

论著·临床研究

山东省滨州市不同年龄女性 HPV 高危型感染率及 E6/E7 mRNA 表达情况分析*

李娜¹, 杨田田¹, 司秀文^{1△}, 张海涛²

(滨州医学院附属医院:1. 检验科;2. 神经外科, 山东 滨州 256600)

[摘要] 目的 探讨山东省滨州市不同年龄妇女人乳头瘤病毒(HPV)高危型感染率及 HPV E6/E7 mRNA 表达情况。方法 选取 2022 年 1—10 月在该院妇产科就诊行 HPV-DNA 分型检测的女性患者 10 887 例。按年龄分组(<30 岁组 2 180 例, 30~<40 岁组 3 222 例, 40~<50 岁组 3 438 例, ≥50 岁组 2 047 例)并统计 HPV-DNA 分型检测结果。在入选患者中分层随机选取 HPV-DNA 16 型阳性女性患者 250 例, 各年龄组 50 例, 统计其 HPV E6/E7 mRNA 检测结果, 比较不同年龄组女性患者 HPV-DNA 分型及 HPV E6/E7 mRNA 表达的差异。结果 10 887 例女性患者中阳性 1 666 例, 感染率为 15.3%, 其中高危型阳性 1 393 例, 占 83.6%(1 393/1 666), 低危型感染 273 例, 占 16.4%(273/1 666)。HPV 高危型阳性分布排前 5 位者依次为 HPV 16、52、58、33、18 型。不同年龄组女性患者感染率不同, HPV 感染年龄分布曲线呈“V”形。不同年龄 HPV-DNA 16 型阳性女性患者 HPV E6/E7 mRNA 阳性率不同, 40~<50 岁组、≥50 岁组女性患者 HPV E6/E7 mRNA 阳性率均高于 30~<40 岁组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。HPV-58 型 E6/E7 mRNA 阳性率、拷贝值均高于 HPV 16、18、52 型, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。HPV 高危型混合感染与单一感染 E6/E7 mRNA 表达存在差异。结论 通过开展 HPV-DNA 筛查工作及研究了解本地区 HPV 亚型的分布具有非常重要的价值。年轻妇女和围绝经期及以上妇女 HPV 感染风险较高。随年龄增加 HPV 16 型感染人群中 HPV E6/E7 mRNA 阳性率逐渐升高, 即发生宫颈病变的风险增加。不同 HPV 高危型感染 E6/E7 mRNA 阳性率、拷贝值均存在差异, 且 HPV 高危型混合感染者 E6/E7 mRNA 阳性率、拷贝值均高于单一感染者。

[关键词] 人乳头瘤病毒; HPV-DNA; 高危型感染; E6/E7 mRNA; 宫颈病变; 山东

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.22.008 中图分类号:R373;R737.33

文章编号:1009-5519(2024)22-3815-06 文献标识码:A

Analysis of HPV high-risk subtype infection rate and E6/E7 mRNA expression
in women of different ages in Binzhou City, Shandong Province*

LI Na¹, YANG Tiantian¹, SI Xiuwen^{1△}, ZHANG Haitao²

(1. Department of Laboratory; 2. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou, Shandong 256600, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the distribution of HPV infection and the expression of HPV E6/E7 mRNA in women of different age groups in Binzhou City, Shandong Province. **Methods** A total of 10 887 patients who have received HPV-DNA typing in the Department of Obstetrics and Gynecology of the Affiliated Hospital of Binzhou Medical University from January to October 2022 were selected. The results of HPV-DNA typing were grouped according to age group (<30 group 2 180 cases, 30~<40 group 3 222 cases, 40~<50 group 3 438 cases, ≥50 group 2 047 cases). Patients with HPV-DNA 16 positive were randomly selected for the HPV E6/E7 mRNA test results, including 50 patients of all ages. The differences of HPV-DNA typing and HPV E6/E7 mRNA expression in different age groups were compared. **Results** Among 10 887 female patients, 1 666 cases were positive, and the infection rate was 15.3%, among which 1 393 cases were high-risk positive, accounting for 83.6% (1 393/1 666), and 273 cases were low-risk infection, accounting for 16.4% (273/1 666). The top five HPV high-risk types were HPV types 16, 52, 58, 33 and 18 in turn. The infection

