

河南省 63043 例女性宫颈脱落细胞 HPV 基因分型分析

赵俊伟 孙晓旭 平杰丹 薛海阔 时光 王万海 明亮

摘要 目的 对河南省 63043 例女性宫颈脱落细胞进行人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 基因分型检测, 了解 HPV 基因感染现状和变化情况, 为宫颈癌的筛查、预防和治疗提供参考依据。**方法** 采用 PCR - 反向斑点杂交分型技术, 对 2012 ~ 2016 年河南省 63043 例女性的宫颈脱落细胞进行核酸提取和 HPV 基因分型检测。**结果** 在 63043 例女性宫颈脱落细胞中, 21 种 HPV 基因亚型均被检出, 总 HPV、单一 HPV、多重 HPV、单纯高危型 HPV、单纯低危型 HPV 以及合并高低危 HPV 阳性检出率分别为 28.7%、20.1%、8.6%、20.9%、4.1%、3.7%。检出率较高的 3 种 HPV 亚型分别是 HPV - 16 (7.0%), HPV - 52 (4.3%) 和 HPV - 58 (3.4%)。60 岁以下女性随年龄的增长, 总 HPV、高危型 HPV、低危型 HPV 和多重 HPV 阳性检出率均呈现“U 型”变化曲线, 年龄 ≤ 25 岁和 56 ~ 60 岁是检出高峰期 ($P < 0.05$); 总 HPV、高危型 HPV 和多重 HPV 阳性检出率 2014 ~ 2016 年较 2012 ~ 2013 年有所上升, 同一年龄段 2012 ~ 2016 年间阳性检出率相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 河南省 HPV 阳性检出率较高且近年有所上升, 应重视该地区 ≤ 25 岁和 56 ~ 60 岁女性 HPV 筛查。包含 HPV - 16、HPV - 52 和 HPV - 58 常见亚型的新型多价宫颈癌疫苗可能为该地区宫颈癌的预防和治疗提供更高的保护作用。

关键词 宫颈癌 人乳头瘤病毒 基因分型

中图分类号 R4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.09.014

Prevalence of Human Papillomavirus in 63043 Cervical Exfoliated Cells from Women in Henan. Zhao Junwei, Sun Xiaoxu, Ping Jiedan, et al. Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Key Clinical Laboratory of Henan Province, Department of Laboratory Medicine of Zhengzhou University, Henan 450052, China

Abstract Objective To detect the prevalence and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Henan province for cervical cancer screening, prevention and treatment. **Methods** Between 2012 and 2016, a total of 63043 cervical exfoliated cell samples from women in Henan province were collected and the HPV genotypes were tested by gene array and flow-through hybridization. **Results** Twenty-one HPV genotypes were all detected in this study. The prevalences ($n = 63043$) of the total HPV, single infection HPV, multiple infection HPV, high risk (HR) - HPV, low risk (LR) - HPV, mixed HR - HPV and LR - HPV were 28.7%, 20.1%, 8.6%, 20.9%, 4.1%, 3.7%, respectively. HPV - 16 was the most prevalent genotype (7.0%), followed by HPV - 52 (4.3%) and HPV - 58 (3.4%). "U" shape of age-specific prevalence of the total HPV, HR - HPV, LR - HPV and multiple infection HPV was appeared in women under age 60, age ≤ 25 and 56 - 60 year-old group were two peaks of HPV infection ($P < 0.05$). Compared with 2012 - 2013, the prevalences of the total HPV, HR - HPV and multiple infection HPV in 2014 - 2016 have risen, the HPV prevalences in the same age-group between 2012 - 2016 were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The prevalence of HPV in Henan province is a little high and has been rising in recent years. The data support close surveillance of women aged ≤ 25 years and 56 - 60 years for cervical cancer screening, and HPV prophylactic vaccines including HPV16, HPV 52 and HPV 58 may offer higher protection for women in this area.

