

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.12.1526

上海市人乳头瘤病毒感染及病毒分型与宫颈病变的探讨

夏艳¹, 金志军^{2*}, 倪云翔¹, 龚惠¹, 杨静¹, 魏雪敏¹

1. 上海交通大学医学院附属同仁医院妇产科, 上海 200336

2. 第二军医大学长征医院妇产科, 上海 200003

【摘要】 目的 了解上海地区妇科就诊人群人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)分型感染情况, 分析 HPV 分型检测对宫颈疾病的诊断价值, 为临床医师合理应用筛查手段提供依据。 **方法** 分析 2016 年在上海交通大学医学院附属同仁医院妇科因各种原因就诊、自愿接受 HPV 分型检测病例的检测结果, 统计分析 HPV 不同型别感染情况; 其中 504 例因有临床症状或 HPV 阳性完成了液基薄层细胞学检查(TCT)和阴道镜下组织病理学检查, 以病理诊断为宫颈病变诊断的“金标准”分析高危型 HPV 感染与宫颈病变的关系。 **结果** HPV 分型检测的病例中, HPV 总感染率为 23.66%(2 998/12 670), 其中 84.09%(2 521/2 998)感染高危型 HPV; 高危型 HPV 总体感染率为 19.90%(2 521/12 670), 低危型 HPV 总体感染率为 3.76%(477/12 670)。 HPV 感染者中, 单一亚型感染率为 71.21%(2 135/2 998), 双重感染率为 16.94%(508/2 998), 其余为 2 种以上型别感染。低危型 HPV 感染在各年龄段差异无统计学意义; 高危型 HPV 感染呈低年龄段人群感染率较高的现象($P < 0.01$)。高危型 HPV 感染中, 感染率最高的 5 种亚型依次为 HPV52、16、53、58、51 型, 低危型感染中前 3 位感染型别为 HPV81、43、42 型。随宫颈病变级别的升级, 高危型 HPV 感染率呈升高趋势。 HPV 分型检测筛查宫颈疾病较 TCT 更灵敏, 阴性预测值更高, 其阴性结果对于排除宫颈癌意义较大。宫颈癌病例 HPV 感染为 16、18 和 52 型。 **结论** HPV 分型检测准确性高并能明确基因类型, 联合 TCT 和组织学检查更能有效地筛查宫颈病变细胞, 为临床防治宫颈癌提供更可靠的科学依据。 HPV 分型检测筛查宫颈病变敏感度和阴性预测值高。初次宫颈癌筛查时, HPV 分型检测可以替代 TCT 单独检测或联合 TCT。

【关键词】 人乳头瘤病毒; 基因分型; 液基薄层细胞学检查; 宫颈癌; 上海

【中图分类号】 R 711.74

【文献标志码】 A

【文章编号】 0258-879X(2017)12-1526-06

Investigation of human papilloma virus infection and virus genotyping in patients with cervical lesions in Shanghai

XIA Yan¹, JIN Zhi-jun^{2*}, NI Yun-xiang¹, GONG Hui¹, YANG Jing¹, WEI Xue-min¹

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Tongren Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200336, China

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

【Abstract】 Objective To understand the genotypic infection status of human papilloma virus (HPV) in patients with gynecological diseases in Shanghai, and to analyze the diagnostic value of HPV genotyping in cervical disease, so as to provide reference for rational application of screening methods. **Methods** We analyzed the examination results of 12 670 patients with various gynecological diseases who voluntarily received the HPV genotyping test in Tongren Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine in 2016, and statistically analyzed the infection status of different genotypes of HPV. Among them, 504 cases with clinical symptoms or HPV infection received ThinPrep cytologic test (TCT) and colposcopy histopathological examination. The relationship between high-risk HPV infection and cervical lesion was analyzed according to the pathological diagnosis of cervical lesions. **Results** The overall HPV infection rate was 23.66% (2 998/12 670), of which 84.09% (2 521/2 998) were infected with high-risk type HPV; the overall infection rate of high-risk HPV was 19.90% (2 521/12 670), and the overall infection rate of low-risk

【收稿日期】 2017-09-24 **【接受日期】** 2017-11-01

【作者简介】 夏艳, 硕士, 主治医师。 E-mail: 825557098@qq.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81885872, E-mail: j_zj888@163.com

