

论著 · 临床研究

贵阳地区 5 151 例医院就诊女性 HPV 感染亚型分析^{*}杨丹¹, 韩然², 罗振元¹, 徐筱婧¹, 李媛媛¹, 余姝妮¹, 王茹蕾¹, 刘兴梅¹, 黄盛文^{1△}

(1. 贵州省人民医院检验科, 贵州贵阳 550002; 2. 贵州省人民医院消化内科, 贵州贵阳 550002)

摘要:目的 了解贵阳地区女性的人乳头瘤病毒(HPV)感染的流行病学特征,为本地区宫颈癌重点人群的筛查、随访及宫颈 HPV 疫苗的开发及临床应用提供理论依据。方法 选取 2018 年 5 月至 11 月在贵州省人民医院就诊、行 HPV 分型检查的 5 151 例女性为研究对象,采用微流控芯片技术对 HPV 进行分析检测,分析不同年龄组 HPV 的感染情况。结果 本研究 5 151 例女性中有 1 484 例女性 HPV 检测阳性,总阳性率为 28.81%。HPV 分型检测结果显示,单一型 HPV 感染率为 20.27%(1 044/5 151),感染率排名前 3 位的 HPV 优势亚型是 HPV52、16 和 58。多重型 HPV 感染率为 8.54%(440/5 151),二重感染最常见,其中以 HPV52 与 HPV51 共感染最为多见。结论 贵阳地区女性 HPV 感染率偏高,以单一型感染为主,最常见的感染亚型是高危型 HPV52、16 和 58;多重型 HPV 感染以 HPV52 与 HPV51 共感染的二重感染最常见,且单一型和多重型 HPV 感染有各自的年龄分布特点,在该地区感染预防工作中应给予足够重视。

关键词:人乳头瘤病毒; HPV 感染亚型; 贵阳**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.23.003 **中图法分类号:**R446.6**文章编号:**1673-4130(2019)23-2827-05**文献标识码:**A**Analysis of the subtypes of HPV infection in 5 151 hospital females in Guiyang District^{*}**YANG Dan¹, HAN Ran², LUO Zhenyuan¹, XU Xiaojing¹, LI Yuanyuan¹,YU Shuni¹, WANG Rulei¹, LIU Xingmei¹, HUANG Shengwen^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Guizhou, Guiyang, Guizhou 550002, China; 2. Department of Gastroenterology, People's Hospital of Guizhou, Guiyang, Guizhou 550002, China)

Abstract: Objective To analyze the subtypes of HPV infection in 5 151 hospital females in Guiyang District, and to provide theoretical foundations for Screening and follow-up for cervical cancer patients and development and clinical application of HPV vaccine. **Methods** The detection results of 5 151 women who admitted to the People's Hospital of Guizhou and detected HPV typing examination from May to December 2018 were enrolled in the study, to investigate the subtypes of HPV infection in different age groups. **Results** 1 484 out of 5 151 women were HPV positive, and the positive rate of HPV infection was 28.81%. The detection results of subtypes of HPV infection indicated that the positive rate of single HPV type infection was 20.27%(1 044/5 151), at the same time, multiple HPV subtypes infection was 8.54%(440/5 151). The most population subtypes in single HPV type infection were HPV52, 16 and 58, meanwhile double HPV subtypes infection was the most common form in multiple HPV subtypes infection. **Conclusion** The total infection rate of HPV in Guiyang District is high, which mainly caused by single HPV type infection. The most population subtypes of HPV infection were HPV52, 16 and 58. The co-infection of HPV52 and HPV51 is the most common multiple HPV subtypes infection. The single and multiple HPV infections have their own age distribution characteristics. It is necessary to focus on preventing these high-risk HPV infection of females in this area.

Key words: human papilloma virus; HPV subtype; Guiyang^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81960536);贵州省人民医院国家自然科学基金培养基金(黔科合平台人才[2017]5724-6)。

作者简介:杨丹,女,主治医师,主要从事分子诊断的工作及研究。 △ 通信作者,E-mail:2575827598@qq.com。

本文引用格式:杨丹,韩然,罗振元,等.贵阳地区 5 151 例医院就诊女性 HPV 感染亚型分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(23):2827-2831.

