

郑州市女性人乳头状瘤病毒感染的流行病学特征及分析

靳大川 郭宇辉

摘要 **目的** 调查和分析郑州市户口女性人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染情况及常见的 21 种 HPV 亚型的感染分布。**方法** 采用自愿报名的方式,对有郑州市户口的年满 18 周岁的女性应用实时荧光 PCR 技术进行 HPV 筛查和亚型分型检测。**结果** 在 50502 例检测样本中 HPV 感染样本共计 4740 例,总感染率 9.39%。年龄别分析表明,在 18~30 岁、31~40 岁、41~50 岁、>50 岁 4 组的 HPV 感染阳性率分别是 8.55% (78/912)、8.98% (1042/11608)、9.06% (2219/24500)、10.39% (1401/13482)。在所有样本中,高危和低危 HPV 病毒感染发生率分别是 8.88% (4485/50502) 和 1.08% (534/50502)。高危 HPV 感染以第 52 亚型为最高,占比高达 20.99% (995/4740);其次是 16 亚型,占 18.00% (853/4740);再次为 58 亚型,占比 13.73% (651/4740)。低危感染以 81 亚型为最高,占比 7.66% (363/4740);6 型次之,占比 2.78% (132/4740);11 型最低,占比 1.08% (51/4740)。在 4740 例 HPV 阳性标本中有单一感染 3208 例,占比 67.68% (3208/4740)。多重感染 1532 例,占比 32.32% (1532/4740)。在多重感染中,包括二重感染 989 例,三重感染 275 例,四重感染 71 例,五重感染 20 例和六重感染 3 例。在二重感染中,最常见的亚型组合是 52 型+58 型。**结论** 郑州市的女性人口 HPV 感染率在全国来说,处于较低的水平。HPV 感染率随年龄增加而略有增加,50 岁以后发生高危 HPV 亚型多重感染的可能性大大增加。感染最常见的前 3 位高危 HPV 亚型依次是 52 型、16 型和 58 型。

关键词 人乳头瘤病毒 流行病学 基因分型 郑州市

中图分类号 R183.7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.11.022

Epidemiological Features and Analysis of Human Papilloma Virus Infection among Female Residents of Zhengzhou. Jin Dachuan, Guo Yuhui. International Healthcare Unit, Henan Provincial Infectious Hospital, Henan 450015, China

Abstract **Objective** To study the prevalence of human papillomavirus (HPV) infection and type - distribution of 21 common types in the cervix of female residents in Zhengzhou. **Methods** Female residents in Zhengzhou at age of 18 or older were voluntarily enrolled in the study. Real - time fluorescent quantitative - PCR was applied to do the cervical HPV screening test and geno - typing. **Results** Of the 50502 cases, 4740 were HPV positive, which including 78/912 (8.55%) at age of 18 to 30, 1042/11608 (8.98%) at age of 31 to 40, 2217/24500 (9.06%) at age of 41 to 50, 1401/23482 (10.39%) at age of >50. The overall prevalence of HPV infection was 9.39% (4740/50502). Among the HPV positive cases, prevalence of high - risk - HPVs (HR - HPVs) and low - risk - HPVs (LR - HPVs) were 8.88% (4485/50502) and 1.08% (534/50502) respectively. Of those 21 types of HPV, HPV 52 was the most common HR - HPV accounting for 20.99% (995/4740), HPV 16 was the next one, accounting for 7.66% (363/4740), HPV 58 was the third leading infection accounting for 13.73% (651/4740). Among LR - HPVs, the most common was HPV 81 accounting for 7.66% (363/4740), and the next one was HPV 6 accounting for 2.78% (132/4740), HPV 11 was the third one accounting for 1.08% (51/4740). There were 1532 of multi - infections accounting for 32.32% (1532/4740). Of multi - infections, there were 989 of double - infections, 275 of triple - infections, 71 of quadruple - infections, 20 of quintuple - infections, and 3 of sextuple - infections. Of all different double - infections, HPV 52 + HPV58 was the most common combination. **Conclusion** Compared and analyzed with other HPV epidemiological survey results in China, the prevalence of HPVs in Zhengzhou city was at low level nationally which was going up with age gradually. However, the risk to get multiple HR - HPV infections increased significantly if people were older than 50. The leading three HPV types were HPV - 52, 16 and 58.