HPV was 3.76% (477/12 670). Among the patients infected with HPV, the rate of single type infection was 71.21% (2 135/2 998), the rate of double infection was 16.94% (508/2 998), and the remaining were infected with more than two types. There were no significant differences in low-risk HPV infections between different age groups, while the patients in low-age group had high infection rate of high-risk HPV ($P < 0.01$). In the high-risk HPV infection, the five subtypes of the highest infection rate were HPV52, HPV16, HPV53, HPV58, and HPV51. In the low-risk HPV infection, the top three infection types were HPV81, HPV43, and HPV42. With the escalation of cervical lesions level, the infection rate of high-risk HPV was increased. HPV genotyping was more sensitive than TCT in screening cervical disease, and its negative predictive value was higher, which had great significance for ruling out cervical cancer. HPV infections in cervical cancer cases were HPV16, HPV18 and HPV52. **Conclusion** HPV genotyping has high accuracy and clear genotype, and is more effective in screening cervical lesions when combined with TCT and histology, contributing to the prevention and treatment of cervical cancer. HPV genotyping has high sensitive and negative predictive value in screening cervical lesions, indicating that it can replace TCT or combine with TCT in initial cervical cancer screening.

[Key words] human papilloma virus; genotyping; ThinPrep cytologic test; uterine cervical carcinoma; Shanghai

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(12): 1526-1531]

宫颈癌是威胁女性健康的主要恶性肿瘤之一,近年来其发病率呈逐年上升趋势,成为仅次于乳腺癌的女性恶性肿瘤。宫颈癌的主要致病因素之一为人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染。HPV 存在多种基因型别,与宫颈癌相关的高危型有 HPV16、18、31、34、35、39、45、51、52、53、56、58 型等,其中 HPV16、18 型最常见;低危型有 HPV6、11、42、43、81、83 型等。检测宫颈高危型 HPV 感染并以感染型别分流成为宫颈癌筛查的方法之一。国际上根据宫颈癌筛查技术结果给出的临床建议也在不断更新^[1]。

目前我国宫颈癌筛查仍以细胞学检查为主,但在宫颈疾病诊治中 HPV 感染检测及分型检测的应用也逐渐广泛^[2]。不同 HPV 型别所致疾病存在差异,但上海地区妇科就诊妇女 HPV 分型别感染情况的报道较少,本研究以型别感染流行病学及感染情况与临床疾病的关系为重点,通过数据记录以便优化诊疗路径、实现风险-获益平衡。

1 材料和方法

1.1 样本来源 收集 2016 年 1 月 1 日至 12 月 31 日在上海交通大学医学院附属同仁医院妇产科因各种原因就诊、经知情同意自愿接受宫颈 HPV 分型检查的 12 670 例女性患者的病例资料,年龄 15~74 岁,平均(34.80±10.67)岁,中位年龄 32 岁。部分病例疑似存在宫颈病变,504 例同时进行了宫颈细胞学及阴道镜组织学病理检查。入选标准:既往有性生活史;3 个月内未使用性激素;无子宫切除史、

宫颈锥切史、放化疗史,以及高血压、糖尿病等慢性病;非妊娠期;非月经期;无严重自身免疫性疾病。

1.2 细胞学检查 采用液基细胞学检查(ThinPrep cytologic test, TCT)。用干棉球擦净宫颈口分泌物,然后用专用毛刷前半部于宫颈管内 1 cm 适当加压,顺时针旋转 5 圈左右,收集宫颈管内及外口的脱落上皮细胞,置于保存液中,漩涡法洗脱刷头上细胞,标明信息后送检。用液基细胞学检测仪自动分离及过滤标本黏液和血液等,制片、染色,病理医师诊断。分类诊断结果为:(1)未见宫颈上皮病变或恶性改变(NILM);(2)未明确诊断的非典型鳞状上皮细胞(ASCUS),未明确诊断的非典型腺上皮细胞(AGCUS);(3)非典型鳞状上皮细胞不除外高级别鳞状上皮内病变(ASC-H);(4)低级别宫颈鳞状上皮内病变(LSIL);(5)高级别宫颈鳞状上皮内病变(HSIL);(5)宫颈癌(包括鳞状细胞癌、腺癌)。ASCUS 及 AGCUS 以上病变为细胞学检查阳性。

1.3 HPV 分型检测 与 TCT 同法采集样本并置入取样管中,-20℃保存待测。采用深圳亚能生物技术有限公司 HPV 基因分型检测试剂盒(PCR 反向点杂交法)检测 23 种 HPV 亚型,包括 17 种高危亚型:HPV16、18、31、34、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82 型和 6 种低危亚型:HPV6、11、42、43、81、83 型。按试剂盒说明书要求行 DNA 提取、PCR 扩增和杂交、显色后进行结果分析。高危型 HPV 阳性或高危型 HPV 和低危型 HPV 同时阳性者均视为高危型 HPV 感染,仅低危型 HPV 阳性则视为低危型 HPV 感染。

