DOI:10.16016/j.1000-5404.202004176

14 962 例体检女性 HPV 感染特征及联合 TCT 筛查宫颈病变的价值

李 乐,王 瑞 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院健康管理科

[摘要] **目的** 探讨联合高危型 HPV 和 TCT 筛查宫颈病变的应用价值。**方法** 选取同时进行 21 种 HPV 基因分型检测及宫颈液基细胞学(TCT)检测的 14 962 例女性体检者,分别对 HPV 感染率、亚型分布、年龄段分布,及不同 TCT 结果中高危型 HPV 的感染率、高危型 HPV 和 TCT 联合检测等情况进行统计学分析。**结果** 14 962 例健康体检者中,共检出 HPV 阳性者 1 482 例,总感染阳性率 9.91%,所有 21 种亚型,包括 13 种高危型,8 种低危型均被检出。其中 52 型(17.61%)感染率最高,43 型(0.06%)感染率最低。高危型 HPV 感染率前 3 位的分别是 52 型(17.61%)、58 型(14.89%)、16 型(11.88%),低危型 HPV 感染率前 3 位的是 53 型(9.89%)、CP8304(低危型,6.48%)、66 型(3.58%)。单一感染率最高,为 78.34%(1 161/1 482),二重感染率 13.70%(203/1 482),三重及以上感染率 7.96%(118/1 482)。在<25 岁、25~35 岁、36~45 岁、46~55 岁、>55 岁 5 个年龄组中,HPV 感染率依次为 12.72%(22/173)、10.70%(306/2 861)、9.07%(454/5 008)、9.75%(540/5 541)、11.60%(160/1 379),其中<25 岁年龄组感染率最高,各年龄组 HPV 感染率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。随着宫颈病变程度加重,高危型 HPV 感染率增高,其中 HISL 最高,为 83.90%(99/118),各 TCT 组间的高危型 HPV 感染率差异有统计学意义($P<0.05$)。TCT 阳性共 537 例(3.59%),其中 ASC-US 273 例,LSIL 146 例,HISL 118 例。高危型 HPV 阳性共 1 184 例(7.91%),二者共为阳性 280 例(1.87%),二者联合检测阳性共 1 441 例(9.63%),联合检测与单一检测阳性检出率相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 体检女性高危型 HPV 亚型前 3 位为 52、58、16 型,HPV 联合 TCT 筛查可提高宫颈病变检出率。

[关键词] 人乳头瘤病毒;体检人群;基因分型;宫颈病变
[中图法分类号] R181.32; R373.9; R737.33 [文献标志码] A

Characteristics of HPV infection and value of its combination with TCT in screening cervical lesions: report based on 14 962 women taking physical examination

LI Le, WANG Rui Department of Health Management, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the application value of high-risk human papillomavirus (HPV) infection combined with and ThinPrep cytology test (TCT) in screening of cervical lesions. **Methods** A total of 14 962 women who undergoing 21 HPV genotyping and cervical fluid based TCT detection at the same time in our hospital from October 2018 to October 2019 were enrolled in this study. The HPV infection rate, subtype distribution, age distribution, and the high-risk HPV infection rates in different TCT results, and combined detection of high-risk HPV and TCT were observed and analyzed statistically. **Results** Among them, 1 482 cases were positive to HPV, with a total positive rate of 9.91%. All 21 subtypes, including 13 high-risk types and 8 low-risk types, were detected. The highest infection rate was HPV 52 (17.61%), and the lowest was HPV 43 (0.06%). The top 3 subtypes of high-risk HPV infection were HPV 52 (17.61%), 58 (14.89%), and 16 (11.88%), and those of low-risk were HPV 53 (9.89%), CP8304 (6.48%), and 66 (3.58%). The highest single infection rate was 78.34% (1 161/1 482), double infection rate 13.70% (203/1 482), and triple and above infection rate 7.96% (118/1 482). For the 5 age groups (<25, 25~35, 36~45,

