

• 论 著 •

重庆地区女性体检人群高危型人乳头瘤病毒基因亚型分布特征研究^{*}

吕 静¹, 廖 丹¹, 陈 敏¹, 种慧敏¹, 唱 凯¹, 皮 燕^{2△}

(陆军军医大学大坪医院: 1. 检验科, 2. 神经内科, 重庆 400042)

摘 要:目的 研究重庆地区女性体检人群高危型人乳头瘤病毒(HPV)的感染情况,以及各基因亚型分布情况。**方法** 对 2 062 例体检女性用实时荧光定量 PCR 方法检测高危型 HPV DNA。**结果** 2 062 例体检女性的高危型 HPV 感染率 14.21%(293/2 062),其中单一感染、二重感染和多重感染分别占全部感染人数的 80.55%(236/293)、16.38%(48/293)和 3.07%(9/293)。最常见的基因型别是 HPV52(3.20%,66/2 062),其次是 HPV16(2.09%,43/2 062)、HPV58(1.94%,40/2 062)、HPV51(1.50%,31/2 062)。按不同年龄分组,20~<30 岁的高危型 HPV 感染率最高,为 17.89%(51/285),其次是 60~<70 岁(15.09%,8/53)、50~<60 岁(14.68%,48/327)、30~<40 岁(13.64%,102/748)。另外,20~<30 岁,30~<40 岁,40~<50 岁及 50~<60 岁这 4 个年龄段最常见的 HPV 感染型别均是 HPV52 型。**结论** 重庆地区女性体检人群中高危型 HPV 以单一感染为主,HPV52 型别感染最为常见。不同年龄段的高危型 HPV 阳性率及亚型分布比较差异有统计学意义。

关键词: 高危型人乳头瘤病毒; 实时荧光定量 PCR; 基因分型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.17.014 **中图法分类号:**R446.5

文章编号:1673-4130(2020)17-2112-05 **文献标识码:**A

Study on the distribution of high-risk human papillomavirus gene subtypes in female physical examination population in Chongqing^{*}

LYU Jing¹, LIAO Dan¹, CHEN Min¹, CHONG Huimin¹, CHANG Kai¹, PI Yan^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Neurology, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing, 400042, China)

Abstract: **Objective** To investigate the infection of high-risk human papillomavirus (HPV) and the distribution of genotypes in women from health checkup in Chongqing. **Methods** Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (PCR) assay was used to detect the high-risk HPV DNA of 2 062 women from health checkup. **Results** The infection rate of high-risk HPV in 2 062 women from health checkup was 14.21% (293/2 062). Among them, single infection, double infections and multiple infections accounted for 80.55% (236/293), 16.38% (48/293) and 3.07% (9/293) of the total infection people, respectively. The most common genotypes were HPV52 (3.20%, 66/2 062), HPV16 (2.09%, 43/2 062), HPV58 (1.94%, 40/2 062), and HPV51 (1.50%, 31/2 062). Classified by different ages, the prevalence of high-risk HPV was highest between the 20—<30 years old, which the infection rate was 17.89% (51/285). Followed by 60—<70 years old (15.09%, 8/53), 50—<60 years old (14.68%, 48/327), 30—<40 years old (13.64%, 102/748). In addition, the four age groups 21—<30, 31—<40, 41—<50 and 51—<60 were the most common HPV52 infections. **Conclusion** Single type infection is the most common type of high-risk HPV in the women from health checkup in Chongqing, and HPV52 is the most common genotype. There are statistically significant differences in the positive rate and subtype distribution of high-risk HPV in different age groups.

Key words: high-risk human papillomavirus; real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction; genotype

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金项目(81400967); 重庆市基础科学与前沿技术研究项目(cstc2017jcyjAX 0286); 重庆市科卫联合项目(2019QNXM039, 2018QNXM049)。

作者简介: 吕静, 女, 检验技师, 主要从事临床检验、分子生物学研究。△ 通信作者, E-mail: piyan861105@sina.com。

本文引用格式: 吕静, 廖丹, 陈敏, 等. 重庆地区女性体检人群高危型人乳头瘤病毒基因亚型分布特征研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(17): 2112-2115.

