

· 论 著 ·

桂西地区 3 315 例女性宫颈人乳头瘤病毒感染状况调查

韦必晓¹, 黄承乐¹, 黄小芳², 冯国钢¹, 胡勤春³, 王献民¹, 黄玉燕⁴

(右江民族医学院西南附属医院/百色市人民医院:1. 检验科;2. 儿科;3. 心胸外科;4. 血透室, 广西百色 530300)

摘要:目的 调查桂西地区女性的人乳头瘤病毒(HPV)的宫颈感染现状及基因型分布特点。方法 收集 3 315 例宫颈脱落细胞标本,采用凯普导流杂交进行 HPV 基因分型检测,对受检者感染结果进行统计分析。结果 HPV 总感染率是 21.30% (706/3 315), HPV 阳性感染者中,以高危型感染为主,占 89.52% (632/706)。HPV 感染型别中,以单一型感染为主,占 72.66% (513/706),二重感染占 22.10% (156/706)。21 种 HPV 亚型均有被检出, HPV 高危亚型检出率较高的有 HPV52 (26.77%)、HPV16 (15.30%)、HPV58 (15.01%)。HPV 低危亚型检出率较高的是 HPV CP8304 (11.90%)、HPV6 (3.68%)。不同年龄段妇女的 HPV 亚型分布有差异,在 ≤ 20 、 $>20\sim 30$ 、 $>30\sim 40$ 、 $>40\sim 50$ 、 $>50\sim 60$ 、 $>60\sim 70$ 、 >70 岁 7 个年龄段中,高危型 HPV 感染率分别是 21.62% (8/37)、19.26% (120/623)、17.66% (220/1246)、14.88% (153/1028)、16.83% (51/303)、15.52% (9/58)、30.00% (6/20),各组间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 10.019, P = 0.124$)。结论 桂西地区女性宫颈 HPV 感染主要以高危型、单一感染为主,感染率较高的 HPV 亚型依次是 HPV52、16、58 及 CP8304。

关键词:人乳头瘤病毒; 宫颈病变; 基因型; 广西

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.09.013

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)09-1192-04

Investigation on cervical HPV infection situation among 3 315 females in western Guangxi area

WEI Bixiao¹, HUANG Chengle¹, HUANG Xiaofang², FENG Guogang¹,HU Qinchun³, WANG Xianmin¹, HUANG Yuyan⁴

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pediatrics; 3. Department of Cardiothoracic Surgery;

4. Hemodialysis Room, Southwest Affiliated Hospital, Youjiang Medical University for

Nationalities/Baise Municipal People's Hospital, Baise, Guangxi 530300, China)

Abstract: **Objective** To investigate the infection status quo and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) infection situation among females in west Guangxi area. **Methods** Cervical exfoliative cells samples from 3 315 women were collected to detect HPV genotyping with Cape flow-through hybridization. Then the results were statistically analyzed. **Results** The overall HPV infection rate was 21.30% (706/3 315), in the females of HPV positive infection, the high-risk type infection was predominant, accounting for 89.52% (632/706). The HPV infection type was dominated by single type infection, accounting for 72.66% the double infection accounted for 22.10% (156/706). The 21 HPV subtypes were detected. The high-risk HPV subtypes with high detection rate were HPV52 (26.77%), HPV16 (15.30%) and HPV58 (15.01%). The low-risk HPV subtypes with high detection rate were HPV CP8304 (11.90%) and HPV6 (3.68%). The HPV subtypes were distributed differently at different ages. In 7 age groups of ≤ 20 , $>20\sim 30$, $>30\sim 40$, $>40\sim 50$, $>50\sim 60$, $>60\sim 70$, >70 years old, the infection rates of high risk HPV were 21.62% (8/37), 19.26% (120/623), 17.66% (220/1 246), 14.88% (153/1 028), 16.83% (51/303), 15.52% (9/58) and 30.00% (6/20) respectively, showing no statistically significant differences among them ($\chi^2 = 10.019, P = 0.124$). **Conclusion** Cervical HPV infection are mainly high-risk HPV subtypes and single type infection in females of western Guangxi area. The HPV subtypes with high infection rate are 52, 16, 58 and CP8304.

