DOI:10.16016/j.2097-0927.202106037

459 例宫颈高级别鳞状上皮内病变患者 HPV 感染特点及高危 HPV 阴性的筛查特征分析

张晓林,任玉香,冯 顺,朱燕妮,徐 燕 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院妇产科

[摘要] **目的** 探讨高危人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus,HR-HPV)感染特点及其中 HR-HPV 阴性的筛查特征。**方法** 对我院妇科门诊 2019 年 1 月至 2020 年 8 月病理诊断为宫颈高级别鳞状上皮内病变(high grade squamous intraepithelial lesion,HSIL)患者的筛查结果进行回顾性分析,比较 HR-HPV、液基薄层细胞学检查(thinprep cytologic test,TCT)以及二者联合筛查异常的阳性检出率。分析避免 HR-HPV 阴性的 HSIL 患者漏诊要点。**结果** 459 例 HSIL 患者中 HR-HPV 阳性率 91.94%;单一感染占 71.90%,多重感染占 22.22%;单一感染中阳性率最高的是 16 型(45.76%)。3 种方法初筛分流的阳性率分别为 77.34%、64.27%和 82.79%,三者比较差异有统计学意义($P<0.01$)。HR-HPV 阴性组中 TCT 高于不能明确意义的非典型鳞状细胞(atypical squamous cells of undetermined significance,ASCUS)有 25 例(67.57%);3 例(8.11%)TCT 为 ASCUS 及 9 例(24.32%)TCT 低于 ASCUS 的均因临床症状转诊阴道镜;6 例阴道镜初诊正常的均有 TCT 异常。**结论** HSIL 患者中 HPV 感染以 HR-HPV 感染及单一型感染居多。HR-HPV 和 TCT 联合筛查的阳性率最高。HR-HPV 阴性的 HSIL 患者通常有明显的临床症状和 TCT 异常。

[关键词] 人乳头状瘤病毒;宫颈癌筛查;高危型 HPV;宫颈病变
[中图法分类号] R373.9; R730.43; R737.33 [文献标志码] A

Features of HPV infection and screening characteristics of high-risk HPV negative in patients with cervical high-grade squamous intraepithelial lesion: a retrospective analysis of 459 cases

ZHANG Xiaolin, REN Yuxiang, FENG Shun, ZHU Yanni, XU Yan Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the infection features of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) and screening characteristics of HR-HPV-negative cases in patients with cervical high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL). **Methods** A retrospective analysis was conducted on the screening results of 459 patients who were pathologically diagnosed as cervical HSIL in our hospital from January 2019 to August 2020. The positive detection rates of HR-HPV test, thinprep cytologic test (TCT), and their joint screening were compared among the patients, and the analysis of key points to avoid missed diagnosis were conducted in HR-HPV negative cases. **Results** Among the 459 HSIL patients, the single subtype infection accounted for 71.90% (330 cases), multiple infection 22.22% (102 cases); the positive rate of HR-HPV was 91.94% (422 cases), and the monotype infection with the highest positive rate was HPV subtype 16 (45.76%). The positive detection rates of the 3 tests were 77.34%, 64.27% and 82.79% respectively, with significant difference ($P<0.01$). Moreover, 25 cases (67.57%) in the HR-HPV negative group had worse than ASCUS results of TCT, while 3 cases (8.11%) with ASCUS and 9 cases (24.32%) with negative TCT results were referred to colposcopy due to clinical symptoms, and 6 HR-HPV negative cases with normal colposcopy showed

[通信作者] 徐 燕,E-mail:xuyancq85@163.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

abnormal TCT results. **Conclusion** HR-HPV infection and monotype infection are predominant in cervical HSIL patients. The combined screening of HR-HPV and TCT has the highest positive diagnostic rate, while the HR-HPV negative patients usually have obvious clinical symptoms and TCT abnormalities.

