

深圳人群人乳头瘤病毒感染亚型分布与宫颈上皮内瘤变现况横断面调查

梁凌云^{1*}, 杜 辉^{1*}, 王 纯¹, 张 薇¹, 陈 芸², 渠新风³, 杨 斌⁴, 吴 波⁵, 吴若松³, Jerome L. Belinson^{4,6}, 吴瑞芳^{1△}

(北京大学深圳医院 1. 妇产科, 2. 超声科, 深圳 518036; 3. 深圳瑞安迪妇科门诊部, 深圳 518000; 4. The Cleveland Clinic, Cleveland, OH 44195, USA; 5. 北京大学深圳医院皮肤科, 深圳 518036; 6. Preventive Oncology International, Cleveland, OH 44118, USA)

[摘 要] **目的:** 研究深圳地区人群人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染与宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)的患病情况及 HPV 亚型与病毒载量的致病性。**方法:** 以深圳市及周边农村地区 10 000 名有性生活的女性为研究对象, 以液基细胞学联合多种高危型 HPV 检测方法进行宫颈癌筛查, 对细胞学结果为意义不明的不典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cells of undetermined sign, ASC-US)及以上者或任一种 HPV 检测结果阳性者行阴道镜下宫颈活检, 病理诊断。**结果:** 研究人群平均年龄 38.9 岁, HPV 感染率 16.6%, 随年龄增长呈上升趋势。低度 CIN(CIN1) 现患率 17.0%, 55 岁以后患病率明显下降; 高度 CIN(CIN2/3) 现患率 2.6%, 45~59 岁组患病率显著较高。高危型 HPV 感染与 CIN 患病明显相关, CIN1 和 CIN2/3 的患病风险均随 HPV 病毒载量的升高而升高, 但其相关的 HPV 高危亚型不同, CIN2/3 主要为 HPV-16、-58、-31、-33 和-18 型感染, CIN1 主要为 HPV-39、-58、-59、-52 和-66 型感染。**结论:** 深圳地区的 HPV 感染率和 CIN 现患率处于较高水平; 人群 HPV 感染有随年龄递增的趋势, 45 岁以上的人群为 CIN2/3 的重点监控对象; 感染的高危型 HPV 亚型和载量均可提示 CIN2/3 患病机会的多少, 并作为临床合理干预的重要依据。

[关键词] 人乳头瘤病毒; 宫颈上皮内瘤样病变; 横断面研究

[中图分类号] R737.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2013)01-0114-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-167X.2013.01.024

Crosssectional survey of human papilloma virus subtype distribution and cervical intraepithelial neoplasia in Shenzhen

LIANG Ling-yun^{1*}, DU Hui^{1*}, WANG Chun¹, ZHANG Wei¹, CHEN Yun², QU Xin-feng³, YANG Bin⁴, WU Bo⁵, WU Ruo-song³, Jerome L. Belinson^{4,6}, WU Rui-fang^{1△}

(1. Department of Gynaecology and Obstetrics, 2. Department of Ultrasonography, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China; 3. Royal Ladies Clinic, Shenzhen 518000, China; 4. The Cleveland Clinic, Cleveland, OH 44195, USA; 5. Department of Dermatology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China; 6. Preventive Oncology International, Cleveland, OH 44118, USA)

ABSTRACT Objective: To investigate the prevalence of human papilloma virus (HPV) infection and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and pathogenicity of the HPV subtyping and virus loads in Shenzhen district. **Methods:** In the study, 10 000 sexually active women from Shenzhen city and rural areas around were screened for cervical cancer, and all the cases were examined with cytology tests and several kinds of high risk HPV (HR-HPV) tests. Those with cytology \geq atypical squamous cells of undetermined sign (ASC-US) or positive HPV results underwent colposcopy with biopsy for a pathological diagnosis. **Results:** The average age of this study population was 38.9 years. The total prevalence of HPV infection was 16.6%, with age-specific prevalence increasing with age. The morbidity rate of the low grade cervical intraepithelial neoplasia CIN1 was 17.0%, but that with those aged \geq 55 years showed a sharp drop. The morbidity rate of the high grade cervical intraepithelial neoplasia CIN2/3 was 2.6%, and was higher in the 45 to 59 years age group than in the 25 to 44 years age group. HR-HPV infection

基金项目: 深圳市科技局国际合作项目(GJ 200807240026A)资助 Supported by the International Cooperation Project of Shenzhen Science and Technology Bureau (GJ 200807240026A)