[通信作者] 王 瑞,E-mail:lovetcm1992@126.com

46~55 and >55 years), the infection rate of HPV was 12.72% (22/173), 10.70% (306/2 861), 9.07% (454/5 008), 9.75% (540/5 541) and 11.60% (160/1 379), respectively. The highest infection rate was in the <25-year group, and statistical differences were seen among the different age groups ($P<0.05$). With the increasing severity of cervical lesions, the infection rate of high-risk HPV was elevated, and high-grade intraepithelial lesion (HISL) was the most common lesion (83.90%, 99/118). There were significant difference in the infection rate of high-risk HPV among different TCT groups ($P<0.05$). There were 537 cases of TCT positive to HPV infection (3.59%), including 273 cases of atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), 146 cases of low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) and 118 cases of HISL. There were 1 184 cases (7.91%) positive to high-risk HPV, 280 cases (1.87%) were positive to both 2 detection, and 1 441 cases (9.63%) were positive to combined detection. The difference between the positive rate of combined detection and single detection was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The top 3 high-risk HPV subtypes in female physical examiners are 52, 58 and 16. Combined detection of HPV subtyping and TCT can improve the detection rate of cervical lesions.

[**Key words**] human papillomavirus; physical examination population; genotyping; cervical lesions

Corresponding author: WANG Rui, E-mail: lovetcm1992@126.com

人乳头瘤病毒(human papillomavirus,HPV)是双链环状的DNA病毒,嗜上皮性,可使人类皮肤和黏膜异常增生,较常见于女性生殖道感染中,目前已有200多种HPV亚型被鉴定出。根据病毒在宿主细胞中的活动性可分为高危型和低危型,高危型HPV能够导致肿瘤形成,主要引起宫颈癌及其癌前病变,而低危型HPV感染主要引起皮肤、生殖器疣、生殖道炎症等[1]。宫颈癌居世界女性癌症死亡率的第2位,发病呈年轻化趋势[2]。我国宫颈癌防治形势严峻,每年新发病例约10万例,死亡病例约3万例[3]。预防性HPV疫苗的成功应用,使HPV感染率、宫颈病变发生率显著下降[4],将宫颈癌二级预防(筛查)前移到一级预防(疫苗接种)。然而预防性HPV疫苗无法涵盖所有高危型HPV型别,且HPV在不同国家和地区具有不同流行特征,我国人群对疫苗的普遍认知度及接种度不高。因此,防治关键在于将实施合理有效的宫颈癌筛查方案和疫苗接种相互补充。本研究通过分析女性体检人群宫颈HPV感染特征,为宫颈癌的疫苗研发提供流行病学依据,同时探讨高危型HPV联合TCT检测在宫颈病变筛查中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

筛选2018年10月至2019年10月间,在陆军军医大学第一附属医院健康管理科行健康体检,且同时接受HPV及TCT检查的14 962例体检女性。收集所有受检者的体检资料,包括HPV、TCT检查结果、年龄等信息。受检者年龄为20~86岁,平均44.38岁。纳入标准:有性生活者,检测前24 h内无性生活,3 d内未使用阴道内用药。排除标准:月经期或妊娠期;有相关临床症状,包括阴道分泌物增加,同房后出血等;既往有宫颈手术、子宫切除、宫颈上皮病变史者。本研究符合本院人体试验委员会制定伦理学标准,并经本院伦理委员会审核通过(伦理审核批号:KY2020072)。

1.2 试剂和仪器

基因组提取试剂盒、PCR扩增试剂盒、杂交试剂盒(广东凯普生物科技股份有限公司)。C-1000 PCR扩增仪(美国Bio-Rad公司),HybriMax医用核酸分子快速杂交仪(广东凯普生物科技股份有限公司),BECKMAN ST-16R高速离心机(美国BECKMAN公司)。

1.3 HPV分型检测

标本采集时使用窥阴器暴露宫颈,用棉拭子擦去宫颈口的分泌物后采用HPV检查专用刷顺时针旋转3~5周获取宫颈上皮细胞,放入专用细胞保存液中,及时送检。采用凯普公司HPV试剂盒提取和扩增DNA,并用HybriMax杂交仪进行基因分型检测,检测21种HPV基因,包括13种高危型(HPV59,16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,68),8种低危型(HPV11,6,42,43,44,53,66,cp8304)。高危型HPV阳性结果包括高危型HPV单一和混合感染者;高危型HPV阴性结果包括低危型HPV感染者和HPV感染阴性者。