[**Key words**] human papillomavirus; screening of cervical carcinoma; high-risk human papilloma virus; cervical lesion

Corresponding author: XU Yan, E-mail: xuyancq85@163.com

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤,其发病率仅次于乳腺癌。大部分的宫颈癌组织中可检测到高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus,HR-HPV)[1]。宫颈高级别鳞状上皮内病变(high grade squamous intraepithelial lesion,HSIL)是与宫颈浸润癌密切相关的癌前病变,该病变进展为宫颈癌呈现渐进性、阶段式的过程,若在早期筛查出疾病可阻断其进展。目前,临床多采用液基薄层细胞学检查(thinprep cytologic test,TCT)和 HR-HPV 联合筛查宫颈癌及癌前病变。然而,仍有部分宫颈癌患者未发现有 HR-HPV 感染[2]或者 HPV 呈阴性[3]。TCT 最常见的异常结果有不能明确意义的非典型鳞状细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS)。ASCUS 为细胞学筛查分流的标准,但是其诊断重复性差,易发生诊断不足或过度。对于 ASCUS,若 HR-HPV 阳性(不分型)或 HPV 分型检测 HPV16、18 阳性,均应转诊阴道镜检查;若 HR-HPV 阴性,则 1 年后复诊[4]。然而,对于低危型 HPV(low-risk HPV,LR-HPV),甚至 HPV 阴性的部分人群仍然存在 HSIL 甚至宫颈癌的可能。为了避免 HR-HPV 阴性的宫颈 HSIL 患者漏诊,本研究总结了本院妇科门诊 459 例病理证实为 HSIL 的筛查资料,总结 HPV 分布特点、筛查结果及阴性 HR-HPV 患者细胞学和阴道镜的特点,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2019 年 1 月至 2020 年 8 月在陆军军医大学第一附属医院妇科门诊诊断为“HSIL”患者的临床资料。纳入标准:①年龄≥18 周岁;②临床资料有 TCT、HPV 检测和阴道镜下活检的结果,少数没有 TCT 记录的均因阴道排液或者接触性出血直接转诊阴道镜。排除标准:①妊娠期及月经期;②既往有宫颈病变、宫颈治疗和子宫切除病史。患者取宫颈活检时需签署知情同意书,该研究经本院伦理委员会批准(KY2019156)。

1.2 HPV 检测试剂、仪器和程序

HPV 检测需基因组提取试剂盒、扩增试剂盒、杂交试剂盒(凯普生物科技股份有限公司)。依据标准程序,宫颈刷置于宫颈外口处轻刷并旋转数圈,取出宫颈刷放入专有保存液中,4~20℃保存,依次进行提取、扩增、杂交、显色和结果判定等试验。检测 22 种 HPV 基因,包括 13 种高危型(16、58、52、18、33、31、35、45、51、39、56、59、68),9 种低危型(6、82、53、73、66、11、61、42、43)。本研究中 HR-HR 指全部是高危亚型的 HPV 多重感染,HR-LR 指多重感染中含有高危和低危,LR-LR 指仅含有低危亚型的 HPV 多重感染。

1.3 TCT 检测

采用新柏氏公司提供的专用宫颈刷和细胞保存液,收集宫颈脱落细胞检测。依据 TBS(The Bethesda System)分类标准,由 1 名病理医师对结果进行判读,异常结果包括:ASCUS、不能排除高度病变的不典型鳞状细胞(Atypical squamous cells: cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion,ASCH)、不典型腺细胞(atypical glandular cells,AGC)、低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intra epithelial lesion,LSIL)、HSIL、宫颈鳞状细胞癌和腺癌细胞。

1.4 阴道镜检查及活检

阴道镜检查不满意者采取多点取材活检、宫颈搔刮或锥切。阴道镜下宫颈鳞-柱交界部位暴露满意,无可疑病灶则不取活检。

1.5 宫颈癌筛查异常管理流程判定[5]

1.5.1 以 HR-HPV 作为初筛分流 ①若 HPV16/18 阳性,直接转诊阴道镜;②其他 HR-HPV 阳性则以细胞学检查分流(ASCUS 或≥ASCUS)。

1.5.2 以 TCT 作为初筛分流 细胞学≥ASCUS 或者 TCT 为 ASCUS,同时 HR-HPV(+)的均转诊阴道镜。

1.5.3 以 TCT+HR-HPV 联合筛查分流处理,联合筛查阳性转诊阴道镜 包括:①HR-HPV(+),细胞学 ASCUS 或≥ASCUS;②HPV16 和 18 型阳性,同时细胞学(-);③HR-HPV(-),细胞学≥ASCUS。联合筛查阴性则随访,包括:①HR-HPV(-),细胞学(-);②HR-HPV(-),同时细胞学病理为 ASCUS;③除外 HPV16、18 型,其它 HR-HPV(+),同时细胞学(-)。

1.6 统计学分析

数据采用 SPSS 24.0 统计软件行分析,计数资料使用频数或百分率表示,采用 χ^2 检验进行分析处理。样本量<40 或理论频数<1 的采用 Fisher 确切概率法检

