

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.16.028

2015-2018 年重庆万州区女性 HPV 的感染状况、基因亚型及年龄分布研究 *

付英华¹ 谭清华^{2Δ} 谭晓燕³ 田雪华⁴ 查静雅¹

(1 重庆大学附属三峡医院门诊部 重庆 404000; 2 重庆大学附属三峡医院放射科 重庆 404000;

3 重庆大学附属三峡医院妇儿医院妇产科 重庆 404000; 4 重庆大学附属三峡医院妇科 重庆 404000)

摘要 目的:研究 2015-2018 年重庆万州区女性人乳头瘤病毒(HPV)的感染状况、基因亚型及年龄分布。**方法:**选取 2015 年 1 月-2018 年 12 月期间重庆万州区进行两癌筛查以及前来我院就诊的女性,共计 1203 例,采用 PCR-反向点杂交法检测 HPV 感染情况,分析各个年龄段 HPV 的感染状况、各个年龄段 HPV 感染基因亚型以及各个年龄段 HPV 单一感染和多重感染情况。**结果:**接受 HPV 检测的 1203 例女性中共有 457 例出现 HPV 感染,感染率为 37.99%,其中 <30 岁 35 例,感染率为 36.84%;30~39 岁 117 例,感染率为 37.74%;40~49 岁 120 例,感染率为 35.82%;50~59 岁 127 例,感染率为 37.46%;≥ 60 岁 57 例,感染率为 45.97%,各个年龄段之间的 HPV 的感染率比较差异有统计学意义($P<0.05$),457 例患者中共有 635 个 HPV 感染基因,其中高危型感染基因共 568 个,占感染基因的 89.45%,低危型感染基因共 67 个,占感染基因的 10.55%。单一感染人数共 333 人,占总感染人数的 72.87%,其中高危单一感染共 301 人,占总感染人数 65.86%,低危单一感染共 32 人,占总感染人数 7.00%。多重感染人数共 124 人,占总人数的 27.13%。**结论:**2015-2018 年重庆万州区女性 HPV 感染率为 37.99%,其中≥ 60 岁年龄段的女性 HPV 感染率最高,高危感染和单一感染为主要的感染类型。

关键词:重庆;万州区;人乳头瘤病毒;感染;基因亚型;年龄

中图分类号:R373;R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)16-3129-05

Study on the Infection Status, Gene Subtype and Age Distribution of Female HPV in Wanzhou District of Chongqing from 2015 to 2018*

FU Ying-hua¹, TAN Qing-hua^{2Δ}, TAN Xiao-yan³, TIAN Xue-hua⁴, ZHA Jing-ya¹

(1 Department of Outpatient, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing, 404000, China;

2 Department of Radiology, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing, 404000, China;

3 Department of Obstetrics and Gynecology, Obstetric and Gynecology Hospital of Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing, 404000, China; 4 Department of Gynecology, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing, 404000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the infection status, gene subtype and age distribution of female HPV in Wanzhou District of Chongqing area from 2015 to 2018. **Methods:** A total of 1203 women who were carried out two cancer screening in Wanzhou District of Chongqing and checked in our hospital from January 2015 to December 2018 were selected. HPV infection status were detected by PCR reverse dot blot, and the infection status of HPV in each age group, the subtype of HPV infection gene in each age group, and the HPV single infection and multiple infection in each age group were analyzed. **Results:** There were 457 cases of HPV infection in 1203 women who were tested by HPV, and the infection rate was 37.99%. Among them, less than 30 years old were 35 cases, and the infection rate was 36.84%, from 30 to 39 years old were 117 cases, the infection rate was 37.74%, from 40 to 49 years old were 120 cases, the infection rate was 35.82%, from 50 to 59 years old were 127 cases, the infection rate was 37.46%, greater than or equal to 60 years old were 57 cases, the infection rate was 45.97%. There was a significant difference in the infection rate of HPV between different ages ($P<0.05$). There were 635 HPV infection genes in 457 patients, there were 568 high-risk infection genes, accounting for 89.45% of the infection genes, and 67 low-risk infection genes, accounting for 10.55% of the infection genes. The number of single infection was 333 people, accounting for 72.87% of the total infection. Among them, there were 301 people with high-risk single infection, accounting for 65.86% of the total infection, and there were 32 people with low-risk single infection, accounting for 7.00% of the total infection, the number of multiple infections was 124 people, accounting for 27.13% of the total infection. **Conclusion:** The infection rate of HPV infection in women in Wanzhou District of Chongqing from 2015 to 2018 was 37.99%, and the highest rate of HPV infection is in women with age ≥ 60 years old, high-risk infection and single infection are the main types of infection.

