

重庆地区妇女中高危型人乳头瘤病毒感染情况及亚型分布*

张海伟¹, 林 丁¹, 林昌海¹, 刘 预¹, 陈力学², 张小华^{3△}(1. 重庆市肿瘤医院肿瘤实验室 400030; 2. 重庆医科大学附属第一医院
实验研究中心 400016; 3. 重庆市肿瘤医院药剂科 400030)

摘要:目的 研究重庆地区宫颈处于不同健康状态妇女的高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染情况和亚型分布。方法 采集 2013 年 6 月到 2014 年 3 月到重庆市肿瘤医院进行 HPV 检查的 3 118 例妇女宫颈细胞样本,进行 HPV DNA 检测,并对其中 945 例进行 PCR 扩增分型,根据宫颈健康状态进行 χ^2 检验。结果 高危型 HPV 总体感染率为 27.49%,其中健康体检者为 16.35%,宫颈炎患者为 24.42%,宫颈癌变患者为 39.87%,3 组之间差异有统计学意义($P < 0.05$);各组随年龄增加,HPV 感染率升高,但各年龄组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。重庆地区总体以 HPV52(21.97%)型为主,其次为 HPV16(20.00%)和 HPV58(14.75%);各组之间,HPV 亚型分布存在差异,健康体检者亚型分布从高到低依次为 HPV52(26.20%)、HPV58(14.30%)和 HPV51(10.70%),宫颈炎患者依次为 HPV52(21.10%)、HPV58(20.00%)和 HPV16(18.90%),而宫颈癌变患者则为 HPV16(29.00%)、HPV52(19.80%)和 HPV58(11.50%)。HPV 总的多重感染率为 5.86%,随着宫颈状态恶化,多重感染率增加,但差异无统计学意义($P > 0.05$);健康体检者以合并 HPV52 的多重感染为主,而宫颈癌变患以合并 HPV16 为主,宫颈炎患者合并感染的 HPV 亚型无明显区别。结论 重庆地区宫颈处于不同健康状态的妇女 HPV 感染率、HPV 亚型分布存在显著差异。

关键词:人乳头瘤病毒;宫颈癌变;宫颈炎;健康体检

中图分类号:R737

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)36-4900-03

The infection status and genotype distribution of high risk human papillomavirus in Chongqing women*

Zhang Haiwei¹, Lin Ding¹, Lin Changhai¹, Liu Yu¹, Chen Lixue², Zhang Xiaohua^{3△}(1. Oncology Laboratory, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China; 2. Laboratory
Research Center, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;
3. Department of Pharmacy, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China)

Abstract: Objective To evaluate the infection status and genotype distribution of high risk human papillomavirus (HPV) in Chongqing women with different healthy status of cervix. Methods A retrospective analysis including 3 118 cases from June 2013 to March 2014 were performed, 945 of which were carried out multiplex real time PCR, and data of cervix healthy status and HPV positive cases were subjected to chi-square test. Results The general positive percentage of high risk HPV was 27.49%, 16.35% in healthy check-up group, and 24.42% in cervicitis group and 39.87% in cervical neoplasia lesion, there was a significant difference of HPV positive ratio between these three groups ($P < 0.05$); and HPV positive ratio was higher in older women without significant difference. In Chongqing region, the three most common HPV types were HPV52 (21.97%), HPV16 (20.00%) and HPV58 (14.75%). However, the three most common HPV types in various groups are different: HPV52 (26.20%), HPV58 (14.3%) and HPV51 (10.70%) in health check-up group; HPV52 (21.10%), HPV58 (20.00%) and HPV16 (18.90%) in cervicitis group while HPV16 (29.00%), HPV52 (19.80%) and HPV58 (11.50%) in cervical neoplasia lesion group. The multiple infection rate of HPV was 5.86%, as the cervix status gets worse, HPV concurrent infection increases, and concurrent HPV types vary: mostly with HPV 52 in healthy check-up group while with HPV 16 in cervical neoplasia lesion group. Conclusion The prevalence and genotype distribution of HPV in Chongqing women with different healthy status of cervix are significant difference

Key words: high risk human papillomavirus; cervical neoplasia lesion; cervicitis; physical check-up

