

越南芹苴市已婚女性感染高危型别人乳头瘤病毒及其多重感染状况调查

Vu Lan Thi Hoang*

引言: 目前已获批准上市的两种人乳头瘤病毒 (HPV) 疫苗对于预防HPV6、11、16和18导致的宫颈癌癌前病变非常有效。在越南实施大规模HPV疫苗接种活动之前, 需要了解当地女性疫苗相关型别HPV的感染率。本研究在芹苴市开展, 该直辖市是越南南部宫颈癌患病率最高的省份, 调查目的是了解当地已婚女性中其它高危型别HPV的感染分布情况。

方法: 采用多阶段抽样的横断面研究设计。随机抽取1000名女性参加调查。被调查者接受个人访谈和妇科检查。所有被调查者都进行HPV检测及基因分型。

结果: 受调查者HPV感染谱很广。HPV16和/或18的感染率为7%, 其它高危型别HPV的感染率为6%。单一和多重HPV感染率最高的及高危型别HPV感染率最高的均为最低年龄组 (小于30岁组)。

讨论: 在越南开展HPV疫苗接种活动是适宜的, 因为当地女性HPV16和/或18感染率高, 但值得关注的是, 一个人可以同时感染多种型别的HPV, 而接种疫苗并不能预防所有高危型别的HPV感染。在今后的HPV疫苗接种活动中, 应向接受疫苗接种的女性公开告知该信息。

宫颈癌是全球女性中第二常见的癌症, 每年大约有50万新发病例, 死亡25万人^[1]。近80%的病例发生在低收入国家, 在这些国家宫颈癌是当地女性最常见的癌症。以往的研究认为发达国家宫颈癌发病率大幅度下降归功于早期筛查, 并指出发展中国家宫颈癌高发病率和死亡率是由于筛查开展得不好或者没有开展筛查的缘故^[2]。2010年, 越南共报告宫颈癌5644例 (患病率为13.6/10万女性)^[3]。

然而, 越南南部的宫颈癌患病率更高, 大约为26/10万女性^[3,4]。近年来一些南方省份的宫颈癌患病率呈现稳步上升趋势。例如, 芹苴市宫颈癌的粗患病率2000年为15.7/10万女性, 2009年已增加到25.7/10万女性^[3]。

研究已经表明, 感染高危型别的HPV可导致宫颈癌^[5,6]。具体来说, 99%的宫颈癌病例检测到高危型别的HPV, 全球约70%的宫颈癌是由HPV16和18导致的^[7-10]。美国等发达国家推荐11-12岁的女性常规接种HPV疫苗^[11]。越南自2006年开始有HPV疫苗供应。这些疫苗对于发展中国家而言相当昂贵, 每剂80美元, 全程需要接种3剂。而且这些疫苗只能预防4种型别的HPV, 2种为高危型别 (HPV16和18), 2种为低危型别 (HPV6和11)^[11,12]。

在越南南方实施大规模HPV疫苗接种活动前, 需要了解当地女性最新的HPV感染型别和分布。2010~2011年, 在越南5个省份即河内市、胡志明市、顺化省、太原省和芹苴市开展了大规模的HPV调查, 以了解HPV感染率及其危险因素^[13-15]。结果宫颈HPV感染率从河内的6.1%到芹苴的10.2%不等。大多数感染者感染的是高危型别的HPV, 尤其在河内和芹苴, 90%以上感染的为高危型别HPV。而且芹苴有超过60%的女性存在多重型别的HPV感染^[15]。

本研究进一步提供关于芹苴已婚女性HPV感染分布的资料, 为该省的宫颈癌防控项目提供更详细的数据支持。

方法

研究环境

芹苴市位于湄公河的主要分支口河 (Hau River) 的南岸, 距离越南最大的城市胡志明市169公里。芹苴是越南的第四大城市, 同时是湄公河三角洲地区最大的城市, 人口估计为1 187 089人。大部分人生活在城市地区 (66%)。该市共分为9个区和85个公社。经过120多年的发展, 芹苴市现在是湄公河三角洲最重要的经济、文化和科技中心。

