

论 著

包皮环切术前后夫妻共患高危型人乳头瘤病毒感染率变化

王 敏, 陈世伟, 许 春, 吴勇智, 姜黎明, 赵色玲

【摘要】 目的 探讨分析包皮环切术(MC)前后夫妻共患高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染率变化。**方法** 选择解放军第一七四医院 140 对经包皮或宫颈组织脱落细胞高危型 HPV 检测双方均为 HPV 阳性的夫妻,且男方均有包皮过长,进行前瞻性、单中心、随机对照试验。随机分为 2 组:手术组 70 对夫妻,男性均行包皮环切术;对照组 70 对夫妻,男性未行包皮环切术。留取治疗前和治疗后 1 年男性包皮覆盖区(尿道口、阴茎头、冠状沟和包皮内板)、非包皮覆盖区(阴茎干、阴囊和肛周)、女性宫颈分泌物,采用 PCR 法检测高危型 HPV 的表达。**结果** 治疗前 2 组患者无论男性女性高危型 HPV 感染率之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 1 年复查,手术组男性包皮覆盖区的高危型 HPV 感染率明显低于对照组(44.3% vs 78.6%, $P<0.01$);但是非包皮覆盖区在 2 组之间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。对于女性患者,手术组 HPV 转阴率明显高于对照组(51.4% vs 20.0%, $P<0.01$),手术前后单一亚型感染率明显低于对照组(30.0% vs 44.3%, $P<0.01$),多亚型 HPV 感染率明显低于对照组(18.6% vs 35.7%, $P<0.01$)。**结论** MC 可以降低包皮过长男性包皮覆盖区以及配偶高危型 HPV 感染率的发生。

【关键词】 人乳头瘤病毒;包皮环切术;病毒清除;基因检测

【中图分类号】 R697.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2018)02-0134-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.02.006

The effect of circumcision on the high-risk human papillomavirus changes among concordance infection couples

WANG Min, CHEN Shi-wei, XU Chun, WU Yong-zhi, JIANG Li-ming, ZHAO Se-ling

(Department of Urology, the 174th Hospital of PLA/Xiamen University Affiliated Chenggong Hospital, Xiamen 361003, Fujian, China)

【Abstract】 Objective To explore the effect of circumcision on preventing high-risk human papilloma virus (HPV) in concordance infection couples. **Methods** The subjects were 140 married couples diagnosed and treated in the 174th hospital of PLA. All the couples were confirmed as high-risk HPV concordance infection and husbands were suffering from redundant prepuce. 70 couples with circumcised men were set as surgery group, and 70 couples with uncircumcised were set as control group. The couples' infection was detected again after 1 year. **Results** The rate of high-risk HPV infection in two groups were compared and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). After 1 year, HPV high-risk group male circumcision coverage area of surgical infection rate was significantly lower than the control group (44.3% vs 78.6%, $P<0.01$); For the female patients, the HPV negative rate in surgery group was lower than that in control group (51.4% vs 20.0%, $P<0.01$), Comparison between preoperative and postoperative data showed that the operation of single subtype infection rate was significantly lower than the control group (30.0% vs 44.3%, $P<0.01$), the operation of subtype HPV infection rate was significantly lower than the control group (18.6% vs 35.7%, $P<0.01$). **Conclusion** Male circum-

umcision is an effective measure to reduce the prevalence and incidence of high-risk HPV in men and their wives.