2008 年全球肿瘤统计结果显示,宫颈癌的发病率和病死率在发展中国家有明显上升趋势,且患者年龄趋于年轻化^[1]。人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染被认为是导致宫颈癌的主要病因^[2]。目前已鉴定的 HPV 亚型有 100 多种,分为低危型和高危型,研究显示 95% 以上的宫颈癌与高危型 HPV 的感染有关^[3]。但 HPV 感染基因亚型在全球范围内

存在明显的地域差异^[4],在我国易感的 HPV 亚型主要是 HPV16、58、52、33、18、45,全国各地区总体以 HPV16 为主,总体感染率为 31.9%,其次为 HPV58 和 HPV52,而在全球其他地方感染率较高的 HPV18 在我国的感染率比较低^[5-7]。虽然高危型 HPV 持续感染都能够导致宫颈癌的发生,但不同亚型 HPV 感染的宫颈癌病理组织类型方面存在差异,如在宫颈癌

* 基金项目:重庆市自然科学基金资助项目(cstc2013jcyjA1513)。
△ 通讯作者, E-mail: zxh660114@qq.com。

作者简介:张海伟(1982—),博士,助理研究员,主要从事临床分子检

表 1 不同人群中在不同年龄阶段 13 种高危型 HPV 感染情况(*n*)

年龄(岁)	健康体检组			宫颈炎组			宫颈癌变组		
	总数	阳性	阳性率(%)	总数	阳性	阳性率(%)	总数	阳性	阳性率(%)
<21	0	—	—	10	5	50	1	1	100
21~29	78	11	14.10	140	32	22.86	49	14	28.57
30~65	546	90	16.48	1 374	333	24.24	852	336	39.44
>65	6	2	33.33	16	6	37.50	46	27	58.70
合计	630	103	16.35	1 540	376	24.42	948	378	39.87

中,HPV16 的阳性率高达 69.9% 而 HPV18 的阳性率只有 12.0%,其余高危 HPV 总共只有 18.0% 的阳性率;而在宫颈腺癌或腺鳞癌中,HPV18 阳性率为 57.1% 而 HPV16 只有 35.7%,HPV45 为 11.4%^[8]。而且不同高危型的 HPV 在促进癌症转化中的作用也不同,美国 1 项为期 10 年的随访研究证明,HPV16 阳性的妇女在 10 年内发生 CINⅢ 以上病变的比例为 17.3%,HPV18 阳性(HPV16 为阴性)为 13.6%,而其余高危型阳性的女性只有 3% 发生了 CINⅢ 以上病变^[9]。因此,在进行宫颈癌筛查中,感染 HPV 亚型可以为罹患宫颈癌的风险提供更准确的评估。本项目拟通过对重庆地区来重庆市肿瘤医院就诊和筛查的女性患者感染 HPV、不同人群中 HPV 亚型分布情况的分析,了解重庆地区健康人群、宫颈炎患者和宫颈癌患者中 HPV 亚型的分布差异,为宫颈癌的预防和治疗提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 重庆市肿瘤医院肿瘤科和妇产科门诊、健康和体检筛查中心、妇瘤科和妇产科住院部 2013 年 6 月至 2014 年 3 月就诊或筛查的重庆地区 3 118 例女性患者,其中健康体检者 630 例、宫颈炎患者 1 540 例(TCT 结果发现炎症细胞而未发现化生细胞的患者)和子宫颈癌变患者 948 例(TCT 或组织病理学诊断为 CIN I、CIN II、CIN III,子宫肌瘤、子宫内膜瘤和子宫颈癌),其中 2 173 例采用第 2 代杂交捕获技术(HC-2)进行定量检测,945 例采用荧光实时定量 PCR 技术进行分型检测, χ^2 检验两种方法间 HPV 阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。就诊者年龄 19~80 岁,回顾性收集患者的相关临床信息。

1.2 仪器与试剂 凯杰(Qiagen)第 2 代 HPV 杂交捕获(HC2)检测试剂盒,上海之江生物技术公司高危型人乳头瘤病毒核酸测定试剂盒(荧光 PCR 法)。2 代杂交捕获标准仪器系统,包括杂交仪、振荡器、DML 仪器和微孔板加热器;Slan 四色荧光实时定量 PCR 仪。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及保存方法 用无菌棉拭子将宫颈口过多的分泌物轻轻擦拭干净,更换宫颈刷,将其置于宫颈口,轻轻顺时针旋转 5 周,所取标本置于已加有专用细胞保存液的取样管内,拧紧瓶盖,4℃ 保存,1 周内检测。