Key words: human papillomaviruses; cervical lesions; genotypes; Guangxi

人乳头状瘤病毒(HPV)是一组病毒的总称,在基底层细胞中潜伏。在鳞状上皮细胞中复制、增殖。大量研究证实,90%以上的子宫颈癌与高危型 HPV 的感染有关^[1]。而子宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一,其发病率仅次于乳腺癌,是一种经过医学干预可以使其发病率和病死率下降的恶性肿瘤^[2]。HPV 的基因分型有超过 120 种,不同 HPV 亚型的致病力不同,而各种亚型的分布却存在地域性差异^[3]。本研究通过对桂西地区 3 315 例女性宫颈 HPV 感染状况及其基因型进行分析,旨在为本地区的 HPV 防治工作和针对性疫苗研制提供基础实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 筛选的 3 315 例受检者是 2016 年 4—10 月在百色市人民医院妇产科门诊、妇产科病房及健康体检中心进行 HPV 检测的女性,回顾性收集受检者的临床信息,受检者的年龄为 16~80 岁,平均(39.09±9.66)岁。纳入标准:(1)广西百色市及周边(包括临近的贵州和云南)各县市的桂西地区居住超过 10 年的居民;(2)检测前处于非月经期和非妊娠情况;(3)检测前 24 h 无性生活及 3 d 内未使用阴道内用药物。本研究遵循的程序符合本院人体试验委员会制定伦理学标准,得到该委员会批准并征得受检者的知情同意。

1.2 仪器与试剂 基因组提取试剂盒、PCR 扩增试剂盒、杂交试剂盒均购自广东凯普生物科技股份有限公司, PTC-200 PCR 扩增仪购自美国 Bio-Rad 公司, HybriBio HB2012A 医用核酸分子快速杂交仪购自广东凯普生物科技股份有限公司, EXPERT 16K-R 台式高速冷冻离心机购自长沙市鑫奥仪器仪表有限公司。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 用棉拭子擦去宫颈口的分泌物, 再用宫颈刷在宫颈口顺时针旋转 3~5 圈, 折断多余的刷柄, 将刷头放入含有细胞保存液的标本管中, 封闭瓶盖, 做好标记, 及时送检。

1.3.2 HPV 分型检测 采用凯普公司 HPV 试剂盒提取和扩增 DNA, 并用 HybriBio HB2012A 杂交仪进行基因分型检测。凯普公司 HPV 基因型分型检测试剂盒采用基因扩增技术和导流杂交原理检测 21 个型别的 HPV 基因, 包括 15 种高危型: HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68; 6 种低危型: HPV6、11、42、43、44、CP8304(81)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 对数据进行统计和分析, 计数资料用百分数或率表示, 采用 χ^2 检验分析不同年龄组间 HPV 亚型分布的差异, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV 感染及基因分布情况 3 315 例受检者中, HPV 阳性者 706 例, 总感染率为 21.30%。其中感染高危型的受检者占感染人数的 89.52% (632/706), 感染低危型占感染人数的 10.34% (73/706), 高低危混合型感染占感染人数的 9.35% (66/706)。706 例 HPV 阳性者, 以单一亚型感染为主, 占 72.66% (513/706), 二重感染占 22.10% (156/706), 三重感染占 4.96% (35/706), 四重感染占 1.13% (8/706), 五重感染占 0.28% (2/706), 六重和七重感染者各 1 例, 分别占 0.14% (1/706)。

2.2 HPV 亚型总体分布情况 所有的 21 种 HPV 亚型均被检出。HPV 高危亚型占 HPV 阳性人数的 89.52% (632/706), 检出比例较高的依次为 HPV52(26.77%)、HPV16 (15.30%)、HPV58(15.01%)、HPV51(10.20%)。HPV 低危亚型占 HPV 阳性人数的 10.34% (73/706), 检出比例较高的是 HPV CP8304(81), 总感染率为 11.90% (84/706)。详细的 HPV 亚型分布见表 1。