* 基金项目:山东省自然科学基金青年项目(ZR2020QH104)。

作者简介:李娜(1982—), 硕士研究生, 副主任技师, 主要从事临床检验诊断工作。△ 通信作者, E-mail: yayamimi@163.com。

rate of female patients in different age groups is different, and the age distribution curve of HPV infection is "V". The positive rate of HPV E6/E7 mRNA in female patients with HPV-DNA type 16 was different at different ages. The positive rate of HPV E6/E7 mRNA in female patients aged 40—<50 years and ≥ 50 years is higher than that in female patients aged 30—<40 years, the difference were statistically significant ($P < 0.05$). The positive rate and copy value of HPV type 58 E6/E7 mRNA were higher than those of HPV type 16, 18 and 52, the difference were statistically significant ($P < 0.05$). There were differences in E6/E7 mRNA expression between high-risk HPV mixed infection and single infection. **Conclusion** It is of great value to understand the distribution of HPV subtypes in this area through HPV-DNA screening and research. Young women and perimenopausal and above women are at higher risk of HPV infection. With the increase of age, the positive rate of HPV E6/E7 mRN in people infected with HPV type 16 gradually increases, that is, the risk of cervical lesions increases. The positive rate and copy value of E6/E7 mRNA in different HPV high-risk infections are different, and the positive rate and copy value of E6/E7 mRNA in mixed HPV high-risk infections are higher than those in single infection.

[Key words] Human papilloma virus; HPV-DNA; High-risk subtype infect; E6/E7 mRNA; Cervical lesions; Shandong

宫颈癌是威胁亚洲妇女健康的第二大恶性肿瘤^[1],而人乳头瘤病毒(HPV)感染是宫颈癌的明确病因,病毒生活周期中 DNA 含量变化情况和各种 mRNA 的表达与宫颈病变各阶段的发生及发展联系密切^[2]。作为一种小且无包膜的嗜上皮性 DNA 病毒,HPV 长度为 7 000~8 000 bp。HPV 基因组由 8 个开放阅读框和 1 个上游非编码区组成。开放阅读框由早期区——E 区(E1、2、4、5、6、7)和晚期区——L 区构成。E1、2 主要参与病毒的 DNA 复制,并调控早期某些基因的转录,E5、6、7 参与病毒癌蛋白的编码合成,L 区可合成 L1、2 种衣壳蛋白。上游非编码区无编码能力,参与 DNA 复制及转录调控^[3]。HPV 可通过直接或间接接触等方式传播,能导致人体黏膜组织良性增生,也可引发癌症。根据 HPV 和宫颈癌的相关风险程度可将其大致分为高危风险 HPV(HR-HPV)和低危风险 HPV(LR-HPV)。LR HPV 包括 HPV 6、42、43、44 型等亚型,可引起外阴内生殖器炎或并发外生殖器皮肤结缔组织良性病变,很小概率会导致宫颈癌。HR-HPV 包括 HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 型等亚型,有较高的概率可能引起宫颈癌和宫颈盆腔上皮内膜肿瘤。HR-HPV 在感染宫颈上皮基底细胞后处于游离状态,这种状态下的 HPV 通常 2 年内可自行消除^[4],但也有研究表明,同一亚型 HR-HPV 持续感染会促进病毒 DNA 与宿主 DNA 整合,E2 基因区破坏,其负性调节的 E6、7 基因过表达,翻译生成过量 E6、7 癌蛋白,最终导致宿主细胞癌变。E6/E7 mRNA 高表达是唯一一种可产生癌蛋白的途径,是病毒癌基因表达活性的标志物,是宫颈癌发生和进展的必要条件^[5]。癌症的发生及发展是一个受多因素影响的复杂病理变化

过程,如吸烟、化学物质接触、宿主环境等因素,这些因素与不同地域的生活环境与生活习惯关系密切,研究 HPV 基因型的分布特征对当地不同年龄妇女宫颈癌防治具有重要意义^[6]。本研究回顾性分析了山东省滨州地区不同年龄妇女 HPV 高危型感染率及 HPV E6/E7 mRNA 表达情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象 选取 2022 年 1—10 月在本院妇产科就诊并进行 HPV-DNA 分型检测的女性患者 10 887 例,平均年龄 21~61 岁,中位年龄 41 岁。按年龄分为小于 30 岁组 2 180 例、30~<40 岁组 3 222 例、40~<50 岁组 3 438 例、 ≥ 50 岁组 2 047 例。在入选患者中分层随机选取 HPV-DNA 16 型阳性女性患者 250 例,各年龄组 50 例。