宫颈癌是继乳腺癌之后的威胁女性健康第二大类恶性肿瘤,给广大女性带来了巨大的身心痛苦和沉重的经济负担。人乳头瘤病毒(HPV)是一类属于乳多空病毒科的球形 DNA 病毒,主要感染皮肤和黏膜,可导致鳞状上皮增殖,引发良性增生性病变或者恶性肿瘤。目前已鉴定出的 200 多种 HPV 基因亚型中有至少有 42 种与生殖道感染有关,且致病力大小或致癌危险性差异巨大。大量实验室研究及流行病学调查资料表明,高危型 HPV 持续感染是导致宫颈上皮内瘤变和宫颈癌的主要原因^[1-2]。目前,宫颈癌是唯一一种经过临床干预可以有效预防的癌症。所以了解医院机会性筛查人群 HPV 各亚型的感染情况,能够为宫颈癌重点人群的筛查、随访及宫颈 HPV 疫苗的开发及临床应用提供理论依据。本研究收集了贵州省人民医院 2018 年检测的 5 151 例 HPV 分型结果,分析贵阳及周边地区女性 HPV 的感染及亚型分布现状,为此地区宫颈癌患者的防治提供临床数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 5 月至 11 月在贵州省人民医院就诊、行 HPV 分型检查的 5 151 例女性为研究对象,包括了妇科、妇科门诊、生殖医学科和体检中心患者,年龄 19~77 岁,平均年龄 48 岁。所有患者均自愿接受 HPV 分析检测。

1.2 仪器与试剂 北京博晖创新光电技术股份有限公司微流控全自动医用核酸分子检测试剂盒(型号 BHF-VI),配套使用 HPV 核酸扩增分型检测试剂盒,通过微流控芯片对 24 种 HPV 亚型进行检测、分型。该实验采用微量点样技术,将各位点检测探针与各种质控探针固定在杂交膜上,其中 24 种亚型 HPV 检测探针、空白对照、阴性对照各 1 个点,内参质控探针有 3 个不同浓度,每个浓度各 1 个点,显色质控探针重复 3 个点。全部检测流程严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 方法

1.3.1 样本采集及保存 使用宫颈脱落细胞取材器(北京博晖创新光电技术股份有限公司提供)置于宫颈口取宫颈脱离细胞,取材后刷头浸泡于专用保存液中,4℃ 保存,24 h 内进行检测。

1.3.2 样本检测 使用 HPV 核酸扩增分型检测试剂盒(北京博晖创新光电技术股份有限公司),采用微流控芯片技术进行 HPV 分型检测,包括 18 种高危型(HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、83、53、66、73、82)和 6 种低危型(HPV6、11、41、42、43、81)。全部检测流程严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.3 结果判读 根据微流控芯片上 HPV 各亚型的分布图,判断 HPV 的基因亚型,质控点 GB 和 SP

应均为阳性。24 个 HPV 亚型中的任意一个为阳性则判断为单一 HPV 感染;同时出现两个及两个以上亚型阳性,则判断为 HPV 多重感染。

1.4 统计学处理 所有数据处理采用统计软件 SPSS19.0 进行。计数资料数据采用百分率(%)表示。构成比和组间率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 女性 HPV 感染概况 本研究中,5 151 例就诊患者中有 1 484 例为 HPV 阳性患者,总感染率为 28.81%(1 484/5 151),其中 1 044 例为单一感染,占全部就诊患者的 20.27%(1 044/5 151),440 例为多重感染,占全部就诊患者的 8.54%(440/5 151)。

2.2 女性 HPV 感染各型的分布及感染率 在本院筛查出 HPV 单一亚型阳性的 1 044 例女性中,高危亚型阳性者为 894 例,占全部就诊患者的 17.36%(894/5 151),占 HPV 单一亚型阳性者的 85.63%(894/1 044)。最常见的 HPV 高危亚型是 52 型,感染率为(215/5 151)4.17%,占单一亚型阳性高危型感染者的 24.05%(215/894),其次为 HPV16 型,感染率为 3.44%(177/894),第三为 HPV58 型,感染率为 2.33%(120/894)。低危亚型中,以 HPV81、42 亚型较为常见,阳性患者数分别为 37、32,感染率分别为 0.72% 和 0.62%。见表 1。