△ Corresponding author's e-mail, wurf100@126.com

* These authors contributed to this work equally

网络出版时间:2013-1-9 10:12:33 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20130109.1012.004.html>

was an obvious relevant factor of CIN1 and CIN2/3, and the *OR* values increased as the virus loads increased, but they had different relevant HPV subtypes. We found that HPV-16, -58, -31, -33, -18 were the first five ones for CIN2/3 while HPV-39, -58, -59, -52, -66 for CIN1. **Conclusion:** There is a high level of HPV infection and CIN in Shenzhen district. The prevalence of HPV infection has a trend to increase with age, and the people aged 45 years and more are key objects for CIN2/3 screening, with the virus load and subtyping of HR-HPV infection as indicative factors.

KEY WORDS Human papillomavirus; Cervical intraepithelial neoplasia; Cross-sectional studies

宫颈癌是发展中国家最常见的妇科肿瘤之一,我国每年有3万例女性死于宫颈癌,并有10万例/年的新发病例^[1],近年来的数据显示宫颈癌发病有年轻化趋势。高危型人乳头瘤病毒感染(high risk human papilloma virus, HR-HPV)是宫颈癌发生的病因,从感染HPV到宫颈癌的发生,要经历很长的宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)阶段,后者的转归决定了是否发生宫颈癌。深圳是中国南方沿海一个新兴的移民城市,人群年轻化、文化多元化,本文的报道基于万例人群的深圳宫颈癌筛查项目(The Shenzhen Cervical Cancer Screening Trail II, SHENCCAST II)^[2]的HPV感染和宫颈癌患病情况。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2009年4月至2010年4月,北京大学深圳医院、美国克里夫兰医学中心和国际防癌组织(The Preventive Oncology International, POI)在深圳市及周边农村地区,通过媒体宣传、基层政府或当地医院组织,整群抽样募集了10 000名符合条件的女性参加了宫颈癌筛查,入选条件为:25~59岁,有性生活,非孕期,至少3年没做过宫颈癌筛查,无子宫切除和子宫放疗史。被筛查人群依据筛查地点分为深圳经济特区内组、深圳经济特区外组(设两个筛查点,一个在龙岗区城乡交界处的坑梓街道,另一个设在宝安区)、农村组(筛查地点为河源市紫金县的凤安镇、龙窝镇、乌石镇及和平县的阳明镇)。

1.2 宫颈细胞标本的采集和检测

采用宫颈细胞自取样和直接取样两种标本采集方式^[3-4],3种HR-HPV检测方法和液基细胞学方法筛查宫颈癌。自取样方法为受检者将特制细胞刷插入阴道自己刷取宫颈阴道脱落细胞,直接取样方法为医生在阴道窥器暴露下用液基细胞学 Autocyte prep 系统专用刷刷取宫颈口鳞柱交界处细胞。自取样标本采用2种HR-HPV检测方法检测,即Cervista法和MALDI(PCR-based mass array matrix-assisted laser desorption/ionization time-off light mass spec-

trometry system, MALDI-TOF-MS)法;直接取样标本先行液基细胞学(ThinPrep® Cytology Test, TCT)制片,剩余标本采用3种HR-HPV检测方法检测,即HC II(Hybrid Capture II)法、Cervista法和MALDI法。每位被筛查者可获得5个HPV检测结果和1个细胞学检测结果。

细胞学阅片采用ThinPrepI2 Imager自动阅片系统^[5],并按2001年TBS(The 2001 Bethesda System)分级进行诊断,本研究以意义不明的不典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cells of undetermined sign, ASC-US)为异常临界。3种HR-HPV检测方法具体为:(1)HC II法:2003年经美国FDA批准用于临床,该法半定量检测13种HR-HPV,即HPV-16、-18、-31、-33、-35、-39、-45、-51、-52、-56、-58、-59和-68,阳性判定标准为相对光单位与阳性标准品的阈值比值(related light unit/cutoff, RLU/CO)≥1.0;(2)Cervista法:系恒温酶切HPV检测技术,2009年通过美国FDA批准用于临床,其定性检测14种HR-HPV(除HC II法检测的13种高危型别外,还增加了HPV-66亚型);(3)MALDI法:系质谱飞行HPV检测技术,该法检测由深圳华大基因研究院(Beijing Genomics Institute, Shenzhen)完成^[6],分型别检测14种HR-HPV(与Cervista法检测的14种亚型相同)。