1.1.2 仪器 HybriMax 医用核酸分子快速杂交仪(HHM-2)、杭州博日聚合酶链反应(PCR)扩增仪、冷光仪等。

1.1.3 试剂 潮州凯普生物化学有限公司生产的核酸提取试剂盒、PCR 试剂盒、杂交试剂盒等,以及科蒂亚生物技术有限公司生产的 HPV E6/E7 mRNA 检测试剂盒。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与储存

1.2.1.1 HPV-DNA 分型检测取材操作步骤 以窥阴器扩张宫颈口,擦去阴道黏液,将阴道刷置于宫颈口,轻轻旋转 5 圈后取出刷子,放入含有专用细胞保存液的标本管内,折断宫颈刷后旋紧盖子。

1.2.1.2 HPV E6/E7 mRNA 检测 取材方法同上,使用 HPV E6/E7 mRNA 专用的保存管。

1.2.2 HPV-DNA 分型检测方法 采用基因扩增技术及导流斑点杂交的原理,检测扩增产物与包被有型特异性探针膜的反向斑点杂交结果,对 21 种 HPV 基因型(包括高危型 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68 型;低危型 6、11、42、43、44、81 型)进行分型检测,操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.3 HPV E6/E7 mRNA 检测方法 采用支链 DNA 杂交信号扩增放大技术,操作步骤为支链裂解、核酸杂交信号捕获、核酸信号扩增放大、化学发光衍射、信号读取分析。严格按试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学处理 应用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率或构成比表示,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 χ^2 检验、单因素方差分析等。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV-DNA 分型检测结果 10 887 例女性患者中阳性 1 666 例,感染率为 15.3%,其中高危型阳性 1 393 例,占 83.6%(1 393/1 666),低危型阳性 273 例,占 16.4%(273/1 666)。1 393 例女性患者 HPV 高危型阳性分布排前 5 位者依次为 HPV 16 型 [24.8%(345/1 393)]、52 型 [(17.6%, 245/1 393)]、58 型 [(13.6%, 190/1 393)]、33 型 [(5.5%, 76/1 393)]、18 型 [(4.8%, 67/1 393)]。见表 1、2,图 1、2。

2.2 不同年龄组女性患者 HPV 高危型感染率比较 <30 岁组女性患者 HPV 高危型感染率相对较高,30~ <40 岁组女性患者 HPV 高危型感染率相对较低,之后随年龄增加 HPV 高危型感染率逐渐上升。 <30 、 ≥ 50 岁组女性患者 HPV 高危型感染率与 30~ <40 岁组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3、图 3。

表 1 HPV-DNA 分型检测结果[n(%)]

组别	n	阴性	阳性
<30 岁组	2 180	1 843(84.5)	337(15.5)
30~ <40 岁组	3 222	2 806(87.1)	416(12.9)
40~ <50 岁组	3 438	2 891(84.1)	547(15.9)
≥ 50 岁组	2 047	1 681(82.1)	366(17.9)

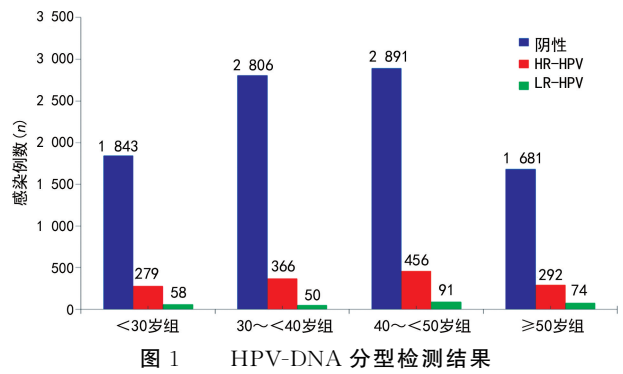
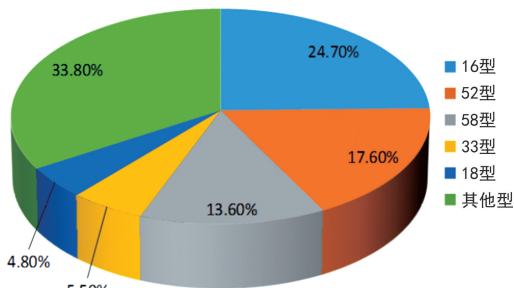


