

• 论 著 •

广州地区女性泌尿生殖道 HPV 感染特征及混合感染基因型分析

龚 娅,段德令[△],何 雄,史秋霞,沈雪曼,余文凤

中国人民解放军南部战区总医院白云院区检验科,广东广州 510510

摘 要:**目的** 分析广州地区人乳头瘤病毒(HPV)的感染情况及基因型感染特征,为宫颈癌的防治提供病原学依据。**方法** 采用聚合酶链反应(PCR)体外扩增技术与 DNA 反向点杂交法相结合的方式对该院妇科门诊就诊的 3 491 例女性的泌尿生殖道标本进行 HPV 基因分型(共 23 型),并对结果进行综合分析。**结果** 3 491 例女性中,HPV 感染总阳性率为 28.59%,其中高危型以 HPV52、16、58 型最为常见,阳性率依次为 7.53%、4.15%、3.21%,低危型以 HPV81 型最为常见,阳性率为 2.81%。在<26 岁、26~<36 岁、36~<46 岁、46~55 岁、>55 岁这 5 个年龄组中,HPV 感染阳性率分别为 35.84%、27.09%、26.52%、27.85%、43.09%。在 998 例 HPV 阳性患者中,混合感染占 32.46%,其中以二重感染为主,23 种基因型中易发生混合感染的主要为 HPV35、45、66 型,分别有 75.00%、73.33%、70.27%以混合感染形式存在。常见基因型混合感染各有不同,其中 HPV16 型混合感染常见的基因型依次为 HPV52、58、56 型,HPV18 型混合感染常见的基因型依次为 HPV52、53、16 型,HPV52 型混合感染常见的基因型依次为 HPV58、68、51 型。**结论** 广州地区女性泌尿生殖道 HPV 感染以 HPV52、16、58 型较为常见,混合感染时多数基因型最常混合感染 HPV52 型,各基因型混合感染组合模式各异,分析 HPV 感染特征对宫颈癌防治和疫苗研发、接种有重要价值。

关键词:人乳头瘤病毒; 基因分型; 混合感染; 宫颈病变; 疫苗研发

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.10.019

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2021)10-1238-05

文献标志码:A

Analysis of HPV infection characteristics and mixed infection genotypes in female genitourinary tract in Guangzhou area

GONG Ya, DUAN Deling[△], HE Xiong, SHI Qiuxia, SHEN Xueman, YU Wenfeng

Department of Clinical Laboratory, Baiyun District of General Hospital of Southern Theatre Command of PLA, Guangzhou, Guangdong 510510, China

Abstract: Objective To analyze the infection and genotype characteristics of human papillomavirus (HPV) in Guangzhou area, and to provide etiological basis for the prevention and treatment of cervical cancer. **Methods** Polymerase chain reaction (PCR) in vitro amplification and DNA reverse dot hybridization was used to analyze the genotypes of HPV (23 types) in the urogenital tract of 3 491 gynecological outpatients, and the results were analyzed comprehensively. **Results** The total positive rate of HPV infection in 3 491 samples was 28.59%, among which HPV52, 16 and 58 were the most common high-risk types, with the positive rates of 7.53%, 4.15% and 3.21% respectively, while that of low-risk type was HPV 81, with the positive rate of 2.81%. In the five age groups including <26 years old, 26~<36 years old, 36~<46 years old, 46~55 years old and >55 years old, the positive rates of HPV infection were 35.84%, 27.09%, 26.52%, 27.85% and 43.09% respectively. Among the 998 HPV positive cases, 32.46% were mixed infection, of which double infection was the main one, among the 23 genotypes, HPV35, 45 and 66 were susceptible to mixed infection, with 75.00%, 73.33% and 70.27% respectively in the form of mixed infection. The genotypes of HPV were varied in mixed infections. The most common types of mixed infection of HPV16 were HPV52, 58 and 56, the most common mixed infection of HPV 18 were HPV52, 53 and 16, the most common mixed infection of HPV 52 were HPV58, 68 and 51. **Conclusion** HPV52, HPV16 and HPV58 are common in female urogenital tract infection in Guangzhou area. Most of the genotypes are mixed with HPV52 in mixed infections. The mixed infection patterns of different genotypes are varied. It is of great value to analyze the characteristics of HPV infec-

作者简介:龚娅,女,副主任技师,主要从事临床检验研究。 [△] **通信作者,** E-mail: ddeling@qq.com。

本文引用格式:龚娅,段德令,何雄,等.广州地区女性泌尿生殖道 HPV 感染特征及混合感染基因型分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42 (10): 1238-1241.

tion for prevention and treatment of cervical cancer and vaccines development and vaccination.