1.3.2 DNA 提取 采用荧光 PCR 法进行分型检测的样本,取含有宫颈细胞的细胞保存液 0.5 mL,按照之江生物有限公司的细胞裂解液说明书提取 DNA;2 代杂交捕获法直接加裂解液提取 DNA,进行杂交。

1.3.3 靶基因荧光扩增 按照说明书配置 PCR 反应体系 36 μ L,加入 4 μ L DNA 模板,瞬时离心 30 s;PCR 反应条件为 95℃ 5 min,94℃ 30 s,58℃ 30 s,72℃ 30 s,循环 40 次,72℃ 5 min。

1.3.4 结果判定 2 种方法都检测 13 种高危型 HPV(包括 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68),2 代杂交捕获法检测 13 种 HPV 的混合值,高于阳性质控计算内参值即判定为阳性;荧光 PCR 法根据扩增曲线的阈值循环数(Ct)判定感染 HPV 亚型和感染程度。

1.4 统计学处理 数据采用统计软件 SPSS20.0 进行分析,用 χ^2 检验分析不同人群中 HPV 感染阳性率之间的差异, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 高危型 HPV 感染情况 在 3 118 例来重庆市肿瘤医院进行 HPV 检测的检测者中,高危型 HPV 阳性率为 27.49%(857/3 118),其中 HC2 检测方法的 HPV 阳性率为 28.32%,而荧光实时定量 PCR 检测方法的 HPV 阳性率为 25.53%, χ^2 检验两种方法间差异无统计学意义($P>0.01$);在不同的人群中高危型 HPV 感染情况差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1:健康体检人群 HPV 阳性率为 16.35%,宫颈炎患者 HPV 阳性率为 24.42%,宫颈癌变患者阳性率为 39.87%。

2.2 不同年龄阶段 HPV 感染情况 根据最新版《NCCN 临床实践指南:宫颈癌筛查》将来重庆市肿瘤医院就诊者按年龄分为:<21 岁组、21~29 岁组、30~65 岁组和 >65 岁组共 4 个组。统计发现随着年龄增加,HPV 感染的阳性率升高(小于 21 岁年龄组例数太少不纳入统计);21~29 岁组阳性率为 21.34%,30~65 岁组阳性率为 27.38%,>65 岁组阳性率为 51.47%,各组间阳性率差异有统计意义($P<0.01$),但在不同人群分组中,各年龄组间的 HPV 阳性率差异无统计学意义(健康体检者 $P=0.603 5$,宫颈炎患者 $P=0.627 0$,宫颈癌变患者 $P=0.147 5$)。

2.3 不同人群中 HPV 亚型分布 在对 939 例(共检测 945 例,6 例为小于 21 岁患者未纳入统计)进行 PCR 分型的患者中,共检测到阳性感染 240 例,其中 HPV52 型最高为 21.97%,其次为 HPV16(20.00%)、HPV58(14.75%)、HPV39(7.87%)和 HPV18(7.54%),见图 1A。在健康体检者中,排名前 5 位的 HPV 亚型为 HPV52(26.19%)、HPV58(14.29%)、HPV51(10.71%)、HPV16(7.14%)和 HPV39(7.14%),见图 1B;而在宫颈炎组中,排名前 5 位的 HPV 亚型为 HPV52(21.10%)、HPV58(20.00%)、HPV16(18.90%)、HPV39(11.10%),见图 1C;而在宫颈癌变组中,HPV 感染排

名前 5 位的依次为 HPV16 (29.00%)、HPV52 (19.80%)、HPV58 (11.50%)、HPV18 (10.70%) 和 HPV56 (6.90%)，见图 1D。从图 1 结果可以看出，在不同人群中高危型 HPV 亚型的分布存在明显差异，如在宫颈癌变患者中排在第 4 和 5 位的 HPV18 和 HPV56 在健康体检者和宫颈炎患者均排在前 5 位之外，提示这 2 个 HPV 亚型可能具有更强的诱导肿瘤发生的能力。

