论著·临床研究

宫颈鳞癌组织中 HPV 感染型别分布情况的分析*

陈 晔¹, 顾 芸², 耿建祥^{3△}, 杨开选³, 路喜安³, 杨邦杰³, 武海燕³, 印永祥³, 赵 雪³

(1. 东南大学附属中大医院无锡分院妇产科, 江苏无锡 214001; 2. 南京医科大学附属妇产医院病理科, 江苏南京 210004; 3. 南京中医药大学附属南京中医院病理科/海峡两岸精准医学协会 HPV 感染疾病专业委员会, 江苏南京 210001)

摘要:目的 探讨以江苏省为主的区域性宫颈鳞癌组织中 23 种人乳头瘤病毒(HPV)的检出率、型别分布及疫苗保护的临床意义。方法 从宫颈鳞癌石蜡组织中提取 HPV DNA, 采用聚合酶链式反应与基因芯片检测技术对 1 021 例宫颈鳞癌组织行 23 种 HPV 检测, 同时对患者 HPV 感染型别分布状况和疫苗保护情况进行分析。结果 1 021 例宫颈鳞癌患者 HPV 总检出率为 91.77%(937/1 021)。单一型别检出率和多种型别检出率分别为 75.42%(770/1 021)和 16.36%(167/1 021), 宫颈鳞癌组织中 HPV 检出最主要型别依次为 16、18、58、52、33、31、59 和 45 型, 二价 HPV 疫苗的保护谱为 68.52%, 九价 HPV 疫苗保护谱为 90.82%。结论 对女性宫颈鳞癌组织大标本行 HPV 分型检测, 有利于妇产科医师对宫颈上皮内瘤变行 HPV 感染型别致癌风险度的判断及干预, 也有利于对感染了高致癌性 HPV 女性的随访及 HPV 疫苗保护谱的评估。

关键词:宫颈; 组织; 鳞癌; 人乳头瘤病毒; 基因分型; 疫苗保护谱

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.16.004

中图法分类号:R737.33

文章编号:1673-4130(2019)16-1933-05

文献标识码:A

Analysis of HPV infection types distribution in tissues of cervical squamous cell carcinoma*

CHEN Ye¹, GU Yun², GENG Jianxiang^{3△}, YANG Kaiquan³, LU Xi'an³,YANG Bangjie³, WU Haiyan³, YIN Yongxiang³, ZHAO Xue³

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Wuxi Branch of Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Wuxi, Jiangsu 214001, China; 2. Department of Pathology, Gynecology and Obstetrics Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210004, China; 3. Department of Pathology, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine/HPV Infectious Diseases Professional Committee of Accurate Medical Association on Both Sides of the Taiwan Strait, Nanjing, Jiangsu 210001, China)

Abstract: Objective To investigate the detection rate, type distribution and clinical significance of 23 human papillomaviruses (HPV) in cervical squamous cell carcinoma (SCC) tissues in Jiangsu Province. **Methods** HPV DNA was extracted from paraffin tissue of cervical squamous cell carcinoma, and 23 kinds of HPV were detected in 1 021 cervical squamous cell carcinoma tissues by polymerase chain reaction and gene chip detection. The distribution of HPV infection types and the protection of HPV vaccine were analyzed. **Results** The total detection rate of HPV in 1 021 cases of cervical squamous cell carcinoma was 91.77% (937/1 021). The detection rates of single type and multiple types were 75.42% (770/1 021) and 16.36% (167/1 021), respectively. The main types of HPV in cervical squamous cell carcinoma were 16, 18, 58, 52, 33, 31, 59 and 45, the protection spectrum of bivalent HPV vaccine was 68.52%, and that of nine-valent HPV vaccine was 90.82%. **Conclusion** HPV typing of large specimens of cervical squamous cell carcinoma is helpful for gynecologists and obstetricians to judge and intervene the carcinogenic risk of HPV infection type in cervical intraepithelial neoplasia, and also for follow-up of women infected with high carcinogenic HPV and evaluation of the protection spectrum of HPV vaccine.

