

# 四川地区 HPV 亚型及多重感染与宫颈癌前病变的关系初探

冯余宽, 彭英, 朱联, 牛晓宇<sup>△</sup>

四川大学华西第二医院 妇产科(成都 610041)

**【摘要】** 目的 检测四川地区 HPV 不同亚型及多重感染在不同宫颈病变中的感染情况,评价多重感染与宫颈癌前病变[宫颈上皮内瘤变(CIN)]的关系。**方法** 回顾分析 2006 年 6 月至 2012 年 5 月在我院门诊就诊的 1 226 例宫颈病变患者(均有病理活检结果),采用 PCR-反向点杂交法检测 HPV 23 种亚型均为阳性结果,分为宫颈炎组、宫颈湿疣组、CIN I 组、CIN II 组、CIN III 组进行分层分析。**结果** ①宫颈炎组、宫颈湿疣组、CIN I 组分别与 CIN II、CIN III 组相比较,低危型 HPV 构成比增加( $P < 0.01$ ),高危型 HPV 构成比降低( $P < 0.05$ )。②宫颈湿疣组低危型 HPV 感染主要为 HPV6、HPV11,其他 4 组主要为 HPV42、HPV43。③高危型 HPV 感染前 4 位为 HPV58、HPV16、HPV52、HPV18,宫颈炎组 HPV16 型的构成比(11.0%)低于 CIN II(20.3%)和 CIN III 组(20.2%)( $P < 0.01$ ),HPV58 型的构成比(15.9%)低于 CIN II 组(21.4%)( $P < 0.05$ )。④宫颈湿疣组 HPV 多重感染率(68.8%)高于宫颈炎组(23.1%)、CIN I 组(26.1%)、CIN II 组(27.8%)、CIN III 组(27.1%),差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );而后 4 组间差异没有统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 四川地区 HPV 病毒感染有一定的地域性特点,各种宫颈病变中低危型主要为 HPV42、HPV43,高危型主要为 HPV58、HPV16、HPV52、HPV18,病毒的多重感染似乎并不是导致宫颈病变进展的重要因素。

**【关键词】** 人乳头瘤病毒 多重感染 高危亚型 宫颈癌前病变 流行病学

**Relationship of Human Papillomavirus Subtypes and Multiple Infection with Different Cervical Precancerous Diseases in Sichuan Province** FENG Yu-kuan, PENG Ying, ZHU Lian, NIU Xiao-yu<sup>△</sup>. Department of Obstetric and Gynecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

<sup>△</sup> Corresponding author, E-mail: xiaoyuniu72@163.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the relationship of human papillomavirus (HPV) subtypes and multiple infections with different cervical precancerous diseases. **Methods** Retrospective study was done to review 1 226 patients with different cervical lesions who were pathologically diagnosed and scanned for HPV 23 subtypes with positive results from June 2006 to May 2012. These patients were divided into the following groups, chronic cervicitis, cervical condyloma, cervical intraepithelium neoplasia grade I (CIN I), grade II (CIN II), grade III (CIN III). **Results** There were significant differences in the proportion of HPV low risk types and high risk types between cervicitis, condyloma, CIN I group and CIN II + III groups ( $P < 0.05$ ). HPV low risk types in condyloma group were mainly 6 and 11 subtype, while the other four groups were 42 and 43 subtype. The four most prevalence high risk types were 58, 16, 52, 18 subtype. The infection rates of HPV16 were significant different in cervicitis (11.0%), CIN II (20.3%), and CIN III (20.2%)( $P < 0.01$ ), and the infection rates of HPV58 was quite different between cervicitis (15.9%) and CIN II (21.4%)( $P < 0.05$ ). HPV multiple infection rate in condyloma (68.8%) was significant different from that of cervicitis (23.1%), CINI (26.1%), CIN II (27.8%) and CIN III (27.1%)( $P < 0.01$ ); while the rest four groups were not significantly different ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** There is a unique epidemiologic characteristic of HPV infection in Sichuan Province. The HPV low risk types were mainly 42 and 43, and high risk types were mainly 58, 16, 52, 18. It seems that HPV multiple infection is not the leading cause of progression of cervical disease.