Key words: human papillomavirus; genotyping; mixed infection; cervical lesions; vaccine development

人乳头瘤病毒(HPV)属乳头瘤病毒科,是环状双链 DNA 病毒,由病毒蛋白外壳及核心 DNA 物质构成。HPV 具有嗜黏膜和皮肤上皮性的特点,多达 100 多种基因型,其中 40 余种可感染泌尿生殖系统,约 20 余种与肿瘤相关^[1]。HPV 根据其致病性分为高危型和低危型,每一型又包含多种 HPV 基因型,HPV 感染后多数具有自限性,能自我清除,临床常无明显症状,不易被识别,对 HPV 的定期筛查是预防宫颈癌发生的有效措施。本研究采用聚合酶链反应(PCR)体外扩增技术与 DNA 反向点杂交法相结合的 HPV 基因分型技术对 3 491 例女性 HPV 不同基因型的检测结果进行分析研究,为本地区女性宫颈癌的早期防治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 10 月至 2019 年 10 月来本院妇科门诊就诊的女性共 3 491 例为研究对象,年龄 16~81 岁,平均 37.2 岁。

1.2 标本采集 由临床医师将采样刷插入宫颈口采集宫颈脱落细胞,以宫颈口为中心,稍用力顺时针均匀旋转 4~5 圈,采样刷放在专用细胞保存液中,立即送检。

1.3 检测方法 HPV 基因型检测采用深圳亚能生

物技术有限公司检测试剂盒及罗氏公司 LC-480 荧光定量 PCR 扩增仪,然后利用核酸分子快速膜杂交技术使目的分子与固定有 DNA 探针的低密度基因芯片薄膜发生快速杂交,根据芯片上 23 种 HPV 基因型分布的相应着色点判读结果,所有操作严格按照试剂说明书进行。其中 18 种高危型 HPV 包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82、83 基因型;5 种低危型 HPV 包括 HPV6、11、42、43、81 基因型。

1.4 统计学处理 采用 Excel2013 统计软件建立数据库,并进行数据处理。

2 结 果

2.1 不同年龄组女性 HPV 各基因型感染情况 3 491 例女性中,18 种高危型 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82、83 基因型的阳性率分别为 4.15%、1.23%、0.95%、1.03%、0.80%、1.49%、0.43%、2.52%、7.53%、2.58%、1.72%、3.21%、1.98%、1.06%、2.58%、0.40%、0.26%、0.26%;5 种低危型 HPV6、11、42、43、81 基因型阳性率分别为 1.23%、0.72%、1.95%、1.72%、2.81%。不同年龄组女性部分 HPV 基因型感染情况见表 1。

表 1 不同年龄组女性部分 HPV 基因型感染情况[n(%)]

年龄(岁)	n	6 型	16 型	18 型	39 型	42 型	43 型	51 型
<26	385	9(2.34)	24(6.23)	6(1.56)	8(2.08)	9(2.34)	9(2.34)	22(5.71)
26~<36	1 266	15(1.18)	52(4.11)	17(1.34)	14(1.11)	26(2.05)	24(1.90)	36(2.84)
36~<46	1 067	8(0.75)	35(3.28)	9(0.84)	15(1.41)	18(1.69)	23(2.16)	15(1.41)
46~55	650	7(1.08)	23(3.54)	10(1.54)	12(1.85)	10(1.54)	3(0.46)	13(2.00)
>55	123	4(3.25)	11(8.94)	1(0.81)	3(2.44)	5(4.07)	1(0.81)	2(1.63)
合计	3 491	43(1.23)	145(4.15)	43(1.23)	52(1.49)	68(1.95)	60(1.72)	88(2.52)

年龄(岁)	n	52 型	53 型	56 型	58 型	59 型	68 型	81 型
<26	385	41(10.65)	8(2.08)	11(2.86)	16(4.16)	13(3.38)	12(3.12)	12(3.12)
26~<36	1 266	97(7.66)	34(2.69)	23(1.82)	27(2.13)	28(2.21)	35(2.76)	16(1.26)
36~<46	1 067	69(6.47)	29(2.72)	13(1.22)	34(3.19)	14(1.31)	19(1.78)	29(2.72)
46~55	650	46(7.08)	13(2.00)	6(0.92)	25(3.85)	12(1.85)	17(2.62)	27(4.15)
>55	123	10(8.13)	6(4.88)	7(5.69)	10(8.13)	2(1.63)	7(5.69)	14(11.38)
合计	3 491	263(7.53)	90(2.58)	60(1.72)	112(3.21)	69(1.98)	90(2.58)	98(2.81)

