

上海长宁地区 HPV 感染现状及基因型分布研究

王立平, 贾亦斐, 徐伟红[△]

(上海交通大学医学院附属同仁医院检验科, 上海 200336)

摘要:目的 通过分析上海长宁地区不同年龄段妇女人乳头状瘤病毒(HPV)感染流行现状,总结地区内妇女 HPV 亚型分布的特点,为该地区指导临床防治早期宫颈癌及癌前病变提供可靠依据,并能针对性的预防 HPV 的感染。方法 采用聚合酶链反应-反向点杂交技术(PCR-Reverse Dot Blot)对 17 802 例宫颈脱落细胞进行 HPV 基因分型检测。分析 HPV 总感染率、各亚型感染率及年龄分布特征。结果 该地区 HPV 总感染率为 25.64%(4 565/17 802)。由于多重感染的关系,4 565 例患者的 HPV 亚型的实际检出频数为 7 343 次。年龄分层显示 15~<20 岁感染率最高(35.38%),HPV 感染率的差异在不同年龄段患者间比较差异有统计学意义($\chi^2=100.09, P<0.05$)。高危型亚型感染中比例最高的为 HPV52,低危型为 HPV81。4 565 例阳性标本中单一亚型的感染率为 60.79%,多重感染率为 39.21%($\chi^2=353.45, P<0.05$)。感染率最高的 5 种亚型依次为 HPV52、16、53、81 和 58。结论 上海长宁地区 HPV 感染分布以单一亚型感染为主,在亚型类别和年龄分布上存在明显的异质性,且感染人群以年轻人为主。

关键词:人乳头状瘤病毒; 基因型; 上海

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.24.019

中图法分类号:R737.33

文章编号:1673-4130(2019)24-3017-05

文献标识码:A

Study on the status and genotype distribution of HPV infection in Changning District of Shanghai

WANG Liping, JIA Yifei, XU Weihong[△]

(Department of Clinical Laboratory, TongRen Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200336, China)

Abstract: Objective To provide basis for clinical prevention of HPV infection and prevention of early cervical lesions, we have analyzed the epidemic situation of human papillomavirus (HPV) infection among women of different age groups in Changning area of Shanghai, the distribution characteristics of HPV subtypes, to provide reliable basis for guiding clinical prevention and treatment of early cervical cancer and precancerous lesions in this area, and to prevent the HPV infection. **Methods** We used PCR-Reverse Dot Blot to detect the infection and genotype of HPV in 17 802 female cervical exfoliated cells, and then analyzed of the total infection rate of HPV, the infection rate of various subtypes and the age distribution characteristics. **Results** The total infection rate of human papillomavirus in this area was 25.64% (4 565/17 802). Due to the presence of multiple infections, the actual detection frequency of HPV subtypes in 4 565 patients was 7 343. High-risk HPV infection rate appeared a peak at the age of 15 —<20 by age stratification with statistical difference ($\chi^2=100.09, P<0.05$). HPV52 was the most common high-risk type, and low-risk type subtype was HPV81. The HPV infection rate of onefold type was significantly higher than multiple type (60.79% vs. 39.21%, $\chi^2=353.45, P<0.05$) in 4 565 cases. According to the probability of infection, the most common five subtypes of infection were HPV 52, 16, 53, 81, 58. **Conclusion** HPV infection in Changning District of Shanghai is mainly single infection. There is obvious heterogeneity in HPV subtypes and age distribution, and the majority of the infected population is young people.

Key words: human papilloma virus; genotype; Shanghai

宫颈癌是恶性程度仅次于乳腺癌的一种最为常见的女性生殖系统恶性肿瘤,它严重威胁着全世界

妇女的身体健康和生命安全^[1-2]。人乳头状瘤病毒(HPV)是一种嗜上皮病毒,具有种属特异性,主要潜

作者简介:王立平,男,主管技师,主要从事微生物及感染研究。△ 通信作者, E-mail: xu_weihong@163.com。

本文引用格式:王立平,贾亦斐,徐伟红.上海长宁地区 HPV 感染现状及基因型分布研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(24):3017-3021.

