

# 云南省丽江地区纳西族妇女宫颈感染高危型人乳头瘤病毒调查

元晶 李丽 郭燕 王耀华 张艳梅 和作珍 杨秋鸿

**【摘要】** 目的 探讨云南省丽江地区纳西族妇女宫颈感染高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)的现状 & 高危因素。分析 HR-HPV 与宫颈浸润癌(SCC)及宫颈上皮内瘤变(CIN)发生发展的关系,为本地区宫颈癌的防治提供依据。**方法** 选择 2009 年 4 月至 2012 年 2 月于本院妇科门诊就诊并接受妇科普查的 6528 例长期居住在丽江纳西族聚居地有性生活史的女性为研究对象。对其采用第二代杂交捕获(HC2)方法定量检测宫颈 HR-HPV DNA 载量。HR-HPV DNA 载量判断标准:样本的相对光单位(RLU)与阳性对照临界值(CO)之比。根据 RLU/CO 值,将本组受试对象分为 HR-HPV 阴性组(RLU/CO<1.00)、低度载量组(RLU/CO 为 1.00~9.99)、中度载量组(RLU/CO 为 10.00~99.99)、高度载量组(RLU/CO≥100.00)。采用非条件多因素 logistic 回归法分析 HR-HPV DNA 载量与宫颈病变类型的关系(本研究遵循的程序符合本院人体试验委员会所制定的伦理学标准,得到该委员会批准,并与受试对象签署临床研究知情同意书)。**结果** 本组 6528 例受试者的 HR-HPV 感染阳性率为 12.55%(819/6528)。根据本组 1680 例宫颈疾病患者(纳西族妇女为 1173 例,非纳西族为 507 例)的组织病理学检查结果:慢性炎症组为 500 例,宫颈上皮内瘤变(cervical intra-epithelial neoplasia,CIN) I 组为 607 例,CIN II 组为 435 例,CIN III 组为 112 例,宫颈浸润癌(squamous cervical cancer,SCC)组为 26 例。其中,纳西族妇女分别占 61.80%(309/500),79.08%(480/607),65.29%(284/435),74.11%(83/112)与 65.38%(17/26)。纳西族妇女与其他民族妇女的 HR-HPV 阳性率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。不同年龄受试者的 HR-HPV 感染率比较,差异有统计学意义( $\chi^2=109.21, P<0.05$ )。首次性生活年龄越小,HR-HPV 感染率越高( $\chi^2=14.79, P<0.05$ );孕、产次增多及 2 个以上性伴侣者,HR-HPV 感染率亦随之增加,且差异有统计学意义( $\chi^2=54.65, 316.97; P<0.05$ )。文化程度与 HR-HPV 感染率无相关性( $P>0.05$ )。随着宫颈病变程度增加,HR-HPV DNA 高度载量所占比例增加,二者呈正相关关系( $r=0.425, P<0.05$ ),慢性炎症组、CIN I 组~CIN III 组及 SCC 组分别为 1.00%(5/500),3.62%(22/607),9.89%(43/435),49.11%(55/112)及 65.38%(17/26)。**结论** 受试者年轻、首次性生活年龄<18 岁,孕、产次多及多个性伴侣是 HR-HPV 感染的高危因素。宫颈 HR-HPV 感染及其载量,是影响宫颈病变及发展的重要因素。

**【关键词】** 高危型人乳头瘤病毒; 杂交捕获法; 病毒载量; 宫颈上皮内瘤变

**Study on High-Risk Human Papillomavirus Infection in Naxi Women of Lijiang, Yunnan Province** QI Jing, LI Li, GUO Yan, WANG Yao-hua, ZHANG Yan-mei, HE Zuo-zhen, YANG Qiu-hong. Department of Obstetric and Gynecology, Lijiang City People's Hospital, Lijiang 674100, Yunnan Province, China. (Corresponding author: QI Jing, Email: ljqqijing@163.com)