* 基金项目:重庆市卫生计生委基金项目(ZY201601037)

作者简介:付英华(1973-),女,本科,主治医师,研究方向:妇科疾病防治,E-mail: sxuina@163.com

Δ 通讯作者:谭清华(1971-),女,大专,副主任医师,研究方向:CT、MRI 临床诊断,E-mail: 285105367@qq.com

(收稿日期:2019-11-22 接受日期:2019-12-18)

Key words: Chongqing; Wanzhou District; Human papillomavirus; Infection; Gene subtype; Age

Chinese Library Classification(CLC): R373; R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)16-3129-05

前言

人乳头瘤病毒(Human Papillomavirus, HPV)属乳头多瘤空泡病毒科乳头瘤病毒属,是一类感染人类皮肤角质形成细胞和黏膜鳞状上皮细胞的小 DNA 病毒,在人群中的感染率较高,主要通过性传播、密切接触、医源性感染、母婴传播等途径感染^[1,2]。目前已经有研究证明高危型 HPV 感染是宫颈癌和宫颈上皮内瘤变的高危因素^[3,4],探究地域的 HPV 感染状况对预防和筛查宫颈癌和宫颈上皮内瘤变具有重要的意义。目前 HPV 已分离出 130 多种,不同的类型将引起不同的临床表现,如 HPV6、11、13、32、34 等黏膜低危型可引发生殖器^[5]、肛门^[6]感染,HPV16、18、30、31 等黏膜高危型可引发宫颈癌^[7]、直肠癌^[8]、口腔癌^[9]等感染。HPV 感染存在明显的地域性和种族特异性^[10],此外,有研究证明^[11],不同年龄段的 HPV 感染率存在一定的差异,提示年龄因素与 HPV 感染密切相关。重庆位于我国的中西部,人口密集,有研究表明在 2012-2015 年重庆地区 HPV 感染率达 28.61%^[12],该地区 HPV 感染情况不容乐观。本研究采用 PCR-反向点杂交法检测 2015 年 1 月-2018 年 12 月重庆万州区女性 HPV 的感染状况,并分析感染患者 HPV 基因亚型及年龄分布情况,以了解重庆万州区 HPV 感染情况,为临床防治宫颈癌和宫颈上皮内瘤变提供参考,现将研究结果整理报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月-2018 年 12 月期间重庆万州区进行两癌筛查以及前来我院就诊的女性,共计 1203 例,纳入标准:①均为重庆万州区的常住人口,即在该地区居住时间在半年以上;②已婚或超过 1 年的性生活史;③年龄 18-70 岁;④对本研究知情同意。排除标准:①有宫颈锥切及子宫切除史者;②合并有全身感染或免疫性疾病者;③近 3 个月有宫颈治疗史者;④存在急性生殖道炎症者;⑤哺乳期或妊娠期妇女。1203 例女性年龄 18-68 岁,平均(41.32±7.69)岁,其中<30 岁 95 例,30~39 岁 310 例,40~49 岁 335 例,50~59 岁 339 例,≥60 岁 124 例。本研究已经我院伦理委员会审批通过。

1.2 标本的采集

所有受试者在月经后的 10-18 d 进行标本收集,告知受试者在检查前 3 d 内不要冲洗阴道,在检查前 1 d 内不要有性生活。暴露宫颈,采用医用棉签将受试者阴道及宫颈口处的分泌物拭去,将宫颈刷插入宫颈口,沿顺时针轻微转动 3-4 圈,收集到足够的脱落细胞后将宫颈刷取出,置于装细胞保存液的样本管中,折断宫颈刷刷头,拧紧盖子,标记编号,送检验科检测。