Key words Cervical cancer; Human papillomavirus; Genotype

宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一, 发生率和病死率均位于女性肿瘤前列^[1]。其中 85% 以上的宫颈癌发生在中国等发展中国家^[2]。持续性高危型人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 感染是宫颈

癌的主要致病因素^[3,4]。

目前已经发现的 HPV 基因型已经超过 200 种, 其分布具有区域性^[5,6]。在对 HPV 相关的宫颈癌和癌前病变的筛查、诊断、预防和治疗过程中, HPV 的检测和基因分型至关重要。一项针对 48 项细胞学结果正常人群 HPV 基因型分布研究的 Meta 分析文献报道, HPV - 16 和 HPV - 18 是全球范围内最为常见的 HPV 亚型^[7]。本文对 2012 ~ 2016 年河南省 63043 例女性的宫颈脱落细胞进行 HPV 基因检测和分型分

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81501715)

作者单位: 450052 郑州大学第一附属医院检验科、河南省检验医学重点实验室、郑州大学医学检验系

通讯作者: 明亮, 电子信箱: mingliang3072@163.com

析,旨在了解本地区 HPV 基因各亚型的感染现状和变化情况,为本地区宫颈癌的筛查、早期预防和治疗提供参考依据。

对象与方法

1. 研究对象:2012 年 1 月~2016 年 12 月在河南省郑州大学第一附属医院妇科连续就诊的 63043 例初诊宫颈癌筛查患者。患者年龄 14~93 岁,平均年龄 40.73 ± 10.84 岁。纳入标准为:受检对象处于非月经期、非妊娠期或哺乳期,子宫颈完整,近 5 个月无激素或手术治疗史,检查前 3 天未进行阴道冲洗或用药,检查前 24h 无性生活。

2. 标本采集:由专业妇科医生使用窥阴器或阴道张开器暴露患者宫颈,用棉拭子将宫颈口过多的分泌物擦去,将深圳亚能生物公司生产的专用 HPV 采样刷置于宫颈口,旋转 4~5 周以获得足量的宫颈脱落细胞样本,慢慢取出采样刷,将采集的样本刷头放入装有细胞保存液的取样管中,旋紧管盖。

3. HPV 基因分型检测:采用深圳亚能生物公司生产的 HPV 基因分型检测试剂盒,基本原理为 PCR-反向斑点杂交分型技术,严格按照试剂盒说明书进行操作。基本流程为:裂解提取样本中 DNA,进行 PCR 扩增,扩增条件:50℃,15min;95℃,10min;94℃,15s,42℃,90s,72℃,30s,40 个循环;72℃,5min。然后将扩增产物与固定有 18 种高危型和 5 种低危型分型的探针进行杂交:51℃,1.5h。洗膜后将膜条浸入显色液中避光显色 30min,去离子水中洗涤后即可观察结果。根据斑点显现的有无和位置判定 HPV 的感染结果和基因型。该试剂盒能同时对 23 种 HPV 基因进行分型。因 2012~2016 年 5 年间该试剂盒对 HPV 检测位点有所调整,为保证数据的一致性,本文仅分析检测位点调整前后共有的 17 种高危型(HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、83 型)和 4 种低危型(HPV 6、11、42、43 型)。

4. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对所得数据进行统计分析,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 河南省 HPV 感染概况:河南省 63043 例检测对象的宫颈脱落细胞 HPV DNA 阳性共 18090 例,阳性检出率为 28.7%。其中,单一 HPV 检出 12682 例,占阳性检出病例的 70.1%,阳性检出率为 20.1% (12682/63043);多重 HPV 检出 5408 例,占阳性检出病例 29.9%,阳性检出率为 8.6% (5408/63043);单

纯高危型 HPV 检出 13162 例,占阳性检出病例 72.8%,阳性检出率为 20.9%,单纯低危型 HPV 检出 2599 例,占阳性检出病例 14.4%,阳性检出率为 4.1%,合并高低危 HPV 检出 2329 例,占阳性检出病例 12.9%,阳性检出率为 3.7%。

在河南省 63043 例女性不同年龄组中,总 HPV、高危型 HPV、低危型 HPV 和多重 HPV 阳性检出率在 60 岁以下随着年龄的增长,呈现 U 形变化曲线,第 1 个峰值在 25 岁以下,第 2 个峰值在 56~60 岁。单一 HPV 阳性检出率在 55 岁之前基本无变化,在 56~60 岁有 1 个峰值高达 22.4%。随着年龄的继续增长,HPV 阳性检出率逐渐下降(图 1)。总 HPV、高危型 HPV、低危型 HPV 和多重 HPV 阳性检出率在不同年龄组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