Key words Human papilloma virus; Epidemiology; Genotyping; Zhengzhou

作者单位:450015 郑州,河南省传染病医院国际医疗部(靳大川);河南省传染病医院转化医学中心(郭宇辉)

通讯作者:靳大川,电子信箱:1452359342@qq.com

人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是乳头瘤病毒家族的成员,有 1 个双链闭环 DNA。目前为止发现的有大约 200 种亚型的 HPV 病毒。超过 40 种 HPV 病毒亚型和女性宫颈感染有关,尤其第 16 种亚型,和 50% 以上的宫颈癌的发生有关。目前已经公认,高危 HPV 亚型是发生在子宫颈部的鳞状细胞癌和腺癌的单一最重要的致病因子。近年来还发现 HPV 感染也和发生在人鼻咽部、喉部、口腔黏膜、眼睛、支气管、食管等部位的恶性鳞状细胞肿瘤有关^[1]。HPV 病毒能通过产生癌基因蛋白 E6 和 E7,使得多种人类细胞进入永生状态,灭活抑癌基因 P53 和 pRb,诱导宿主细胞 DNA 突变,产生恶性肿瘤。但是 HPV 病毒感染的流行病学分布有很大的地区差异性,因此不同地区恶性肿瘤的发生完全可能会由不同的病因引起^[2]。最常见的 HPV 感染的亚型基本上都可以通过疫苗进行预防。因此,掌握 HPV 感染的流行情况,对于今后开展预防多种恶性肿瘤的工作,有着非常积极和重要的社会意义。郑州市是有 956.9 万常住人口的大市,其中女性人口 467.5 万人,占 49.31%,18 岁以上女性人口大约占 70%,但是关于郑州市的 HPV 感染状况,以往未见报道。现把笔者医院于 2015 年对郑州市 50000 多例已婚女性宫颈 HPV 感染的筛查检测情况报道和分析如下,以供预防和临床工作参考。

对象与方法

1. 对象:自 2015 年 1 月 1 日~12 月 31 日,为了了解郑州市已婚女性 HPV 感染的流行病学情况,由河南省郑州市人民政府出资对有郑州市户籍的常住已婚女性,在笔者医院转化医学中心,施行女性宫颈脱落细胞的 HPV-DNA 免费筛查检测。合格对象签署知情同意书后进行检测。共收集了郑州市 50502

例 18 岁以上自愿参加 HPV 筛查者的样本,分为 18~30 岁、31~40 岁、41~50 岁、>50 岁共计 4 组,最大年龄 83 岁。纳入标准:有郑州市常住户口的已婚女性、自愿参加本次宫颈脱落细胞 HPV 筛查检测、目前未怀孕;宫颈未进行过任何手术治疗;无盆腔放疗病史;无子宫全切术史。

2. 样本采集:由笔者医院妇产科主治医师负责采集脱落细胞。实用一次性宫颈脱落细胞采集刷,在宫颈上皮交界处,以宫颈外口为中心,顺时针旋转以取得分泌物及脱落细胞。将取样之后的样本刷,放入有细胞保存液的样本管中妥善保存送笔者医院转化医学中心进行检测。

3. HPV 分型检测:采用江苏硕世生物科技有限公司生产的人乳头瘤病毒核酸分型检测试剂盒(荧光 PCR 法)。严格按照说明书进行操作。报告分型共 21 个亚型,其中包括高危组 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、26、82、73 亚型(18 个亚型),以及低危组 6、11、81 亚型(3 个亚型)。结果判断由杭州博日 Linegene 9600 荧光定量 PCR 仪自动进行。

结 果

1. 不同年龄段 HPV 检出情况:50502 例检测样本中 HPV 感染样本共计 4740 例,总感染率 9.39%。所有 50502 例年龄资料完整,进行了年龄依赖的感染情况分析。分为 18~30 岁、31~40 岁、41~50 岁、>50 岁 4 组。HPV 感染的阳性率分别是 8.55%(78/912)、8.98%(1042/11608)、9.06%(2219/24500)、10.39%(1401/13482)。4740 例 HPV 阳性标本中有单亚型感染 3208 例,占 67.68%(3208/4740)。多重感染 1532 例,占 32.32%(1532/4740,表 1)。

表 1 不同年龄段 HPV 检出情况(%)