表 2 不同年龄组女性患者 HPV 高危型感染类型发布(n)

组别	n	16 型	18 型	33 型	39 型	51 型	52 型	53 型	58 型	66 型	68 型	其他型
<30 岁组	279	80	18	11	31	15	49	26	30	10	9	0
30~ <40 岁组	366	84	17	21	22	30	67	42	50	9	24	0
40~ <50 岁组	461	103	20	29	36	25	89	37	60	26	31	5
≥ 50 岁组	292	78	12	15	14	14	40	25	50	14	10	10



2.3 不同年龄组女性患者 HPV 16 型 E6/E7 mRNA 表达情况比较 不同年龄组女性患者 HPV 16 型 E6/E7 mRNA 表达趋势与 HPV 高危型感染率趋势相似。30~ <40 岁组女性患者 HPV E6/E7 mRNA 阳性率与 40~ <50 岁组、 ≥ 50 岁组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4、图 4。

2.4 4 种型别 HPV E6/E7 mRNA 阳性率、拷贝值比较 HPV-58 型 E6/E7 mRNA 阳性率、拷贝值均明显高于 HPV 16、18、52 型,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 不同年龄组女性患者 HPV 高危型感染率比较[n(%)]

组别	n	高危型阳性	低危型阳性
<30 岁组	2 180	279(12.8) ^a	58(2.7)
30~ <40 岁组	3 222	366(11.4)	50(1.7)
40~ <50 岁组	3 438	456(13.3)	91(2.6)
≥ 50 岁组	2 047	292(14.3) ^a	74(3.6)

注:与 30~ <40 岁组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.5 HPV 高危型混合感染组与单一感染组女性患者 E6/E7 mRNA 阳性率、拷贝值比较 HPV 高危型混合感染组女性患者 E6/E7 mRNA 阳性率、拷贝值

均明显高于单一感染组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

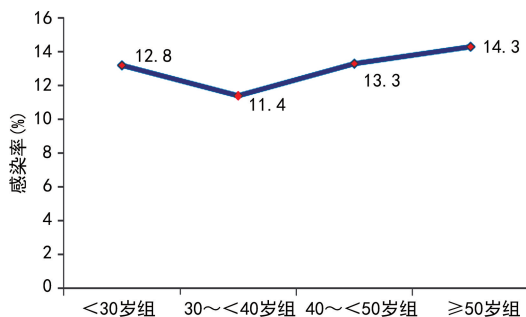


图 3 不同年龄组女性患者 HR 高危型感染率比较

表 4 不同年龄组女性患者 HPV 16 型 HPV E6/E7 mRNA 表达情况比较

组别	n	HPV E6/E7 mRNA 表达(n)		阳性率 (%)
		阳性	阴性	
<30 岁组	50	14	36	28.0
30~<40 岁组	50	9	41	18.0
40~<50 岁组	50	20	30	40.0 ^a
≥50 岁组	50	21	29	42.0 ^a

注:与 30~<40 岁组比较, ^a $P < 0.05$ 。

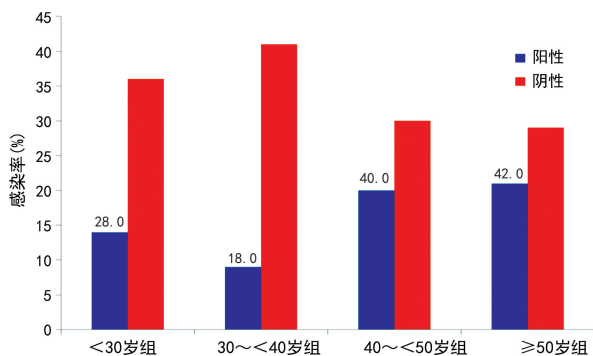


图 4 不同年龄组女性患者 HPV 16 型 HPV E6/E7 mRNA 表达情况比较

表 5 4 种型别 HPV E6/E7 mRNA 阳性率、拷贝值比较

HPV 类型	n	阳性率 (%)	拷贝值 (IU/mL)
16 型	345	43.4 ^a	6 964.3 ^a
18 型	67	29.4 ^a	3 157.0 ^a
52 型	245	50.5 ^a	7 780.1 ^a
58 型	190	59.0	21 519.0

