

• 论 著 •

老年患者股骨颈骨折后抑郁与血清 IL-1β、IL-6 和 CRP 的相关性研究

彭 娜,陈慧芬[△],王茂蓉

(华中科技大学同济医学院附属协和医院骨科,湖北武汉 430022)

摘 要:目的 探讨老年股骨颈骨折患者血清中白细胞介素 1β(IL-1β)、白细胞介素 6(IL-6)和 C 反应蛋白(CRP)与骨折后抑郁的相关性。**方法** 选取 224 例老年股骨颈骨折患者纳入本研究,采用汉密尔顿抑郁量表 17 项版本(HAMD-17)评估患者抑郁水平,根据评分将骨折患者分为抑郁组(68 例,HAMD-17≥8 分)和非抑郁组(156 例,HAMD-17<8 分)。酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测血清 IL-1β、IL-6 和 CRP 水平。**结果** 非抑郁组 HAMD-17 评分为(4.99±1.63)分,抑郁组 HAMD-17 评分为(11.96±3.64)分,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者是否吸烟、是否患糖尿病、是否患高脂血症和是否患高血压与患者出现股骨颈骨折后抑郁间差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者是否饮酒、与家庭成员之间是否和睦、是否与亲人同住与患者出现股骨颈骨折后抑郁间差异有统计学意义($P<0.05$)。抑郁组 IL-1β、IL-6 和 CRP 水平均高于非抑郁组($t=2.968, P=0.003; t=2.820, P=0.005; t=2.516, P=0.012$);抑郁组中 IL-1β、IL-6 和 CRP 水平分别与 HAMD-17 评分呈正相关($r=0.201, P=0.003; r=0.222, P=0.001; r=0.180, P=0.007$);多因素 Logistic 回归分析显示,与家庭成员之间的关系不和睦、未与家人同住、饮酒、较高 IL-1β、IL-6 和 CRP 水平是股骨颈骨折后抑郁的危险因素($P<0.05$)。其中,IL-1β、IL-6 和 CRP 分别每升高一个单位,患者发生股骨颈骨折后抑郁的风险分别增加 1.242、1.117 和 1.214 倍。**结论** 血清 IL-1β、IL-6 和 CRP 水平可较好地反映老年股骨颈骨折后抑郁的状态。

关键词:股骨颈骨折; 抑郁; 白细胞介素 1β; 白细胞介素 6; C 反应蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.17.015 **中图法分类号:**R683.42

文章编号:1673-4130(2020)17-2116-05 **文献标识码:**A

Correlation between postoperative depression and serum IL-1β, IL-6 and CRP in elderly patients with femoral neck fracture

PENG Na, CHEN Huifen[△], WANG Maorong

(Department of Orthopedics, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum levels of interleukin 1β (IL-1β), interleukin 6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) in elderly patients with femoral neck fracture and post-fracture depression. **Methods** A total of 224 elderly patients with femoral neck fractures were enrolled in this study. The depression level of the patients was assessed using the 17-item version of the Hamilton Depression Scale (HAMD-17). The fracture patients were divided into depression groups based on the scores (68 cases, HAMD-17≥8 points) and non-depressive group (156 cases, HAMD-17<8 points). The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit was used to detect serum IL-1β, IL-6 and CRP levels. **Results** The HAMD-17 score of the non-depressed group was (4.99±1.63), and the HAMD-17 score of the depression group was (11.96±3.64). The difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference between the two groups of patients whether they smoked, whether they had diabetes, whether they had hyperlipidemia, and whether they had hypertension, and the patients had depression after femoral neck fracture ($P>0.05$). There were statistically significant differences between the two groups of patients whether they drank alcohol, whether they were in harmony with family members, whether they were with their relatives, and whether the patients had depression after a femoral neck fracture ($P<0.05$). The levels of IL-1β, IL-6 and CRP in the depression group were higher than those in the non-depression group ($t=2.968, P=$

作者简介:彭娜,女,主管护师,主要从事骨科的护理及基础研究。 [△] 通信作者, E-mail:chenhuifen@163.com。
本文引用格式:彭娜,陈慧芬,王茂蓉. 老年患者股骨颈骨折后抑郁与血清 IL-1β、IL-6 和 CRP 的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41 (17):2116-2120.