1.3 HPV 检测方法

采用 PCR-反向点杂交法检测 HPV 感染情况,对收集的宫颈脱落细胞样本液、空白对照样本(超纯水)、阴性对照样本(HPV 阴性)、阳性对照样本(HPV58 阳性)进行离心处理,以 13000 r/min 的离心速度离心 10 min,离心半径为 8 cm,将上清

液舍去,加入 50 μL 裂解液,水浴 10 min,稍微冷却后以 13000 r/min 的离心速度离心 10 min,离心半径为 8 cm,保留上清液(即为待测样本的 DNA)待测。取出 PCR 反应液管,做好标记后以 3000 r/min 的离心速度离心 3 s,离心半径为 8 cm,加入 5 μL 待测样本 DNA,将 PCR 反应管置于 PCR 扩增仪(珠海黑马医学仪器有限公司 Hema 3200)内,反应体系如下:50℃ 15 min, 95℃ 10 min, (94℃ 30s, 42℃ 90s, 72℃ 30s)共循环 35 次, 72℃ 5 min。取适量 PCR 产物,加入 5 mL A 液,水浴 10 min,置于杂交箱内,在 51℃ 下进行 1h 的杂交,加入 40 mL B 液(已预热至 51℃),进行洗膜、显色,完成后将膜条装入封口袋内,置于 4℃ 下避光保存。根据膜条上是否显示蓝色斑点可判定 HPV 阳性或 HPV 阴性,并根据显色信号的位置来判定 HPV 感染亚型。HPV 基因分型检测试剂盒由深圳亚能生物技术有限公司提供,可检测出 6 种低危型 HPV 基因(6、11、42、43、44、81)和 15 种高危型 HPV 基因(16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68)。结果可通过空白对照样本、阴性对照样本、阳性对照样本的显色情况来进行验证,若空白对照样本、阴性对照样本的膜条均无蓝色斑点,且阳性对照样本的膜条在 HPV58 显色处出现蓝色斑点即可认为实验结果可信。

1.4 统计学方法

采用 SPSS19.0 进行统计分析,以率(%)表示计数资料,进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各个年龄段 HPV 的感染状况

检测结果显示,接受 HPV 检测的 1203 例女性中共有 457 例出现 HPV 感染,感染率为 37.99%(457/1203)。其中<30 岁 35 例,感染率为 36.84%;30~39 岁 117 例,感染率为 37.74%;40~49 岁 120 例,感染率为 35.82%;50~59 岁 127 例,感染率为 37.46%;≥60 岁 57 例,感染率为 45.97%。各个年龄段之间的 HPV 的感染率相比,差异有统计学意义($\chi^2=5.241$, $P=0.021$)。

2.2 各个年龄段 HPV 感染基因亚型分析

457 例患者中共有 635 个 HPV 感染基因,其中高危型感染共 568 例,占总感染的 89.45%(568/635),低危型感染共 67 例,占总感染的 10.55%(67/635)。高危型感染中感染频次前三位分别是:① HPV16 型共 178 例,占总感染的 28.03%(178/635),占高危感染的 31.34%(178/568);② HPV58 型共 89 例,占总感染的 14.02%(89/635),占高危感染的 15.67%(89/568);③ HPV52 型共 54 例,占总感染 8.54%(54/635),占高危感染 9.51%(54/568);HPV6 型和 HPV11 型在低危型感染中并列感染频次最高,例数均为 25 例,均占总感染的 3.94%(25/635),占低危型感染的 37.31%(25/67)。详见表 1。

2.3 各个年龄段 HPV 单一感染和多重感染情况分析

单一感染人数共 333 人,占总感染人数的 72.87%(333/457),其中高危单一感染共 301 人,占总感染人数的 65.86%(301/457),低危单一感染共 32 人,占总感染人数的

