

论 著

(临床研究)

女性生殖道疾病 HPV 感染型别的对比分析

孙大伟, 黄 健, 耿建祥, 赵光明, 刘 标, 王晨亮, 张守成, 叶晓霞, 杨永国

【摘要】 目的 探讨以江苏省为主的区域性女性生殖道疾病组织中人乳头瘤病毒(HPV)感染型别的分布情况及其临床意义。 **方法** 从患者的石蜡组织中提取 HPV DNA, 采用荧光定量基因扩增技术, 对女性 248 例外阴尖锐湿疣, 144 例宫颈尖锐湿疣, 281 例宫颈上皮内瘤变(CIN)1 级病变、172 例 CIN2 级病变、209 例 CIN3 级病变、456 例宫颈鳞癌组织标本进行 26 种 HPV 分型检测, 并对 HPV 型别分布状况进行对比分析。 **结果** 248 例外阴尖锐湿疣患者中, HPV 总感染率为 89.92% (223/248), 低危型 HPV 感染率为 60.48% (150/248); 144 例宫颈尖锐湿疣患者中, HPV 总感染率为 93.06% (134/144), 低危型 HPV 感染率为 66.67% (96/144); 281 例 CIN1 级病变患者中, HPV 总感染率为 49.47% (139/281), 高危型 HPV 感染率为 40.93% (115/281); 172 例 CIN2 级病变患者中, HPV 总感染率为 83.14% (143/172), 高危型 HPV 感染率为 72.09% (124/172); 209 例 CIN3 级病变患者中, HPV 总感染率为 93.30% (195/209), 高危型 HPV 感染率为 81.34% (170/209); 456 例宫颈鳞癌患者中, HPV 总感染率为 94.08% (429/456), 高危型 HPV 感染率为 89.25% (407/456)。 **结论** 外阴和宫颈尖锐湿疣患者以低危型 HPV 感染为主, CIN1 级、CIN2 级和 CIN3 级病变患者以高危型 HPV 感染为主, 而宫颈鳞癌患者以高危型 HPV 感染占绝对优势。随着女性生殖道病变程度的增加, 高危型 HPV 感染率也随之增加, 监控高危型 HPV, 是宫颈癌防治的重要环节。HPV 分型检测有利于病理科医师对女性生殖道尖锐湿疣的诊断, 也有利于妇科医师对高危型 HPV 感染者, 尤其是高风险 HPV 感染者的随访。

【关键词】 女性; 生殖道; 疾病; 宫颈; 组织; 人乳头瘤病毒**【中图分类号】** R737.33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)02-0128-05**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.02.004

Comparative analysis of HPV infection types in female reproductive tract diseases

SUN Da-wei¹, HUANG Jian², GENG Jian-xiang³, ZHAO Guang-ming³, LIU Biao³, WANG Chen-liang³, ZHANG Shou-cheng³, YE Xiao-xia³, YANG Yong-guo³

(1. Department of Clinical Laboratory, Nanjing Duanquan Outpatient Department of Jiangsu Province, Nanjing 210000, Jiangsu, China.; 2. Shanghai Centre of Systems Biomedicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China; 3. Department of Pathology, Nanjing Transitional Chinese Medical Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210022, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To investigate the distribution of human papilloma virus (HPV) types and its clinical significance in regional female reproductive tract disease tissues mainly in Jiangsu Province. **Methods** HPV DNA was extracted from paraffin tissues of female reproductive tract diseases, and fluorescent quantitative gene amplification technology was used to detect 26 kinds of

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研课题(201840340)**作者单位:**210000 南京, 南京都安全门诊部检验科(孙大伟); 200240 上海, 上海交通大学系统生物医学研究院(黄 健); 210022 南京, 南京中医药大学附属南京中医院病理科(耿建祥、赵光明、刘 标、王晨亮、张守成、叶晓霞、杨永国)**通信作者:**耿建祥, E-mail: 569853792@qq.comHPV types from 248 cases of vulvar condyloma acuminatum (CA), 144 cases of cervical CA, 281 cases of CIN1 lesions, 172 cases of CIN2 lesions, 209 cases of CIN3 lesions, and 456 cases of cervical squamous cell carcinoma tissue samples, and the distribution of HPV types in various female reproductive tract disease was compared and analyzed. **Results** The total HPV infection rate was 89.92% (223/248), which the low-risk HPV infection rate was 60.48% (150/248) in