表 1 桂西地区 706 例 HPV 阳性患者的亚型总体分布情况

HPV 亚型	感染例数(n)	感染率(%)
16	108	15.30
18	55	7.79
31	28	3.97
33	22	3.12
35	4	0.57
39	68	9.63
45	9	1.27
51	72	10.20
52	189	26.77
53	64	9.06
56	22	3.12
58	106	15.01
59	16	2.27

续表 1 桂西地区 706 例 HPV 阳性患者的亚型总体分布情况

HPV 亚型	感染例数(n)	感染率(%)
66	21	2.97
68	42	5.95
6	26	3.68
11	20	2.83
42	4	0.57
43	6	0.85
44	9	1.27
CP8304(81)	84	11.90

注: 706 例 HPV 阳性者, 多重感染型别的各亚型单独参与计数, 共计 975 个亚型。

2.3 HPV 亚型在单一感染和多重感染中的分布情况 所检测的 21 种亚型中, 各亚型大部分以单一型感染为主, 其中 HPV16、18、35、39、51、52、53、58、66、68、42、44、81 这 13 种亚型单一型感染所占的比例均超过了 50%。单一型感染比例最高的是 HPV42、16、18 和 39 型, 分别占感染人数的 75.0% (3/4)、61.10% (66/108)、60.00% (33/55)、60.30% (41/68)。HPV59、43、45 单一型感染所占的比例最低, 分别占感染人数的 12.50% (2/16)、16.70% (1/6)、22.20% (2/9)。在多重感染中, 三重及三重以上感染的例数仅占总感染例数的 6.66% (47/706), 多重感染的主要类型是二重感染。在二重感染中, HPV52、58、16、81 的感染例数最多, 分别为 62、32、28、28 例, 详细情况见表 2。

表 2 HPV 各亚型在单一感染和多重感染中的分布情况[n(%)]

HPV 亚型	单一感染	二重感染	三重感染及以上	合计
16	66(61.11)	28(25.92)	14(12.96)	108(100.00)
18	33(60.00)	15(27.27)	7(12.73)	55(100.00)
31	10(35.71)	8(28.57)	10(35.71)	28(100.00)
33	10(45.45)	8(36.36)	4(18.18)	22(100.00)
35	2(50.00)	2(50.00)	0(0.00)	4(100.00)
39	41(60.29)	20(29.41)	7(10.29)	68(100.00)
45	2(22.22)	3(33.33)	4(44.44)	9(100.00)
51	42(58.33)	20(27.78)	10(13.89)	72(100.00)
52	106(56.08)	62(32.80)	21(11.11)	189(100.00)
53	35(54.69)	18(28.12)	11(17.19)	64(100.00)
56	8(36.36)	6(27.27)	8(36.36)	22(100.00)
58	55(51.89)	32(30.19)	19(17.92)	106(100.00)
59	2(12.50)	9(56.25)	5(31.25)	16(100.00)
66	11(52.38)	5(23.81)	5(23.81)	21(100.00)
68	21(50.00)	15(35.71)	6(14.29)	42(100.00)
6	8(30.77)	13(50.00)	5(19.23)	26(100.00)
11	9(45.00)	7(35.00)	4(20.00)	20(100.00)
42	3(75.00)	0(0.00)	1(25.00)	4(100.00)
43	1(16.67)	5(83.33)	0(0.00)	6(100.00)
44	5(55.56)	3(33.33)	1(11.11)	9(100.00)
CP8304(81)	43(51.19)	28(33.33)	13(15.48)	84(100.00)

注: 706 例 HPV 阳性者, 多重感染型别的各亚型单独参与计数, 共计 975 个亚型。

2.4 HPV 感染与年龄分布情况 三类 HPV 感染类型(高危型、低危型、高低危混合型)的感染分布情况与年龄有关,按照年龄段将受检者分为 7 组(≤ 20 、 $>20\sim 30$ 、 $>30\sim 40$ 、 $>40\sim 50$ 、 $>50\sim 60$ 、 $>60\sim 70$ 、 >70 岁),不同年龄段的 HPV 感染情况不同。7 个年龄段的 HPV 感染类型分布,见表 3。各年龄段总感染率的组间比较差异均无统计学意义($\chi^2 = 10.556$, $P = 0.103$);各年龄段高危型感染率的各组间比较差异无统计