注:与 HPV 58 型比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 6 HPV 高危型混合感染组与单一感染组女性患者 E6/E7 mRNA 阳性率、拷贝值比较

组别	n	阳性率 (%)	拷贝值 (IU/mL)
单一感染组	837	45.5	9 531.2
混合感染组	556	78.6 ^a	13 504.3 ^a

注:与单一感染组比较, ^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

3.1 HPV 高危型分布具有区域性差异 本研究 10 887 例女性患者中阳性 1 666 例,感染率为 15.3% (1 666/10 887)。低于聂姝芳等^[7]报道的 44.45%,高于肖和龙等^[8]和王月云等^[9]报道的 14.5%、14.5%。其中高危型 1 393 例,占 83.6% (1 393/1 666)。分布排前 5 位者依次为 HPV 16 型[24.8% (345/1 393)]、52 型[(17.6%, 245/1 393)]、58 型[(13.6%, 190/1 393)]、33 型[(5.5%, 76/1 393)]、18 型[(4.8%, 67/1 393)]。BAO 等^[10]通过 meta 分析发现,亚洲宫颈癌患者 HPV 感染的优势亚型为 16、18、58、33、52 型。国内多项大数据研究也表明,中国最常见的 5 种高危型 HPV 分别为 16、18、58、52、33 型^[11-14],93% 的宫颈癌由这 5 种高危型 HPV 感染所致^[15]。李明伟等^[16]研究表明,99.7% 的宫颈癌因感染 HPV 所致,其中 HPV 16、18 型长期反复感染是导致宫颈癌年轻化的主要原因。本研究结果与上述研究常见高危型的型别相符,但感染率有一定的差异,其原因可能包括流行病学调查基于不同人群、调查人群不同年龄存在差异^[17]。由于各地区经济条件和生活习惯差异较大,HPV 感染率及亚型分布表现出地域和种族差异。因此,为制定个体化的宫颈癌防控策略、实现科学预防的目标各地开展 HPV 筛查工作及研究具有非常重要的价值。

3.2 年龄是 HPV 高危型感染的一个重要影响因素 本研究结果显示,<30 岁组女性患者 HPV 高危型感染率较高,30~<40 岁组女性患者感染率下降,但之后随年龄增加感染率呈上升趋势。<30 岁组、≥50 岁组感染率均高于 30~<40 岁组,整体感染曲线呈“V”形分布,与徐汶津等^[18]研究结果一致。一些国内外研究结果也显示,HPV 感染型别的年龄分布曲线为“V”形^[19-20]。提示性活跃期女性 HPV 感染率明显上升,随着中国的时代发展变化越来越多年轻人的性生活理念也开始有了很大改变,容易接受婚前性生活或多个性伴侣的生活方式。因此,不洁的性生活习惯是导致 HPV 感染年轻化的一个重要因素。年龄大的女性虽然性生活相对减少,但由于更年期后雌激素水平下降,体内免疫功能降低,感染 HPV 的概率增高。表明女性 HPV 感染与年龄有关。

3.3 不同年龄组女性患者 HPV 16 型 E6/E7 mRNA 表达存在差异 在 HPV 的多种型别中,HPV 16 型一直是研究的焦点,国内外学者一致认为,HPV 16 型致病性最强,与宫颈癌及高度鳞状上皮内病变的关系最密切^[21]。本研究分析统计了不同年龄组 HPV-DNA 16 型阳性女性患者 HPV E6/E7 mRNA 表达情况,结果显示,HPV E6/E7 mRNA 阳性率与 HPV

高危型感染率分布相似,不同年龄女性患者 HPV E6/E7 mRNA 阳性率分布存在明显差异,30~<40 岁组女性患者 HPV E6/E7 mRNA 阳性率与 40~<50 岁、≥50 岁组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在 HPV 16 型者中 E6/E7 mRN 表达趋向于年轻化。E6/E7 mRNA 的高表达可促进宫颈病变的发生及发展,即感染 HPV 高危型且 HPV E6/E7 mRNA 高表达者发生宫颈癌变的风险较大^[22]。近年来,宫颈癌发病率趋向年轻化,与本研究 HPV 高危型感染率及 E6/E7 mRNA 阳性率在各年龄的分布变化趋势一致,提示年轻女性应不断提高宫颈癌防控意识,一方面主动参加宫颈癌早期筛查,尽早接种 HPV 疫苗;另一方面还要养成健康的性生活习惯,如保持安全性生活行为、不吸、不饮酒等。年龄大的妇女由于雌激素水平变化等因素引起机体免疫系统功能明显衰退,HPV 易感性增加及机体清除能力明显下降均导致宫颈癌变风险增加。