1.4 宫颈组织病理活检 细胞学诊断为 ASCUS 及以上或高危型 HPV 感染者经阴道镜评估后,取宫颈活组织进行病理检查。宫颈组织病理活检结果报告方式为以下 5 组:(1)良性病变、慢性宫颈炎;(2)LSIL;(3)HSIL;(4)鳞状细胞癌;(5)腺癌。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析,率的比较采用 χ^2 检验。检验水准 (α)为 0.05。

2 结果

2.1 HPV 整体感染情况 12 670 例标本中 HPV 感染率为 23.66%(2 998/12 670)。检测的 23 种 HPV 亚型均有检出。HPV 感染中高危型占 84.09%(2 521/2 998),低危型占 15.91%(477/2 998)。高危型 HPV 总体感染率为 19.90%(2 521/12 670),低危型 HPV 总体感染率为 3.76%(477/12 670)。由于检测标本存在复合感染,故 2 998 例感染标本检出亚型次数为 4 419 例次,所有亚型检出率为 34.88%(4 419/12 670)。在 HPV 阳性人群中,高危型 HPV 感染率前 5 位依次为 HPV52、16、53、58、51 型;低危型 HPV 感染前 3 位为 HPV81、43、42 型,分型感染情况见表 1。

2.2 HPV 单一感染与多重感染情况 感染病例中单一亚型感染占 71.21%(2 135/2 998);双重感染占 16.94%(508/2 998);其余为 2 种以上型别感染,最多感染达 11 种型别(超过 5 种者 26 例)。低危型

感染、高危型感染均以单一亚型 HPV 感染为主(分别为 95.60%和 66.60%)。双重及多重感染均以高危型 HPV 感染占绝大多数。见表 2。

表 1 HPV 感染分型检测结果

Tab 1 Results of different HPV infection subtypes

N=12 670

Risk	Subtype	n	Infection rate(%)
Low	HPV81	375	2.96
Low	HPV43	187	1.48
Low	HPV42	175	1.38
Low	HPV6	128	1.01
Low	HPV11	88	0.69
Low	HPV83	37	0.29
High	HPV52	642	5.07
High	HPV16	427	3.37
High	HPV53	316	2.49
High	HPV58	300	2.37
High	HPV51	271	2.14
High	HPV68	189	1.49
High	HPV56	172	1.36
High	HPV18	166	1.31
High	HPV59	162	1.28
High	HPV66	156	1.23
High	HPV34	153	1.21
High	HPV39	143	1.13
High	HPV31	126	0.99
High	HPV35	88	0.69
High	HPV45	69	0.54
High	HPV73	33	0.26
High	HPV82	16	0.13
Total	—	4 419	34.88

HPV: Human papilloma virus

表 2 2 998 例 HPV 感染型别数量分析

Tab 2 Analysis of different HPV infection subtypes in 2 998 cases

Infection	N	Low-risk		N%(low risk)	High-risk		N% (high risk)
		n	Ratio(%)		n	Ratio(%)	
Single	2 135	456	95.60	21.36	1 679	66.60	78.64
Double	508	20	4.19	3.94	488	19.36	96.06
Multiple	355	1	0.21	0.28	354	14.04	99.72
Total	2 998	477	100.00	—	2 521	100.00	—

HPV: Human papilloma virus

2.3 不同年龄 HPV 感染情况 统计 12 670 例患者中不同年龄 HPV 感染情况,由于美国中期指南确定的筛查年龄已由 30 岁提前至 25 岁^[3],本研究年龄段划分也将 25 岁作为划分界限,结果见表 3。

低危型 HPV 感染各年龄段间差异无统计学意义 ($\chi^2=9.658, P=0.086$),高危型 HPV 感染呈现低年龄段妇产科门诊就诊人群感染率较高的现象 ($\chi^2=42.757, P<0.01$)。

表 3 不同年龄段 HPV 感染比例

Tab 3 Infection rate of HPV of patients in different ages

Age (year)	N	n(%)	
		Low-risk	High-risk
15-20	289	15(5.19)	85(29.41)
21-24	1 261	47(3.73)	311(24.66)
25-30	3 907	128(3.28)	767(19.63)
31-40	4 015	143(3.56)	783(19.50)
41-50	1 970	91(4.62)	347(17.61)
51-74	1 228	53(4.32)	228(18.57)
Total	12 670	477(3.76)	2 521(19.90)