1.4 TCT检测

标本采集时使用窥阴器暴露宫颈,用棉拭子擦去宫颈口的分泌物后采用TCT专用毛刷采集患者宫颈脱落细胞,取出毛刷后,收集在专用瓶中,振荡洗涤,及

时送检。根据 TBS 分类法,将宫颈病变分为 5 个类别:正常为未见上皮内病变或恶性病变细胞(无或有炎症)、非典型鳞状细胞(ASC-US)、低度鳞状上皮内病变(LSIL)、高度鳞状上皮内病变(HISL)、鳞状细胞癌(SCC)。TCT 阳性结果包括 ASC-US、LSIL、HISL、SCC。

1.5 统计学分析

数据采用 SPSS 25.0 统计软件进行分析,计数资料使用例数或百分率表示,χ^2 检验比较组间差异,检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 HPV 感染亚型分布

14 962 例受检者中,共检测出 HPV 阳性者 1 482 例,总感染阳性率 9.91%。所有 21 种亚型,包括 13 种高危型,8 种低危型均被检出,其中 52 型(17.61%)感染率最高,43 型(0.06%)感染率最低。高危型 HPV 中感染率前 3 位分别是 52 型(17.61%)、58 型(14.89%)、16 型(11.88%),低危型 HPV 中感染率前 3 位的是 53 型(9.89%),CP8304(低危型,6.48%),66 型(3.58%)。见表 1。

表 1 HPV 亚型感染分布情况

HPV 亚型	感染人数(例)	构成比(%)
16(高危型)	209	11.88
18(高危型)	54	3.07
31(高危型)	45	2.56
33(高危型)	80	4.55
35(高危型)	13	0.74
39(高危型)	126	7.16
45(高危型)	10	0.57
51(高危型)	114	6.48
52(高危型)	310	17.61
56(高危型)	27	1.53
58(高危型)	262	14.89
59(高危型)	24	1.36
68(高危型)	60	3.41
53(低危型)	174	9.89
66(低危型)	63	3.58
6(低危型)	34	1.93
11(低危型)	25	1.42
42(低危型)	2	0.11
43(低危型)	1	0.06
44(低危型)	13	0.74
CP8304(低危型)	114	6.48

2.2 HPV 单一及多重感染分布

在 1 482 例 HPV 感染阳性的受检者中,所检测的 21 种亚型以单一感染率最高,为 1 161 例,阳性构成比为 78.34%,二重感染 203 例,阳性构成比为 13.70%,三重感染及以上 118 例,阳性构成比 7.96%。

2.3 HPV 感染与年龄分布

研究对象分为 5 个年龄组:<25 岁,25~35 岁,36~45 岁,46~55 岁,>55 岁,各年龄段感染率依次为 12.72%、10.70%、9.07%、9.75%、11.60%,各年龄组 HPV 感染率比较差异有统计学意义($P<0.05$),其中<25 岁及>55 岁年龄组感染率最高。见表 2。

表 2 各年龄组 HPV 感染情况

年龄/岁	受检数/例	阳性/例	感染率/%
<25	173	22	12.72
25~35	2 861	306	10.70
36~45	5 008	454	9.07
46~55	5 541	540	9.75
>55	1 379	160	11.60
合计	14 962	1 482	9.91

$P<0.05$,各年龄组间 HPV 感染率比较

2.4 TCT、高危型 HPV 及联合检测情况比较

随着宫颈病变程度加重,高危型 HPV 感染率增高,各 TCT 组间的高危型 HPV 感染率差异有统计学意义($P<0.001$)。TCT 阳性共 537 例(3.59%),其中 ASC-US 273 例,LSIL 146 例,HISL 118 例。高危型 HPV 阳性共 1 184 例(7.91%),二者共为阳性 280 例(1.87%),二者联合检测阳性共 1 441 例(9.63%),联合检测与单一检测阳性检出率相比,差异有统计学意义($P<0.05$,表 3、4)。

表 3 TCT 结果与高危型 HPV 感染情况[%(例)]

TCT 结果	受检数/例	高危型 HPV 阳性	高危型 HPV 阴性
阴性	14 425	6.27(904)	93.73(13 521)
ASC-US	273	35.53(97)	64.47(176)
LSIL	146	57.53(84)	42.47(62)
HISL	118	83.90(99)	16.10(19)
合计	14 962	7.91(1 184)	92.09(13 778)