验。所有的统计检验都是双侧的,检验标准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 HPV 单一或多重感染以及 HPV 阴性分布

共 459 例 HSIL 患者纳入研究,432 例 HPV 感染阳性,单一感染为 330 例(71.90%),多重感染 102 例(22.22%);HR-HPV 阴性 37 例(8.06%),HPV 阴性 27 例(5.88%)。全部病例含有高危型(即 HR-HPV,HR-HR,HR-LR)共计 422 例(91.94%),仅含有低危型(即 LR-HPV,LR-LR)共计 10 例(2.18%)。

2.2 单一 HPV 感染中各亚型分布

检出 18 种亚型,包括 11 种高危型和 7 种低危型。HR-HPV 中感染率最多的是 16 型(45.76%),而 18 型(5.45%)感染率明显低于 58 型(18.18%)和 52 型(15.15%);LR-HPV 感染率均较低。见表 1。

表 1 330 例单一 HPV 感染的 HSIL 患者中 HPV 亚型分布状况[例(%)]

HPV 亚型	检出率
HR-HPV	
16	151(45.76)
58	60(18.18)
52	50(15.15)
18	18(5.45)
33	18(5.45)
31	10(3.03)
51	6(1.82)
39	3(0.91)
59	2(0.61)
68	2(0.61)
35	1(0.30)
LR-HPV	
82	2(0.61)
53	2(0.61)
73	1(0.30)
66	1(0.30)
11	1(0.30)
61	1(0.30)
43	1(0.30)

2.3 3 种方法初筛分流的阳性率比较

2.3.1 以 HR-HPV 作为初筛分流 HPV16/18 型阳性 225 例;HR-HPV 阳性(除外 HPV16/18 型),同时细胞学 ASCUS 或≥ASCUS 有 130 例。阳性结果共计 355 例,阳性率 77.34%(355/459)。HR-HPV 阳性组 TCT 出现 ASCH 或 LSIL 或 HSIL 结果明显多于 HR-HPV 阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。其余的 TCT 结果分布没有差异。见表 2、3。

2.3.2 以 TCT 结果 ASCUS 作为初筛分流 细胞学结果≥ASCUS 的均转诊阴道镜,有 233 例;TCT 为 ASCUS,同时 HR-HPV(+)的有 62 例。阳性结果为 295 例,阳性率 64.27%(295/459)。以 TCT 结果分流时 HPV 感染的分布没有明显差异,见表 4、5。

2.3.3 以细胞学阳性+HR-HPV 联合筛查作为初筛分流 阳性有 380 例,阳性率为 82.79%(380/459)。阴道镜异常包括亚临床人乳头瘤病毒感染(subclinical human papillomavirus infection,SPI)、HISL 和 LISL 422 例,阳性检出率 91.94%。联合检测阳性组的阴道镜发现 HSIL 多于阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$),其余类别均无统计学差异($P>0.05$,表 6)。

2.3.4 HR-HPV、TCT 以及 TCT 联合 HR-HPV 三种方法初筛分流 阳性率比较差异有统计学意义($\chi^2=44.114$,$P<0.01$)。

2.4 HR-HPV 阴性及 HPV 阴性的 HSIL 患者中 TCT 和阴道镜结果

HR-HPV 阴性组中:①TCT≥ASCUS 有 25 例(67.57%,25/37),ASCUS 有 3 例(8.11%,3/37);②TCT 异常共有 28 例,阴道检查发现异常 31 例,两种方法比较差异无统计学意义($\chi^2=0.753$,$P=0.386$);③TCT 低于 ASCUS 有 12 例均因明显临床症状转诊阴道镜;④阴道镜初诊正常的 6 例患者均 TCT 结果≥ASCUS;⑤LR-HPV 组和 HPV(-)组 TCT 结果和阴道镜检查结果分布比较均无统计学差异($P>0.05$,表 7)。

表 2 459 例患者以 HR-HPV 分流的细胞学结果比较[例(%)]

组别	n	正常	无检验记录	ASCUS	ASCH/LSIL/HSIL	AGC	≥ASCUS
HR-HPV(+)	422	62(14.7)	90(21.3)	62(14.7)	201(47.6)	7(1.66)	270(63.98)
HR-HPV(-)	37	2(5.4)	7(18.9)	3(8.1)	25(67.6)	0	28(75.68)
χ^2		1.732	0.118	0.732	5.410	-	2.043
P		0.188	0.731	0.392	0.02	1.0	0.153