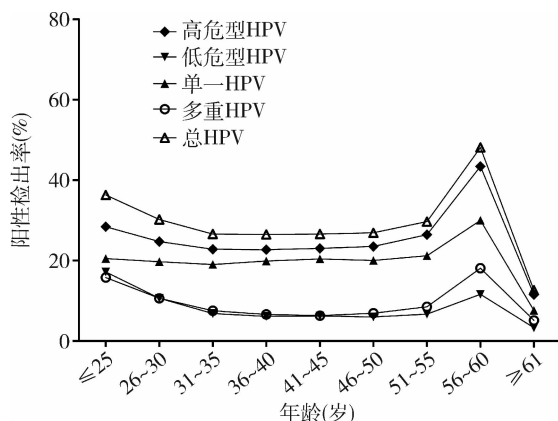


图 1 HPV 在河南省女性不同年龄组中的分布情况

2. HPV 在河南省女性不同年龄组间感染概况:21 种 HPV 基因亚型在河南省 63043 例女性宫颈脱落细胞中均能被检出,在所有病例中阳性检出率较高的 3 种 HPV 亚型为 HPV-16 (7.0%, 4406/63043)、HPV-52 (4.3%, 2715/63043) 和 HPV-58 (3.4%, 2121/63043)。值得注意的是,在该地区不同年龄组间阳性检出率较高的 3 种 HPV 亚型也为 HPV-16 型、HPV-52 型和 HPV-58 型,其阳性检出频次与其他亚型比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

3. HPV 在河南省女性不同年龄组中的感染变化情况:如图 2 所示,在河南省 63043 例女性不同年龄组中,60 岁以前各个年龄段总 HPV、高危型 HPV、多重 HPV 阳性检出率 2014~2016 年较 2012~2013 年有所上升,其中总 HPV、高危型 HPV 阳性检出率在 2013 年 ≤25 岁和 56~60 岁这两个年龄组中最高,多重 HPV 阳性检出率在 2015 年 25 岁以下女性人群中

表 1 HPV 亚型阳性检出率在河南省女性不同年龄组中的分布情况 [n(%)]