$P<0.05$,各 TCT 组间高危型 HPV 感染率比较

表 4 TCT、高危型 HPV 与联合检测阳性检出率比较

组别	阳性数/例	阳性检出率[%(例)]
TCT	537	3.59(14 962)[a]
高危型 HPV	1 184	7.91(14 962)[a]
联合检测	1 441	9.63(14 962)

a:$P<0.05$,与联合检测比较

3 讨论

宫颈癌对女性健康与生命构成巨大危害,其发生、发展与 HPV 感染有明确关系,尤其与反复、持续的高危型 HPV 感染关系密切[5]。HPV 感染亚型流行病学特征与种族、地域差异及研究样本不同有关。本研究中女性体检人群中 HPV 总感染率为 9.91%,略高于四川地区体检人群报道的 9.14%[6]。国内 Meta 研究报道,我国女性体检人群 HPV 总感染率为 16.18%[7],赤峰地区妇科门诊就诊人群 HPV 感染率为 29.34%[8],远高于体检人群,可见体检人群 HPV 感染情况具有特异性[9]。这与门诊就诊人群已有明显临床症状,或已有既往异常的细胞学及病理检查结果,而体检女性为无相关临床症状、无既往病史的健康群体有关。有研究表明地理位置靠近的区域 HPV 感染的流行情况接近[10],本研究中高危型 HPV 前 3 位是 52、58、16 型,与同为西南地区的国内相关报道相似[11-12]。研究表明,HPV52 型对宫颈病变的影响高于 HPV18 型,仅次于 HPV16 型[13]。HPV58 型基因在感染宿主细胞后,可通过稳定表达的 E6 或 E7 癌蛋白,导致宫颈癌的发生[14]。Meta 分析报道,预防性 HPV 疫苗的成功应运,对预防 HPV 相关的癌前病变及持续性感染表现出高效的保护效应[15]。目前国内上市的 HPV 疫苗主要分为针对 HPV16 和 18 型的二价(Cervarix),针对 HPV6、11、16、18 型的四价(Gardasil),都没有涵盖我国女性人群中较为常见的 HPV52、58 型。同时我国公众对于 HPV 疫苗的认知与接受度不高[16],九价疫苗(Gardasil 9)存在价格昂贵、供货量少、预约时间较长等客观原因,导致预防性 HPV 疫苗的有效覆盖人群范围非常局限。因此,建议尽快研制拥有自主产权,针对我国女性 HPV 流行特点,在 16、18 型基础上,涵盖 52、58 型的国产预防性 HPV 疫苗,实现宫颈癌的一级预防。

本研究发现,HPV 单一感染亚型感染率最高,占 78.34%,二重感染占 13.70%,三重感染及以上占 7.96%。单一感染和多重感染与宫颈病变的关系,目前仍存在争议,有学者认为多重感染并不会增加宫颈癌的发生率[17]。也有研究认为宫颈各级病变患者均存在较高的 HPV 多重感染率,HPV 多重感染对宫颈病变及宫颈癌的发生、发展有着重要的促进作用[18]。本研究 HPV 感染率在不同年龄组中有差异性,<25 岁年龄组感染率最高,为 12.72%,其次为>55 岁年龄组,为 11.60%,呈 U 型分布,各年龄组 HPV 感染率差异有统计学意义,与国内报道相似[19]。<25 岁年轻女性宫颈发育相对不成熟,性生活活跃,宫颈鳞状上皮细胞对致癌物质较敏感,易受 HPV 感染。而随着健康防范意识增强,女性生殖道和机体免疫功能逐渐成熟,抗 HPV 感染的能力逐渐提高。由于>55 岁女性生殖道黏膜抵抗能力开始衰退下降,体内雌激素水平明显降低[20],且绝经妇女一般不采用保护性性交(避孕套)等原因造成该年龄组女性易感染 HPV,因此更应重视加强对绝经后女性群体宫颈病变及宫颈癌的筛查防治工作[21]。