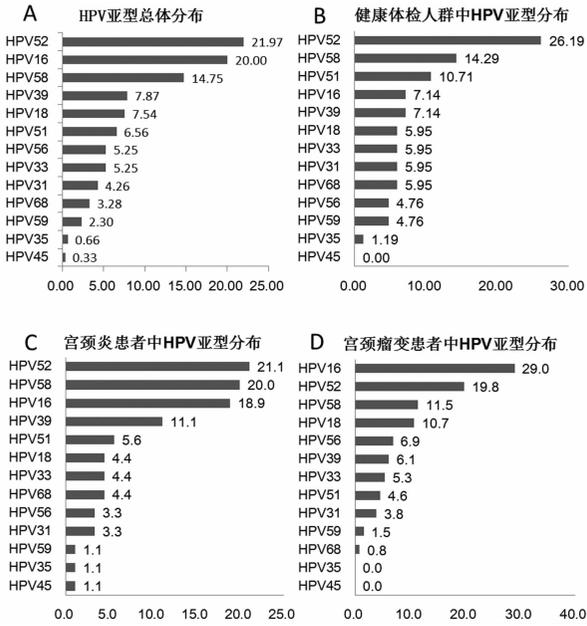


图 1 不同人群中 HPV 亚型分布情况 (%)

3 讨论

高危型 HPV 的持续感染被认为是导致宫颈癌发生的主要原因^[2]。目前已确认与宫颈癌发生相关的 HPV 高危型有 15 种，疑似高危型 3 种^[10]。98.8% 以上的宫颈癌的发生与 13 种高危型有关，包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68^[11]。全球大规模的流行病学研究显示 HPV 亚型分布有明显的地域性^[4]。

为分析重庆地区高危型 HPV 分布情况，作者回顾分析了 2013 年 6 月到 2014 年 3 月来本研究所就诊或筛查者的 HPV 感染和 HPV 亚型的分布。分析结果显示，重庆地区 13 种高危型 HPV 感染率为 27.49%，与张燕等^[7]报道的 26.89% 和杨赉平等^[6]报道的 27.2% 基本一致。而在感染 HPV 亚型的分布上与前两者的报道有差异，本研究所排名前 3 位的高危型 HPV 依次为 HPV52、HPV16、HPV58 (图 1A)，张燕等报道的前 3 位高危型依次为 HPV16、HPV52 和 HPV31，杨赉平等检测 HPV16 最高，其次为 HPV52 和 HPV58 型。导致这些分布差异的可能原因有以下两点：(1) 本研究所作为肿瘤专科医院，而另外两个研究小组的数据来源于综合医院，数据差异来源可能是由就诊患者医院选择的偏向性引起；(2) 3 组数据采用的检测方法都不相同，也有可能是由于检测方法引起的偏差。在对就诊者按年龄进行分组研究时发现，随着年龄增加，HPV 感染阳性率升高，与其他报道一致^[5,8,12]，但不同的是各年龄组间差异没有统计意义 ($P > 0.05$)，这与杨赉平等的报道不一致，可能是由于年龄分组方法不同导致。

根据就诊者的疾病状态，将其分为健康体检组、宫颈炎组

和宫颈癌变组，分析 HPV 感染率和亚型的分布。结果显示，随着病情进展，HPV 阳性率也逐渐增加，差异有统计学意义，但在宫颈癌变组，HPV 阳性率只有约 40%，远低于其他文献报道的大于 95%^[11]。已有多个研究小组报道随宫颈病变进展 HPV 感染阳性率显著升高^[3,13-15]，分析宫颈癌变组 HPV 阳性率低的主要原因是宫颈癌变组包含 CIN I、CIN II/III、子宫肌瘤、子宫内膜瘤和子宫颈腺癌等患者。本研究分析子宫颈癌患者的数据发现其阳性率为 97.25% (106/109)，与其他报道一致。在不同分组中感染 HPV 亚型的分布也存在差异，这些结果提示不同亚型 HPV 的致病和致癌能力可能存在差异。

