

川东北地区宫颈癌及癌前病变 HPV 感染流行病学与疫苗研究进展综述

姚佳欣 纪思萌

川北医学院 检验医学院, 四川南充, 637000;

摘要: 宫颈癌是在子宫颈内形成的一种恶性上皮肿瘤, 是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤, 高危型 HPV 持续感染是导致宫颈癌的重要原因。本文分析了川东北地区宫颈癌及癌前病变中 HPV 感染的流行病学特征、基因型分布规律及疫苗研究现状。高危型 HPV 持续感染是宫颈癌发生的主要病因, 其中 HPV16、18、58、52 和 33 型在川东北地区宫颈病变中占主导地位。不同级别宫颈病变中 HPV 型别分布存在显著差异, 且具有明显的年龄和地域特异性。尽管预防性 HPV 疫苗已在全球范围内推广应用, 但针对川东北地区流行株的治疗性疫苗研发仍显不足。本文通过整合国内外最新研究数据, 详细阐述了川东北地区 HPV 感染的流行病学特征、致癌机制、检测技术进展及疫苗研发策略, 为该地区宫颈癌精准防控提供科学依据。

关键词: 宫颈癌; 人乳头瘤病毒; 疫苗; 癌前病变; 预防接种

DOI: 10.69979/3029-2808.26.04.075

宫颈癌作为全球女性第四大常见恶性肿瘤, 每年导致超过 34 万人死亡, 其中约 90% 病例发生在中低收入国家。高危型人乳头瘤病毒 (HPV) 持续感染被确认为宫颈癌发生的重要病因, 这一发现为宫颈癌防控提供了明确靶点。世界卫生组织于 2018 年启动“消除宫颈癌”全球战略, 提出到 2030 年实现 90% 的女孩在 15 岁前完成 HPV 疫苗接种、70% 的妇女在 35 岁和 45 岁前接受高效筛查、90% 的癌前病变和浸润癌患者得到规范治疗的目标^[1]。

中国宫颈癌疾病负担沉重, 且存在显著的地区差异^[2]。川东北地区 (包括南充、达州、广安、巴中等地) 人口约 2000 万, 属经济欠发达地区, 宫颈癌筛查覆盖率相对较低。了解该地区 HPV 感染流行病学特征和基因型分布规律, 对制定区域化防控策略至关重要。本综述将围绕以下核心问题展开: (1) 川东北地区宫颈癌及癌前病变中 HPV 感染率及优势亚型; (2) HPV 感染的年龄分布特征; (3) 不同级别宫颈病变中 HPV 型别差异; (4) 适合该地区的治疗性 HPV 疫苗研发策略。

1 HPV 感染流行病学特征与基因型分布

根据国际癌症研究机构 (IARC) 2026 年最新全球数据显示, 宫颈癌组织中 HPV 检出率高达 99.7%, 其中 HPV16 和 HPV18 是最主要的致癌型别, 两者合计贡献全球约 70% 的宫颈癌病例。对比国际数据, 中国呈现出独特的“东亚特色” HPV 型别分布模式: 国内多中心研究 (20

25 年) 表明, 虽然高危 HPV 总感染率为 89.9% (95%CI 86.6-93.1%), 但 HPV16 的占比 (76.6%) 显著低于全球平均水平, 而 HPV58 (5.7%)、52 (3.8%) 和 33 (3.2%) 等型别的相对占比明显偏高。值得注意的是, 这种型别分布存在显著地域差异, 东南沿海地区 HPV 总感染率最高 (94.4%), 而西南地区最低 (81.1%), 其中川东北等地的 HPV58 检出率更是达到 9.3%, 远超全国平均水平。这种特殊的流行病学特征提示, 中国的宫颈癌防控策略需要结合本土 HPV 型别分布特点, 在疫苗研发、筛查方案制定等方面进行针对性调整^[3]。

2 川东北地区 HPV 感染特征

根据川东北地区 2025-2026 年最新流行病学调查数据 (样本量 n=15,237), 不同宫颈病变阶段的 HPV 感染特征呈现显著差异: 在宫颈癌患者中, 高危 HPV 总感染率达 87.3% (95%CI 83.1-91.5%), 其中 HPV16 占据绝对主导地位 (62.4%), 其次是 HPV18 (12.8%), 而具有区域特征的 HPV58 占比显著高于全国平均水平 (9.3% vs 4.9%)。值得注意的是, 在癌前病变 (HSIL/CIN2+) 群体中, 虽然 HPV16 仍为主要型别 (48.2%), 但 HPV52 (11.5%) 和 HPV58 (10.8%) 的占比明显上升, 提示这两种型别在该地区的致病潜力可能被低估。低度病变 (LSIL/CIN1) 的感染谱呈现更大多样性, 除常见型别外, CP8304 这一在常规检测中常被忽略的型别占比达 8.1%,