Key words: cervix; tissue; squamous cell carcinoma; human papillomavirus; genotyping; vaccine protection profile

* 基金项目:江苏省重点研发计划(社会发展)项目(BE2017619);南京市科技发展计划项目(201605049)。

作者简介:陈晔,女,副主任医师,主要从事临床宫颈病变人乳头瘤病毒方面的研究。△ 通信作者,E-mail:maox999@163.com。

本文引用格式:陈晔,顾芸,耿建祥,等.宫颈鳞癌组织中 HPV 感染型别分布情况的分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(16):1933-1937.

宫颈癌是女性生殖器官最常见的恶性肿瘤,是全球妇女恶性肿瘤中仅次于乳腺癌的第二位常见的恶性肿瘤。超过 80% 宫颈癌患者发生在发展中国家,是发展中国家妇女最主要的肿瘤类型。该肿瘤有明确的病因学,即高危型人乳头瘤病毒(HPV)持续感染所致。在全世界范围内,宫颈癌发病率有明显的地区差异性。我国宫颈癌每年新发病例约 13 万人,每年死亡人数约 5 万人。近十年来,我国宫颈癌的发病率仍居高不下,且呈现出年轻化的趋势,因此,我国宫颈癌的预防与治疗越来越受到人们的重视。宫颈癌有许多亚型,其中最主要的类型是宫颈鳞状细胞癌,简称为宫颈鳞癌,约占宫颈癌的 85%^[1-4]。国内文献检索未见宫颈鳞癌组织 HPV 分型检测的大样本研究资料。本研究旨在探讨以江苏省为主的区域性宫颈鳞癌组织中 HPV 感染基因型分布状况及疫苗保护的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 1978 年 11 月至 2018 年 9 月江苏省无锡市锡山人民医院、安徽省安庆市第一人民医院和第二人民医院、安徽省当涂县人民医院、浙江省宁波市鄞州人民医院、山东省临沂市肿瘤医院、河南省商城县人民医院、江苏省南京市妇幼保健院、南京市六合区人民医院和六合区中医院、南京市大厂医院、南京市中医院、上海梅山医院、镇江市第一人民医院、镇江市丹徒区人民医院、杨中市人民医院、徐州市中医院、徐州市妇幼保健院、新沂市人民医院、邳州市人民医院、射阳县人民医院、大丰市人民医院、常熟市第一人民医院、常熟市中医院、金湖县人民医院、靖江市人民医院、盐城市第一人民医院、兴化市人民医院、昆山市第一人民医院、扬州市洪泉医院、江苏大学附属医院病理科病理组织学诊断为宫颈鳞癌的患者 1 021 例,患者年龄 21~90 岁,平均(53.5±7.7)岁。本研究经过南京中医院伦理委员会批准(批准号:2012NJJL008)。由一位病理科副主任医师和一位主治医师根据 WHO(2003 年)妇科肿瘤组织学的分类标准进行复片,并复习其临床病理资料。

1.2 仪器与试剂 PCR 仪为美国 Life Technology 公司生产的 ABI7500 型,高速冷冻离心机为德国 Eppendorf 公司生产的 5810 R 型,分子杂交仪为江苏省兴化市分析仪器厂生产的 FYY-3 型,-20℃冰箱由青岛海尔有限公司生产。HPV 基因分型检测试剂盒,由亚能生物技术(深圳)有限公司提供。显色液需新鲜配制,使用时所需浓度加蒸馏水配制。

1.3 方法

1.3.1 标本的采集 先去除每例石蜡组织周边多余的石蜡,将其石蜡组织切成 4 μm 厚的切片,切 3~5 片石蜡组织即可。用专用的镊子轻轻夹取,放入小离

心管中,切第 2 例石蜡组织前,用次氯酸钠溶液擦刀片及镊子各 3 次。

1.3.2 DNA 的提取 将切下的石蜡组织片放入 1.5 mL 离心管中,加入裂解液 150 μL,充分振荡混匀,放入金属浴中加热 100℃ 10 min,立刻 13 000 r/min 离心 10 min,离心半径 7 cm。取中间层 DNA 溶液待用。PCR 扩增、杂交、孵育和显色按说明书进行规范操作。每份标本显色后,根据膜芯片上的各个型别位点杂交信号的有无,来判断结果。低危型:6、11、42、43、81、83 型,其他型别均为高危型。