【Key words】 human papillomavirus; male circumcision; virus clearance; gene detection

作者单位:361003 厦门,解放军第一七四医院(厦门大学附属成功医院)泌尿外科(王 敏、陈世伟、许 春、吴勇智、姜黎明、赵色玲)

0 引言

人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)是感染人类泌尿生殖道黏膜的常见病毒之一^[1]。HPV 可引起泌尿系肿瘤和疣^[2-3],多项研究发现性生活是 HPV 病毒传播的主要途径,感染 HPV 病毒后引起生殖系统发生炎症,严重的发生宫颈癌、阴茎癌等疾病。HPV 病毒根据其导致疾病的不同可分为高危型和低危型,其中 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66 和 68 等 15 种病毒类型属于常见的高危型,研究发现高危型 HPV 病毒具有致癌性^[4],特别是与女性宫颈癌发病密切相关。近年来研究发现,如果男性包皮过长,夫妻共患 HPV 的感染率明显升高。因此,寻找减少 HPV 感染的方法具有重要临床意义。我们曾经的回顾性研究显示,对男性包皮过长的患者进行包皮环切术(male circumcision, MC)后,夫妻双方发生 HPV 感染的几率明显降低^[5]。本研究进一步设计了前瞻性随机对照研究,比较对成年包皮过长患者行 MC 后,夫妻双方 HPV 感染的情况,更科学地评价 MC 在男性包皮过长的夫妻中 HPV 感染方面的意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 选取 2012 年 1 月至 2015 年 12 月就诊于解放军第一七四医院门诊符合纳入标准的已婚夫妻。纳入标准:①男性均包皮过长,且夫妻双方均经包皮或宫颈组织脱落细胞 HPV 检测确定为高危型 HPV 阳性感染;②夫妻性生活正常;③夫妻双方自愿参加本研究并接受 HPV 复查。排除标准:①夫妻双方中有婚外性生活或性病史;②女性存在妊娠、子宫手术史、具有宫颈癌或癌前病变病史;③男性存在包皮龟头感染。共入选 140 对已婚夫妻,男性平均年龄(35.9 ± 6.9)岁,女性平均年龄(33.9 ± 7.9)岁。随机分为 2 组:手术组 70 对夫妻,男性均行包皮环切术;对照组 70 对夫妻,男性未行包皮环切术。2 组患者在年龄、婚龄以及生育史方面差异无统计学意义。本研究经医院医学伦理委员会审查批准(批准号:2012 伦审第 06 号),所有受试者均签署知情同意书。

1.2 试验设计 采取随机对照的临床试验方法。

用 SAS 统计分析系统 PROCPLAN 过程语句,给定种子数,生成随机数字表,由与本试验无关的专人控制分配方案,按随机数字表将对应的分组代码装入信封,临床医师按顺序号依次纳入受试者时拆开封,按里面的分组代码,受试者分别进入不同分组。

1.3 治疗方法 2 组夫妻均未给予任何药物治疗,并指导其合理性卫生、避免婚外性生活等。首先分别从男性包皮覆盖区(尿道口、阴茎头、冠状沟和包皮内板和非包皮覆盖区(阴茎干、阴囊和肛周)取材,评价了 2 组患者在不同区域 HPV 感染的情况,手术组男性根据泌尿外科手术学均行包皮环切术^[6],采用背侧切开包皮环切术,在距离冠状沟 0.5~0.8 cm 处环形切除过长包皮,结扎止血后肠线间断缝合包皮内外板。对照组男性未行包皮环切术,对照组未接受任何药物治疗。2 组夫妻均在 1 年后复查 HPV 感染情况,进一步分析 MC 对夫妻共患 HPV 感染的不同亚型之间的差异。

1.4 标本采集 泌尿外科医师进行男性标本采集,拭净包皮腔内包皮垢,所有患者留取标本前 30 min 禁止小便,将特制的无菌细棉签在按照尿道口内-阴茎头-冠状沟-包皮内板(包皮覆盖区)顺序稍加压力顺时针各旋转拭子 2 圈,抽出棉签置于洗脱管,接着迅速置于含有等渗盐水的无菌有盖试管内,然后置入-20℃冰箱内待测。另外,同时留取非包皮覆盖区(阴茎干、阴囊和肛周)标本备检。妇科医师进行女性标本采集。取材时候宫颈充分暴露,应用 HPV 取样器材插入宫颈管旋转 3~5 周,然后将取样器放入保存液中保存以便检测。