HPV: Human papilloma virus

表 4 宫颈病变与高危型 HPV 感染的关系

Tab 4 Relationship between cervical lesions and high-risk HPV infection

Histopathologic diagnosis	N	HPV infection		
		Negative n	Low-risk n	High-risk n(%)
Chronic inflammation	316	92	1	223(70.57)
LSIL	122	12	4	106(86.89)
HSIL	58	2	0	56(96.55)
SCC	7	0	0	7(100.00)
AC	1	0	0	1(100.00)

HPV: Human papilloma virus; LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion; SCC: Squamous carcinoma; AC: Adenocarcinoma

表 5 宫颈病变与 TCT 的关系

Tab 5 Relationship between cervical lesions and TCT

Histopathologic diagnosis	N	TCT n							Positive rate(%)
		Negative	ASCUS	AGCUS	ASC-H	LSIL	HSIL	SCC	
Chronic inflammation	316	162	79	0	4	69	2	0	48.73
LSIL	122	51	19	0	0	48	4	0	58.20
HSIL	58	12	8	0	8	16	14	0	79.31
SCC	7	1	0	0	0	0	6	0	85.71
AC	1	0	0	1	0	0	0	0	100.00

TCT: ThinPrep cytologic test; ASCUS: Atypical squamous cells of undetermined significance; AGCUS: Atypical glandular cells of undetermined significance; ASC-H: Atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion; SCC: Squamous cell carcinoma; AC: Adenocarcinoma

2.5 HPV 分型检测与 TCT 对宫颈疾病的检出情况比较 HPV 分型检测对宫颈疾病的检出情况见表 6。该方法敏感度为 92.6%(174/188), 特异度为 29.1%(92/316), 阳性预测值为 43.7%(174/398), 阴性预测值为 86.8%(92/106)。

TCT 用于宫颈疾病的检出结果见表 7。该方法敏感度为 66.0%(124/188), 特异度为 51.3%(162/316), 阳性预测值为 44.6%(124/278), 阴性预测值为 71.7%(162/226)。这 2 种方法的特异度均不高, HPV 分型检测方法的敏感度和阴性预测值更

2.4 不同宫颈病变与 HPV 感染情况 504 例患者因有临床症状或 HPV 阳性完成了 TCT 及组织病理检查, 结果见表 4。各组间差异有统计学意义($\chi^2=34.56, P<0.001$)。随着宫颈病变级别的升级, 高危型 HPV 感染率呈升高趋势。

TCT 与宫颈病变的关系见表 5, 各组间差异有统计学意义($\chi^2=22.862, P<0.001$)。随着宫颈病变级别的增高, TCT 阳性率也逐渐增高。组织病理检查 HSIL 病例 58 例, 其中 TCT 为阴性者共 12 例。HSIL 中低龄者占一定比例, 25~29 岁者共 7 例, 其中 3 例(42.86%) TCT 为阴性。

高。表明 HPV 分型检测筛查更灵敏, 其阴性结果对于排除宫颈癌的意义较大。

表 6 HPV 分型检测对宫颈病变的检出情况

Tab 6 Detection of cervical lesions by HPV genotyping

HPV	Histopathology	
	Negative	Positive
Negative	224	14
Positive	92	174

HPV: Human papilloma virus

表7 TCT对宫颈病变的检出情况

Tab 7 Detection of cervical lesions by TCT

TCT	Histopathology	
	Negative	Positive
Negative	162	64
Positive	154	124

n

TCT: ThinPrep cytologic test

表8 不同组织病理结果 HPV16、18 型病毒感染情况比较

Tab 8 Comparison of HPV16 and HPV18 infections in different histopathology tissues

Histopathologic diagnosis	N	HPV16 <i>n</i>	HPV18 <i>n</i>	Total <i>n</i> (%)
Chronic inflammation	316	34	8	42(13.29)
LSIL	122	23	4	27(22.13)
HSIL	58	29	3	32(55.17)
SCC	7	6	1	7(100.00)
AC	1	0	1	1(100.00)

HPV: Human papilloma virus; LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion; SCC: Squamous cell carcinoma; AC: Adenocarcinoma

