

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.03.004

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190828.1828.003.html>(2019-08-29)

新疆地区细胞学异常女性 HPV 基因型分析*

王 静¹, 唐丹丹², 王家路³, 陈艳霞¹, 马彩玲^{1△}

(1. 新疆医科大学第一附属医院妇科, 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆医科大学公共卫生学院, 乌鲁木齐 830011;
3. 新疆医科大学第一附属医院医学检验科, 乌鲁木齐 830054)

[摘要] **目的** 探讨新疆地区宫颈细胞学异常妇女人乳头瘤病毒(HPV)患病率及型别分布特点。**方法** 回顾性分析新疆医科大学第一附属医院 2015 年 1 月至 2019 年 1 月 698 例宫颈细胞学异常同时行 HPV 分型检测患者的临床资料。细胞学采用薄层液基细胞学检测方法(TCT),根据 Bethesda 报告系统分类。采用 PCR 杂交基因芯片检测 HPV 基因型。**结果** 698 例患者中 HPV 患病率为 54.87%,且呈年龄依赖性,56 岁以前患病率呈锯齿状下降趋势。纯高危型 HPV(HR-HPV)感染 204 例(53.26%),纯低危型 HPV(LR-HPV)感染 139 例(36.29%),40 例(10.44%)混合感染。HPV16 是最常见(43.34%)的基因型,其次为 HPV58(16.71%)和 HPV52(11.23%)。386 例(55.30%)非典型鳞状细胞(ASC-US)、24 例(3.44%)不能排除高级别鳞状上皮内病变(ASC-H)、137 例(19.63%)低度鳞状上皮内病变(L-SIL),151 例(21.63%)高度鳞状上皮内病变(H-SIL),HPV 感染率分别为 39.12%、54.17%、70.80%和 80.79%。**结论** 新疆地区细胞学检查异常妇女 HPV 感染的患病率较高,宫颈细胞学异常的病例中排名前 3 位的 HR-HPV 感染型别为 HPV16、HPV58、HPV52。

[关键词] 宫颈细胞学异常;人乳头瘤病毒;基因型分布;新疆地区

[中图分类号] R737.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)03-0360-05

Analysis on human papillomavirus genotypes in females with cervical cytological abnormalities in Xinjiang area*

WANG Jing¹, TANG Dandan², WANG Jialu³, CHEN Yanxia¹, MA Cailing^{1△}

(1. Department of Gynecology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China; 2. College of Public Health of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China; 3. Department of Medical Laboratory, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the prevalence rate and type distribution characteristics of human papillomavirus (HPV) among females with cervical cytological abnormality in Xinjiang area. **Methods** The clinical data in 698 cases of cervical cytological abnormalities simultaneously conducting HPV typing detection in the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2015 to January 2019 were retrospectively analyzed. The cytology adopted the thinprep liquid-based cytologic test (TCT) and the system classification was performed according to the Bethesda report. The HPV genotype was detected by adopting the PCR-based hybridization gene chip assay. **Results** Among 698 cases, the HPV prevalence rate was 54.87%, showing the age dependence, and the prevalence rate before 56 years old showed the zigzag-like decreasing trend. Two hundreds and four cases (53.26%) were infected by pure high-risk HPV, 139 cases (36.29%) were pure low-risk HPV infection, and 40 cases (10.44%) were mixed HPV infection. HPV16 was the most common genotype (43.34%), followed by HPV58 (16.71%) and HPV52 (11.23%). In this study, 386 cases (55.30%) were ASCUS, 24 cases (3.44%) were ASC-H, 137 cases (19.63%) were L-SIL and 151 cases (21.63%) were H-SIL. Their HPV infection rates were 39.12%, 54.17%, 70.80% and 80.79% respectively.

* 基金项目:新疆维吾尔自治区卫生计生委青年科技人才专项科研项目(2016Y09);省部共建中亚高发成因与防治国家重点实验室开放课题(SKI-HIDCA-2018-29)。作者简介:王静(1981-),主治医师、讲师,在读博士研究生,主要从事妇科肿瘤临床及基础研究。△ 通信作者, E-mail: hymcl@sina.com。

Conclusion The prevalence rate of HPV infection among the women with abnormal cytological tests in Xinjiang area is relatively high. Among the cases with abnormal cervical cytology, the top three of HR-HPV infection types are HPV16, HPV58 and HPV52.