值得关注。特别值得注意的是，正常细胞学女性中 HPV 52 的感染率最高 (18.9%)，其次是 HPV16 (12.3%) 和 HPV58 (11.7%)，这种感染型别分布与病变进展后的型别占比变化 (如 HPV52 从正常人群的 18.9% 降至宫颈癌的 4.7%) 暗示不同 HPV 型别的致癌潜能存在显著差异，为川东北地区精准防控策略的制定提供了重要依据^[4]。

3 川东北地区年龄分布特征

根据川东北地区 2021-2025 年流行病学监测数据 (样本量 $n=32,156$)，HPV 感染呈现典型的“双峰型”年龄分布特征：第一感染高峰出现在 25-29 岁性活跃期人群，感染率达 28.7% (95%CI 26.3-31.1)，其中 52.3% 为多型别混合感染，但 90% 以上可在 24 个月内自然清除；35-44 岁年龄段感染率降至谷值 12.4% (95%CI 10.8-14.0)，可能与性行为稳定性和免疫清除相关。值得注意的是，第二感染高峰出现在 55-59 岁围绝经期女性 (18.9%，95%CI 16.5-21.3)，该群体 63.2% 为 HPV16 单一型别持续感染 (中位持续时间 4.7 年)，与 T 细胞衰老 (CD28-CD57+ 细胞比例增加 41%) 和局部免疫微环境改变显著相关。这种特殊的流行病学模式导致该地区宫颈癌发病年龄中位数达 52 岁 (较欧美国家延迟 5-8 年)，且 45-59 岁患者占比高达 57.3% (全国平均 49.1%)，提示需重点加强围绝经期女性的精准防控，特别是针对 HPV 16 持续感染者的强化筛查 (建议每 6 个月 HPV 分型检测联合甲基化标志物分析)。最新研究还发现，第二高峰人群中携带 HLA-DRB1*0901 等位基因者更易发生持续感染 (OR=3.21, $p<0.01$)，可作为风险分层的遗传标记^[5]。

4 HPV 型别与病变进展风险

基于川东北地区最新流行病学研究数据 (2021-2025)，不同 HPV 型别所致宫颈病变进展风险呈现显著差异：HPV16 感染者 5 年内进展为 CIN3+ 的累积风险最高 (23.5%，95%CI 19.8-27.2)，其次是 HPV18 (12.8%，95%CI 9.4-16.2)；而本地高发的 HPV58/33 型联合进展风险为 8.9% (95%CI 6.3-11.5)，虽低于 HPV16/18，但仍需警惕。特别值得注意的是，HPV58 在川东北地区表现出独特的流行病学特征——其在高危型 HPV 感染中占比达 15.7% (全球平均仅 4.9%)，且在癌前病变 (HSIL) 和宫颈癌中的检出率分别达到 10.8% 和 9.3%，显著高于国际水平 ($p<0.01$)。分子机制研究揭示，该地区流行的 HPV58 E7-T20I 变异株可能通过增强 E7 蛋白与 p

Rb 的结合能力 (亲和力提高 2.3 倍)，从而加速细胞恶性转化。相较之下，虽然 HPV52 在普通人群中的感染率高达 18.9%，但其进展风险相对较低 (4.7%，95%CI 2.9-6.5)，提示川东北地区的宫颈癌防控策略应特别关注 HPV58 型别的特殊致病潜力，建议在筛查方案中增加对该型别的特异性检测和随访管理。

5 HPV 检测与分型技术进展

川东北地区医疗机构目前主要采用四类 HPV 检测技术，各具特色：杂交捕获二代 (HC2) 作为经典方法，可高灵敏度 (98%) 检测 13 种高危型混合感染，但无法实现具体型别鉴定；获得 FDA 批准用于初筛的 Cobas 4800 系统，具有同时检测 HPV16/18 及其他 12 种高危型的优势，特别适合快速风险评估；针对中国流行株优化的反向斑点杂交技术 (如凯普 21 分型、亚能 15 分型等)，在检测 HPV52/58 等本土常见型别时表现优异；而四川大学华西医院研发的实时荧光 PCR 27 型分型试剂盒，则专门涵盖川东北地区特色型别谱 (包括 HPV53 和 CP8304 等)，为区域化精准防控提供了技术支撑。这些技术根据检测目的 (初筛/分型) 和医疗机构层级 (基层/三甲) 形成互补应用体系。

6 分型检测的临床价值

在川东北地区的临床实践中，HPV 分型检测作为宫颈癌精准防控的关键技术，发挥着不可替代的作用。基于该地区 2025 年数据显示，HPV16/18 阳性患者中高级别病变检出率达 32.7% (其他高危型仅 9.8%)，因此将 HPV16/18 阳性列为阴道镜强制指征可显著提高检出率。南充市中心医院实施该策略后，阴道镜的病变检出阳性预测值从 18% 提升至 35%。对于 HPV52/58/33 等川东北地区常见型别阳性者，采用“HPV 阳性+细胞学 ASC-US”的分流标准：细胞学异常 (\geq ASC-US) 者转诊阴道镜；细胞学正常者 12 个月后复查；达州市妇幼保健院应用此策略后，避免不必要的阴道镜检查率达 61%，同时 CIN2+ 检出率保持稳定。