1.3 宫颈组织活检和病理诊断

对宫颈细胞学结果为ASC-US及以上者或任一种HPV结果阳性者,均行阴道镜下POI方案^[7],宫颈多点微活检并宫颈管搔刮取宫颈内膜组织(endocervical curettage, ECC)。具体实施方法为:凡经醋酸试验和碘试验发现病变者,均在病变处取活检(病灶处定点活检),然后再对宫颈4个象限未发现病变的鳞柱交界处取活检(随机活检),所有受检者均行ECC。对每位被筛查者至少取5份活检标本,病理诊断。宫颈组织活检诊断结果分为正常或炎症、CIN1、CIN2、CIN3和宫颈癌,CIN1为低度CIN,CIN2和CIN3(CIN2/3)为高度CIN,即宫颈癌前病变。

1.4 统计学分析

数据处理和统计学分析采用 SPSS 17.0 软件,对计数资料采用卡方检验 ($\alpha = 0.05$),相关因素分析采用二分类非条件 Logistic 回归(后退剔除法,进入标准 0.05,剔除标准 0.10)计算相关危险度(odds ratio, OR)及其 95% 可信区间(confidence interval, CI)。

2 结果

2.1 总人群 HPV 感染和宫颈患病情况

10 000 例女性筛查结果中,8 556 例各项检测指标齐全,纳入本文分析。纳入人群平均年龄 38.9 岁;细胞学结果 ASC-US 以上者 1 031 例,占 12.1%;直接取样标本 HC II 法检测结果阳性者 1 161 例,阳性率 13.6%;Cervista 法 HPV 检测结果阳性者 950 例,阳性率 11.1%;MALDI 法 HPV 检测结果阳性者

1 021 例,阳性率 11.9%。直接取样标本 3 种 HPV 检测任一结果阳性者 1 422 例,占 16.6%。

8 556 例研究对象中,行阴道镜下活检者 2 627 例,病理诊断正常或炎症者 937 例,CIN1 者 1 457 例,现患率 17.0%,CIN2 者 92 例,CIN3 者 133 例,CIN2/3 现患率 2.6%,宫颈癌 8 例,现患率 0.94%。

2.2 各年龄组 HPV 感染率和 CIN 患病率

将 8 556 例研究对象按每 5 岁一个年龄组分为 7 组,各组的 HPV 感染和宫颈患病情况见表 1。HPV 感染随年龄增长呈上升趋势($\chi^2 = 8.137, P = 0.004$),45 岁以后明显升高,50~54 岁组达高峰为 19.6%;CIN1 现患率于 25~29 岁和 35~39 岁组出现两个高峰,分别为 18.7% 和 18.6%,55~59 岁组最低(10.7%);CIN2/3 的现患率于 45~49 岁组最高(4.0%),其次为 55~59 岁组(3.4%)。

表 1 HPV 感染与 CIN 在各年龄组的分布
Table 1 Distribution of HPV infection and CIN in different age groups

		Age (year)							
		Total	≥25	≥30	≥35	≥40	≥45	≥50	≥55
HPV infection	n	1 422	179	240	328	283	205	132	55
	%	16.6%	15.9%	15.3%	16.0%	16.3%	18.3%	19.6%	19.0%
CIN1	n	1 457	210	241	380	293	184	118	31
	%	17.0%	18.7%	15.4%	18.6%	16.9%	16.4%	17.5%	10.7%
CIN2/3	n	225	21	47	45	41	45	16	10
	%	2.6%	1.9%	3.0%	2.2%	2.4%	4.0%	2.4%	3.4%

HPV, human papilloma virus; CIN, cervical intraepithelial neoplasia.

由于本组人群 HPV 感染于 45 岁以后明显升高,故以 45 岁为界将研究人群分为 25~44 岁和 45~59 岁组,两组 HPV 感染率分别为 15.9% 和 18.8%,组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 9.463, P = 0.002$);CIN2/3 的患病率分别为 2.4% 和 3.4%,组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.476, P = 0.011$)。45~59 岁组中绝经妇女 HPV 感染率为 20.5% (118/577),未绝经者 18.2% (274/1 057),二者比较差异无统计学意义;本组绝经女性的 CIN2/3 的患病率为 2.9% (17/577),未绝经者为 3.6% (54/1 057),二者比较差异也无统计学意义。