**【Key words】** Human papillomavirus Multiple infection High risk subtype Cervical precancerous disease Epidemiology

子宫颈癌是发展中国家女性生殖系统发病率最高的恶性肿瘤。近年来,由于对宫颈病变筛查的普遍重视以及检测诊断技术的提高,宫颈癌的发病率

及死亡率呈下降趋势,但宫颈癌前病变[宫颈上皮内瘤变(CIN)]的发病不断增多<sup>[1]</sup>。众所周知,高危型人乳头瘤病毒(high risk human papillomavirus, HR-HPV)的持续感染是宫颈癌前病变及宫颈癌发生的必要条件,降低 HR-HPV 感染率、阻断宫颈癌

前病变的发展,对于减少宫颈癌的发生有着十分重要的意义<sup>[1]</sup>。对于 HPV 多重感染与宫颈癌前病变及宫颈癌发生的关系,各家研究报告结论不一<sup>[2-6]</sup>。本研究回顾分析 2006 年 6 月至 2012 年 5 月在我院妇科宫颈专科门诊就诊的来自四川省 21 个市州 1 226 例宫颈病变患者,采用亚能生物公司人乳头瘤病毒基因分型(23 型)检测试剂盒(PCR-反向点杂交法)检测 HPV 18 种高危亚型和 5 种低危亚型,旨在分析 HPV 不同亚型在不同宫颈病变中的感染情况,HPV 亚型多重感染在不同宫颈病变中的分布构成比以及多重感染与宫颈癌前病变的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

2006 年 6 月至 2012 年 5 月,选择在我院外阴宫颈病变门诊就诊,采用巴氏细胞学涂片(采用 2001 年国际癌症协会 TBS 诊断系统)检查,结果异常[不能明确意义的非典型鳞状上皮细胞(ASC-US)、高度不典型鳞状上皮细胞(ASC-H)、低级别鳞状上皮病变(LSIL)、高级别鳞状上皮病变(HSIL)],行阴道镜检查及镜下活检,或行宫颈管搔刮(ECC)、或经环状电切(LEEP)术、宫颈冷刀锥切(CKC)术后组织病理诊断的,且采用 PCR 体外扩增和 DNA 反向点杂交相结合的 DNA 芯片技术检测 HPV 阳性(包括 5 种低危型 6、11、42、43、81;18 种高危型 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82、83)的 1 226 例患者,进行回顾性分析。病理报告结果显示慢性宫颈炎 242 例、宫颈湿疣 244 例、CIN I 256 例、CIN II 248 例、CIN III 236 例。入选病例涵盖四川省 21 个州市。患者年龄 22~72 岁,平均 36.4 岁。排除患免疫系统疾病、慢性消耗性疾病及行器官移植术患者。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 宫颈细胞学检查** 由门诊医生检查患者取材涂片(检查前 3 d 内不作阴道冲洗和不放置药物,检查前 24 h 不行房事),放入盛有 95%乙醇的标本瓶内固定。送至我院阴道细胞学室行巴氏细胞染色检测,Gills 苏木素及 EA-50 由细胞学室配制。染色方法及程序按照巴氏细胞学检测程序进行。涂片封固后,按照细胞学室工作规章制度,一张涂片读片需要经过检查及审核两道程序,采用 2001 年国际癌症协会 TBS 诊断系统得出诊断报告。纳入本研究的病例,宫颈细胞学 TBS 为 ASC-US、ASC-H、非典型腺细胞(AGC)或非典型腺细胞-不能明确意义

(AGC-NOS)、LSIL、HSIL。然后行 HPV 检测和阴道镜等检查。

**1.2.2 HPV 检测** HPV 检测在我院病理科由专人负责检测,结果判定由病理科专业妇科病理医生负责进行。用亚能生物公司提供的专用宫颈脱落细胞采集保存系统采样、保存细胞标本(采样时,对患者的要求同宫颈细胞学检查),保存标本置于 2~4℃冰箱。试剂盒 1 置于-18℃以下、试剂盒 2 置于 2~8℃保存。检验步骤包括:①HPV DNA 分子的提取;②PCR 扩增;③分子杂交;④洗膜;⑤显色。最后进行结果判定。