248 cases of vulvar CA; The total HPV infection rate was 93.06% (134/144), which the low-risk HPV infection rate was 66.67% (96/144) in 144 cases of cervical CA; The total HPV infection rate was 49.47% (139/281), which the high-risk HPV infection rate was 40.93% (115/281) in 281 cases of CIN1 lesions; The total HPV infection rate was 83.14% (143/172), which the high-risk HPV infection rate was 72.09% (124/172) in 172 cases of CIN2 lesions; The total HPV infection rate was 93.30% (195/209), which the high-risk HPV infection rate was 81.34% (170/209) in 209 cases of CIN3 lesions; The total HPV infection rate was 94.08% (429/456), which the high-risk HPV infection rate was 89.25% (407/456) in 456 cases of cervical squamous cell carcinoma. **Conclusion** Patients with vulvar CA and cervical CA are mainly low-risk HPV infections, CIN1 and CIN2 and CIN3 disease patients are mainly high-risk HPV infections, while cervical squamous cell carcinoma patients are predominantly high-risk HPV infections. With the increase in degree of diseases in the female genital tract, the infection rate of high-risk HPV also increases. Monitoring the principal carcinogenic high-risk HPV is an important link in the prevention and treatment of cervical squamous cell carcinoma. HPV typing detection is beneficial to pathologists in the diagnosis of female genital tract wart lesions, to gynecologists in the diagnosis and treatment of female genital tract HPV infectious diseases, and it is also beneficial to gynecologists in the follow-up of patients with high-risk HPV infections.

[Key words] female; reproductive tract; diseases; cervix; tissue; human papillomavirus

0 引言

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是一类庞大异族性家族微小的环状 DNA 病毒,它们主要通过性传播的方式感染人体的黏膜和皮肤上皮细胞,引发人类的各种良、恶性病变。临床上,HPV 可分为高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)和低危型人乳头瘤病毒(low-risk human papillomavirus, LR-HPV)两类,一般 LR-HPV 常诱发人体的低级别上皮内瘤变、生殖器疣类病变等,而 HR-HPV 则可导致人体的高级别上皮内瘤变、癌性病变^[1-4]。因 HPV 型别众多,其分布存在着种族和地域的差异性,分析我国各地女性生殖道的尖锐湿疣、上皮内瘤变、癌性病变组织中 HPV 感染型别及出现频率次数,有利于此类患者疾病的诊断、治疗及随访。本研究对女性生殖道上皮 6 种病变组织中 HPV 感染型别的排序及分布状况进行分析。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2000 年 1 月至 2021 年 3 月南京市妇幼保健院、南京市大厂医院、南京市中医院、南京市江宁医院、南京市梅山医院、常熟市中医院、靖江市人民医院、扬州市洪泉医院、苏州市第九人民医院、徐州市沛县人民医院、苏州市市立医院东院、扬州市江都人民医院、九江市第一人民医院、安庆市第一人民医院、马鞍山市中心医院、当涂县人民医院、宁波市鄞州人民医院、乐清市妇幼保健院、临沂市肿瘤医院病理科的病理组织形态学诊断

为女性外阴尖锐湿疣患者 248 例,年龄为 14~69 岁,平均 31.02 岁;宫颈尖锐湿疣患者 144 例,年龄为 19~75 岁,平均 32.86 岁;宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)1 级病变患者 281 例,年龄为 24~71 岁,平均 43.71 岁;CIN2 级病变患者 172 例,年龄为 24~70 岁,平均 44.27 岁;CIN3 级病变患者 209 例,年龄为 23~74 岁,平均 43.60 岁;宫颈鳞癌患者 456 例,年龄为 25~87 岁,平均 53.03 岁;共计 1510 例女性生殖道上皮 6 种病变患者。由一位病理科副主任医师和一位主治医师根据 WHO(2003 年)妇科肿瘤组织学的分类标准进行复片,并复习其临床病理资料。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 PCR 仪为美国 Life Technology 公司生产的 ABI7500 型,高速冷冻离心机为德国 eppendorf 公司生产的 5810 R 型,-20℃ 冰箱由青岛海尔有限公司生产。26 种 HPV 基因分型检测试剂盒(用于科研)由湖南省圣湘生物技术有限公司提供。