2.2 不同年龄组 HPV 单一和混合感染情况 HPV 总阳性率为 28.59%,单一感染、二重感染、三重感染、四重感染、五重感染、六重感染、七重感染、八重感染的阳性率分别为 19.31%、6.22%、1.98%、0.74%、

0.20%、0.06%、0.06%、0.03%,不同年龄组单一和混合感染情况见表 2。单一感染、二重感染、三重感染、四重感染、五重感染、六重感染、七重感染、八重感染在感染者中所占构成比分别为 67.54%、21.74%、

6.91%、2.61%、0.70%、0.20%、0.20%、0.10%。<26 岁、26~<36 岁、36~<46 岁、46~55 岁、>55 岁 5 个年龄组女性阳性率分别为 35.84%、27.09%、26.52%、27.85%、43.09%。

2.3 不同 HPV 基因型混合感染 在 3 491 例女性

中,23 种 HPV 基因型感染中混合感染占比较高的为 HPV35、45、66、6、82 基因型,分别为 75.00%、73.33%、70.27%、67.44%、66.67%。不同 HPV 基因型感染时其混合其他基因型感染频率前 5 位组合,见表 3。

表 2 不同年龄组 HPV 单一和混合感染情况[n(%)]

年龄(岁)	n	单一感染	二重感染	三重感染	四重感染	五重感染	六重感染	七重感染	八重感染	合计
<26	385	83(21.56)	31(8.05)	11(2.86)	10(2.60)	1(0.26)	1(0.26)	1(0.26)	0(0.00)	138(35.84)
26~<36	1 266	236(18.64)	69(5.45)	22(1.74)	11(0.87)	3(0.24)	1(0.08)	1(0.08)	0(0.00)	343(27.09)
36~<46	1 067	204(19.12)	60(5.62)	17(1.59)	2(0.19)	0(0.00)	0(0.00)	0.00(0)	0(0.00)	283(26.52)
46~55	650	124(19.08)	40(6.15)	14(2.15)	2(0.31)	1(0.15)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	181(27.85)
>55	123	27(21.95)	17(13.82)	5(4.07)	1(0.81)	2(1.63)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.81)	53(43.09)
合计	3 491	674(19.31)	217(6.22)	69(1.98)	26(0.74)	7(0.20)	2(0.06)	2(0.06)	1(0.03)	998(28.59)

表 3 不同 HPV 基因型混合感染情况

HPV 基因型	混合感染 [% (n/n)]	混合感染基因型[基因型(%)]				
		第一位	第二位	第三位	第四位	第五位
6 型	67.44(29/43)	52 型(23.26)	59 型(16.28)	43 型(13.95)	68 型(11.63)	81 型(9.30)
11 型	52.00(13/25)	68 型(12.00)	39 型(8.00)	42 型(8.00)	51 型(8.00)	58 型(8.00)
16 型	41.38(60/145)	52 型(8.97)	58 型(8.28)	56 型(6.90)	51 型(6.21)	31 型(4.83)
18 型	48.84(21/43)	52 型(18.60)	53 型(13.95)	16 型(9.30)	68 型(9.30)	51 型(6.98)
35 型	75.00(21/28)	52 型(21.43)	59 型(17.86)	68 型(14.29)	6 型(10.71)	42 型(10.71)
45 型	73.33(11/15)	58 型(26.67)	6 型(20.00)	16 型(20.00)	52 型(20.00)	81 型(20.00)
52 型	45.63(120/263)	58 型(7.60)	68 型(6.46)	51 型(6.08)	53 型(5.70)	81 型(5.70)
56 型	51.67(31/60)	16 型(16.67)	51 型(11.67)	58 型(11.67)	81 型(11.67)	52 型(8.33)
58 型	56.25(63/112)	52 型(17.86)	81 型(11.61)	16 型(10.71)	59 型(7.14)	56 型(6.25)
66 型	70.27(26/37)	52 型(24.32)	16 型(13.51)	59 型(13.51)	42 型(10.81)	43 型(10.81)
73 型	64.29(9/14)	52 型(21.43)	35 型(14.29)	82 型(14.29)	6 型(7.14)	16 型(7.14)
82 型	66.67(6/9)	52 型(33.33)	33 型(22.22)	43 型(22.22)	53 型(22.22)	6 型(11.11)