**1.2.3 阴道镜、ECC 检查及 LEEP、CKC 术后组织病理学诊断** 上述纳入病例均进行了阴道镜检查 and/or ECC。阴道镜(型号 YZ-1,由北京四维公司提供)检查后均行宫颈多点活检,ECC 后组织送检。其中部分患者(包括 CIN II、CIN III 和部分 CIN I)行 LEEP 术或宫颈 CKC 术。按照前述检查和手术组织病理结果,分为宫颈炎组、宫颈尖锐湿疣组、CIN I 组、CIN II 组、CIN III 组。

**1.2.4 统计学方法** 组间样本率的比较采用卡方检验, $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 HPV 亚型在各宫颈病变组的分布情况

宫颈炎组:共 242 例,检测出 302 株 HPV,其中低危型 139 株,高危型 163 株。在低危型 HPV 中,HPV43 型和 HPV42 型两者占低危型 HPV 比例为 67.6%。在检出的高危型 HPV 中:共查出 16 种亚型(HPV83 型、73 型未查出),前 6 位为 HPV58 型、HPV52 型、HPV33 型、HPV16 型、HPV56 型、HPV18 型,共 117 例,所占高危型 HPV 比例为 71.8%。

宫颈尖锐湿疣组:共 244 例,检测出 443 株 HPV,其中低危型 217 株,高危型 226 株。在低危型 HPV 中(HPV81 型未查出),HPV6 型和 HPV11 型两者所占比例为 74.2%。在检出的高危型 HPV 中:共查出 14 种亚型(HPV53 型、51 型、73 型、83 型未查出),前 6 位为 HPV58 型、HPV16 型、HPV52 型、HPV68 型、HPV18 型、HPV33 型,共 203 例,所占高危型 HPV 比例为 89.8%。

CIN I 组:共 256 例,检测出 364 株 HPV,其中,低危型 158 株,高危型 206 株。在低危型 HPV 中,HPV42 型和 HPV43 型两者所占比例为 62.7%。在检出的高危型 HPV 中:共查出 16 种亚

型(HPV73 型、83 型未查出),前 6 位为 HPV58 型、HPV52 型、HPV16 型、HPV56 型、HPV18 型、HPV68 型,共 156 例,所占高危型 HPV 比例为 75.7%。

CIN II 组:共 248 例,检测出 338 株 HPV,其中,低危型 72 株,高危型 266 株。在低危型 HPV 中,HPV42 型和 HPV43 型两者所占比例为 86.1%。在检出的高危型 HPV 中:共查出 16 种亚型(HPV73 型、83 型未查出),前 6 位为 HPV58 型、HPV16 型、HPV52 型、HPV56 型、HPV33 型、HPV18 型,共 231 例,所占高危型 HPV 比例为 86.8%。

CIN III 组:共 236 例,检测出 315 株 HPV,其中低危型 63 株,高危型 252 株。在低危型 HPV 中,HPV43 型和 HPV42 型两者所占比例为 84.1%。在检出的高危型 HPV 中:共查出 16 种亚型(HPV83 型、73 型未检出),前 6 位为 HPV16 型、HPV58 型、HPV52 型、HPV33 型、HPV56 型、HPV18 型,共 220 例,所占高危型 HPV 比例为 85.9%。

由表 1 可见,不同宫颈病变组别间低危型和高危型 HPV 感染构成比差异有统计学意义( $P < 0.05$ );其中,宫颈炎组、宫颈湿疣组、CIN I 组之间相互比较,HPV 构成比差异无统计学意义( $P > 0.05$ );上述 3 组分别与 CIN II、CIN III 组比较,低危型 HPV 构成比增高( $P < 0.01$ ),高危型 HPV 构成