2.7 宫颈癌病例 HPV 分型结果分析 504 例进行了 HPV 分型检测、TCT 及组织病理检查的病例中, 诊断出宫颈癌 8 例。其中鳞状细胞癌 7 例、腺癌 1 例, 年龄最小者 25 岁, 各年龄段均有发病; 1 例 TCT 为阴性, 见表 9。HPV 分型检测结果显示, 鳞状细胞癌多感染 16 型 HPV, 腺癌者感染 18 型 HPV。16、18 型 HPV 对宫颈癌的诊断非常重要, 其中 2 例宫颈鳞癌为 HPV16、52 型双重感染。

表9 宫颈癌病例细胞学检查和 HPV 分型情况

Tab 9 Cytological examination and HPV genotyping of patients with cervical cancer

No.	Age (year)	HPV type	TCT	Cervical cancer type
1	64	18	HSIL	SCC
2	63	16, 52	NILM	SCC
3	53	16	HSIL	SCC
4	38	16, 52	HSIL	SCC
5	25	16	HSIL	SCC
6	53	16	HSIL	SCC
7	45	18	AGCUS	AC
8	47	16	HSIL	SCC

HPV: Human papilloma virus; TCT: ThinPrep cytology test; HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion; NILM: Negative for intraepithelial lesion or malignancy; AGCUS: Atypical glandular cells of undetermined significance; SCC: Squamous cell carcinoma; AC: Adenocarcinoma

3 讨论

不同地区人群的 HPV 感染检出率及 HPV 分型结果往往有差异^[4]。本研究分析了 2016 年 1 月 1

2.6 高危型 HPV16、18 型感染与宫颈疾病关系 分析了 504 例高危型 HPV16、18 型感染患者的宫颈病变情况, 结果发现随着病变级别的升高, HPV16、18 型感染率均升高, 可高达 100%, 尤其是 HPV16 型。各组间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 80.47, P < 0.001$)。高危型 HPV16、18 型感染情况见表 8。

日至 12 月 31 日在上海交通大学医学院附属同仁医院妇产科就诊的 12 670 例病例的检查结果, 可见 HPV 感染在各年龄段均可产生, HPV 总感染率为 23.66%(2 998/12 670), 感染者中 84.09%(2 521/2 998) 为高危型病毒感染, 高危型总体感染率为 19.90%(2 521/12 670)。高危型 HPV 感染中感染率前 5 位的亚型依次为 HPV52、16、53、58、51 型, 而陶萍萍等^[5]报道的上海和香港地区的 HPV 高危型为 HPV16、18、68、58 和 33 型。低危型感染中前 3 位感染型别为 HPV81、43、42 型。HPV 感染者中, 单一亚型感染率为 71.21%(2 135/2 998); 双重感染率为 16.94%(508/2 998); 其余为 2 种以上型别感染。高危型和低危型均以单一亚型感染为主, 与文献报道^[6]一致。本研究数据提示 HPV 感染的基因型数量与宫颈病变程度并无明显相关性。

不同亚型 HPV 感染对宫颈细胞恶性变的发生、发展存在区别^[7]。本研究采用 PCR 扩增和原位杂交技术相结合的基因芯片检测技术进行 HPV 检测, 可在芯片上肉眼直接观察 23 种常见的 HPV 亚型。结果显示, HPV 分型检测作为一种宫颈癌筛查手段, 其敏感度优于 TCT(92.6% vs 66.0%), 阴性预测值也更高(86.8% vs 71.7%); 两者特异度均不高, 因此提早进行 HPV 分型检测可发现更多宫颈病变^[8]。本研究显示随着宫颈病变级别逐渐升级, 高危型 HPV 感染率升高趋势明显, 尤其是 16、18、52 型 HPV 感染。本研究中 1 例腺癌为 HPV18 型感染, 与其他研究结果^[9]一致, 证实 18 型 HPV 感染与宫颈腺癌相关。

不同年龄 HPV 感染情况分析显示,低危型 HPV 感染在各年龄段差异不大。高危型 HPV 感染中 25~30 岁与 30 岁以上人群感染率一致,支持美国中期指南的将筛查年龄提前到 25 岁^[3]。本研究中 25 岁以下妇科门诊就诊人群高危型 HPV 感染率相对较高,可能与该年龄段就诊的女性性活动开始年龄较早、性伴侣较多有关。本研究发现 25~29 岁患者病理检查结果提示 HSIL 患者中有 42.86%(3/7)的 TCT 阴性,与美国中期指南的数值^[3]接近。虽然年轻女性罹患高危型 HPV 感染后绝大部分可自然清除,但持续感染仍可能罹患宫颈癌^[10],因此青春期女性可以考虑尽早接种 HPV 疫苗^[11]。