研究证实,通过对相关危险因素的早期筛查及干预,可以降低宫颈癌发病率[22]。目前的宫颈癌筛查三阶梯中,TCT、HPV、阴道镜活检各有优缺点,合理的联合筛查可相互弥补不足。TCT 是国内外常用的宫颈癌筛查技术,对宫颈细胞形态学有无异常进行初步判断,尤其适用于细胞数量少、体积较小的鳞状上皮高度病变者[23],操作简便,适合大范围的人群筛查,但同时由于取样技术、人为误差等原因,TCT 也会出现过度诊断或漏诊的可能[24]。高危型 HPV 感染是引起宫颈病变的根本危险因素,评估是否感染高危型 HPV 对宫颈癌的防治具有重要意义。HPV 分型检测不能单独作为宫颈病变的筛查标准[25],而阴道镜组织病理学检查为有创检查,不适合在体检人群中广泛开展。因此美国癌症学会(American Cancer Society,ACS)在 2018 年最新宫颈癌筛查指南中,将高危型 HPV 联合 TCT 细胞学检查作为 30~65 岁女性宫颈癌筛查的推荐方法[26]。本研究发现,随着 TCT 宫颈鳞状上皮程度增加,各组间高危型 HPV 感染率随之增加,以 HISL 组最高,为 99 例(83.90 %),各组间比较差异有统计学意义。TCT 阳性共 537 例(3.59%),高危型 HPV 阳性 1 184 例(7.91%),二者均为阳性者 280 例(1.87%),联合检测阳性共发现 1 441 例(9.63%)。联合检测可提高早期宫颈病变的阳性检出率,分别与二者单一检测比较,差异有统计学意义,与文献[27]报道相同。

在体检人群的宫颈癌筛查工作中,体检医师在遵从宫颈癌筛查指南的前提下,更应重视个体化管理的原则。依据详细询问受检者既往病史、家族史、生活史等信息,同时在体检数据库中结合比对既往体检结果,为受检者制定合理的筛查方案,以期达到动态观察 HPV 感染情况及宫颈细胞学的变化。对于<30 岁体检女性,可每 3 年行单独 TCT 筛查,或仅以高危型 HPV 检测进行初筛。在宫颈癌发病高峰的 30~65 岁

年龄段中,若为初次筛查的体检女性,建议行高危型HPV及TCT联合筛查以同时了解HPV感染情况及宫颈细胞学形态情况。对于初筛中发现的高危型HPV阳性,而TCT阴性者,建议6个月后复查,以动态观察是否存在一过性HPV感染情况。若联合筛查结果均呈阴性者,则可间隔5年再行联合筛查,或仅每3年进行一次单独TCT筛查。同时,对于TCT阳性结果的管理也要实行分级分类,若为HISL及以上者,需立即转诊阴道镜活检。对于ASCUS及LISL者,则以高危型HPV结果为分流管理的依据[28]。如高危型HPV阴性,则建议6个月到1年后复查TCT,随访宫颈细胞学情况;如为阳性,则仍需进一步转诊阴道镜活检。因此,通过制定探讨个性化的检查方案,可对体检女性群体的宫颈癌筛查做到合理、优化,避免过度检查造成受检者的生理心理负担。

综上,体检女性高危型HPV亚型前3排位为52、58、16型,联合高危型HPV及TCT筛查,对提高女性体检人群中宫颈病变的早期合理诊断具有重要意义。目前,HPV疫苗接种与宫颈癌的科学筛查相结合是防治宫颈癌的最佳措施。作为疾病预防的第一道关口,体检医师应重视对女性体检群体的宫颈癌防治工作,合理运用联合筛查,通过个性化管理对无症状者做到早诊断早干预。同时加强健康宣教,倡导民众健康性生活,提高公众对适龄人群进行HPV疫苗接种的意识。本研究为开展宫颈癌的一级、二级预防工作提供理论依据,后期将对需转诊阴道镜活检的病例进行随访追踪,使研究数据更完整。

参考文献:

[1] 耿建祥,黄华艺,刘建华,等. HPV感染疾病相关问题专家共识(2017)[J]. 医学研究生学报,2017,30(12):1238-1241. DOI:10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.12.002.
GENG J X,HUANG H Y,LIU J H,*et al*. Expert consensus on HPV infection and HPV-associated diseases(2017)[J]. J Med Postgra,2017,30(12):1238-1241. DOI:10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.12.002.

[2] 范丰田,安百芬,袁启霞. 子宫颈人乳头瘤病毒感染与宫颈癌的相关性[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2017,11(1):81-84. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.01.018.
FAN F T, AN B F, YUAN Q X. Correlation of cervical human papillomavirus infection and cervical cancer[J]. Chin J Exp Clin Infect Dis (Electr Ed), 2017, 11(1): 81-84. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.01.018.

[3] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D,*et al*. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.

