴道微环境改变者 HR-HPV 感染率明显高于阴道微环境正常者,表明阴道微环境的改变可能增加了 HR-HPV 的感染率。而对福州地区 5525 例标本的 HPV 的基因分型结果进行基因亚型的分布、感染群体的年龄分布等方面的统计分析,旨在了解本地区的 HPV 感染情况,丰富中国人群 HPV 易感分型的数据,为针对性疫苗的研发提供数据支持,从而有利于降低宫颈癌的发生。

参 考 文 献

- [1] Chen Z, Meng W, Du R, et al. Genotype distribution and the relative risk factors for human papillomavirus in Urumqi, China [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(1): 85-90.
- [2] 董航, 刘华章, 林国楨, 等. 广州市 2000-2011 年宫颈癌发病趋势及年龄分布特征[J]. *中华疾病控制杂志*, 2015, 19(5): 451-453, 480.
- [3] 冯春阳, 董君雪, 张阳阳, 等. 宫颈癌发病机制中精准医学的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(10): 1630-1634.
- [4] Han S, Shi X, Liu L, et al. Roles of B7-H3 in cervical cancer and its prognostic value [J]. *J Cancer*, 2018, 9(15): 2612-2624.
- [5] 何白云, 王艳林, 黄利鸣. 细胞自噬与宫颈癌关系的研究进展[J]. *现代妇产科进展*, 2018, 27(2): 149-152.
- [6] 赵夏丰, 杨小华, 刘庆峰. 547 例妇科门诊就诊者 HPV 基因分

- 型结果的回顾分析[J]. *临床医学工程*, 2010, 17(4): 145-146.
- [7] 杜伟平, 王丽, 米思蓉, 等. 延安市妇女 HPV 基因分型与高危 HPV DNA 检测的临床研究[J]. *国际检验医学*, 2018, 39(8): 989-991.
- [8] 曾选. 江西 117799 例女性 HPV 基因分型结果回顾性分析[J]. *江西医药*, 2017, 52(5): 459-461.
- [9] 罗锦彬, 张桂花, 陈旭华. 17236 例女性受检者 HPV 基因分型分析[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(23): 3611-3613.
- [10] Ainouze M, Rochefort P, Parroche P, et al. Human papillomavirus type 16 antagonizes IRF6 regulation of IL-1 β [J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(8): e1007158.
- [11] Rogovskaya SI, Shabalova IP, Mikheeva IV, et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western countries of the former Soviet Union, Caucasus region and Central Asia [J]. *Vaccine*, 2013, 31(Suppl 7): H46-H58.
- [12] 刘宁, 张立丽, 赵艳明, 等. 北京部分地区女性人群 HPV 感染情况与基因型分布特征[J]. *海南医学*, 2018, 29(18): 2561-2564.
- [13] 卢玉, 赵建武. 宫颈高危 HPV 持续感染与阴道微生态相关性研究进展[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(3): 26-29.

(收稿日期: 2019-03-27)

(本文编辑: 卜明)

慢性脑白质病变与 H 型高血压及相关危险因素分析

杜姝 姜岩 林再红 刘晶 张广萍 金艳 付增辉 陈团团

【摘要】目的 分析慢性脑白质病变与 H 型高血压的关系及慢性脑白质变形的相关危险因素。**方法** 回顾性分析 2017 年 7 月—2018 年 12 月本院收治的符合纳入标准的 513 例脑白质病变患者的临床资料,其中高血压伴同型半胱氨酸(Hcy)水平 $<10 \mu\text{mol/L}$ 为单纯高血压组(A组, $n=113$),仅 Hcy 水平 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 为单纯高同型半胱氨酸组(B组, $n=134$),高血压伴 Hcy 水平 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 为 H 型高血压组(C组, $n=266$)。比较三组间脑白质患者严重程度分布,应用 Spearman 相关性分析分析相关危险因素与脑白质病变严重程度。**结果** 在 C 组中重度脑白质病变患者的占比明显高于 A、B 组,组间比较差异有统计学意义($P<0.01$);Spearman 相关性分析结果显示,H 型高血压、TC、LDL-C 与脑白质变形的严重程度均呈正相关(H 型高血压: $r=0.212, P<0.05$; TC: $r=0.267, P<0.05$; LDL-C: $r=0.0.259, P<0.05$;)。**结论** H 型高血压以及 TC、LDL-C 升高可增加 WML 严重程度。

【关键词】 H 型高血压; 脑白质变形; 危险因素

[中图分类号] R544 [文献标识码] A DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2019.16.038

随着人口的不断老龄化以及 MRI 影像学技术在体检中的不断普及,对于 50 岁以上老年人群检出大脑小血管病的人群不断增加^[1]。脑白质病变(whitematterlesion, WML)是脑小血管病变的重要影像学表现,其主要是由于颅内小血管例如穿支小动脉、毛细血管及小静脉发生病变导致脑白质缺血缺氧,其病理学变化包括了髓鞘和轴突丢失以及胶质细胞轻度增生。研究指出^[2],WML 会导致患者出现缺血性卒中、脑萎缩的风险增加,导致 WML 的危险因素很多,如年龄、高血压、高血脂等,其中高血压是 WML 中最能够被干预的因素。本研究对慢性脑白质病变与 H 型高血压及相关危险因素的关系作了对比分析,现报道如下。

一、资料与方法

1. 一般资料:回顾性分析 2017 年 7 月—2018 年 12 月本院收治的符合纳入标准的 513 例脑白质病变患者,其中男 257 例,女 256 例,年龄 41-83 岁,平均(66.21 \pm 5.79)岁。纳入标准:符合《中国高血压防治指南 2010》^[3]中的高血压诊断标准。排除标准:继发性高血压疾病;急性脑梗死、脑出血、混合型卒中患者;代谢性疾病、遗传性疾病等病因所致的 WML;近两周有服用他汀类、烟酸类等对脂质代谢造成影响的药物。将 513 例患者分为三组:高血压伴 Hcy 水平 $10 \mu\text{mol/L}$ 为单纯高血压组(A组, $n=113$),仅 Hcy 水平 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 为单纯高同型半胱氨酸组(B组, $n=134$),高血压伴 Hcy 水平 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 为 H 型高血压组(C组, $n=266$)。其中 A 组男 56 例,女 57 例,年龄 41~82 岁,平均(65.73 \pm 6.35)岁;B 组男 67 例,女 67 例,年龄 40~82 岁,平均(64.72 \pm 6.28)岁;C 组男 134