于表皮内基底细胞,目前临床能鉴定出的亚型有 40 余种,流行病学和基础研究已经证实,持续性的 HPV 感染是子宫颈癌及其癌前病变的最主要病因之一^[3],在宫颈癌患者中,99.7% 的患者都存在不同程度的 HPV 感染^[4],且有年轻化的趋势。其他报道证实,HPV 流行状况、感染峰龄和病毒亚型类型在不同的地区、不同的地理环境和种族之间也存在差异^[5-6]。为了解上海长宁地区女性 HPV 感染现状及基因型分布,本研究以 17 802 例临床样本为研究对象,分析了不同年龄段、不同基因型患者的单一感染和多重感染的分布特点,为今后子宫颈癌及其癌前病变的临床预防、诊断及治疗评估提供依据及合理性建议。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 9 月至 2018 年 8 月在上海交通大学医学院附属同仁医院妇科门诊就诊及体检的 17 802 例女性患者,年龄 15~95 岁,平均(36.38±11.37)岁,年龄区间划为 15~<20 岁、20~<25 岁、25~<30 岁、30~<35 岁、35~<40 岁、40~<45 岁、45~<50 岁、50~<55 岁、55~<60 岁、≥60 岁。

1.2 仪器与试剂 购于亚能生物技术(深圳)有限公司的 HPV 基因分型(23 型)检测试剂盒(PCR-反向点杂交法),金属干锅浴,Hema9600 型基因扩增仪。

1.3 方法 使用一次性宫颈脱落细胞采集器进行采样,采样时将宫颈刷置于子宫颈外口鳞柱交界处,按操作说明采样后将宫颈刷头部放入洗脱管中立即送检。实验步骤严格按照试剂盒操作规程进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计数资料经 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同年龄段患者 HPV 感染状况 在 17 802 例标本中,HPV 阳性的标本有 4 565 例,感染率为 25.64%,在不同年龄分组中,以 15~<20 岁感染率(35.38%)最高。不同年龄段患者 HPV 感染率比较,差异有统计学意义($\chi^2=100.09, P<0.05$),见表 1。

2.2 不同 HPV 亚型的感染及分布情况 在 17 802 例女性标本中,共检测出 23 种亚型,其中低危型为 HPV6、11、42、43、81、83,高危型为 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82;多重感染者所有亚型均有检出,考虑到多重感染的情况,按单一型别 HPV 累计感染的频次数,计算各亚型感染构成比,HPV 亚型的感染频次数为 7 343 次。高危型中,HPV52 的感染率最高,占 3.14%(1 038/17 802);其次为 HPV16,占 2.02%(598/17 802)。高危型的感染以 HPV52、16、53 最常见,构成比分别为 14.14%(1 038/7 343)、8.14%(598/7 343)、7.93%(582/7 343)。低危型以 HPV81、42、43 型多见,构成比分别为 7.11%(522/7 343)、5.11%(375/7 343)、4.96%(364/7 343)。HPV 感染前 5 位亚型依次为 HPV52、16、53、81、58。其中,在 15~<20 岁年龄段感染率最高的并非 HPV52 亚型,而是 HPV16 亚型,感染率为 11.70%(20/171)。见表 2。在 4 565 例阳性病例中,单一感染例数 2 775 例(占 60.79%),多重感染例数 1 790 例,占(39.21%),差异有统计学意义($\chi^2=353.45, P<0.05$)。见表 3。

表 1 不同年龄段患者 HPV 感染率比较

年龄(岁)	n	阳性(n)	阴性(n)	感染率(%)
15~<20	195	69	126	35.38
20~<25	1 749	599	1 150	34.25
25~<30	3 878	1 009	2 869	26.02
30~<35	3 514	873	2 641	24.84
35~<40	2 639	639	2 000	24.21
40~<45	1 844	409	1 435	22.18
45~<50	1 567	362	1 205	23.10
50~<55	959	246	713	25.65
55~<60	646	165	481	25.54
≥60	811	194	617	23.92
合计	17 802	4 565	13 237	25.64