* 越南河内公共卫生学院流行病学系主任 (e-mail: vhl@hsph.edu.vn)。

投稿日期: 2012年3月12日; 刊发日期: 2012年7月31日

doi: 10.5365/wpsar.2012.3.1.007

表1. 2010-2011年越南芹苴市HPV调查对象人口学特征

特征	构成比	
	n	%
年龄组	<30岁	121 12.1
	30-39岁	325 32.5
	40-49岁	318 31.8
	>50岁	237 23.7
最高学历	小学	287 28.7
	初中	359 35.9
	高中	200 20.0
	更高学历	155 15.5
职业	政府官员	162 16.2
	工人/手工艺者	83 8.3
	小商贩	225 22.5
	家庭主妇/退休人员	334 33.4
	其他	197 19.7
性病史	无	970 97.0
	有	30 3.0
过去24个月内性伴侣数	1个性伴	950 95.0
	2个及以上	50 5.0

研究人群和抽样方法

本研究采用文献中描述的横断面研究、多阶段抽样方法^[13--15]。根据样本大小公式估计的样本数为1050名女性，样本估计时使用的参数为：预期HPV感染率10%，相对精确度0.25，设计效应1.6。多阶段抽样方法如下：第一阶段，从芹苴85个公社中随机抽取21个；第二阶段，根据当地妇联提供的女性名单（名单中有居住在公社的女性姓名），每个公社随机抽取18-65岁的已婚女性50人。参与者被告知本次调查的目的，并签署知情同意书。调查应答率较高（95.2%），最终进入调查的女性共1000人。拒绝调查的主要原因是不能忍受盆腔检查时的不适。

根据以下步骤采集相关信息和标本：首先，进行个人访谈，收集社会人口学信息、产科/妇科病史和性生活史；访谈结束后，由妇科医生进行妇科检查。采样时用两个木制的Ayre宫颈刮片采集宫颈脱落细胞，并于当天送到越南国家皮肤病研究所进行HPV检测。HPV基因分型方法参照已发表的文献^[13]。河内大学公共卫生学院伦理审查委员会审查和批准了研究方案（伦理批准文号013/2010/YTCC-HD3）。

高危型别HPV定义

高危型别HPV是指那些可导致宫颈癌的型别，包括HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、

53、56、58、59、66、68和82。低危型别包括HPV6、11、42、43、61、70、71和81。目前的HPV疫苗只能预防高危型别HPV16和18以及低危型别HPV6和11。本研究中HPV16/18感染是指感染了HPV16或HPV18或同时感染了这两种型别。

结果

人群特征

参加本研究女性大多数年龄为30岁至49岁（占64%）。有30名女性报告曾被诊断患有性传播疾病（占3%），5%的女性报告在过去24个月内有超过两个以上的性伴侣（见表1）。

单一和多重HPV感染

本研究中大多数感染HPV的女性存在多种型别的HPV感染，且各年龄组都是这样（见图1）。HPV多重感染率最高的是最年轻组，为7.4%。约60%的HPV多重感染者感染了两种以上型别的HPV；有些病例甚至感染了5、6种不同型别的HPV。

HPV16/18和其它高危型别HPV感染

总体看，73%的HPV阳性者感染了HPV16/18；但是，这些感染者中50%以上也感染了其它高危型别的HPV。更重要的是，有19%的女性感染者感染的不是HPV16/18，而是其它高危型别的HPV（见图2）。总体而言，HPV16/18的感染率为7%，其它高危型别HPV（包括感染HPV16/18同时感染其它高危型别HPV者）的感染率为6%（共58名女性）。