3 讨 论

人类是 HPV 唯一宿主,人体感染 HPV 后,经过潜伏期后可出现 HPV 大量繁殖,导致皮肤黏膜鳞状上皮增殖,几乎所有宫颈癌患者的病理标本中均可找到 HPV 高危型病毒^[2]。有研究显示,超过 75%的女性会在不同阶段感染 HPV,HPV 阳性率与年龄及性行为习惯密切相关,年轻且多性伴侣的女性阳性率较高,高峰年龄多在 18~28 岁,且多为一过性感染^[3]。本研究结果显示,HPV 总阳性率为 28.59%,高于包细依等^[4]报道的阳性率(24.00%),各地报道的 HPV 阳性率不尽相同,不同地区的阳性率差异可能与 HPV 检验方法的多样性有关,也可能因为不同地区感染高危因素不同所致。<26 岁、26~<36 岁、36~<46 岁、46~55 岁、>55 岁这 5 个年龄组阳性率分别为 35.84%、27.09%、26.52%、27.85%、

43.09%,各年龄组 HPV 感染阳性率呈“U”型结构,年轻女性和绝经期女性阳性率明显升高,年轻女性性活跃程度是影响 HPV 感染的危险因素,而绝经期女性的 HPV 感染与此年龄段卵巢功能减退,激素水平下降,阴道微生物改变导致感染机会增加密切相关^[5]。在<26 岁年龄组中,HPV51 型阳性率明显高于其他年龄组,>55 岁女性 HPV 52、58、81 型阳性率明显高于其他年龄组,各年龄组中不同的基因型阳性率不尽相同,但年轻女性免疫力较强,HPV 感染往往为一过性,持续感染是宫颈癌发生的重要条件,因此,定期进行 HPV 基因分型检测,以便发现持续感染患者,是临床筛查和预防宫颈癌的有效手段,对预防宫颈癌的发生有重要价值。

宫颈癌是妇科常见的恶性肿瘤之一,该疾病发生率呈上升趋势,主要为 HPV 持续感染引起,尤其是高

危型 HPV 感染患者宫颈癌发生率更高^[6]。HPV 的基因型较多,根据病毒的感染状态不同可分为单一感染和混合感染^[7];不同基因型的 HPV 其编码外壳蛋白的基因存在较大变异,不同基因型的 HPV 相互间不产生交叉保护抗体,因此,常出现不同型别 HPV 的混合感染或交叉感染情况^[8-9]。本研究结果显示,在 998 例 HPV 感染患者中,单一感染占 67.54%,混合感染占 32.46%,其中二重感染、三重感染、四重感染、五重感染、六重感染、七重感染、八重感染在感染者中所占构成比分别为 21.74%、6.91%、2.61%、0.70%、0.20%、0.20%、0.10%。常见 HPV 感染基因型为 HPV52、16、58 型,与黄春优等^[10]报道的常见基因型为 HPV16 型有所不同。HPV52 型阳性占感染患者的 1/4 以上,尤其在混合感染患者中,多数基因型最常混合 HPV52 型感染,无论是单一感染还是混合感染,HPV52 型在本地区均最为常见。近年来有相关研究显示,HPV52 型在我国许多地区已上升为常见的感染型别^[11-12]。然而,各基因型间的致病性不尽相同,原因可能为各基因型的感染形式不同。有报道指出,单一 HPV 持续感染可使宫颈癌的患病风险增加 19.9 倍,多重 HPV 持续性感染可使宫颈癌的患病风险增加 31.8 倍^[13-14]。由此可见,单一持续感染和混合感染情况是宫颈癌发生的主要危险因素,是否说明 HPV52 型会引起宫颈癌发生率的上升还有待进一步研究。本研究结果还显示,23 种基因型多重感染情况不尽相同,易发生混合感染的主要为 HPV35、45、66 型,分别有 75.00%、73.33%、70.27% 以混合感染形式存在,这些结果提示,在女性宫颈癌防治过程中,除 HPV16、18 型外,HPV52、35 型等感染也应该得到足够关注,临床在治疗过程中可根据检验结果进行评估,及时采取必要的干预措施。