宫颈癌是最为常见的女性恶性肿瘤之一。研究发现,99.7%的宫颈癌是由高危型人乳头瘤病毒(HPV)的持续感染所致,它是宫颈癌发生的主要危险因素^[1]。HPV 感染普遍存在,有高危型和低危型之分。迄今为止,已鉴定出 200 多种不同的 HPV 基因型^[2],不同型别的致癌能力以及所引起的疾病不同。大部分基因型与生殖道疾病有关。低危型 HPV 感染一般不会导致宫颈癌或癌前病变,只有高危型 HPV 持续感染的患者才会有发生宫颈癌的风险。另外,高危型 HPV 的致癌能力也有强弱之分。

机体可以感染一种 HPV 或者同时感染多个型别,因此,根据 HPV 感染的不同状态,可分为单一感染和多重感染^[3]。在 HPV 阳性女性中,有 20%~40%的女性为多型别 HPV 感染^[4-5]。关于多重感染与宫颈癌关系的研究存在争议^[6]。有文献^[7-9]报道 HPV 多重感染与宫颈病变之间存在着密切的关系,多重感染可促进宫颈病变和宫颈癌的发生发展。也有研究认为 HPV 的多重感染与宫颈癌不存在显著相关性^[10-13]。因此,HPV 分型检测对个体化评估、区分单一感染还是多重感染、宫颈癌风险预测、治疗效果的评估以及对各地区有针对性地使用疫苗等具有重要的意义。检测高危型 HPV 感染已成为预防宫颈癌的关键环节之一。本文采用实时荧光定量 PCR 方法对重庆地区 2 062 例体检人群高危型 HPV 的感染情况、各基因亚型分布情况进行评价,为体检人群 HPV 感染的预防提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2019 年 4—12 月在陆军特色医学中心体检的 2 062 例女性的宫颈脱落细胞标本,年龄 19~76 岁,平均 (46.08±15.15) 岁。上述标本均来自健康体检中心,排除常见妇科疾病(如宫颈癌、卵巢癌、子宫肌瘤等)患者及妇科、产科等其他门诊患者。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器 台式离心机(贝克曼,美国);BIOER 恒温金属浴(HB-100,中国);超净工作台(赛默飞世尔科技,中国);Bio-Rad 扩增仪(Applied Biosystems,美国)。

1.2.2 试剂 由上海之江生物科技股份有限公司提供的高危型人乳头瘤病毒(HPV)分型核酸测定试剂盒(实时荧光定量 PCR 法),货号 Z-TD-0324-04-24。对生殖道分泌物及宫颈脱落细胞中的 HPV 16 型、18 型、31 型、33 型、35 型、39 型、45 型、51 型、52 型、56 型、58 型、59 型、68 型、66 型、82 型这 15 种高危型别的特异性 DNA 核酸片段进行荧光定量 PCR 分型定性检测。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 用 0.9%氯化钠溶液浸润的无菌棉球擦去宫颈外分泌物,用宫颈取样器刷取脱落细胞,将其置于含 3 mL 细胞保存液的专用管(型号:

MCS01,宁波市远江医疗用品有限公司)中,4℃保存备用,1 周之内检测。

1.3.2 DNA 提取 将标本转移至 1.5 mL 离心管中,13 000 r/min 离心 5 min。弃上清,用 1 mL 0.9%氯化钠溶液洗涤沉淀,混匀,13 000 r/min 离心 5 min。小心弃净上清,沉淀加入 100 μL 核酸提取液后充分震荡混匀,沸水浴 10 min,13 000 r/min 离心 5 min。所得上清即为 PCR 反应模板。

1.3.3 试剂配制 反应体系为 36 μL PCR 反应液,0.4 μL Taq 酶,加入 4 μL DNA 模板,混匀数秒。

1.3.4 PCR 扩增 反应管置于实时荧光定量 PCR 仪上,反应条件为 94℃ 2 min,再按 93℃ 10 s→62℃ 31 s,循环 40 次。在 62℃时检测单点荧光。

1.3.5 结果判断 本试剂盒引入了内参基因,用于对标本质量进行监控。根据扩增曲线的阈值循环数(Ct)判断阴阳性。若内参基因的 Ct 值≤32,且扩增曲线呈典型的 S 型,其他各通道 Ct 值>40 或无 Ct 值,结果判为阴性;若内参基因的 Ct 值≤32,其他各通道 Ct 值≤38,且扩增曲线均呈典型的 S 型,结果判为阳性;若内参基因的 Ct 值≤32,且扩增曲线呈典型的 S 型,待测标本其余通道 Ct 值为 38~40,则需要重复测定。