除了HPV16和18，本研究中发现的其它高危型别HPV有14种（见表2），其中HPV58和HPV52是这些型别中最常见的，分别占阳性者的22%和13%。

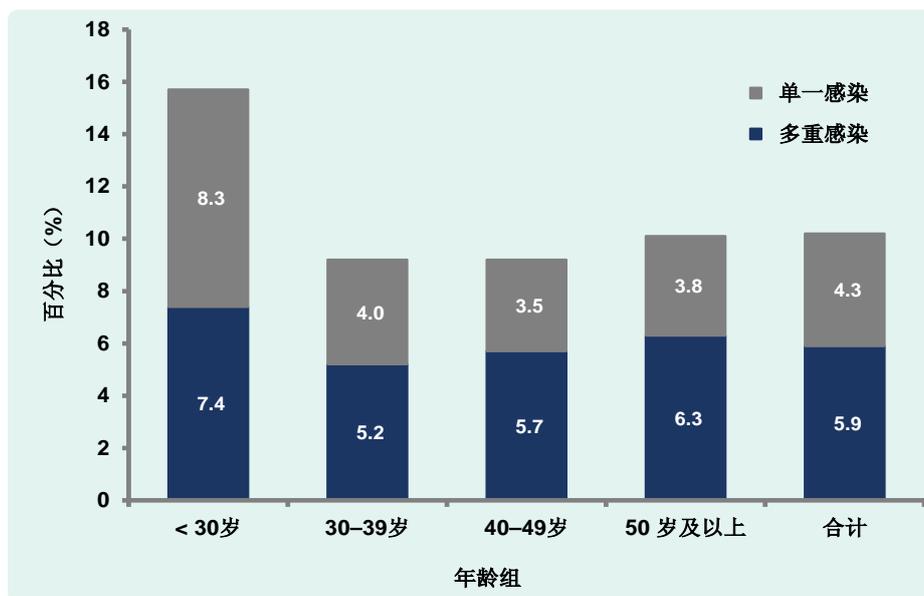
不同年龄组高危型别/低危型别HPV感染情况

按年龄组分析显示：（1）在各个年龄组中，大多数感染者感染的是可能导致宫颈癌的高危型别HPV；（2）总的HPV感染率（即包括高危型别/低危型别HPV）以最年轻组（即小于30岁组）最高；（3）高危型别HPV感染率也是最年轻组最高（见图3）。

讨论

本研究得出的HPV感染谱很广。HPV16/18感染率和其它高危型别HPV感染率分别为7%和6%。HPV感染最常见的型别是HPV16和18，这与以往越南和其他国家

图1. 2010–2011年越南芹苴市不同年龄组单一和多重型别HPV感染情况



的研究结果类似^[16–18]。研究发现HPV58在芹苴女性中也是常见的感染型别，这与中国、泰国和菲律宾报道相同^[6]。芹苴市HPV感染率较高，这与越南南部宫颈癌患病率高于北部省份是一致的。以前的研究报告认为越南南部宫颈癌患病率可能与1955–1975年发生在那里的地面军事战争有关^[19]。

与以前的一项研究类似^[14]，总的HPV感染率以及高危型别HPV感染率在最年轻组（年龄小于30岁组）中最高。本研究结果表明越南年轻女性中的HPV感染率呈增高趋势，也说明了开展有效宫颈癌干预项目的必要性。最近的一项研究表明，越南防控宫颈癌的最好办法是为年轻女性提供HPV疫苗接种，同时在年长女性中开展宫颈癌早期筛查。如能达到70%的疫苗接

种和宫颈癌筛查比率，将使女性一生中患宫颈癌的风险下降20.4%至76.1%^[20]。

越南的一些卫生机构正在考虑使用两种由食品药品监督管理局（FDA）批准的HPV疫苗，即葛兰素史克公司生产的Cervarix疫苗和默克公司生产的Gardasil疫苗^[12]。Cervarix疫苗只能预防HPV16和18，Gardasil疫苗还可预防HPV6和11。但值得注意的是，女性可以同时感染多种型别的HPV。73%的阳性者感染的是HPV16/18，但这些感染者中50%以上还同时感染了也可能导致宫颈癌的其它高危型别的HPV，现有HPV疫苗并不能预防这些其它的高危型别。虽然在越南实施HPV疫苗接种活动是必要的，因为芹苴的调查表明越南女性HPV16/18感染率高，但同样重要的是要告