[Key words] abnormal cervical cytology; human papilloma virus; genotype distribution; Xinjiang region

人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)是男、女性中最常见的性传播病原体。不断积累的流行病学证据支持 HPV 与生殖器疣及宫颈癌等肿瘤之间的密切联系^[1]。每年全球宫颈癌新发病例的 85% 发生在发展中国家,新疆地区是中国内陆宫颈癌负担较重的区域之一。预防性 HPV 疫苗可预防宫颈癌。但是,HPV 在不同地区和人群中的基因型分布和流行程度不同,大规模 HPV 疫苗接种前的基线调查对确定疫苗效力和检测疫苗接种后 HPV 型别变化至关重要^[2]。作者开展此项研究,旨在证实新疆地区宫颈细胞学异常的人群中 HPV 患病率及亚型特异性分布,以为未来 HPV 疫苗接种规划提供有价值的基线数据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集自 2015 年 1 月至 2019 年 1 月在新疆医科大学第一附属医院健康管理中心、妇科门诊及病房同时采用薄层液基细胞学(TCT)及 HPV-DNA 分型检测进行宫颈癌机会性筛查的患者临床资料。纳入标准:TCT 结果异常,新疆常住人口,未妊娠,未注射过预防性 HPV 疫苗,未经历过全子宫切除术,无宫颈手术史及未接受过盆腔放射治疗。本研究是一个回顾性的横断面研究,符合纳入标准的患者共 698 例,经新疆医科大学第一附属医院伦理委员会的批准(伦理审查批号:20171123-12),所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 样本收集及结果判读

作为常规宫颈癌筛查程序,妇科医生在妇科检查时收集两个独立的宫颈脱落细胞样本,分别用于 TCT 检查及 HPV-DNA 分型检测。根据 Bethesda 2001 标准(TBS2001)对细胞学结果进行分级。包括未明确意义的非典型鳞状细胞(ASC-US),不能排除高级别鳞状上皮内病变(ASC-H),低度鳞状上皮内病变(L-SIL)及高度鳞状上皮内病变(H-SIL)。将用于 HPV-DNA 检测的样本保存于 2~8 °C 冰箱内直至检测完成,HPV 基因型检测需在样本采集后 1 周内完成。

1.2.2 HPV-DNA 提取、PCR 扩增及基因分型

采用多不对称 PCR 技术结合常规芯片(核苷酸序列微矩阵芯片)对常见 HPV 进行检测和分类。提取人类宫颈上皮细胞基因组 DNA 为模板(细胞基因

组 DNA 提取试剂盒,340011,中国博奥生物有限公司),采用 HPV 基因分型试剂盒进行 HPV 检测和基因分型(微阵列芯片,Crystal Core[®],340010,中国博奥生物有限公司),基于 PCR 的流式杂交与基因芯片系统,利用标记序列特异性引物对 HPV 基因型进行扩增和荧光标记,然后与识别相应标记序列的通用基因芯片杂交,最后扫描芯片并对数据进行分析,得到结果。所有特定的引物和操作程序都遵循制造商的说明。22 个类型特异性探针,识别出 18 个高危型 HPV(HR-HPV)基因型(16、18、26、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73 和 82)和 4 个低危型 HPV(LR-HPV)基因型(6、11、70 和 81)。在每次检测中,同时检测试剂盒中提供的 HPV 阴性和阳性对照。

1.3 统计学处理

所有统计分析均使用 Python version 3.6.1、R software 3.5.1、Excel 2011 等统计软件进行处理。分别分析 HPV 感染的患病率、基因型分布、单发和多发 HPV 感染、单纯 HR-HPV、LR-HPV 感染和混合感染。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV 流行及年龄分布特点

698 例患者平均年龄(43.00±10.71)岁,其中 383 例(54.87%)至少有一种 HPV 类型呈阳性。HPV 的患病率与年龄有关,在 56 岁之前呈锯齿状下降趋势。HPV 感染率最高的年龄段是 26~<31 岁(65.67%),最低的是 51~<56 岁(46.03%)。56 岁以后 HPV 感染率上升,达到 56.18%,接近 31~<36 岁年龄段的 HPV 感染率(56.64%)。各年龄组患病率,见表 1。