学意义($\chi^2 = 10.019$, $P = 0.124$);各年龄段的高危型感染率及总感染率均呈"U"型分布,而各年龄段的高危型感染例数及总感染例数均呈反"U"型分布;各年龄段低危型感染率的各组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 3.270$, $P = 0.774$);各年龄段高低危混合型感染率的各组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 40.571$, $P < 0.05$)。

表 3 3 315 例桂西地区女性不同年龄段 HPV 感染分布情况

年龄段(岁)	受检例数(n)	高危型感染率[n(%)]	低危型感染率[n(%)]	高、低危型混合感染[n(%)]	总感染率[n(%)]
≤ 20	37	8(21.62)	1(2.70)	5(13.51)	13(35.13)
$>20\sim 30$	623	120(19.26)	20(3.21)	15(2.41)	156(25.04)
$>30\sim 40$	1 246	220(17.66)	26(2.09)	14(1.12)	259(20.79)
$>40\sim 50$	1 028	153(14.88)	16(1.56)	19(1.85)	190(18.48)
$>50\sim 60$	303	51(16.83)	9(2.97)	7(2.31)	67(22.11)
$>60\sim 70$	58	9(15.52)	1(1.72)	6(10.34)	15(25.86)
>70	20	6(30.00)	0(0.00)	0(0.00)	6(30.00)
合计	3 315	567(17.10)	73(2.20)	66(1.99)	706(21.30)

3 讨 论

宫颈癌是仅次于乳腺癌的女性第二大常见妇科恶性肿瘤,严重危害着女性的生殖健康^[4]。我国每年宫颈癌新增患者约 7.5 万例,其中约 3 万例患者死亡^[5]。HPV 是促使子宫内上皮样瘤变及宫颈癌发生的重要因素^[6],而高危型 HPV 持续性感染是宫颈癌和癌前病变的主要原因^[7]。流行病学研究表明,不同 HPV 亚型的致病性存在显著差异,某些亚型的 HPV 主要与宫颈癌有关,其持续感染可导致宫颈癌^[8-9]。国际癌症研究所也提出,应用 HPV 检测筛查宫颈癌时,必须考虑不同亚型 HPV 致癌性的差异^[10]。因此,明确我国各地区 HPV 感染的年龄和基因型分布,对我国 HPV 疫苗的研发和宫颈癌的早期防治具有重要意义。目前,HPV 亚型鉴定已超过 120 种,不同亚型引起的病变不同,不同地区 HPV 的总感染率也有差异,但基本上都以高危型为主。例如昆明地区 HPV 总感染率为 16.90%,高危型占 84.90%^[11];天津地区总感染率为 31.60%,高危型占 63.35%^[12];贵州地区总感染率为 34.47%,高危型占 85.86%^[13]。本研究中,桂西地区 3 315 例妇女 HPV 总感染率为 21.30%,高危型占 89.52%,总感染率及高危型所占比率均比昆明地区稍高,与其他地区相比有所差别。总之,尽管各地区的总感染率不尽相同,但感染型别都以高危型为主,提示临床要加强对高危型 HPV 感染的预防和对适龄女性的普查。长时间感染某种亚型 HPV 会增加感染另一种型别 HPV 的概率,而 HPV 的多重感染对宫颈病变发展有促进作用,HPV 感染状态的检测可以对宫颈癌的发生风险进行早期预测^[14]。本研究中,HPV 多重感染者占有感染例数的 27.34%,大多以二重感染为主,其中 HPV52、58、16、81 是多重感染例数最多的 4 个亚型,提示这 4 个型别可能会增加其他型别感染的机会,这也与李永川等^[15]的结论相近。HPV 各亚型的分布存在地区性差异,Vinodhini 等^[16]研究发现,在较发达地区 HPV 感染最常见的是 HPV16,其次为 HPV18、58、52、31。东亚和东南亚地区 HPV 主要感染型别依次为 HPV16、52、58,南亚和东非地区主要是 HPV16、18、31,北美地区主要