比降低( $P < 0.05$ );CIN II 与 CIN III 组比较,HPV 构成比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。进一步分析发现(表 2、表 3),在宫颈湿疣组中,低危型 HPV6 型和 HPV11 型的构成比高于其余宫颈病变组,HPV42 型和 HPV43 型则低于其余宫颈病变组( $P$  均  $< 0.01$ );在宫颈炎组中,高危型 HPV16 型的构成比低于 CIN II 和 CIN III 组( $P < 0.01$ ),HPV58 型的构成比低于 CIN II 组( $P < 0.05$ ),HPV31 型的构成比高于 CIN III 组( $P < 0.05$ )。

## 2.2 HPV 多重感染在各宫颈病变组的分布情况

见表 4。结果显示,宫颈湿疣组的多重感染率高于其余宫颈病变组( $P < 0.01$ ),而宫颈炎组、CIN I、CIN II 和 CIN III 组间多重感染率的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 不同宫颈病变中 HPV 感染情况[例数(%)]

Table 1 HPV infection results in different cervical diseases [case (%)]

Group	n	Virus strain	LR-HPV	HR-HPV
Cervicitis	242	302	139 (46.1)*	163 (53.9)#
Condyloma	244	443	217 (49.0)*	226 (51.0)#
CIN I	256	364	158 (43.4)*	206 (56.6)#
CIN II	248	338	72 (21.3)	266 (78.7)
CIN III	236	315	63 (20.0)	252 (80.0)
$\chi^2$			13.842	10.086
P			0.009	0.042

LR-HPV: Low risk human papillomavirus; HR-HPV: High risk human papillomavirus. \*  $P < 0.01$ , #  $P < 0.05$ , vs. CIN II and CIN III groups

表 2 HPV 亚型(低危型)在宫颈病变中的分布[例数(%)]

Table 2 Low risk HPV subtypes in different cervical diseases [case (%)]

LR-HPV type	Cervicitis (n=139)	Condyloma (n=217)	CIN I (n=158)	CIN II (n=72)	CIN III (n=63)	$\chi^2$	P
HPV6	18 (12.9)	73 (33.6)*	23 (14.6)	3 (4.2)	3 (4.8)	13.978	0.008
HPV11	15 (10.8)	88 (40.6)*	28 (17.7)	5 (7.0)	6 (9.5)	15.824	0.005
HPV42	42 (30.2)	21 (9.7)*	46 (29.1)	30 (41.7)	26 (41.3)	13.806	0.009
HPV43	52 (37.4)	24 (11.0)*	53 (33.5)	32 (44.4)	27 (42.8)	13.953	0.008
HPV81	12 (8.6)	11 (5.1)	8 (5.0)	2 (2.8)	1 (1.6)	10.921	0.032

\*  $P < 0.01$ , vs. the other groups

表 3 HPV 亚型(高危型)在宫颈病变中的分布[例数(%)]

Table 3 High risk HPV subtypes in different cervical diseases [case (%)]

HR-HPV type	Cervicitis (n=163)	Condyloma (n=226)	CIN I (n=206)	CIN II (n=266)	CIN III (n=252)	$\chi^2$	P
HPV16	18 (11.0)	43 (19.0)	31 (15.0)	54 (20.3)*	51 (20.2)*	10.602	0.008
HPV18	15 (9.2)	27 (11.9)	20 (9.7)	25 (9.4)	26 (10.3)	1.064	0.562
HPV31	8 (4.9)	1 (0.4)	3 (1.5)	12 (4.5)	7 (2.8)#	3.920	0.040
HPV33	19 (11.6)	23 (10.2)	5 (2.4)	26 (9.8)	34 (13.5)	5.024	0.084
HPV52	23 (14.1)	36 (15.9)	31 (15.0)	39 (14.7)	35 (13.9)	5.145	0.081
HPV56	16 (9.8)	6 (2.6)	23 (11.2)	30 (11.3)	30 (11.9)	5.587	0.072
HPV58	26 (15.9)	46 (20.3)	32 (15.5)	57 (21.4)#	46 (18.3)	3.936	0.044
HPV68	10 (6.1)	28 (12.4)	19 (9.2)	21 (7.9)	20 (7.9)	4.936	0.088

