

hrHPV 阳性 TCT 阴性的妇女 2 年后随访研究

徐彩炎 张为远 张淞文 武明辉

摘要 目的 评估北京社区中高危型人乳头瘤病毒(hight risk human papillomavirus, hrHPV)阳性、宫颈细胞学(thinprep cytology test, TCT)阴性的已婚女性患者 2 年后 hrHPV 感染的转归及引起宫颈病变的发生、发展情况。**方法** 对筛查为 hrHPV(+) / TCT(-) 的女性患者 2 年后进行随访, 重复行妇科检查、细胞学检查、宫颈组织病理学检查及 hrHPV 检测。计算 HPV 清除率、持续感染率, 分析影响因素, 评估 2 年后宫颈病变发生、发展情况。**结果** hrHPV(+) / TCT(-) 的妇女 2 年后随访, 62.5% hr HPV 被清除, 37.5% 持续感染; 68.2% 宫颈组织学正常, 24.0% 发生宫颈上皮内瘤样病变 I 级(cervical intraepithelial neoplasia, CIN I), 7.8% 发生 CIN II 及以上宫颈病变。CIN II 及以上宫颈病变者 100% 存在 hrHPV 持续感染。合并细菌感染的女性与无细菌感染者相比 2 年后 HPV 转归($\chi^2 = 2.84, P = 0.092$)及宫颈病变发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.93, P = 0.628$)。**结论** HPV 的持续感染是宫颈病变发生的重要因素, 无论 TCT 结果如何, hrHPV 都可能引起宫颈病变的发生发展。检测短期内 hrHPV 感染的持续性对于临床评价 hrHPV 感染引起的 CIN II ~ III 风险是很有意义的。

关键词 人乳头瘤状病毒 宫颈病变 随访研究

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.12.019

Risk of Subsequent High - grade Cervical Lesions in High - risk HPV - positive and Normal Smear Women in Two Years. Xu Caiyan, Zhang Wei yuan, Zhang Songwen, et al. Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Abstract Objective To know more information about the risk of subsequent high - grade cervical lesions in hrHPV positive and normal smear women in two years. **Methods** We examined 104 women with positive hrHPV and normal cytology, who were followed for development of cervical neoplasia. We estimated the proportion of women developing cervical lesions of different types after two years and the consistent HPV infection rate. **Results** Among the women with normal TCT and positive hybrid capture 2 test(HC2), 25% had a subsequent abnormal TCT within 2 years, of them 3.8% were CIN II - III. The pathological result show cervical cancer case. Among these women, 37.5% had a consistent HPV infection. **Conclusion** Even a single positive HPV test in cytologically negative women is substantially predictive of CIN II - III, suggesting that HC2 testing can help stratify women into different risk categories.

Key words Human papillomavirus; Cervical lesion; Follow - up studies

HPV 感染是一种常见性传播疾病, 女性一生中患 HPV 的累计风险至少为 80%, 而 80% HPV 感染是一过性的, 这是 HPV 感染最常见的结局。在感染了 HPV 的女性中, HPV DNA 70% 可在 1 年后转阴, 90% 在 2 年后转阴; hrHPV 的平均感染时间为 8.2 个月, hrHPV 的平均感染时间为 13.5 个月^[1]。目前已经有充分的流行病学及分子生物学证据揭示 hrHPV 感染在子宫颈癌的发生中发挥关键作用^[2], 超过 90% 的宫颈癌及癌前病变由 hrHPV 引起^[3]。然而, 对于潜伏感染期和亚临床感染期的女性, 可以检测到