**【Abstract】 Objective** To investigate the status and risk of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection in Naxi women of Lijiang, Yunnan Province. To determine association between HR-HPV and the stage of squamous cervical cancer (SCC) and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) lesion. To provide the basis for local cervical cancer control. **Methods** From April 2009 to February 2012, a total of 6528 women who were resident in Lijiang City and had sexual experience, Outpatient gynecological census were recruited. Their HR-HPV DNA load was detected by hybrid capture 2 (HC2). HR-HPV infections of different cervical lesion stages were compared. HR-HPV DNA load was measured by the ratios of relative light units compared to cut off (RLU/CO). According to RLU/CO values, they were categorized into: Negative group (<1.00), low viral load group (1.00-9.99), medium viral load group (10.00-99.99), and high viral load group (>100.00). Association between HR-HPV and CINs were evaluated by unconditional multinomial logistic regression. The study protocol was approved by the Ethical Review Board of

Investigation in Human Being of Lijiang City People' Hospital. Informed consent was obtained from all participants. **Results** Positive for HR-HPV was 12.55% (819/6528) among 6528 tested women. There had no significance difference between infection rates of HR-HPV and ages among 6528 women ( $\chi^2 = 109.21$ ,  $P < 0.05$ ). The earlier of younger woman who had first sexual behaviors were, the higher her infection rates of HR-HPV were ( $\chi^2 = 14.79$ ,  $P < 0.05$ ). Cervical lesions diagnosis which was confirmed by histopathological findings indicated that cervical lesions were diagnosed by biopsies as chronic inflammation of the cervix ( $n=500$ ), CIN I ( $n=607$ ), CIN II ( $n=435$ ), CIN III ( $n=112$ ) 与 SCC ( $n=26$ ). Infection rates of HR-HPV were higher in women who had many times of gravidities and parities than those who had only one time. Infection rates of HR-HPV in women of sexual partners more than two were higher than those who had only one ( $\chi^2 = 54.65$ ,  $316.97$ ;  $P < 0.05$ ). HR-HPV infection rates were disconnected with the educational levels of the tested women ( $P > 0.05$ ). HR-HPV infection rates had no significance difference between the other nationalities and local Naxi women ( $P > 0.05$ ). The percentage of high HR-HPV DNA load increased with the severity of cervical lesions [1.00% (5/500) in chronic inflammation of the cervix group, 3.62% (22/607) in CIN I group, 9.89% (43/435) in CIN II group, 49.11% (55/112) in CIN III group, 65.38% (17/26) in SCC group], that is, cervical lesions had a positive correlation with the percentage of high HR-HPV DNA load ( $r=0.425$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusions** Young age, first sexual behavior before 18 years old, many times of gravidities, parities and sexual partners more than two were high-risk factors of HR-HPV infection. Cervical lesions were highly influenced by HR-HPV infection and HR-HPV DNA load.

**【Key words】** high-risk human papillomavirus; hybrid capture; viral load; cervical intraepithelial neoplasia

世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 与国际癌症研究署 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 明确高危型人乳头瘤病毒 (high risk human papillomavirus, HR-HPV) 持续感染, 是导致宫颈癌及其癌前病变的必要因素<sup>[1]</sup>。WHO 正式确认 13 种 HR-HPV 亚型: HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -68 可引起宫颈癌。本研究对云南丽江纳西族地区妇女采用二代杂交捕获 (hybrid capture 2, HC2) 实验, 对该 13 种 HR-HPV 进行检测, 并与组织病理学诊断结果对照, 确定导致纳西族地区妇女宫颈癌的高危因素, 旨在探讨该地区 HR-HPV 感染与宫颈癌及其癌前病变的关系。现将研究结果, 报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象及分组

选择 2009 年 4 月至 2012 年 2 月于本院妇科门诊就诊并接受常规 HR-HPV 筛查, 居住在丽江纳西族地区超过 3 年, 完成《人口学资料及生活行为资料问卷》(包括受试者年龄、初次性生活年龄、性伴侣个数、孕次、产次、分娩方式、文化程度、经济状况、是否吸烟与嗜酒) 调查的有性生活史女性共计 6528 例为研究对象。其年龄为 15~81 岁, 平均为 (37.21 ± 5.36) 岁。入选标准: 受试者子宫完整存在, 无急性生殖道炎症, 无子宫全切术史、化疗史及盆腔放射史 (本研究遵循的程序符合本院人体试验委员会所制定的伦理学标