0.003; $t=2.820, P=0.005; t=2.516, P=0.012$); the levels of IL-1 β , IL-6 and CRP in the depression group were positively correlated with the HAMD-17 score ($r=0.201, P=0.003; r=0.222, P=0.001; r=0.180, P=0.007$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the bad relationship with family members, living without relatives, drinking, higher IL-1 β , IL-6, and CRP levels were risk factors for depression after femoral neck fracture ($P<0.05$). Among them, for each increase of IL-1 β , IL-6 and CRP by one unit, the risk of depression after femoral neck fracture increased by 1.242, 1.117, and 1.214 times, respectively.

Conclusion Serum levels of IL-1 β , IL-6 and CRP can better reflect the depression status of elderly patients with femoral neck fracture.

Key words: femoral neck fracture; depression; interleukin 1 β ; interleukin 6; C-reactive protein

股骨颈骨折是骨科常见的损伤,常导致严重的并发症和病死率^[1]。股骨颈骨折在 60 岁以上老年人中很常见,发生率通常为 10%^[1-2]。随着人口平均预期寿命的增加,股骨颈骨折的数量逐年增加。股骨颈骨折后的并发症包括疼痛、感染、心血管疾病和功能活动受限等。

股骨颈骨折后患者需要长期卧床,随之会出现一系列心理问题,如抑郁和焦虑等^[3];抑郁发作的特征包括情绪、精神活动、认知和植物功能障碍。此外,社会孤立、不受控制的疼痛和功能障碍是抑郁症的特定危险因素。以往的研究报道,年龄较大的患者髋部骨折后发生抑郁和焦虑的风险较高^[4]。然而,关于股骨颈骨折与抑郁的研究较少。既往研究认为血清中白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6(IL-6)和 C 反应蛋白(CRP)与抑郁的发生相关^[5-7],但股骨颈骨折后抑郁是否与其有关目前还不清楚。本文通过研究股骨颈骨折后抑郁与血清 IL-1 β 、IL-6 和 CRP 的相关性,探讨股骨颈骨折后抑郁的独立危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018—2019 年在华中科技大学

学同济医学院附属协和医院骨科住院治疗的 224 例老年股骨颈骨折患者进行分析。其中男 94 例,女 130 例,平均年龄(72.07 $\pm$ 3.82)岁;记录一般临床资料,包括年龄、性别、体质指数(BMI)、血压、血脂和空腹血糖(FBG)等。根据汉密尔顿抑郁量表 17 项版本(HAMD-17)评分,将股骨颈骨折患者分为抑郁组(68 例, HAMD-17 $\geq$ 8 分)和非抑郁组(156 例, HAMD-17<8 分)^[8]。入选标准:所有患者均经过影像科专业医师阅片(X 线片/CT)后诊断为股骨颈骨折;排除标准:(1)骨折前已经患抑郁症或其他心理和精神疾病的患者;(2)患有严重的心、脑、肺部疾病和恶性肿瘤等;(3)临床资料不完整者。两组年龄、性别、BMI、FBG、餐后血糖(PBG)、收缩压、舒张压、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。两组 HAMD-17 评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。本研究经过华中科技大学同济医学院附属协和医院医学伦理委员会审查通过,所有入组患者均签署知情同意书。

表 1 两组一般临床资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	FBG ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	PGB ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	收缩压 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)
非抑郁组	156	72.19 $\pm$ 4.10	67/89	22.24 $\pm$ 2.46	7.35 $\pm$ 1.94	10.38 $\pm$ 3.40	128.11 $\pm$ 20.11
抑郁组	68	72.28 $\pm$ 4.02	27/41	22.66 $\pm$ 2.65	7.55 $\pm$ 1.90	10.85 $\pm$ 3.17	124.92 $\pm$ 18.71
<i>t</i> / χ^2		0.158	0.093	1.147	0.714	0.971	1.145
<i>P</i>		0.875	0.76	0.252	0.476	0.333	0.253