HPV 的存在, 但可能无细胞学及组织学改变。Clifford 等^[4]报道宫颈细胞学正常的女性生殖道 hrHPV 感染率为 1.4% ~ 25.6%。更多的研究揭示了持续的 hrHPV 感染才是发生发展宫颈癌的必要因素^[5]。在宫颈病变筛查人群中, 对于一部分表现为 hrHPV 阳性而细胞学阴性的女性, 评估其以后发生宫颈病变的相对危险度, 对于指导临床诊治, 以及回复患者咨询, 减轻其恐慌心理是很重要的。本研究目的旨在评估北京市初筛 hrHPV 阳性而 TCT 阴性的女性随访 2 年后 hrHPV 的转归以及发生不同级别宫颈病变的相对危险度。

对象与方法

1. 研究对象: 对本课题前期初筛结果为 hrHPV(+) / TCT(-) 的 367 例女性, 间隔 2 年后, 由分布在北京市各区县妇幼保健院的本院组成员通过电话邀请, 自愿回北京妇产医院随访。纳入统计分析的女性患者 2 年中未进行过妇科

基金项目: 北京市科委重大科研项目(D0906008040491)

作者单位: 100730 首都医科大学附属北京同仁医院(徐彩炎); 100026 首都医科大学附属北京妇产医院(张为远、张淞文、武明辉)

通讯作者: 张为远, 教授, 博士生导师, 电子信箱: zhangwyq21@hotmail.com; 徐彩炎, 电子信箱: xucaiyan2011@163.com

检查及治疗,性伴侣、月经、婚育及社会经济等基本情况无改变。只通过电话追访的对象被排除。所有女性患者均知情同意随访时同时行 hrHPV 检测、TCT 检查、阴道镜检查及活检。最终 104 例女性纳入分析。

2. 研究方法:(1)随访方法:由参与了第 1 次筛查工作的相同工作人员、采用前述相同的方法填补自然史资料,进行全面的妇科检查后,取宫颈标本行 hrHPV 检测、TCT 检查及阴道镜下宫颈活检。对于随访组织病理结果为 CIN I 的女性患者,6 个月后通知第 3 次复查。(2)实验方法:HC2 法检测 hrHPV、TCT 检查、阴道镜检查及活检方法同前述。

3. 统计学方法:计算女性 2 年后高危型 hrHPV 的持续感染率和清除率,以及分别发生不同级别宫颈病变的比率。采用 χ^2 检验,比较不同人口学特征组间、不同 hrHPV 特征感染组间的 hrHPV 持续感染和清除率以及女性发生细胞学、组织学宫颈病变的比率有无差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. hrHPV 感染的转归情况及影响因素:(1)hrHPV 感染的转归:104 例初筛 hrHPV 阳性及 TCT 阴性女性,平均随访 2 年(22~28 个月)后复查,hrHPV 持续感染率为 37.5% (39/104),清除率为 62.5% (65/104)。(2)病毒载量与 hrHPV 感染转归:hrHPV 被清除的女性,原病毒载量的中位数为 5.8pg/ml,而 hrHPV 持续感染的女性,原病毒载量中位数为 20.6pg/ml。病毒载量 $< 100\text{pg/ml}$ 及 $\geq 100\text{pg/ml}$ 的女性,2 年后 hrHPV 持续感染率均为 37.5%。(3)人口学因素、生育因素与 hrHPV 感染转归:患者年龄 ≥ 35 岁、文化程度高中以下、职业稳定、家庭人均月收入 < 1500 元、本人及配偶性伴侣数为 1、妊娠次数为 0 或 ≥ 2 、使用避孕套避孕的女性,与年龄 < 35 岁、文化程度高中及以上、职业不稳定、家庭人均月收入 ≥ 1500 元、本人及配偶性伴侣数为 2 及以上、妊娠次数为 1、不使用避孕套避孕的女性相比,2 年后 hrHPV 的清除率较高,但各分组间分别比较,差异均无统计学意义,详见表 1。(4)细菌感染与 hrHPV 感染的转归:初次筛查中发现合并阴道细菌感染的女性 hrHPV 感染率及宫颈病变发生率比未感染组高。2 年后复查,合并细菌感染的女性 hrHPV 清除率比未合并细菌感染的女性低,但两者比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 2。