准, 得到该委员会批准, 并与受试对象签署临床研究知情同意书)。

### 1.2 方法

本组 6528 例受试者均接受 HR-HPV 筛查, 并同时接受宫颈细胞学检查。对接受阴道镜检查的受试者, 进行组织病理学活检, 并以组织病理学检查结果为金标准。

**1.2.1 检测方法** 采用 HC2 实验 (Digene 公司, 美国) 利用基因杂交, 化学发光, 信号放大的原理, 在分子水平同时检测 WHO 确认的 13 种 HR-HPV DNA 载量。该诊断的阳性判断标准为: HPV-DNA DNA 载量  $\geq 1.0$  pg/mL。

**1.2.2 样本采集方法** 采用专用采样器采集受试者宫颈(管)脱落细胞。受试者应于采样前 3 d 停止性生活、阴道内用药或冲洗。样本检测前置于 4℃ 条件保存不得超过 3 周。从事本次采样的人员均经统一培训合格。

**1.2.3 检测步骤** 对样本的检测步骤如下。①变性溶解细胞: 使 DNA 双链被释放并分解为可杂交 HPV DNA 单链。②杂交: RNA 探针与 DNA 单链结合为 RNA-DNA 复合物。③捕获: 特异性抗体将 RNA-DNA 复合物捕获在微孔板上。④杂交检测: 偶联有碱性磷酸酶的二抗与 RNA-DNA 复合物结合。⑤产生发光信号: 加入碱性磷酸酶底物产生化学发光信号。

**1.2.4 结果判读及分组** 对样本产生的光采用 DML2000 微孔板判读器测量, 表达为相对光单位

(relative light unit, *RLU*)。RLU 与专用试剂盒中 HR-HPV DNA 阳性对照临界值(cutoff, *CO*)的比值 *RLU/CO*, 表示宫颈组织细胞 HR-HPV DNA 载量, 若样本 *RLU/CO* ≥ 1.0, 相当于标本中检出 HR-HPV DNA 载量 ≥ 1.0 pg/mL, 则诊断为 HR-HPV 检测结果呈阳性; 若 < 1.0, 则诊断为呈阴性。根据 HR-HPV 的 *RLU/CO* 值, 将本组检测对象分为 HR-HPV 阴性组 (< 1.00)、低度载量组 (1.00 ~ 9.99)、中度载量组 (10.00 ~ 99.99)、高度载量组 (≥ 100.00)。

**1.2.5 阴道镜及组织病理学诊断** 对经筛查 HR-HPV 呈阳性的受试者, 需进一步采用 SLC-2000 电子阴道镜(深圳金科威公司)检查, 并取组织进行病理学活检, 确定宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)级别。从事本次阴道镜检查医师均经统一培训合格, 病理组织诊断由病理科副主任医师负责完成。

**1.3 统计学方法**

本研究数据采用 SPSS 17.0 统计学软件包进行统计学处理, 计数资料采用  $\chi^2$  检验。采用非条件多项式 logistic 回归方法对 HR-HPV DNA 载量与 CIN 级别的关系进行统计学分析, 计算危险度比值比(*OR*)。以 *P* < 0.005 示差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 HR-HPV 感染的相关因素**

本组 6528 例受试者中, 25 ~ 55 岁受试者占 94.71% (6183/6528), 受教育程度高中及以上为 42.77% (2792/6528)。本组 6528 受试者中, 纳西族妇女为 4981 例 (76.30%, 4981/6528), HR-HPV 呈阳性为 643 例 (12.91%, 643/4981); 其他民族分别为 1547 例 (23.70%, 1547/6528) 与 176 例 (11.38%, 176/1547)。根据本组 1680 例宫颈疾病患者(纳西族妇女为 1173 例, 非纳西族为 507 例)的组织病理学检查结果: 慢性炎症组为 500 例, CIN I 组为 607 例, CIN II 组为 435 例, CIN III 组为 112 例, 宫颈浸润癌(squamous cervical cancer, SCC)组为 26 例。其中, 纳西族妇女分别占 61.80% (309/500), 79.08% (480/607), 65.29% (284/435), 74.11% (83/112) 与 65.38% (17/26)。纳西族妇女与其他民族妇女的 HR-HPV 阳性率比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。本组 6528 受试者中, HR-HPV 感染率与年龄、首次性生活年龄、孕产次、性伴侣数及文化程度的关系(表 1)。