1.5 检测方法 HPV 试剂盒由广东凯普生物科技有限公司提供。主要检测 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66 和 68 等高危 HPV 的表达,HPV-DNA 的分型检测严格按照操作流程^[6],主要包括:①HPV-DNA 提取;②PCR 扩增;③核酸分子快速导流杂交及分型。

1.6 统计学分析 数据采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验进行组间检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验进行结果分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 男性包皮覆盖区和非包皮覆盖区高危型 HPV 感染率比较 MC 术后 1 年,手术组包皮覆盖区高危型 HPV 感染率明显低于对照组 (44.3% vs 78.6%, $P<0.01$)。治疗前手术组和对照组合并非包皮覆盖区 HPV 感染率分别为 41.4% 和 44.3%, 组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。在 MC 术后 1 年,2 组间患者非包皮覆盖区的高危型 HPV 感染率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 男性包皮覆盖区域和非包皮覆盖区域高危型 HPV 感染率比较 [n (%)]

组别	n	包皮覆盖区		非包皮覆盖区	
		手术前	手术后	手术前	手术后
对照组	70	70(100)	55(78.6)	31(44.3)	30(42.9)
手术组	70	70(100)	31(44.3)	29(41.4)	23(32.9)
χ^2 值			17.364	0.117	1.488
P 值			0.000	0.7333	0.223

2.2 治疗前后 2 组高危型 HPV 感染率比较 HPV 感染类型: HPV 16、18、33、35、39、51、52、58 和 15 型。治疗前 2 组无论男性女性均以 HPV 单一型别为主, 组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。但是在术后 1 年, 无论男性女性, 手术组高危型 HPV 转阴率明显高于对照组 ($P<0.01$)。手术组患者单一型别和多型别 HPV 感染率明显低于对照组 ($P<0.01$)。见表 2、表 3。

表 2 手术前后 2 组男性高危型 HPV 感染率比较 [n (%)]

组别	n	手术前		手术后 1 年		
		单一型别	多型别	转阴	单一型别	多型别
对照组	70	42(60.0)	28(40.0)	15(21.4)	33(47.1)	22(31.4)
手术组	70	43(61.4)	27(38.6)	39(55.7)	22(31.4)	9(12.9)
χ^2 值		0.003	0.005	18.318	12.981	7.569
P 值		0.863	0.768	0.000	0.003	0.005

表 3 手术前后 2 组女性高危型 HPV 感染率比较 [n (%)]

组别	n	手术前		手术后 1 年		
		单一型别	多型别	转阴	单一型别	多型别
对照组	70	40(57.1)	28(42.9)	14(20.0)	31(44.3)	25(35.7)
手术组	70	41(58.6)	29(41.4)	36(51.4)	21(30.0)	13(18.6)
χ^2 值		0.029	0.056	15.393	12.301	6.309
P 值		0.864	0.803	0.000	0.002	0.004

3 讨 论

目前 130 多种 HPV 病毒被研究发现, 进一步的研究发现不同的型别感染可引起不同的临床表现, 其中高危性的病毒感染人类殖系统后可引起泌尿系肿瘤^[7]。女性通过性生活感染高危型 HPV16、18、52、58 等可在慢性宫颈炎的基础上引起细胞无限分裂并引起宫颈癌的发生^[8]。性生活是感染高危型 HPV 感染最主要传播途径, 阴茎头、包皮、尿道口均为男性的 HPV 易感部位, 男性感染后症状多不如女性明显, 但病毒容易通过性接触传染给女性, 增加女性患病的风险^[9-10]。HPV 分型检测已经作为子宫颈癌的筛查诊治的必要因素。本研究探讨分析 MC 前后夫妻共患高危型 HPV 感染率变化, 具有一定临床意义。