2.3 HPV 感染与 CIN 患病的关系

HPV 阳性人群中 CIN1 现患率为 53.3%,显著高于 HPV 阴性组的 9.8% ($\chi^2 = 1 588.42, P < 0.001$);CIN2/3 现患率为 15.3%,显著高于 HPV 阴性组的 0.1% ($\chi^2 = 1 062.52, P < 0.001$)。CIN2/3 患病人群中 HPV 阳性率为 96.4%,显著高于 CIN1 患病人群中的 52.0% ($\chi^2 = 157.83, P < 0.001$)。经

单因素 Logistic 回归分析,HPV 感染与 CIN 明显相关,其中与 CIN1 的 OR 值为 15.88,95% CI 为 13.79~18.28, $P < 0.001$;与 CIN2/3 的 OR 值为 397.11,95% CI 为 194.81~809.51, $P < 0.001$ 。

2.3.1 HPV 感染载量与 CIN 患病 将 HPV 阳性者按病毒载量(RLU/CO)分为 RLU/CO ≥ 100.0、10.0 ≤ RLU/CO < 100.0 和 1.0 ≤ RLU/CO < 10.0 共 3 个等级,计为病毒高、中、低载量,RLU/CO < 1.0 者为 HPV 阴性。以活检结果正常或炎症及筛查阴性无需活检者为对照组,分别对 CIN1 和 CIN2/3 的 HPV 载量行 Logistic 回归分析,结果见表 2,各 OR 值的 P 值均 < 0.001。

2.3.2 HPV 感染亚型与 CIN 患病 HPV 阳性者中,单一亚型感染占 75.4%,混合感染占 24.6%。各亚型感染的构成比从高到低依次为:HPV-52 (21.3%)、-16 (13.4%)、-58 (12.1%)、-33 (7.1%)、-39 (6.8%)、-51 (6.7%)、-45 (4.9%)、-66 (4.8%)、-31 (4.6%)、-18 (4.1%)、-35 (4.0%)、-56 (4.0%)、

-68(2.4%)和-59(2.3%)。以活检结果正常或炎症及筛查阴性无需活检者为对照组,分别对 CIN1 和 CIN2/3 行感染 HPV 亚型因素的 Logistic 回归分析。CIN1 的相关高危亚型按相关程度从高到低依次是: HPV-39、-58、-59、-52、-66、-45、-16、-35、-51、-18、-68、-31、-33和-56, P 值均 <0.001 。CIN2/3 的相关高危亚型按

相关程度从高到低依次是: HPV-16、-58、-31、-33、-18、-52、-39、-68、-35、-51、-59、-66 和-45, P 值均 <0.05 。HPV-56 与 CIN2/3 的 OR 值显示无统计学意义,可能跟病例数过少有关,其在研究组 2 例、对照组 25 例。表 3 和表 4 中列出了与 CIN1 及 CIN2/3 关系密切的前 5 位高危 HPV 亚型,各 OR 值的 P 值均 <0.001 。

表 2 HPV 载量与 CIN 级别的关系

Table 2 Relationship between HPV load and grades of CIN

HR-HPV RLU/CO	Control ($n=6\ 866$)		CIN1 ($n=1\ 457$)		CIN2/3 ($n=225$)	
	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	n (%)	OR (95% CI)	
≥ 100.0	71 (1.0)	219 (15.0)	23.59 (17.88 - 31.11)	146 (64.9)	1 342.99 (679.01 - 2 656.27)	
$\geq 10.0, < 100.0$	98 (1.4)	160 (11.0)	12.49 (9.61 - 16.22)	55 (24.4)	366.54 (181.53 - 740.10)	
$\geq 1.0, < 10.0$	166 (2.4)	224 (15.4)	10.32 (8.34 - 12.77)	14 (6.2)	55.08 (24.11 - 125.81)	
< 1.0	6 531 (95.1)	854 (58.6)	1	10 (4.4)	1	

Dichotomous unconditional Logistic regression, the P values of OR values in table were <0.001 . HR-HPV, high risk human papilloma virus; RLU/CO, related light unit/cutoff; CIN, cervical intraepithelial neoplasia.

表 3 HPV 高危亚型与 CIN1 的关系

Table 3 Relationship between different HR-HPV subtypes and CIN1

HR-HPV	Control ($n=6\ 866$)		CIN1 ($n=1\ 457$)	
	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	
HPV-39	21 (24.1)	66 (75.9)	15.47(9.43 - 25.36)	
HPV-58	31 (26.7)	85 (73.3)	13.66(9.02 - 20.69)	
HPV-59	8 (26.7)	22 (73.3)	13.14(5.84 - 29.58)	
HPV-52	78 (31.7)	168 (68.3)	11.34(8.62 - 14.93)	
HPV-66	20 (31.3)	44 (68.8)	10.66 (6.26 - 18.14)	

Dichotomous unconditional Logistic regression, the P values of OR values in table were <0.001 . HR-HPV, high risk human papilloma virus; CIN, cervical intraepithelial neoplasia.