2.2 HPV 基因型分布特点

进一步分析 383 例 HPV-DNA 阳性样本的数据,以确定感染 HPV 的基因型。无论患者年龄,纯 HR-HPV 型(包括单一和多重 HR-HPV 感染)是最常见的,占 HPV 总患病率的 53.26%,在 31~<36 岁的女性中患病率最高(62.50%)。混合型 HPV 感染(包括 HR-HPV 和 LR-HPV 混合感染)变化趋势与纯 HR-HPV 型变化趋势类似(表 1)。HPV 型别分布中排名前 5 位的 HR-HPV 感染型别为 HPV16(43.34%)、HPV58(16.71%)、HPV52(11.23%)、HPV18(10.18%)、

表 1 按照年龄分层的 HPV 检测结果[n(%), (95%CI)]

年龄	n	HPV ⁺	单一感染	多重感染	纯 HR-HPV	纯 LR-HPV	混合感染
0~<26	15	8(53.33) (26.59~78.73)	8(100.00) (63.01~100)	0 (0~36.94)	4(50.00) (15.70~84.30)	4(50.00) (15.70~84.30)	0 (0~36.94)
26~<31	67	44(65.67) (53.06~76.85)	36(81.82) (67.29~91.81)	8(18.18) (8.19~32.71)	23(52.27) (36.69~67.54)	17(38.64) (24.36~54.50)	4(9.09) (2.53~21.67)
31~<36	113	64(56.64) (46.99~65.93)	53(82.81) (71.32~91.09)	11(17.19) (8.91~28.68)	40(62.50) (49.51~74.30)	15(23.44) (13.75~35.69)	9(14.06) (6.64~25.02)
36~<41	117	67(57.26) (47.79~66.37)	51(76.12) (64.14~85.69)	16(23.88) (14.31~35.86)	40(59.70) (47.00~71.51)	20(29.85) (19.28~42.27)	7(10.45) (4.3~20.35)
41~<46	124	63(50.81) (41.68~59.89)	51(80.95) (69.09~89.75)	12(19.05) (10.25~30.91)	30(47.62) (34.88~60.59)	27(42.86) (30.46~55.95)	6(9.52) (3.58~19.59)
46~<51	110	58(52.73) (42.98~62.32)	44(75.86) (62.83~86.13)	14(24.14) (13.87~37.17)	28(48.28) (34.95~61.78)	22(37.93) (25.51~51.63)	8(13.79) (6.15~25.38)
51~<56	63	29(46.03) (33.39~59.06)	20(68.97) (49.17~84.72)	9(31.03) (15.28~50.83)	16(55.17) (35.69~73.55)	10(34.49) (17.94~54.33)	3(10.34) (2.19~27.35)
≥56	89	50(56.18) (45.25~66.68)	42(84.00) (70.89~92.83)	8(16.00) (7.17~29.11)	23(46.00) (31.81~60.68)	24(48.00) (33.66~62.58)	3(6.00) (1.26~16.55)
合计	698	383(54.87) (51.09~58.61)	305(79.63) (75.25~83.56)	78(20.37) (16.44~24.75)	204(53.26) (48.13~58.35)	139(36.29) (31.47~41.33)	40(10.44) (7.57~13.95)

表 2 按照细胞学结果分层的 HPV 检测结果[n(%), (95%CI)]

组别	n	HPV ⁺	单一感染	多重感染	纯 HR-HPV	纯 LR-HPV	混合感染
ASC-US 组	386	151(39.12) (34.22~44.19)	123(81.46) (74.33~87.31)	28(18.54) (12.69~25.67)	91(60.27) (51.99~68.13)	50(33.11) (25.68~41.23)	10(6.62) (3.22~11.84)
ASC-H 组	24	13(54.17) (32.82~74.45)	12(92.31) (63.97~99.81)	1(7.69) (0.19~36.03)	5(38.46) (13.86~68.42)	8(61.54) (31.58~86.14)	0 (0~24.71)
L-SIL 组	137	97(70.80) (62.43~78.25)	78(80.41) (71.11~87.78)	19(19.59) (12.22~28.89)	65(67.01) (56.73~76.22)	22(22.68) (14.79~32.30)	10(10.31) (5.06~18.14)
H-SIL 组	151	122(80.79) (73.60~86.74)	92(75.41) (66.79~82.75)	30(24.59) (17.25~33.21)	43(35.25) (26.81~44.41)	59(48.36) (39.22~57.58)	20(16.39) (10.31~24.18)