HPV 亚型	所有病例 (n = 63043)	≤25 岁 (n = 4715)	26 ~ 30 岁 (n = 7469)	31 ~ 35 岁 (n = 8532)	36 ~ 40 岁 (n = 10497)	41 ~ 45 岁 (n = 12019)	46 ~ 50 岁 (n = 9554)	51 ~ 55 岁 (n = 4917)	56 ~ 60 岁 (n = 2416)	≥61 岁 (n = 7841)
16	4406 (7.0)	351 (7.4)	571 (7.6)	583 (6.8)	714 (6.8)	793 (6.6)	656 (6.9)	337 (6.9)	185 (7.7)	216 (2.8)
18	1104 (1.8)	96 (2.0)	134 (1.8)	150 (1.8)	153 (1.5)	207 (1.7)	175 (1.8)	87 (1.8)	48 (2.0)	54 (0.7)
31	694 (1.1)	50 (1.1)	91 (1.2)	81 (1.0)	118 (1.1)	120 (1.0)	105 (1.1)	63 (1.3)	30 (1.2)	36 (0.5)
33	1070 (1.7)	71 (1.5)	131 (1.8)	150 (1.8)	175 (1.7)	189 (1.6)	152 (1.6)	96 (2.0)	41 (1.7)	65 (0.8)
35	500 (0.8)	34 (0.7)	54 (0.7)	62 (0.7)	82 (0.8)	104 (0.9)	79 (0.8)	30 (0.6)	24 (1.0)	31 (0.4)
39	533 (0.9)	44 (0.9)	67 (0.9)	59 (0.7)	88 (0.8)	105 (0.9)	74 (0.8)	47 (1.0)	19 (0.8)	30 (0.4)
45	267 (0.4)	24 (0.5)	26 (0.4)	27 (0.3)	46 (0.4)	48 (0.4)	46 (0.5)	22 (0.5)	10 (0.4)	18 (0.2)
51	1170 (1.9)	90 (1.9)	160 (2.1)	144 (1.7)	154 (1.5)	217 (1.8)	192 (2.0)	96 (2.0)	47 (2.0)	70 (0.9)
52	2715 (4.3)	199 (4.2)	332 (4.5)	354 (4.2)	429 (4.1)	472 (3.9)	441 (4.6)	229 (4.7)	111 (4.6)	148 (1.9)
53	1374 (2.2)	102 (2.2)	201 (2.7)	172 (2.0)	206 (2.0)	245 (2.0)	201 (2.1)	118 (2.4)	53 (2.2)	76 (1.0)
56	1400 (2.2)	105 (2.2)	200 (2.7)	165 (1.9)	220 (2.1)	258 (2.1)	222 (2.3)	112 (2.3)	43 (1.8)	75 (1.0)
58	2121 (3.4)	181 (3.8)	246 (3.3)	265 (3.1)	339 (3.2)	396 (3.3)	334 (3.5)	168 (3.4)	91 (3.8)	101 (1.3)
59	909 (1.4)	62 (1.3)	121 (1.6)	108 (1.3)	154 (1.5)	173 (1.4)	126 (1.3)	81 (1.7)	38 (1.6)	46 (0.6)
66	995 (1.6)	78 (1.7)	115 (1.5)	107 (1.3)	181 (1.7)	178 (1.5)	177 (1.9)	79 (1.6)	38 (1.6)	42 (0.5)
68	1060 (1.7)	92 (2.0)	156 (2.1)	127 (1.5)	155 (1.5)	208 (1.7)	151 (1.6)	94 (1.9)	33 (1.4)	44 (0.6)
73	159 (0.3)	22 (0.5)	17 (0.2)	22 (0.3)	27 (0.3)	27 (0.2)	18 (0.2)	12 (0.2)	7 (0.3)	7 (0.1)
83	133 (0.2)	10 (0.2)	15 (0.2)	15 (0.2)	20 (0.2)	25 (0.2)	28 (0.3)	10 (0.2)	7 (0.3)	3 (0.0)
6	1485 (2.4)	171 (3.6)	227 (3.0)	187 (2.2)	236 (2.3)	264 (2.2)	170 (1.8)	94 (1.9)	63 (2.6)	73 (0.9)
11	1136 (1.8)	143 (3.0)	148 (2.0)	106 (1.2)	198 (1.9)	185 (1.5)	152 (1.6)	78 (1.6)	43 (1.8)	83 (1.1)
42	1212 (1.9)	94 (2.0)	173 (2.3)	160 (1.9)	177 (1.7)	207 (1.7)	177 (1.9)	113 (2.3)	47 (2.0)	64 (0.8)
43	1589 (2.5)	145 (3.1)	210 (2.8)	220 (2.6)	242 (2.3)	262 (2.2)	243 (2.5)	115 (2.3)	72 (3.0)	80 (1.0)