表 4 HPV 高危亚型与 CIN2/3 的关系

Table 4 Relationship between different HR-HPV subtypes and CIN2/3

HR-HPV	Control ($n=6\ 866$)		CIN2/3 ($n=225$)	
	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	
HPV-16	35 (30.7)	79 (69.3)	105.61(68.67 - 162.41)	
HPV-58	31 (36.5)	54 (63.5)	69.63(43.65 - 111.07)	
HPV-31	18 (46.2)	21 (53.8)	39.16(20.55 - 74.63)	
HPV-33	31 (50.0)	31 (50.0)	35.23(20.99 - 59.14)	
HPV-18	16 (48.5)	17 (51.5)	34.99(17.44 - 70.22)	

Dichotomous unconditional Logistic regression, the P values of OR values in table were <0.001 . HR-HPV, high risk human papilloma virus; CIN, cervical intraepithelial neoplasia.

3 讨论

本研究中 25 ~ 59 岁年龄段人群高危型 HPV 感染率为 16.6%。单独 HC II 法检测 HPV 阳性率为 13.6%, 高于我国其他城市 HPV 感染情况。北京 25 ~ 54 岁人群的高危型 HPV 感染率为 9.89%^[8], 上海 16 ~ 54 岁人群高危型 HPV 感染率为 11.89%^[9], 沈阳 15 ~ 59 岁人群高危 HPV 感染率为 11.9%^[10]。本次调查 CIN2/3 现患率为 2.6%, 高于北京的 1.2%^[11] 和此前深圳市特区内某社区调查的 1.3%^[12]。这与本研究纳入了深圳周边部分农村地区的女性有一定关系。

对于人群年龄别 HPV 感染的分布趋势, 国内不同地区报道不一。北京的抽样调查显示, 人群 HPV 感染率于 30 ~ 34 岁和 40 ~ 44 岁两个年龄段出现峰值, 45 岁后 HPV 感染率持续下降^[11]; 而深圳市的抽样调查显示, 不同年龄段 HPV 感染呈“V”字型双峰现象, 分别于 20 ~ 24 岁和 50 ~ 59 岁间出现双峰值, 30 ~ 34 岁年龄段 HPV 感染率最低^[12]。本文对 25 岁以上人群的调查结果显示, 人群 HPV 感染率随年龄呈递增趋势, 45 岁以后明显升高, 仍以 50 ~ 54 岁为高峰, 45 ~ 59 岁年龄段显著高于 25 ~ 44 岁年龄段。

本组 CIN1 的年龄分布特征为 40 岁以前, 在 25 ~ 29 岁和 35 ~ 39 岁组出现两个患病高峰, 55 ~ 59 岁组明显下降。CIN1 中的 HPV 阳性率(52.0%)显

著低于 CIN2/3 组(96.4%),说明尽管 HPV 感染与 CIN1 患病的 OR 值达 15.88,但仍有接近一半的 CIN1 发生是非 HPV 感染相关的,加之 CIN1 具有较高的自然逆转率,2 年内为 73.11%、3 年内达 84.41%^[13],故对 CIN1 的管理不应过度干预,宜以随访观察为主。

CIN2/3 为宫颈癌前病变,只有 43% 的 CIN2 和 32% 的 CIN3 可能发生逆转,因此对 CIN2/3 应采取积极的治疗措施。本研究结果显示,CIN2/3 的患病率在 45 岁前处于较低水平,45 岁后升高,45~59 岁年龄段显著高于 25~44 岁年龄段,因此,深圳地区宫颈病变的管理应以 45~59 岁人群为重点监测对象。

HPV 感染与高度 CIN 和低度 CIN 均明显相关。从 HPV 感染的载量来看,高、中、低载量 HPV 感染的构成比随 CIN 病变程度的增加而增高,HPV 载量越高,CIN2/3 的患病风险越大,这与赵方辉等^[14]分析的结果一致,提示 HPV 载量是判别和预测宫颈癌前病变高风险人群的价值指标。但有学者经长达 10 年的随访研究认为,HPV 载量对 CIN3 及以上病变的预测价值只局限于短时期内,HPV 感染的长期作用与感染后期的病毒整合关系更为密切^[15]。