[4] HAGHSHENAS M R, MOUSAVI T, KHERADMAND M, *et al*. Efficacy of human papillomavirus L1 protein vaccines (Cervarix and Gardasil) in reducing the risk of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis[J]. Int J Prev Med,2017,8:44. DOI:10.4103/ijpvm.IJPVM_324_16.

[5] KUKIMO I. Human papillomavirus carcinogenesis mediated by APOBEC mutagenesis[J]. Yakugaku Zasshi,2019, 139(1):75-79. DOI:10.1248/yakushi.18-00164-3.

[6] 刘佳欣,吴方银,梅榕,等. 成都市武侯区妇女高危型人乳头瘤病毒的流行病学研究[J]. 实用临床医药杂志,2018,22(23):95-97,101. DOI:10.7619/jcmp.201823028.
LIU J X,WU F Y,MEI R,*et al*. Epidemiological research on women with high-risk human papillomavirus in Wuhou district of Chengdu city[J]. J Clin Med Pract, 2018,22(23):95-97,101. DOI:10.7619/jcmp.201823028.

[7] 余艳琴,富诗岚,徐慧芳,等. 中国大陆女性体检人群中人乳头瘤病毒型别感染率及九价疫苗中HPV各型别分布的系统评价[J]. 肿瘤预防与治疗,2019,32(2):103-113.
YU Y Q,FU S L,XU H F,*et al*. Genotype-specific prevalence and distribution of cervical human papillomavirus in women undergoing health check-ups in mainland China:a systematic review based on population-based studies[J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(2): 103-113.

[8] 马成,莫殿军,崔智慧,等. 赤峰地区2488例女性人乳头瘤病毒感染特征分析[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(2):239-241. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.21.038.
MA C, MO D J, CUI Z H, *et al*. Analysis of the characteristics of human papillomavirus infection in 2488 women in Chifeng area [J]. Int J Lab Med, 2020, 41(2): 239-241. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.21.038.

[9] 余娟平,魏琦,王倩倩,等. 安徽地区17160例健康体检女性人乳头瘤病毒感染状况及基分型[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2019,13(5):389-395. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.05.008.
YU J P,WEI Q,WANG Q Q,*et al*. Genotypes distribution of human papillomavirus in infected cervical tissue from women for physical examination in Anhui area[J]. Chin J Exp Clin Infect Dis (Electr Ed), 2019, 13(5): 389-395. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.05.008.

[10] 彭蔓,徐燕,康厚纯,等. 溧阳地区HPV感染情况及基因亚型分析[J]. 中国继续医学教育,2018,10(5):62-

64. DOI:10.3969/j.issn.1674-9308.2018.05.028.
PENG Y, XU Y, KANG H C, *et al*. Prevalence and genotype distribution of HPV infection in Liyang City[J]. China Continu Med Educ, 2018, 10(5): 62-64. DOI:10.3969/j.issn.1674-9308.2018.05.028.

[11] 赵佳, 何玉霞, 杜利君. 四川南充地区3762例女性高危型人乳头瘤病毒感染结果分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2018, 10(8): 94-96. DOI:10.3969/j.issn.1674-4020.2018.08.25.
ZHAO J, HE Y X, DU L J. Analysis of 3762 women with high-risk HPV infection in Nanchong area, Sichuan[J]. Chin J Fam Plan Gynecotokol, 2018, 10(8): 94-96. DOI:10.3969/j.issn.1674-4020.2018.08.25.

[12] 刘宓, 王伟, 陆毅, 等. 贵州省肿瘤医院2010-2016年妇女HPV感染亚型分布情况分析[J]. 现代预防医学, 2018, 45(7): 1207-1210.
LIU M, WANG W, LU Y, *et al*. Distribution of HPV subtypes in women in cancer hospital of Guizhou university, 2010-2016[J]. Mod Prev Med, 2018, 45(7): 1207-1210.

[13] WANG Y Y, WANG S H, SHEN J H, *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]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 1256384. DOI:10.1155/2016/1256384.

[14] YU J H, SHI W W, ZHOU M Y, *et al*. Genetic variability and oncogenic risk association of human papillomavirus type 58 E6 and E7 genes in Taizhou area, China[J]. Gene, 2019,686:171-176. DOI:10.1016/j.gene.2018.11.066.