表 3 422 例 HR-HPV 阳性患者以 16、18(+)分流的细胞学结果比较[例(%)]

组别	*n*	正常	无检验记录	ASCUS	ASCH /LSIL/HSIL	AGC	≥ASCUS
16 和/或 18(+)	225	44(19.6)	41(18.2)	29(12.9)	105(46.7)	6(2.67)	140(62.2)
16 和/或 18(-)	197	18(9.14)	49(24.9)	33(16.75)	96(48.7)	1(0.51)	130(65.99)
χ^2		9.097	2.769	1.250	0.179	1.824	0.647
P		0.003	0.096	0.264	0.672	0.177	0.421

表 4 459 例患者以 TCT 分流时 HPV 结果比较[例(%)]

组别	*n*	HPV(+)	HPV(-)	HR-HPV(+)	HR-HPV(-)	16 和/或 18(+)	16 和/或 18(-)	LR-HPV
≥ASCUS	298	279(93.6)	19(6.38)	270(90.6)	28(9.4)	140(46.98)	130(43.62)	9(3.02)
低于 ASCUS	161	153(95)	8(4.97)	152(94.41)	9(5.59)	85(52.8)	67(41.6)	1(0.62)
χ^2		0.374		2.043		1.414	0.172	1.809
P		0.541		0.153		0.234	0.678	0.179

表 5 298 例 TCT 异常的患者以≥ASCUS 分流时 HPV 结果比较[例(%)]

组别	*n*	HPV(+)	HPV(-)	HR-HPV(+)	HR-HPV(-)	16 和/或 18(+)	16 和/或 18(-)	LR-HPV
≥ASCUS	233	216(92.7)	17(7.3)	208(89.27)	25(10.73)	111(47.64)	97(41.63)	8(3.43)
ASCUS	65	63(96.92)	2(3.08)	62(95.38)	3(4.62)	29(44.62)	33(50.77)	1(1.54)
χ^2		0.891		1.571		0.187	1.726	0.144
P		0.345		0.210		0.666	0.189	0.704

表 6 TCT 联合 HR-HPV 筛查分组的阴道镜结果比较[例(%)]

组别	*n*	无异常	异常检出总数	SPI	LSIL	HSIL
联合检测阳性	380	32(8.42)	348(91.6)	8(2.1)	130(34.2)	210(55.3)
联合检测阴性	79	5(6.33)	74(93.7)	4(5.06)	36(45.57)	34(43)
χ^2		0.386	0.386	1.236	3.655	3.926
P		0.534	0.534	0.266	0.056	0.048

表 7 LR-HPV 及 HPV 阴性的 HSIL 患者中 TCT 及阴道镜初诊结果比较[例(%)]

组别	*n*	TCT 正常	TCT 无检验结果	ASCUS	≥ASCUS	阴道镜异常
LR-HPV	10	0	1(10)	1(10)	8(80)	8(80)
HPV(-)	27	2(7.4)	6(22.2)	2(7.4)	17(63)	23(85.2)
P		1.000	0.647	1.000	0.445	0.653

3 讨论

3.1 HPV 感染特点

宫颈癌的发生、发展与 HPV 感染有明确关系,尤其与反复、持续状态的 HR-HPV 感染密切相关[6]。我国女性体检人群中 HPV 总感染率为 16.18%[7],四川是 12.6%[8]。本研究人群为 HSIL 患者,HPV 总感染率为 94.12%,显著高于本地健康人群的筛查[9],也高于其他普通妇科门诊就诊人群(29.34%)[10]。HPV 感染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 HSIL 患病人群高危型 HPV 前 3 位是 16、58、52 型,而本院体检人群高危型 HPV 前 3 位是 52、58、16 型[9],这体现了感染亚型是一致的,但致病效力略有不同。已有报道 HPV16 和 18 型与 70%的宫颈癌病例有关,其他 HR-HPV 类型仅导致 20%的宫颈癌[11]。但是也有研究证明 HPV52 型对宫颈病变的影

响高于HPV18型,仅次于HPV16型,HPV58型可能在感染宿主细胞后,通过稳定表达的E6或E7癌蛋白,导致宫颈病变的发生[12-13]。本研究中HSIL患病人群和筛查人群相似,单一HPV感染率最高。对于不同人群的HPV各亚型的调查,发现不同地区HPV感染特点和主要致病亚型,有助于制定更好的宫颈癌疫苗注射计划。