Bao 等^[16]通过 Meta 分析得出亚洲宫颈癌患者的 HPV 感染优势亚型为 HPV-16、-18、-58、-33 和 -52,本研究高度 CIN 相关的前 6 位高危亚型为 HPV-16、-58、-31、-33、-18 和 -52,与文献报道基本一致。HPV-16 仍是致癌性最高的 HPV 亚型,其次为 HPV-58、-31、-33 与 -18 亚型感染。CIN1 相关的前 5 位高危亚型分别为 HPV-39、-58、-59、-52 和 -66,与 CIN2/3 组有很大差别。

总之,本研究基于大样本横断面人群调查,说明深圳的 HPV 感染率和 CIN 现患率处于较高水平,了解其不同年龄段患病状况和 HPV 亚型分布特征有利于宫颈癌预防策略的制定。感染 HPV 的亚型和病毒载量与高度 CIN 患病关系密切,可作为临床患者合理干预的重要依据。

参 考 文 献

[1] Zhao R, Zhang WY, Wu MH, et al. Human papillomavirus infec-

tion in Beijing, People's Republic of China; a population-based study [J]. Br J Cancer, 2009, 101(9): 1635-1640.

[2] Belinson JL, Wu Ruifang, Belinson SE, et al. A population-based clinical trial comparing endocervical high-risk HPV testing using hybrid capture 2 and Cervista from the SHENCCAST II Study [J]. Am J Clin Pathol, 2011, 135(5): 790-795.

[3] Belinson JL, Du H, Yang B, et al. Improved sensitivity of vaginal self-collection and high-risk human papillomavirus testing [J]. Int J Cancer, 2012, 130(8): 1855-1860.

[4] Belinson JL, Qiao YL, Pretorius RG, et al. Shanxi Province cervical cancer screening study II: self-sampling for high-risk human papillomavirus compared to direct sampling for HPV and liquid based cervical cytology [J]. Int J Gynecol Cancer, 2003, 13(6): 819-826.

[5] Yang B, Wang J, Wang C, et al. Evaluation of a real-time computer-assisted imaging system for cervical cytology in China [J]. Cancer Cytopathol, 2010, 118: 344-345.

[6] Yi X, Li JJ, Yu S, et al. A new PCR-based mass spectrometry system for high-risk HPV, part I [J]. Am J Clin Pathol, 2011, 136(6): 913-919.

[7] Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse [J]. Am J Obstet Gynecol, 2004, 191(2): 430-434.

[8] 武明辉,张沁文,张为远,等. 2007-2008 年北京地区 25~54 岁已婚妇女高危型人乳头状瘤病毒感染的流行病学调查 [J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(12): 892-897.

[9] 赵戴君,龚向真,胡争光,等. 上海市社区妇女子宫颈癌人乳头瘤病毒感染现状及危险因素研究 [J]. 现代预防医学, 2010, 37(10): 1867-1870.

[10] 张新,王纯燕,石菊芳,等. 沈阳市妇女人乳头瘤病毒感染型别分布的研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2007, 28(10): 954-957.

[11] Li CD, Wu MH, Wang JD, et al. A population-based study on the risks of cervical lesion and human papillomavirus infection among women in Beijing, People's Republic of China [J]. Cancer Epidem Biomar, 2010, 19(10): 2656-2664.

[12] 吴瑞芳,刘植华,周庆芝,等. 深圳女性生殖道人乳头瘤病毒感染与子宫颈上皮内瘤样病变患率调查及子宫颈筛查方法的评价 [J]. 中国医学科学院学报, 2010, 32(1): 90-95.

[13] 刘莹,荣晖,周艳秋,等. 轻度宫颈上皮内瘤变自然转归的前瞻性研究 [J]. 中国肿瘤, 2010, 19(6): 372-376.

[14] 赵方辉,马俊飞,乔友林,等. 人乳头状瘤病毒 DNA 载量与子宫颈病变的关系 [J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(11): 921-924.

[15] Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer [J]. Lancet, 2002, 360(9328): 228-229.

[16] Bao YP, Li N, Smith JS, et al. Human papillomavirus type distribution in women from Asia: a meta-analysis [J]. Int J Gynecol Cancer, 2008, 18(1): 71-79.

(2012-03-12 收稿)
(本 文 编 辑 : 任 英 慧)