2. 宫颈病变发生、发展:(1)宫颈病变发生情况:104 例 hrHPV 阳性及 TCT 阴性的女性 2 年后随访,78 例(75%)TCT 仍阴性,另外 26 例(25%)发生 ASCUS 以上病变,其中 4 例(3.8%)HSIL 以上病变。宫颈病理学 71 例(68.2%)正常,8 例(7.8%)发生 CIN II 以

表 1 人口学因素、生育因素与 hrHPV 感染转归的情况

因素	n	hrHPV 感染转归		χ^2	P
		清除	持续		
年龄(岁)					
<35	27	14(51.9)	13(48.1)	1.76	0.18
≥ 35	77	51(66.2)	26(33.8)		
文化程度					
高中以下	40	27(67.5)	13(32.5)	0.69	0.41
高中及以上	64	38(59.4)	26(40.6)		
职业					
不稳定	53	32(60.4)	21(39.6)	0.21	0.65
稳定	51	33(64.7)	18(35.3)		
家庭人均月收入(元)					
<1500	41	27(65.9)	14(34.1)	0.33	0.57
≥ 1500	63	38(60.3)	25(39.7)		
本人及配偶性伴侣数					
1	99	63(63.6)	36(36.4)	1.14	0.29
≥ 2	5	2(40.0)	3(60.0)		
妊娠次数					
0	3	2(66.7)	1(33.3)	1.15	0.56
1	21	11(52.4)	10(47.6)		
≥ 2	80	52(65.0)	28(35.0)		
避孕套的使用					
使用	36	25(69.4)	11(30.6)	1.13	0.28
不使用	68	40(58.2)	28(41.8)		

表 2 细菌感染与 hrHPV 感染转归的情况 n(%)

细菌感染	n	hrHPV 感染的转归		χ^2	P
		清除	持续		
阳性	24	11(45.8)	13(54.2)	2.84	0.09
阴性	80	52(65.0)	28(35.0)		

上病变,其中 2 例 CIN III,无宫颈癌发生。(2)人口学因素、生育因素与宫颈病变的发生:年龄 ≥ 35 岁、文化程度高中以下、职业不稳定、妊娠次数 ≥ 2 、不使用避孕套避孕的女性,较年龄 < 35 岁、文化程度高中及以上、职业稳定、妊娠次数 ≤ 1 、使用避孕套避孕的女性宫颈病变发生率高,但各分组间分别比较,差异均无统计学意义。家庭人均月收入 < 1500 元与 ≥ 1500 元的女性宫颈病变发生率相似,但 ≥ 1500 元组女性 CIN II 以上宫颈病变发生率较高,但分别比较差异均无统计学意义。本人及配偶性伴侣数为 1 的女性比 ≥ 2 的女性宫颈病变发生率高, ≥ 2 的女性 CIN II 以上宫颈病变发生率较高,但分别比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 3。(3)细菌感染与宫颈病变的发生:初筛中发现合并细菌感染的女性宫颈病变发生率比未合并细菌感染组高。2 年后复查,合并细菌感染与未合并细菌感染的女性比较,CIN I 发生率稍低,但 CIN II 以上宫颈病变发生率稍高,两者间比较差异无统计学意义,详见表 4。

表 3 人口学因素、生育因素与宫颈病变发生的情况 [n(%)]