表 2 不同年龄段患者 HPV 基因型分布(n)

HPV 基因型	15~<20 岁	20~<25 岁	25~<30 岁	30~<35 岁	35~<40 岁	40~<45 岁	45~<50 岁	50~<55 岁	55~<60 岁	≥60 岁	合计
HPV6	8	46	45	33	20	16	13	15	1	2	199
HPV11	4	13	20	16	11	9	7	2	2	6	90
HPV16	20	104	138	114	72	41	40	30	16	23	598
HPV18	7	44	69	66	42	22	12	20	8	10	300
HPV31	6	25	42	42	18	18	14	14	7	6	192
HPV33	8	40	52	48	20	10	12	23	7	14	234
HPV35	3	15	28	18	19	18	10	8	10	10	139
HPV39	4	32	61	32	28	18	16	11	8	7	217

续表 2 不同年龄段患者 HPV 基因型分布 (n)

HPV 基因型	15~<20 岁	20~<25 岁	25~<30 岁	30~<35 岁	35~<40 岁	40~<45 岁	45~<50 岁	50~<55 岁	55~<60 岁	≥60 岁	合计
HPV42	12	42	79	82	47	28	26	23	17	19	375
HPV43	9	57	99	65	47	21	27	20	10	9	364
HPV45	0	12	19	25	12	14	10	8	2	4	106
HPV51	7	79	121	86	62	42	35	14	11	20	477
HPV52	9	154	244	173	139	83	82	47	44	63	1 038
HPV53	5	80	142	99	77	45	48	33	21	32	582
HPV56	6	44	56	46	39	20	22	14	13	13	273
HPV58	5	72	130	103	56	43	28	24	18	29	508
HPV59	9	47	63	67	36	23	19	11	13	10	298
HPV66	8	42	61	42	36	16	12	14	8	6	245
HPV68	8	58	69	84	58	22	30	18	18	19	384
HPV73	5	15	16	15	8	6	6	3	2	4	80
HPV81	9	71	115	93	63	47	51	26	23	24	522
HPV82	1	9	15	14	4	3	4	2	4	2	58
HPV83	3	5	9	11	9	6	6	5	6	4	64
TOTAL	171	1 126	1 718	1 404	958	611	575	435	324	336	7 343

表 3 不同 HPV 基因型感染类型分布 [n (%)]

HPV 基因型	单一感染	多重感染
HPV6	62(1.36)	75(1.64)
HPV11	30(0.66)	30(0.66)
HPV16	238(5.21)	121(2.65)
HPV18	110(2.41)	80(1.75)
HPV31	66(1.45)	60(1.31)
HPV33	85(1.86)	64(1.40)
HPV35	44(0.96)	51(1.12)
HPV39	76(1.66)	65(1.42)
HPV42	138(3.02)	99(2.17)
HPV43	137(3.00)	90(1.97)
HPV45	43(0.94)	20(0.44)
HPV51	182(3.99)	113(2.48)
HPV52	479(10.49)	80(1.75)
HPV53	230(5.04)	122(2.67)
HPV56	97(2.12)	79(1.73)
HPV58	186(4.07)	135(2.96)
HPV59	93(2.04)	112(2.45)
HPV66	78(1.71)	89(1.95)
HPV68	150(3.29)	84(1.84)
HPV73	25(0.55)	30(0.66)
HPV81	184(4.03)	153(3.35)
HPV82	22(0.48)	14(0.31)
HPV83	20(0.44)	24(0.53)
合计	2 775(60.79)	1 790(39.21)

4 565 例阳性标剔除重复病例,将感染者分为高危型(HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82)3 916 例和低危型(HPV6、11、42、43、81、83)649 例,高危型感染 3 916 例(85.78%),以 25~<30 岁构成比最高(22.04%);低危型感染 649 例(14.22%),以 25~<30 岁构成比最高(20.49%)。见表 4。阳性病例中高危型和低危型感染率在各年龄段比较,差异无统计学意义($\chi^2=13.97, P=0.123$)。

表 4 不同年龄段患者 HPV 高危型和低危型占比 [n (%)]