**2.2 宫颈疾病与 HR-HPV 感染的关系**

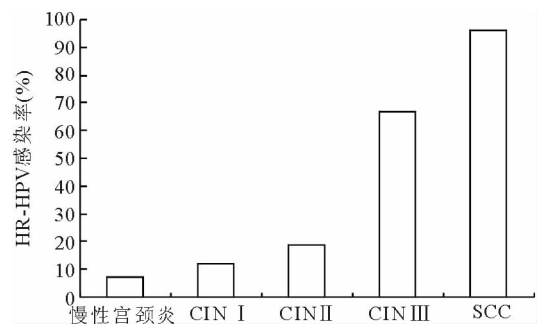
本组接受组织病理学检查, 并且临床资料完整的

**表 1** HR-HPV 感染率与年龄, 首次性生活年龄, 孕、产次, 性伴侣数及文化程度的关系比较 [*n*(%)]

**Table 1** Comparison of HR-HPV infection rates and age, age of first sexual behavior, times of gravidity and parity, number of sexual partners and educational levels [*n*(%)]

调查指标	<i>n</i>	HR-HPV 感染率	$\chi^2$	<i>P</i>
年龄(岁)				
≤24	228	77(33.77)	109.21	<0.001
25~39	3771	488(12.94)		
40~55	2412	245(10.16)		
>55	117	9 (7.69)		
首次性生活年龄(岁)				
≤18	282	53(18.79)	14.79	<0.001
19~24	4321	555(12.84)		
≥25	1925	211(10.96)		
孕、产次(次)				
0	654	55 (8.41)	54.65	<0.001
1	1817	198(10.90)		
2	2299	261(11.35)		
≥3	1758	305(17.35)		
性伴侣(位)				
≥2	133	84(63.16)	316.97	<0.001
1	6395	735(11.49)		
文化程度				
高中及以上	2792	325(11.64)	3.65	0.056
初中及以下	3736	494(13.22)		
合计	6528	819(12.55)		

1680 例宫颈疾病患者的宫颈疾病程度与 HR-HPV 感染的关系分析(表 2、图 1)显示: 慢性炎症组 HR-HPV 感染率显著低于 CIN I ~ III 组和 SCC 组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 152.26, P < 0.001$ )。CIN I ~ III 组的 HR-HPV 感染率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 178.51, P < 0.001$ ); CIN I ~ III 组与 SCC 组比较, 差异亦有统计学意义 ( $\chi^2 = 87.21, P < 0.001$ )。进一步进行 HR-HPV DNA 载量与宫颈病变程度的非条件多因素 logistic 回归分析结果(表 3)显示, 以慢性炎症组为对照, 82.56% HR-HPV 呈阴性, 病毒高度载量占 8.45%。随着 HR-HPV DNA 载量增加, *OR* 值逐渐递增, 宫颈病变级别逐渐上升。



**图 1** 不同程度宫颈疾病 HR-HPV 感染率比较  
**Figure 1** Comparison of HR-HPV infection rates of four groups according to the severity of cervical lesions



**表 2** 宫颈疾病患者的宫颈疾病程度与 HR-HPV 感染率的关系比较[n(%)]

**Table 2** Comparison of HR-HPV infection rates and the severity of cervical lesions[n(%)]

组别	n	HR-HPV 感染率
CIN I 组	607	74(12.19)
CIN II 组	435	81(18.62)
CIN III 组	112	76(67.86)
SCC 组	26	25(96.15)
慢性炎症组	500	37 (7.40)
总计	1680	293(17.44)