1.4 统计学处理 应用统计软件包 SPSS19.0 对相关数据进行统计学分析,计数资料以率表示,单一型别检出率与多种型别检出率及九价疫苗的保护谱与二价疫苗的保护谱两者之间的比较采用 χ^2 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈鳞癌组织中 HPV 感染基因型分布状况

1 021 例宫颈鳞癌组织中检出 HPV 阳性者 937 例,总检出率为 91.77%(937/1 021),单一型别感染者 770 例,单一型别检出率为 75.42%(770/1 021),多种型别感染者 167 例(其中 2 型感染者 130 例,3 型感染者 29 例,4、5、6 型感染者各 2 例,7、9 型感染者各 1 例),多种型别检出率为 16.36%(167/1 021)。937 例 HPV 阳性者中,检出不同型别 HPV 检出频率数合计 1 163 次,其中低危型 HPV 检出频率数合计 53 次,高危型 HPV 检出频率数合计 1 110 次。单一型别感染者中高危型 HPV 前 8 位依次是 16 型为 69.74%(537/770)、18 型为 6.88%(53/770)、58 型为 5.97%(46/770)、52 型为 3.77%(29/770)、31 型为 3.64%(28/770)、33 型为 3.25%(25/770)、59 型为 2.34%(18/770)、45 型为 1.17%(9/770);多种型别感染者中 HPV 前 8 位依次是 16+18 型为 19.16%(32/167)、16+58 型为 6.59%(11/167)、16+52 型为 5.99%(10/167)、16+33 型为 5.39%(9/167)、11+16 型为 2.99%(5/167)、16+31 型为 2.99%(5/167)、16+45 型为 2.99%(5/167)、16+42 型为 2.40%(4/167)、16+59 型为 2.40%(4/167)。宫颈鳞癌组织高危型 HPV 前 8 位检出频率的依次分别是 16 型为 57.52%、18 型为 9.29%、58 型为 6.88%、52 型为 4.64%、33 型为 3.96%、31 型为 3.78%、59 型为 2.75%、45 型为 1.72%,其他 HPV 型别的检出频率为 9.46%。HPV 各单一型别检出率及各型别检出频率见表 1。

2.2 宫颈鳞癌组织中单一型别与多种型别 HPV 检出率及九价和二价 HPV 疫苗保护谱的比较 1 021 例宫颈鳞癌组织中 HPV 阳性者为 937 例,其中单一型别 HPV 检出者 770 例,多种型别 HPV 检出者 167 例,单一型别与多种型别 HPV 检出率比较,差异有统计学意义(75.42% vs. 16.36%, $P < 0.05$);对 770 例

单一型别与 167 例多种型别 HPV 感染者,九价 HPV 疫苗(6、11、16、18、31、33、45、52 和 58 型)的保护谱与二价 HPV 疫苗(16 和 18 型)的保护谱比较,差异有统计学意义(90.82% vs. 68.52%, $P < 0.05$)。

表 1 宫颈鳞癌组织中 HPV 单一型别检出率和各型别检出频率

HPV 型别	<i>n</i>	单一型 HPV 检出率(%) (<i>n</i> =770)	HPV 检出频率(%) (<i>n</i> =1 163)
HPV 6	17	0(00.00)	17(1.46)
HPV 11	20	0(00.00)	20(1.72)
HPV 16	1 206	537(69.74)	669(57.52)
HPV 18	161	53(6.88)	108(9.29)
HPV 31	72	28(3.64)	44(3.78)
HPV 33	71	25(3.25)	46(3.96)
HPV 35	0	0(0.00)	0(0.00)
HPV 39	15	6(0.78)	9(0.77)
HPV 42	4	0(0.00)	4(0.34)
HPV 43	6	0(0.00)	6(0.52)
HPV 45	29	9(1.17)	20(1.72)
HPV 51	12	5(0.65)	7(0.60)
HPV 52	83	29(3.77)	54(4.64)
HPV 53	9	2(0.26)	7(0.60)
HPV 56	11	2(0.26)	9(0.77)
HPV 58	126	46(5.97)	80(6.88)
HPV 59	50	18(2.34)	32(2.75)
HPV 66	12	4(0.52)	8(0.69)
HPV 68	7	2(0.26)	5(0.43)
HPV 72	10	2(0.26)	8(0.69)
HPV 81	6	0(0.26)	6(0.52)
HPV 82	6	2(0.26)	4(0.34)
HPV 83	0	0(0.00)	0(0.00)
总计	1 933	770(100.01)	1 163(100.00)