年龄段(岁)	n	总 HPV 阳性率	高危 HPV 感染率	低危 HPV 感染率	单亚型感染	多重感染
18~30	912	8.55(78/912)	7.79(71/912)	1.54(14/912)	5.81(53/912)	2.74(25/912)
31~40	11608	8.98(1042)	8.52(989/11608)	0.84(97/11608)	6.38(741/11608)	2.59(301/11608)
41~50	24500	9.06(2219/24500)	8.56(2096/24500)	1.00(244/24500)	6.30(1544/24500)	2.76(675/24500)
>50	13482	10.39(1401/13482)	9.86(1329/13482)	1.33(179/13482)	6.45(870/13482)	3.94(531/13482)
总体	50502	9.39(4740/50502)	8.88(4485/50502)	1.08(534/50502)	6.35(3208/50502)	3.03(1532/50502)

2. 各种 HPV 亚型在不同年龄段中的检出情况:21 种基因亚型中,高危 HPV 亚型感染以 HPV-52 亚型为最高,占 20.99%(995/4740);其次是 HPV-16 亚型,占 18.00%(853/4740);再次为 HPV-58 亚

型,占 13.73%(651/4740)。低危 HPV 亚型中以 HPV-81 亚型为最高,占比 7.66%(363/4740);HPV-6 型次之,占 2.78%(132/4740);HPV-11 型最低,占 1.08%(51/4740,表 2)。

表 2 各种亚型在不同年龄段中的检出情况

HPV 亚型	18 ~ 30 岁 (n)	31 ~ 40 岁 (n)	41 ~ 50 岁 (n)	> 50 岁 (n)	合计 (n)	构成比 (%)	人群感染率 (%)
高危亚型							
16	12	188	404	249	853	18.00	1.69
18	3	38	67	51	159	3.35	0.31
31	6	51	137	79	273	5.76	0.54
33	2	48	107	84	241	5.08	0.48
35	1	35	60	50	146	3.08	0.29
39	8	100	208	132	448	9.45	0.89
45	0	7	17	16	40	0.84	0.08
51	7	121	214	123	465	9.81	0.92
52	16	204	444	331	995	20.99	1.97
53	8	84	222	155	469	9.89	0.93
56	5	88	171	141	405	8.54	0.80
58	9	131	280	231	651	13.73	1.29
59	7	46	110	71	234	4.94	0.46
66	2	73	153	82	310	6.54	0.61
68	4	69	163	120	356	7.51	0.70
26	0	6	9	9	24	0.51	0.05
82	1	20	33	27	81	1.71	0.16
73	0	7	13	10	30	0.63	0.06
低危亚型							
6	4	29	61	38	132	2.78	0.26
11	2	10	16	23	51	1.08	0.10
81	9	59	170	125	363		

3. 不同年龄段 HPV 高危亚型的多重感染情况：在 1532 例多重感染中，包括二重感染 989 例 (64.56% , 989/1532) , 三重感染 275 例 (17.95% , 275/1532) , 四重感染 71 例 (4.63% , 71/1532) , 五重感染 20 例 (1.31% , 20/1532) 和六重感染 3 例 (0.20% , 3/1532) 。进一步分析发现,在二重感染中,最常见的亚型组合是 HPV - 52 + HPV - 58 组合和 HPV - 16 + HPV - 52 组合,均为 47 例 (3.07% , 47/1532) ,其次是 HPV52 + HPV - 39 组合,共 31 例 (2.02% , 31/1532,资料未列出,表 3)。

表 3 不同年龄段 HPV 高危亚型多重感染情况 [% (n/N)]

年龄段 (岁)	二重感染	三重感染	四重感染	五重感染	六重感染	合计
18 ~ 30	1.32 (12/912)	0.55 (5/912)	0.11 (1/912)	0	0	1.97 (18/912)
31 ~ 40	1.77 (206/11608)	0.47 (54/11608)	0.09 (11/11608)	0.03 (3/11608)	0	2.36 (274/11608)
41 ~ 50	1.82 (447/24500)	0.47 (116/24500)	0.11 (28/24500)	0.02 (5/24500)	0.00 (1/24500)	2.44 (597/24500)
> 50	6.84 (324/13482)	0.74 (100/13482)	0.23 (31/13482)	0.09 (12/13482)	0.01 (2/13482)	7.88 (469/13482)

4. 高危和低危 HPV 感染率的年龄别特征：比较不同年龄段已婚女性 HPV 高危亚型和低危亚型的阳性感染率,以及主要高危亚型 (16 型、18 型、52 型、58 型) 的感染情况,可见随年龄增长,高危亚型的感染率增加,50 岁以后更为明显。低危亚型的感染率总体变化不明显,这也不是关注的重点 (图 1)。