3.4 不同 HPV 高危型感染 E6/E7 mRNA 阳性率、拷贝值存在差异 有研究表明,在 HPV 高危型感染患者中 HPV 16 型感染率、E6/E7 mRNA 阳性率均最高^[23]。本研究在 1 393 例 HPV 高危型感染者中发现 E6/E7 mRNA 表达情况与既往研究有差别,HPV-58 型 E6/E7 mRNA 阳性率、拷贝值均高于 HPV 16、18、52 型,由此推测 HPV 高危型致癌性可能存在地域性差异。很多环境因素也会对 HPV 的转化作用产生影响,如电离辐射、香烟、其他病原微生物的共感染、饮食等^[24]。

3.5 HPV 高危型混合感染与单一感染 E6/E7 mRNA 阳性率、拷贝值存在差异 本研究结果显示,HPV 高危型混合感染组女性患者 E6/E7 mRNA 阳性率、拷贝值均明显高于单一感染组。由此推测,HPV 高危型混合感染可能通过提高病毒基因的转位、整合率从而使 HPV 致癌性增加。因此,对 HPV 高危型混合感染者是否要适度缩短宫颈病变的复查与随访时间尚需进一步研究。

综上所述,HPV 高危型分布具有区域性差异,通过开展 HPV-DNA 筛查了解本地区 HPV 亚型的分布具有非常重要的意义。年龄是 HPV 高危型感染的一个重要影响因素,年轻妇女和围绝经期及以上妇女 HPV 感染风险较高。HPV 16 型感染者 E6/E7 mRNA 表达随年龄分布而变化,随年龄增加 HPV 16 型感染者中 HPV E6/E7 mRNA 阳性率逐渐升高,即发生宫颈病变的风险增加。因此,年轻女性和围绝经期及以上女性需提高预防宫颈癌意识。不同 HPV 高危型感染者 E6/E7 mRNA 阳性率、拷贝值均存在差异,并且 HPV 高危型混合感染者 E6/E7 mRNA 阳性率、

拷贝值均高于单一感染者。

参考文献

- [1] 于露露,陈汶. 子宫颈癌筛查技术新进展[J]. 中华妇产科杂志,2015,63(4):312-315.
- [2] 吴泽妮,陈汶. 人乳头瘤病毒自然史与空间分布特征对宫颈癌筛查技术的影响[J]. 中华肿瘤杂志,2016,38(4):241-245.
- [3] VAN DOORSLAER K, TAN Q, XIRASAGAR S, et al. The papillomavirus episteme: a central resource for papillomavirus sequence data and analysis[J]. Nucleic Acids Res, 2013, 41(4): 571-578.
- [4] TJALMA W A, DEPUYDT C E. Cervical cancer screening: which HPV test should be used: L1 or E6/E7[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 170(1): 45-46.
- [5] 黄莎莎,郝登再,张岩,等. 高危型 HPV DNA 整合导致宫颈癌的作用机制和临床检测进展[J]. 遗传,2017,39(9):775-783.
- [6] CLIFFORD G M, GALLUS S, HERRERO R, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the international agency for research on cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis[J]. Lancet, 2005, 366(9490): 991-998.
- [7] 聂妹芳,李登清,黄民主,等. 11 461 例妇科门诊患者 HPV 亚型感染状况的研究[J]. 中国现代医学杂志,2011,21(27):3434-3438.
- [8] 肖和龙,琚雄飞,马剑玲,等. 惠州市成年女性 HPV 感染及其基因型分布[J]. 中南医学科学杂志,2013,41(4):361-364.
- [9] 王月云,彭绩,周海滨,等. 深圳市妇女子宫颈人乳头瘤病毒感染分子流行病学分析[J]. 中国慢性病预防与控制,2012,20(3):293-295.
- [10] BAO Y P, LI N, SMITH J S, et al. Human papillomavirus type distribution in women from Asia: a meta-analysis[J]. Int J Gynecol Cancer, 2008, 18(1): 71-79.
- [11] LU J F, SHEN G R, LI Q, et al. Genotype distribution characteristics of multiple human papillomavirus in women from the taihu river basin, on the coast of eastern China[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 226.
- [12] 杨小飞,谢宁娜,宋淑芳. 内蒙中部地区妇科门诊就诊患者宫颈 HPV 感染及与宫颈病变相关

性的研究[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(6): 446-451.