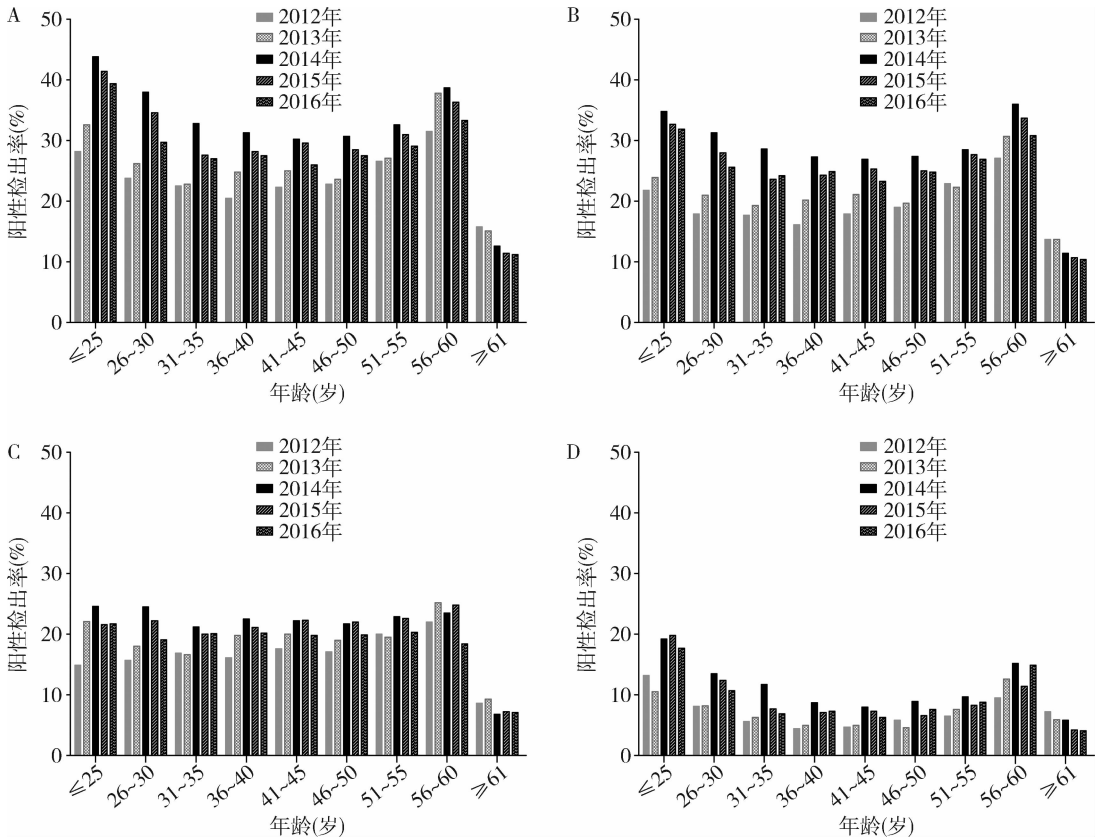


图 2 HPV 在河南省女性不同年龄组中变化情况
A. 总 HPV; B. 高危型 HPV; C. 单一 HPV; D. 多重 HPV

最高,61 岁以上总 HPV、高危型 HPV、多重 HPV 阳性检出率均有所下降(图 2A、B、D)。总体来说,55 岁以前各个年龄段,单一 HPV 阳性检出率 2014 ~ 2016 年较 2012 ~ 2013 年有所上升;56 ~ 60 岁年龄段,2016 年单一 HPV 阳性检出率较 2012 ~ 2015 年明显下降; ≥ 61 岁单一 HPV 阳性检出率变化不大(图 2C)。

讨 论

HPV 感染是宫颈上皮内瘤变及宫颈癌的主要致病因素,尤其是高危型 HPV 持续感染与宫颈癌的发生高度相关^[3,8,9]。研究发现在不同人种、不同国家、不同年龄段和不同巴氏细胞学检查的女性患者之间,HPV 和基因型分布也各不相同^[7,10]。进行 HPV 基因分型检测和变化趋势分析,能及时发现和确定宫颈癌高危人群,根据感染型别研发宫颈癌疫苗、预测病变进展和评估预后,对宫颈上皮内瘤变及宫颈癌的预防、早期诊断和疫苗研发具有重要意义。

本研究通过对河南省 63043 例女性宫颈脱落细胞进行了 HPV 基因分型测定和变化趋势分析,发现河南省总 HPV 阳性检出率为 28.7%,与上海市妇女人群中 HPV 阳性检出率 30.2% 接近^[11],高于深圳市女性 HPV 阳性检出率 (13.8%)^[12] 和浙江省女性 HPV 阳性检出率 (20.5%)^[13],但低于北京地区女性 HPV 阳性检出率 (34.7%)^[14] 和昆明市女性 HPV 阳性检出率 (33.5%)^[15],其中高危型 HPV 阳性检出率为 24.6%,低于笔者之前 32.4% (1308/4033) 的报道^[16],推测与研究的样本人群有关。笔者之前报道的是基于该省 2014 年 HPV 感染人群,从图 2B 中可以看出,2014 年该省高危型 HPV 基本上在各个年龄段患者阳性检出率均最高,因此本次笔者统计的结果更能反映河南省妇女高危型 HPV 的总体感染情况。Wang 等^[17] 在 2015 年进行了一项以人群为基础的跨越中国 37 个城市宫颈筛查的研究揭示中国高危型 HPV 的总阳性率为 21.07%,也与笔者的报道一致,说明高危型 HPV 感染日益严重,在许多省市的阳性检出率不断增加。另外,笔者的数据也显示 2014 ~ 2016 年高危型 HPV 的阳性检出率较 2012 ~ 2013 年有所上升,印证了 Wang 等^[18] 的近年宫颈癌发生率持续增加的流行病学调查数据。

目前已经有两种不同的预防 HPV 感染的疫苗被研制出来,且被证明能够有效减少宫颈癌发生的风险,已在全世界大部分国家和地区批准应用,而在中国大陆地区的批准进程缓慢^[19]。截止目前,正式获