[15] 杨丽,王静,马彩玲. 预防性HPV疫苗预防宫颈癌有效性和安全性Meta分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2015,22(9):719-727.
YANG L,WANG J,MA C L. Efficacy and safety of prophylactic human papilloma virus vaccine in cervical cancer prevention:a meta analysis[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2015, 22(9):719-727.

[16] 曾华钰琪. HPV疫苗研究进展及认知度、接受度现状分析[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(20): 16. DOI:10.16484/j.cnki.issn2095-8803.2019.20.010.
ZENG H Y Q. Research progress of HPV vaccine and analysis of its recognition and acceptance[J]. Electr J Pract Gynecol Endocrinol, 2019, 6(20): 16. DOI:10.16484/j.cnki.issn2095-8803.2019.20.010.

[17] 郑家凤,周燕. HPV多重感染与宫颈癌及癌前病变发生、发展的相关性[J]. 实用癌症杂志,2019,34(7): 1107-1109. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930.2019.07.018.
ZHENG J F,ZHOU Y. Study of relationship between HPV multiple infection and occurrence and development of cervical Cancer and precancerous lesions[J]. Pract J Cancer, 2019,34(7): 1107-1109. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930.2019.07.018.

[18] 白焕焕, 蔡江义. 女性下生殖道HPV感染与宫颈上皮内瘤变及宫颈癌关系的病理研究[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(4): 617-619.
BAI H H, CAI J Y. Relation of female lower genital tract HPV infection and cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer[J]. J Mod Oncol, 2017, 25(4): 617-619.

[19] 吴凯. 福建地区女性HPV感染的流行病学特征与宫颈早期病变的关系[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(22): 165-167. DOI:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2019.22.094.
WU K. The relationship between the epidemiological characteristics of HPV infection and early cervical lesions in Fujian women[J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2019, 12(22): 165-167. DOI:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2019.22.094.

[20] FLEMING K, SIMMONS V N, CHRISTY S M, *et al*. Educating hispanic women about cervical cancer prevention: feasibility of a promotora-led charla intervention in a farmworker community[J]. Ethn Dis, 2018, 28(3): 169-176. DOI:10.18865/ed.28.3.169.

[21] 张驰东, 高燕, 缪应新, 等. 上海地区老年女性人乳头状瘤病毒感染型别分布特征[J]. 老年医学与保健, 2018(4): 397-400. DOI:10.3969/j.issn.1008-8296.2018.04.011.
ZHANG C D, GAO Y, MIAO Y X, *et al*. Type and distribution characteristics of HPV in female elderly in Shanghai[J]. Geriatr Health Care, 2018(4): 397-400. DOI:10.3969/j.issn.1008-8296.2018.04.011.

[22] 陶志梅, 潘敏, 俞美娟, 等. 高危型人乳头瘤病毒感染联合液基薄层细胞检测对宫颈癌及宫颈癌前病变筛查与随访的临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(10): 2340-2343. DOI:10.11816/cn.ni.2017-163607.
TAO Z M, PAN M, YU M J, *et al*. Clinical significance of detection of high-risk human papillomavirus infection combined with liquid-based thin-layer cytology test in screening, follow-up of cervical cancer and cervical precancerous lesions[J]. Chin J Nosocomiol, 2017, 27(10): 2340-2343. DOI:10.11816/cn.ni.2017-163607.

[23] 杨丽华, 冷天艳, 张琴, 等. 杂交捕获定量分型技术检测高危型人乳瘤病毒在子宫颈癌筛查中的应用[J]. 中国妇产科临床杂志, 2016, 17(6): 542-543. DOI:10.

13390/j.issn.1672-1861.2016.06.018.
YANG L H, LENG T Y, ZHANG Q, *et al*. Application of hybridized capture and quantitative typing in screening of cervical cancer [J]. Chin J Clin Obstet Gynecol, 2016, 17(6): 542-543. DOI:10.13390/j.issn. 1672-1861.2016.06.018.

[24] 林兵英, 罗晓燕, 方周宾, 等. 液基薄层细胞检查联合HPV-DNA分型检测在宫颈癌筛查中的价值对比[J]. 中国医药科学, 2019, 9(13): 114-117.
LIN B Y, LUO X Y, FANG Z B, *et al*. Comparison of values of thin-layer cytological test combined with HPV-DNA genotyping testin cervical cancer screening[J]. China Med Pharm, 2019, 9(13): 114-117.