\*  $P < 0.01$ , #  $P < 0.05$ , vs. cervicitis group

表4 HPV多重感染在各宫颈病变组的分布〔例数(%)〕

Table 4 HPV multiple infection in different cervical diseases〔case (%)〕

Group	n	Two HPV subtypes	Three HPV subtypes	Four HPV subtypes	Total multiple infection
Cervicitis	242	52 (21.5)	4 (1.6)	—	56 (23.1)
Condyloma	244	134 (55.0)	27 (11.1)	7 (2.8)	168 (68.8)*
CIN I	256	36 (14.1)	21 (8.2)	10 (3.9)	67 (26.1)
CIN II	248	52 (21.0)	13 (5.2)	4 (1.6)	69 (27.8)
CIN III	236	51 (21.6)	11 (4.6)	2 (0.8)	64 (27.1)
$\chi^2$					7.880
P					0.005

\*  $P < 0.01$ , vs. the other groups

### 3 讨论

高危型 HPV 的持续感染是宫颈癌发生发展的决定性因素,导致 HPV 持续感染的因素尚无定论,已知增加 HPV 持续感染机会的协同因素包括吸烟、免疫系统受损、HIV 病毒感染<sup>[7]</sup>。另外,HPV 基因型是目前发现与持续感染和病变进展有关的最重要的决定性因素<sup>[5,8]</sup>。国外研究报道 HPV16 的致癌潜能最高,导致世界范围内约 55%~60% 的宫颈癌;HPV18 的致癌性次之,导致 10%~15% 的宫颈癌;其他的约 10 种亚型与剩余的宫颈癌相关<sup>[1,5,8]</sup>。2008 年亚洲地区的一项纳入了 2 844 例浸润性宫颈癌(ICC)的 Meta 分析结果显示,HPV16/18 在 ICC 的阳性比率为 66.9%<sup>[9]</sup>。那么其他类型 HPV 病毒在中国不同宫颈病变中的流行病学情况如何呢?

2008 年中国疾病预防控制中心和北京市卫生局合作,首次在我国发达城市进行大规模的 HPV 分子流行病学调查,初步结果分析,全人群的 HPV 感染率为 10.15%,其中高危型 HPV 感染率为 7.5%。分布前 3 位的亚型为 HPV16、HPV58、HPV52<sup>[10]</sup>。来自沈阳的流行病学调查显示全人群感染率为 16.6%,HPV16 最常见,占有女性的 3.4%,其次是 HPV52 (2.5%) 和 HPV58 (1.9%),多重感染占有感染者的 31.3%<sup>[11]</sup>。来自山西宫颈癌高发区的 9 683 例妇女的 HPV 检测是迄今国内规模最大的宫颈癌高发区调查,该人群 HPV 感染率为 27.5%<sup>[12]</sup>,但该报道没有对 HPV 亚型及宫颈癌前期病变进行分层分析。

本研究共纳入 1 226 例 HPV 感染的宫颈病变,而且所纳入的病例来自于四川省 21 个市州,具有较好的均衡性和代表性,能够较好的反映 HPV 亚型在各级宫颈病变中的分布情况以及 HPV 多重感染与宫颈癌前病变的关系。本研究结果显示在不同宫颈病变中低危型 HPV 病毒感染以 HPV42 和

HPV43 型为主,除了尖锐湿疣组特征性的 HPV6 和 HPV11 亚型感染。在高危型病毒感染中,宫颈炎以 HPV58 和 HPV52 型为主,宫颈湿疣以 HPV58 和 HPV16 为主,宫颈癌前期病变病毒感染以 HPV58、HPV16、HPV52 为主,这与 2008 年东部发达地区流行病学调查结果相同<sup>[10]</sup>。对于 CIN II 和 CIN III,HPV58 和 HPV16 的感染更为突出。在宫颈炎组和宫颈湿疣组中,低危型 HPV 与高危型 HPV 感染率相当;在 CIN I 组中,HPV 高危型感染率相较于低危型有所增加;对于 CIN II 和 CIN III 组,高危型增加的趋势更为明显,达到 HPV 亚型感染的近 80%,且该 2 组的高危型 HPV 感染率明显高于其余宫颈病变组。这一结果表明高危型 HPV 感染确实是重度宫颈癌前病变的主要原因。因此,对于临床中筛查到的高危型 HPV 感染要足够重视,特别是 HPV58、HPV16、HPV52 型,虽然美国癌症协会、美国阴道镜和宫颈病理学会(ASCCP)和美国临床病理学会(ASCP)在宫颈病变筛查指南中只特别强调了 HPV16 和 HPV18 型<sup>[13]</sup>,但是从中国的研究结果看来 HPV58 和 HPV52 型也应该特别注意,做好定期随访,并结合细胞学和必要时的阴道镜检查及组织活检来判断有无癌前期病变是预防宫颈癌的重要步骤。