因素	宫颈病变			χ^2	P
	NL	CIN I	≥ CIN II		
年龄(岁)					
<35	20(74.1)	4(14.8)	3(11.1)	2.03	0.36
≥35	51(66.2)	21(27.3)	5(6.5)		
文化程度					
高中以下	31(64.6)	14(29.2)	3(6.2)	1.39	0.50
高中及以上	40(71.4)	11(19.6)	5(8.9)		
职业					
不稳定	33(62.3)	14(26.4)	6(11.3)	2.6	0.26
稳定	38(74.5)	11(21.6)	2(3.9)		
家庭人均月收入(元)					
<1500	43(68.3)	18(28.6)	2(3.2)	5.6	0.06
≥1500	28(68.3)	7(17.1)	6(14.6)		
本人及配偶性伴侣数					
1	64(67.4)	24(25.3)	7(7.4)	0.96	0.61
≥2	7(77.8)	1(11.1)	1(11.1)		
妊娠次数					
≤1	17(70.8)	4(16.7)	3(12.5)	1.67	0.43
≥2	54(67.5)	21(26.2)	5(6.2)		
避孕套的使用					
使用	26(72.2)	9(25.0)	1(2.8)	1.88	0.39
不使用	45(66.2)	16(23.5)	7(10.3)		

表 4 细菌感染与宫颈病变发生的情况 [n(%)]

BV	n	NL	CIN I	≥ CIN II	χ^2	P
阳性	24	18(75.0)	4(16.7)	2(8.3)	0.93	0.628
阴性	80	53(66.2)	21(26.2)	6(7.5)		

3. hrHPV 感染转归与宫颈细胞学改变:2 年后随访,hrHPV 持续感染的 39 例女性,宫颈细胞学阳性 19 例(48.7%),其中 4 例(10.2%)发生 HSIL 以上病变。而 hrHPV 清除的女性宫颈细胞学阳性 7 例(10.8%),且全部为 ASC/AGC,没有 1 例发生 HSIL 以上的病变。两组宫颈细胞学发生率比较,差异有统计学意义。详见表 5。

表 5 hrHPV 感染转归与宫颈细胞学的情况 [n(%)]

HPV 感染	n	NILM	ASC/AGC	LSIL	HSIL/CC	χ^2	P
持续	39	20(51.3)	12(30.8)	3(7.7)	4(10.2)	21.7	0(0.0)
清除	65	58(89.2)	7(10.8)	0(0.0)	0.00		

4. hrHPV 感染转归与宫颈组织病理学改变:hrHPV 持续感染的女性,宫颈组织病理学阳性率为 38.5%,其中 8 例 CIN II 以上宫颈病变,2 例为 CIN III。而 hrHPV 清除的女性宫颈组织病理学阳性率为 27.7%,全部为 CIN I,没有 CIN II 以上宫颈病变。

两组宫颈组织病理学发生率比较,差异有统计学意义。详见表 6。

表 6 hrHPV 感染转归与宫颈组织病理学的情况 [n(%)]

HPV 感染	n	NL	CIN I	≥ CIN II	χ^2	P
持续	39	24(61.5)	7(18.0)	8(20.5)	14.7	0.001
清除	65	47(72.3)	18(27.7)	0(0.0)		

5. 随访为 CIN I 的 25 例 hrHPV 转归及宫颈病变发生、发展的情况:hrHPV(+)/TCT(-)的女性 2 年后随访,发生 CIN I 共 25 例,其中 18 例 hrHPV 阴性,7 例 hrHPV 阳性。半年后对此 25 例行第 3 次复查,组织病理学 21 例(84%)正常,并且全部为 hrHPV 清除者,4 例(16%)仍为 CIN I,并全部为 hrHPV 持续感染者。

讨 论

hrHPV 感染发生宫颈病变的危险性是 8~11 倍,且只有合并 hrHPV 感染的低度病变(LSIL)才会发展到高度病变(HSIL)^[6]。HC2 自从 1996 年被商业推出作为 HPV 检测方法,已被常规用于大范围人群筛查以提高宫颈细胞学筛查 SIL 的敏感度和阴性预测值^[7,8]。虽然 HC2 检测敏感度比细胞学检查高,但其特异性仍比较低,所以筛查中会出现大量 hrHPV 阳性而细胞学阴性的病例,而目前普遍认为 6~12 个月后对这些病例重复进行细胞学检测是更有效的分流方法^[9,10]。在对北京市 6185 例女性初筛中,就有 367 例(5.9%)hrHPV 阳性而 TCT 阴性。笔者需要知道这部分女性 hrHPV 感染的自然转归及发生宫颈高度病变的危险性,以便指导进一步筛查及减轻患者的精神负担。