5. HPV 主要高危亚型感染率的年龄别特征：在 4 种主要高危亚型中,以 52 型和 58 型的感染率增加较为突出,而 16 型和 18 型并没有明显升高,甚至有波动和下降 (图 2)。

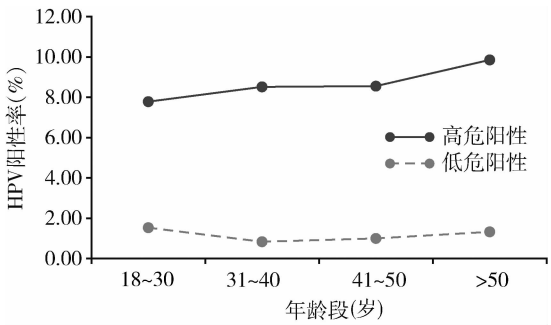


图 1 HPV 高危亚型和低危亚型感染率的年龄别特征

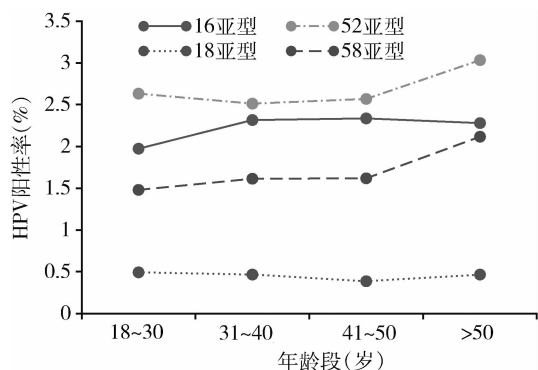


图2 HPV 主要高危亚型感染率的年龄别特征

讨 论

我国的肿瘤防治形势十分严峻。目前 HPV 是已经公认的引起感染相关恶性肿瘤的主要因子之一^[3-7]。据估计,大约全世界 4.8% 的恶性肿瘤可以归因于 HPV 感染。因此,分析研究不同 HPV 亚型的流行病学特征对于我国癌症的防治有非常重要的现实意义。根据以往报道,按照致癌性的强弱,HPV 病毒被分为高危亚型和低危亚型^[3]。在世界上许多国家和地区,HPV16 是最常见的高危 HPV 亚型,其次是 HPV18。低危的亚型,比如 HPV6 和 HPV11,可能引起生殖器疣、反复发作的呼吸道和口腔的乳头瘤病^[8,9]。

文献检索发现,以往中原地区 HPV 感染情况的研究对象都是郑州市某医院就诊的女性患者,并无郑州市本地已婚女性 HPV 流行病学研究的报道^[10-14]。本研究是郑州市政府组织和出资的大规模公益性筛查检测,目的在于了解郑州市本地已婚女性 HPV 的流行病学情况。因为是免费检测,整个过程不收取任何费用,很快吸引大量普通人群参加,基本等同于随机检测。共检测了 50000 多例有郑州市户口的成年女性,占郑州市女性总人口的 0.11%,人口数量和范围均超过以往国内类似的研究,并且是首次对郑州市已婚女性进行的大规模 HPV 亚型感染情况的流行病学调查,因此有重要意义,对于郑州市 HPV 感染的流行病学情况具有以往相关研究无可比拟的代表性。我国从 20 世纪 50~60 年代以来在国内部分地区和城市进行过 HPV 感染的筛查检测^[15-17]。但是作为中原地区人口大市,郑州市的 HPV 感染的流行病学研究在本研究之前一直是一个空白。从本研究结果中可以看到,和全国其他城市及地区的 HPV 感染情况相比,郑州市的总感染率(9.39%)较低,明显低于全国 HPV 高感染率的海口市(31.94%)和重庆市

(27.29%),并且也大大低于以往报道的中原地区 HPV 感染(30.3%)的水平。从以往调查的全国范围女性 HPV 感染率为 9.9%~27.5% 的报道来看,郑州市女性的 HPV 感染率也是居于全国低水平范围。笔者检测的感染率低于以往报道的中原地区感染率是在预料之中的,因为笔者医院筛查的人群是郑州市普通已婚女性人群,而以往报道的检测对象都是去医院就诊的患者,而且不限定是郑州居民。而去医院就诊的个体多是因为有感染产生的自觉症状才去医院就诊,其感染率一定是偏高的,并不能代表普通人群的感染情况,因为患者人群的感染率高于普通人群是必然的^[10-14,18]。由此可见笔者医院报道的女性 HPV 感染率对于反映当地真实的流行情况具有更好的说服力,对于研究 HPV 感染的预防也更有价值。