虽然有学者报道过 HPV 多重感染和宫颈癌前病变密切相关<sup>[2-6]</sup>,但是这些研究样本量均偏小,而且没有对不同级别的宫颈癌前病变进行分层分析。本研究中 HPV 多重感染在宫颈湿疣组较为突出,可能与性传播疾病的特点相关。宫颈炎组和不同级别宫颈癌前病变组 HPV 多重感染率无明显差异,提示 HPV 多重感染可能不是宫颈病变进展的主要因素,宫颈病变的进展还是和特殊高危类型的病毒感染有着直接关系。此结果与既往文献<sup>[14,15]</sup>类似。所以在临床工作中,筛查到 HPV 感染后再做分型分析,了解有无高危的 HPV 亚型持续感染,对于后续诊治方案的确定具有重要的临床价值。

总之,四川地区 HPV 病毒感染有一定的地域性特点,各种宫颈病变中低危型主要为 HPV42、HPV43,高危型主要为 HPV58、HPV16、HPV52、HPV18,病毒的多重感染似乎并不是导致宫颈病变进展的重要因素。对于特殊高危病毒类型的关注和密切随访非常必要。

### 参 考 文 献

- 郎景和. 迎接子宫颈癌预防的全球挑战与机遇. 中华妇产科杂志, 2002;37(3):129-131. (下转第 462 页)

- 2 李 璟, 朱善安, Bin He. 医学图像分割技术. 生物医学工程学杂志, 2006; 23(4): 891-894.
- 3 翁 璇, 郑小林, 姜 海. 医学图像分割技术研究进展. 医疗卫生装备, 2007; 28(1): 37-39.
- 4 谢 颢, 王 辉, 张雪峰. 图像阈值分割技术中的部分和算法综述. 西安邮电学院学报, 2011; 16(3): 1-5.
- 5 Ortiz A, Oliver G. On the use of the overlapping area matrix for image segmentation evaluation: a survey and new performance measures. *Pattern Recogn Lett*, 2006; 27(16): 1916-1926.
- 6 Pedro C, Miguel AG, Ana M, *et al.* A method for segmentation of dental implants and crestal bone. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2013; 8(5): 711-721.
- 7 Fränzle A, Sumkauskaitė M, Hillengass J, *et al.* Fully automated shape model positioning for bone segmentation in whole-body CT scans. *Journal of Physics: Conference Series* 489: X VIII International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy (ICCR 2013), Melbourne, May 6-9, 2013, Bristol: IOP, 2014.
- 8 邱 明, 张二虎. 医学图像分割方法. 计算机工程与设计, 2005; 26(06): 1557-1559.
- 9 李 强. 医学图像分割进展. 中国医疗设备, 2010; 25(5): 121-124.
- 10 许新征, 丁世飞, 史忠植等. 图像分割的新理论和新方法. 电子学报, 2010; 38(2A): 76-82.
- 11 Zhang Y, Qu H, Wang Y. Adaptive image segmentation based on fast thresholding and image merging. *Artificial Reality and Telexistence—Workshops*, 2006. ICAT ' 06. 16th International Conference on, Hangzhou, Nov. 29-Dec. 1, 2006, Piscataway: IEEE, 2006.
- 12 张 石, 董建威, 余黎煌. 医学图像分割算法的评价方法. 中国图象图形学报, 2009; 14(9): 1872-1880.
- 13 Marine S, Stephen LB, Irene B. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med*, 2007; 48(6): 932-945.
- 14 June SK, Vivek S, Jun KL, *et al.* Automated 3-D extraction and evaluation of the inner and outer cortical surfaces using a Laplacian map and partial volume effect classification. *Neuroimage*, 2005; 27(1): 210-221.
- 15 崔 燕, 李亚明. PET 成像中部分容积效应的成因及影响因素. 中国临床医学影像杂志, 2013; 24(1): 44-46.
- 16 Aptoula E, Lefèvre S. On lexicographical ordering in multivariate mathematical morphology. *Pattern Recognit Lett*, 2008; 29(2): 109-118.
- 17 Rho JY, Hobatho MC, Ashman RB. Relations of mechanical properties to density and CT numbers in human bone. *Med Eng Phys*, 1995; 17(5): 347-355.
- 18 Wilfried S, Thomas B, Wolfgang S. Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions. *Phys Med Biol*, 2000; 45(2): 459-478.
- 19 兰永树, 黄文龙, 朱德强等. 影响 CT 值测量的因素及对策的探讨. 实用放射学杂志, 2006; 22(3): 352-355.
- 20 彭文献, 彭天舟, 夏顺仁等. X 线管电压对生物组织 CT 值影响的实验研究. 放射学实践, 2013; 28(11): 1102-1104.
- 21 张 越, 万业达, 何岸苇等. 不同管电压下周围结构对 CT 值测量影响的研究. 天津医科大学学报, 2013; 19(3): 199-202.  
(2014-07-21 收稿, 2014-11-19 修回)