得中国食品药品监督管理局 (CFDA) 批准的预防性 HPV 疫苗有卉妍康 (Cervarix, 葛兰素史克公司,预防 HPV - 16、HPV - 18) 和加卫苗 (Gardasil, 默沙东公司,预防 HPV - 6、HPV - 11、HPV - 16、HPV - 18) 两种。但据研究报道,我国深圳市主要流行的 HPV 亚型为 HPV - 16、HPV - 58、HPV - 33^[12],杭州市主要流行的 HPV 亚型为 HPV - 52、HPV - 16、HPV - 58^[20]。北京市主要流行的 HPV 亚型为 HPV - 16、HPV - 33、HPV - 58。而本研究发现河南省以 HPV - 16、HPV - 52、HPV - 58 为主要感染型别,与 Shen 等^[21] 的报道一致,现有获批的两种宫颈癌疫苗能否对中国女性有很好的保护作用,尚需要时间的验证^[5]。针对河南省,笔者认为包含高危型 HPV - 16、HPV - 52 和 HPV - 58 型的新型多价宫颈癌疫苗能够为该省宫颈癌的预防和治疗提供更高的保护作用。

从年龄分布上来看,河南省总 HPV、高危型 HPV 和多重 HPV 阳性检出率在 60 岁以前随着年龄的增大,呈现 U 形变化曲线,不同年龄组间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),第 1 个峰值在 ≤ 25 岁年龄组,第 2 个峰值在 56 ~ 60 岁年龄组。年轻女性的性行为以及对 HPV 不成熟的免疫保护是导致第 1 个峰值出现的主要原因,随后女性机体适应性免疫应答使 HPV 感染有所下降,而更年期老年女性从 HPV 感染中恢复困难,生理免疫机制紊乱引起的激素分泌失调导致潜在的 HPV 重新持续激活或许可以解释第 2 个峰值的出现^[19]。总体来说,河南省女性 60 岁以前总 HPV、高危型 HPV 和多重 HPV 阳性检出率在 2014 ~ 2016 年较 2012 ~ 2013 年前有所上升,61 岁以后有所下降,同一年龄段 2012 ~ 2016 年间总 HPV、高危型 HPV 和多重 HPV 阳性检出率比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。因此,现阶段河南地区更要重视 HPV 的筛查和分型,特别是针对 ≤ 25 岁和 56 ~ 60 岁女性的宫颈癌筛查项目,HPV 检测具有更重要的临床意义。

本项研究具有一定的局限性。笔者难以获得该地区 63043 例患者宫颈脱落细胞学和组织病理学结果,因而无法分析 HPV 阳性检出率和基因型分布与宫颈检查异常之间的关联性。部分原因是该地区临床医生普遍没有采用标准化的宫颈癌诊疗指导方针,一个患者 HPV 检查和宫颈脱落细胞学以及组织病理学检查经常不在同一医院进行。

综上所述,河南省女性 HPV 阳性检出率较高,多为高危型 HPV,近年阳性检出率有所上升。HPV - 16

型、HPV-52 型、HPV-58 型为河南省 HPV 感染常见亚型,包含高危型 HPV-16 型、HPV-52 型和 HPV-58 型的新型多价宫颈癌疫苗可能为该省宫颈癌的预防和治疗提供更高的保护作用。应特别重视河南省 25 岁及以下女性 HPV 的筛查和健康教育宣传,同时关注 56~60 岁妇女 HPV 感染情况(特别是 HPV-52 型和 HPV-58 型的感染情况),及时发现宫颈癌高危人群和宫颈上皮内瘤变及宫颈癌的早期病变人群,实现宫颈癌的早期预防。