目前宫颈癌筛查的方法包括 TCT、HPV 分型、阴道镜活检等,均价格不菲,如何更加经济、有效地进行宫颈癌筛查值得探讨。目前我国大部分地区的宫颈疾病筛查仍然以 TCT 为主,有些先行 TCT,发现阳性结果后行 HPV 检测。但近年研究显示,很多 TCT 阴性但 HPV 阳性的患者也存在宫颈病变^[12]。美国中期指南更改为:对于单次的机会筛查,HPV 检测可以替代 TCT 单独或联合 TCT 用于宫颈癌筛查^[3]。本研究结果也证实,上海地区单次筛查行 HPV 检测的意义大于 TCT。本研究显示妇科就诊人群高危型 HPV 感染率接近 20%,已知大部分感染只是暂时的,只有高危型 HPV 持续感染才可能发生宫颈细胞恶变,因此如何分流、监控高危型 HPV 阳性者至关重要。HPV16、18 型检测阳性者直接行阴道镜检查;而对于除 HPV16/18 以外的高危型 HPV DNA 检测阳性的女性,后续使用 TCT,正常者 1 年后再次筛查。HPV16/18 基因型检查、TCT 能更合理地平衡疾病检出率与筛查、阴道镜检查次数之间的关系,有助于发现更多的宫颈病变^[10]。

宫颈癌的发生和发展是一个漫长、渐进的过程,国内外现有研究一致认为,高危型 HPV 持续感染是宫颈癌变的元凶,因此需要在工作中更加重视宫颈 HPV 高危型别的筛查和后续分流、管理,进一步研究如何合理使用 HPV 检测、TCT 及阴道镜检查等技术,最大程度地避免宫颈病变漏诊,尽早发现宫颈病变,同时避免过多的创伤性检查。

的临床处理指南介绍[J]. 中华妇产科杂志,2014,49: 73-77.

- [2] 唐霄,杨帆,何英,李雷,江炜,徐炼,等. 人乳头瘤病毒基因亚型分布及与宫颈病变关系分析[J]. 实用妇产科杂志,2013,29:302-305.
- [3] HUH W K, AULT K A, CHELMOW D, DAVEY D D, GOULART R A, GARCIA F A, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136: 178-182.
- [4] 马莉,丛笑,卞美璐,石劭,王秀红,刘军,等. 高危型 HPV 分型检测作为子宫颈癌及其癌前病变初筛手段的探讨[J]. 中华妇产科杂志,2015,50:246-252.
- [5] 陶萍萍,卞美璐,欧华,陈庆云,李敏,刘军. 导流杂交基因芯片技术在人乳头状瘤病毒检测中应用的研究[J]. 中华妇产科杂志,2006,41:43-47.
- [6] 任红娟,王运贤,刘志远. 南阳市人乳头状瘤病毒分型感染调查[J]. 中国妇幼保健,2015,30:6086-6088.
- [7] DUNNE E F, MARKOWITZ L E. Genital human papillomavirus infection[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43: 624-629.
- [8] KRAMBECK W M, CADIDÉ R M, DALMARCO E M, DE CORDOVA C M. HPV detection and genotyping as an earlier approach in cervical cancer screening of the female genital tract [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2008, 35: 175-178.
- [9] KIM J Y, NAM B H, LEE J A. Is human papillomavirus genotype an influencing factor on radiotherapy outcome? Ambiguity caused by an association of HPV 18 genotype and adenocarcinoma histology[J]. *J Gynecol Oncol*, 2011, 22: 32-38.
- [10] 张文璿,马成斌,肖金银,周红荣. 高危型人乳头状瘤病毒感染后的自然清除状况分析[J]. 中华妇产科杂志, 2010,45:515-518.
- [11] HARIRI S, BENNETT N M, NICCOLAI L M, SCHAFFER S, PARK I U, BLOCH K C, et al. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States—2008-2012 [J]. *Vaccine*, 2015, 33: 1608-1613.
- [12] SCHIFFMAN M, BURK R D, BOYLE S, RAINEBENNETT T, KATKI H A, GAGE J C, et al. A study of genotyping for management of human papillomavirus-positive, cytology-negative cervical screening results[J]. *J Clin Microbiol*, 2015, 53: 52-59.

[参考文献]

[本文编辑] 尹 茶

- [1] ZHAO C Q,毛瑛玉. 美国最新子宫颈癌筛查异常女性