表 1 HPV 单一亚型感染的分布及感染率

HPV 亚型	阳性例数	感染率*(%)	构成比(%)
高危型 HPV	894	17.36	100.00
52	215	4.17	24.05
16	177	3.44	19.80
58	120	2.33	13.42
39	53	1.02	5.93
68	44	0.85	4.92
53	41	0.80	4.58
51	40	0.78	4.47
18	39	0.76	4.36
33	38	0.74	4.25
56	33	0.64	3.69
59	33	0.64	3.69
66	22	0.43	2.46
31	19	0.37	2.13
35	10	0.19	1.12
82	6	0.12	0.67
45	2	0.04	0.22
83	1	0.02	0.11
73	1	0.02	0.11

续表 1 HPV 单一亚型感染的分布及感染率

HPV 亚型	阳性例数	感染率*(%)	构成比(%)
低危型 HPV	150	2.91	100.00
81	37	0.72	24.67
42	32	0.62	21.33
11	24	0.47	16.00
6	22	0.42	14.66
43	20	0.39	13.33
44	15	0.29	10.00

注: * 表示计算 5 151 例就诊患者中的感染率

2.3 女性 HPV 多重感染概况 在本院筛查出 HPV 多重感染的 440 例女性中,以二重感染最常见,占全部就诊患者的 5.65%(291/5 151),占多重感染患者总数的 66.14%(291/440);随感染亚型数量的增多,三重感染、四重感染和五重及以上感染的感染人数逐渐减少。97 例为三重感染,占全部就诊患者的 1.88%(97/5 151),占多重感染患者总数的 22.05%(97/440)。30 例为四重感染,占全部就诊患者的 0.58%(30/5 151),占多重感染患者总数的 6.81%(30/440)。五重及以上 HPV 感染的患者有 22 例,占全部就诊患者的 0.43%(22/5 151),占多重感染患者总数的 5%(22/440)。最多可见 9 种 HPV 亚型同时感染。各多重感染类型组间构成比比较,差异有统计学意义($\chi^2=21.30, P<0.01$)。见表 2。

表 2 HPV 多重感染的分布及感染率

多重感染类型	阳性(n)	多重感染率(%)	构成比(%)
二重感染	291	5.65	66.14
三重感染	97	1.88	22.05
四重感染	30	0.58	6.81
五重及以上感染	22	0.43	5.00
合计	440	8.54	100.00

2.4 HPV 单一感染的年龄分布特点 按照年龄分组后,单一感染患者中,31~40 岁组患者 HPV 阳性率最高,占比为 28.93%(302/1 044),以此年龄段为“分水岭”,41~50 岁组 HPV 阳性率第二,占比为 26.34%(275/1 044),而 20~30 岁组患者的占比则为 20.69%(216/1 044),位居第三。20 岁以下组的占比最低,仅占 0.96%(10/1 044)。感染率较高的年龄组是 51~60 岁组及 60 岁以上组,分别达到 24.79%(75/279) 和 26.88%;<20 岁组感染率最低,仅为 18.18%(10/55)。各年龄组间单一型 HPV 感染率比较,差异有统计学意义($\chi^2=13.54, P<0.01$)。见表 3。

2.5 HPV 多重感染的年龄分布特点 从年龄分布

情况来看,在 440 例多重感染患者中,20 岁以下组患者多重感染率高达 25.45%;其次是 60 岁以上组,多重感染率为 12.19%。而 21~30 岁组、31~40 岁组和 41~50 岁组的多重感染率的占比位居前三,构成比分别为 22.95%、24.32% 和 24.09%。上述现象与 HPV 单一型感染的年龄分布基本一致。在本项目统计中,最常见的多重感染类型为:HPV52 与 HPV51 共感染、HPV52 与 HPV16 共感染、HPV52 与 HPV58 共感染。各年龄组间多重 HPV 感染率比较,差异有统计学意义($\chi^2=6.02, P<0.05$)。见表 4。

表 3 HPV 单一感染患者的年龄分布概况

年龄分组	检查例数(n)	HPV 阳性(n)	成比(%)	感染率(%)	第一优势亚型及例数
<20 岁	55	10	0.96	18.18	11 型 2 例
20~30	1 169	216	20.69	18.48	52 型 44 例
31~40	1 558	302	28.93	19.38	52 型 70 例
41~50	1 418	275	26.34	19.39	52/16 型 55 例
51~60	672	166	15.90	24.79	52 型 32 例
>60 岁	279	75	7.18	26.88	16 型 21 例
合计	5 151	1 044	100	20.27	52 型 215 例