续表 1 两组一般临床资料比较

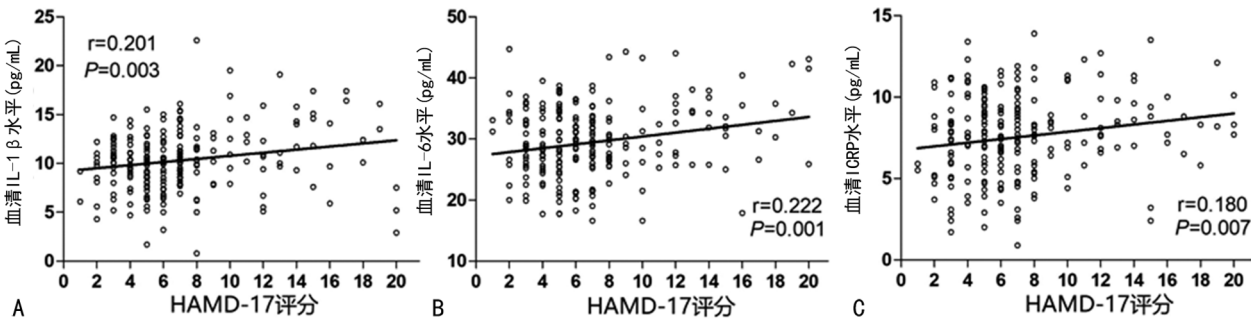
组别	<i>n</i>	舒张压 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	TC ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	TG ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	HDL ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	LDL ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	HAMD-17 评分 ($\bar{x}\pm s$,分)
非抑郁组	156	73.38 $\pm$ 11.73	4.02 $\pm$ 0.72	1.41 $\pm$ 0.22	1.61 $\pm$ 0.45	2.58 $\pm$ 0.47	4.99 $\pm$ 1.63
抑郁组	68	72.99 $\pm$ 11.92	4.14 $\pm$ 1.00	1.45 $\pm$ 0.31	1.56 $\pm$ 0.57	2.65 $\pm$ 0.55	11.96 $\pm$ 3.64
<i>t</i> / χ^2		0.229	1.014	1.098	0.703	0.972	19.83
<i>P</i>		0.819	0.32	0.273	0.483	0.33	<0.001

1.2 试剂 人 IL-1 β 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(货号 EK0392)、人 IL-6 ELISA 试剂盒(货号 EK0410)和人 CRP ELISA 试剂盒(货号 EK1316)均购自博士德生物工程有限公司。

1.3 检测指标 所有患者均于清晨空腹采集静脉血 4 mL,置于真空采血管中,离心(3 000 r/min,10 min),收集上层血清,放置于-80℃冰箱中待用。使用 ELISA 试剂盒检测患者血清中 IL-1 β 、IL-6 和 CRP 水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS25.0 统计学软件对数据进行分析。计数资料采用例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;采用 Pearson 相关分析 IL-1 β 、IL-6 和 CRP 与 HAMD-17 评分的相关性,影响骨折后抑郁的多因素分析采用 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果



(A)血清 IL-1 β 与 HAMD-17 评分的相关性;(B)血清 IL-6 与 HAMD-17 评分的相关性;(C)血清 CRP 与 HAMD-17 评分的相关性

图 1 IL-1 β 、IL-6 及 CRP 水平与 HAMD-17 评分的相关性分析

表 2 两组危险因素比较(n)				
项目	非抑郁组 (n=156)	抑郁组 (n=68)	χ^2	P
是否患糖尿病			0.039	0.843
是	75	31		
否	81	37		
吸烟史			0.203	0.652
是	64	25		
否	92	43		
是否饮酒			3.419	0.064
是	88	48		
否	68	20		
是否患高脂血症			0.561	0.454
是	75	29		
否	81	39		
是否患高血压			0.218	0.640
是	81	33		
否	75	35		
与家庭成员关系是否和睦			4.882	0.027*
是	88	49		