男性包皮过长使得垢不能及时清除, 进而长期慢性炎症刺激使得阴茎皮肤保护屏障改变, 从而使得 HPV 病毒等病毒容易感染并且繁殖。男性感染 HPV 病毒多表现亚临床感染, 有的感染并无明显不适感, 成为病毒的传播桥梁^[11], 研究发现包皮过长的男性更容易携带大量病毒及细菌, 并且通过性生活传染给女性, 使得女性宫颈癌的患病率大大提高^[12], 进一步研究发现在感染 HPV 病毒的女性中, 其配偶有大多数有包皮过长^[13]。Davis 等^[14]对乌干达 335 例 MC 手术者与 340 例未行手术男性的性伴侣进行为期 2 年的高危型 HPV 病毒检测, 发现术前 2 组配偶高危型 HPV 感染率分别为 58.8% 和 62.1%, 术后 2 年检测配偶感染率分别为 42.7% 以及 55.1%, 认为男性行 MC 可以显著减少女性性伴侣的病毒感染率, 可见未行包皮环切术的男性是病毒传播的源泉。赵学英等^[15]对 120 例已婚成年男性包皮环切术前及术后 1 年高危型 HPV 进行检测, 发现男性转阴率手术组为 41.1%, 对照组为 21.9%, 认为 MC 能够明显降低成年男性高危型 HPV 的感染率。MC 手术后角质化的阴茎皮肤表面和疤痕组织减少了在阴茎基底表皮细胞中 HPV 和随后的 HPV 复制的进入, 在未行 MC 的男性中, 潮湿的皮下组织可能促进 HPV 病毒的存活, 进而增加 HPV 持久性的风险。Grabowski 等^[16]研究发现 MC 可减少男性患者包皮感染 HPV 病毒的几率, 男性行 MC 手术可减少女性性伴侣感染 HPV 的风险。Senkomago 等^[17]对 1159 例行 MC 手术者以及 1140 例未行 MC 手术者龟头以及阴茎高危型 HPV 进行每间隔 6 个月为期 2 年的 PCR 检测对比研究发现 MC 组男性高危型

HPV 感染率明显低于对照组,认为 MC 可以通过减少男性 HPV 感染的风险进而减少其性伴侣高 HPV 病毒感染的发生率和持续性,降低了 HPV 感染的风险。因为受检测水平、文化水平以及医疗水平不同的制约,HPV 感染阳性率在不同区域、种族之间略有差异,但最终结论一致。本研究结果显示,MC 术后手术组包皮覆盖区高危型 HPV 感染率明显低于对照组(44.3% vs 78.6%),无论男性女性,术后手术组高危型 HPV 转阴率明显高于对照组,与上述结论基本一致,说明 MC 手术后可以降低自身感染 HPV 病毒的几率,进一步可能减少女性更多的 HPV 相关损害。

此外,本研究进一步有了新的发现:MC 可以明显降低了包皮覆盖区(包括尿道口、龟头、冠状沟及包皮)的高危型 HPV 感染率;但是 MC 没有影响非包皮覆盖区部位的 HPV 感染率,提示 MC 的效果与男性生殖器 HPV 感染的解剖部位相关。包皮覆盖区黏膜部分脆弱,容易成为 HPV 等病毒侵入的部分和存储场所,易导致两性间的传播^[18]。本研究发现行 MC 术的男性患者,其配偶的 HPV 转阴率明显高于对照组,并且术后单一型别、多型别感染率明显低于对照组,部分多型别感染转变为单一型别感染,意味着随着感染病毒载量的减少,女性患宫颈癌风险的降低,因此,MC 有潜力作为减少 HPV 生殖器感染的一项廉价而终生有效的公共卫生措施,尤其是对于尚未普遍开展 HPV 疫苗接种的地区。

综上所述,本研究表明 MC 可以预防降低男性高危型 HPV 的感染,进而减少其在两性间的传播,并可能成为防治子宫颈癌的重要的干预措施。男性包皮过长者感染高危型 HPV 的可能性较大,应尽早行包皮环切术以避免高危型 HPV 对男性自身以及其性伴侣构成的威胁。

[参考文献]