笔者的检测结果显示,郑州市女性总体的 HPV 感染率随着年龄的增长有缓慢的上升,并没有显示出明显的高峰感染年龄段(表 1)。这和以往报道的中国南方地区的两个年龄相关 HPV 感染高峰(15~19 岁和 50~60 岁)是不同的。感染率最高的 3 个亚型和全国范围的 HPV 调查结果基本一致,也是 16 型、52 型和 58 型,只是以 52 型为最高(表 2)。从 HPV 高危及低危亚型感染率的年龄别曲线图可以看到,高危亚型的感染在 50 岁以后的女性人群有比较明显的增加(图 1)。在主要的高危亚型中,16 型和 18 型 HPV 感染率并没有随年龄的增加而增加,主要表现出升高趋势的是 52 型、58 型和其他相对少见的亚型(图 2)。这说明随着年龄的增长,HPV 感染率的升高主要是由于较少见的高危亚型的感染增加造成的。

对于不同年龄段 HPV 感染情况的分析中,可以看到郑州市女性人口中 HPV 的感染以单一感染为主,大约占有感染者的 2/3(表 1)。随着年龄增长,发生高危 HPV 亚型多重感染的可能性增加。特别在 50 岁以后,发生各种多重感染的概率均明显升高(表 1~表 3),其中二重感染的概率达到其他年龄人群的 3.75~5.18 倍(表 3)。随之而来的是发生其他 HPV 亚型多重感染的可能性也明显增加,少数人甚至出现了同时携带 6 种 HPV 高危亚型的六重感染(表 3)。总之,从整体的 HPV 感染情况来看,郑州市在 HPV 感染防控工作方面还是施行比较好的。2016 年我国批准进口 HPV 疫苗进入我国市场,虽然仅仅是第 1 代疫苗,但是不啻是一个好的开端。如果能进一步有针对性地做好高危人群的疫苗接种工作,持续开展 HPV 感染的筛查和监测,并进行更加广泛的流

行病学调查,对于降低将来恶性肿瘤的发生将是非常有帮助的。

虽然目前认为,性活动几乎是 HPV 的唯一传播方式。但是实际生活中,除了正常性活动外,口腔、肛门等黏膜组织暴露于 HPV 都可能会被感染^[19]。作为最为常见的性传播疾病之一,每年全世界 15~24 岁的人口,有 14000000 新发 HPV 感染病例^[20]。在美国,超过 25% 的 HPV 相关的癌症发生于男性,这包括大部分口咽部的癌症和大约 50% 的肛门恶性肿瘤的患者。据推测,未来 10 年将会发现 HPV 和口咽部癌症的关系超过和宫颈癌的关系^[21]。要预防和降低癌症的发生,关于是否有必要对男性也应用 HPV 疫苗的问题目前越来越引起重视^[20, 22~24]。因为即使女性接种了 HPV 疫苗,HPV 仍然可以通过男性传播。无论对于男性还是女性群体,HPV 疫苗对于预防多种癌症的发生都可能具有同样重要的意义^[25]。但是由于各地 HPV 流行病学特征上的差异,HPV 疫苗预防的意义也会有所不同。我国女性 HPV 疫苗免疫的工作刚刚起步,男性 HPV 疫苗的免疫工作还从未开展。因此,在我们国家男性群体中,HPV 感染的流行病学情况还几乎是一片空白。这大大滞后于西方国家和世界上许多其他国家及地区。笔者的这次流行病学筛查研究也仅仅纳入了郑州当地的已婚女性,这仍然具有一定的局限性,因此今后还需要开展大量的工作。