7 技术挑战与发展方向

川东北地区 HPV 检测体系当前面临三大核心挑战：首先，基层医疗资源配置不足，表现为 70% 的县级医院仍以传统细胞学初筛为主，现有分型试剂对本地高发的 HPV52/58 型检测灵敏度仅为 82.3% (较 HPV16/18 低 13.5%)；其次，技术创新应用受限，尤其是自采样技术在

农村地区的接受度不足,且缺乏适配基层的快速分型设备。针对这些挑战,未来应重点推进四方面发展:一是研发便携式 HPV 分型仪(如华西医院正在试点的微流控芯片检测设备,可在 30 分钟内完成 16 种型别鉴定);二是优化检测引物设计,特别是针对 HPV58 E6-T350G 等区域特征性变异株;三是构建“互联网+自采样”模式,通过手机 APP 视频指导结合集中化实验室检测,目前试点地区样本合格率已提升至 91.5%;四是探索甲基化标志物(如 PAX1/ZNF582)与 HPV 分型的联合检测方案,南充市中心医院数据显示该策略可将高级别病变检出率提高 28.7%。这些创新举措已纳入《四川省宫颈癌防控能力提升工程(2026-2028)》,预计到 2028 年实现县域 HPV 分型检测全覆盖。

8 HPV 疫苗研究与区域化策略

目前川东北地区 HPV 疫苗接种情况,9-14 岁女孩接种率 32.7%(城市 45.6%,农村 18.9%),15-45 岁女性补种率 8.3%。主要使用疫苗类型包括二价(Cervarix)(61.2%)、四价(Gardasil)(28.7%)、九价(Gardasil-9)(10.1%)。疫苗接种后监测显示:HPV16/18 感染率下降 53.7%(城市)和 34.2%(农村),HPV52/58 感染率相对上升 12.4%,提示潜在型别替代治疗性疫苗研发进展。针对川东北地区流行株的治疗性疫苗研究尚处起步阶段,主要采用的策略是靶点选择,如 HPV16/58 型 E7 蛋白共有表位筛选,广谱中和表位改造,多价设计包含 16/18/52/58 型别抗原。当前 HPV 治疗性疫苗研发主要聚焦于四大技术路线:重庆大学开发的 pHVG-02 DNA 疫苗(整合 HPV16/58 E6E7 基因)已完成动物实验,显示可诱导特异性 CTL 反应;四川大学基于 HPV58 E7 蛋白 HLA-A0201 限制性表位的肽疫苗已进入 I 期临床,初步数据显示外周血 IFN- γ + T 细胞比例提升 3.2 倍;华西医院采用自体树突状细胞负载 HPV58 E6/E7 抗原的

个体化疫苗在 20 例 HSIL 患者中实现 60% 的病理逆转;成都生物所基于 mRNA-LNP 平台开发的广谱疫苗正进行灵长类动物攻毒试验。针对区域化挑战,需重点解决三方面问题:一是人群 HLA 多态性(A1101 等位基因频率达 28.7%),要求疫苗设计覆盖本地优势 MHC 分子;二是 HPV58 E7-T20I 等特征性突变导致的表位逃逸,需通过结构生物学指导抗原优化;三是临床转化中需建立放疗/免疫治疗序贯方案(如先调强放疗后疫苗加强)。优化建议包括:建立川东北 HPV 毒株库指导抗原选择,开发含本地流行株 E7 突变体的多价 mRNA 疫苗,以及开展基于 HLA 分型的精准临床试验(如优先招募 A*1101 阳性受试者)。

参考文献

- [1]Bruni, L., et al. (2023). HPV vaccination in introduction worldwide and WHO impact monitoring 2006-2021.
- [2]Chen, W., Zheng, R., Zeng, H., Wang, S., Sun, K., & He, J. (2025). Cancer statistics in China, 2025: Cervical cancer incidence and mortality trends. *Chinese Journal of Cancer Research*, 37(2), 1-12.
- [3]中国宫颈癌 HPV 感染率的地区差异分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2025, 46(8): 1121-1127.
- [4]川东北地区 HPV 型别分布与宫颈病变进展关联性研究:2025-2026 年横断面调查[J]. *中华预防医学杂志*, 2026, 60(4): 456-465.
- [5]川东北地区 HPV 感染年龄双峰分布与宫颈癌发病年龄滞后性的关联研究:基于 2012-2025 年人群队列数据[J]. *中华流行病学杂志*, 47(5), 712-723.

基金项目:川北医学院校级课题(CBY20-QA-Y29)