1.4 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计学软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料以例数或百分比形式表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高危型 HPV 的感染情况 在 2 062 例体检人群中,检测出高危型 HPV 293 例,感染率为 14.21%(293/2 062)。以单一感染为主,占高危型 HPV 感染的 80.55%(236/293)。双重感染 48 例,占高危型 HPV 总感染数的 16.38%(48/293)。将同时感染三种及以上高危型 HPV 型别定义为多重感染,占高危型 HPV 总感染数的 3.07%(9/293)。

表 1 体检人群高危型 HPV 亚型感染情况

亚型	单一感染 (n)	双重感染 (n)	多重感染 (n)	总感染率 [n(%)]
HPV52	60	5	1	66(3.20)
HPV16	22	15	6	43(2.09)
HPV58	37	3	0	40(1.94)
HPV51	24	7	0	31(1.50)
HPV39	20	8	1	29(1.41)
HPV68	18	0	0	18(0.87)
HPV56	13	0	0	13(0.63)
HPV18	7	5	0	12(0.58)
HPV59	9	0	0	9(0.44)
HPV66	8	1	0	9(0.44)

续表 1 体检人群高危型 HPV 亚型感染情况				
亚型	单一感染 (n)	双重感染 (n)	多重感染 (n)	总感染率 [n(%)]
HPV33	6	1	0	7(0.34)
HPV31	5	2	0	7(0.34)
HPV35	3	1	1	5(0.24)
HPV82	3	0	0	3(0.15)
HPV45	1	0	0	1(0.05)

2.2 体检人群高危型 HPV 亚型感染情况 在收集的 2 062 例体检人群标本中,单一感染 HPV52 最为常见,有 60 例,感染率最高,占体检人群的 2.91%(60/2 062)。其次分别为 HPV58(1.79%,37/2 062)、HPV51(1.16%,24/2 062)、HPV16(1.07%,22/2 062)。HPV52 总感染率最高,为 3.20%(66/2 062)。其次,分别为 HPV16(2.09%,43/2 062)、HPV58(1.94%,40/2 062)、HPV51(1.50%,31/2 062)。见表 1。

2.3 高危型 HPV 感染与年龄的相关性分析 对 2 062 例体检人群进行年龄分层,分析高危型 HPV 感染情况。每个年龄段高危型 HPV 均为单一感染感染率最高。另外,高危型 HPV 感染的高发年龄为 20~<30 岁,总感染率为 17.89%(51/285),其次是

60~<70 岁(15.09%,8/53)、50~<60 岁(14.68%,48/327)、30~<40 岁(13.64%,102/748)。整体呈现“M”型分布。本研究中<20 岁和≥70 岁人群纳入的例数较少,暂不做分析。其余各年龄组之间高危型 HPV 总感染率比较差异无统计学意义($\chi^2=3.11$, $P=0.54$)。见表 2。

表 2 不同年龄段体检女性高危型 HPV 感染率						
年龄(岁)	n	高危型 HPV 感染例数(n)			总感染数 (n)	总感染率 (%)
		单一感染	双重感染	多重感染		
<20	1	0	0	0	0	0.00
20~<30	285	39	12	0	51	17.89
30~<40	748	82	16	4	102	13.64
40~<50	646	71	11	2	84	13.00
50~<60	327	38	8	2	48	14.68
60~<70	53	6	1	1	8	15.09
≥70	2	0	0	0	0	0.00

2.4 不同年龄段高危型 HPV 单一感染亚型分布 对重庆地区 2 062 例体检人群按不同年龄段进行分层分析发现,20~<30 岁、30~<40 岁、40~<50 岁及 50~<60 岁这 4 个年龄段最常见的均是 HPV52 型感染。见表 3。