表 4 HPV 多重感染患者的年龄分布概况

年龄分组	检查例数(n)	多重感染例数(n)	构成比(%)	感染率(%)
20 岁以下	55	14	3.18	25.45
20~30	1 169	101	22.95	8.64
31~40	1 558	107	24.32	6.87
41~50	1 418	106	24.09	7.48
51~60	672	78	17.73	1.61
60 岁以上	279	34	7.73	12.19
合计	5 151	440	100	8.54

3 讨 论

在我国,宫颈癌居于女性癌症发病率的前十位,在女性肿瘤中的发病率仅次于乳腺癌,且近十年来发病率不断上升并呈年轻化的趋势^[3]。2018 年 9 月,世界卫生组织国际癌症研究中心发布的全球癌症统计数据中指出,宫颈癌是世界女性生殖系统发病率第二的恶性肿瘤,发病率达到 7.5%^[4]。高危型 HPV 持续性感染是宫颈癌的主要危险因素,几乎所有的宫颈癌都是由 HPV 引起,其中大部分的宫颈癌可以归咎于 HPV16 和 18 型^[5]。此外,还有十多种亚型的 HPV 病毒可以导致宫颈癌,比如 HPV45 和 31。单一 HPV 感染可是宫颈癌的患者风险增加 19.9 倍,多重 HPV 感染曾使宫颈癌风险增加到 31.8 倍^[6]。所以,尽早发现 HPV 感染,做到早诊、早治、早预防是降

低宫颈癌发病率的有效手段。

HPV 感染率在不同国家和地区、不同民族间有很大的区别。在世界范围内, HPV 的平均感染率为 10.4%, 亚洲最低, 为 8.0%, 非洲最高, 为 22.1%^[7]。我国范围内, 各省市的 HPV 感染率也有较大差异。本研究通过对就诊于贵州省人民医院的 5151 例女性患者进行 HPV 检测, 发现贵阳及周边地区的 HPV 阳性感染率为 28.81%, 与重庆市人群中 HPV 阳性率 28.61%^[8]、河南省 HPV 阳性率 28.7%^[9]接近, 虽然高于成都地区的 17.6%^[10]、广东深圳的 13.8%^[11], 但是低于我国云南地区的 38.1%^[12]、北京的 34.7%^[13]。本研究中 HPV 的总阳性率较高, 可能与本地区医生及女性人群的宫颈癌筛查意识增强及检测手段改进有关。

根据致病力及危害程度不同, HPV 亚型被粗分为高危型及低危型。在本研究中, 单一型 HPV 感染以高危型 HPV 感染为主, 在单一感染中的构成比达 85.62%, 其中以 HPV52、16 和 58 型最为常见, 感染率分别为 4.17%、3.44% 和 2.33%, 构成比分别为 24.05%、19.80% 和 13.42%; 其后排序依次为 HPV39、68、53、51、18、33、56、59、66、31、35、82、45、83 和 73。低危型 HPV 感染中检出率前三位是 HPV81、42、11, 其后是 6、43 和 44 亚型。通过 HPV 相关文献复习, 本课题组发现贵阳地区的 HPV 优势型别的感染率与其他省份和地区不尽相同, 但与我国常见的 HPV 优势型别的类型基本一致, 仅排序略有不同。李凌佳等报道昆明地区高危型感染率的前 3 位同样为 HPV52、16 和 58 型^[14], 但是河北地区高危型 HPV 优势型别为 HPV16、58、52^[15], 成都地区高危型 HPV 优势型别为 HPV52、58、16^[16], 江苏徐州高危型 HPV 优势型别为 HPV16、52、58^[17]。而在世界范围内, HPV 感染率最高的亚型是 HPV16、18 和 31 型^[18]。到目前为止, 已有三种预防性 HPV 疫苗进行商业化生产, 其中覆盖率最高的九价疫苗也只包括了五种高危型 HPV 亚型感染, 即 HPV16、18、31、33、45、52 和 58 型。此外, HPV 疫苗不能用于已感染者, 不能防止所有高危亚型, 而且推广和接种率较低。因此了解各地区 HPV 感染现状及优势型别对于宫颈癌的防治及针对性的 HPV 疫苗研发具有指导意义。