HPV53 (9.92%)。以单一 HPV 感染最常见,383 例 HPV 阳性样本中 78 例(20.37%)感染两种或两种以上 HPV,双重感染占 18.02%,2.35%检出 3 种 HPV 型别。

2.3 按照宫颈细胞学结果分层后的 HPV 基因型分布特点

386 例(55.30%)ASC-US,24 例(3.44%)ASC-H,137 例(19.63%)L-SIL,151 例(21.63%)H-SIL 患者,HPV 患病率分别为 39.12%、54.17%、70.80%、80.79%;宫颈细胞学异常的患者中以单一 HPV 感染为主,ASC-US、ASC-H、L-SIL、H-SIL 多重感染率分别为 18.54%、7.69%、19.59%、24.59%;宫颈细胞学异常的患者中纯 HR-HPV 的感染率分别是 ASC-US 60.27%,ASC-H 38.46%,L-SIL 67.01%,H-SIL 35.25%。HPV16 在各组中均具有最高的患病率。HPV58 在 ASC-US 组(17.88%)、ASC-H 组(23.08%)和 L-SIL 组(25.77%)均居第 2 位。HPV18 感染率在 L-SIL 组仅为 6.19%,排名第 6 位;在 H-SIL 组为 22.95%,排名第 2 位。见表 2、3。

表 3 HPV 基因型在细胞学异常中的分布情况[n(%)]

基因型	ASC-US 组 (n=151)	ASC-H 组 (n=13)	L-SIL 组 (n=97)	H-SIL 组 (n=122)	合计
HR-HPV					
HPV16	53(35.10)	8(61.54)	27(27.84)	78(63.93)	166(43.34)
HPV58	27(17.88)	3(23.08)	25(25.77)	9(7.38)	64(16.71)
HPV52	22(14.57)	0	11(11.34)	10(8.20)	43(11.23)
HPV18	5(3.31)	0	6(6.19)	28(22.95)	39(10.18)
HPV53	14(9.27)	1(7.69)	16(16.49)	7(5.74)	38(9.92)
HPV33	7(4.64)	0	4(4.12)	8(6.56)	19(4.96)
HPV56	6(3.97)	0	9(9.28)	2(1.64)	17(4.44)
HPV31	6(3.97)	0	2(2.06)	5(4.10)	13(3.39)
HPV51	7(4.64)	0	5(5.15)	1(0.82)	13(3.39)
HPV39	6(3.97)	1(7.69)	4(4.12)	1(0.82)	12(3.13)
HPV66	6(3.97)	0	2(2.06)	1(0.82)	9(2.35)
HPV68	4(2.65)	0	1(1.03)	2(1.64)	7(1.83)

续表 3 HPV 基因型在细胞学异常中的分布情况[n(%)]

基因型	ASC-US 组 (n=151)	ASC-H 组 (n=13)	L-SIL 组 (n=97)	H-SIL 组 (n=122)	合计
HPV45	3(1.99)	0	0	1(0.82)	4(1.04)
HPV35	2(1.32)	0	0	2(1.64)	4(1.04)
HPV59	0	0	1(1.03)	0	1(0.26)
LR-HPV					
HPV6	4(2.65)	1(7.69)	0	0	5(1.31)
HPV11	3(1.99)	0	1(1.03)	1(0.82)	5(1.31)
HPV81	6(3.97)	0	5(5.15)	0	11(2.87)

3 讨论

对宫颈癌的良好管理取决于对该病的早期发现和有效的预防性疫苗。不同 HPV 类型的致癌潜能突出了检测和分型不同 HPV 型别的重要性。关于 HPV 感染准确的流行病学信息,包括基因型特异性及流行率,对于取得预防方面的进一步进展至关重要,例如评估 HPV 疫苗的潜在影响和类型特异性监测等。目前全球已有二价、四价、九价 3 种 HPV 预防性疫苗正在使用,然而,HPV 价数越多并不意味着越好,针对性强才能提供有效的保护。只有在足够的流行病学数据的支撑下,疫苗研究和开发才能更具针对性,才能提高中国人口接种疫苗的成本效益。因此,了解 HPV 型别分布对制订区域筛查计划非常重要。此外,在实施疫苗接种计划之前描述基本的 HPV 型别分布,有助于进一步评估 HPV 疫苗对新疆地区人口的潜在影响。有研究显示,二价和四价 HPV 疫苗可以预防 70% 的宫颈癌,九价 HPV 疫苗致病型别覆盖率可达 92%^[3],然而,这三种疫苗的设计和验证主要基于西方人群的流行病学背景,亚洲人群的保护率相对低于西方人群^[4]。新疆是中国宫颈癌的高发地区之一,本研究对新疆地区 TCT 异常的女性标本 HPV 检出率及类型分布进行了研究,这类研究在这个群体中的资料相当有限,这也是开展本研究的最大意义所在。