表 3 不同年龄段高危型 HPV 单一感染亚型分布(n)																
年龄 (岁)	总阳 性数	HPV16	HPV18	HPV31	HPV33	HPV35	HPV39	HPV45	HPV51	HPV52	HPV56	HPV58	HPV59	HPV66	HPV68	HPV82
<20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20~<30	39	3	1	1	1	0	3	0	3	8	4	6	2	3	3	1
30~<40	82	9	3	2	3	1	8	1	8	19	1	16	2	2	6	1
40~<50	71	5	1	2	1	2	6	0	11	18	4	10	1	3	6	1
50~<60	38	5	1	0	1	0	3	0	2	15	2	4	3	0	2	0
60~<70	6	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	1	0
≥70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

3 讨 论

HPV 是 20 面体球形 DNA 病毒,广泛存在,具有宿主及组织特异性,易感染人的皮肤和黏膜上皮细胞,能够引起人类皮肤的多种乳头状瘤或疣以及黏膜生殖道上皮增生性损伤^[14]。80%以上女性一生中至少感染过一种型别的 HPV 病毒。80%~90% HPV 感染者可以通过自身免疫清除该病毒。根据致癌危险性大小不同可将 HPV 病毒分为高危型和低危型^[15]。高危型 HPV 持续感染与宫颈癌的发生密切相关。长期或反复 HPV 感染可能诱发宫颈癌^[16]。HPV 与宫颈癌的关系明确,成为目前唯一明确病因、可以早期预防和治疗并且彻底根除的癌症。HPV 疫

苗的上市使得宫颈癌的预防成为可能,但是由于 HPV 亚型较多,因此研究体检人群高危型 HPV 的感染及亚型分布情况,有利于有针对性地进行 HPV 疫苗的研发和临床应用,对治疗和预防这类病毒引起的疾病有着重要的意义。

本文对 2 062 例体检人群高危型 HPV 感染情况及亚型分布进行分析,检测到高危型 HPV 感染 293 例,阳性率为 14.21%,其中单一感染为主,占 80.55%,与高超等^[17]报道的高危型 HPV 单一感染感染率 81.8%十分接近。最常见的基因型是 HPV52,其次是 HPV16、HPV58 和 HPV51。但也与国内部分报道存在差异,李冬梅等^[18]报道 HPV16、

HPV52 检出率较高;杨贇平等^[19]报道 HPV16 检出率最高,其次为 HPV52 和 HPV58;LIU 等^[20]研究发现郑州地区最常见的基因型检出率从高到低依次为 HPV52、HPV16、HPV58、HPV81 和 HPV56;LI 等^[21]对四川地区的研究发现常见的基因型分别是 HPV52、HPV58、HPV16 和 HPV51;张海伟等^[22]报道健康体检人群 HPV 基因型检出率从高到低为 HPV52、HPV58 和 HPV51;高超等^[17]报道长春地区体检人群 HPV 基因型以 HPV16、HPV52 为主。由于纳入标本量少、标本选择上存在偏差和检测方法等的不同,结果与其他研究存在差异。

按不同年龄分组,整个体检人群呈“M”型分布。高危型 HPV 感染率从高到低依次为 20~<30 岁、60~<70 岁、50~<60 岁、30~<40 岁、40~<50 岁。与国内外部分文献^[23-26]报道的不同年龄阶段 HPV 检出率呈双峰分布结论一致。21~<30 岁的高危型 HPV 感染率最高,可能与性生活活跃及个人卫生情况有密切关系。61~<70 岁的老年女性感染率高可能与免疫力降低、雌激素水平变化有关。另外本文纳入的样本量较少,结果可能存在一定的偏倚。

另外,各年龄段高危型 HPV 感染率差异无统计学意义,与高超等^[17]统计的数据结果基本一致。20~<30 岁,30~<40 岁,40~<50 岁及 50~<60 岁这 4 个年龄段 HPV52 型感染均最为常见。但目前市面上的疫苗主要是针对高危型 HPV16 型和 HPV18 型、低危型 HPV6 型和 HPV11 型^[27]。对于本文检测到的体检人群中感染率较高的高危型 HPV 基因型,疫苗未完全覆盖。因此,可以考虑研制 HPV52+HPV58+HPV51+HPV16 型四价疫苗,将可能有效降低高危型 HPV 感染率。