HPV 多重感染是指在某一个体中同时检测到 2 种或 2 种以上的 HPV 亚型。有研究显示, 多重 HPV 感染能促进宫颈病变的发展^[6]。在本研究中, HPV 多重感染率为 8.54%, 与赵俊琴等^[19]报道的山西 8.68% 多重 HPV 感染率相似, 但是高于裴蕴锋等^[17]报道的江苏徐州地区 5.76% 多重 HPV 感染率和李霞等^[16]报道的成都地区的 4.2% 多重 HPV 感染率。

本研究中最常见的多重感染类型为 HPV16 与 HPV52 共感染、HPV52 与 HPV58 共感染、HPV16 与 HPV56 共感染。研究显示, HPV 感染亚型增多能使宫颈癌发病风险增高^[20]。故应对高危型 HPV 感染者, 尤其是多重感染人群进行定期随访检测, 能及早发现宫颈病变。

既往的流行病学调查研究显示, HPV 感染率的年龄分布呈 V 形, 感染率高峰出现在 20~24 岁和 40~49 岁组, 而感染率最低组为 30~34 岁组^[21]。而本研究结果略有不同, 单一型 HPV 感染率随年龄增高而增加, 多重 HPV 感染率的年龄分布却基本成 V 形。本研究中, 60 岁以上组单一型 HPV 感染率最高, 可能是由于绝经后机体免疫力降低, HPV 清除功能减弱所致。而在多重感染患者中, 20 岁以下组感染率远远高于其他年龄组, 这可能与此组人数较少且缺乏两性知识及女性卫生保健知识有关。

4 结 论

基于机会性筛查来源的 5 151 例患者的分析, 基本明确了贵阳地区 HPV 感染的流行病学特征, 总结如下:(1)贵阳地区女性 HPV 感染率为 28.81%, 总体偏高, 且具有独特的年龄分布特点;(2)最常见的 HPV 感染高危亚型是 HPV52、16 和 58 型;多重型 HPV 感染以 HPV52 与 HPV51 共感染的二重感染最常见。本研究明确了本地区患者的 HPV 感染情况及亚型分布特点, 可以为宫颈癌患者的防治提供参考。

参 考 文 献

- [1] TANGJITGAMOL S, KANTATHAVORN N, KITTISIAM T, et al. Prevalence and associated factors of abnormal cervical cytology and high-risk HPV DNA among Bangkok Metropolitan Women [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(7):3147-3153.
- [2] MAGGINO T, SCIARRONE R, MURER B, et al. Screening women for cervical cancer carcinoma with a HPV mRNA test: first results from the Venice pilot program [J]. Br J Cancer, 2016, 115(5):525-532.
- [3] CHATTERJEE K, ALSHARIF D, MAZZA C, et al. Resveratrol and pterostilbene exhibit anticancer properties involving the downregulation of HPV Oncoprotein E6 in cervical cancer cells [J]. Nutrients, 2018, 10(2):243.
- [4] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. Ca-Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [5] CZERWENKA K F, SCHON H J. The significance of human papillomavirus infection in cervix cancer and its preliminary stages (including other HPV-induced genital le-