3.2 宫颈癌筛查异常特征

我们通常遵循2018年宫颈癌筛查指南,将高危型HPV联合TCT细胞学检查作为30~65岁女性宫颈癌筛查方法[14]。本研究发现,在HSIL患者中TCT联合HR-HPV阳性检出率最高达82.79%,而以TCT初筛最低,仅64.27%。同样研究中HR-HPV阳性组中TCT出现ASCH或LSIL或HSIL结果明显多于HR-HPV阴性组。这说明宫颈细胞学具有敏感性不足而特异性高的特点。本研究中联合检测阳性的阴道镜发现高级别病变的更多,说明联合检测阳性的病例阴道镜更容易发现病变,而联合检测阴性的(可能取样原因)同样不易得到满意的阴道镜结果(外观可能趋于正常或者3型转化区),这样一部分患者就容易漏诊。

3.3 避免高危HPV阴性的HSIL患者漏诊

对于ASCUS者,高危型HPV结果作为分流阴道镜管理的依据[15],这样就会有一部分低危型HPV和HPV检测阴性的HSIL漏诊,本研究中有9例(低于ASCUS)及3例(ASCUS)会漏诊。这就需要有高质量的TCT检测结果指导后续的诊断。本研究中的37例HR-HPV阴性患者最终病理为高级别上皮内病变,8.06%的占比也是相当惊人,意义不容忽视。其中有27例为HPV阴性。HR-HPV检测阴性的原因可能为:①取样、检测试剂和方法的原因;②病毒整合入宿主细胞,细胞内无游离状态的HPV病毒存在,或者HPV病毒已被清除,但细胞异型性早已形成;③其他病原体引起的宫颈病变;④组织学类型较为特殊罕见[3]。

如何避免HPV阴性或者低危HPV感染的HSIL患者漏诊,避免该类患者错失及时干预的机会是临床工作中的一大挑战。本研究中TCT异常(ASCH或LSIL或HSIL)在HR-HPV阳性中更多,说明HR-HPV阳性的HSIL病例细胞学异常更容易体现。本组研究的HSIL病例中HR-HPV阴性的患者细胞学异常为主要转诊阴道镜的原因,其余导致转诊阴道镜的因素还有阴道排液等临床表现。但是本研究中阴道镜初诊无异常的6例有细胞学异常,为避免可能出现的细胞学筛查的不足,建议阴道镜常规行颈管搔刮术,以提高阳性诊断率。

本研究为HSIL患者的回顾性研究,HPV阴性最终能获得病理结果与TCT异常和阴道镜异常均有关(阴道镜初诊正常的6例患者均TCT结果≥ASCUS)。阴道镜判断技术要求高,人为因素较多,且组织病理学检查为有创检查,并不适用于广大普通人群。但是,对于门诊就诊人群,有相关体征和症状的患者可以考虑经过阴道上药治疗炎症后重复TCT检查,提高TCT阳性检出率,必要时阴道镜下活检。同时也要考虑对于TCT阳性结果的管理实行分级,重视ASCUS和LSIL的追踪和进一步检查。此外,E6/E7 mRNA检测也很重要,该生物标志物是致癌基因E6/E7表达的产物。当HPV病毒整合入宿主细胞,细胞内无游离状态的HPV病毒存在,此时HPV检测常为阴性,但其仍在发挥作用。

本研究中没有E6/E7 mRNA检测数据,没有患者症状描述,部分TCT和阴道镜记录不完善,没有后续的治疗结局,而且全部研究对象局限于HSIL患者,没有与正常人群的对照研究,因此,研究结果有偏倚。但是,已有的结果提示HR-HPV阴性的门诊患者应引起妇科医生的重视,排除人为检查因素,同时检测E6/E7 mRNA或直接转诊阴道镜。总之,在宫颈癌筛查时把握阴道镜转诊指针,对于HPV阴性但细胞学异常、有临床体征的,做到个体化风险评估,同时提高阴道镜检查质量,避免漏诊高级别病变。

参考文献:

[1] GUTNIK H, KASTELIC P, OŠTRBENK VALENČAK A, *et al*. Histomorphologic assessment and distribution of high-risk human papillomavirus (HPV) types in cervical high-grade squamous intraepithelial lesions with unusual histomorphologic features[J]. Virchows Arch, 2020, 476(2): 251-260. DOI:10.1007/s00428-019-02694-7.