- [13] TANG Y, ZHENG L, YANG S, et al. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Southwest China: a cross-sectional five years study in non-vaccinated women[J]. Virol J, 2017, 14(1): 84.
- [14] 方莉, 韩瑜, 许媛, 等. 高危型 HPV 感染与宫颈癌前病变及宫颈癌的相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(4): 602-605.
- [15] 谢珊珊, 任鹏. 宫颈癌发病年轻化的趋势分析与相应对策[J]. 中医药管理杂志, 2018, 26(5): 10-12.
- [16] 李明伟, 林悦欢, 王嵘, 等. 广东江门地区 30 889 例妇科门诊妇女 HPV 感染型别分析[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(11): 1780-1783.
- [17] 方炳雄, 刘琪, 秦泽鸿, 等. 粤东地区 19 178 例宫颈样本 HPV 分型及其与宫颈病变的关系[J]. 广东医科大学学报, 2021, 39(1): 40-43.
- [18] 徐汶津, 欧凤荣, 王红, 等. 2 915 例女性 HPV 感染与年龄分层的现状研究[J]. 中国当代医药, 2018, 25(23): 186-188.
- [19] LACE M J, ANSON J R, KLINGELHUTZ A J, et al. Human papillomavirus (HPV) type 18

induces extended growth in primary human cervical, tonsillar, or foreskin keratinocytes more effectively than other high-risk mucosal HPVs[J]. J Virol, 2009, 83(22): 11784-11794.

- [20] 阿比丹·吐尔汗江, 杨润峰, 王恬, 等. 人乳头瘤病毒 16 型 E6/E7 基因 shRNA 真核表达载体构建及其对人宫颈癌 SiHa 细胞增殖及迁移能力的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(5): 392-396.
- [21] MEISAL R, ROUNGE T B, CHRISTIANSEN I K, et al. HPV genotyping of modified general primer-amplicons is more analytically sensitive and specific by sequencing than by hybridization[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0169074.
- [22] FENG S, ZHENG J, DU X, et al. Human papillomavirus was not detected by PCR using multiple consensus primer sets in esophageal adenocarcinomas in Chinese patients[J]. J Med Virol, 2013, 85(6): 1053-1057.
- [23] 胡元晶. 宫颈癌变进展中人乳头瘤病毒甲基化的研究[J]. 国际妇产科学杂志, 2013, 40(5): 443-445.

(收稿日期: 2024-02-02 修回日期: 2024-07-29)

(上接第 3814 页)

- [14] PASSERON T, ZOUBOULIS C C, TAN J, et al. Adult skin acute stress responses to short-term environmental and internal aggression from exposome factors[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2021, 35(10): 1963-1975.
- [15] 侯小美. 人脐带间充质干细胞源小细胞外囊泡对皮肤光老化的防御作用及机制研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2023.
- [16] HUANG C C, WEN H J, CHEN P C, et al. Prenatal air pollutant exposure and occurrence of atopic dermatitis[J]. Br J Dermatol, 2015, 173(4): 981-988.
- [17] ARNEDEO-PENA A, GARCIA-MARCOS L, CARVAJAL URUENA I, et al. Air pollution and recent symptoms of asthma, allergic rhini-

tis, and atopic eczema in schoolchildren aged between 6 and 7 years[J]. Arch Bronconeumol, 2009, 45(5): 224-229.

- [18] 陈丽, 杨玉妹, 丁飏. 基于时间序列模型对上海市某医院医院感染发病率的预测研究[J]. 中国消毒学杂志, 2024, 41(2): 156-158.
- [19] 尹沫涵, 石春蕊, 何苑, 等. 兰州市气态污染物对痤疮门诊就诊人次的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2021, 43(2): 180-187.
- [20] CHAO L, LU M, AN Z, et al. Short-term effect of NO₂ on outpatient visits for dermatologic diseases in Xinxiang, China: a time-series study[J]. Environ Geochem Health, 2021, 43(9): 1-11.

(收稿日期: 2024-03-11 修回日期: 2024-08-03)