4 结 论

重庆地区女性体检人群中高危型 HPV 以单一感染为主,HPV52 型感染最为常见。不同年龄段的高危型 HPV 感染率及亚型分布存在明显差异,应定期进行 HPV 筛查,考虑年龄和亚型的分布差异,加强适龄期女性接种 HPV 疫苗,有效预防宫颈癌的发生。

参考文献

- [1] GRAHAM S V. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression; a comprehensive review[J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(17): 2201-2221.
- [2] VAN D K, LI Z, XIRASAGAR S, et al. The papillomavirus episteme; a major update to the papillomavirus sequence database[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45 (D1): D499-D506.
- [3] KOVACS K, VARNAI A D, BOLLMANN M, et al. Prevalence and genotype distribution of multiple human papillomavirus infection in the uterine cervix; a 7.5-year longitudinal study in a routine cytology-based screening population in West Germany[J]. J Med Virol, 2008, 80(10):

- 1814-1823.
- [4] MENDEZ F, MUNOZ N, POSSO H, et al. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types and possible implications for the prevention of cervical cancer by HPV vaccines[J]. J Infect Dis, 2005, 192(7): 1158-1165.
- [5] BOSCH F X, MUNOZ N. The viral etiology of cervical cancer[J]. Virus Res, 2002, 89(2): 183-190.
- [6] ROUSSEAU M C, PEREIRA J S, PRADO J C, et al. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection[J]. J Infect Dis, 2001, 184(12): 1508-1517.
- [7] MUNAGALA R, DINA M G, RAI S N, et al. Significance of multiple HPV infection in cervical cancer patients and its impact on treatment response[J]. Int J Oncol, 2009, 34(1): 263-271.
- [8] 贾绍月. HPV 单一高危感染与多重感染对宫颈病变影响的临床分析[J/CD]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(15): 62-63.
- [9] 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.
- [10] CUSCHIERI K S, CUBIE H A, WHITLEY M W, et al. Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population[J]. J Clin Pathol, 2004, 57(1): 68-72.
- [11] 刘宗花, 张国翔, 刘香环. HPV 多重感染与宫颈病变关系的初步研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2015, 16(5): 436-437.
- [12] SANDRI M T, RIGGIO D, SALVATICI M, et al. Typing of human papilloma virus in women with cervical lesions: prevalence and distribution of different genotypes[J]. J Med Virol, 2009, 81(2): 271-277.
- [13] 郑家风, 周燕. HPV 多重感染与宫颈癌及癌前病变发生、发展的相关性[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(7): 1107-1109.
- [14] HARDEN M E, MUNGER K. Human papillomavirus molecular biology[J]. Mutat Res Rev Mutat, 2017, 772: 3-12.
- [15] BOND S M, CARTMELL K B, LOPEZ C M, et al. Racial and ethnic group knowledge, perceptions and behaviors about human papillomavirus, human papillomavirus vaccination, and cervical cancer among adolescent females[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2016, 29(5): 429-435.
- [16] GRAVITT P E, WINER R L. Natural history of HPV infection across the lifespan; role of viral latency[J]. Viruses, 2017, 9(10): E267.
- [17] 高超, 赵丹青, 孙磊, 等. 505 例女性体检人群人乳头状瘤病毒感染情况及基因亚型分布[J]. 贵州医科大学学报, 2019, 44(11): 1330-1333.
- [18] 李冬梅, 周臣敏, 胡明林, 等. 綦江及周边地区 HPV 感染现状与年龄的分布分层研究[J]. 临床检验杂志, 2019, 8(1): 117.
- [19] 杨贇平, 杨双双, 张莉萍. 重庆地区妇女高危型 HPV 感染现状与年龄的分层分布[J]. 重庆医学, 2013, 42(3): 249-250.