- [1] Jia ZW, Dai B, Ye DW, *et al.* Relationship between circumcision and human papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Asian J Androl*, 2017, 19(1): 125-131.
- [2] 刘学伟,赵学英,翁韶波,等.男性包皮状态与女性配偶高危型人乳头瘤病毒感染的相关性探讨[J].*中国性科学*, 2015, 24(12): 46-49.
- [3] Grabowski MK, Kong X, Gray RH, *et al.* Partner human papillomavirus viral load and incident human papillomavirus detection in heterosexual couples[J]. *J Infect Dis*, 2016, 213(6): 948-956.
- [4] Senkomago V, Backes DM, Hudgens MG, *et al.* Acquisition and persistence of human papillomavirus 16 (HPV-16) and HPV-18 among men with high-HPV viral load infections in a circumcision trial in Kisumu, Kenya [J]. *J Infect Dis*, 2015, 211(5): 811-820.
- [5] 王敏,陈世伟,许春,等.包皮环切手术前后男性高危型人类乳头瘤病毒感染变化[J].*临床军医杂志*, 2013, 41(8): 806-807.
- [6] 梅骅.泌尿外科手术学[M].北京:人民卫生出版社, 1996: 592-594.
- [7] 张飞,朱湘玉,杨瑞宁.液基涂片细胞学检查联合高危型 HPV 检测在宫颈病变诊断中的价值[J].*东南国防医药*, 2016, 18(1): 28-31.
- [8] 王宏景,夏林,耿建祥.宫颈腺癌组织中乳头瘤病毒感染型别分布的研究[J].*医学研究生学报*, 2016, 29(12): 1291-1294.
- [9] Wawer MJ, Tobian AA, Kigozi G, *et al.* Effect of circumcision of HIV-negative men on transmission of human papillomavirus to HIV-negative women: a randomised trial in Rakai, Uganda[J]. *Lancet*, 2011, 377(9761): 209-218.
- [10] 吕年青,李石华,黄宇烽.男性包皮状态对女性伴侣宫颈 HPV 感染的影响[J].*中华男科学杂志*, 2012, 18(10): 872-875.
- [11] Wilson LE, Gravitt P, Tobian AA, *et al.* Male circumcision reduces penile high-risk human papillomavirus viral load in a randomised clinical trial in Rakai, Uganda[J]. *Sex Transm Infect*, 2013, 89(3): 262-266.
- [12] 夏思钧,龚培尧,耿建祥,等.男性尿道口细胞 HPV 感染基因型分布的研究[J].*国际检验医学杂志*, 2013, 33(17): 2231-2233.
- [13] Rositch AF, Hudgens MG, Backes DM, *et al.* Vaccine-relevant human papillomavirus (HPV) infections and future acquisition of high-risk HPV types in men[J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(5): 669-677.
- [14] Davis MA, Gray RH, Grabowski MK, *et al.* Male circumcision decreases high-risk human papillomavirus viral load in female partners: a randomized trial in Rakai, Uganda[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(5): 1247-1252.
- [15] 赵学英,刘学伟,李莉蕊,等.包皮环切术在防治夫妻共患高危型人乳头瘤病毒感染中的作用[J].*中国医药导报*, 2016, 13(16): 38-41.
- [16] Grabowski MK, Kong X, Gray RH, *et al.* Partner human papillomavirus viral load and incident human papillomavirus detection in heterosexual couples[J]. *J Infect Dis*, 2016, 213(6): 948-956.
- [17] Senkomago V, Backes DM, Hudgens MG, *et al.* High-HPV viral load infections in a circumcision trial in Kisumu, Kenya [J]. *J Infect Dis*, 2015, 211(5): 811-820.
- [18] Wilson LE, Gravitt P, Tobian AA, *et al.* Male circumcision reduces penile high-risk human papillomavirus viral load in a randomised clinical trial in Rakai, Uganda[J]. *Sex Transm Infect*, 2012, 89(3): 262-266.

(收稿日期:2017-06-03; 修回日期:2018-01-19)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:王建东)