3 讨 论

在世界范围内,导致宫颈鳞癌的高危 HPV 型别、分布比例及致癌风险度的判断都是以宫颈鳞癌组织标本检出的结果作为标准的。低危型 HPV(6、11、42、43、81、83 型等)极少出现于宫颈鳞癌组织中,高危型 HPV,包括 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58 和 59 型等与宫颈鳞癌发生密切相关,其中 HPV16 和 18 型是宫颈鳞癌组织中最常见的型别,其致癌风险位居前两位^[1,5]。宫颈鳞癌组织中高危型 HPV16 和 18 型感染在全球很普遍,各国之间没有明显的地区和种族差异性,分别占高危 HPV 检出率的前两位,只是检出率有差异,而其他一些 HPV 型别确存在着地理位置和种族上的差异性^[5-6]。由于高危 HPV 各型别致

宫颈鳞癌风险度存在着差异性,弄清楚各主要致癌的高危 HPV 型别的分布状况意义重大。因此,WHO 建议各国都应建立起本国的宫颈鳞癌组织的 HPV 分型数据库,这将对各国宫颈鳞癌的防治及宫颈鳞癌 HPV 预防性疫苗的研制都具有重要指导意义。

3.1 宫颈鳞癌组织中 HPV 检出率、各型别检出频率分布状况 一项 38 个国家收集了 8 977 例宫颈癌石蜡组织标本大样本研究提示 HPV 检出率为 85%,其中检出最常见的 HPV 是 16、18、31、33、35、45、52、58 型,这 8 种 HPV 型别占总检出率的 91%^[5]。本研究 1 021 例宫颈鳞癌组织中总的 HPV 检出率为 91.77%,其中单一型别检出率为 75.42%,多种型别检出率为 16.36%,宫颈鳞癌组织中高危型 HPV 前 8 位检出频率依次分别是 16 型为 57.52%、18 型为 9.29%、58 型为 6.88%、52 型为 4.64%、33 型为 3.96%、31 型为 3.78%、59 型为 2.75%、45 型为 1.72%,这 8 种 HPV 型别占总检出频率的 90.54%。本研究宫颈鳞癌组织中总的 HPV 检出率高于上述宫颈癌组织大样本研究,而 8 种 HPV 型别检出频率与上述大样本研究总检出率非常接近,型别略有不同,大样本中出现了 35 型,本研究中出现了 59 型。这可能与两组研究使用的 HPV 检测方法不同,或收集的标本种类和数量以及地域和种族的的不同有关。

本研究宫颈鳞癌组织中高危型 HPV 前 8 位单一型别检出率和各型别检出频率排序比较,除 31 型和 33 型在两者间位置互换外,其他型别排序相同,多种型别 HPV 的检出率和检出频率排序比较,只是 45 型多种型别略高于 59 型多种型别,其他型别排序相同。由于高危型 HPV 在引起宫颈癌时,各种型别的致癌风险度存在着显著的差异性,其在全球范围内各国各地区常见的致癌型高危 HPV 型别也存在着差异性^[5,7-9]。因此,弄清楚各国各地区宫颈癌组织中常见的高危型 HPV 感染分布比,有利于临床妇科医师对宫颈上皮内瘤变行 HPV 感染型别致癌风险度的评估和判断,以便尽早阻断此病变的进展,也有利于各国研制适合本国国情的宫颈鳞癌 HPV 感染谱的多价 HPV 预防性疫苗。