7.00%(32/457)。多重感染人数共 124 人, 占总人数的 27.13% (124/457)。其中各年龄段单一感染率由高到低排序分别为 40~49 岁, 30~39 岁, <30 岁, 50~59 岁, ≥ 60 岁; 高危单一感染率由高到低排序分别为 30~39 岁, 50~59 岁, 40~49 岁, <30 岁, ≥ 60 岁; 低危单一感染率由高到低排序分别为 40~49 岁, 30~39 岁, 50~59 岁, <30 岁, ≥ 60 岁; 多重感染率由高到低排序分别为 ≥ 60 岁, 50~59 岁, <30 岁, 40~49 岁, 30~39 岁。详见表 2。

表 1 各个年龄段 HPV 感染基因亚型分析[n(%)]

Table 1 Analysis of HPV infection gene subtypes in different age groups[n(%)]

Gene subtypes	<30 years	30~39 years	40~49 years	50~59 years	≥ 60 years	Total
High-risk infection genes(n=568)						
16	32(28.07)	64(27.95)	51(30.91)	19(25.00)	12(23.53)	178(28.03)
18	6(5.26)	16(6.99)	13(7.88)	3(3.95)	3(5.88)	41(6.46)
31	6(5.26)	6(2.62)	3(1.82)	7(9.21)	3(5.88)	25(3.94)
33	3(2.63)	13(5.68)	6(3.64)	7(9.21)	3(5.88)	32(5.04)
35	3(2.63)	3(1.31)	0(0.00)	1(1.32)	0(0.00)	7(1.10)
39	6(5.26)	13(5.68)	13(7.88)	0(0.00)	0(0.00)	32(5.04)
45	3(2.63)	3(1.31)	6(3.64)	0(0.00)	3(5.88)	15(2.36)
51	0(0.00)	4(1.75)	0(0.00)	0(0.00)	4(7.84)	8(1.26)
52	6(5.26)	22(9.61)	13(7.88)	10(13.16)	3(5.88)	54(8.54)
53	3(2.63)	16(6.99)	10(6.06)	3(3.95)	0(0.00)	32(5.04)
56	3(2.63)	3(1.31)	6(3.64)	3(3.95)	0(0.00)	15(2.20)
58	15(13.16)	32(13.97)	29(17.58)	6(7.89)	7(13.73)	89(14.03)
59	3(2.63)	5(2.18)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	8(1.26)
66	3(2.63)	3(1.31)	3(1.82)	4(5.26)	0(0.00)	13(2.05)
68	6(5.26)	6(2.62)	3(1.82)	2(2.63)	2(3.92)	19(2.99)
Low-risk infection genes(n=67)						
6	6(5.26)	7(3.06)	6(3.64)	3(3.95)	3(5.88)	25(3.94)
11	3(2.63)	13(5.68)	3(1.82)	3(3.95)	3(5.88)	25(3.94)
42	2(1.75)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.96)	3(0.47)
43	2(1.75)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.96)	3(0.47)
44	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	3(5.88)	3(0.47)
81	3(2.63)	0(0.00)	0(0.00)	5(6.58)	0(0.00)	8(1.26)
Total	114(100.00)	229(100.00)	165(100.00)	76(100.00)	51(100.00)	635(100.00)

表 2 各个年龄段 HPV 单一感染和多重感染情况[n(%)]

Table 2 Single and multiple HPV infections in all age groups[n(%)]

Types of infection	<30year(n=35)	30~39year(n=117)	40~49year(n=120)	50~59year(n=127)	≥ 60year(n=57)
Single infection	26(74.29)	85(72.65)	98(81.67)	89(70.08)	35(61.40)
High-risk single infection	23(65.71)	79(67.52)	79(65.83)	86(67.72)	34(59.65)
Low-risk single infection	3(8.57)	6(5.13)	20(16.67)	3(2.36)	0(0.00)
Multiple infections	9(25.71)	32(27.35)	22(18.33)	38(29.92)	22(38.60)

3 讨论

宫颈癌是我国乃至全世界女性的常见恶性肿瘤,具有发病

率高、预后差等特点,严重威胁女性的生命健康^[13,14]。相关研究显示^[15],宫颈癌患者通常伴有高危型 HPV 感染,且高危型 HPV 持续感染是宫颈癌的主要危险因素。女性感染 HPV 非常常见,