### 3 讨论

目前,全世界每年宫颈癌的新发病例约为  $50 \times 10^4$  例, 占所有癌症新发病例的 5%, 中国每年的宫颈癌发病人数占世界的 1/3, 每年约  $8 \times 10^4$  例患者死于宫颈癌。我国西北地区是宫颈癌好发地。丽江位于滇西北高原中部, 地处青藏高原和云贵高原连接带, 最高海拔为 5596 m, 紫外线强, 居住着 23 个民族, 以纳西族为主, 贫困人口较多。

1983 年 Durst 和 Zur-Hansen 发现 HR-HPV 与宫颈癌密切相关, 并在国际肿瘤研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)专题讨论会(1995)上达成共识, 即 HR-HPV 感染是导致宫颈癌发生的必要条件和主要病因, 防止 HPV 感染可以预防宫颈癌的发生。HPV 感染通常无症状, 人群感染率高达 20%~30%。70%~80% 妇女一生中曾感染 HPV, 但多数 HPV 感染可于短期内自动清除, 仅少数持续感染者有罹患 SCC 可能<sup>[2]</sup>。目前 HPV 主要检测方法包括: 聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR), HC2 及芯片技术等。本研究采用 HC2 作为 HPV-DNA 检测方法。该法是目前唯一经美国食品与药物管理局(food and drug administration, FDA)批准用于 30 岁以上妇女宫颈癌的初筛方法, 可弥补宫颈细胞学检查之不足<sup>[3]</sup>。组织病理学检查结果为宫颈癌的最终诊断标准的临床研究证明, HC2 HPV 检测法的阴性预测值达 99%, 对 CIN II/III 与宫颈癌的灵敏度超过 95%<sup>[4]</sup>, 可检测 13 种 HR-HPV, 包括 HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59 和 -68 型。超过 95% SCC 与

这 13 种 HR-HPV 相关<sup>[5]</sup>。HC2 HPV 检测法的缺点是不能区分具体的 HR-HPV 类型。

本研究结果显示, ①本组 HR-HPV 感染率为 12.55%。本组不同年龄受试者的 HR-HPV 感染率比较, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 109.21, P < 0.001$ ),  $\leq 24$  岁者感染率最高, 这可能与年轻女性性生活频繁有关。②首次性生活年龄越小, 孕、产次越多, 性伴侣多, 均使 HR-HPV 感染率显著增加。Velema 等<sup>[6]</sup>研究发现, 首次性生活年龄  $\leq 16$  岁者的宫颈癌发病率较首次性生活年龄  $> 20$  岁者高 2 倍多。首次性生活年龄  $< 18$  岁者, 免疫系统未被致敏, 性接触时宫颈上皮易受损而致 HPV 感染; 多次流产、分娩及多个性伴侣, 亦可致宫颈受损, 增加 HPV 感染率。但女性文化程度高、低与 HR-HPV 感染无相关性。由于本研究人群中吸烟、嗜酒妇女极少, 故未进行统计学分析。③HR-HPV 导致宫颈癌为多因素作用的结果。HR-HPV 感染及病毒载量水平与 SCC 及 CIN 程度密切相关。但 SCC 及 CIN I~III 受试者中, HR-HPV 阴性率分别为 87.80%, 81.38%, 32.14% 及 3.85%。这说明, HR-HPV 感染并非导致 SCC 及 CIN 的惟一病因, 可能存在其他致病因素或本研究检测 13 种 HR-HPV 型之外的 HPV 感染所致。本组 SCC 及 CIN I~III 受试者的 HR-HPV 感染率显著升高, 分别为 96.15%, 12.19%, 18.62% 及 67.86%, 而慢性宫颈炎患者仅为 7.40%。这与国外文献报道一致<sup>[7-8]</sup>。④非条件多因素 logistic 回归结果显示, OR 值随着感染 HR-HPV DNA 载量的增加逐渐递增(HR-HPV DNA 载量由低→中→高, CIN I~III 及 SCC 的 OR 值分别为 1.55, 1.20, 3.82; 1.17, 2.11, 11.25; 3.39, 15.83, 141.47 及 73.11, 178.08, 1574.20)。同时, OR 值随着宫颈病变级别上升而逐渐递增(CIN I → CIN II → CIN III → SCC, OR 分别为 1.55, 1.17, 3.39, 73.11; 1.20, 2.11, 15.83, 178.08; 3.82, 11.25, 141.47, 1574.20)。而且 HR-HPV DNA 载量与宫颈病变程度存在显著量效关系, 病毒载量越高, 宫颈病变程度加重的危险越大<sup>[9-11]</sup>, 但目前评价 HR-HPV DNA 载量与宫颈病变危险性的研究, 也存在不一致的结果<sup>[12-13]</sup>。