参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2):69-90
- Li J, Huang R, Schmidt JE, *et al.* Epidemiological features of human papillomavirus (HPV) infection among women living in Mainland China [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(7):4015-4023
- Jit M, Brisson M, Portnoy A, *et al.* Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study [J]. *Lancet Glob Health*, 2014, 2(7):e406-414
- Li N, Hang D, Yang L, *et al.* Persistence of type-specific human papillomavirus infection among Daqing City women in China with normal cytology: a pilot prospective study [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46):81455-81461
- Zeng Z, Yang H, Li Z, *et al.* Prevalence and genotype distribution of HPV infection in China: analysis of 51,345 HPV genotyping results from China's largest CAP certified laboratory [J]. *J Cancer*, 2016, 7(9):1037-1043
- Taghizadeh E, Taheri F, Abdolkarimi H, *et al.* Distribution of human papillomavirus genotypes among women in Mashhad, Iran [J]. *Inter-virology*, 2017, 60(1-2):38-42
- de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, *et al.* Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(7):453-459
- Siegler E, Shiner M, Segev Y, *et al.* Prevalence and genotype distribution of HPV types in women at risk for cervical neoplasia in Israel [J]. *Isr Med Assoc J*, 2017, 19(10):635-639
- Wiltong SM, Steenbergen RDM. Molecular events leading to HPV-induced high grade neoplasia [J]. *Papillomavirus Res*, 2016, 2:85-88
- Galati L, Peronace C, Fiorillo MT, *et al.* Six years genotype distribution of human papillomavirus in Calabria Region, Southern Italy: a retrospective study [J]. *Infect Agent Cancer*, 2017, 12:43

- Xue Y, Zhang W, Chen M, *et al.* "U" shape of age-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in women attending hospitals in Shanghai, China [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009, 145(2):214-218
- Wang YY, Li L, Wei S, *et al.* Human Papillomavirus (HPV) infection in women participating in cervical cancer screening from 2006 to 2010 in Shenzhen City, South China [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(12):7483-7487
- Chen X, Xu H, Xu W, *et al.* Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus in 961,029 screening tests in southeastern China (Zhejiang Province) between 2011 and 2015 [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):14813
- 李晓阳,郭青. 北京石景山地区人乳头瘤病毒(HPV)感染的分子流行病学研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(8):866-868
- 满宝华,汪坚,黄艳梅. 1372 例宫颈感染人乳头瘤病毒基因分型的探讨 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2014, 6(2):110-112
- Zhao JW, Xu JJ, Yan M, *et al.* Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus: implications for cancer screening and vaccination in Henan province, China [J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2016, 49(2):237-240
- Wang R, Guo XL, Wisman GB, *et al.* Nationwide prevalence of human papillomavirus infection and viral genotype distribution in 37 cities in China [J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15:257
- Wang T, Wu MH, Wu YM, *et al.* A population-based study of invasive cervical cancer patients in Beijing: 1993-2008 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(24):3298-3304
- Li Z, Liu F, Cheng S, *et al.* Prevalence of HPV infection among 28,457 Chinese women in Yunnan Province, southwest China [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:21039
- Ye J, Cheng X, Chen X, *et al.* Prevalence and risk profile of cervical human papillomavirus infection in Zhejiang Province, southeast China: a population-based study [J]. *Virol J*, 2010, 7:66
- Hou R, Xu C, Zhang S, *et al.* Distribution of human papillomavirus genotype and cervical neoplasia among women with abnormal cytology in Beijing, China [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2012, 119(3):257-261
- Shen Y, Gong JM, Li YQ, *et al.* Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in women of Henan Province, China [J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 415:297-301
- Zhong TY, Zhou JC, Hu R *et al.* Prevalence of human papillomavirus infection among 71,435 women in Jiangxi Province, China [J]. *J Infect Public Health*, 2017, 10(6):783-788

(收稿日期:2017-11-06)

(修回日期:2017-11-28)

(接第 146 页)

- 张明发,沈雅琴. 甘草酸及其苷元甘草次酸的糖皮质激素样作用 [J]. *现代药物与临床*, 2011, 26(1):33-35
- Guo XL, Liang B, Wang XW, *et al.* Glycyrrhizic acid attenuates CCl₄-induced hepatocyte apoptosis in rats via a p53-mediated pathway [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(24):3781-3791
- 黄群荣,马哲. 甘草酸的药理作用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2011, 34(5):384-387
- 王慧超,叶红军,韦始亮,等. 复方甘草甜素脂质体干预大鼠非

酒精性脂肪性肝炎的疗效观察 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2008, 24(3):199-201

- Musso G, Gambino R, Cassader M, *et al.* A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2010, 52(1):79-104
- Garvin JL, Ortiz PA. The role of reactive oxygen species in the regulation of tubular function [J]. *Acta Physiol Scand*, 2003, 179(3):225-232

(收稿日期:2017-11-19)

(修回日期:2017-11-29)