- classical IL-6 signalling or IL-6 trans-signalling in depression? [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(5): 495-512.
- [6] 曾烜. 血清 CRP、TGF- β 1、IP-10 及童年创伤等因素与抑郁障碍关系的病例对照研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- [7] 李亚辉, 瞿秋霜, 梅刚. 老年抑郁症患者急性时相反应蛋白水平分析[J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(3): 413-416.
- [8] 刘志鹏, 伍海林, 胡茂荣. 广泛性焦虑障碍及其共病抑郁的心率变异性研究[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(33): 1-4.
- [9] DUGGAL N A, UPTON J, PHILLIPS A C, et al. Depressive symptoms are associated with reduced neutrophil function in hip fracture patients[J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 33: 173-182.
- [10] DAUTEL A, ECKERT T, GROSS M, et al. Multifactorial intervention for hip and pelvic fracture patients with mild to moderate cognitive impairment: study protocol of a dual-centre randomised controlled trial (OF-CARE) [J]. *BMC Geriatr*, 2019, 19(1): 125-131.
- [11] MOGHATAEI M, OTOUKESH B, PAZOKI-TOROUDI H, et al. Evaluation of inflammatory response in patients undergoing surgical treatment for early and delayed femoral fractures[J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(1): 141-145.
- [12] KHAZIM K, AZULAY E E, KRISTAL B, et al. Interleukin 1 gene polymorphism and susceptibility to disease [J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 40-56.
- [13] ELLUL P, BOYER L, GROG L, et al. Interleukin-1 beta-targeted treatment strategies in inflammatory depression: toward personalized care[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2016, 134(6): 469-484.
- [14] MCQUAID R J, GABRYS R L, MCINNIS O A, et al. Understanding the relation between early-life adversity and depression symptoms; the moderating role of sex and an Interleukin-1beta Gene Variant[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 151.
- [15] KOVACS D, ESZLARI N, PETSCHNER P, et al. Interleukin-6 promoter polymorphism interacts with pain and life stress influencing depression phenotypes[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2016, 123(5): 541-548.
- [16] HAAPAKOSKI R, MATHIEU J, EBMEIER K P, et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1beta, tumour necrosis factor alpha and C-reactive protein in patients with major depressive disorder[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 49: 206-215.
- [17] MAES M, SCHARPE S, MELTZER H Y, et al. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression[J]. *Psychiatry Res*, 1993, 49(1): 11-27.
- [18] NG A, TAM W W, ZHANG M W, et al. IL-1beta, IL-6, TNF- α and CRP in elderly patients with depression or Alzheimer's disease: systematic review and Meta-Analysis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12050.
- [19] 刘文兵, 张亦辉, 刘远友, 等. 急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗后伴焦虑抑郁患者的 ET-1、PAI-1 及 hs-CRP 水平研究[J]. *吉林医学*, 2018, 39(12): 2203-2205.
- [20] VALKANOV V, EBMEIER K P, ALLAN C L. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies[J]. *J Affect Disord*, 2013, 150(3): 736-744.
- (收稿日期: 2020-01-08 修回日期: 2020-04-19)
- (上接第 2115 页)
- [20] LIU J, MA S, QIN C, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus in Zhengzhou, China, in 2016[J]. *Arch Virol*, 2020, 165(3): 731-736.
- [21] LI L, CHEN Y, CHEN J, et al. Prevalence and genotypes distribution of HR-HPV among Chinese women in Sichuan Province[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2019, 72(6): 236-247.
- [22] 张海伟, 林丁, 林昌海, 等. 重庆地区妇女中高危型人乳头瘤病毒感染情况及亚型分布[J]. *重庆医学*, 2014, 43(36): 4900-4902.
- [23] 张青, 杨真, 袁小林, 等. 大连地区 2 755 例不同年龄组 HPV 亚型感染状况分析[J]. *现代预防医学*, 2014, 41(2): 345-348.
- [24] CAMARGO M, SOTO-DE L S C, SANCHEZ R, et al. Frequency of human papillomavirus infection, coinfection, and association with different risk factors in Colombia[J]. *Ann Epidemiol*, 2011, 21(3): 204-213.
- [25] JIN Q, SHEN K, LI H, et al. Age-specific prevalence of human papillomavirus by grade of cervical cytology in Tibetan women[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(15): 2004-2011.
- [26] JIANG L, TIAN X, PENG D, et al. HPV prevalence and genotype distribution among women in Shandong Province, China: analysis of 94 489 HPV genotyping results from Shandong's largest independent pathology laboratory[J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0210311.
- [27] CHAN C K, AIMAGAMBETOVA G, UKYBASSOVA T, et al. Human papillomavirus infection and cervical cancer: epidemiology, screening, and vaccination-review of current perspectives[J]. *J Oncol*, 2019: 3257939.
- (收稿日期: 2020-01-22 修回日期: 2020-05-01)