然而大部分女性在感染后可由机体自动清除,仅有少部分呈现持续感染的态势,通常来说从感染 HPV 到引发宫颈病变需要较长的时间,诱发宫颈癌更是需要数年甚至更久^[16,17],因此调查女性 HPV 感染情况,及时作出应对措施对宫颈癌的防治具有重要的作用。

HPV 感染存在较为明显的地域性差异,如王伟的研究显示^[18],在宣城地区调查的 1184 例女性中共有 104 例 HPV 感染者,HPV 阳性感染率为 8.78%,而王一羽等人的研究结果显示^[19],陕西省延安地区调查的 3542 例女性中共有 1436 例 HPV 感染者,HPV 感染率为 40.54%,而本次研究中,接受 HPV 检测的 1203 例重庆万州区女性中共有 457 例出现 HPV 感染,感染率为 37.99%,各个年龄段之间的 HPV 的感染率比较有统计学差异,其中以 ≥ 60 岁的年龄段女性的 HPV 的感染率最高。对于 ≥ 60 岁的老年群体而言,其身体各项机能下降明显,其免疫功能和激素水平均出现了明显的变化,生殖道局部抵抗力差,因此更容易感染 HPV^[20]。此外有研究显示^[21], ≤ 25 岁的年轻女性也是 HPV 感染的高发群体,主要是因为该年龄段的女性性生活频繁,且防护保健意识较差,由于本研究 ≤ 25 岁年龄段的女性较少,故并未单独列出。本研究中,30~39 岁、40~49 岁、50~59 岁年龄段的女性 HPV 感染率相对较低,可能是因为该部分年龄段的女性身体状况良好,对病毒的抵御能力更强,同时性生活更少,防护意识较强^[22,23]。本研究结果显示,457 例患者中共有 635 个 HPV 感染基因,其中高危型感染基因共 568 个,占总感染的 89.45%,低危型感染共 67 个,占总感染的 10.55%,其中高危型感染中感染频次前三位分别是 HPV16、52、58,低危感染中感染频次前两位分别是 HPV6、11。有关报道显示^[24],HPV16、18 是最为常见的高危型 HPV 亚型,HPV16、18 两个 HPV 亚型的感染频次较高,然而本研究中 HPV18 的感染频次仅排在高危型感染中的第四位,与相关研究存在差异,这可能与地理环境或宿主的遗传因素有关^[25,26]。另外需要注意的是,本次研究中 HPV52、58 的感染率较高,应该引起重视。本研究结果还显示,单一感染人数共 333 人,占总感染人数 72.87%,多重感染人数共 124 人,占总人数的 27.13%。目前关于多重感染对宫颈癌的发生和发展的影响的观点存在较大差异,有研究认为多重感染的致病性更强^[27,28],会增加宫颈癌发生的风险,也有其他研究认为^[29,30],多重感染的 HPV 之间存在相互竞争,并不会增加宫颈癌发生的风险。因此对 HPV 多重感染者仍需要做好相应的防范措施,以预防宫颈癌的发生。

综上所述,本次研究中重庆万州区的 HPV 感染率较高,以 ≥ 60 岁的年龄段女性的 HPV 的感染率最高,在高危感染中感染频次前三位分别是 HPV16、52、58,低危感染中感染频次前两位分别是 HPV6、11,临床工作中应针对上述情况制定对应的预防和治疗措施。

参考文献(References)