图2. 2010–2011年越南芹苴市HPV16/18和其它型别HPV感染分布情况

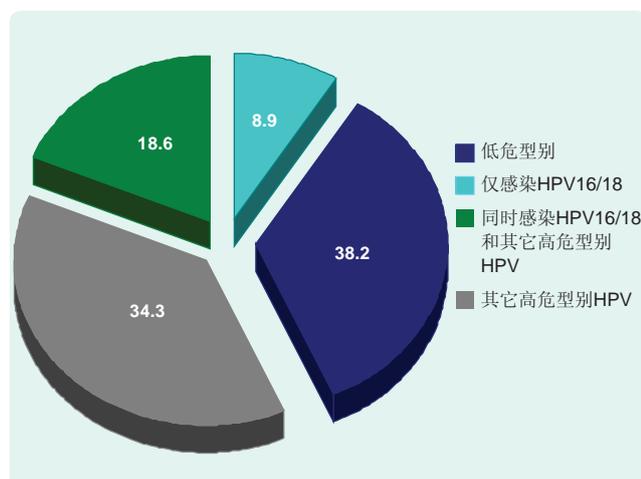
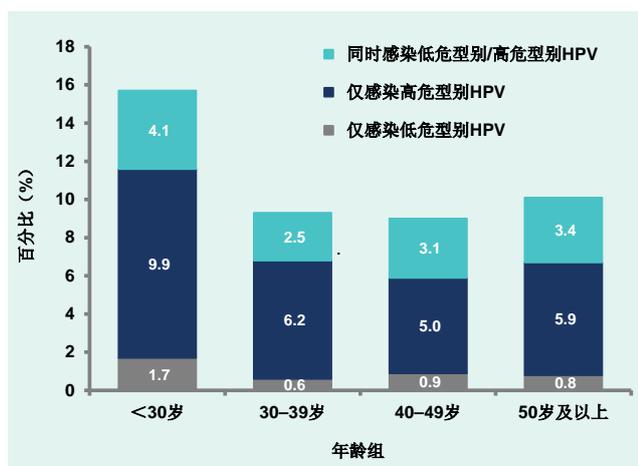


表2. 2010–2011年越南芹苴市其它高危型别HPV分布情况

HPV型别	阳性数	占全部阳性者的比例 (%)	占全部标本的比例 (%)
HPV58	22	21.6	2.2
HPV52	13	12.7	1.3
HPV35	8	7.8	0.8
HPV45	6	5.9	0.6
HPV33	5	4.9	0.5
HPV31	3	2.9	0.3
HPV51	3	2.9	0.3
HPV56	3	2.9	0.3
HPV61	3	2.9	0.3
HPV53	2	1.9	0.2
HPV59	2	1.9	0.2
HPV62	2	1.9	0.2
HPV66	2	1.9	0.2
HPV68	2	1.9	0.2

图3. 2010-2011年越南芹苴市不同年龄组单一和多重HPV感染分布情况



知接种疫苗的女性，现在接种的疫苗并不能保护所有高危型别的HPV，她们今后仍然需要进行宫颈癌的筛查。

在发达国家，推荐常规开展宫颈涂片和HPV检测，以筛查宫颈癌。宫颈涂片用于宫颈细胞检查，建议21岁至29岁的女性每1-2年检查一次，30岁以上的女性每2-3年检查一次。对于30岁以上的女性，除了做宫颈涂片检查，也可同时进行HPV检测^[21]。与其他发展中国家一样，越南尚未制定宫颈癌筛查的国家政策和指南。

本研究采取严谨的设计以避免偏倚：受调查的女性随机抽取，所有临床检查和标本采集均由符合资质的妇科医生进行，所有标本均在国家质量认可的实验室进行检测。本次研究中HPV检测使用实时聚合酶链反应方法，HPV基因分型使用反向斑点印迹法，与先前研究中使用的杂交捕获管法相比结果更加精确^[17]。然而，需要注意的是，本研究只涵盖年龄18-65岁的已婚女性，调查结果并不包括那些还没有结婚的性活跃女性人群。这是本研究的局限性，但在越南现行文化和道德规范下，邀请未婚女性参加研究并接受盆腔检查是非常困难的。芹苴女性结婚年龄较晚，这也进一步限制了年轻女性参与本次研究。根据本研究抽样设计，HPV感染率较高的年轻人群在样本中代表性不够，因此芹苴市实际的HPV感染率可能比本次报告的感染率还要高。