宫颈癌及其癌前病变受多因素影响,生物学因素在宫颈癌发病中的作用在近年来的研究中备受重视。HPV 感染被公认为宫颈癌发病的确切病因,目前 HPV 的治疗并无特异性药物,通常以预防和改善自身免疫力为主,开展 HPV 检测和疫苗接种是预防宫颈癌最有效的措施。本研究结果显示,23 种 HPV 基因型中混合感染占比较高的为 HPV35、45、66、6、82 型,分别为 75.00%、73.33%、70.27%、67.44%、66.67%。在混合感染中,不同基因型混合感染的型别各有不同,其中与 HPV16 型混合感染常见的基因型依次为 HPV52、58、56、51、31 型,与 HPV18 型混合感染常见的基因型依次为 HPV52、53、16、68、51 型,与 HPV52 型混合感染常见的基因型依次为 HPV58、68、51、53、81 型,与 HPV58 型混合感染常见的基因型依次为 HPV52、81、16、59、56 型。表 3 结果显示,除 HPV52 基因型外的其他 22 种基因型,有 18

种 HPV 基因型与其混合感染频率最高,多重感染时多数基因型常混合 HPV52 型感染,各基因型混合感染组合模式各异。目前,已经上市的 HPV 疫苗有 2 价(HPV16、18 型)、4 价(HPV6、11、16、18 型)、9 价(HPV6、11、16、18、31、33、45、52、58 型) HPV 疫苗。仅 9 价 HPV 疫苗有较广泛的预防作用,但其价格较昂贵,普通家庭较难承受,因此,尽快研制适合不同地区不同人群的多价 HPV 疫苗对降低 HPV 阳性率和宫颈癌的发病率具有重要意义。也有报道指出,HPV 可能存在交叉免疫,在接种 2 价 HPV 疫苗的人群中,疫苗除对 HPV16、18 型感染有保护作用外,还对 HPV35、52、58、68 型有交叉保护作用^[15]。

综上所述,广州地区女性泌尿生殖道 HPV 感染以 HPV52、16、58 型较为常见,混合感染时多数基因型最常混合 HPV52 型,各基因型混合感染组合模式各异,分析 HPV 感染特征对宫颈癌防治和疫苗研发、接种有重要价值。本研究对多重感染组合模式的统计分析对本地区的 HPV 疫苗接种人群提供了一定的参考价值,期待随着 HPV 疫苗研究的进一步深入,会有更多适合不同区域流行病学特点的普价 HPV 疫苗上市。

参考文献

- [1] 何志晖,寇增强,徐爱强. HPV 感染及其免疫预防[J]. 中华预防医学杂志,2018,52(1):106-112.
- [2] 李筱梅,郑英,张庆. 宫颈癌发病的年轻化趋势与人乳头状瘤病毒感染的关系[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2000,16(12):37-38.
- [3] 邹媛,郭兴中,陈婕,等. 浙江地区妇女生殖道人乳头瘤病毒感染亚型的检测及流行病学分析[J]. 中华流行病学杂志,2010,30(3):353-354.
- [4] 包细俭,黄海滨,陶学育. 5 434 例女性泌尿生殖道 HPV 感染情况及 HPV 亚型分析[J]. 中国微生态学杂志,2020,32(1):68-71.
- [5] 苑晓微,张雯,何平,等. 人乳头状瘤病毒感染与阴道微生态环境之间的关系研究[J]. 中国性科学,2019,28(1):102-105.
- [6] 齐艳红. 宫颈病变筛查中宫颈液基薄层细胞学检查与 HPV DNA 检测的联合应用观察[J]. 山东医药,2016,56(19):58-59.
- [7] 王艳. 液基细胞、HPV 检测与阴道镜宫颈癌的筛查方面的应用研究[J]. 中国医疗器械信息,2018,24(20):56-57.
- [8] 王永红. 高危型人乳头瘤病毒持续感染的转阴对策[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版),2016,12(3):255-259.
- [9] 武晓敏,朱庆峰,周丽红,等. 宫颈高危型 HPV 感染患者与生殖器感染的关系及 HPV DNA 检测评价[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(23):3643-3646.
- [10] 黄春优,王碧霞,李华梅. HPV 单一感染与多重感染对宫颈病变影响的临床分析[J]. 中国医药科学,2019,9(23):136-138.