目前有观点认为某些 HPV 亚型的致癌需要多种 HPV 的协同作用，多重感染 (两种以上高危型 HPV 感染) 的存在可能更易导致宫颈癌变的发生^[16]。本研究统计结果发现，在 939 例样本中共检测到 55 例多重感染病例，多重感染率为 5.86%。其中在健康体检组检测到多重感染 15 例、宫颈炎组检测到 16 例、而在宫颈癌变组检测到 24 例，但多重感染例数太少，未进行统计。在这些多重感染病例中，以合并 HPV52 感染最多，为 24 例，其次为 HPV16 20 例。在不同人群分组中，合并感染的型别也存在差异，如在健康体检组中，主要是合并 HPV52 感染；而在宫颈癌变组中，以合并 HPV16 感染为主；宫颈炎组中，合并感染的 HPV 亚型无明显区别。多项研究报道显示，不同于全球其他地区 HPV16 和 HPV18 为高感染亚型，在我国 HPV16、HPV52 和 HPV58 为高感染亚型，最近马丁研究小组报道称基因位点 4q12 和 17q12 是汉族人群中宫颈癌的易感位点^[17]，推测 HPV52 和 HPV58 的感染与这两个基因位点相关。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide[J]. J Pathol, 1999, 189(1): 12-19.
- [3] Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update[J]. Int J Cancer, 2007, 121(3): 621-632.
- [4] Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication[J]. Int J Cancer, 2011, 128(4): 927-935.
- [5] 单玉珍, 马向东, 刘明晖, 等. 西安市长安区妇科就诊妇女高危型 HPV 感染及亚型分布调查研究[J]. 中国现代医药杂志, 2012, 14(4): 38-41.
- [6] 杨赉平, 杨双双, 张莉萍. 重庆地区妇女高危型 HPV 感染现状及年龄的分层分布[J]. 重庆医学, 2013, 42(3): 249-250.
- [7] 张燕, 黄恒柳, 段梦, 等. 采用液态芯片技术调查重庆地区妇女 HPV 感染及亚型分布[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(20): 2703-2704. (下转第 4905 页)

HCMV 感染在我国广泛流行,胎儿及免疫力低下的婴儿易受侵害。HCMV 临床发病及转归受机体免疫力影响,较大婴幼儿 HCMV 感染后,多无症状或表现为与其他病毒感染类似症状,如发热、呼吸道症状,不留后遗症。婴幼儿 HCMV 感染后常累及肝脏,造成肝功能损害等,可引起 HCMV 肺炎、HCMV 肺炎、多器官功能损害如智力低下、耳聋、视力障碍等^[8]。本研究选取广西 254 例 HCMV 感染患儿行肝功能指标检测,与对照组相比,ISH 组的肝功能 TBIL、GGT、TBA、AST 和 ALT 5 个指标平均值均高于参考范围,表示 HCMV 感染患儿有不同程度的肝功能损害,这可能与 HCMV 感染后较易侵犯肝上皮系统,引起黄疸及其他肝脏损害有关^[11]。本研究结果同时也提示,对有肝功能损害患儿要考虑可能存在 HCMV 的感染,应尽早做相应的 HCMV 检查,早排除、早诊断、早治疗,防止 HCMV 对患儿造成更大的损害。

HCMV 感染参与部分 ISH 的发生、发展,鉴于 HCMV 的广泛流行以及 IHS 可能给患儿带来的严重后果,临床医生应该对此高度重视,积极治疗。对于 IHS 患儿,通常采用护肝、退黄、防治出血及病因治疗。查明原因后应按原发疾病的治疗原则进行治疗。有感染时,可适当选用抗菌药物或考虑病毒感染时给予更昔洛韦和干扰素等^[2],但要密切关注治疗过程中可能出现的不良反应^[12]。对于 HCMV 感染的治疗,不仅要对患儿进行对症治疗,而且要判断病毒感染的来源,如果来自母乳就应该切断病毒的来源以免反复感染导致治疗的失败。

综上所述,本研究通过回顾性研究发现广西 IHS 患儿 HCMV 感染水平较高,HCMV 感染为 IHS 主要病因之一;HCMV 感染可导致肝功能损害,但确切机制尚不清楚,有待进一步研究阐明。

参考文献:

- [1] 肖咏梅,胡志红.不同年龄阶段儿童巨细胞病毒感染的临床表现差异[J].中国当代儿科杂志,2010,12(1):21-23.
- [2] 何念海.婴儿肝炎综合征[J].实用肝脏病杂志,2012,15(6):484-486.
- [3] 徐灵敏.婴儿肝炎综合征[J].中国临床医生,2011,39(5):13-15.
- [4] 李晓峰,蔡耘,婁娟,等.婴儿肝炎综合征的病因、合并症及治疗分析——附 238 例分析[J].新医学,2009,40(9):592-594.
- [5] 胡怡,刘岚,廖旭东.183 例婴儿肝炎综合征患儿病原检测及分析[J].重庆医学,2000,29(2):148-149.
- [6] 王宝香,朱润庆.婴儿肝炎综合征、胆道闭锁、胆总管囊肿与巨细胞病毒感染的关系[J].世界华人消化杂志,2006,14(17):1745-1747.
- [7] 樊志荣,林彦伟,刘志英.婴儿肝炎综合征巨细胞病毒感染的研究[J].武警医学院学报,2002,11(2):84-86.
- [8] 段泓宇,喻韬,万朝敏.巨细胞病毒感染诊断及治疗进展[J].中华妇幼临床医学杂志,2010,6(1):68-71.
- [9] 赵巍松,刘伶,杨飞.母乳及婴儿血液、尿液人巨细胞病毒 DNA 检测在婴儿 HCMV 感染中的应用[J].中国实验诊断学,2013,17(6):1059-1061.
- [10] Enan KA, Rennert H, El-Eragi AM, et al. Comparison of Real-time PCR to ELISA for the detection of human cytomegalovirus infection in renal transplant patients in the Sudan[J]. Virology J, 2011(8):222.
- [11] 杨波,李刚,孙正芸,等.更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎与肝功能损害相关性研究[J].医学理论与实践,2001,14(6):482-485.
- [12] 孙佃军.更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎不良反应的临床观察[J].重庆医学,2011,40(13):1307-1308.
- [1] 肖咏梅,胡志红.不同年龄阶段儿童巨细胞病毒感染的临床表现差异[J].中国当代儿科杂志,2010,12(1):21-23.
- [8] Qudus MR, Manna P, Sung CJ, et al. Prevalence, distribution, and viral burden of all 15 high-risk human papillomavirus types in adenocarcinoma of the uterine cervix: a multiplex real-time polymerase chain reaction-based study[J]. Hum Pathol, 2014, 45(2):303-309.
- [9] Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(14):1072-1079.
- [10] Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 348(6):518-527.
- [11] de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(11):1048-1056.
- [12] Chung CH, Gillison ML. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(22):6758-6762.
- [13] Lai CH, Chang CJ, Huang HJ, et al. Role of human papillomavirus genotype in prognosis of early-stage cervical cancer undergoing primary surgery[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(24):3628-3634.
- [14] 孔令蕤.人乳头状瘤病毒不同基因型感染与宫颈病变的关系[D].衡阳:南华大学,2007.
- [15] Asiaf A, Ahmad ST, Mohammad SO, et al. Review of the current knowledge on the epidemiology, pathogenesis, and prevention of human papillomavirus infection[J]. Eur J Cancer Prev, 2014, 23(3):206-224.
- [16] Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(1):11-22.
- [17] Shi Y, Li L, Hu Z, et al. A genome-wide association study identifies two new cervical cancer susceptibility loci at 4q12 and 17q12[J]. Nat Genet, 2013, 45(8):918-922.

(收稿日期:2014-06-08 修回日期:2014-09-19)

(上接第 4902 页)

- [8] Qudus MR, Manna P, Sung CJ, et al. Prevalence, distribution, and viral burden of all 15 high-risk human papillomavirus types in adenocarcinoma of the uterine cervix: a multiplex real-time polymerase chain reaction-based study[J]. Hum Pathol, 2014, 45(2):303-309.
- [9] Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(14):1072-1079.
- [10] Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 348(6):518-527.
- [11] de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(11):1048-1056.
- [12] Chung CH, Gillison ML. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(22):6758-6762.
- [13] Lai CH, Chang CJ, Huang HJ, et al. Role of human papillomavirus genotype in prognosis of early-stage cervical cancer undergoing primary surgery[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(24):3628-3634.
- [14] 孔令蕤.人乳头状瘤病毒不同基因型感染与宫颈病变的关系[D].衡阳:南华大学,2007.
- [15] Asiaf A, Ahmad ST, Mohammad SO, et al. Review of the current knowledge on the epidemiology, pathogenesis, and prevention of human papillomavirus infection[J]. Eur J Cancer Prev, 2014, 23(3):206-224.
- [16] Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(1):11-22.
- [17] Shi Y, Li L, Hu Z, et al. A genome-wide association study identifies two new cervical cancer susceptibility loci at 4q12 and 17q12[J]. Nat Genet, 2013, 45(8):918-922.

(收稿日期:2014-07-08 修回日期:2014-08-19)