是 HPV16、18、45,西欧地区主要是 HPV16、33、51。本研究中,HPV 感染型别由高到低依次是 HPV52、16、58,该结果与东亚和东南亚地区感染型别类似,也与曾昭瑛等^[17]的研究相近,不过感染率最高的是 HPV52 型而非 HPV16 型,这与国内其他地区报道的结果有差异,如在河南 HPV 感染率前四位是 HPV16、43、58、52^[18],广东省是 HPV52、6、16、43^[19],陕西是 HPV16、58、18、33^[20],内蒙古是 HPV16、58、51、54^[21]。这可能与百色地区地处滇、黔、桂三省交界的特殊地理位置相关。目前研发上市的 HPV 疫苗大多是 Cervarix(英国 Glaxo Smith Kline 公司)和 Gardasil(美国 Merck 公司)生产,Cervarix 疫苗只能预防 HPV16 和 HPV18,Gardasil 疫苗也只能预防 HPV 6、11、16、18,因此为了预防不同亚型的 HPV,有效防治本地区的 HPV 的传播,应加强本地区针对性的疫苗研制。本研究结果显示,桂西地区不同年龄段妇女的 HPV 总感染率和高危型感染率呈"U"型分布,低危型和高低危混合型 HPV 感染率在不同年龄段的分布中,以 ≤ 30 岁和 >60 岁 2 个年龄段为感染的高峰期。这估计与 ≤ 30 岁人群的性行为相对比较活跃有关(HPV 主要通过性接触传播),而中老年人较高的感染率可能与机体免疫力下降有关。本研究还发现,总感染例数和高危型 HPV 感染例数在不同年龄段中呈反"U"型分布,低危型和高低危混合型感染例数同样也是两端少、中间居多的趋势。以上的情况可能是因为女性 HPV 感染途径主要为性传播,女性患者在绝经期前性生活比较活跃,即使接受药物治疗后也极易再次感染,这使感染例数累计增多,而绝经后患者性生活急剧减少,药物或手术治疗后却不易再次感染,感染例数也随之减少。由于 HPV 感染的分布存在地域性差异,因此对本地区 HPV 感染状况的调查和分析,了解本地区 HPV 基因型分布特点,对本地区宫颈癌的预防和监测及针对性的疫苗研制有重要意义。