- [1] Skorstengaard M, Thamsborg LH, Lynge E. Burden of HPV-caused cancers in Denmark and the potential effect of HPV-vaccination[J]. Vaccine, 2017, 35(43): 5939-5945
- [2] Morales-Campos DY, Vanderpool RC. Examining differences in HPV awareness and knowledge and HPV vaccine awareness and acceptability between U.S. Hispanic and island Puerto Rican women [J]. J Health Dispar Res Pract, 2017, 10(3): 1-18
- [3] 张婕妤, 封利颖, 芮建中, 等. 江苏妇女高危型 HPV 感染与宫颈癌及癌前病变相关性研究 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(36): 7135-7139
- [4] Ren C, Zhu Y, Yang L, et al. Diagnostic performance of HPV E6/E7 mRNA assay for detection of cervical high-grade intraepithelial neoplasia and cancer among women with ASCUS Papanicolaou smears [J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297(2): 425-432
- [5] Shanis D, Anandi P, Grant C, et al. Risks factors and timing of genital human papillomavirus (HPV) infection in female stem cell transplant survivors: a longitudinal study[J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 53(1): 78-83
- [6] Patel P, Bush T, Kojic EM, et al. Prevalence, Incidence, and Clearance of Anal High-Risk Human Papillomavirus (HPV) Infection Among HIV-Infected Men in the SUN Study [J]. J Infect Dis, 2017, 217(6): 953-963
- [7] Islam JY, Khatun F, Alam A, et al. Knowledge of cervical cancer and HPV vaccine in Bangladeshi women: a population based, cross-sectional study[J]. BMC Womens Health, 2018, 18(1): 15
- [8] Boda D, Neagu M, Constantin C, et al. HPV strain distribution in patients with genital warts in a female population sample[J]. Oncol Lett, 2016, 12(3): 1779-1782
- [9] Candotto V, Lauritano D, Nardone M, et al. HPV infection in the oral cavity: epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer[J]. Oral Implantol (Rome), 2017, 10(3): 209-220
- [10] Adenis A, Dufit V, Douine M, et al. High prevalence of HPV infection in the remote villages of French Guiana: an epidemiological study[J]. Epidemiol Infect, 2017, 145(6): 1276-1284
- [11] Hermansson RS, Olovsson M, Hoxell E, et al. HPV prevalence and HPV-related dysplasia in elderly women [J]. Plos One, 2018, 13(1): e0189300
- [12] 孙聪聪, 梁爽, 蒋鹏, 等. 重庆市女性 HPV 感染情况的流行病学调查 [J]. 重庆医学, 2016, 45(36): 5136-5138
- [13] 果海娜, 何江耀, 李良, 等. 宫颈高危型 HPV 分型检测在宫颈癌筛查中的临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(8): 1340-1343
- [14] Madzima TR, Vahabi M, Lofters A. Emerging role of HPV self-sampling in cervical cancer screening for hard-to-reach women: Focused literature review[J]. Can Fam Physician, 2017, 63(8): 597-601
- [15] Tian Y, Yuan Wu NY, Liou YL, et al. Utility of gene methylation analysis, cytological examination, and HPV-16/18 genotyping in triage of high-risk human papilloma virus-positive women [J]. Oncotarget, 2017, 8(37): 62274-62285
- [16] 吴翠霞, 张艳红, 葛小花, 等. 高危型 HPV 感染与宫颈癌前病变与宫颈癌的相关性研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(11): 2568-2570
- [17] Ahmad A, Raish M, Shahid M, et al. The synergic effect of HPV infection and epigenetic anomaly of the p16 gene in the development of cervical cancer[J]. Cancer Biomark, 2017, 19(4): 375-381
- [18] 王伟. 宣城人民医院门诊 1200 例体检妇女 HPV 感染情况及相关因素分析 [J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(5): 625-629
- [19] 王一羽, 杜娟花, 李艳菊, 等. 陕西省延安地区女性 HPV 感染及基因分型年龄分布 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(11): 729-733
- [20] Clifford GM, Tully S, Franceschi S. Carcinogenicity of Human Papil-