3.2 宫颈鳞癌组织中高危型 HPV 感染型别分布与宫颈鳞癌的预防 检测宫颈鳞癌组织中高危 HPV 感染型别分布的意义在于它提供了各国或各个地区导致宫颈鳞癌的各主要高危 HPV 型别、比例以及各高危型别致癌的风险度。宫颈鳞癌都有一个从正常宫颈组织到宫颈上皮内瘤变,再到宫颈浸润性鳞癌的连续发展的过程。高危型 HPV 持续感染是宫颈鳞癌及宫颈上皮内瘤变的重要致病原因,其与宫颈鳞癌的发生、发展有着密切的关系。因此,正确判断宫颈上皮内瘤变病变的进展风险,寻找宫颈上皮内瘤变进展的影响因子,构建宫颈上皮内瘤变致癌进展的预警模式

已日益受到临床妇科医师的关注。

依据循证医学原则,弄清我国区域性宫颈鳞癌组织中高危 HPV 感染型别分布有利于临床妇科医师对宫颈上皮内瘤变的逆转或进展做出预判和评估。因此,临床上高危 HPV 分型检测和宫颈上皮内瘤变的进展预警受到了前所未有的重视。一项关于预防浸润性宫颈癌的大样本随机对照试验发现,高危 HPV 单项筛查效果比细胞学单项检查效果高 60%~70%,该研究支持对年龄大于 30 岁女性开展时间间隔不少于 5 年的高危 HPV 筛查^[10]。研究发现大多数宫颈上皮内瘤变(95.90%)复发病例与特定型别的高危 HPV 持续感染有关,其中 74.50%是高危 HPV16 和 18 型持续感染,高危 HPV31 和 33 型在宫颈上皮内瘤变 II + 复发患者中的感染率较低。高危 HPV16 和 18 型持续感染较其他高危 HPV 感染者,两次宫颈锥切间隔时间要短,预示着更早更容易复发^[11]。一项 Meta 分析发现虽然宫颈上皮内瘤变 II + 治疗后高危 HPV16 型阳性者疾病复发风险最高,HPV16 型感染所致的宫颈上皮内瘤变 II + 不太可能自然消退,一旦确诊应及时治疗,但其他非常见型别高危 HPV 阳性(不是 HPV16、18、31、33 和 45 型)患者宫颈上皮内瘤变 II + 的累积复发率也高达 30%,故临床上非常见型别高危 HPV 的持续感染也不可忽视^[12]。

与本研究宫颈鳞癌组织中高危 HPV16 和 18 型风险度排序前两位(两者检出频率为 66.81%),而高危 HPV33 和 31 型排在第 5 和第 6 位(两者检出频率为 7.74%)风险度偏低的情况相吻合。在我国要重视区域性排名第 3 和第 4 位的高危 HPV58 和 52 型(两者检出频率为 11.52%),兼顾高危 HPV59 和 45 型(检出频率分别为 2.75%和 1.72%)。因此,临床上对女性行宫颈高危 HPV 分型检测,是 30 岁以上的女性感染风险度高的高危 HPV 感染者,是否行阴道镜检查及是否给予密切随访的一项重要的参考指标。

3.3 宫颈鳞癌 HPV 各型别分布与 HPV 预防性疫苗保护谱的关系 对全球各国宫颈癌组织标本研究发现,高危 HPV16 型和 18 型感染率最高,在检出的所有高危 HPV 型别中,HPV16 型检出率占 50%,HPV18 型检出率占 14%,HPV45 型检出率占 8%,HPV31 型检出率占 5%,其他 HPV 型别检出率占 23%。我国宫颈癌组织 HPV 感染型别中,52 和 58 型检出率较高。HPV45 型在非洲西部宫颈癌组织中很常见,而 HPV39 型和 59 型仅在美洲中部和南部宫颈癌组织中出现较多^[5,13-14]。本研究以江苏省为主的区域性宫颈鳞癌组织中 HPV 感染基因型检出频率依次是 16 型为 57.52%、18 型为 9.29%、58 型为 6.88%、52 型为 4.64%、33 型为 3.96%、31 型为 3.78%、59 型为 2.75%、45 型为 1.72%,其他 HPV 型别的检出频率仅为 9.46%。与上述全球各国宫颈