**表 3** HR-HPV DNA 载量与子宫颈病变程度的非条件多因素 logistic 回归分析

**Table 3** Unconditional multinomial logistic regression analysis of association between HR-HPV and CINs

组别	n	构成比 (%)	病毒载量						
			阴性	低度	OR(95%CI)	中度	OR(95%CI)	高度	OR(95%CI)
CIN I 组	607	36.13	533	34	1.55(0.88~ 2.76)	18	1.20 (0.58~ 2.48)	22	3.82 (1.44~ 10.17)
CIN II 组	435	25.89	354	17	1.17(0.60~ 2.28)	21	2.11 (1.04~ 4.28)	43	11.25 (4.41~ 28.69)
CIN III 组	112	6.67	36	5	3.39(1.19~ 9.59)	16	15.83 (7.07~ 35.46)	55	141.47(53.29~ 375.55)
SCC 组	26	1.55	1	3	73.11(7.26~735.91)	5	178.08(19.41~163.13)	17	1574.20(174.27~142 20.15)
慢性炎症组	500	29.76	463	19	1	13	1	5	1

## 参 考 文 献

- 1 Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, *et al.* Causal relation between human papillomavirus and cervical cancer [J]. *J Clin Pathol*, 2002, 55: 244-265.
- 2 Ho Gy, Bierman R, Beardsley L, *et al.* Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338: 423-428.
- 3 Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, *et al.* American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer [J]. *CA cancer J Clin*, 2002, 52(6): 342-362.
- 4 Lv WG, Xie X. Cervical cancer screening [J]. *China J Pract Gynecol Obstet*, 2006, 22(1): 8-9. [吕卫国, 谢幸. 宫颈癌的筛查 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2006, 22(1): 8-9.]
- 5 Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348: 518-527.
- 6 Velema JP, Ferrer A, Figueroa M, *et al.* Burning wood in the kitchen increases the risk of cervical neoplasia in HPV-infected women in Honduras [J]. *Int J Cancer*, 2002, 97(4): 536-541.
- 7 Liaw KL, Glass AG, Manos MM, *et al.* Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions [J]. *J Natl*  
元晶, 李丽, 郭燕, 等. 云南省丽江地区纳西族妇女宫颈感染高危型人乳头瘤病毒调查 [J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志: 电子版*, 2013, 9(1): 65-69.
- 8 Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2003, 16(1): 1-17.
- 9 Josefsson AM, Magnusson PK, Ylitalo N, *et al.* Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: A nested case-control study [J]. *Lancet*, 2000, 355(9222): 2189-2193.
- 10 Sun CA, Liu JF, Wu DM, *et al.* Viral load of high risk human papilloma virus in cervical squamous intraepithelial lesions [J]. *Int J Gynec Obstet*, 2002, 76: 41-47.
- 11 Moberg M, Gustavsson I, Wilander E, *et al.* High viral loads of human papilloma virus predict risk of invasive cervical carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(5): 891-894.
- 12 Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, *et al.* Viral load of human papilloma virus and risk of CIN 3 or cervical cancer [J]. *Lancet*, 2002, 360(9328): 228-229.
- 13 Sherman ME, Schiffman M, Cox JT, *et al.* Effects of age and human papilloma virus load on colposcopy triage: Data from the randomized atypical squamous cells of undetermined significance/low grade squamous intraepithelial lesion triage study (ALTS) [J]. *Natl Cancer*, 2002, 94: 102-107.

(收稿日期: 2012-09-22 修回日期: 2012-12-24)

1915  
CHINESE MEDICAL ASSOCIATION  
中华医学学会