参考文献

[1] Fanta BE. The distribution of Human Papilloma Virus in-

- fection in women with cervical histological abnormalities from an area with high incidence of cervical cancer[J]. *Ethiop Med J*, 2005, 43(3): 151-158.
- [2] 李毅. 宫颈病毒感染与宫颈癌相关因素研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2008, 18(8): 1107-1108.
- [3] Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer[J]. *Lancet*, 2007, 370(9590): 890-907.
- [4] Petry KU. HPV and cervical cancer[M]// Petry KU. *Breast and gynecological cancers*. New York, USA: Springer, 2014: 59-62.
- [5] 张兴亮, 许俐, 王志萍. 宫颈癌相关危险因素致病风险的 Meta 分析[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2012, 50(1): 155-160.
- [6] Srivastava S, Shahi UP, Dibya A, et al. Distribution of HPV genotypes and involvement of risk factors in cervical lesions and invasive cervical cancer: a study in an Indian population [J]. *Int J Mol Cell Med*, 2014, 3(2): 61-73.
- [7] Pierce Campbell CM, Menezes LJ, Paskett ED, et al. Prevention of invasive cervical cancer in the United States: past, present and future [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(9): 1402-1408.
- [8] Motoyama S, Ladines-Llane CA, Luis Villanueva S, et al. The role of human papilloma virus in the molecular biology of cervical carcinogenesis [J]. *Kobe J Med Sci*, 2004, 50(12): 9-19.
- [9] 刘红彦, 赵晓丽, 郭社珂. 河南地区不同程度宫颈病变组织人乳头瘤病毒病毒感染情况分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2012, 26(9): 844-846.
- [10] Cogliano V, Baan R, Straif K, et al. Carcinogenicity of human papillomaviruses [J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(4): 204-209.
- [11] 黄雅, 冯玉昆, 周卓君, 等. 昆明地区妇女宫颈 HPV 感染状况[J]. *昆明医学院学报*, 2007, 28(2B): 71-76.
- [12] 李翀, 郑旭. 天津地区 4 232 例妇女宫颈 HPV 感染基因谱分析[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(10): 1571-1573.
- [13] 袁艳, 王焰, 马莉, 等. 贵州地区 8 102 例就诊妇女 21 种 HPV 亚型检测结果分析[J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(9): 1159-1161.
- [14] Janssen RS, Holtgrave DR, Valdiserri RO, et al. The serostatus approach to fighting the HIV epidemic: prevention strategies for infected individuals [J]. *Am J Public Health*, 2001, 91(7): 1019-1024.
- [15] 李永川, 徐含青, 赵娜, 等. 重庆地区 32 882 例女性宫颈癌人乳头瘤病毒的感染状况调查[J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38(9): 1031-1034.
- [16] Vinodhini K, Shanmughapriya S, Das BC, et al. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285(3): 771-777.
- [17] 曾昭瑛, 李亚娜, 苏建荣. 1 294 例女性高危型人乳头瘤病毒基因分型结果回顾性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(6): 796-800.
- [18] 智艳芳, 李肖甫, 班振英, 等. 河南地区女性 HPV 感染及基因型分布研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(9): 660-664.
- [19] 杨笑琼, 肖翔, 钟阳青, 等. 2 816 例妇女宫颈脱落细胞人乳头瘤病毒的检测结果分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(13): 1862-1863.
- [20] 李军, 王一羽, 田小飞, 等. 陕西省人乳头瘤病毒基因分型检测分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2014, 48(3): 192-196.
- [21] 李世君, 王芳. 1 803 例女性人乳头瘤病毒基因分型检测及感染情况分析[J]. *内蒙古医学杂志*, 2016, 48(1): 46-48.

(收稿日期: 2016-12-14 修回日期: 2017-02-08)

(上接第 1191 页)

- 成纤维细胞生物学特性的影响及与创面愈合的关系[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2006, 20(9): 873-876.
- [3] 李凤玉, 王舒琦, 刘秀芳. 内毒素对人皮肤成纤维细胞基因表达谱的影响[J]. *华南国防医学杂志*, 2011, 25(2): 104-110.
- [4] 黄勇, 任林森, 岑瑛. 瘢痕成纤维细胞培养及其生物学行为的实验研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 1998, 12(6): 332-335.
- [5] Angadi PV, Krishnapillai R. Evaluation of PTEN immunorexpression in oral submucous fibrosis: role in pathogenesis and malignant transformation[J]. *Head Neck Pathol*, 2012, 6(3): 314-321.
- [6] Liu S, Parapuram SK, Leask A. Fibrosis caused by loss of PTEN expression in mouse fibroblasts is crucially dependent on CCN2 [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(11): 2940-2944.
- [7] He Z, Gao Y, Deng Y, et al. Lipopolysaccharide induces lung fibroblast proliferation through Toll-like receptor 4 signaling and the phosphoinositide 3-kinase-Akt pathway [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35926.
- [8] Chung EJ, Lee HK, Jung SA, et al. Transduction of PTEN proteins using the tat domain modulate TGF- β 1-mediated signaling pathways and transdifferentiation in subconjunctival fibroblasts [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(1): 379-386.
- [9] Zheng L, Chen X, Guo J, et al. Differential expression of PTEN in hepatic tissue and hepatic stellate cells during rat liver fibrosis and its reversal[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(6): 1424-1430.

(收稿日期: 2016-12-15 修回日期: 2017-02-09)