[2] 马艳, 傅佳, 卢朝霞. 高危型HPV阴性宫颈癌前病变的临床特点及预后情况[J]. 江西医药, 2020, 55(5): 615-616, 630. DOI:10.3969/j.issn.1006-2238.2020.05.043.
MA Y, FU J, LU Z X. The clinical features and prognosis of high-risk HPV-negative cervical precancerous lesions [J]. Jiangxi Med J, 2020, 55(5): 615-616, 630. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2020.05.043.

[3] 代廷耕, 刘晓霞, 李曼, 等. HPV阴性的宫颈癌及癌前病变的原因分析[J]. 中国试验诊断学, 2016, 20(3): 519-521. DOI: 1007-4287(2016)03-0519-03.
DAI T G, LIU X X, LI M, *et al*. Cause analysis of HPV negative cervical cancer and precancerous lesions [J]. Chin J Lab Diagn, 2016, 20(3): 519-521. DOI: 1007-4287

(2016)03-0519-03.

[4] 何鑫, 陶绘丞, 王淑珍, 等. 高危型人乳头瘤病毒阴性/不典型鳞状细胞和低度鳞状上皮内病变患者的随访观察[J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(2): 205-211. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2015.02.009.
HE X, TAO H C, WANG S Z, *et al*. An analysis of high-risk human papillomavirus DNA-negative cervical intraepithelial neoplasia in atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion smears: a retrospective study[J]. J Cap Med Univ, 2015, 36(2): 205-211. DOI:10.3969/j.issn.1006-7795.2015.02.009.

[5] 赵昀, 魏丽惠. CSCCP 关于中国宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识解读[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(2): 101-104. DOI: 1003-6946(2018) 02-0101-04.
ZHAO Y, WEI L H. Interpretation of CSCCP expert consensus on issues related to cervical cancer screening and anomaly management in China [J]. J Pract Obstet Gynecol, 2018, 34(2): 101-104. DOI: 1003-6946(2018) 02-0101-04.

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

[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. DOI:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.02.002.
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. DOI: 10.3969/j. issn.1674-0904.2019.02.002.

[8] HE L, HE J. Distribution of high-risk HPV types among women in Sichuan Province, China: a cross-sectional study [J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 390. DOI:10.1186/s12879-019-4038-8.

[9] 李乐, 王瑞. 14962 例体检女性 HPV 感染特征及联合 TCT 筛查宫颈病变的价值[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(15): 1548-1554. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202004176.
LI L, WANG R. Characteristics of HPV infection and value of its combination with TCT in screening cervical lesions: report based on 14 962 women taking physical examination [J]. J Third Mil Med Univ, 2020, 42(15): 1548-1554. DOI:10.16016/j.1000-5404.202004176.

[10] 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因分型[J]. 中华试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 17160 women for physical examination in Anhui area[J]. Chin J Exp Clin Infect Dis Electr Vers, 2019, 13(5): 389-395. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.05.008.

[11] 张师前, 石比伯. 高危型 HPV 检测在子宫颈病变筛查中的价值[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(10): 726-729. DOI: 1003-6946 (2020) 10-0726-04. DOI: 1003-6946(2020)10-0726-04.
ZHANG S Q, SHI B B. The value of high-risk HPV detection in screening of cervical lesions [J]. J Pract Obstet Gynecol, 2020, 36(10): 726-729. DOI: 1003-6946(2020)10-0726-04.

[12] KIM J, KIM B K, JEON D, *et al*. Type-specific viral load and physical state of HPV type 16, 18, and 58 as diagnostic biomarkers for high-grade squamous intraepithelial lesions or cervical cancer[J]. Cancer Res Treat, 2020, 52(2): 396-405. DOI:10.4143/crt.2019.152.

[13] 刘甚佳, 尹利荣, 李洪林. 高危型 HPV 感染宫颈病变中 E6/E7 mRNA 的表达水平[J]. 天津医药, 2015, 43(2): 186-188. DOI: 10.11958/j.issn.0253-9896.2015.02.019.
LIU S J, YIN L R, LI H L. E6/E7 mRNA expression level in cervical lesions with high-risk HPV infection[J]. Tianjin Med J, 2015, 43(2): 186-188. DOI:10.11958/j.issn.0253-9896.2015.02.019.

[14] 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.

[15] 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. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.01.016.
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. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.01.016.

(**收稿**:2021-06-04;**修回**:2021-11-11)

(编辑 王 红)