[25] 彭晓琴, 蔡和伶. 人乳头瘤病毒分型检测在宫颈高度病变筛查中的应用价值[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(9): 170-171, 174. DOI:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2019.09.081.
PENG X Q, CAI H L. The application value of human papillomavirus typing in cervical high lesion screening [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2019, 12(9): 170-171, 174. DOI:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2019.09.081.

[26] US Preventive Services Task Force, CURRY S J, KRIST A H, *et al*. Screening for cervical cancer: US preventive services task force recommendation statement[J]. JAMA, 2018, 320(7): 674-686. DOI:10.1001/jama.2018.10897.

[27] 赵君, 赵媛. 液基细胞学与HPV分型联合检测对早期宫颈癌的筛查意义[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(1): 143-146. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930.2018.01.044.
ZHAO J, ZHAO Y. Significance of liquid based cytology and HPV typing in the screening of early cervical cancer [J]. Pract J Cancer, 2018, 33(1): 143-146. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930.2018.01.044.

[28] 梁月兰, 赵雪, 耿建祥, 等. 宫颈ASC-US、LSIL和HSIL中HPV感染型别分布的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(1): 59-62.
LIANG Y L, ZHAO X, GENG J X, *et al*. Study on HPV infection types distribution in ASC-US, LSIL and HSIL of uterine cervix[J]. Int J Lab Med, 2018, 39(1): 59-62.

(**收稿**:2020-04-16;**修回**:2020-05-17)
(编辑 王 红)

(上接1535页)

[8] BEZWODA W R, MEYER K. Effect of alpha-interferon, 17 beta-estradiol, and tamoxifen on estrogen receptor concentration and cell cycle kinetics of MCF 7 cells[J]. Cancer Res, 1990, 50(17): 5387-5391.

[9] TIAN J M, RAN B, ZHANG C L, *et al*. Estrogen and progesterone promote breast cancer cell proliferation by inducing cyclin G1 expression[J]. Revista Brasileira De Pesquisas Med E Biol, 2018, 51(3): 1-7. DOI: 10.1590/1414-431X20175612.

[10] HUG V, HORTOBAGYI G N, DREWINKO B, *et al*. Tamoxifen-citrate counteracts the antitumor effects of cytotoxic drugs *in vitro*[J]. J Clin Oncol, 1985, 3(12): 1672-1677. DOI:10.1200/JCO.1985.3.12.1672.

[11] WOODS K E, RANDOLPH J K, GEWIRTZ D A. Antagonism between tamoxifen and doxorubicin in the MCF-7 human breast tumor cell line[J]. Biochem Pharmacol, 1994, 47(8): 1449-1452. DOI:10.1016/0006-2952(94)90346-8.

[12] WEICHSELBAUM R R, HELLMAN S, PIRO A J, *et al*. Proliferation kinetics of a human breast cancer line *in vitro* following treatment with 17beta-estradiol and 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine[J]. Cancer Res, 1978, 38(8): 2339-2342.

[13] HUG V, JOHNSTON D, FINDERS M, *et al*. Use of growth-stimulatory hormones to improve the *in vitro* therapeutic index of doxorubicin for human breast tumors[J]. Cancer Res, 1986, 46(1): 147-152.

[14] OSBORNE C K, HOBBS K, CLARK G M. Effect of estrogens and antiestrogens on growth of human breast cancer cells in athymic nude mice[J]. Cancer Res, 1985, 45(2): 584-590.

[15] 邢雷, 黄剑波, 孔令泉, 等. 妊娠乳腺癌患者2例终止妊娠前或后行首疗程化疗的疗效分析并文献复习[J]. 重庆医科大学学报, 2013, 38(2): 220-221. DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2013.02.029.
XING L, HUANG J B, KONG L Q, *et al*. Effect of chemotherapy before or after termination in pregnancy-associated breast cancer patients: two cases report[J]. J Chongqing Med Univ, 2013, 38(2): 220-221. DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2013.02.029.

[16] STOVER D G, COLOFF J L, BARRY W T, *et al*. The role of proliferation in determining response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a gene expression-based meta-analysis[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(24): 6039-6050. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-0471.

(**收稿**:2020-03-16;**修回**:2020-05-09)
(编辑 汪勤俭)