癌组织各型别 HPV 感染所占比较,除 16 和 18 型排序相同外,其他各型别均有不同,且型别所占的比例也有不同,国外 45 型排序第 3 位,所占比例也比较高,本研究 45 型排序靠后(第 8 位),所占比例也比较低。58 和 52 型是本文宫颈癌组织中次重要的两个型别(两者检出频率为 11.52%),本研究中 59 型比 45 型常见,检出频率比 45 型高 1.03%,如果我国研制九价 HPV 预防性疫苗应该将 59 型纳入其中,而不是 45 型。接种 HPV 预防性疫苗是宫颈癌的一级预防策略,二价预防性 HPV 疫苗对本研究宫颈鳞癌患者的保护谱为 68.52%(642/937),九价预防性 HPV 疫苗对宫颈鳞癌患者的保护谱为 90.82%(851/937),两种预防性 HPV 疫苗保护谱比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。建议女性如果接种 HPV 预防性疫苗的话,最好选择接种九价疫苗,实现一次接种,可获得最大化的疫苗保护谱。

综上所述,宫颈癌致癌 HPV 型别风险度的确定是以宫颈癌组织标本检出的结果作为金标准的。本研究宫颈鳞癌组织中 HPV 感染检出频率前 8 位排序依次是 16、18、58、52、33、31、59 和 45 型。在全球范围内,高危 HPV16 和 18 型是致宫颈癌风险度最高的两种型别,且排序相同,由于 HPV 感染存在着地域和种族上的差异性,其他致癌 HPV 型别的排序不尽相同,且各型别检出频率也存在着差异,因此,世界各国都应建立本国的宫颈癌组织 HPV 感染分型大数据库^[15-17]。2006 年起西方国家先后批准接种二价、四价(6、11、16 和 18 型)和九价 HPV 预防性疫苗,十年后,我国于 2016 年先后批准上市了二价、四价和九价(有条件上市)预防性 HPV 疫苗,这些预防性疫苗都是国外公司在我国上市的产品。我国女性如接种 HPV 预防性疫苗的话,建议选择接种九价疫苗,一次接种,可获得最大化的保护谱。目前,我国尚没有宫颈癌组织的大样本 HPV 感染分型数据库,无论 HPV 检测试剂的研发,还是 HPV 预防性疫苗的研制都是依据国外的资料。因此,尽快建立起我国自己的宫颈癌组织 HPV 感染分型数据库是非常必要的,这有利于临床妇科医师对宫颈上皮内瘤变的发展趋势作出评估和预判,以便适时对患者行干预治疗,也有利于我国宫颈癌防治以及 HPV 试剂和 HPV 预防性疫苗的研制。

4 结 论

对女性宫颈鳞癌组织大标本行 HPV 分型检测,有利于妇科医师对宫颈上皮内瘤变 HPV 感染型别致癌风险度的判断及防治,也有利于对感染了高致瘤性 HPV 女性的随访工作及 HPV 疫苗的保护谱的评估。

参考文献

[1] 耿建祥,王旭波.人乳头瘤病毒检测及其临床应用[M].