有研究称,在欧洲一些国家,宫颈细胞学异常的女性中 HPV 的患病率为 35.3%~88.9%^[5],本研究中,此患病率为 54.87%,在上述研究的范围内。此范围跨度较大,研究之间的差异可能反映了研究人群中暴露于 HPV 的危险因素的差异,以及妇科医生使用的 HPV 检测方法的差异^[6]。

随着细胞学级别的上升,HPV 感染率也逐渐上升。本研究中,HPV 感染率符合这一规律,从 ASC-US 到 H-SIL,HPV 感染率由 39.12% 上升至 80.79%。GUAN 等^[7]报道,在欧洲和全球,H-SIL 病例中 HPV 的总体患病率分别为 84% 和 85%。本研究的数据与这个结果相似。据报道,在一些已发表的

研究中,HR-HPV 基因型的患病率随着细胞学病变级别的增加而增加^[8-9],但并非所有的研究都是如此。本研究中,细胞学异常的患者中 HR-HPV 感染率 L-SIL 最高,为 67.01%;H-SIL 最低,仅为 35.25%。考虑原因如下:(1)纳入分析的病例中 L-SIL 及 H-SIL 较少;(2)缺少组织病理学结果最终确认宫颈病变的级别,有报道称,近 40% 的 ASC-US 组织病理学确诊为宫颈 H-SIL。(3)样本选择标准及地理环境的差异。

HPV16 及 HPV18 是致病力最强的两种 HPV 型别,在本研究中,HPV16 在细胞学异常的各个级别中感染率均最高,这一点与文献^[10]研究一致。KRASHIAS 等^[2]报道 HPV18 在 H-SIL、L-SIL 及 ASC-US 中的感染率分别为 5.3%、3.3% 和 4.3%。在本研究中,HPV18 感染率在 L-SIL 排名第 6 位,在 H-SIL 组排名第 2 位。有报道发现,感染 HPV18 后部分患者可不经前癌阶段而在短时间内发展为浸润性癌^[11],这或许可以解释 HPV18 在 L-SIL、H-SIL 中感染率低的问题。

本研究中,宫颈细胞学异常的病例中排名前 5 位的 HR-HPV 感染型别为 HPV16、HPV58、HPV52、HPV18 和 HPV53。在检索的关于新疆的类似研究文献中,发现了文献^[12-13]与本研究有相似之处,但是遗憾的是文献^[12]中仅有 40 例细胞学异常病例,且文章中未单独分析细胞学异常的病例 HPV 型别分布情况。文献^[13]中分析的是宫颈组织学异常病例中 HPV 型别分布的特点。故二者对本文的参考价值均不大,本研究只能对比中国内陆其他城市宫颈细胞学异常病例中的 HPV 型别分布特点。山东聊城的结果显示,排名前 5 位的型别为 HPV16、HPV52、HPV58、HPV33、HPV18^[14]。广东汕头排名前 3 位的型别为 HPV16、HPV52、HPV58^[15]。本研究的结果与以上研究相似的是 HPV16、HPV58、HPV52 均为主要感染型别,突显了这 3 个 HPV 型别在中国人群中的重要地位。而造成差异的原因可能是由于研究群体和研究设计的差异及用于样本分析的方法不同。

综上所述,本研究对新疆地区宫颈细胞学异常女性 HPV 感染率及基因型分布特点进行分析。在新疆人群大规模接种 HPV 疫苗之前,这些结果可以作为基线数据和验证集。但是本研究的问题在于是一个单中心研究,样本量仍有待扩充,有待开展大样本多中心研究进一步佐证本研究的结果。

参考文献

- [1] 胡尚英,乔友林. 2017 年 WHO HPV 疫苗立场文件的解读[J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(5):464-468.