1.2.2 标本的采集 先除去所有受检的石蜡组织周围多余的石蜡,再将其石蜡组织切成厚约 10 μm 的蜡片,切 5~8 片。用无菌性镊子将蜡片夹入小离心管中,编号后待检。随后,用次氯酸钠溶液的棉球对用过的刀片及镊子各擦拭 3 次。

1.2.3 DNA 的提取 将所有装有组织蜡片的待测小离心管取出,按照 DNA 提取说明书的实验步骤,规范操作,分批提取 DNA 溶液。得到所有提取好的 DNA 溶液,分批从其 DNA 溶液中取 5 μL 液体,上荧光定量 PCR 仪,行 DNA 扩增,扩增完成

后,读取每一份检测样本的循环值(CT 值),CT 值低于或者小于 39 为阳性值(分 7 个检测管,其中 6 个管都有 4 个不同的荧光标记物代表不同的 HPV 型别,1 个管有 2 个不同的荧光标记物代表不同的 HPV 型别再加上一个内标荧光标记物)。HPV 检测型别,低危型:6、11、40、42、43、44、54、55、57 型,高危型:16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、67、68、73 型。

1.3 统计学分析 HPV 感染率及各种 HPV 型别的比例应用 HPV 分型统计软件(由南京倍宁医疗器械有限公司提供)进行分析,对分析出来的相关数据,应用统计软件包 SPSS 13.0 对相关数据进行统计学处理,计数资料采用百分率(%)表示,采用 χ^2 检验比较,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 女性生殖道上皮 6 种病变患者 HPV 感染的状况 女性生殖道上皮 6 种病变患者中 26 种 HPV 感染型别出现总频率次数(低危型频率次数、高危型频率次数,对多型 HPV 感染者,各型别重复计算)见表 1;HPV 总感染率、单一型、多型、低危型、高低危型、高危型 HPV 感染人数及感染率见表 2。

2.2 女性生殖道上皮 6 种病变患者中高危型 HPV 感染率的比较 外阴尖锐湿疣患者、宫颈尖锐湿疣患者高危型 HPV 感染率分别与 CIN1~3 级病变、宫颈鳞癌患者的高危型 HPV 感染率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);CIN1 级病变患者高危型 HPV 感染率分别与 CIN2 级病变、CIN3 级病变、宫颈鳞癌患者的高危型 HPV 感染率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);CIN2 级病变、CIN3 级病变、宫颈鳞癌患者的高危型 HPV 感染率两两分别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。从外阴尖锐湿疣、宫颈尖锐湿疣

患者到 CIN1 级病变、CIN2 级病变、CIN3 级病变患者,再到宫颈鳞癌患者,随着病变程度的增加,高危型 HPV 感染率也随着增加。见表 2。

表 1 女性生殖道上皮 6 种病变患者 HPV 感染各型别出现频率数(次)

HPV 型别	外阴尖锐湿疣 (n=248)	宫颈尖锐湿疣 (n=144)	CIN1 级 (n=281)	CIN2 级 (n=172)	CIN3 级 (n=209)	宫颈鳞癌 (n=456)
HPV 6	97	42	11	8	7	5
HPV 11	130	89	5	2	3	8
HPV 16	23	12	33	31	110	299
HPV 18	16	5	16	14	8	53
HPV 31	3	2	7	17	14	19
HPV 33	7	7	14	16	25	15
HPV 35	1	3	6	9	5	4
HPV 39	2	1	5	4	3	9
HPV 40	5	5	2	1	2	1
HPV 42	8	3	3	2	0	5
HPV 43	12	3	1	2	2	0
HPV 44	5	4	1	1	5	1
HPV 45	2	1	3	1	2	7
HPV 51	9	3	9	9	10	6
HPV 52	13	8	23	42	32	22
HPV 53	4	3	10	10	6	3
HPV 54	5	5	2	4	5	1
HPV 55	4	4	0	1	4	1
HPV 56	3	2	7	7	4	4
HPV 57	3	2	1	1	2	0
HPV 58	4	2	31	30	38	21
HPV 59	5	1	7	4	2	13
HPV 66	4	1	5	4	2	4
HPV 67	0	0	1	2	2	6
HPV 68	0	1	3	4	2	4
HPV 73	4	0	1	2	3	4
总计	369	209	207	228	298	515