年龄(岁)	高危型(n=3 916)	低危型(n=649)
15~<20	58(1.48)	9(1.39)
20~<25	511(13.05)	64(9.86)
25~<30	863(22.04)	133(20.49)
30~<35	747(19.06)	131(20.18)
35~<40	549(14.02)	100(15.41)
40~<45	357(9.12)	61(9.40)
45~<50	308(7.87)	61(9.40)
50~<55	204(5.21)	43(6.63)
55~<60	142(3.63)	28(4.31)
≥60	177(4.52)	19(2.93)
合计	3 916(100.00)	649(100.00)

3 讨 论

女性 HPV 感染非常普遍,研究证实人群中 HPV 的感染率约为 20%~46%^[7],且不同地区人群 HPV 感染率波动较大。根据癌症发生的风险高低,HPV 亚型可分为低危型和高危型,而高危型 HPV 感染与

宫颈鳞状上皮内瘤变和宫颈浸润之间有着密切的相关性^[8]。本研究调查了上海长宁地区 17 802 例女性患者 HPV 的感染状况,结果表明其中阳性标本总共 4 565 例,感染率为 25.64%,与北京地区(25.20%)相近,但均高于哈尔滨(20.10%)、广西桂林(23.30%),这表明 HPV 的感染具有地区差异^[9-11]。

本研究结果还表明,15~<20 岁患者的感染率(35.38%)是所有年龄段中最高,且不同年龄段患者之间 HPV 感染率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 100.09, P < 0.05$),之后随着年龄增长感染率逐渐降低,在 45 岁以后又再次升高,感染情况基本呈“U”形分布,与国内外相关研究报道一致^[12-13]。本研究还发现在 15~<20 岁年龄段,感染率最高的是 HPV16 亚型,占 11.70%(20/171),其他年龄段中感染率最高的均为 HPV52 亚型。15~<20 岁年龄段患者 HPV 感染率最高,其原因可能是年轻妇女子宫颈上皮还未发育成熟,抵抗力差,以及性生活过早、缺乏自我保护意识或性伴侣不稳定、吸烟、饮酒及不良卫生习惯等导致^[14]。同时根据 2015 年美国疾病控制中心 HPV 感染的诊断和治疗指南,高危型 HPV 在 21 岁以下青少年中流行时,被感染的患者容易治疗,感染所致的病变恢复至正常的概率也很高,故宫颈癌筛查或者 HPV 筛查并不适合青少年^[15]。

本研究所检出得 23 种 HPV 亚型中,高危型占比最高的依次为 HPV52、16、53,这 3 种型别是我国宫颈癌病例中最常见的型别,但居首位是 HPV52,而不是 HPV16,这与鲍彦平等^[16]的 Meta 分析结果不一致;与辽宁地区最常见的 HPV 感染亚型(HPV16、58、52)也存在差别^[17]。本研究中低危型 HPV81、42、43 型多见,这也与我国很多地区报道低危型以 HPV6、11 型居多不同^[18-19]。表明不同地区的女性人群 HPV 感染型别有着其特有的分布特征,其原因可能是各地区不同的性行为为习惯、不同的生活和卫生习惯、各地区种族和民族的遗传特点及人口迁移等因素^[20]。

在本研究中,HPV 的单一感染率为 60.79%,多重感染率为 39.21%($\chi^2 = 353.45, P < 0.05$),4 565 例阳性标本中,高危型感染 3 916 例(占 85.78%),低危型感染 649 例(占 14.22%),上海长宁地区感染以单一高危型感染为主,以 25~<30 岁年龄段患者的比例最高,这可能与此年龄段女性多处于适婚期,性生活频率普遍较高,以及不良性卫生习惯及性伴侣数量增多等有关。而 15~<20 岁年龄段的女性感染率最高,为 35.38%,以上这些都提醒研究者要重视对青春期及适婚期女性的 HPV 相关知识普及,初次性行为之前进行有效 HPV 疫苗的注射,并加强对有性生