1. hrHPV 的转归:HPV 转归的模式可分早期清除、持续感染、波动、晚期清除、进展、复发 6 种。许多研究把连续 2 次检测 HPV 阳性定义为持续感染,第 2 次检测阴性定义为清除;不同研究报道的 HPV 清除时间不同,为 9.8~20.4 个月^[11]。本研究结果是 2 年内 hrHPV 感染转阴率为 62.5%,比上述报道的转阴率低、转阴时间长;笔者会随访更长时间以明确最终需多长时间达到 95% 以上的转阴率。

2. 影响 HPV 转归的因素:目前人们对 HPV 转归的影响因素尚没有定论。随着年龄的增长,35 岁以上女性的 HPV 的感染率下降,然而持续感染率及 HSIL 发生率上升。对于 25 岁以上的女性而言,HPV 的清除率比获得性感染率高,经过一个累积作用,使

中老年女性 HPV 感染率逐渐下降。笔者的研究表明年龄与 hrHPV 的清除率无关,但可能是由于本研究样本量偏小,今后需加大样本量深入研究。在 HPV 型别分布上,世界各国的研究报道在宫颈癌中均以 HPV16 和 18 型为主要类型,HPV16 的清除率比 hrHPV 明显低,因为 hrHPV 基因片段可整合到宿主细胞的 DNA 上导致持续性感染,而 hrHPV 感染则相对容易被清除。单一亚型和复合感染的清除率相似,并且清除率与病毒载量无关^[12,13]。从不使用避孕套、长期服用口服避孕药、多性伴侣是 HPV 感染的高危因素^[14]。然而,Syrjänen 等^[15]报道宫颈病变及 hrHPV 的清除和获得性感染均与避孕方式无关。本研究未发现避孕套使用与 HPV 清除有关系。笔者纳入研究分析的女性声称在随访期间本人及配偶都没有多个性伴,更能直接反应 hrHPV 的自然转归情况,但 2 年内 hrHPV 清除率与前人研究结果相比并不高,可能因为我们的样本量偏小,或者因为我国女性思想较保守,调查中隐瞒了性伴侣数。分娩次数、妊娠次数增多是 HPV 感染的危险因素^[16]。本研究分析孕次与 hrHPV 转归无关。吸烟已被广泛认为是 HPV 感染和引起宫颈病变、宫颈癌发生的高危因素。吸烟的时间、吸烟的量影响 HPV 的清除。吸烟年龄晚使 HPV 清除率明显降低^[17]。本研究纳入分析的对象中吸烟的女性只有 5 例,2 年后随访全部 hrHPV 被清除,但样本量太少,不好进一步分析。

3. 宫颈病变的发生、发展:对 hrHPV (+)/TCT (-) 的女性进行随访研究,可以准确揭示 hrHPV 感染与宫颈病变发生、发展的直接关系。本研究显示,hrHPV 持续感染的女性,2 年后 7.8% 发生 CIN II 以上的宫颈病变,而在 hrHPV 被清除的女性,没有 1 例发生。笔者的研究与其他研究结果符合,即无论 TCT 结果如何,hrHPV 持续感染与宫颈病变发生直接相关,都可能引起宫颈病变的发生、发展。所以,检测短期内 hrHPV 感染的持续性对于临床评价 hrHPV 引起 CIN II 以上宫颈病变的风险是很有用处的,重复 hrHPV 检查(而不只是 1 次)可以将人群区分出发生宫颈病变的高危组和低危组^[18,19]。目前关于 HPV 病毒载量与宫颈病变的关系意见不一。HPV 特定亚型的持续感染被证实与宫颈病变相关,HPV16 引起宫颈病变的作用最强大,感染 3 年后,有 40.8% 的女性发生了 CIN II 以上病变^[20-23]。