表 2 女性生殖道上皮 6 种病变患者的 HPV 感染人数[n(%)]

HPV	外阴尖锐湿疣 (n=248)	宫颈尖锐湿疣 (n=144)	CIN1 级 (n=281)	CIN2 级 (n=172)	CIN3 级 (n=209)	宫颈鳞癌 (n=456)
单一型感染	134(54.03)	87(60.42)	90(32.03)	86(50.00)	128(61.24)	357(78.29)
多型感染	89(35.89)	47(32.64)	49(17.44)	57(33.14)	67(32.06)	72(15.79)
低危型感染	150(60.48)	96(66.67)	9(3.20)	2(1.16)	1(0.48)	0(0)
高低危型感染	70(28.23)	30(20.83)	15(5.34)	17(9.88)	24(11.48)	22(4.83)
高危型感染	3(1.21)	8(5.56)	115(40.93)	124(72.09)	170(81.34)	407(89.25)
总计	223(89.92)	134(93.06)	139(49.47)	143(83.14)	195(93.30)	429(94.08)

3 讨 论

HPV 感染引起的女性生殖道上皮疾病主要包括疣性病变、上皮内瘤性病变、癌性病变。HPV 感染的型别存在着种族和地域的差异性以及致疣、致瘤、致癌的型别、出现频率次数和风险度不一样^[5-8]。因此,明确各地致疣、致瘤、致癌的 HPV 型别、出现频率数和风险度排序的分布状况,可为病理科医师对女性生殖道尖锐湿疣的病因学诊断,也可临床妇产科医师对宫颈癌的防治策略的制定提供帮助。在 HPV 感染性疾病中,不同 HPV 型别的研究是以前其病变组织标本中检出的 HPV 型别结果作为评判标准的。对女性生殖道上皮病变组织行 26 种 HPV 分型检测,对其疾病的早期筛查、诊断、治疗、随访都有着积极的重要意义。

丹麦一项(Kjaer, 2010 年)对 22~23 岁和 40~50 岁初筛时宫颈细胞学正常,HPV 检测阳性女性经 10 年随访,其发生 CIN2 级以上病变患者分别为 13.6%、21.2%,其主要 HPV 感染型别为 16、18、31、33 型,CIN3 级中有 12% 以上患者会进展为宫颈浸润性癌^[9]。本研究女性生殖道上皮 6 种病变中前 9 位 HPV 感染型别出现频率次数:外阴尖锐湿疣依次为 11、6、16、18、52、43、51、42、33 型;宫颈尖锐湿疣依次为 11、6、16、52、33、18、40、54、44、55 型;CIN1 级依次为 16、58、52、18、33、6、53、51、31、56、59 型;CIN2 级依次为 52、16、58、31、33、18、53、35、51 型;CIN3 级依次为 16、58、52、33、31、51、18、6、53 型;宫颈鳞癌依次为 16、18、52、58、31、33、59、39、11 型。女性生殖道上皮 6 种病变中除了 CIN2 级外,前 9 位 HPV 型别出现频率次数中都有低危 HPV 型别,一般来说,低危 HPV 型别主要是致疣、致瘤。本研究尖锐湿疣组织中以低危 HPV6 型和 11 型感染为主,11 型明显多于 6 型,分别排名前两位;CIN1 级病变患者中 5 例是由单一型 6 型、3 例是由单一型 11 型引起的、CIN2 级病变患者中 2 例是由单一型 6 型引起的、CIN3 级病变患者中 1 例是由单一型 6 型引起的、宫颈鳞癌患者中未检测出单一型 6 型和单一型 11 型。低危 HPV6 型和 11 型在人群中感染率是最高的,一般认为这两型病毒只是引起良性病变。有研究表明,6 型也具有增强子和转化潜能,并已在恶性肿瘤中分离到,这是一个新的危险信号。CIN1 级至 CIN3 级病变患者中,均有单一型 6 型被检出,