儿的 BNP 水平与肺部发育情况的分析,发现新生儿的 BNP 水平随着新生儿肺部病变程度的升高而逐渐上升,与本研究相符。

通过对新生儿合并小儿支气管肺发育不全的多因素 Logistic 回归分析,发现新生儿的机械通气时间在 7 d 以上、给氧时间在 25 d 以上均为影响新生儿的支气管肺发育不全的危险因素。长期对新生儿的机械性通气及给氧治疗在一定程度上可刺激新生儿的肺部组织炎性反应水平升高,同时,随着新生儿给氧治疗时间延长,在一定程度上可造成新生儿的自主通气功能下降,均在一定程度上造成了新生儿的肺部发育不全。

综上所述,极低出生体质量新生儿血清中 KL-6、BNP 水平与小儿支气管肺发育不全关系密切。

参考文献

[1] 牛莹. 糖皮质激素防治早产儿支气管肺发育不良的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(5): 360-363.

[2] 中国新生儿重症监护室协作性质量改进研究协作组. 我国 25 家Ⅲ级新生儿重症监护病房极低出生体质量儿出院结局的横断面调查[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(6): 394-400.

[3] 曹孟宸, 李娟, 孙伟. 极低及超低出生体质量儿肺出血的影响因素及预后分析[J]. 中国小儿急救医学, 2017, 24(8): 570-575.

[4] 曲宝明, 陈星, 韩永才, 等. 支气管肺发育不良患儿的高危因素分析及生后 3 年内的随访研究[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(3): 224-227.

[5] 张莉莉, 张军. CHD-PAH 孕妇妊娠期及分娩后血流动力学的变化及其妊娠结局[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(7): 438-444.

[6] HSIAO C C, CHANG J C, TSAO L Y, et al. Correlates of elevated interleukin-6 and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine

levels in tracheal aspirates from very low birth weight infants who develop bronchopulmonary dysplasia[J]. *Pediatr Neonatol*, 2017, 58(1): 63-69.

[7] PAN J, CHEN M W, NI W Q, et al. Clinical efficacy of pulmonary surfactant combined with budesonide for preventing bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants[J]. *Chin J Contem Pediatr*, 2017, 19(2): 137-141.

[8] MALAVOLTI A M, BASSLER D, ARLETTAZ-MIETH R, et al. Bronchopulmonary dysplasia—impact of severity and timing of diagnosis on neurodevelopment of preterm infants: a retrospective cohort study[J]. *BMJ Paediatrics Open*, 2018, 2(1): e000165.

[9] PRZEMYSŁAW K, MARCIN K, NOWICZEWSKI M, et al. Bronchopulmonary dysplasia in very and extremely low birth weight infants—analysis of selected risk factors[J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2017, 42(248): 71-75.

[10] SCHREINER C, SCHREINER F, CHRISTOPH H, et al. Glucocorticoid receptor gene variants and neonatal outcome in very-low-birth-weight preterm infants[J]. *Neonatology*, 2017, 111(1): 22-29.

[11] PARK J H, KIM C S, WON K S, et al. Asymmetry of cerebral glucose metabolism in very low-birth-weight infants without structural abnormalities[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0186976.

[12] XU S Z, HU X Y, ZHAO F, et al. Effect of pregnancy-induced hypertension syndrome on complications in very low birth weight preterm infants[J]. *Chin J Contem Pediatr*, 2017, 19(4): 402-404.

[13] 余增渊, 孙慧清, 李明超, 等. B 型脑钠肽与早产儿支气管肺发育不良的相关分析[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(6): 89-94.

(收稿日期: 2020-09-12 修回日期: 2021-01-11)

(上接第 1241 页)

[11] 李童, 李甜, 马永鹏, 等. 重庆地区人乳头瘤病毒各亚型感染情况的临床分析[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(16): 1979-1981.

[12] 姬川琰, 甘霖, 彭霖希, 等. 高危型 HPV 分型检测在宫颈疾病诊治中的应用价值[J]. 中国计划生育和妇产科, 2015, 7(6): 29-32.

[13] 劳国颖, 张文瓔, 刘平, 等. 人乳头瘤状病毒感染型别及多重感染与宫颈癌发病风险的关系研究[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(6): 493-496.

[14] 高爱华, 朱维培. 宫颈癌患者人乳头瘤病毒多重感染病原学特征分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13(8): 900-902.

[15] TOTA J E, STRUYF F, MERIKUKKA M, et al. Evaluation of type replacement following HPV16/18 vaccination: pooled analysis of two randomized trials[J]. *J Natl Cancer Ins*, 2017, 109(7): djw300.

(收稿日期: 2020-09-03 修回日期: 2020-12-27)