HC2 法检测 hrHPV 的不足之处是不能对 hrHPV 进行具体的分型。诚然笔者不能完全确定 2 年后随

访 HPV 的感染还是原来的亚型,可能是原来亚型的持续感染,也可能是原来的亚型清除后,在此期间又感染了新的亚型。后发的 HPV 亚型感染导致的 hrHPV 检测持续阳性会使 HPV 检测 HSIL 的阳性预测值比实际高。即使 HC2 检测方法提供的信息稍显粗略,但明确了不管什么型别的 hrHPV 感染,经过一定的时间积累作用,原来细胞学阴性的女性都有发生 HSIL 的风险。而且,在病例分析的时候,笔者选择的随访女性在两年内未进行过妇科检查及治疗,性伴侣、月经婚育及社会经济等基本情况无改变,已经尽量减少新的 hrHPV 亚型感染的混淆作用。另外,初筛诊断为 TCT 阴性的女性,可能存在一定的 HSIL 的假阴性,没有组织病理学检查,就无法判定 2 年后随访检测为 HSIL 的女性其初筛时是否已经有 SIL。而在研究组的前期报道的分析结果中,TCT 检测阴性的病例中有 28.2% 为 CIN I,无 1 例 HSIL。所以复查结果为 CIN II 的病例初筛即为 CIN II 及以上病变的可能性极小,最多可能很小部分是由 CIN I 发展而来。说明即使 TCT 阴性,如果 hrHPV 阳性,就可能有存在和发展成 CIN 的风险,故分析结果是很有意义的。

研究显示,因为没有很好的随访系统进行完善的档案管理,失访率较高,而对于 CIN II 以上的女性患者,失访是很危险的。许多欧美经济发达国家建立了非常完善的覆盖全国的病例随访系统,每位女性都有个人识别码,即使人口流动性很大,也能在各地对患者进行筛查管理,得到完善的随访资料。我国对育龄女性的宫颈癌筛查、随访也应该尽快建立起正式统一的模式。

参考文献

- 1 Syrjanen S, Shabalova IP, Petrovichev N, *et al.* Clearance of high-risk human papillomavirus (HPV) DNA and PAP smear abnormalities in a cohort of women subjected to HPV screening in the New Independent States of the former Soviet Union (the NIS cohort study) [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005, 119: 219-227
- 2 Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7: 11-22
- 3 Lai CH, Huang HJ, Hsueh S, *et al.* Human papillomavirus genotype in cervical cancer: a population-based study [J]. *Int J Cancer*, 2007, 120: 1999-2006
- 4 Clifford GM, Gallus S, Herrero R, *et al.* Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis [J]. *Lancet*, 2005, 366: 991-998