说明 HPV6 型是一个具有转化潜能的增强子,可引起女性生殖道上皮细胞的瘤变或癌变^[10]。本研究尖锐湿疣患者中,6 型和 11 型是感染的优势病毒,以 11 型为主,与国外报道尖锐湿疣中以 6 型为主^[11]的研究结果不同,提示 6 型和 11 型感染比例在尖锐湿疣患者中存在着种族地域的差异性,6 型可单独诱发高级别 CIN,应引起妇科医师重视和关注。随着女性生殖道上皮病变程度的增加,高危 HPV16 型和 18 型感染率也随着增加,尤其在宫颈鳞癌患者中,16 型和 18 型依次排名前两位,16 型为最优势病毒。与国外报道宫颈鳞癌中以 16、18、31、33 型为主不同^[9,12]。本研究结果表明在宫颈鳞癌患者中 52、58 型排在 31、33 型之前,59、39 型排在 45 型(国外排序第 3 位)之前。提示我国临床妇产科医师在诊治 HPV 感染的女性生殖道疾病时,除关注和追踪 16 型和 18 型感染外,也要关注 52、58、31、33、59 型、39 型。

目前,我国的三级和二级医院中,主要使用的是 21 种或 23 种 HPV 分型检测技术(低危 HPV 型别 6 种,分别为 6、11、42、43、81、83 型),本研究采用的是 26 种 HPV 分型检测技术(低危 HPV 型别 9 种)。本研究宫颈尖锐湿疣患者中,1 例被检出低危 44+54 型,外阴尖锐湿疣患者中,2 例被检出低危 40 型,1 例被检出低危 54 型,这 4 例尖锐湿疣患者被检出的低危型别都不在以上 6 种低危型别检测范围之内(这 4 例尖锐湿疣患者使用了以上一般为 6 种低危 HPV 分型检测结果都为阴性)。可见针对女性生殖道尖锐湿疣患者开展 26 种 HPV 分型检测,将有利于病理科医师,对女性外阴和宫颈尖锐湿疣的诊断,也有利于临床妇产科医师,对女性外阴和宫颈尖锐湿疣的治疗以及对伴有高危 HPV 型别感染者的追踪和随访工作。本研究说明我国目前用于女性外阴和宫颈尖锐湿疣患者的 HPV 分型检测技术,存在着少数漏检现象,值得我们进一步扩大对女性外阴和宫颈尖锐湿疣患者进行 26 种 HPV 分型的深入研究。

根据 HPV 的属种分类原则,同一属种的 HPV 型别之间会有相同或相似的分子特点和致病属性。a-PV 属第 9 种中有 16、31、33、35、52、58、67 型 7 个成员,这 7 个成员都属于高危型,可引起人体上皮的癌变,是一类值得高度关注和深入研究的高危型属种,前 6 位型别被我国选入申报的 13 种高危型

HPV 检测试剂中,除 35 型外,有 5 个型别(16、31、33、52、58 型)被选为国际上广泛接种的九价预防性 HPV 疫苗之中,可见第 9 种的 HPV 型别是宫颈鳞癌筛查和预防的非常重要的一大类。此第 9 种中唯一被冷落的就是 67 型。从本研究宫颈鳞癌患者中检出的高危 HPV 型别出现频率次数分析来看,67 型在宫颈鳞癌患者中,以 6+67 型、67 型、67 型、67 型、67 型和 11+35+67 型感染方式出现了 6 次,除 11+35+67 型以多型方式与 35 型协同致癌外,其他 5 次都是主要致癌因子,其出现频率次数位于高危型感染出现频率次数排名第十位(见表 1),紧随 45 型之后(45 型出现频率为 7 次)。由于九价预防性 HPV 疫苗对我国宫颈鳞癌保护谱为 90.82%^[3]。可见随着我国九价预防性 HPV 疫苗,在女性群体中的广泛接种,会使得此疫苗中的 7 种高危 HPV 型别,其致癌率从目前的 90.00%以上降到 10.00%以下。这样就会导致现次要出现频率次数的高危 HPV 型别强劲反弹,从而出现高危 HPV 型别的重新分布。本研究提示在宫颈鳞癌患者中,59 型(13 次)、39 型(9 次)、67 型(6 次)是一个值得临床医师高度重视和关注的潜在的致癌型别,可能是后疫苗时代,HPV 型别重新分布后几个重要的型别。