2.1 危险因素比较 两组患者是否吸烟、是否患糖尿病、是否患高脂血症和是否患高血压与患者出现股骨颈骨折后抑郁间差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者是否饮酒、与家庭成员之间是否和睦、是否与亲人同住与患者出现股骨颈骨折后抑郁间差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 两组血清 IL-1 β 、IL-6 和 CRP 水平比较 抑郁组血清 IL-1 β 、IL-6、CRP 水平高于非抑郁组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.3 IL-1 β 、IL-6 及 CRP 水平与 HAMD-17 评分的相关性分析 IL-1 β 水平与 HAMD-17 评分呈正相关($r = 0.201, P = 0.003$),见图 1A; IL-6 水平与 HAMD-17 评分呈正相关($r = 0.222, P = 0.001$),见图 1B; CRP 水平与 HAMD-17 评分呈正相关($r = 0.180, P = 0.007$),见图 1C。

续表 2 两组危险因素比较(n)				
项目	非抑郁组 (n=156)	抑郁组 (n=68)	χ^2	P
否	68	19		
是否与亲人同住			6.140	0.013*
是	101	32		
否	55	36		

注:与非抑郁组相比,* $P < 0.05$ 。

表 3 两组血清 IL-1 β 、IL-6 和 CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)				
组别	n	IL-1 β	IL-6	CRP
非抑郁组	156	9.89 $\pm$ 2.70	28.70 $\pm$ 5.74	7.22 $\pm$ 2.71
抑郁组	68	11.27 $\pm$ 4.13*	31.09 $\pm$ 6.04*	8.17 $\pm$ 2.32*
t		2.968	2.820	2.516
P		0.003	0.005	0.012

注:与非抑郁组相比,* $P < 0.05$ 。

2.4 影响股骨颈骨折后抑郁的多因素分析 将经过单因素分析结果显示差异有统计学意义的变量纳入回归方程,得出以下结论:与家庭成员之间的关系不

和睦、未与家人同住、饮酒、较高 IL-1 β 、IL-6 和 CRP 水平是股骨颈骨折后抑郁的危险因素($P<0.05$)。其中,IL-1 β 、IL-6 和 CRP 分别每升高一个单位,患者发

生股骨颈骨折后抑郁的风险分别增加 1.242、1.117、1.214 倍。见表 4。

表 4 影响股骨颈骨折后抑郁的多因素分析

因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
饮酒	2.740	1.024	7.166	0.007	15.487	2.083~115.139
与家庭成员的关系不和睦	-3.988	0.804	24.628	0.000	0.019	0.004~0.090
未与家人同住	1.797	0.793	5.136	0.023	6.030	1.275~28.524
较高 IL-1 β 水平	0.217	0.061	12.612	0.000	1.242	1.102~1.400
较高 IL-6 水平	0.110	0.035	9.996	0.002	1.117	1.043~1.196
较高 CRP 水平	0.194	0.074	6.881	0.009	1.214	1.050~1.404
常量	-8.867	1.613	30.225	0.000	0.000	—

注:—表示无数据。

3 讨 论

股骨颈骨折患者通常会出现生活质量下降和生活压力增加的情况,生活压力可能与抑郁症有关。老年人因为骨质疏松、行动不便等多种因素综合作用容易引起股骨颈骨折,骨折后需要长期卧床,这就导致了 很多老年人出现不同程度的心理问题,其中抑郁较为常见。有研究对老年髌部骨折患者的认知障碍和情绪障碍进行了分析,通过自我报告或评分评估发现,13.0%~37.6%的老年人在髌部骨折后可出现抑郁或焦虑情绪^[9]。有研究表明抑郁情绪将影响髌部骨折的预后^[10],但关于股骨颈骨折相关研究较少。