- 5 Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, *et al.* Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia [J]. JAMA, 2001, 286: 3106 – 3114
- 6 Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial [J]. J Natl Cancer Inst, 2001, 93: 293 – 299
- 7 Priebe AM. 2012 cervical cancer screening guidelines and the future role of HPV testing [J]. Clin Obstet Gynecol, 2013, 56: 44 – 50
- 8 Dillner J. Primary human papillomavirus testing in organized cervical screening [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2013, 25: 11 – 16
- 9 Murphy J, Kennedy EB, Dunn S, *et al.* HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta – analysis [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2012, 34: 443 – 452
- 10 Dijkstra M, van Niekerk D, Rijkaart D, *et al.* Primary hrHPV DNA testing in cervical cancer screening: how to manage screen positive women? A POBASCAM Trial sub study [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23: 55 – 63
- 11 Richardson H, Kelsall G, Tellier P, *et al.* The natural history of type – specific human papillomavirus infections in female university students [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2003, 12: 485 – 490
- 12 Bulkman NW, Berkhof J, Bulk S, *et al.* High – risk HPV type – specific clearance rates in cervical screening [J]. Br J Cancer, 2007, 96: 1419 – 1424
- 13 Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, *et al.* Incidence and duration of cervical human papillomavirus 6, 11, 16, and 18 infections in young women: an evaluation from multiple analytic perspectives [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16: 709 – 715
- 14 Naucler P, Ryd W, Tornberg S, *et al.* HPV type – specific risks of high – grade CIN during 4 years of follow – up: a population – based prospective study [J]. Br J Cancer, 2007, 97: 129 – 132
- 15 Syrjanen K. Mechanisms and predictors of high – risk human papillomavirus (HPV) clearance in the uterine cervix [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2007, 28: 337 – 351
- 16 Shew ML, Fortenberry JD, Tu W, *et al.* Association of condom use, sexual behaviors, and sexually transmitted infections with the duration of genital human papillomavirus infection among adolescent women [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2006, 160: 151 – 156
- 17 Giuliano AR, Sedjo RL, Roe DJ, *et al.* Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States) [J]. Cancer Causes Control, 2002, 13: 839 – 846
- 18 Castle PE, Rodriguez AC, Burk RD, *et al.* Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study [J]. BMJ, 2009, 339: b2569
- 19 Kjaer S, Hogdall E, Frederiksen K, *et al.* The absolute risk of cervical abnormalities in high – risk human papillomavirus – positive, cytologically normal women over a 10 – year period [J]. Cancer Res, 2006, 66: 10630 – 10636
- 20 Stany MP, Bidus MA, Reed EJ, *et al.* The prevalence of HRHPV DNA in ASC – US Pap smears: A military population study [J]. Gynecol Oncol, 2006, 101: 82 – 85
- 21 卞美璐, 陈庆云, 张小燕. 对宫颈细胞学诊断意义未明的不典型鳞状细胞患者的临床管理 [J]. 中华医学杂志, 2006, 86: 2339 – 2342
- 22 Dalstein V, Riethmuller D, Pretet JL, *et al.* Persistence and load of high – risk HPV are predictors for development of high – grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study [J]. Int J Cancer, 2003, 106: 396 – 403
- 23 Rousseau MN, Costes V, Konate I, Nagot N, *et al.* Viral load and genomic integration of HPV 16 in cervical samples from HIV – 1 – infected and uninfected women in Burkina Faso [J]. J Med Virol, 2007, 79: 766 – 770

(收稿日期: 2015 – 09 – 30)

(修回日期: 2015 – 10 – 10)

(上接第 69 页)

- 3 刘玥. 大孔吸附树脂在中药提取纯化中的应用进展 [J]. 世界中医药, 2013, 8(2): 232 – 234
- 4 王欣, 罗维早, 王爱平, 等. 补肾益寿胶囊水提液的精制工艺 [J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(4): 334 – 338
- 5 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 39, 69
- 6 何迅, 迟明艳, 庞秀清, 等. 大孔吸附树脂分离精制莲菊感冒胶囊工艺 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(15): 1262 – 1266
- 7 陈超, 陈国芹, 陈阿丽, 等. AB – 8 型大孔吸附树脂纯化复方通脉

颗粒有效部位的工艺优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(5): 4 – 6

- 8 曹立明. 美尼尔氏综合症的中医认识及治疗进展 [J]. 中医临床研究, 2011, 3(14): 119 – 120
- 9 莫礼滨. 天麻素注射液穴位注射治疗美尼尔氏病临床观察 [J]. 长春中医药大学学报, 2010, 26(4): 537
- 10 郑世存, 李晓宇, 欧阳兵, 等. 芍药苷药理作用研究新进展 [J]. 中国药物警戒, 2012, 9(2): 100 – 102

(收稿日期: 2015 – 04 – 04)

(修回日期: 2015 – 05 – 12)