- lomavirus (HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis From HPV Infection to Cervical Cancer [J]. Clin Infect Dis, 2017, 64 (9): 1228-1235
- [21] Ma S, Stern JE, Feng Q, et al. Incidence and risk factors for human papillomavirus infections in young female online daters[J]. J Med Virol, 2017, 89(11): 2029-2036
- [22] Zhou HL, Zhang W, Zhang CJ, et al. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in Chinese women between 1991 and 2016: A systematic review[J]. J Infect, 2018, 76(6): 522-528
- [23] Auguste A, Gaëte S, Herrmann-Storck C, et al. Prevalence of oral HPV infection among healthy individuals and head and neck cancer cases in the French West Indies [J]. Cancer Causes Control, 2017, 28 (11): 1333-1340
- [24] 田欣欣, 姜玲波, 王睿, 等. 山东省女性 HPV6/11 和 HPV16/18 感染情况分析[J]. 中国性科学, 2017, 26(6): 76-80
- [25] Gadelha SR, Soares-Barreto DMV, Costa GB, et al. Clinical, laboratory and epidemiological aspects of HPV infection in a low-income population from South Bahia, Brazil [J]. Epidemiol Infect, 2017, 145 (16): 3398-3404
- [26] Aziz H, Iqbal H, Mahmood H, et al. Human Papillomavirus (HPV) infection in females with normal cervical cytology: Genotyping and Phylogenetic analysis among women in Punjab, Pakistan [J]. Int J Infect Dis, 2018, 66: 83-89
- [27] De Brot L, Pellegrini B, Moretti ST, et al. Infections with multiple high-risk HPV types are associated with high-grade and persistent low-grade intraepithelial lesions of the cervix [J]. Cancer Cytopathol, 2017, 125(2): 138-143
- [28] Depuydt CE, Thys S, Beert J, et al. Linear viral load increase of a single HPV-type in women with multiple HPV infections predicts progression to cervical cancer[J]. Int J Cancer, 2016, 139(9): 2021-2032
- [29] Senapati R, Nayak B, Kar SK, et al. HPV genotypes co-infections associated with cervical carcinoma: Special focus on phylogenetically related and non-vaccine targeted genotypes [J]. PLoS One, 2017, 12 (11): e0187844
- [30] Hajia M, Sohrabi A. Possible Synergistic Interactions Among Multiple HPV Genotypes in Women Suffering from Genital Neoplasia[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(3): 785-789
-
- (上接第 3116 页)
- [19] 彭锦芸, 吴李勇, 肖建宏, 等. 孟鲁司特钠片联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗支气管哮喘的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(24): 2559-2561, 2565
- [20] Parulekar AD, Kao CC, Diamant Z, et al. Targeting the interleukin-4 and interleukin-13 pathways in severe asthma: current knowledge and future needs[J]. Curr Opin Pulm Med, 2018, 24(1): 50-55
- [21] Svedberg FR, Brown SL, Krauss MZ, et al. The lung environment controls alveolar macrophage metabolism and responsiveness in type 2 inflammation[J]. Nat Immunol, 2019, 20(5): 571-580
- [22] Chambliss JM, Sur S, Tripple JW. Asthma versus chronic obstructive pulmonary disease, the Dutch versus British hypothesis, and role of interleukin-5[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2018, 18(1): 26-31
- [23] 吕社生. 辛伐他汀对支气管哮喘合并 COPD 患者外周血 IL-20 水平、Th 免疫应答和气道重塑的影响 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2018, 15(6): 103-106
- [24] Zhang J, Chen L, Zheng CH, et al. Effect of Shoutai Pills on Th1/Th2 Cytokines in Serum and Endometrium of Rats with Stimulated Ovulation[J]. Curr Med Sci, 2019, 39(2): 285-290
- [25] 吴允萍, 王彩云, 刘巍. 炎症因子在支气管哮喘急性发作患者血清中的表达及意义[J]. 临床荟萃, 2018, 33(3): 221-223, 227
- [26] Hoffman BC, Rabinovitch N. Urinary Leukotriene E4 as a Biomarker of Exposure, Susceptibility, and Risk in Asthma: An Update [J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2018, 38(4): 599-610
- [27] Chaudhury A, Gaude GS, Hattiholi J. Effects of oral montelukast on airway function in acute asthma: A randomized trial [J]. Lung India, 2017, 34(4): 349-354
- [28] Scichilone N, Braido F, Lavorini F, et al. Routine Use of Budesonide/Formoterol Fixed Dose Combination in Elderly Asthmatic Patients: Practical Considerations [J]. Drugs Aging, 2017, 34 (5): 321-330
- [29] 管锡富. 布地奈德雾化吸入联合孟鲁司特治疗小儿哮喘急性发作的疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(4): 759-761
- [30] Giri P, Gupta L, Naidu S, et al. In Vitro Drug-Drug Interaction Potential of Sulfoxide and/or Sulfone Metabolites of Albendazole, Triclabendazole, Aldicarb, Methiocarb, Montelukast and Ziprasidone[J]. Drug Metab Lett, 2018, 12(2): 101-116