活的年轻女性尤其是存在慢性宫颈炎等相关宫颈病变的女性进行 HPV 感染的随访、及时干预治疗,将有助于宫颈癌的防治。

许多研究都已证明,子宫颈癌发生、转化的必要条件是持续性的高危型 HPV 感染。而由于人群种族和地域的差异,HPV 亚型的分布存在一定的地区差异。本研究显示上海长宁地区子宫颈疾病患者 HPV 感染以高危型为主,15~<20 岁年龄段青少年女性以 HPV16 亚型感染率最高,其他年龄段感染率最高的为 HPV52 亚型,本地区女性 HPV 感染预防的重点应放在 HPV52、16、53、81、58 这 5 种亚型上,以此为基础加强本地区女性 HPV 感染的筛查和检测,对子宫颈癌前病变快速检测、诊断和治疗及子宫颈癌的防治有重要的临床意义,现有市面上的 HPV 九价疫苗(6、11、16、18、31、33、45、52、58 型)相较二价(16、18 型)和四价(6、11、16、18 型)已能涵盖本地区内感染率最高的 5 种亚型中的大部分,值得临床推广。

4 结 论

上海市长宁地区内妇女 HPV 感染主要为 HPV52、16、53、81、58 这 5 种亚型,以单一亚型感染为主,感染人群有年轻化趋势,15~<20 岁年龄段青少年女性的感染以 HPV16 亚型最为常见。

参考文献

- [1] DEHN D, TORKKO K C, SHROYER K R. Human papilloma virus testing and molecular markers of cervical dysplasia and carcinoma[J]. *Cancer*, 2007, 111(1): 1-14.
- [2] CUZICK J, ARBYN M, SANKARANARAYANAN R, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries[J]. *Vaccine*, 2008, 26(10): 29-41.
- [3] LEE E H, UM T H, CHI H S, et al. Prevalence and distribution of human papilloma virus infection in Korean women as determined by restriction fragment mass polymorphism assay[J]. *J Korean Med Sci*, 2012, 27(9): 1091-1097.
- [4] BORY J P, CUEHEROUSSET J, LORENZATO M, et al. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women[J]. *Int J Cancer*, 2002, 102(5): 519-525.
- [5] FRANCESCHI S, HERRERO R, CLIFFORD G M, et al. Variations in the age-specific curves of human papilloma virus prevalence in women world wide[J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(1): 2677-2684.
- [6] 孔令和, 柯云霞, 高素香, 等. 1 312 例妇女人乳头瘤病毒感染状况及其亚型分布情况调查[J]. *实验与检验医学*,

- 2014, 32(6):780-782.
- [7] LEINONEN M K, NIEMINEN P, LONNBERG S, et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: Prospective randomised trial in Finland[J]. *BMJ*, 2012, 345(1):e7789.
- [8] CASTELLSAGUE X, DRUDIS T, CSNSDAS M P, et al. Human Papilloma virus (HPV) infection in pregnant women and mother to child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain[J]. *BMC Infect Dis*, 2009, 9(1):74-76.
- [9] 洪萍, 王培昌, 张蕴秀, 等. 北京地区妇产科门诊患者人类乳头瘤状病毒的感染率、亚型分布及其与年龄的相关性分析[J]. *中华男科学杂志*, 2014, 20(8):719-722.
- [10] 于海聪, 李佩玲, 王红丽, 等. 哈尔滨地区 HPV 感染现状及年龄的分层分布[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(19):3104-3107.
- [11] 邓俊耀, 周云线, 尹哲, 等. 桂林市城镇女性人乳头状瘤病毒感染状况及基因分型[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2015, 42(6):384-387.
- [12] 曹清香, 高红, 唐清, 等. 衡阳地区女性感染 21 种型别人乳头瘤病毒现状分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(14):1830-1832.
- [13] CASTLE P E, SCHIFFMAN M, HERREM R, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica[J]. *J Infect Dis*, 2005, 199(11):1808-1816.
- [14] 张宗莲, 郭云, 赵维新. 高危型 HPV 感染基因型分布及其高危分析[J]. *临床误诊误治*, 2015, 28(7):95-98.
- [15] 樊尚荣, 刘丹. 2015 年美国疾病预防控制中心性传播疾病的诊断和治疗指南(续)——人乳头瘤病毒感染的诊断和治疗指南[J]. *中国全科医学*, 2015, 18(29):3513-3515.
- [16] 鲍彦平, 李霓, 王鹤, 等. 中国妇女子宫颈中人乳头瘤病毒型别分布的 Meta 分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2007, 28(10):941-946.
- [17] SUN Z R, JI Y H, ZHOU W Q, et al. Characteristics of HPV prevalence among women in Liaoning province, China[J]. *Int J Gynaecol Obsstet*, 2010, 109(2):105-109.
- [18] 王燕, 吴珍珍, 周庆云. 甘肃省妇女宫颈 HPV 感染的流行病学特征[J]. *中国妇幼保健*, 2010, 25(36):5371-5373.
- [19] 姜丹, 叶劲东, 张晓平, 等. 深圳市万名流动妇女 HPV 感染现状分析[J]. *中国公共卫生管理*, 2012, 28(6):796-798.
- [20] TAO P, ZHENG W, WANG Y, et al. Sensitive HPV genotyping based on the flow-through hybridization and gene chip[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 20(10):938780.