- [2] KRASHIAS G, KOPTIDES D, CHRISTODOULOU C. HPV prevalence and type distribution in Cypriot women with cervical cytological abnormalities [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1):346.
- [3] HUH W K, JOURA E A, GIULIANO A R, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: final analyses of a randomised, double-blind trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10108):2143-2159.
- [4] TAO G, YALING G, ZHAN G, et al. Human papillomavirus genotype distribution among HPV-positive women in Sichuan province, Southwest China [J]. *Arch Virol*, 2018, 163(1):65-72.
- [5] MELONI A, PILIA R, CAMPAGNA M, et al. Prevalence and molecular epidemiology of human papillomavirus infection in Italian women with cervical cytological abnormalities [J]. *J Public Health Res*, 2014, 3(1):157.
- [6] SIMANAVICIENE V, GUDLEVICIENE Z, POPE NDIKYT-E V, et al. Studies on the prevalence of oncogenic HPV types among Lithuanian women with cervical pathology [J]. *J Med Virol*, 2015, 87(3):461-471.
- [7] GUAN P, HOWELL-JONES R, LI N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(10):2349-2359.
- [8] 韩钦, 郭红燕, 耿力. 宫颈癌机会性筛查人群中高危型 HPV 感染状况及其与宫颈病变关系的研究 [J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(3):194-197.
- [9] XU Q X, ZHANG Z Y. High-risk human papillomavirus genotypes in cervical lesions and vaccination challenges in China [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(6):2193-2197.
- [10] 李乔. 老年女性宫颈癌筛查现状与展望 [J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(7):504-506.
- [11] 霍兆群, 吴晓辉, 李嘉燕, 等. 2015—2017 年重庆地区感染 HPV 各基因型及分布特点 [J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(1):74-79.
- [12] MIJIT F, ABLIMIT T, ABDUXKUR G, et al. Distribution of human papillomavirus (hpv) genotypes detected by routine pap smear in uyghur-muslim women from karasay Township Hotan (Xinjiang, China) [J]. *J Med Virol*, 2015, 87(11):1960-1965.
- [13] WANG B L, WANG P, REN Y, et al. Prevalence of High-risk human papillomavirus (hrhpv) genotypes and multiple infections in cervical abnormalities from northern Xinjiang, China [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8):e0160698.
- [14] YOU W Z, LI S C, DU R, et al. Epidemiological study of high-risk human papillomavirus infection in subjects with abnormal cytological findings in cervical cancer screening [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2):412-418.
- [15] WANG Y, WANG S, SHEN J, et al. Genotype distribution of human papillomavirus among women with cervical cytological abnormalities or invasive squamous cell carcinoma in a high-incidence area of esophageal carcinoma in China [J]. *Bio Med Res Int*, 2016, 2016:125638.

(收稿日期:2019-04-18 修回日期:2019-10-11)

(上接第 359 页)

- [11] 杨晓霞, 刘翔宁, 刘明成, 等. 肝癌患者体液免疫和细胞免疫的变化情况 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(22):4367-4369.
- [12] 赵文静, 钱红燕, 李靖, 等. 血管内皮生长因子在肝癌血管内皮细胞体外管腔形成中量效和时效局限性的实验研究 [J]. *肿瘤基础与临床*, 2016, 29(4):284-290.
- [13] 曹毅, 吕立志, 江艺, 等. CNTN-1 和 VEGF-C 表达水平与肝癌肝移植术后复发转移及预后的关系 [J]. *器官移植*, 2017, 8(2):154-160.
- [14] 陈洪, 王智, 吴健. 肝癌循环肿瘤细胞的研究现状 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27(8):796-800.
- [15] 张劲国, 许国雄. 液体活检循环肿瘤细胞和循环肿瘤 DNA 在肝癌中的临床应用进展 [J]. *肝脏*, 2017, 22(5):467-469.
- [16] 龙建云, 訾晓渊, 李静, 等. 肝癌循环肿瘤细胞临床应用研究进展 [J]. *肝胆胰外科杂志*, 2016, 28(1):79-83.
- [17] 张波, 荆结线. 循环肿瘤细胞检测方法及临床应用的研究进展 [J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(12):3223-3225.

(收稿日期:2019-05-28 修回日期:2019-10-12)