- sions) [J]. Gynakol Rundsch, 1989, 29 (Suppl 3): S44-S53.
- [6] 孙晔. 586 例宫颈疾病患者 HPV 检测结果分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(12): 1777-1779.
- [7] DE SANJOSE S, DIAZ M, CASTELLSAGUE X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis [J]. Lancet Infect Dis, 2007, 7 (7): 453-459.
- [8] 孙聪聪, 梁爽, 蒋鹏, 等. 重庆市女性 HPV 感染情况的流行病学调查 [J]. 重庆医学, 2016, 45(36): 5136-5138.
- [9] 赵俊伟, 孙晓旭, 平杰丹, 等. 河南省 63 043 例女性宫颈脱落细胞 HPV 基因分型分析 [J]. 医学研究杂志, 2018, 47 (9): 58-62.
- [10] 李霞, 何跃东. 成都地区 HPV 感染情况分析 [J]. 四川医药, 2018, 39(4): 435-437.
- [11] WANG YY, LI L, WEI S, et al. Human Papillomavirus (HPV) infection in women participating in cervical cancer screening from 2006 to 2010 in Shenzhen City, South China [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(12): 7483-7487.
- [12] ZHAO JW, XU JJ, YAN M, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus: implications for cancer screening and vaccination in Henan province, China [J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2016, 49(2): 237-240.
- [13] 李晓阳, 郭学青. 北京石景山地区人乳头瘤病毒 (HPV) 感染的分子流行病学研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(8): 866-868.
- [14] 李凌佳, 张胜, 顾华, 等. HPV 感染基因型分布的回顾性分析 [J]. , 2016, 38(1): 5-8.
- [15] 徐帅师, 牛凤霞, 高瑾, 等. 河北地区 26 385 例女性宫颈细 HPV 基因分型分析 [J]. 2018, 30(8): 947-950.
- [16] 罗仲秋, 冷平, 刘祥琴, 等. 成都地区妇女 HPV 感染的流行病学特征及与宫颈病变的关系 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2018, 37(1): 49-53.
- [17] 裴蕴锋, 经先振, 周娟, 等. 医院就诊人群 HPV 感染的流行病学特征及其与宫颈癌/癌前病变的关系 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2018, 47(3): 349-353.
- [18] GARG A, SURI V, NIJHAWAN R, et al. Prevalence of human papilloma virus infection in young primiparous women during postpartum period: study from a tertiary care center in northern india [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(10): 6-9.
- [19] 赵俊琴, 石玉萍, 何鸿绯, 等. 2012—2016 年山西阳泉地区妇女门诊宫颈 HPV 感染状况 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(22): 5135-5138.
- [20] 李霓, 代敏. 中国城市妇女人乳头状瘤病毒多重感染情况及其与子宫颈病变的关系 [J]. 中华预防医学杂志, 2010, 44(5): 423-426.
- [21] QIAN L, ZHANG Y, CUI D, et al. Analysis of epidemiological trends in human papillomavirus infection among gynaecological outpatients in Hangzhou, China, 2011—2015 [J]. BMC infectious diseases, 2017, 17(1): 393.

(收稿日期: 2019-04-19 修回日期: 2019-08-20)

(上接第 2826 页)

- [14] MALTA M, RIBEIRO J, MONTEIRO P, et al. Let-7c is a candidate biomarker for cervical intraepithelial lesions: a pilot study [J]. Mol Diagn Ther, 2015, 19(3): 191-196.
- [15] 刘雪丽, 周学锋, 王君瑜, 等. 中药抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 中国药师, 2016, 19(6): 1158-1162.
- [16] 梁文全, 陈凛, 郁洪庆, 等. 紫草素在消化系统肿瘤中的抗癌机制研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(15): 2977-2980.
- [17] 王汝兴, 鲁艳杰, 周健, 等. 紫草素对人卵巢癌细胞 SK-OV3 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(2): 76-79.
- [18] HUANG C, HU G. Shikonin suppresses proliferation and induces apoptosis in endometrioid endometrial cancer cells via modulating miR-106b/PTEN/AKT/mTOR signaling pathway [J]. Biosci Rep, 2018, 38 (2): BSR20171546.
- [19] SHEN X J, WANG H B, MA X Q, et al. β,β -Dimethylacrylshikonin induces mitochondria dependent apoptosis through ERK pathway in human gastric cancer SGC-7901 cells [J]. PLoS One, 2012, 7(7): e41773.
- [20] 郝臻凤, 刘静, 张瑜, 等. 紫草素对宫颈癌 HeLa 细胞增殖、

侵袭和迁移的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21 (6): 91-94.

- [21] BAGGA S, BRACHT J, HUNTER S, et al. Regulation by let-7 and lin-4 miRNAs results in target mRNA degradation [J]. Cell, 2005, 122(4): 553-563.
- [22] BOYERINAS B, PARK S M, HAU A, et al. The role of let-7 in cell differentiation and cancer [J]. Endocr Relat Cancer, 2010, 17(1): 19-36.
- [23] ZHAO B, HAN H, CHEN J, et al. MicroRNA let-7c inhibits migration and invasion of human non-small cell lung cancer by targeting ITGB3 and MAP4K3 [J]. Cancer Lett, 2014, 342(1): 43-51.
- [24] NADIMINTY N, TUMMALA R, LOU W, et al. MicroRNA let-7c is downregulated in prostate cancer and suppresses prostate cancer growth [J]. Plos One, 2012, 7(3): e32832.
- [25] LI X X, GAO S Y, WANG P Y, et al. Reduced expression levels of let-7c in human breast cancer patients [J]. Oncology Lett, 2015, 9(3): 1207-1212.

(收稿日期: 2019-03-22 修回日期: 2019-06-22)