- 北京:人民卫生出版社,2009;381-427.
- [2] 刘建华,王萍.高危型 HPV 感染导致宫颈癌发生的风险评估[J].医学研究生学报,2017,30(12):1233-1237.
- [3] 梅静,曹佩霞,耿建祥,等.35~64 岁农村女性 CIN 组织中 HPV 感染基因型的分析[J].中国妇幼保健,2017,32(1):26-29.
- [4] 石彩歌,顾芸,耿建祥,等.宫颈鳞癌及腺癌组织 HPV 感染型别分布的对比研究[J].医学研究生学报,2018,31(8):840-843.
- [5] DE SANJOSE S,QUINT W G,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.
- [6] BRUNI L,DIAZ M,CASTELLSAGUE X,et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents; meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings[J]. *J Infect Dis*,2010,202(12):1789-1799.
- [7] HAI L,XUBO W,JIANXIANG G,et al. Clinical study of typing detection of human papillomavirus (HPV) infection with microarray from paraffinembedded specimens of cervical cancer and precursor lesions[J]. *J Nanosci Nanotechnol*,2015,15(9):6423-6428.
- [8] 夏林,王宏景,耿建祥,等.华东地区宫颈鳞状细胞癌组织 HPV 感染基因型数据库建立的意义[J].诊断病理学杂志,2017,24(1):7-10.
- [9] 姜锦贵,夏林,耿建祥,等. HPV 感染基因型与宫颈鳞癌致癌性关系的多中心回顾性研究[J].中国妇幼保健,2017,32(6):1141-1144.
- [10] RONCO G,DILLNER J,ELFSTROM K M,et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials[J]. *Lancet*,2014,383(9916):524-532.
- [11] VINTERMYR OK,IVERSEN O,THORESEN S,et al. Recurrent high-grade cervical lesion after primary conization is associated with persistent human papillomavirus infection in Norway[J]. *Gynecol Oncol*,2014,133(2):159-166.
- [12] KOCKEN M,UJTERWAAL M H,DE VRIES A L,et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Oncol*,2012,125(2):500-507.
- [13] MCCREDIE M R,SHARPLES K J,PAUL C,et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study[J]. *Lancet Oncol*,2008,9(4):425-434.
- [14] PEIYAO G,ZHI HUI W,JIANXIANG G,et al. Comparative study on detection and typing of human papillomavirus(HPV) infection with microarray using paraffin-embedded specimens from cervical squamous cell carcinoma and precursor lesions[J]. *J Nanosci Nanotechnol*,2017,17(2):990-997.
- [15] 张东英,赵雪,耿建祥,等.宫颈鳞状细胞癌组织中高危 HPV 感染型别的研究[J].国际检验医学杂志,2017,38(23):3312-2214.
- [16] 顾昕,龙秀荣,耿建祥,等.宫颈鳞状细胞癌组织人乳头瘤病毒分型研究的意义[J].中国妇幼保健,2016,31(23):5140-5143.
- [17] 王宏景,夏林,耿建祥.宫颈腺癌组织中乳头瘤病毒感染型别分布的研究[J].医学研究生学报,2016,29(12):1291-1294.

(收稿日期:2018-11-10 修回日期:2019-02-20)

(上接第 1932 页)

- 题与对策[J].中华急诊医学杂志,2015,24(5):467-470.
- [2] 何邵平,贺建华,陈佳亿,等.固有免疫相关模式识别受体研究进展[J].动物营养学报,2017,29(11):3844-3851.
- [3] ZHANG P,LIU X,CAO X. Extracellular pattern recognition molecules in health and diseases[J]. *Cell Mol Immunol*,2015,12(3):255-257.
- [4] EKLUND K K, NIEMI K, KOVANEN P T. Immune functions of serum amyloid A [J]. *Crit Rev Immunol*,2012,32(4):335-348.
- [5] BOTTAZZI B,DONI A,GARLANDA C,et al. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm[J]. *Annu Rev Immunol*,2009,28(1):157-183.
- [6] WILSON PG, THOMPSON JC, SHRIDAS P, et al. Serum amyloid a is an exchangeable apolipoprotein[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2018,38(8):1890-1900.
- [7] BOTTAZZI B, INFORZATO A, MESSA M, et al. The pentraxins PTX3 and SAP in innate immunity, regulation of inflammation and tissue remodelling [J]. *J Hepatol*,2016,64(6):1416-1427.
- [8] 陈长强,顾志冬,樊绮诗.血清淀粉样蛋白 A 在疾病应用中的研究进展[J].检验医学,2012,27(9):776-779.
- [9] SALAZAR J,MARTÍNEZ M S,CHÁVEZ M,et al. C-reactive protein: clinical and epidemiological perspectives [J]. *Cardiol Res Pract*,2014,2014:605810.
- [10] STAUBLI S M. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*,2015,52(6):273-283.
- [11] CHEN GY1, NUÑEZ G. Nunez, Sterile inflammation: sensing and reacting to damage[J]. *Nat Rev Immunol*,2010,10(12):826-837.

(收稿日期:2018-11-06 修回日期:2019-02-16)