参考文献

- Reka Fejer E, Abram Z, Zs Egyed J, *et al.* Human papilloma virus status evaluation and survival description in selected oropharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma patients from Hungary [J]. *Journal of BUON*, 2016, 21(1): 168–174
- Syrjanen K. Geographic origin is a significant determinant of human papillomavirus prevalence in oesophageal squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis [J]. *Scandinavian Infect Dis*, 2013, 45(1): 1–18
- Bucchi D, Stracci F, Buonora N, *et al.* Human papillomavirus and gastrointestinal cancer: A review [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(33): 7415–7430
- Badoual C, Tartour E, Roussel H, *et al.* HPV (Human Papilloma Virus) implication in other cancers than gynaecological [J]. *La Revue de Medecine Interne*, 2015, 36(8): 540–547
- Wang WL, Wang YC, Chang CY, *et al.* Human papillomavirus infection on initiating synchronous esophageal neoplasia in patients with head and neck cancer [J]. *Laryngoscope*, 2016, 126(5): 1097–1102
- Kirkegard J, Farkas DK, Sogaard M, *et al.* Conization as a marker of persistent cervical human papillomavirus (HPV) infection and risk of gastrointestinal cancer: a Danish 34-year nationwide cohort study [J]. *Cancer Causes Control*, 2014, 25(12): 1677–1682
- Ludmir EB, Palta M, Zhang X, *et al.* Incidence and prognostic impact of high-risk HPV tumor infection in cervical esophageal carcinoma [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2014, 5(6): 401–407
- Poljak M, Seme K, Maver PJ, *et al.* Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Central and Eastern Europe [J]. *Vaccine*, 2013, 31 (Suppl 7): 59–70
- Steben M, Garland SM. Genital warts [J]. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol*, 2014, 28(7): 1063–1073
- 王雅莉, 李红娟, 谢林森. 中原地区不同宫颈病变患者人乳头状瘤病毒基因型的分子流行病学特征 [J]. *中国妇幼保健*, 2012, 27(10): 1460–1461
- 智艳芳, 徐雪峰, 李肖甫, 等. 河南地区宫颈上皮内瘤变及宫颈瘤患者 HPV 感染型别分析 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2014, 48(2): 142–146
- 夏庆欣, 魏冰, 卢红梅, 等. 河南省宫颈病变人乳头瘤病毒感染分布及基因型 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(10): 1749–1751
- 张梦真, 徐春彩. 河南省部分女性高危 HPV 亚型感染状况分析 [J]. *现代妇产科进展*, 2011, 20(10): 820–821
- 王晓静, 刘玉玲, 汤福想, 等. 河南地区妇女宫颈病变 HPV 型别分布研究 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2011, 38(6): 585–587
- 吴晓善, 谈军, 李优云, 等. 广州市白云区流动人口育龄妇女 HPV 感染及宫颈病变的流行病学调查 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2013, 5(3): 22–25
- 李东川, 肖正华, 陈宇宁. 某地区宫颈瘤患者 HPV 流行病学调查 [J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(17): 2423–2424
- 薛福平, 刘春江, 王薇, 等. 山西省人乳头状瘤病毒感染的分子流行病学特征 [J]. *山西医药杂志*, 2016, 45(11): 1342–1343
- 智艳芳, 李肖甫, 班振英, 等. 河南地区女性 HPV 感染及基因型分部研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(9): 660–664
- Zandberg DP, Bhargava R, Badin S, *et al.* The role of human papillomavirus in nongenital cancers [J]. *Cancer J Clin*, 2013, 63(1): 57–81
- Rigaud EG. Human papillomavirus: not just a Woman's concern [J]. *Urol Nursing*, 2015, 35(3): 139–142
- Fontenot HB, Fantasia HC, Charyk A, *et al.* Human papillomavirus (HPV) risk factors, vaccination patterns, and vaccine perceptions among a sample of male college students [J]. *J Am College Health*, 2014, 62(3): 186–192
- Dunne EF, Markowitz LE, Saraiya M, *et al.* CDC grand rounds: Reducing the burden of HPV-associated cancer and disease [J]. *Morbidity Mortality Weekly Rep*, 2014, 63(4): 69–72
- Patel DA, Grunzweig KA, Zochowski MK, *et al.* Human papillomavirus vaccine stages of change among male and female university students: ready or not? [J]. *J Am College Health*, 2013, 61(6): 336–346
- Doiron PR, Bunker CB. Expanding the benefits of HPV vaccination to boys and men [J]. *Lancet (London, England)*, 2016, 388(10045): 659
- Giuliano AR, Kreimer AR, de Sanjose S. The beginning of the end: vaccine prevention of HPV-driven cancers [J]. *J National Cancer Institute*, 2015, 107(6): djv128

(收稿日期:2017-01-11)

(修回日期:2017-03-13)