当老年人突发骨折时,患者体内发生一系列病理变化,其中炎症因子,如 IL-1 β 、IL-6 等,在外因刺激下其表达水平会发生显著变化^[11]。尽管 IL-1 β 、IL-6 被认为是经典的促炎症细胞因子,但他们的功能并不仅仅局限于炎症,还被证明在其他生理和病理功能中发挥关键作用,包括抑郁、造血和新陈代谢等^[12]。EL-LUL 等^[13]研究认为 IL-1 β 与重度抑郁症风险增加之间存在关联。MCQUAID 等^[14]认为 IL-6 在抑郁症的发病机理中起基础作用。KOVACS 等^[15]发现抑郁患者血浆 IL-6 水平升高。HAAPAKOSKI 等^[16]发现患有严重抑郁症的患者 IL-6 和 CRP 的平均水平更高,CRP 水平与严重抑郁之间存在显著相关性。IL-6 由巨噬细胞、T 淋巴细胞、内皮细胞、平滑肌细胞和脂肪细胞产生,IL-6 可通过调节下丘脑-垂体-肾上腺轴刺激促肾上腺皮质激素释放激素、促肾上腺皮质激素和皮质醇分泌。IL-1 β 和 IL-6 也可发生协同作用并协同诱导全身免疫反应,导致患有抑郁症的患者出现心理神经免疫学变化^[17]。IL-6 还可诱导产生 吲哚胺 2,3-双加氧酶,导致色氨酸减少和色氨酸分解代谢产物的产生,这都与抑郁症状相关^[18]。CRP 是肝源性急性期蛋白,健康人体内水平较低,炎症或应激状态下,其水平在巨噬细胞和 T 细胞分泌 IL-6 后增加,且与

机体损伤程度呈正相关。有研究报道称患者抑郁与 CRP 水平呈正相关,有本文研究结果相似^[7,19]。

在本研究中发现,IL-1 β 、IL-6、CRP 水平是股骨颈骨折后抑郁的高危因素,并且二者的水平与 HAMD 评分呈正相关。但也有研究表明 IL-1 β 水平与严重抑郁之间不存在相关性^[16]。基于临床和社区的样本的连续性表明,抑郁症与这些炎症标志物之间存在剂量-反应关系^[5,20],炎症因子也可能是临床老年股骨颈骨折患者抑郁症的一个治疗靶点。未来还需要大样本临床资料的进一步验证。

4 结 论

综上所述,股骨颈骨折后抑郁患者体内血清中 IL-1 β 、IL-6 和 CRP 水平升高,它们是骨折后抑郁的危险因素,积极控制 IL-1 β 、IL-6 和 CRP 水平对于预防老年患者股骨颈骨折后抑郁具有重要意义。

参考文献

[1] FLORSCHUTZ A V, LANGFORD J R, HAIDUKEW-YCH G J, et al. Femoral neck fractures: current management[J]. J Orthop Trauma, 2015, 29(3): 121-129.

[2] XU D F, BI F G, MA C Y, et al. A systematic review of undisplaced femoral neck fracture treatments for patients over 65 years of age, with a focus on union rates and avascular necrosis[J]. J Orthop Surg Res, 2017, 12(1): 28-30.

[3] ALEXIOU K I, ROUSHIAS A, VARITIMIDIS S E, et al. Quality of life and psychological consequences in elderly patients after a hip fracture: a review[J]. Clin Interv Aging, 2018, 13: 143-150.

[4] PHILLIPS A C, UPTON J, DUGGAL N A, et al. Depression following hip fracture is associated with increased physical frailty in older adults: the role of the cortisol: dehydroepiandrosterone sulphate ratio[J]. BMC Geriatr, 2013, 13: 60-66.

[5] MAES M, ANDERSON G, KUBERA M, et al. Targeting

- 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)