综上所述,男女通过性生活,可将 HPV 从女性的外阴输送至宫颈,引起的女性生殖道上皮不同的 HPV 感染性疾病。对女性外阴和宫颈尖锐湿疣患者开展 26 种 HPV 分型检测,一可明确尖锐湿疣的诊断,减少患者的漏检,以便妇科医师开展该病的针对性治疗,二可对伴有高危 HPV 型别感染的尖锐湿疣患者进行密切随访,以防止高危 HPV 型别引起女性生殖道上皮内瘤变和癌变。明确宫颈鳞癌组织中,高危 HPV 型别的分布状况,感染率,最常见致癌的 HPV 型别,对妇科医师追踪这些高致癌及高出现频率的 HPV 型别感染者,对 CIN 患者诊治、随访,具有现实的临床指导意义。同时对我国 9 价预防性 HPV 疫苗的研制,具有重要的参考作用。随着我国女性广泛接种 9 价预防性 HPV 疫苗,现阶段妇产科医师在面对我国女性宫颈疾病患者时,即要重视高危 HPV16、18、52、58、31、33 型外,也要关注 HPV59、39、45、67 型。只有对我国女性生殖道 HPV 感染疾病患者,实行整体全面的 HPV 感染型别的管控,才能达到最佳的防治效果,造福于广大的女性生殖道 HPV 感染相关疾病的患者^[13-16]。

【参考文献】

- [1] 耿建祥,王旭波. 人乳头瘤病毒检测及其临床应用[M]. 北京: 人民卫生出版社,2009:381-427.
- [2] 姜锦贵,刘卫芳,耿建祥,等. 江苏两地宫颈鳞癌组织 HPV 感染的对比研究[J]. 甘肃医药,2017,36(9):787-789.
- [3] 陈 晔,顾 芸,耿建祥,等. 宫颈鳞癌组织中 HPV 感染型别分布情况的分析[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(16):1933-1037.
- [4] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of Incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2018, 68(6):394-424.
- [5] 夏 林,王宏景,耿建祥,等. 华东地区宫颈鳞状细胞癌组织 HPV 感染基因型数据库建立的意义[J]. 诊断病理学杂志,2017,24(1):7-10.
- [6] 张金浩,耿建祥,路 斌,等. 326 例尖锐湿疣患者肛门及肛管组织 HPV 基因型检测及性别对比研究[J]. 医学研究生学报,2017,30(12):1246-1249.
- [7] 陈海涛,兰建云,翁国武,等. 宫颈上皮内瘤变组织中 HPV 型别分布情况分析[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(22):2778-2781.
- [8] Vintermyr OK, Iversen O, Thoresen S, et al. Recurrent high-grade cervical lesion after primary conization is associated with persistent human papillomavirus infection in Norway[J]. Gynecol Oncol, 2014, 133(2):159-166.
- [9] 魏丽惠. HPV 感染现状及在宫颈癌和癌前病变筛查中的意义[J]. 实用妇产科杂志,2017,33(2):81-83.
- [10] 单祥年,蒋 清,麻晓迁,等. 应用 PCR 对尖锐湿疣和外耳道乳头状瘤中 HPV DNA 的分型检测[J]. 病毒学报,1998,9(4):345-350.
- [11] Komloš KF, Kocjan BJ, Košorok P, et al. Tumor-specific and gender-specific pre-vaccination distribution of human papillomavirus types 6 and 11 in anogenital warts and laryngeal papillomas: a study on 574 tissue specimens[J]. J Med Virol, 2012, 84(10):1233-1241.
- [12] Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Gynecol Oncol, 2012, 125(2):500-507.
- [13] 陈 晔,黄 健,耿建祥,等. 宫颈鳞癌患者单一人乳头瘤病毒感染型别分布及发病年龄的研究[J]. 东南国防医药,2020,22(6):581-586.
- [14] 季春燕. 宫颈病变中 HPV 基因型分布的比较[J]. 医学研究生学报,2017,30(12):1268-1271.
- [15] Chen W, Zhang X, Molijn A, et al. Human papillomavirus type-distribution in cervical cancer in China: the importance of HPV 16 and 18[J]. Cancer Causes Control,2009,20(10):1705-1713.
- [16] 姜锦贵,夏 林,耿建祥,等. HPV 感染基因型与宫颈鳞癌致癌性关系的多中心回顾性研究[J]. 中国妇幼保健,2017,32(6):1141-1144.

(收稿日期:2021-04-30; 修回日期:2021-10-11)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:吕烽烽)