由于本研究结果来自越南南方的一个城市化程度较高的省份，将调查结果外推到越南其他地区特别是农村地区时要谨慎。总之，本研究提示女性HPV感染率特别是高危型别HPV感染率较高，并且在年轻已婚女性中更高。由于HPV感染与宫颈癌密切相关，本研

究再次强调了开展HPV疫苗接种进行宫颈癌一级预防和开展筛检进行宫颈癌二级预防的必要性。越南的政策制定者应该考虑将HPV疫苗使用和宫颈癌筛查纳入常规实践要求。

利益冲突

无申报。

经费

无。

引用本文地址：

Vu LT. High-risk and multiple human papillomavirus infections among married women in Can Tho, Viet Nam. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 2012, 3(3):57-62. doi: 10.5365/wpsar.2012.3.1.007

参考文献：

1. Ferlay J et al. *GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10* [Internet]. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2010 (<http://globocan.iarc.fr>, accessed 30 December 2011).
2. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001, 79:954-962. PMID:11693978
3. National registry system for cervical cancer in Vietnam, Statistics of provincial prevalence of cervical cancer. Ha Noi, Ministry of Health, 2007.
4. Pham THA. Cancer registration in Vietnam. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2001, 2 ARC Suppl;85-90.
5. Bosch FX et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*, 2008, 26 Suppl 10:K1-16. doi:10.1016/j.vaccine.2008.05.064 PMID:18847553
6. Clifford GM et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 2003, 88:63-73. doi:10.1038/sj.bjc.6600688 PMID:12556961
7. Kjaer S. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 2002, 325:1-7. doi:10.1136/bmj.325.7364.572 PMID:12098707
8. Lorincz AT et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstetrics and Gynecology*, 1992, 79:328-337. doi:10.1097/00006250-199203000-00002 PMID:1310805
9. Sasagawa T et al. High-risk and multiple human papillomavirus infections associated with cervical abnormalities in Japanese women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2001, 10:45-52. PMID:11205488
10. Tatti S. *Epidemiology of HPV Colposcopy Management Options*, 2003, 1:1-5.

11. Villa LL et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncology*, 2005, 6:271–278. doi:10.1016/S1470-2045(05)70101-7 pmid:15863374
12. FDA News: FDA Licenses New Vaccine for Prevention of Cervical Cancer and Other Diseases in Females Caused by Human Papillomavirus. Maryland, United States Food and Drug Administration, 2006 (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108666.htm>, accessed 25 February 2012).
13. Vu LT, Le HT. Cervical human papilloma virus infection among the general female population in Vietnam: a situation analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2011, 12:561–566. pmid:21545230
14. Vu L et al. Prevalence of cervical human papillomavirus infection among married women in Ha Noi, Vietnam, 2010. *Asian Pacific Journal of Public Health*, 2012, 24:385–390. doi:10.1177/1010539510393727 pmid:21362673
15. Vu LT, Bui D. Prevalence of cervical HPV infection among married women in Vietnam 2011. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2012, 13(1):37-40. doi:10.7314/APJCP.2012.13.1.037 pmid:22502703
16. Dunne EF et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *Journal of the American Medical Association*, 2007, 297:813–819. doi:10.1001/jama.297.8.813 pmid:17327523
17. Giuliano AR, Papenfuss M. Human papillomavirus infection at the United States - Mexico border: implications for cervical cancer prevention and control. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2001, 10:1129–1136.
18. Pham THA et al. Human Papilloma Virus in Women in the South and the North of Vietnam. *International Journal of Cancer*, 2002, 104:213–220.
19. Huynh ML, Raab SS, Suba EJ. Association between war and cervical cancer among Vietnamese women. *International Journal of Cancer*, 2004, 110:775–777. doi:10.1002/ijc.20164 pmid:15146569
20. Kim JJ et al. Exploring the cost-effectiveness of HPV vaccination in Vietnam: insights for evidence-based cervical cancer prevention policy. *Vaccine*, 2008, 26:4015–4024. doi:10.1016/j.vaccine.2008.05.038 pmid:18602731
21. Moyer VA; on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine*, 2012, (Mar):14. pmid:22422943