编辑 余 琳

(上接第 425 页)

- 2 吕荣宇. 宫颈病变与 HPV 多重感染的关系探讨. 中国热带医学, 2007; 7(9): 1600-1601.
- 3 徐亚楠, 狄 文. HPV 检测在宫颈癌前病变中的意义. 中国妇幼保健研究, 2011; 22(3): 395-396.
- 4 刘金凤. 宫颈癌及高危型癌前病变 HPV 型别分布与多重感染. 中国妇幼保健, 2010; 25(16): 2208-2209.
- 5 Bernard E, Pons-Salort M, Favre M, *et al.* Comparing human papillomavirus prevalences in women with normal cytology or invasive cervical cancer to rank genotypes according to their oncogenic potential; a meta-analysis of observational studies. *BMC Infect Dis*, 2013; 13(1): 373.
- 6 Chen HC, Schiffman M, Lin CY, *et al.* Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2011; 103(18): 1387-1396.
- 7 Castellsague X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2008; 110(3 Suppl 2): s4-s7.
- 8 Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection; unresolved issues. *Nat Rev Cancer*, 2007; 7(1): 11-22.
- 9 Bao YP, Li N, Smith JS, *et al.* Human papillomavirus type distribution in women from Asia; a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*, 2008; 18(1): 71-79.
- 10 王晓莉, 李 颖, 周 玲等. 北京市 HPV 分子流行病学调查项目初步结果分析. 中华医学会第一次全国女性生殖道感染研究进展学术会议论文汇编, 2008.
- 11 Li LK, Dai M, Clifford GM, *et al.* Human papillomavirus infection in Shenyang City, Peoples Republic of China: a population-based study. *Br J Cancer*, 2006; 95(11): 1593-1597.
- 12 沈艳红, 陈 凤, 黄曼妮等. 我国山西省宫颈癌高发区 HPV 感染调查. 中国医学科学院学报, 2003; 25(4): 381-385.
- 13 Massad LS, Einstein MH, Huh WK, *et al.* 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol*, 2013; 121(4): 829-846.
- 14 Kovács K, Varnai AD, Bollmann M, *et al.* A 7. 5-year prospective study of longer than 18 months type-specific human papillomavirus persistence in a routine cytology-based cervical screening population of about 31, 000 women in West Germany. *Eur J Cancer Prev*, 2009; 18(4): 307-315.
- 15 Roteli-Martins CM, de Carvalho NS, Naud P, *et al.* Prevalence of human papillomavirus infection and associated risk factors in young women in Brazil, Canada, and the United States; a multicenter cross-sectional study. *Int J Gynecol Pathol*, 2011; 30(2): 173-184.  
(2014-12-19 收稿, 2015-03-15 修回)

编辑 余 琳