(收稿日期:2019-04-26 修回日期:2019-08-12)

(上接第 3016 页)

- [8] 齐晖, 孙超, 田玉, 等. 颗粒蛋白前体在原发性干燥综合征模型小鼠颌下腺中的表达[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(21):5247-5249.
- [9] 万玉莹, 史惠蓉. 颗粒蛋白前体在离体上皮性卵巢癌细胞恶性行为中的作用及意义[J]. *癌症进展*, 2017, 15(9):1020-1022.
- [10] 遆红燕, 康芳芳, 郭亚莉, 等. 颗粒蛋白前体与胰岛素抵抗及自噬的相关研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(7):877-880.
- [11] 程海燕, 卜瑞芳, 王霞娟, 等. 颗粒蛋白前体与胰岛素抵抗及 2 型糖尿病的关系[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(6):520-522.
- [12] 姚丽君, 吴文君, 蒋艳敏, 等. 血清颗粒蛋白前体与糖尿病及其微血管并发症的关系[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2018, 38(1):44-47.
- [13] 胡振平, 伍芳, 许辉, 等. 代谢综合征患者血浆颗粒蛋白前体水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2018, 58(21):85-87.
- [14] 卢燕, 任晓英, 王晶璞, 等. 血浆颗粒蛋白前体在肥胖及 2 型糖尿病患者中表达及与胰岛素抵抗的关系分析[J]. *中国医师进修杂志*, 2014, 37(31):55-57.
- [15] DE GROOT E S, VAN DERVEEN T A, MARTINEZ F O, et al. Oxidative stress and macrophages: driving forces behind exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Physiol Lung Cell*, 2019, 316(2):369-384.
- [16] 刘慧芳, 李凤森, 姜敏, 等. 支气管哮喘急性发作期患者血小板线粒体功能变化及其与氧化应激的相关性研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26(6):48-52.
- [17] 阎玥, 孔艳华, 姚婷, 等. 哮喘氧化应激模型大鼠 TGF- β 、IFN- γ 的表达及温通方对其调节作用研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(5):634-637.
- [18] 包葵平, 张旻, 张颖颖, 等. 氧化应激相关线粒体功能障碍与支气管哮喘[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(14):1110-1116.
- [19] ZHU L, CHEN X, CHONG L, et al. Adiponectin alleviates exacerbation of airway inflammation and oxidative stress in obesity-related asthma mice partly through AMPK signaling pathway[J]. *Int Immun*, 2019, 2(67):396-407.
- [20] 王娜, 朱述阳, 陈碧, 等. 颗粒蛋白前体在呼吸系统疾病的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(15):1189-1192.
- [21] EMMA R, BANSAL A T, KOLMERT J, et al. Enhanced oxidative stress in smoking and ex-smoking severe asthma in the U-BIOPRED cohort[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9):203874-203875.

(收稿日期:2019-04-25 修回日期:2019-08-11)